

## 一种吡唑酮并嘧啶类化合物、其制备方法及应用

本申请要求申请日为 2019/6/28 的中国专利申请 201910579671.0 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

### 技术领域

本发明涉及一种吡唑酮并嘧啶类化合物、其制备方法及应用。

### 背景技术

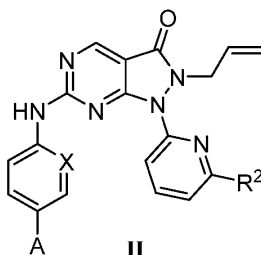
细胞周期与 DNA 损伤修复过程密切相关。细胞周期是指细胞分裂所经历的整个过程，分为细胞分裂间期（interphase）与分裂期（mitotic phase, M）两个阶段。细胞周期检验点（checkpoint）是调控细胞周期的一个关键点，主要作用是保证周期中每一事件能按时和有序完成，并且调节细胞状态与外界环境相适应。细胞主要的检验点有：1) G1/S 检验点：在哺乳动物中称作 R（restriction）点，控制细胞由静止的 G1 期进入 DNA 合成期；2) S 期检验点：DNA 复制是否完成；3) G2/M 检验点：是调节细胞进入分裂期的控制点；4) 中-后期检验点：也称纺锤体组装检验点，如果着丝点没有正确的连接到纺锤体上，就会引起细胞周期的中断。如果细胞分裂周期某些过程存在异常如 DNA 损伤，检验点会及时感应并且启动修复。P53 蛋白是调控 G1 检验点的重要蛋白，DNA 受损伤时，阻止细胞进入 S 期，激活 DNA 修复机制，对于维护细胞基因组的完整性至关重要。但由于肿瘤细胞往往存在 P53 突变，使得 G1 检验点缺陷，故在 P53 突变的细胞中细胞分裂周期调控依赖 G2/M 检验点。WEE1 激酶是一种细胞周期调节蛋白，能调控细胞周期蛋白依赖性激酶 1（cyclin-dependent kinase 1, CDK1）的磷酸化状态，从而调节 CDK1 与细胞周期蛋白 B（cyclinB）复合物的活性从而实现对细胞周期的调控，且对 DNA 损伤检查点具有重要的调节作用。WEE1 是 G2/M 期阻滞的关键基因，起着重要的监测作用，在一些癌症中过表达，抑制或下调 WEE1 激酶均能引发有丝分裂灾难，因此 WEE1 激酶抑制剂在抗癌治疗中有关键作用，目前已成为抗癌剂的研发热点。

国际专利申请 WO2019037678、WO2019028008、WO2018133829、WO2010098367、WO2010067886、WO2008115742、WO2008115738、WO2007126122、WO2007126128、WO2004007499 等公开了部分小分子 WEE1 激酶抑制剂，但目前尚未有小分子 WEE1 激酶抑制剂上市，本领域还需要开发新的抗癌活性好、安全性高的 WEE1 激酶抑制剂。

## 发明内容

本发明所要解决的技术问题是现有对 WEE1 激酶具有抑制活性的化合物结构较为单一，故而，本发明提供了一种吡唑酮并嘧啶类化合物、其制备方法及应用，该类化合物对 WEE1 激酶的抑制活性较佳。

本发明提供了一种如式 II 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体：



其中，A 为被 1 个或 2 个  $R^1$  取代的  $C_3$ - $C_{20}$  环烷基；

X 为 CH 或 N；

$R^1$  独立地为卤素、 $-OR^{1-1}$ 、 $-SR^{1-2}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{1-3}R^{1-4}$ 、 $-C(=O)R^{1-5}$ 、 $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$ 、 $=N-O-R^{1-9}$ （其中“=”是指取代了环烷基中亚甲基上的两个氢）、或、任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-8}$  取代的： $C_2$ - $C_7$  烯基、 $C_2$ - $C_8$  炔基、 $C_3$ - $C_{14}$  环烷基、 $C_3$ - $C_{14}$  杂环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$  芳基或  $C_1$ - $C_7$  杂芳基；

$R^{1-1}$  独立地为任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-1-1}$  取代的： $C_1$ - $C_7$  烷基、 $C_2$ - $C_7$  烯基、 $C_2$ - $C_7$  炔基、 $C_3$ - $C_{14}$  环烷基、 $C_3$ - $C_{14}$  杂环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$  芳基、或、 $C_1$ - $C_7$  杂芳基；

$R^{1-1-1}$  独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、 $C_1$ - $C_7$  烷基、 $C_1$ - $C_7$  烷氧基、 $C_1$ - $C_7$  烷硫基、 $C_2$ - $C_7$  烯基、 $C_2$ - $C_7$  炔基、 $C_3$ - $C_{14}$  环烷基、 $C_3$ - $C_{14}$  杂环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$  芳基、 $C_1$ - $C_7$  杂芳基、或、被 1 个或 2 个  $R^{1-1-1-1}$  取代的氨基； $R^{1-1-1-1}$  独立地为  $C_1$ - $C_7$  烷基或  $C_3$ - $C_{14}$  环烷基；

$R^{1-2}$  独立地为氢、任选被 1、2 或 3 个  $R^{1-2-1}$  取代的： $C_1$ - $C_7$  烷基、 $C_2$ - $C_7$  烯基、 $C_2$ - $C_7$  炔基、 $C_3$ - $C_{14}$  环烷基、 $C_3$ - $C_{14}$  杂环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$  芳基、或、 $C_1$ - $C_7$  杂芳基；

$R^{1-2-1}$  独立地为氢、卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、 $C_1$ - $C_7$  烷基、 $C_1$ - $C_7$  烷氧基、 $C_1$ - $C_7$  烷硫基、 $C_2$ - $C_7$  烯基、 $C_2$ - $C_7$  炔基、 $C_3$ - $C_{14}$  环烷基、 $C_3$ - $C_{14}$  杂环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$  芳基、 $C_1$ - $C_7$  杂芳基、或、被 1 个或 2 个  $R^{1-2-1-1}$  取代的氨基； $R^{1-2-1-1}$  独立地为  $C_1$ - $C_7$  烷基或  $C_3$ - $C_{14}$  环烷基；

$R^{1-3}$  和  $R^{1-4}$  独立地为氢、 $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ 、 $-C(=O)R^{1-3-2}$ 、 $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ 、 $-S(=O)_2NR^{1-3-7}R^{1-3-8}$ 、 $-C(=O)NR^{1-3-9}R^{1-3-10}$ 、或、任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-3-11}$  取代的；

C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>炔基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>芳基、或、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>杂芳基；

或者，R<sup>1-3</sup>、R<sup>1-4</sup>以及与其相连的氮原子共同形成任选被1个、2个或3个R<sup>1-3-12</sup>取代的C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基；所述的C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基中的1个或2个以上的亚甲基任选地、独立地被氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、亚乙烯基或-N(R<sup>1-3-13</sup>)-替换；R<sup>1-3-13</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；

R<sup>1-3-1</sup>和R<sup>1-3-2</sup>独立地为任选被1个或2个R<sup>1-3-1-1</sup>取代的：C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>炔基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基或C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>芳基；R<sup>1-3-1-1</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；

R<sup>1-3-3</sup>独立地为氢、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>炔基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；

R<sup>1-3-5</sup>、R<sup>1-3-6</sup>、R<sup>1-3-7</sup>、R<sup>1-3-8</sup>、R<sup>1-3-9</sup>和R<sup>1-3-10</sup>独立地为氢、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>炔基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；

或者，R<sup>1-3-5</sup>、R<sup>1-3-6</sup>以及与其相连的氮原子共同形成任选被1个、2个或3个R<sup>1-3-5-1</sup>取代的C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基；所述的C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基中的1个或2个以上的亚甲基任选地、独立地被氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、亚乙烯基或-N(R<sup>1-3-5-2</sup>)-替换；R<sup>1-3-5-1</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；R<sup>1-3-5-2</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；

或者，R<sup>1-3-7</sup>、R<sup>1-3-8</sup>以及与其相连的氮原子共同形成任选被1个、2个或3个R<sup>1-3-7-1</sup>取代的C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基；所述的C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基中的1个或2个以上的亚甲基任选地、独立地被氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、亚乙烯基或-N(R<sup>1-3-7-2</sup>)-替换；R<sup>1-3-7-1</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；R<sup>1-3-7-2</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；

或者，R<sup>1-3-9</sup>、R<sup>1-3-10</sup>以及与其相连的氮原子共同形成任选被1个、2个或3个R<sup>1-3-9-1</sup>取代的C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基；所述的C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基中的1个或2个以上的亚甲基任选地、独立地被氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、亚乙烯基或-N(R<sup>1-3-9-2</sup>)-替换；R<sup>1-3-9-1</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；R<sup>1-3-9-2</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；

R<sup>1-3-11</sup>独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷硫基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>炔基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>杂芳基、或、被1个或2个R<sup>1-3-11-1</sup>取代的氨基；R<sup>1-3-11-1</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；

R<sup>1-3-12</sup>独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷硫基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>炔基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>杂芳基、或、被1个或2个R<sup>1-3-12-1</sup>取代的氨基；R<sup>1-3-12-1</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>

环烷基；

$R^{1-5}$  独立地为氢、 $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$ 、 $-OR^{1-5-3}$ 、或、任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-5-4}$  取代的： $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基或、或、 $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、或、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

或者， $R^{1-5-1}$ 、 $R^{1-5-2}$  以及与其相连的氮原子共同形成任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-5-1-1}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基；所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基中的 1 个或 2 个以上的亚甲基任选地、独立地被氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、亚乙烯基或  $-N(R^{1-5-1-2})$ - 替换； $R^{1-5-1-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基； $R^{1-5-1-2}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-5-3}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基或  $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-5-4}$  独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_1\sim C_7$  烷氧基、 $C_1\sim C_7$  烷硫基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、 $C_1\sim C_7$  杂芳基、或、被 1 个或 2 个  $R^{1-5-4-1}$  取代的氨基； $R^{1-5-4-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-6}$  独立地为氢、 $-CN$ 、 $-OH$ 、或、任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-6-1}$  取代的： $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、或、 $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-6-1}$  独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_1\sim C_7$  烷氧基、 $C_1\sim C_7$  烷硫基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、 $C_1\sim C_7$  杂芳基、或、被 1 个或 2 个  $R^{1-6-1-1}$  取代的氨基； $R^{1-6-1-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-7}$  独立地为氢、 $-OR^{1-7-1}$ 、 $-NR^{1-7-2}R^{1-7-3}$ 、或、任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-7-4}$  取代的： $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、或、 $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-7-1}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基或  $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-7-2}$  和  $R^{1-7-3}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、或、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

或者， $R^{1-7-2}$ 、 $R^{1-7-3}$  以及与其相连的氮原子共同形成任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-7-2-1}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基；所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基中的 1 个或 2 个以上的亚甲基任选地、

独立地被氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、亚乙烯基或-N(R<sup>1-7-2-2</sup>)-替换；R<sup>1-7-2-1</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；R<sup>1-7-2-2</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；

R<sup>1-7-4</sup>独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷硫基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>炔基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>杂芳基、或、被1个或2个R<sup>1-7-4-1</sup>取代的氨基；R<sup>1-7-4-1</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；

R<sup>1-8</sup>独立地为氧代、卤素、-OH、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷硫基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>炔基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>杂芳基、或、被1个或2个R<sup>1-8-1</sup>取代的氨基；R<sup>1-8-1</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；

R<sup>1-9</sup>独立地为氢或C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基；

R<sup>2</sup>为-OR<sup>2-1</sup>、氰基、羧基、或、任选被1个、2个或3个R<sup>2-2</sup>取代的：C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基；

R<sup>2-1</sup>为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>炔基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>芳基或C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>杂芳基；

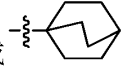
R<sup>2-2</sup>独立地为卤素、羟基、氨基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基；

以上任一种情况下，所述的C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>杂芳基中的杂原子独立地选自硼、硅、氧、硫、硒、氮和磷中的一种或多种；杂原子数独立地为1个、2个、3个或4个。

在某一方案中，所述的如式II所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体里的某些取代基可进一步具有下述的定义，下文未涉及的取代基的定义如上任一方案所述（以下简称为“在某一方案中”）：

当A为被1个或2个R<sup>1</sup>取代的C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>环烷基时，所述的C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>环烷基例如C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>单环环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>螺环环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>稠环环烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>桥环环烷基。

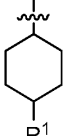
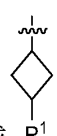
所述的C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>单环环烷基例如C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>单环环烷基，又例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，还例如环己基。

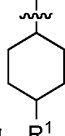
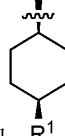
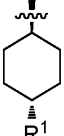
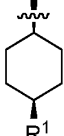
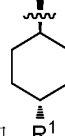
所述的C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>桥环环烷基例如C<sub>5</sub>~C<sub>8</sub>桥环环烷基，又例如  或 。

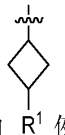
在某一方案中：

当 A 为被 1 个或 2 个  $R^1$  取代的  $C_3$ - $C_{20}$  环烷基时, 所述的  $C_3$ - $C_{20}$  环烷基例如  $C_3$ - $C_{20}$  饱和环烷基。

在某一方案中:

当 A 为被 1 个  $R^1$  取代的  $C_3$ - $C_{20}$  环烷基时, 所述的 A 例如  或 。

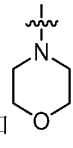
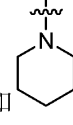
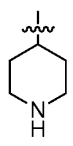
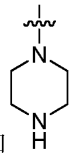
所述的  $R^1$  例如   和/或  , 又例如“ 和  ,  $R^1$  与  $R^1$  的比例为 1:1”。

所述的  $R^1$  例如   和/或  , 又例如“ 和  ,  $R^1$  与  $R^1$  的比例为 1:1”。

在某一方案中:

当  $R^1$  独立地为  $C_3$ - $C_{14}$  杂环烷基时, 所述的  $C_3$ - $C_{14}$  杂环烷基例如  $C_3$ - $C_{14}$  单环杂环烷基、 $C_3$ - $C_{14}$  螺环杂环烷基、 $C_3$ - $C_{14}$  稠环杂环烷基或  $C_3$ - $C_{14}$  桥环杂环烷基。

所述的  $C_3$ - $C_{14}$  单环杂环烷基例如“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3$ - $C_9$  单环杂环烷基”, 又例如“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3$ - $C_5$  单环杂环烷基”, 还例如“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3$ - $C_5$  单环杂环烷基”、且其通过氮原子与苯环连接, 再例如氮杂环丁基、吗啉基、哌啶基或哌嗪基。

所述的氮杂环丁基例如 。所述的吗啉基例如 。所述的哌啶基例如  或 。所述的哌嗪基例如 。

在某一方案中:

当  $R^1$  独立地为  $C_3$ - $C_{14}$  杂环烷基时, 所述的  $C_3$ - $C_{14}$  杂环烷基的杂原子上可无取代。

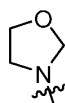
在某一方案中:

当  $R^1$  独立地为  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时,所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基中的亚甲基可不被替代。

在某一方案中:

当  $R^1$  独立地为被 1 个  $R^{1-8}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时,所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基例如  $C_3\sim C_{14}$  单环杂环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  螺环杂环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  稠环杂环烷基或  $C_3\sim C_{14}$  桥环杂环烷基。

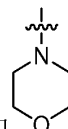
所述的  $C_3\sim C_{14}$  单环杂环烷基例如“杂原子数为 1 个或 2 个,杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_9$  单环杂环烷基”,又例如“杂原子数为 1 个或 2 个,杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_5$  单环杂环烷基”,还例如“杂原子数为 1 个或 2 个,杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_5$  单环杂环烷基”、且其通过氮原子与苯环连接,



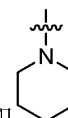
再例如氮杂环丁基、



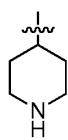
所述的氮杂环丁基例如



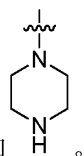
。所述的吗啉基例如



。所述的哌啶基例如



。所述的哌嗪基例如



在某一方案中:

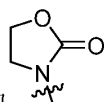
当  $R^1$  独立地为被 1 个  $R^{1-8}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时,除  $R^{1-8}$  外,所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基的杂原子上可无取代。

在某一方案中:

当  $R^1$  独立地为被 1 个  $R^{1-8}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时,所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基中的亚甲基可不被替代。

在某一方案中:

当  $R^1$  独立地为被 1 个  $R^{1-8}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时,所述的被 1 个  $R^{1-8}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$



杂环烷基可为

在某一方案中:

当  $R^{1-3}$  和  $R^{1-4}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基时,所述的  $C_1\sim C_7$  烷基例如  $C_1\sim C_3$  烷基,又例如

甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在某一方案中：

当  $R^{1-3-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基时，所述的  $C_1\sim C_7$  烷基例如  $C_1\sim C_3$  烷基，又例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在某一方案中：

当  $R^{1-3-2}$  为  $C_3\sim C_{14}$  环烷基时，所述的  $C_3\sim C_{14}$  环烷基例如  $C_3\sim C_{14}$  单环环烷基，又例如  $C_3\sim C_6$  单环环烷基，还例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，更例如环丙基。

在某一方案中：

当  $R^{1-3-2}$  为  $C_3\sim C_{14}$  环烷基时，所述的  $C_3\sim C_{14}$  环烷基例如  $C_3\sim C_{14}$  饱和环烷基。

在某一方案中：

当  $R^{1-5}$  独立地为  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时，所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基例如  $C_3\sim C_{14}$  单环杂环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  螺环杂环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  稠环杂环烷基或  $C_3\sim C_{14}$  桥环杂环烷基。

所述的  $C_3\sim C_{14}$  单环杂环烷基例如“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_9$  单环杂环烷基”，又例如“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_5$  单环杂环烷基”，还例如“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_5$  单环杂环烷基”、且其通过氮原子与苯环连接，再例如氮杂环丁基。

所述的氮杂环丁基例如 。

在某一方案中：

当  $R^{1-5}$  独立地为  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时，所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基的杂原子上可无取代。

在某一方案中：

当  $R^{1-5}$  独立地为  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时，所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基中的亚甲基可不被替代。

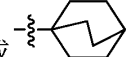
在某一方案中：

当  $R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基时，所述的  $C_1\sim C_7$  烷基例如  $C_1\sim C_3$  烷基，又例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在某一方案中：

当  $R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为  $C_3\sim C_{14}$  环烷基时，所述的  $C_3\sim C_{14}$  环烷基例如  $C_3\sim C_{14}$  单环环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  螺环环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  稠环环烷基或  $C_3\sim C_{14}$  桥环环烷基。

所述的  $C_3\sim C_{14}$  单环环烷基例如  $C_3\sim C_6$  单环环烷基，又例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，还例如环丁基、环戊基或环己基。

所述的  $C_3\sim C_{14}$  桥环环烷基例如  $C_5\sim C_8$  桥环环烷基, 又例如  或 。

在某一方案中:

当  $R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为  $C_3\sim C_{14}$  环烷基时, 所述的  $C_3\sim C_{14}$  环烷基例如  $C_3\sim C_{14}$  饱和环烷基。

在某一方案中:

当  $R^{1-5-3}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基时, 所述的  $C_1\sim C_7$  烷基例如  $C_1\sim C_3$  烷基, 又例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在某一方案中:

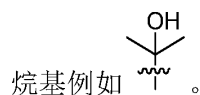
当  $R^{1-9}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基时, 所述的  $C_1\sim C_7$  烷基例如  $C_1\sim C_3$  烷基, 又例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在某一方案中:

当  $R^2$  为任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{2-2}$  取代的  $C_2\sim C_7$  烷基时, 所述的  $C_2\sim C_7$  烷基例如  $C_2\sim C_4$  烷基, 又例如乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 还例如异丙基。

在某一方案中:

当  $R^2$  为被 1 个  $R^{2-2}$  取代的  $C_2\sim C_7$  烷基、 $R^{2-2}$  为羟基时, 所述的被 1 个  $R^{2-2}$  取代的  $C_2\sim C_7$



在某一方案中:

当  $R^2$  为任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{2-2}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时, 所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基例如  $C_3\sim C_{14}$  单环杂环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  螺环杂环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  稠环杂环烷基或  $C_3\sim C_{14}$  桥环杂环烷基。

所述的  $C_3\sim C_{14}$  单环杂环烷基例如“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_9$  单环杂环烷基”, 又例如“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_5$  单环杂环烷基”, 还例如“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_5$  单环杂环烷基”、且其通过氮原子与苯环连接, 再例如氧杂环丁基。

所述的吗啉基氧杂环丁基例如氧杂环丁-3-基。

在某一方案中:

当  $R^2$  为任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{2-2}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时, 除  $R^{2-2}$  外, 所述的

C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基的杂原子上可无取代。

在某一方案中：

当 R<sup>2</sup> 为任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>2-2</sup> 取代的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基时，所述的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基中的亚甲基可不被替代。

在某一方案中：

当 R<sup>2</sup> 为被 1 个 R<sup>2-2</sup> 取代的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、R<sup>2-2</sup> 为卤素或羟基时，所述的被 1 个



在某一方案中：

所述的如式 II 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物中的各异构体的比例可均等，例如外消旋体。

在某一方案中：

所述的如式 II 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体中的原子可以均以其天然丰度的形式存在。

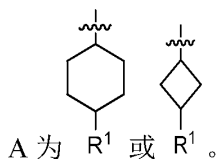
在某一方案中：

A 为被 1 个 R<sup>1</sup> 取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> 环烷基。

在某一方案中：



在某一方案中：



在某一方案中：

R<sup>1</sup> 独立地为卤素、-CN、-NR<sup>1-3</sup>R<sup>1-4</sup>、-C(=O)R<sup>1-5</sup>、-C(=NR<sup>1-6</sup>)R<sup>1-7</sup>、=N-O-R<sup>1-9</sup>、或、任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>1-8</sup> 取代的：C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基或 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基；

R<sup>1-3</sup> 和 R<sup>1-4</sup> 独立地为氢、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1-3-1</sup>、-C(=O)R<sup>1-3-2</sup>、-C(=NR<sup>1-3-3</sup>)NR<sup>1-3-5</sup>R<sup>1-3-6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>1-3-7</sup>R<sup>1-3-8</sup>、-C(=O)NR<sup>1-3-9</sup>R<sup>1-3-10</sup>、或、任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>1-3-11</sup> 取代的：

C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基、或、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基；

R<sup>1-3-1</sup> 和 R<sup>1-3-2</sup> 独立地为任选被 1 个或 2 个 R<sup>1-3-1-1</sup> 取代的：C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基或 C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基；R<sup>1-3-1-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基；

R<sup>1-3-3</sup> 独立地为氢；

R<sup>1-3-5</sup>、R<sup>1-3-6</sup>、R<sup>1-3-7</sup>、R<sup>1-3-8</sup>、R<sup>1-3-9</sup> 和 R<sup>1-3-10</sup> 独立地为氢、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-3-11</sup> 独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷硫基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基、或、被 1 个或 2 个 R<sup>1-3-11-1</sup> 取代的氨基；R<sup>1-3-11-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-5</sup> 独立地为氢、-NR<sup>1-5-1</sup>R<sup>1-5-2</sup>、-OR<sup>1-5-3</sup>、或、任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>1-5-4</sup> 取代的：C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基或、或、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基；

R<sup>1-5-1</sup> 和 R<sup>1-5-2</sup> 独立地为氢、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-5-3</sup> 独立地为氢、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基或 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基；

R<sup>1-5-4</sup> 独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷硫基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基、或、被 1 个或 2 个 R<sup>1-5-4-1</sup> 取代的氨基；R<sup>1-5-4-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-6</sup> 独立地为氢、-CN、-OH；

R<sup>1-7</sup> 独立地为氢、-NR<sup>1-7-2</sup>R<sup>1-7-3</sup>；

R<sup>1-7-2</sup> 和 R<sup>1-7-3</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

或者，R<sup>1-7-2</sup>、R<sup>1-7-3</sup> 以及与其相连的氮原子共同形成任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>1-7-2-1</sup> 取代的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；所述的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基中的 1 个或 2 个以上的亚甲基任选地、独立地被氧原子、硫原子替换；R<sup>1-7-2-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-8</sup> 独立地为氧代、卤素、-OH、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷硫基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基、或、被 1 个或 2 个 R<sup>1-8-1</sup> 取代的氨基；R<sup>1-8-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-9</sup> 独立地为氢或 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基。

在某一方案中：

R<sup>1</sup> 独立地为卤素、-CN、-NR<sup>1-3</sup>R<sup>1-4</sup>、-C(=O)R<sup>1-5</sup>、-C(=NR<sup>1-6</sup>)R<sup>1-7</sup>、或、任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>1-8</sup> 取代的：C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基或 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基；

R<sup>1-3</sup> 和 R<sup>1-4</sup> 独立地为氢、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1-3-1</sup>、-C(=O)R<sup>1-3-2</sup>、-C(=NR<sup>1-3-3</sup>)NR<sup>1-3-5</sup>R<sup>1-3-6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>1-3-7</sup>R<sup>1-3-8</sup>、-C(=O)NR<sup>1-3-9</sup>R<sup>1-3-10</sup>、或、任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>1-3-11</sup> 取代的：

C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基、或、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基；

R<sup>1-3-1</sup> 和 R<sup>1-3-2</sup> 独立地为任选被 1 个或 2 个 R<sup>1-3-1-1</sup> 取代的：C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基或 C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基；R<sup>1-3-1-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基；

R<sup>1-3-3</sup> 独立地为氢；

R<sup>1-3-5</sup>、R<sup>1-3-6</sup>、R<sup>1-3-7</sup>、R<sup>1-3-8</sup>、R<sup>1-3-9</sup> 和 R<sup>1-3-10</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-3-11</sup> 独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷硫基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基、或、被 1 个或 2 个 R<sup>1-3-11-1</sup> 取代的氨基；R<sup>1-3-11-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-5</sup> 独立地为氢、-NR<sup>1-5-1</sup>R<sup>1-5-2</sup>、-OR<sup>1-5-3</sup>、或、任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>1-5-4</sup> 取代的：C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基或、或、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基；

R<sup>1-5-1</sup> 和 R<sup>1-5-2</sup> 独立地为氢、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-5-3</sup> 独立地为氢、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基或 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基；

R<sup>1-5-4</sup> 独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷硫基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基、或、被 1 个或 2 个 R<sup>1-5-4-1</sup> 取代的氨基；R<sup>1-5-4-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-6</sup> 独立地为氢、-CN、-OH；

R<sup>1-7</sup> 独立地为氢、-NR<sup>1-7-2</sup>R<sup>1-7-3</sup>；

R<sup>1-7-2</sup> 和 R<sup>1-7-3</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

或者，R<sup>1-7-2</sup>、R<sup>1-7-3</sup> 以及与其相连的氮原子共同形成任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>1-7-2-1</sup> 取代的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；所述的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基中的 1 个或 2 个以上的亚甲基任选地、独立地被氧原子、硫原子替换；R<sup>1-7-2-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-8</sup> 独立地为卤素、-OH、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷硫基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基、或、被 1 个或 2 个 R<sup>1-8-1</sup> 取代的氨基；R<sup>1-8-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基。

在某一方案中：

R<sup>1</sup> 独立地为氰基、卤素、-NR<sup>1-3</sup>R<sup>1-4</sup>、-C(=O)R<sup>1-5</sup>、-C(=NR<sup>1-6</sup>)R<sup>1-7</sup>、=N-O-R<sup>1-9</sup>、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基或任选被 1 个 R<sup>1-8</sup> 取代的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基。

在某一方案中：

R<sup>1</sup> 独立地为氰基、卤素、-NR<sup>1-3</sup>R<sup>1-4</sup>、-C(=O)R<sup>1-5</sup>、-C(=NR<sup>1-6</sup>)R<sup>1-7</sup>、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基。

在某一方案中：

$R^1$  为-CN、 $-NR^{1-3}R^{1-4}$ 、 $-C(=O)R^{1-5}$ 、 $=N-O-R^{1-9}$ 、或、任选被 1 个  $R^{1-8}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基。

在某一方案中：

$R^1$  独立地为  $-NR^{1-3}R^{1-4}$ 、 $-C(=O)R^{1-5}$  或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基。

在某一方案中：

$R^{1-3}$  和  $R^{1-4}$  独立地为氢、 $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ 、 $-C(=O)R^{1-3-2}$ 、 $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ 、或  $C_1\sim C_7$  烷基；

$R^{1-3-1}$  和  $R^{1-3-2}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基、或、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-3-3}$  为氢；

$R^{1-3-5}$  和  $R^{1-3-6}$  为氢。

在某一方案中：

$R^{1-3}$  和  $R^{1-4}$  独立地为氢、 $-S(=O)_2R^{1-3-1}$  或  $C_1\sim C_7$  烷基； $R^{1-3-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基。

在某一方案中：

$R^{1-5}$  独立地为  $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$ 、 $-OR^{1-5-3}$  或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基； $R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基； $R^{1-5-3}$  独立地为氢或  $C_1\sim C_7$  烷基。

在某一方案中：

$R^{1-5}$  独立地为  $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$ 、 $-OR^{1-5-3}$  或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基； $R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基； $R^{1-5-3}$  为氢。

在某一方案中：

$R^{1-8}$  独立地为氧代。

在某一方案中：

$R^{1-9}$  独立地为氢或  $C_1\sim C_7$  烷基。

在某一方案中：

$R^2$  为任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{2-2}$  取代的： $C_2\sim C_7$  烷基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基；

$R^{2-2}$  独立地为卤素或羟基。

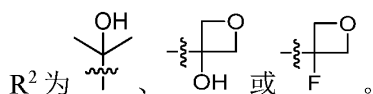
在某一方案中：

$R^2$  为被 1 个  $R^{2-2}$  取代的： $C_2\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基； $R^{2-2}$  为卤素或羟基。

在某一方案中：

$R^2$  为被 1 个  $R^{2-2}$  取代的： $C_2\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基； $R^{2-2}$  为羟基。

在某一方案中：



在某一方案中：

X 为 N。

在某一方案中：

$R^1$  为  $=N-O-R^{1-9}$ ； $R^{1-9}$  独立地为氢或  $C_1\sim C_7$  烷基。

在某一方案中：

$R^{1-3-5}$ 、 $R^{1-3-6}$ 、 $R^{1-3-7}$ 、 $R^{1-3-8}$ 、 $R^{1-3-9}$  和  $R^{1-3-10}$  为氢。

在某一方案中：



X 为 CH 或 N；

$R^1$  独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NR^{1-3}R^{1-4}$ 、 $-C(=O)R^{1-5}$ 、 $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$ 、 $=N-O-R^{1-9}$ 、或、任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-8}$  取代的： $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基或  $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-3}$  和  $R^{1-4}$  独立地为氢、 $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ 、 $-C(=O)R^{1-3-2}$ 、 $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ 、 $-S(=O)_2NR^{1-3-7}R^{1-3-8}$ 、 $-C(=O)NR^{1-3-9}R^{1-3-10}$ 、或、任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-3-11}$  取代的： $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、或、 $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-3-1}$  和  $R^{1-3-2}$  独立地为任选被 1 个或 2 个  $R^{1-3-1-1}$  取代的： $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基或  $C_6\sim C_{10}$  芳基； $R^{1-3-1-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基；

$R^{1-3-3}$  独立地为氢；

$R^{1-3-5}$ 、 $R^{1-3-6}$ 、 $R^{1-3-7}$ 、 $R^{1-3-8}$ 、 $R^{1-3-9}$  和  $R^{1-3-10}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-3-11}$  独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_1\sim C_7$  烷氧基、 $C_1\sim C_7$  烷硫基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、 $C_1\sim C_7$  杂芳基、或、被 1 个或 2 个  $R^{1-3-11-1}$  取代的氨基； $R^{1-3-11-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-5}$  独立地为氢、 $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$ 、 $-OR^{1-5-3}$ 、或、任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-5-4}$  取代的： $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基或、或、 $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-5-3}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基或  $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-5-4}$  独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_1\sim C_7$  烷氧基、 $C_1\sim C_7$  烷硫基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、 $C_1\sim C_7$  杂芳基、或、被 1 个或 2 个  $R^{1-5-4-1}$  取代的氨基； $R^{1-5-4-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-6}$  独立地为氢、-CN、-OH；

$R^{1-7}$  独立地为氢、-NR<sup>1-7-2</sup>R<sup>1-7-3</sup>；

$R^{1-7-2}$  和  $R^{1-7-3}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基、或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

或者， $R^{1-7-2}$ 、 $R^{1-7-3}$  以及与其相连的氮原子共同形成任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-7-2-1}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基；所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基中的 1 个或 2 个以上的亚甲基任选地、独立地被氧原子、硫原子替换； $R^{1-7-2-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-8}$  独立地为氧代、卤素、-OH、氨基、巯基、氰基、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_1\sim C_7$  烷氧基、 $C_1\sim C_7$  烷硫基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、 $C_1\sim C_7$  杂芳基、或、被 1 个或 2 个  $R^{1-8-1}$  取代的氨基； $R^{1-8-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-9}$  独立地为氢或  $C_1\sim C_7$  烷基；

$R^2$  为任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{2-2}$  取代的： $C_2\sim C_7$  烷基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基；

$R^{2-2}$  独立地为卤素或羟基；

以上任一种情况下，所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_1\sim C_7$  杂芳基中的杂原子独立地选自硼、硅、氧、硫、硒、氮和磷中的一种或多种；杂原子数独立地为 1 个、2 个、3 个或 4 个。

在某一方案中：

A 为被 1 个或 2 个  $R^1$  取代的  $C_3\sim C_{20}$  环烷基；

X 为 CH 或 N；

$R^1$  独立地为氰基、卤素、-NR<sup>1-3</sup>R<sup>1-4</sup>、-C(=O)R<sup>1-5</sup>、-C(=NR<sup>1-6</sup>)R<sup>1-7</sup>、=N-O-R<sup>1-9</sup>、 $C_1\sim C_7$  杂芳基或任选被 1 个  $R^{1-8}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基；

$R^{1-3}$  和  $R^{1-4}$  独立地为氢、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1-3-1</sup>、-C(=O)R<sup>1-3-2</sup>、-C(=NR<sup>1-3-3</sup>)NR<sup>1-3-5</sup>R<sup>1-3-6</sup>、或  $C_1\sim C_7$  烷基；

$R^{1-3-1}$  和  $R^{1-3-2}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基、或、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-3-3}$  为氢；

$R^{1-3-5}$  和  $R^{1-3-6}$  为氢；

$R^{1-5}$  独立地为 -NR<sup>1-5-1</sup>R<sup>1-5-2</sup>、-OR<sup>1-5-3</sup> 或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基； $R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基； $R^{1-5-3}$  独立地为氢或  $C_1\sim C_7$  烷基；

$R^{1-8}$  独立地为氧代；

$R^{1-9}$  独立地为氢或  $C_1\sim C_7$  烷基；

$R^2$  为被 1 个  $R^{2-2}$  取代的： $C_2\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基； $R^{2-2}$  为卤素或羟基。

在某一方案中：

A 为被 1 个  $R^1$  取代的  $C_3\sim C_{20}$  环烷基；

X 为 CH 或 N；

$R^1$  为-CN、 $-NR^{1-3}R^{1-4}$ 、 $-C(=O)R^{1-5}$ 、 $=N-O-R^{1-9}$ 、或、任选被 1 个  $R^{1-8}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基；

$R^{1-3}$  和  $R^{1-4}$  独立地为氢、 $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ 、 $-C(=O)R^{1-3-2}$ 、 $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ 、或  $C_1\sim C_7$  烷基；

