PDE4B抑制剂及其药物组合物和用途

本申请要求享有下列在先申请的优先权：2024年2月1日向中国国家知识产权局提交的专利申请号为202410144764.1，名称为“PDE4B抑制剂及其药物组合物和用途”的中国发明专利申请；和2024年5月21日向中国国家知识产权局提交的专利申请号为202410637006.3，名称为“PDE4B抑制剂及其药物组合物和用途”的中国发明专利申请。上述在先申请的全文以引用的方式并入本申请。

技术领域

本公开涉及PDE4B抑制剂及其药物组合物和用途，属于化学药物领域。

背景技术

纤维化（fibrosis）是一大类疾病的总称，它可以发生在几乎所有人体组织中，纤维化病变的组织和器官会逐渐失去正常的功能，严重影响患者的生活质量，直至危及生命。以肺纤维化为例，纤维化组织失去了原有的弹性，使得呼吸时肺部的扩张和收缩变得越来越困难，肺活量随之减小，患者的活动能力会严重衰弱。

特发性肺纤维化（Idiopathic Pulmonary Fibrosis，IPF）是呈进行性发展的肺纤维化疾病，这种类型的肺纤维化的疾病进展较快，在数年内就可能会导致患者死亡，甚至比很多癌症患者的生存期更短。由于肺部纤维化程度逐渐加重以及疾病进展的不可预测性，IPF患者承受着常人难以想象的“无法呼吸之痛”，随时可能死于呼吸衰竭和（或）心力衰竭。同时由于绝大多数IPF患者临床表现不典型，较易漏诊，也常被误诊为慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘或其他肺部疾病，患者被确诊IPF之后的中位生存期仅2.5至5年。

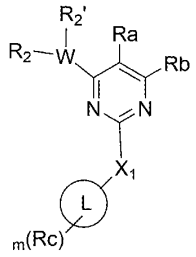
在中国、欧盟、美国和日本，IPF都被定义为罕见疾病，全世界合计约有300万IPF患者。该病主要涉及50岁以上的患者，男性多于女性。中国IPF的发病率尚未有已经公开的大型流行病学研究数据，由于中国庞大的人口基数，IPF给个人、家庭、社会以及公共卫生资源造成的疾病负担仍不容小觑。

PDE4亚家族包含四种亚型（PDE4A、PDE4B、PDE4C和PDE4D），不同亚型存在着组织分布差异：PDE4A普遍存在，在脂肪组织、大脑、心脏和睾丸中表达相对较高；PDE4B也广泛分布，特别是在肺、免疫细胞、大脑、心脏和骨骼肌中具有高水平表达；PDE4C主要表达于睾丸和其他组织，在肺中表达低，在血液和免疫细胞中没有表达；PDE4D主要表达于脑、免疫细胞和骨骼肌细胞。由此可见，PDE4B亚型相比其他亚型在肺部表达程度更高。肺纤维化中靶向PDE4B的体外研究证明了抑制PDE4B在抗炎和抗纤维化中具有重要作用。抑制PDE4B可导致细胞内cAMP水平升高，继而活化蛋白激酶A（PKA）和cAMP直接激活交换蛋白（EPAC），减少促炎细胞因子的合成和释放，增加抗炎细胞因子的合成。

虽然有临床前证据表明PDE4抑制剂与抗炎和抗纤维化作用相关，有可能减少肺部疾病中的炎症和纤维化重塑，但许多PDE4抑制剂因其选择性差异带来胃肠道副作用，导致临床试验被终止。因此，需要开发表现出较好选择性和/或较低胃肠道副作用的PDE4B抑制剂。

发明概述

就上述技术问题，本公开提供如下式H所示的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药：



H

其中：

X_1代表化学键、C_{1-20}亚烷基、O、S、NR_q、S(=O)、$S(=O)_2$或C(=O)；

R_q选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_f取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、C_{1-8}-杂烷基并C_{6-20}-芳基-、C_{1-8}-杂烷基-C_{6-20}-芳基-、NH_2、-C(O)R_{41}、-C(O)OR_{42}、-OC(O)R_{43}、-S(O)$_2R_{44}$、-S(O)$_2$OR_{45}、-OS(O)$_2R_{46}$、-P(O)(OR_{47})(OR_{48})；

L代表化学键、C_{2-20}炔基或Cy；其中，L可以任意位点与X_1或R_c连接；

Cy代表3-20元杂环基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基，其中所述3-20元杂环基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基可以任选地与4-7元环烷基稠合，条件是当所述杂环基含有N原子时，所述杂环基可以通过其N原子或C原子与式H中嘧啶环2-位的碳原子键合；

W表示化学键、CH、O、S、N、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-C(O)、亚C_{1-6}烷基、亚C_{2-6}烯基或亚C_{2-6}炔基；

R_2选自不存在、H、无取代或任选被1、2个或更多个R_{d1}取代的下列基团：C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基；

$R_{2'}$表示不存在、H、卤素、OH、CN、无取代或任选被1、2个或更多个R_{d2}取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2；

条件是R_2和$R_{2'}$不同时为“不存在”；

或者作为选择，R_2、$R_{2'}$可以与其相连的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_{d3}取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、6-20元芳基；

R_a代表H或-X-R_3；

X代表CH_2、O、S、NH、-S(O)-、-S(O)$_2$-或-C(O)-；

R_3代表H、卤素、OH、CN、-CH_2CF_3、-NHR_{d4}、无取代或任选被1、2个或更多个R_{d4}取代的下列基团：C_{1-20}烷基、-C(O)R_{61}、-C(O)OR_{62}、-OC(O)R_{63}、NH_2；

R_b代表H或-Y-R_4；

Y代表CH_2、O、S、NH、-S(O)-、-S(O)$_2$-或-C(O)-；

R_4代表H、卤素、OH、CN、-CH_2CF_3、-NHR_{d4}、无取代或任选被1、2个或更多个R_{d5}取代的下列基团：C_{1-20}烷基、-C(O)R_{61}、-C(O)OR_{62}、-OC(O)R_{63}、NH_2；

条件是R_a、R_b不同时为H；

或者，R_a、R_b与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_{d6}取代的下列基团：C_{5-20}环烯基、3-20元杂环基、5-20元杂芳基、6-20元芳基；

每一个R_{d1}、R_{d2}、R_{d3}、R_{d4}、R_{d5}、R_{d6}相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、SO、SO_2、无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、-C(O)R_{31}、-CH_2-C(O)R_{31}、-C(O)OR_{32}、-CH_2C(O)OR_{32}、-C(O)NHR_{32}、-CH_2C(O)NHR_{32}、-OC(O)R_{33}、-S(O)$_2R_{34}$、-S(O)$_2$OR_{35}、-OS(O)$_2R_{36}$、-P(O)(OR_{37})(OR_{38})；

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_{d1}、R_{d2}、R_{d3}、R_{d4}、R_{d5}、R_{d6}的取代基时，所述两

个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_c相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基-O-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基-N-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基-S-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基-CH_2-C_{6-20}芳基-、C_{4-10}环烷基并C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烷基并C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烯基并C_{6-20}芳基-、C_{4-10}环烷基-C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烷基-C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烯基-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基、C_{4-10}环烷基并5-20元杂芳基-、4-10元杂环烷基并5-20元杂芳基-、4-10元杂环烯基并5-20元杂芳基-、C_{4-10}环烷基-5-20元杂芳基-、4-10元杂环烷基-5-20元杂芳基-、4-10元杂环烯基-5-20元杂芳基-、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、-C(O)R_{31}、-C(O)OR_{32}、-OC(O)R_{33}、-S(O)$_2R_{34}$、-S(O)$_2$OR_{35}、-OS(O)$_2R_{36}$、-P(O)(OR_{37})(OR_{38})；

m选自1~10的整数；

每一个R_e相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、NH_2、氧代（=O）、硫代（=S）、O-CONH_2、O-CONHR_f、无取代或任选被1、2个或更多个R_f取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、C_{1-8}-杂烷基并C_{6-20}-芳基-、C_{1-8}-杂烷基-C_{6-20}-芳基-、NH_2、-C(O)R_{41}、-C(O)OR_{42}、-OC(O)R_{43}、-S(O)$_2R_{44}$、-S(O)$_2$OR_{45}、-OS(O)$_2R_{46}$、-P(O)(OR_{47})(OR_{48})；

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_e的取代基时，所述两个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_f取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_f相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_g取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、-C(O)R_{51}、-C(O)OR_{52}、-OC(O)R_{53}、-S(O)$_2R_{54}$、-S(O)$_2$OR_{55}、-OS(O)$_2R_{56}$、-P(O)(OR_{57})(OR_{58})；

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_f的取代基时，所述两个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_g取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_g相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、NH_2；

每一个R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56}、R_{57}、R_{58}相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、NH_2；

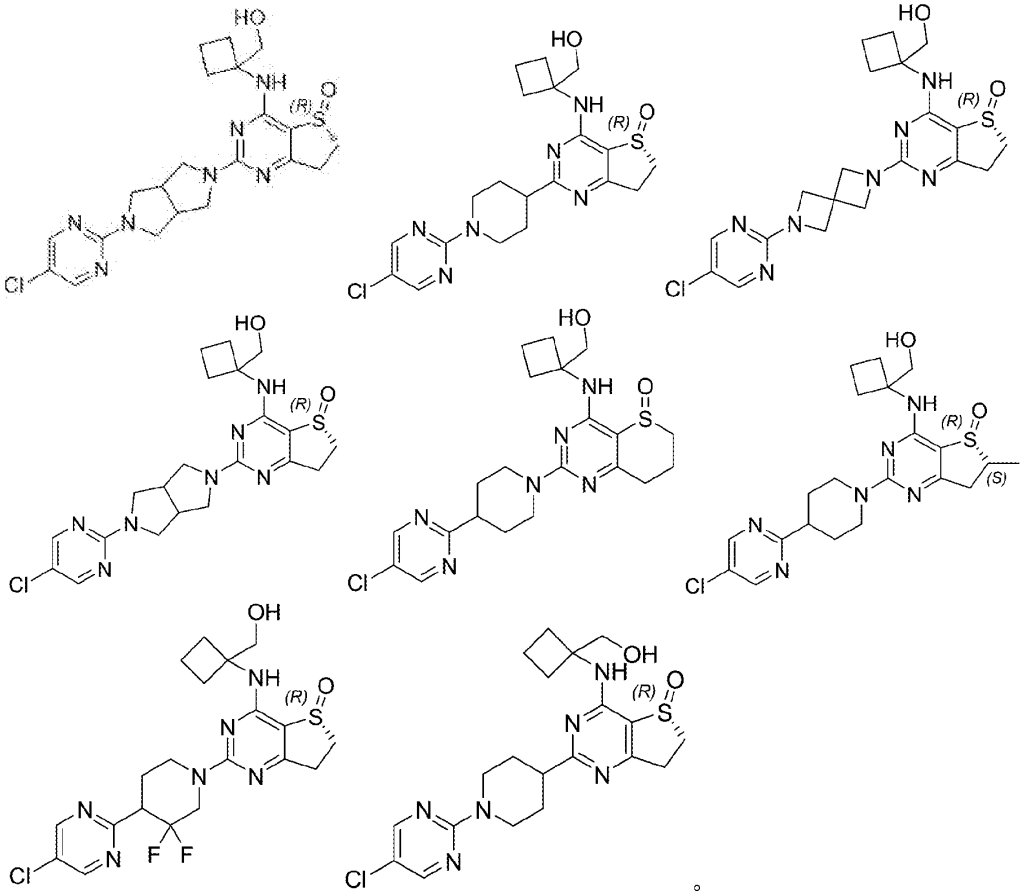
所述 3-20 元杂环基表示饱和的或不饱和的非芳族的环或环系，例如 4-、5-、6-或 7-元的单环、7-、8-、9-、10-、11-或 12-元的二环（如稠环、桥环、螺环）或者 10-、11-、12-、13-、14-

或 15-元的三环环系，并且含有至少一个，例如 1、2、3、4、5 个或更多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其中 N 和 S 还可以任选被氧化成各种氧化状态，以形成氮氧化物、-S(O)-或-$S(O)_2$-的状态；

所述 C_{6-20} 芳基表示具有 6~20 个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环烃环，其可以是单芳族环或稠合在一起的多芳族环；

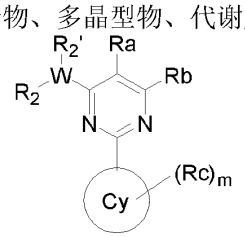
所述 5-20 元杂芳基表示一价单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环芳族环系，所述芳族环系具有 5~20 个环原子且包含 1、2、3、4、5 个或更多个独立选自 N、O 和 S 的杂原子。

根据本公开上下文的优选实施方案，所述的化合物不包含选自下列的化合物和/或其立体异构体和/或其消旋体：



。

根据本公开的实施方案，本公开提供如下式 G 所示的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药：



G

其中：

Cy 代表化学键、3-20 元杂环基、C_{6-20} 芳基、5-20 元杂芳基，条件是当所述杂环基含有 N 原子时，所述杂环基可以通过其 N 原子或 C 原子与式 G 中嘧啶环 2-位的碳原子键合；

W 表示化学键、CH、O、S、N、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(O)、亚 C_{1-6} 烷基、亚 C_{2-6} 烯基或亚 C_{2-}

$_6$炔基；

R_2选自不存在、H、无取代或任选被1、2个或更多个R_{d1}取代的下列基团：C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基；

$R_{2'}$表示不存在、H、卤素、OH、CN、无取代或任选被1、2个或更多个R_{d2}取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2；

条件是R_2和$R_{2'}$不同时为“不存在”；

或者作为选择，R_2、$R_{2'}$可以与其相连的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_{d3}取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、6-20元芳基；

R_a代表H或-X-R_3；

X代表CH_2、O、S、NH、-S(O)-、-$S(O)_2$-或-C(O)-；

R_3代表H、卤素、OH、CN、-CH_2CF_3、-NHR_{d4}、无取代或任选被1、2个或更多个R_{d4}取代的下列基团：C_{1-20}烷基、-C(O)R_{61}、-C(O)OR_{62}、-OC(O)R_{63}、NH_2；

R_b代表H或-Y-R_4；

Y代表CH_2、O、S、NH、-S(O)-、-$S(O)_2$-或-C(O)-；

R_4代表H、卤素、OH、CN、-CH_2CF_3、-NHR_{d4}、无取代或任选被1、2个或更多个R_{d5}取代的下列基团：C_{1-20}烷基、-C(O)R_{61}、-C(O)OR_{62}、-OC(O)R_{63}、NH_2；

条件是R_a、R_b不同时为H；

或者，R_a、R_b与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_{d6}取代的下列基团：C_{5-20}环烯基、3-20元杂环基、5-20元杂芳基、6-20元芳基；

每一个R_{d1}、R_{d2}、R_{d3}、R_{d4}、R_{d5}、R_{d6}相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、-C(O)R_{31}、-CH_2-C(O)R_{31}、-C(O)OR_{32}、-CH_2C(O)OR_{32}、-C(O)NHR_{32}、-CH2C(O)NHR_{32}、-OC(O)R_{33}、-$S(O)_2R_{34}$、-$S(O)_2OR_{35}$、-$OS(O)_2R_{36}$、-P(O)(OR_{37})(OR_{38})；

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_{d1}、R_{d2}、R_{d3}、R_{d4}、R_{d5}、R_{d6}的取代基时，所述两个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_e相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、-C(O)R_{31}、-C(O)OR_{32}、-OC(O)R_{33}、-$S(O)_2R_{34}$、-$S(O)_2OR_{35}$、-$OS(O)_2R_{36}$、-P(O)(OR_{37})(OR_{38})；

m选自1~10的整数；

每一个R_e相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_f取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、

C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、$-C(O)R_{41}$、$-C(O)OR_{42}$、$-OC(O)R_{43}$、$-S(O)_2R_{44}$、$-S(O)_2OR_{45}$、$-OS(O)_2R_{46}$、$-P(O)(OR_{47})(OR_{48})$；

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_e的取代基时，所述两个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_f取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_f相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_g取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、$-C(O)R_{51}$、$-C(O)OR_{52}$、$-OC(O)R_{53}$、$-S(O)_2R_{54}$、$-S(O)_2OR_{55}$、$-OS(O)_2R_{56}$、$-P(O)(OR_{57})(OR_{58})$；

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_f的取代基时，所述两个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_g取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_g相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、NH_2；

每一个R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56}、R_{57}、R_{58}相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、NH_2；

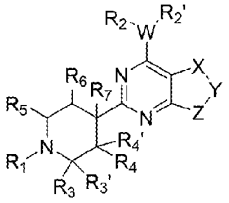
所述 3-20 元杂环基表示饱和的或不饱和的非芳族的环或环系，例如 4-、5-、6-或 7-元的单环、7-、8-、9-、10-、11-或 12-元的二环（如稠环、桥环、螺环）或者 10-、11-、12-、13-、14-或 15-元的三环环系，并且含有至少一个，例如 1、2、3、4、5 个或更多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其中 N 和 S 还可以任选被氧化成各种氧化状态，以形成氮氧化物、-S(O)-或-S(O)$_2$-的状态；

所述 C_{6-20} 芳基表示具有 6~20 个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环烃环，其可以是单芳族环或稠合在一起的多芳族环；

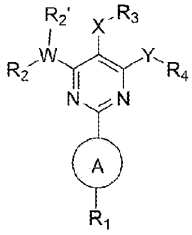
所述 5-20 元杂芳基表示一价单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环芳族环系，所述芳族环系具有 5~20 个环原子且包含 1、2、3、4、5 个或更多个独立选自 N、O 和 S 的杂原子。

根据本发明的实施方案，环烷基可以是饱和的或部分饱和的。

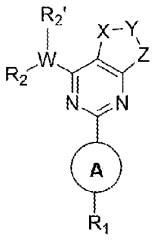
根据本发明的实施方案，式 G 所示的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药可以选自如下式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII或 IX 代表的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药：



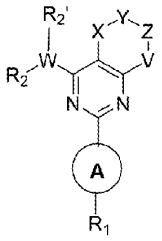
Formula I



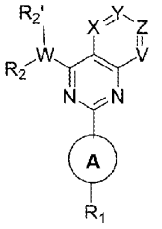
Formula II



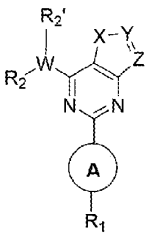
Formula III



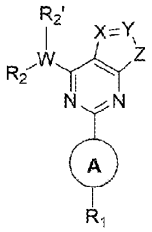
Formula IV



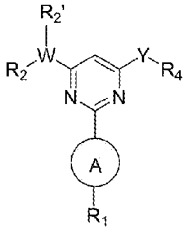
Formula V



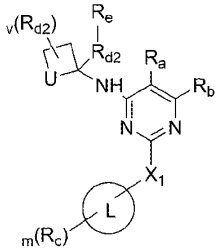
Formula VI



Formula VII



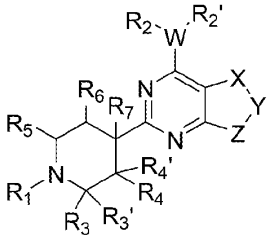
Formula VIII



Formula IX

上述式I至IX中的基团可以独立地具有本公开说明书上下文中的定义。

根据本发明的实施方案，式I化合物可以具有如下定义：



I

其中：

W 表示 CH, O, S, N, S(O), $S(O)_2$或C(O), C_{1-2}-烷基，乙烯基或乙炔基；

X 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Y 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Z 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

R_1表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOOR$^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F，C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和

$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代；

或者，R_1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=$CHCOOR^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠环的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}-芳基取代基所取代，

$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代，或

R_2表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$ $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=$CHCOOR^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, C_{3-10}-环烷基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$ 、C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的取代基所取代。

或者，R_2表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=$CHCOOR^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$和$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{2.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环

C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}-芳基取代基所取代；

$R^{2.2}$和$R^{2.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{2.1}$的取代基取代，或

$R_{2'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-10}-芳基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代。

或者，R_2和$R_{2'}$与其连接的原子一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，所述杂环无取代或任选地在邻位、对位或间位，被1个、2个或更多个选自下列的取代基取代：卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2、CH_2F、$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CH$COOR^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$NR^{2.2}R^{2.3}$、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$；

R_3表示H、C_{1-6}-烷基、F、氯、溴、羟基、-CN、-CH_2CN、-CH_2COOR、-COOR、-CO-$NH(CH_3)C_{1-3}$-氟烷基、(C_{1-6}-烷基)-OH、(C_{1-6}-烷基)-OCH_3、(C_{1-6}-烷基)-NH_2、(C_{1-6}-烷基)-N(C_{1-3}-烷基)或(C_{1-6}-烷基)-NH；

$R_{3'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-20}-芳基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的基团取代。

或者，R_3和$R_{3'}$一起表示氧代、亚甲基、乙烯和丙烯，其可以任选地被选自-CH_3、-OH、-F、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基）、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$和O-(C_{1-3}-烷基)中的取代基取代；

R_4表示H、C_{1-6}-烷基、F、氯、溴、羟基、-CN、-CH_2CN、-CH_2COOR、-COOR、-CO-$NH(CH_3)C_{1-3}$-氟烷基、(C_{1-6}-烷基)-OH、(C_{1-6}-烷基)-OCH_3、(C_{1-6}-烷基)-NH_2、(C_{1-6}-烷基)-N(C_{1-3}-烷基)或(C_{1-6}-烷基)-NH；

$R_{4'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-20}-芳基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的基团取代。

或者，R_4和$R_{4'}$一起表示氧代、亚甲基、乙烯和丙烯，其可以任选地被选自-CH_3、-OH、-F、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基）、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$和O-(C_{1-3}-烷基)中的取代基取代；

R_5、R_6独立地表示H、F、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基、C_{1-6}-烷基-OH、C_{1-6}-烯基-OCH_3、C_{1-6}-烷基-NH_2、C_{1-6}-炔基-NH(C_{1-3}-烷基)和C_{1-6}-烷基-N(C_{1-3}-烷基)$_2$；

或者，R_1和R_3与哌啶的C-和N-原子一起形成含有两个或三个氮原子的饱和或部分饱和的5-或7-元杂环基团，其可任选地被选自-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-OH、-F、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$和O-(C_{1-3}-烷基)的基团取代，

或者，R_3和R_6一起形成亚甲基、乙烯和丙烯的桥环，其可以任选地被选自-CH_3、-OH、-F、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$和O-(C_{1-3}烷基)的基团取代；

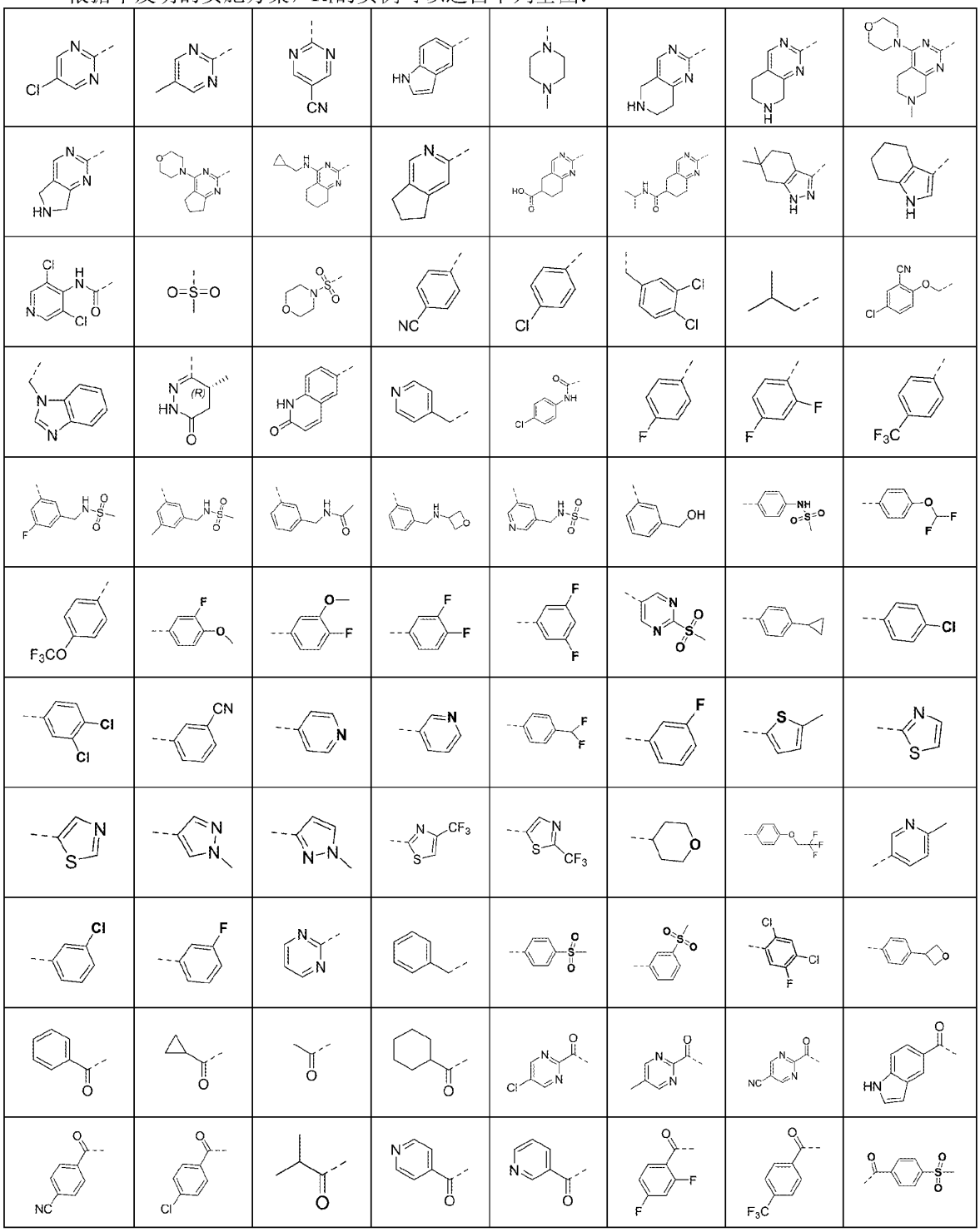
或者，R_3和R_5一起形成亚甲基、乙烯和丙烯的桥环，其可以任选地被选自-CH_3、-OH、-F、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$和O-(C_{1-3}烷基)的基团取代；

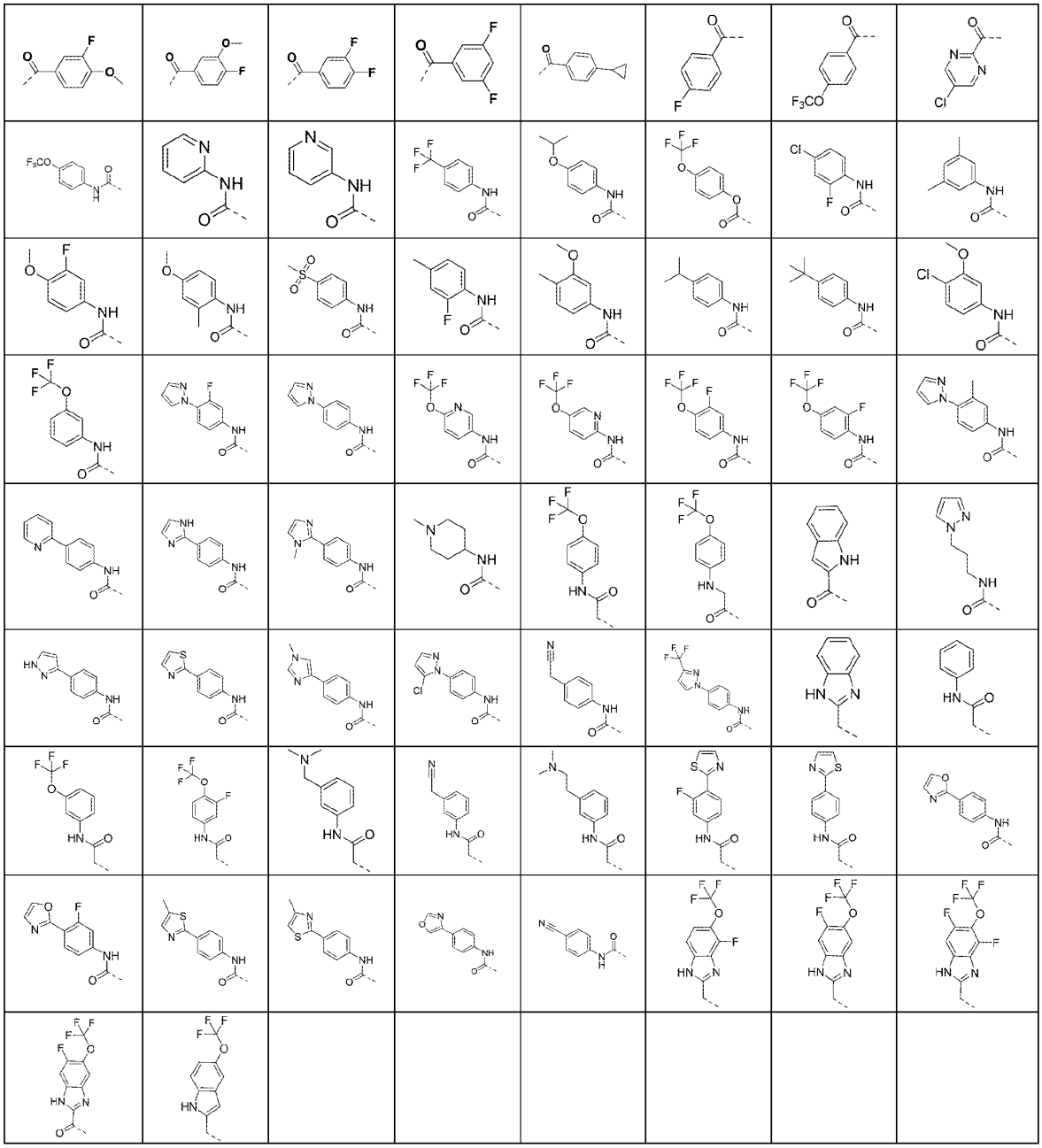
或者，R_3和R_4一起形成亚甲基、乙烯和丙烯的桥环，其可以任选地被选自-CH_3、-OH、-F、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$和O-(C_{1-3}烷基)的基团取代；

或者，R_4和R_6一起形成亚甲基、乙烯和丙烯的桥环，其可以任选地被选自-CH_3、-OH、-F、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$和O-(C_{1-3}烷基)的基团取代；

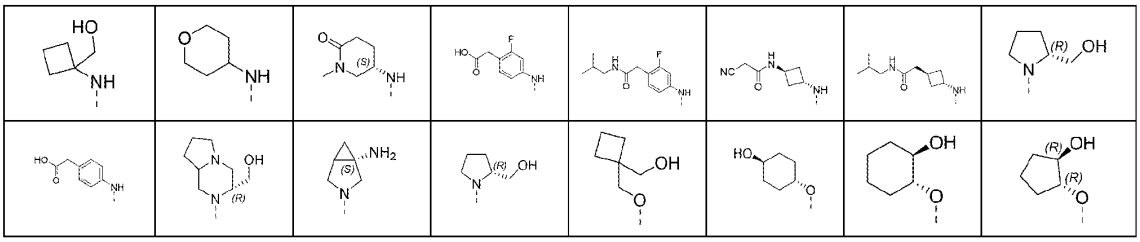
或者，R_4和R_7与其连接的碳原子一起形成双键。

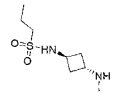
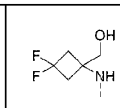
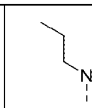
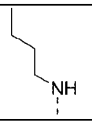
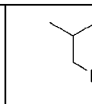
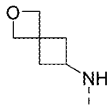
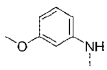
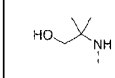
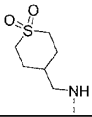
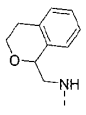
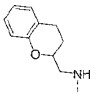
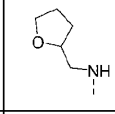
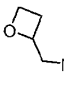
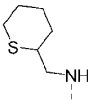
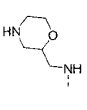
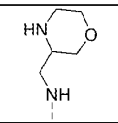
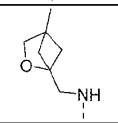
根据本发明的实施方案，R_1的实例可以选自下列基团：

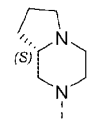
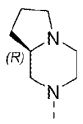
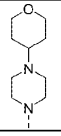
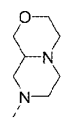
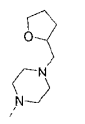
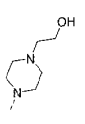
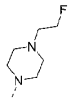
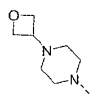
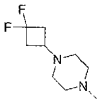
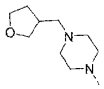
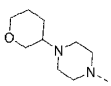
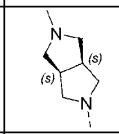
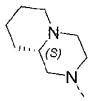
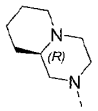
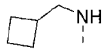
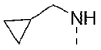
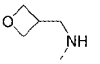
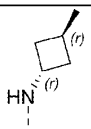
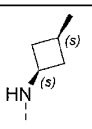
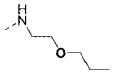
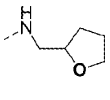
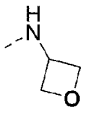
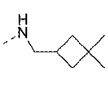
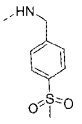
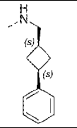
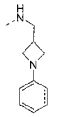
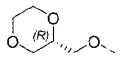
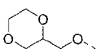
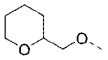
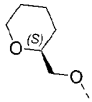
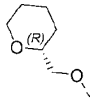
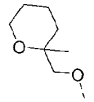
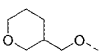
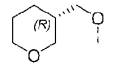
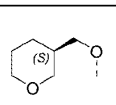
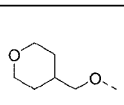


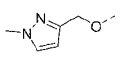
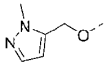
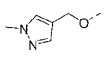
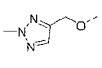
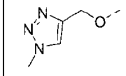
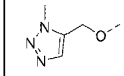
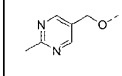
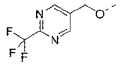
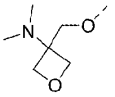
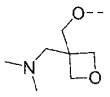
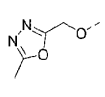
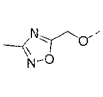
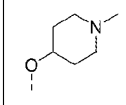
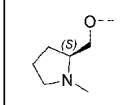
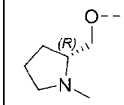
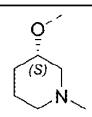
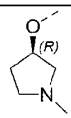
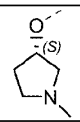
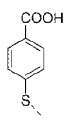
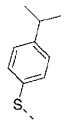
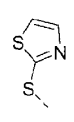
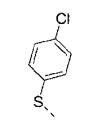
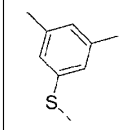
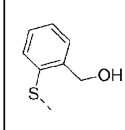
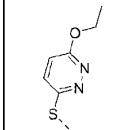
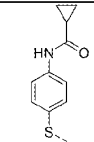
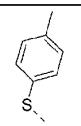
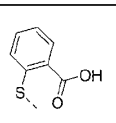
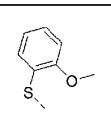
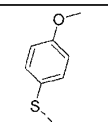
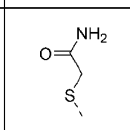
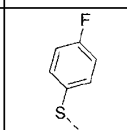
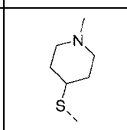
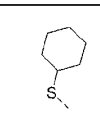
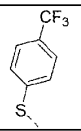
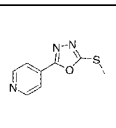
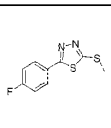
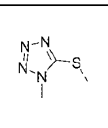
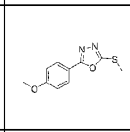


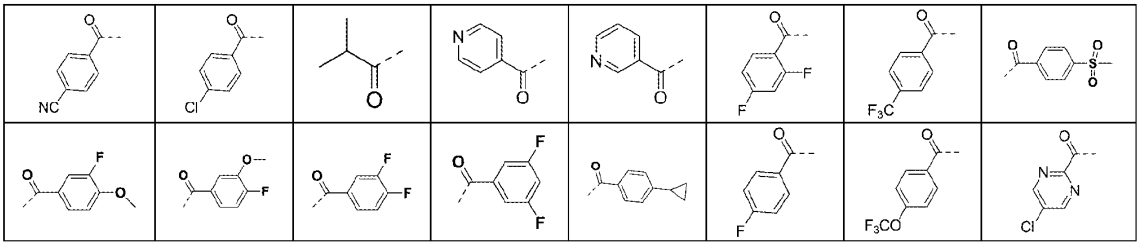
根据本发明的实施方案，-W-R_2R_2'的实例可以选自下列基团：



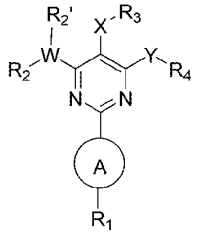
							
							
							
							
							



根据本发明的实施方案，式II化合物具有如下定义：



II

W 表示 CH, O, S, N, S(O), $S(O)_2$或C(O)，C_{1-2}-烷基，乙烯基或乙炔基；

X 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Y 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

R_1表示氢, 一种单-或多环 C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选 自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基、$SO_2\text{-}CH_3$、$SO_2\text{-}CH_2CH_3$和$SO_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代，

或者，R_1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, $SO\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, $SO_2\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{5-10}芳基取代基所取代；

$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、$CO\text{-}NH_2$、$CO\text{-}NH\text{-}CH_3$、$-CO\text{-}N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、$CO\text{-}R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、

卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代；

R_2表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$ $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, $CH=CHCOOR^{2.1}$, $CO-NR^{2.1}$ $CH_2CO-NR^{2.1}$, $CH_2CH_2CO-NR^{2.1}$, $CH=CHCO-NR^{2.1}$, $NR^{2.2}R^{2.3}$, $CH_2-NR^{2.2}R^{2.3}$, $CH_2CH_2-NR^{2.2}R^{2.3}$, C_{3-10}-环烷基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$、SO_2-CH_3、$SO_2-CH_2CH_3$和$SO_2-NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的取代基所取代；

或者，R_2表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, $SO-R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, $SO_2-R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, $CH=CHCOOR^{2.1}$, $CO-NR^{2.1}$ $CH_2CO-NR^{2.1}$, $CH_2CH_2CO-NR^{2.1}$, $CH=CHCO-NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$和$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{2.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}-芳基取代基所取代；

$R^{2.2}$和$R^{2.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{5-10}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、$CO-NH_2$、$CO-NHCH_3$、$-CO-N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、$CO-R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代，或

$R_{2'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-20}-芳基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代。

或者，

R_2和$R_{2'}$一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，

R_3表示选自芳基和杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或各自独立任选的被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, $SO-R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, $SO_2-R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO-NR^{1.1}$ $CH_2CO-NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO-NR^{1.1}$, $CH=CHCO-NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

R_4表示选自芳基和杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三

个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或各自独立任选的被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

A环表示化学键, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个独立的被氟、氯、溴、羟基、CN、NH_2的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基取代，或者，

A环表示选自杂环或杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

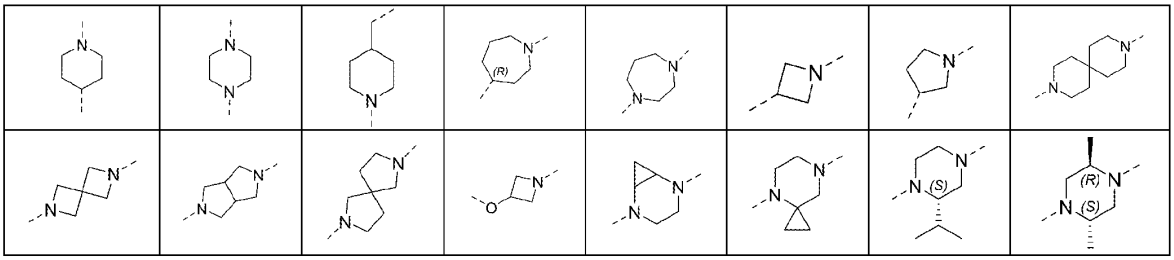
杂芳基是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

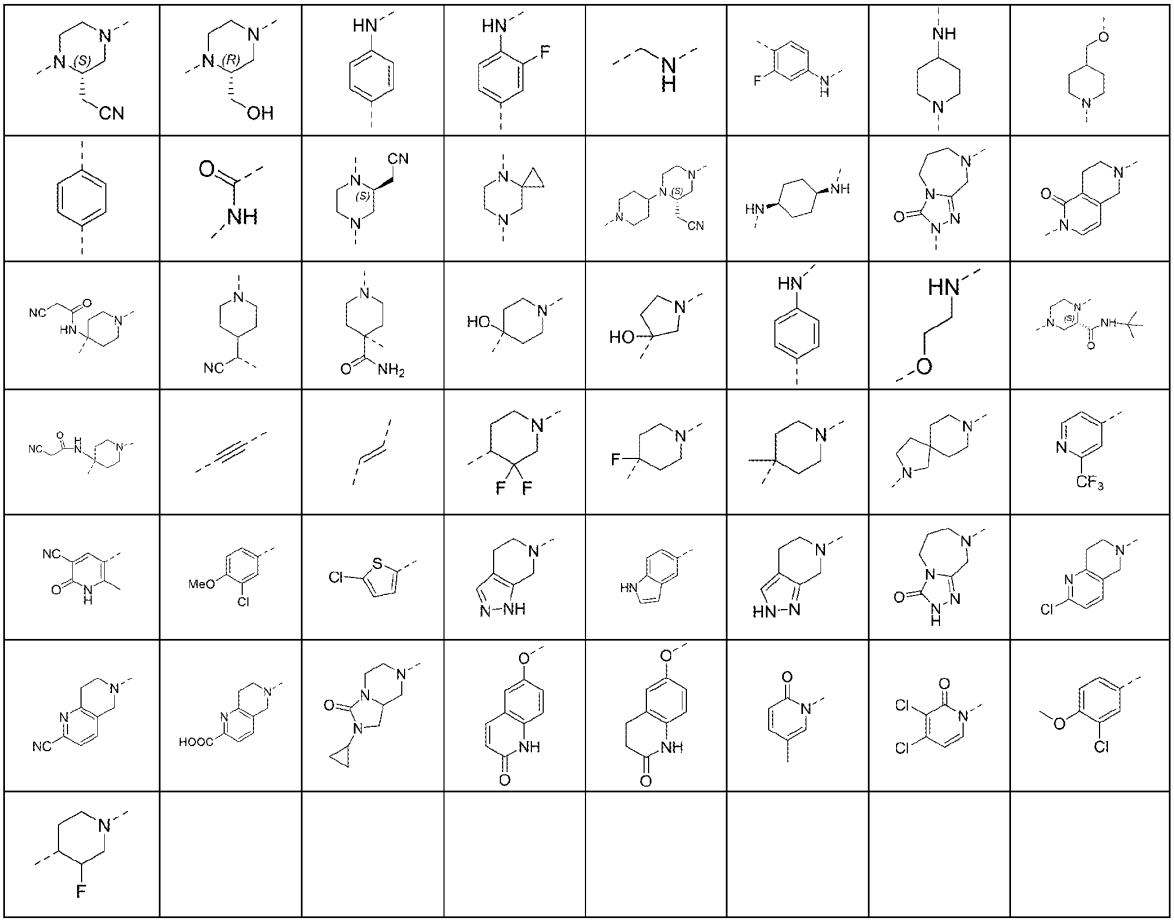
环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被选自OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}-芳基；

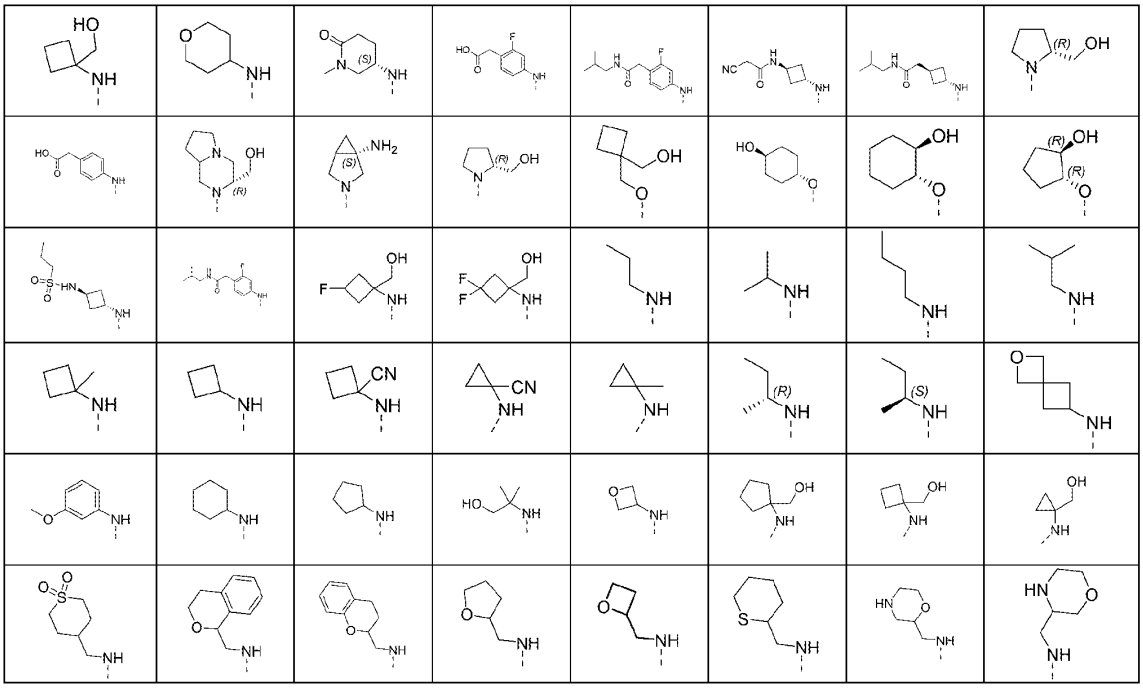
$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}亚烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-N(CH_3)$_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{1.1}$和$COOR^{1.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代。

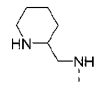
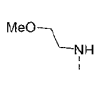
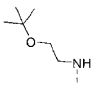
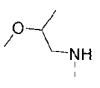
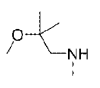
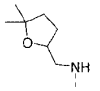
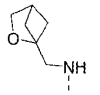
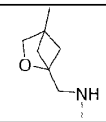
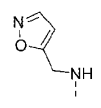
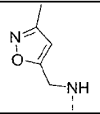
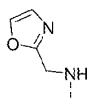
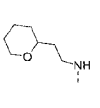
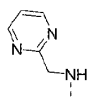
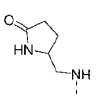
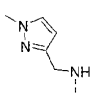
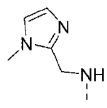
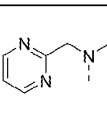
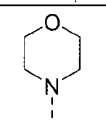
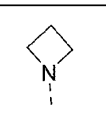
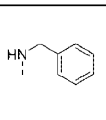
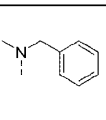
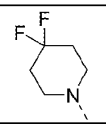
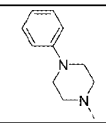
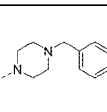
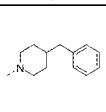
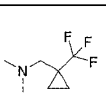
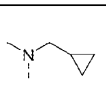
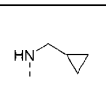
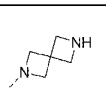
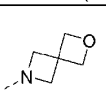
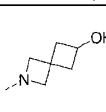
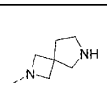
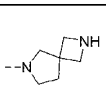
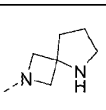
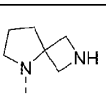
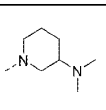
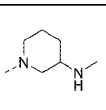
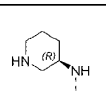
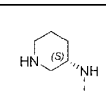
根据本发明的实施方案，A环的实例可以选自下列基团：

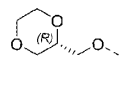
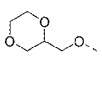
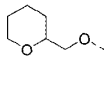
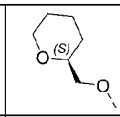
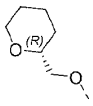
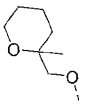
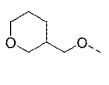
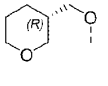
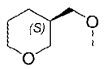
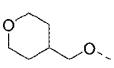
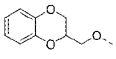
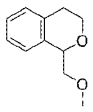
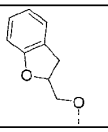
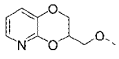
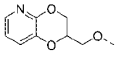
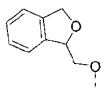
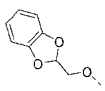
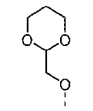
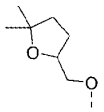
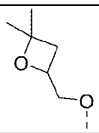
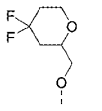
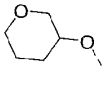
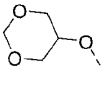
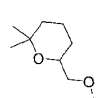
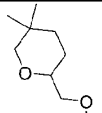
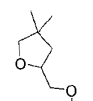
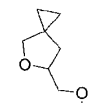
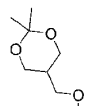
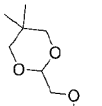
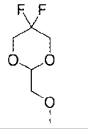
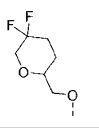
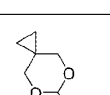
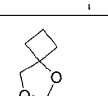
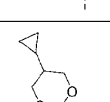
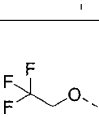
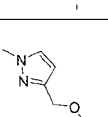
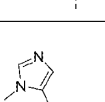


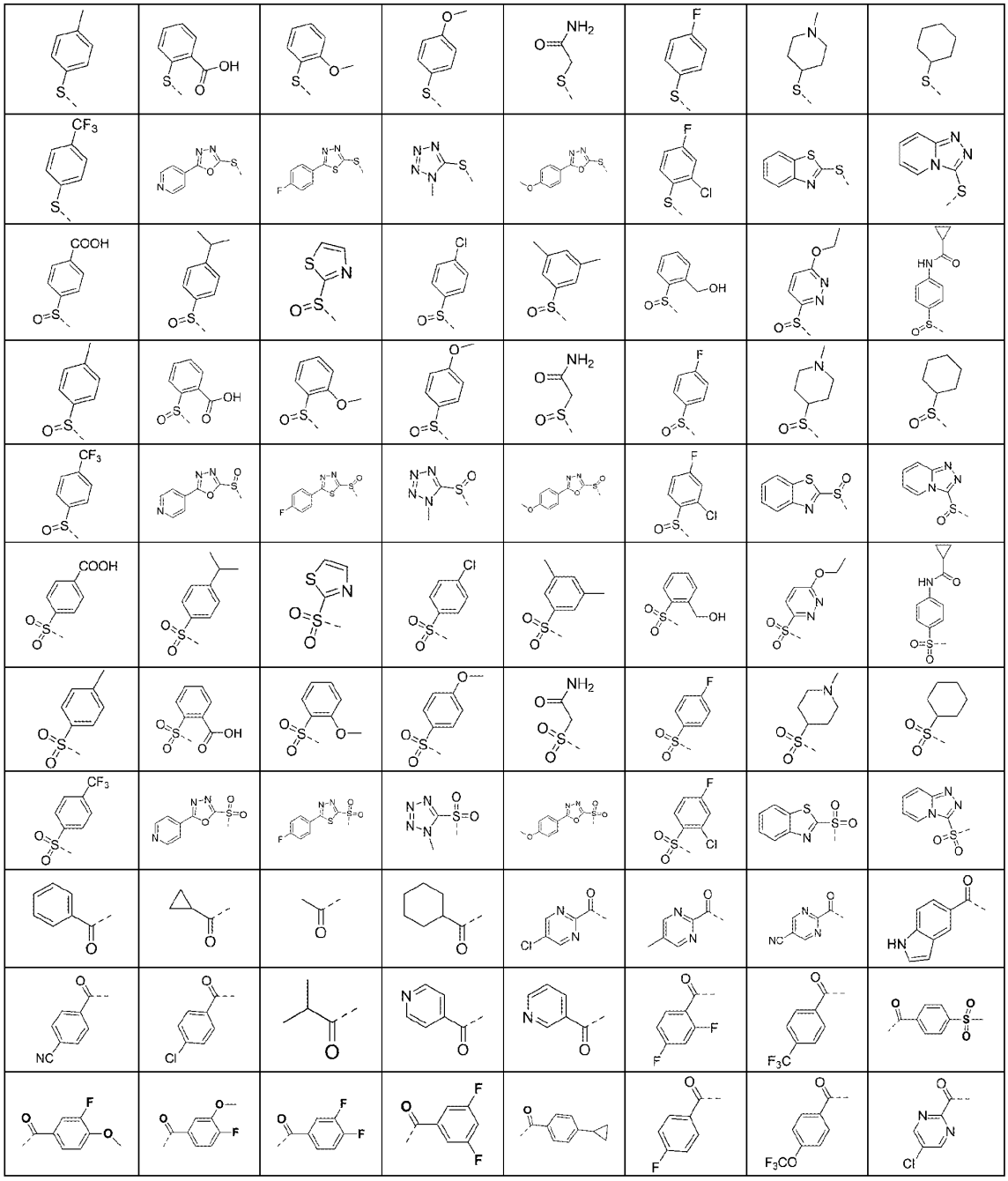


根据本发明的实施方案，-W-$R_2R_{2'}$的实例可以选自下列基团：

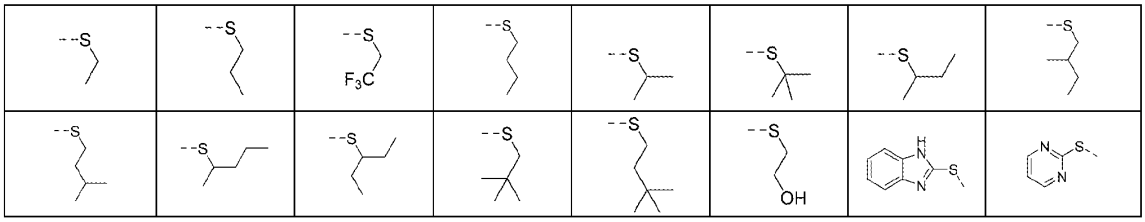


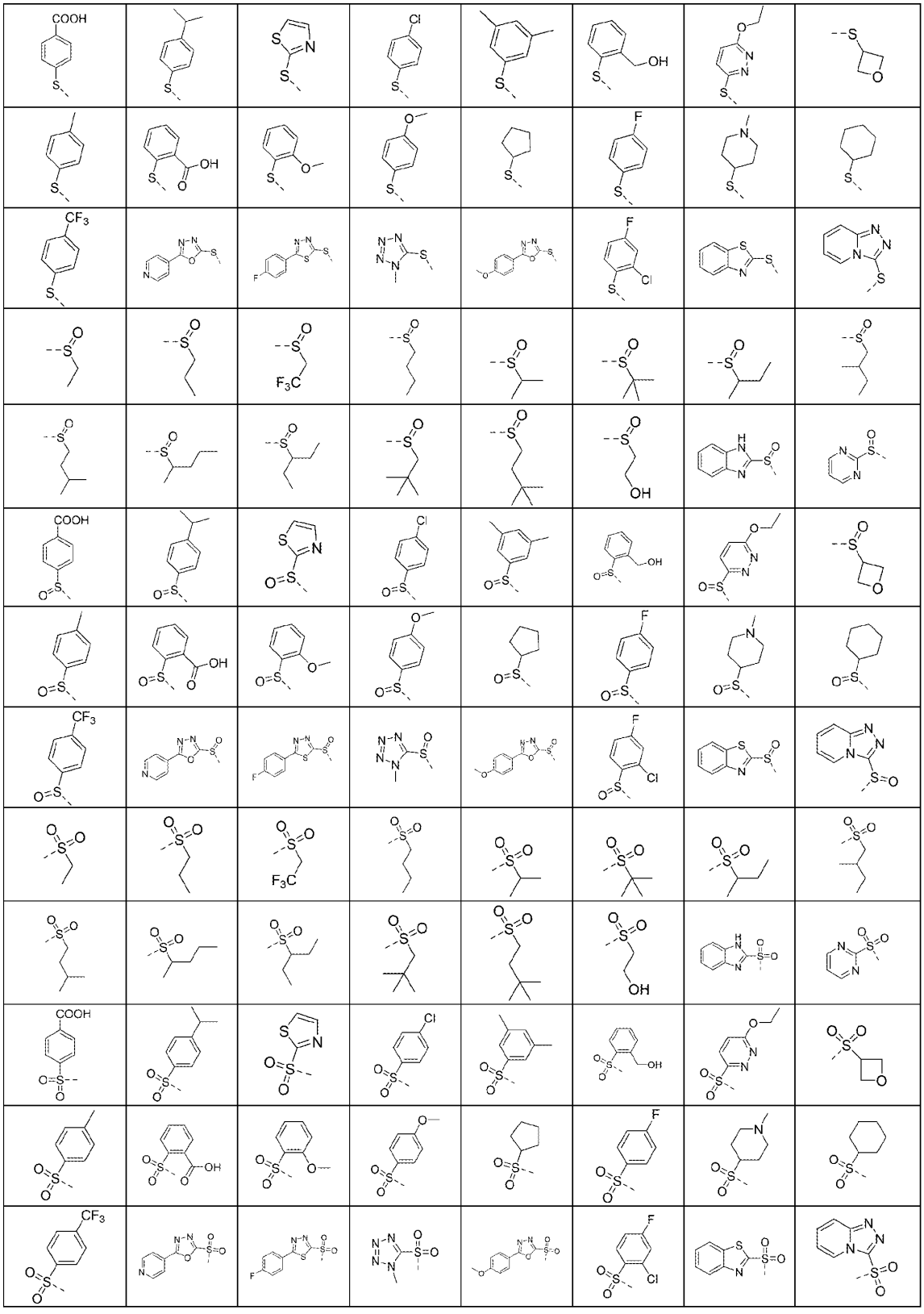
							
							
							
							
							

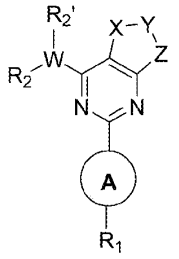


根据本发明的实施方案，-X-R_3取代基的实例可以选自下列基团：





根据本发明的实施方案，式III化合物具有如下定义：



III

其中：

W 表示 CH, O, S, N, S(O), $S(O)_2$或C(O)，C_{1-2}-烷基，乙烯基或乙炔基；

X 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Y 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Z 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

R_1表示氢, 一种单-或多环 C_{6-20}芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基、$SO_2\text{-}CH_3$、$SO_2\text{-}CH_2CH_3$和$SO_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代，

或者，R_1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, $SO\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, $SO_2\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、$CO\text{-}NH_2$、$CO\text{-}NH\text{-}CH_3$、$-CO\text{-}N(CH_3)_2$、$SO_2\text{-}(C_{1-3}$-烷基)、$CO\text{-}R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代，或

R_2表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$ $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, $CH=CHCOOR^{2.1}$, $CO\text{-}NR^{2.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{2.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{2.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{2.1}$, $NR^{2.2}R^{2.3}$, $CH_2\text{-}NR^{2.2}R^{2.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{2.2}R^{2.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，

CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的取代基所取代，

或者，R_2表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=$CHCOOR^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$和$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选相关的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{2.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{2.2}$和$R^{2.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代，或

$R_{2'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-10}-芳基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代。

或者，R_2和$R_{2'}$与其连接的原子一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，所述杂环无取代或任选地在邻位、对位或间位，被1个、2个或更多个选自下列的取代基取代：卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2、CH_2F、$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=$CHCOOR^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$NR^{2.2}R^{2.3}$、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$；

A环表示化学键, 一种单-或多环 C_{6-20}-芳基，可在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个独立的被氟、氯、溴、羟基、CN、NH_2的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=$CHCOOR^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基取代；

A环表示选自杂环或杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基、C_{1-6}-烷基、C C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳基是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

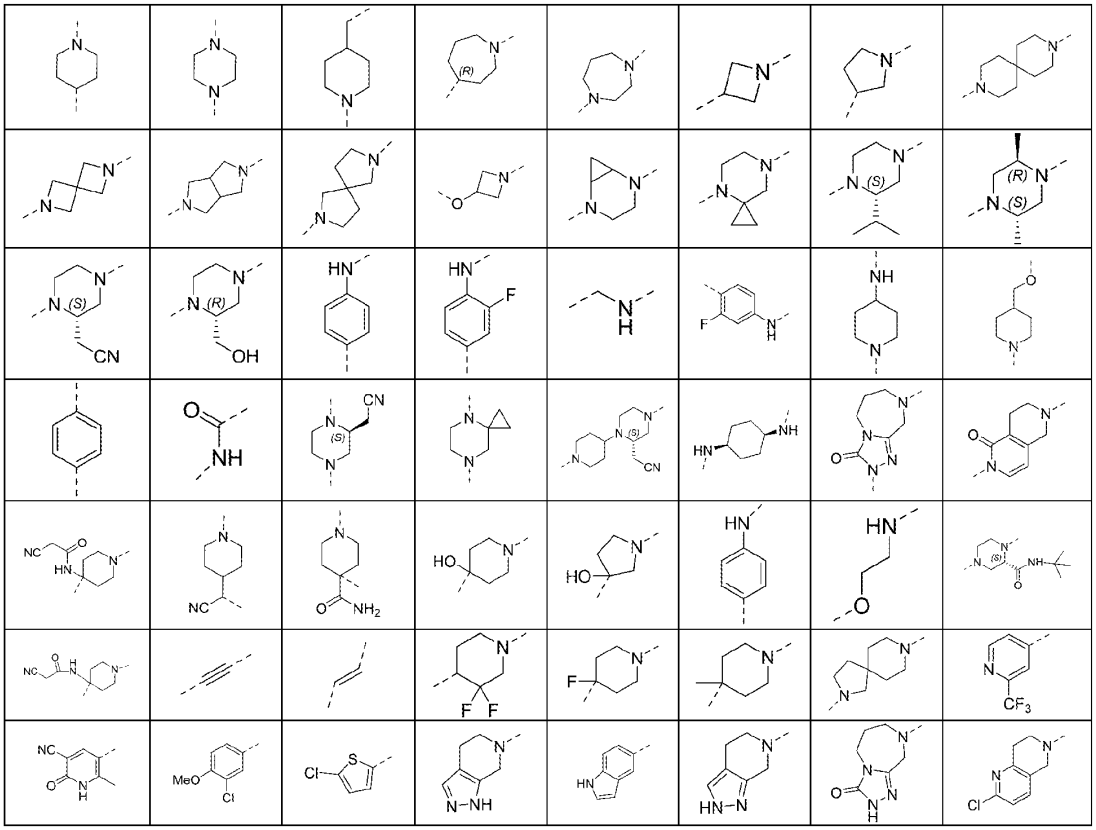
环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

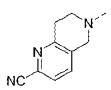
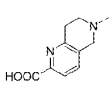
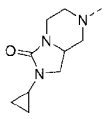
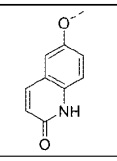
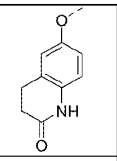
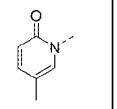
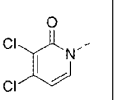
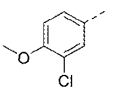
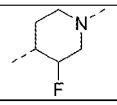
$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被选自OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基；

$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}亚烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、$CO\text{-}NH_2$、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{1.1}$和$COOR^{1.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代。

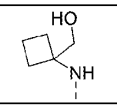
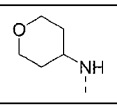
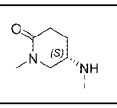
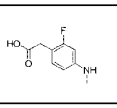
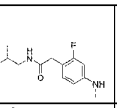
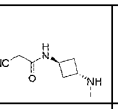
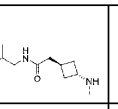
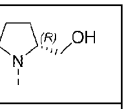
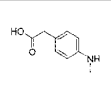
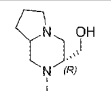
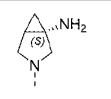
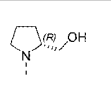
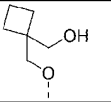
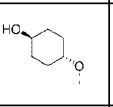
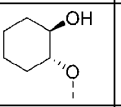
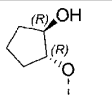
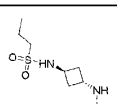
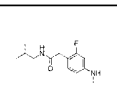
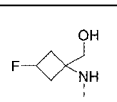
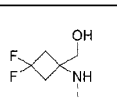
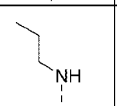
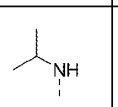
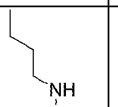
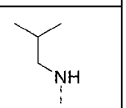
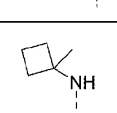
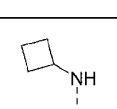
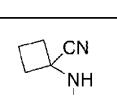
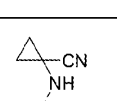
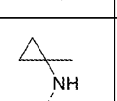
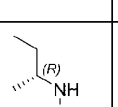
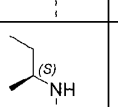
或者，根据本发明的实施方案，

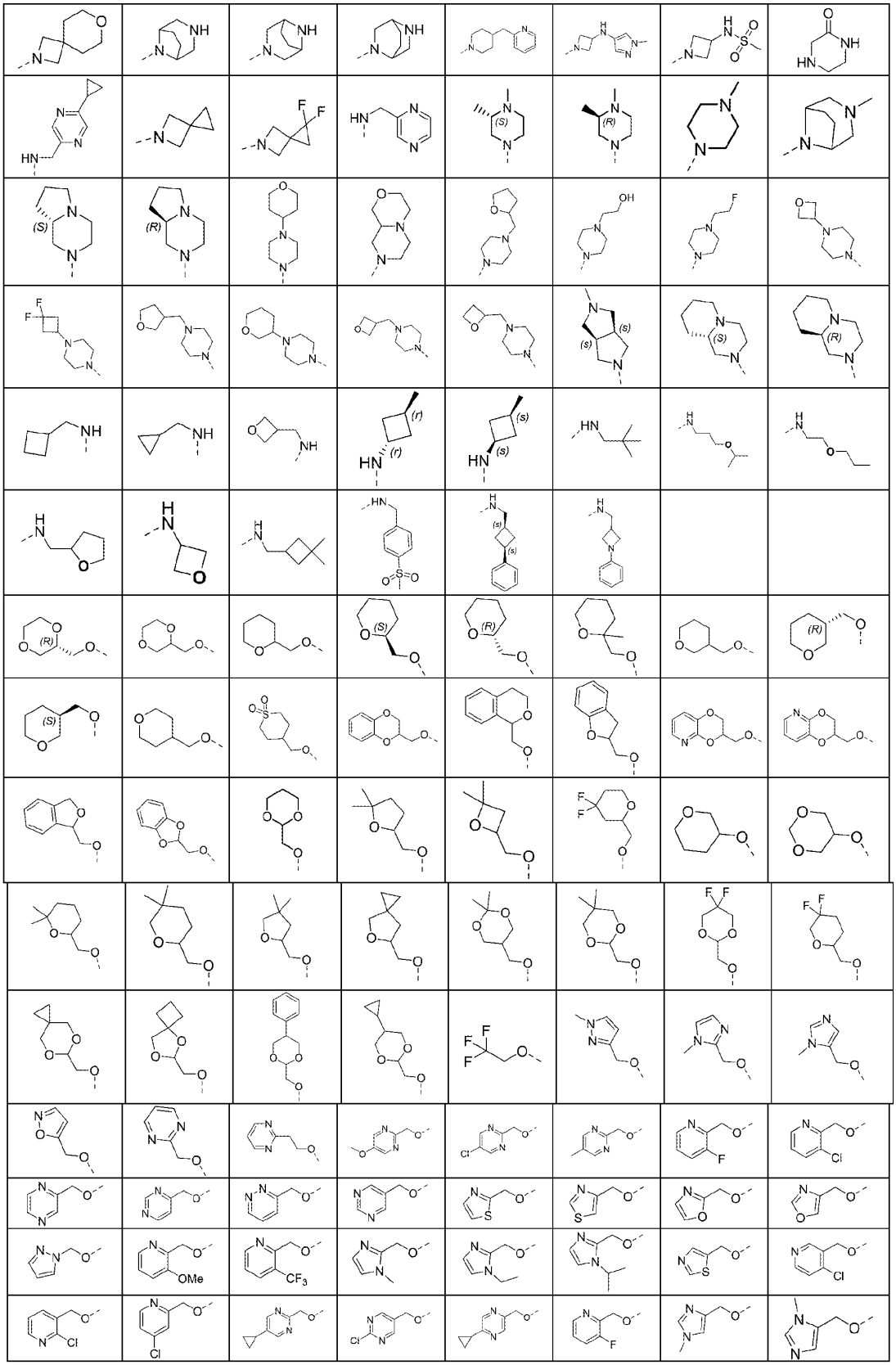
根据本发明的实施方案，A环的实例可以选自下列基团：

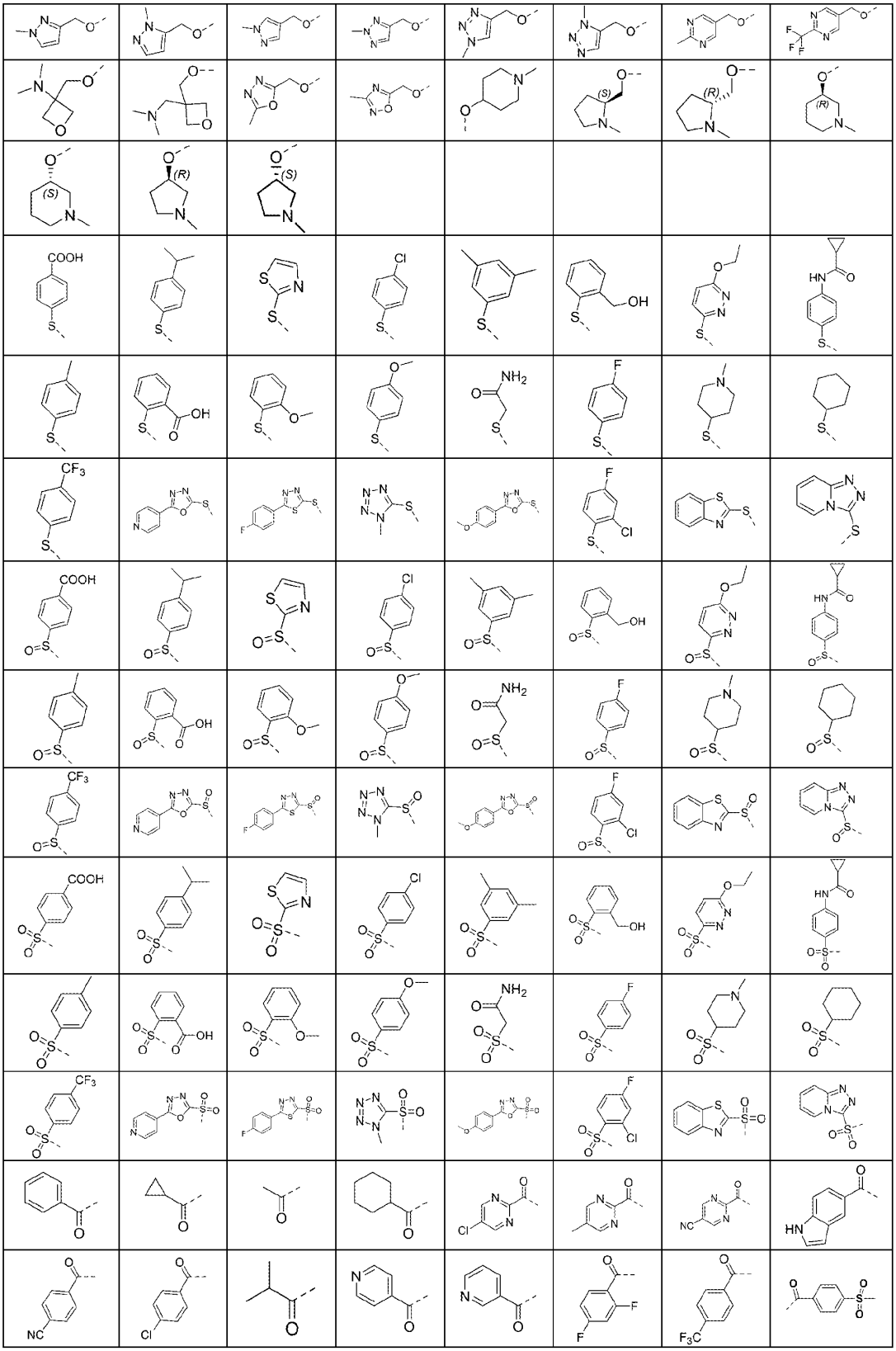


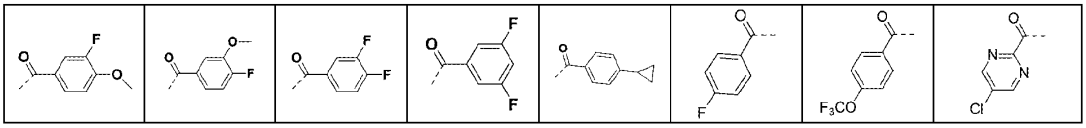
							
							

根据本发明的实施方案，-W-R_2R_2'的实例可以选自下列基团：

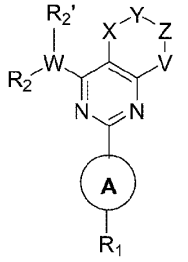
							
							
							
							







根据本发明的实施方案，式IV化合物具有如下定义：



IV

W 表示 CH, O, S, N, S(O), $S(O)_2$或C(O)，C_{1-2}-烷基，乙烯基或乙炔基；

X 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Y 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Z 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

V 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

R_1表示氢, 一种单-或多环 C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选 自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基、$SO_2\text{-}CH_3$、$SO_2\text{-}CH_2CH_3$和$SO_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代，

或者，R1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, $SO\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, $SO_2\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、$CO\text{-}NH_2$、$CO\text{-}NH\text{-}CH_3$、$-CO\text{-}N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、$CO\text{-}R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、

卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代；或

R_2表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO-NR^{1.1}$ $CH_2CO-NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO-NR^{1.1}$, $CH=CHCO-NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2-NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2-NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$、SO_2-CH_3、$SO_2-CH_2CH_3$和$SO_2-NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代，

或者，R_2表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, $SO-R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, $SO_2-R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, $CH=CHCOOR^{2.1}$, $CO-NR^{2.1}$ $CH_2CO-NR^{2.1}$, $CH_2CH_2CO-NR^{2.1}$, $CH=CHCO-NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$和$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{2.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{2.2}$和$R^{2.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、$CO-NH_2$、$CO-NH-CH_3$、$-CO-N(CH_3)_2$、$SO_2-(C_{1-3}$-烷基)、$CO-R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$COOR^{2.1}$的取代基取代，或

$R_{2'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-10}-芳基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代。

或者，R_2和$R_{2'}$与其连接的原子一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，所述杂环无取代或任选地在邻位、对位或间位，被1个、2个或更多个选自下列的取代基取代：卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2、CH_2F、$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, $SO-R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, $SO_2-R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, $CH=CHCOOR^{2.1}$, $CO-NR^{2.1}$ $CH_2CO-NR^{2.1}$, $CH_2CH_2CO-NR^{2.1}$, $CH=CHCO-NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$NR^{2.2}R^{2.3}$、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$；

A环表示化学键, 一种单-或多环C_{6-20}芳基，可在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个独立的被氟、氯、溴、羟基、CN、NH_2的基团取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO-NR^{1.1}$ $CH_2CO-NR^{1.1}$,

$CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH{=}CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{1\text{-}3}$-烷基-(单环或多环- $C_{6\text{-}20}$芳基)，3-20元杂环基- $C_{6\text{-}20}$芳基、3-20元杂环、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{1\text{-}3}$-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、$C_{6\text{-}10}$芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、3-20元杂环-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基、$SO_2\text{-}CH_3$、$SO_2\text{-}CH_2CH_3$和$SO_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基取代，或者，

A环表示选自杂环或杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、$C_{1\text{-}3}$-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、$C_{1\text{-}3}$-烷基-$SR^{1.1}$, $SO\text{-}R^{1.1}$, $C_{1\text{-}3}$-烷基-$SOR^{1.1}$, $SO_2\text{-}R^{1.1}$, $C_{1\text{-}3}$-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH{=}CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH{=}CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, $C_{1\text{-}6}$-烷基醇、单-或双环$C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$烷基、$C_{1\text{-}3}$-烷基-(单环或多环- $C_{6\text{-}20}$芳基)，3-20元杂环基-$C_{6\text{-}20}$芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基$C_{1\text{-}3}$-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

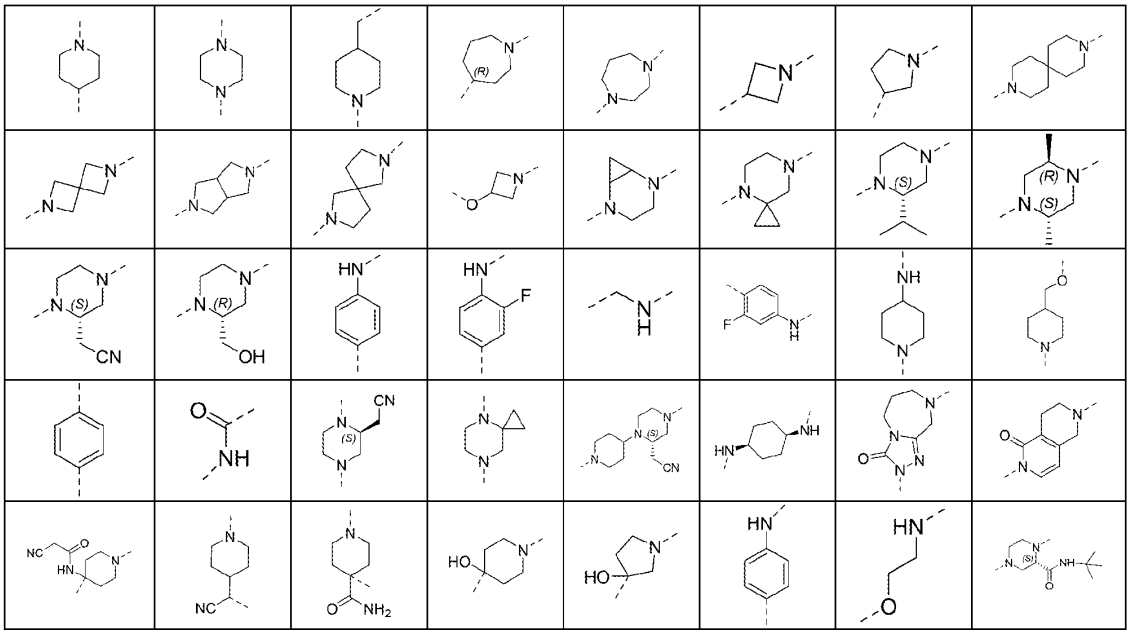
杂芳基是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

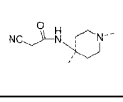
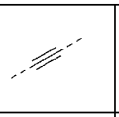
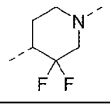
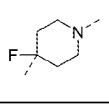
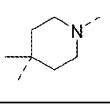
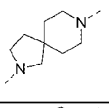
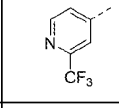
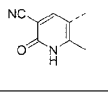
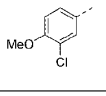
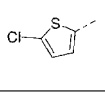
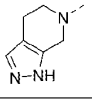
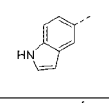
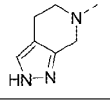
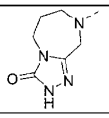
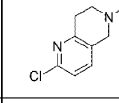
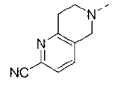
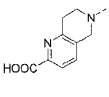
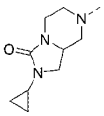
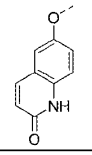
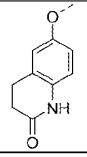
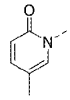
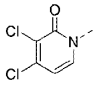
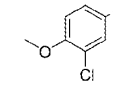
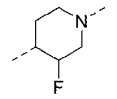
环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{1\text{-}6}$-烷基醇、$C_{1\text{-}3}$-卤代烷基、单-或双环、-$C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}20}$芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、3-20元杂环-$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{3\text{-}10}$-环烷基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、单或双环$C_{6\text{-}20}$芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被选自OH、O-($C_{1\text{-}3}$-烷基）、卤素、$C_{1\text{-}10}$-烷基和$C_{6\text{-}20}$芳基取代；

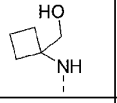
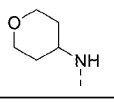
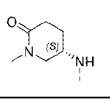
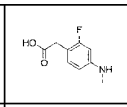
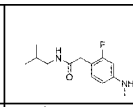
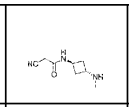
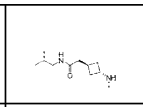
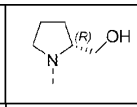
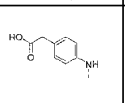
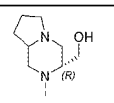
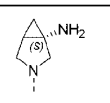
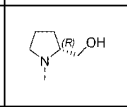
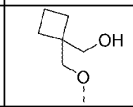
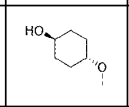
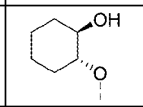
$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自$C_{1\text{-}6}$-烷基、单-或双环$C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}20}$芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$亚烷基、单或双环$C_{6\text{-}20}$芳基、3-20元杂环、杂芳环、$CO\text{-}NH_2$、$CO\text{-}NH\text{-}CH_3$、$-CO\text{-}N(CH_3)_2$、$SO_2\text{-}(C_{1\text{-}3}$-烷基)、$CO\text{-}R^{1.1}$和$COOR^{1.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}20}$芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代。

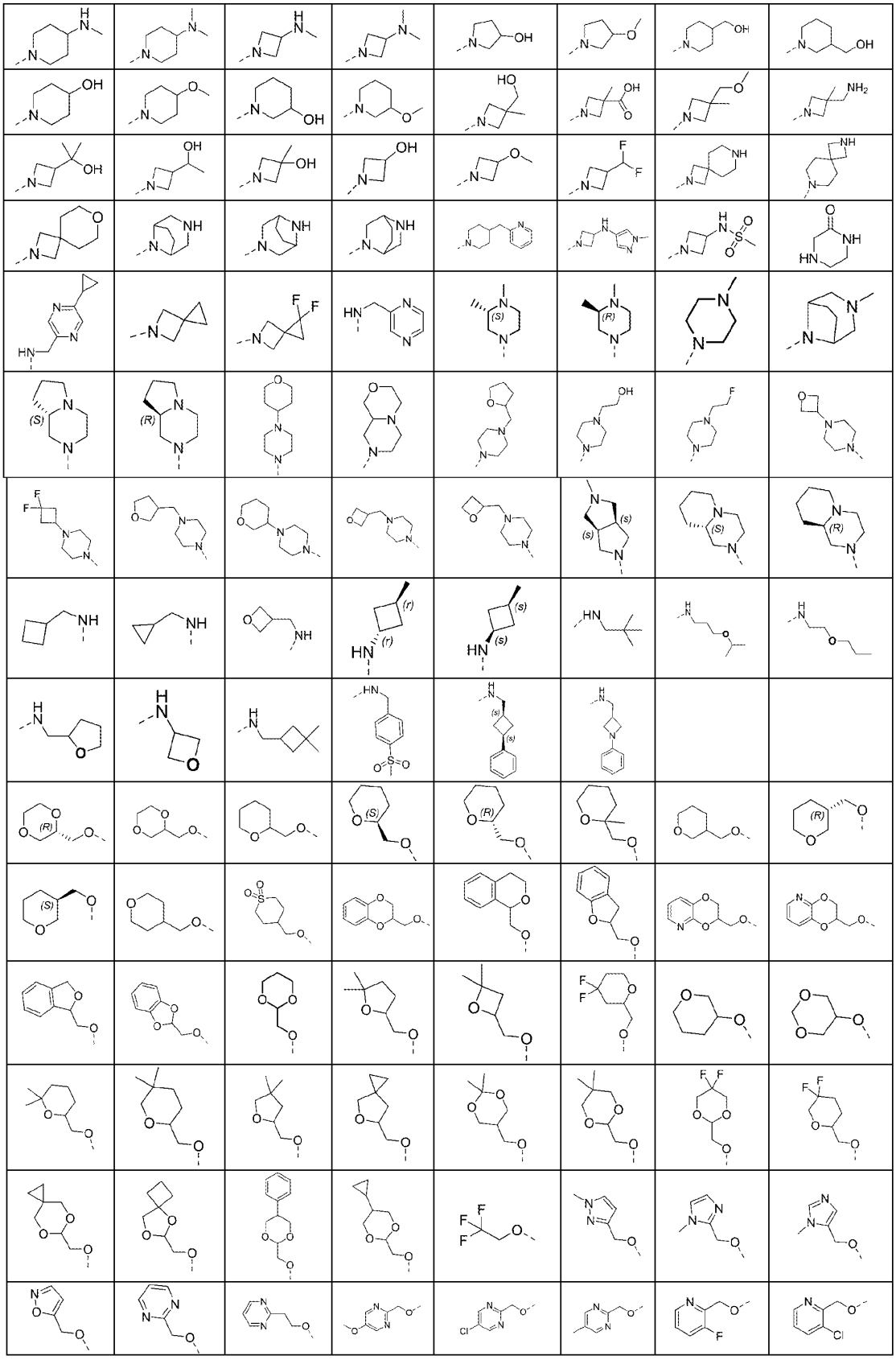
根据本发明的实施方案，A环的实例可以选自下列基团：

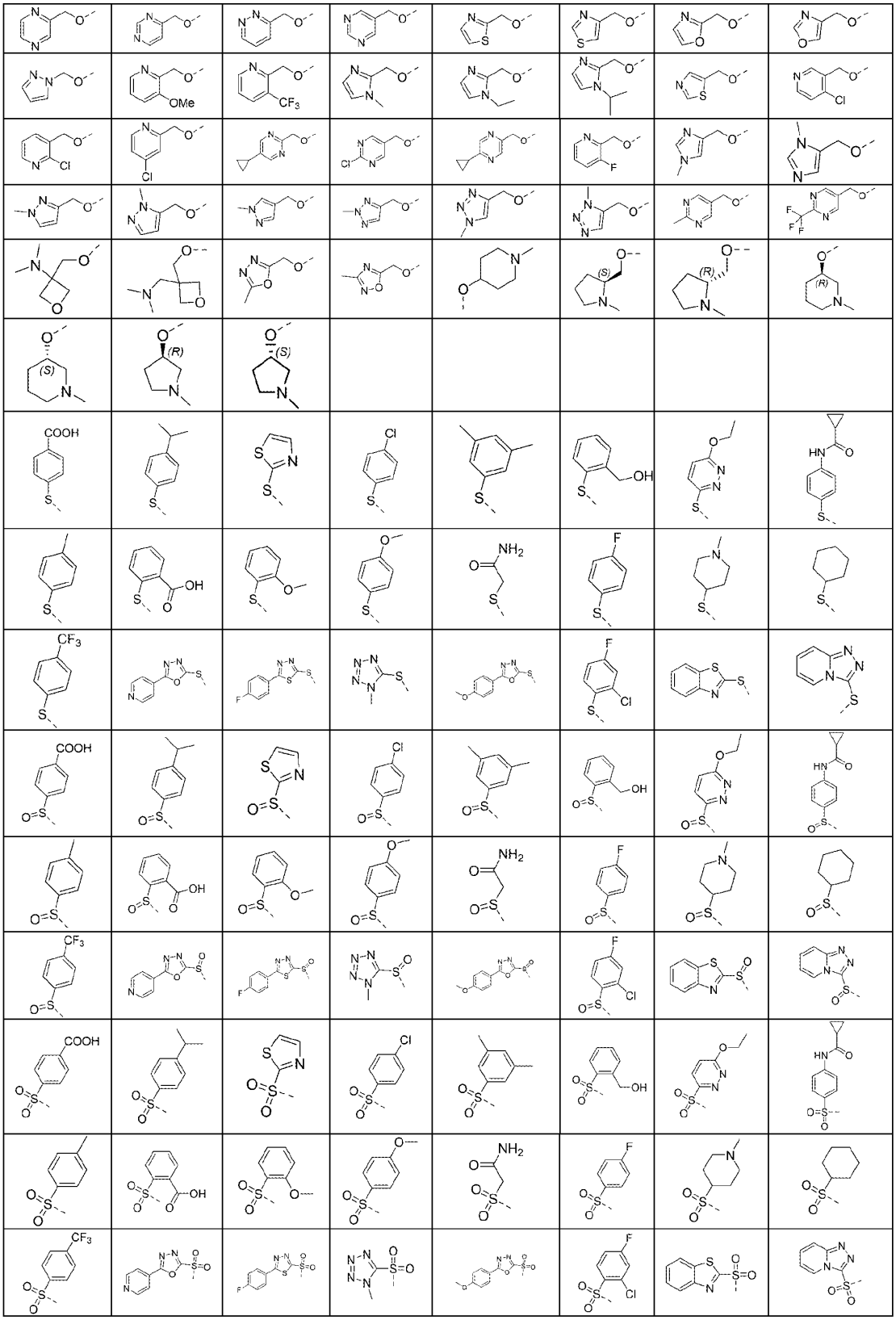


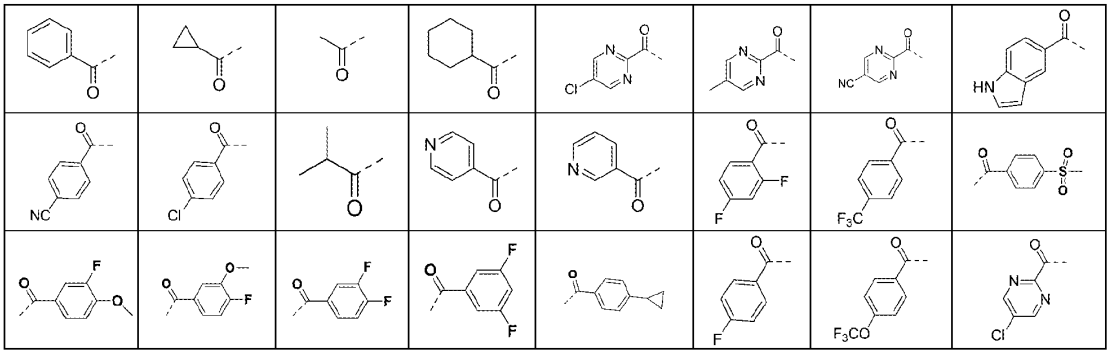
							
							
							
							

根据本发明的实施方案，-W-R_2R_2'的实例可以选自下列基团：

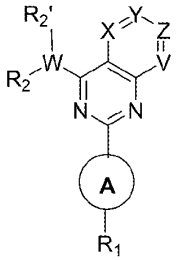
							
							







根据本发明的实施方案，式V化合物具有如下定义：



V

W 表示 CH, O, S, N, S(O), $S(O)_2$或C(O)，C_{1-2}-烷基，乙烯基或乙炔基；

X 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Y 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Z 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

V 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

R_1表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、$SO_2\text{-}CH_3$、$SO_2\text{-}CH_2CH_3$和$SO_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代；

或者，

R_1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, $SO\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, $SO_2\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

其中$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代，或

R_2表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$ $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOO$R^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, C_{3-10}-环烷基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的取代基所取代，

或者，

R_2表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOO$R^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$和$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

其中$R^{2.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代，

$R^{2.2}$和$R^{2.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{2.1}$的取代基取代，或

$R_{2'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-10}-芳基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代。

或者，

R_2和$R_{2'}$一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，

A环表示化学键, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，

两个，或三个独立的被氟、氯、溴、羟基、CN、NH_2的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{1\text{-}3}$-烷基-(单环或多环- $C_{6\text{-}20}$-芳基)，3-20元杂环基- $C_{6\text{-}20}$-芳基、3-20元杂环、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{1\text{-}3}$-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、$C_{6\text{-}10}$芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、3-20元杂环-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基、$SO_2\text{-}CH_3$、$SO_2\text{-}CH_2CH_3$和$SO_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基取代，或者，

A环表示选自杂环或杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、$C_{1\text{-}3}$-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、$C_{1\text{-}3}$-烷基-$SR^{1.1}$, $SO\text{-}R^{1.1}$, $C_{1\text{-}3}$-烷基-$SOR^{1.1}$, $SO_2\text{-}R^{1.1}$, $C_{1\text{-}3}$-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, $C_{1\text{-}6}$-烷基醇、单-或双环$C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$烷基、$C_{1\text{-}3}$-烷基-(单环或多环- $C_{6\text{-}20}$-芳基)，3-20元杂环基-$C_{6\text{-}20}$-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基$C_{1\text{-}3}$-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

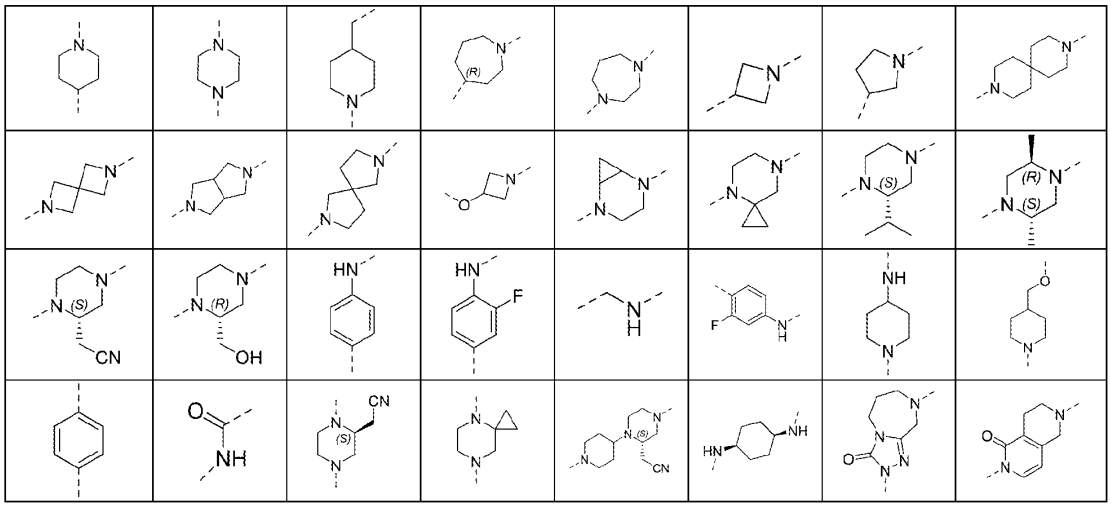
杂芳基是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

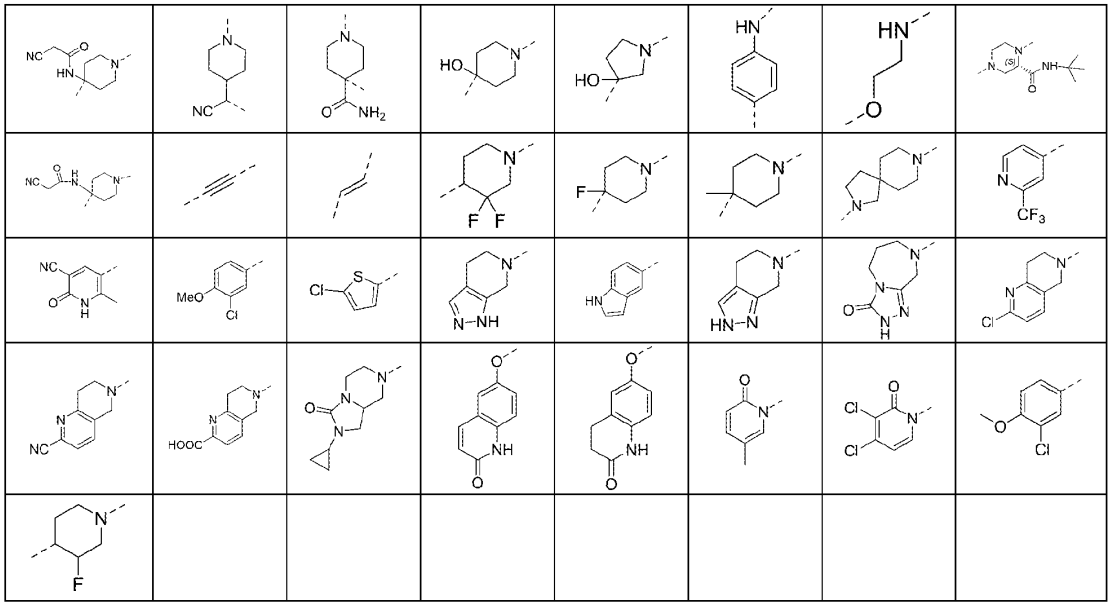
环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{1\text{-}6}$-烷基醇、$C_{1\text{-}3}$-卤代烷基、单-或双环、-$C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}20}$-芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、3-20元杂环-$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{3\text{-}10}$-环烷基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、单或双环$C_{6\text{-}20}$-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被选自OH、O-($C_{1\text{-}3}$-烷基）、卤素、$C_{1\text{-}10}$-烷基和$C_{6\text{-}20}$芳基，

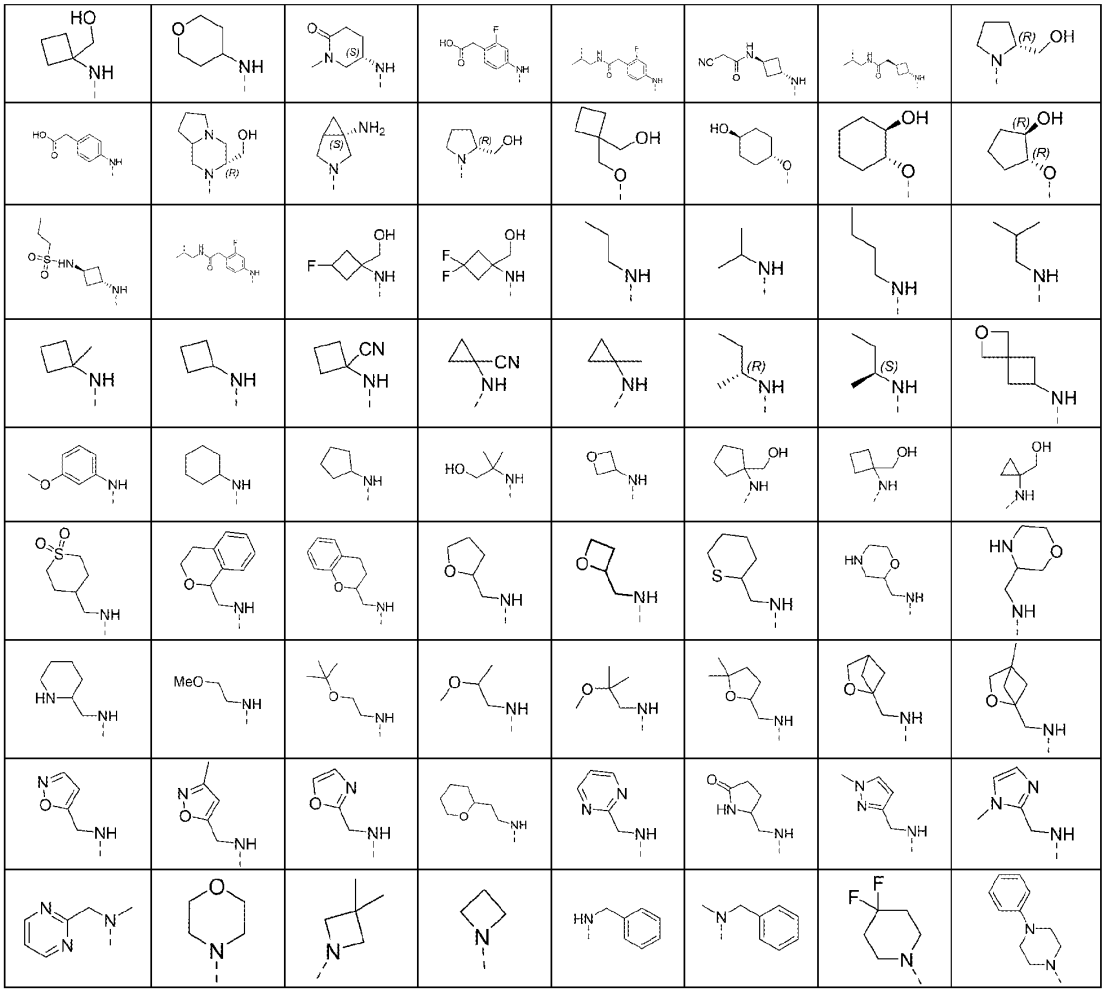
$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自$C_{1\text{-}6}$-烷基、单-或双环$C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}20}$芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$亚烷基、单或双环$C_{6\text{-}20}$芳基、3-20元杂环、杂芳环、$CO\text{-}NH_2$、$CO\text{-}NH\text{-}CH_3$、$\text{-}CO\text{-}N(CH_3)_2$、$SO_2\text{-}(C_{1\text{-}3}$-烷基)、$CO\text{-}R^{1.1}$和$COOR^{1.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}20}$芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代。

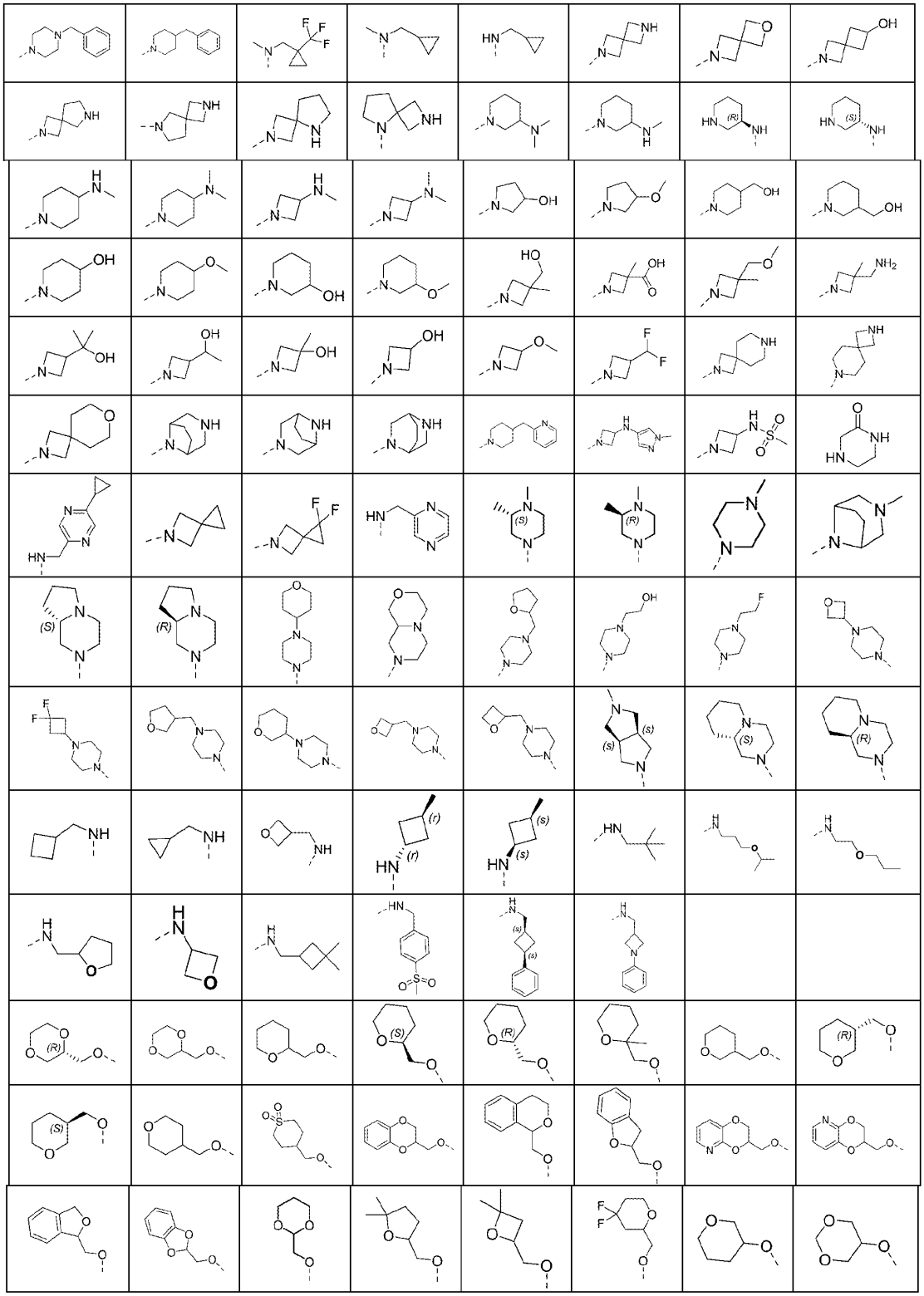
根据本发明的实施方案，A环的实例可以选自下列基团：

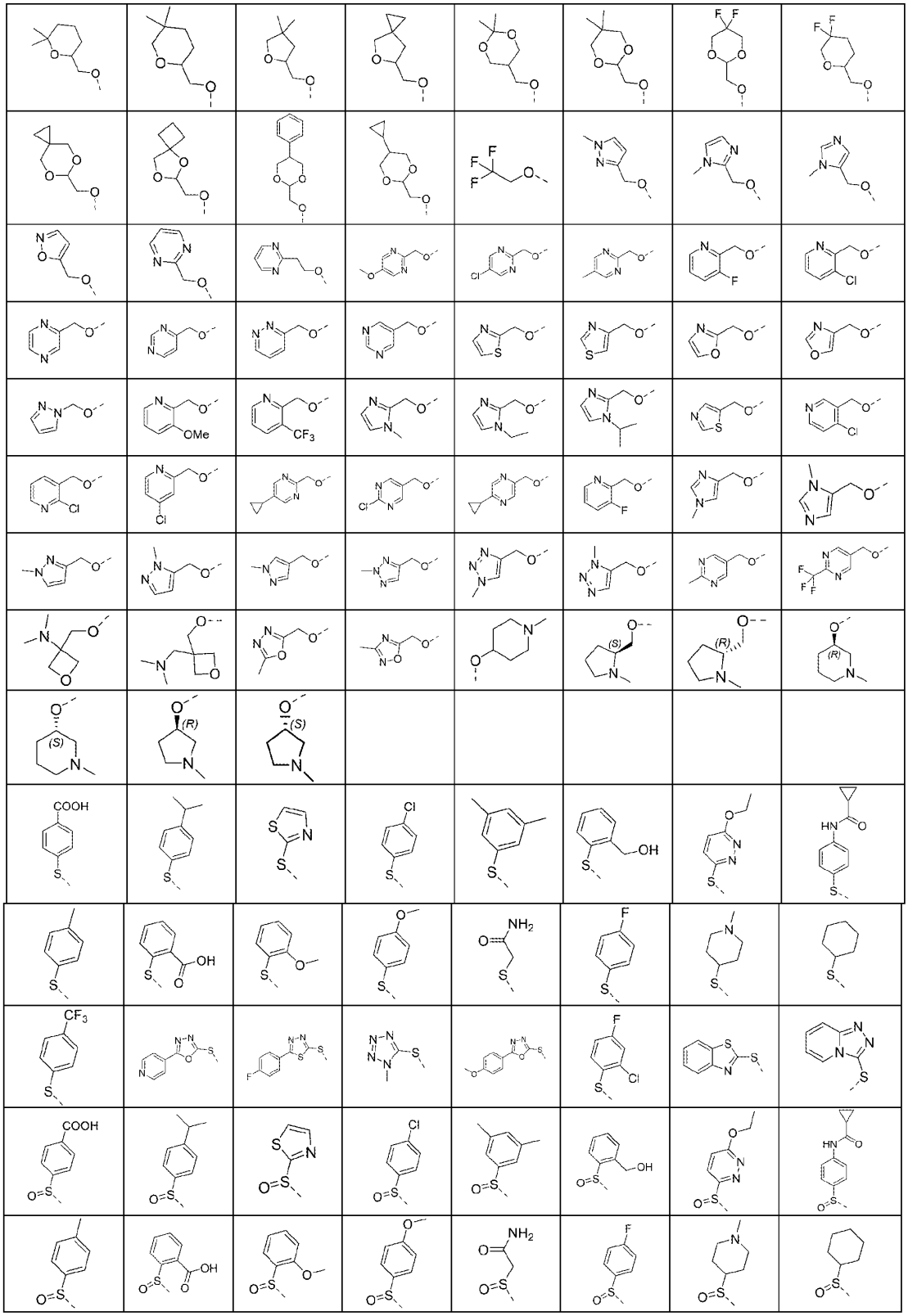


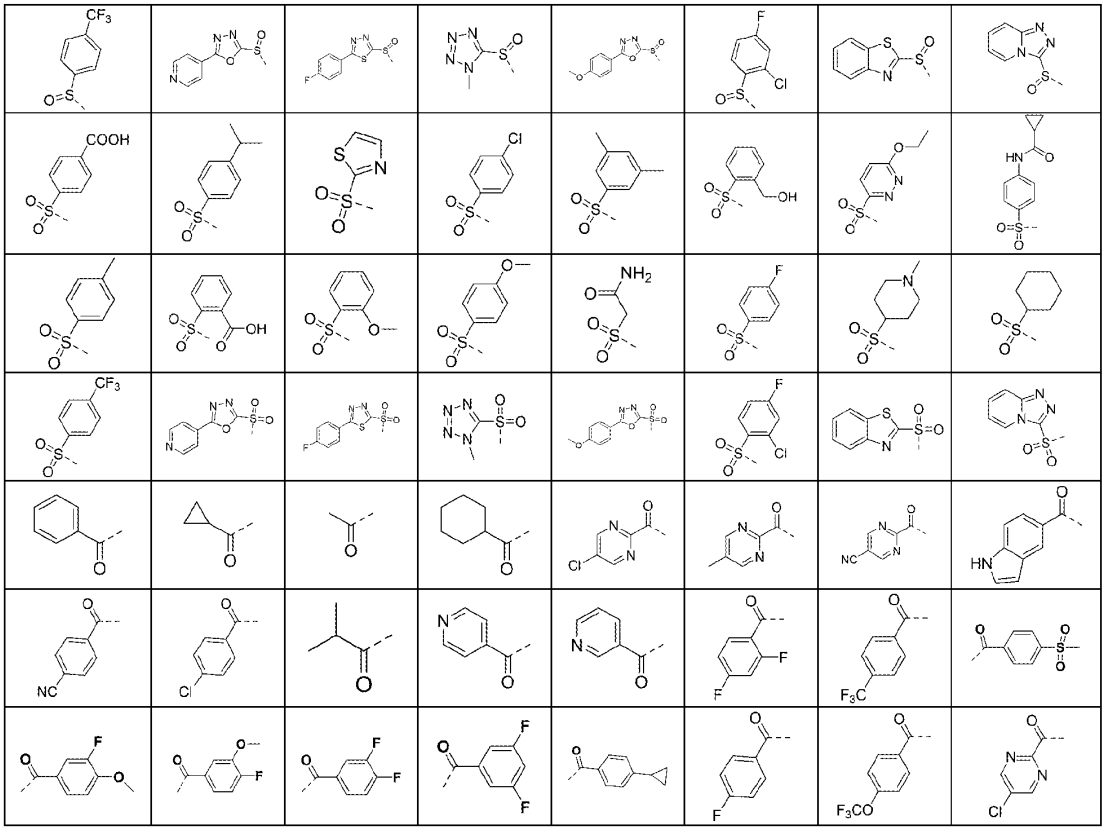


根据本发明的实施方案，-W-R_2R_2'取代基的实例可以选自以下基团：

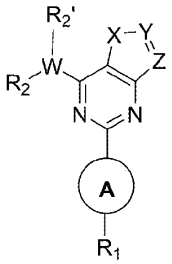








根据本发明的实施方案，式VI化合物具有如下定义：



VI

W 表示 CH, O, S, N, S(O), $S(O)_2$或C(O)，C_{1-2}-烷基，乙烯基或乙炔基；

X 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Y 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Z 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

R_1表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选 自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、$SO_2\text{-}CH_3$、$SO_2\text{-}CH_2CH_3$和$SO_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代，

或者，

R_1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、

两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代，或

R_2表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$ $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOO$R^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, C_{3-10}-环烷基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的取代基所取代；

或者，R_2表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOO$R^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$和$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{2.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{2.2}$和$R^{2.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{2.1}$的取代基取代；

$R_{2'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-10}-芳基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代。

或者，R_2和$R_{2'}$与其连接的原子一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，所述杂环无取代或任选地在邻位、对位或间位，被1个、2个或更多个选自下列的取代基取代：卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2、CH_2F、$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOO$R^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$NR^{2.2}R^{2.3}$、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$；

A环表示化学键, 一种单-或多环C_{6-20}芳基，可在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个独立的被氟、氯、溴、羟基、CN、NH_2的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基取代；或者，

A环表示选自杂环或杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

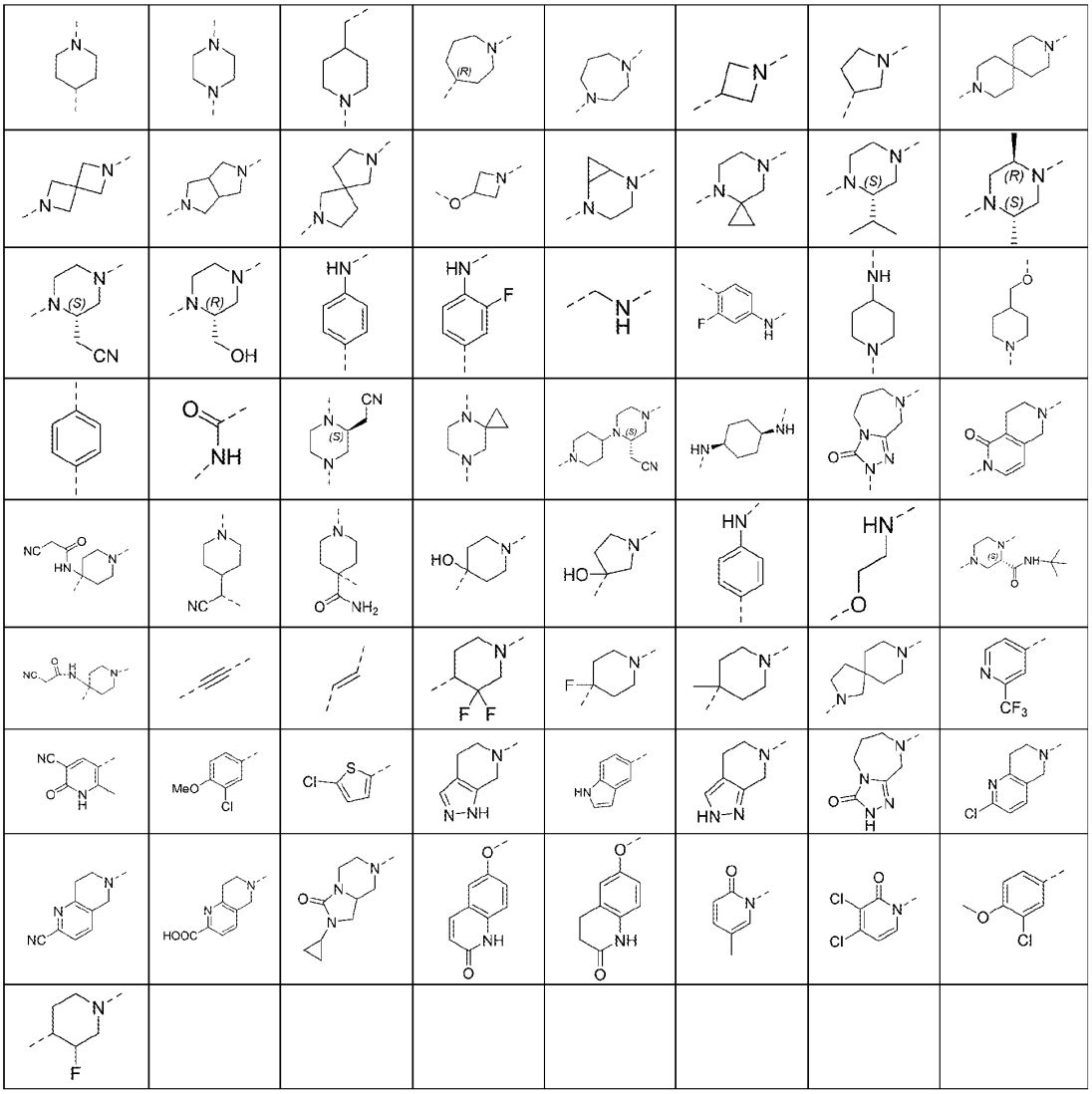
杂芳基是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

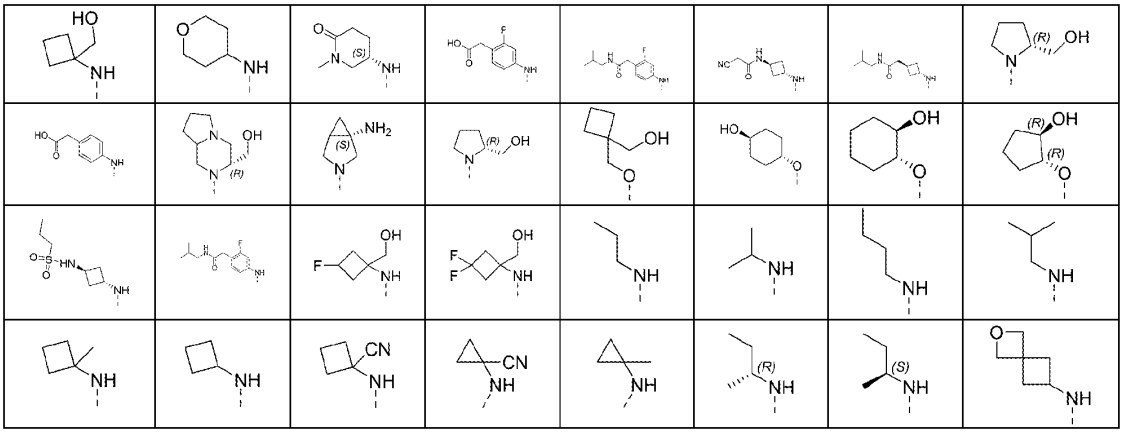
$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被选自OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基；

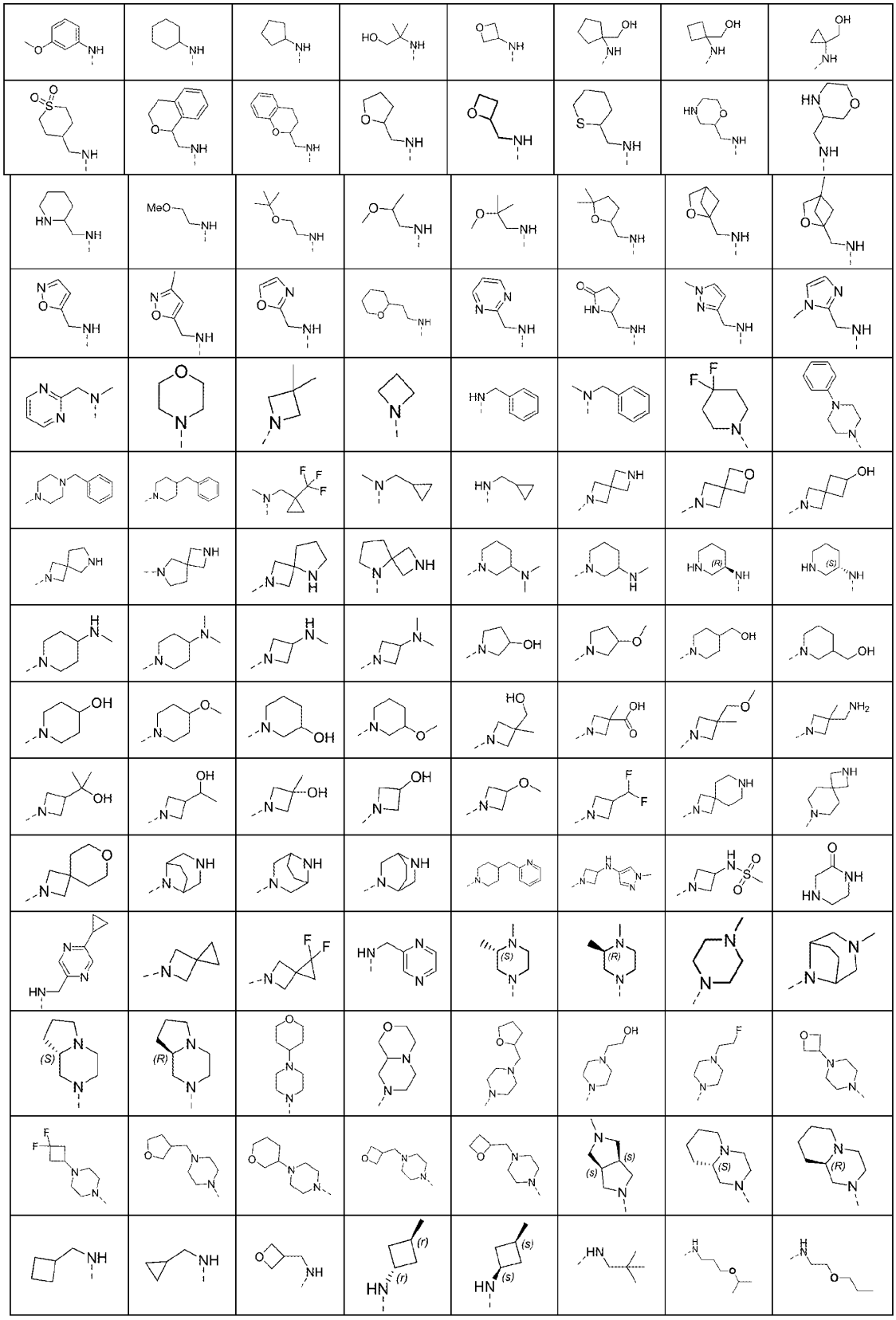
$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}亚烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{1.1}$和$COOR^{1.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代。

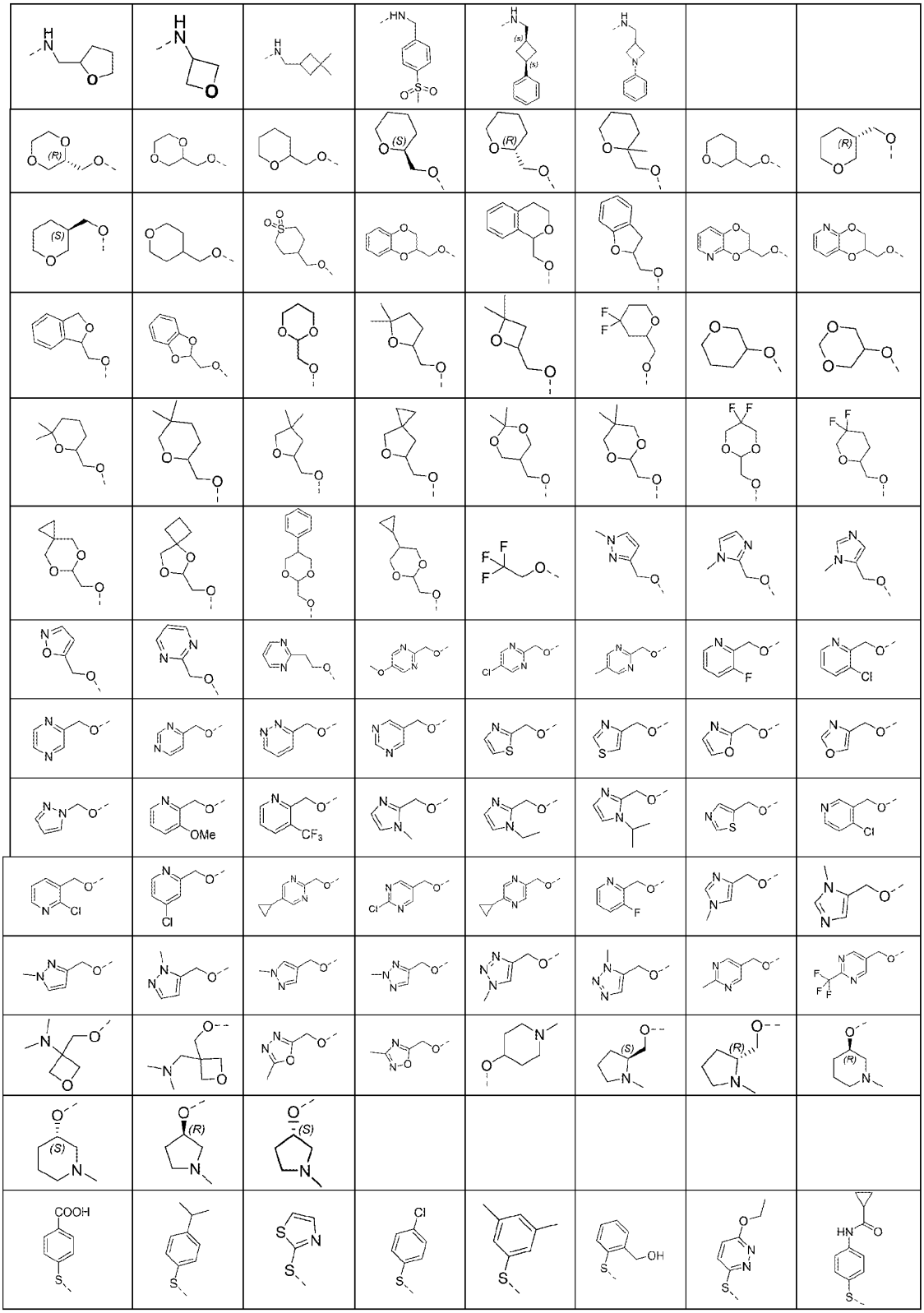
根据本发明的实施方案，A环的实例可以选自下列基团：

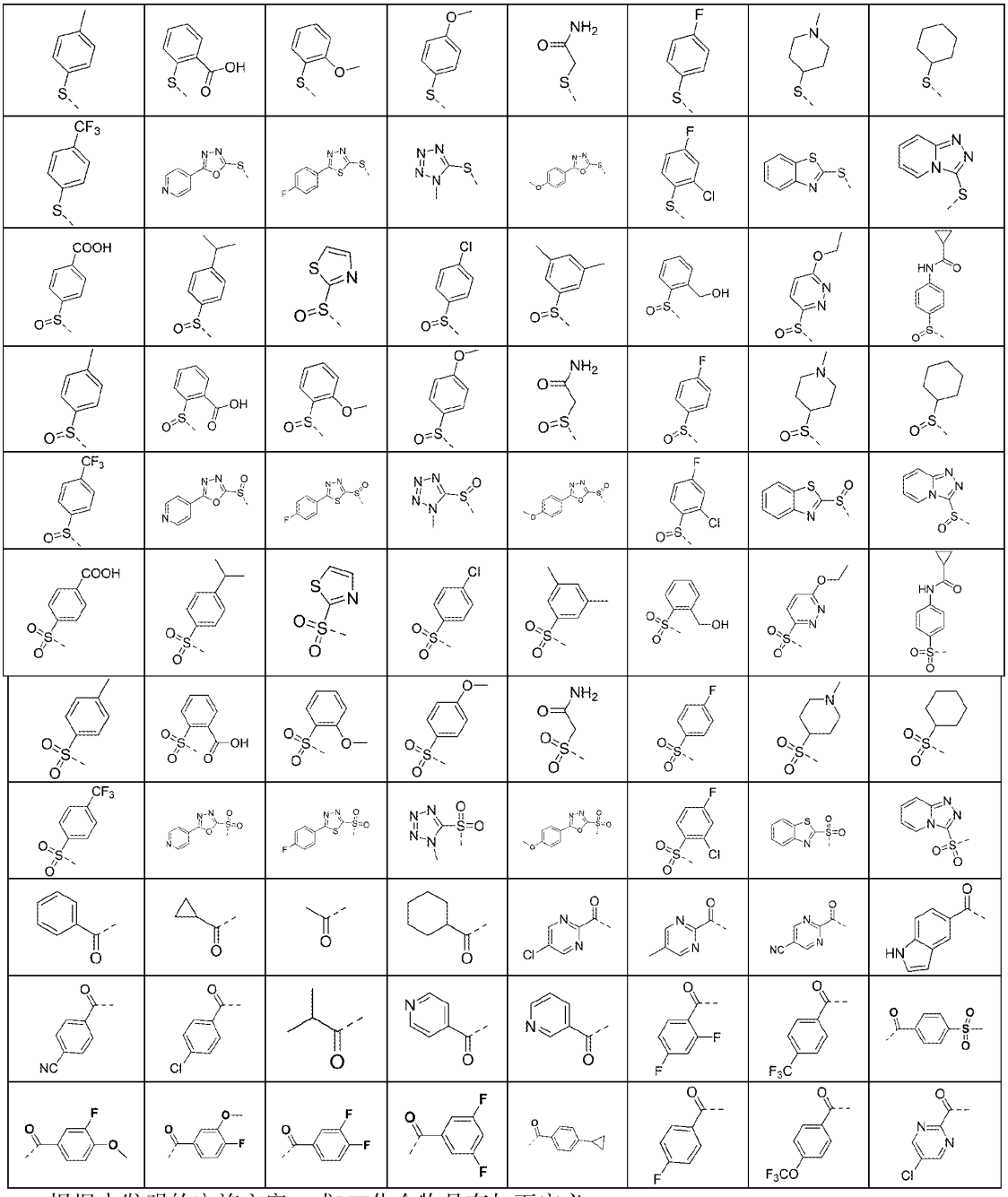


根据本发明的实施方案，-W-$R_2R_{2'}$取代基的实例可以选自以下基团：

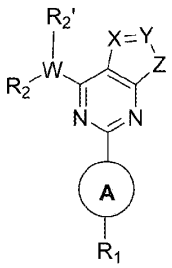








根据本发明的实施方案，式VII化合物具有如下定义：



VII

W 表示 CH, O, S, N, S(O), $S(O)_2$或C(O)，C_{1-2}-烷基，乙烯基或乙炔基；

X 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Y 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Z 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

R_1表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOOR$^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代；

或者，R_1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOOR$^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代；

R_2表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$ $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOOR$^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$ 、C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的取代基所取代，

或者，R_2表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOOR$^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-}

$_{10}$-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$和$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{2.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{2.2}$和$R^{2.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{2.1}$的取代基取代，或

$R_{2'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-10}-芳基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代。

或者，R_2和$R_{2'}$与其连接的原子一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，所述杂环无取代或任选地在邻位、对位或间位，被1个、2个或更多个选自下列的取代基取代：卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2、CH_2F、$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CH$COOR^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$NR^{2.2}R^{2.3}$、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$；

A环表示化学键, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个独立的被氟、氯、溴、羟基、CN、NH_2的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CH$COOR^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基取代；或者，

A环表示选自杂环或杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CH$COOR^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分

饱和、任选稠合环或任选桥环；

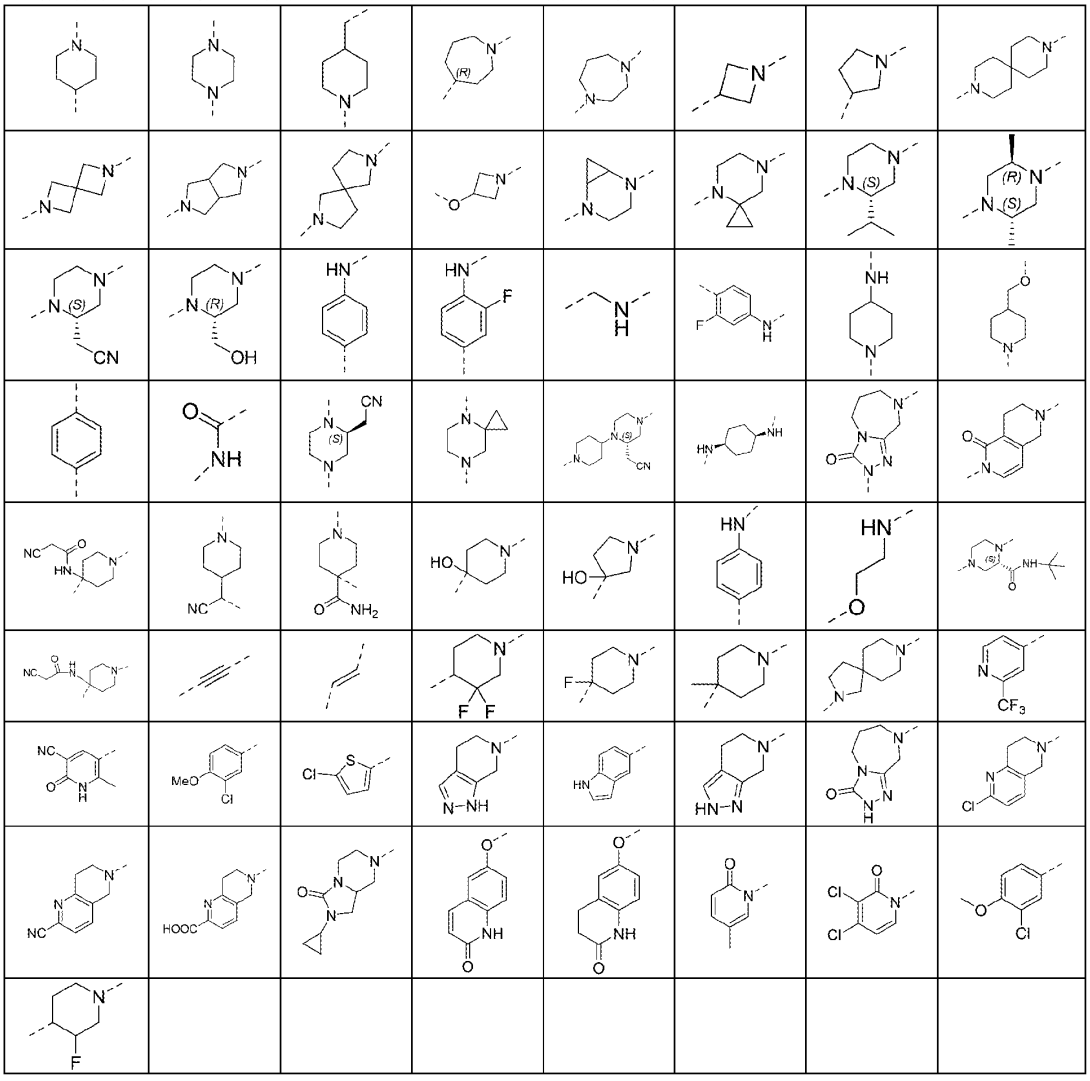
杂芳基是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

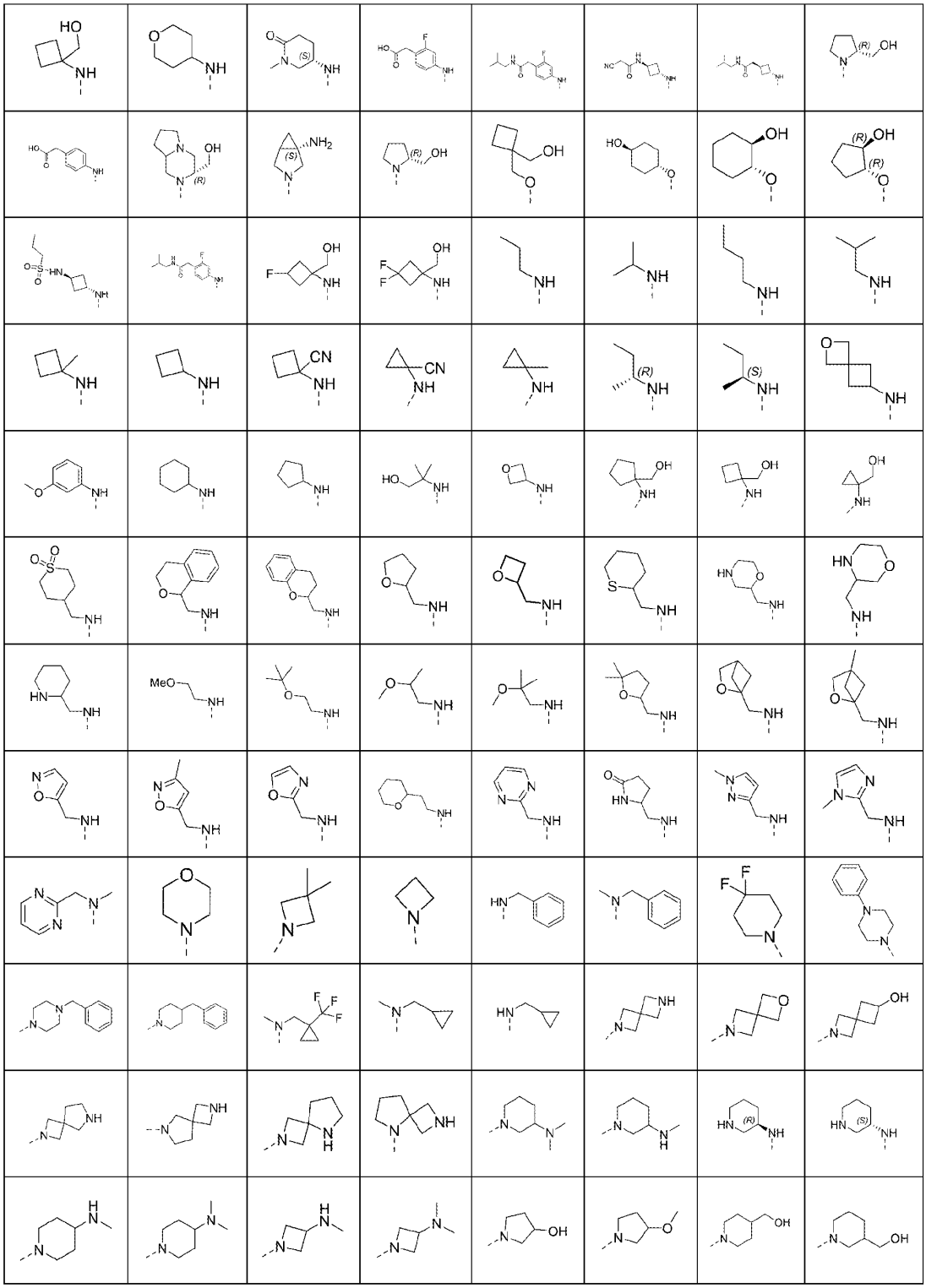
$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被选自OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基；

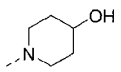
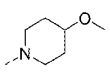
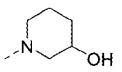
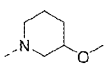
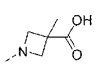
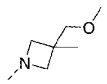
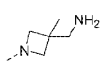
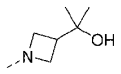
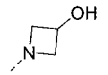
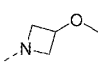
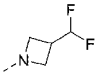
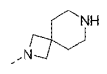
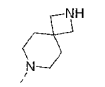
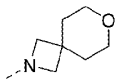
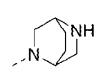
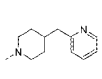
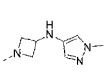
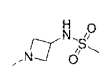
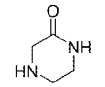
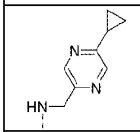
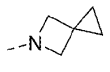
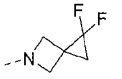
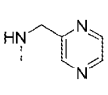
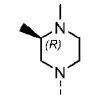
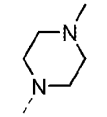
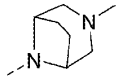
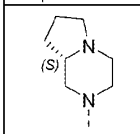
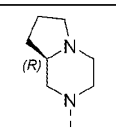
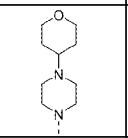
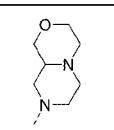
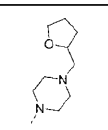
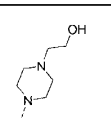
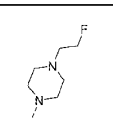
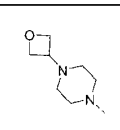
$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}亚烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{1.1}$和$COOR^{1.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代。

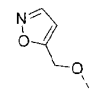
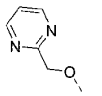
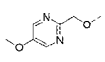
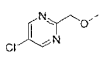
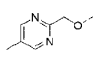
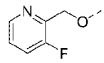
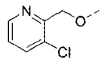
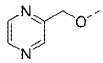
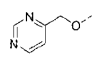
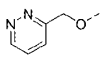
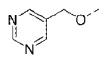
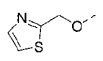
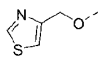
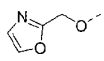
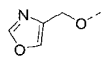
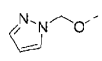
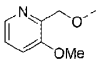
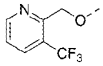
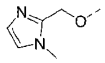
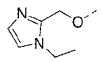
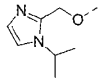
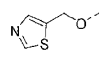
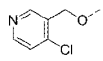
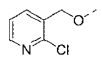
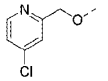
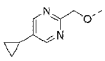
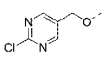
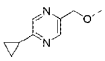
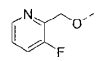
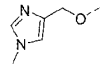
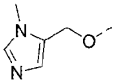
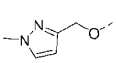
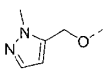
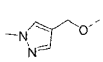
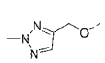
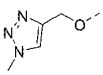
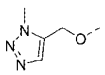
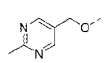
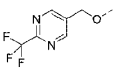
根据本发明的实施方案，A环的实例可以选自下列基团：

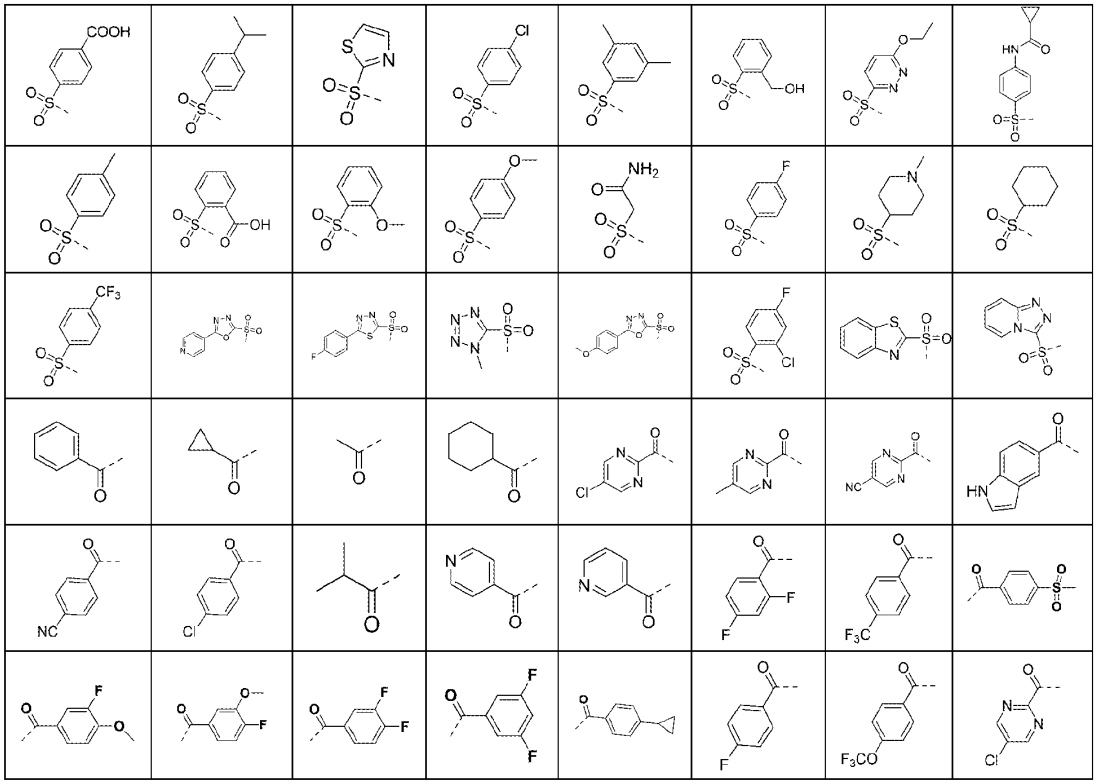


根据本发明的实施方案，-W-R_2R_2'基团的实例可以选自下列基团：

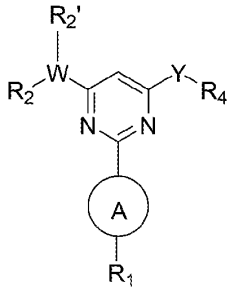




根据本发明的实施方案，式VIII化合物具有如下定义：



VIII

W 表示 CH, O, S, N, S(O), $S(O)_2$或C(O)，C_{1-2}-烷基，乙烯基或乙炔基；

X 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Y 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Z 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

R_1表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOOR$^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代；

或者，R_1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选

自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代；

R_2表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$ $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOO$R^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, C_{3-10}-环烷基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的取代基所取代，

或者，R_2表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOO$R^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$和$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{2.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{2.2}$和$R^{2.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-

20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{2.1}$的取代基取代；

$R_{2'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-10}-芳基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{6-20}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代。

或者，R_2和$R_{2'}$与其连接的原子一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，所述杂环无取代或任选地在邻位、对位或间位，被1个、2个或更多个选自下列的取代基取代：卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2、CH_2F、$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOO$R^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$NR^{2.2}R^{2.3}$、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$；

R_4表示选自芳基和杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或各自独立任选的被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

A环表示化学键, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个独立的被氟、氯、溴、羟基、CN、NH_2的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基取代；或者，

A环表示选自杂环或杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

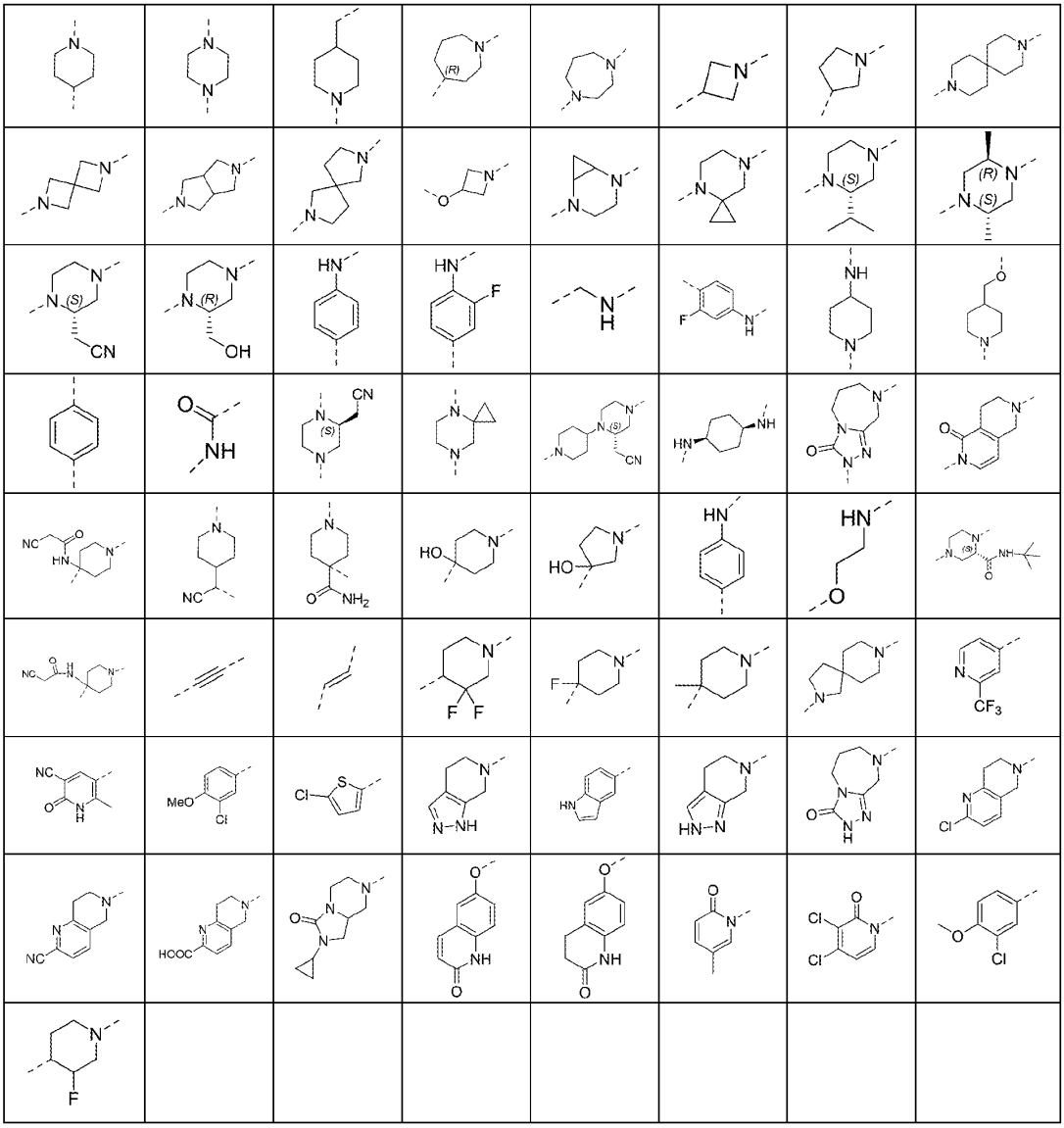
杂芳基是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

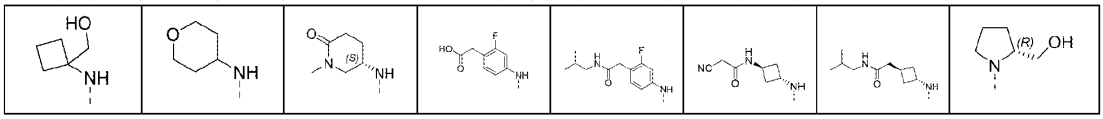
$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被选自OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基；