$R^{1-3-1}$  和  $R^{1-3-2}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基、或、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-3-3}$  为氢；

$R^{1-3-5}$  和  $R^{1-3-6}$  为氢；

$R^{1-5}$  为 $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$ 、 $-OR^{1-5-3}$  或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基；

$R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-5-3}$  为氢或  $C_1\sim C_7$  烷基；

$R^{1-8}$  独立地为氧代；

$R^{1-9}$  独立地为氢或  $C_1\sim C_7$  烷基；

$R^2$  为被 1 个  $R^{2-2}$  取代的： $C_2\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基； $R^{2-2}$  为羟基。

在某一方案中：

A 为被 1 个  $R^1$  取代的  $C_3\sim C_{20}$  环烷基；

X 为 CH 或 N；

$R^1$  为-CN、 $-NR^{1-3}R^{1-4}$ 、 $-C(=O)R^{1-5}$ 、 $=N-O-R^{1-9}$ 、或、任选被 1 个  $R^{1-8}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基；

$R^{1-3}$  和  $R^{1-4}$  独立地为氢、 $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ 、 $-C(=O)R^{1-3-2}$ 、 $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ 、或  $C_1\sim C_7$  烷基；

$R^{1-3-1}$  和  $R^{1-3-2}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基、或、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-3-3}$  为氢；

$R^{1-3-5}$  和  $R^{1-3-6}$  为氢；

$R^{1-5}$  为 $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$ 、 $-OR^{1-5-3}$  或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基；

$R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

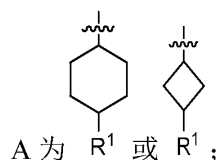
$R^{1-5-3}$  为氢;

$R^{1-8}$  独立地为氧代;

$R^{1-9}$  独立地为氢或  $C_1\sim C_7$  烷基;

$R^2$  为被 1 个  $R^{2-2}$  取代的:  $C_2\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基;  $R^{2-2}$  为羟基。

在某一方案中:



X 为 CH 或 N;

$R^1$  为 -CN、 $-NR^{1-3}R^{1-4}$ 、 $-C(=O)R^{1-5}$ 、 $=N-O-R^{1-9}$ 、或、任选被 1 个  $R^{1-8}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基;

$R^{1-3}$  和  $R^{1-4}$  独立地为氢、 $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ 、 $-C(=O)R^{1-3-2}$ 、 $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ 、或、 $C_1\sim C_7$  烷基;

$R^{1-3-1}$  和  $R^{1-3-2}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基、或、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基;

$R^{1-3-3}$  为氢;

$R^{1-3-5}$  和  $R^{1-3-6}$  为氢;

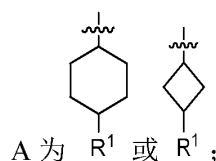
$R^{1-5}$  为  $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$ 、 $-OR^{1-5-3}$  或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基;  $R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基;  $R^{1-5-3}$  为氢或  $C_1\sim C_7$  烷基;

$R^{1-8}$  独立地为氧代;

$R^{1-9}$  独立地为氢或  $C_1\sim C_7$  烷基;

$R^2$  为被 1 个  $R^{2-2}$  取代的:  $C_2\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基;  $R^{2-2}$  为羟基。

在某一方案中:



X 为 CH 或 N;

$R^1$  独立地为 -CN、 $-NR^{1-3}R^{1-4}$ 、 $-C(=O)R^{1-5}$ 、 $=N-O-R^{1-9}$ 、或、任选被 1 个  $R^{1-8}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基;

$R^{1-3}$  和  $R^{1-4}$  独立地为氢、 $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ 、 $-C(=O)R^{1-3-2}$ 、 $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ 、或、 $C_1\sim C_7$  烷基;

$R^{1-3-1}$  和  $R^{1-3-2}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基、或、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-3-3}$  为氢；

$R^{1-3-5}$  和  $R^{1-3-6}$  为氢；

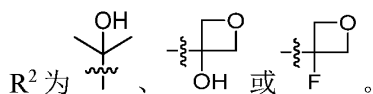
$R^{1-5}$  独立地为  $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$ 、 $-OR^{1-5-3}$ 、或、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基；

$R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基、或、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

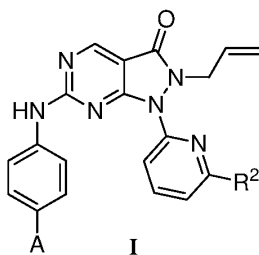
$R^{1-5-3}$  独立地为氢或  $C_1\sim C_7$  烷基；

$R^{1-8}$  独立地为氧代；

$R^{1-9}$  独立地为氢或  $C_1\sim C_7$  烷基；



在某一方案中，所述的如式 II 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物可为如式 I 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物：



其中，A 为被 1 个或 2 个  $R^1$  取代的  $C_3\sim C_{20}$  环烷基；

$R^1$  独立地为卤素、 $-OR^{1-1}$ 、 $-SR^{1-2}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{1-3}R^{1-4}$ 、 $-C(=O)R^{1-5}$ 、 $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$ 、或、任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-8}$  取代的： $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_8$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基或  $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-1}$  独立地为任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-1-1}$  取代的： $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、或、 $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-1-1}$  独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_1\sim C_7$  烷氧基、 $C_1\sim C_7$  烷硫基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、 $C_1\sim C_7$  杂芳基、或、被 1 个或 2 个  $R^{1-1-1-1}$  取代的氨基； $R^{1-1-1-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-2}$  独立地为氢、任选被 1、2 或 3 个  $R^{1-2-1}$  取代的： $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、或、 $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-2-1}$  独立地为氢、卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_1\sim C_7$  烷氧基、 $C_1\sim C_7$  烷硫基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、

C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基、或、被 1 个或 2 个 R<sup>1-2-1-1</sup> 取代的氨基；R<sup>1-2-1-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-3</sup> 和 R<sup>1-4</sup> 独立地为氢、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1-3-1</sup>、-C(=O)R<sup>1-3-2</sup>、-C(=NR<sup>1-3-3</sup>)NR<sup>1-3-5</sup>R<sup>1-3-6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>1-3-7</sup>R<sup>1-3-8</sup>、-C(=O)NR<sup>1-3-9</sup>R<sup>1-3-10</sup>、或、任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>1-3-11</sup> 取代的：C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub> 烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub> 炔基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基、或、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基；

或者，R<sup>1-3</sup>、R<sup>1-4</sup> 以及与其相连的氮原子共同形成任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>1-3-12</sup> 取代的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；所述的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基中的 1 个或 2 个以上的亚甲基任选地、独立地被氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、亚乙烯基或-N(R<sup>1-3-13</sup>)-替换；R<sup>1-3-13</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-3-1</sup> 和 R<sup>1-3-2</sup> 独立地为任选被 1 个或 2 个 R<sup>1-3-1-1</sup> 取代的：C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub> 烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub> 炔基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基或 C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基；R<sup>1-3-1-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-3-3</sup> 独立地为氢、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub> 烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub> 炔基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-3-5</sup>、R<sup>1-3-6</sup>、R<sup>1-3-7</sup>、R<sup>1-3-8</sup>、R<sup>1-3-9</sup> 和 R<sup>1-3-10</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub> 烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub> 炔基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

或者，R<sup>1-3-5</sup>、R<sup>1-3-6</sup> 以及与其相连的氮原子共同形成任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>1-3-5-1</sup> 取代的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；所述的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基中的 1 个或 2 个以上的亚甲基任选地、独立地被氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、亚乙烯基或-N(R<sup>1-3-5-2</sup>)-替换；R<sup>1-3-5-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；R<sup>1-3-5-2</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

或者，R<sup>1-3-7</sup>、R<sup>1-3-8</sup> 以及与其相连的氮原子共同形成任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>1-3-7-1</sup> 取代的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；所述的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基中的 1 个或 2 个以上的亚甲基任选地、独立地被氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、亚乙烯基或-N(R<sup>1-3-7-2</sup>)-替换；R<sup>1-3-7-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；R<sup>1-3-7-2</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

或者，R<sup>1-3-9</sup>、R<sup>1-3-10</sup> 以及与其相连的氮原子共同形成任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>1-3-9-1</sup> 取代的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；所述的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基中的 1 个或 2 个以上的亚甲基任选地、独立地被氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、亚乙烯基或-N(R<sup>1-3-9-2</sup>)-替换；R<sup>1-3-9-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；R<sup>1-3-9-2</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-3-11</sup> 独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷硫基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub> 烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub> 炔基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基、或、被 1 个或 2 个 R<sup>1-3-11-1</sup> 取代的氨基；R<sup>1-3-11-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>

环烷基；

$R^{1-3-12}$  独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_1\sim C_7$  烷氧基、 $C_1\sim C_7$  烷硫基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、 $C_1\sim C_7$  杂芳基、或、被 1 个或 2 个  $R^{1-3-12-1}$  取代的氨基； $R^{1-3-12-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-5}$  独立地为氢、 $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$ 、 $-OR^{1-5-3}$ 、或、任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-5-4}$  取代的： $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基或、或、 $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、或、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

或者， $R^{1-5-1}$ 、 $R^{1-5-2}$  以及与其相连的氮原子共同形成任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-5-1-1}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基；所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基中的 1 个或 2 个以上的亚甲基任选地、独立地被氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、亚乙烯基或  $-N(R^{1-5-1-2})$ - 替换； $R^{1-5-1-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基； $R^{1-5-1-2}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-5-3}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基或  $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-5-4}$  独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_1\sim C_7$  烷氧基、 $C_1\sim C_7$  烷硫基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、 $C_1\sim C_7$  杂芳基、或、被 1 个或 2 个  $R^{1-5-4-1}$  取代的氨基； $R^{1-5-4-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-6}$  独立地为氢、 $-CN$ 、 $-OH$ 、或、任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-6-1}$  取代的： $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、或、 $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-6-1}$  独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_1\sim C_7$  烷氧基、 $C_1\sim C_7$  烷硫基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、 $C_1\sim C_7$  杂芳基、或、被 1 个或 2 个  $R^{1-6-1-1}$  取代的氨基； $R^{1-6-1-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-7}$  独立地为氢、 $-OR^{1-7-1}$ 、 $-NR^{1-7-2}R^{1-7-3}$ 、或、任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-7-4}$  取代的： $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、或、 $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-7-1}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_2\sim C_7$  烯基、 $C_2\sim C_7$  炔基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂

环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>芳基或C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>杂芳基；

R<sup>1-7-2</sup>和R<sup>1-7-3</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>炔基、或、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；

或者，R<sup>1-7-2</sup>、R<sup>1-7-3</sup>以及与其相连的氮原子共同形成任选被1个、2个或3个R<sup>1-7-2-1</sup>取代的C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基；所述的C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基中的1个或2个以上的亚甲基任选地、独立地被氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、亚乙烯基或-N(R<sup>1-7-2-2</sup>)-替换；R<sup>1-7-2-1</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；R<sup>1-7-2-2</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；

R<sup>1-7-4</sup>独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷硫基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>炔基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>杂芳基、或、被1个或2个R<sup>1-7-4-1</sup>取代的氨基；R<sup>1-7-4-1</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；

R<sup>1-8</sup>独立地为卤素、-OH、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷硫基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>炔基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>杂芳基、或、被1个或2个R<sup>1-8-1</sup>取代的氨基；R<sup>1-8-1</sup>独立地为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基；

R<sup>2</sup>为-OR<sup>2-1</sup>、氰基、羧基、或、任选被1个、2个或3个R<sup>2-2</sup>取代的：C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基；

R<sup>2-1</sup>为C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>烯基、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>炔基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>芳基或C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>杂芳基；

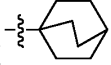
R<sup>2-2</sup>独立地为卤素、羟基、氨基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>环烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基；

以上任一种情况下，所述的C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>杂环烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub>杂芳基中的杂原子独立地选自硼、硅、氧、硫、硒、氮和磷中的一种或多种；杂原子数独立地为1个、2个、3个或4个。

在某一方案中，所述的如式I所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体里的某些取代基可进一步具有下述的定义，下文未涉及的取代基的定义如上任一方案所述（以下简称“在某一方案中”）：

当A为被1个或2个R<sup>1</sup>取代的C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>环烷基时，所述的C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>环烷基例如C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>单环环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>螺环环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>稠环环烷基或C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>桥环环烷基。

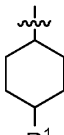
所述的C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>单环环烷基例如C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>单环环烷基，又例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基，还例如环己基。

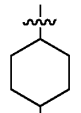
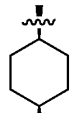
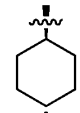
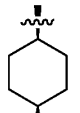
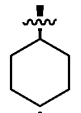
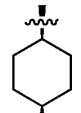
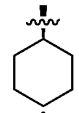
所述的  $C_3\sim C_{20}$  桥环环烷基例如  $C_5\sim C_8$  桥环环烷基，又例如  或 .

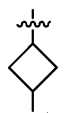
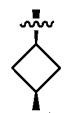
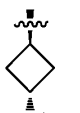
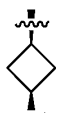
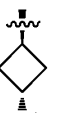
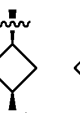
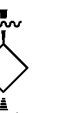
在某一方案中：

当 A 为被 1 个或 2 个  $R^1$  取代的  $C_3\sim C_{20}$  环烷基时，所述的  $C_3\sim C_{20}$  环烷基例如  $C_3\sim C_{20}$  饱和环烷基。

在某一方案中：

当 A 为被 1 个  $R^1$  取代的  $C_3\sim C_{20}$  环烷基时，所述的 A 例如  或 .

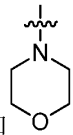
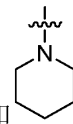
所述的  $R^1$  例如   和/或 ，又例如“ 和 ， 与  的比例为 1:1”。

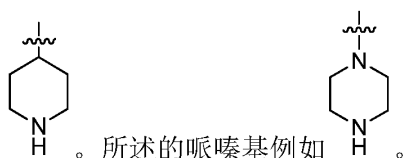
所述的  $R^1$  例如   和/或 ，又例如“ 和 ， 与  的比例为 1:1”。

在某一方案中：

当  $R^1$  独立地为  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时，所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基例如  $C_3\sim C_{14}$  单环杂环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  螺环杂环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  稠环杂环烷基或  $C_3\sim C_{14}$  桥环杂环烷基。

所述的  $C_3\sim C_{14}$  单环杂环烷基例如“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_9$  单环杂环烷基”，又例如“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_5$  单环杂环烷基”，还例如“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_5$  单环杂环烷基”、且其通过氮原子与苯环连接，再例如氮杂环丁基、吗啉基、哌啶基或哌嗪基。

所述的氮杂环丁基例如 。所述的吗啉基例如 。所述的哌啶基例如  或



在某一方案中：

当  $R^1$  独立地为  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时，所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基的杂原子上可无取代。

在某一方案中：

当  $R^1$  独立地为  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时，所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基中的亚甲基可不被替代。

在某一方案中：

当  $R^{1-3}$  和  $R^{1-4}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基时，所述的  $C_1\sim C_7$  烷基例如  $C_1\sim C_3$  烷基，又例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

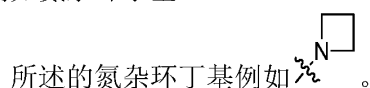
在某一方案中：

当  $R^{1-3-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基时，所述的  $C_1\sim C_7$  烷基例如  $C_1\sim C_3$  烷基，又例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在某一方案中：

当  $R^{1-5}$  独立地为  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时，所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基例如  $C_3\sim C_{14}$  单环杂环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  螺环杂环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  稠环杂环烷基或  $C_3\sim C_{14}$  桥环杂环烷基。

所述的  $C_3\sim C_{14}$  单环杂环烷基例如“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_9$  单环杂环烷基”，又例如“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_5$  单环杂环烷基”，还例如“杂原子数为 1 个或 2 个，杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_5$  单环杂环烷基”、且其通过氮原子与苯环连接，再例如氮杂环丁基。



在某一方案中：

当  $R^{1-5}$  独立地为  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时，所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基的杂原子上可无取代。

在某一方案中：

当  $R^{1-5}$  独立地为  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时，所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基中的亚甲基可不被替代。

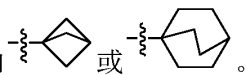
在某一方案中：

当  $R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基时，所述的  $C_1\sim C_7$  烷基例如  $C_1\sim C_3$  烷基，又例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在某一方案中：

当  $R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为  $C_3\sim C_{14}$  环烷基时, 所述的  $C_3\sim C_{14}$  环烷基例如  $C_3\sim C_{14}$  单环环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  螺环环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  稠环环烷基或  $C_3\sim C_{14}$  桥环环烷基。

所述的  $C_3\sim C_{14}$  单环环烷基例如  $C_3\sim C_6$  单环环烷基, 又例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 还例如环丁基、环戊基或环己基。

所述的  $C_3\sim C_{14}$  桥环环烷基例如  $C_5\sim C_8$  桥环环烷基, 又例如 。

在某一方案中:

当  $R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为  $C_3\sim C_{14}$  环烷基时, 所述的  $C_3\sim C_{14}$  环烷基例如  $C_3\sim C_{14}$  饱和环烷基。

在某一方案中:

当  $R^{1-5-3}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基时, 所述的  $C_1\sim C_7$  烷基例如  $C_1\sim C_3$  烷基, 又例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在某一方案中:

当  $R^2$  为任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{2-2}$  取代的  $C_2\sim C_7$  烷基时, 所述的  $C_2\sim C_7$  烷基例如  $C_2\sim C_4$  烷基, 又例如乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 还例如异丙基。

在某一方案中:

当  $R^2$  为被 1 个  $R^{2-2}$  取代的  $C_2\sim C_7$  烷基、 $R^{2-2}$  为羟基时, 所述的被 1 个  $R^{2-2}$  取代的  $C_2\sim C_7$

烷基例如 。

在某一方案中:

当  $R^2$  为任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{2-2}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时, 所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基例如  $C_3\sim C_{14}$  单环杂环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  螺环杂环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  稠环杂环烷基或  $C_3\sim C_{14}$  桥环杂环烷基。

所述的  $C_3\sim C_{14}$  单环杂环烷基例如“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_9$  单环杂环烷基”, 又例如“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_5$  单环杂环烷基”, 还例如“杂原子数为 1 个或 2 个, 杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种的  $C_3\sim C_5$  单环杂环烷基”、且其通过氮原子与苯环连接, 再例如氧杂环丁基。

所述的吗啉基氧杂环丁基例如氧杂环丁-3-基。

在某一方案中:

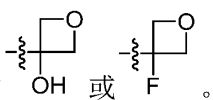
当  $R^2$  为任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{2-2}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时, 除  $R^{2-2}$  外, 所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基的杂原子上可无取代。

在某一方案中:

当  $R^2$  为任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{2-2}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基时, 所述的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基中的亚甲基可不被替代。

在某一方案中:

当  $R^2$  为被 1 个  $R^{2-2}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $R^{2-2}$  为卤素或羟基时, 所述的被 1 个

$R^{2-2}$  取代的  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基例如  。

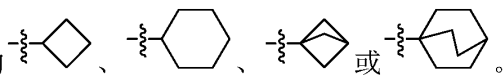
在某一方案中:

所述的如式 I 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物中的各异构体的比例可均等, 例如外消旋体。

在某一方案中:

所述的如式 I 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体中的原子可以均以其天然丰度的形式存在。

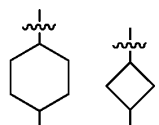
在某一方案中:

A 为被 1 个或 2 个  $R^1$  取代的  。

在某一方案中:

A 为被 1 个  $R^1$  取代的  $C_3\sim C_{20}$  环烷基。

在某一方案中:

  
A 为  $R^1$  或  $R^1$  。

在某一方案中:

$R^1$  独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{1-3}\text{R}^{1-4}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1-5}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{1-6})\text{R}^{1-7}$ 、或、任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-8}$  取代的:  $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基或  $C_1\sim C_7$  杂芳基;

$R^{1-3}$  和  $R^{1-4}$  独立地为氢、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{1-3-1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1-3-2}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{1-3-3})\text{NR}^{1-3-5}\text{R}^{1-3-6}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{1-3-7}\text{R}^{1-3-8}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1-3-9}\text{R}^{1-3-10}$ 、或、任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-3-11}$  取代的:

C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基、或、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基；

R<sup>1-3-1</sup> 和 R<sup>1-3-2</sup> 独立地为任选被 1 个或 2 个 R<sup>1-3-1-1</sup> 取代的：C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基或 C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基；R<sup>1-3-1-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基；

R<sup>1-3-3</sup> 独立地为氢；

R<sup>1-3-5</sup>、R<sup>1-3-6</sup>、R<sup>1-3-7</sup>、R<sup>1-3-8</sup>、R<sup>1-3-9</sup> 和 R<sup>1-3-10</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-3-11</sup> 独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷硫基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基、或、被 1 个或 2 个 R<sup>1-3-11-1</sup> 取代的氨基；R<sup>1-3-11-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-5</sup> 独立地为氢、-NR<sup>1-5-1</sup>R<sup>1-5-2</sup>、-OR<sup>1-5-3</sup>、或、任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>1-5-4</sup> 取代的：C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基或、或、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基；

R<sup>1-5-1</sup> 和 R<sup>1-5-2</sup> 独立地为氢、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-5-3</sup> 独立地为氢、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基或 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基；

R<sup>1-5-4</sup> 独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷硫基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基、或、被 1 个或 2 个 R<sup>1-5-4-1</sup> 取代的氨基；R<sup>1-5-4-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-6</sup> 独立地为氢、-CN、-OH；

R<sup>1-7</sup> 独立地为氢、-NR<sup>1-7-2</sup>R<sup>1-7-3</sup>；

R<sup>1-7-2</sup> 和 R<sup>1-7-3</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

或者，R<sup>1-7-2</sup>、R<sup>1-7-3</sup> 以及与其相连的氮原子共同形成任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>1-7-2-1</sup> 取代的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；所述的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基中的 1 个或 2 个以上的亚甲基任选地、独立地被氧原子、硫原子替换；R<sup>1-7-2-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-8</sup> 独立地为卤素、-OH、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷硫基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基、或、被 1 个或 2 个 R<sup>1-8-1</sup> 取代的氨基；R<sup>1-8-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基。

在某一方案中：

R<sup>1</sup> 独立地为氰基、卤素、-NR<sup>1-3</sup>R<sup>1-4</sup>、-C(=O)R<sup>1-5</sup>、-C(=NR<sup>1-6</sup>)R<sup>1-7</sup>、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基。

在某一方案中：

R<sup>1</sup> 独立地为 -NR<sup>1-3</sup>R<sup>1-4</sup>、-C(=O)R<sup>1-5</sup> 或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基。

在某一方案中：

$R^{1-3}$  和  $R^{1-4}$  独立地为氢、 $-S(=O)_2R^{1-3-1}$  或  $C_1\sim C_7$  烷基； $R^{1-3-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基。

在某一方案中：

$R^{1-5}$  独立地为  $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$ 、 $-OR^{1-5-3}$  或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基； $R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基； $R^{1-5-3}$  独立地为氢或  $C_1\sim C_7$  烷基。

在某一方案中：

$R^{1-5}$  独立地为  $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$ 、 $-OR^{1-5-3}$  或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基； $R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基； $R^{1-5-3}$  为氢。

在某一方案中：

$R^2$  为任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{2-2}$  取代的： $C_2\sim C_7$  烷基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基；

$R^{2-2}$  独立地为卤素或羟基。

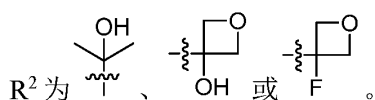
在某一方案中：

$R^2$  为被 1 个  $R^{2-2}$  取代的： $C_2\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基； $R^{2-2}$  为卤素或羟基。

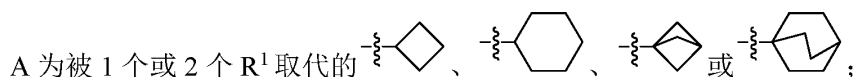
在某一方案中：

$R^2$  为被 1 个  $R^{2-2}$  取代的： $C_2\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基； $R^{2-2}$  为羟基。

在某一方案中：



在某一方案中：



$R^1$  独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NR^{1-3}R^{1-4}$ 、 $-C(=O)R^{1-5}$ 、 $-C(=NR^{1-6})R^{1-7}$ 、或、任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-8}$  取代的： $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基或  $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-3}$  和  $R^{1-4}$  独立地为氢、 $-S(=O)_2R^{1-3-1}$ 、 $-C(=O)R^{1-3-2}$ 、 $-C(=NR^{1-3-3})NR^{1-3-5}R^{1-3-6}$ 、 $-S(=O)_2NR^{1-3-7}R^{1-3-8}$ 、 $-C(=O)NR^{1-3-9}R^{1-3-10}$ 、或、任选被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-3-11}$  取代的： $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基、 $C_6\sim C_{10}$  芳基、或、 $C_1\sim C_7$  杂芳基；

$R^{1-3-1}$  和  $R^{1-3-2}$  独立地为任选被 1 个或 2 个  $R^{1-3-1-1}$  取代的： $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_3\sim C_{14}$  环烷基、 $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基或  $C_6\sim C_{10}$  芳基； $R^{1-3-1-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基；

$R^{1-3-3}$  独立地为氢；

$R^{1-3-5}$ 、 $R^{1-3-6}$ 、 $R^{1-3-7}$ 、 $R^{1-3-8}$ 、 $R^{1-3-9}$  和  $R^{1-3-10}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基；

$R^{1-3-11}$  独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、 $C_1\sim C_7$  烷基、 $C_1\sim C_7$  烷氧基、 $C_1\sim C_7$

烷硫基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基、或、被 1 个或 2 个 R<sup>1-3-11-1</sup> 取代的氨基；R<sup>1-3-11-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-5</sup> 独立地为氢、-NR<sup>1-5-1</sup>R<sup>1-5-2</sup>、-OR<sup>1-5-3</sup>、或、任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>1-5-4</sup> 取代的：C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基或、或、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基；

R<sup>1-5-1</sup> 和 R<sup>1-5-2</sup> 独立地为氢、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-5-3</sup> 独立地为氢、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基或 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基；

R<sup>1-5-4</sup> 独立地为卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷硫基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基、或、被 1 个或 2 个 R<sup>1-5-4-1</sup> 取代的氨基；R<sup>1-5-4-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-6</sup> 独立地为氢、-CN、-OH；

R<sup>1-7</sup> 独立地为氢、-NR<sup>1-7-2</sup>R<sup>1-7-3</sup>；

R<sup>1-7-2</sup> 和 R<sup>1-7-3</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

或者，R<sup>1-7-2</sup>、R<sup>1-7-3</sup> 以及与其相连的氮原子共同形成任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>1-7-2-1</sup> 取代的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；所述的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基中的 1 个或 2 个以上的亚甲基任选地、独立地被氧原子、硫原子替换；R<sup>1-7-2-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>1-8</sup> 独立地为卤素、-OH、氨基、巯基、氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷硫基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基、或、被 1 个或 2 个 R<sup>1-8-1</sup> 取代的氨基；R<sup>1-8-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；

R<sup>2</sup> 为任选被 1 个、2 个或 3 个 R<sup>2-2</sup> 取代的：C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；

R<sup>2-2</sup> 独立地为卤素或羟基；

以上任一种情况下，所述的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基中的杂原子独立地选自硼、硅、氧、硫、硒、氮和磷中的一种或多种；杂原子数独立地为 1 个、2 个、3 个或 4 个。

在某一方案中：

A 为被 1 个或 2 个 R<sup>1</sup> 取代的 C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub> 环烷基；

R<sup>1</sup> 独立地为氰基、卤素、-NR<sup>1-3</sup>R<sup>1-4</sup>、-C(=O)R<sup>1-5</sup>、-C(=NR<sup>1-6</sup>)R<sup>1-7</sup>、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；

R<sup>1-3</sup> 和 R<sup>1-4</sup> 独立地为氢、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1-3-1</sup> 或 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基；R<sup>1-3-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基；

R<sup>1-5</sup> 独立地为-NR<sup>1-5-1</sup>R<sup>1-5-2</sup>、-OR<sup>1-5-3</sup> 或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；R<sup>1-5-1</sup> 和 R<sup>1-5-2</sup> 独立地为氢、

C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；R<sup>1-5-3</sup> 独立地为氢或 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基；

R<sup>2</sup> 为被 1 个 R<sup>2-2</sup> 取代的：C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；R<sup>2-2</sup> 为卤素或羟基。

在某一方案中：

A 为被 1 个 R<sup>1</sup> 取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> 环烷基；

R<sup>1</sup> 为-NR<sup>1-3</sup>R<sup>1-4</sup>、-C(=O)R<sup>1-5</sup> 或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；

R<sup>1-3</sup> 和 R<sup>1-4</sup> 独立地为氢、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1-3-1</sup> 或 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基；R<sup>1-3-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基；

R<sup>1-5</sup> 为-NR<sup>1-5-1</sup>R<sup>1-5-2</sup>、-OR<sup>1-5-3</sup> 或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；R<sup>1-5-1</sup> 和 R<sup>1-5-2</sup> 独立地为氢、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；R<sup>1-5-3</sup> 为氢或 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基；

R<sup>2</sup> 为被 1 个 R<sup>2-2</sup> 取代的：C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；R<sup>2-2</sup> 为羟基。

在某一方案中：

A 为被 1 个 R<sup>1</sup> 取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> 环烷基；

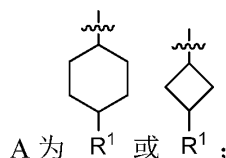
R<sup>1</sup> 为-NR<sup>1-3</sup>R<sup>1-4</sup>、-C(=O)R<sup>1-5</sup> 或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；

R<sup>1-3</sup> 和 R<sup>1-4</sup> 独立地为氢、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1-3-1</sup> 或 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基；R<sup>1-3-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基；

R<sup>1-5</sup> 为-NR<sup>1-5-1</sup>R<sup>1-5-2</sup>、-OR<sup>1-5-3</sup> 或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；R<sup>1-5-1</sup> 和 R<sup>1-5-2</sup> 独立地为氢、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；R<sup>1-5-3</sup> 为氢；

R<sup>2</sup> 为被 1 个 R<sup>2-2</sup> 取代的：C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；R<sup>2-2</sup> 为羟基。

在某一方案中：



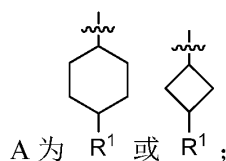
R<sup>1</sup> 为-NR<sup>1-3</sup>R<sup>1-4</sup>、-C(=O)R<sup>1-5</sup> 或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；

R<sup>1-3</sup> 和 R<sup>1-4</sup> 独立地为氢、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1-3-1</sup> 或 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基；R<sup>1-3-1</sup> 独立地为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基；

R<sup>1-5</sup> 为-NR<sup>1-5-1</sup>R<sup>1-5-2</sup>、-OR<sup>1-5-3</sup> 或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；R<sup>1-5-1</sup> 和 R<sup>1-5-2</sup> 独立地为氢、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基；R<sup>1-5-3</sup> 为氢或 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基；

R<sup>2</sup> 为被 1 个 R<sup>2-2</sup> 取代的：C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub> 烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；R<sup>2-2</sup> 为羟基。

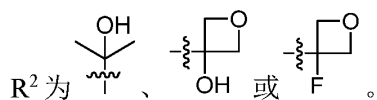
在某一方案中：



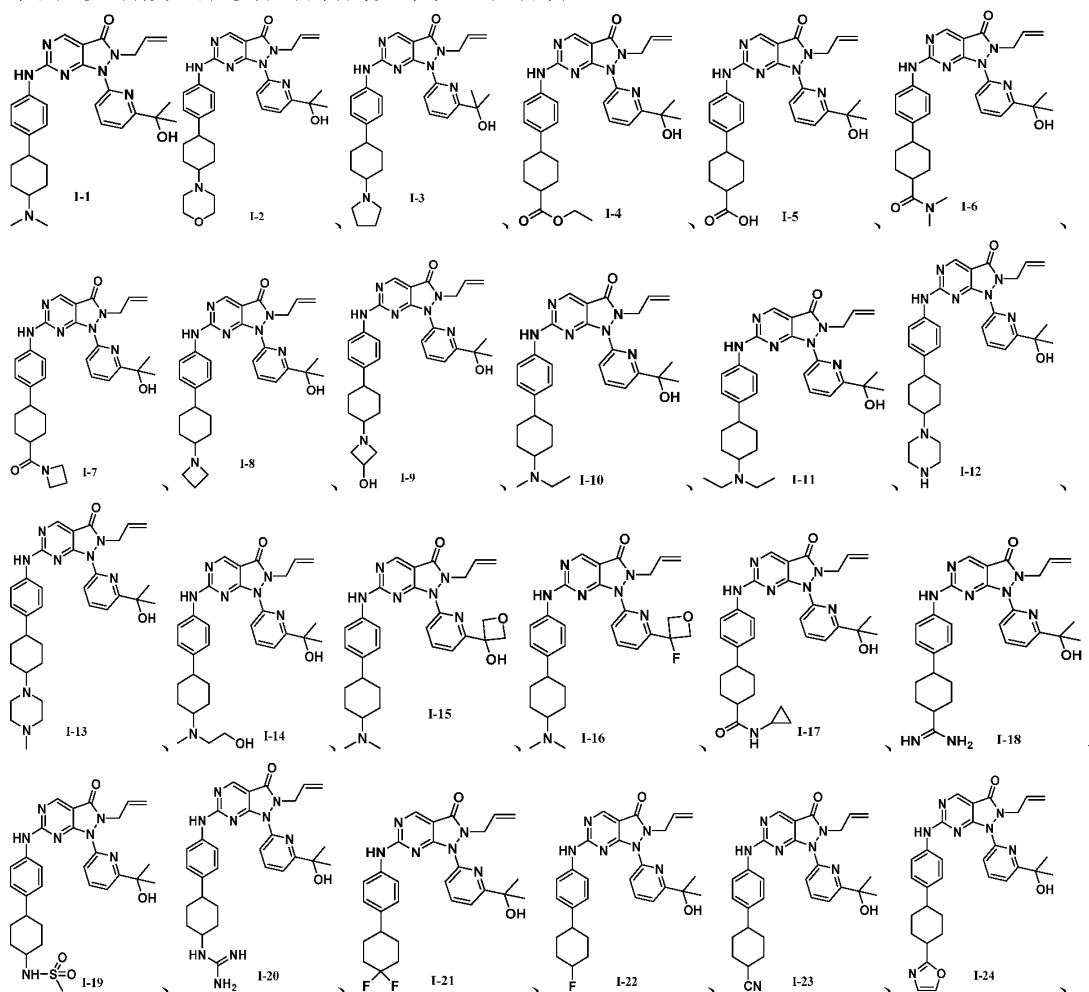
R<sup>1</sup> 为-NR<sup>1-3</sup>R<sup>1-4</sup>、-C(=O)R<sup>1-5</sup> 或 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基；