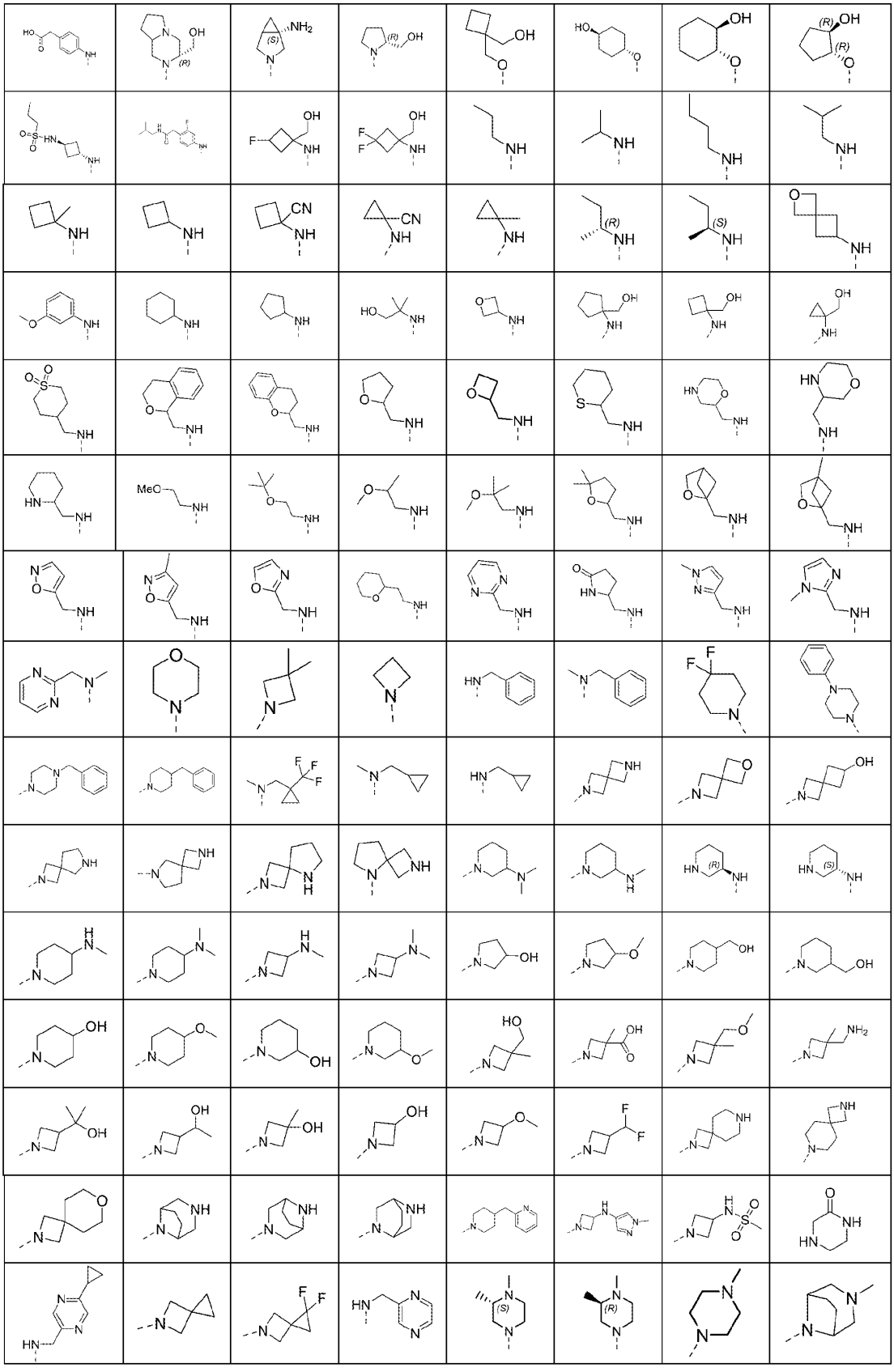
$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}亚烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-N(CH_3)$_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{1.1}$和$COOR^{1.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代。

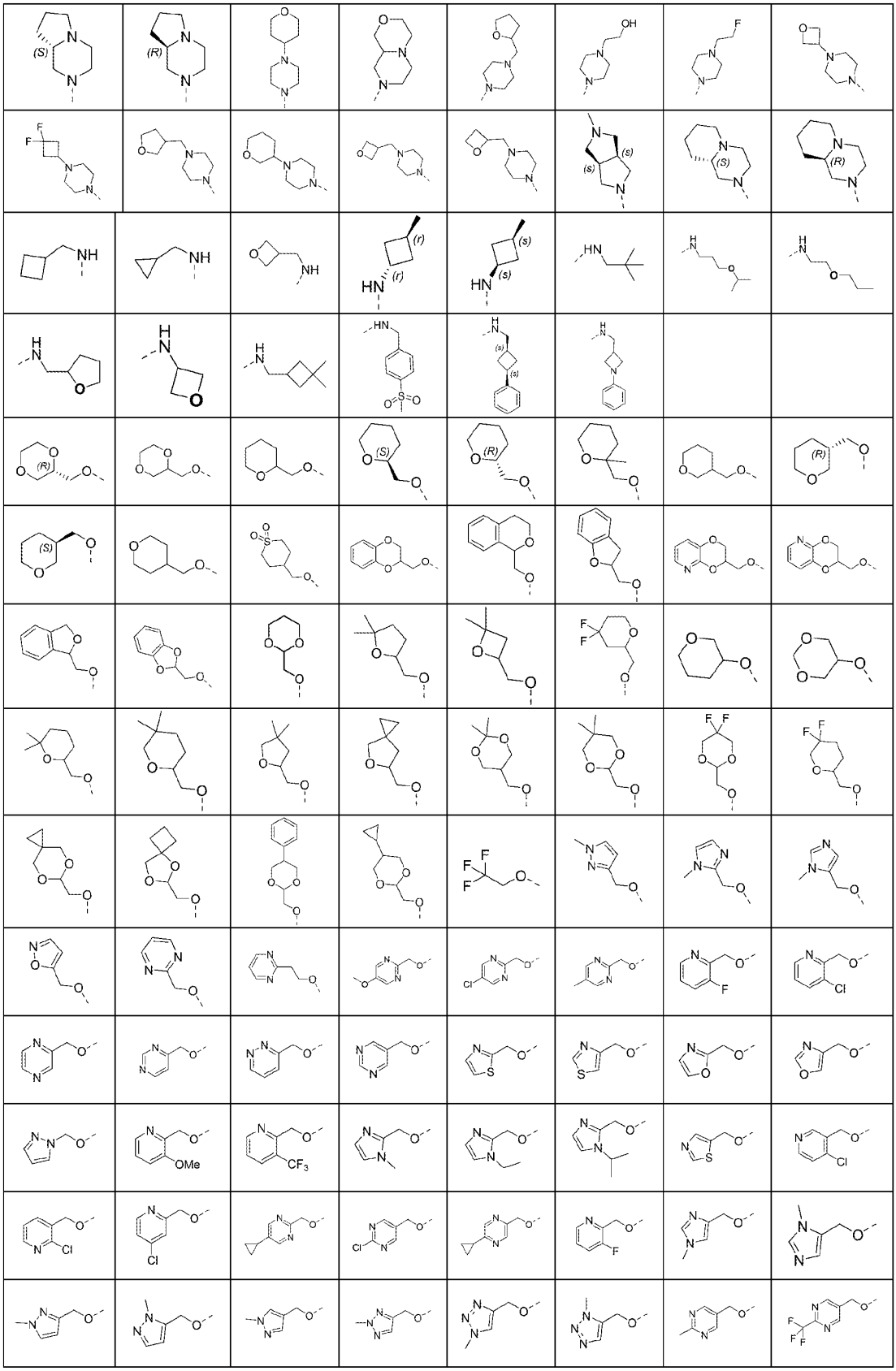
根据本发明的实施方案，A环的实例可以选自下列基团：

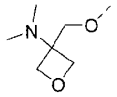
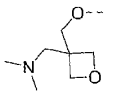
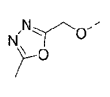
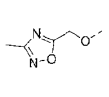
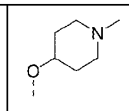
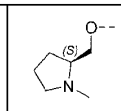
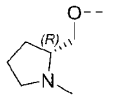
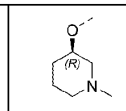
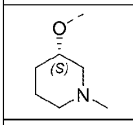
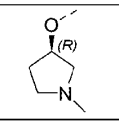
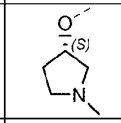
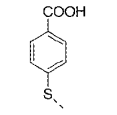
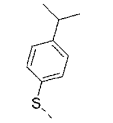
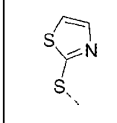
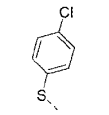
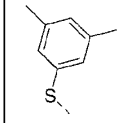
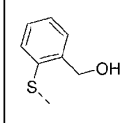
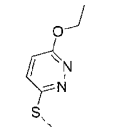
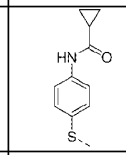
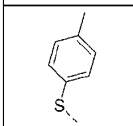
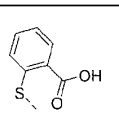
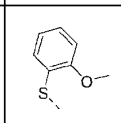
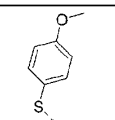
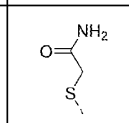
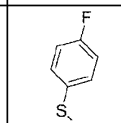
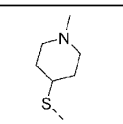
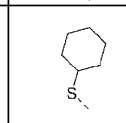
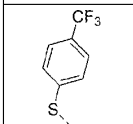
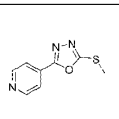
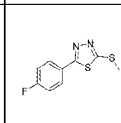
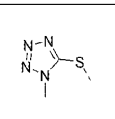
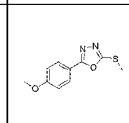
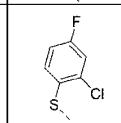
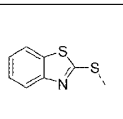
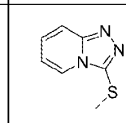
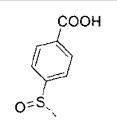
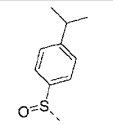
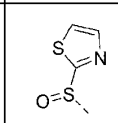
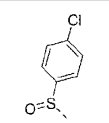
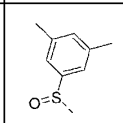


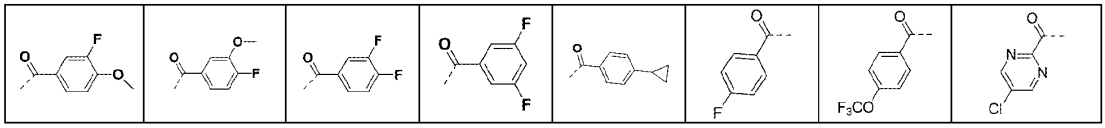
根据本发明的实施方案，-W-$R_2R_{2'}$基团的实例可以选自下列基团：



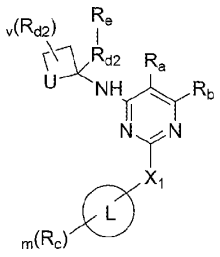






根据本发明的实施方案，式IX化合物具有如下定义：



IX

其中：

X_1代表化学键、C_{1-20}亚烷基、O、S、NR_q、S(=O)、$S(=O)_2$或C(=O)；

U代表-$(CH_2)_t$-、O、S、NR_q、S(=O)、$S(=O)_2$或C(=O)，其中t代表0、1、2或3；

R_q选自H、卤素、OH、CN、NO_2、NH_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_f取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、C_{1-8}-杂烷基并C_{6-20}-芳基-、C_{1-8}-杂烷基-C_{6-20}-芳基-、NH_2、-C(O)R_{41}、-C(O)OR_{42}、-OC(O)R_{43}、-S(O)$_2R_{44}$、-S(O)$_2$OR_{45}、-OS(O)$_2R_{46}$、-P(O)(OR_{47})(OR_{48})；

v代表0、1、2、3、4或5；

L代表化学键、C_{2-20}炔基或Cy；其中，L可以任意位点与X_1或R_c连接；

Cy代表化学键、3-20元杂环基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基，其中所述3-20元杂环基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基可以任选地与4-7元环烷基稠合，条件是当所述杂环基含有N原子时，所述杂环基可以通过其N原子或C原子与式IX中嘧啶环2-位的碳原子键合；

R_a代表H或-X-R_3；

X代表CH_2、O、S、NH、-S(O)-、-S(O)$_2$-或-C(O)-；

R_3代表H、卤素、OH、CN、-CH_2CF_3、-NHR_{d4}、无取代或任选被1、2个或更多个R_{d4}取代的下列基团：C_{1-20}烷基、-C(O)R_{61}、-C(O)OR_{62}、-OC(O)R_{63}、NH_2；

R_b代表H或-Y-R_4；

Y代表CH_2、O、S、NH、-S(O)-、-S(O)$_2$-或-C(O)-；

R_4代表H、卤素、OH、CN、-CH_2CF_3、-NHR_{d4}、无取代或任选被1、2个或更多个R_{d5}取代的下列基团：C_{1-20}烷基、-C(O)R_{61}、-C(O)OR_{62}、-OC(O)R_{63}、NH_2；

条件是R_a、R_b不同时为H；

或者，R_a、R_b与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_{d6}取代的下列基团：C_{5-20}环烯基、3-20元杂环基、5-20元杂芳基、6-20元芳基；

每一个R_{d2}、R_{d4}、R_{d5}、R_{d6}相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、SO、SO_2、无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、-C(O)R_{31}、-CH_2-C(O)R_{31}、-C(O)OR_{32}、-

$CH_2C(O)OR_{32}$、$-C(O)NHR_{32}$、$-CH_2C(O)NHR_{32}$、$-OC(O)R_{33}$、$-S(O)_2R_{34}$、$-S(O)_2OR_{35}$、$-OS(O)_2R_{36}$、$-P(O)(OR_{37})(OR_{38})$；

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_{d2}、R_{d4}、R_{d5}、R_{d6}的取代基时，所述两个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_e相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基-O-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基-N-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基-S-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基-CH_2-C_{6-20}芳基-、C_{4-10}环烷基并C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烷基并C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烯基并C_{6-20}芳基-、C_{4-10}环烷基-C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烷基-C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烯基-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基、C_{4-10}环烷基并5-20元杂芳基-、4-10元杂环烷基并5-20元杂芳基-、4-10元杂环烯基并5-20元杂芳基-、C_{4-10}环烷基-5-20元杂芳基-、4-10元杂环烷基-5-20元杂芳基-、4-10元杂环烯基-5-20元杂芳基-、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、$-C(O)R_{31}$、$-C(O)OR_{32}$、$-OC(O)R_{33}$、$-S(O)_2R_{34}$、$-S(O)_2OR_{35}$、$-OS(O)_2R_{36}$、$-P(O)(OR_{37})(OR_{38})$；

例如，所述4-10元杂环烷基或4-10元杂环烯基可以为：1-甲基吡咯烷基，1-乙基吡咯烷基，1-环丙基吡咯烷基，1-环丙基甲基吡咯烷基，5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3（2H）-酮基，1-甲基氮杂环丁烷基，1-甲基哌啶基；

m选自1~10的整数；

每一个R_e相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、NH_2、氧代（=O）、硫代（=S）、O-$CONH_2$、O-$CONHR_f$、无取代或任选被1、2个或更多个R_f取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、C_{1-8}-杂烷基并C_{6-20}-芳基-、C_{1-8}-杂烷基-C_{6-20}-芳基-、NH_2、$-C(O)R_{41}$、$-C(O)OR_{42}$、$-OC(O)R_{43}$、$-S(O)_2R_{44}$、$-S(O)_2OR_{45}$、$-OS(O)_2R_{46}$、$-P(O)(OR_{47})(OR_{48})$；

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_e的取代基时，所述两个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_f取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_f相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_g取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、$-C(O)R_{51}$、$-C(O)OR_{52}$、$-OC(O)R_{53}$、$-S(O)_2R_{54}$、$-S(O)_2OR_{55}$、$-OS(O)_2R_{56}$、$-P(O)(OR_{57})(OR_{58})$；

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_f的取代基时，所述两个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_g取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_g相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、NH_2；

每一个R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56}、R_{57}、R_{58}相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、NH_2；

所述 3-20 元杂环基表示饱和的或不饱和的非芳族的环或环系，例如 4-、5-、6-或 7-元的单环、7-、8-、9-、10-、11-或 12-元的二环（如稠环、桥环、螺环）或者 10-、11-、12-、13-、14-或 15-元的三环环系，并且含有至少一个，例如 1、2、3、4、5 个或更多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其中 N 和 S 还可以任选被氧化成各种氧化状态，以形成氮氧化物、-S(O)-或-$S(O)_2$-的状态；

所述 C_{6-20} 芳基表示具有 6~20 个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环烃环，其可以是单芳族环或稠合在一起的多芳族环；

所述5-20元杂芳基表示一价单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环芳族环系，所述芳族环系具有5~20个环原子且包含1、2、3、4、5个或更多个独立选自N、O和S的杂原子。

根据本公开的实施方案，L 表示炔基；一种单-或多环 C_{6-20}-芳基或一种单-或多环 C_{6-20}-芳基并 4-7 元环烷基，其可在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个独立的被氟、氯、溴、羟基、CN、NH_2 的基团取代，或被 1 个、2 个或更多个取代选自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH{=}CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH{=}CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)、3-10 元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-10 元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基、C_{1-3}-烷基-CN、C_{1-3}-烷基-OH、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-NH_2、C_{1-3}-烷基-$NHR^{1.1}$、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、3-10 元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3 和 SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$ 的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和 $NR^{1.2}R^{1.3}$ 中的取代基取代，或者，

L 表示选自杂环或杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2 和 CH_2F 的基团取代，或被 1 个、2 个或更多个取代选自 $OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-CN、C_{1-3}-烷基-OH、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-NH_2、C_{1-3}-烷基-$NHR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, $SO\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, $SO_2\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH{=}CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH{=}CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, 单-或双环 C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6} 烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-10 元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-10 元杂环、5-20 元杂芳基 C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$ 和 $NR^{1.2}R^{1.3}$ 的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被选自 OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和 $NR^{1.2}R^{1.3}$ 中的 1 个、2 个或更多个取代基取代；

杂环代表包含 1、2、3 或 4 个独立选自 N、S 或 O 的杂原子的 3-11 元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳基是包括 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子的 5-10 元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；在一些实施方案中, L 选自 5 元单环杂芳基、5 元杂芳基并苯环、5 元杂芳基并 5-10 元杂芳基、5 元杂芳基并 4-7 元环烷基、5 元杂芳基并 4-7 元杂环烷基、6 元杂芳基并苯环、6 元杂芳基并 5-10 元杂芳基、6 元杂芳基并 6 元杂芳基、6 元杂芳基并 4-7 元环烷基、6 元杂芳基并 4-7 元杂环烷基；

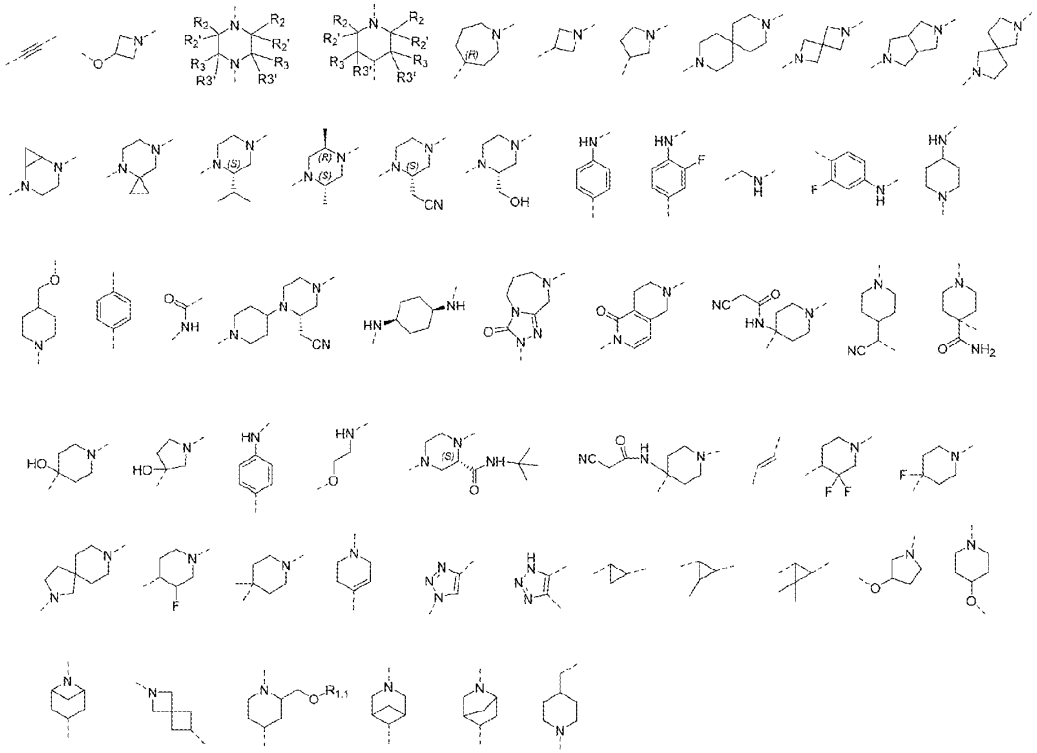
环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$ 是 H 或是选自 C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、C_{3-11}-单-或双杂环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-10 元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环 C_{6-20}-芳基、5-20 元杂芳基和杂环，其可任选地被选自 OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和 C_{6-20}-芳基；

$R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 彼此独立地表示 H 或选自 C_{1-6}-烷基、单-或双环 C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6} 亚烷基、单或双环 C_{6-20}-芳基、3-10 元杂环、杂芳环、$CO\text{-}NH_2$、CO-NH-

CH_3、-CO-N(CH_3)$_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{1.1}$和 $COOR^{1.1}$的基团，其可任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和 $COOR^{1.1}$的取代基取代。

根据本公开的实施方案，L的实例可以选自下列基团：



根据本公开的实施方案，每一个 R_{d2}相同或不同，彼此独立地表示氢，卤素， 氰基，羟基，CF_3, C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基、CHF_2、CH_2F、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3、SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$，C_{1-3}-烷基-CN、C_{1-3}-烷基-OH、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、 C_{1-3}-烷基-NH_2 或 C_{1-3}-烷基-$NHR^{1.1}$ 的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、$OR^{1.1}$、氧代、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和 $NR^{1.2}R^{1.3}$ 中的取代基所取代；

根据本公开的实施方案，R_e可以选自 OH；

每一个 R_{d6}相同或不同，彼此独立地表示 H、F、Me、C_{1-3}-烷基-CN、C_{1-3}-烷基-OH、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、 C_{1-3}-烷基-NH_2、C_{1-3}-烷基-$NHR^{1.1}$，C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、一种单-或多环 C_{6-20}-芳基或一种单-或多环 C_{6-20}-芳基并 4-7 元环烷基、一种单-或多环 C6-20-杂芳基并 4-7 元环烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和 C_{5-10}-杂环、-NR’R’’、氟、C_{1-6}-氟烷基和 C_{1-6}-氟烷氧基，其中 R’和 R’’独立地选自 H 和 C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和 O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代；或者，

每一个 R_{d6}相同或不同，彼此独立地表示 H、F、Me、C_{1-3}-烷基-CN、C_{1-3}-烷基-OH、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、 C_{1-3}-烷基-NH_2、C_{1-3}-烷基-$NHR^{1.1}$，C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-10}-芳基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和 C_{5-10}-杂环、-NR’R’’、氟、C_{1-6}-氟烷基和 C_{1-6}-氟烷氧基，其中 R’和 R’’独立地选自 H 和 C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和 O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代。

或者，两个和 R_{d6}与其连接的原子一起形成 3-11 元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的环烷基，或包含 1、2、3 或 4 个独立选自 N、S 或 O 的杂原子的 3-11 元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，所述杂环无取代或任选地在邻位、对位或间位，被 1 个、2 个或更多个选自下列的取代基取代：卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2、CH_2F、$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基 -$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=$CHCOOR^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$,

$CH_2CH_2CO\text{-}NR^{2.1}$, $CH{=}CHCO\text{-}NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, $C_{1\text{-}6}$-烷基醇、单-或双环 $C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}20}$-芳基、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}20}$-芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20 元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$ 烷基、$C_{1\text{-}3}$-烷基-(单环或多环- $C_{6\text{-}20}$-芳基)，3-10 元杂环基- $C_{6\text{-}20}$-芳基、3-10 元杂环、5-20 元杂芳基 $C_{1\text{-}3}$-烷基-$OR^{2.1}$、$NR^{2.2}R^{2.3}$、$C_{6\text{-}20}$-芳基和 $NR^{2.2}R^{2.3}$；

$R^{2.1}$ 是 H 或是选自 $C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{1\text{-}6}$-烷基醇、$C_{1\text{-}3}$-卤代烷基、单-或双环、-$C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}20}$-芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20 元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、3-10 元杂环-$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{3\text{-}10}$-环烷基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、单或双环 $C_{6\text{-}20}$-芳基、5-20 元杂芳基和杂环，其可任选地被选自 OH、O-($C_{1\text{-}3}$-烷基）、卤素、$C_{1\text{-}10}$-烷基和 $C_{6\text{-}20}$-芳基的取代基取代；

$R^{2.2}$ 和 $R^{2.3}$ 彼此独立地表示 H 或选自 $C_{1\text{-}6}$-烷基、单-或双环 $C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}20}$-芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20 元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$ 亚烷基、单或双环 $C_{6\text{-}20}$-芳基、3-10 元杂环、杂芳环、$CO\text{-}NH_2$、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-($C_{1\text{-}3}$-烷基)、CO-$R^{2.1}$ 和 $COOR^{2.1}$ 的基团，其可任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、卤素、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}20}$-芳基和 $COOR^{2.1}$ 的取代基取代。

每一个 R_c 相同或不同，彼此独立地表示氢, 一种单-或多环 $C_{6\text{-}20}$-芳基或一种单-或多环 $C_{6\text{-}20}$-芳基并 4-7 元环烷基，例如 $C_{4\text{-}10}$ 环烷基并 $C_{6\text{-}20}$ 芳基-、4-10 元杂环烷基并 $C_{6\text{-}20}$ 芳基-、4-10 元杂环烯基并 $C_{6\text{-}20}$ 芳基-、$C_{4\text{-}10}$ 环烷基-$C_{6\text{-}20}$ 芳基-、4-10 元杂环烷基-$C_{6\text{-}20}$ 芳基-、4-10 元杂环烯基-$C_{6\text{-}20}$ 芳基-、5-20 元杂芳基、$C_{4\text{-}10}$ 环烷基并 5-20 元杂芳基-、4-10 元杂环烷基并 5-20 元杂芳基-、4-10 元杂环烯基并 5-20 元杂芳基-、$C_{4\text{-}10}$ 环烷基-5-20 元杂芳基-、4-10 元杂环烷基-5-20 元杂芳基-、4-10 元杂环烯基-5-20 元杂芳基-，或者选自 5-20 元杂芳基-O-$C_{6\text{-}20}$ 芳基-、5-20 元杂芳基-N-$C_{6\text{-}20}$ 芳基-、5-20 元杂芳基-S-$C_{6\text{-}20}$ 芳基-、5-20 元杂芳基-CH_2-$C_{6\text{-}20}$ 芳基-，上述基团可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2 的取代基所取代，或被 1 个、2 个或更多个选自 $OR^{4.1}$, $COOR^{4.1}$ $CH_2COOR^{4.1}$, $CH_2CH_2COOR^{4.1}$, $CH{=}CHCOOR^{4.1}$, CO-$NR^{4.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{4.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{4.1}$, $CH{=}CHCO\text{-}NR^{4.1}$, $NR^{4.2}R^{4.3}$, $CH_2\text{-}NR^{4.2}R^{4.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{4.2}R^{4.3}$, $C_{1\text{-}3}$-烷基-CN、$C_{1\text{-}3}$-烷基-OH、$C_{1\text{-}3}$-烷基-$OR^{4.1}$、$C_{1\text{-}3}$-烷基-NH_2、$C_{1\text{-}3}$-烷基-$NHR^{4.1}$，$C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{1\text{-}3}$-烷基-(单环或多环 $C_{6\text{-}20}$-芳基)，3-10 元杂环基- $C_{6\text{-}20}$-芳基、3-10 元杂环、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{1\text{-}3}$-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、$C_{6\text{-}20}$-芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、3-10 元杂环-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20 元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}20}$-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3 和 SO_2-$NR^{4.2}R^{4.3}$ 的取代基取代；

或者，每一个 R_c 相同或不同，彼此独立地表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2 和 CH_2F 的基团取代，或被 1 个、2 个或更多个选自 $OR^{4.1}$、$C_{1\text{-}3}$-烷基-$OR^{4.1}$、$SR^{4.1}$、$C_{1\text{-}3}$-烷基-$SR^{4.1}$, SO-$R^{4.1}$, $C_{1\text{-}3}$-烷基-$SOR^{4.1}$, SO_2-$R^{4.1}$, $C_{1\text{-}3}$-烷基-$SO_2R^{4.1}$, $COOR^{4.1}$, $CH_2COOR^{4.1}$, $CH_2CH_2COOR^{4.1}$, $CH{=}CHCOOR^{4.1}$, CO-$NR^{4.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{4.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{4.1}$, $CH{=}CHCO\text{-}NR^{4.1}$, $COR^{4.1}$, $CH_2COR^{4.1}$, $C_{1\text{-}6}$-烷基醇、单-或双环 $C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}20}$-芳基、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}20}$-芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20 元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$ 烷基、$C_{1\text{-}3}$-烷基-(单环或多环- $C_{6\text{-}20}$-芳基)，3-10 元杂环基- $C_{6\text{-}20}$-芳基、3-10 元杂环、5-20 元杂芳基 $C_{1\text{-}3}$-烷基-$OR^{4.1}$ 和 $NR^{4.2}R^{4.3}$ 的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被 OH、$OR^{4.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基和 $NR^{4.2}R^{4.3}$ 中的 1 个、2 个或更多个取代基取代；

杂环代表包含 1、2、3 或 4 个独立选自 N、S 或 O 的杂原子的 3-11 元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子的 5-10 元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；在一些实施方案中 R_4 选自 5 元单环杂芳基、5 元杂芳基并苯环、5 元杂芳基并 5-10 元杂芳基、5 元杂芳基并 4-7 元环烷基、5 元杂芳基并 4-7 元杂环烷基、6 元杂芳基并苯环、6 元杂芳基并 5-10 元杂芳基、6 元杂芳基并 6 元杂芳基、6 元杂芳基并 47 元环烷基、6 元杂芳基并 4-7 元杂环烷基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{4.1}$ 是 H 或是选自 $C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{1\text{-}6}$-烷基醇、$C_{1\text{-}3}$-卤代烷基、单-或双环、-$C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}20}$-芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20 元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、3-10 元杂环-$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{3\text{-}10}$-环烷基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、单或双环 $C_{6\text{-}20}$-芳基、5-20 元杂芳基和杂环，其可任选地被 OH、O-($C_{1\text{-}3}$-烷基）、卤素、$C_{1\text{-}10}$-烷基和 $C_{5\text{-}10}$ 芳基取代基所取代；

$R^{4.2}$和$R^{4.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-10元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-N(CH_3)$_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{4.1}$和$COOR^{4.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{4.1}$的取代基取代。

例如，所述4-10元杂环基或4-10元杂环烯基可以为：1-甲基吡咯烷基，1-乙基吡咯烷基，1-环丙基吡咯烷基，1-环丙基甲基吡咯烷基，5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3（2H）-酮基，1-甲基氮杂环丁烷基，1-甲基哌啶基。

或者，根据本公开的式H或式G所示的化合物（例如式I至IX所示的化合物中的一种）、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物，当存在时，R_1表示氢，一种单-或多环C_{6-20}芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NHOH、-C_{1-3}-CO-NHOH、-CO-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NH-CO-N $R^{1.2}R^{1.3}$、-$NR^{1.1}$CN、-CHO、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$，$COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$，$CH_2CH_2COOR^{1.1}$，CH=CHCOO$R^{1.1}$，CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$，CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$，CH=CHCO-$NR^{1.1}$，$NR^{1.2}R^{1.3}$，CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$，CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$，C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、CN、C_{1-3}-烷基-CN、-SH、-NH_2、-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NHOH、-C_{1-3}-烷基-CO-NHOH、-CO-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NH-CO-$NR^{1.2}R^{1.3}$、-$NR^{1.1}$CN、-CHO、C_{2-6}-烯基、-O-C_{3-8}-环烷基、$COOR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$COOR^{1.1}$、$CONHR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$CONHR^{1.1}$、-$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代；其中，$R^{1.1}$、$R^{1.2}$、$R^{1.3}$具有本文上下文所述的定义。

或者，根据本公开的式H或式G所示的化合物（例如式I至IX所示的化合物中的一种）、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物，当存在时，R_1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、CN、NH_2、-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NHOH、-C_{1-3}-烷基-CO-NHOH、-CO-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NH-CO-$NR^{1.2}R^{1.3}$、-$NR^{1.1}$CN、-CHO、硝基、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$，SO-$R^{1.1}$，C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$，SO_2-$R^{1.1}$，C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$，$COOR^{1.1}$，$CH_2COOR^{1.1}$，$CH_2CH_2COOR^{1.1}$，CH=CHCOO$R^{1.1}$，CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$，CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$，CH=CHCO-$NR^{1.1}$，$COR^{1.1}$，$CH_2COR^{1.1}$，C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、CN、C_{1-3}-烷基-CN、-SH、-NH_2、-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NHOH、-C_{1-3}-烷基-CO-NHOH、-CO-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NH-CO-$NR^{1.2}R^{1.3}$、-$NR^{1.1}$CN、-CHO、C_{2-6}-烯基、-O-C_{3-8}-环烷基、$COOR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$COOR^{1.1}$、$CONHR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$CONHR^{1.1}$、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；其中，$R^{1.1}$、$R^{1.2}$、$R^{1.3}$具有本文上下文所述的定义。

或者，根据本公开的式H或式G所示的化合物（例如式I至IX所示的化合物中的一种）、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物，当存在时，R_2表示氢，一种单-或多环C_{6-20}芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$，$COOR^{2.1}$，$CH_2COOR^{2.1}$，$C(CH_3)_2COOR^{2.1}$，$CF_2COOR^{2.1}$，$CHFCOOR^{2.1}$，$CH_2CH_2COOR^{2.1}$，CH=CHCOO$R^{2.1}$，CO-$NR^{2.1}$，CH_2CO-$NR^{2.1}$，CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$，CH=CHCO-$NR^{2.1}$，$NR^{2.2}R^{2.3}$，CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$，CH_2CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$，C_{3-10}-环烷基、$COOR^{2.1}$-C_{3-8}-环烷基、CO-$NR^{2.1}$-C_{3-8}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$、SO_2-CH_3、SO_2-

CH_2CH_3和SO_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、CN、C_{1-3}-烷基-CN、-SH、-NH_2、-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NHOH、-C_{1-3}-烷基-CO-NHOH、-CO-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NH-CO-$NR^{1.2}R^{1.3}$、-$NR^{1.1}$CN、-CHO、C_{2-6}-烯基、-O-C_{3-8}-环烷基、$COOR^{1.1}$、C_{1-3}-$COOR^{1.1}$、$CONHR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$CONHR^{1.1}$、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的取代基所取代，$CCOOR^{2.1}$；其中，$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、$R^{2.3}$具有本文上下文所述的定义。

或者，根据本公开的式H或式G所示的化合物（例如式I至IX所示的化合物中的一种）、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物，当存在时，R_2表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、CN、NH_2、-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NHOH、-C_{1-3}-烷基-CO-NHOH、-CO-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NH-CO-$NR^{1.2}R^{1.3}$、-$NR^{1.1}$CN、-CHO、硝基、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$-C_{3-8}-环烷基、CO-$NR^{2.1}$-C_{3-8}-环烷基、$CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CH$COOR^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$和$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；其中，$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、$R^{2.3}$具有本文上下文所述的定义。

或者，根据本公开的式H或式G所示的化合物（例如式I至IX所示的化合物中的一种）、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物，当存在时，R_2和$R_{2'}$与其连接的原子一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，所述杂环无取代或任选地在邻位、对位或间位，被1个、2个或更多个选自下列的取代基取代：卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2、CH_2F、$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-烷基-COOH、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-烷基-$CONR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-磷酸、C_{1-3}-烷基-O-C(O)-$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-O-C(O)-$NR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-O-C(=O)-C_{1-3}-烷基-(O-C_{1-3}-烷基)v、C_{1-3}-烷基-O-C(=O)-C_{1-6}-烷基-$COOR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-N-C(=O)-C_{1-6}-烷基-$COOR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-N-C(=O)-O-C_{1-6}-烷基-$COOR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-N-C(=O)-N-C_{1-6}-烷基-$COOR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CH$COOR^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$, CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$NR^{2.2}R^{2.3}$、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$；所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、CN、C_{1-3}-烷基-CN、C_{1-3}-烷基-NH_2、-SH、-NH_2、-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NHOH、-C_{1-3}-烷基-CO-NHOH、-CO-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NH-CO-$NR^{1.2}R^{1.3}$、-$NR^{1.1}$CN、-CHO、C_{2-6}-烯基、-O-C_{3-8}-环烷基、$COOR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$COOR^{1.1}$、$CONHR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$CONHR^{1.1}$、-$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代，其中，$R^{2.1}$、$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、v具有本文上下文所述的定义。

或者，根据本公开的式H或式G所示的化合物（例如式I至IX所示的化合物中的一种）、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物，当存在时，每一个R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56}、R_{57}、R_{58}相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、NH_2；上述每个基团又可任选地被OH、CN、C_{1-3}-烷基-CN、-SH、-NH_2、-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NHOH、-C_{1-3}-烷基-CO-NHOH、-CO-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NH-CO-$NR^{1.2}R^{1.3}$、-$NR^{1.1}$CN、-CHO、C_{2-6}-烯基、-O-C_{3-8}-环烷基、$COOR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$COOR^{1.1}$、$CONHR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$CONHR^{1.1}$、$OR^{2.1}$、氧代、卤

素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和 $NR^{1.2}R^{2.3}$ 中的 1 个、2 个或更多个取代基取代；其中，$R^{1.1}$、$R^{1.2}$、$R^{2.1}$、$R^{2.3}$ 具有本文上下文所述的定义。

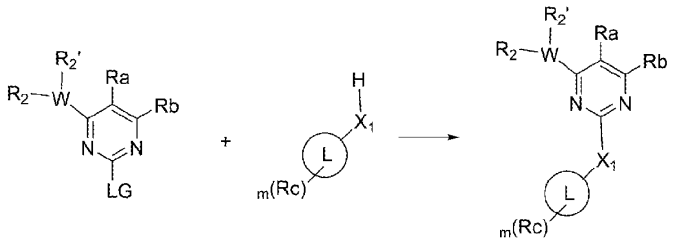
或者，根据本公开的式 H 或式 G 所示的化合物（例如式 I 至 IX 所示的化合物中的一种）、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物，当存在时，每一个 R_c 相同或不同，彼此独立地选自 H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被 1、2 个或更多个 R_e 取代的下列基团：C_{1-20} 烷基、C_{2-20} 烯基、C_{2-20} 炔基、C_{3-20} 环烷基、C_{3-20} 环烯基、C_{3-20} 环炔基、C_{6-20} 芳基、C_{1-6} 烷基-C_{4-10} 杂环烷基、C_{1-6} 烷基-C_{4-10} 杂环烯基、C_{1-6} 烷基-C_{6-20} 芳基、C_{1-6} 烷基-C_{5-20} 杂芳基、5-20 元杂芳基-O-C_{6-20} 芳基-、5-20 元杂芳基-N-C_{6-20} 芳基-、5-20 元杂芳基-S-C_{6-20} 芳基-、5-20 元杂芳基-CH_2-C_{6-20} 芳基-、C_{4-10} 环烷基并 C_{6-20} 芳基-、4-10 元杂环烷基并 C_{6-20} 芳基-、4-10 元杂环烯基并 C_{6-20} 芳基-、C_{4-10} 环烷基-C_{6-20} 芳基-、4-10 元杂环烷基-C_{6-20} 芳基-、4-10 元杂环烯基-C_{6-20} 芳基-、5-20 元杂芳基、C_{4-10} 环烷基并 5-20 元杂芳基-、4-10 元杂环烷基并 5-20 元杂芳基-、4-10 元杂环烯基并 5-20 元杂芳基-、C_{4-10} 环烷基-5-20 元杂芳基-、4-10 元杂环烷基-5-20 元杂芳基-、4-10 元杂环烯基-5-20 元杂芳基-、3-20 元杂环基、C_{1-20} 烷基氧基、C_{2-20} 烯基氧基、C_{2-20} 炔基氧基、C_{3-20} 环烷基氧基、C_{3-20} 环烯基氧基、C_{3-20} 环炔基氧基、C_{6-20} 芳基氧基、5-20 元杂芳基氧基、3-20 元杂环基氧基、C_{1-20} 烷基硫基、C_{2-20} 烯基硫基、C_{2-20} 炔基硫基、C_{3-20} 环烷基硫基、C_{3-20} 环烯基硫基、C_{3-20} 环炔基硫基、C_{6-20} 芳基硫基、5-20 元杂芳基硫基、3-20 元杂环基硫基、NH_2、-C(O)R_{31}、-C(O)OR_{32}、-OC(O)R_{33}、-S(O)$_2R_{34}$、-S(O)$_2$OR_{35}、-OS(O)$_2R_{36}$、-P(O)(OR_{37})(OR_{38})；其中，R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38} 具有本文上下文所述的定义。

除非另有定义，否则本公开上下文的式I至IX任一项所述的化合物中，当一些取代基被定义为两个相连接的基团时（如“基团1-基团2”的形式，其中基团1和基团2相同或不同），所述取代基在式I至IX任一项所述的化合物中形成键合的位置没有特别限定，例如可以是基团1与式I至IX任一项所述的化合物中的连接位置键合，或者也可以是基团2与式I至IX任一项所述的化合物中的连接位置键合，只要上述键合符合价键理论即可。并且，所述两个相连的基团（如基团1和基团2）之间的连接位置没有特别限定，只要上述连接符合价键理论即可。

为示例性说明的目的，对于例如 C_{6-20-}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6} 烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20-}芳基)，3-20 元杂环基-C_{6-20-}芳基、5-20 元杂芳基 C_{1-3}-烷基-O$R^{1.1}$、3-20 元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基等基团，其可以表示 C_{6-20-}芳基-C_{1-6}-烷基-、5-20 元杂芳基-C_{1-6} 烷基-、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20-}芳基)-，3-20 元杂环基-C_{6-20-}芳基-、5-20 元杂芳基 C_{1-3}-烷基-O$R^{1.1}$-、3-20 元杂环-C_{1-6}-烷基-、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基-，也可以表示-C_{6-20-}芳基-C_{1-6}-烷基、-5-20 元杂芳基-C_{1-6} 烷基、-C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20-}芳基)，-3-20 元杂环基-C_{6-20-}芳基、-5-20 元杂芳基 C_{1-3}-烷基-O$R^{1.1}$、-3-20 元杂环-C_{1-6}-烷基、-C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基。

应当理解，当对于上述“基团 1-基团 2”的形式，如果在基团 1 左侧或基团 2 右侧增加了化学键“-”，则意指其在式 I 至 IX 任一项所述的化合物中的连接位置已被确定，并且其在式 I 至 IX 任一项所述的化合物中形成键合的位置为添加了化学键的相应基团。

本公开还提供式 H 所示的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药的制备方法，其中所述制备方法包括将式 A1 化合物与式 B1 化合物反应，得到式 G 化合物：

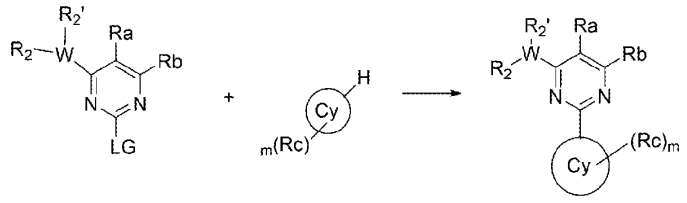


A1 B1 H

其中，LG为离去基团，例如为Cl、Br或I；

X_1、L、W、R_a、R_b、R_c、R_2、$R_{2'}$、m彼此独立地具有上文所述的定义。

本公开还提供式G所示的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药的制备方法，其中所述制备方法包括将式A化合物与式B化合物反应，得到式G化合物：



A2 B2 G

以及任选地，将式G化合物衍生为其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药；

其中，LG为离去基团，例如为Cl、Br或I；

Cy、W、R_a、R_b、R_c、R_2、$R_{2'}$、m彼此独立地具有上文所述的定义。

根据本公开的实施方案，如果需要，所述反应可以在式A1化合物、A2化合物、B1化合物或B2化合物上设置保护基团的情况下进行。例如，所述保护基团可以选自氨基保护基、羟基保护基等。适宜的保护基团可以选自C_{1-40}烷基、C_{6-20}芳基C_{1-40}烷基-，例如叔丁基、异丙基、苄基、叔丁氧基羰基（Boc）、2-联苯基-2-丙氧羰基、苄氧基羰基、芴甲氧羰基（Fmoc）、三氟乙酰基。

根据本公开的实施方案，所述制备方法可以在溶剂如有机溶剂的存在下进行。例如，所述的有机溶剂可以选自下列的至少一种：醇类，如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇；醚类，如乙基丙基醚、正丁基醚、苯甲醚、苯乙醚、环已基甲基醚、二甲基醚、二乙基醚、二甲基乙二醇、联苯醚、二丙基醚、二异丙基醚、二正丁基醚、二异丁基醚、二异戊基醚、乙二醇二甲基醚、异丙基乙基醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二氧六环、二氯二乙基醚、以及环氧乙烷和/或环氧丙烷的聚醚；脂肪族、环脂肪族或芳香族烃类，如戊烷、已烷、庚烷、辛烷、壬烷，以及可能被氟和氯原子取代的类，如亚甲基氯化物、二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、氟苯、氯苯或二氯苯；环已烷、甲基环已烷、石油醚、辛烷、苯、甲苯、氯苯、溴苯、二甲苯；酯类如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯及碳酸二甲酯、碳酸二丁酯或碳酸乙烯酯。

本公开还提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的式H或式G所示的化合物（例如式I至IX所示的化合物中的任一种）、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物还包括一种或多种药学上可接受的辅料。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物还可以进一步含有一种或多种额外的治疗剂。所述的额外的治疗剂可以选自与本公开化合物具有相同或不同靶点的治疗剂，例如癌症治疗剂。

本公开还提供式H或式G所示的化合物（例如式I至IX所示的化合物中的一种）、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种在制备药物中的用途。

所述药物可以用于预防或治疗疾病。

本发明还提供一种预防或治疗疾病的方法，包括向有需要的患者给予式H或式G所示的化合物（例如式I至IX所示的化合物中的一种）、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种。

根据本发明的实施方案，所述疾病可以是PDE4B介导的疾病，或至少由PDE4介导的疾病。

例如，所述至少由PDE4介导的疾病选自由PDE4介导的疾病，或者选自PDE1、PDE2、PDE3和PDE5中的至少一种（如1、2、3或4种）介导的疾病。

例如，所述药物可以用于预防或治疗由PDE4和选自PDE1、PDE2、PDE3和PDE5中的至少一种（如1、2、3或4种）介导的疾病。

根据本公开的实施方案，所述PDE4选自PDE4A、PDE4B（如PDE4B2）、PDE4C和PDE4D（如PDE4D2）。

根据本公开的实施方案，所述PDE1选自PDE1A、PDE1B和PDE1C。

根据本公开的实施方案，所述PDE2选自PDE2A。

根据本公开的实施方案，所述PDE3选自PDE3A和PDE3B。

根据本公开的实施方案，所述PDE5选自PDE5A。

根据本发明的实施方案，所述疾病包括但不限于呼吸道炎性疾病、炎性肠病、关节炎性疾病、皮肤炎性疾病，眼睛炎性疾病、外周或中枢神经系统的疾病、中枢神经系统的退行性病变、阿尔茨海默症（Alzheimer's Disease，AD）非酒精性脂肪性肝炎（Non-alcoholic Steatohepatitis，NASH）、特发性肺纤维化（Idiopathic Pulmonary Fibrosis，IPF）或与之相关的肺动脉高压（Pulmonary Hypertension）、慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）或与之相关的肺动脉高压（Pulmonary Hypertension）、肝纤维化（hepatic fibrosis，HF）、肾纤维化（Renal fibrosis）前列腺增生（benign prostatic hyperplasia，BPH）、胃食管反流病（Gastroesophageal Reflux disease）、阻塞性睡眠呼吸暂停（Obstructive Sleep apnea）和冠状动脉疾病（Coronary Artery Disease）或癌症。

根据本发明的实施方案，所述癌症包括但不限于选自下列的一种：胃癌、膀胱癌、血癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、中枢神经系统癌症、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食管癌、胆囊癌、胃肠道癌、外生殖器癌、泌尿生殖道癌、头癌、肾癌、喉癌、肝癌、肺癌、肌肉组织癌症、颈癌、口腔或鼻黏膜癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、脾癌、小肠癌、大肠癌、睾丸癌和/或甲状腺癌。

根据本发明的实施方案，由于本公开的化合物具有特异性的组织分布和/或低hERG抑制作用，因此所述疾病优选选自在应用具有特异性的组织分布和/或低hERG抑制作用的化合物进行预防或治疗时特别有利的那些疾病。

例如，所述疾病的病灶（即发生病变的部分）包括呼吸系统、消化系统、排泄系统和/或生殖系统，例如肝脏、肾脏和/或前列腺。为此目的，所述药物可以是呼吸系统、消化系统、排泄系统和/或生殖系统的靶向药物，例如肝脏靶向药物、肾脏靶向药物和/或前列腺靶向药物。

作为药物时，可按药物组合物的形式给予本公开的化合物。可按药剂领域中熟知的方式制备这些组合物，可通过多种途径给予它们，这取决于是否需要局部或全身治疗和所治疗的区域。可局部（例如，透皮、皮肤、眼和粘膜包括鼻内、阴道和直肠递药）、肺（例如，通过吸入或吹入粉末或气雾剂，包括通过喷雾器；气管内、鼻内）、口服或肠胃外给药。肠胃外给药包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌内注射或输注；或颅内例如鞘内或脑室内给药。可按单次大剂量形式肠胃外给药，或可通过例如连续灌注泵给药。局部给予的药用组合物和制剂可包括透皮贴剂、软膏、洗剂、霜剂、凝胶剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体剂和散剂。常规药物载体、水、粉末或油性基质、增稠剂等可能是必须的或需要的。

在制备本公开的组合物时，通常将活性成分与赋形剂混合，通过赋形剂稀释或装入例如胶囊、小药囊、纸或其它容器形式的这种载体内。当赋形剂用作稀释剂时，它可以是固体、半固体或液体物质，用作溶媒、载体或活性成分的介质。因此，组合物可以是以下形式：片剂、丸剂、散剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂（固体或溶于液体溶媒）；含例如高达10％重量活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射溶液和无菌包装粉末。

适宜的赋形剂的某些实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂还可含有：润滑剂例如滑石粉、硬脂酸镁和矿物油；湿润剂；乳化剂和悬浮剂；防腐剂例如苯甲酸甲酯和苯甲酸羟基丙酯；甜味剂和矫味剂。可通过使用本领域中已知的方法配制本公开组合物，以便在给予患者后提供速释、缓释或延迟释放活性成分的作用。

可按单位剂型配制组合物，每一剂量含约5~1000mg，更通常约100~500mg活性成分。术语“单位剂型”是指物理上分离的适宜作为用于人患者和其它哺乳动物的单一剂量单位，各单位含有与适宜的药物赋形剂混合的经计算可产生所需疗效的预定量的活性物质。

活性化合物的有效剂量的范围可很大，通常按药用有效量给药。但是，可以理解实际给予的化合物的量通常由医师根据相关情况决定，它们包括所治疗的病症、所选择的给药途径、所给予

的实际化合物；患者个体的年龄、重量和反应；患者症状的严重程度等。

对于制备固体组合物例如片剂，将主要的活性成分与药物赋形剂混合，形成含本公开化合物的均匀混合物的固体预制剂组合物。当称这些预制剂组合物为均匀时，是指活性成分通常均匀地分布在整个组合物中，致使该组合物可容易地划分为同等有效的单位剂型例如片 剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预制剂划分为上述类型的含例如约0.1~1000mg本公开活性成分的单位剂型。

可将本公开片剂或丸剂包衣或复合，得到提供长效作用优点的剂型。例如，片剂或丸剂含内剂量和外剂量组分，后者是前者的被膜形式。可通过肠溶层将两种组分隔离，肠溶层用于在胃中阻止崩解，以使内组分完整通过十二指肠或延迟释放。多种物质可用于此类肠溶层或包衣剂，此类物质包括多种高分子酸和高分子酸与此类物质如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素的混合物。

其中可掺入本公开化合物和组合物，用于口服或注射给药的液体形式包括水溶液、适当矫味的糖浆剂、水或油混悬液；和用食用油例如棉子油、芝麻油、椰子油或花生油矫味的乳剂；以及酏剂和类似的药用溶媒。

用于吸入或吹入的组合物包括溶于药学上可接受的水或有机溶剂或其混合物的溶液剂和混悬液、散剂。液体或固体组合物可含有如上所述适宜的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，通过口服或鼻呼吸途径给予组合物，实现局部或全身作用。可通过使用呈惰性的气体，使组合物成雾化。可直接由雾化装置吸入雾化溶液，或雾化装置可与面罩帷或间歇正压呼吸机连接。可通过口服或由按适当方式递送制剂的装置通过鼻给予溶液、混悬液或粉末组合物。

给予患者的化合物或组合物的量不固定，取决于给予的药物、给药的目的例如预防或治疗；患者的状态、给药的方式等。在治疗应用时，可给予已患疾病的患者足够治愈或至少部分抑制疾病及其并发症症状的量的组合物。有效剂量应取决于所治疗的疾病状态和主治临床 医师的判断，该判断取决于例如疾病的严重程度、患者的年龄、体重和一般状况等因素。

给予患者的组合物可以是上述药用组合物形式。可通过常规灭菌 技术或可过滤灭菌，将这些组合物灭菌。可将水溶液包装原样使用，或冻干，给药前，将冻干制剂与无菌水性载体混合。化合物制剂的pH 通常为3~11，更优选5~9，最优选7~8。可以理解，使用某些前述赋形剂、载体或稳定剂会导致形成药物盐。

本公开化合物的治疗剂量可根据例如以下而定：治疗的具体用途、给予化合物的方式、患者的健康和状态，以及签处方医师的判断。本公开化合物在药用组合物中的比例或浓度可不固定，取决于多种因素，它们包括剂量、化学特性（例如疏水性）和给药途径。例如可通过含约0.1~10％w/v该化合物的生理缓冲水溶液提供本公开化合物，用于肠胃外给药。某些典型剂量范围为约1μg/kg~约1g/kg体重/日。在某些实施方案中，剂量范围为约0.01mg/kg~约100mg/kg体重/日。剂量很可能取决于此类变量，如疾病或病症的种类和发展程度、具体患者的一般健康状态、所选择的化合物的相对生物学效力、赋形剂制剂及其给药途径。可通过由体外或动物模型试验系统导出的剂量-反应曲线外推，得到有效剂量。

有益效果

本公开提供了具有作为新颖母核的嘧啶稠环、新颖侧链、新颖连接子及取代基的新化合物。本公开的化合物具有优异的PDE4B抑制活性，甚至是pmol级别的抑制活性。本公开的化合物还具有选择性PDE4B抑制活性，特别是PDE4B/4D的选择性抑制活性。部分化合物还出人意料地具有双靶点或多靶点抑制活性。

本公开的可以用于治疗呼吸道炎性疾病、炎性肠病、关节炎性疾病、皮肤炎性疾病，眼睛炎性疾病以及外周或中枢神经系统的疾病或癌症。并且，本公开的化合物还具有特异性的组织分布和/或低hERG抑制作用，因而具有令人期待的组织靶向药物应用前景，以及改善的组织毒性。

术语定义与说明

除非另有说明，本申请说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义，包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等，可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构，应当被理解为本申请说明书和/或权利要求书记载的范围内。

除非另有说明，本说明书和权利要求书记载的数值范围相当于至少记载了其中每一个具体的

整数数值。例如，数值范围“1-20”相当于记载了数值范围“1-10”中的每一个整数数值即1、2、3、4、5、6、7、8、9、10，以及数值范围“11-40”中的每一个整数数值即11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。此外，当某些数值范围被描述为“数”时，应当理解为记载了该范围的两个端点、该范围内的每一个整数以及该范围内的每一个小数。例如，“0~10的数”应当理解为不仅记载了0、1、2、3、4、5、6、7、8、9和10的每一个整数，还至少记载了其中每一个整数分别与0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9的和。

应当理解，本文在描述1、2个或更多个中，“更多个”应当是指大于2，例如大于等于3的整数，例如3、4、5、6、7、8、9或10。

术语“卤素”表示氟、氯、溴和碘。

术语“C_{1-20}烷基”应理解为表示具有1~20个碳原子的直链或支链饱和一价烃基。例如，“C_{1-10}烷基”表示具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子的直链和支链烷基，“C_{1-6}烷基”表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链和支链烷基。所述烷基是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。

术语“C_{2-20}烯基”应理解为优选表示直连或支链的一价烃基，其包含1个、2个或更多个双键并且具有2~20个碳原子，优选“C_{2-10}烯基”。“C_{2-10}烯基”应理解为优选表示直连或支链的一价烃基，其包含1个、2个或更多个双键并且具有2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子，例如，具有2、3、4、5或6个碳原子（即，C_{2-6}烯基），具有2或3个碳原子(即，C_{2-3}烯基)。应理解，在所述烯基包含多于一个双键的情况下，所述双键可相互分离或者共轭。所述烯基是例如乙烯基、烯丙基、(E)-2-甲基乙烯基、(Z)-2-甲基乙烯基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、(E)-丁-1-烯基、(Z)-丁-1-烯基、戊-4-烯基、(E)-戊-3-烯基、(Z)-戊-3-烯基、(E)-戊-2-烯基、(Z)-戊-2-烯基、(E)-戊-1-烯基、(Z)-戊-1-烯基、己-5-烯基、(E)-己-4-烯基、(Z)-己-4-烯基、(E)-己-3-烯基、(Z)-己-3-烯基、(E)-己-2-烯基、(Z)-己-2-烯基、(E)-己-1-烯基、(Z)-己-1-烯基、异丙烯基、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、(E)-1-甲基丙-1-烯基、(Z)-1-甲基丙-1-烯基、3-甲基丁-3-烯基、2-甲基丁-3-烯基、1-甲基丁-3-烯基、3-甲基丁-2-烯基、(E)-2-甲基丁-2-烯基、(Z)-2-甲基丁-2-烯基、(E)-1-甲基丁-2-烯基、(Z)-1-甲基丁-2-烯基、(E)-3-甲基丁-1-烯基、(Z)-3-甲基丁-1-烯基、(E)-2-甲基丁-1-烯基、(Z)-2-甲基丁-1-烯基、(E)-1-甲基丁-1-烯基、(Z)-1-甲基丁-1-烯基、1,1-二甲基丙-2-烯基、1-乙基丙-1-烯基、1-丙基乙烯基、1-异丙基乙烯基。

术语“C_{2-20}炔基”应理解为表示直连或支链的一价烃基，其包含1个、2个或更多个三键并且具有2~20个碳原子，优选“C_{2-10}炔基”。术语“C_{2-10}炔基”应理解为优选表示直连或支链的一价烃基，其包含1个、2个或更多个三键并且具有2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子，，例如，具有2、3、4、5或6个碳原子（即，“C_{2-6}炔基”），具有2或3个碳原子(“C_{2-3}炔基”)。所述炔基是例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-异丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或3,3-二甲基丁-1-炔基。特别地，所述炔基是乙炔基、丙-1-炔基或丙-2-炔基。

术语“C_{3-20}环烷基”应理解为表示饱和或不饱和（如部分不饱和）的一价单环、二环（如稠环、桥环、螺环）烃环或三环烷烃，其具有3~20个碳原子，优选“C_{3-10}环烷基”。术语“C_{3-10}环烷基”应理解为表示饱和的一价单环、双环（如桥环、螺环）烃环或三环烷烃，其具有3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子。所述C_{3-10}环烷基可以是单环烃基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基，或者是双环烃基如龙脑基、吲哚基、六氢吲哚基、四氢萘基、十氢萘基、二环[2.1.1]己基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基二环[3.1.1]

庚基、2,6,6-三甲基二环 [3.1.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、2,7-二氮杂螺[3,5]壬烷基、2,6-二氮杂螺[3,4]辛烷基，或者是三环烃基如金刚烷基。

本领域技术人员应当理解，术语“C_{3-20}环烷基”不具有芳香性。而且，当上述“C_{3-20}环烷基”为不饱和时，其可以具有1个以上的碳碳双键和/或1个以上的碳碳三键。其中，当“C_{3-20}环烷基”具有碳碳双键时，其又可被称为“C_{3-20}环烯基”；当“C_{3-20}环烷基”具有碳碳三键时，其又可被称为“C_{3-20}环炔基”。

除非另有定义，术语“3-20元杂环基”是指饱和的或不饱和的非芳族的环或环系，例如，其是4-、5-、6-或7-元的单环、7-、8-、9-、10-、11-或12-元的二环（如稠环、桥环、螺环）或者10-、11-、12-、13-、14-或15-元的三环环系，并且含有至少一个，例如1、2、3、4、5个或更多个选自O、S和N的杂原子，其中N和S还可以任选被氧化成各种氧化状态，以形成氮氧化物、-S(O)-或-$S(O)_2$-的状态。优选地，所述杂环基可以选自“3-10元杂环基”。术语“3-10元杂环基”意指饱和的或不饱和的非芳族的环或环系，并且含有至少一个选自O、S和N的杂原子。所述杂环基可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子（如果存在的话）与分子的其余部分连接。所述杂环基可以包括稠合的或桥连的环以及螺环的环。特别地，所述杂环基可以包括但不限于：4元环，如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基；5元环，如四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基；或6元环，如四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基或三噻烷基；或7元环，如二氮杂环庚烷基。任选地，所述杂环基可以是苯并稠合的。所述杂环基可以是双环的，例如但不限于5,5元环，如六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基环，或者5,6元双环，如六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基环。杂环基可以是部分不饱和的，即它可以包含1个、2个或更多个双键，例如但不限于二氢呋喃基、二氢吡喃基、2,5-二氢-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、4,5-二氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基，或者，它可以是苯并稠合的，例如但不限于二氢异喹啉基。所述3-20元杂环基与其它基团相连构成本公开的化合物时，可以为3-20元杂环基上的碳原子与其它基团相连，也可以为3-20元杂环基环上杂环原子与其它基团相连。例如当3-20元杂环基选自哌嗪基时，可以为哌嗪基上的氮原子与其它基团相连。或当3-20元杂环基选自哌啶基时，可以为哌啶基环上的氮原子和其对位上的碳原子与其它基团相连。例如，取代的4-10元杂环基可以选自：1-甲基吡咯烷基，1-乙基吡咯烷基，1-环丙基吡咯烷基，1-环丙基甲基吡咯烷基，5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3（2H）-酮基，1-甲基氮杂环丁烷基，1-甲基哌啶基；

术语“C_{6-20}芳基”应理解为优选表示具有6~20个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环烃环，其可以是单芳族环或稠合在一起的多芳族环，优选“C_{6-14}芳基”。术语“C_{6-14}芳基”应理解为优选表示具有6、7、8、9、10、11、12、13或14个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、双环或三环烃环（“C_{6-14}芳基”），特别是具有6个碳原子的环（“C_6芳基”），例如苯基；或联苯基，或者是具有9个碳原子的环（“C_9芳基”），例如茚满基或茚基，或者是具有10个碳原子的环（“C_{10}芳基”），例如四氢化萘基、二氢萘基或萘基，或者是具有13个碳原子的环（“C_{13}芳基”），例如芴基，或者是具有14个碳原子的环（“C_{14}芳基”），例如蒽基。当所述C_{6-20}芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为邻位、对位或间位取代。

术语“5-20元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环芳族环系：其具有5~20个环原子且包含1-5个独立选自N、O和S的杂原子，例如“5-14元杂芳基”。术语“5-14元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、双环或三环芳族环系：其具有5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个环原子，特别是5或6或9或10个碳原子，且其包含1-5个，优选1-3各独立选自N、O和S的杂原子并且，另外在每一种情况下可为苯并稠合的。“杂芳基”还指其中杂芳族环与1个、2个或更多个芳基、脂环族或杂环基环稠合的基团，其中所述连接的根基或点在杂芳族环上。术语杂芳基非限制性的实例包括例如吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咱基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、1,2,4-噻二唑基、哒嗪基；以及1-、2-、3-、5-、6-、7-或8-吲嗪基、1-、3-、4-、5-、6-或7-异吲哚基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲唑基、2-、4-、5-、6-、7-或8-嘌呤基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或9-喹嗪基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基、1-、4-、5-、6-、7-或8-酞嗪基(phthalazinyl)、2-、3-、4-、5-或6-萘啶基、2-

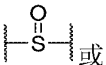
、3-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基、3-、4-、5-、6-、7-或8-噌啉基、2-、4-、6-或7-蝶啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-4aH咔唑基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-咔唑基咔唑基、1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-咔啉基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-菲啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-吖啶基、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-或9-啶基、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-或10-菲咯啉基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或9-吩嗪基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-吩噻嗪基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-吩嗪基、2-、3-、4-、5-、6-或1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-或10-苯并异喹啉基、2-、3-、4-或噻吩并[2,3-b]呋喃基、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或11-7H-吡嗪并[2,3-c]咔唑基、2-、3-、5-、6-或7-2H-呋喃并[3,2-b]-吡喃基、2-、3-、4-、5-、7-或8-5H-吡啶并[2,3-d]-邻-嗪基、1-、3-或5-1H-吡唑并[4,3-d]-噻唑基、2-、4-或5-1H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、3-、5-或8-吡嗪并[2,3-d]哒嗪基、2-、3-、5-或6-咪唑并[2,1-b]噻唑基、1-、3-、6-、7-、8-或9-呋喃并[3,4-c]噌啉基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-、10或11-4H-吡啶并[2,3-c]咔唑基、2-、3-、6-或7-咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基、7-苯并[b]噻吩基、2-、4-、5-、6-或7-苯并唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基、2-、4-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-或9-苯并氧杂基(benzoxapinyl)、2-、4-、5-、6-、7-或8-苯并嗪基、1-、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或11-1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮杂基(benzazapinyl)。典型的稠合杂芳基包括但不限于2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基、2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基、2-、4-、5-、6-或7-苯并唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基和2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基。当所述5-20元杂芳基与其它基团相连构成本公开的化合物时，可以为5-20元杂芳基环上的碳原子与其它基团相连，也可以为5-20元杂芳基环上的杂原子与其它基团相连。当所述5-20元杂芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为杂芳基环上与碳原子相连的氢被取代，或者杂芳基环上与杂原子相连的氢被取代。

术语“螺环”是指两个环共用1个成环原子的环系。

术语“稠环”是指两个环共用2个成环原子的环系。

术语“桥环”是指两个环共用3个以上成环原子的环系。

除非另有说明，杂环基、5-20元杂芳基或亚杂芳基包括其所有可能的异构形式，例如其位置异构体。因此，对于一些说明性的非限制性实例，可以包括在其1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、11-、12-位等（如果存在）中的1、2个或更多个位置上取代或与其他基团键合的形式，包括吡啶-2-基、亚吡啶-2-基、吡啶-3-基、亚吡啶-3-基、吡啶-4-基和亚吡啶-4-基；噻吩基或亚噻吩基包括噻吩-2-基、亚噻吩-2-基、噻吩-3-基和亚噻吩-3-基；吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基。

术语“氧代(=O)”是指取代非氧原子上的氢或孤对电子被氧取代，例如，被氧代后为，被氧代后为或。

除非另有说明，本文中术语的定义同样适用于包含该术语的基团，例如C_{1-6}烷基的定义也适用于C_{1-6}烷基氧基、C_{3-8}环烷基-C_{1-6}烷基-等。

本公开的上下文中，取代基上的“-”、“--”、“---”或“”均旨在标记所述取代基用于连接的化学键；

本领域技术人员可以理解，式I所示化合物可以以各种药学上可接受的盐的形式存在。如果这些化合物具有碱性中心，则其可以形成酸加成盐；如果这些化合物具有酸性中心，则其可以形成碱加成盐；如果这些化合物既包含酸性中心（例如羧基）又包含碱性中心（例如氨基），则其还可以形成内盐。

本公开的化合物可以溶剂合物（如水合物）的形式存在，其中本公开的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂，特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。

本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质(如载体或稀释剂)，并且相对无毒，即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组

合物中包含的任意组分相互作用。

本领域技术人员可以理解，本公开的化合物可以以各种药学上可接受的盐的形式存在。如果这些化合物具有碱性中心，则其可以形成酸加成盐；如果这些化合物具有酸性中心，则其可以形成碱加成盐；如果这些化合物既包含酸性中心(例如羧基)又包含碱性中心(例如氨基)，则其还可以形成内盐。

术语“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。本公开化合物可表现出互变异构现象。互变异构的化合物可以存在两种或多种可相互转化的种类。质子移变互变异构体来自两个原子之间共价键合的氢原子的迁移。互变异构体一般以平衡形式存在，尝试分离单一互变异构体时通常产生一种混合物，其理化性质与化合物的混合物是一致的。平衡的位置取决于分子内的化学特性。例如，在很多脂族醛和酮如乙醛中，酮型占优势；而在酚中，烯醇型占优势。本公开包含化合物的所有互变异构形式。

根据其分子结构，本公开的化合物可以是手性的，因此可能存在各种对映异构体形式。因而这些化合物可以以消旋体形式或光学活性形式存在。本公开的化合物涵盖了各手性碳为R或S构型的异构体或其混合物、消旋体。本公开的化合物或者，间体可以通过本领域技术人员公知的化学或物理方法分离为对映异构体化合物，或者以此形式用于合成。在外消旋的胺的情况中，通过与光学活性的拆分试剂反应，从混合物制得非对映异构体。适当的拆分试剂的示例是光学活性的酸，例如R和S形式的酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸、适当的N-保护的氨基酸(例如N-苯甲酰脯氨酸或N-苯磺酰基脯氨酸)或各种光学活性的樟脑磺酸。借助光学活性的拆分试剂(例如固定在硅胶上的二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸、三乙酸纤维素或其它碳水化合物的衍生物或手性衍生化的异丁烯酸酯聚合物)，也可有利地进行色谱对映体拆分。用于此目的的适当的洗脱剂是含水或含醇的溶剂混合物，例如，己烷/异丙醇/乙腈。可以根据已知的方法，例如通过萃取、过滤或柱层析来分离相应的稳定异构体。

“同位素”是在本发明化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。适合并入本发明化合物中的同位素的实例是氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯，分别例如但不限于^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和$^{36}C1$。本发明的同位素标记化合物通常可通过本域技术人员已知的传统技术或通过与所附实施例中描的那些类似的方法使用适当的同位素标记的试剂代替非同位素标记的剂制。这样的化合物具有各种潜在用途、例如作为测定生物活性中的标样和试剂。在稳定同位素的情况下，这样的化合物具有有利地改变生物、药理学或药代动力学性质的潜力。

术语“前药”是指可以在生理条件下或者通过溶剂解转化为具有生物活性的本公开化合物。本公开的前药通过修饰在该化合物中的功能基团来制备，该修饰可以按常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。前药包括本公开化合物中的一个羟基或者氨基连接到任何基团上所形成的化合物，当本公开化合物的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基。

术语“患者”是指包括哺乳动物在内的任何动物，优选小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物，最优选人。

术语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医师或其它临床医师正在组织、系统、动物、个体或人中寻找的引起生物学或医学反应的活性化合物或药物的量，它包括以下一项或多项：（1）预防疾病：例如在易感染疾病、紊乱或病症但尚未经历或出现疾病病理或症状的个体中预防疾病、紊乱或病症。（2）抑制疾病：例如在正经历或出现疾病、紊乱或病症的病理或症状的个体中抑制疾病、紊乱或病症（即阻止病理和/或症状的进一步发展）。（3）缓解疾病：例如在正经历或出现疾病、紊乱或病症的病理或症状的个体中缓解疾病、紊乱或病症（即逆转病理和/或症状）。

具体实施方式

下文将结合具体实施例对本公开的技术方案做更进一步的详细说明。应当理解，下列实施例仅为示例性地说明和解释本公开，而不应被解释为对本公开保护范围的限制。凡基于本公开上述内容所实现的技术均涵盖在本公开旨在保护的范围内。

除非另有说明，以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品，或者可以通过已知方法制

备。

术语缩写表

DMF：N,N-二甲基甲酰胺
DCM：二氯甲烷
DIEA：N,N-二异丙基乙胺
TEA：三乙胺
PE：石油醚
EA：乙酸乙酯
MeCN：乙腈
Et_2O：乙醚
DMSO：二甲基亚砜
EtOAc：乙酸乙酯
THF：四氢呋喃
TFA：三氟乙酸
MeOH：甲醇
EtOH：乙醇
NaH：氢化钠
MeI：碘甲烷
EtI：碘化乙烷
HFP: 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇
DHP: 3,4-二氢-2H-吡喃
PPTS: 4-甲基苯磺酸吡啶
PPh_3: 三苯基膦
DEAD: 偶氮二甲酸二乙酯
MsCl: 甲基磺酰氯
TMSOTf：三氟甲磺酸三甲基硅酯
m-CPBA: 间氯过氧苯甲酸

分析方法

1. 核磁共振（NMR）光谱由 400 MHz Br英国er AVANCE III 500 仪器记录。以氘代残留溶剂为内标，以 ppm 为单位报告化学位移。峰倍率表示如下：s，单重；d，双重；dd，双重的双重；t，三重；dt，三重的双重；q，四重；m，多重；br s，宽单重。

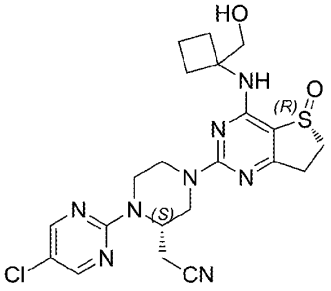
2. 样品的纯度分析在 Waters HPLC/Waters MS 系统上进行。

色谱条件 1：
色谱柱 Waters X-Bridge-C18 50mm*4.6mm*3.5μm
色谱柱温度 40 ℃.
样品温度：室温
检测 UV 214 纳米、UV 254 纳米
流速： 2 mL/min： 2 mL/分钟。
流动相 A：水（0.05%TFA）
流动相 B：MeCN（0.05%TFA）
梯度程序： B 从 5% 到 100% 为 1.6 分钟，100% 保持 1.4 分钟。

色谱条件 2：
色谱柱：Waters X Brdige C18 Waters X Brdige C18: 4.6 mm*50 mm*3.5 μm
色谱柱温度 40 ℃.
样品温度：室温
检测 UV 214 纳米、UV 254 纳米
流速： 2 mL/min： 2 mL/min.

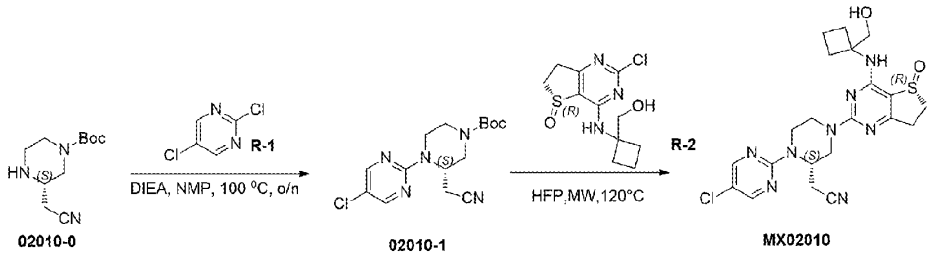
流动相 A：水（0.01mol/L NH4HCO3） B：MeCN
流动相 B：MeCN
梯度程序： B 从 5%到 100%，持续 1.6 分钟，100% 保持 1.4 分钟。
3. 制备型 HPLC 在 Gilson 281 上进行。
流速： 20 mL/分钟： 20 mL/分钟。
色谱柱：X-Select10μm 19 X-Select10μm 19*250mm 色谱柱
波长：254 nM 或 214 nM
溶剂 A 水（10 mM NH4HCO3）和溶剂 B MeCN。

实施例 1：合成实施例



MX02010

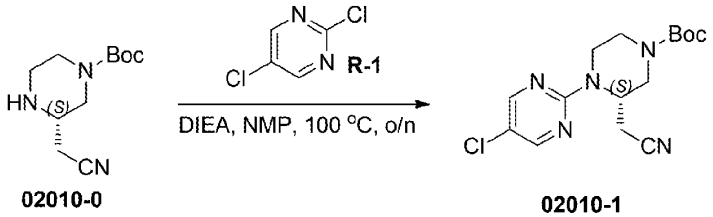
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

(S)-4-(5-氯嘧啶-2-基)-3-(氰甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(02010-1)

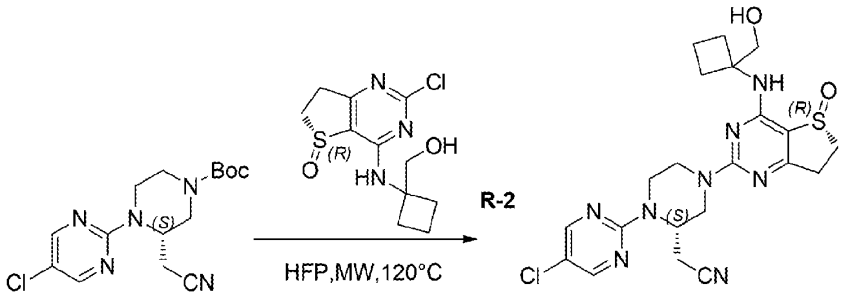


室温下，向 2,5-二氯嘧啶（66 mg，0.671 mmol）和 DIEA（346.4 mg，2.685 mmol）在 NMP（3 mL）的溶液中加入 3-(氰甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯（100 mg，0.671 mmol）。然后将混合物在 100 °C 搅拌过夜，加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/4，硅胶-CS 12 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（46 mg，收率 30.7%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{15}H_{20}ClN_5O_2]$ $[M-56+H]^+$: 282.1; found: 282.2

2.2

2-((S)-1-(5-氯嘧啶-2-基)-4-((R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)哌嗪-2-基)乙腈(MX02010)

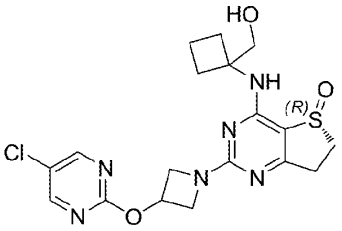


02010-1 MX02010

将(S)-4-(5-氯嘧啶-2-基)-3-(氰甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯（60 mg，0.178 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（51 mg，0.178 mmol）在 HFP（3 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。然后向混合物中加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体化合物（16.6 mg，收率 19.1%）。

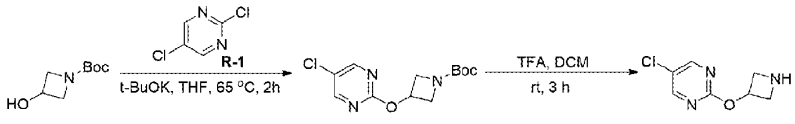
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{25}ClN_8O_2S]$ $[M+H]^+$: 489.2; found: 489.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.82 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H),4.61 – 4.47 (m, 3H), 3.76 – 3.68 (m, 2H), 3.46 – 3.35 (m, 1H), 3.30 – 3.16 (m, 2H), 3.10 – 3.05 (m, 1H), 2.98 – 2.80 (m, 4H), 2.46 – 2.20 (m, 5H), 1.82 – 1.71 (m, 2H),

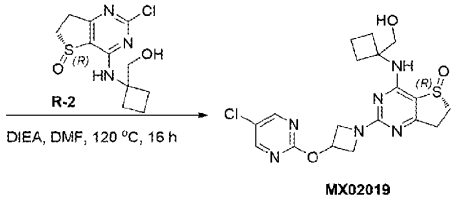


MX02019

1. 合成方案:



02019-0 02019-1 02019-2

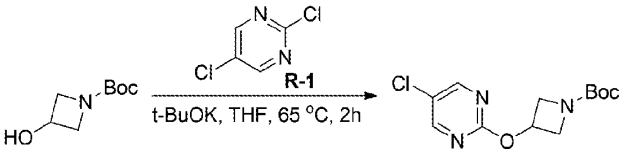


MX02019

2. 实验部分：

2.1

3-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02019-1)

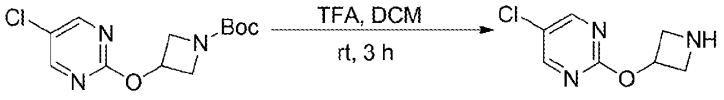


02019-0 02019-1

向 3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（500 mg，2.89 mmol）在 THF（8 mL）的溶液中加入 2,5-二氯嘧啶（430 mg，2.89 mmol）和 *t*-BuOK（647 mg，5.78 mmol）。混合物在 65°C 氮气保护下搅拌 2 小时。在起始原料消耗完毕后，用水（20 mL）淬灭反应，并用 EA（50 mL）萃取三次,合并的有机层用饱和食盐水（50 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（360 mg，收率 44%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{16}ClN_3O_3]$ $[M-56+H]^+$: 230.1; found: 230.1

2.2 2-(氮杂环丁烷-3-氧基)-5-氯嘧啶(02019-2)

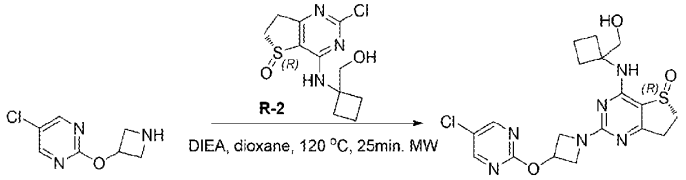


02019-1 02019-2

向 3-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（360 mg，1.26 mmol）在 DCM（10 mL）的溶液中加入 TFA（1 mL）。混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时。反应完成后将混合物减压蒸馏除去溶剂，得到白色固体产品（212 mg，收率 91%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_7H_8ClN_3O]$ $[M+H]^+$: 186.0; found: 186.3

2.3 (R) -2-(3-((5-氯嘧啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02019)

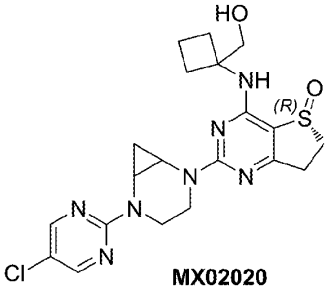


02019-2 MX02019

向 2-(氮杂环丁烷-3-氧基)-5-氯嘧啶（100 mg，0.54 mmol）在 1,4-二氧六环（4 mL）中的溶液中加入(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（155 mg，0.54 mmol）和 DIEA（209 mg，1.62 mmol）。混合物在微波条件 120°C 氮气保护下搅拌 25 分钟。反应完成后,将混合物减压蒸馏除去溶剂,得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（36.80 mg，收率 16%）。

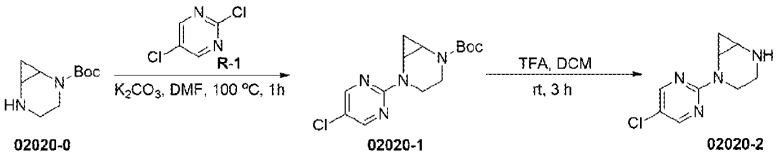
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{18}H_{21}ClN_6O_3S]$ $[M+H]^+$: 437.1; found: 437.0

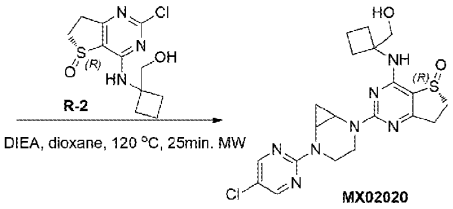
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 5.43 – 5.38 (m, 1H), 4.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 10.0, 6.4 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 2.97 – 2.85 (m, 2H), 2.38 – 2.25 (m, 2H), 2.14 – 2.10 (m, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 2H).



MX02020

1. 合成方案:

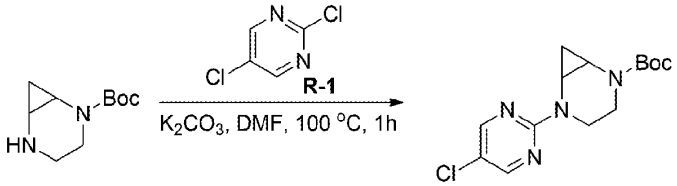




2. 实验部分：

2.1

5-(5-氯嘧啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-甲酸叔丁酯(02020-1)

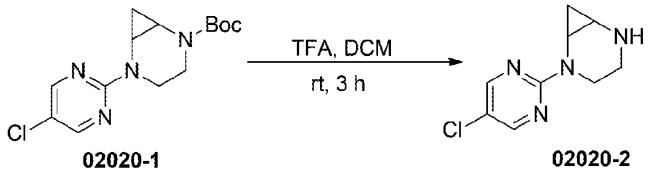


向 2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-羧酸叔丁酯化合物（100 mg，0.51 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 2,5-二氯嘧啶（76 mg，0.51 mmol）和 K_2CO_3（211 mg，1.53 mmol）。混合物在 100°C 氮气保护下搅拌 1 小时,向混合物中加入水（20 mL），并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（140 mg，收率 90%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{19}ClN_4O_2]$ $[M-56+H]^+$: 255.1; found: 255.2

2.2

2-(5-氯嘧啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷(02020-2)



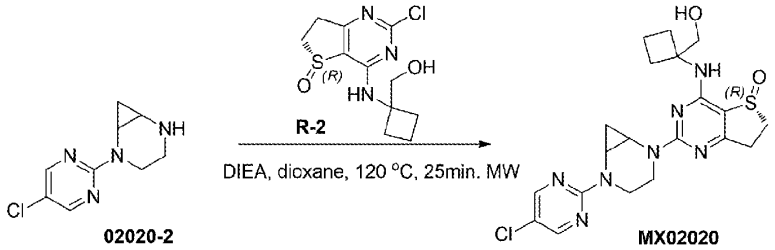
向 5-(5-氯嘧啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-甲酸叔丁酯化合物（140 mg，0.45 mmol 在 DCM（5 mL）的溶液中加入 TFA（0.5 mL）。反应混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在

消耗掉起始原料后，将混合物减压蒸馏浓缩干，得到白色固体产物（90 mg，收率 95%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_9H_{11}ClN_4]$ $[M+H]^+$: 211.1; found: 211.3

2.3

(5R) -2-(5-(5-氯嘧啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02020)

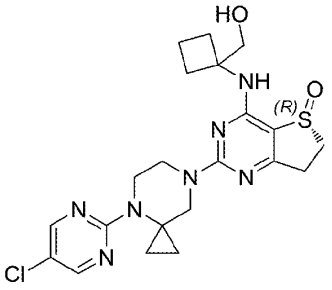


02020-2 MX02020

向 2-(5-氯嘧啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷（90 mg，0.43 mmol）在 1,4- 二氧六环(4 mL)的溶液中加入(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(123 mg, 0.43 mmol)和 DIEA (165 mg, 1.28 mmol)。将混合物在微波条件 120°C 氮气保护下搅拌 25 分钟。消耗完起始原料后，减压浓缩混合物除去溶剂,得到的粗产品经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3), X-Select10 μm 19*250 mm, 20 mL/min, UV 254]纯化，得到白色固体产物（19.09 mg，收率 10%）。

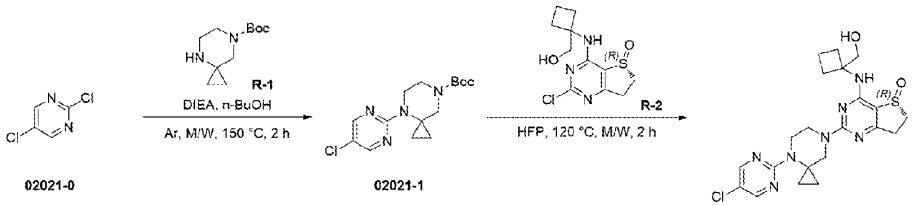
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{24}ClN_7O_2S]$ $[M+H]^+$: 462.1; found: 462.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 2H), 7.47– 7.46 (m, 1H), 4.84 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.98 – 3.53 (m, 7H), 3.45 – 3.41 (m, 2H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.00 – 2.96 (m, 1H), 2.91 – 2.86 (m, 1H), 2.39 – 2.33 (m, 2H), 2.18 – 2.17 (m, 2H), 1.83 – 1.70 (m, 2H), 1.16 – 1.15 (m, 1H), 0.42 – 0.36 (m, 1H), .



MX02021

1. 合成方案:

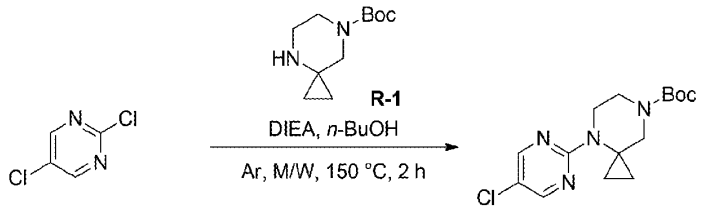


02021-0 02021-1 MX02021

2. 实验部分：

2.1

4-(5-氯嘧啶-2-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯(02021-1)



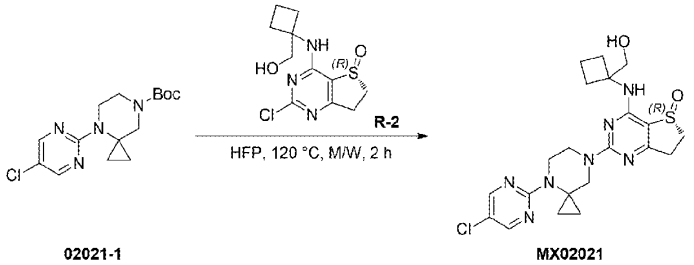
02021-0 02021-1

2,5-二氯嘧啶（200 mg，1.34 mmol）、4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-羧酸叔丁酯（711 mg，3.35 mmol）和 DIEA（1.1 mL，6.7 mmol）在正丁醇（10 mL）的混合物在微波条件 150 °C 氩气保护下搅拌 2 小时。混合物冷却后，减压蒸馏除去溶剂,粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~1/19，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到无色油状产物（71 mg，收率 16.3%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{15}H_{21}ClN_4O_2]$ $[M-56+H]^+$: 269.1; found: 268.9

2.2

(R) -2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02021)

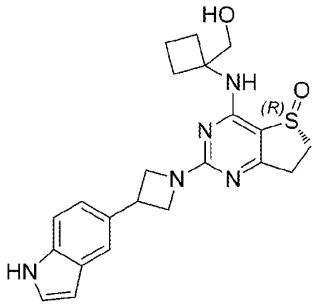


02021-1 MX02021

4-(5-氯嘧啶-2-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-羧酸叔丁酯（44 mg，0. 11mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（32mg，0.11mmol）在 HFP（3 mL）的溶液在微波条件下 120℃ 搅拌 2 小时。混合物冷却后，减压蒸馏除去溶剂。粗产品经反相柱纯化（MeCN/H_2O =0~12/13，C-18 柱，50 mL/min，UV 214），得到粗产物（20 mg），然后粗产物再经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3)，X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（11.48 mg，收率 17.8%）。

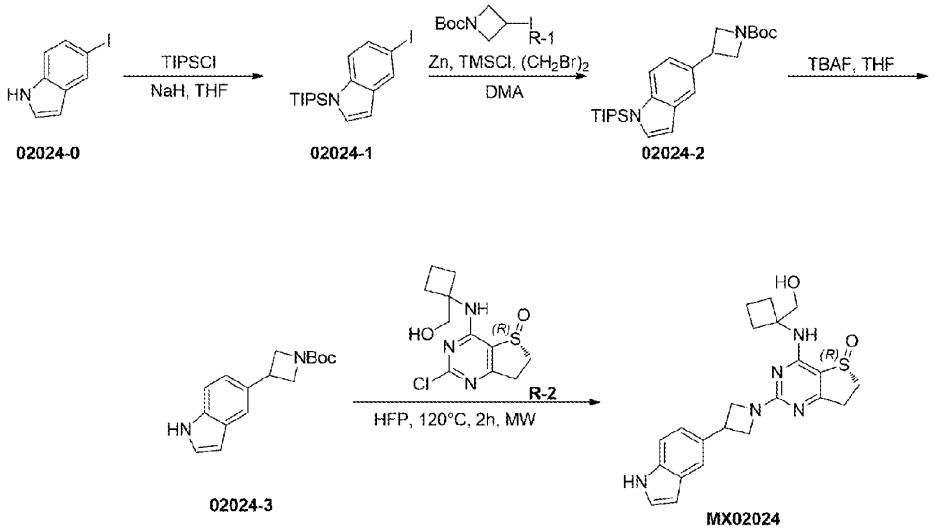
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{26}ClN_7O_2S]$ $[M+H]^+$: 476.2; found: 475.8

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 2H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 4.85 (t, *J* =5.6 Hz, 1H), 3.95 – 3.93 (m, 2H), 3.83 – 3.66 (m, 6H), 3.40 – 3.37 (m, 1H), 3.24 – 3.16 (m, 1H), 2.95 – 2.83 (m, 2H), 2.33 – 2.12 (m, 4H), 1.77 – 1.73 (m, 2H), 0.95 – 0.89 (m, 4H).



MX02024

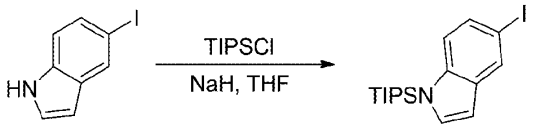
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

5-碘-1-(三异丙基硅烷基)-1H-吲哚(02024-1)



02024-0 **02024-1**

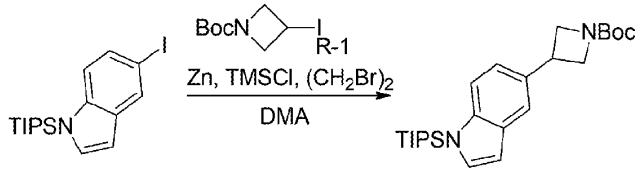
在 0 ℃ 下，将 5-碘-1H-吲哚（1.7 g，6.99 mmol）在无水 THF（20 mL）的溶液滴加到 NaH（60%，364 mg，9.09 mmol）在 THF（20 mL）的溶液中。混合物在 30 分钟内缓慢升温至室温。然后在 5 分钟内滴加三异丙基氯硅烷（1.75 g，9.09 mmol）。将所得混合物缓慢升温至室温，并搅拌至 TLC 监测起始物质消耗为止,反应完成后，在 0℃ 下用饱和 NH_4Cl（20 mL）水溶液淬灭，并用 Et_2O（15 mL）萃取三次。合并的有机相经无水硫酸镁干燥后，过滤并浓缩,粗产品经柱层析（EA/PE = 0~10%，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254）纯化，得到无色油状物产品（2.1 g，收率 75.17%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{17}H_{26}INSi$]

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 1.71 – 1.63 (m, 3H), 1.14 – 1.12 (m, 18H).

2.2

3-(1-(三异丙基硅烷基)-1*H*-吲哚-5-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02024-2)



02024-1 **02024-2**

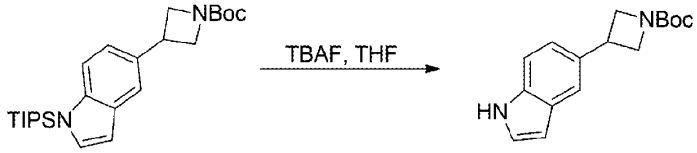
在氮气环境中，锌粉（327 mg，5.01 mmol）在 DMA（1.6 mL）的溶液剧烈搅拌，并加热至 65°C。随后，加入 TMSCl（65 mg，0.6 mmol）和二溴乙烷（113 mg，0.6 mmol），然后将混合物在 65°C下再搅拌 30 分钟。在 65°C下，向上述制备的溶液中滴加到 3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（851 mg，3.0 mmol）在 DMA（2 mL）的溶液中，然后将反应混合物冷却至室温，加入 5-碘-1-(三异丙基硅烷基)-1*H*-吲哚（800 mg，2.0 mmol）在 DMA（4 mL）的溶液。随后加入

$Pd(dppf)Cl_2$（44 mg，0.06 mmol）和 CuI（23 mg，0.12 mmol）。将反应混合物加热至 80℃搅拌 2 小时，冷却至室温并加入水（150 mL）淬灭反应，后加入 NH_4Cl（2 g），用 Et_2O（150 mL）萃取两次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~10%，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（0.7 g，收率 81.52%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{25}H_{40}N_2O_2Si]$ $[M+H]^+$: 429.3; found: 429.2

2.3

3-(1H-吲哚-5-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02024-3)



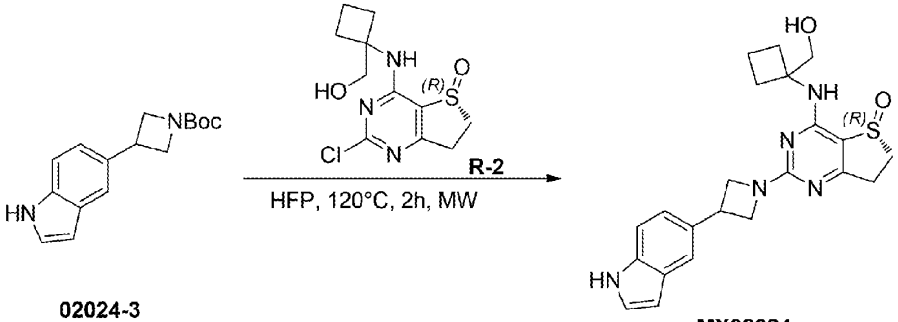
02024-2 02024-3

向 3-(1-(三异丙基硅烷基)-1H-吲哚-5-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（0.7g，1.64 mmol）在 THF（10 mL）的溶液中加入 TBAF（1M 的 THF 溶液，3.27 mL）。混合物在室温下搅拌 2 小时，加入水（30 mL）淬灭反应，然后用 EA（30 mL）萃取两次。合并的有机层经无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~30%，硅胶-CS 25 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（401 mg，收率 90.03%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{20}N_2O_2]$ $[M-56+H]^+$: 217.2; found: 217.2

2.4

(R)-2-(3-(1H-吲哚-5-基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02024)

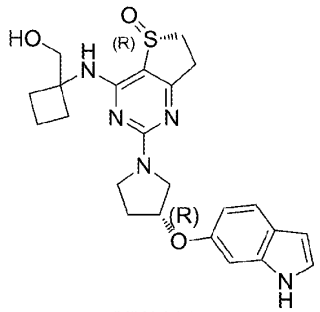


02024-3 MX02024

3-(1H-吲哚-5-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（100 mg，0.37 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（104 mg，0.37 mmol）在 HFP（3 mL）中的混合物在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。反应完成后，将混合物减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（58 mg，收率 37.3%）。

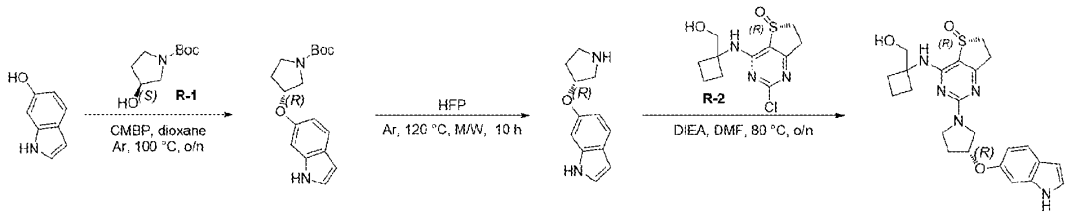
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{25}N_5O_2S]$ $[M+H]^+$: 424.2; found: 424.0

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.32 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 – 4.42 (m, 2H), 4.03 – 3.94 (m, 3H), 3.71 – 3.70 (m, 2H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H).



MX02025

1. 合成方案:

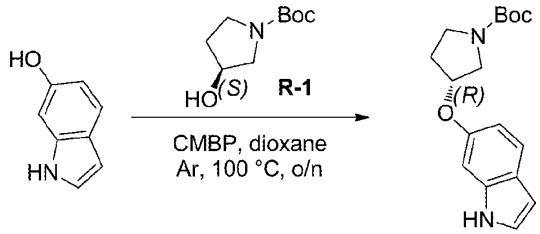


02025-0 02025-1 02025-2 MX02025

2. 实验部分：

2.1

(R) -3-((1H-吲哚-6-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(02025-1)



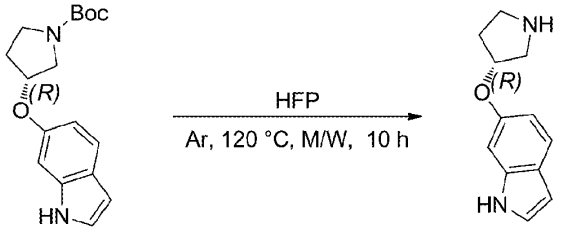
02025-0 02025-1

向 1H-吲哚-6-醇（171 mg，1.284 mmol）、(S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯（200 mg，1.07 mmol）在 1,4-二氧六环（20 mL）的溶液中加入 CMBP（0.75 mL，3.21 mmol）。混合物在 100°C 氩气保护下搅拌过夜，冷却后，减压蒸馏除去溶剂，粗产品经反相柱纯化（MeCN/H_2O =1/9 ~ 11/9，C-18 柱，50 mL/min，UV 214），得到棕色油状产物（322 mg，收率 99.7%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{17}H_{22}N_2O_3$] [M-56+H]$^+$: 247.2; found: 247.0

2.2

(R)-6-(吡咯烷-3-氧基)-1H-吲哚(02025-2)



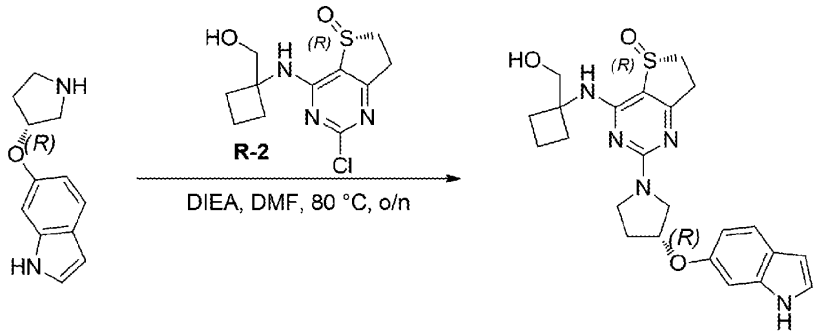
02025-1 02025-2

将(R)-3-((1H-吲哚-6-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯（200 mg，0.66 mmol）在 HFP（5 mL）的溶液在微波条件 120°C 氩气保护下搅拌 10 小时。混合物冷却后，减压蒸馏除去溶剂，得到棕色油状粗产物（133 mg，收率 99.4%）直接用于下一步反应。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{12}H_{14}N_2O$] [M+H]$^+$: 203.1; found: 203.2

2.3

(R)-2-((R)- 3-((1H-吲哚-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02025)

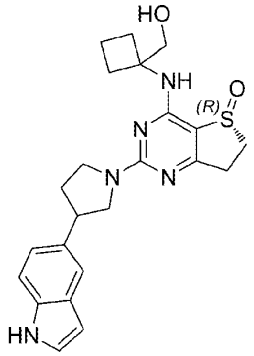


02025-2 **MX02025**

向(R)-6-(吡咯烷-3-氧基)-1H-吲哚（44 mg，0.22 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（63 mg，0.22 mmol）在DMF（10 mL）溶液中加入DIEA（0.18 mL，1.1 mmol）。然后混合物在氩气保护下在80°C 搅拌过夜，冷却后，减压蒸馏混合物除去溶剂。粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0~1/9，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，UV 254），得到粗产物（50 mg）。然后粗产物再经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3)，X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min, UV 254]纯化，得到白色固体产物（33.02 mg，收率 33.5%）。

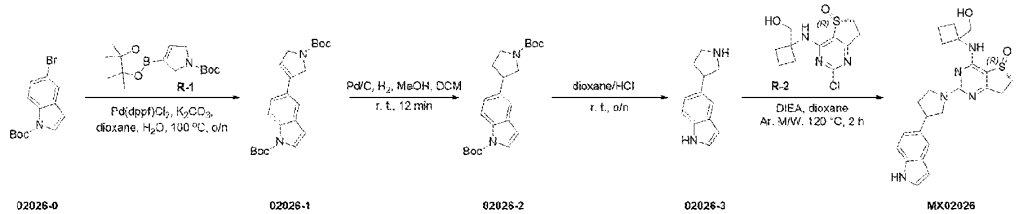
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{23}H_{27}N_5O_3S$] $[M+H]^+$: 454.2; found: 454.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 7.41 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* =7.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.66 (d, *J* =8.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.89 – 4.84 (m, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 5H), 3.60 – 3.51 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 1H), 2.98 – 2.80 (m, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 2.22 – 2.05 (m, 4H), 1.81 – 1.66 (m, 2H).



MX02026

1. 合成方案:

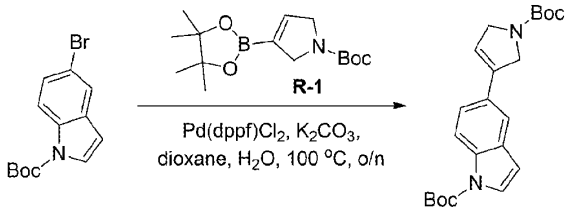


02026-0 02026-1 02026-2 02026-3 MX02026

2. 实验部分：

2.1

5-(1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(02026-1)



02026-0 02026-1

5-溴-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯（1 g，3.38 mmol）、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯（1 g，3.38 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（247 mg，0.338 mmol）、K_2CO_3（1.4 g，10.14 mmol）和水（16 mL）在 1，4-二氧六环（80 mL）的反应混合物在 100 °C 氩气保护下中搅拌过夜。冷却后，减压蒸馏反应混合物除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~1/9，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（960 mg，收率 73.9%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{28}N_2O_4]$ $[M-56+H]^+$: 329.2; found: 329.2

2.2

5-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(02026-2)



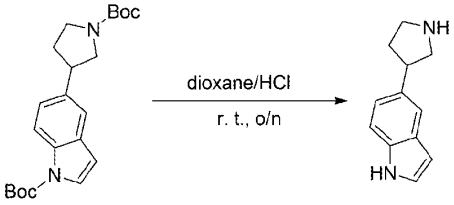
02026-1 02026-2

向 5-(1-(叔丁氧羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯（300 mg，0.34 mmol）在 DCM（30 mL）和 MeOH（75 mL）的溶液中加入 $Pd(OH)_2$（30 mg），并在氢气环境下室温搅拌 12 分钟。反应完成后，减压过滤混合物，所得滤液减压蒸馏除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~1/9，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到无色油状产物（260 mg，收率 86.2%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{30}N_2O_4]$ $[M-112+H]^+$: 275.2; found: 275.2

2.3

5-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚(02026-3)



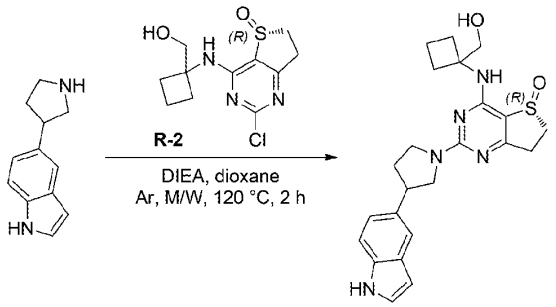
02026-2 02026-3

向 5-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯（248 mg，0.64 mmol）在 1,4-二氧六环（10 mL）的溶液中加入 4N (HCl)/1,4-二氧六环溶液（10 mL），并在室温下搅拌过夜。反应结束后，减压蒸馏混合物除去溶剂，粗产品用 DIEA（10 mL）中和，减压蒸馏浓缩后得到红色固体粗产物（119 mg，收率 99.9%）。直接用于下一步反应。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{14}N_2]$ $[M+H]^+$: 187.1; found: 187.4

2.4

(5R) -2-(3-(1H-吲哚-5-基)吡咯烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02026)

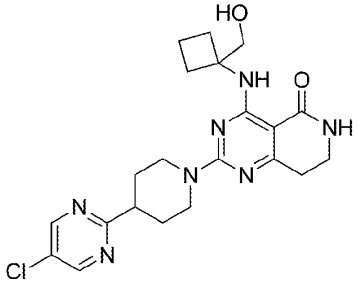


02026-3 MX02026

向 5-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚（130 mg，0.5 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（144 mg，0.5 mmol）在 1,4-二氧六环（10 mL）的溶液中加入 DIEA（0.41 mL，2.5 mmol）。混合物在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。冷却后，减压蒸馏混合物除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0~1/9，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，UV 254），得到粗产物（50 mg），然后粗产物再经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3)，X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min, UV 254]纯化，得到白色固体产物（4.69 mg，收率 2.1%）。

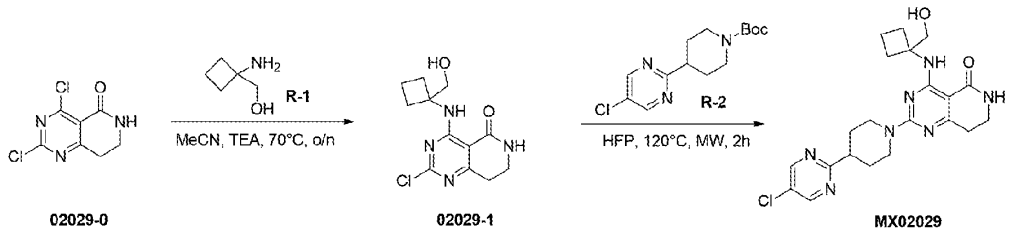
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{23}H_{27}N_5O_2S]$ $[M+H]^+$: 438.2; found: 438.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.46 (d, *J* =4.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.05 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.90 – 4.84 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 1H), 3.82 – 3.67 (m, 3H), 3.56 – 3.39 (m, 4H), 3.24 – 3.17 (m, 1H), 2.95 – 2.86 (m, 2H), 2.46 – 2.27 (m, 3H), 2.18 – 2.04 (m, 3H), 1.79 – 1.66 (m, 2H).



MX02029

1. 合成方案:

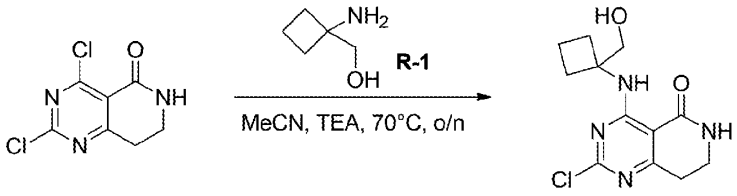


02029-0 02029-1 MX02029

2. 实验部分：

2.1

2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮(02029-1)



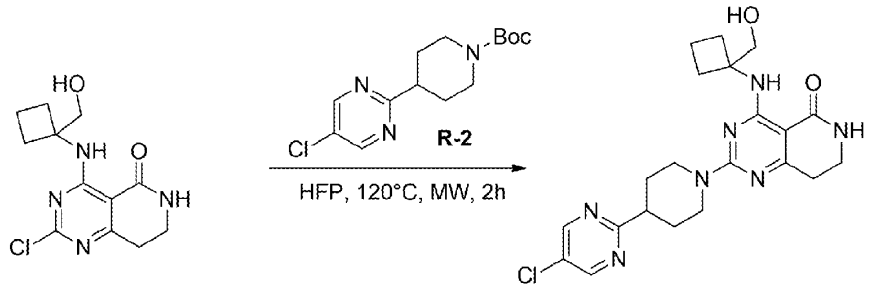
02029-0 02029-1

向 2,4-二氯-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮（23 mg，0.105 mmol）在 MeCN（4 mL）的溶液中加入（1-氨基环丁基）甲醇（11.7 mg，0.115 mmol）和 TEA（1 mL）。混合物在 70°C 下搅拌过夜，减压蒸馏浓缩混合物，粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0~1/10，硅胶-CS 4 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（纯度 80%，28.0 mg，收率 98.0%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{15}ClN_4O_2]$ $[M+H]^+$: 283.1; found: 283.1

2.2

2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮(MX02029)

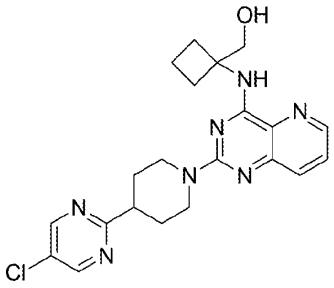


02029-1 MX02029

(2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮（纯度 80%，28.0 mg，0.08 mmol）和 4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯（45 mg，0.15 mmol）HFP（3 mL）的混合物在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。反应混合物减压蒸馏浓缩除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（2.0 mg，收率 4.55%）。

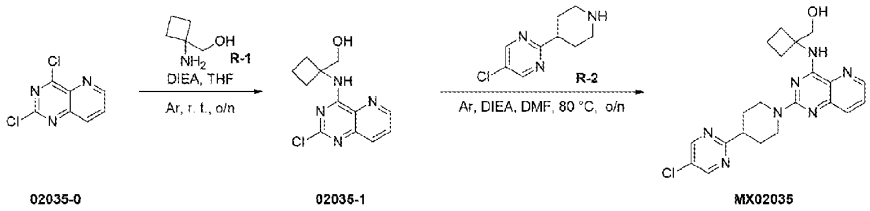
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{26}ClN_7O_2]$ $[M+H]^+$: 444.2; found: 444.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.83 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.33 – 3.26 (m, 2H), 3.21 – 3.14 (m, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.26 – 2.11 (m, 4H), 1.96 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 2H),



MX02035

1. 合成方案:

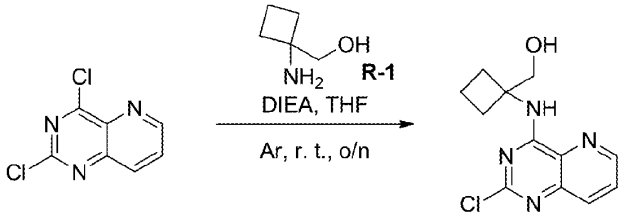


02035-0 02035-1 MX02035

2. 实验部分：

2.1

(1-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇 (02035-1)



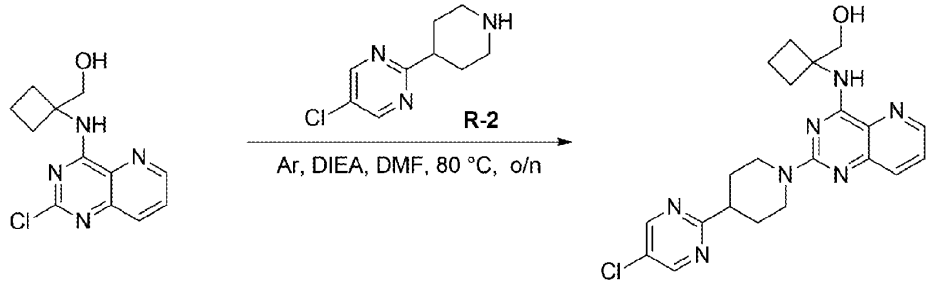
02035-0 **02035-1**

向(1-氨基环丁基)甲醇（50.5 mg，0.5 mmol）和 DIEA（0.1 mL，0.625 mmol）在 THF（5 mL）的溶液中，在 10 分钟内滴加 2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶（100 mg，0.5 mmol）在 THF（15 mL）的溶液，所得混合物在氩气保护下室温搅拌过夜。冷却后，减压蒸馏反应混合物除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~1/1，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（105 mg，收率 79.3%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{13}ClN_4O]$ $[M+H]^+$: 265.1; found: 265.1

2.2

(1-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇(MX02035)

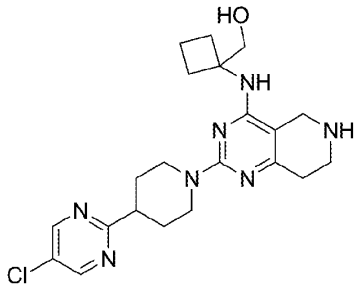


02035-1 **MX02035**

向(1-((2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇（68 mg，0.32 mmol）和 5-氯-2-(哌啶-4-基)嘧啶（92 mg，0.32 mmol）在DMF（20 mL）的溶液中加入DIEA（0.26 mL，1.6 mmol），在氩气保护下80°C搅拌过夜。冷却后，减压蒸馏混合物除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0~1/9，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，UV 254），得到粗产物（100 mg），然后粗产物再经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3)，X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min, UV 254]纯化，得到白色固体产物（73.60 mg，收率 49.6%）。

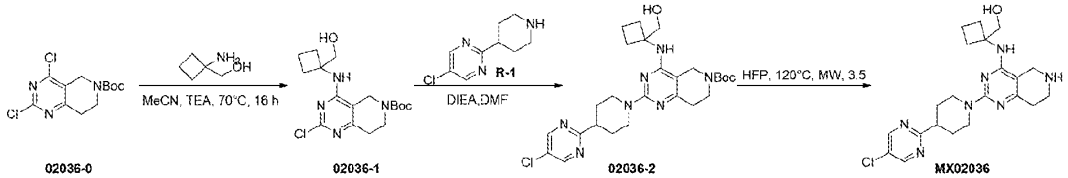
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{24}ClN_7O]$ $[M+H]^+$: 426.2; found: 426.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 2H), 8.33 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* =8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 4.99 (t, *J* =5.6 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* =12.8 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* =5.6 Hz, 2H), 3.22 – 3.16 (m, 1H), 3.10 – 3.04 (m, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 2H), 2.18 – 2.11 (m, 2H), 1.99 (d, *J* =10.4 Hz, 2H), 1.88 – 1.65 (m, 4H).



MX02036

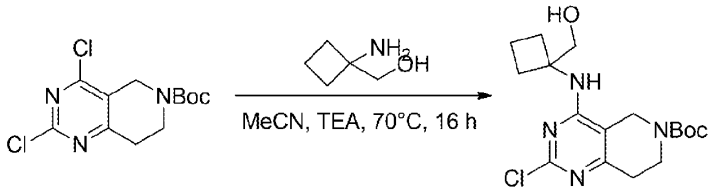
1. 合成方案:



2. 实验部分:

2.1

2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d] 嘧啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(02036-1)



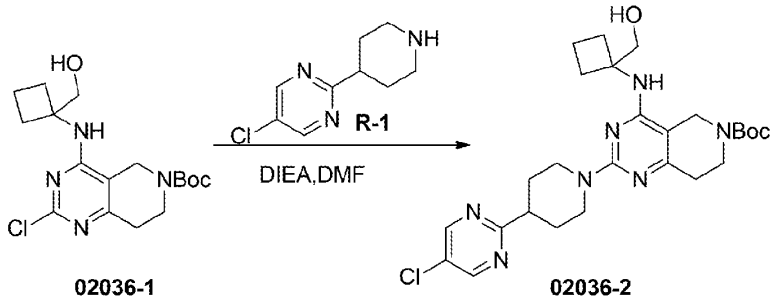
02036-0 **02036-1**

向 2,4-二氯-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-羧酸叔丁酯（660 mg，2.17 mmol）在 MeCN（15 mL）的溶液中加入（1-氨基环丁基）甲醇（219.5 mg，2.17 mmol）和 TEA（658.7 mg，6.51 mmol）。将混合物加热至 70°C搅拌 16 小时，冷却至室温并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~50%，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 光 254），得到白色固体产物（441 mg，收率 55.1%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{17}H_{25}ClN_4O_3$] $[M+H]^+$: 369.2; found: 369.0

2.2

2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(02036-2)



02036-1 **02036-2**

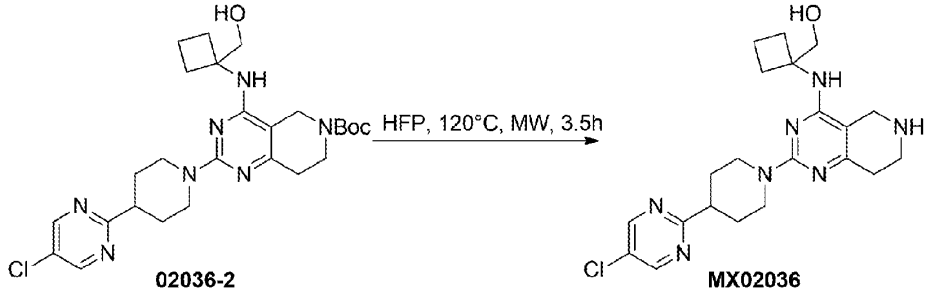
向 2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-甲酸叔丁酯（441 mg，1.20 mmol）在 DMF（15 mL）的溶液中加入 5-氯-2-(哌啶-4-基)嘧啶（378 mg，1.91 mmol）和 DIEA（309 mg，2.39 mmol）。将混合物加热至 120°C 搅拌 16 小时，然后将混合物冷却至室温

并减压蒸馏浓缩干。粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0~10%，硅胶-CS 25 g，30 mL/min，UV 254），得到白色固体产物（101 mg，收率 15.9%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{26}H_{36}ClN_7O_3]$ $[M+H]^+$: 530.3; found: 530.0

2.3

(1-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇(MX02036)

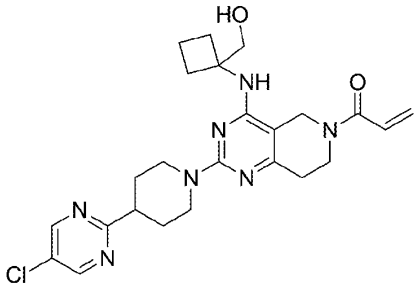


02036-2 MX02036

2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-甲酸叔丁酯（20 mg，0.04 mmol）在 HFP（3 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 3.5 小时，然后将混合物冷却至室温并减压蒸馏浓缩干。粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（3.6 mg，收率 18.0%）。

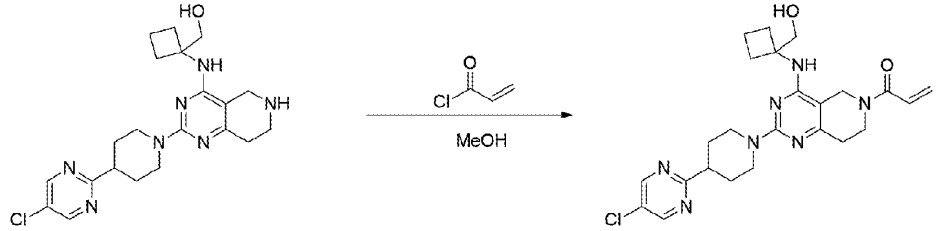
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{28}ClN_7O]$ $[M+H]^+$: 430.2; found: 430.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 4.78 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.61 – 4.58 (m, 2H), 3.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.12 – 3.07 (m, 1H), 2.90 – 2.85 (m, 4H), 2.36 – 2.34 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 5H), 1.88 – 1.85 (m, 2H), 1.77 – 1.74 (m, 2H), 1.63 – 1.59 (m, 2H).



MX02037

1. 合成方案:

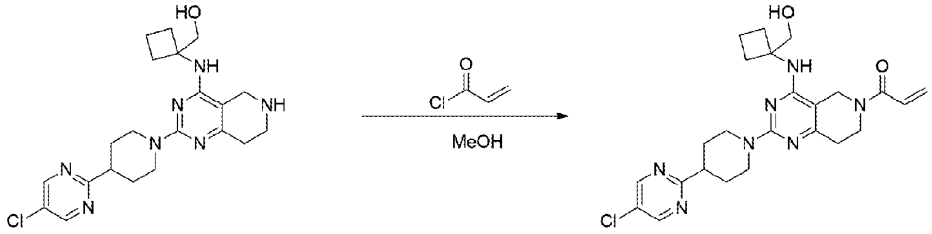


MX02036 **MX02037**

2. 实验部分:

2.1

1-(2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)丙-2-烯-1-酮(MX02037)

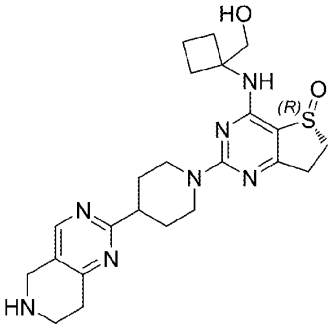


MX02036 MX02037

向(1-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇（0.189 mmol，粗品）在 MeOH（5 mL）的溶液中加入丙烯酰氯（171 mg，1.89 mmol）。混合物在室温下搅拌 16 小时后减压蒸馏浓缩干，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（3.20 mg，收率 3.5%）。

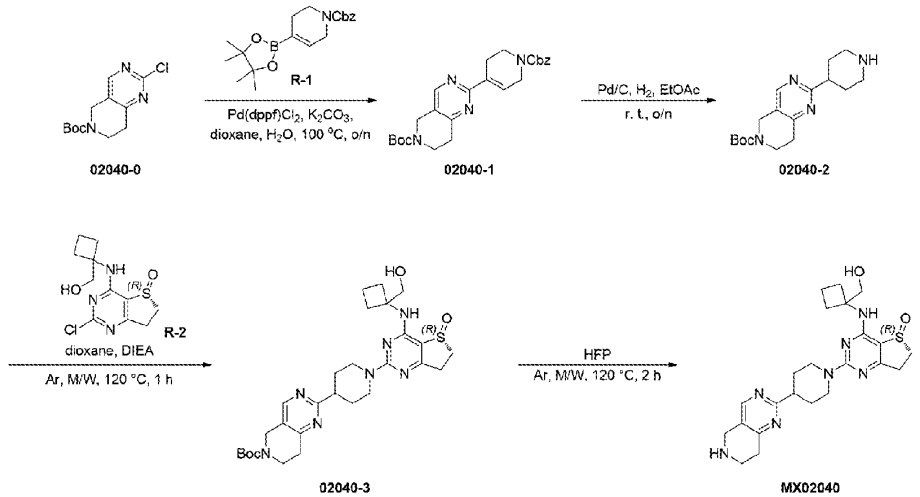
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{24}H_{30}ClN_7O_2]$ $[M+H]^+$: 484.2; found: 484.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 2H), 6.99 – 6.86 (m, 1H), 6.34 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 28.0, 16.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 24.8, 11.2 Hz, 1H), 4.78 – 4.73 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.34 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 3.75 – 3.72 (m, 4H), 3.14 – 3.09 (m, 1H), 2.90 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.59 – 2.57 (m, 1H), 2.47 – 2.45 (m, 1H), 2.33 -2.17 (m, 4H), 1.89 – 1.73 (m, 4H), 1.64 -1.56 (m, 2H).



MX02040

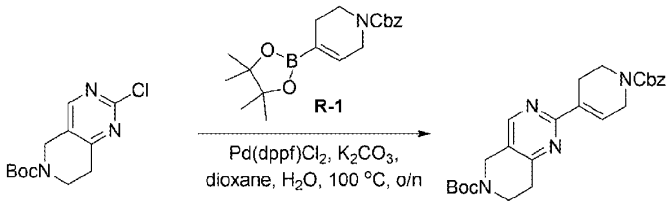
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

2-(1-((苄氧基)羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(02040-1)

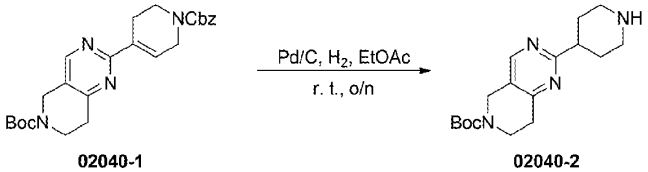


2-氯-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-甲酸叔丁酯（300 mg，1.11 mmol）、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苄基酯（381 mg，1. 11 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（81 mg，0.111 mmol）、K_2CO_3（460 mg，3.33 mmol）和水（0.8 mL）在 1,4-二氧六环（4 mL）的混合物在 100°C 氩气保护下搅拌过夜。冷却后，减压蒸馏反应混合物除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~1/3，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色油状产物（501 mg，收率 99.9%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{25}H_{30}N_4O_4]$ $[M-56+H]^+$: 451.2; found: 451.3

2.2

2-(哌啶-4-基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(02040-2)

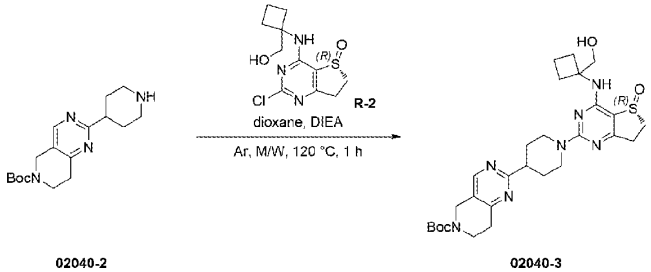


向 2-(1-((苄氧基)羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-羧酸叔丁酯（393 mg，0.87 mmol）在 EA（30 mL）的溶液中加入 Pd/C（80 mg）。混合物在室温氢气环境下搅拌过夜。反应结束后，减压过滤混合物，所得滤液减压蒸馏除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~1/3，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到无色油状产物（277 mg，收率 99.7%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{17}H_{26}N_4O_2]$ $[M+H]^+$: 319.2; found: 319.2

2.3

(R)-2-(1-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)哌啶-4-基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(02040-3)

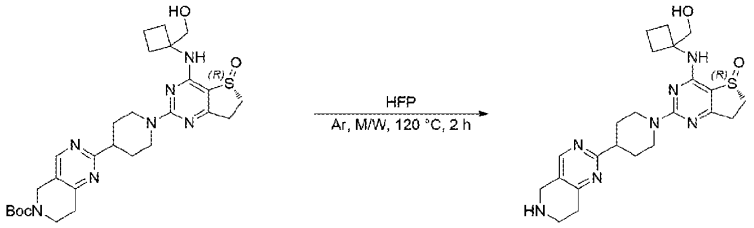


向 2-(哌啶-4-基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-甲酸叔丁酯（277 mg，0.87 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（280 mg，0. 87 mmol）在 1,4-二氧六环（10 mL）的混合物中加入 DIEA（0.43 mL，2.61 mmol），并在微波条件 120°C 氩气保护下搅拌 1 小时。冷却后，减压蒸馏混合物除去溶剂。粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0~1/9，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，UV 254），得到黄色固体产物（495 mg，收率 99.9%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{28}H_{39}N_7O_4S]$ $[M+H]^+$: 570.3; found: 569.8

2.4

(R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(4-(5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02040)

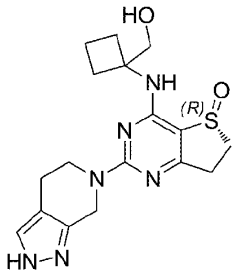


02040-3 MX02040

(R)-2-(1-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)哌啶-4-基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-甲酸叔丁酯（150 mg，0. 26 mmol）在 HFP（10 mL）的混合物在微波条件 120℃ 氩气保护下搅拌 2 小时。冷却后，减压蒸馏混合物除去溶剂。粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（49.00 mg，收率 39.6%）。

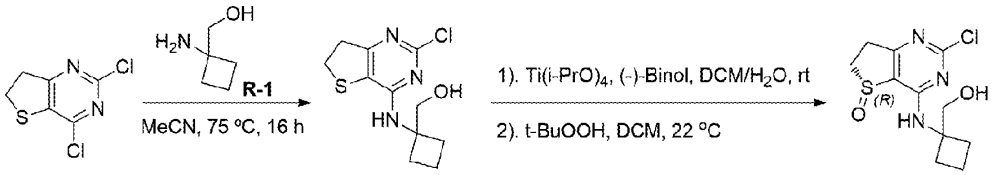
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{23}H_{31}N_7O_2S$] $[M+H]^+$: 470.2; found: 470.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.85 (t, *J* =5.6 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* =12.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.73 – 3.71 (m, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 3.24 – 3.17 (m, 1H), 3.09 – 2.83 (m, 8H), 2.69 (t, *J* =6.0 Hz, 2H), 2.39 – 2.25 (m, 2H), 2.18 – 2.12 (m, 2H), 1.91 – 1.88 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 2H), 1.65 – 1.61 (m, 2H).

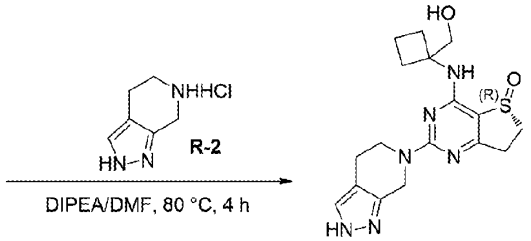


MX02043

1. 合成方案:



02043-0 02043-1 02043-2

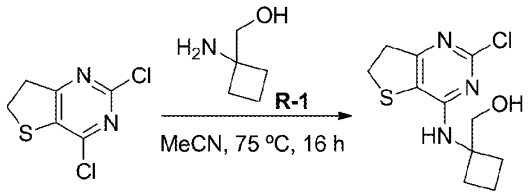


MX02043

2. 实验部分：

2.1

(1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇(02043-1)



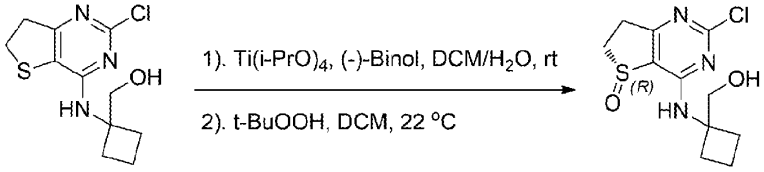
02043-0 02043-1

向 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶（6.641 g，32.07 mmol）在 MeCN（50 mL）的溶液中加入（1-氨基环丁基）甲醇（3.244 g，32.07 mmol）和 TEA (20 mL）。混合物在 75 °C 搅拌 16 小时后，将混合物减压蒸馏除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（EA/DCM = 0~60%，硅胶-CS 120 g，50 mL/分钟，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（4.01 g，收率 46.1%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{14}ClN_3OS]$ $[M+H]^+$: 272.1; found: 272.1

2.2

(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d] 嘧啶 5-氧化物(02043-2)



02043-1 02043-2

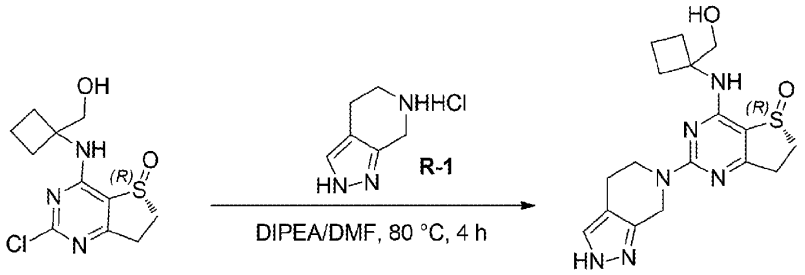
向(1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇（3.5 g，12.88 mmol）和 S-1,1'-联-2-萘酚（369. 0 mg，1.288 mmol)在 DCM（60 mL）的溶液中加入四异丙醇钛(182.0 mg，0.64 mmol) 和水 (232.0 mg，12.88 mmol)。混合物在室温下搅拌 1 小时后，一次性加入 70%叔丁基过氧化氢水溶液（2 g，14.17 mmol），然后混合物在室温搅拌 2 小时后，加入水（50 mL），用 DCM（60 mL）萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩。粗产品经柱层析纯化（DCM/MeOH = 1/0~10/1，Silica-CS 80 g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（3.50 g，收率 94.6%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{14}ClN_3O_2S]$ $[M+H]^+$: 288.0; found: 288.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.38 – 3.30 (m, 1H), 3.16 – 3.12 (m, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 1H), 2.32 – 2.17 (m, 4H), 1.81 – 1.71 (m, 2H).

2.3

(R) -2-(4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02043)



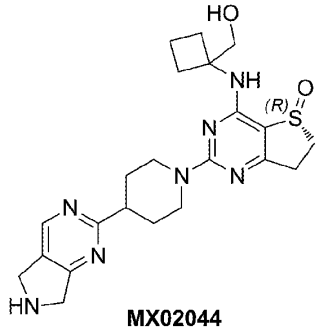
02043-2 MX02043

向(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（57 mg，0.2mmol)在 DMF（5 mL）的溶液中加入 4，5，6，7-四氢-2 氢-吡唑并[3，4-c]吡啶盐酸盐（38 mg，0.24 mmol）和 DIEA（1.5 mL）。反应混合物在 80°C 搅拌 4 小时，减压蒸馏除去溶剂，粗

产品经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3), X-Select10 μm 19*250 mm, 20 mL/min, UV 254]纯化，得到白色固体产物（20.0mg，收率 26.9%）。

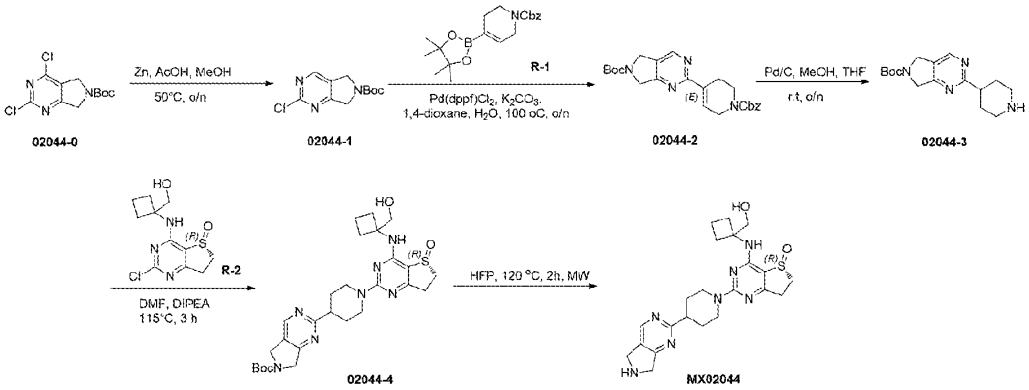
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{17}H_{22}N_6O_2S]$ $[M+H]^+$: 375.2; found: 375.0

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.88 – 4.83 (m, 3H), 3.96 (br, 2H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 3.24 – 3.16 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 16.8, 8.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 2.67 – 2.61 (m, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 2H), 2.21 – 2.17 (m, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 2H).



MX02044

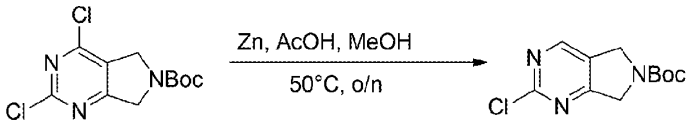
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

2-氯-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7 H)-羧酸叔丁酯(02044-1)



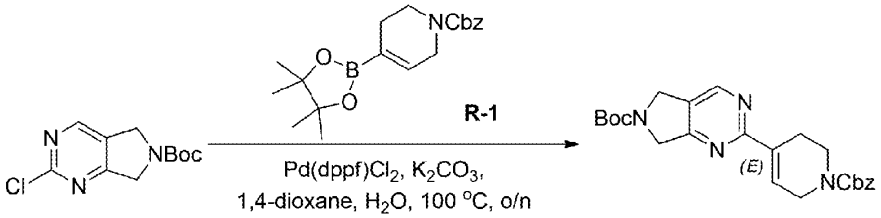
02044-0 **02044-1**

向 2,4-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-羧酸叔丁酯（300 mg，1.03 mmol）在 MeOH（10 mL）和 AcOH（1 mL）的溶液中加入 Zn 粉（338 mg，5.17 mmol）。然后将混合物在 50 °C 下搅拌过夜，将混合物减压蒸馏除去溶剂，加入水（20 mL），并用 DCM（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，后用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色油状产物（202.0 mg，收率 84.8%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{14}ClN_3O_2]$ $[M+H]^+$: 256.1; found: 256.2

2.2

2-(1-((苄氧基)羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-甲酸叔丁酯(02044-2)



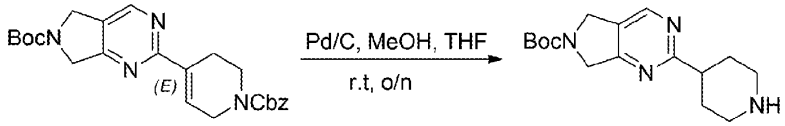
02044-1 02044-2

向 2-氯-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-羧酸叔丁酯（200 mg，0.782 mmol）在 1,4-二氧六环（5 mL）和水（1 mL）的溶液中加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苄酯（322 mg，0.94 mmol）、K_2CO_3（324 mg，2.35 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（32 mg，0.04 mmol）。混合物在 100°C 氮气保护下搅拌过夜，反应完成后将混合物减压蒸馏除去溶剂，加入水（20 mL），并用 DCM（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，后用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，40 mL/min，UV 254），得到类白色固体产物（255.0 mg，收率 74.6%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{24}H_{28}N_4O_4]$ $[M+H]^+$: 437.2; found: 437.2

2.3

2-(哌啶-4-基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-甲酸叔丁酯(MX02044-3)



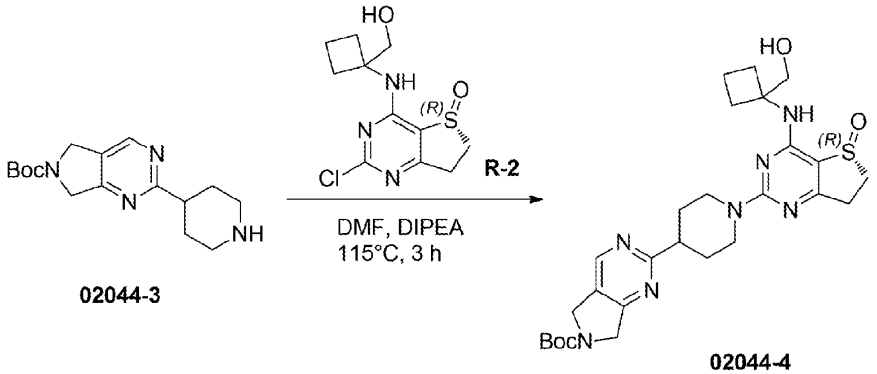
02044-2 02044-3

向 2-(1-((苄氧基)羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-甲酸叔丁酯（255 mg，0.584 mmol）在 MeOH/THF (v/v=1:1,10 mL)的溶液中加入 Pd/C (50 mg，0.256 mmol)。混合物在室温氢气环境下搅拌过夜，将混合物过滤并浓缩，得到黄色固体产物（200 mg，0.584 mmol，收率：100%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{24}N_4O_2]$ $[M+H]^+$: 305.2; found: 305.2

2.4

(R) -叔丁基-2-(1-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩 [3,2-d]嘧啶-2-基)哌啶-4-基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-甲酸叔丁酯(02044-4)



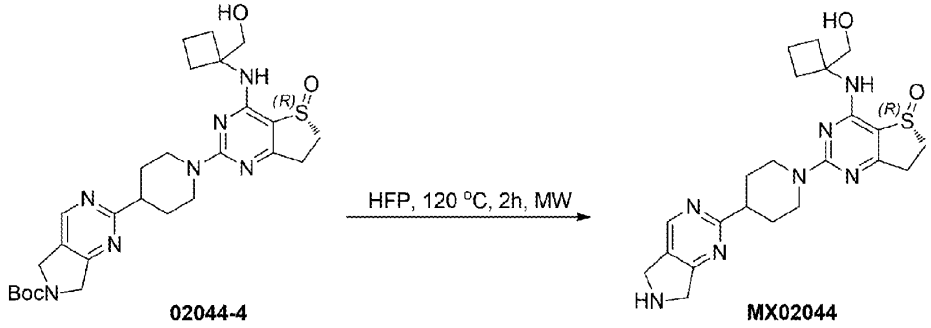
02044-3 02044-4

向(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（90 mg，0.313 mmol）在 DMF（5 mL）和 DIEA（1 mL）的溶液中加入 2-(哌啶-4-基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-甲酸叔丁酯（200 mg，0.584 mmol）。反应混合物在 115 °C 下搅拌 3 小时，减压蒸馏浓缩反应混合物，粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0/1~1/10，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（165.0 mg，收率 95.0%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{27}H_{37}N_7O_4S]$ $[M+H]^+$: 556.3; found: 556.2

2.5

(R)-2-(4-（6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6.7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物(MX02044)

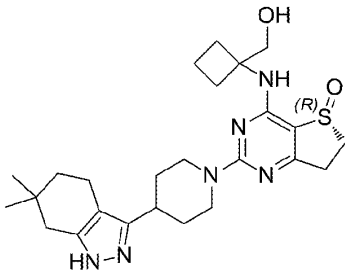


02044-4 MX02044

(R)-叔丁基-2-(1-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-2-基)哌啶-4-基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-甲酸叔丁酯（50 mg，0.09 mmol）在 HFP（2 mL）的混合溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。将混合物减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（10.05 mg，收率 24.4%）。

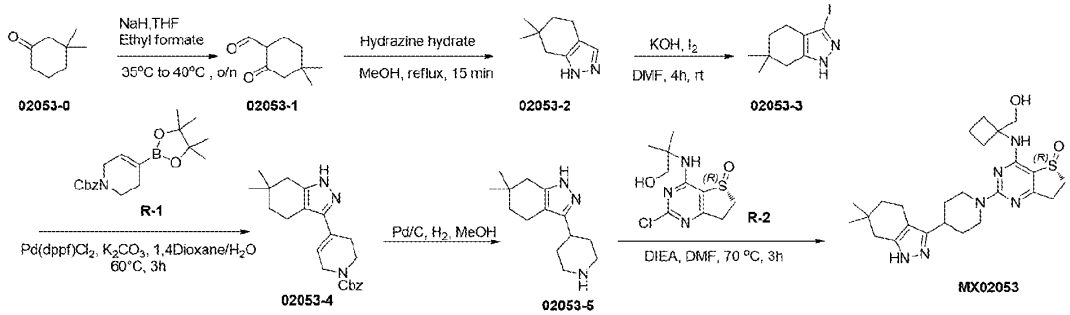
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{29}N_7O_2S]$ $[M+H]^+$: 456.2; found: 456.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.58 – 4.51 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.70 – 3.68 (m, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 3.24 – 3.12 (m, 2H), 3.07 – 2.98 (m, 2H), 2.96 – 2.28 (m, 2H), 2.38 – 2.25 (m, 2H), 2.18 – 2.13 (m, 2H), 1.94 – 1.91 (m, 2H),, 1.82 – 1.60 (m, 4H).



MX02053

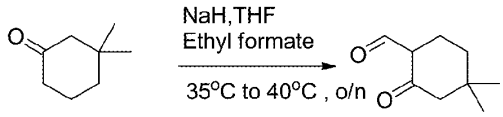
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

4,4-二甲基-2-氧代环己烷甲醛(02053-1)



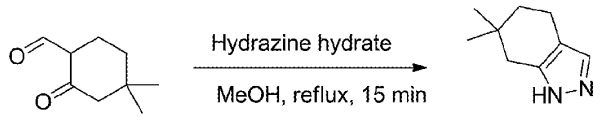
02053-0 02053-1

在 30°C 时，向 NaH（60%，349 mg，8.72 mmol）在 THF（10 mL）中的溶液中加入 3,3-二甲基环己酮（1 g，7.92 mmol），混合物搅拌 1 小时。然后在 35 °C 下，向反应液中加入甲酸乙酯（1.2 g，16.24 mol），并在 40°C下搅拌过夜。用 1N HCl 水溶液将混合物酸化 pH 到 3，然后用 EA（50 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，后用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到黄色油状产物（990 mg，收率 81.1%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_9H_{14}O_2]$ $[M+H]^+$: 155.1; found: 155.4

2.2

6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑(02053-2)



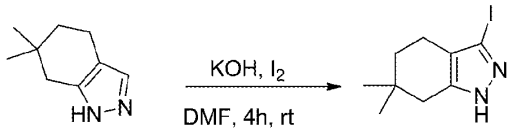
02053-1 02053-2

向 4,4-二甲基-2-氧代环己烷甲醛（250 mg，1.62 mmol）在 MeOH（10 mL）的溶液中滴加水合肼（82 mg，1.64 mmol）在 MeOH（5 mL）中的溶液。混合物在回流下加热 15 分钟。冷却后，减压蒸馏除去溶剂，加入水（20 mL），并用 EA（20 mL）萃取。有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，后用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到黄色油状化合物（135 mg，收率 55.4%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_9H_{14}N_2]$ $[M+H]^+$: 151.1; found: 151.4

2.3

3-碘-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑(02053-3)



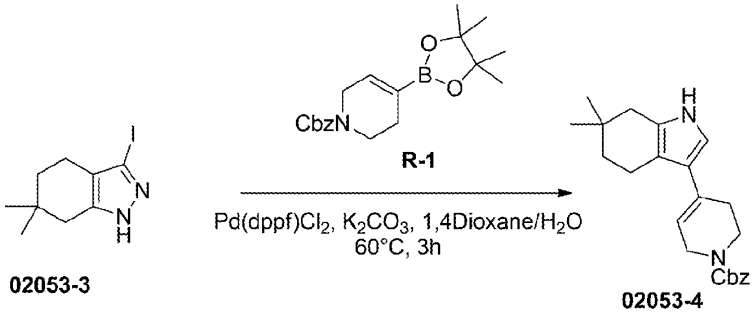
02053-2 02053-3

室温下，向 6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑（523 mg，3.48 mmol）在 DMF（10 mL）的溶液中加入 I_2（3.68 g，8.7 mmol）和 KOH（967 mg，17.23 mmol），然后混合物在室温搅拌 4 小时。在冰浴中冷却反应，滴加 $NaHSO_3$（2 g 在 20 mL 水）的水溶液。然后加入更多的水（100 mL），出现沉淀，过滤后得到黄色固体产物（400 mg，收率 41%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_9H_{13}IN_2]$ $[M+H]^+$: 277.0; found: 277.1

2.4

4-(6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄酯(02053-4)



02053-3 02053-4

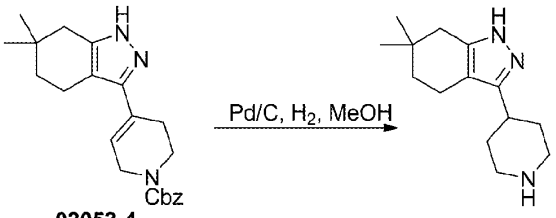
向 3-碘-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑（229 mg，0.83 mmol）和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苄基酯（285 mg，0.83 mmol）在 1,4-二氧六环/水（12

mL，v/v 3:1）的溶液中加入 Pd(dppf)Cl_2（18 mg，0.02 mmol）和 K_2CO_3（344 mg，2.49 mmol）。混合物在 60°C 的氮气保护下搅拌 3 小时。然后加入水（20mL），并用 EA（20mL）萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（PE/EA = 0~1，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254）得到白色固体产物（164 mg，收率 54.0 %）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{23}H_{28}N_2O_2]$ $[M+H]^+$: 365.2; found: 366.2

2.5

6,6-二甲基-3-（哌啶-4-基）-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑(02053-5)



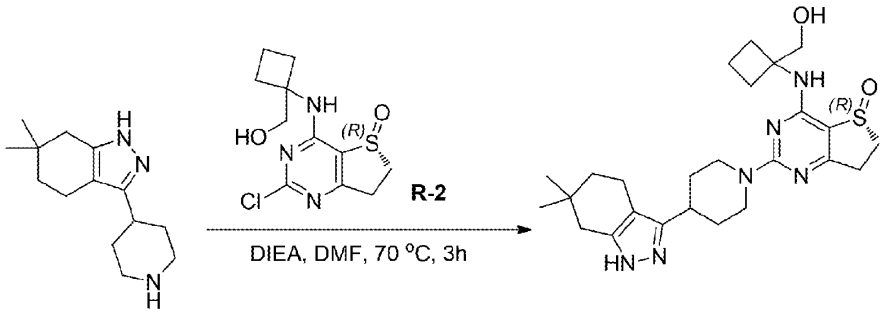
02053-4 02053-5

向 4-(6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苄基酯（210 mg，0.57 mmol）在 MeOH（3 mL）的溶液中加入 Pd/C（20 mg）。反应混合物在氢气环境下室温搅拌过夜，然后用硅藻土过滤除去 Pd/C，减压蒸馏浓缩滤液，得到无色油状产物（120 mg，收率 89.5% ）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{23}N_3]$ $[M+H]^+$: 234.2; found: 234.4

2.6

(R)-2-(4-(6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-3-基)哌啶-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02053)

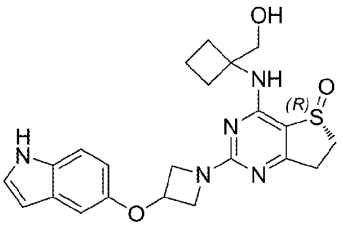


02053-5 MX02053

向(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（60 mg，0.41 mmol）在 DMF（7 mL）的溶液中加入 6,6-二甲基-3-(哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑（120 mg，0.51 mmol）和 DIEA（131 mg，1.03 mmol）。然后将混合物在 70°C 下搅拌 3 小时，反应完成后将混合物减压蒸馏除去溶剂。粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（20.75 mg，收率 8.33%）。

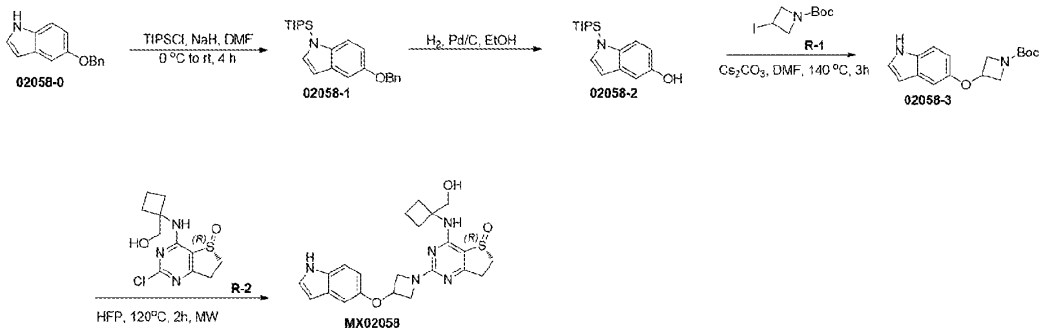
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{25}H_{36}N_6O_2S]$ $[M+H]^+$: 485.3; found: 485.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 – 11.82 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 4.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.81 – 4.62 (m, 2H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 3.24 – 3.16 (m, 1H), 3.01 – 2.82 (m, 5H), 2.39 – 2.27 (m, 6H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 4H), 1.60 – 1.48 (m, 2H), 1.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 0.93 (s, 6H).