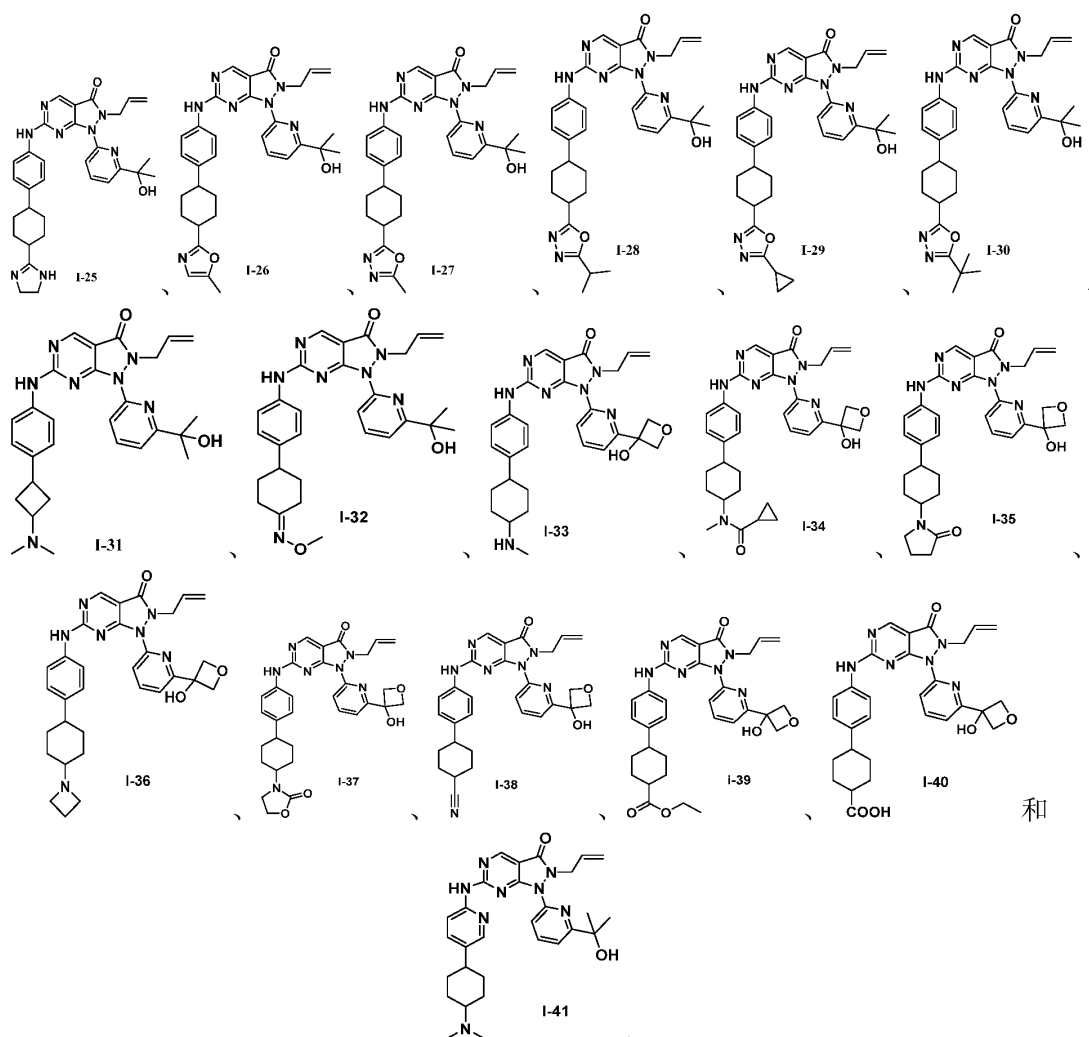
$R^{1-3}$  和  $R^{1-4}$  独立地为氢、 $-S(=O)_2R^{1-3-1}$  或  $C_1\sim C_7$  烷基； $R^{1-3-1}$  独立地为  $C_1\sim C_7$  烷基；

$R^{1-5}$  为  $-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$ 、 $-OR^{1-5-3}$  或  $C_3\sim C_{14}$  杂环烷基； $R^{1-5-1}$  和  $R^{1-5-2}$  独立地为氢、 $C_1\sim C_7$  烷基或  $C_3\sim C_{14}$  环烷基； $R^{1-5-3}$  为氢或  $C_1\sim C_7$  烷基；

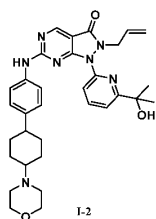


在某一方案中,所述的如式 II 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体里,如式 II 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物为如下任一化合物:





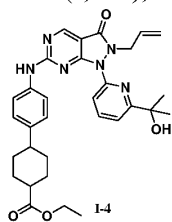
在某一方案中,所述的如式 **II** 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体里, 如式 **II** 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物为如下任一化合物:



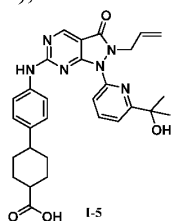
, 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD) 为  $\delta$  8.85 (s, 1H), 8.00 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H),

7.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.78 – 5.68 (m, 1H), 5.06 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.08 (d,  $J = 10.9$  Hz, 3H), 1.94 (d,  $J = 15.0$  Hz,

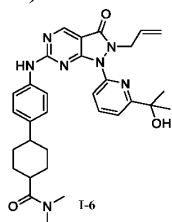
3H), 1.72 (s, 4H), 1.59 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H);



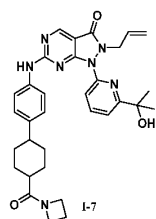
其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  8.87 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.91 (td,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.72 (ddt,  $J = 16.4, 10.2, 6.2$  Hz, 1H), 5.07 (dd,  $J = 10.2, 1.1$  Hz, 1H), 4.96 (dd,  $J = 17.1, 1.2$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.25 – 4.10 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.56 (dt,  $J = 15.5, 10.8$  Hz, 1H), 2.28 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 2.14 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.78 (dd,  $J = 19.0, 8.5$  Hz, 1H), 1.67 (dt,  $J = 10.1, 6.1$  Hz, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.34 – 1.26 (m, 3H);



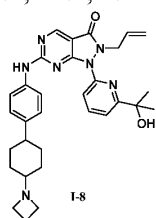
其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD) 为  $\delta$  8.84 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.00 (td,  $J = 7.9, 4.0$  Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.67 (dd,  $J = 7.7, 0.7$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 8.4, 5.7$  Hz, 2H), 7.19 (dd,  $J = 13.2, 8.6$  Hz, 2H), 5.73 (ddd,  $J = 17.0, 6.1, 4.1$  Hz, 1H), 5.08 – 5.03 (m, 1H), 4.95 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 4.86 – 4.79 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.27 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 2.13 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 1.96 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 4H), 1.64 – 1.52 (m, 7H);



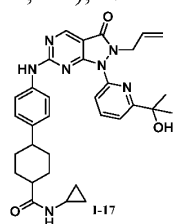
其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  8.86 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 12.3, 8.5$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.28 – 7.15 (m, 2H), 5.80 – 5.65 (m, 1H), 5.06 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.95 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.10 (d,  $J = 12.1$  Hz, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.14 (dd,  $J = 20.9, 10.3$  Hz, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.92 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 4H), 1.61 (s, 6H), 1.49 (dd,  $J = 22.8, 12.2$  Hz, 1H);



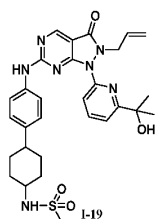
1-7, 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  8.85 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.91 (dt,  $J = 10.7, 7.9$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 12.0, 8.5$  Hz, 2H), 7.39 (dd,  $J = 7.6, 2.4$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 19.5, 8.5$  Hz, 2H), 5.71 (ddt,  $J = 16.4, 10.2, 6.2$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.95 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 4.21 (dd,  $J = 16.4, 8.6$  Hz, 2H), 4.10 – 4.02 (m, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 2.00 (dd,  $J = 13.4, 3.0$  Hz, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.79 – 1.63 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.48 (ddd,  $J = 24.7, 12.5, 2.5$  Hz, 1H);



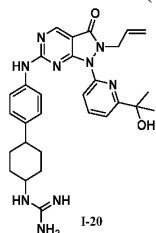
1-8, 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  8.86 (s, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.39 (dd,  $J = 7.6, 0.7$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.71 (ddt,  $J = 16.4, 10.2, 6.2$  Hz, 1H), 5.05 (dd,  $J = 10.2, 1.1$  Hz, 1H), 4.94 (dd,  $J = 17.1, 1.3$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.11 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.24 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 3H), 1.92 (d,  $J = 11.2$  Hz, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.45 (dt,  $J = 14.9, 7.5$  Hz, 2H), 1.23 – 1.08 (m, 2H);



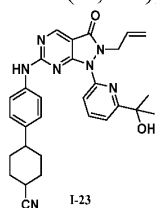
1-17, 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  8.84 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J = 14.8, 6.9$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.42 (dd,  $J = 7.5, 4.1$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 15.8, 8.5$  Hz, 2H), 5.71 (dd,  $J = 11.5, 5.4$  Hz, 2H), 5.07 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.95 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 3H), 1.92 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.54 – 1.43 (m, 1H), 0.93 – 0.78 (m, 3H), 0.52 (s, 2H);



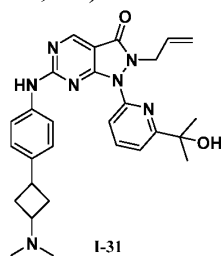
1-19, 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  8.88 (s, 1H), 7.91 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.78 – 5.66 (m, 1H), 5.07 (dd,  $J = 10.2, 1.0$  Hz, 1H), 4.96 (dd,  $J = 17.1, 1.2$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.42 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.49 – 3.35 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.57 – 2.46 (m, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 8H), 1.56–1.65 (m, 2H), 1.41–1.50 (m, 2H);



1-20, 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD) 为  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.72–7.58 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 5.73 (ddt,  $J = 16.5, 10.3, 6.1$  Hz, 1H), 5.05 (dd,  $J = 10.2, 1.0$  Hz, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.83 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.54–3.42 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (m, 2H);

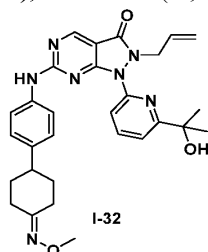


1-23, 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO) 为  $\delta$  10.28 (s, 1H), 8.88 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.09 – 7.97 (m, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 20.6, 8.5$  Hz, 3H), 7.19 (dd,  $J = 11.1, 8.7$  Hz, 2H), 5.74 – 5.61 (m, 1H), 5.00 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.74 (t,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.12 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 1.98 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 1.82 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 1.77–1.57 (m, 3H), 1.49 (d,  $J = 18.2$  Hz, 6H);

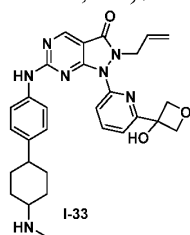


1-31, 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO) 为  $\delta$  10.27 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (dd,  $J = 22.6, 8.3$  Hz, 3H), 7.64 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H),

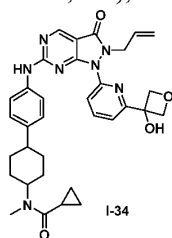
5.76-5.61 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.01 (dd, J = 10.3, 1.2 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.71-2.58 (m, 8H), 2.38 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.32-1.24 (m, 1H);



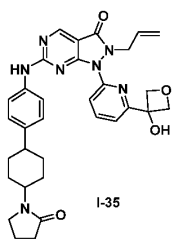
I-32, 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO) 为  $\delta$  10.26 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 14.5, 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.74 – 5.60 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.00 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 2.77 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.25 (td, J = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 1.99 – 1.84 (m, 3H), 1.67 – 1.50 (m, 2H), 1.49 (d, J = 14.0 Hz, 6H);



I-33, 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD) 为  $\delta$  8.86 (s, 0H), 8.11–8.01 (m, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.83–5.74 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 7.9, 4.4 Hz, 3H), 4.98 (dd, J = 17.1, 1.3 Hz, 2H), 4.85 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.97 – 1.67 (m, 8H);

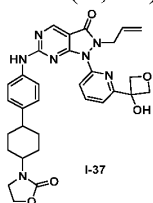


I-34, 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD) 为  $\delta$  8.87 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.84 – 5.72 (m, 1H), 5.09 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.07 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.02 – 4.94 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.84 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 1.93-2.03 (m, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.31 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 0.89 (dd, J = 20.1, 9.0 Hz, 4H);



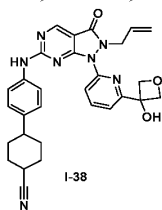
I-35

, 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  8.87–8.79 (m, 1H), 8.14–8.07 (m, 1H), 8.04–7.96 (m, 1H), 7.89–7.80 (m, 1H), 7.61–7.50 (m, 2H), 7.38–7.32 (m, 1H), 7.25–7.19 (m, 1H), 7.01 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 5.72 (ddd,  $J = 16.6, 11.1, 8.6$  Hz, 1H), 5.17–5.09 (m, 2H), 5.04–4.98 (m, 1H), 4.98–4.92 (m, 1H), 4.87–4.77 (m, 2H), 4.73–4.64 (m, 2H), 4.20–4.06 (m, 1H), 3.47–3.38 (m, 1H), 3.38–3.29 (m, 1H), 3.05–2.98 (m, 1H), 2.49–2.35 (m, 2H), 2.27–2.17 (m, 1H), 2.07–1.86 (m, 4H), 1.75–1.60 (m, 3H);



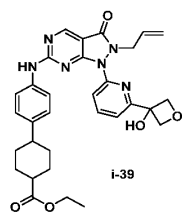
I-37

, 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  8.77 (s, 1H), 8.16–8.07 (m, 1H), 8.03 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.83–7.75 (m, 1H), 7.56 (dd,  $J = 12.6, 6.1$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.72 (dd,  $J = 17.0, 10.3$  Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J = 9.1, 6.1$  Hz, 2H), 4.96 (d,  $J = 17.0$  Hz, 2H), 4.81 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.69 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.41–4.28 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.77 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.63–3.50 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.97 (dd,  $J = 18.9, 9.6$  Hz, 2H), 1.78 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 1.65 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H);



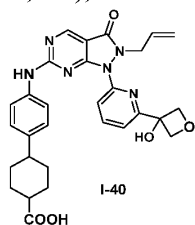
I-38

, 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J = 17.9, 7.6$  Hz, 1H), 7.81–7.72 (m, 1H), 7.63–7.49 (m, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.70 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.15 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.14–5.07 (m, 1H), 4.95 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 4.83 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 2.54 (dd,  $J = 24.9, 12.6$  Hz, 2H), 2.30 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.18 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 2.02 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 1.96–1.80 (m, 2H), 1.78 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 1.49 (dd,  $J = 26.4, 11.2$  Hz, 2H);



I-39

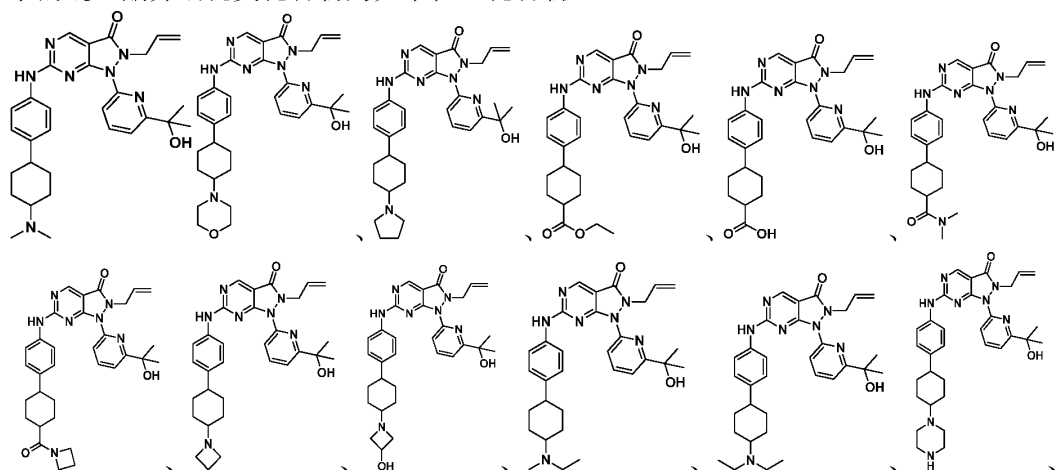
, 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Methanol- $d_4$ ) 为  $\delta$  8.85 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 8.05 (td,  $J = 7.9, 4.8$  Hz, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 1H), 7.67 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.59 (ddd,  $J = 9.2, 4.6, 2.3$  Hz, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 5.78 (ddt,  $J = 16.5, 10.1, 6.1$  Hz, 1H), 5.12 – 5.07 (m, 2H), 5.06 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 4.98 (dd,  $J = 17.0, 1.4$  Hz, 1H), 4.90 (d,  $J = 1.4$  Hz, 2H), 4.25 – 4.19 (m, 1H), 4.14 (dd,  $J = 14.1, 7.1$  Hz, 1H), 2.34 – 2.12 (m, 2H), 2.07 (dd,  $J = 17.0, 4.1$  Hz, 1H), 1.99 – 1.82 (m, 1H), 1.74 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 2H), 1.31 (d,  $J = 4.2$  Hz, 3H), 1.29 – 1.25 (m, 2H);

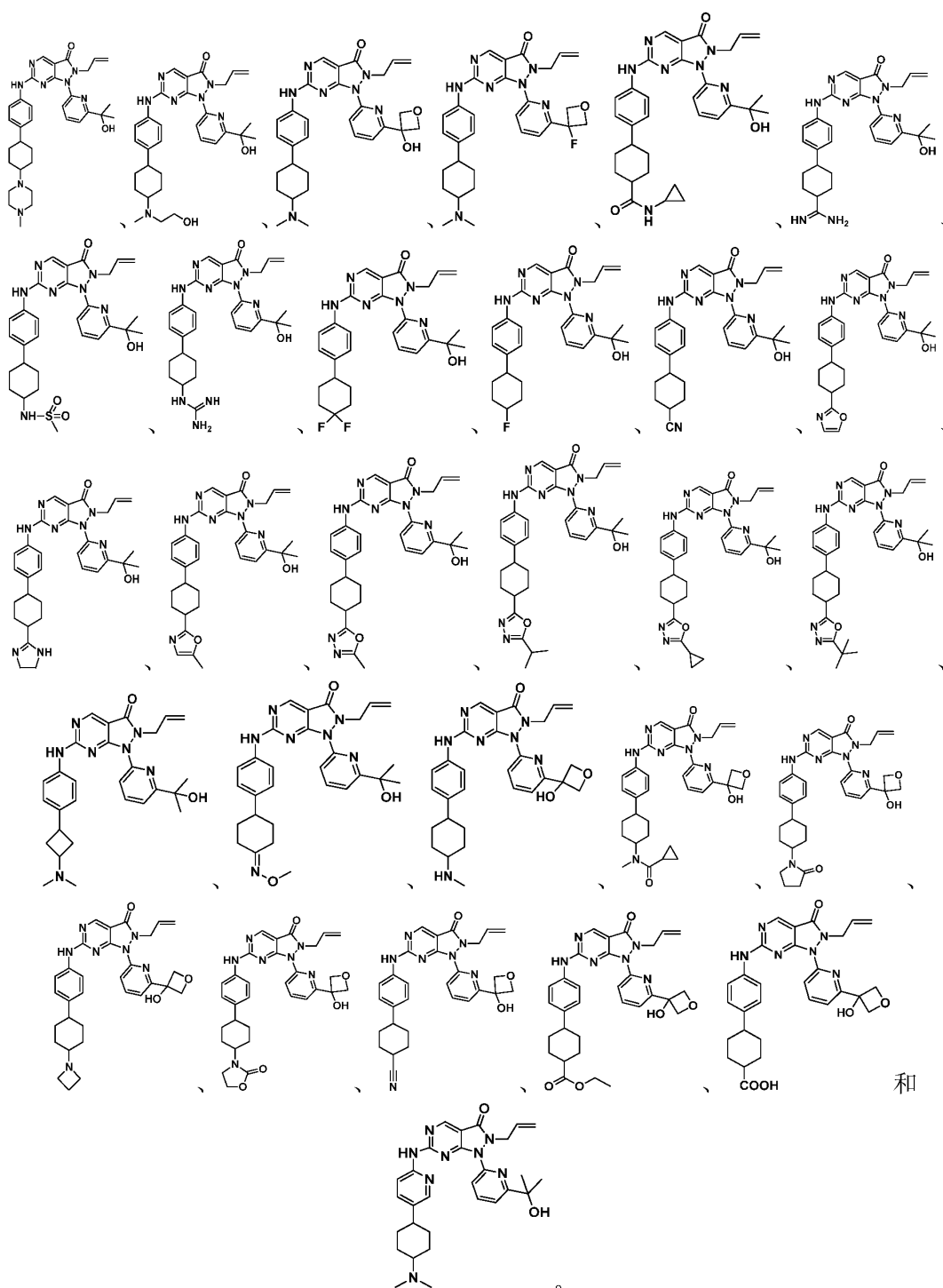


I-40

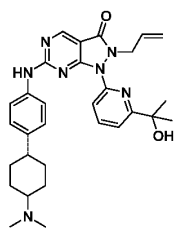
, 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Methanol- $d_4$ ) 为  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.05 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 7.6, 0.9$  Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 5.84 – 5.74 (m, 1H), 5.10 – 5.07 (m, 2H), 5.06 (q,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 4.98 (dq,  $J = 17.0, 1.4$  Hz, 1H), 4.89 (dt,  $J = 6.1, 1.4$  Hz, 2H), 2.71 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.24 (dd,  $J = 16.4, 7.8$  Hz, 2H), 2.04 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 1.73 (td,  $J = 10.9, 6.8$  Hz, 6H)。

在某一方案中,所述的如式 **II** 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体里, 如式 **II** 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物为如下任一化合物:



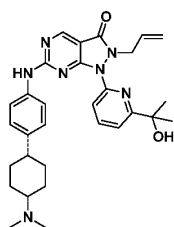


在某一方案中,所述的如式 II 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体里, 如式 II 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物为如下任一化合物:



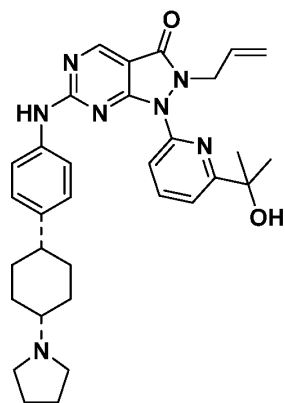
(I-1-1), 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD) 为  $\delta$  8.85 (s, 1H), 8.46 (s, 2H),

7.99 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 16.6, 8.1$  Hz, 3H), 7.22 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.73 (ddt,  $J = 16.3, 10.2, 6.1$  Hz, 1H), 5.05 (dd,  $J = 10.3, 1.1$  Hz, 1H), 4.93 (dd,  $J = 17.1, 1.3$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.10 (d,  $J = 10.6$  Hz, 2H), 1.70 (d,  $J = 11.4$  Hz, 4H), 1.59 (s, 6H);



(I-1-2), 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  8.86 (s, 1H), 8.54 (s, 1H),

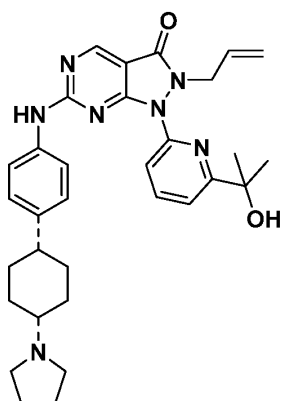
7.95 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.72 (ddt,  $J = 16.5, 10.3, 6.2$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.95 (dd,  $J = 17.1, 1.0$  Hz, 1H), 4.75 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 1.84 (m, 6H), 1.60 (s, 6H);



(I-3-1), 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  8.87 (s, 1H), 7.90

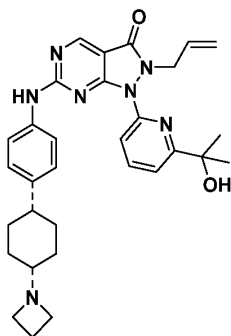
(t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.39 (dd,  $J = 7.6, 0.5$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.72 (ddt,  $J = 16.4, 10.2, 6.2$  Hz, 1H), 5.06 (dd,  $J = 10.2, 1.0$  Hz, 1H), 4.95 (dd,  $J = 17.1, 1.2$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.04 (s, 1H), 2.66 (m, 4H), 2.58 – 2.47 (m, 1H), 2.16 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.58 – 1.39 (m,

4H);



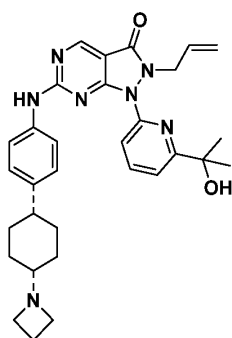
(I-3-2), 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  8.87 (s, 1H), 7.92

(t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 5.79 – 5.66 (m, 1H), 5.06 (dd,  $J = 10.2$ , 1.0 Hz, 1H), 4.96 (dd,  $J = 17.1$ , 1.2 Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.02 (s, 1H), 2.70 – 2.50 (m, 5H), 2.26 (s, 1H), 1.98 (m, 4H), 1.82 (s, 4H), 1.69 – 1.56 (m, 10H);

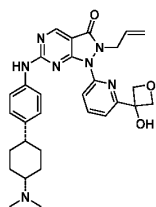


(I-8-1), 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  8.86 (s, 1H), 7.93 –

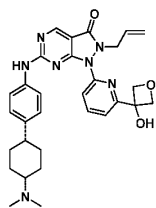
7.85 (m, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.39 (dd,  $J = 7.6$ , 0.7 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.71 (ddt,  $J = 16.4$ , 10.2, 6.2 Hz, 1H), 5.05 (dd,  $J = 10.2$ , 1.1 Hz, 1H), 4.94 (dd,  $J = 17.1$ , 1.3 Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.11 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.24 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 3H), 1.92 (d,  $J = 11.2$  Hz, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.45 (dt,  $J = 14.9$ , 7.5 Hz, 2H), 1.23 – 1.08 (m, 2H);



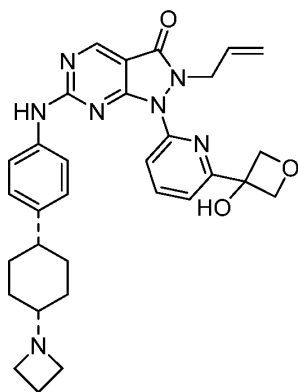
(I-8-2), 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  8.87 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 5.82 – 5.63 (m, 1H), 5.12 – 4.91 (m, 2H), 4.78 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.17 (s, 4H), 2.53 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.06 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 1.89 (d,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 1.75 (d,  $J = 14.1$  Hz, 2H), 1.59 (d,  $J = 17.2$  Hz, 8H), 1.46 (t,  $J = 13.1$  Hz, 2H);



(I-15-1), 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD) 为  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.04 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.78 (ddt,  $J = 16.3, 10.3, 6.1$  Hz, 1H), 5.12 – 5.05 (m, 3H), 4.98 (dd,  $J = 17.1, 1.3$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.66 (s, 6H), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 2.15 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 2.04 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 4H);

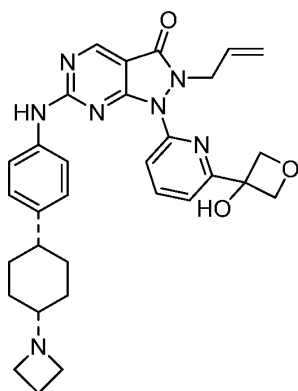


(I-15-2), 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD) 为  $\delta$  8.83 (s, 1H), 8.04 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.76 (ddt,  $J = 16.3, 10.2, 6.1$  Hz, 1H), 5.10 – 5.02 (m, 3H), 4.96 (dd,  $J = 17.1, 1.3$  Hz, 1H), 4.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.82 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.73 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 2.29 (d,  $J = 21.9$  Hz, 7H), 2.04 – 1.90 (m, 4H), 1.66 (dd,  $J = 15.6, 6.1$  Hz, 4H);



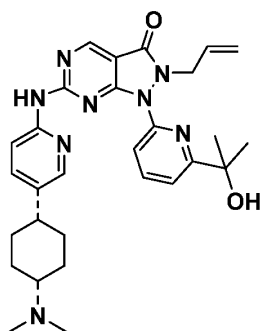
(I-36-1), 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 为  $\delta$  8.88 (d,  $J = 2.6$

Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J = 15.0, 7.8$  Hz, 1H), 7.99–7.83 (m, 2H), 7.54 (t,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.74 (dq,  $J = 10.5, 5.9$  Hz, 1H), 5.12 (t,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 4.99 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.67 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.39–3.24 (m, 4H), 2.60–2.34 (m, 3H), 2.14 (dt,  $J = 14.0, 6.8$  Hz, 3H), 1.96 (d,  $J = 10.8$  Hz, 4H), 1.55–1.37 (m, 2H), 1.27–1.12 (m, 2H);

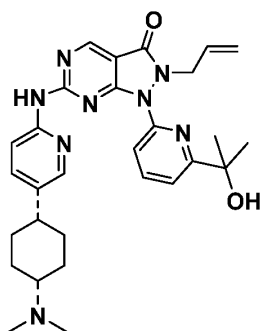


(I-36-2), 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD) 为  $\delta$  8.86 (s, 1H),

8.02 (dt,  $J = 24.0, 7.9$  Hz, 3H), 7.64 (dd,  $J = 27.1, 8.1$  Hz, 3H), 7.27 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.01–6.91 (m, 3H), 6.72–6.64 (m, 3H), 5.79 (ddd,  $J = 16.3, 11.2, 6.1$  Hz, 1H), 5.10–5.05 (m, 2H), 4.85 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.57 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 2.48–2.28 (m, 3H), 2.23–2.06 (m, 3H), 1.98–1.71 (m, 6H), 1.58 (dd,  $J = 23.2, 12.9$  Hz, 3H), 1.44 (ddd,  $J = 16.1, 13.2, 3.5$  Hz, 2H), 1.19–1.00 (m, 2H);



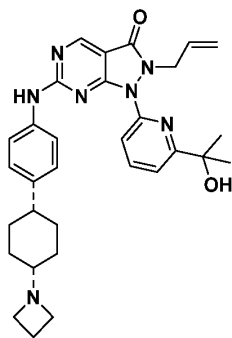
(I-41-1), 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-d) 为  $\delta$  9.00 (s, 1H), 8.30 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.96 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 8.1, 0.8$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J = 7.7, 0.8$  Hz, 1H), 5.77 – 5.66 (m, 1H), 5.12 – 5.05 (m, 1H), 4.97 (dq,  $J = 17.0, 1.4$  Hz, 1H), 4.76 (dt,  $J = 6.3, 1.3$  Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.23 (q,  $J = 9.5$  Hz, 4H), 2.11 – 2.01 (m, 4H), 1.58 (t,  $J = 10.3$  Hz, 6H);



(I-41-2), 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-d) 为  $\delta$  8.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.26 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.10 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (dd,  $J = 8.1, 0.8$  Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 5.79 – 5.71 (m, 1H), 5.08 (dq,  $J = 10.1, 1.2$  Hz, 1H), 4.97 (dq,  $J = 17.0, 1.3$  Hz, 1H), 4.77 (dt,  $J = 6.2, 1.4$  Hz, 2H), 3.99 (s, 1H), 2.75 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 2.52 (s, 6H), 2.32 – 2.18 (m, 1H), 2.09 (d,  $J = 14.4$  Hz, 4H), 1.31 (d,  $J = 22.8$  Hz, 4H) ;

其中,  是指顺反构型不定。

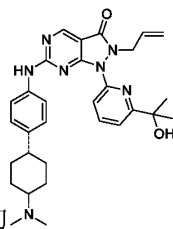
在某一方案中,所述的如式 **II** 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体里, 如式 **II** 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物为如下任一化合物:



(I-8-1), 其  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 具有 1.23 – 1.08 的峰;

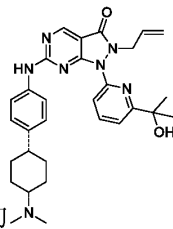
其中,  $\text{---}$  是指顺反构型不定。

在某一方案中,所述的如式 **II** 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体里, 如式 **II** 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物为如下任一化合物:



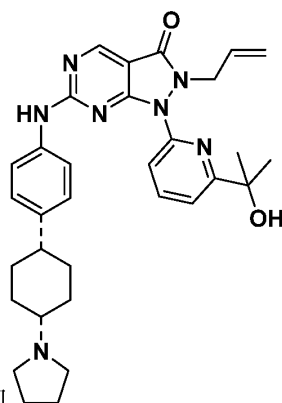
在下述条件下保留时间为 10.55min 的  $\text{---}$  (I-1-1): Agilent 1260 高效液相

色谱仪; 流动相 A: 水 (0.1% 甲酸), 流动相 B: 乙腈; 柱时间: 15min; 柱型: Waters 公司 Xselect,  $5\mu\text{m}$ ,  $4.6 \times 250\text{mm}$ ; 梯度洗脱, 5% 流动相 B  $\rightarrow$  50% 流动相 B;



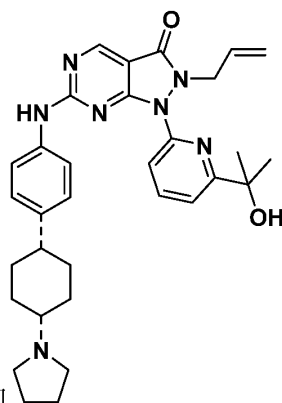
在下述条件下保留时间为 10.78min 的  $\text{---}$  (I-1-2): Agilent 1260 高效液相

色谱仪; 流动相 A: 水 (0.1% 甲酸), 流动相 B: 乙腈; 柱时间: 15min; 柱型: Waters 公司 Xselect,  $5\mu\text{m}$ ,  $4.6 \times 250\text{mm}$ ; 梯度洗脱, 5% 流动相 B  $\rightarrow$  50% 流动相 B;



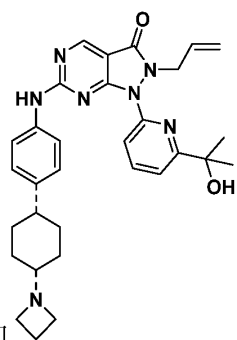
在下述条件下保留时间为 11.01min 的 (I-3-1): Agilent 1260

高效液相色谱仪; 流动相 A: 水 (0.1% 甲酸), 流动相 B: 乙腈; 柱时间: 15min; 柱型: Waters 公司 Xselect, 5 $\mu$ m, 4.6 $\times$ 250mm; 梯度洗脱, 5% 流动相 B $\rightarrow$ 50% 流动相 B;



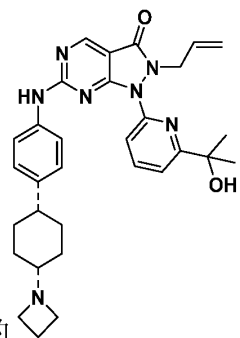
在下述条件下保留时间为 11.20min 的 (I-3-2): Agilent 1260

高效液相色谱仪; 流动相 A: 水 (0.1% 甲酸), 流动相 B: 乙腈; 柱时间: 15min; 柱型: Waters 公司 Xselect, 5 $\mu$ m, 4.6 $\times$ 250mm; 梯度洗脱, 5% 流动相 B $\rightarrow$ 50% 流动相 B;

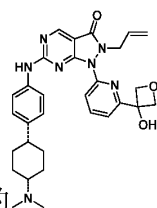


在下述条件下保留时间为 10.78min 的 (I-8-1): Agilent 1260 高效

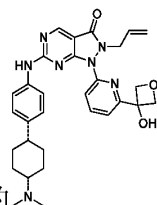
液相色谱仪; 流动相 A: 水 (0.1% 甲酸), 流动相 B: 乙腈; 柱时间: 15min; 柱型: Waters 公司 Xselect, 5 $\mu$ m, 4.6 $\times$ 250mm; 梯度洗脱, 5% 流动相 B $\rightarrow$ 50% 流动相 B;



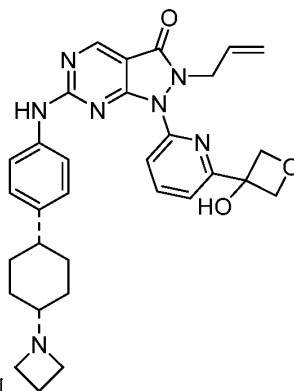
在下述条件下保留时间为 11.00min 的 (I-8-2): Agilent 1260 高效液相色谱仪; 流动相 A: 水 (0.1%甲酸), 流动相 B: 乙腈; 柱时间: 15min; 柱型: Waters 公司 Xselect, 5 $\mu$ m, 4.6 $\times$ 250mm; 梯度洗脱, 5%流动相 B $\rightarrow$ 50%流动相 B;



在下述条件下保留时间为 7.02min 的 (I-15-1): Agilent 1260 高效液相色谱仪; 流动相 A: 水 (0.1%甲酸), 流动相 B: 乙腈; 柱时间: 15min; 柱型: Waters 公司 Xselect, 5 $\mu$ m, 4.6 $\times$ 250mm; 梯度洗脱, 5%流动相 B $\rightarrow$ 95%流动相 B;

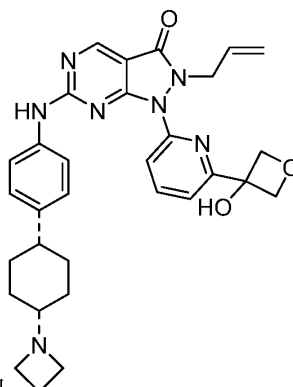


在下述条件下保留时间为 7.16min 的 (I-15-2): Agilent 1260 高效液相色谱仪; 流动相 A: 水 (0.1%甲酸), 流动相 B: 乙腈; 柱时间: 15min; 柱型: Waters 公司 Xselect, 5 $\mu$ m, 4.6 $\times$ 250mm; 梯度洗脱, 5%流动相 B $\rightarrow$ 95%流动相 B;



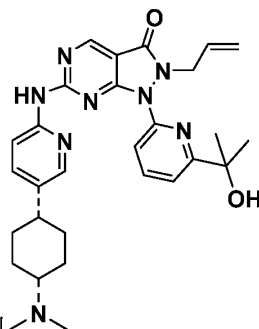
在下述条件下保留时间为 7.14min 的 (I-36-1): Agilent 1260 高效液相色谱仪; 流动相 A: 水 (0.1%甲酸), 流动相 B: 乙腈; 柱时间: 15min; 柱型:

Waters 公司 Xselect, 5 $\mu$ m, 4.6 $\times$ 250mm; 梯度洗脱, 5%流动相 B $\rightarrow$ 95%流动相 B;



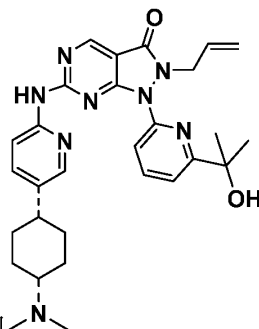
在下述条件下保留时间为 7.15min 的 (I-36-2): Agilent 1260

高效液相色谱仪; 流动相 A: 水 (0.1%甲酸), 流动相 B: 乙腈; 柱时间: 15min; 柱型: Waters 公司 Xselect, 5 $\mu$ m, 4.6 $\times$ 250mm; 梯度洗脱, 5%流动相 B $\rightarrow$ 95%流动相 B;



在下述条件下保留时间为 6.17min 的 (I-41-1): Agilent 1260 高

效液相色谱仪; 流动相 A: 水 (0.1%甲酸), 流动相 B: 乙腈; 柱时间: 15min; 柱型: Waters 公司 Xselect, 5 $\mu$ m, 4.6 $\times$ 250mm; 梯度洗脱, 5%流动相 B $\rightarrow$ 95%流动相 B;



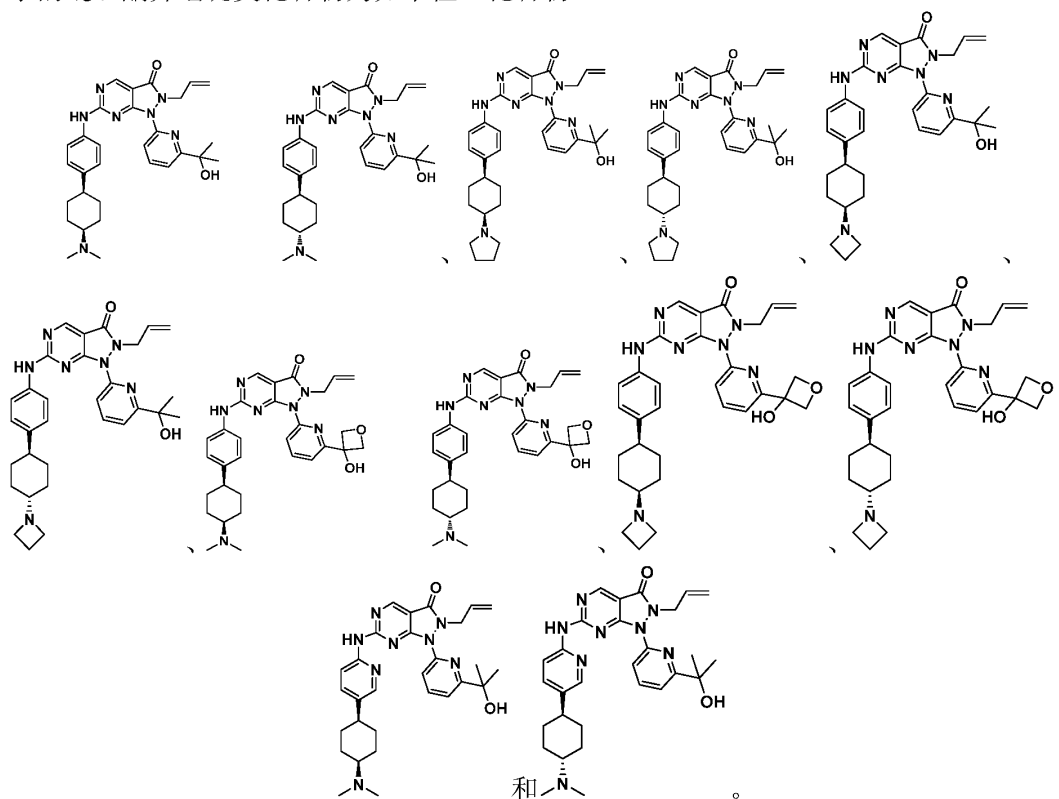
在下述条件下保留时间为 6.28min 的 (I-41-2): Agilent 1260 高

效液相色谱仪; 流动相 A: 水 (0.1%甲酸), 流动相 B: 乙腈; 柱时间: 15min; 柱型: Waters 公司 Xselect, 5 $\mu$ m, 4.6 $\times$ 250mm; 梯度洗脱, 5%流动相 B $\rightarrow$ 95%流动相 B;

其中,  是指顺反构型不定。

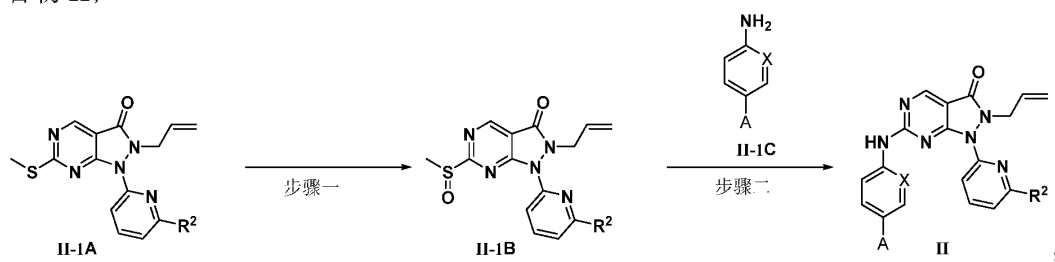
在某一方案中, 所述的如式 II 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、

其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体里，如式 II 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物为如下任一化合物：

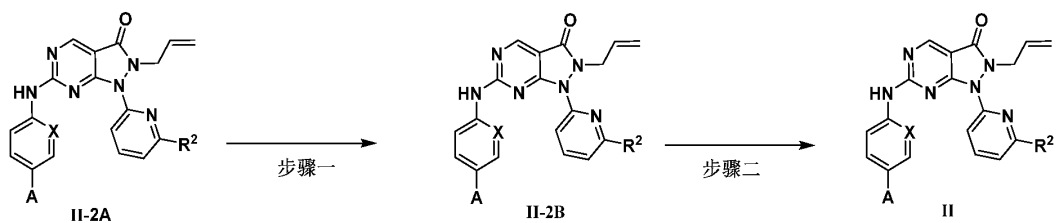


本发明还提供了一种上述的化合物 **II** 的制备方法, 其为如下任一方法:

方法 1, 其包括下述步骤: 步骤一、化合物 **II-1A** 在有机溶剂中经氧化剂氧化得到化合物 **II-1B**; 步骤二、化合物 **II-1B** 与化合物 **II-1C** 在有机溶剂和碱性条件下反应得到化合物 **II**;



方法 2, 其包括下述步骤: 步骤一、化合物 **II-2A** ( $R^1$  为  $-(C=O)-O-C_2H_5$ ) 经水解得到化合物 **II-2B** ( $R^1$  为  $-(C=O)-OH$ ); 步骤二、化合物 **II-2B** 与胺基化合物在有机溶剂中经缩合反应得到化合物 **II** ( $R^1$  为  $-(C=O)-NR^{1-5-1}R^{1-5-2}$ );



方法 1 中所述反应的条件和步骤可为本领域常规的条件和步骤。本发明特别优选以下反应条件：

步骤一，所述有机溶剂优选为甲醇、二氯甲烷、乙腈、甲苯和 DMF 中的一种或多种，更优选为二氯甲烷或甲苯；所述氧化剂可为本领域惯常用于硫醚氧化成亚砜的氧化剂，优选为间氯过氧苯甲酸(m-CPBA)；化合物 **II-1A** 和 m-CPBA 的摩尔配比优选 1:(1~1.2)，反应时间优选 1~12 小时，反应温度优选 0°C~35°C。

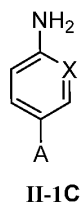
步骤二，所述有机溶剂优选为二氯甲烷或甲苯；所述碱性条件，优选为有机碱，例如 N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)或三乙胺，更优选为 N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)；化合物 **II-1B**、化合物 **II-1C**、DIPEA 的摩尔配比优选为 1: 1: 2，反应时间优选 0~12 小时，反应温度优选为 0°C~35°C。

方法 2 中所述反应的条件和步骤可为本领域常规的条件和步骤。本发明特别优选以下反应条件：

步骤一，所述水解的反应条件为本领域常用的任何合适的反应条件，例如碱水解或酸水解，碱水解又例如氢氧化钠水解或氢氧化锂水解。

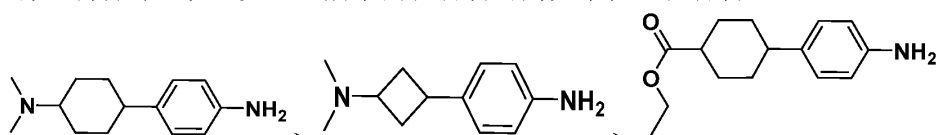
步骤二，所述胺基化合物可以为伯胺或仲胺；所述有机溶剂优选为二氯甲烷或 DMF；所述缩合反应的条件为本领域常用的任何合适的反应条件，例如 EDCI/HOBT/DIPEA 或 HATU/DIPEA。

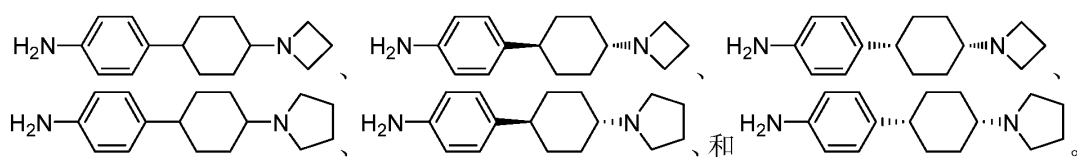
本发明还提供了一种如式 **II-1C** 所示的化合物：



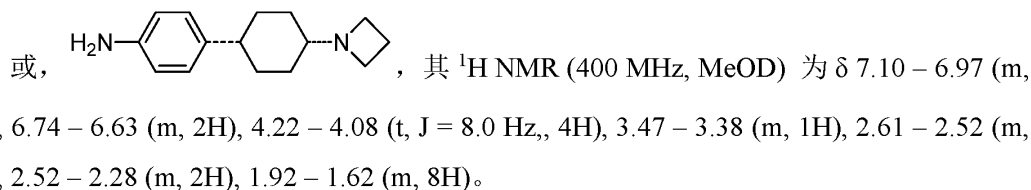
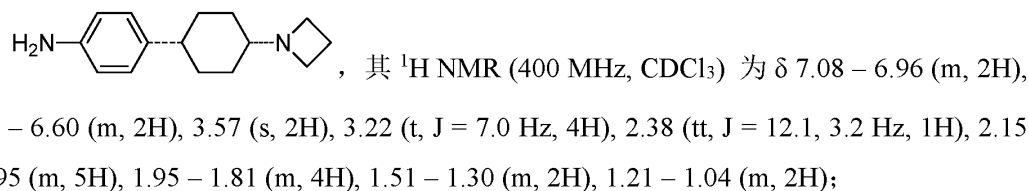
其中，X 为 CH 或 N，A 的定义如上所述。

在某一方案中，如式 **II-1C** 所示的化合物可为如下任一化合物：



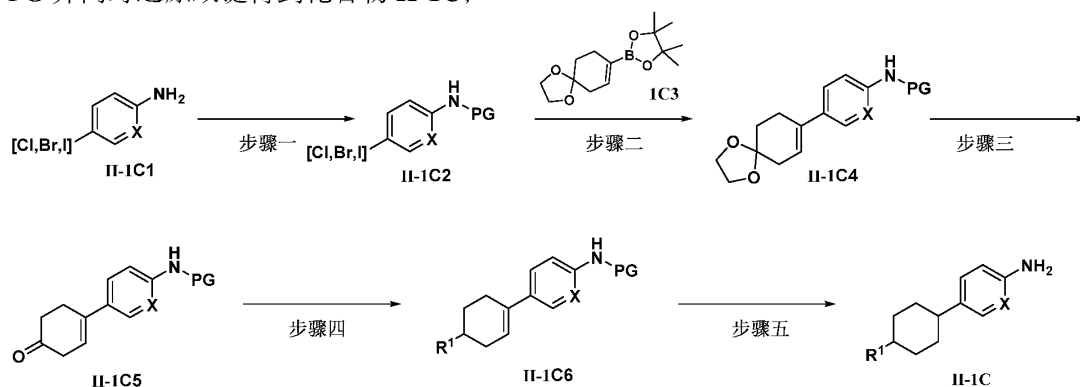


在某一方案中, 如式 **II-1C** 所示的化合物可为如下任一化合物



本发明还提供了一种上述的如式 **II-1C** 所示的化合物的制备方法, 其为如下任一方法:

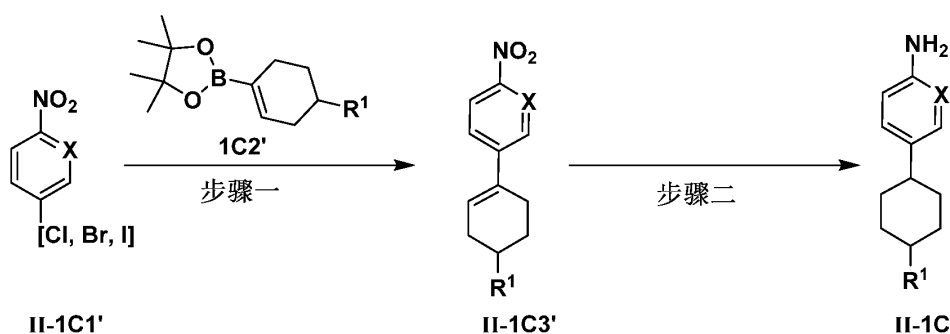
方法 A: 步骤一、化合物 **II-1C1** 在有机溶剂中, 在碱性条件下对氨基 N 进行保护得到化合物 **II-1C2**; 步骤二、化合物 **II-1C2** 与化合物 **II-1C3** 通过 Suzuki 反应得到化合物 **II-1C4**; 步骤三、化合物 **II-1C4** 通过缩酮脱除得到化合物 **II-1C5**; 步骤四、化合物 **II-1C5** 通过还原胺化反应得到化合物 **II-1C6**; 步骤五、化合物 **II-1C6** 经还原剂脱除氨基保护基 PG 并同时还原双键得到化合物 **II-1C**;



反应式1

其中, PG 为氨基保护基,  $\text{R}^1$  为  $\text{-NR}^{1-3}\text{R}^{1-4}$ , 所述的  $\text{R}^{1-3}$  和  $\text{R}^{1-4}$  定义如上所述;

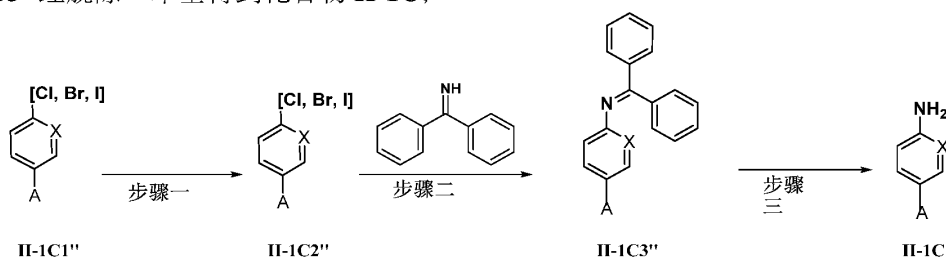
方法 B, 其包括下述步骤: 步骤一、化合物 **II-1C'** 与化合物 **II-1C2'** 通过 Suzuki 反应得到化合物 **II-1C3'**; 步骤二、化合物 **II-1C3'** 经还原反应得到化合物 **II-1C**;



反应式2

其中,  $\text{R}^1$  为  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1-5}$ , 所述的  $\text{R}^{1-5}$  定义如上所述;

方法 C, 其包括下述步骤: 步骤一、化合物 **II-1C1''** (环 A 为氧代的  $\text{C}_4\text{-C}_6$  环烷基) 通过还原胺化反应得到化合物 **II-1C2''** ( $\text{R}^1$  为  $-\text{NR}^{1-3}\text{R}^{1-4}$ ); 步骤二、化合物 **II-1C2''** 与二苯甲酮亚胺经 Buchwald 反应得到化合物 **II-1C3''** ( $\text{R}^1$  为  $-\text{NR}^{1-3}\text{R}^{1-4}$ ); 步骤三、化合物 **II-1C3''** 经脱除二苯基得到化合物 **II-1C**;



其中, 所述的 A、 $\text{R}^{1-3}$  和  $\text{R}^{1-4}$  定义如上所述。

方法 A 中所述反应的条件和步骤可为本领域常规的条件和步骤。本发明特别优选以下反应条件:

步骤一, 所述氨基保护基 PG 可为本领域常用的任何合适的氨基保护基, 优选 Cbz, 其目的在于保护化合物 **II-1C1** 在参与反应时, 使其上的某些活泼基团 (例如氨基) 不参与反应。所述 **1C1** 化合物 **II**-优选溴代物或碘代物。

步骤二, 所述 Suzuki 反应条件为本领域常用的任何合适的反应条件。所述 Suzuki 反应条件优选  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  或  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ , 碳酸钾, 1,2-二甲氧基乙烷或二氧六环。

步骤三, 所述缩酮脱除条件为本领域常用的任何合适的反应条件, 优选盐酸脱除, 反应温度优选  $50^\circ\text{C}\sim 100^\circ\text{C}$ 。

步骤四, 所述还原胺化反应条件为本领域常用的任何合适的反应条件, 还原剂优选三乙酰氧基硼氢化钠。

步骤五, 所述经还原剂脱除氨基保护基 PG 并同时还原双键的条件可为本领域该方

法的常规条件。所述氨基保护基 PG，例如苄基或 Cbz，优选 Cbz。所述还原剂优选钯碳/氢气。

方法 B 中所述反应的条件和步骤可为本领域常规的条件和步骤。本发明特别优选以下反应条件：

步骤一，所述 Suzuki 反应条件为本领域常用的任何合适的反应条件。所述 Suzuki 反应条件优选  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  或  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ，碳酸钾，1,2-二甲氧基乙烷或二氧六环。

步骤二，所述还原反应的条件为本领域即能还原硝基又能还原双键的常用的任何合适的反应条件，例如钯碳/氢气，钯碳/甲酸铵，钯碳/水合肼。

方法 C 中所述反应的条件和步骤可为本领域常规的条件和步骤。本发明特别优选以下反应条件：

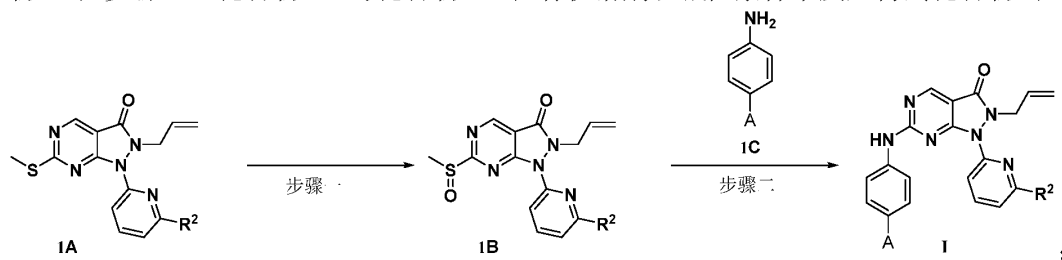
步骤一，所述还原胺化反应条件为本领域常用的任何合适的反应条件，还原剂优选三乙酰氧基硼氢化钠。

步骤二，所述 Buchwald 反应条件为本领域常用的任何合适的反应条件。所述 Buchwald 反应条件优选  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ /叔丁醇钠/ Binap。

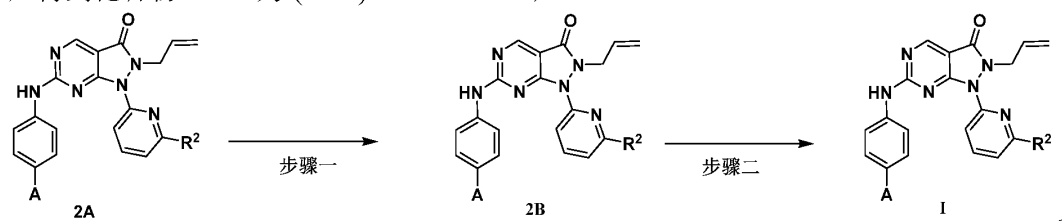
步骤三，所述脱除二苯基反应条件为本领域常用的任何合适的反应条件，其反应条件优选为乙酸钠/盐酸羟胺。

本发明还提供了一种上述的化合物 I 的制备方法，其为如下任一方法：

方法 1，其包括下述步骤：步骤一、化合物 1A 在有机溶剂中经氧化剂氧化得到化合物 1B；步骤二、化合物 1B 与化合物 1C 在有机溶剂和碱性条件下反应得到化合物 I；



方法 2，其包括下述步骤：步骤一、化合物 2A ( $\text{R}^1$  为  $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ ) 经水解得到化合物 2B ( $\text{R}^1$  为  $-(\text{C}=\text{O})-\text{OH}$ )；步骤二、化合物 2B 与胺基化合物在有机溶剂中经缩合反应得到化合物 I ( $\text{R}^1$  为  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{1-5-1}\text{R}^{1-5-2}$ )；



方法 1 中所述反应的条件和步骤可为本领域常规的条件和步骤。本发明特别优选以下反应条件：

步骤一，所述有机溶剂优选为甲醇、二氯甲烷、乙腈、甲苯和 DMF 中的一种或多种，更优选为二氯甲烷或甲苯；所述氧化剂可为本领域惯常用于硫醚氧化成亚砜的氧化剂，优选为间氯过氧苯甲酸 (m-CPBA)；化合物 1A 和 m-CPBA 的摩尔配比优选 1: (1~1.2)，反应时间优选 1~12 小时，反应温度优选 0°C~35°C。

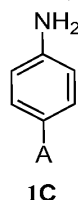
步骤二，所述有机溶剂优选为二氯甲烷或甲苯；所述碱性条件，优选为有机碱，例如 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) 或三乙胺，更优选为 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA)；化合物 1B、化合物 1C、DIPEA 的摩尔配比优选为 1: 1: 2，反应时间优选 0~12 小时，反应温度优选为 0°C~35°C。

方法 2 中所述反应的条件和步骤可为本领域常规的条件和步骤。本发明特别优选以下反应条件：

步骤一，所述水解的反应条件为本领域常用的任何合适的反应条件，例如碱水解或酸水解，碱水解又例如氢氧化钠水解或氢氧化锂水解。

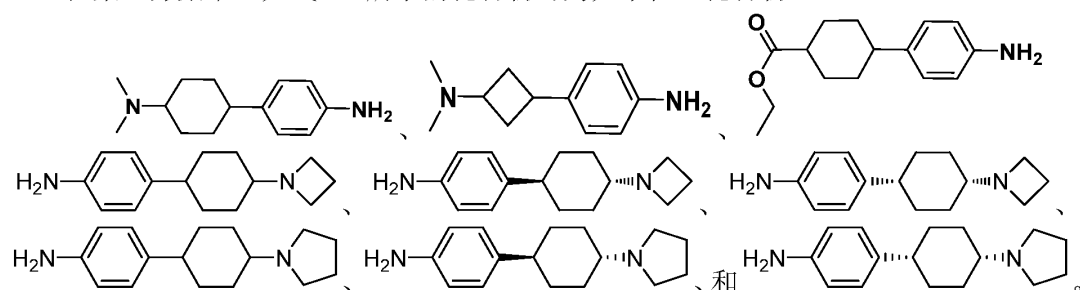
步骤二，所述胺基化合物可以为伯胺或仲胺；所述有机溶剂优选为二氯甲烷或 DMF；所述缩合反应的条件为本领域常用的任何合适的反应条件，例如 EDCI/HOBT/DIPEA 或 HATU/DIPEA。

本发明还提供了一种如式 1C 所示的化合物：



其中，A 为被一个  $R^1$  取代的  $C_3$ - $C_{20}$  环烷基， $R^1$  为  $-NR^{1-3}R^{1-4}$  或  $-C(=O)R^{1-5}$ ，所述的  $R^{1-3}$ 、 $R^{1-4}$  和  $R^{1-5}$  定义如上所述。

在某一方案中，如式 1C 所示的化合物可为如下任一化合物：



在某一方案中，如式 1C 所示的化合物可为如下任一化合物



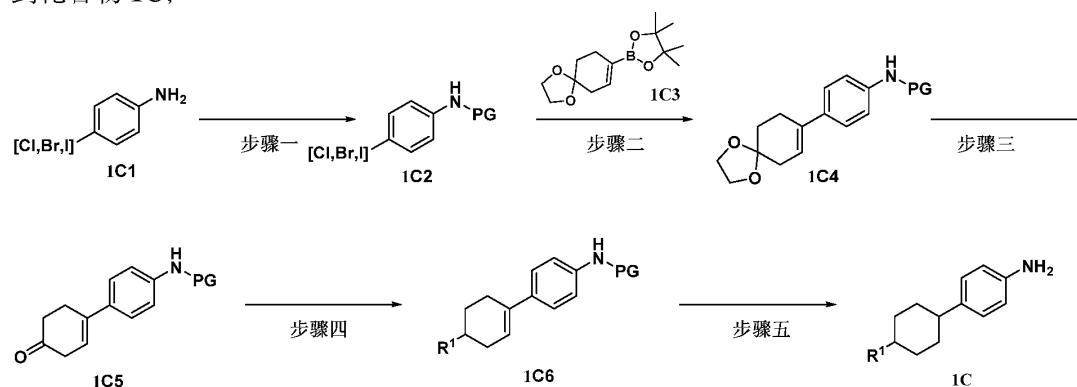
6.70 – 6.60 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.22 (t,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 2.38 (tt,  $J = 12.1, 3.2$  Hz, 1H), 2.15 – 1.95 (m, 5H), 1.95 – 1.81 (m, 4H), 1.51 – 1.30 (m, 2H), 1.21 – 1.04 (m, 2H);



2H), 6.74 – 6.63 (m, 2H), 4.22 – 4.08 (t,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 3.47 – 3.38 (m, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 1H), 2.52 – 2.28 (m, 2H), 1.92 – 1.62 (m, 8H)。

本发明还提供了一种上述的如式 **1C** 所示的化合物的制备方法, 其为如下任一方法:

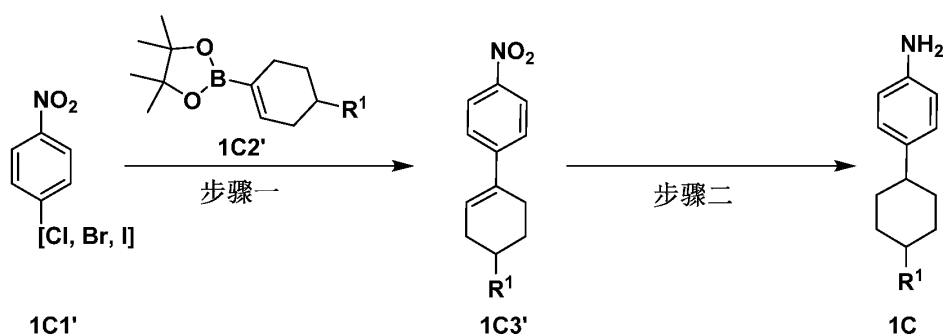
方法 A: 步骤一、化合物 **1C1** 在有机溶剂中, 在碱性条件下对氨基 N 进行保护得到化合物 **1C2**; 步骤二、化合物 **1C2** 与化合物 **1C3** 通过 Suzuki 反应得到化合物 **1C4**; 步骤三、化合物 **1C4** 通过缩酮脱除得到化合物 **1C5**; 步骤四、化合物 **1C5** 通过还原胺化反应得到化合物 **1C6**; 步骤五、化合物 **1C6** 经还原剂脱除氨基保护基 PG 并同时还原双键得到化合物 **1C**;



反应式1

其中, PG 为氨基保护基,  $\text{R}^1$  为  $-\text{NR}^{1-3}\text{R}^{1-4}$ , 所述的  $\text{R}^{1-3}$  和  $\text{R}^{1-4}$  定义如上所述;

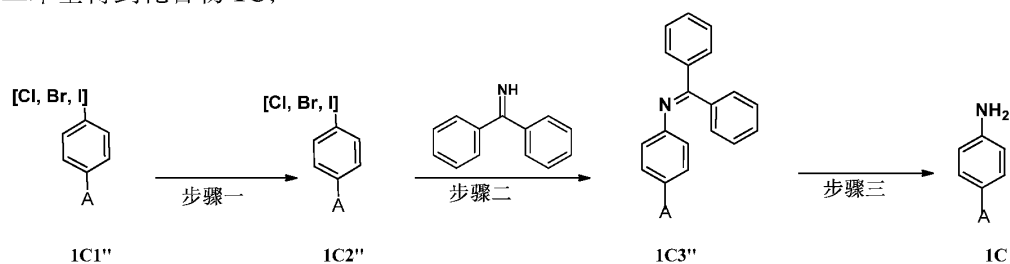
方法 B, 其包括下述步骤: 步骤一、化合物 **1C'** 与化合物 **1C2'** 通过 Suzuki 反应得到化合物 **1C3'**; 步骤二、化合物 **1C3'** 经还原反应得到化合物 **1C**;



反应式2

其中,  $\text{R}^1$  为  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1-5}$ , 所述的  $\text{R}^{1-5}$  定义如上所述;

方法 C, 其包括下述步骤: 步骤一、化合物 **1C1''** (环 A 为氧代的  $\text{C}_4\text{-C}_6$  环烷基) 通过还原胺化反应得到化合物 **1C2''** ( $\text{R}^1$  为  $-\text{NR}^{1-3}\text{R}^{1-4}$ ); 步骤二、化合物 **1C2''** 与二苯甲酮亚胺经 Buchwald 反应得到化合物 **1C3''** ( $\text{R}^1$  为  $-\text{NR}^{1-3}\text{R}^{1-4}$ ); 步骤三、化合物 **1C3''** 经脱除二苯基得到化合物 **1C**;



其中, 所述的 A、 $\text{R}^{1-3}$  和  $\text{R}^{1-4}$  定义如上所述。

方法 A 中所述反应的条件和步骤可为本领域常规的条件和步骤。本发明特别优选以下反应条件:

步骤一, 所述氨基保护基 PG 可为本领域常用的任何合适的氨基保护基, 优选 Cbz, 其目的在于保护化合物 **1C1** 在参与反应时, 使其上的某些活泼基团 (例如氨基) 不参与反应。所述 **1C1** 化合物优选溴代物或碘代物。

步骤二, 所述 Suzuki 反应条件为本领域常用的任何合适的反应条件。所述 Suzuki 反应条件优选  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  或  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ , 碳酸钾, 1,2-二甲氧基乙烷或二氧六环。

步骤三, 所述缩酮脱除条件为本领域常用的任何合适的反应条件, 优选用盐酸脱除, 反应温度优选  $50^\circ\text{C}\sim 100^\circ\text{C}$ 。

步骤四, 所述还原胺化反应条件为本领域常用的任何合适的反应条件, 还原剂优选三乙酰氧基硼氢化钠。

步骤五, 所述经还原剂脱除氨基保护基 PG 并同时还原双键的条件可为本领域该方

法的常规条件。所述氨基保护基 PG，例如苄基或 Cbz，优选 Cbz。所述还原剂优选钯碳/氢气。

方法 B 中所述反应的条件和步骤可为本领域常规的条件和步骤。本发明特别优选以下反应条件：

步骤一，所述 Suzuki 反应条件为本领域常用的任何合适的反应条件。所述 Suzuki 反应条件优选  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  或  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ，碳酸钾，1,2-二甲氧基乙烷或二氧六环。

步骤二，所述还原反应的条件为本领域即能还原硝基又能还原双键的常用的任何合适的反应条件，例如钯碳/氢气，钯碳/甲酸铵，钯碳/水合肼。

方法 C 中所述反应的条件和步骤可为本领域常规的条件和步骤。本发明特别优选以下反应条件：

步骤一，所述还原胺化反应条件为本领域常用的任何合适的反应条件，还原剂优选三乙酰氧基硼氢化钠。

步骤二，所述 Buchwald 反应条件为本领域常用的任何合适的反应条件。所述 Buchwald 反应条件优选  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ /叔丁醇钠/Binap。

步骤三，所述脱除二苯基反应条件为本领域常用的任何合适的反应条件，其反应条件优选为乙酸钠/盐酸羟胺。

本发明还提供了一种物质 X 在制备激酶（例如 WEE1 激酶）抑制剂中的应用；

所述的物质 X 为上述的如式 II 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体。

本发明还提供了一种物质 X 在制备药物中的应用；

所述的物质 X 为上述的如式 II 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体。

本发明还提供了一种物质 X 在制备药物中的应用；所述的药物用于治疗 and/或预防与 WEE1 激酶有关的疾病；

所述的物质 X 为上述的如式 II 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体。

所述的与 WEE1 激酶有关的疾病例如癌症。所述的癌症例如脑癌、头颈部癌、食道癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、胆囊-胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛上皮癌、子宫体癌、宫颈癌、肾盂-输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胚胎性癌、肾母细胞瘤、皮肤癌、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤文瘤、软组织瘤、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性骨