MX02058

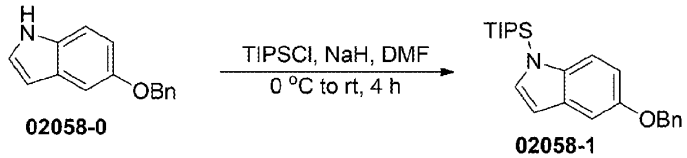
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

5-(苄氧基)-1-(三异丙基硅烷基)-1H-吲哚(02058-1)

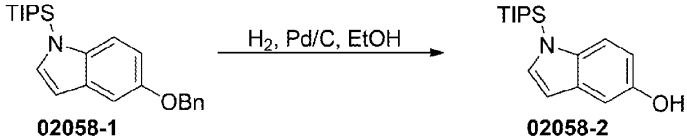


在 0 ℃ 时，向 5-(苄氧基)-1H-吲哚（3 g，13.45 mmol）在无水 THF（20 mL）的溶液中滴加 NaH（60%，699 mg，17.48 mmol）在 THF（20 mL）中的溶液。混合物在 30 分钟内缓慢升温至室温，然后在 0℃，5 分钟内滴加氯代三异丙基硅烷（3.37 g，17.48 mmol）。将反应液缓慢升温至室温并搅拌 4 小时。然后在 0 ℃下用饱和 NH_4Cl 水溶液（20 mL）淬灭反应，并用 Et_2O（15 mL）萃取三次。合并的有机相经无水硫酸镁干燥，浓缩除去溶剂。粗产品经柱层析（EA/PE = 0~10%，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254）纯化，得到白色固体产物（3.2 g，收率 62.69%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_9H_{10}FNO_2$], NO MS was found

2.2

1-(三异丙基硅烷基)-1H-吲哚-5-醇(02058-2)

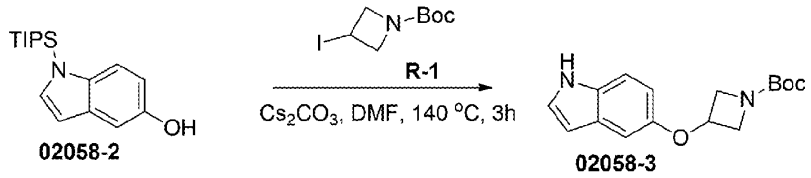


室温下，向 5-(苄氧基)-1-(三异丙基硅烷基)-1H-吲哚（3.2 g，8.43 mmol）在 EtOH（40 mL）的溶液中加入 Pd/C（120 mg）。混合物在氢气环境下搅拌过夜，用硅藻土过滤后，减压蒸馏滤液，得到无色油状产物（2.3 g，94.3%）。

ESI-MS m/z calcd for [$C_{17}H_{27}NOSi$] $[M+H]^+$: 290.2; found: 290.2

2.3

3-((1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02058-3)

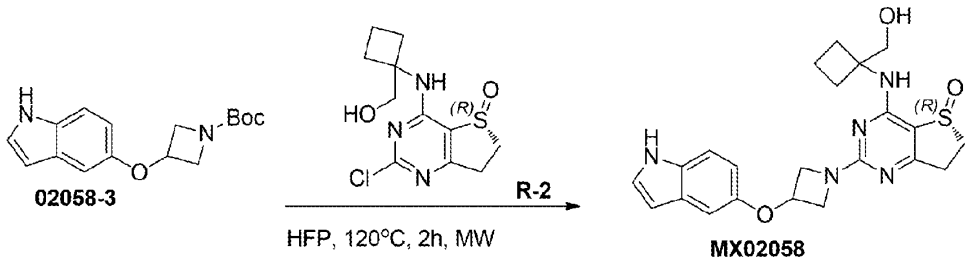


向 1-(三异丙基硅烷基)-1H-吲哚-5-醇（2.67 g，9.22 mmol）和 Cs_2CO_3（9.0 g，27.67 mmol）在 DMF（50 mL）的溶液中加入 3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（3.1 g，11.07 mmol）。反应混合物在 140 ℃下搅拌 3 小时，然后将混合物减压蒸馏除去溶剂。加入水（150 mL），并用 EA（75 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~50%，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（480 mg，收率 81.5%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{20}N_2O_3]$ $[M+H]^+$: 289.2; found: 289.1

2.4

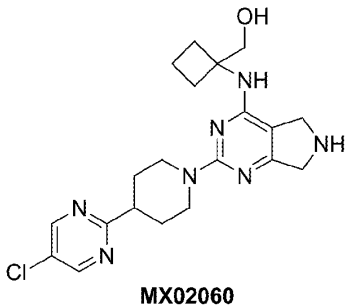
(R)-2-(3-((1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02058)



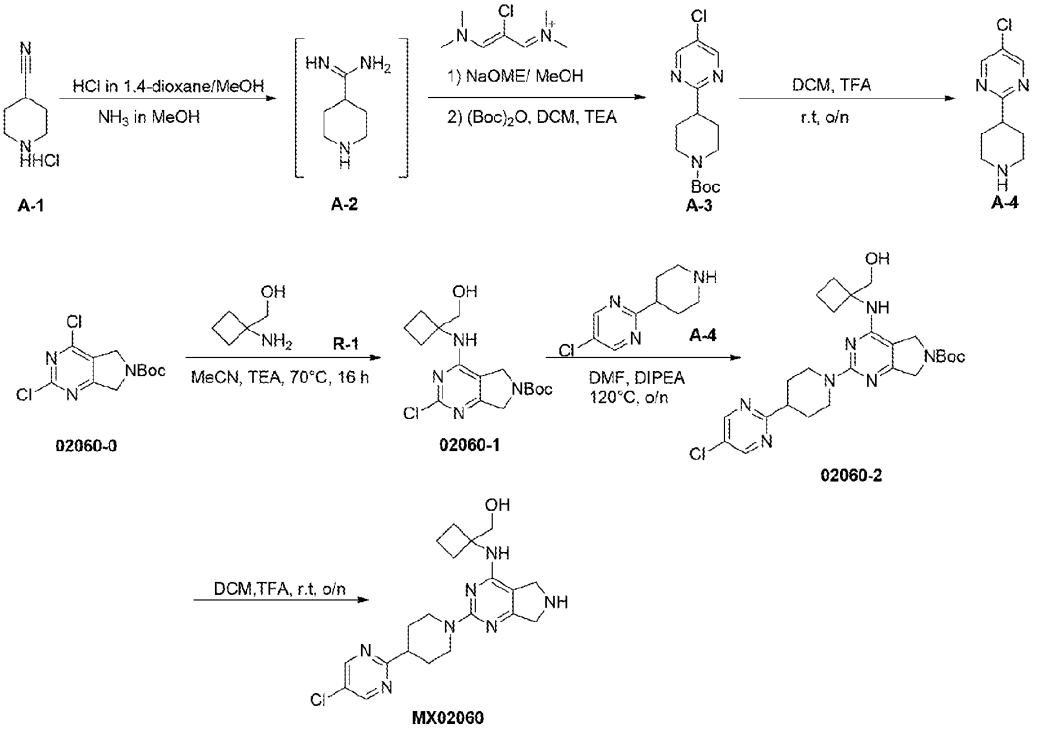
3-((1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（50 mg，0.17 mmol）和 (R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（49 mg，0.17 mmol）在 HFP（2 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。反应完成后，将混合物减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（23.54 mg，收率 30.89%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{25}N_5O_3S]$ $[M+H]^+$: 440.2; found: 440.0

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.35 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.11 – 5.06 (m, 1H),4.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 9.6, 6.4 Hz, 2H), 3.95 – 3.92 (m, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.45 –3.37 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 2.97 –2.84 (m, 2H), 2.38 –2.25 (m, 2H), 2.14 –2.10 (m, 2H), 1.82 –1.65 (m, 2H).



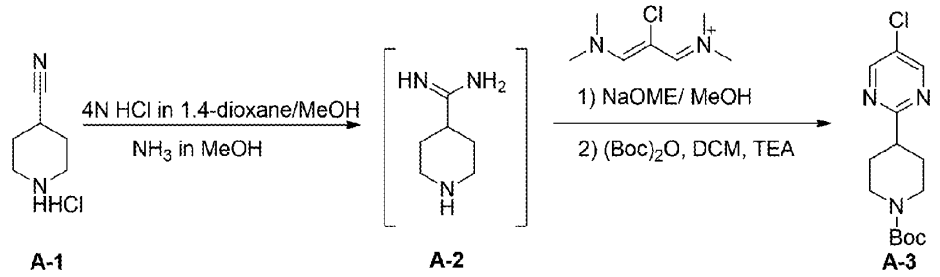
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(A-3)



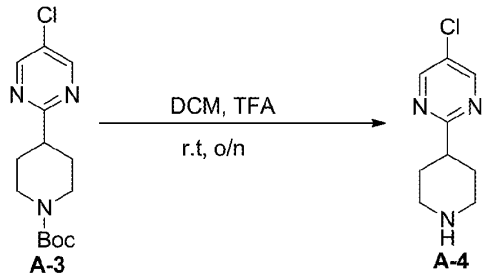
向 4-氰基哌啶盐酸盐（3.1 g，21.2 mmol）在 4N HCl/1,4-二氧六环（10.6 mL，42.4 mmol）的溶液在温度保持在 10°C以下加入 MeOH（2.57 mL，63.6 mmol）。将混合物冷却至 5 °C，加入 25 % NaOMe 在 MeOH 中的溶液（13.74 g，63.6 mmol），同时将温度保持在 15°C 以下。向上述混合物中加入 7N NH_3/MeOH（4.54 mL，31.8 mmol），并在室温下搅拌 2 小时。后将混合物在 60°C下减压浓缩，得到粗产物的 1,4-二氧六环溶液（该溶液未经分离）。

将上述中间体化合物的 1,4-二氧六环溶液冷却至 0°C，加入 25 % NaOMe 在 MeOH 中的溶液（11.45 g，53.0 mmol）。然后混合物搅拌 30 分钟，化合物(Z)-N-(2-氯-3-(二甲基氨基)烯丙亚基)-N-甲基甲铵六氟磷酸盐（5.52 g，18.02 mmol）在室温下 10 分钟内分两次向上述混合物中加入，并在室温下搅拌 6 小时。减压蒸馏浓缩混合物，将粗产品分散在 DCM（100 mL）中，加入 TEA（10 mL，71.8 mmol）、$(Boc)_2O$（9.24 g，42.4 mmol），然后混合物在室温下搅拌 3 小时，加入水（100 mL），并用 DCM（150 mL）萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水（150 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/3，硅胶-CS 80 g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色油状产物（2.50 g，收率 39.7%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{20}ClN_3O_2]$ $[M-56+H]^+$: 298.1; found: 242.3

2.2

5-氯-2-(哌啶-4-基)嘧啶(A-4)



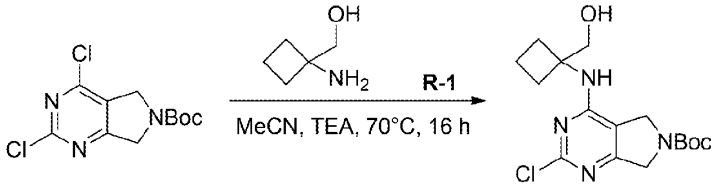
A-3 A-4

向 4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯（100 mg，0.335 mmol）在 DCM（5.0 mL）的溶液中加入 TFA（0.5 mL）。混合物在室温下搅拌过夜，用 TEA 将溶液的 pH 值调至 8。减压浓缩溶剂，得到直接用于下一步的黄色油状粗产物（135 mg，收率 100%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_9H_{12}ClN_3]$ $[M+H]^+$: 198.1; found: 198.3

2.3

2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-甲酸叔丁酯(02060-1)



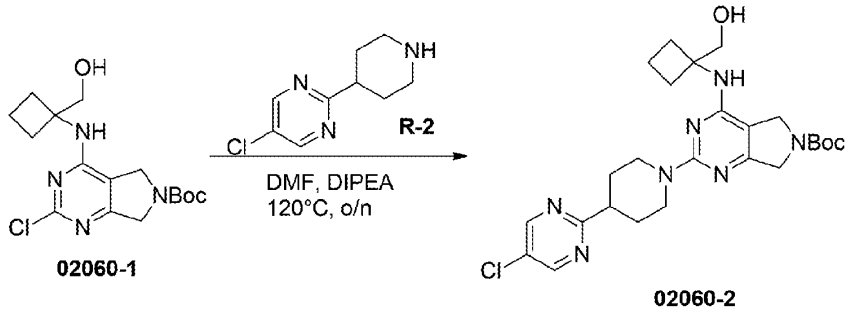
02060-0 02060-1

向 2,4-二氯-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-羧酸叔丁酯（345 mg，1.19 mmol）在 MeCN（10 mL）和 TEA（3 mL）的溶液中加入（1-氨基环丁基）甲醇（120 mg，1.19 mmol）。然后混合物在 70°C 下搅拌 16 小时，将混合物减压蒸馏除去溶剂，加入水（20 mL），并用 DCM（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析（EA/PE = 0/1~1/0，硅胶-CS 20 g，40 mL/min，UV 254）纯化，得到黄色固体产物（150.0 mg，收率 35.6%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{23}ClN_4O_3]$ $[M+H]^+$: 355.1; found: 355.2

2.4

2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-甲酸叔丁酯(02060-2)



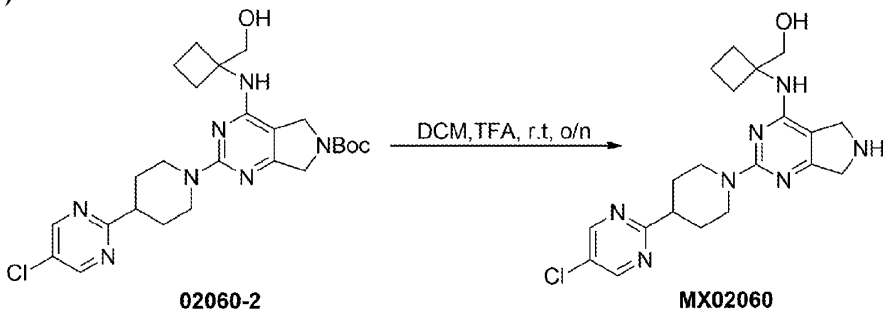
02060-1 02060-2

向 2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5H-吡咯并[3,4-d] 嘧啶-6(7H)-甲酸叔丁酯（60 mg，0.17 mmol）在 DMF（4 mL）和 DIEA（1 mL）的溶液中加入 5-氯-2-(哌啶-4-基)嘧啶（135 mg，0.335 mmol）。然后混合物在 120 ℃下搅拌过夜，反应混合物减压浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/0，硅胶-CS 20 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（40.0 mg，收率 45.6%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{25}H_{34}ClN_7O_3]$ $[M+H]^+$: 516.2; found: 516.0

2.5

(1-(（2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇(MX02060)

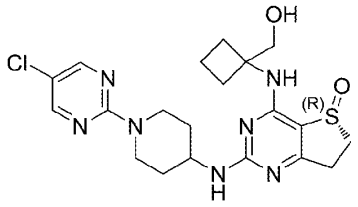


02060-2 MX02060

向 2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-4-[(1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-羧酸叔丁酯（40 mg，0.078 mmol）的 DCM（3 mL）溶液中加入 TFA（0.3 mL），然后将混合物在室温下搅拌过夜。用 1N $NaHCO_3$ 水溶液将反应液的 pH 值调至 7。减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（19.05 mg，收率 59.0%）。

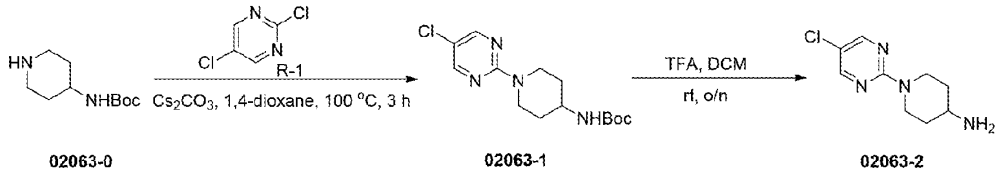
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{20}H_{26}ClN_7O$] $[M+H]^+$: 416.2; found: 416.0

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.79 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.27 – 4.21 (m, 1H), 3.80 – 3.67 (m, 6H), 3.15 – 3.09 (m, 1H), 2.95 – 2.89 (m, 2H), 2.25 – 2.11 (m, 4H), 1.89 – 1.86 (m, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H).

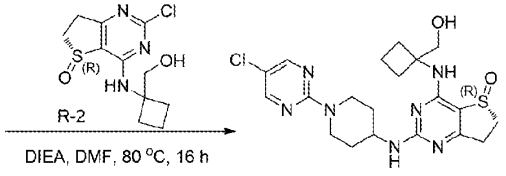


MX02063

1. 合成方案:



02063-0 02063-1 02063-2

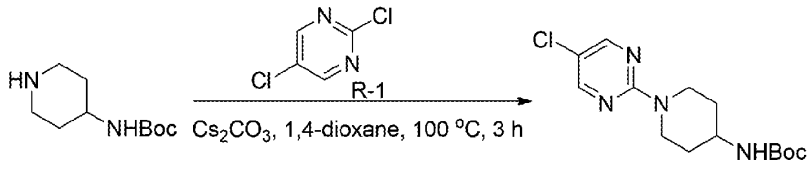


MX02063

2. 实验部分：

2.1

(1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(02063-1)



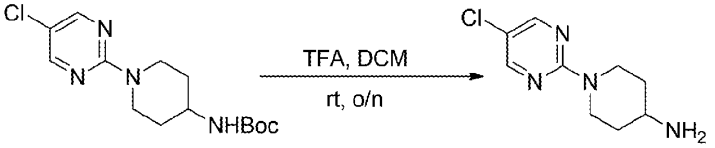
02063-0 02063-1

室温下，向哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯（664 mg，3.32 mmol）在 1,4-二氧六环（8 mL）的溶液中加入 2,5-二氯嘧啶（450 mg，3.02 mmol）和 Cs_2CO_3（1.97 g，6.04 mmol）。混合物在 100°C 下搅拌 3 小时，加入水（30 mL）并用 EA（30 mL）萃取三次，合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~50%，Silica-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（800 mg，收率 84.6%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{21}ClN_4O_2]$ $[M+H]^+$: 313.1; found: 313.2

2.2

1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-胺(02063-2)



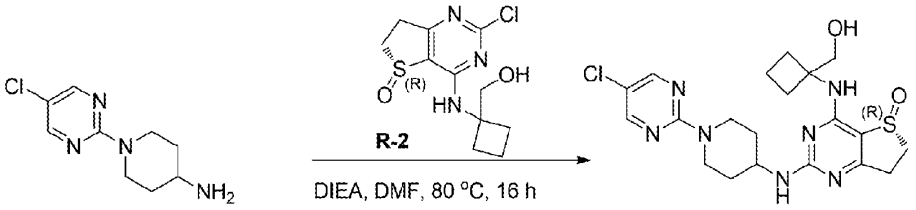
02063-1 02063-2

向(1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯（210 mg，0.67 mmol）在 DCM (5 mL)的溶液中加入 TFA (0.5 mL)。反应混合物在室温下搅拌过夜，减压蒸馏浓缩溶剂，得到黄色油状物粗产品（230 mg，收率 100%）直接用于下一步反应。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_9H_{13}ClN_4]$ $[M+H]^+$: 213.1; found: 213.2

2.3

(R)-2-((1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02063)

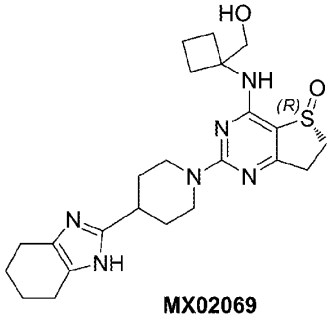


02063-2 MX02063

向 1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-胺（230 mg，0.67 mmol）在 DMF（5 mL）和 DIEA（1 mL）的溶液中加入(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（100 mg，0.347 mmol）。反应混合物在 80 °C下搅拌 16 小时，混合物经减压蒸馏浓缩，粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（12 mg，收率 7.5%）。

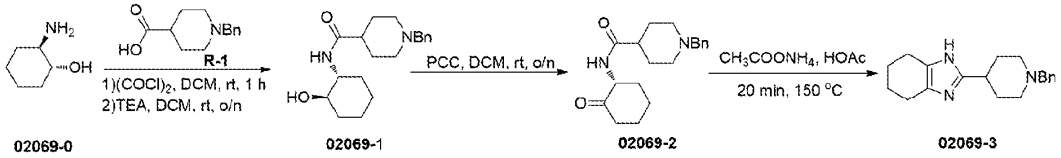
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{26}ClN_7O_2S]$ $[M+H]^+$: 464.2; found: 464.0

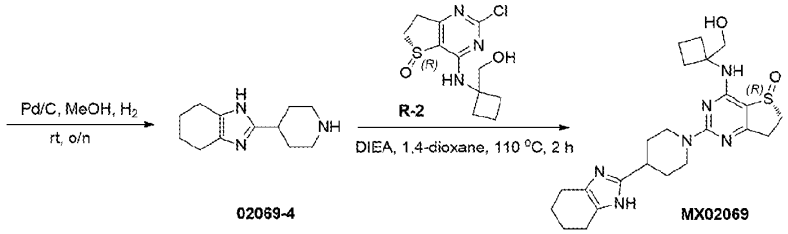
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.94 – 3.90 (m, 1H), 3.72 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.39 – 3.31 (m, 1H), 3.22 – 3.04 (m, 3H), 2.88 – 2.81 (m, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 2H), 2.17 – 2.12 (m, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 4H), 1.44 – 1.36 (m, 2H).



MX02069

1. 合成方案:

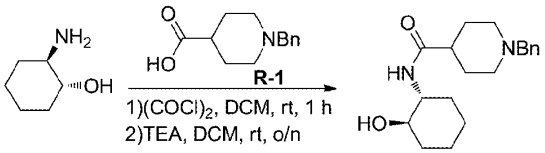




2. 实验部分：

2.1

1-苄基-N-((1R,2R)-2-羟基环己基)哌啶-4-甲酰胺(02069-1)

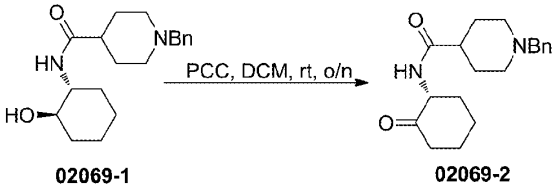


向 1-苄基哌啶-4-羧酸（512 mg，2.34 mmol）在 DCM（8 mL）中的溶液中加入$(COCl)_2$（358 mg，2.82 mmol）。混合物在氮气保护下室温搅拌 1 小时，将混合物减压蒸馏除去溶剂，所得粗产品加入 DCM（8 mL）、(1R,2R)-2-氨基环己醇（270 mg，2.34 mmol）和 TEA（709 mg，7.02mmol），然后混合物在室温下搅拌过夜。反应完全结束后，加入水（50 mL），并用 EA（50 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到白色固体产物（602 mg，收率 81%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{28}N_2O_2]$ $[M+H]^+$: 317.2; found: 317.3

2.2

(R)-1-苄基-N-(2-氧代环己基)哌啶-4-甲酰胺(02069-2)



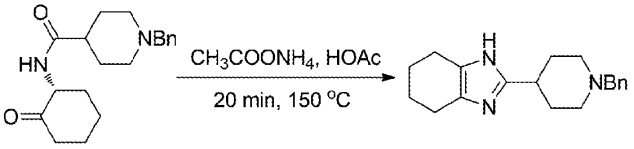
向 1-苄基-N-((1R,2R)-2-羟基环己基)哌啶-4-甲酰胺（602 mg，1.90 mmol）在 DCM（15 mL）

的溶液中加入 PCC（1.23 g，5.71 mmol）。所得反应混合物室温搅拌过夜，混合物减压蒸馏除去溶剂，加入水（15 mL），并用 EA（50 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到白色固体产物（340 mg，收率 56%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{26}N_2O_2]$ $[M+H]^+$: 315.2; found: 315.2

2.3

2-(1-苄基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑(02069-3)



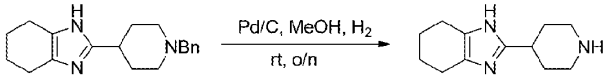
02069-2 02069-3

向(R)-1-苄基-N-(2-氧代环己基)哌啶-4-甲酰胺（140 mg，0.44 mmol）在 HOAc（5 mL）的溶液中加入 CH_3COONH_4（338 mg，4.4 mmol）。混合物在 150°C 氮气保护下搅拌 20 分钟，消耗完起始原料后浓缩反应混合物，粗产品通过反相柱纯化（MeCN/H_2O =1/20~1/1，C-18 柱，20 mL/min，UV 254），得到黄色固体产物（72 mg，收率 55%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{25}N_3]$ $[M+H]^+$: 296.2; found: 296.2

2.4

2-(哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑(02069-4)



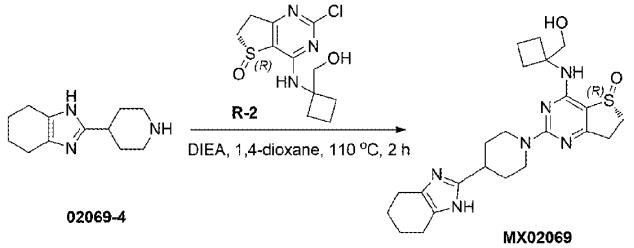
02069-3 02069-4

向 2-(1-苄基哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑（72 mg，0.24 mmol）在 MeOH（3 mL）的溶液中加入 Pd/C（24 mg）。混合物在氢气环境下室温搅拌过夜，在起始原料消耗完毕后，过滤并浓缩滤液，得到无色油状产物（40 mg，收率 80%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{19}N_3]$ $[M+H]^+$: 206.2; found: 206.4

2.5

(R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(4-(4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02069)

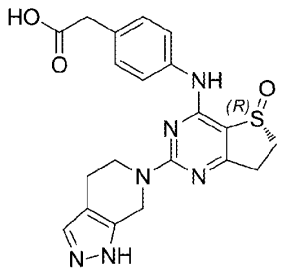


02069-4 MX02069

向 2-(哌啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑（40 mg，0. 20 mmol）在 1，4-二氧六环（4 mL）的溶液中加入(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（57 mg，0.20 mmol）和 DIEA（77 mg，0.60 mmol）。混合物在 110 °C的氮气保护下搅拌 2 小时，在消耗掉起始原料后，浓缩反应混合物。粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（8.55 mg，收率 9%）。

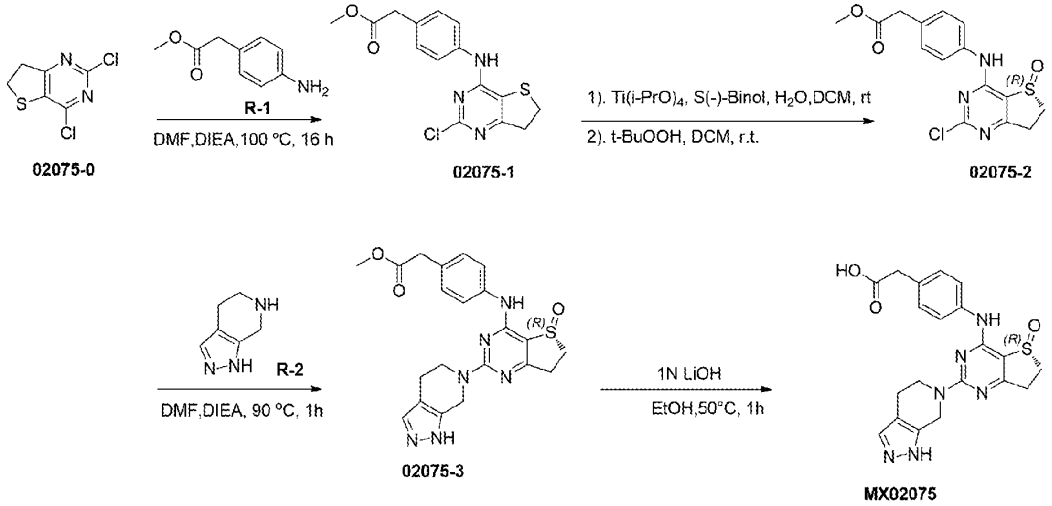
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{23}H_{32}N_6O_2S]$ $[M+H]^+$: 457.2; found: 457.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.72 – 3.69 (m, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 3.03 – 2.83 (m, 5H), 2.41 – 2.26 (m, 6H), 2.19 – 2.13 (m, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 4H), 1.68 – 1.66 (m, 4H), 1.58 – 1.54 (m, 2H), .



MX02075

1. 合成方案:

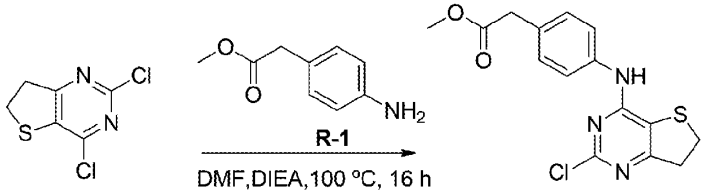


02075-0 02075-1 02075-2 02075-3 MX02075

2. 实验部分：

2.1

2-(4-(((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸甲酯(02075-1)

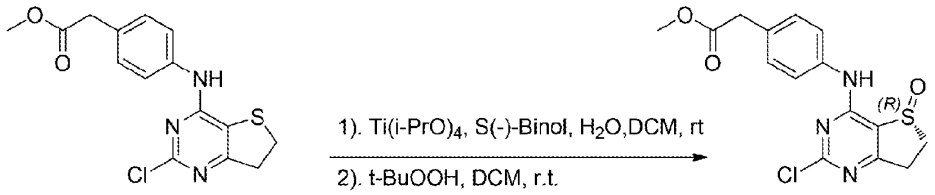


02075-0 02075-1

室温下，向 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶（3 g，14.48 mmol）和 DIEA（5.61 g，43.44 mmol）在 DMF（50 mL）的溶液中加入 2-(4-氨基苯基)乙酸甲酯（2.39 g，14.48 mmol）。将混合物在 100°C 下搅拌过夜，然后向反应混合物中加入水（50 mL），并用 DCM（70 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/2，硅胶-CS 80 g，50 mL/min，UV 254），得到橙色固体产物（3.11 g，收率 63.9%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{15}H_{14}ClN_3O_2S]$ $[M+H]^+$: 336.1; found: 336.0

2.2 (R)-2-(4-((2-氯-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸甲酯(02075-2)



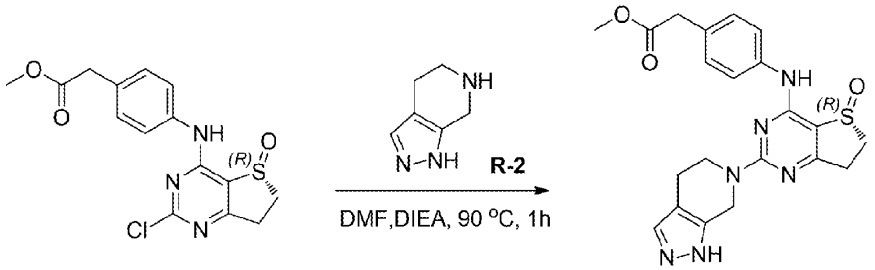
02075-1 02075-2

向2-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（420 mg，1.25 mmol）和S-1,1'-联-2-萘酚（37.2 mg，0.13 mmol）在DCM（10 mL）的溶液中加入四异丙醇钛（17.8 mg，0.06 mmol）和水（22.5 mg，1.25 mmol）。混合物在氮气保护下室温搅拌16小时后，一次性加入70%的叔丁基过氧化氢水溶液（123.9 mg，1.37 mmol），然后将混合物在室温下搅拌2小时后，加入水（20 mL），并用DCM（60 mL）萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（DCM/MeOH = 1/0~20/1，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（367 mg，收率 83.4%）。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{15}H_{14}ClN_3O_3S]$ [M+H]+:352.0; found: 352.0

2.3

(R)-2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸甲酯(02075-3)



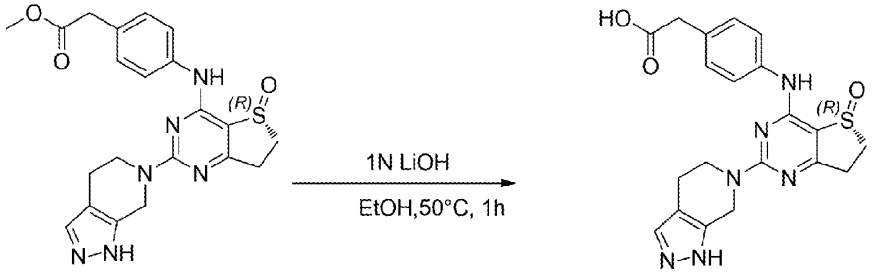
02075-2 02075-3

向(R)-2-(4-((2-氯-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸甲酯（30 mg，0. 08 mmol）和 DIEA（31 mg，0.24 mmol）在 DMF（5 mL）中加入 4，5，6，7-四氢-1H-吡唑并[3，4-c]吡啶（9.8 mg，0.08 mmol）。然后混合物在 90°C 搅拌 1 小时，在消耗掉起始原料后，浓缩反应混合物。粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（27 mg，收率 72.2%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{22}FN_6O_3S]$ $[M+H]^+$: 439.2; found: 439.0

2.4

(R)-2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸(MX02075)



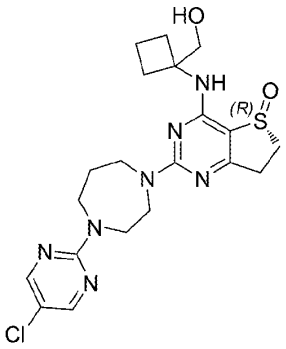
02075-3 MX02075

向(R)-2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸甲酯（27 mg，0.06 mmol）在 EtOH（3 mL）的溶液中加入 1N LiOH 水溶液

（0.6 mL，0.6 mmol）。然后混合物在 50 °C下搅拌 1 小时，用 1N HCl 水溶液将反应液的 pH 值调节至 6。减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（11.57 mg，收率 35.1%），为。

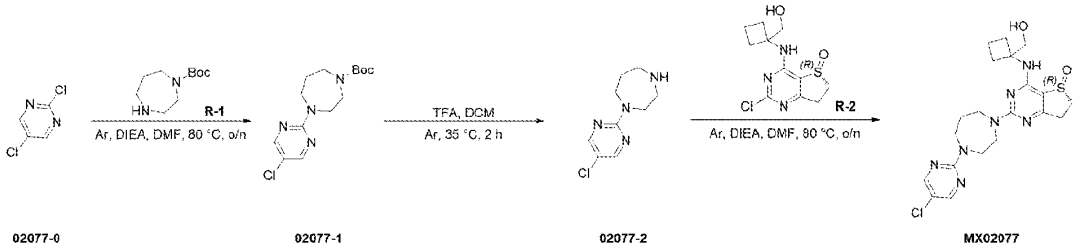
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{20}H_{20}N_6O_3S$] $[M+H]^+$: 425.1; found: 425.0

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.89 – 4.87 (m, 2H), 4.02 – 4.00 (m, 2H) , 3.59 – 3.54 (m, 3H), 3.35 – 3.32 (m, 1H), 3.14 – 3.02 (m, 2H), 2.65 – 2.63 (m, 2H).



MX02077

1. 合成方案:

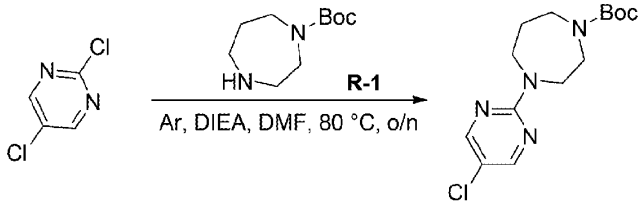


02077-0 02077-1 02077-2 MX02077

2. 实验部分：

2.1

4-(5-氯嘧啶-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(02077-1)



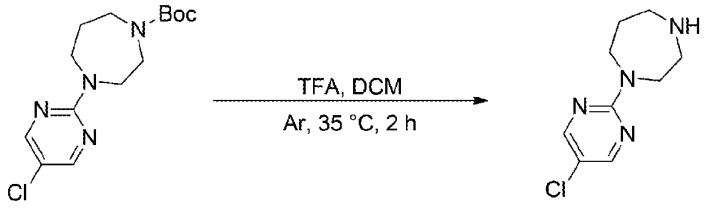
02077-0 **02077-1**

2,5-二氯嘧啶（500 mg，3.36 mmol）、1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯（673 mg，3.36 mmol）和 DIEA（2.8 mL，16.8 mmol）在 DMF（20 mL）的混合物在 80°C 氩气保护下搅拌过夜。冷却后，减压蒸发反应混合物除去溶剂。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~1/9，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，UV 254），得到白色固体产物（981 mg，收率 93.4%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{14}H_{21}ClN_4O_2$] $[M+H]^+$: 313.1; found: 313.2

2.2

1-(5-氯嘧啶-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷(02077-2)



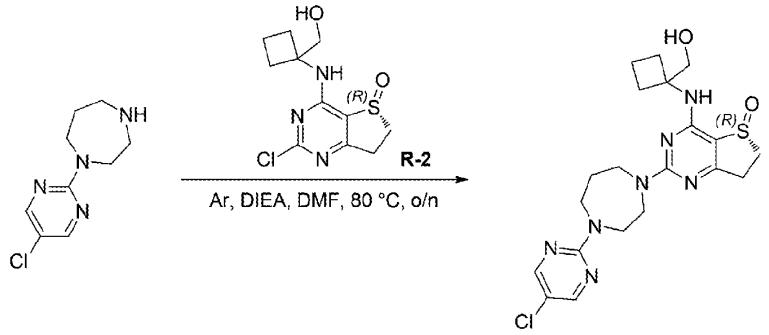
02077-1 02077-2

向 4-(5-氯嘧啶-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯（200 mg，0.64 mmol）在 DCM（20 mL）的溶液中加入 TFA（4 mL）。混合物在 35ºC 氩气保护下搅拌 2 小时，然后将反应混合物浓缩干，得到淡黄色油状粗产品（136 mg，收率 99.9%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_9H_{13}ClN_4]$ $[M+H]^+$: 213.1; found: 213.2

2.3

(R)-2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02077)

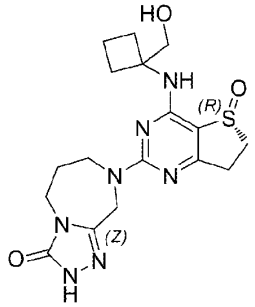


02077-2 MX02077

向1-(5-氯嘧啶-2-基)-1,4-二氮杂环庚烷（68 mg，0.32 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（92 mg，0. 32 mmol）在 DMF（20 mL）的溶液中加入DIEA（0.26 mL，1.6 mmol）。混合物在80 ºC氩气保护下搅拌过夜，然后减压蒸馏混合物除去溶剂。粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0~1/9，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，UV 254），得到粗产物（90 mg），然后粗产物再经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3)，X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min, UV 254]纯化，得到白色固体产物（73.60 mg，收率 49.6%）。

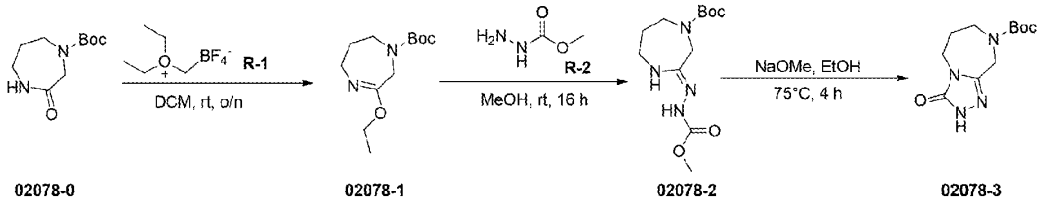
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{26}ClN_7O_2S]$ $[M+H]^+$: 464.2; found: 463.9

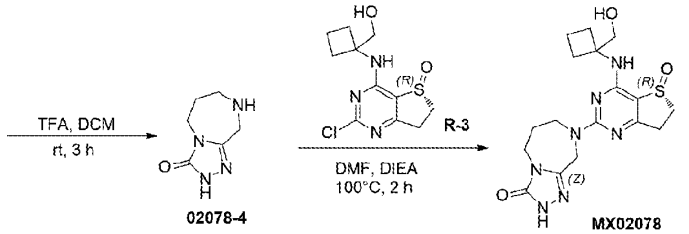
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 – 8.38 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.85 (t, *J* =5.6 Hz, 1H), 3.95 – 3.78 (m, 4H), 3.74 – 3.57 (m, 6H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 2.94 – 2.81 (m, 2H), 2.36 – 2.28 (m, 2H), 2.16 – 2.14 (m, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 4H).



MX02078

1. 合成方案:

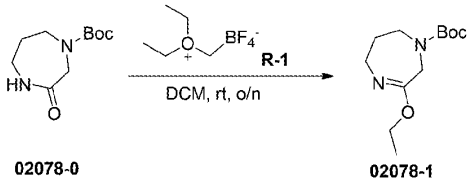




2. 实验部分：

2.1

3-乙氧基-2,5,6,7-四氢-1H-1,4-二氮杂-1-甲酸叔丁酯(02078-1)

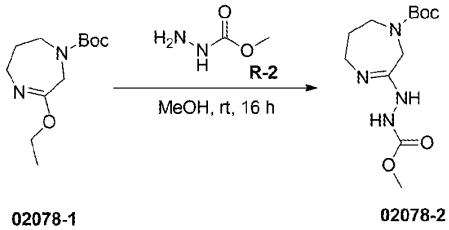


向 3-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯（500 mg，2.34 mmol）在 DCM（10 mL）的溶液中加入四氟硼酸三乙氧基铵（613 mg，3.50 mmol）。混合物在氮气保护下室温搅拌过夜。在起始原料消耗完毕后，用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（50 mL）淬灭反应混合物，并用 EA（50 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（50 mL）洗涤，后用无水硫酸钠干燥，抽滤并浓缩，得到黄色油状产品（525 mg，收率 93%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{22}N_2O_3]$ $[M+H]^+$: 243.2; found: 243.3

2.2

3-(2-(甲氧羰基)肼基)-2,5,6,7-四氢-1H-1,4-二氮杂-1-甲酸叔丁酯(02078-2)

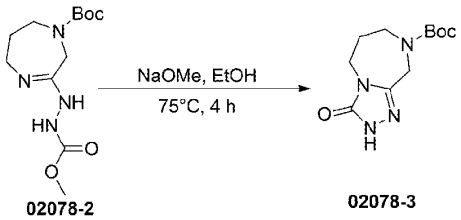


向 3-乙氧基-2,5,6,7-四氢-1H-1,4-二氮杂-1-甲酸叔丁酯（525 mg，2.17 mmol）在 MeOH（5 mL）的溶液中加入肼基甲酸甲酯（195 mg，2.17 mmol）。混合物在氮气保护下室温搅拌 16 小时，在消耗掉起始原料后，浓缩反应混合物。得到的粗产品经柱层析纯化（$MeCN/H_2O$ =1/20~1/1，C-18 柱，30 mL/min，UV 254），得到无色油状产物（126 mg，收率 20%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{22}N_4O_4]$ $[M+H]^+$: 287.2; found: 287.1

2.3

3-氧代-5,6,7,9-四氢-2H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-8(3H)-羧酸叔丁酯(02078-3)



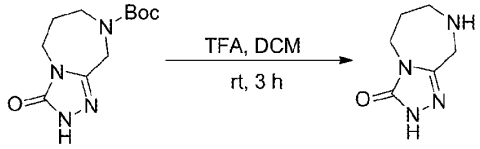
02078-2 02078-3

向 3-(2-(甲氧羰基)肼基)-2,5,6,7-四氢-1H-1,4-二氮杂-1-甲酸叔丁酯（126 mg，0.44 mmol）在 EtOH（3 mL）的溶液中加入 NaOMe（24 mg，0.44 mmol）。混合物在氮气保护下 75°C 搅拌 4 小时。起始物质消耗完毕后，浓缩反应混合物。得到的粗产品经反相柱纯化（MeCN/H_2O =1/20~1/1，C-18 柱，20 mL/min，UV 254），得到白色固体产物（61 mg，收率 55%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{11}H_{18}N_4O_3$] $[M+H]^+$: 255.1; found: 255.2

2.4

6,7,8,9-四氢-2H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-3(5H)-酮(02078-4)



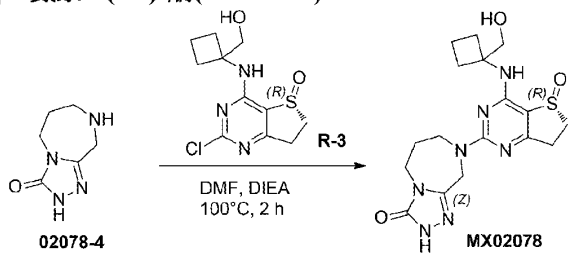
02078-3 02078-4

向 3-氧代-5,6,7,9-四氢-2H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-8(3H)-羧酸叔丁酯（61 mg，0.24 mmol）在 DCM（2 mL）的溶液中加入 TFA（0.2 mL）。混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在消耗掉起始原料后，将混合物浓缩，得到无色油状产物（33 mg，收率 89%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{12}H_{22}N_4O_4$] $[M+H]^+$: 155.1; found: 155.3

2.5

(R)-8-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-6,7,8,9-四氢-2H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-3(5H)-酮(MX02078)

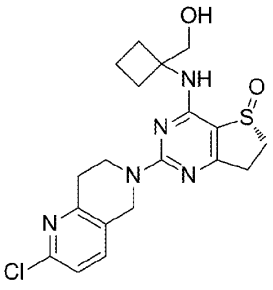


02078-4 MX02078

向 6,7,8,9-四氢-2H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-3(5H)-酮（33 mg，0.21 mmol）在 DMF(3 mL)的溶液中加入(R)-2-氯-4-[(1-(羟甲基)环丁基)氨基]-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(60 mg, 0.21 mmol) 和 DIEA (81 mg, 0.63 mmol)。混合物在 100°C 氮气保护下搅拌 2 小时，待起始原料消耗完毕后，浓缩反应混合物。得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（7.13 mg，收率 8%）。

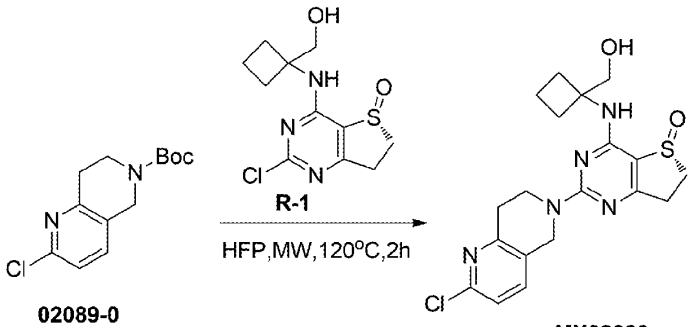
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{17}H_{23}N_7O_3S$] $[M+H]^+$: 406.2; found: 406.2

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47 (s, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 1H), 4.83 – 4.72 (m, 3H), 4.04 – 3.94 (m, 2H), 3.80 – 3.70 (m, 4H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 2.95 – 2.83 (m, 2H), 2.37 – 2.14 (m, 4H), 1.77 – 1.71 (m, 4H).



MX02089

1. 合成方案:

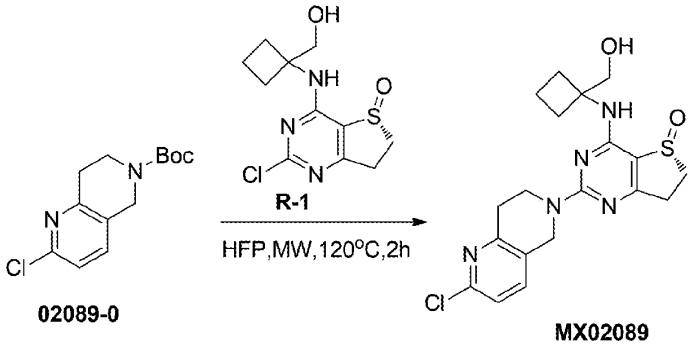


02089-0 MX02089

2. 实验部分：

2.1

(R)-2-(2-氯-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02089)

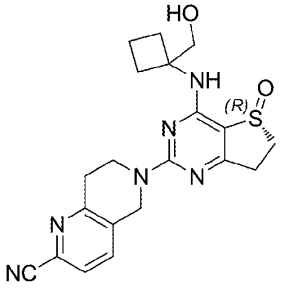


02089-0 MX02089

2-氯-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯（40 mg，0. 148 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（40 mg，0.138 mmol）在 HFP（3 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。反应完成后，向反应液加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（16.6 mg，收率 19.1%）。

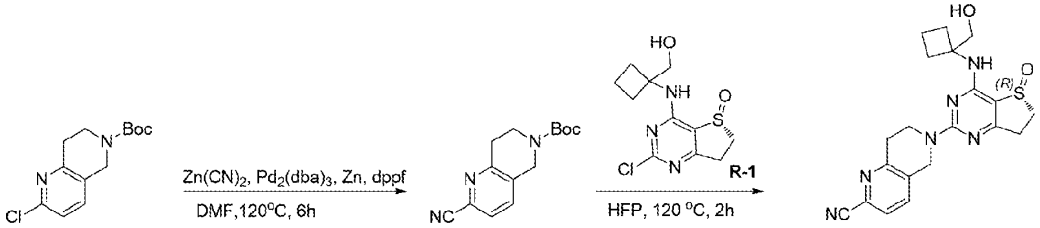
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{22}ClN_5O_2S]$ $[M+H]^+$: 420.12; found: 420.0

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),7.52 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.90 – 4.86 (m, 3H), 4.06 – 4.04 (m, 2H), 3.75 – 3.74 (m, 2H), 3.43 – 3.39 (m, 1H), 3.22 – 3.19 (m, 1H), 2.99 – 2.94 (m, 1H), 2.90 – 2.86 (m, 3H), 2.42 – 2.29 (m, 2H), 2.21 – 2.19 (m, 2H), 1.80 – 1.78 (m, 2H).



MX02090

1. 合成方案:

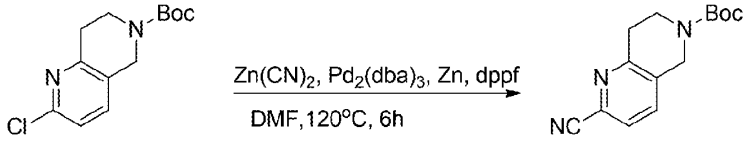


02090-0 02090-1 MX02090

2. 实验部分：

2.1

2-氰基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(02090-1)



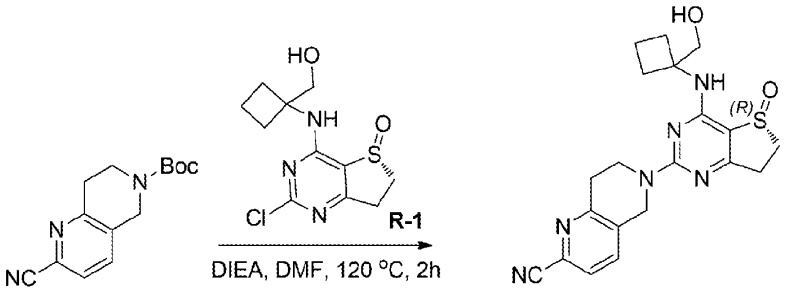
02090-0 02090-1

向 2-氯-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯（230 mg，0.86 mmol）在 DMF（15 mL）的溶液中加入 Zn 粉（562.4 mg，8.6 mmol）、$Zn(CN)_2$（1.01 g，8.6 mmol）、$Pd_2(dba)_3$（238.1 mg，0.26 mmol）和 dppf（144.1 mg，0.26 mmol）。然后将反应混合物加热至 120°C 搅拌 6 小时后，冷却至室温并浓缩。加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析（EA/PE = 0~1/2，硅胶-CS 12 g，30 mL/min，硅胶，UV 254）纯化，得到白色固体产物（167 mg，收率 75.2%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{17}N_3O_2]$ $[M+H]^+$: 260.1; found: 260.2

2.2

(R)-6-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-甲腈(MX02090)

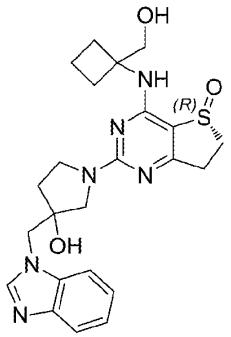


02090-1 MX02090

2-氰基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯（147 mg，0. 57 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（164 mg，0.57 mmol）在 HFP（3.0 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时，后冷却至室温并浓缩，加入水（10 mL），混合物用 DCM（10 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（16.0 mg，收率 6.9%）。

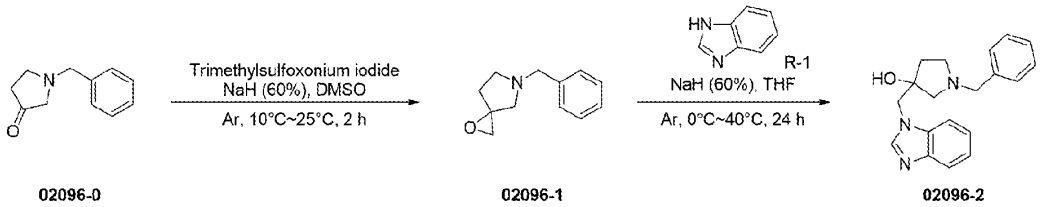
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{22}N_6O_2S]$ $[M+H]^+$: 411.2; found: 411.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.78 – 3.73 (m, 2H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 4H), 2.39 – 2.20 (m, 4H), 1.86 – 1.71 (m, 2H).

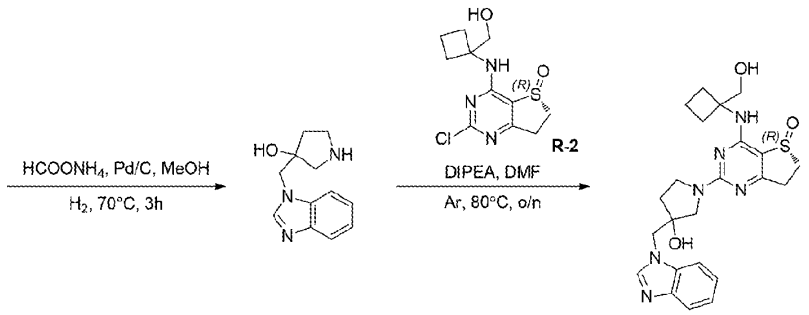


MX02096

1. 合成方案:



02096-0 02096-1 02096-2

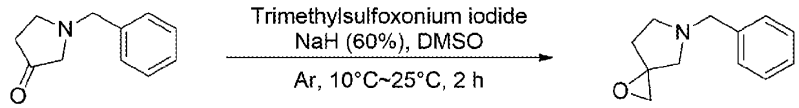


02096-3 MX02096

2. 实验部分：

2.1

5-苄基-1-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚烷(02096-1)



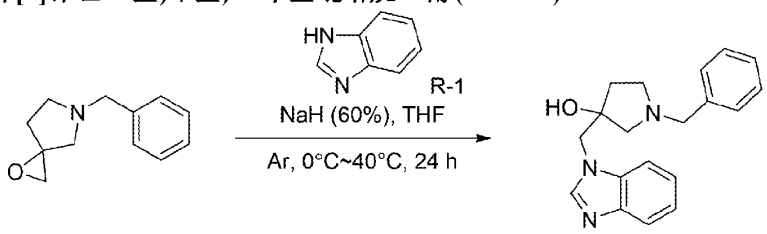
02096-0 02096-1

在 0 ºC 下，向 NaH（60%，300 mg，7.41 mmol）在 DMSO（10 mL）的溶液中分次加入三甲基碘化锍（1.38 g，6.27 mmol）。混合物在 25 ºC 氩气保护下搅拌 1 小时后加入 1-苄基吡咯烷-3-酮（1.0 g，5.7 mmol）在 DMSO（11 mL）的溶液，然后混合物在 25 ºC 搅拌 2 小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液（20 mL）淬灭反应，并用 EA（50 mL）萃取四次。合并的有机层用饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~1/1，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色油状产物（326 mg，收率 30.2%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{15}NO]$ $[M+H]^+$: 190.1; found: 190.1

2.2

3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-1-苄基吡咯烷-3-醇(02096-2)



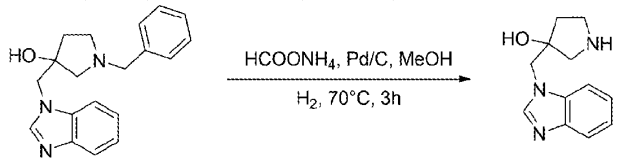
02096-1 02096-2

在 0 ºC 下，向 NaH（60%，96 mg，2.4 mmol）在 THF（6 mL）的溶液中分批加入 1H-苯并[d]咪唑（142 mg，1.2 mmol），反应在 0 ºC 氩气保护下搅拌 1 小时。然后加入 5-苄基-1-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚烷（226 mg，1.2 mmol）在 THF（4 mL）的溶液，在 40 ºC 搅拌 24 小时。用水（20 mL）淬灭反应，并用 EA（50 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（50 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0~1/9，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，UV 254），得到无色油状产物（245 mg，收率 66.7%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{21}N_3O]$ $[M+H]^+$: 308.2; found: 308.2

2.3

3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯烷-3-醇(02096-3)



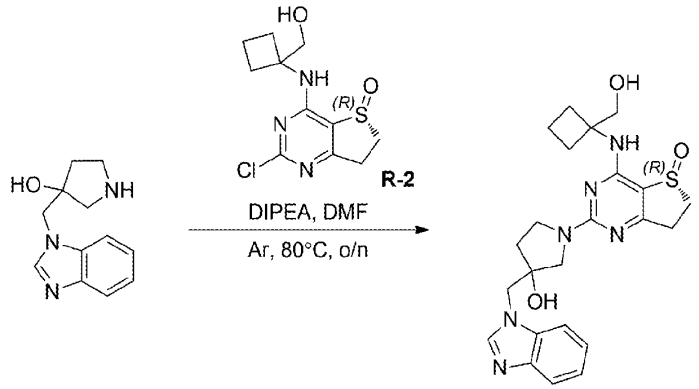
02096-2 02096-3

向 3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-1-苄基吡咯烷-3-醇（100 mg，0.33 mmol）和 $HCOONH_4$（250 mg，3.96 mmol）在 MeOH（20 mL）的溶液中加入 Pd/C（30 mg），混合物在氢气环境下于 70 ºC 搅拌 3 小时。冷却后，在减压下过滤反应混合物，减压蒸馏滤液除去溶剂。粗产品经反相柱纯化（MeCN/H2O =0 ~ 3/17，C-18 柱，50 mL/min，UV 214），得到淡黄色固体产物（40 mg，收率 56.6%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{15}N_3O]$ $[M+H]^+$: 218.1; found: 218.1

2.4

(5R)-2-(3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-羟基吡咯烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02096)

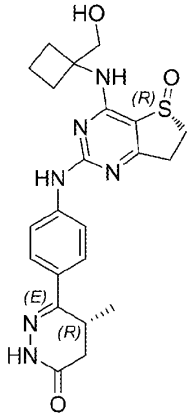


02096-3 MX02096

向3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯烷-3-醇（10 mg，0.05 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（14 mg，0. 05mmol）在DMF（5 mL）的溶液中的加入DIEA（0.04 mL，mmol）。混合物在氩气保护下80ºC搅拌过夜。冷却后，减压蒸馏混合物除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0~1/4，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，UV 254），得到粗产物（20 mg），然后粗产物再经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3)，X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min, UV 254]纯化，得到白色固体产物（7.72 mg，收率 27.3%）。

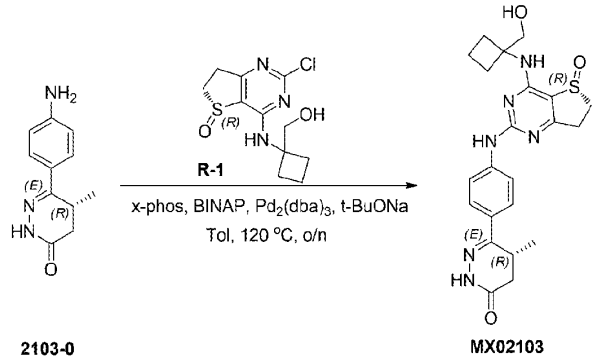
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{23}H_{28}N_6O_3S]$ $[M+H]^+$: 469.2; found: 469.0

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 – 8.14 (m, 1H) 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.27 – 7.17 (m, 3H), 5.33 – 5.29 (m, 1H), 4.87 – 4.76 (m, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 2H), 3.73 – 3.49 (m, 5H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 1H), 2.94 – 2.80 (m, 2H), 2.39 – 2.22 (m, 2H), 2.16 – 1.92 (m, 3H), 1.83 – 1.60 (m, 3H).



MX02103

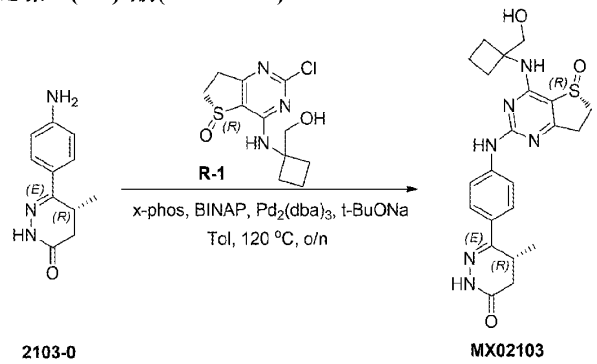
1. 合成方案:



2103-0 MX02103

2. 实验部分：

2.1 (R)-6-(4-(((R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(MX02103)



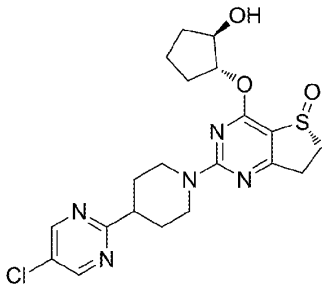
2103-0 MX02103

向(R)-6-(4-氨基苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮（100 mg，0.49 mmol）在甲苯（4 mL）的溶液中加入(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（141 mg，0. 49 mmol）、X-phos（10 mg，0.02 mmol）、BINAP（12 mg，0.02 mmol）、t-BuONa（94 mg，0.98 mmol）和 $Pd_2(dba)_3$（18 mg，0.02 mmol）。混合物在 120 ℃氮气保护下搅拌过夜，在消耗掉起始原料后，浓缩反应混合物，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（6.84 mg，收率 3%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{26}N_6O_3S]$ $[M+H]^+$: 455.2; found: 455.0

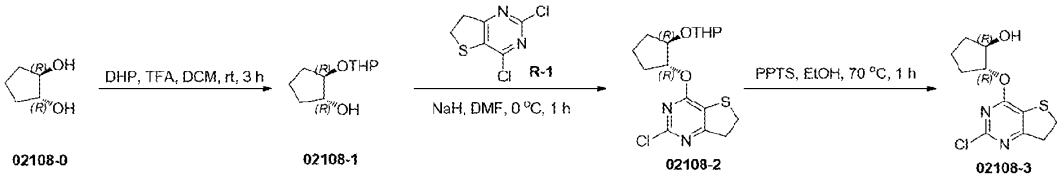
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H),7.59 (s, 1H), 4.87 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 2H), 3.53 – 3.47 (m, 1H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 1H), 3.04 – 2.98 (m, 1H), 2.95 – 2.90 (m, 1H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 2.45 – 2.20

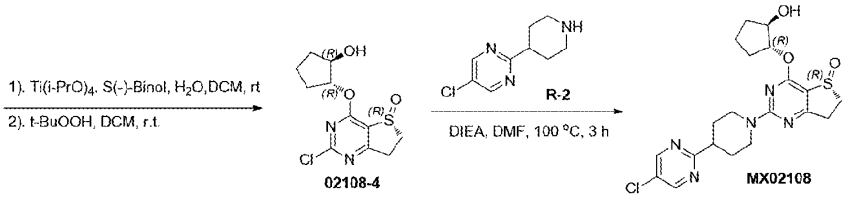
(m, 5H), 1.83 – 1.74 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) .



MX02108

1. 合成方案:

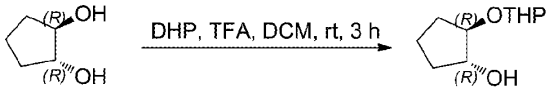




2. 实验部分：

2.1

(1R,2R)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)环戊醇(02108-1)

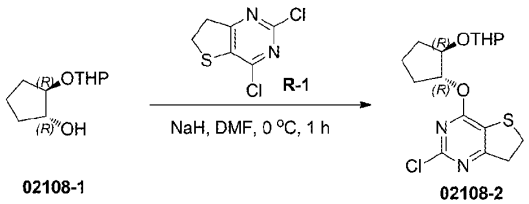


02108-0 **02108-1**

向(1R,2R)-环戊烷-1,2-二醇（2 g，19.61 mmol）在 DCM（20 mL）的溶液中加入 DHP（1.65 g，19.61 mmol）和 TFA（0.6 mL）。混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在起始原料消耗完毕后，向反应液中加入水（30 mL），并用 DCM（50 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（50 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到无色油状粗产物（3.22 g，收率 88%），直接用于下一步反应。

2.2

2-氯-4-(((1R,2R)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)环戊基)氧基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶(02108-2)



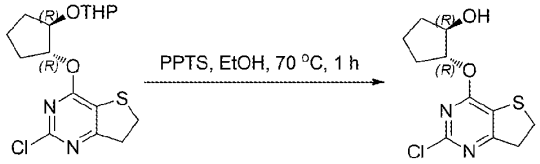
02108-1 **02108-2**

向(1R,2R)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)环戊醇（2 g，11.11 mmol）在 THF（40 mL）的溶液中在氮气保护下加入 NaH（60%，888 mg，22. 22 mmol），混合物在 0℃下搅拌 30 分钟，然后加入 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶（2.3 g，11.11 mmol），在 0°C 下继续搅拌 1 小时。待起始原料消耗完毕后，用水（20 mL）淬灭反应，并用 EA（50 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（50 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到无色油状产物（1.12 g，收率 29%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{21}ClN_2O_3S]$ $[M+H]^+$: 357.1; found: 357.2

2.3

(1R,2R)-2-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)环戊醇(02108-3)



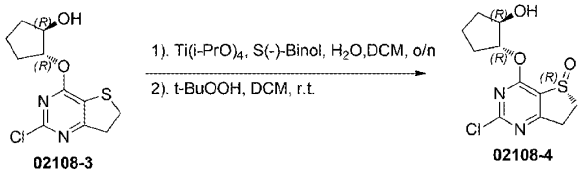
02108-2 02108-3

向 2-氯-4-(((1R,2R)-2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)环戊基)氧基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶（1.12 g，3.15 mmol）在 EtOH（10 mL）的溶液中加入 PPTS（15 mg，0.06 mmol）。混合物在 70 ℃氮气保护下搅拌 1 小时，在起始原料消耗完毕后，用水（30 mL）淬灭反应，并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到无色油状产物（640 mg，收率 75%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{13}ClN_2O_2S]$ $[M+H]^+$: 273.0; found: 273.1

2.4

(R)-2-氯-4-(((1R,2R)-2-羟基环戊基)氧基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(02108-4)



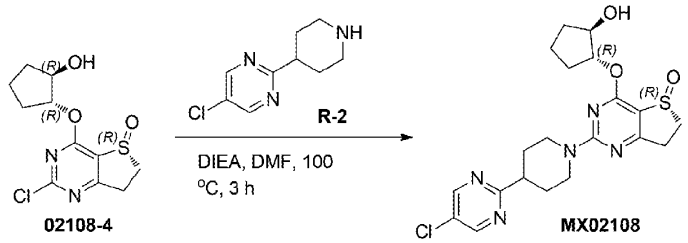
02108-3 02108-4

向(1R,2R)-2-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)环戊醇（200 mg，0.73 mmol）和 S-1,1'-联-2-萘酚（20 mg，0.07 mmol）在 DCM（5 mL）的溶液中加入四异丙醇钛（10 mg，0.036 mmol）和水（13 mg，0.73 mmol）。混合物在室温下搅拌过夜后，一次性加入 70%的叔丁基过氧化氢水溶液（131 mg，1.46 mmol）。然后混合物在室温下搅拌 1.5 小时后，加入水（20 mL），用 DCM（50 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（DCM/MeOH = 1/0~20/1，Silica-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（61 mg，收率 29%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{13}ClN_2O_3S]$ $[M+H]^+$: 289.0; found: 289.1

2.5

(R)-2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-4-(((1R,2R)-2-羟基环戊基)氧基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02108)

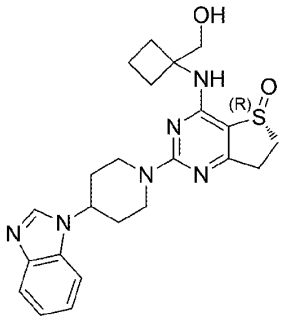


02108-4 MX02108

向(R)-2-氯-4-(((1R,2R)-2-羟基环戊基)氧基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（61 mg，0.21 mmol）在 DMF（4 mL）的溶液中加入 5-氯-2-(哌啶-4-基)嘧啶（41 mg，0.21 mmol）和 DIEA（54 mg，0.42 mmol）。混合物在 100°C 氮气保护下搅拌 3 小时，待起始原料消耗完毕后，浓缩反应混合物。得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（22.76 mg，收率 24%）。

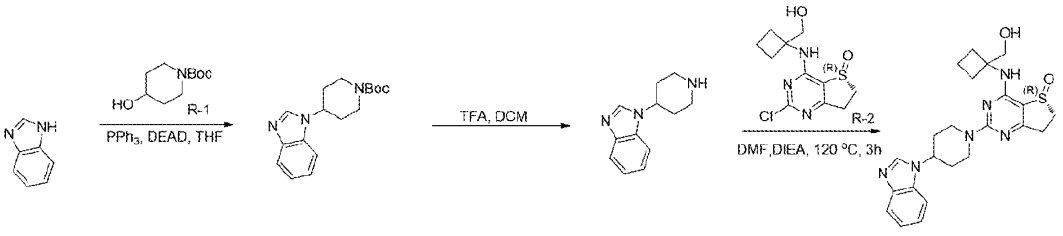
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{24}ClN_5O_3S]$ $[M+H]^+$: 450.1; found: 450.0

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 2H), 5.20 – 5.19 (m, 1H), 5.00 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.14 – 4.10 (m, 1H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 3.31 – 3.16 (m, 4H), 3.10 – 3.04 (m, 1H), 2.96 – 2.91 (m, 1H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 2.07 – 2.04 (m, 2H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.76 – 1.51 (m, 6H).



MX02113

1. 合成方案:

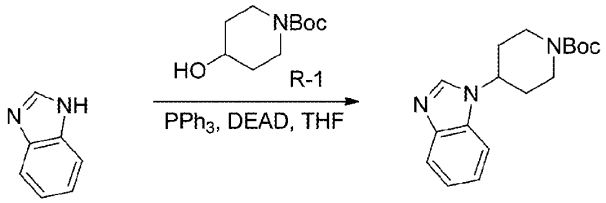


02113-0 02113-1 02113-2 MX02113

2. 实验部分：

2.1

4-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(02113-1)



02113-0 02113-1

向 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯（1.78 g，9.26 mmol）、1H-苯并[d]咪唑（4.5 g，18.52 mmol）

和 PPh_3（8.09 g，18.52 mmol）在无水 THF（375 mL）的溶液中缓慢加入 DEAD（3.22 g，18.52 mmol）在 THF（250 mL）的溶液。混合物在室温下搅拌过夜，待起始原料消耗完毕后，浓缩反应混合物。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~100%，Silica-CS 80 g，80 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色粉末状产物（266 mg，收率 4.77%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{17}H_{23}N_3O_2]$ $[M+H]^+$: 302.2; found: 302.2

2.2

1-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(02113-2)



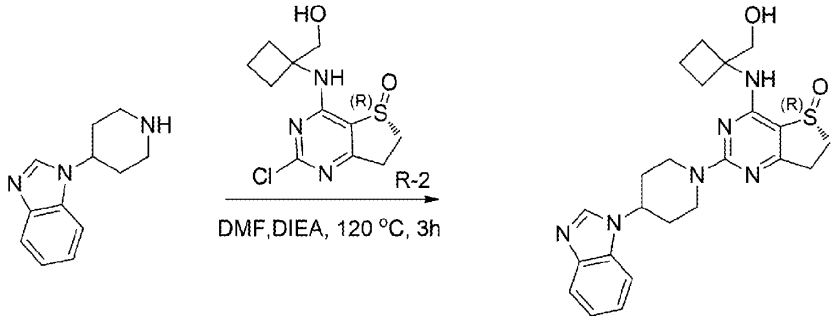
02113-1 **02113-2**

向 4-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯（240 mg，0.79 mmol）在 DCM（2 mL）的溶液中加入 TFA（0.2 mL）。混合物在室温下搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，直接使用粗产品进行下一步反应。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{15}N_3]$ $[M+H]^+$: 202.1; found: 202.3

2.3

(R)-2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(MX02113)

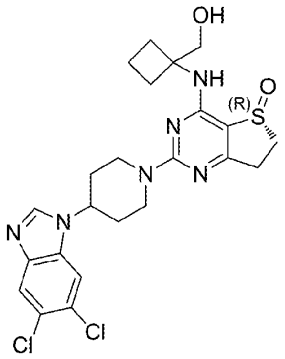


02113-2 **MX02113**

向(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（213 mg，0.74 mmol）和 DIEA（286 mg，2.22 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 1-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑（纯度：50%，301 mg，0.74 mmol）。混合物在 120°C 下搅拌 3 小时，减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3), X-Select10 μm 19*250 mm, 20 mL/min, UV 254]纯化，得到白色固体产物（137.64 mg, 收率 41.1%）。

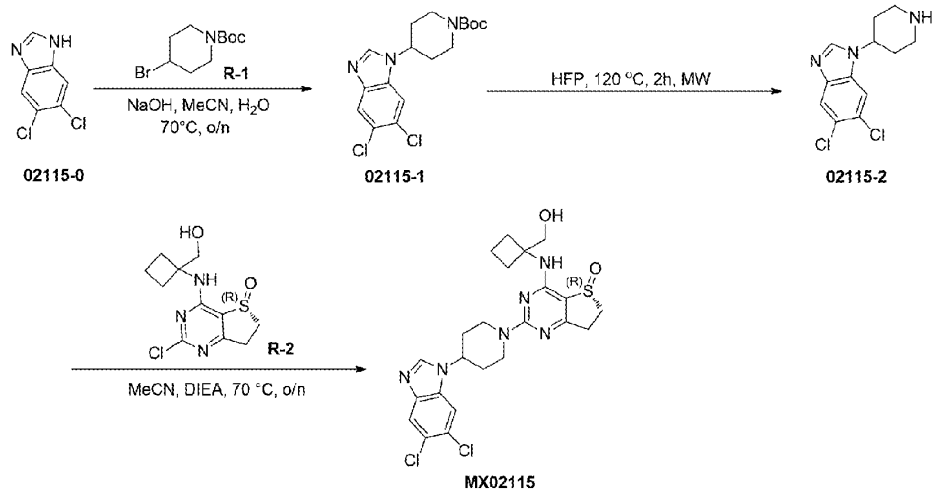
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{23}H_{28}N_6O_2S]$ $[M+H]^+$: 453.2; found: 453.0

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H),7.43 (s, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 4.89 – 4.67 (m, 4H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 3.47– 3.39 (m, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 3.10 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 2.42 – 2.28 (m, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 4H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H).



MX02115

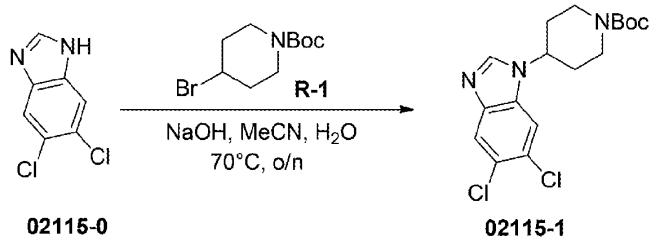
1. 合成方案:



2. 实验部分:

2.1

4-(5,6-二氯-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(02115-1)

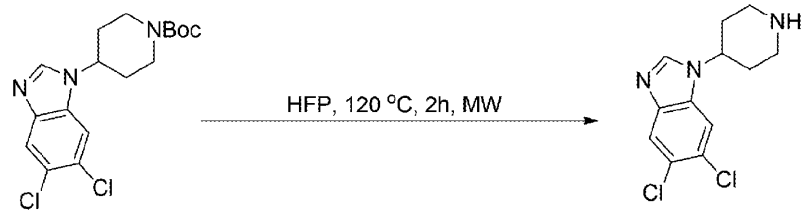


室温下，向 5,6-二氯-1H-苯并[d]咪唑（600 mg，3.21 mmol）在 MeCN（10 mL）和水（4 mL）的溶液中加入 4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯（1.27 g，4.81 mmol）和 NaOH（642 mg，16 mmol）。混合物在 70 °C 下搅拌过夜，减压蒸馏反应混合物除去溶剂，加入水（30 mL），并用 DCM（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0~10%，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，UV 254），得到黄色油状产物（128 mg，收率 10.75%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{17}H_{21}Cl_2N_3O_2]$ $[M+H]^+$: 370.1; found: 370.2

2.2

5,6-二氯-1-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(02115-2)



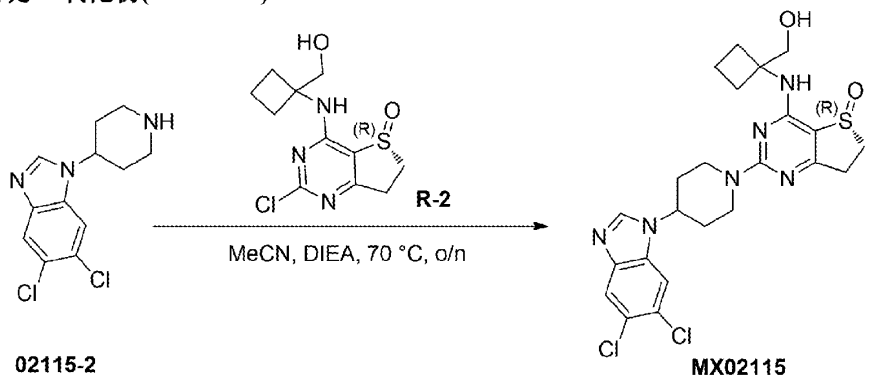
02115-1 02115-2

将 4-(5,6-二氯-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯（128 mg，0.347 mmol）在 HFP（2 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。反应完成后，减压蒸馏混合物除去溶剂，得到的粗产品为黄色油状物（100 mg，收率 100%）直接用于下一步的反应。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{13}Cl_2N_3]$ $[M+H]^+$: 270.1; found: 270.1

2.3

(R)-2-(4-(5,6-二氯-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02115)

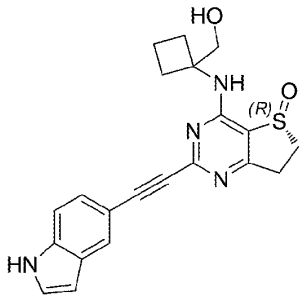


02115-2 MX02115

向 5,6-二氯-1-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑（100 mg，0.347 mmol）在 MeCN（4 mL）的溶液中加入 DIEA（1 mL）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（60 mg，0.208 mmol）。混合物在 70°C 下搅拌过夜，减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（39 mg，收率 45.97%）。

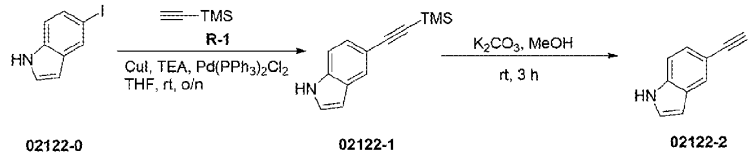
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{23}H_{26}Cl_2N_6O_2S]$ $[M+H]^+$: 521.1; found: 521.0

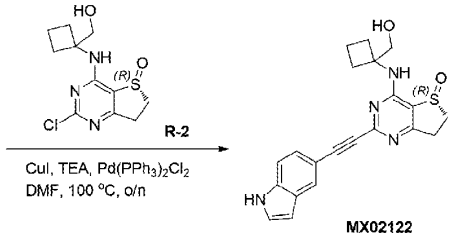
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.86 – 4.75 (m, 4H), 3.76 – 3.69 (m, 2H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 3.07 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 2.19 – 2.14 (m, 2H), 2.11 – 2.08 (m, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.80–1.70 (m, 2H).



MX02122

1. 合成方案:

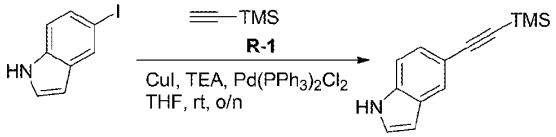




2. 实验部分：

2.1

5-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-吲哚(02122-1)

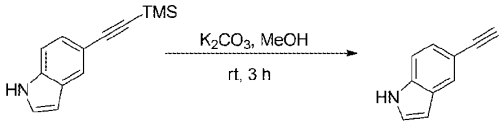


向 5-碘-1H-吲哚（1 g，4.11 mmol）在 THF（10 mL）的溶液中加入乙炔基三甲基硅烷（444 mg，4.53 mmol）、CuI（78 mg，0.41 mmol）、TEA（5 mL）和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$（84 mg，0.12 mmol）。混合物在氮气保护下室温搅拌过夜，在消耗掉起始物质后，减压蒸馏反应混合物，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/10，Silica-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到棕色固体产物（810 mg，收率 93%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{13}H_{15}NSi]$ $[M+H]^+$: 214.1; found: 214.3

2.2

5-乙炔基-1H-吲哚(02122-2)

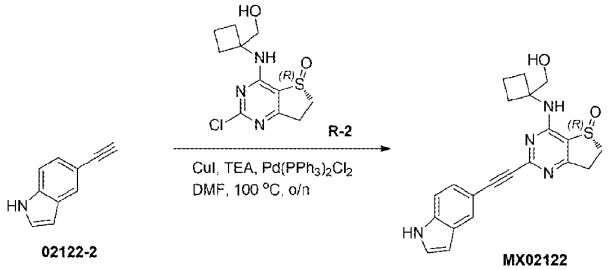


向 5-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-吲哚（810 mg，3.80 mmol）在 MeOH（10 mL）的溶液中加入 K_2CO_3（787 mg，5.70 mmol）。混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在起始原料消耗完毕后，将反应混合物过滤并浓缩，得到棕色固体产物（525 mg，收率 98%）直接用于下一步反应。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{10}H_7N]$ $[M+H]^+$: 142.1; found: 142.0

2.3

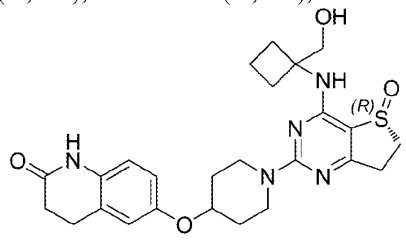
(R)-2-((1H-吲哚-5-基)乙炔基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02122)



向 5-乙炔基-1H-吲哚（100 mg，0.71 mmol）在 DMF（5 mL）的溶液中加入(R)-2-氯-4-[(1-(羟甲基)环丁基)氨基]-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（204 mg，0. 71 mmol)、CuI(13 mg，0.07 mmol)、TEA (143 mg，1.42 mmol)和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (34 mg，0.05 mmol)。混合物在 100℃氮气保护下搅拌过夜，在起始物质消耗完毕后，用水（20 mL）淬灭反应，并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥并浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（25.61 mg，收率 9%）。

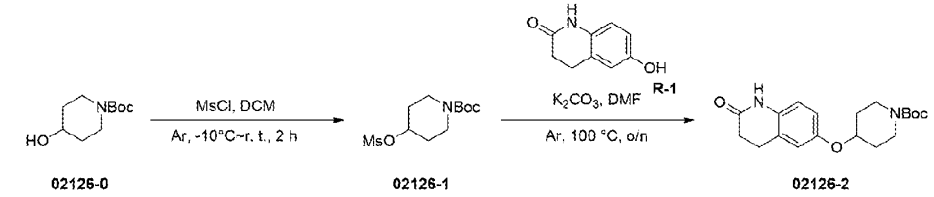
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{20}N_4O_2S]$ $[M+H]^+$: 393.1; found: 393.0

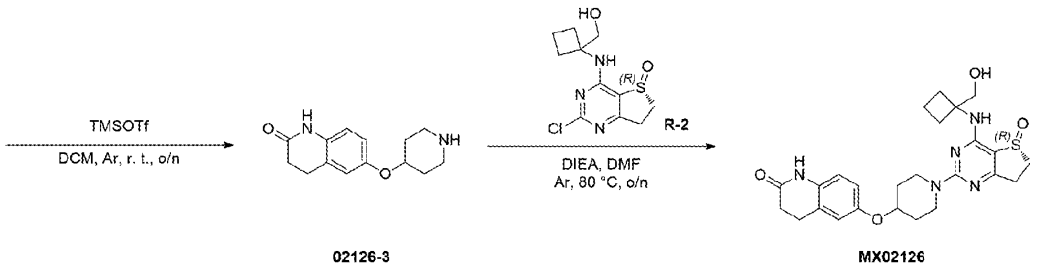
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.45 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48 – 7.46 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.80 – 3.72 (m, 2H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.38 – 3.31 (m, 1H), 3.18 – 3.14 (m, 1H), 3.04 – 2.99 (m, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 4H), 1.83 – 1.74 (m, 2H).



MX02126

1. 合成方案:

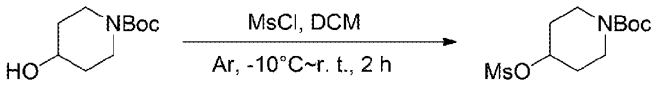




2. 实验部分：

2.1

4-((甲磺酰)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(02126-1)



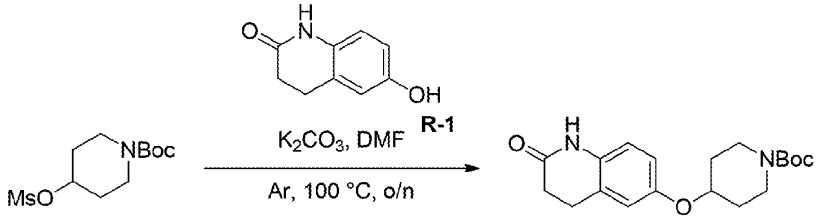
02126-0 02126-1

在-10 ºC 下，向 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯（1 g，5.0 mmol）和 TEA（1.4 mL，10 在 mmol）在 DCM（15 mL）的溶液中缓慢滴加 MsCl（0.43 g，5.5 mmol）在 DCM（5 mL）中的溶液。然后将混合物升温至室温并搅拌 2 小时，混合物用 1N HCl 水溶液（20 mL）淬灭。有机相用 1N HCl 水溶液（20 mL）、饱和食盐水（10 mL）、1N NaOH（10 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到淡粉色固体粗产物（1.38 g，收率 99.4%）直接用于下一步反应。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{21}NO_5S]$ $[M-56+H]^+$: 224.1; found: 224.2

2.2

4-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(02126-2)



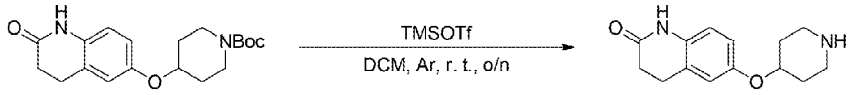
02126-1 02126-2

将 4-((甲磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯（257 mg，0.92 mmol）、6-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮（100 mg，0.61 mmol）和 K_2CO_3（101 mg，0.73 mmol）在 DMF（20 mL）中的混合物在 100 ºC 氩气保护下搅拌过夜。冷却后，减压蒸馏反应混合物除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~11/9，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，UV 254），得到粗产物（100 mg）。然后粗产物再经反相柱纯化（MeCN/H_2O =1/9~9/11，C-18 柱，50 mL/min，UV 214），得到白色固体产物（41 mg，收率 19.3%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{26}N_2O_4]$ $[M-56+H]^+$: 291.2; found: 291.0

2.3

6-(哌啶-4-氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(02126-3)



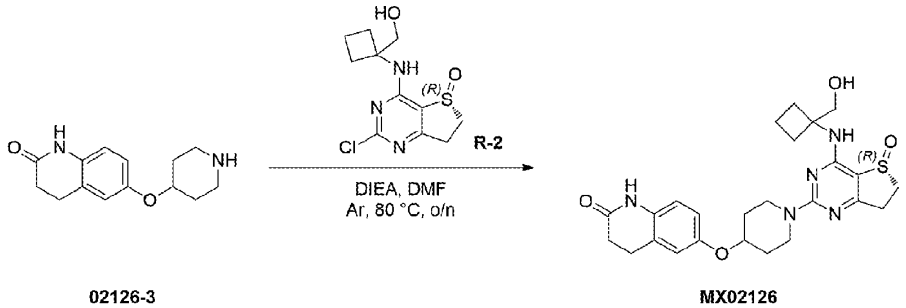
02126-2 02126-3

向 4-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯（20 mg，0.058 mmol）在 DCM（5 mL）的溶液中加入 TMSOTf（0.015 mL，0.087 mmol），在氩气保护下室温搅拌过夜。粗产品用 Et_2O（5 mL）洗涤 3 次，以除去任何可溶性的副产物，后将粗产物加入到 DCM（5 mL）中，得到淡黄色沉淀，过滤后用 Et_2O 洗涤，得到淡黄色固体产物（14 mg，收率 98.5%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{18}N_2O_2]$ $[M+H]^+$: 247.1; found: 247.1

2.4

(R)-6-((1-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(MX02126)

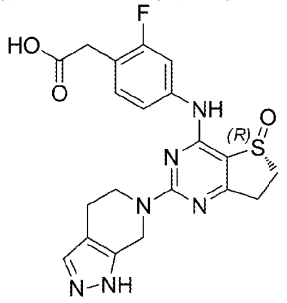


02126-3 MX02126

向6-(哌啶-4-氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮（14 mg，0.06 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（17 mg，0. 06 mmol）在DMF（10 mL）的溶液中加入DIEA（0.05 mL，0.3 mmol）。混合物在氩气保护下80°C搅拌过夜，冷却后，减压蒸馏混合物除去溶剂。粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0~1/9，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，UV 254），得到粗产物（20 mg），然后粗产物再经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3)，X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min, UV 254]纯化，得到白色固体产物（7.72 mg，收率 27.3%）。

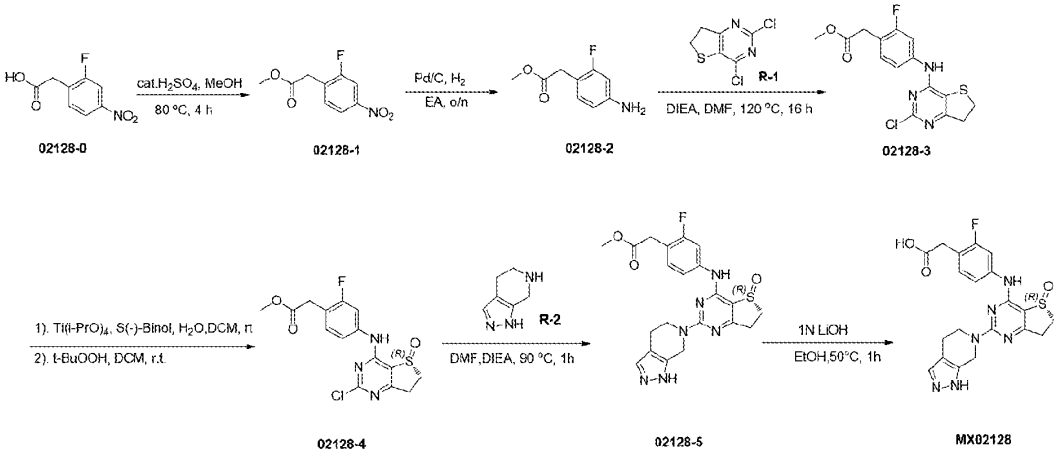
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{25}H_{31}N_5O_4S]$ $[M+H]^+$: 498.2; found: 498.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80 – 6.74 (m, 2H), 4.85 (t, *J* =5.6 Hz, 1H), 4.55 – 4.51 (m, 1H), 4.16 – 4.12 (m, 2H), 3.73 – 3.68 (m, 2H), 3.53 – 3.36 (m, 3H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 2.95 – 2.81 (m, 4H), 2.42 – 2.38 (m, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 2H), 2.17 – 2.13 (m, 2H), 191 – 1.83 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 2H), 1.53 – 1.48 (m, 2H).



MX02128

1. 合成方案:

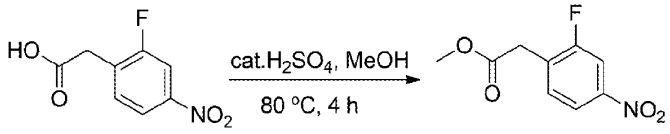


02128-0 02128-1 02128-2 02128-3 02128-4 02128-5 MX02128

2. 实验部分：

2.1

2-(2-氟-4-硝基苯基)乙酸甲酯(02128-1)



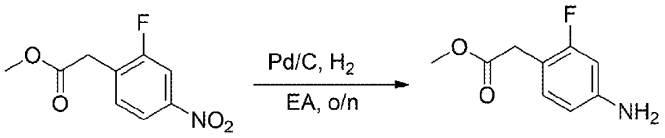
02128-0 02128-1

室温下，向 2-(2-氟-4-硝基苯基)乙酸（4 g，20.101 mmol）在 MeOH（40 mL）的溶液中加入浓 H_2SO_4（2 mL）。混合物在 80 °C 搅拌 4 小时，浓缩反应混合物，粗产品经饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（40 mL）和 EA（40 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（40 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到黄色固体产物（3.6 g，收率 84.1%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 – 8.08 (m, 2H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.66 (s, 3H).

2.2

2-(4-氨基-2-氟苯基)乙酸甲酯(02128-2)



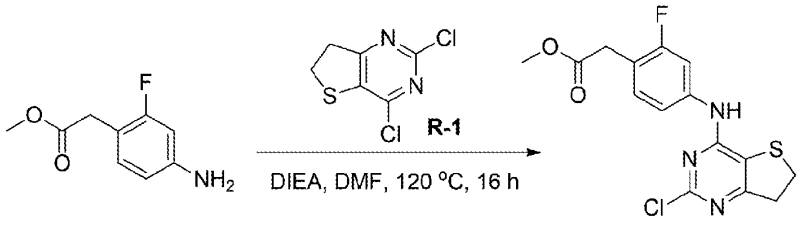
02128-1 02128-2

室温下，向 2-(2-氟-4-硝基苯基)乙酸甲酯（3.6 g，16.886 mmol）在 EA（40 mL）的溶液中加入 Pd/C（360 mg）。混合物在氢气环境下搅拌过夜，经过硅藻土过滤后，减压蒸馏滤液，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~4/1，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，UV 254），得到黄色固体产物（2.9 g，收率 93.9%）。

ESI-MS m/z calcd for $[C_9H_{10}FNO_2]$ $[M+H]^+$: 184.1; found: 184.2

2.3

2-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02128-3)



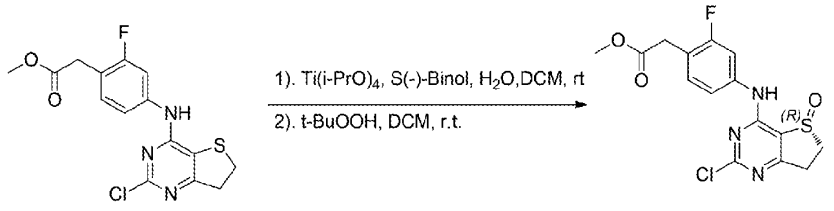
02128-2 02128-3

向 2-(4-氨基-2-氟苯基)乙酸甲酯（3.62 g，19.76 mmol）和 DIEA（7.65 g，59.279 mmol）在 DMF（40 mL）的溶液中加入 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶（4.09 g，19.76 mmol）。然后将混合物在 120°C下搅拌 16 小时，浓缩反应混合物，加入水（60 mL），并用 DCM（60 mL）萃取两次。合并有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/0，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，UV 254），得到黄色固体产物（1.58 g，收率 22.6%）。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{15}H_{13}ClFN_3O_2S]$ $[M+H]^+$: 354.0; found: 354.0

2.4

(R) -2-(4-((2-氯-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02128-4)



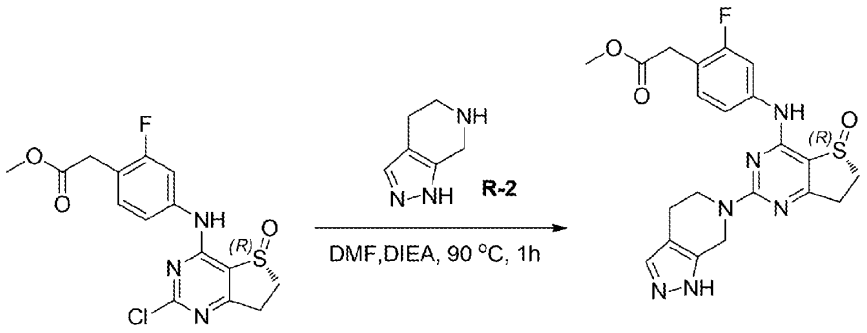
02128-3 02128-4

向 2-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（500 mg，1.413 mmol）和 S-1,1'-联-2-萘酚（40.5 mg，0.141 mmol）在 DCM（10 mL）的溶液中加入四异丙醇钛（20.1 mg，0.071 mmol）和水（25.4 mg，1.413 mmol）。混合物在氮气保护下搅拌 1 小时后，一次性加入 70%的叔丁基过氧化氢水溶液（200 mg，1.555 mmol），然后将混合物在氮气保护下室温搅拌 1.5 小时。加入水（20 mL），用 DCM（60 mL）萃取三次。合并有机层用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（DCM/MeOH = 1/0~20/1，Silica-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（392 mg，收率 75.1%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{15}H_{13}ClFN_3O_3S]$ $[M+H]^+$: 370.0; found: 369.9

2.5

(R)-2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02128-5)



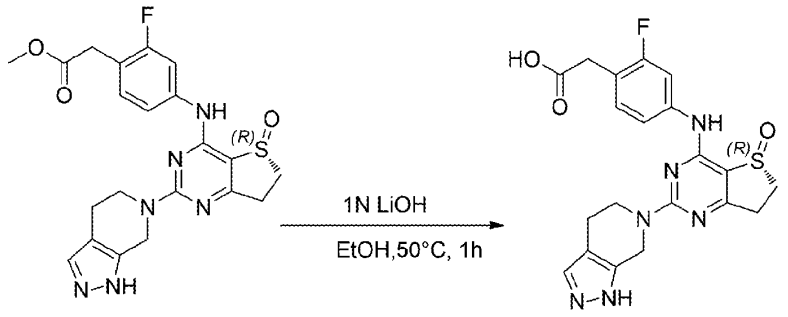
02128-4 02128-5

向(R)-甲基-2-(4-((2-氯-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸酯（60 mg, 0.162 mmol）在 DMF（2 mL）的溶液中加入 4，5，6，7-四氢-1H-吡唑并[3，4-c]吡啶（20 mg，0.162 mmol）和 DIEA（62.8 mg，0.487 mmol）。然后将混合物在 90°C 下搅拌 1 小时，反应混合物经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（34 mg，收率 45.9%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{21}FN_6O_3S]$ $[M+H]^+$: 457.1; found: 457.0

2.6

(R)-2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(MX02128)

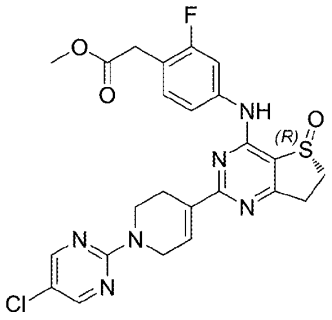


02128-5 MX02128

向(R)-2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（34 mg, 0.074 mmol）在 EtOH (2 mL) 的溶液中加入 1N LiOH 水溶液 (0.372 mL, 0.372 mmol)。然后混合物在 50°C 搅拌 1 小时,用 1N HCl 水溶液将反应混合物的 pH 值调至 6。减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（11.57 mg，收率 35.1%）。

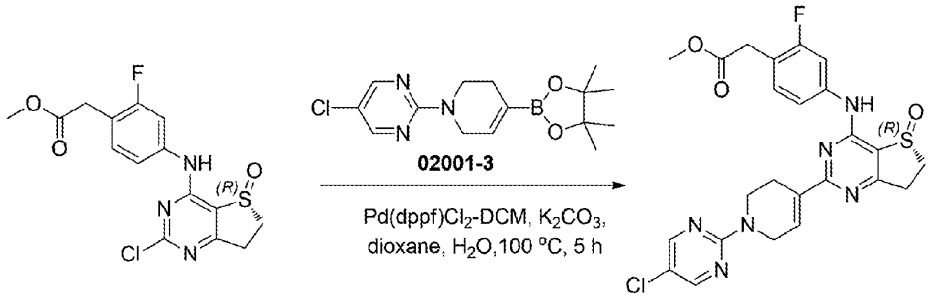
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{20}H_{19}FN_6O_3S$] $[M+H]^+$: 443.1; found: 443.0

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.12 – 4.09 (m, 2H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.19 – 3.10 (m, 2H), 2.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H).



MX02129

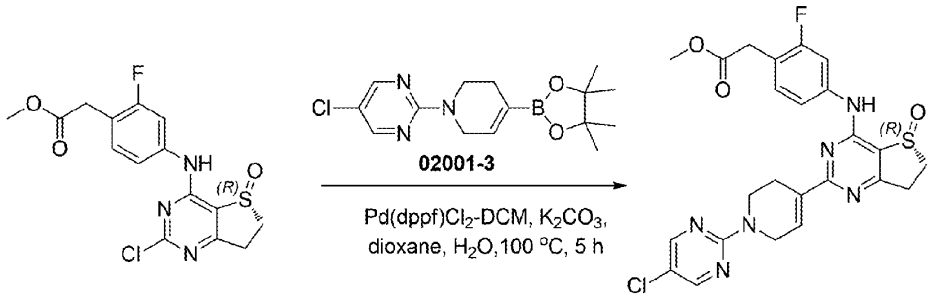
1. 合成方案:



02129-0 MX02129

2. 实验部分：

2.1 (R)-2-(4-((2-(1-(5-氯嘧啶-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(MX02129)

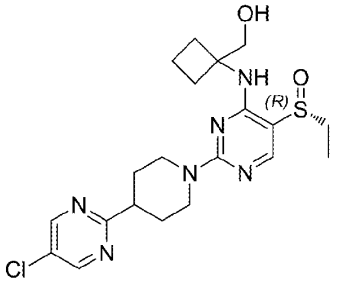


02129-0 MX02129

向(R)-2-(4-((2-氯-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（332 mg，0. 898 mmol）和 5-氯-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)嘧啶（317.6 mg, 0.988 mmol）在 1，4-二氧六环/水（10 mL，v/v5:1）的溶液中加入 K_2CO_3（372.2 mg，2.693 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（65.7 mg，0.090 mmol）。混合物在 100°C 氮气保护下搅拌 5 小时，减压蒸馏混合物除去溶剂，粗产品经经柱层析纯化（DCM/MeOH = 1/0~20/1，Silica-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到粗产物。粗产物再经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (0.5 % NH_4HCO_3)，X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]进一步纯化，得到白色固体产物（48 mg，收率 10.1% ）。

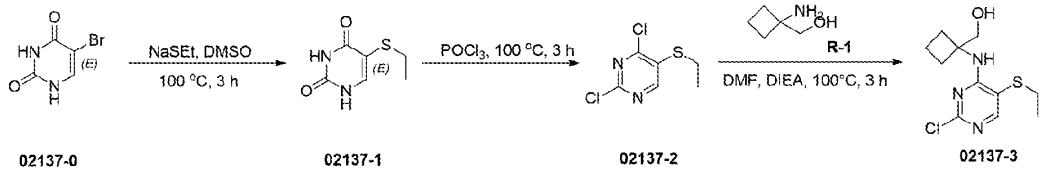
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{24}H_{22}ClFN_6O_3S]$ $[M+H]^+$: 529.1; found: 529.0

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.72 (dd, *J* = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 4.43 - 4.42 (m, 2H), 3.99 – 3.95 (m, 2H), 3.72 – 3.63 (m, 6H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 3.14 – 3.09 (m, 1H), 2.68 – 2.67 (m, 2H).

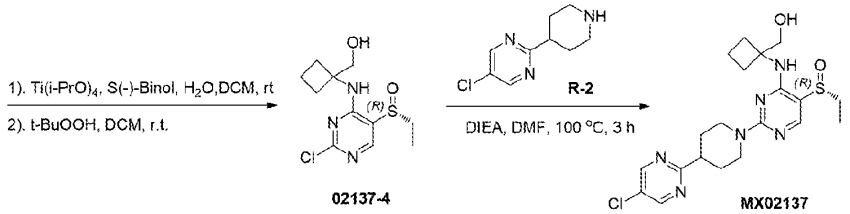


MX02137

1. 合成方案:



02137-0 02137-1 02137-2 02137-3

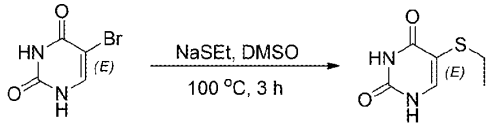


02137-4 MX02137

2. 实验部分:

2.1

5-(乙硫基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(02137-1)



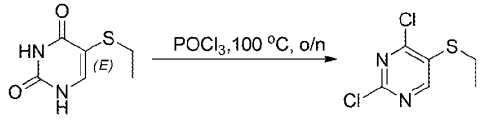
02137-0 02137-1

向 5-溴嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮（1.5 g，7.85 mmol）在 DMSO（10 mL）的溶液中加入 NaSEt（659 mg，7.85 mmol）。混合物在 100 ℃的氮气保护下搅拌 3 小时,起始原料消耗完毕后，向反应液中加入水（20 mL），并用 EA（50 mL）萃取五次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到白色固体产物（730 mg，收率 56%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_6H_8N_2O_2S]$ $[M+H]^+$: 173.0; found: 173.2

2.2

2,4-二氯-5-乙硫基嘧啶(02137-2)



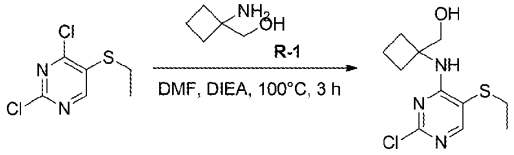
02137-1 02137-2

5-(乙硫基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮（700 mg，4.07 mmol）在 $POCl_3$（5 mL）中的溶液在 100℃的氮气保护下搅拌过夜。在起始原料消耗完毕后，在混合物中加入水（20 mL），并用 EA（40 mL）萃取三次，合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/10，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（152 mg，收率 18%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_6H_6Cl_2N_2S]$ $[M+H]^+$: 209.0; found: 209.0

2.3

(1-((2-氯-5-(乙硫基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇(02137-3)



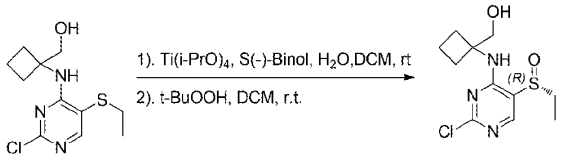
02137-2 02137-3

向 2,4-二氯-5-(乙硫基)嘧啶（152 mg，0.73 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入（1-氨基环丁基）甲醇（76 mg，0.73 mmol）和 DIEA（188 mg，1.46 mmol），混合物在 100 ℃氮气保护下搅拌 3 小时。在起始物质消耗完毕后，向混合物中加入水（20 mL），并用 EA（10 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（10 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/10，硅胶-CS 40 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到无色油状产物（142 mg，收率 71%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{16}ClN_3OS]$ $[M+H]^+$: 274.1; found: 274.0

2.4

(R)-(1-((2-氯-5-(乙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲(02137-4)



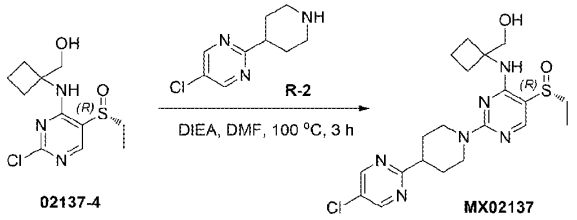
02137-3 02137-4

向(1-((2-氯-5-(乙硫基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇 (142 mg, 0.52 mmol) 和 S-1,1'-联-2-萘酚 (14 mg, 0.05 mmol)在 DCM (2 mL)的溶液中加入四异丙醇钛(7 mg, 0.026 mmol)和水(9 mg, 0.52 mmol)。混合物在室温下搅拌过夜后，一次性加入 70%的叔丁基过氧化氢水溶液（94 mg，1.04 mmol），然后将混合物在室温下搅拌 1.5 小时后，加入水（20 mL），用 DCM（50 mL）萃取三次。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（DCM/MeOH = 1/0~20/1，Silica-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（109 mg，收率 73%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{16}ClN_3O_2S]$ $[M+H]^+$: 290.1; found: 290.1

2.5

(R)-(1-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5-(乙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇 (MX02137)

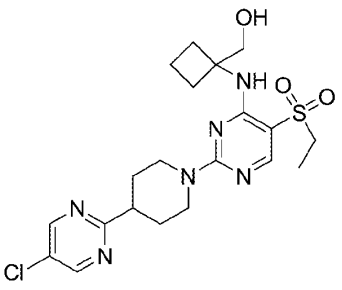


02137-4 MX02137

向(R)-(1-((2-氯-5-(乙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇（25 mg，0.08 mmol）在 DMF（2 mL）的溶液中加入 5-氯-2-(哌啶-4-基)嘧啶（20 mg，0.10 mmol）和 DIEA（41 mg，0.32 mmol）。混合物在 100 ℃氮气保护下搅拌 3 小时，起始物质消耗完毕后，减压蒸馏浓缩反应混合物。得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（14.81 mg，收率 38%）。

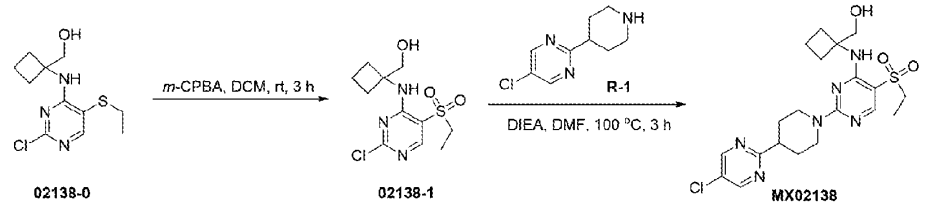
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{27}ClN_6O_2S]$ $[M+H]^+$: 451.2; found: 451.5

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.87 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 2H), 3.22 – 3.18 (m, 1H), 3.12 – 3.00 (m, 4H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H).



MX02138

1. 合成方案:

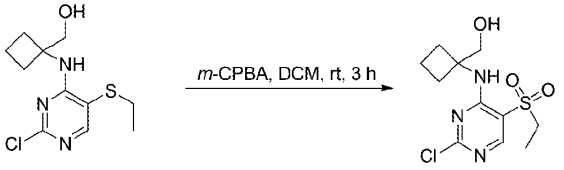


02138-0 02138-1 MX02138

2. 实验部分：

2.1

(1-((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇(02138-1)



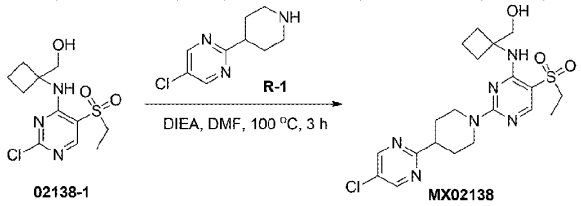
02138-0 02138-1

向(1-((2-氯-5-(乙硫基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇（100 mg, 0.37 mmol）在 DCM (5 mL)的溶液中加入 *m*-CPBA（85%, 188 mg, 0.91 mmol）。混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在起始原料消耗完毕后，用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（10 mL）淬灭反应，并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/4，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（71 mg，收率 63%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{16}ClN_3O_3S]$ $[M+H]^+$: 306.1; found: 306.0

2.2

(1-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇(MX02138)

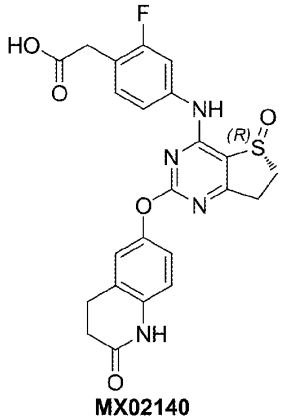


02138-1 MX02138

向(1-((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇（71 mg，0.23 mmol）在 DMF（2 mL）的溶液中加入 5-氯-2-(哌啶-4-基)嘧啶（49 mg，0.25 mmol）和 DIEA（129 mg，1.00 mmol）。混合物在 100℃ 氮气保护下搅拌 3 小时，在消耗掉起始原料后，减压蒸馏浓缩反应混合物，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（57.19 mg，收率 53%）。

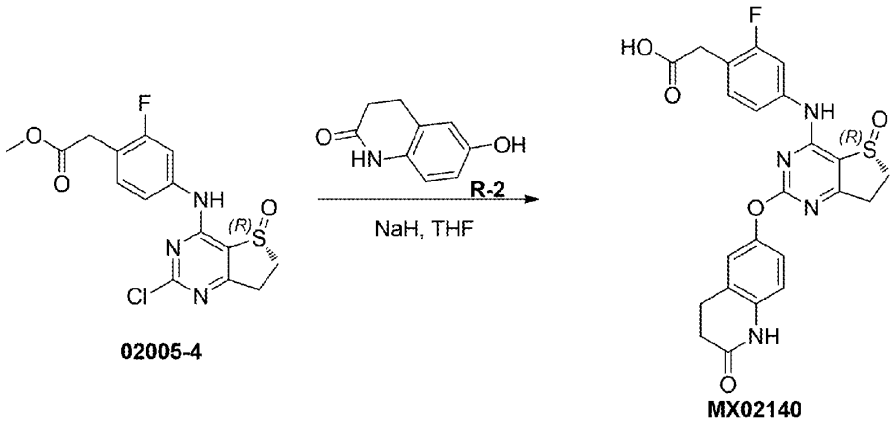
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{27}ClN_6O_3S]$ $[M+H]^+$: 467.2; found: 467.0

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.88 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.94 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.83 – 4.60 (m, 2H), 3.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.25 – 3.09 (m, 5H), 2.33 – 2.25 (m, 2H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 2.04 – 2.00 (m, 2H), 1.87 – 1.66 (m, 4H), 1.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).



MX02140

1. 合成方案:

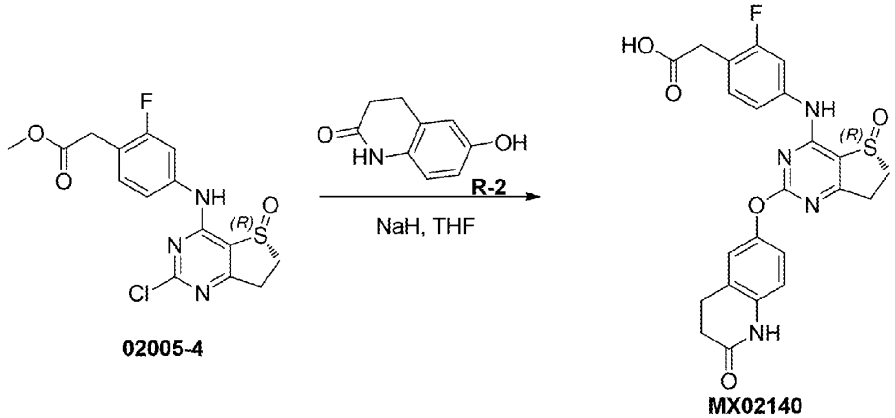


02005-4 MX02140

2. 实验部分：

2.1

(R)-2-(2-氟-4-((5-氧代-2-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)氧基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸(MX02140)



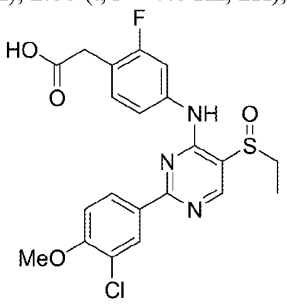
02005-4 MX02140

在 0℃时，向 6-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮（71 mg，0.433 mmol）在干燥 THF（3 mL）的溶液中加入 NaH（60%，26 mg，0.649 mmol）。混合物在 25°C 下搅拌 30 分钟，然后向混合物中加入(R)-2-(4-((2-氯-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（80 mg，0.216 mmol），混合物在 25 °C 下搅拌过夜。然后向混合物中加入水（3 mL），混合物在室温下继续搅拌 1 小时。用 1N HCl 水溶液将反应混合物的 pH 值调节至 6。将混合物减压蒸馏浓缩，粗产品经反相柱（MeCN/H_2O = 0~20%，C-18，40 g，45 mL/min，UV 254）纯化，得到粗产物（15 mg）。粗产物再经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L HCOOH），X-Select 10 μm

19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（1.92 mg，收率 1.84 %）。

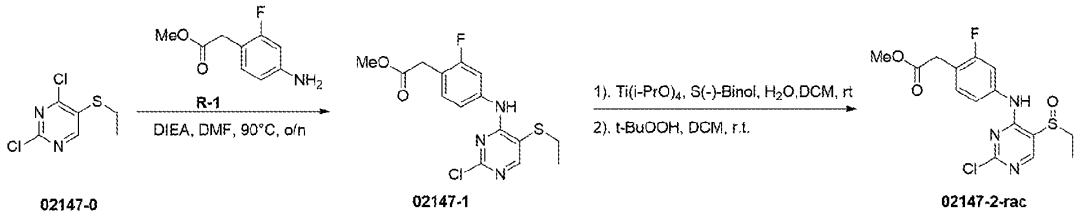
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{23}H_{19}FN_4O_5S$] [M+H]$^+$: 483.1; found: 483.1

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 – 10.14 (m, 2H), 7.35 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 7.11 – 7.07 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.49 – 3.38 (m, 3H), 3.22 – 3.07 (m, 2H), 2.86 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.45 – 2.38 (m, 2H).

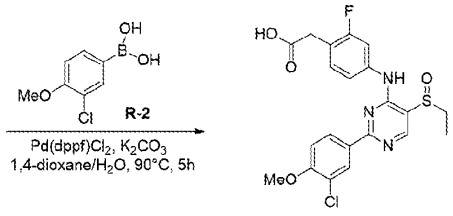


MX02147

1. 合成方案:



02147-0 02147-1 02147-2-rac

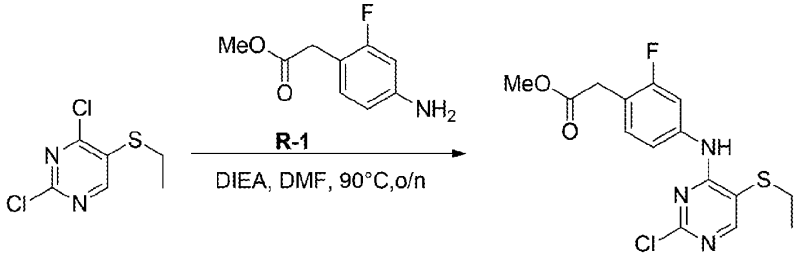


MX02147-rac

2. 实验部分：

2.1

2-(4-(((2-氯-5-(乙硫基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02147-1)



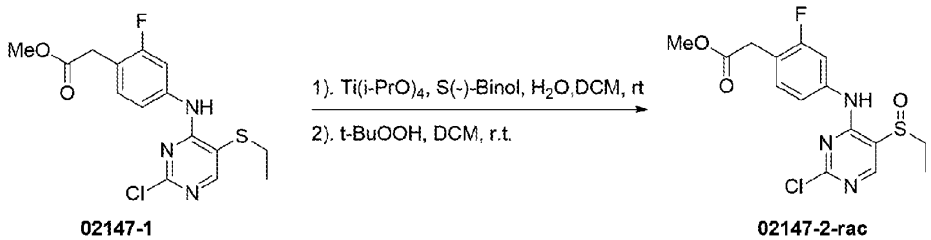
02147-0 **02147-1**

向 2-(4-氨基-2-氟苯基)乙酸甲酯（272 mg，1.48 mmol）和 DIEA（384 mg，2.97 mmol）在 DMF（10 mL）的溶液中加入 2,4-二氯-5-(乙硫基)嘧啶（310 mg，1.48 mmol）。然后将混合物在 90°C 下搅拌过夜，减压蒸馏浓缩反应混合物，加入水（20 mL），用 DCM（20 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（10 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/0，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，UV 254），得到黄色固体产物（177 mg，收率 33.6%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{15}H_{15}ClFN_3O_2S$] [M+H]$^+$: 356.1; found: 356.0

2.2

2-(4-(((2-氯-5-(乙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02147-2)



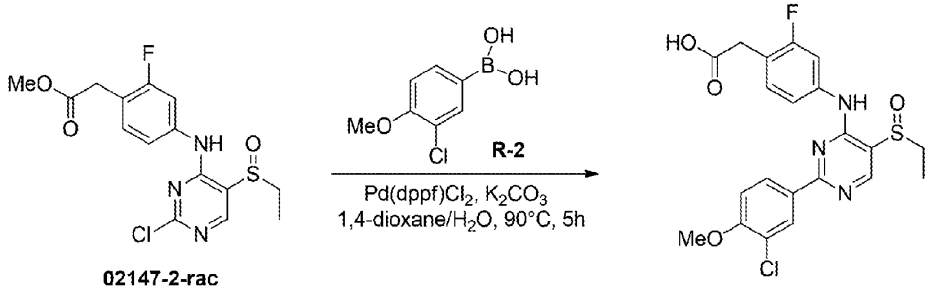
02147-1 02147-2-rac

向 2-(4-((2-氯-5-(乙硫基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（87 mg，0.245 mmol）和 S-1,1'-联-2-萘酚（7 mg，0.0245 mmol）在 DCM（1.5 mL）的溶液中加入四异丙醇钛（3.5 mg，0.0123 mmol）和水（4.4 mg，0.245 mmol）。混合物在室温下搅拌 2 小时后，一次性加入 70%的叔丁基过氧化氢水溶液（44.2 mg，0.49 mmol），然后将混合物在室温下搅拌 3.5 小时，加入水（5 mL），并用 DCM（10 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（PE/EA = 1/0~0/1，硅胶-CS 12 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（49 mg，收率 53.8%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{15}H_{15}ClFN_3O_3S]$ $[M+H]^+$: 372.1; found: 372.0

2.3

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(乙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(MX02147)

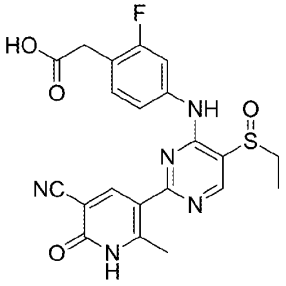


02147-2-rac MX02147-rac

向 2-(4-((2-氯-5-(乙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（20 mg，0.054 mmol）和(3-氯-4-甲氧基苯基)硼酸（11 mg，0.06 mmol）在 1,4-二氧六环/水（2.5 mL，v/v4:1）的溶液中加入 K_2CO_3（22.4 mg，0.162 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（4.0 mg，0.0054 mmol）。混合物在 100°C 氮气保护下搅拌 5 小时，减压蒸馏混合物除去溶剂，然后向粗产品中加入水（3 mL），用 1N HCl 水溶液将混合物的 pH 值调至 6，然后用 DCM（10 mL）萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L HCOOH），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（2.42 mg，收率 9.7%）。

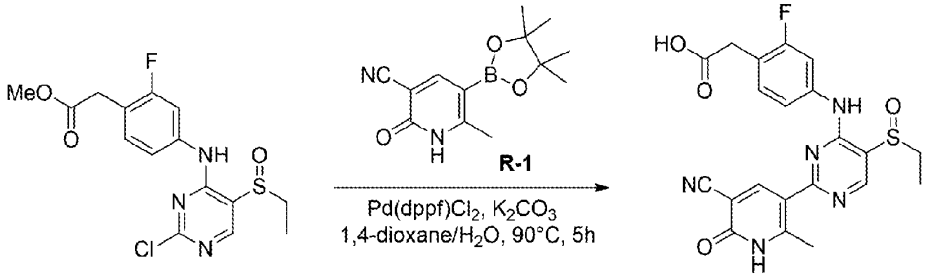
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{19}ClFN_3O_4S]$ $[M+H]^+$: 464.1; found: 464.0

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.23 – 3.16 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)



MX02148

1. 合成方案:

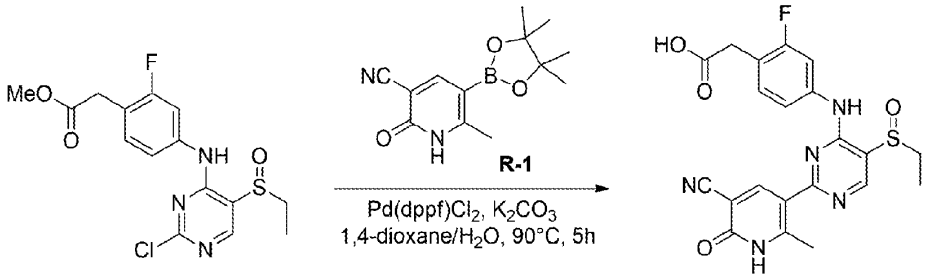


02148-0-rac MX02148-rac

2. 实验部分：

2.1

2-(4-((2-(5-氰基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(乙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸

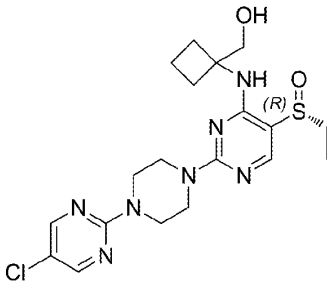


02148-0-rac MX02148-rac

向 2-(4-((2-氯-5-(乙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（20 mg，0.054 mmol）和 6-甲基-2-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-甲腈（15.4 mg，0.06 mmol）在 1,4-二氧六环/水（2.5 mL，v/v4:4）的溶液中加入 1,2-二氢吡啶-3-甲腈（15.4 mg，0.06 mmol）和 K_2CO_3（22.4 mg，0.162 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（4 mg，0.0054 mmol）。混合物在 90 °C 的氮气保护下 5 小时，减压蒸馏混合物除去溶剂，然后向粗产品中加入水（5 mL），用 1N HCl 水溶液将混合物的 pH 值调至 6，然后用 DCM（5 mL）萃取，减压蒸馏水层浓缩至干，粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L HCOOH），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到淡绿色固体产物（5.91 mg，收率 24.0%）。

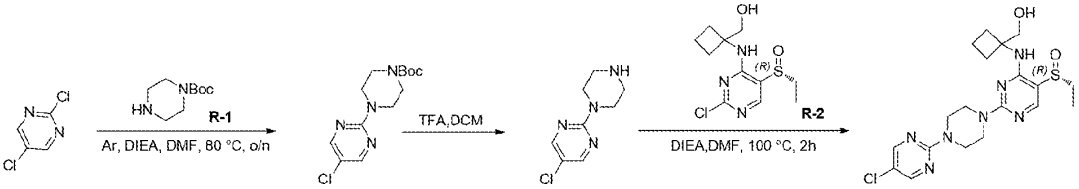
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{18}FN_5O_4S]$ $[M+H]^+$: 456.1; found: 456.2

^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.78 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.27 – 3.24 (m, 2H), 2.68 (s, 3H) 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).



MX02149

1. 合成方案:

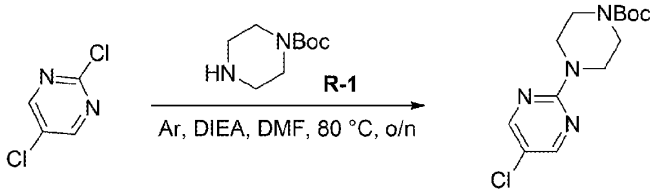


02149-0 02149-1 02149-2 MX02149

2. 实验部分：

2.1

4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(02075-1)



02149-0 02149-1

向 2,5-二氯嘧啶（500.0 mg，3.35 mmol）和 DIEA（1.3 g，10.05 mmol）在 DMF（10 mL）的溶液中加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯（625 mg，3.35 mmol）。混合物在 80°C 搅拌过夜，然后冷却至室温并减压浓缩除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~30%，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（912 mg，收率 91.0%）。

ESI-MS m/z calcd for [$C_{13}H_{19}ClN_4O_2$] [M-56+H]+: 243.1; found: 243.2

2.2

5-氯-2-(哌嗪-1-基)嘧啶(02149-2)



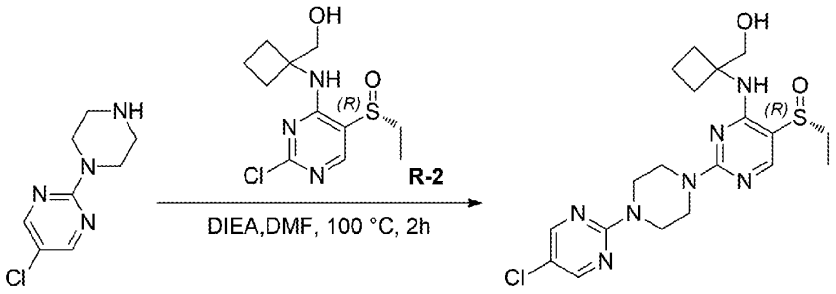
02149-1 02149-2

室温下，向 4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯（50 mg，0.17 mmol）在 DCM（2 mL）的溶液中加入 TFA（0.2 mL）。反应混合物在室温搅拌 2 小时，减压蒸馏除去溶剂，直接使用粗产品（33 mg，收率 90%）进行下一步反应。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_8H_{11}ClN_4$] [M+H]$^+$:199.1; found: 199.2

2.3

(R)-(1-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-(乙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇(MX02149)

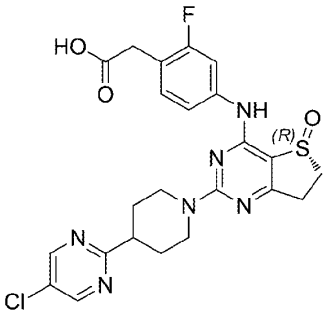


02149-2 MX02149

向(R)-(1-((2-氯-5-(乙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇（19 mg，0.07 mmol）和 DIEA（27.1 mg，0.21 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 5-氯-2-(哌嗪-1-基)嘧啶（13.9 mg，0.08 mmol）。反应混合物在 100°C 搅拌 2 小时，反应混合物经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到类白色固体产物（27 mg，72.2%）。

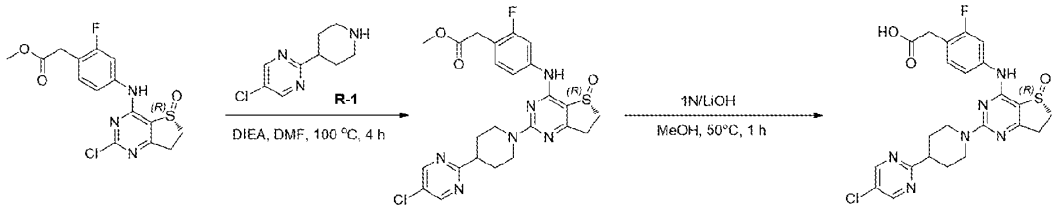
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{26}ClN_7O_2S]$ $[M+H]^+$: 452.2; found: 451.9

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 10H), 3.08 – 3.02 (m, 2H), 2.27 – 2.14 (m, 4H), 1.89 – 1.74 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).



MX02156

1. 合成方案:

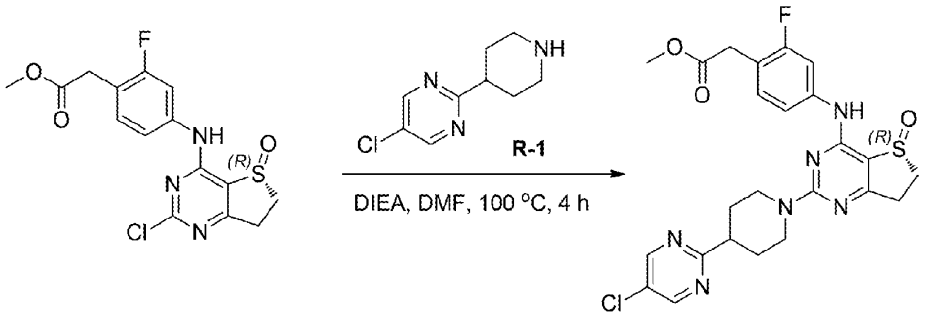


02156-0 02156-1 MX02156

2. 实验部分：

2.1

(R)-2-(4-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02156-1)



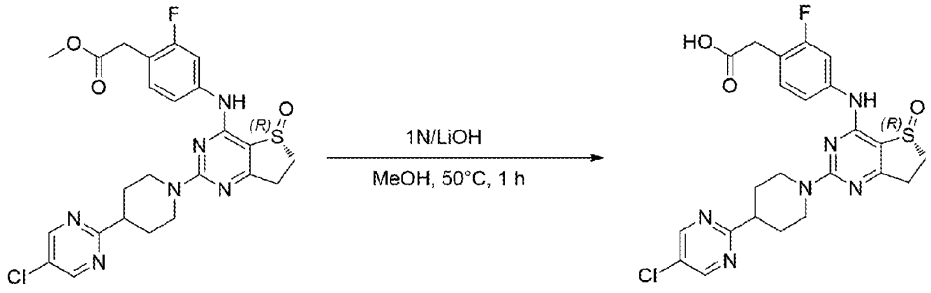
02156-0 02156-1

向 5-氯-2-(哌啶-4-基)嘧啶（40 mg，0.203 mmol）在 DMF（4 mL）和 DIEA（1 mL）的溶液中加入(R)-2-(4-((2-氯-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（50 mg，0.135 mmol）。反应混合物在 100 °C 搅拌 4 小时，反应完成后将混合物减压蒸馏除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0~10%，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色软膏状产物（67.0 mg，收率 93.0%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{24}H_{24}ClFN_6O_3S]$ $[M+H]^+$: 531.1; found: 531.0

2.2

(R)-2-(4-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(MX02156)

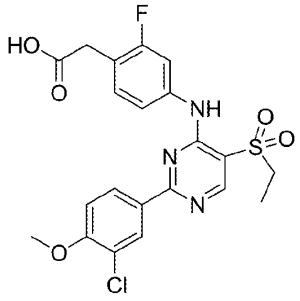


02156-1 MX02156

向(R)-2-(4-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(65 mg，0.122 mmol)在 MeOH (6 mL)的溶液中加入 1N LiOH 水溶液(1.22 mL，1.22 mmol)。混合物在 50 °C 搅拌 1 小时，然后用 1N HCl 水溶液将混合物的 pH 值调节至 6。将混合物减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（28.0 mg，收率 35.1%）。

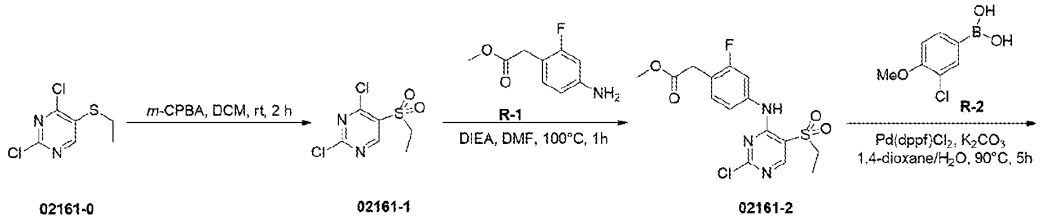
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{23}H_{22}ClFN_6O_3S]$ $[M+H]^+$: 517.0; found: 517.0

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 9.59 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 7.46 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.72 – 4.66 (m, 2H), 3.56 – 3.47 (m, 1H), 3.29 – 2.94 (m, 8H), 2.04 – 2.01 (m, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 2H).

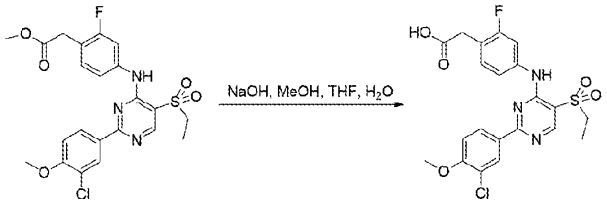


MX02161

1. 合成方案:



02161-0 02161-1 02161-2

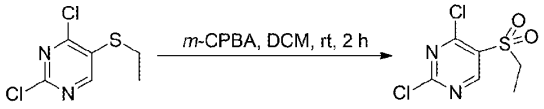


02161-3 MX02161

2. 实验部分：

2.1

2,4-二氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶(02161-1)



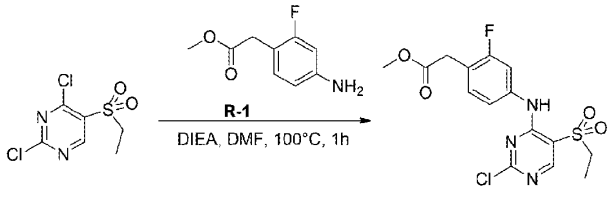
02161-0 02161-1

向 2,4-二氯-5-（乙硫基）嘧啶（400 mg，1.92 mmol）在 DCM（10 mL）的溶液中加入 *m*-CPBA（85%，856 mg，4.22 mmol）。混合物在氮气保护下室温搅拌 2 小时，在起始原料消耗完毕后，用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（20 mL）淬灭反应，并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/4，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（381 mg，收率 83%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_6H_6Cl_2N_2O_2S]$ $[M+H]^+$: 241.0; found: 241.2

2.2

2-(4-(((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02161-2)



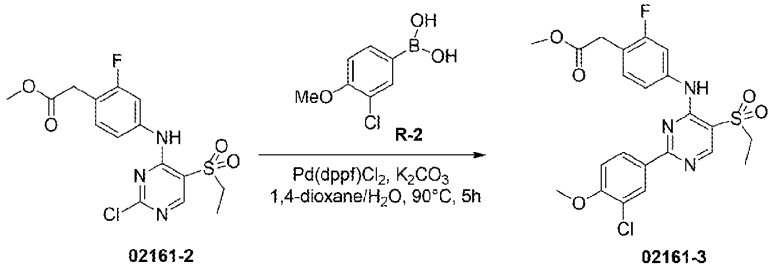
02161-1 02161-2

向 2,4-二氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶（381 mg，1.58 mmol）在 DMF（5 mL）的溶液中加入 2-(4-氨基-2-氟苯基)乙酸甲酯（289 mg，1.58 mmol）和 DIEA（611 mg，4.74 mmol）。混合物在 100 ℃的氮气保护下搅拌 1 小时，待起始原料消耗完毕，加入水（20 mL），然后用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/10，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（207 mg，收率 34%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{15}H_{15}ClFN_3O_4S]$ $[M+H]^+$: 388.1; found: 388.0

2.3

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02161-3)



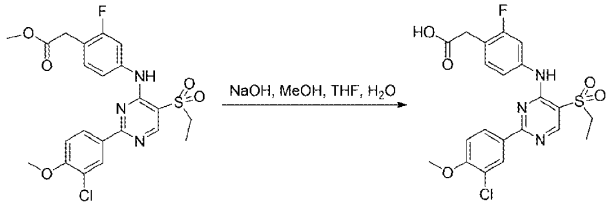
02161-2 02161-3

向 2-(4-((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（100 mg，0.26 mmol）在 1，4-二氧六环/水(2.5 mL, v/v=5/1)的溶液中加入(3-氯-4-甲氧基苯基)硼酸（58 mg，0.31 mmol）、K_2CO_3（72 mg，0.52 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（19 mg，0.026 mmol）。混合物在 90 °C 氮气保护下搅拌 5 小时，起始物质消耗完毕后，加入水（20 mL），用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（51 mg，收率 40%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{21}ClFN_3O_5S]$ $[M+H]^+$: 494.1; found: 493.9

2.4

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(MX02161)

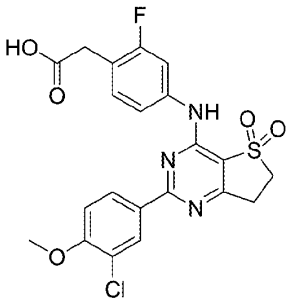


02161-3 MX02161

向 2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（51 mg，0.10 mmol）在 MeOH/THF（3 mL，v/v=1/1）的溶液中加入 2N NaOH 水溶液调节反应混合物的 pH 到 12。混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在起始原料消耗完毕后，用 1N HCl 水溶液将混合物的 pH 值调节至 6。然后将混合物浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（6.88 mg，收率 14%）。

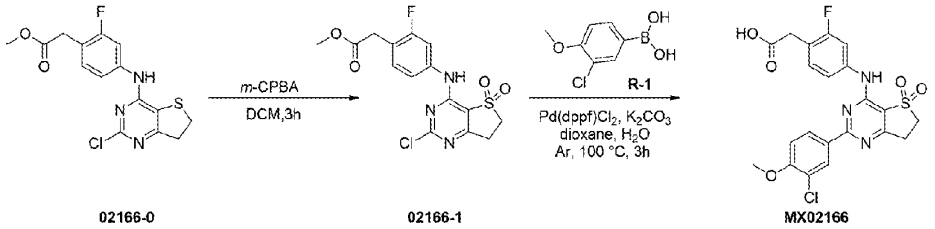
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{19}ClFN_3O_5S]$ $[M+H]^+$: 480.1; found: 479.6

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ8.76 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).



MX02166

1. 合成方案:

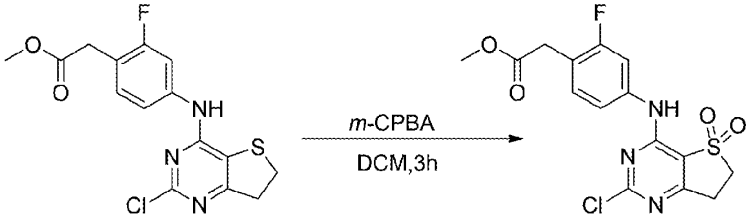


02166-0 02166-1 MX02166

2. 实验部分：

2.1

2-(4-(((2-氯-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02166-1)



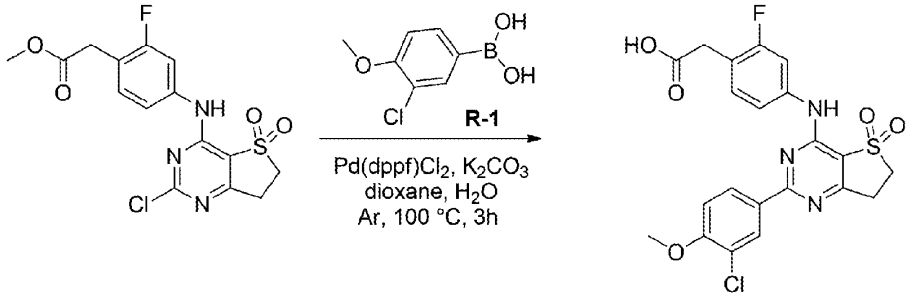
02166-0 02166-1

室温下，向 2-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（200.0 mg，0.57 mmol）在 DCM（10 mL）的溶液中加入 *m*-CPBA（85%，216.4 mg，1.25 mmol）。混合物在室温搅拌 3 小时，浓缩反应混合物，加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（40 mL），并用 EA（40 mL）萃取两次，合并有机相用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析（DCM/MeOH = 1/0~20/1，Silica-CS 20 g，25 mL/min，硅胶，UV 254）纯化，得到黄色固体产物（128 mg，收率 58.7%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{15}H_{13}ClFN_3O_4S$] $[M+H]^+$: 386.0; found: 385.7

2.2

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(MX02166)

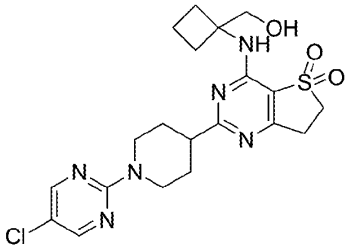


02166-1 MX02166

向 2-(4-((2-氯-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（70 mg, 0.18 mmol）和 3-氯-4-甲氧基苯基)硼酸（33.8 mg, 0.18 mmol）在 1,4-二氧六环/水（4.0 mL，v/v 3:1）的溶液中加入 $Pd(dppf)Cl_2$（14.2 mg，0.0193 mmol)和 K_2CO_3(74.6 mg，0.54 mmol)。混合物在 100°C 氮气保护下搅拌 3 小时，然后加入水（20 mL），并用 EA（20 mL）萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3), X-Select10 μm 19*250 mm, 20 mL/min, UV 254] 纯化后得到白色固体产物（9.16 mg，收率 9.68%）。

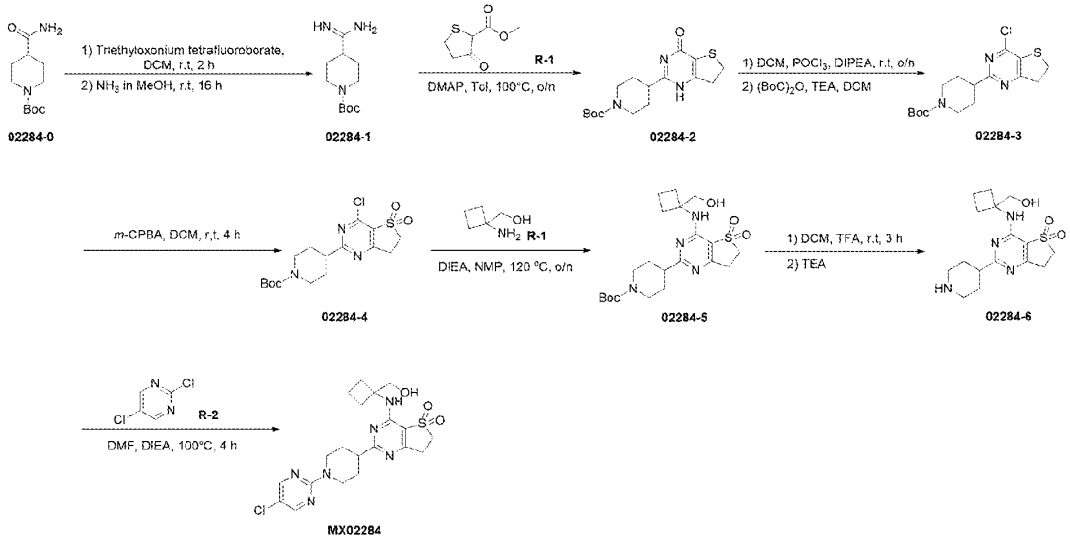
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{17}ClFN_3O_5S]$ $[M+H]^+$: 478.1; found: 477.6

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 3H).