髓性白血病、或、何杰金氏淋巴瘤，又例如乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、卵巢癌、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓型白血病、何杰金氏淋巴瘤，还例如结肠癌或卵巢癌。

本发明还提供了一种物质 **X** 在制备药物中的应用；所述的药物用于治疗 and/or 预防癌症；

所述的物质 **X** 为上述的如式 **II** 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体。

所述的癌症例如脑癌、头颈部癌、食道癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、胆囊-胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛上皮癌、子宫体癌、宫颈癌、肾盂-输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胚胎性癌、肾母细胞瘤、皮肤癌、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤文瘤、软组织瘤、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、或、何杰金氏淋巴瘤，又例如乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、卵巢癌、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓型白血病、何杰金氏淋巴瘤，还例如结肠癌或卵巢癌。

本发明还提供了一种治疗和/or 预防与 WEE1 激酶有关的疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效量的物质 **X**；

所述的物质 **X** 为上述的如式 **II** 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体。

所述的与 WEE1 激酶有关的疾病例如癌症。所述的癌症例如脑癌、头颈部癌、食道癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、胆囊-胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛上皮癌、子宫体癌、宫颈癌、肾盂-输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胚胎性癌、肾母细胞瘤、皮肤癌、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤文瘤、软组织瘤、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、或、何杰金氏淋巴瘤，又例如乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、卵巢癌、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓型白血病、何杰金氏淋巴瘤，还例如结肠癌或卵巢癌。

本发明还提供了一种治疗和/or 预防癌症的方法，其包括向患者施用治疗有效量的物质 **X**；

所述的物质 **X** 为上述的如式 **II** 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体。

所述的癌症例如脑癌、头颈部癌、食道癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、乳

腺癌、肺癌、胃癌、胆囊-胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛上皮癌、子宫体癌、宫颈癌、肾盂-输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胚胎性癌、肾母细胞瘤、皮肤癌、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤文瘤、软组织瘤、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、或、何杰金氏淋巴瘤，又例如乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、卵巢癌、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、何杰金氏淋巴瘤，还例如结肠癌或卵巢癌。

本发明还提供了一种药物组合物，其包含物质 **X** 和（一种或多种）药用辅料；

所述的物质 **X** 为上述的如式 **II** 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体。

本发明还提供了一种组合，其包含物质 **X** 和抗癌药物，

所述的物质 **X** 为上述的如式 **II** 所示的吡唑酮并嘧啶类化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体。

所述的抗癌药物可为本领域中常规的抗癌药物（但不为上述的物质 **X**），例如抗癌性烷基化剂、抗癌性代谢拮抗剂、抗癌性抗生素、来源于植物的抗癌剂、抗癌性铂配位化合物、抗癌性喜树碱衍生物、抗癌性酪氨酸激酶抑制剂、单克隆抗体、干扰素、生物反应调节物、米托蒽醌、L-天冬酰胺酶、丙卡巴肼、达卡巴嗪、羟基脲、喷司他丁、维甲酸、阿法赛特、阿法达贝汀、阿那曲唑、依西美坦、比卡鲁胺、亮丙瑞林、氟他胺、氟维司群、哌加他尼钠、地尼白介素 2、阿地白介素、促甲状腺素 $\alpha$ 、三氧化二砷、硼替佐米、卡培他滨和戈舍瑞林中的一种或多种，又例如抗癌性代谢拮抗剂。

所述的抗癌性烷基化剂可为本领域常规的抗癌性烷基化剂，例如氮芥 N-氧化物、环磷酰胺、异环磷酰胺、米尔法兰、白消安、二溴甘露醇、卡巴醌、塞替派、雷莫司汀、尼莫司汀、替莫唑胺和卡莫司汀中的一种或多种。

所述的抗癌性代谢拮抗剂可为本领域常规的抗癌性代谢拮抗剂，例如甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤核苷、巯嘌呤、5-氟尿嘧啶、替加氟、去氧氟尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、阿糖胞苷十八烷基磷酸钠、依诺他滨、S-1、吉西他滨、氟达拉滨和培美曲塞二钠中的一种或多种，又例如 5-氟尿嘧啶。

所述的抗癌性抗生素可为本领域常规的抗癌性抗生素，例如放线菌素 D、多柔比星、柔红霉素、新制癌菌素、博来霉素、培洛霉素、丝裂霉素 C、阿柔比星、吡柔比星、表柔比星、净司他丁斯酯、伊达比星、西罗莫司和戊柔比星中的一种或多种。

所述的来源于植物的抗癌剂可为本领域常规的来源于植物的抗癌剂，例如长春新碱、长春碱、长春地辛、足叶乙苷、索布佐生、多西他赛、紫杉醇和长春瑞滨中的一种或多

种。

所述的抗癌性铂配位化合物可为本领域常规的抗癌性铂配位化合物，例如顺铂、卡铂、奈达铂和奥沙利铂中的一种或多种。

所述的抗癌性喜树碱衍生物可为本领域常规的抗癌性喜树碱衍生物，例如伊立替康、托泊替康和喜树碱中的一种或多种。

所述的抗癌性酪氨酸激酶抑制剂可为本领域常规的抗癌性酪氨酸激酶抑制剂，例如吉非替尼、伊马替尼和埃罗替尼中的一种或多种。

所述的单克隆抗体可为本领域常规的单克隆抗体，例如西妥昔单抗、贝伐单抗、利妥昔单抗、阿仑单抗和曲妥单抗中的一种或多种。

所述的干扰素可为本领域常规的干扰素，例如干扰素 $\alpha$ 、干扰素 $\alpha$ -2a、干扰素 $\alpha$ -2b、干扰素 $\beta$ 、干扰素 $\gamma$ -1a 和干扰素 $\gamma$ -n1 中的一种或多种。

所述的生物反应调节物可为本领域常规的生物反应调节物，例如云芝多糖、香菇多糖、西佐喃、沙培林和乌苯美司中的一种或多种。

所述组合中的各组分可同时使用或分开使用（例如顺序使用）；当所述组合中的各组分同时使用时，所述组合中的各组分可均匀混合（即各组分的混合物）。

所述组合中的各组分可以制备成一个单一的药物组合物同时使用，也可以将各组分分别制成单个独立的药物组合物（例如以套装的形式），这些单个独立的药物组合物可同时使用或分开使用（例如顺序使用）。

本发明还提供了一种上述的组合在制备用于预防和/或治疗癌症的药物中的应用。

所述的癌症例如脑癌、头颈部癌、食道癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、胆囊-胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛上皮癌、子宫体癌、宫颈癌、肾盂-输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胚胎性癌、肾母细胞瘤、皮肤癌、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤文瘤、软组织瘤、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、或、何杰金氏淋巴瘤，又例如乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、卵巢癌、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、何杰金氏淋巴瘤，还例如结肠癌或卵巢癌。

在本发明所述的应用中，上述的物质 **X**，和，上述的抗癌药物可以同时或者分开施用（例如顺序施用）。

本发明还提供了一种治疗和/或预防癌症的方法，其包括向患者施用治疗有效量的上述的组合。

所述的抗癌药物可如上所述。

所述的癌症例如脑癌、头颈部癌、食道癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、胆囊-胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛上皮癌、子宫体癌、宫颈癌、肾盂-输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胚胎性癌、肾母细胞瘤、皮肤癌、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤文瘤、软组织瘤、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、或、何杰金氏淋巴瘤，又例如乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、卵巢癌、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、何杰金氏淋巴瘤，还例如结肠癌或卵巢癌。

本发明还提供了一种上述的物质 **X** 在制备药物中的应用，所述的药物和抗癌药物联合用于预防和/或治疗癌症。

所述的抗癌药物可如上所述。

所述的癌症例如脑癌、头颈部癌、食道癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、胆囊-胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛上皮癌、子宫体癌、宫颈癌、肾盂-输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胚胎性癌、肾母细胞瘤、皮肤癌、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤文瘤、软组织瘤、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、或、何杰金氏淋巴瘤，又例如乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、卵巢癌、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、何杰金氏淋巴瘤，还例如结肠癌或卵巢癌。

在本发明所述的应用中，上述的物质 **X**，和，上述的抗癌药物可以同时或者分开施用（例如顺序施用）。

本发明还提供了一种抗癌药物在制备药物中的应用，所述的药物和上述的物质 **X** 联合用于预防和/或治疗癌症。

所述的抗癌药物可如上所述。

所述的癌症例如脑癌、头颈部癌、食道癌、甲状腺癌、小细胞癌、非小细胞癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、胆囊-胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、卵巢癌、绒毛上皮癌、子宫体癌、宫颈癌、肾盂-输尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、睾丸癌、胚胎性癌、肾母细胞瘤、皮肤癌、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤文瘤、软组织瘤、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、或、何杰金氏淋巴瘤，又例如乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、卵巢癌、急性白血病、慢性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、何杰金氏淋巴瘤，还例如结肠癌或卵巢癌。

在本发明所述的应用中，上述的物质 **X**，和，上述的抗癌药物可以同时或者分开施用（例如顺序施用）。

本发明还提供了一种药物组合物，其包含上述的组合和（一种或多种）药用辅料。  
所述药物组合物可由所述组合和所述药用辅料组成。

本发明还提供了一种组合药盒，其包含药物组合物 A 和药物组合物 B；  
所述的药物组合物 A 包括上述的物质 X，和，（一种或多种）药用辅料；  
所述的药物组合物 B 包括抗癌药物和（一种或多种）药用辅料。  
所述的抗癌药物可如上所述。

所述的组合药盒可由所述的药物组合物 A 和所述的药物组合物 B 组成。

所述的药物组合物 A 可由物质 X，和，药用辅料组成；

所述的药物组合物 B 可由抗癌药物和药用辅料组成。

所述组合药盒中的各个药物组合物可以同时使用或分开使用（例如顺序使用）。

除非另有说明，在本发明说明书和权利要求书中出现的以下术语具有下述含义：

术语“药学上可接受的”是指盐、溶剂、辅料等一般无毒、安全，并且适合于患者使用。所述的“患者”优选哺乳动物，更优选为人类。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与相对无毒的、药学上可接受的酸或碱制备得到的盐。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括但不限于：锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐、锌盐、铋盐、铵盐、二乙醇胺盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。所述的药学上可接受的酸包括无机酸，所述无机酸包括但不限于：盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、磷酸、亚磷酸、硫酸等。所述的药学上可接受的酸包括有机酸，所述有机酸包括但不限于：乙酸、丙酸、草酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、水杨酸、酒石酸、甲磺酸、异烟酸、酸式柠檬酸、油酸、单宁酸、泛酸、酒石酸氢、抗坏血酸、龙胆酸、富马酸、葡萄糖酸、糖酸、甲酸、乙磺酸、双羟萘酸（即 4, 4'-亚甲基-双(3-羟基-2-萘甲酸)）、氨基酸（例如谷氨酸、精氨酸）等。当本发明的化合物中含有相对酸性和相对碱性的官能团时，可以被转换成碱加成盐或酸加成盐。具体可参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)、或、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002)。

术语“溶剂合物”是指本发明化合物与化学计量或非化学计量的溶剂结合形成的物质。

溶剂合物中的溶剂分子可以有序或非有序排列的形式存在。所述的溶剂包括但不限于：水、甲醇、乙醇等。

术语“药学上可接受的盐的溶剂合物”中的“药学上可接受的盐”和“溶剂合物”如上所述，是指本发明化合物 1、与相对无毒的、药学上可接受的酸或碱制备得到的，且 2、与化学计量或非化学计量的溶剂结合形成的物质。所述的“药学上可接受的盐的溶剂合物”包括但不限于本发明化合物的盐酸一水合物。

术语“化合物”、“药学上可接受的盐”、“溶剂合物”和“药学上可接受的盐的溶剂合物”可以以晶型或无定型的形式存在。术语“晶型”是指其中的离子或分子是按照一种确定的方式在三维空间作严格周期性排列，并具有间隔一定距离周期重复出现规律；因上述周期性排列的不同，可存在多种晶型，也即多晶型现象。术语“无定型”是指其中的离子或分子呈现杂乱无章的分布状态，即离子、分子间不具有周期性排列规律。

术语“化合物”、“药学上可接受的盐”、“溶剂合物”和“药学上可接受的盐的溶剂合物”如存在立体异构体，则可以以单一的立体异构体或它们的混合物（例如外消旋体）的形式存在。术语“立体异构体”是指顺反异构体或旋光异构体。这些立体异构体可以通过不对称合成方法或手性分离法（包括但不限于薄层色谱、旋转色谱、柱色谱、气相色谱、高压液相色谱等）分离、纯化及富集，还可以通过与其它手性化合物成键（化学结合等）或成盐（物理结合等）等方式进行手性拆分获得。术语“单一的立体异构体”是指本发明化合物的一种立体异构体相对于该化合物的所有立体异构体的质量含量不低于 95%。

术语“化合物”、“药学上可接受的盐”、“溶剂合物”和“药学上可接受的盐的溶剂合物”如存在互变异构体，则可以以单一的互变异构体或它们的混合物的形式存在，较佳地以较稳定的互变异构体为主的形式存在。

术语“化合物”、“药学上可接受的盐”、“溶剂合物”和“药学上可接受的盐的溶剂合物”中的原子可以以其天然丰度或非天然丰度的形式存在。以氢原子为例，其天然丰度的形式是指其中约 99.985% 为氕、约 0.015% 为氘；其非天然丰度的形式例如其中约 95% 为氕。也即，术语“化合物”、“药学上可接受的盐”、“溶剂合物”和“药学上可接受的盐的溶剂合物”中的一个或多个原子可为以非天然丰度的形式存在的原子。

当任意变量（例如  $R^{1-1-1}$ ）在化合物的定义中多次出现时，该变量每一位置出现的定义与其余位置出现的定义无关，它们的含义互相独立、互不影响。因此，若某基团被 1 个、2 个或 3 个  $R^{1-1-1}$  基团取代，也就是说，该基团可能会被最多 3 个  $R^{1-1-1}$  取代，该位置  $R^{1-1-1}$  的定义与其余位置  $R^{1-1-1}$  的定义是互相独立的。另外，取代基及/或变量的组合只有在该组合产生稳定的化合物时才被允许。

术语“任选取代”是指可被取代，也可不被取代。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

术语“烷基”是指具有一个到十二个碳原子的饱和的直链或支链的一价烃基（例如 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，又例如 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基）。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、1-庚基和 1-辛基。

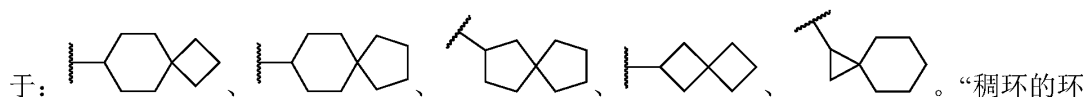
术语“烯基”是指具有至少一个不饱和位置即碳-碳  $sp^2$  双键的二到十二个碳原子的直链或支链的一价烃基（例如 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基，又例如 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烯基），并且包括具有“顺式”和“反式”取向或者“E”和“Z”取向的基团。其实例包括但不限于乙烯基、烯丙基。

术语“炔基”是指具有至少一个不饱和位置即碳-碳  $sp$  三键的二到十二个碳原子的直链或支链的单价烃基（例如 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基，又例如 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 炔基）。其实例包括但不限于乙炔基和丙炔基。

术语“环烷基”是指具有三到二十个碳原子的饱和或部分不饱和（包含 1 或 2 个双键）的、非芳香族的环烃原子团（例如 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基），包括单环环烷基和多环环烷基。环烷基包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 6 个碳原子。

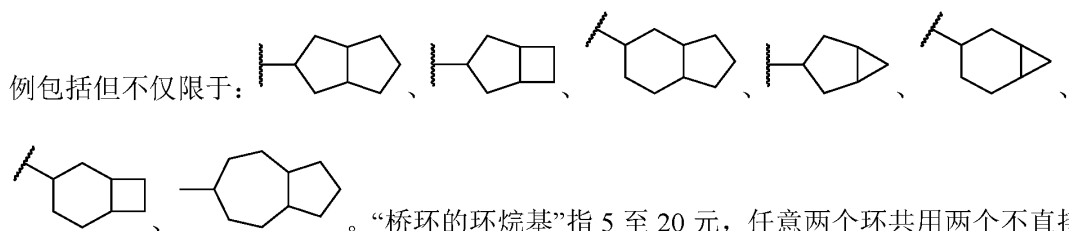
单环环烷基实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、5-己烯基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、和 1-环己-3-烯基。

多环环烷基为多环的（例如，二环和三环）环烷基结构，包括螺环、稠环和桥环的环烷基。其中，螺环的环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基实例包括但不限于：

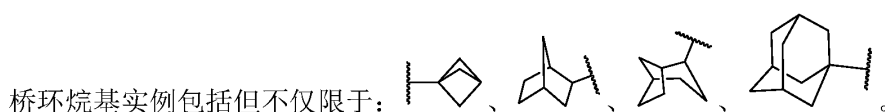


烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多

环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基实



连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。



术语“杂环烷基”是指具有 3 到 20 个环原子的饱和的碳环基团，其中至少一个环原子为独立地选自硼、硅、氧、硫、硒、氮和磷的杂原子，其余的环原子为 C。该基团可为碳基团或杂原子基团（也即其可为 C-连接的或 N-连接的，只要其是可能的即可）。杂环基的实例包括但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、4-硫代吗啉基、噻恶烷基和哌嗪基。耦合环部分、螺环部分及桥环部分也被包括在该定义的范围内。例如，由四氢吡咯衍生的基团可为四氢吡咯-1-基（N-连接的）或四氢吡咯-3-基（C-连接的）。例如是 3-7 元环的单环（1-6 个碳原子和选自 N，O，P，B，Si，S 和 Se 的 1-3 个杂原子，在此 N，B，P 或 Se 任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 NO，BOH，PO，PO<sub>2</sub>，SeO 的基团；N 可以任选地季铵化；S 原子可以任选地被一个或多个氧原子或氮原子所取代得到像 SO，SO<sub>2</sub>，S(=O)(=NR<sup>a</sup>), S(=NR<sup>b</sup>) 或 S(=NR<sup>c</sup>)<sub>2</sub> 的基团，同时，R<sup>a</sup>，R<sup>b</sup> 和 R<sup>c</sup> 独立地为氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、“杂原子为硼、硅、氧、硫、硒、氮和磷中的一种或多种，杂原子数为 1~4 个的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基”、“杂原子为硼、硅、氧、硫、硒、氮和磷中的一种或多种，杂原子数为 1~4 个的 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基”、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基或 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷氧基；同时，-CH<sub>2</sub>-基团可以任选地被 -C(=O)-、-C(=S)- 或 -C(=NR<sup>d</sup>)- 替代，R<sup>d</sup> 独立地为氰基、C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 环烷基、“杂原子为硼、硅、氧、硫、硒、氮和磷中的一种或多种，杂原子数为 1~4 个的 C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub> 杂环烷基”、“杂原子为硼、硅、氧、硫、硒、氮和磷中的一种或多种，杂原子数为 1~4 个的 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 杂芳基”、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基或 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷氧基；当所述的环为三元环时，其中只有一个杂原子）、或、7-10 个原子组成的双环（4-9 个碳原子和选自 N，O，P，B，Si，S 的 1-3 个杂原子，在此 N，S，B

或 P 任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 NO, BOH, SO, SO<sub>2</sub>, PO, PO<sub>2</sub>, SeO 的基团, 同时, -CH<sub>2</sub>-基团可以任选地被-C(=O)-替代)。视结构而定, 杂环基可为单价基团或二价基团, 即亚杂环基。

术语“芳基”是指任何稳定的在各环中可高达 10 个原子的单环或者双环碳环, 其中至少一个环是芳香环。上述芳基单元的实例包括苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基、联苯基、菲基、蒽基或者萘基 (acenaphthyl)。可以理解, 在芳基取代基是二环取代基, 且其中一个环是非芳香环的情况下, 连接是通过芳环进行的。

术语“杂芳基”是指各环中可高达 7 个原子的稳定单环或者二环, 其中至少一个环是芳香环并且含有 1-4 个选自硼、硅、氧、硫、硒、氮和磷的杂原子。在此定义范围内的杂芳基包括但不限于: 吡啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、吡啶基、吡咯基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、噻吩基、异噻吩基、噻唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四氢噻吩。“杂芳基”还应当理解为包括任何含氮杂芳基的 N-氧化物衍生物。在其中杂芳基取代基是二环取代基并且一个环是非芳香环或者不包含杂原子的情况下, 可以理解, 连接分别通过芳环进行。杂芳环并芳环、双环杂芳环体系可以以稠合的形式成环。其中, N、S、B、P 或 Se 任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 NO、SO、SO<sub>2</sub>、BOH、PO、PO<sub>2</sub>、SeO 的基团, N 原子可以季铵化。杂芳基可以在任何杂原子或者碳原子上连接到主结构上从而形成稳定的化合物。视结构而定, 杂芳基可为单价基团或二价基团, 即亚杂芳基。

术语“烷氧基”是指通过氧桥连接的烷基; 所述的烷基的定义同上。

术语“烷硫基”是指通过硫桥连接的烷基; 所述的烷基的定义同上。

术语“顺反构型不定”是指为顺式或反式。

术语“组分”是指本发明组合中的各组分, 即化合物 I (或化合物 II)、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体, 或者抗癌药物。

术语“药用辅料”是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂, 是除活性成分以外, 包含在药物制剂中的所有物质。可参见中华人民共和国药典 (2015 年版) 四部、或、Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 Sixth Edition)。

术语“治疗”指治疗性疗法。涉及具体病症时, 治疗指: (1)缓解疾病或者病症的一种或多种生物学表现, (2)干扰(a)导致或引起病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的一种或多种生物学表现, (3)改善与病症相关的一种或多种症状、影响或副作用, 或者与病症或其治疗相关的一种或多种症状、影响或副作用, 或(4)减缓病症或者病症的一种或

多种生物学表现发展。

术语“预防”是指获得或发生疾病或障碍的风险降低。

术语“治疗有效量”是指在给予患者时，足以有效治疗本文所述的疾病或病症的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、病症及其严重度、以及欲治疗患者的年龄而变化，但可由本领域技术人员根据需要进行调整。

术语“患者”是指根据本发明的实施例，即将或已经接受了该化合物或组合物给药的任何动物，哺乳动物为优，人类最优。术语“哺乳动物”包括任何哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于牛、马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人等，以人类为最优。

术语“活性成分”是指本发明药物组合物或组合药盒中的活性成分，即化合物 I (或化合物 II)、其药学上可接受的盐、其溶剂合物、其药学上可接受的盐的溶剂合物、其代谢产物或其药物前体，抗癌药物，或者，它们所形成的上述组合。

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

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明的化合物对 WEE1 激酶的抑制活性较佳，且具有较佳的生物利用度。

### **具体实施方式**

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

本发明所有化合物的结构可通过核磁共振 ( $^1\text{H}$ NMR) 和/或质谱检测 (MS) 鉴定。

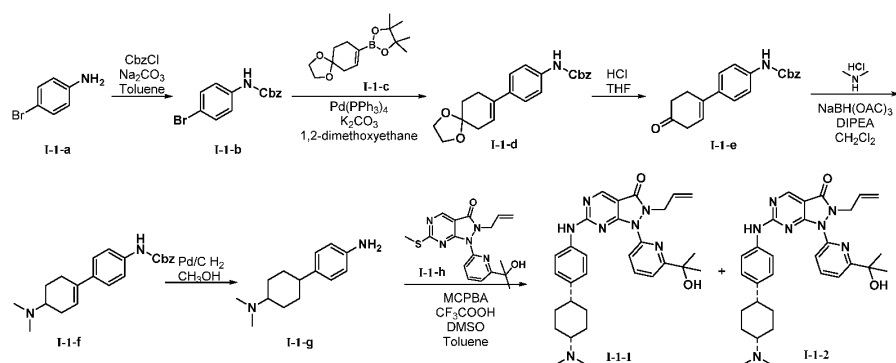
$^1\text{H}$  NMR 化学位移 ( $\delta$ ) 以 PPM ( $10^{-6}$ ) 记录。NMR 通过 Bruker AVANCE-400 光谱仪进行。

LC-MS 由 Agilent 1200HPLC/6120 质谱仪测定。

HPLC 由 Agilent 1260 高效液相色谱仪测定。HPLC 具体条件：流动相 A:水 (0.1% 甲酸)，流动相 B:乙腈；柱时间：15min；柱型：Waters 公司 Xselect,  $5\mu\text{m}$ ,  $4.6\times 250\text{mm}$ 。

薄层硅胶板是良臣硅源 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板。柱层析一般使用烟台黄海 200-300 目硅胶作为载体。

### **实施例 1**



第一步:

将 4-溴苯胺 (**I-1-a**) (58.1 mmol) 溶于甲苯 (250 mL), 向反应液中加入碳酸钾 (87.2 mmol) 和氯化苄基酯 (87.2mmol), 将反应液在室温下搅拌 16 小时。将反应液过滤, 滤液蒸干的粗品, 粗品用乙酸乙酯洗涤得目标化合物苄基 (4-溴苯基) 氨基甲酸酯 (**I-1-b**) (15.2 g, 85.4%), 灰色固体。LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+=307.0$ 。

第二步:

将苄基(4-溴苯基)氨基甲酸酯(16.0 mmol)(**I-1-b**)溶于1,2-二甲氧基乙烷(50 mL),向反应液中加入4,4,5,5-四甲基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(如式**I-1-c**)(16.0 mmol),碳酸钠(42.0 mmol)和四三苯基磷吧(1.6 mmol),将反应液加热至80℃下搅拌16小时。将反应液过滤,滤液蒸干得到粗品,粗品柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇=100/0-95/5)得目标化合物目标化合物苄基(4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)苯基)氨基甲酸酯(**I-1-d**)(5.6 g, 94%),白色固体。LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+=366.2$ 。

第三步:

将苄基(4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)苯基)氨基甲酸酯(**I-1-d**)(15 mmol)溶于四氢呋喃(15 mL)。向反应液中加入盐酸(30.0 mL, 4N), 反应液 50℃下搅拌 16 小时。将反应液用碳酸钾调节 pH=9, 二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤蒸干得粗品目标化合物苄基(4'-氧代-2', 3', 4', 5'-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸酯(**I-1-e**)(4.0g, 81%), 黄色固体。LC-MS: m/z: (M+H)<sup>+</sup>=322.1。

第四步:

将苜基(4'-氧代-2', 3', 4', 5'-四氢 - [1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸酯(**1-1-c**)(12.0 mmol)溶于二氯甲烷(25 mL),向反应液中加入二甲胺盐酸盐(25.0 mmol),二异丙基乙基胺(25.0 mmol),反应液室温下搅拌2小时,向反应液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(37.0 mmol),反应液室温下搅拌16小时。向反应液中加入饱和碳酸钾水溶液调pH=9,二氯甲烷萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤蒸干得粗,粗品柱层析

纯化（二氯甲烷/甲醇=100/0-95/5）得目标化合物苄基（4'-（二甲基氨基）-2', 3', 4', 5'-四氢-[1,1'-联苯]-4-基）氨基甲酸酯（**I-1-f**）（3.5 g, 80%），黄色固体。LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+=351.2$ 。

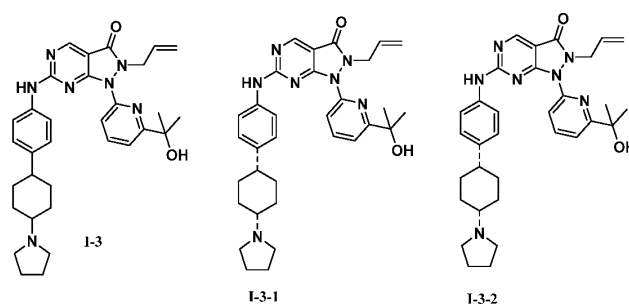
#### 第五步:

将苄基（4'-（二甲基氨基）-2', 3', 4', 5'-四氢-[1,1'-联苯]-4-基）氨基甲酸酯（**I-1-f**）（10.0 mmol）溶于甲醇（20 mL），加入钯碳（0.35 g），反应液室温下在氢气下搅拌 16 小时。将反应液过滤，滤液蒸干得粗品，粗品用乙酸乙酯洗涤，过滤，滤饼为目标化合物 4-（4-（二甲基氨基）环己基）苯胺（**I-1-g**）（1.20 g, 55%），白色固体。LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+=219.2$ 。

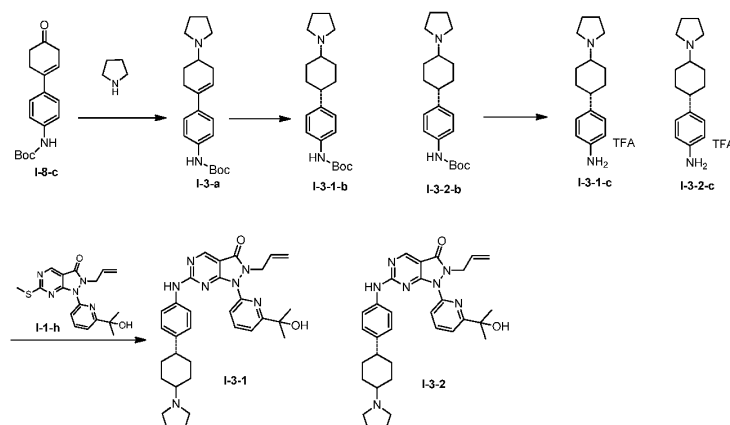
#### 第六步:

将 2-（1,1-二氟烯丙基）-1-（6-（2-羟基丙烷-2-基）吡啶-2-基）-6-（（4-（4-甲基哌嗪-1-基）苯基）氨基）-1,2-二氢-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮（如式 **I-1-h**）（150mg, 0.42mmol）溶于甲苯（20ml），加入 3-氯苯氧基甲酸（105mg, 0.47mmol），反应液室温下搅拌 0.5 小时，将反应液蒸干，所得亚砷中间体溶于二甲亚砜（10 mL），加入 4-（4-甲基哌嗪-1-基）苯胺（120mg, 0.55mmol）和三氟乙酸（0.2ml），将反应液加热至 60℃ 下搅拌 24 小时。反应液用饱和碳酸钠溶液调 pH=9，加入水（50 mL）二氯甲烷（50 mL），分层，有机相饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，蒸干，液相制备纯化得化合物 **I-1-1** 和化合物 **I-1-2**。化合物 **I-1-1**: HPLC 保留时间（RT）=10.55min（HPLC 条件：梯度洗脱, 5%流动相 B→50%流动相 B）的化合物收率 56%（110mg），白色固体:  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.85 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.99 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 16.6, 8.1$  Hz, 3H), 7.22 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.73 (ddt,  $J = 16.3, 10.2, 6.1$  Hz, 1H), 5.05 (dd,  $J = 10.3, 1.1$  Hz, 1H), 4.93 (dd,  $J = 17.1, 1.3$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.10 (d,  $J = 10.6$  Hz, 2H), 1.70 (d,  $J = 11.4$  Hz, 4H), 1.59 (s, 6H). LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+=528.3$ 。化合物 **I-1-2**: HPLC 保留时间（RT）=10.78min（HPLC 条件：梯度洗脱, 5%流动相 B→50%流动相 B）的化合物收率 72%（160mg），白色固体:  $^1H$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.86 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.95 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.72 (ddt,  $J = 16.5, 10.3, 6.2$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.95 (dd,  $J = 17.1, 1.0$  Hz, 1H), 4.75 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 1.84 (m, 6H), 1.60 (s, 6H). LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+=528.3$ 。

#### 实施例 3:



化合物(I-3-1)及化合物(I-3-2)可以环戊烷为原料,用与实施例1相同的方法合成得到。具体如下:



#### 第一步:

将氨基甲酸叔丁酯(4'-氧代-2', 3', 4', 5'-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸酯(0.46g, 1.6mmol)(I-8-c)和四氢吡咯(0.28g, 3.9mmol)在 20ml 二氯甲烷的溶液中加入醋酸硼氢化钠(0.85g, 4mmol), 室温搅拌过夜. 反应液依次用饱和的碳酸钠水溶液(20ml), 水(2\*10ml)和饱和食盐水进行洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥后用硅胶拌样过柱{7M 氨甲醇:(二氯甲烷:乙酸乙酯=12:2)=0-15%}, 得到化合物 I-3-a, 白色固体 200mg。收率 40%。LC- MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 343。

#### 第二步:

将(4'-(吡咯烷-1-基)-2', 3', 4', 5'-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.87mmol)(I-3-a)和 10%的钯炭(100mg)加入到 30ml 的甲醇中, 反应瓶用氢气球换气三次, 反应液在氢气环境中室温搅拌过夜. 反应液过滤蒸干得到粗产物, 用薄层层析硅胶板{7M 氨甲醇:(二氯甲烷:乙酸乙酯=9:3)=1:12}进行分离, 得到化合物 I-3-2-b, 白色固体 70mg(Rf=0.7), 和化合物 I-3-1-b, 白色固体 90mg(Rf=0.5)。总收率 52%。LC- MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 345。

#### 第三步:

将(4-(4-(吡咯烷基-1-基)环己基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(**I-3-2-b**)(Rf=0.7)(70mg, 0.2mmol)加入到 2ml 的二氯甲烷中, 然后加入 2ml 三氟乙酸, 室温搅拌 2h。反应液浓缩后得到棕色油状物(**I-3-2-c**), 直接用于下一步。LC-MS: m/z: (M+H)<sup>+</sup>=245。

将(4-(4-(吡咯烷基-1-基)环己基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(**I-3-1-b**) (Rf=0.5)(70mg, 0.2mmol)加入到 2ml 的二氯甲烷中, 然后加入 2ml 三氟乙酸, 室温搅拌 2h。反应液浓缩后得到棕色油状物, 直接用于下一步(**I-3-1-c**)。LC-MS: m/z: (M+H)<sup>+</sup>=245。

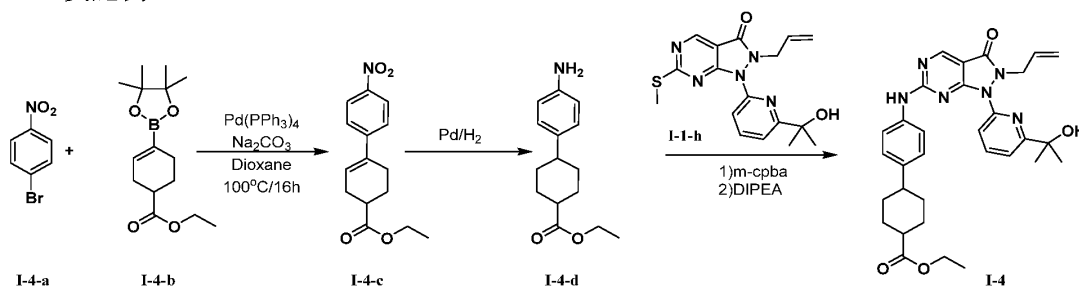
#### 第四步:

将 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(**I-1-h**) (90mg, 0.25mmol)在 10ml 甲苯的溶液中加入间氯过氧苯甲酸(66mg, 0.326 mmol), 所得溶液室温搅拌 1h。将上述反应液浓缩后加入 4-(4-(氮杂环丁烷-1-基)环己基)苯胺的三氟乙酸盐(**I-3-1-c**) (0.26mmol), 0.15ml 三氟乙酸和 3ml 二甲基亚砜, 60 度搅拌过夜。往上述反应液中加入 2ml 饱和的碳酸钠水溶液和 10ml 水, 用二氯甲烷萃取三次(3\*10ml), 合并有机相, 分别用 5ml 水和 5ml 饱和的氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥后浓缩得粗品, 所得粗产物用薄层层析板分离{7M 氨甲醇:(二氯甲烷:乙酸乙酯=5:1)=1:12}, 得到化合物 **I-3-1**, 白色固体 40mg(Rf=0.4), 收率 28%。化合物 **I-3-1**: HPLC 保留时间(RT) = 11.01min (HPLC 条件: 流动相 A 为水 (含 HCOOH 0.1%), 流动相 B 为乙腈; 梯度洗脱: 5%流动相 B→50%流动相 B), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (s, 1H), 7.90 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 7.6, 0.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.72 (ddt, J = 16.4, 10.2, 6.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 10.2, 1.0 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.04 (s, 1H), 2.66 (m, 4H), 2.58 – 2.47 (m, 1H), 2.16 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.58 – 1.39 (m, 4H). LC-MS: m/z: (M+H)<sup>+</sup>=554。

将 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(**I-1-h**) (80mg, 0.22mmol)在 10ml 甲苯的溶液中加入间氯过氧苯甲酸(60mg, 0.296 mmol), 所得溶液室温搅拌 1h。将上述反应液浓缩后加入 4-(4-(氮杂环丁烷-1-基)环己基)苯胺的三氟乙酸盐(**I-3-2-c**) (0.2mmol), 0.15ml 三氟乙酸和 3ml 二甲基亚砜, 60 度搅拌过夜。往上述反应液中加入 2ml 饱和的碳酸钠水溶液和 10ml 水, 用二氯甲烷萃取三次(3\*10ml), 合并有机相, 分别用 5ml 水和 5ml 饱和的氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥后浓缩得粗品, 所得粗产物用薄层层析板分离{7M 氨甲醇:(二氯甲烷:乙酸乙酯=5:1)=1:12}, 得到化合物 **I-3-2**, 白色固体 50mg(Rf=0.6), 收率 40%。化合物 **I-3-2**: HPLC 保留时间(RT)=11.20min (HPLC 条件: 流动相 A 为水 (含 HCOOH 0.1%), 流动相 B 为乙腈; 梯度洗脱: 5%流动

相 B→50%流动相 B),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.87 (s, 1H), 7.92 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 5.79 – 5.66 (m, 1H), 5.06 (dd,  $J = 10.2, 1.0$  Hz, 1H), 4.96 (dd,  $J = 17.1, 1.2$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.02 (s, 1H), 2.70 – 2.50 (m, 5H), 2.26 (s, 1H), 1.98 (m, 4H), 1.82 (s, 4H), 1.69 – 1.56 (m, 10H). LC-MS:  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+ = 554$ .

#### 实施例 4:



#### 第一步:

将 1-溴-4-硝基苯 (**I-4-a**) (692mg, 3.43mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-羧酸乙酯 (**I-4-b**) (800mg, 2.85mmol), 四三苯基磷钯 (330mg, 0.286mmol), 三苯基膦 (75mg, 0.286mmol) 和碳酸钾 (789mg, 5.71mmol) 溶解到 1,4-二氧六环 (20ml) 中, 氩气保护下升温至  $90^\circ\text{C}$  并搅拌约 16 小时。然后反应液经浓缩, 柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=100% 到 90%) 纯化得如式 **I-4-c** 所示化合物 450mg, 白色固体。产率: 47%。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 – 8.16 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 6.33 (dd,  $J = 5.1, 2.8$  Hz, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 2H), 2.72 – 2.61 (m, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 4H), 2.24 (ddd,  $J = 9.3, 8.0, 3.9$  Hz, 1H), 1.90 (dddd,  $J = 13.1, 11.0, 8.8, 6.7$  Hz, 1H), 1.31 (dd,  $J = 9.2, 5.1$  Hz, 3H).

#### 第二步:

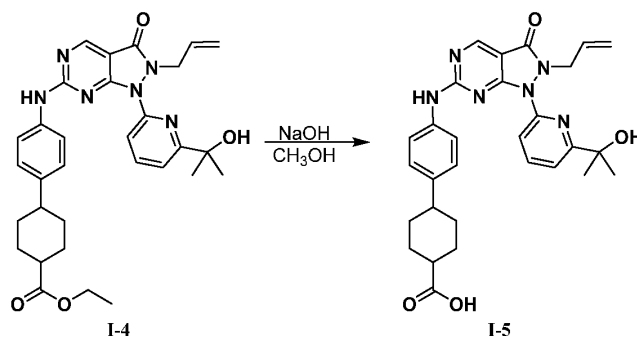
将 4-(4-硝基苯基)环己-3-烯-1-羧酸乙酯 (**I-4-c**) (450mg, 1.63mmol) 溶解到甲醇 (10ml) 中, 加入钯/碳催化剂 (45mg, 10%), 在氢气氛围下室温搅拌约 2 天, 过滤, 滤液浓缩经柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=100% 到 90%) 纯化得如式 **I-4-d** 所示化合物 280mg, 白色固体。产率: 69%。LC-MS:  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+ = 248.4$ 。

#### 第三步:

将 2-烯丙基-1-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-吡啶基]-6-甲硫基吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮 (**I-1-h**) (428mg, 1.20mmol) 溶解到甲苯 (20ml) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (259mg, 1.5mmol), 室温搅拌约 1 小时, 然后加入 4-(4-氨基苯基)环己烷羧酸乙酯 (247mg,

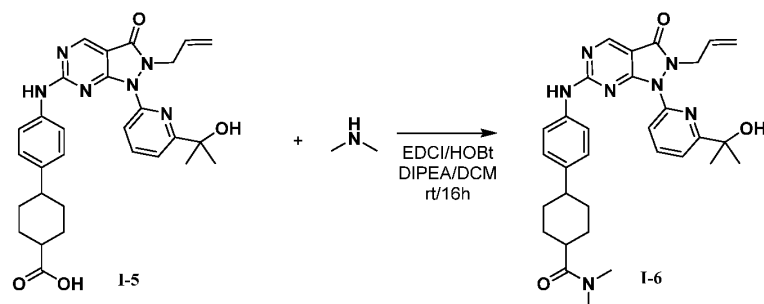
1.0mmol) 和 DIPEA (258mg, 2.0mmol), 升温到 90℃ 并搅拌约 16 小时。反应液浓缩经柱层析 (硅胶, 二氯甲烷/甲醇=100%到 90%), 高效制备液相, 薄层色谱 (DCM/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH = 10/1/0.15) 纯化得如式 **I-4** 所示化合物 440mg, 白色固体, 产率: 79%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (td, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.72 (ddt, *J* = 16.4, 10.2, 6.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 10.2, 1.1 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.25 – 4.10 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.56 (dt, *J* = 15.5, 10.8 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.78 (dd, *J* = 19.0, 8.5 Hz, 1H), 1.67 (dt, *J* = 10.1, 6.1 Hz, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.59 – 1.44 (m, 1H), 1.34 – 1.26 (m, 3H). LC-MS: *m/z*: (M+H)<sup>+</sup>=557.4。

#### 实施例 5:



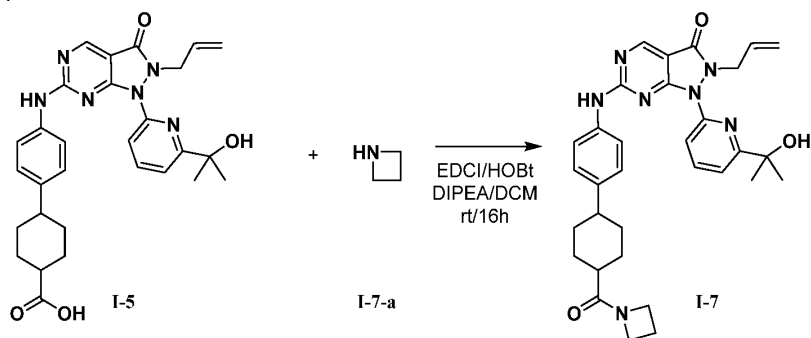
将 4- [4 - [[2-烯丙基-1- [6-(1-羟基-1-甲基 - 乙基)-2-吡啶基] -3-氧代 - 吡唑并[3,4-d] 嘧啶-6-乙酯 [氨基]苯基]环己烷羧酸酯 (**I-4**) (420mg, 0.75mmol) 溶解到甲醇 (20ml) 中, 加入 2N 氢氧化钠水溶液 (10ml), 室温搅拌约 3 天, 浓缩除去甲醇, 用二氯甲烷萃取, 有机层丢弃, 水层加入 1N 盐酸水溶液到 PH=4, 然后用二氯甲烷萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 柱层析 (硅胶, 二氯甲烷/甲醇=100%到 95%) 纯化得如式 **I-5** 所示化合物 256mg, 白色固体, 产率: 64%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.84 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.00 (td, *J* = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 13.2, 8.6 Hz, 2H), 5.73 (ddd, *J* = 17.0, 6.1, 4.1 Hz, 1H), 5.08 – 5.03 (m, 1H), 4.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.86 – 4.79 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 4H), 1.64 – 1.52 (m, 7H). LC-MS: *m/z*: (M+H)<sup>+</sup>=529.3。

#### 实施例 6



将 40mg (0.076mmol) 4-(4-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)苯基)环己烷-1-羧酸 (**I-5**) 溶解到 5ml 二氯甲烷中, 加入 9mg (0.11mol) 二甲胺盐酸盐, 17mg EDCI (0.11mmol), 15mg HOBt (0.11mmol) 和 19mg (0.15mmol) DIPEA, 室温搅拌约 16 小时, 然后经薄层色谱 (DCM/CH<sub>3</sub>OH=100/10) 纯化后得 15mg 淡黄色固体 (**I-6**), 产率 35%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.86 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J$  = 12.3, 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.15 (m, 2H), 5.80 – 5.65 (m, 1H), 5.06 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.95 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1H), 4.77 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 3.10 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.14 (dd,  $J$  = 20.9, 10.3 Hz, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.92 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 4H), 1.61 (s, 6H), 1.49 (dd,  $J$  = 22.8, 12.2 Hz, 1H). LC-MS:  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup>=556.3。

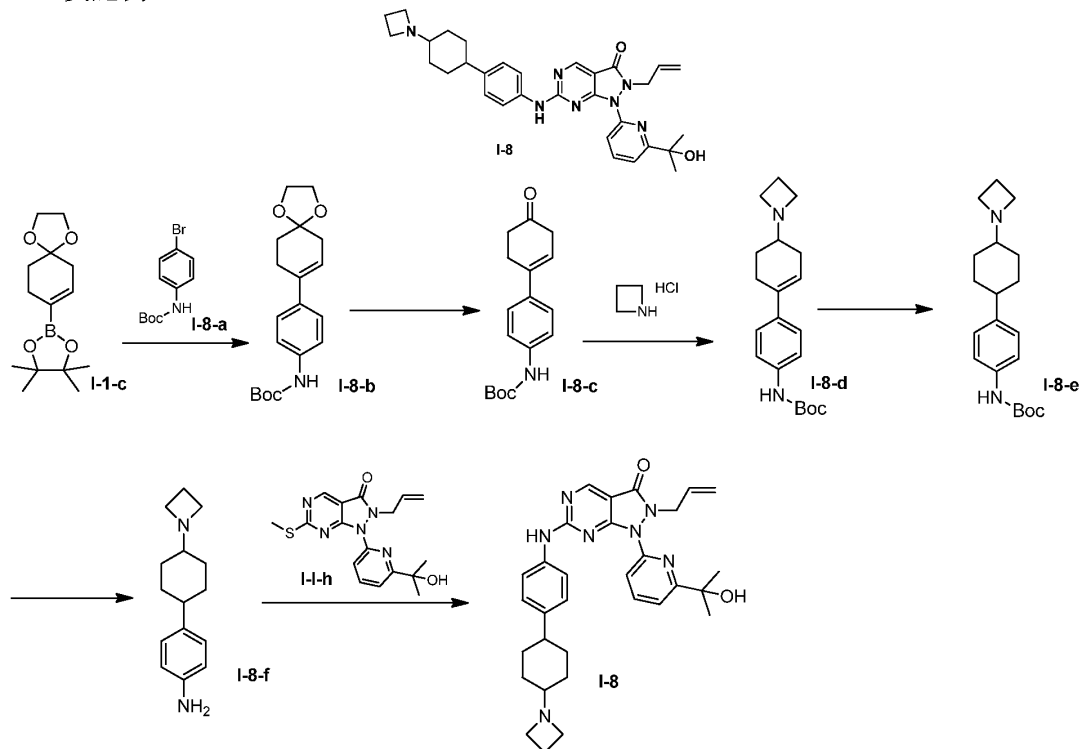
#### 实施例 7



将 40mg (0.076mmol) 4-(4-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)苯基)环己烷-1-羧酸 (**I-5**) 溶解到 5ml 二氯甲烷中, 加入 9mg (0.11mol) 氮杂环丁烷盐酸盐 (**I-7-a**), 17mg EDCI (0.11mmol), 15mg HOBt (0.11mmol) 和 19mg (0.15mmol) DIPEA, 室温搅拌约 16 小时, 然后经薄层色谱 (DCM/CH<sub>3</sub>OH=100/10) 纯化后得 15mg 淡黄色固体 (**I-7**), 产率 35%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.85 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 7.91 (dt,  $J$  = 10.7, 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J$  = 12.0, 8.5 Hz, 2H), 7.39 (dd,  $J$  = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J$  = 19.5, 8.5

Hz, 2H), 5.71 (ddt,  $J = 16.4, 10.2, 6.2$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.95 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 4.21 (dd,  $J = 16.4, 8.6$  Hz, 2H), 4.10 – 4.02 (m, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 2.00 (dd,  $J = 13.4, 3.0$  Hz, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.79 – 1.63 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.48 (ddd,  $J = 24.7, 12.5, 2.5$  Hz, 1H). LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 568.4$ 。

### 实施例 8



#### 第一步:

将 4,4,5,5-四甲基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1,3, 2-二氧杂硼烷 (**I-1-c**) (19g, 71.4mmol), (4-溴苯基)氨基甲酸叔丁酯 (**I-8-a**) (18.4g, 67.6mmol), 2mol/L 的碳酸钠水溶液(75ml)和  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (3.3g, 4.5mmol) 加入到 250ml 的 1,4-二氧六环中, 反应瓶用氮气球换气三次, 98 度搅拌过夜。反应液过滤浓缩, 水相用乙酸乙酯萃取(2\*100ml), 合并的有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产物, 过柱纯化(乙酸乙酯:石油醚=0-40%), 得到 19g 棕色固体 (**I-8-b**)。收率 84.8%。LC-MS:  $m/z$ :  $(M-56+H)^+ = 276$ 。

#### 第二步:

往(4-(1,4-二氧杂螺[4.5]dec-7-en-8-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (**I-8-b**) (16g, 48mmol) 的 100ml 四氢呋喃溶液中加入 1.38mol/L 的盐酸(160ml), 室温搅拌过夜。用乙酸乙酯进行萃取(2\*150ml), 合并后的有机相用饱和食盐水洗涤三次, 有机相无水硫酸钠干燥后浓缩得到

黄棕色固体(**I-8-c**)13.5g,直接用于下一步。收率 97%。LC- MS:  $m/z$ : (M-56+H)<sup>+</sup> =232。

第三步:

将氨基甲酸叔丁酯(4'-氧代-2', 3', 4', 5'-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸酯(**I-8-c**) (10g,34.8mmol)和盐酸氮杂环丁烷(3g, 32mmol)在 100ml 二氯甲烷的溶液中加入 N,N'-二异丙基乙胺(12ml,69mmol)和醋酸硼氢化钠(14g,71mmol)加入到上述溶液中,室温搅拌过夜.将溶剂蒸除后加入 100ml 二氯甲烷并依次用饱和的碳酸钠水溶液(20ml),水(2\*30ml)和饱和食盐水洗涤,有机相无水硫酸钠干燥后用硅胶拌样过柱{7M 氨甲醇:(二氯甲烷:乙酸乙酯=15:1)=0-15%},得到白色固体(**I-8-d**)7.3g。收率 64%。LC- MS:  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> =329。

第四步:

将叔丁基(4'-(氮杂环丁烷-1-基)-2', 3', 4', 5'-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸酯(**I-8-d**) (7.3g,22mmol)和 10%的钯炭(200mg)加入到 150ml 的甲醇中,反应瓶用氢气球换气三次,反应液在氢气环境中室温搅拌过夜。反应液过滤蒸干得到粗产物,粗产物用乙酸乙酯洗涤,过滤,滤饼为白色固体 4.1g 化合物 **I-8-e** (Rf=0.4)。总收率 85%。LC- MS:  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> =331。

第五步:

将叔丁基(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基)环己基)苯基)氨基甲酸酯 (3g, 9mmol)(如式 **I-8-e**)加入到 20ml 的二氯甲烷中,然后加入 20ml 三氟乙酸,室温搅拌 2h。反应液浓缩后加入 10ml 水和 20ml 饱和的碳酸钠溶液,形成的固体过滤并用水洗涤抽干,得到棕色固体 1.8g 化合物 **I-8-f**,直接用于下一步。收率 86%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.08 – 6.96 (m, 2H), 6.70 – 6.60 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.22 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.38 (tt, J = 12.1, 3.2 Hz, 1H), 2.15 – 1.95 (m, 5H), 1.95 – 1.81 (m, 4H), 1.51 – 1.30 (m, 2H), 1.21 – 1.04 (m, 2H)。LC- MS:  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> =231。

第六步:

将 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(1.86g, 5.2mmol)(如式 **I-1-h**)在 60ml 甲苯的溶液中加入间氯过氧苯甲酸(1.33g, 6.57mmol),所得溶液室温搅拌 1h。将上述反应液浓缩后加入 4-(4-(氮杂环丁烷-1-基)环己基)苯胺(1.2g, 5.2mmol)(如式 **I-8-f**),0.8ml 三氟乙酸和 20ml 二甲基亚砜,60 度搅拌过夜。往上述反应液中加入 20ml 饱和的碳酸钠水溶液和 50ml 水,用二氯甲烷萃取三次(3\*50ml),合并有机相,分别用 50ml 水和 30ml 饱和的氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥后浓缩得粗品,所得粗产物用薄层层析板分离{7M 氨甲醇:(二氯甲烷:乙酸乙酯=5:1)=1:12},得到化合物 **I-8**,白色固体 1.88g,收率 67%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.86 (s, 1H), 7.93 – 7.85

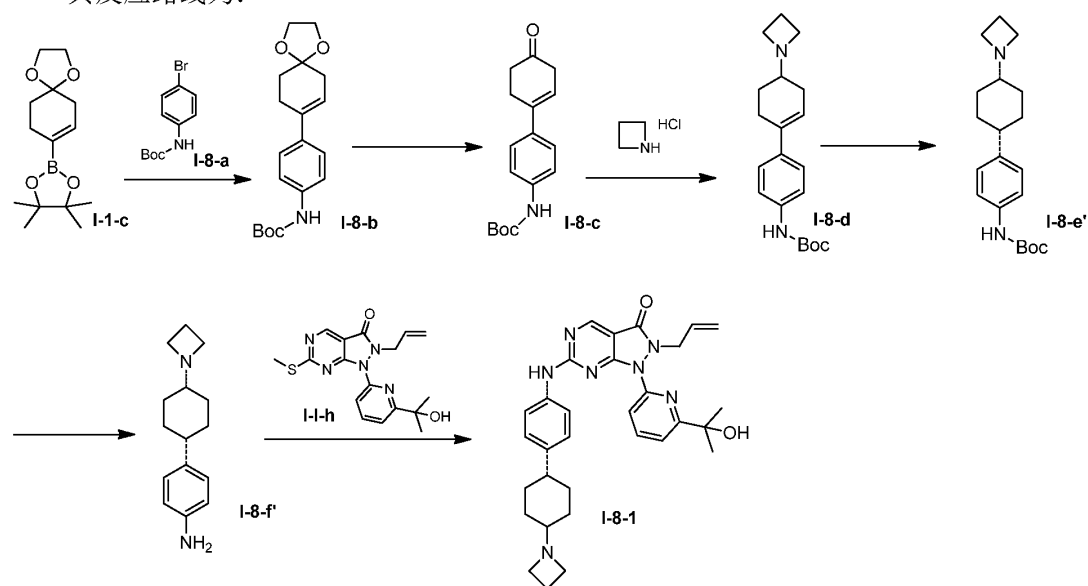
(m, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.71 (ddt, J = 16.4, 10.2, 6.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 10.2, 1.1 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 17.1, 1.3 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 3H), 1.92 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.45 (dt, J = 14.9, 7.5 Hz, 2H), 1.23 – 1.08 (m, 2H). LC-MS: m/z: (M+H)<sup>+</sup> = 540.4.

### 实施例 8-1

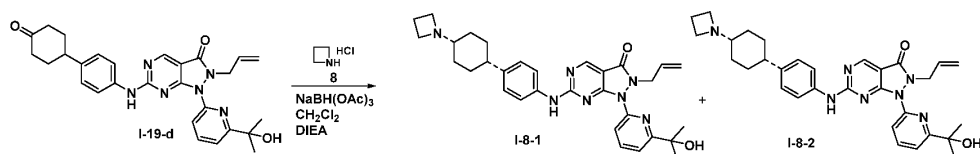
实施例 8 的产物(化合物 **I-8**)经 HPLC 检测(条件:流动相 A 为水(含 HCOOH 0.1%), 流动相 B 为乙腈; 梯度洗脱: 5%流动相 B→50%流动相 B), 其保留时间唯一: HPLC 保

留时间(RT)=10.78min。因此, 其环己基部分为顺式或反式, 即其为 **I-8-1**, 是指顺式或反式。

其反应路线为:



### 实施例 8-2



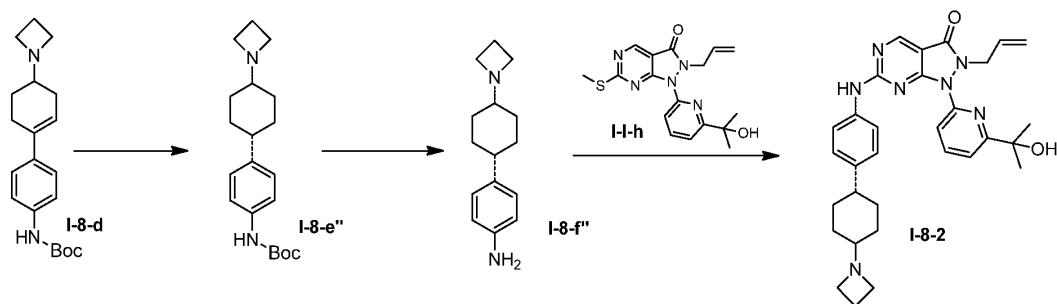
将 2-烯丙基-1-(6-(2-羟丙基)吡啶-2-基)-6-((4-(4-氧环己基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑啉[3,4-d]嘧啶-3-酮 (**I-19-d**) (19.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (500 mL), 向反应液中加入盐酸氮杂环丁烷 (21.0 mmol), N-乙基-N-异丙基-2-胺 (38.0 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (57 mmol), 反应液在 30℃ 搅拌 16 小时。向反应液中加入水 (300 mL) 和碳酸钾, 调节 pH=9, 二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液蒸干得粗品, 粗品柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇=0/100-5/95), 得目标化合物 **I-8-1** (1.8 g, 24.7%) 和目标化合物 **I-8-2** (4.7 g, 65.3%), 均为白色固体。

化合物 **I-8-1**: HPLC: 保留时间 (RT) = 10.78min (HPLC 条件: 流动相 A 为水 (含 HCOOH 0.1%), 流动相 B 为乙腈; 梯度洗脱: 5% 流动相 B → 50% 流动相 B),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.86 (s, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.71 (ddt, J = 16.4, 10.2, 6.2 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 10.2, 1.1 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 17.1, 1.3 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 3H), 1.92 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.45 (dt, J = 14.9, 7.5 Hz, 2H), 1.23 – 1.08 (m, 2H). LC-MS: m/z: (M+H)<sup>+</sup> = 540.4.

化合物 **I-8-2**: HPLC: 保留时间 (RT) = 11.00min (HPLC 条件: 流动相 A 为水 (含 HCOOH 0.1%), 流动相 B 为乙腈; 梯度洗脱: 5% 流动相 B → 50% 流动相 B),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.87 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 5.82 – 5.63 (m, 1H), 5.12 – 4.91 (m, 2H), 4.78 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.17 (s, 4H), 2.53 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.06 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 17.2 Hz, 8H), 1.46 (t, J = 13.1 Hz, 2H). LC-MS: 540.0[M+1]<sup>+</sup>.

由此可见, 顺、反构型的氢谱数据存在较大差异, 足以区分两者。

### 实施例 8-3



第一步:

将叔丁基(4'-(氮杂环丁烷-1-基)-2', 3', 4', 5'-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)氨基甲酸酯(**I-8-d**) (7.3g, 22mmol)和 10%的钯炭(200mg)加入到 150ml 的甲醇中, 反应瓶用氢气球换气三次, 反应液在氢气环境中室温搅拌过夜。反应液过滤蒸干得到粗产物, 用硅胶拌样过柱{7M 氨甲醇:(二氯甲烷:乙酸乙酯=12:3)=0-15%}, 得到白色固体 2.1g 化合物 **I-8-e''** (Rf=0.6), 和白色固体 4.1g 化合物 **I-8-e'** (Rf=0.4)。总收率 85%。LC-MS: m/z: (M+H)<sup>+</sup> = 331。

第二步:

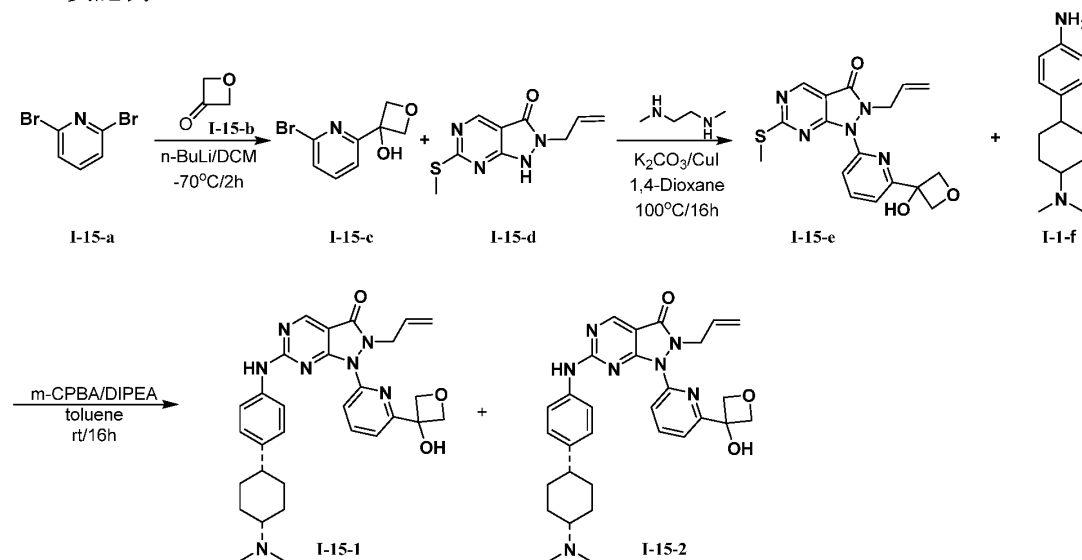
将叔丁基(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基)环己基)苯基)氨基甲酸酯 (2g, 9mmol)(如式 **I-8-e**”)加入到 20ml 的二氯甲烷中, 然后加入 20ml 三氟乙酸, 室温搅拌 2h。反应液浓缩后加入 10ml 水和 20ml 饱和的碳酸钠溶液, 形成的固体过滤并用水洗涤抽干, 得到棕色固体 1.2g 化合物 **I-8-f**”, 直接用于下一步。收率 86%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.10 – 6.97 (m, 2H), 6.74 – 6.63 (m, 2H), 4.22 – 4.08 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 3.47 – 3.38 (m, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 1H), 2.52 – 2.28 (m, 2H), 1.92 – 1.62 (m, 8H). LC- MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 231。

第三步:

将 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-6-(甲基基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(1.86g, 5.2mmol)(如式 **I-1-h**)在 60ml 甲苯的溶液中加入间氯过氧苯甲酸(1.33g, 6.57mmol),所得溶液室温搅拌 1h。将上述反应液浓缩后加入 4-(4-(氮杂环丁烷-1-基)环己基)苯胺(1.2g, 5.2mmol)(如式 **I-8-f''**),0.8ml 三氟乙酸和 20ml 二甲基亚砜,60 度搅拌过夜。往上述反应液中加入 20ml 饱和的碳酸钠水溶液和 50ml 水,用二氯甲烷萃取三次(3\*50ml),合并有机相,分别用 50ml 水和 30ml 饱和的氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥后浓缩得粗品,所得粗产物用薄层层析板分离{7M 氨甲醇:(二氯甲烷:乙酸乙酯=5:1)=1:12},得到化合物 **I-8-2**,白色固体 1.88g,收率 67%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ8.87 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 5.82 – 5.63 (m, 1H), 5.12 – 4.91 (m, 2H), 4.78(d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.17 (s, 4H), 2.53 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.06 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.75

(d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 17.2 Hz, 8H), 1.46 (t, J = 13.1 Hz, 2H)。LC- MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 540.

### 实施例 15



#### 第一步:

将 1g (4.22mmol) 2,6-二溴吡啶 (**I-15-a**) 溶解到 30ml 二氯甲烷中, 冷却到 -78°C, 缓慢滴加 1.86ml (4.64mmol, 2M 的二氧六环溶液) 的正丁基锂溶液, 搅拌约 15 分钟后, 加入 0.3g (4.22mmol) 的氧杂环丁烷-3-酮 (如式 **I-15-b**), 继续搅拌约 1 小时, 用饱和氯化铵水溶液淬灭, 然后用二氯甲烷萃取, 有机层经无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=100%到 50%) 纯化得 3-(6-溴-2-吡啶基) 氧杂环丁烷-3-醇 (**I-15-c**) 660mg, 白色固体, 产率 68%。LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 230.1

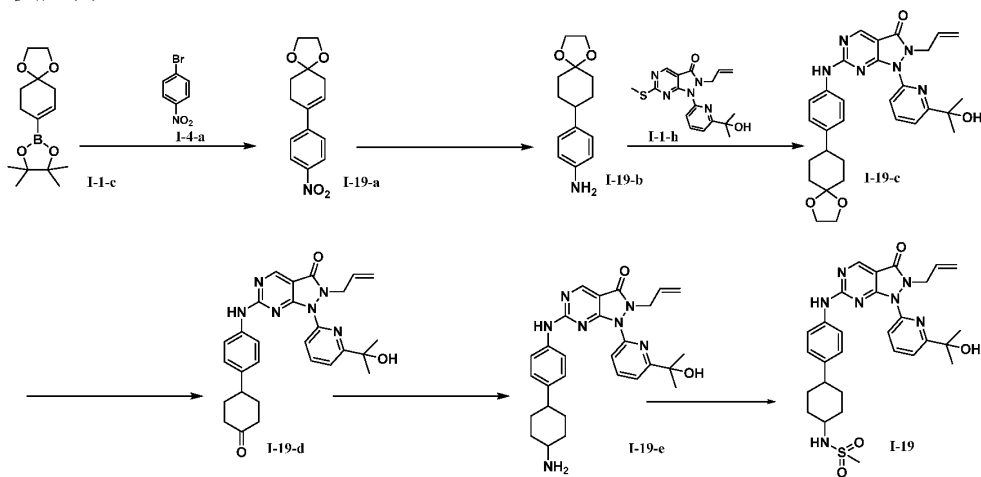
#### 第二步:

将 106mg (0.48mmol) 2-烯丙基-6-甲硫基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮 (**I-15-d**) 和 100mg (0.43mmol) 3-(6-溴-2-吡啶基) 氧杂环丁烷-3-醇 (**I-15-c**) 溶解到 10 ml 1,4-二氧六环中, 然后加入 90mg (0.65mmol) 碳酸钾, 83mg (0.43mmol) 碘化亚铜和 77mg (0.87mmol) N1,N2-二甲基乙基-1,2-二胺, 在氩气保护下升温至 100°C 并搅拌过夜。浓缩后经硅胶柱层析 (UV, 二氯甲烷/甲醇=100% 到 10%) 纯化得 2-烯丙基-1-[[6-(3-羟基氧杂环丁基)-3-基]-2-吡啶基]-6-甲硫基吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮 (**I-15-e**) 棕色油状物 140mg, 产率 86%。LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup> = 372.1

#### 第三步:

将 549mg (1.478 mmol) 2-烯丙基-1- [6- (3- 羟基氧杂环丁基-3-基) -2-吡啶基]-6-甲硫基吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(如式 **I-15-e**)溶解到 30ml 甲苯中,加入 397mg(1.7714 mmol) 3-氯过氧苯甲酸,室温搅拌约 1 小时,然后加入 354 mg (1.622 mmol) 4- (4- (二甲基氨基) 环己基) 苯胺 (**I-1-f**) 和 381mg (2.9480 mmol) DIPEA, 升温至 30°C 并搅拌约 3 小时, 反应液浓缩经薄层色谱 (二氯甲烷/甲醇/氨的甲醇溶液=25/1/0.15) 纯化得化合物 **I-15-1** 和化合物 **I-15-2**。化合物 **I-15-1**: HPLC 保留时间 (RT) =7.02min (HPLC 条件: 梯度洗脱,5%流动相 B→95%流动相 B)的化合物收率 10%(80mg), 白色固体; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.84 (s, 1H), 8.04 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.78 (ddt, *J* = 16.3, 10.3, 6.1 Hz, 1H), 5.12 – 5.05 (m, 3H), 4.98 (dd, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.66 (s, 6H), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 2.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 4H).LC-MS: *m/z*: (M+H)<sup>+</sup>=542.4。化合物 **I-15-2**: HPLC 保留时间 (RT) =7.16min (HPLC 条件: 梯度洗脱,5%流动相 B→95%流动相 B)的化合物收率 20% (160mg), 白色固体;<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.83 (s, 1H), 8.04 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.76 (ddt, *J* = 16.3, 10.2, 6.1 Hz, 1H), 5.10 – 5.02 (m, 3H), 4.96 (dd, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.73 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.29 (d, *J* = 21.9 Hz, 7H), 2.04 – 1.90 (m, 4H), 1.66 (dd, *J* = 15.6, 6.1 Hz, 4H). LC-MS: *m/z*: (M+H)<sup>+</sup>=542.3。

### 实施例 19



第一步:

将 4,4,5,5- 四甲基 -2-(1,4- 二氧杂螺 [4.5] 癸 -7- 烯 -8- 基 )-1,3, 2- 二氧杂硼烷

(0.8g, 3mmol)(如式 **I-1-c**), 1-溴-4-硝基苯(0.606g, 3mmol)(**I-4-a**), 1mol/L 的碳酸钠水溶液(6ml)和  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (106mg, 0.15mmol)加入到 30ml 的 1,4-二氧六环中, 反应瓶用氮气球换气三次, 95°C 搅拌过夜。反应液过滤浓缩, 水相用乙酸乙酯萃取(2×30ml), 合并的有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产物, 过柱纯化(乙酸乙酯:石油醚=0-30%), 得到 8-(4-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯 (**I-19-a**) 0.73g, 棕色固体, 收率 90%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24–8.14 (m, 2H), 7.60–7.50 (m, 2H), 6.21 (td,  $J$  = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 4H), 2.71 (ddd,  $J$  = 6.5, 4.2, 1.7 Hz, 2H), 2.59–2.49 (m, 2H), 1.97 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H). LC-MS:  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  = 262.3。