MX02284

1. 合成方案:

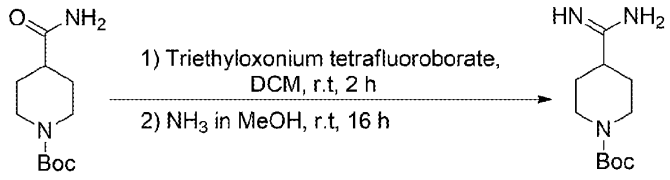


02284-0 02284-1 02284-2 02284-3 02284-4 02284-5 02284-6 MX02284

2. 实验部分：

2.1

4-氨基甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (02284-1)



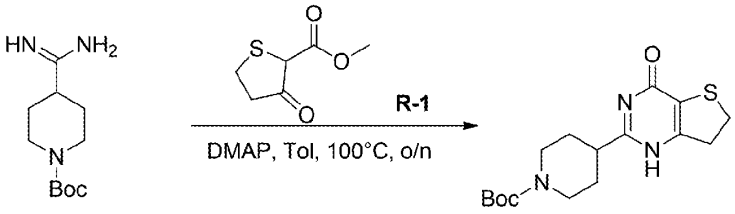
02284-0 02284-1

室温下，向 N-BOC-4-哌啶甲酰胺(4.6 g，20.15 mmol）的 DCM（10 mL）的溶液中加入三乙基氧鎓四氟硼酸盐（3.83 g，20.15 mmol）。将混合物在室温下搅拌 2 小时,然后向反应液中滴加氨的甲醇溶液（32 mL， 7 mol/L），在室温下反应 16 小时。将混合物减压蒸馏浓缩，得到类白色固体粗产物（5.56 g，收率 100%）直接用于下一步反应。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{11}H_{21}N_3O_2]$ $[M+H]^+$: 228.2; found: 228.0

2.2

4-(4-氧代-1,4,6,7-四氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(02284-2)



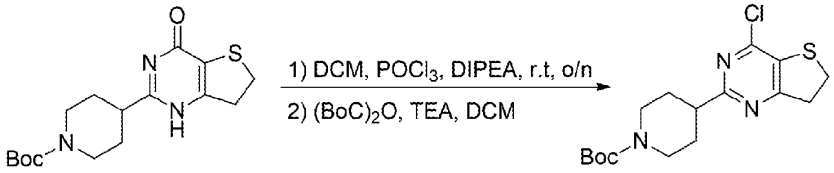
02284-1 02284-2

向 4-氨基甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯（5.56 g，20.15 mmol）的甲苯（30 mL）溶液中加入 3-氧代四氢噻吩-2-甲酸甲酯（1.6 g，10.0 mmol）和 DMAP（739 mg，6.05 mmol），混合物在 100°C 下搅拌过夜，在起始原料消耗完毕后，将混合物减压蒸馏浓缩，向其中加入水（50 mL），并用 DCM（50 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/DCM = 0/1~1/0，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（820 mg，收率 24.33%）。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{16}H_{23}N_3O_3S]$ $[M+H]^+$: 338.1; found: 338.0

2.3

4-(4-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(02284-3)



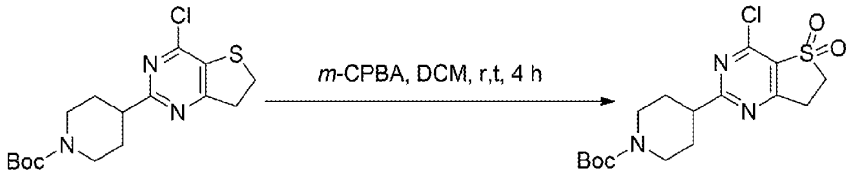
02284-2 02284-3

向 4-(4-氧代-1,4,6,7-四氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯（145 mg，0.43 mmol）的 DCM（10 mL）溶液中加入 $POCl_3$（198 mg，1.29 mmol）和 DIEA（56 mg，0.43 mmol）。混合物在室温下搅拌过夜，在起始原料消耗完毕后，向混合物中加入水（1 mL），并在室温下搅拌 30 分钟。然后向混合物液中加入 TEA（1 mL）和 $(Boc)_2O$ (141 mg，0.645 mmol)，继续在室温下搅拌 2 小时。将混合物减压蒸馏浓缩，向其中加入水（10 mL），并用 DCM（10 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（10 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（130 mg，收率 85.1%）。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{16}H_{22}ClN_3O_2S]$ $[M-56+H]^+$: 300.1; found: 300.0

2.4

4-(4-氯-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(02284-4)



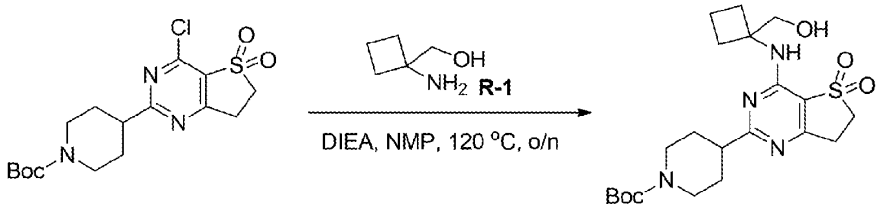
02284-3 **02284-4**

向 4-(4-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯（130 mg，0.365 mmol）的 DCM（10 mL）溶液中加入 m-CPBA（85%，371.7 mg，2.15 mmol）。混合物在室温下下搅拌 4 小时，在起始原料消耗完毕后，将混合物减压蒸馏浓缩，向其中加入 $NaHCO_3$ 饱和溶液（10 mL），并用 DCM（10 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（10 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/0，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（101 mg，收率 71.4%）。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{16}H_{22}ClN_3O_4S]$ $[M-56+H]^+$: 332.1; found: 332.0

2.5

4-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(MX02284-5)



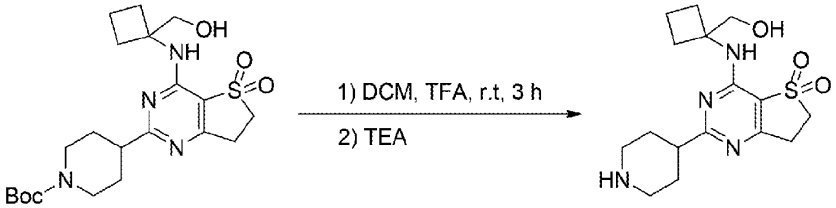
02284-4 **02284-5**

向 4-(4-氯-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯（90 mg，0.232 mmol）的 NMP（3 mL）溶液中加入 1-氨基环丁烷甲醇（23.5 mg，0.232 mmol）和 DIEA（1 mL）。混合物在 120°C 下搅拌过夜，在起始原料消耗完毕后，将混合物减压蒸馏浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到棕色固体产物（92 mg，纯度 88%，收率 76.8%）。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{21}H_{32}N_4O_5S]$ $[M+H]^+$: 453.2; found: 453.2

2.6

4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(哌啶-4-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d] 嘧啶 5,5-二氧化物(02284-6)



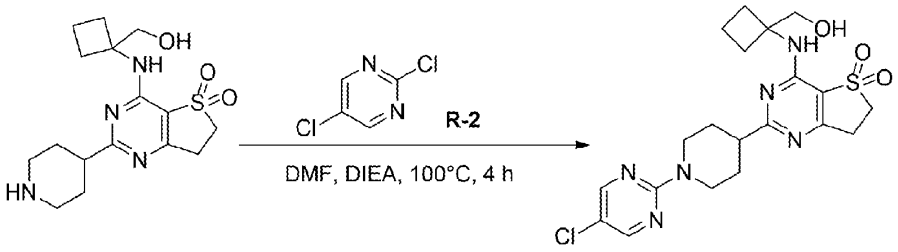
02284-5 **02284-6**

向 4-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯（92 mg，纯度 88%，0.179 mmol）的 DCM（80 mL）溶液中加入 TFA（0.4 mL）。反应混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在消耗掉起始原料后，用 TEA 将反应液 pH 值调到中性，将混合物减压蒸馏浓缩，得到棕色油状产物（63.1 mg，收率 100%）直接用于下一步反应。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{16}H_{24}N_4O_3S]$ $[M-56+H]^+$: 353.2; found: 353.2

2.7

2-(1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基)-4-((1-羟甲基环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5,5-二氧化物(MX02284)

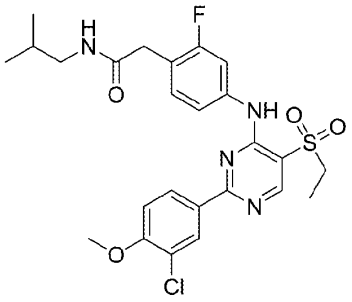


02284-6 MX02284

向 4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(哌啶-4-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d] 嘧啶 5,5-二氧化物（63.1 mg，0. 179 mmol）的 DMF（5 mL）溶液中加入 2，5-二氯嘧啶（39.3 mg，0.264 mmol）和 DIEA（1 mL）。将混合物在 100°C 氮气保护下搅拌 4 小时，消耗完起始原料后，反应混合物在真空中浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到淡黄色固体产物（50 mg，收率 75.7%）。

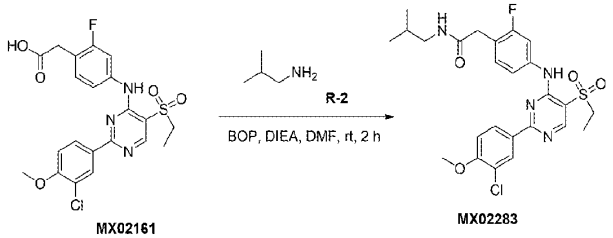
ESI-MS m/z calcd for $[C_{20}H_{25}ClN_6O_3S]$ $[M-56+H]^+$: 465.1; found: 465.0

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.02 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.10 – 3.07 (m, 2H), 3.00 – 2.93 (m, 1H), 2.47 – 2.39 (m, 2H), 2.12 – 2.05 (m, 2H), 1.99 – 1.96 (m, 2H), 1.76 – 1.60 (m, 4H).



MX02283

1. 合成方案:

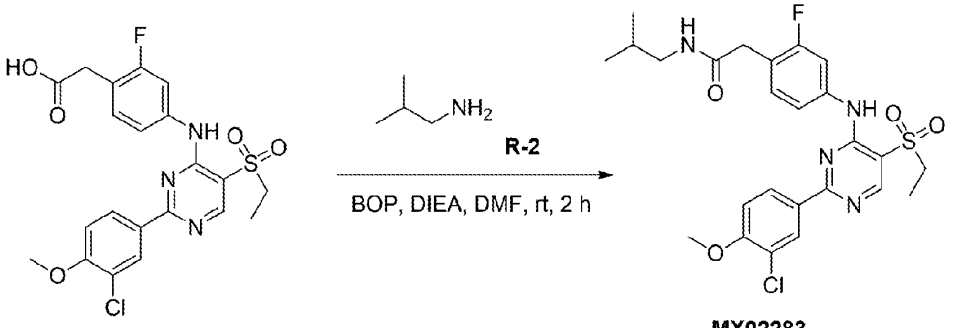


MX02161 MX02283

2. 实验部分：

2.1

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)异丁基乙酰胺(MX02283)

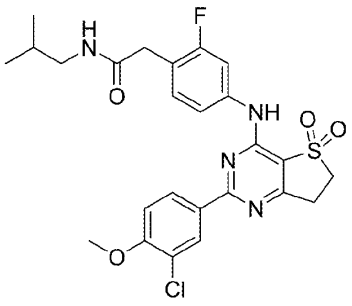


MX02161 MX02283

向 2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸（50 mg，0.104mmol）的 DMF（3 mL）溶液中加入异丁胺（9.2 mg，0.125 mmol）,DIEA（23 mg，0.18 mmol）和 BOP（40 mg，0.09 mmol）。将混合物在室温下搅拌 2 小时，消耗完起始原料后，反应混合物在真空中浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化后得到白色固体产物（30 mg，收率 53.8%）。

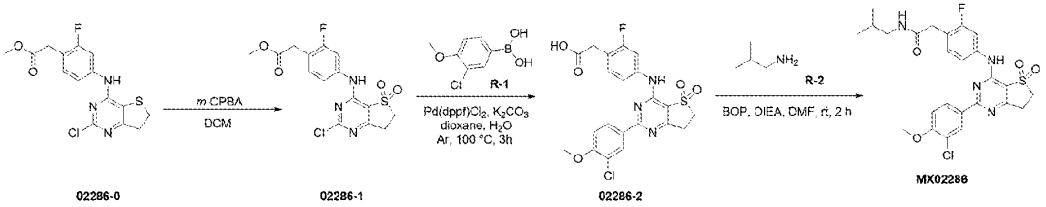
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{25}H_{28}ClFN_4O_4S]$ $[M+H]^+$: 535.2; found: 534.7

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.29 – 8.25 (m, 2H), 8.06 – 8.05 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.56 – 3.51 (m, 4H), 2.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 1H), 1.27 – 1.22 (m, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).



MX02286

1. 合成方案:

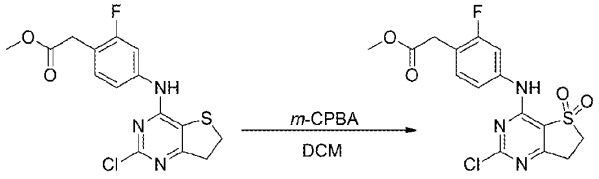


02286-0 02286-1 02286-2 MX02286

2. 实验部分：

2.1

2-(4-(((2-氯-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02286-1)



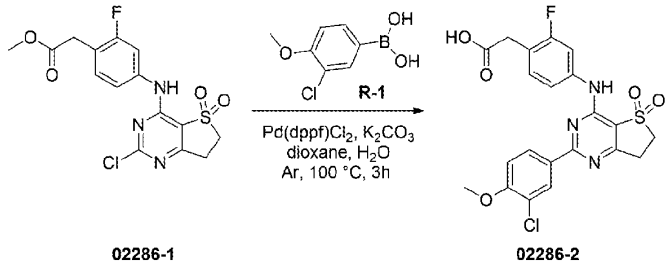
02286-0 02286-1

室温下，向 2-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（200 mg，0.57 mmol）在 DCM（10 mL）的溶液中加入 *m*-CPBA（85%，216.4 mg，1.25 mmol）。混合物在室温搅拌 3 小时，浓缩反应混合物，加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（40 mL），并用 EA（40 mL）萃取两次，合并有机相用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析（DCM/MeOH = 1/0~20/1，硅胶-CS 20 g，25 mL/min，硅胶，UV 254）纯化，得到黄色固体产物（128 mg，收率 58.7%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{15}H_{13}ClFN_3O_4S]$ $[M+H]^+$: 386.0; found: 385.7

2.2

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(02286-2)



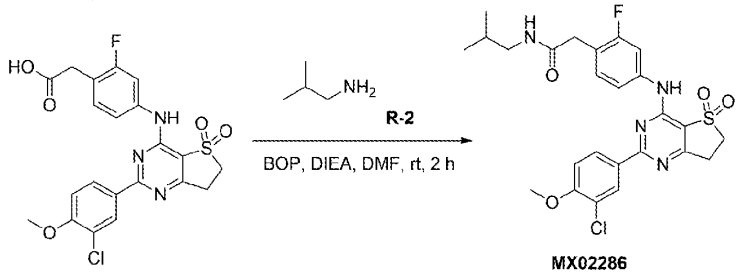
02286-1 02286-2

向 2-(4-((2-氯-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（70 mg, 0.18 mmol）和(3-氯-4-甲氧基苯基)硼酸（33.8 mg, 0.18 mmol）在 1,4-二氧六环/水（4 mL，v/v 3:1）的溶液中加入 $Pd(dppf)Cl_2$（14.2 mg，0.0193 mmol)和 K_2CO_3(74.6 mg，0.54 mmol)。混合物在 100°C 氮气保护下搅拌 3 小时，然后加入水（20 mL），并用 EA（20 mL）萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3), X-Select10 μm 19*250 mm, 20 mL/min, UV 254] 纯化后得到白色固体产物（9.16 mg，收率 9.68%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{17}ClFN_3O_5S]$ $[M+H]^+$: 478.1; found: 477.6

2.3

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-异丁基乙酰胺(MX02286)

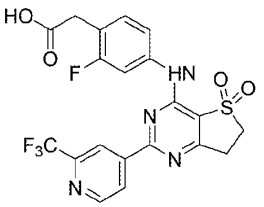


02286-2 MX02286

向 2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸（30 mg，0.06mmol）的 DMF（2 mL）溶液中加入异丁胺（5 mg，0.07 mmol）,DIEA（23 mg，0.18 mmol）和 BOP（40 mg，0.09 mmol）。将混合物在室温下搅拌 2 小时，消耗完起始原料后，反应混合物在真空中浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（15 mg，收率 45%）。

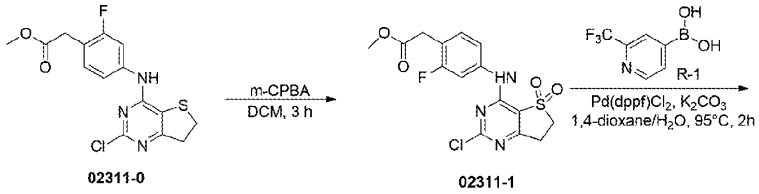
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{25}H_{26}ClFN_4O_4S]$ $[M+H]^+$: 533.1; found: 532.6

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

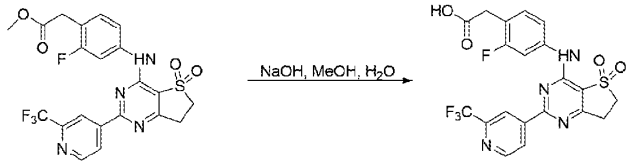


MX02311

1. 合成方案:



02311-0 02311-1

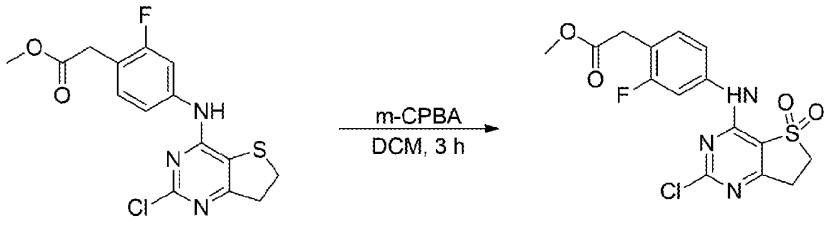


02311-2 MX02311

2. 实验部分：

2.1

2-(4-(((2-氯-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02311-1)



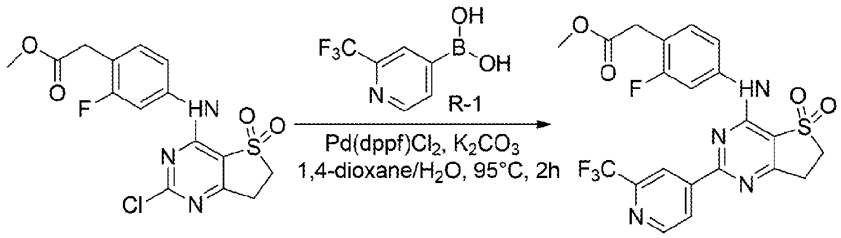
02311-0 02311-1

室温下，向 2-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（200.0 mg，0.57 mmol）的二氯甲烷（10 mL）溶液中加入 *m*-CPBA（85%，216.4 mg，1.25 mmol）。混合物在室温搅拌 3 小时，浓缩反应混合物，加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（40 mL），并用 EA（40 mL）萃取两次，合并有机相用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析（DCM/MeOH = 1/0~20/1，硅胶-CS 20 g，25 mL/min，硅胶，UV 254）纯化，得到黄色固体产物（128 mg，收率 58.7%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{15}H_{13}ClFN_3O_4S]$ $[M+H]^+$: 386.0; found: 385.7

2.2

2-(4-((5,5-二氧化-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02311-2)



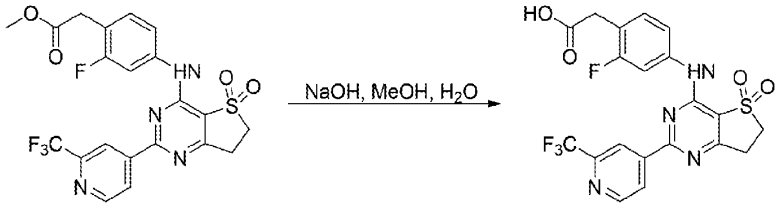
02311-1 02311-2

向 2-(4-(2-氯-5,5-二氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基乙酸甲酯(70 mg，0.181 mmol)的 1,4-二氧六环/水(5 mL，v/v=4/1)溶液中加入(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)硼酸(50.2 mg，0.272 mmol)、K_2CO_3 (100.3 mg，0.726 mmol)和 $Pd(dppf)Cl_2$ (14.8 mg，0.018 mmol)。将混合物加热到 95°C 并在氮气保护下搅拌 2 小时。冷却后加入水(10 mL)中，并用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗产物通过柱色谱法(DCM/MeOH = 0~1%，硅胶 CS 20g，20mL/min，硅胶，UV 254)纯化，得到黄色固体产物(41mg，收率 45.5%)。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{16}F_4N_4O_4S]$ $[M+H]^+$:497.1; found: 496.9

2.3

2-(4-((5,5-二氧化-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(MX02311)

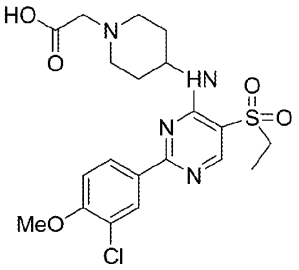


02311-2 MX02311

向 2-(4-(((5,5-二氧化-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(41 mg，0.083 mmol)的甲醇(3 mL)溶液中加入 NaOH(19.8 mg，0.496 mmol)的水(1 mL)溶液。然后将该混合物在室温下搅拌 2 小时。用乙酸将溶液的 pH 调节至 6。过滤混合物并通过制备型 HPLC[MeCN/H_2O(10 mmol/L NH_4HCO_3)，X-Select10μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物(25.46 mg，收率 63.6%)。

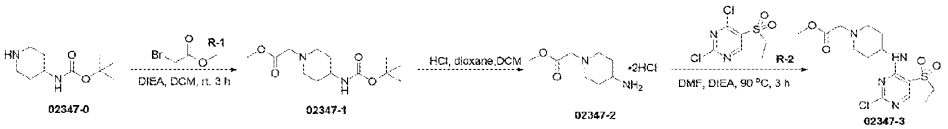
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{14}F_4N_4O_4S]$ $[M+H]^+$:483.1; found: 483.3

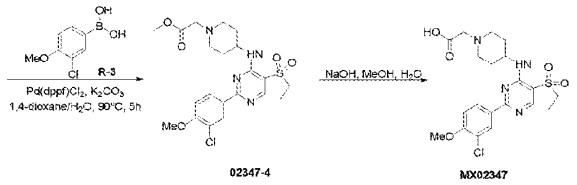
^1H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.48 – 8.46 (m, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 3.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.52 – 3.49 (m, 2H).



MX02347

1. 合成方案:

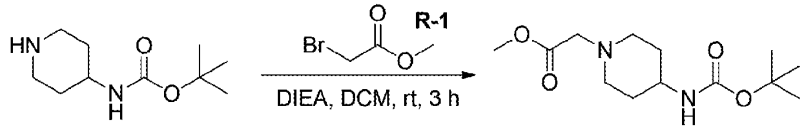




2. 实验部分：

2.1

2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-1-基)乙酸甲酯(02347-1)



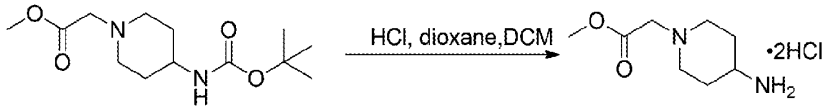
02347-0 **02347-1**

哌啶-4-氨基甲酸叔丁酯(2 g, 9.99 mmol)、溴乙酸乙酯(1.83 g,11.98 mmol)和 DIPEA (1.94 g, 14.98mmol)在 DCM（25 mL）的反应混合物在室温下搅拌 3 小时。冷却后，将反应混合物倒入冰水（20 mL）中，然后用 DCM（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。得到黄色固体产物（1.61 g，收率 59%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{13}H_{24}N_2O_4]$ $[M+H]^+$: 272.2; found: 272.0

2.2

2-(4-氨基哌啶-1-基)乙酸甲酯二盐酸盐(02347-2)



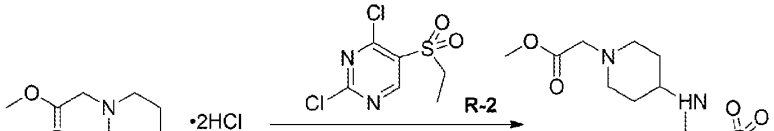
02347-1 **02347-2**

在 0 °C时，向 2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-1-基)乙酸甲酯(1.61 g, 5.91 mmol)在 DCM（30 mL）的溶液中加入 4N 盐酸二氧六环溶液（10 mL）。反应混合物缓慢升至室温并搅拌 4 小时，在消耗掉起始原料后，将混合物减压蒸馏浓缩干，得到的粗产品用 MTBE（15 mL）洗涤得到白色固体产物（1.44 g，收率 100%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_8H_{16}N_2O_2]$ $[M+H]^+$: 173.1.1; found: 173.1

2.3

2-(4-(((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸甲酯(02347-3)



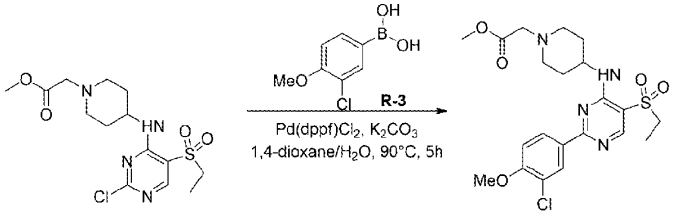
02347-2 **02347-3**

向 2,4-二氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶（80 mg，0.33 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 2-(4-氨基哌啶-1-基)乙酸甲酯二盐酸盐（81 mg，0.33 mmol）和 DIEA（173 mg，1.34 mmol）。混合物在 90 ℃的氮气保护下搅拌 3 小时，待起始原料消耗完毕，加入水（20 mL），然后用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（67 mg，收率 63%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{21}ClN_4O_4S]$ $[M+H]^+$: 377.1; found: 377.2

2.4

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸甲酯(02347-4)



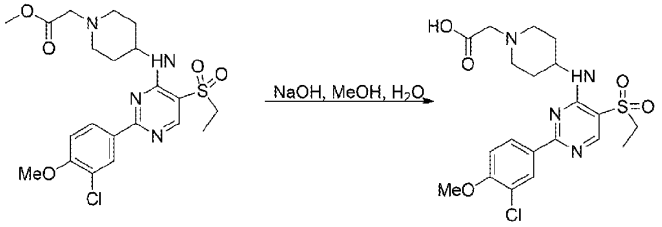
02347-3 02347-4

向 2-(4-(((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸甲酯（67 mg，0.18 mmol）在 1,4-二氧六环/水(2.5 mL, v/v=5/1)的溶液中加入(3-氯-4-甲氧基苯基)硼酸（39 mg，0.21 mmol）、K_2CO_3（50 mg，0.36 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（13 mg，0.018 mmol）。混合物在 90 °C 氮气保护下搅拌 5 小时，起始物质消耗完毕后，加入水（20 mL），用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（27 mg，收率 32%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{27}ClN_4O_5S]$ $[M+H]^+$: 483.1; found: 483.2

2.5

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸(MX02347)

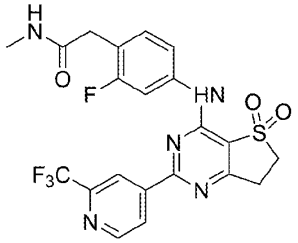


02347-4 MX02347

向 2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸甲酯在 MeOH/THF（2 mL，v/v=1/1）的溶液中加入 2N NaOH 水溶液调节反应混合物的 pH 到 12。混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在起始原料消耗完毕后，用 1N HCl 水溶液将混合物的 pH 值调节至 6。然后将混合物浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（12 mg，收率 46%）。

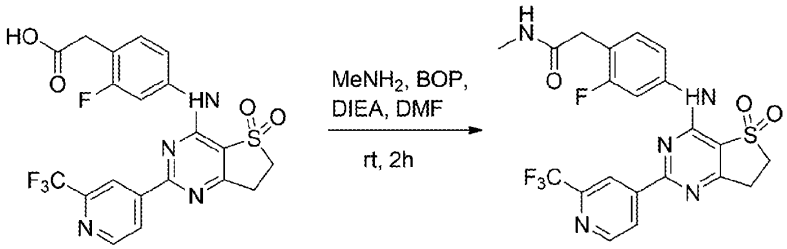
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{25}ClN_4O_5S]$ $[M+H]^+$: 469.1; found: 469.2

^1H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8.84 – 8.78 (m, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.63 – 3.59 (m, 4H), 3.27 – 3.17 (m, 2H), 2.78 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.33 – 2.20 (m, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H).



MX02358

1. 合成方案:

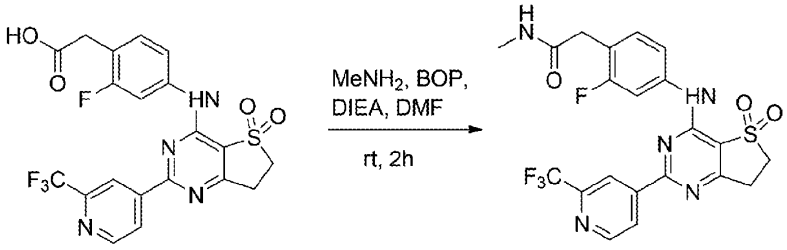


MX02311 MX02358

2. 实验部分：

2.1

2-(4-((5,5-二氧代-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-甲基乙酰胺(MX02358)

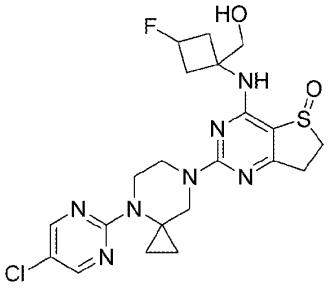


MX02311 MX02358

向 2-(4-((5,5-二氧代-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸（17 mg，0. 035 mmol）、BOP（23.4 mg，0.053 mmol）和 DIEA（13.6 mg，0.105 mmol）在 DMF（2 mL）的溶液中加入 2 M 甲胺的 THF 溶液（0.05 mL，0.105 mmol）。混合物在室温下搅拌 2 小时，后减压蒸馏混合物除去溶剂。粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（10.8 mg，收率 62.3%）。

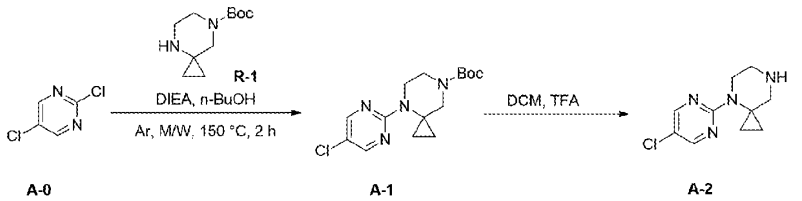
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{21}H_{17}F_4N_5O_3S$] $[M+H]^+$: 496.1; found: 495.9

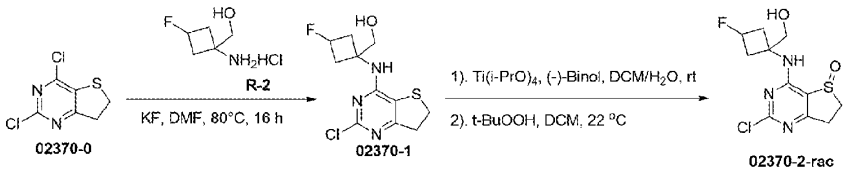
^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H).

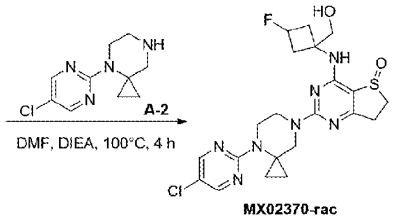


MX02370-rac

1. 合成方案:





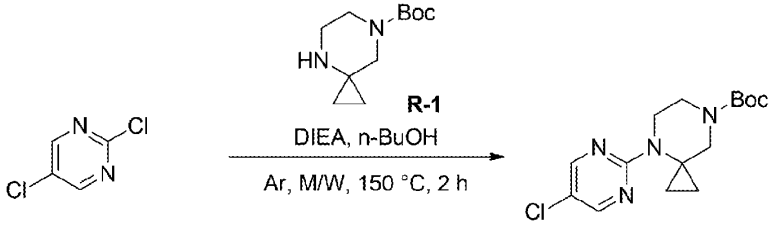


MX02370-rac

2. 实验部分：

2.1

4-(5-氯嘧啶-2-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯(A-1)



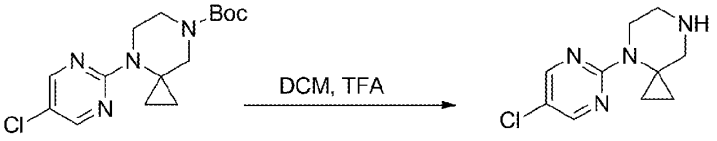
A-0 **A-1**

2,5-二氯嘧啶（200 mg，1.34 mmol）、4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-羧酸叔丁酯（711 mg，3.35 mmol）和 DIEA（1.1 mL，6.7 mmol）在正丁醇（10 mL）的混合物在微波条件 150 °C 氩气保护下搅拌 2 小时。混合物冷却后，减压蒸馏除去溶剂,粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~1/19，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到无色油状产物（71 mg，收率 16.3%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{15}H_{21}ClN_4O_2]$ $[M-56+H]^+$: 269.1; found: 268.9

2.2

4-(5-氯嘧啶-2-基)-4,7 二氮杂螺[2.5]辛烷(A-2)



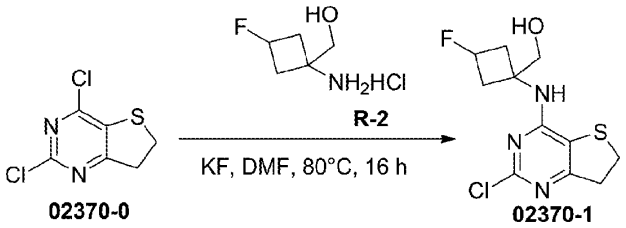
A-1 **A-2**

向 4-(5-氯嘧啶-2-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯（71 mg，0.22 mmol）在 DCM（3 mL）的溶液中加入 TFA（0.3 mL）。反应混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在消耗掉起始原料后，将混合物减压蒸馏浓缩干，得到白色固体产物（134.7 mg，55% 纯度,收率 100%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{10}H_{13}ClN_4]$ $[M+H]^+$: 225.1; found: 225.4

2.3

(1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-3 氟-环丁基)甲醇(02370-1)



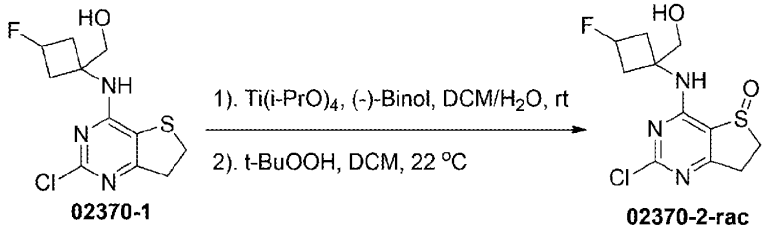
02370-0 **02370-1**

向 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶（113 mg，0.545 mmol）在 DMF（4 mL）的溶液中加入（1-氨基-3-氟环丁基）甲醇盐酸盐（70.7 mg，0.454 mmol）和 KF（79.1 mg，1.362 mmol）。混合物在 80 °C 搅拌 16 小时后，减压蒸馏除去溶剂，加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~100%，硅胶-CS 20 g，30 mL/分钟，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（100 mg，收率 75.9%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{13}ClFN_3OS]$ $[M+H]^+$: 290.1; found: 289.9

2.4

2-氯-4-((3-氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(02370-2-rac)



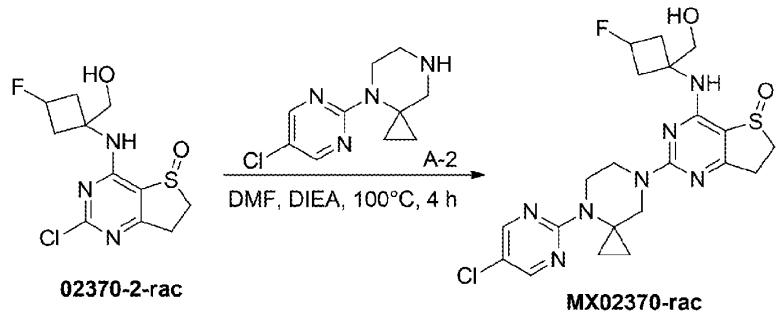
02370-1 **02370-2-rac**

向(1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基) -3 氟-环丁基)甲醇（100 mg，0.345 mmol）和 S-1,1'-联-2-萘酚（9.8 mg，0.0345 mmol)在 DCM（10 mL）的溶液中加入四异丙醇钛(9.8 mg，0.0345 mmol) 和水 (12.4 mg，0.69 mmol)。混合物在室温下搅拌 1 小时后，一次性加入 70%叔丁基过氧化氢水溶液（88.7 mg，0.69 mmol），然后混合物在室温搅拌 2 小时后，加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩。粗产品经柱层析纯化（DCM/MeOH = 1/0~10/1，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（85.0 mg，收率 80.6%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{13}ClFN_3O_2S]$ $[M+H]^+$: 306.0; found: 305.8

2.5

2-(4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-4-((1-(羟甲基)-3-氟-环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02370-rac)

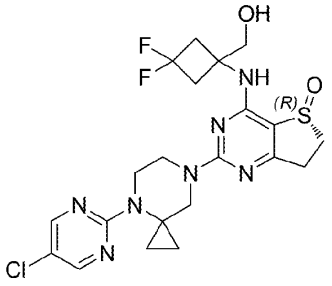


02370-2-rac MX02370-rac

向 2-氯-4-((1-(羟甲基)-3 氟-环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（40 mg，0.13 mmol)在 DMF（4 mL）的溶液中加入 4-(5-氯嘧啶-2-基)-4,7 二氮杂螺[2.5]辛烷（63.9 mg，55%纯度，0.157 mmol）和 DIEA（0.5 mL）。反应混合物在 100°C 搅拌 4 小时，减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3), X-Select10 μm 19*250 mm, 20 mL/min, UV 254]纯化，得到白色固体产物（33 mg，收率 51.1%）。

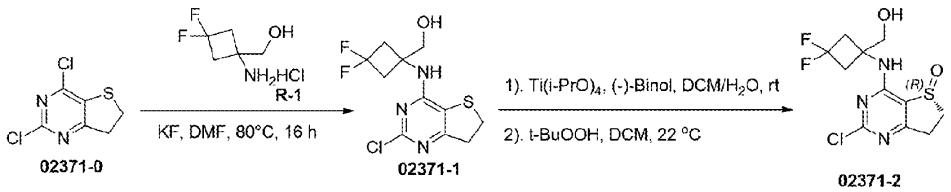
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{25}ClFN_7O_2S]$ $[M+H]^+$: 494.2; found: 494..2

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 2H), 7.89 – 7.60 (m, 1H), 5.16 – 4.86 (m, 2H), 3.94 – 3.41 (m, 9H), 3.25 – 3.13 (m, 1H), 2.96 – 2.64 (m, 4H), 2.49 – 2.08 (m, 2H), 0.96(s, 4H).

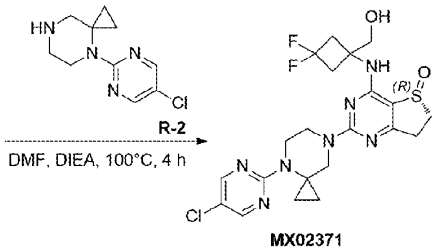


MX02371

1. 合成方案:



02371-0 02371-1 02371-2

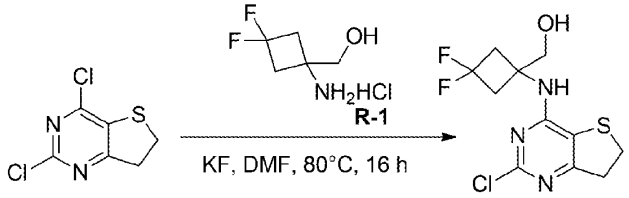


MX02371

2. 实验部分：

2.1

(1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-环丁基)甲醇(02371-1)



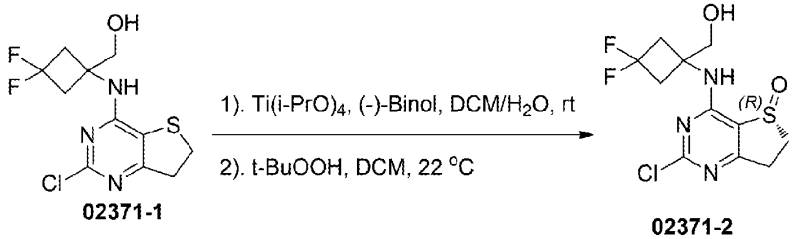
02371-0 02371-1

向 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶（270 mg，1.304 mmol）在 DMF（5 mL）的溶液中加入（1-氨基-3,3-二氟环丁基）甲醇盐酸盐（181.1 mg，1.043 mmol）和 KF（181.5 mg，3.13 mmol）。混合物在 80 °C 搅拌 16 小时后，减压蒸馏除去溶剂，加入水（20 mL），用 DCM（20 mL）萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~100%，硅胶-CS 20 g，30 mL/分钟，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（170 mg，收率 52.8%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{12}ClF_2N_3OS]$ $[M+H]^+$: 308.0; found: 308.2

2.2

(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基) -3,3-二氟-环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d] 嘧啶 5-氧化物(02371-2)



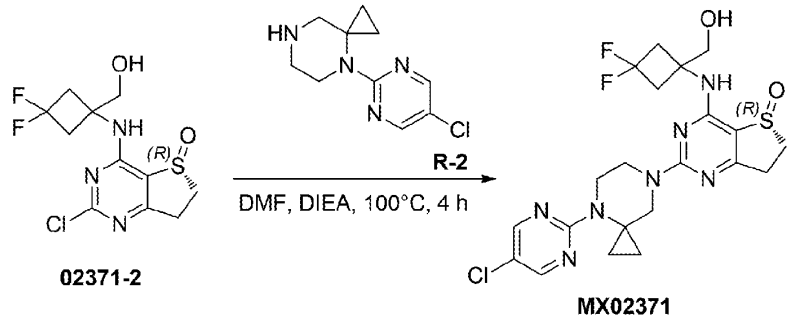
02371-1 02371-2

向(1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基) -3,3-二氟-环丁基)甲醇（100 mg，0.325 mmol）和 S-1,1'-联-2-萘酚（9.2 mg，0.0325 mmol)在 DCM（10 mL）的溶液中加入四异丙醇钛(9.2 mg，0.0325 mmol) 和水 (11.7 mg，0.65 mmol)。混合物在室温下搅拌 1 小时后，一次性加入 70%叔丁基过氧化氢水溶液（88.7 mg，0.69 mmol），然后混合物在室温搅拌 2 小时后，加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩。粗产品经柱层析纯化（DCM/MeOH = 1/0~10/1，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（80.0 mg，收率 76.0%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{12}ClF_2N_3O_2S]$ $[M+H]^+$: 324.0; found: 324.2

2.3

(R) -2-(4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-4-((1-(羟甲基)- 3,3-二氟-环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02371)



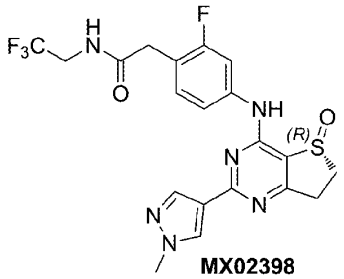
02371-2 MX02371

向(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)- 3,3-二氟-环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（35 mg，0.108 mmol)在 DMF（4 mL）的溶液中加入 4-(5-氯嘧啶-2-基)-4,7 二氮杂螺[2.5]辛烷（52.8 mg，55% 纯度，0.13 mmol）和 DIEA（0.5 mL）。反应混合物在 100°C 搅拌 4 小时，减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3), X-Select10 μm 19*250 mm,

20 mL/min, UV 254]纯化，得到白色固体产物（39.0mg，收率 70.5%）。

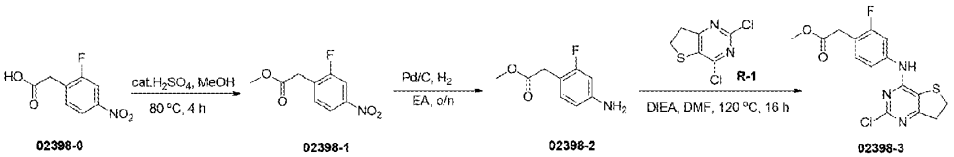
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{24}ClF_2N_7O_2S]$ $[M+H]^+$: 512.1; found: 512..2

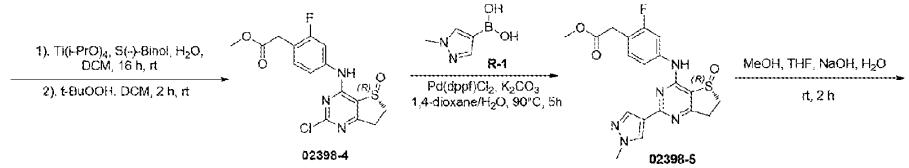
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 2H), 7.96 – 7.88 (m, 1H), 5.15 (t, *J* =5.6 Hz, 1H), 3.94 – 3.62 (m, 8H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 2.94 – 2.83 (m, 6H), 0.95(s, 4H).

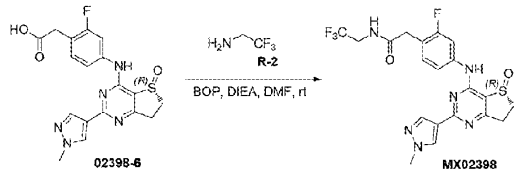


MX02398

1. 合成方案:

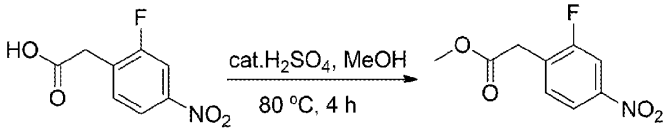






2. 实验部分：

2.1 2-(2-氟-4-硝基苯基)乙酸甲酯(02398-1)

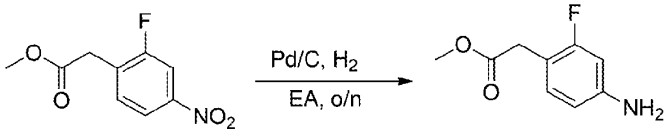


02398-0 **02398-1**

室温下，向 2-(2-氟-4-硝基苯基)乙酸（4 g，20.101 mmol）在 MeOH（40 mL）的溶液中加入浓 H_2SO_4（2 mL）。混合物在 80 °C 搅拌 4 小时，浓缩反应混合物，粗产品经饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（40 mL）和 EA（40 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（40 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到黄色固体产物（3.6 g，收率 84.1%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 – 8.08 (m, 2H), 7.70 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.66 (s, 3H).

2.2 2-(4-氨基-2-氟苯基)乙酸甲酯(02398-2)



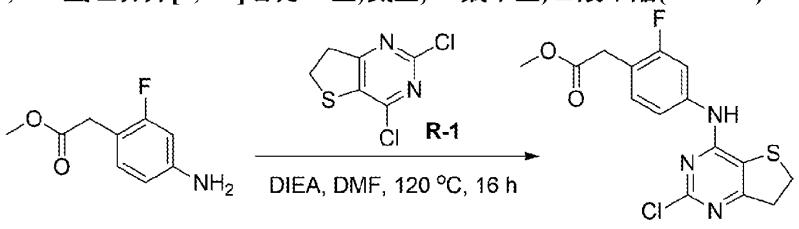
02398-1 02398-2

室温下，向 2-(2-氟-4-硝基苯基)乙酸甲酯（3.6 g，16.886 mmol）在 EA（40 mL）的溶液中加入 Pd/C（360 mg）。混合物在氢气环境下搅拌过夜，经过硅藻土过滤后，减压蒸馏滤液，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~4/1，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，UV 254），得到黄色固体产物（2.9 g，收率 93.9%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_9H_{10}FNO_2]$ $[M+H]^+$: 184.1; found: 184.2

2.3

2-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02398-3)



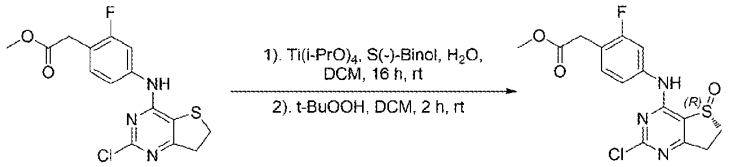
02398-2 02398-3

向 2-(4-氨基-2-氟苯基)乙酸甲酯（3.62 g，19.76 mmol）和 DIEA（7.65 g，59.279 mmol）在 DMF（40 mL）的溶液中加入 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶（4.09 g，19.76 mmol）。然后将混合物在 120℃下搅拌 16 小时，浓缩反应混合物，加入水（60 mL），并用 DCM（60 mL）萃取两次。合并有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/0，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，UV 254），得到黄色固体产物（1.58 g，收率 22.6%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{15}H_{13}ClFN_3O_2S]$ $[M+H]^+$: 354.0; found: 354.0

2.4

(R) -2-(4-((2-氯-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02398-4)



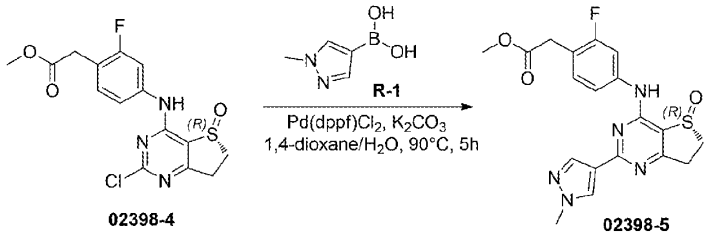
02398-3 02398-4

向 2-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（500 mg，1.413 mmol）和 S-1,1'-联-2-萘酚（40.5 mg，0.141 mmol）在 DCM（10 mL）的溶液中加入四异丙醇钛（20.1 mg，0.071 mmol）和水（25.4 mg，1.413 mmol）。混合物在氮气保护下搅拌 16 小时后，一次性加入 70%的叔丁基过氧化氢水溶液（200 mg，1.555 mmol），然后将混合物在氮气保护下室温搅拌 2 小时。加入水（20 mL），用 DCM（60 mL）萃取三次。合并有机层用无水硫酸钠干燥， 过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（DCM/MeOH = 1/0~20/1，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（392 mg，收率 75.1%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{15}H_{13}ClFN_3O_3S]$ $[M+H]^+$: 370.0; found: 369.9

2.5

(R)-2-(2-氟-4-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸甲酯(02398-5)



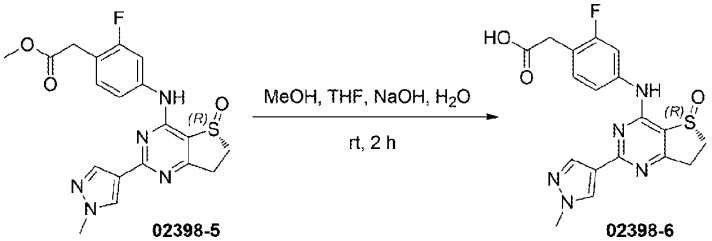
02398-4 02398-5

向(R)-2-(4-((2-氯-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（570 mg，1.54 mmol）和 1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸（233 mg, 1.85 mmol）在 1，4-二氧六环/水（10 mL，v/v5:1）的溶液中加入 K_2CO_3（394 mg，3.08 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（108 mg，0.15 mmol）。混合物在 90°C 氮气保护下搅拌 5 小时，减压蒸馏混合物除去溶剂，粗产品经经柱层析纯化（DCM/MeOH = 1/0~20/1，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（311 mg，收率 49% ）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{18}FN_5O_3S]$ $[M+H]^+$: 416.1; found: 415.8

2.6

(R)-2-(2-氟-4-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸(02398-6)



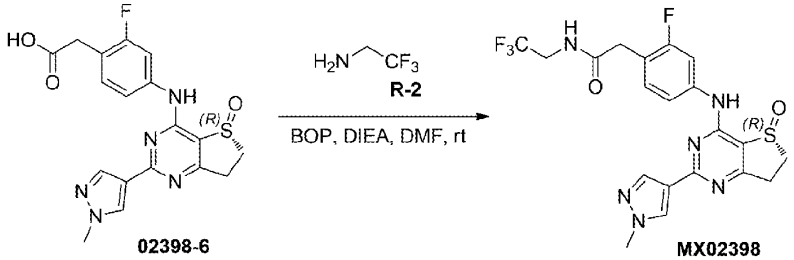
02398-5 02398-6

向((R)-2-(2-氟-4-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸甲酯（311 mg，0.75 mmol）在 MeOH/THF（6 mL，v/v=1/1）的溶液中加入 2N NaOH 水溶液调节反应混合物的 pH 到 12。混合物在氮气保护下室温搅拌 2 小时，在起始原料消耗完毕后，用 1N HCl 水溶液将混合物的 pH 值调节至 6。然后将混合物浓缩，得到的粗产品粗产品经反相柱纯化（$MeCN/H_2O$ =1/9 ~ 11/9，C-18 柱，50 mL/min，UV 214），得到白色固体产物（139 mg，收率 46%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{18}H_{16}FN_5O_3S]$ $[M+H]^+$: 402.1; found: 401.8

2.7

(R)-2-(2-氟-4-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺(MX02398)



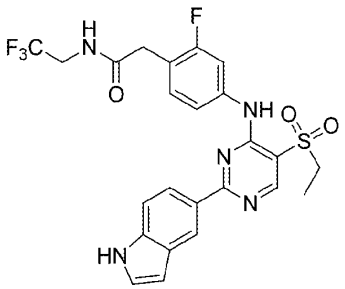
02398-6 MX02398

向(R)-2-(2-氟-4-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸（20 mg，0.05mmol）的 DMF（1 mL）溶液中加入 2，2，2-三氟乙基胺（10 mg，0.10 mmol）,DIEA（13 mg，0.10 mmol）和 BOP （22 mg，0.05 mmol）。将混合物在室温下搅拌 1 小时，消耗完起始原料后，反应混合物在真空中浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[$MeCN/H_2O$（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固

体产物（3.14 mg，收率 13%）。

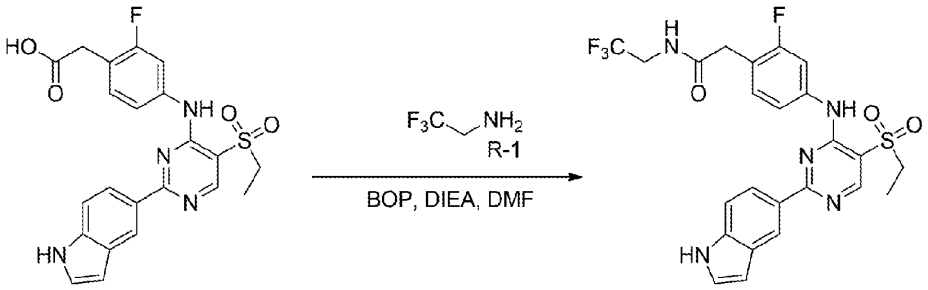
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{20}H_{18}F_4N_6O_2S$] [M+H]$^+$: 483.1; found: 482.5

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.77 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 5H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 3.13 – 3.08 (m, 1H).



MX02413

1. 合成方案:

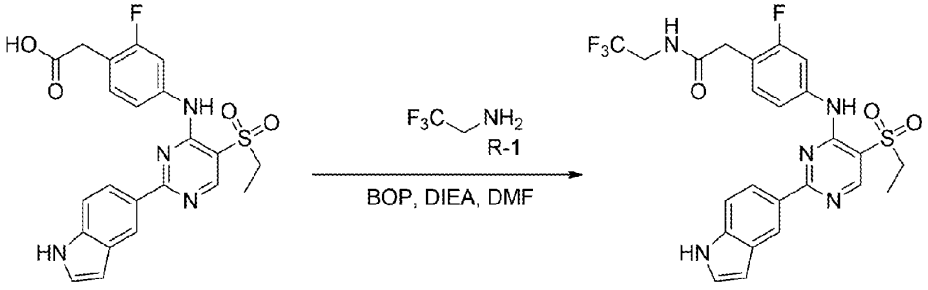


02413-0 **MX02413**

2. 实验部分：

2.1

2-(4-((5-(乙基磺酰基)-2-(1H-吲哚-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺 (MX02413)

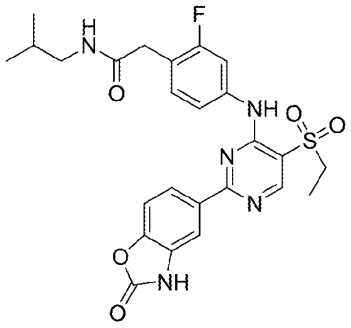


02413-0 **MX02413**

向 2-(4-(((5-(乙基磺酰基)-2-(1H-吲哚-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(20 mg，0.044 mmol)和 2，2，2-三氟乙胺(13.1 mg，0.132 mmol)的 DMF(3 mL)溶液中加入 BOP(38.9 mg，0.088 mmol)及 DIEA(17.1 mg，0.132mmol)。混合物在室温下搅拌 16 小时后过滤。滤液经制备型 HPLC[MeCN/H_2O(10 mmol/L NH_4HCO_3)，X-Select10μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物(9.69 mg，收率 41.1%)。

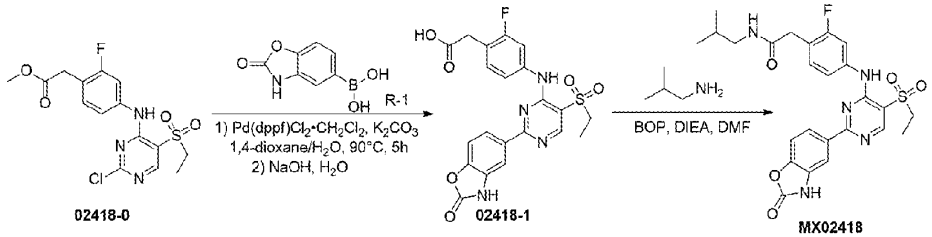
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{24}H_{21}F_4N_5O_3S$] [M+H]$^+$:536.1; found:535.9

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.83 – 8.78 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 3.98 – 3.94 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.56 – 3.51 (q, J = 7.2Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).



MX02418

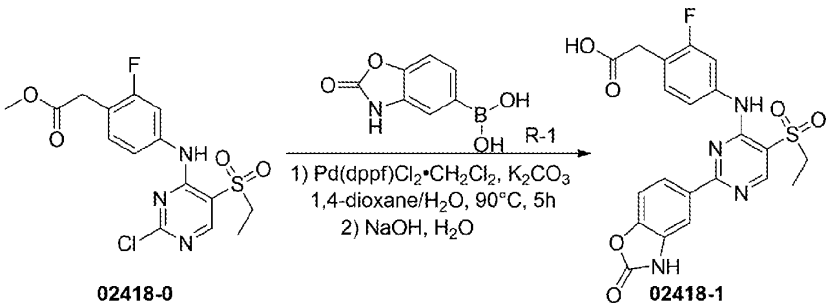
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

2-(4-((5-(乙基磺酰基)-2-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]恶唑-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(02418-1)

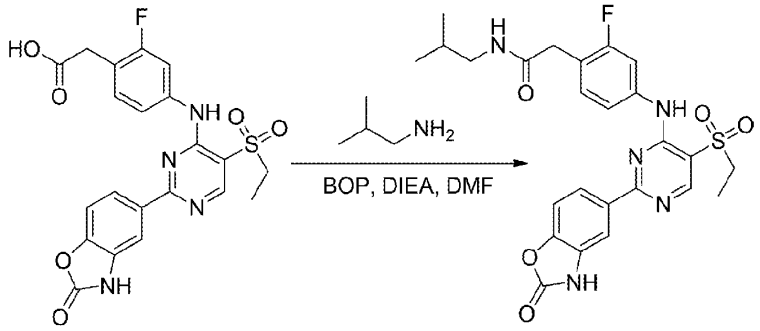


向 2-(4-((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(60 mg，0.155 mmol)的 1,4-二氧六环/水(10 mL，v/v=4/1)溶液中加入(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]恶唑-5-基)硼酸(41.5 mg，0.232 mmol)、K_2CO_3 (64.1 mg，0.464 mmol)和 $Pd(dppf)Cl_2$ 二氯甲烷络合物(19 mg，0.023 mmol)。将混合物加热到 90°C，在氮气保护下搅拌反应 5 小时。在冷却至室温后，用 2N NaOH 溶液将反应液的 pH 调到 12。反应混合物继续搅拌 16 小时后用 1N HCl 溶液将反应液的 pH 调到中性。浓缩后粗产品经反相柱(MeCN/H_2O=0~30%，C-18 40g，40mL/min，UV 254)纯化，得到黄色固体产物(21mg，收率 28.7%)。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{17}FN_4O_6S]$ $[M+H]^+$: 473.1; found: 473.0

2.2

2-(4-((5-(乙基磺酰基)-2-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]恶唑-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-异丁基乙酰胺(MX02418)

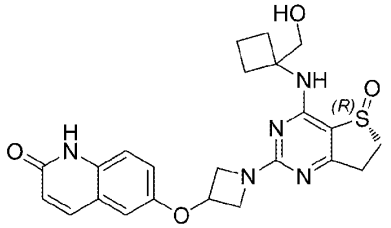


02418-1 MX02418

向 2-(4-(((5-(乙基磺酰基)-2-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]恶唑-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(21 mg，0.044 mmol)和异丁胺(9.8 mg，0.133 mmol)的 DMF(3 mL)溶液中加入 BOP(39.3 mg，0.089 mmol)及 DIEA(23 mg，0.178 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 16 小时,然后将反应液过滤，滤液经制备型 HPLC[MeCN/H_2O(10 mmol/L NH_4HCO_3)，X-Select10μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物(2.31 mg，收率 9.9%)。

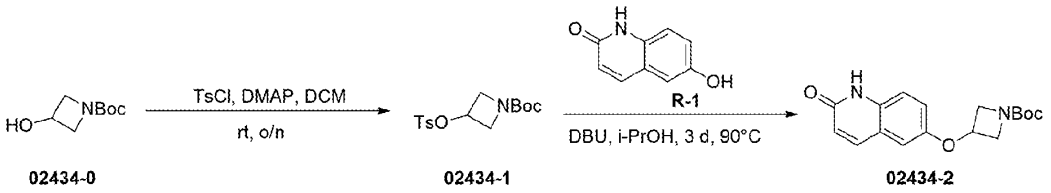
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{25}H_{26}FN_5O_5S]$ $[M+H]^+$:528.2; found:527.8

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.08 – 8.06 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.0 , 1.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 3H), 3.55 – 3.52 (m, 4H), 2.93 – 2.90 (m, 2H), 1.74 – 1.67 (m ,1H), 1.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

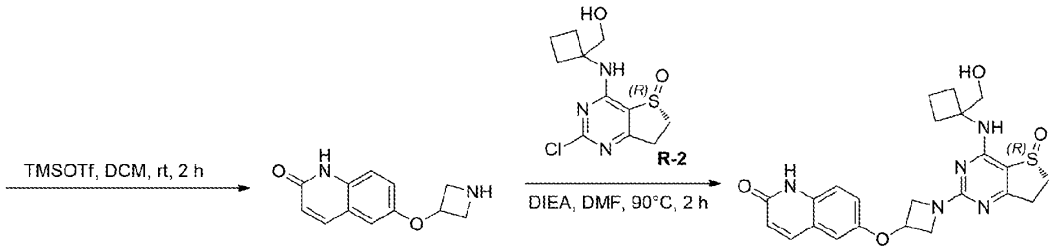


MX02434

1. 合成方案:



02434-0 02434-1 02434-2

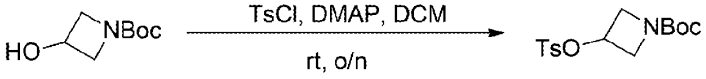


02434-3 MX02434

2. 实验部分：

2.1

3-(对甲苯磺酰基氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(02434-1)



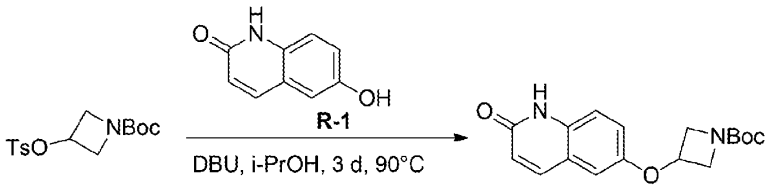
02434-0 02434-1

在室温下向 1-叔丁氧羰基-3-羟基氮杂环丁烷（3.2 g，18.5 mmol）在无水 DCM（50 mL）的溶液中滴加 TsCl（5.27 g，27.74 mmol）和 DMAP（4.51 g，37 mmol）。将反应液室温搅拌过夜，然后在 0 ℃下用饱和 NH_4Cl 水溶液（100 mL）淬灭反应，并用 EA（100 mL）萃取三次。合并的有机相经无水硫酸钠干燥，浓缩除去溶剂。粗产品经柱层析（EA/PE = 0~10%，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254）纯化，得到无色油状产物（6.0 g，收率 99%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{15}H_{21}NO_5S]$ $[M-56+H]^+$: 272.1; found: 272.2

2.2

叔丁基 3-((2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02434-2)



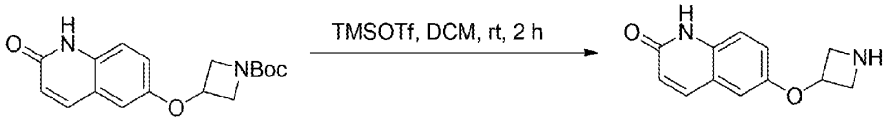
02434-1 02434-2

向 3-(对甲苯磺酰基氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯（1 g，3.06 mmol）和 2,6-二羟基喹啉（492 mg，3.06 mmol）在异丙醇（10 mL）的溶液中加入 DBU（930 mg，6.12 mmol）。反应混合物在 90 ℃下搅拌 3 天，然后将混合物减压蒸馏除去溶剂。加入水（30 mL），并用 EA（50 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~50%，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（227 mg，收率 23%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{17}H_{20}N_2O_4]$ $[M+H]^+$: 317.1; found: 316.8

2.3

6-(氮杂环丁烷-3-氧基)喹啉-2(1H)-酮(02434-3)



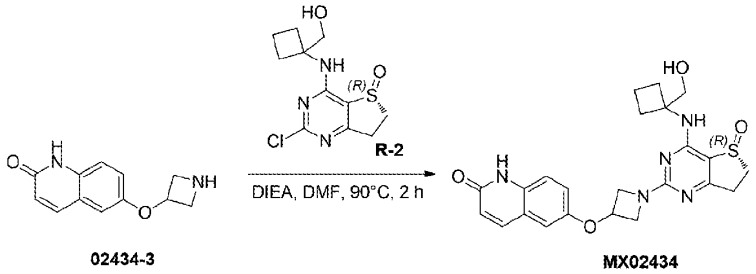
02434-2 02434-3

向叔丁基 3-((2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（20 mg，0.06 mmol 在 DCM（3 mL）的溶液中加入 TMSOTf（0.5 mL）。反应混合物在氮气保护下室温搅拌 2 小时，在消耗掉起始原料后，将混合物减压蒸馏浓缩干，得到白色固体产物（13 mg，收率 95%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{12}N_2O_2]$ $[M+H]^+$: 217.1; found: 217.0

2.4

(R)-6-((1-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)喹啉-2(1H)-酮(MX02434)

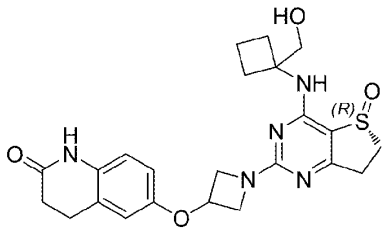


02434-3 MX02434

向 6-(氮杂环丁烷-3-氧基)喹啉-2(1H)-酮（14 mg，0.06 mmol）在 DMF(2 mL)的溶液中加入(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(18 mg, 0.06mmol)和 DIEA (15 mg, 0.12 mmol)。将混合物在 90°C 氮气保护下搅拌 2 小时，消耗完起始原料后，减压浓缩混合物除去溶剂,得到的粗产品经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3), X-Select10 μm 19*250 mm, 20 mL/min, UV 254]纯化，得到白色固体产物（7.08 mg，收率 16%）。

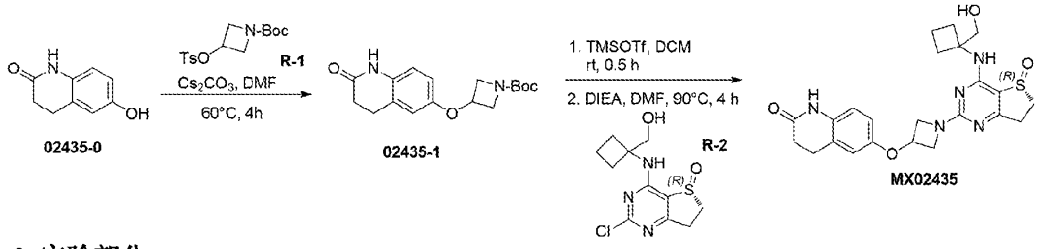
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{23}H_{25}N_5O_4S$] $[M+H]^+$: 468.2; found: 467.6

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 6.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 4.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 10.0, 6.4 Hz, 2H), 4.03 – 3.86 (m, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 3.45 –3.36 (m, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 2.97 –2.85 (m, 2H), 2.38 –2.25 (m, 2H), 2.15 –2.11 (m, 2H), 1.82 –1.68 (m, 2H).



MX02435

1. 合成方案:

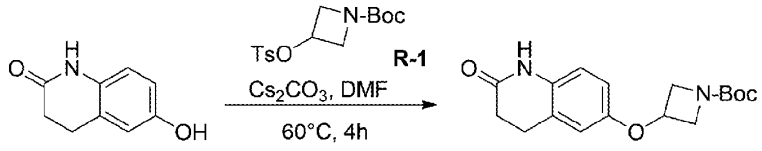


02435-0 02435-1 MX02435

2. 实验部分：

2.1

3-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02435-1)



02435-0 02435-1

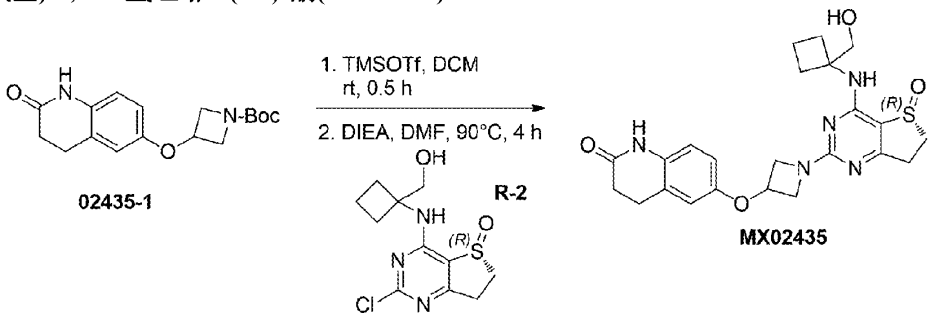
室温下，向 6-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮（200 mg，1.22 mmol）和 3-(对甲苯磺酰氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（400 mg，1.22 mmol）在 DMF（10 mL）的溶液中加入 Cs_2CO_3（798 mg，2.45 mmol）。然后将混合物在 60 ºC 下搅拌 4 小时，后加入水（20 mL）并用 EA（40 mL）萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水（50 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/DCM = 0/1~1/1，硅胶-CS 12 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固

体产物（288 mg，收率 64.5%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{17}H_{22}N_2O_4]$ $[M-56+H]^+$: 263.2; found: 263.2

2.2

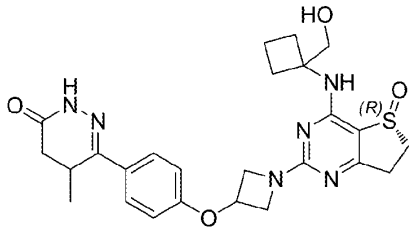
(R)-6-((1-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(MX02435)



室温下，向 3-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（13 mg，0.041 mmol）在 DCM（2 mL）的溶液中加入 TMSOTf（14 mg，0.061 mmol）。然后将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 反应结束后用 TEA（0.02 mL）将混合物的 pH 值调节至 7。减压蒸馏反应混合物，得到粗产物。室温下，向粗产物在 DMF（2 mL）的溶液中加入 (R)-2-氯-4-[(1-(羟甲基)环丁基)氨基]-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（9.4 mg，0.033 mmol）和 DIEA（11 mg，0.082 mmol）。然后将混合物在 90 ℃ 下搅拌 4 小时。减压蒸馏混合物除去溶剂得到粗产品。粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（9 mg，58.2%）。

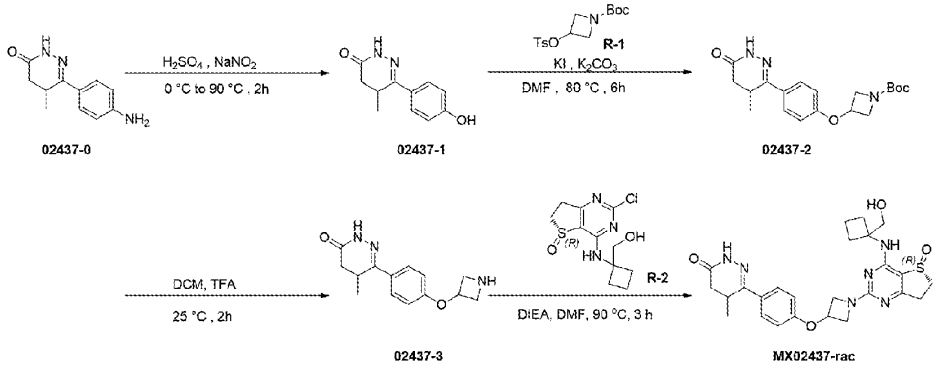
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{23}H_{27}N_5O_4S]$ $[M+H]^+$: 470.2; found: 469.9

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.05 – 5.01 (m, 1H), 4.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 – 4.40 (m, 2H), 3.89 – 3.85 (m, 2H), 3.70 – 3.68 (m, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 3.30 – 3.17 (m, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 4H), 2.46 – 2.39 (m, 2H), 2.35 – 2.25 (m, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 2H)



MX02437-rac

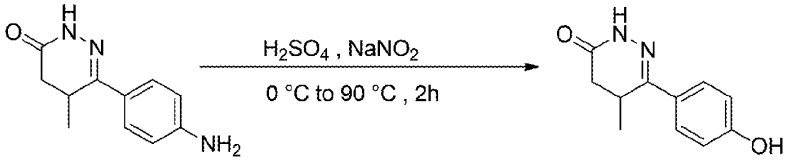
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

6-(4-羟基苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(02437-1)



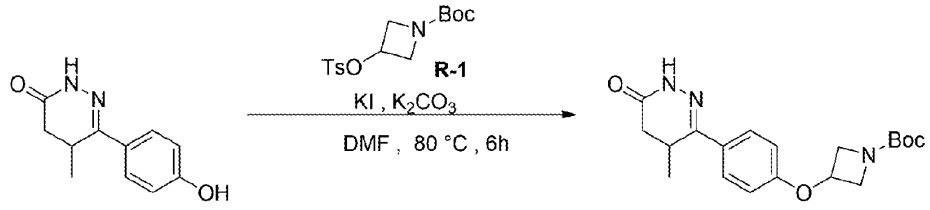
02437-0 02437-1

在 0°C 下，向 6-(4-氨基苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮（500 mg， 2.461 mmol）在水（5 mL）的溶液中加入硫酸（1 g，10.20 mmol），混合物在 0°C 下搅拌，将亚硝酸钠（190 mg，2.75 mmol）的水溶液（5 mL)缓慢滴入反应液中，继续搅拌 20 分钟,混合物在 20 分钟内缓慢升温至 90°C。将混合物倒入水（30 mL）中，过滤并干燥后得到粗产品。粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到深褐色固体产物（220 mg，收率 43.82%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{12}N_2O_2]$ $[M+H]^+$:205.0; found: 205.0

2.2

3-(4-(4-甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02437-2)



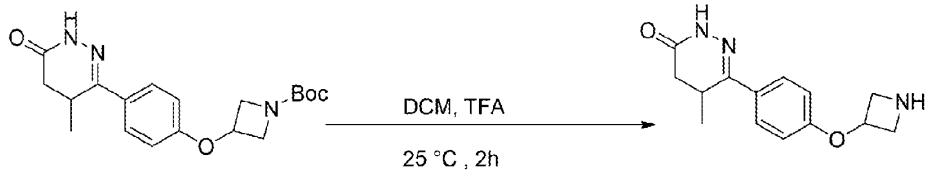
02437-1 02437-2

在 0°C 下，向 6-(4-羟基苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮（220 mg，1.07 mmol）和 3-(对甲苯磺酰基氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯（350 mg，1.07 mmol）在 DMF（10 mL）的溶液中加入 K_2CO_3（442 mg，3.21 mmol）与 KI（35.52 mg，0.214 mmol）。混合物在 80°C 下搅拌 6 小时，然后将混合物倒入水（50 mL）中，用 EA（30 mL）萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水（50 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~80%，硅胶-CS 12 g，20 mL/min，UV 254），得到白色固体产物（208 mg，收率 53.74%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{25}N_3O_4]$ $[M+H]^+$:360.2; found: 360.4

2.3

6-(4-(氮杂环丁烷-3-氧基)苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(02437-3)



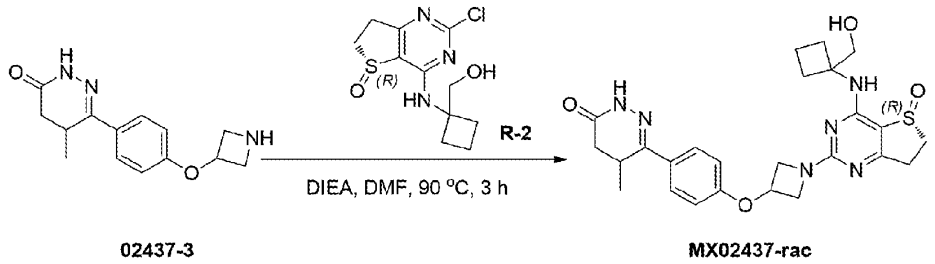
02437-2 02437-3

向 3-（4-（4-甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-基）苯氧基）氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯（70 mg，2.508 mmol）在 DCM（5 mL）的溶液中加入 TFA（0.5 mL）。混合物在 25°C 下搅拌 2 小时,减压蒸馏除去溶剂，直接使用得到的白色固体粗产物(87 mg)进行下一步反应。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{17}N_3O_2]$ $[M+H]^+$:260.2; found: 260.0

2.4

6-(4-((1-((R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(MX02437-rac)

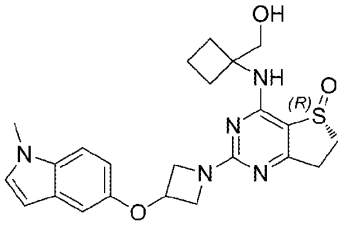


02437-3 MX02437-rac

向 6-(4-(氮杂环丁烷-3-氧基)苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮（87 mg，0.335 mmol）和 (R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（96.35 mg，0.335 mmol）在 DMF（5 mL）的溶液中加入 DIEA（43.29 mg，1.340 mmol）。混合物在 90 °C 下搅拌 3 小时，冷却至室温并浓缩。粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（40.89 mg，收率 23.92%）。

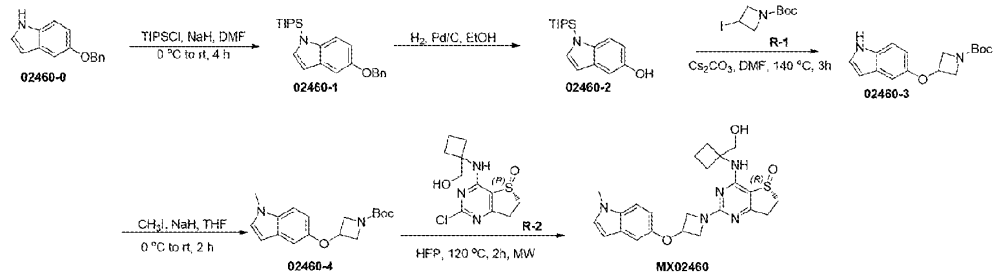
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{25}H_{30}N_6O_4S$] $[M+H]^+$:511.2; found: 511.3

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.2, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8, 2H), 5.20 – 5.15 (m, 1H), 4.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.49 – 4.45 (m, 2H), 4.02 – 3.87 (m, 2H), 3.70 – 3.67 (m, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 2.97 – 2.85 (m, 2H), 2.70 – 2.64 (m, 1H), 2.38 – 2.22 (m, 3H), 2.15 – 2.10 (m, 2H), 1.82 – 1.67 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 7.2 H, 3H).