#### 第二步:

将 8-(4-硝基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯(650mg, 0.25mmol)(**I-19-1**)和 10%的钯炭(100mg)加入到 50ml 的二氯甲烷中, 反应瓶用氢气球换气三次, 反应液在氢气环境中室温搅拌 4h。反应液过滤蒸干, 得到 4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯胺 (**I-19-b**) 560mg, 棕色固体, 直接用于下一步, 收率 96%。LC-MS:  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  = 234.3。

#### 第三步:

将 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(72mg, 0.2mmol)(**I-1-h**)在 15ml 甲苯的溶液中加入间氯过氧苯甲酸(55mg, 0.246mmol), 所得溶液室温搅拌 1h。将上述反应液浓缩后加入 4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯胺(48mg, 0.2mmol) (**I-19-b**) 0.15ml 三氟乙酸和 3ml 二甲基亚砜, 60°C 搅拌过夜。往上述反应液中加入 10ml 饱和的碳酸钠水溶液和 25ml 水, 用二氯甲烷萃取三次(3×20ml), 合并有机相, 分别用 10ml 水和 10ml 饱和的氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥后浓缩得粗品, 所得粗产物用薄层层析板分离(7M 氨甲醇:(二氯甲烷:乙酸乙酯=5:1)=1:12), 得到 6-((4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)苯基)氨基)-2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(如式 **I-19-c**) 60mg, 白色固体, 收率 54%。LC-MS:  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  = 543.3。

#### 第四步:

将 6-((4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)苯基)氨基)-2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮(60mg, 0.11mmol)(**I-19-c**)加入到 3ml 四氢呋喃和 3ml 2mol/L 的盐酸组成的混合溶液中, 室温搅拌过夜。用碳酸氢钠将反应液 PH 调到 10 左右, 用二氯甲烷萃取(2×20ml), 有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩的粗品。所得粗产物用薄层层析板分离甲醇:(二氯甲烷:乙酸乙酯=9:3)=1:12, 得到 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-6-((4-(4-氧环己基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-酮

(**I-19-d**) 50mg, 白色固体, 收率 90%。LC- MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 499.3$ 。

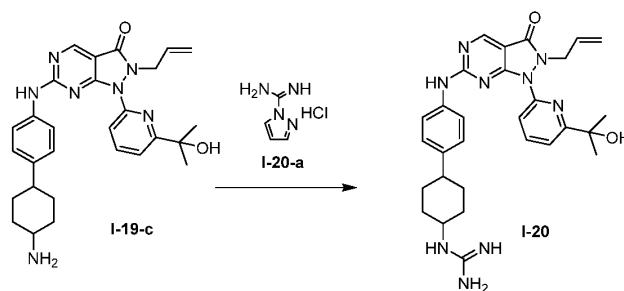
第五步:

将 2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-6-((4-(4-氧环己基)苯基)氨基)-1,2-二氢-3H-吡唑并并[3,4-d]嘧啶-3-酮(50mg, 0.1mmol)(**I-19-d**)和乙酸铵(77mg, 1mmol)加入到 10ml 甲醇中, 室温搅拌 10min, 然后加入氰基硼氢化钠(30mg, 0.5mmol), 室温搅拌过夜。将反应液浓缩后加入 20ml 二氯甲烷, 依次用 10ml 1mol/L 碳酸钠溶液和 5ml 水进行洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩的粗品, 所得粗产物直接用于下一步。白色固体 (**I-19-e**) 40mg, 收率 80%。LC- MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 500.3$ 。

第六步:

将 2-烯丙基-6-((4-(4-氨基环己基)苯基)氨基)-1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并并[3,4-d]嘧啶-3-酮(35mg, 0.07mmol)(**I-19-e**)和 N,N-二异丙基乙胺(0.02ml)到 10ml 二氯甲烷中, 然后加入甲磺酰氯(9mg, 0.078mmol), 室温搅拌过夜。将反应液浓缩后用高效液相制得到 N-(4-(4-((2-烯丙基-1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑并[3, 4-d]嘧啶-6-基)氨基)苯基)环己基)甲磺酰胺 (**I-19**) 9mg, 白色固体, 收率 22%。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.88 (s, 1H), 7.91 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.78 – 5.66 (m, 1H), 5.07 (dd,  $J = 10.2, 1.0$  Hz, 1H), 4.96 (dd,  $J = 17.1, 1.2$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.42 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.49 – 3.35 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.57 – 2.46 (m, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 8H), 1.56-1.65 (m, 2H), 1.41-1.50 (m, 2H)。LC- MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 578.3$ 。

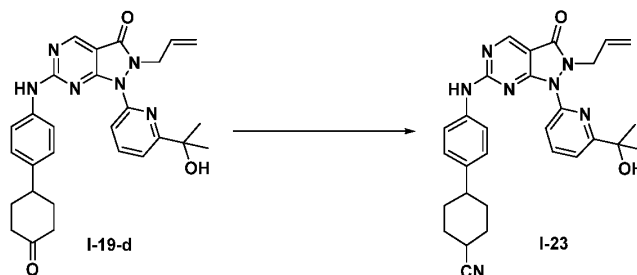
## 实施例 20



将 2-烯丙基-6-((4-(4-氨基环己基)苯基)氨基)-1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑并并[3,4-d]嘧啶-3-酮(120mg, 0.24mmol)(**I-19-c** 所示的化合物), 1H-吡唑-1-羧酰亚胺酰胺盐酸盐(45mg, 0.31mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.2ml)到 5ml N,N-二甲基甲酰胺中, 65 度搅拌过夜。将反应液浓缩后用薄层层析板分离(7M 氨甲醇:二氯甲烷=1:8), 得到白

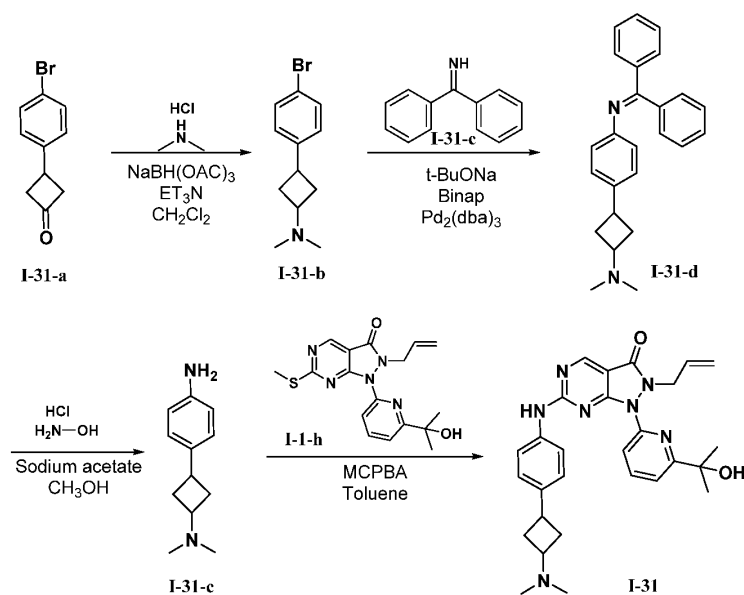
色固体 30mg(I-20 所示的化合物), 收率 23%。LC- MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 542$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.72–7.58 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 5.73 (ddt,  $J = 16.5, 10.3, 6.1$  Hz, 1H), 5.05 (dd,  $J = 10.2, 1.0$  Hz, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.83 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.54–3.42 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.50 (m, 2H)。

### 实施例 23



将叔丁基醇钾(2equiv., 0.2006 mmol)溶于干燥二甲亚砜中(1mL, 100 mass%), 然后在室温下加入对甲基苯磺酰甲基异脒[1.5 equiv., 0.1504 mmol]的干燥二甲亚砜 (1mL)溶液。将化合物 (**I-19-d**) (50mg, 0.1003 mmol) 溶于干燥甲醇中 (0.5mL), 将该溶液加入上述反应液中, 随后反应在室温下搅拌 12 小时。将反应用水淬灭并用乙酸乙酯(2x20ml)萃取, 有机相用盐水(1x20ml)洗涤, 用  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经正相硅胶柱精制剂 (洗脱条件为: 二氯甲烷/甲醇体系, 甲醇浓度从 0%至 10%, 12 个柱体积) 得到化合物(**I-23**): (15 mg, 0.02943 mmol), 收率真 29.35%, 黄色固体。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10.28 (s, 1H), 8.88 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.09 – 7.97 (m, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 20.6, 8.5$  Hz, 3H), 7.19 (dd,  $J = 11.1, 8.7$  Hz, 2H), 5.74 – 5.61 (m, 1H), 5.00 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.74 (t,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.12 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 1.98 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 1.82 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 1.77–1.57 (m, 3H), 1.49 (d,  $J = 18.2$  Hz, 6H)。LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 510.2$ 。

### 实施例 31



第一步:

将 3-(4-溴苯基)环丁酮(**I-31-a**) (4.40 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 向反应液中加入三乙胺 (8.9 mmol), 二甲胺盐酸盐 (8.9 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (8.9 mmol), 将反应液室温下搅拌 16 小时。将反应液用碳酸钾水溶液调节 pH=9, 二氯甲烷萃取, 有机相饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液蒸干得粗品目标化合物 3-(4-溴苯基)-N,N-二甲基环丁胺(如式 **I-31-b**)1.1 g, 无色油状物, 收率 97%。LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup>=255.4。

第二步:

将 3-(4-溴苯基)-N,N-二甲基环丁胺(**I-31-b**) (4.30 mmol) 溶于甲苯 (20 mL), 向反应液中加入二苯基甲胺(**I-31-c**) (4.8 mmol), 叔丁醇钠 (6.9 mmol), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (0.43 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.13 mmol), 将反应在氮气保护下加热至 90℃ 下搅拌 16 小时。将反应液冷却至室温, 浓缩的粗品, 粗品柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=100/0-95/5) 得目标化合物 3-(4-((二苯基亚甲基)氨基)苯基)-N,N-二甲基环丁胺(**I-31-d**) 1.5 g, 无色油状物, 收率 98%。LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+=355.3$ 。

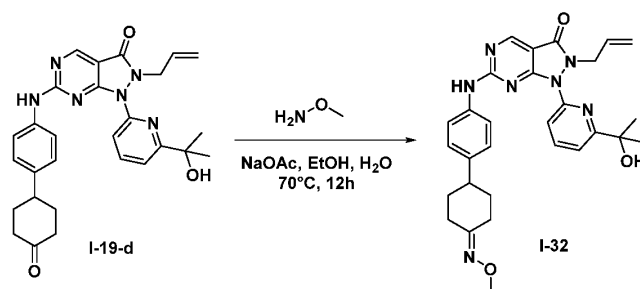
第三步:

将4-(3-二甲氨基)环丁基)苯胺 (**I-31-d**) (4.2 mmol) 溶于甲醇 (20 mL), 向反应液中加入乙酸钠 (13.0 mmol) 和盐酸羟胺 (8.5 mmol), 反应液在50℃下搅拌16小时。将反应液蒸干的粗品, 粗品柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇=100/0-95/5) 得目标化合物4-(3-二甲氨基)环丁基)苯胺 (**I-31-e**) 0.75 g, 收率93%。LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+=191.3$ 。

第四步：

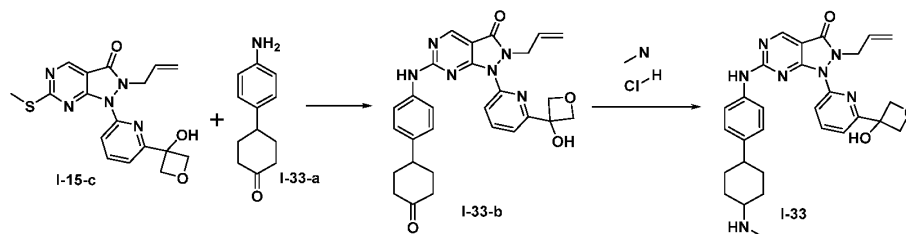
将2-烯丙基-1- (7-羟基-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-2-基) -6- (甲硫基) -1,2-二氢-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮 (**I-1-h**) (0.65 mmol) 溶于甲苯 (20 mL), 加入3-氯苯氧基甲酸 (0.62 mmol), 反应液室温下搅拌0.5小时。相反应液中加入4- (3-二甲胺基) 环丁基) 苯胺 (**I-31-e**) (0.67 mmol), 反应液室温下搅拌16小时。将反应液蒸干得粗品, 粗品用乙酸乙酯和二氯甲烷打浆得目标化合物2-烯丙基-6- ( (4- (3- (二甲氨基) 环丁基) 苯基) 氨基) -1- (6- (2-羟基丙烷-2-基) 吡啶-2-基) -1,2-二氢-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮 (**I-31**) 92 mg, 白色固体, 收率32.9%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10.27 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (dd,  $J = 22.6, 8.3$  Hz, 3H), 7.64 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.76-5.61 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.01 (dd,  $J = 10.3, 1.2$  Hz, 1H), 4.84 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.71-2.58 (m, 8H), 2.38 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.32-1.24 (m, 1H). LC-MS:  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup>=500.3。

### 实施例32



将化合物 (**I-19-d**) (80 mg, 0.1604 mmol, 100 mass%) 溶于乙醇中 (4mL, 100 mass%), 然后在室温下加入水 (2 mL, 100 mass%) 和盐酸羟胺 (3equiv., 0.4813 mmol, 100 mass%), 反应于 70°C 搅拌 12h。将反应用 aq.NaHCO<sub>3</sub> 淬灭并用乙酸乙酯 (2x20ml) 萃取, 有机相用盐水 (1x20ml) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产品。粗品用甲醇 2ml 洗涤, 过滤, 得到化合物 (**I-32**) (60 mg, 0.1137 mmol), 收率 70.88%, 白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10.26 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.07 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 14.5, 7.9$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.74 – 5.60 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.00 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 2.77 (t,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 2.37 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 2.25 (td,  $J = 13.4, 4.6$  Hz, 1H), 1.99 – 1.84 (m, 3H), 1.67 – 1.50 (m, 2H), 1.49 (d,  $J = 14.0$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup>=528。

### 实施例33



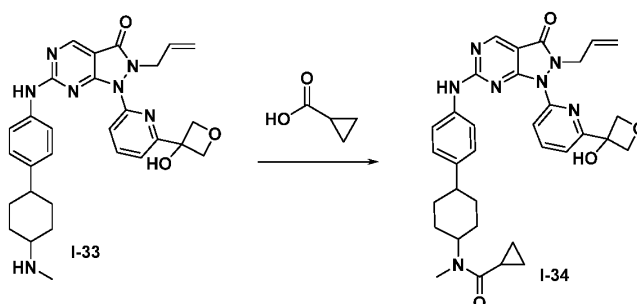
#### 第一步:

将化合物 (**I-15-c**) (400 mg, 1.077 mmol) 溶于甲苯中 (20ml), 然后在室温下加入 mCPBA (1.2 equiv., 1.292 mmol, 77 mass%), 反应于室温下搅拌 2 小时。将化合物 (**I-33-a**) (1.2 equiv., 1.292 mmol) 和 DIPEA (2 equiv., 2.154 mmol) 依次加入上述反应液中, 反应继续在室温下搅拌 12 小时。将反应用水淬灭并用乙酸乙酯 (2x20ml) 萃取, 有机相用盐水 (1x20ml) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经正相硅胶柱精制剂 (洗脱条件: 乙酸乙酯/二氯甲烷体系, 乙酸乙酯浓度从 0% 至 10%, 24 个柱体积) 得到化合物 (**I-33-b**): (120 mg, 0.2341 mmol), 收率 21.74%, 黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.72 (ddd, J = 23.0, 10.3, 5.9 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 10.3, 1.3 Hz, 1H), 4.95 – 4.89 (m, 2H), 4.87 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.30 (t, J = 15.0 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.96 – 1.81 (m, 2H)。

#### 第二步:

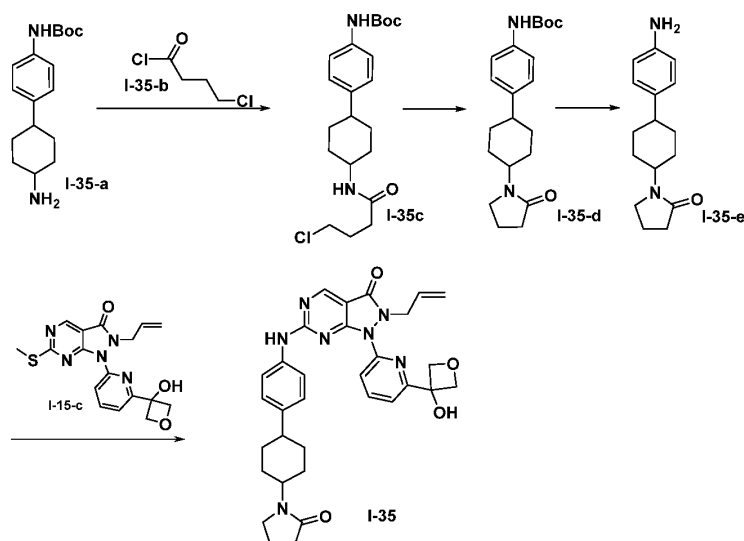
将化合物 (**I-33-b**) (100 mg, 0.1951 mmol) 溶于甲醇中 (3 mL), 然后加入 DIPEA (5 equiv., 0.9754 mmol), 反应在室温下搅拌 5 分钟。然后, 加入 Na(OAc)<sub>3</sub>BH (3 equiv., 0.5853 mmol), 反应继续在室温下搅拌 12 小时。将反应用 aq. NaHCO<sub>3</sub> 淬灭并用乙酸乙酯 (2x20ml) 萃取, 有机相用盐水 (1x20ml) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经正相硅胶柱精制剂 (洗脱条件: 二氯甲烷/甲醇 (1% 氨甲醇) 体系, 甲醇浓度从 0% 至 10%, 12 个柱体积) 得到化合物 (**I-33**): (80 mg, 0.15 mmol), 收率 77.3%, 白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.86 (s, 0H), 8.11–8.01 (m, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.83–5.74 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 7.9, 4.4 Hz, 3H), 4.98 (dd, J = 17.1, 1.3 Hz, 2H), 4.85 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.97 – 1.67 (m, 8H)。LC-MS: m/z: (M+H)<sup>+</sup> = 529.2。

#### 实施例34



将化合物(I-33)(40 mg, 0.07582 mmol), 环丙基乙酸(1.1eq., 73mg), 溶于二氯甲烷中 (2 mL), 然后依次加入 DIPEA (2 equiv., 0.1516 mmol) 和 HATU (1 equiv., 0.07582 mmol) , 反应于室温下搅拌 6 小时。将反应用水淬灭并用二氯甲烷(2x20ml)萃取, 有机相用盐水(1x20ml)洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品。粗品经正相硅胶柱精制剂(洗脱条件为: 二氯甲烷/甲醇体系, 甲醇浓度从 0%至 10%, 12 个柱体积)得到化合物(I-34): (10 mg, 0.01679 mmol), 收率 22.14%, 黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.87 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.84 – 5.72 (m, 1H), 5.09 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.07 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.02 – 4.94 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.84 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 1.93-2.03 (m, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.31 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 0.89 (dd, J = 20.1, 9.0 Hz, 4H). LC-MS: m/z: (M+H)<sup>+</sup>=596.2。

### 实施例35



第一步:

将化合物 (**I-35-a**) (100 mg, 0.3444 mmol) 溶于四氢呋喃中 (5 mL) 并加入 TEA (5 equiv., 1.722 mmol) 以及化合物 (**I-35-b**) (2 equiv., 0.6887 mmol), 反应在室温下搅拌 8 小时。将反应用水淬灭并用乙酸乙酯 (2x20ml) 萃取, 有机相用盐水 (1x20ml) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经正相硅胶柱精制剂 (洗脱条件为: 石油醚/乙酸乙酯体系, 乙酸乙酯浓度从 10% 至 60%, 12 个柱体积) 得到化合物 (**I-35-c**): (100 mg, 0.2532 mmol), 收率 73.54%, 白色固体。LC-MS: m/z: (M+H-tBu)<sup>+</sup> = 339.1。

第二步:

将化合物 (**I-35-c**) (200 mg, 0.5065 mmol) 溶于四氢呋喃中 (5 mL), 之后加入钠氢 (2 equiv., 1.013 mmol, 60 mass%), 反应在 50° C 下搅拌 2 小时。将反应用水淬灭并用乙酸乙酯 (2x20ml) 萃取, 有机相用盐水 (1x20ml) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩得到化合物 (**I-35-d**): (180 mg, 0.502 mmol), 收率 99.14%, 白色固体。1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.31 (dt, J = 11.6, 8.5 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.07–3.92 (m, 1H), 3.47 (dt, J = 29.5, 7.2 Hz, 2H), 2.39 (dt, J = 16.3, 8.1 Hz, 2H), 2.22 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.03 (s, 4H), 1.84–1.57 (m, 6H), 1.53 (d, J = 2.8 Hz, 9H)。LC-MS: m/z: (M+H)<sup>+</sup> = 359.1。

第三步:

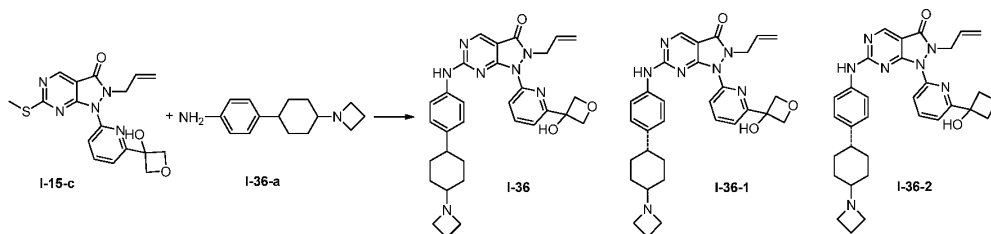
将化合物 (**I-35-d**) (180mg, 0.669mmol) 溶于二氯甲烷中 (4 mL), 之后加入三氟乙酸 (1ml), 反应在室温下搅拌 12 小时。将反应液浓缩后加入 aq. NaHCO<sub>3</sub> 并用乙酸乙酯 (2x20ml) 萃取, 有机相用盐水 (1x20ml) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩得到化合物 (**I-35-e**): (120mg, 0.464 mmol), 收率 100%, 黄色固体。LC-MS: m/z: (M+H)<sup>+</sup> = 259.1。

第四步:

将化合物 (**I-15-c**) (100 mg, 0.2693 mmol) 溶于甲苯中 (2 mL), 室温下加入 mCPBA (1.2 equiv., 0.3231 mmol, 77 mass%), 反应在室温下搅拌 2 小时。化合物 (**I-35-e**) (1.2 equiv., 0.3231 mmol) 和 DIPEA (2 equiv., 0.5385 mmol) 依次在室温下加入反应液, 反应在室温下继续搅拌 12 小时。将反应用水淬灭并用乙酸乙酯 (2x20ml) 萃取, 有机相用盐水 (1x20ml) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经正相硅胶柱精制剂 (洗脱条件为: 二氯甲烷/四氢呋喃体系, 四氢呋喃浓度从 0% 至 30%, 12 个柱体积) 得到化合物 (**I-35**): (40 mg, 0.06876 mmol), 收率 25.54%, 白色固体。1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87–8.79 (m, 1H), 8.14–8.07 (m, 1H), 8.04–7.96 (m, 1H), 7.89–7.80 (m, 1H), 7.61–7.50 (m, 2H), 7.38–7.32 (m, 1H), 7.25–7.19 (m, 1H), 7.01 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 5.72 (ddd, J = 16.6, 11.1, 8.6 Hz, 1H), 5.17–5.09 (m, 2H), 5.04–4.98 (m, 1H), 4.98–4.92 (m, 1H), 4.87–4.77 (m, 2H), 4.73–4.64 (m, 2H), 4.20–4.06 (m, 1H), 3.47–3.38 (m, 1H), 3.38–3.29 (m, 1H), 3.05–2.98 (m, 1H),

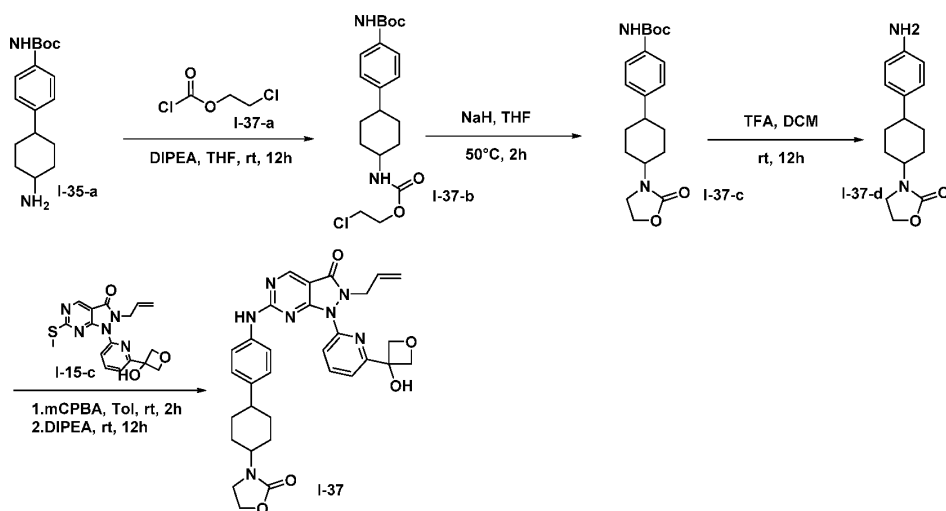
2.49–2.35 (m, 2H), 2.27–2.17 (m, 1H), 2.07–1.86 (m, 4H), 1.75–1.60 (m, 3H). LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 582.2$ 。

### 实施例36



将 2-烯丙基-1-(6-(3-(羟基羟氧杂环丁-3-基)吡啶-2-基)-6-(甲硫基)-1,2-二氢-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-酮(如式 I-15-c) (200 mg, 0.538 mmol) 溶于 5 ml 甲苯中, 加入 3-氯苯基过氧羧酸 (140 mg, 0.69 mmol), 反应液在 20°C 搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩至干。将所得固体溶于 5 mL DMSO 中, 加入三氟乙酸 (20 mg, 0.2 mmol) 和 4-(4-(氮杂环丁烷-1-基)环己基)苯胺(如式 I-36-a) (140 mg, 0.64 mmol), 反应液在 65°C 搅拌 16 小时。反应用水淬灭, 然后用二氯甲烷萃取 (30 mL \* 3), 有机层经无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 柱层析 (甲醇/二氯甲烷/乙酸乙酯 = 0.5:10:4 到 1:10:4) 纯化得黄色固体(I-36-2) (22 mg, 7.4%) 和黄色固体(I-36-1) (64 mg, 21.4%)。化合物 I-36-1: HPLC 保留时间(RT) = 7.14 min (HPLC 条件: 流动相 A 为水 (含 HCOOH 0.1%), 流动相 B 为乙腈; 梯度洗脱: 5% 流动相 B → 95% 流动相 B),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.88 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J = 15.0, 7.8$  Hz, 1H), 7.99–7.83 (m, 2H), 7.54 (t,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.74 (dq,  $J = 10.5, 5.9$  Hz, 1H), 5.12 (t,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 4.99 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.67 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.39–3.24 (m, 4H), 2.60–2.34 (m, 3H), 2.14 (dt,  $J = 14.0, 6.8$  Hz, 3H), 1.96 (d,  $J = 10.8$  Hz, 4H), 1.55–1.37 (m, 2H), 1.27–1.12 (m, 2H); LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 554.1$ 。化合物 I-36-2: HPLC 保留时间(RT) = 7.15 min (HPLC 条件: 流动相 A 为水 (含 HCOOH 0.1%), 流动相 B 为乙腈; 梯度洗脱: 5% 流动相 B → 95% 流动相 B),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.86 (s, 1H), 8.02 (dt,  $J = 24.0, 7.9$  Hz, 3H), 7.64 (dd,  $J = 27.1, 8.1$  Hz, 3H), 7.27 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.01–6.91 (m, 3H), 6.72–6.64 (m, 3H), 5.79 (ddd,  $J = 16.3, 11.2, 6.1$  Hz, 1H), 5.10–5.05 (m, 2H), 4.85 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.57 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 2.48–2.28 (m, 3H), 2.23–2.06 (m, 3H), 1.98–1.71 (m, 6H), 1.58 (dd,  $J = 23.2, 12.9$  Hz, 3H), 1.44 (ddd,  $J = 16.1, 13.2, 3.5$  Hz, 2H), 1.19–1.00 (m, 2H); LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+ = 554.1$ 。

### 实施例37



### 第一步:

将化合物 (**I-35-a**) (150 mg, 0.5165 mmol)溶于四氢呋喃中(6 mL) 并加入 DIPEA (5 equiv., 2.583 mmol)以及化合物 (**I-37-a**) (3 equiv., 1.550 mmol) , 反应在室温下搅拌 12 小时。将反应用水淬灭并用乙酸乙酯(2x20ml)萃取,有机相用盐水(1x20ml)洗涤,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤并浓缩得到粗品。粗品经正相硅胶柱精制剂(洗脱条件为: 石油醚/乙酸乙酯体系,乙酸乙酯浓度从 0%至 40%, 12 个柱体积)得到化合物(**I-37-b**):(120 mg, 0.3023 mmol), 收率 58.53%, 白色固体。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.38–7.27 (m, 2H), 7.24–7.18 (m, 1H), 7.18–7.09 (m, 1H), 4.38–4.23 (m, 2H), 3.83–3.67 (m, 2H), 2.63 (td, J = 14.1, 6.0 Hz, 1H), 2.52–2.37 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.25–2.13 (m, 1H), 2.00–1.84 (m, 3H), 1.82–1.63 (m, 3H), 1.53 (s, 9H).

### 第二步:

将化合物 (**I-37-b**) (120mg, 0.30mmol) 溶于四氢呋喃中 (5 mL) ,之后加入钠氢 (2 equiv., 0.607 mmol, 60 mass%), 反应在 50°C 下搅拌 2 小时。将反应用水淬灭并用乙酸乙酯(2x20ml)萃取,有机相用盐水(1x20ml)洗涤,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤并浓缩得到化合物(**I-37-c**): (80 mg, 0.22 mmol), 收率 73.4%,白色固体。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.31 (dt, J = 18.7, 8.6 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.42–4.26 (m, 2H), 3.66 (ddd, J = 16.1, 12.2, 5.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.15 (dd, J = 17.3, 6.4 Hz, 2H), 1.99–1.79 (m, 4H), 1.77–1.61 (m, 3H), 1.53 (d, J = 1.7 Hz, 9H). LC-MS: m/z: (M+H)<sup>+</sup>=305.1。

### 第三步:

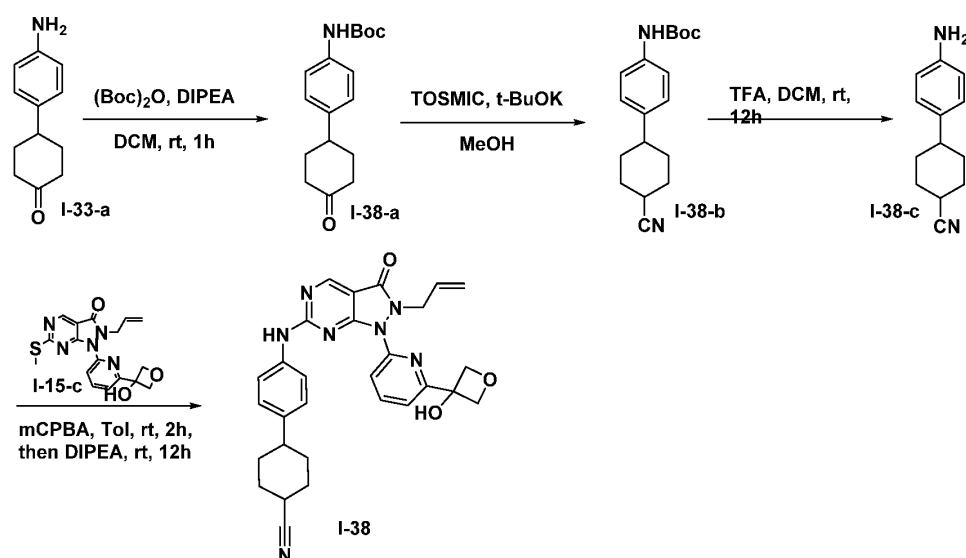
将化合物 (**I-37-c**) (80mg, 0.22mmol) 溶于二氯甲烷中 (2 mL) ,之后加入三氟乙酸 (1ml), 反应在室温下搅拌 12 小时。将反应液浓缩后加入 aq. NaHCO<sub>3</sub> 并用乙酸乙酯

(2x20ml)萃取, 有机相用盐水(1x20ml)洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经正相硅胶柱精制剂(洗脱条件为: 石油醚/乙酸乙酯体系, 乙酸乙酯浓度从 0%至 50%, 12 个柱体积)得到化合物(**I-37-d**): (60 mg, 0.2305 mmol), 收率 100%, 黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78–6.66 (m, 2H), 4.40–4.29 (m, 2H), 3.70–3.57 (m, 4H), 2.10 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 1.97–1.81 (m, 4H), 1.72–1.57 (m, 3H). LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup>=261.1。

#### 第四步:

将化合物 (**I-15-c**) (60 mg, 0.1616 mmol)溶于甲苯中 (2 mL), 然后在室温下加入 mCPBA (1.2 equiv., 0.1939 mmol, 77 mass%), 反应在室温下搅拌 2 小时。化合物(**I-37-d**) (1.4 equiv., 0.2262 mmol) 和 DIPEA (2 equiv., 0.3231 mmol) 依次在室温下加入反应液, 反应在室温下继续搅拌 12 小时。将反应用水淬灭并用乙酸乙酯(2x20ml)萃取, 有机相用盐水(1x20ml)洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经正相硅胶柱精制剂(洗脱条件为: 二氯甲烷/四氢呋喃体系, 四氢呋喃浓度从 0%至 50%, 12 个柱体积)得到化合物(**I-37**): (15 mg, 0.02570 mmol), 收率 15.91%, 黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.77 (s, 1H), 8.16–8.07 (m, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83–7.75 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 12.6, 6.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 9.1, 6.1 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 17.0 Hz, 2H), 4.81 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.41–4.28 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.77 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.63–3.50 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.97 (dd, J = 18.9, 9.6 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 8.7 Hz, 2H). LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup>=584.1。

#### 实施例 38



第一步:

将化合物(**I-33-a**)(150 mg, 0.79260 mmol)溶于二氯甲烷中(2 mL), 之后加入 (Boc)<sub>2</sub>O (1.2 equiv., 0.95112 mmol)及 DIPEA (2 equiv., 1.5852 mmol). 反应在室温下搅拌 12 小时。将反应用水淬灭并用二氯甲烷(2x20ml)萃取, 有机相用盐水(1x20ml)洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物 (**I-38-a**): (250 mg, 0.8639 mmol), 收率 100.0%, 黄色固体。1H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.25 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.98 (ddd, J = 12.0, 8.7, 3.3 Hz, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 2.25 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 2H), 2.11 – 1.97 (m, 2H), 1.83 (ddd, J = 25.9, 13.2, 4.0 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

第二步:

将叔丁基醇甲 (3 equiv., 1.866 mmol)溶于干燥四氢呋喃中(1 mL), 然后在室温下加入对甲基苯磺酰甲基异腈| (1.5equiv., 0.933mmol)的干燥四氢呋喃 (1 mL)溶液。将化合物 (**I-38-a**)(180 mg, 0.6220 mmol) 溶于干燥甲醇中 (0.5 mL), 将该溶液加入上述反应液中, 随后反应在室温下搅拌 12 小时。将反应用水淬灭并用乙酸乙酯(2x20ml)萃取, 有机相用盐水(1x20ml)洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经正相硅胶柱精制剂(洗脱条件为: 二氯甲烷/甲醇体系, 甲醇浓度从 0%至 10%, 12 个柱体积)得到化合物(**I-38-b**): (60mg, 0.1997 mmol), 收率真 32.11%, 黄色固体。LC-MS: m / z: (M+H)<sup>+</sup>=244.7。

第三步:

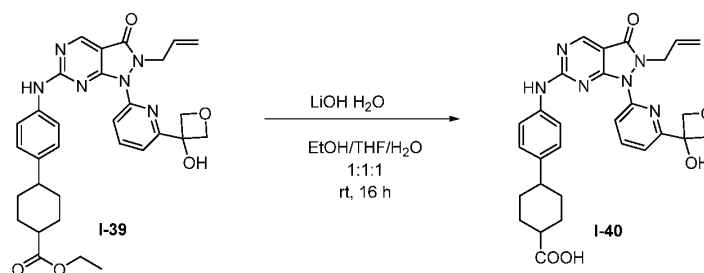
将化合物 (**I-38-b**) (50mg, 0.16mmol) 溶于二氯甲烷中 (2 mL), 之后加入三氟乙酸 (1ml), 反应在室温下搅拌 12 小时。将反应液浓缩后加入 aq. NaHCO<sub>3</sub> 并用乙酸乙酯 (2x20ml)萃取, 有机相用盐水(1x20ml)洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩得到得到化合

物(**I-38-c**): (50 mg, 0.159 mmol), 收率 96%, 黄色固体。LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+=201.1$ 。

第四步:

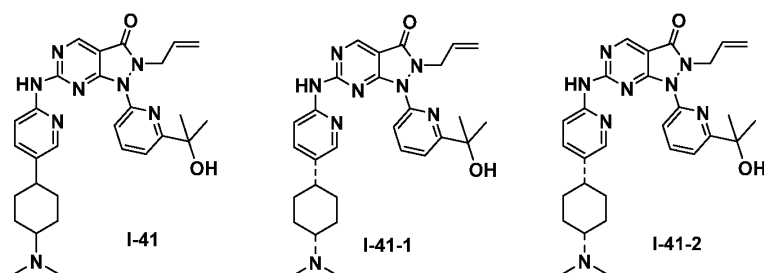
将化合物 (**I-15-c**) (50 mg, 0.1346 mmol) 溶于甲苯中 (2 mL), 室温下加入 mCPBA (1.2 equiv., 0.1616 mmol, 77 mass%), 反应在室温下搅拌 2 小时。化合物 (**I-38-c**) (50 mg, 0.1346 mmol) 和 DIPEA (2 equiv., 0.2693 mmol) 依次在室温下加入反应液, 反应在室温下继续搅拌 12 小时。将反应用水淬灭并用乙酸乙酯(2x20ml)萃取, 有机相用盐水(1x20ml)洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩得到粗品。粗品经正相硅胶柱精制剂 (洗脱条件为: 二氯甲烷/四氢呋喃体系, 四氢呋喃浓度从 0% 至 30%, 12 个柱体积) 得到化合物(**I-38**): (10 mg, 0.01910 mmol), 收率 14.19%, 白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J = 17.9, 7.6$  Hz, 1H), 7.81–7.72 (m, 1H), 7.63–7.49 (m, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.70 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.15 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 5.14–5.07 (m, 1H), 4.95 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 4.83 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 2.54 (dd,  $J = 24.9, 12.6$  Hz, 2H), 2.30 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 2.18 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 2.02 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 1.96–1.80 (m, 2H), 1.78 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 1.49 (dd,  $J = 26.4, 11.2$  Hz, 2H). LC-MS:  $m/z$ :  $(M+H)^+=524.1$ 。

#### 实施例 40



将化合物(**I-39**) (70 mg, 0.12 mmol) 溶于乙醇 (2 ml), 四氢呋喃 (2 ml) 和水 (2 ml) 的混合液中, 再加入一水合氢氧化锂 (15 mg, 0.36 mmol), 室温搅拌 16 小时后反应液浓缩, 用薄层层析分离提纯 (二氯甲烷: 氨甲醇 (7 M): 乙酸乙酯=7:1:1) 得白色固体(**I-40**) (40 mg, 60%)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.05 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 7.6, 0.9$  Hz, 1H), 7.63–7.53 (m, 2H), 7.22–7.14 (m, 2H), 5.84–5.74 (m, 1H), 5.10–5.07 (m, 2H), 5.06 (q,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 4.98 (dq,  $J = 17.0, 1.4$  Hz, 1H), 4.89 (dt,  $J = 6.1, 1.4$  Hz, 2H), 2.71 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.24 (dd,  $J = 16.4, 7.8$  Hz, 2H), 2.04 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 1.73 (td,  $J = 10.9, 6.8$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$ :  $[M+1]^+=543.0$ 。

## 实施例 41

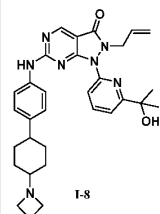
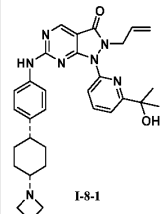


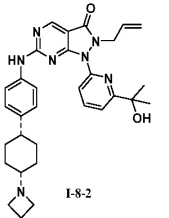
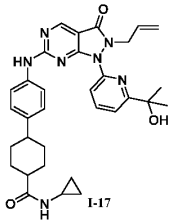
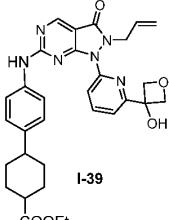
化合物(I-41-1)及化合物(I-41-2)可以 5-溴-2-硝基吡啶为原料,用与实施例 1 相同的方法合成得到。化合物 1-41-1: HPLC 保留时间 (RT) = 6.17min (HPLC 条件: 流动相 A 为水 (含 HCOOH 0.1%), 流动相 B 为乙腈; 梯度洗脱: 5%流动相 B → 95%流动相 B),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  9.00 (s, 1H), 8.30 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J$  = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 5.77 – 5.66 (m, 1H), 5.12 – 5.05 (m, 1H), 4.97 (dq,  $J$  = 17.0, 1.4 Hz, 1H), 4.76 (dt,  $J$  = 6.3, 1.3 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.23 (q,  $J$  = 9.5 Hz, 4H), 2.11 – 2.01 (m, 4H), 1.58 (t,  $J$  = 10.3 Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+ = 529.1$ 。化合物 1-41-2: HPLC 保留时间 (RT) = 6.28min (HPLC 条件: 流动相 A 为水 (含 HCOOH 0.1%), 流动相 B 为乙腈; 梯度洗脱: 5%流动相 B → 95%流动相 B),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  8.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 8.26 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (dd,  $J$  = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 5.79 – 5.71 (m, 1H), 5.08 (dq,  $J$  = 10.1, 1.2 Hz, 1H), 4.97 (dq,  $J$  = 17.0, 1.3 Hz, 1H), 4.77 (dt,  $J$  = 6.2, 1.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 1H), 2.75 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 2.52 (s, 6H), 2.32 – 2.18 (m, 1H), 2.09 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 4H), 1.31 (d,  $J$  = 22.8 Hz, 4H). LC-MS:  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+ = 529.1$ 。

参照上述实施例,制备出表 1 所示的化合物,其结构表征见下:

表 1 化合物列表

| 化合物 | 结构      | 表征数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 方法  |
|-----|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| I-2 | <br>I-2 | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 8.85 (s, 1H), 8.00 (t, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, $J$ = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, $J$ = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, $J$ = 8.6 Hz, 2H), 5.78 – 5.68 (m, 1H), 5.06 (d, $J$ = 10.3 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), | I-1 |

|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                              |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|       |                                                                                     | 2.08 (d, $J = 10.9$ Hz, 3H), 1.94 (d, $J = 15.0$ Hz, 3H), 1.72 (s, 4H), 1.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H). LC- MS: $m/z$ : $(M+H)^+ = 570.3$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                              |
| I-8   |    | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.86 (s, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 7.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.71 (ddt, $J = 16.4, 10.2, 6.2$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 10.2, 1.1$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 17.1, 1.3$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 3H), 1.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.45 (dt, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 2H), 1.23 – 1.08 (m, 2H). LC- MS: $m/z$ : $(M+H)^+ = 540.4$ 。                                                                                                                                                              | I-1<br>具 体<br>见 实<br>施 例 8   |
| I-8-1 |  | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.86 (s, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 7.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.71 (ddt, $J = 16.4, 10.2, 6.2$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 10.2, 1.1$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 17.1, 1.3$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 3H), 1.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.45 (dt, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 2H), 1.23 – 1.08 (m, 2H). LC- MS: $m/z$ : $(M+H)^+ = 540.4$ 。<br>经检测，其保留时间唯一：HPLC 保留时间 (RT) = 10.78 min (HPLC 条件：流动相 A 为水 (含 $\text{HCOOH}$ 0.1%)，流动相 B 为乙腈；梯度洗脱：5%流动相 B → 50%流动相 B)。因此，其环己基部分为顺式或反式。结合实施例 8-2，能够进一步确证这一点。 | I-1<br>具 体<br>见 实<br>施 例 8-1 |

|       |                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                     |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| I-8-2 |  <p style="text-align: center;">I-8-2</p>  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.87 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 5.82 – 5.63 (m, 1H), 5.12 – 4.91 (m, 2H), 4.78 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.17 (s, 4H), 2.53 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.06 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 17.2 Hz, 8H), 1.46 (t, J = 13.1 Hz, 2H). LC-MS: 540.0[M+1] <sup>+</sup> .<br>HPLC: 保留时间 (RT) = 10.997min (HPLC 条件: 流动相 A 为水 (含 HCOOH 0.1%), 流动相 B 为乙腈; 梯度洗脱: 5%流动相 B → 50%流动相 B)                                                               | 见 实<br>施 例<br>8-2 或<br>实 施<br>例 8-3 |
| I-17  |  <p style="text-align: center;">I-17</p>  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.84 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 14.8, 6.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 7.5, 4.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 15.8, 8.5 Hz, 2H), 5.71 (dd, J = 11.5, 5.4 Hz, 2H), 5.07 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 3H), 1.92 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.54 – 1.43 (m, 1H), 0.93 – 0.78 (m, 3H), 0.52 (s, 2H). LC-MS: m/z: (M+H) <sup>+</sup> = 568.4                                                                                                   | I-7                                 |
| I-39  |  <p style="text-align: center;">I-39</p> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.85 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 9.2, 4.6, 2.3 Hz, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 5.78 (ddt, J = 16.5, 10.1, 6.1 Hz, 1H), 5.12 – 5.07 (m, 2H), 5.06 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 17.0, 1.4 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.25 – 4.19 (m, 1H), 4.14 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 2.34 – 2.12 (m, 2H), 2.07 (dd, J = 17.0, 4.1 Hz, 1H), 1.99 – 1.82 (m, 1H), 1.74 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 2H), 1.31 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 1.29 – 1.25 (m, 2H). LC-MS: m/z: [M+1] <sup>+</sup> = 571.1。 | I-4                                 |

## 效果实施例 1

### 一、化合物对 WEE1 激酶体外抑制作用

#### 测试方法:

采用 ELISA 方法,在 ATP 浓度为  $K_m$  情况下在 WEE1 激酶上对受试化合物进行筛选。在 WEE1 激酶上进行了化合物的筛选,以评价受试化合物的激酶抑制活性。检测过程中,受试化合物初始浓度均选择为 100nM,各化合物均选择 6 个梯度稀释浓度,梯度稀释倍数为 4 倍,每浓度 2 个复孔进行检测,采用 MK1775 作为标准对照。

WEE1,购自 CarnaBiosciences, Inc., 货号: 05-177; 二甲基亚砜,购自 Sigma-Aldrich, 货号: D8418; ATP, 购自 Sigma-Aldrich, 货号: A7699; DTT 溶液, 购自 Sigma-Aldrich, 货号: 43816; protein tyrosine kinase (PTK) substrate(poly-Glu-Tyr), 购自 Sigma-Aldrich, 货号: P4476; P-Tyr(PY99), 购自 Santa Cruz, 货号: sc-7020; Anti-mouse IgG HRP-linked Antibody, 购自 Santa Cruz, 货号: 7076S; TMB liquid Substrate System, 购自 Sigma-Aldrich, 货号: T0440; Costar Stripwell Microplate No Lid 1×8 Flat Bottom, Certified High Binding, 购自 Sigma-Aldrich, 货号: 42592; 96 孔化合物板, 购自 Thermo Scientific, 货号: 267245。

#### 测试步骤:

1、包被底物: 1) 取适当体积的底物储存液 protein tyrosine kinase(PTK) substrate(poly-Glu-Tyr), 用 PBS 稀释 10 倍, 将浓度从 250mg/mL 的稀释为 25mg/mL。加入到高吸附 96 孔板中, 每孔 125 $\mu$ L。放置到 37℃ 孵育箱过夜包被。 2) 24h 后, 取出 96 孔板, 倒掉 96 孔板中的液体, 用 washing buffer 清洗 3 次, 37℃ 孵育箱倒置烘干 2h。

2、化合物的配制与转移: 1) 化合物稀释: 取 10mM 的受试化合物储存液, 在 96 孔化合物板中, 用 DMSO 将化合物分多步稀释, 获得为初始浓度 100 $\times$ 的化合物, 之后再以此浓度化合物为第一个浓度, 采用 DMSO 进行 4 倍梯度稀释, 共稀释 6 个浓度; 之后分别取 2 $\mu$ L 的梯度稀释液加入 48 $\mu$ L 的 1 $\times$ 反应缓冲液中, 配制成 4 $\times$ 化合物备用; 2) 4 $\times$ 化合物的转移: 从上步配置的 96 孔化合物板中转移 10 $\mu$ L 的 4 $\times$ 化合物进入烘干的高吸附 96 孔板中; 无化合物对照孔和 ATP-对照孔中加入 10 $\mu$ L 的如下液体: 2 $\mu$ L 的 DMSO 加入 48 $\mu$ L 的 1 $\times$ 反应缓冲液。

3、酶反应阶段: 1) 采用 1 $\times$ 反应缓冲液将 WEE1 激酶、ATP 分别配制成 2 $\times$ 的酶溶液和 4 $\times$ 的 ATP 溶液。其中在本次筛选中, WEE1 激酶的终浓度为: 0.15 ng/ $\mu$ L, ATP 终浓度为: 12 $\mu$ M; 2) 向高吸附 96 孔板中加入 20 $\mu$ L 的 2 的酶溶液; 3) 向高吸附 96 孔板中加入 10 $\mu$ L 的 4 $\times$ ATP 溶液, ATP-对照空加入 10 $\mu$ L 1 $\times$ 反应缓冲液; 4) 将板放于 HERAEUS

Multifuge X1R 离心机中 2000rpm 离心 20s 后，放置于室温反应 60min。

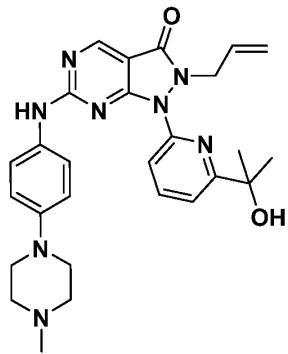
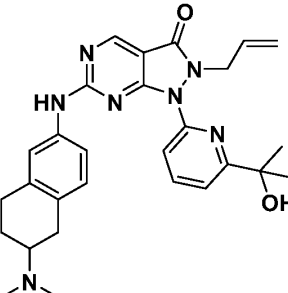
4、反应终止阶段：1) 倒掉板中的反应液，每孔加入 200 $\mu$ L washing buffer，清洗 5 遍；加入一抗 P-Tyr(PY99)（稀释比例 1: 2000），每孔 100 $\mu$ L，室温 30min。2) 倒掉板中的一抗，每孔加入 200 $\mu$ L washing buffer，清洗 5 遍；加入二抗 Anti-mouse IgG HRP-linked Antibody（稀释比例 1: 2000），每孔 100 $\mu$ L，室温 30min。3) 倒掉板中的二抗，用 washing buffer 洗 5 遍，加入 TMB，每孔 100 $\mu$ L，显色 10~30min，视颜色深浅而定。读数前用 1N 硫酸终止反应。

5、检测与数据处理：1) 于 ThermoScientific MultiScan GO 上读取波长 450nm 处的光吸收，同时在 650nm 处读取背景。2) 采用 Graphpad Prism 5.0 对数据进行 Log(inhibitor) vs. response- Variable slope (four parameters) 曲线拟合，计算相应的 IC<sub>50</sub> (half maximal inhibitory concentration)。

二、测试结果数据。

测试中使用的对照样品结构见表 2。

表 2 对照样品结构

| 对照样品编号                            | 化学结构                                                                                 |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 对照 1<br>(AZD1775/MK1775)          |  |
| 对照 2<br>(WO 2019/096322 A1 专利化合物) |  |

测试结果详见表 3。

表 3 WEE1 酶抑制活性和细胞抑制活性测试结果

| 化合物编号  | WEE1<br>IC <sub>50</sub> ,nM | 化合物编号  | WEE1<br>IC <sub>50</sub> ,nM |
|--------|------------------------------|--------|------------------------------|
| 对照 1   | 2.57                         | 对照 2   | 1.98                         |
| I-1-1  | 1.90                         | I-1-2  | 2.08                         |
| I-2    | 2.57                         | I-3-1  | 0.35                         |
| I-3-2  | 0.66                         | I-5    | 7.15                         |
| I-6    | 6.76                         | I-7    | 6.53                         |
| I-8    | 1.52                         | I-8-1  | 1.52                         |
| I-8-2  | 3.52                         | I-15-1 | 1.52                         |
| I-15-2 | 1.68                         | I-17   | 4.05                         |
| I-19   | 3.89                         | I-20   | 3.45                         |
| I-23   | 0.71                         | I-31   | 2.05                         |
| I-32   | 7.39                         | I-33   | 4.22                         |
| I-34   | 3.30                         | I-36-2 | 2.92                         |
| I-37   | 1.99                         | I-38   | 1.68                         |
| I-39   | 2.08                         | I-40   | 4.58                         |
| I-41-1 | 2.11                         | I-41-2 | 2.74                         |

结论：通过表 3 可以看出，本发明化合物对 Wee1 激酶具有很好的抑制作用。

## 效果实施例 2 小鼠体内生物利用度实验

### 一、实验动物及供试品

#### 1 实验动物

| 种属 | 品系  | 合格证号           | 体重 (g) | 数量 (只) |
|----|-----|----------------|--------|--------|
| 小鼠 | ICR | 20180006002806 | 20     | 60     |

以上均由上海西普尔必凯实验动物有限公司提供。

#### 2. 供试品配制

## 2.1 母液的配制

本发明化合物粉末加入 DMSO 404.6 $\mu$ l, 完全溶解, 配成 50mg/ml 的母液, 状态澄清。

## 2.2 给药溶液配制

本发明化合物: 精密量取母液 24 $\mu$ l, 按 0.9%的生理盐水: PEG400=8: 2 的比例将其稀释至 4 mL, 配制浓度为 0.3mg/mL, 溶液状态澄清, 作为静脉给药溶液。另精密量取母液 80 $\mu$ l, 加入 0.5%CMC-Na 至 8mL 研磨成均匀的混悬液状态, 浓度为: 0.5mg/mL, 作为灌胃给药溶液。

## 二、动物实验

静脉组: ICR 小鼠 24 只, 20 $\pm$ 2g, 静注给予本发明化合物的静注给药溶液, 给药体积: 10ml/kg, 给药剂量: 3mg/kg, 于给药前及给药后 2、5、15、30、60、90、120、240、360、480、600、1440 分钟后, 于小鼠眼底静脉丛取血 0.08ml。

灌胃组: ICR 小鼠 24 只, 20 $\pm$ 2g, 灌胃给予本发明化合物的灌胃给药溶液, 给药体积: 20ml/kg, 给药剂量: 10mg/kg, 于给药前及给药后 5、15、30、60、90、120、240、360、480、600、1440 分钟后, 于小鼠眼底静脉丛取血 0.08ml。

血样于 8000 rpm 离心 5 min, 取血浆于离心管中-20 $^{\circ}$ C 保存备用。

## 三、血浆样品处理

### 1.标准曲线配制

标准曲线工作液的浓度范围: 60, 20, 6, 2, 0.6, 0.2, 0.1, 0.04, 0.02  $\mu$ g/mL。

取空白小鼠血浆 47.5 $\mu$ L, 加入 2.5 $\mu$ L 标准曲线工作液, 配制为 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.005, 0.002, 0.001  $\mu$ g/ml 的系列浓度样品, 涡旋混匀, 加入 300  $\mu$ L 含内标的乙腈 (Propranolol, 25 ng/mL) 沉淀蛋白, 涡旋振荡 10 min, 6000 g, 4 $^{\circ}$ C, 离心 10 min, 取上清于 96 孔板进样。

### 2. QC 样品处理

QC 工作液的浓度范围: Low: 0.06 $\mu$ g/mL; Middle: 1.6 $\mu$ g/mL; High: 48 $\mu$ g/mL。

取空白小鼠血浆 47.5 $\mu$ L, 加入 2.5  $\mu$ L 的 QC 工作液, 配制为 2.4, 0.08, 0.003  $\mu$ g/ml 的系列浓度样品, 涡旋混匀, 加入 300  $\mu$ L 含内标的乙腈 (Propranolol, 25 ng/mL) 沉淀蛋白, 涡旋振荡 10 min, 6000 g, 4 $^{\circ}$ C, 离心 10 min, 取上清于 96 孔板进样。

### 3.血浆样品处理

血浆样品 50  $\mu$ L, 加入 300  $\mu$ L 含内标的乙腈 (Propranolol, 25 ng/mL) 沉淀蛋白, 涡旋 10 min, 6000 g, 4 $^{\circ}$ C, 离心 10 min, 取静注 1 小时之前的上清用含内标的乙腈稀释 10 倍, 其余上清不稀释, 再次 6000 g, 4 $^{\circ}$ C, 离心 10 min, 取上清于 96 孔板中进样。

## 四、小鼠体内生物利用度实验结果

## 1. 测试参数

给药量 Dose; 达峰浓度  $C_{\max}$ ; 达峰时间  $T_{\max}$ ;  $AUC_{\text{last}0}$  至时间 t 的药时曲线下的面积; 半衰期  $T_{1/2}$ ; 平均滞留时间 MRT; 清除率 Cl; 表观分布容积  $V_z$ ; 稳态分布容积  $V_{ss}$ ; 绝对生物利用度 F。

## 2. 小鼠药代动力学数据

化合物静脉注射或灌胃给药后在小鼠的药代参数见下表 4 和表 5。

表 4 化合物在小鼠体内药代参数

|                     |             | 对照 1 (MK1775) |             | 对照 2         |            | I-1-1       |             | I-8         |             |
|---------------------|-------------|---------------|-------------|--------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                     |             | iv            | po          | iv           | po         | iv          | po          | iv          | po          |
| Dose                | mg/kg       | 3             | 10          | 3            | 10         | 3           | 10          | 3           | 10          |
| $C_{\max}$          | ng/mL       | 773.8±53.79   | 205.2±124.5 | 646.40±76.85 | 27.79±4.76 | 700.8±142.5 | 245.2±220.3 | 644.0±132.2 | 58.08±7.09  |
| $T_{\max}$          | h           | 0.05±0.03     | 0.33±0.14   | 0.03         | 1.67±2.02  | 0.03        | 2.50±1.32   | 0.03        | 1.67±0.29   |
| $AUC_{\text{last}}$ | (h)*(ng/mL) | 273.1±21.34   | 151.7±62.14 | 261.52±26.93 | 80.15±9.62 | 372.5±24.38 | 528.6±331.1 | 317.5±34.41 | 637.9±302.3 |
| $T_{1/2}$           | h           | 0.65±0.03     | 3.10±0.22   | 1.37±0.33    | 2.51±1.85  | 4.31±1.51   | 3.10±9.02   | 1.22±0.10   | 1.57±0.39   |
| MRT                 | h           | 0.42±0.02     | 4.33±0.28   | 0.86±0.16    | 3.78±1.56  | 1.75±0.46   | 4.33±9.02   | 1.11±0.08   | 3.47±1.22   |
| Cl                  | L/kg*h      | 10.99±0.87    | /           | 11.3±1.20    | /          | 7.74±0.36   | /           | 9.29±0.85   | /           |
| $V_z$               | L/kg        | 10.31±1.12    | /           | 22.2±3.29    | /          | 48.52±18.38 | /           | 16.33±2.48  | /           |
| $V_{ss}$            | L/kg        | 4.58±0.44     | /           | 9.69±0.96    | /          | 13.61±3.95  | /           | 10.32±0.86  | /           |
| F                   | %           | 16.67         |             | 9.19         |            | 42.57       |             | 60.27       |             |

表 5 化合物在小鼠体内药代参数

|            |       | I-8-1       |            |
|------------|-------|-------------|------------|
|            |       | iv          | po         |
| Dose       | mg/kg | 3           | 10         |
| $C_{\max}$ | ng/mL | 644.0±132.2 | 58.08±7.09 |
| $T_{\max}$ | h     | 0.03        | 1.67±0.29  |

|                           |                    |             |             |
|---------------------------|--------------------|-------------|-------------|
| <b>AUC<sub>last</sub></b> | <b>(h)*(ng/mL)</b> | 317.5±34.41 | 637.9±302.3 |
| <b>T<sub>1/2</sub></b>    | <b>h</b>           | 1.22±0.10   | 1.57±0.39   |
| <b>MRT</b>                | <b>h</b>           | 1.11±0.08   | 3.47±1.22   |
| <b>Cl</b>                 | <b>L/kg*h</b>      | 9.29±0.85   | /           |
| <b>V<sub>z</sub></b>      | <b>L/kg</b>        | 16.33±2.48  | /           |
| <b>V<sub>ss</sub></b>     | <b>L/kg</b>        | 10.32±0.86  | /           |
| <b>F</b>                  | <b>%</b>           | 60.27       |             |

结论：本发明化合物可以显著提高小鼠药代动力学。

### 效果实施例3 食蟹猴体内生物利用度实验

#### 一、实验动物及供试品

Non-Naïve 雄性食蟹猴 12 只，购于广西桂东灵长类开发实验有限公司。

| 组别 | 受试物     | 数量 | 剂量      | 给药浓度    | 给药体积    | 给予方式 | 采集样本 |
|----|---------|----|---------|---------|---------|------|------|
|    |         | 雄  | (mg/kg) | (mg/mL) | (mL/kg) |      |      |
| 1  | I-8-1   | 3  | 3       | 1.5     | 2       | IV   | 血浆   |
| 2  |         | 3  | 20      | 4       | 5       | PO*  | 血浆   |
| 3  | AZD1775 | 3  | 3       | 1.5     | 2       | IV   | 血浆   |
| 4  |         | 3  | 20      | 4       | 5       | PO*  | 血浆   |

说明：\*表示口服禁食情况给药前天下午 16:00-17:00 撤食,给药当日上午于给药后约 4 小时加食。

#### 二、供试品配制

供试品配制为游离碱浓度，纯度不进行折算。

#### 三、给药溶液配制

##### 1.I-8-1的配制：

准确称取54.31 mg I-8-1，加入1.08 mL的DMSO，涡旋1min，超声15min，接着按10% HP-β-环糊精（生理盐水配置）：PEG=8:2比例将其稀释至36mL，涡旋1min。配制浓度为 1.5mg/mL的无色澄清给药溶液（pH ~ 7），用于组1静脉给药。

准确称取300.9mg I-8-1，加入75mL的0.5% CMC-Na，充分研磨，搅拌5min。配制浓

度为4mg/mL的白色混悬液（pH~7），用于组2口服给药。

2.AZD1775配制：

准确称取54.05mg AZD1775，加入1.08mL的DMSO，涡旋1min，超声15 min，接着按10%HP-β-环糊精（生理盐水配置）：PEG=8:2比例将其稀释至36mL，涡旋1min。配制浓度为1.5 mg/mL的黄色澄清给药溶液（pH~7），用于组3静脉给药。

准确称取300.7mg AZD1775，加入75 mL的0.5% CMC-Na，充分研磨，搅拌5 min。配制浓度为4mg/mL的黄色混悬液（pH~7），用于组4口服给药。

四、动物实验

1.给药剂量与给药方式

在给药前，所有动物禁食过夜（约12小时），并按要求给食，按下表给药。

| 组别 | 性别 | 受试物     | 体重(kg) | 受试物剂量(mg/kg) | 受试物溶液浓度*(mg/mL) | 给予体积(mL/kg) | 给药量(mL) | 给药途径 |
|----|----|---------|--------|--------------|-----------------|-------------|---------|------|
| 1  | M  | I-8-1   | 2.30   | 3            | 1.5             | 2           | 4.6     | IV   |
| 1  | M  | I-8-1   | 2.30   | 3            | 1.5             | 2           | 4.6     | IV   |
| 1  | M  | I-8-1   | 2.45   | 3            | 1.5             | 2           | 5.0     | IV   |
| 2  | M  | I-8-1   | 2.50   | 20           | 4               | 5           | 13      | PO   |
| 2  | M  | I-8-1   | 2.85   | 20           | 4               | 5           | 14      | PO   |
| 2  | M  | I-8-1   | 2.45   | 20           | 4               | 5           | 12      | PO   |
| 3  | M  | AZD1775 | 2.35   | 3            | 1.5             | 2           | 4.8     | IV   |
| 3  | M  | AZD1775 | 2.55   | 3            | 1.5             | 2           | 5.2     | IV   |
| 3  | M  | AZD1775 | 2.35   | 3            | 1.5             | 2           | 4.8     | IV   |
| 4  | M  | AZD1775 | 2.20   | 20           | 4               | 5           | 11      | PO   |
| 4  | M  | AZD1775 | 2.30   | 20           | 4               | 5           | 12      | PO   |
| 4  | M  | AZD1775 | 2.50   | 20           | 4               | 5           | 13      | PO   |

\*药物浓度根据游离碱计。

\*\*在给药前所有动物禁食过夜（约给药前一天下午 16: 00~17:00 撤食），给药当天上午于给药后4小时给食。

2.血浆样本采集及处理

静脉组：给药前（0 h），给药后0.033h、0.083h、0.25h、0.5h、1h、1.5h、2h、4h、6h、8h、12h、24h

口服组：给药前（0 h），给药后0.083h、0.25h、0.5h、1.5h、1h、2h、4h、6h、8h、12h、24h。

经下肢静脉或其他合适血管穿刺采血 1 mL/时间点（给药前各动物采集 3 mL 血样），肝素钠抗凝，采集后放置冰上。2200 g/分钟，10 分钟，2-8 ℃，分离得血浆，血浆样本

在转交客户前存放于-80 °C 冰箱内。血浆样本通过干冰保存转交于委托方。样本的最终处理将记录在实验记录上。

## 五、血浆样品处理

### 1.标准曲线配制

标准曲线工作液的浓度范围：60，20，6，2，0.6，0.2，0.1，0.04，0.02 µg/mL。

取空白食蟹猴血浆 47.5µL，加入 2.5µL 标准曲线工作液，配制为 3，1，0.3，0.1，0.03，0.01，0.005，0.002，0.001 µg/ml 的系列浓度样品，涡旋混匀，加入 300µL 含内标的乙腈（Propranolol，25 ng/ml）沉淀蛋白，涡旋振荡 10 min，6000 g 离心 10 min。取上清 80ul 于 96 孔板进样。

### 2.QC 样品处理

QC 工作液的浓度范围： Low: 0.06µg/mL; Middle: 1.6µg/mL; High: 48µg/mL。

取空白食蟹猴血浆 47.5µL，加入 2.5µL 标准曲线工作液，配制为 2.4, 0.08, 0.003 µg/ml 的系列浓度样品，涡旋混匀，加入 300 µL 含内标的乙腈（Propranolol，25 ng/ml）沉淀蛋白，涡旋振荡 10 min，6000 g 离心 10 min。取上清 80ul 于 96 孔板进样。

### 3.血浆样品处理

血浆样品 50µL，加入 300µL 含内标的乙腈（Propranolol，25 ng/ml）沉淀蛋白，涡旋 10min，6000g 离心 10 min，I-8-1&AZD1775 静注组 1h 以前的时间点用内标的乙腈（Propranolol，25 ng/ml）稀释 10 倍后，其余上清不稀释，再次 6000g，4°C，离心 10 min，取上清于 96 孔板中进样。

## 六、食蟹猴生物利用度实验结果

### 1.测试参数

给药量 Dose; 达峰浓度  $C_{max}$ ; 达峰时间  $T_{max}$ ;  $AUC_{last0}$  至时间 t 的药时曲线下的面积; 半衰期  $T_{1/2}$ ; 平均滞留时间 MRT; 清除率 Cl; 表观分布容积  $V_z$ ; 稳态分布容积  $V_{ss}$ ; 绝对生物利用度 F。

### 2.药代动力学数据

化合物静脉注射或灌胃给药后在食蟹猴体内的药代参数见下表 6。

表 6 化合物在食蟹猴体内药代参数

| Parameters       |       | AZD1775-iv | AZD1775-po  | I-8-1-iv    | I-8-1-po    |
|------------------|-------|------------|-------------|-------------|-------------|
| Dose             | mg/kg | 3          | 20          | 3           | 20          |
| C <sub>max</sub> | ng/mL | 1202±134.2 | 1627.±243.7 | 838.4±190.0 | 720.8±260.4 |
| T <sub>max</sub> | h     | 2.69±4.60  | 2.00        | 0.03        | 4.50±2.60   |

|                            |                    |              |            |               |               |
|----------------------------|--------------------|--------------|------------|---------------|---------------|
| <b>AUC<sub>last</sub></b>  | <b>(h)*(ng/mL)</b> | 4494±1719    | 8155±818.2 | 957.6±126.3   | 6548±3043     |
| <b>AUC<sub>extra</sub></b> | <b>(h)*(ng/mL)</b> | 47.62±58.18  | 8.46±1.91  | 16.11±9.34    | 187.03±166.00 |
| <b>AUC<sub>tot</sub></b>   | <b>(h)*(ng/mL)</b> | 4542±1777    | 8163±819.7 | 973.8±131.4   | 6735±3201     |
| <b>t<sub>1/2</sub></b>     | <b>h</b>           | 2.78±0.26    | 2.03±1.22  | 2.05±1.24     | 3.71±0.72     |
| <b>MRT</b>                 | <b>h</b>           | 6.53±2.51    | 3.58±0.07  | 3.17±0.82     | 7.91±2.00     |
| <b>Clearance</b>           | <b>L/h/kg</b>      | 0.72±0.23    | /          | 3.12±0.43     | /             |
| <b>V<sub>z</sub></b>       | <b>L/kg</b>        | 2.84±0.76    | /          | 8.78±4.22     | /             |
| <b>V<sub>ss</sub></b>      | <b>L/kg</b>        | 4.33±0.74    | /          | 9.67±1.32     | /             |
| <b>BA</b>                  | <b>%</b>           | <b>27.22</b> |            | <b>102.56</b> |               |

结论：本发明化合物可以显著提高食蟹猴药代动力学。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。