MX02460

1. 合成方案:

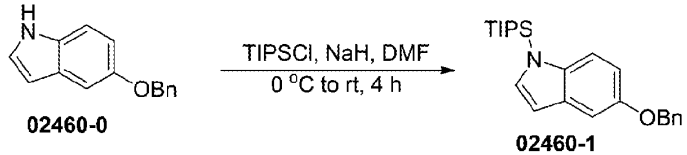


02460-0 02460-1 02460-2 02460-3 02460-4 MX02460

2. 实验部分：

2.1

5-(苄氧基)-1-(三异丙基硅烷基)-1H-吲哚(0206-1)



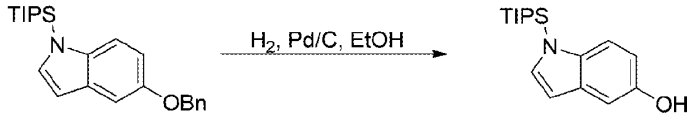
02460-0 02460-1

在 0 °C 时，向 5-(苄氧基)-1H-吲哚（3 g，13.45 mmol）在无水 THF（20 mL）的溶液中滴加 NaH（60%，699 mg，17.48 mmol）在 THF（20 mL）中的溶液。混合物在 30 分钟内缓慢升温至室温，然后在 0°C，5 分钟内滴加 TIPSCl（3.37 g，17.48 mmol）。将反应液缓慢升温至室温并搅拌 4 小时。然后在 0 °C下用饱和 NH_4Cl 水溶液（20 mL）淬灭反应，并用 Et_2O（15 mL）萃取

三次。合并的有机相经无水硫酸钠干燥，浓缩除去溶剂。粗产品经柱层析（EA/PE = 0~10%，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254）纯化，得到白色固体产物（3.2 g，收率 62.69%）。

2.2

1-(三异丙基硅烷基)-1H-吲哚-5-醇(02060-2)



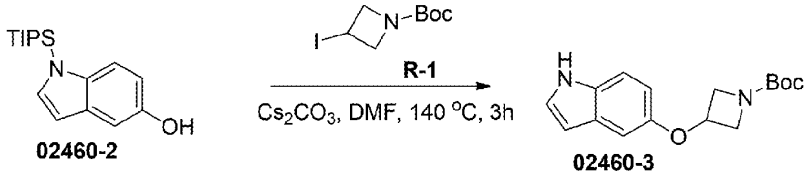
02460-1 02460-2

室温下，向 5-(苄氧基)-1-(三异丙基硅烷基)-1H-吲哚（3.2 g，8.43 mmol）在 EtOH（40 mL）的溶液中加入 Pd/C（120 mg）。混合物在氢气环境下搅拌过夜，用硅藻土过滤后，减压蒸馏滤液，得到无色油状产物（2.3 g，94.3%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{17}H_{27}NOSi]$ $[M+H]^+$: 290.2; found: 290.2

2.3

3-((1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02060-3)



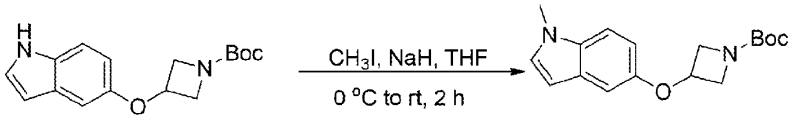
02460-2 02460-3

向 1-(三异丙基硅烷基)-1H-吲哚-5-醇（2.67 g，9.22 mmol）和 Cs_2CO_3（9.0 g，27.67 mmol）在 DMF（50 mL）的溶液中加入 3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（3.1 g，11.07 mmol）。反应混合物在 140 ℃下搅拌 3 小时，然后将混合物减压蒸馏除去溶剂。加入水（150 mL），并用 EA（75 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~50%，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（480 mg，收率 81.5%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{20}N_2O_3]$ $[M+H]^+$: 289.2; found: 289.1

2.4

3-((1-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02460-4)



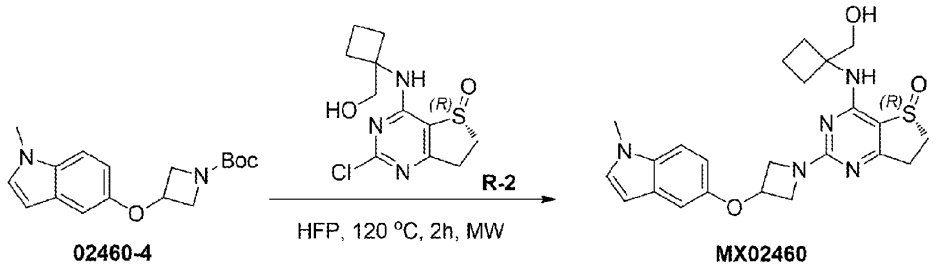
02460-3 02460-4

在 0°C 时，向 3-((1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(150 mg, 0.52 mmol)在无水 THF（10 mL）的溶液中，滴加 NaH（60%，699 mg，0.67 mmol）在 THF（20 mL）的溶液。反应混合物在 30 分钟内缓慢升温至室温，然后在 0°C 下滴加 MeI（88 mg，0.62 mmol）。所得混合物缓慢升温至室温并搅拌 2 小时,然后在 0 °C 下加入饱和 NH_4Cl（20 mL），并用 Et_2O（15 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~75%，硅胶-CS 20 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（480 mg，收率 81.5%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{17}H_{22}N_2O_3]$ $[M-56+H]^+$: 247.2; found: 247.2

2.5

(R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(3-((1-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02460)

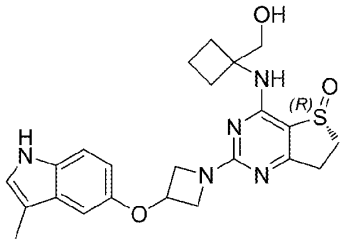


02460-4 MX02460

3-((1-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(40 mg, 0.13 mmol)和 (R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(37 mg, 0.13 mmol)在 HFP（2 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。反应完成后，将混合物减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（8.35 mg，收率 14.2%）。

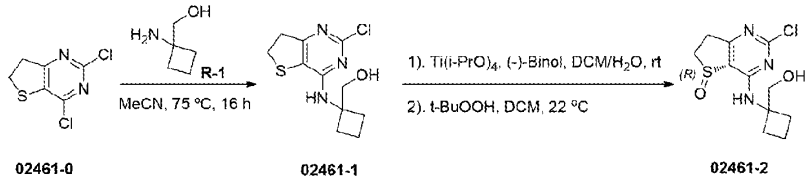
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{23}H_{27}N_5O_3S]$ $[M+H]^+$: 454.2; found: 454.3

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.33 – 6.32 (m, 1H), 5.12 – 5.07 (m, 1H), 4.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.47 – 4.43 (m, 2H), 4.02 – 3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74 –3.67 (m, 2H), 3.45 –3.37 (m, 1H), 3.25 –3.18 (m, 1H), 2.97 –2.84 (m, 2H), 2.38 –2.25 (m, 2H), 2.14 –2.10 (m, 2H), 1.81 –1.67 (m, 2H).

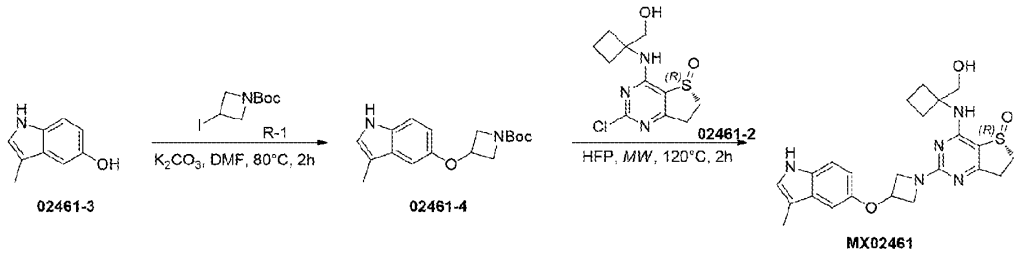


MX02461

1. 合成方案:



02461-0 02461-1 02461-2

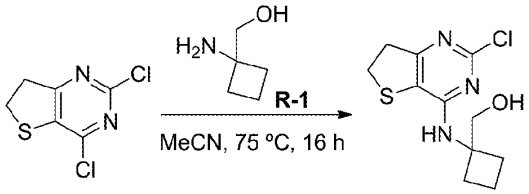


02461-3 02461-4 MX02461

2. 实验部分：

2.1

(1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇(02461-1)



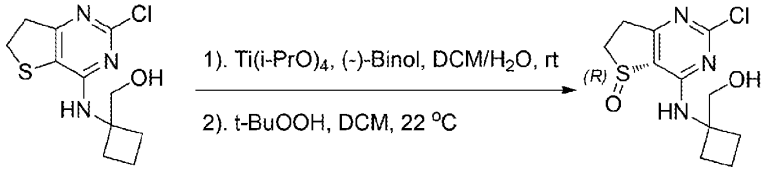
02461-0 02461-1

向 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶（6.64 g，32.07 mmol）在 MeCN（50 mL）的溶液中加入（1-氨基环丁基）甲醇（3.24 g，32.07 mmol）和 TEA (20 mL）。混合物在 75 °C 搅拌 16 小时后，将混合物减压蒸馏除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（EA/DCM = 0~60%，硅胶-CS 120 g，50 mL/分钟，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（4.01 g，收率 46.1%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{14}ClN_3OS]$ $[M+H]^+$: 272.1; found: 272.1

2.2

(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d] 嘧啶 5-氧化物(02461-2)



02461-1 02461-2

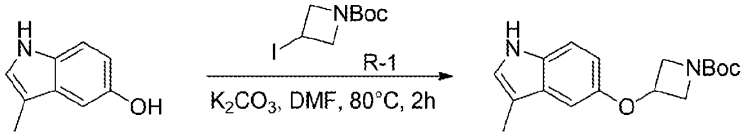
向(1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇（3.5 g，12.88 mmol）和 S-1,1'-联-2-萘酚（369. 0 mg，1.288 mmol)在 DCM（60 mL）的溶液中加入四异丙醇钛(182 mg，0.64 mmol) 和水 (232 mg，12.88 mmol)。混合物在室温下搅拌 1 小时后，一次性加入 70%叔丁基过氧化氢水溶液（2 g，14.17 mmol），然后混合物在室温搅拌 2 小时后，加入水（50 mL），用 DCM（60 mL）萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩。粗产品经柱层析纯化（DCM/MeOH = 1/0~10/1，硅胶-CS 80 g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（3.50 g，收率 94.6%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{14}ClN_3O_2S]$ $[M+H]^+$: 288.0; found: 288.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 4.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.38 – 3.30 (m, 1H), 3.16 – 3.12 (m, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 1H), 2.32 – 2.17 (m, 4H), 1.81 – 1.71 (m, 2H).

2.3

3-(3-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(02461-4)



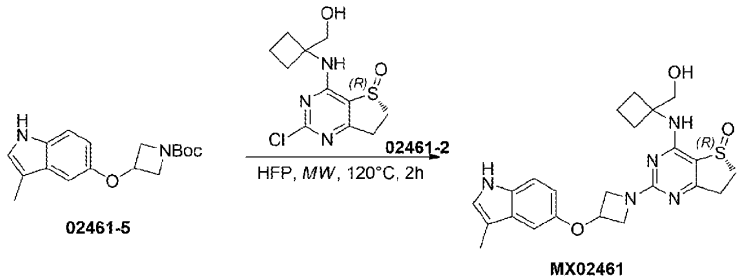
02461-3 02461-4

向 3-甲基-1H-吲哚-5-醇(300 mg，2.038 mmol)的 DMF(5 mL)溶液中加入 3-碘代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(577.1 mg，2.038 mmol)和 K_2CO_3 (422.6 mg，3.058 mmol)。将混合物在 80°C 下搅拌 2 小时,加入水(30 mL)，然后用 EA(25 mL)萃取两次。合并有机层用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化(EA/PE=0~20%，硅胶-CS 20 g，25 mL/min， UV 254)，得到白色固体产物(223 mg，收率 36.2%)。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{17}H_{22}N_2O_3]$ $[M-56+H]^+$:247.2; found:247.2

2.4

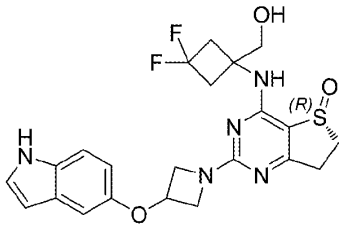
(R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(3-((3-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02461)



向 3-(3-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(40 mg，0.132 mmol)的 HFP(3 mL)溶液中加入(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(38.1 mg，0.132mmol)。在微波条件下，将混合物在 120°C 下搅拌 2 小时。冷却至室温后，将反应混合物浓缩。粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O(10 mmol/L NH_4HCO_3)，X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物(15.86 mg，收率 26.4%)。

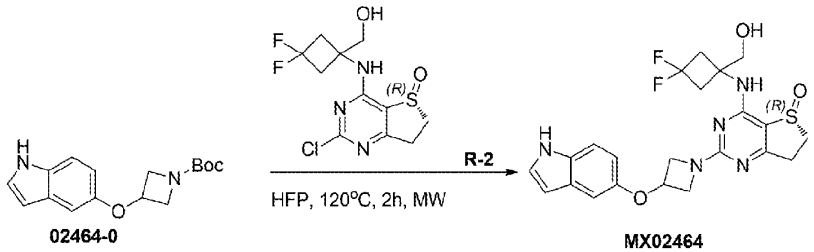
ESI-MS m/z calcd for [$C_{23}H_{27}N_5O_3S$] $[M+H]^+$:454.2; found:454.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 – 10.61 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.13 – 5.11 (m, 1H), 4.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.47 – 4.43 (m, 2H), 3.95 – 3.93 (m, 2H), 3.70 – 3.69 (m ,2H), 3.43 – 3.37 (m, 1H), 3.23 – 3.20 (m, 1H), 2.97 – 2.86 (m, 2H), 2.36 – 2.28 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.15 – 2.09 (m, 2H), 1.77 – 1.72 (m, 2H).



MX02464

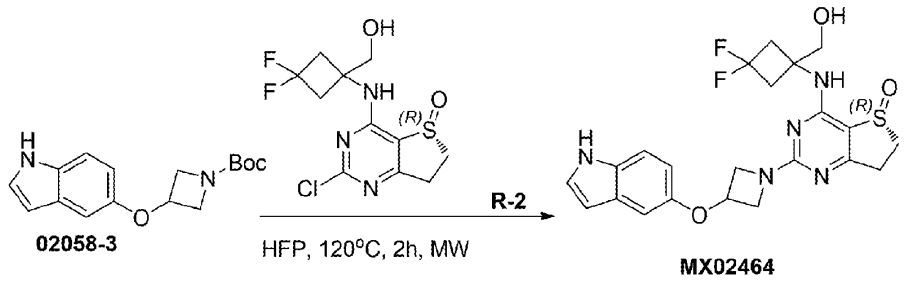
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

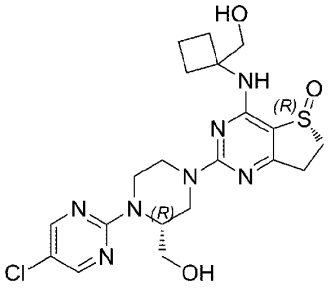
(R)-2-(3-((1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02464)



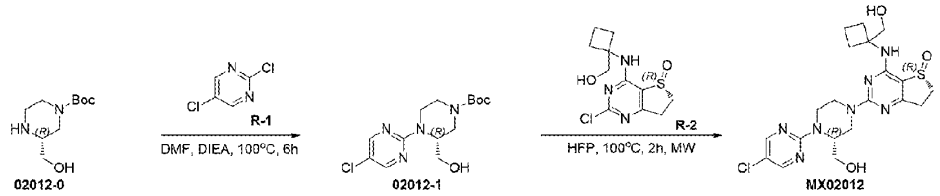
将(R)-2-氯-4-((3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（20 mg，0.062 mmol）和 3-((1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（21.3 mg，0.074 mmol）在 HFP（3 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。然后向混合物中加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体化合物（10.0 mg，收率 34.0%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{23}F_2N_5O_3S]$ $[M+H]^+$: 476.2; found: 476.2

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 2H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.35 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.14 – 5.07 (m, 2H), 4.48 – 4.44 (m, 2H), 3.96 – 3.95 (m, 2H), 3.67 – 3.66 (m, 2H), 3.48 – 3.39 (m, 1H), 3.24 – 3.17 (m, 1H), 2.99 –2.83 (m, 6H).



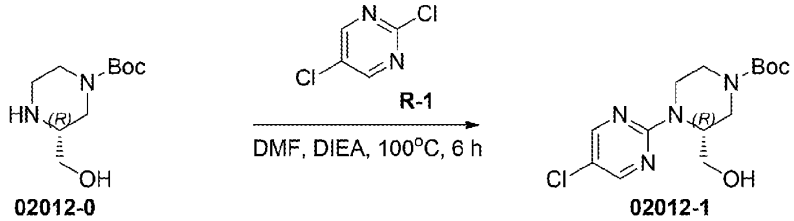
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

(R)-4-(5-氯嘧啶-2-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(02450-1)



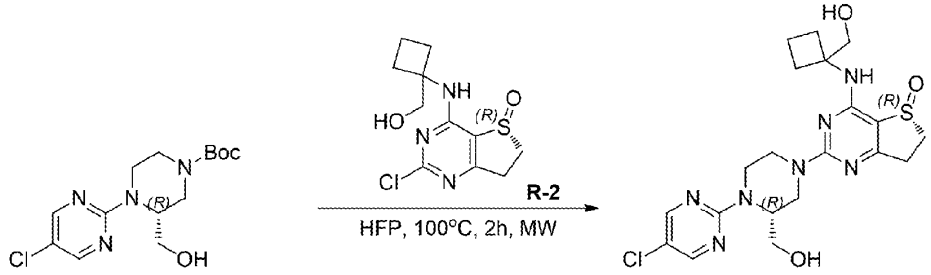
向(R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯（500 mg，2.31 mmol）在 DMF（10 mL）的溶液中加入 2,5-二氯嘧啶（341 mg，2.31 mmol）和 DIEA（894 mg，6.93 mmol）。混合物在 100 ℃的氮气保护下搅拌 6 小时，待起始原料消耗完毕，加入水（20 mL），然后用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。得到的粗产品经

柱层析纯化（EA/PE = 0/1~2/3，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色油状产物（554 mg，收率 73%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{21}ClN_4O_3]$ $[M+H]^+$: 329.1; found: 329.3

2.2

(R)-2-((R)-4-(5-氯嘧啶-2-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02012)

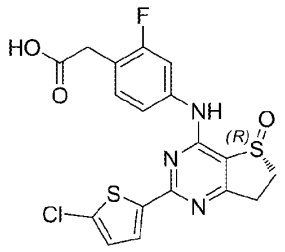


02012-1 MX02012

(R)-4-(5-氯嘧啶-2-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50 mg, 0.15 mmol)和 (R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(43 mg, 0.15 mmol)在 HFP（2 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。反应完成后，将混合物减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（8.16 mg，收率 11.0%）。

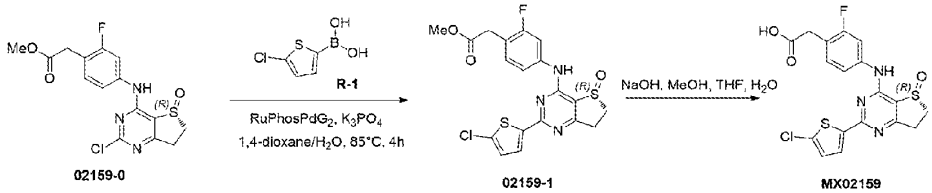
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{26}ClN_7O_3S]$ $[M+H]^+$: 480.2; found: 480.2

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.82 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.73 – 4.38 (m, 5H), 3.72 (d, *J* = 5.6,Hz, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 3H), 3.29 – 3.09 (m, 4H), 2.98 – 2.84 (m, 2H), 2.45 – 2.29 (m, 2H), 2.20 –2.15 (m, 2H), 1.82 –1.70 (m, 2H).



MX02159

1. 合成方案:

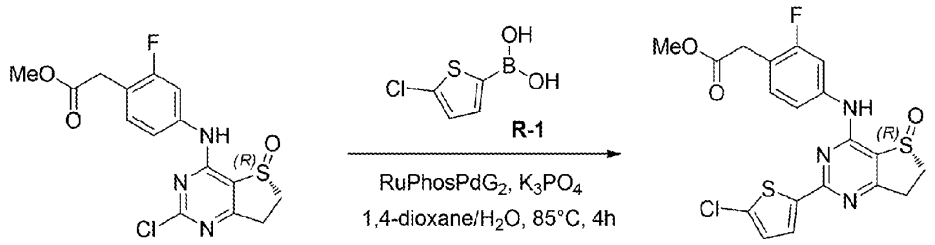


02159-0 02159-1 MX02159

2. 实验部分：

2.1

(R)-2-(4-((2-(5-氯噻吩-2-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02159-1)



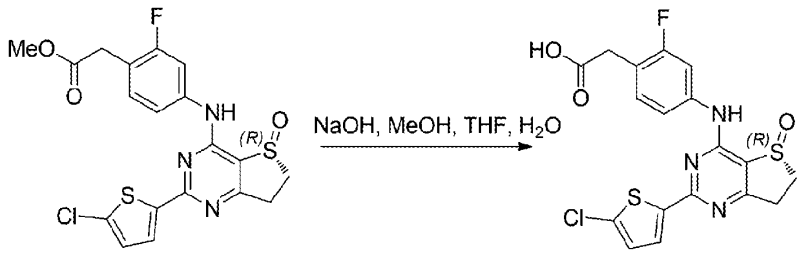
02159-0 02159-1

(R)-2-(4-((2-氯-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（70 mg，0.19 mmol）、(5-氯噻吩-2-基)硼酸（30.59 mg，0.19 mmol）、$RuPhosPdG_2$（13.88 mg，0.02 mmol）、K_3PO_4（120 mg，0.57 mmol）和水（0.5 mL）在 1,4-二氧六环（4 mL）的混合物在 85°C 氩气保护下搅拌 4 小时。冷却后，减压蒸馏反应混合物除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（DCM/MeOH = 0~1/10，硅胶-CS 12 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（45 mg，收率 52.9%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{15}ClFN_3O_3S_2]$ $[M+H]^+$: 452.0; found: 452.2

2.2

(R)-2-(4-((2-(5-氯噻吩-2-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸 (MX02159)

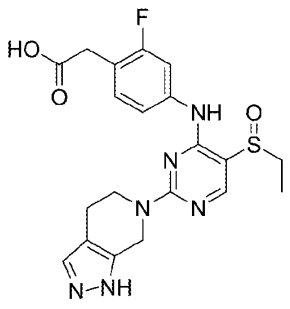


02159-1 MX02159

向(R)-2-(4-((2-(5-氯噻吩-2-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（40 mg，0.09 mmol）在 MeOH/THF（3 mL，v/v=1/1）的溶液中加入 2N NaOH 水溶液调节反应混合物的 pH 到 12。混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在起始原料消耗完毕后，用 1N HCl 水溶液将混合物的 pH 值调节至 6。然后将混合物浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（17.06 mg，收率 44.0%）。

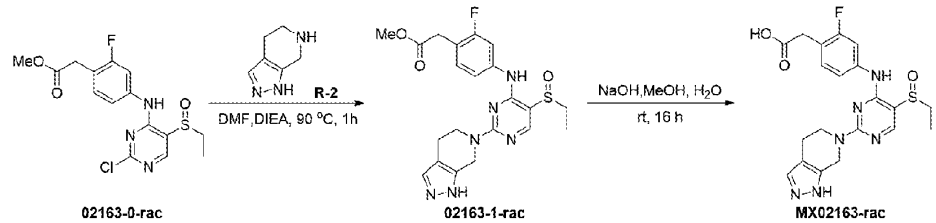
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{18}H_{13}ClFN_3O_3S_2]$ $[M+H]^+$: 438.0; found: 437.7

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.02 (br, 1H), 7.75 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.47 – 3.40 (m, 1H), 3.34 – 3.28 (m, 1H), 3.16 – 3.11 (m, 1H).



MX02163-rac

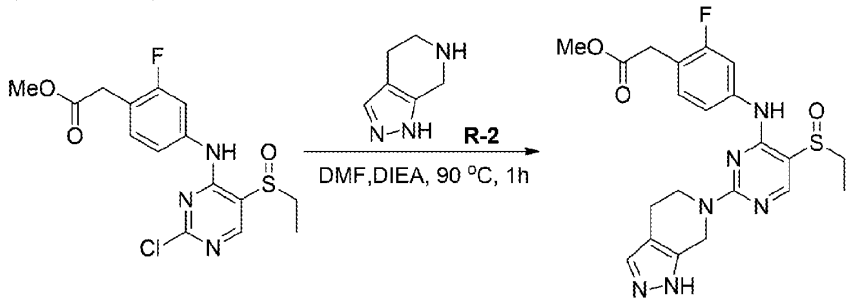
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-(乙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02163-1-rac)

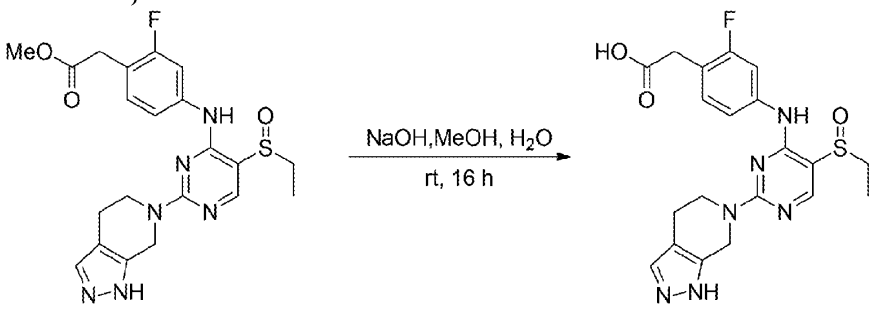


向 2-(4-((2-氯-5-(乙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（47 mg，0.13 mmol）和 DIEA（65 mg，0.51 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶二盐酸盐（29.7 mg，0.15 mmol）。然后将混合物在 90°C 下搅拌 1 小时。浓缩反应液，粗产品经反相柱纯化（MeCN/H_2O=0~40%，C-18 柱，50mL/min，UV214），得到黄色固体产物（36 mg，收率 62.11%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{21}H_{23}FN_6O_3S$] $[M+H]^+$:459.2; found: 458.8

2.2

2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-(乙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(MX02163-rac)

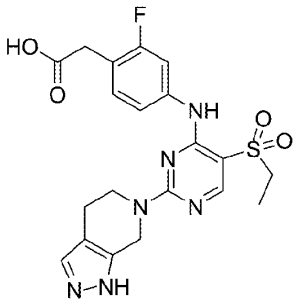


向 2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-(乙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（36 mg，0.08 mmol）在 MeOH（3 mL）的溶液中加入 NaOH（31.4 mg，0.79 mmol）的水（1 mL）溶液。然后将混合物在室温下搅拌 16 小时。用 AcOH 将溶液的 pH 值调至 6。减压除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（23.67 mg，收率 67.83%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{20}H_{21}FN_6O_3S$] $[M+H]^+$:445.1; found: 445.2

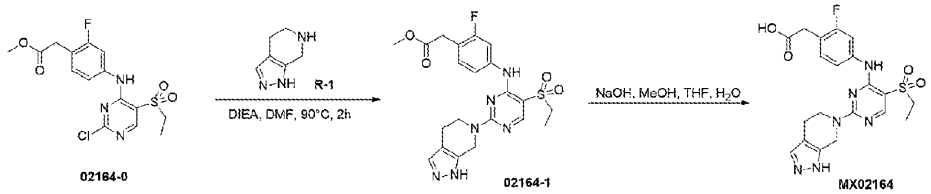
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.88 – 4.84 (m, 2H), 4.03 – 3.98 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.15

– 3.06 (m, 2H), 2.65 – 2.61 (m, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).



MX02164

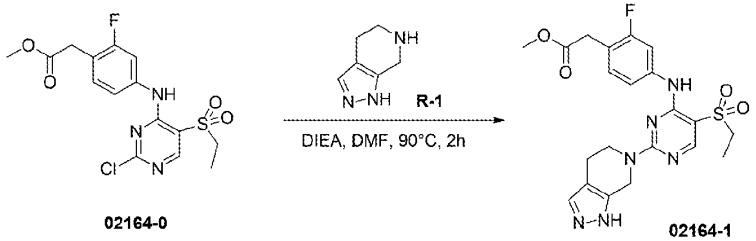
1. 合成方案:



2. 实验部分:

2.1

2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02164-1)

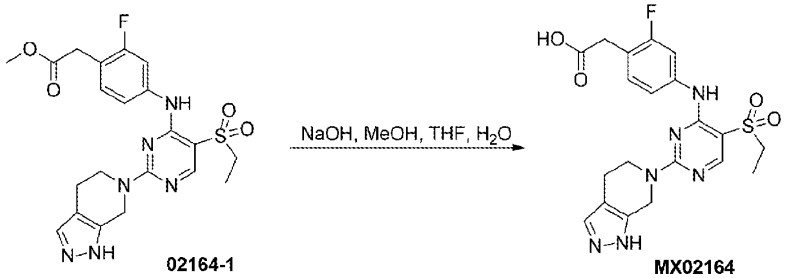


向 2-(4-((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（50 mg，0.13 mmol）在 DMF（2 mL）的溶液中加入 4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-C]吡啶（17 mg, 0.14 mmol）和 DIEA（50 mg, 0.39 mmol）。混合物在 90 ℃的氮气保护下搅拌 2 小时，在起始原料消耗完毕后，冷却后加入水(10 mL)中，并用 EA（10 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（31 mg，收率 51%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{23}FN_6O_4S]$ $[M+H]^+$: 475.2; found: 474.6

2.2

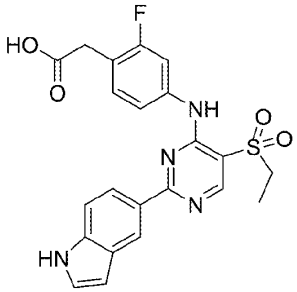
2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸 (MX02164)



向 2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（31 mg，0.06 mmol）在 MeOH/THF（2 mL，v/v=1/1）的溶液中加入 2N NaOH 水溶液调节反应混合物的 pH 到 12。混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在起始原料消耗完毕后，用 1N HCl 水溶液将混合物的 pH 值调节至 6。然后将混合物浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（2.07 mg，收率 7%）。

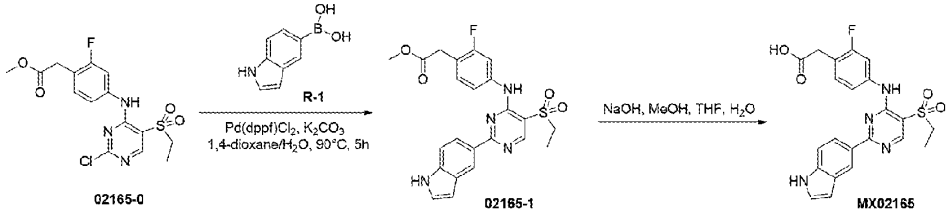
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{20}H_{21}FN_6O_4S$] $[M+H]^+$: 461.1; found: 461.2

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 8.39 (s, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 4.96 – 4.84 (m, 2H), 4.09 – 3.96 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.34 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69 – 2.65 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).



MX02165

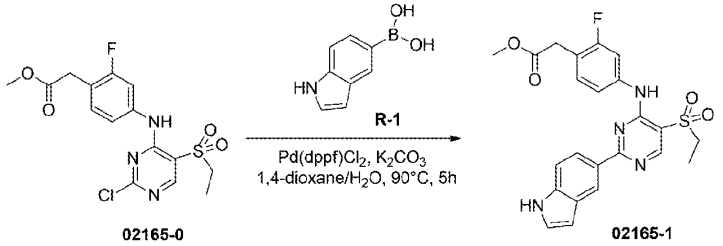
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

2-(4-((5-(乙基磺酰基)-2-(1H-吲哚-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02165-1)

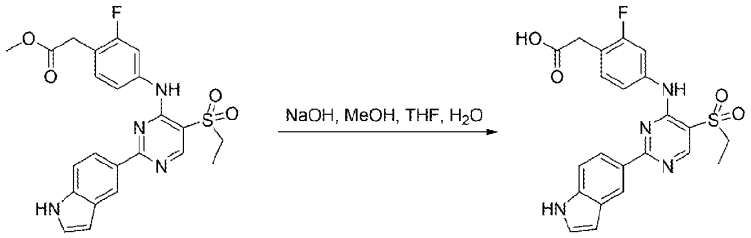


向 2-(4-(((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（250 mg，0.64 mmol）和 5-吲哚硼酸（124 mg, 0.77 mmol）在 1，4-二氧六环/水（10 mL，v/v5:1）的溶液中加入 K_2CO_3（164 mg，1.28 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（43 mg，0.06 mmol）。混合物在 90°C 氮气保护下搅拌 5 小时，减压蒸馏混合物除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（PE/EA = 1/0~1/1，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（244 mg，收率 81%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{23}H_{21}FN_4O_4S$] $[M+H]^+$: 469.1; found: 468.8

2.2

2-(4-((5-(乙基磺酰基)-2-(1H-吲哚-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(MX02165)

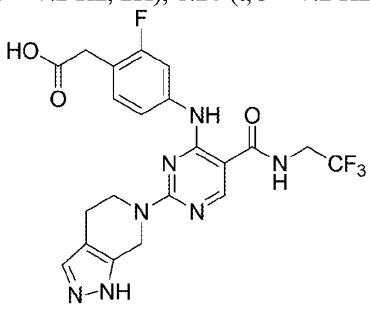


02165-1 MX02165

向 2-(4-((5-(乙基磺酰基)-2-(1H-吲哚-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（244 mg，0.52 mmol）在 MeOH/THF（10 mL，v/v=1/1）的溶液中加入 2N NaOH 水溶液调节反应混合物的 pH 到 12。混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在起始原料消耗完毕后，用 1N HCl 水溶液将混合物的 pH 值调节至 6。然后将混合物浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L HCOOH），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（123 mg，收率 52%）。

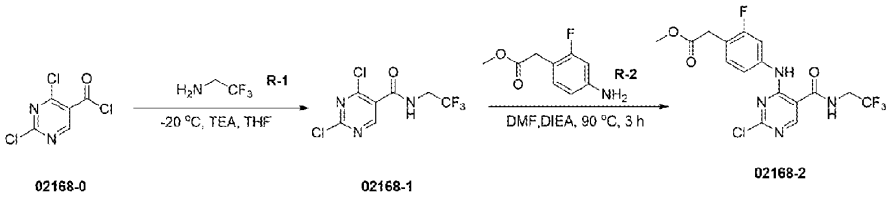
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{22}H_{19}FN_4O_4S$] $[M+H]^+$: 455.1; found: 455.2

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.64 (brs, 1H), 11.45 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.53 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

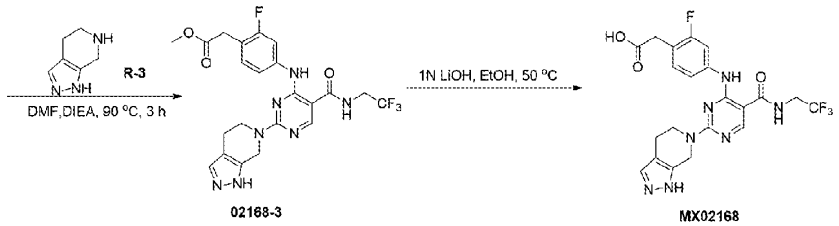


MX02168

1. 合成方案:



02168-0 02168-1 02168-2

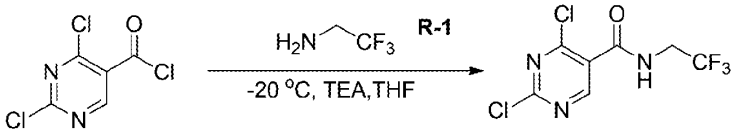


02168-3 MX02168

2. 实验部分：

2.1

2,4-二氯-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-5-甲酰胺(02168-1)



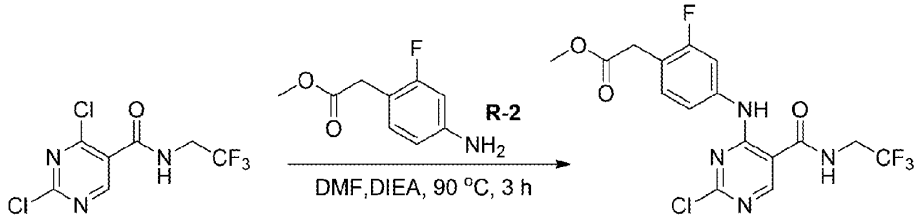
02168-0 02168-1

在 -20°C 下，向 2,4-二氯嘧啶-5-甲酰氯（4.5 g，21.29 mmol）在干燥 THF（50 mL）的溶液中缓慢加入 2,2,2-三氟乙胺（2.11 g，21.29 mmol）和 TEA（2.15 g，21.29 mmol）在干燥 THF（25 mL）中的溶液。混合物在 -20°C 下搅拌 2 小时，待温度升至室温后再搅拌 10 分钟。过滤除去沉淀，蒸发滤液，得到粗产品。粗产物经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/2，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（3.7 克 g，收率 63.4%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H),8.93 (s, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 2H).

2.2

2-(4-((2-氯-5-((2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02168-2)



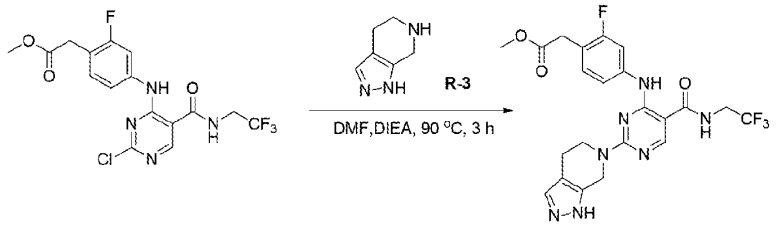
02168-1 02168-2

向 2,4-二氯-N-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-5-甲酰胺（1.5 g，5.474 mmol）和 DIEA（1.41 g，10.948 mmol）在 DMF（20 mL）的溶液中加入 2-(4-氨基-2-氟苯基)乙酸甲酯（1 g，5.47 mmol）。混合物在 90 °C 下搅拌 3 小时。减压蒸馏除去溶剂，加入水(10 mL)，用 DCM(30 mL)萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（1.9 g，收率 82.6%）。

ESI-MS m/z calcd for [$C_{16}H_{13}ClF_4N_4O_3$] [M+H]$^+$:421.2; found:420.8

2.3

2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-((2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02168-3)

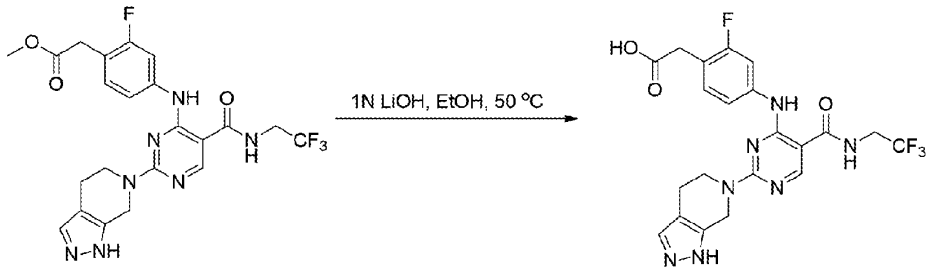


02168-2 02168-3

向 2-(4-((2-氯-5-((2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（50 mg，0.119 mmol）和 DIEA（46.1 mg，0.356 mmol）在 DMF（2 mL）中的溶液中加入 4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶（17.6 mg，0.143 mmol）。然后混合物在 90 °C 下搅拌 1 小时。减压蒸馏除去溶剂，加入水(10 mL)，用 EA(10 mL)萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（10 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。得到的棕色粗产品直接用于下一步。

2.4

2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-((2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(02438-4)

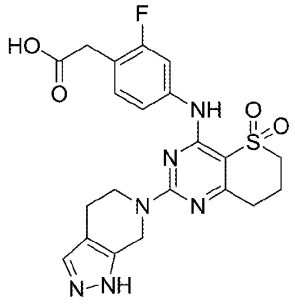


02168-3 MX02168

向 2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-((2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（粗品，0.110 mmol）在 EtOH（2 mL）中的溶液中加入 1N NaOH（0.6 mL，0.6 mmol）。混合物在氮气保护下 50 °C 搅拌 1 小时，在起始原料消耗完毕后，用 1N HCl 水溶液将混合物的 pH 值调节至 6。然后将混合物浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（12.93 mg，收率 22%）。

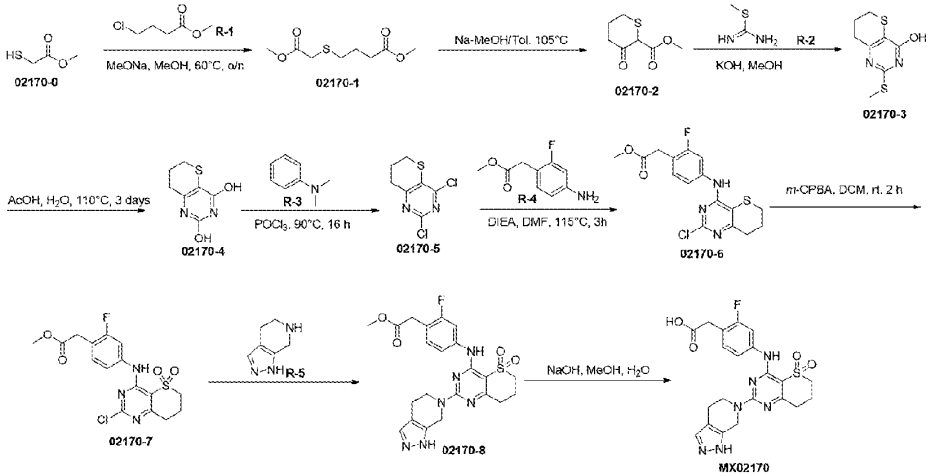
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{19}F_4N_7O_3]$ $[M+H]^+$:494.2; found: 494.1

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (br, 1H), 11.22 (s, 1H), 9.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 4.92 – 4.88 (m, 2H), 4.12 – 4.05 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.67 – 2.66 (m, 2H).



MX02170

1. 合成方案:

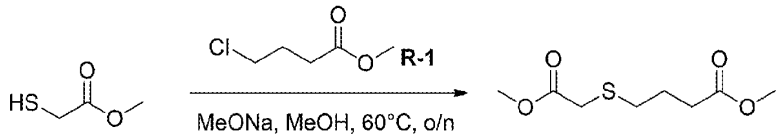


02170-0 02170-1 02170-2 02170-3 02170-4 02170-5 02170-6 02170-7 02170-8 MX02170

2. 实验部分：

2.1

4-((2-甲氧基-2-氧代乙基)硫基)丁酸甲酯(02170-1)



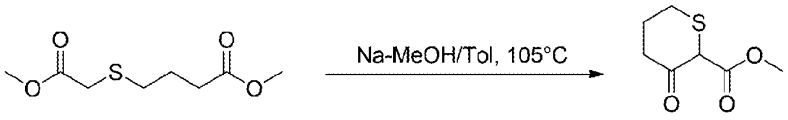
02170-0 02170-1

向甲醇钠（1.62 g，29.96 mmol）的 MeOH（30 mL）溶液中加入 2-巯基乙酸甲酯（2.65 g，24.97 mmol）。混合物在室温下搅拌 0.5 小时。然后加入 NaI（37.4 mg，0.25 mmol）和 4-氯丁酸甲酯（4.09 g，29.96 mmol）。混合物在 65ºC 下搅拌 20 小时，冷却至室温并浓缩。将粗产品溶解在 DCM（100 mL）中，混合物用水（20 mL）和饱和食盐水（40 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE=0~22%，硅胶-CS 80g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色油状产物（2.8 g，收率 54.37%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_8H_{14}O_4S]$ $[M+H]^+$:207.1; found: 207.2

2.2

3-氧代四氢-2H-噻喃-2-甲酸甲酯(02170-2)



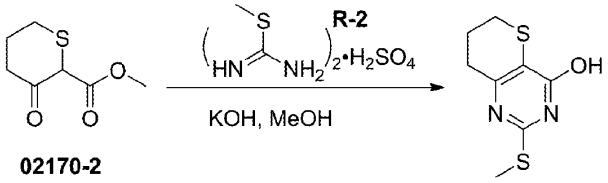
02170-1 02170-2

在 500 mL 烧瓶中加入钠块（1.09 g，47.51 mmol）和甲苯（200 mL）。再加入 MeOH（20 mL）。混合物在 100°C 下搅拌 3 小时，除去 MeOH。在 100°C 时加入 4-((2-甲氧基-2-氧代乙基)硫)丁酸甲酯（2.8 g，13.58 mmol）的甲苯（10 mL）溶液。混合物在 110ºC 下搅拌 1 小时，然后冷却至室温。将混合物倒入浓盐酸（10 mL）和冰（100 g）的混合物中。混合物用 EA（100 mL）萃取两次，合并的有机相用饱和食盐水（200 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE=0~25%，硅胶-CS 80g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色油状产物（1.5 g，收率 63.42%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_7H_{10}O_3S]$ $[M+H]^+$:175.0; found: 175.4

2.3

2-(甲硫基)-7,8-二氢-6H-噻喃并[3,2-d]嘧啶-4-醇(02170-3)



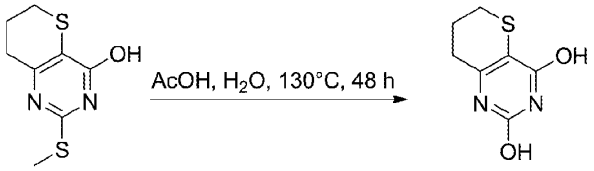
02170-2 02170-3

向 KOH（1.01 g，18.08 mmol）在 MeOH（40 mL）中的溶液中加入 3-氧代四氢-2H-噻喃-2-甲酸甲酯（2.1 g，12.05 mmol）和硫酸双（S-甲硫基）铵（1.68 g，6.03 mmol）。混合物在室温下搅拌 20 小时。将混合物倒入冰水中并加入 AcOH（3 mL）。形成固体，过滤收集固体，用水和 MTBE 冲洗，得到白色固体产物（1.8 g，收率 69.68%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_8H_{10}N_2OS_2]$ $[M+H]^+$:215.0; found: 215.2

2. 4

7,8-二氢-6H-噻喃并[3,2-d]嘧啶-2,4-二醇(02170-4)



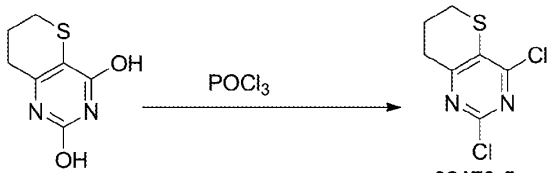
02170-3 02170-4

向 2-(甲硫基)-7,8-二氢-6H-噻喃并[3,2-d]嘧啶-4-醇（1.8 g，8.40 mmol）在水（20 mL）的悬浮液中加入乙酸（40 mL）。混合物在 130°C 下搅拌 48 小时。冷却至室温后，真空浓缩混合物。粗产品经 EtOH 洗涤，得到白色固体产物（1.1 g，收率 71.09%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_7H_8N_2O_2S]$ $[M+H]^+$:185.0; found: 184.9

2.5

2,4-二氯-7,8-二氢-6H-噻喃并[3,2-d]嘧啶(02170-5)



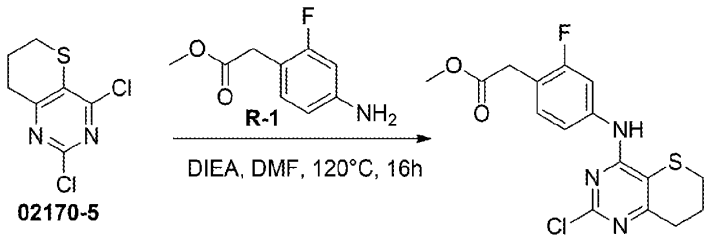
02170-4 02170-5

将 7,8-二氢-6H-噻喃并[3,2-d]嘧啶-2,4-二醇（1.1 g，5.97 mmol）悬浮于 $POCl_3$（15 mL）中，后加入 N,N-二甲基苯胺（145 mg，1.19 mmol）。混合物在 90°C 下搅拌 16 小时，冷却至室温并浓缩。粗产品溶解在 DCM（100 mL）中，后用饱和 $NaHCO_3$（50 mL）水溶液洗涤两次。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE=0~30%，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（1.0g，收率 75.74 %）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_7H_6Cl_2N_2S]$ $[M+H]^+$:221.0; found: 221.0

2.6

2-(4-((2-氯-7,8-二氢-6H-噻喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02170-6)



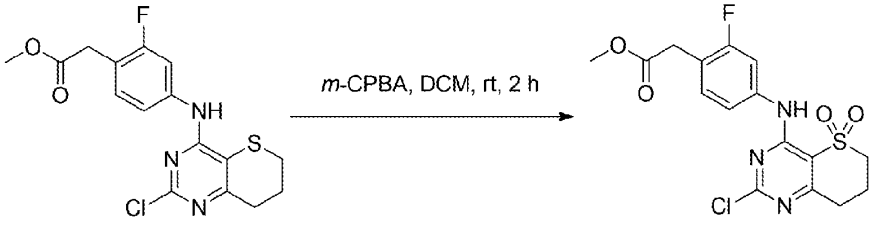
02170-5 02170-6

向 2,4-二氯-7,8-二氢-6H-噻喃并[3,2-d]嘧啶（500 mg，2.26 mmol）和 2-(4-氨基-2-氟苯基)乙酸甲酯（621 mg，3.39 mmol）在 DMF（10 mL）的溶液中加入 DIEA（1.17 g，9.05 mmol）。混合物在 120°C 下搅拌 16 小时，冷却至室温并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE=0~25%，硅胶-CS 20g，25 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（301 mg，收率 36.19%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{15}ClFN_3O_2S]$ $[M+H]^+$:368.1; found:367.9

2.7

2-(4-(((2-氯-5,5-二氧代-7,8-二氢-6H-噻喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02170-7)



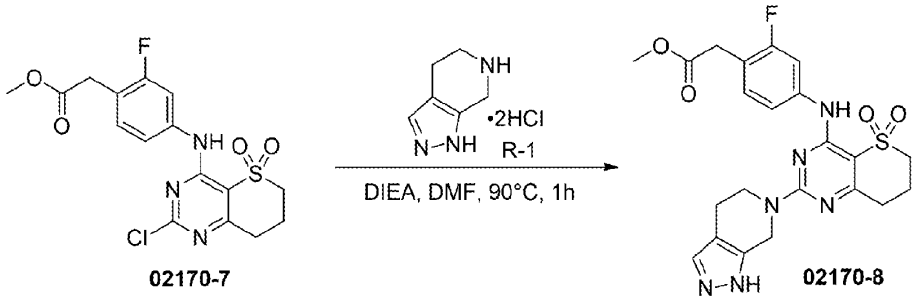
02170-6 02170-7

向 2-(4-((2-氯-7,8-二氢-6H-噻喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（120 mg，0.33 mmol）在 DCM（10 mL）中的溶液中加入 *m*-CPBA（85%，225 mg，0.98 mmol）。混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物倒入饱和 $NaHCO_3$ 溶液（20 mL）中，并用 DCM（20 mL）萃取。有机层经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/DCM=0~30%，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（107 mg，收率 82.03%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{15}ClFN_3O_4S]$ $[M+H]^+$:400.1; found: 400.0

2.8

2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5,5-二氧代-7,8-二氢-6H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯 (02170-8)



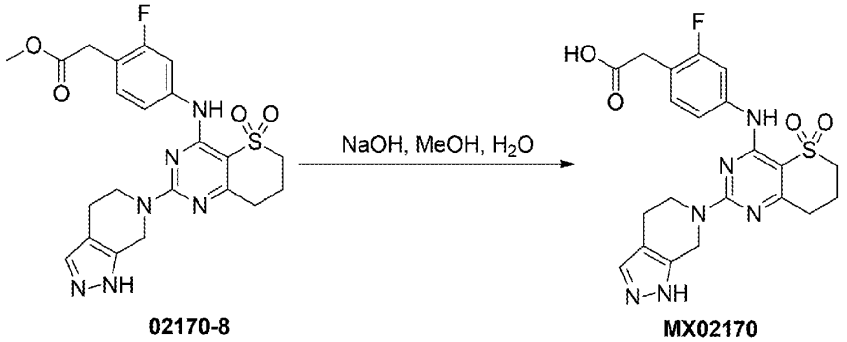
02170-7 02170-8

向 2-(4-((2-氯-5,5-二氧代-7,8-二氢-6H-噻喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（40 mg，0. 10 mmol）和 4，5，6，7-四氢-1H-吡唑并[3，4-c]吡啶二盐酸盐（23.5 mg，0.12 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 DIEA（77.6 mg，0.60 mmol）。混合物在 90°C 氮气保护下搅拌 1 小时。冷却后，浓缩混合物，粗产品经反相柱纯化（MeCN/H_2O=0~40%，C-18 40 g，50 mL/min，UV 254），得到白色固体产物（40 mg，收率 82.18%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{27}H_{27}FN_6O_5S]$ $[M+H]^+$: 487.2; found: 487.0

2.9

2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5,5-二氧代-7,8-二氢-6H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(MX02170)



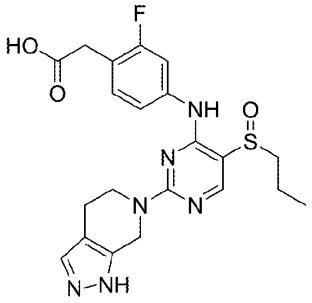
02170-8 MX02170

向 2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5,5-二氧代-7,8-二氢-6H-噻喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（40 mg, 0.082 mmol）在 MeOH（3 mL）的溶液中加入

NaOH（16.4 mg，0.41 mmol）的水（1 mL）溶液。混合物在室温下搅拌 2 小时。用 AcOH 将溶液的 pH 值调至 6。将混合物过滤，滤液经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（33.23 mg，收率 85.54%）。

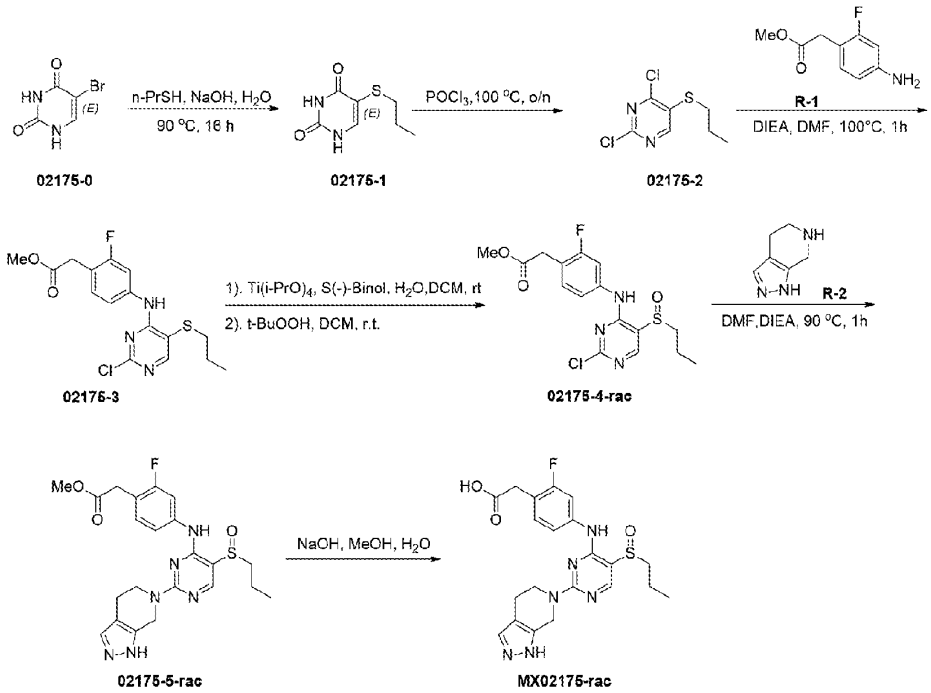
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{21}H_{21}FN_6O_4S$] $[M+H]^+$:473.1; found: 473.0

^1H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7.54 – 7.52 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 – 7.17 (m, 1H), 4.91 – 4.90 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.47 – 3.44 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.71 – 2.68 (m, 2H), 2.44 – 2.38 (m, 2H).



MX02175-rac

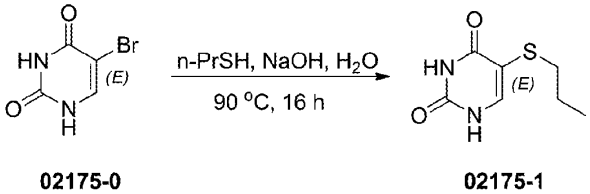
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

5-(丙硫基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(02175-1)



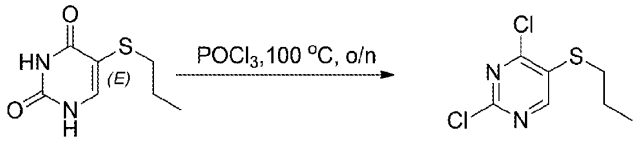
02175-0 **02175-1**

将 5-溴嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮（3.20 g，16.76 mmol）悬浮于水（60 mL）中。加入 NaOH（1.34 g，33.51 mmol）和丙烷-1-硫醇（2.55 g，33.51 mmol）。混合物在 90°C 下搅拌 16 小时，然后冷却至室温。用浓盐酸将溶液的 pH 值调至 7。过滤混合物，固体经水（10 mL）、MTBE（50 mL）、MeCN（20 mL）和 MTBE（50 mL）洗涤，得到白色固体产物（1.0 g，粗品）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_7H_{10}N_2O_2S]$ $[M+H]^+$:187.1; found: 187.2

2.2

2,4-二氯-5-（丙硫基）嘧啶(02175-2)



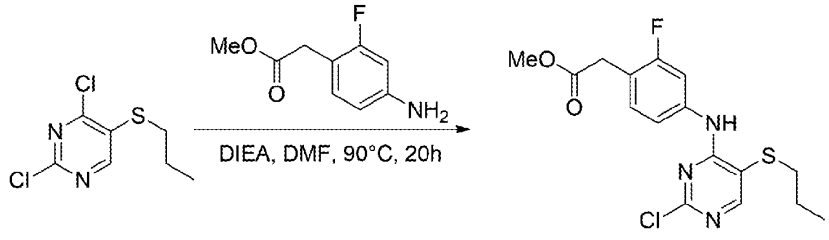
02175-1 **02175-2**

将 5-(丙硫基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(上一步得到的粗品 1 g)悬浮于 $POCl_3$（15 mL）中。混合物在 100°C 下搅拌过夜后冷却至室温并浓缩。加入饱和 $NaHCO_3$（20 mL）并用 EA（20 mL）萃取两次。有机层经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产物经硅胶柱色谱纯化（EA/PE=0~30%，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（202 mg，两步收率 5.40%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_7H_8Cl_2N_2S]$ $[M+H]^+$:223.0; found: 222.9

2.3

2-(4-((2-氯-5-(丙硫基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02175-3)



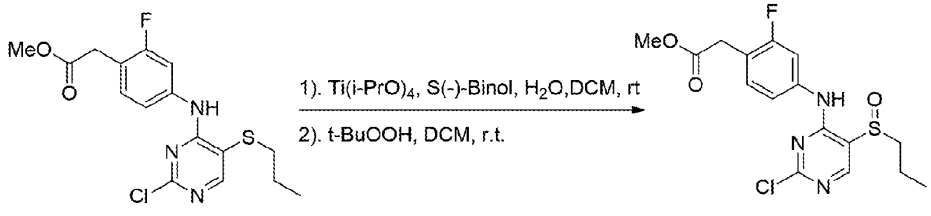
02175-2 **02175-3**

向 2,4-二氯-5-(丙硫基)嘧啶（202 mg，0.91 mmol）和 2-(4-氨基-2-氟苯基)乙酸甲酯（199 mg，1.09 mmol）在 DMF（10 mL）的溶液中加入 DIEA（585 mg，4.53 mmol）。混合物在 90°C 下搅拌 20 小时，冷却至室温并浓缩。粗产物经柱层析纯化（EA/PE=0~25%，硅胶-CS 20g，25 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（171 mg，收率 51.07%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{17}ClFN_3O_2S]$ $[M+H]^+$:370.1; found:369.8

2. 4

2-(4-((2-氯-5-(丙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02175-4-rac)



02175-3 **02175-4-rac**

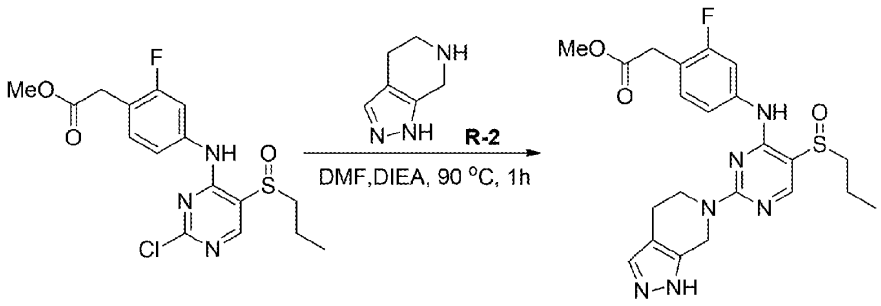
将 2-(4-((2-氯-5-(丙硫基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（50 mg，0.14 mmol)和(S)-(-)-1,1'-联-2-萘酚(19.2 mg，0.068 mmol)溶解在 DCM(5 mL)中，加入 $Ti(i\text{-}PrO)_4$(19.4 mg，0.068 mmol)和 H_2O(4.9 mg，0.27 mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。然后一次性加入 t-BuOOH（70%水溶液）（69.6 mg，0.54 mmol），反应在室温下再搅拌 2 小时。浓缩反应混合物，加入饱和 $NaHCO_3$ 水

溶液（40 mL），并用 EA（40 mL）萃取两次，合并有机相用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产物经柱层析（MeOH/DCM=0~5%，硅胶-CS 20 g，25 mL/min，硅胶，UV 254）纯化，得到白色固体产物（33 mg，收率 63.26%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{17}ClFN_3O_3S]$ $[M+H]^+$:386.1; found: 386.0

2.5

2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-(丙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02175-4-rac)



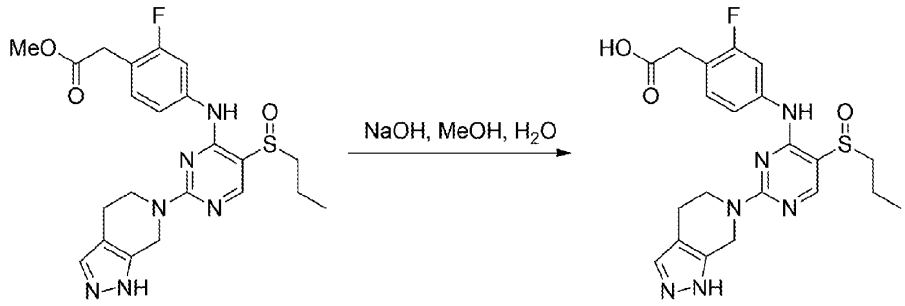
02175-4-rac **02175-5-rac**

向 2-(4-((2-氯-5-(丙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（45 mg，0.12 mmol）和 DIEA（60.3 mg，0.47 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶二盐酸盐（27.4 mg，0.14 mmol）。然后将混合物在 90°C 下搅拌 1 小时，浓缩反应混合物，加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（20 mL），并用 EA（20 mL）萃取两次，合并有机相用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产物经柱层析纯化（MeOH/DCM=0~4%，硅胶-CS 4 g，12 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色油状产物（32 mg，收率 58.06%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{25}FN_6O_3S]$ $[M+H]^+$:473.2; found: 473.2

2.6

2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-(丙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(MX02175-rac)

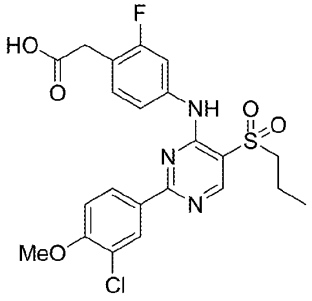


02175-5-rac **MX02175-rac**

向 2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-(丙基亚磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（32 mg，0.068 mmol）在 MeOH（3 mL）的溶液中加入 NaOH（27 mg，0.68 mmol）的水（1 mL）溶液。然后将混合物在室温下搅拌 2 小时。用 AcOH 将溶液的 pH 值调至 6。将混合物过滤，滤液经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3), X-Select10 μm 19*250 mm, 20 mL/min, UV 254] 纯化，得到白色固体产物（25 mg，80.52%）。

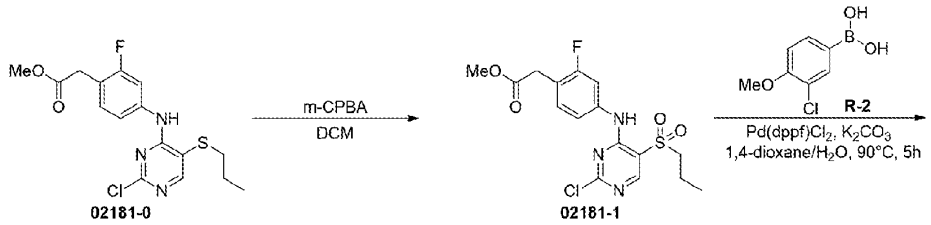
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{23}FN_6O_3S]$ $[M+H]^+$:459.2; found: 459.2

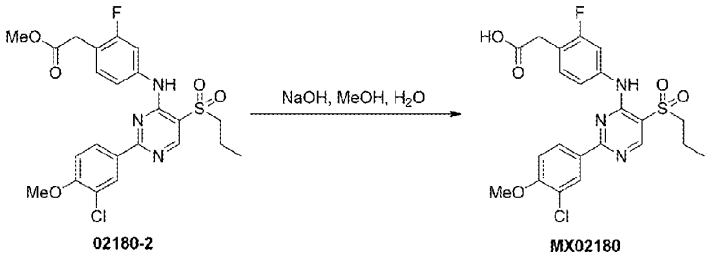
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 – 9.66 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 1H), 7.46 – 7.44 (m, 1H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.91 – 4.85 (m, 2H), 4.07 – 3.96 (m, 2H), 3.57 – 3.56 (m, 2H), 3.25 – 3.13 (m, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.74 – 2.65 (m, 2H), 1.66 -1.56 (m, 2H), 0.99 (t, J = 8.8 Hz, 3H).



MX02180

1. 合成方案:

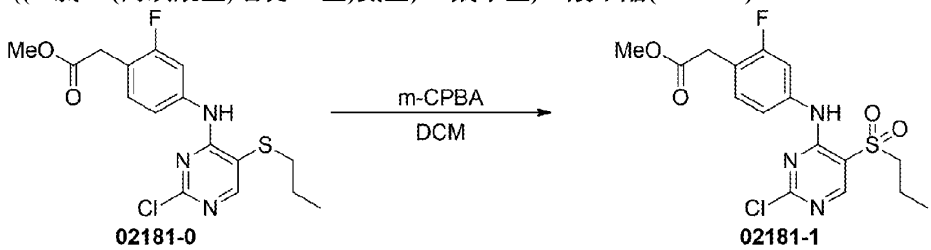




2. 实验部分：

2.1

2-(4-((2-氯-5-(丙磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02181-1)

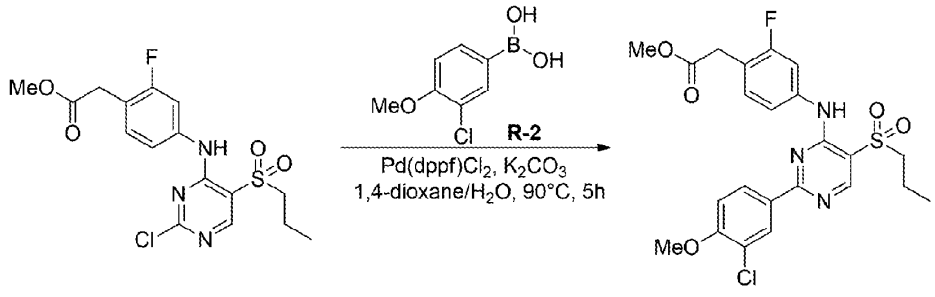


向 2-(4-((2-氯-5-(丙硫基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（60 mg，0.16 mmol）在 DCM（10 mL）的溶液中加入 m-CPBA（85%，132 mg，0.65 mmol）。混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物倒入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(20 mL)中，再用 DCM (20 mL)萃取两次。有机层经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产品经硅胶柱色谱纯化（EA/PE=0~45%，硅胶-CS 20 g，20 mL/min,硅胶,UV 254），得到白色固体产物（44 mg，收率 67.49%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{17}ClFN_3O_4S]$ $[M+H]^+$:402.1; found: 402.2

2.2

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(丙磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02180-2)



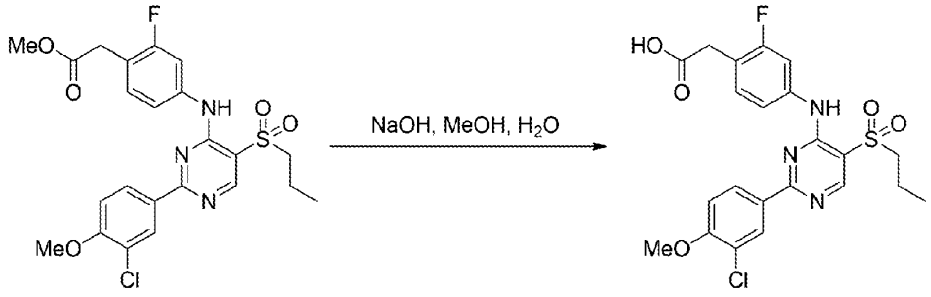
02181-1 02180-2

将 2-(4-((2-氯-5-(丙磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（44 mg, 0.11 mmol）在 1，4-二氧六环和水的混合溶液（5 mL，v/v=4/1）中加入(3-氯-4-甲氧基苯基)硼酸（28.6 mg，0.15 mmol）、K_2CO_3（60.5 mg，0.44 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（8.9 mg，0.01 mmol）。混合物在 90°C 的氮气保护下搅拌 5 小时。起始原料消耗完毕后用水淬灭反应混合物，并用 EA（20 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥并浓缩。粗产品经硅胶柱色谱纯化（EA/PE=0~50%，硅胶-CS 4 g，12 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（31 mg，收率 55.74%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{23}H_{23}ClFN_3O_5S]$ $[M+H]^+$:508.1; found: 508.2

2.3

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(丙磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(MX02180)

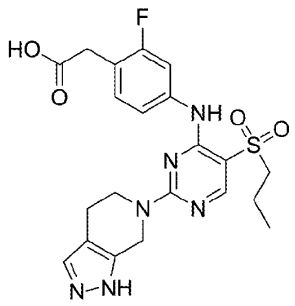


02180-2 MX02180

向 2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(丙磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（31 mg，0.061 mmol）在 MeOH（3 mL）的溶液中加入 NaOH（12.2 mg，0.31 mmol）的水（1 mL）溶液。然后将混合物在室温下搅拌 2 小时。用 AcOH 将溶液的 pH 值调至 6。将混合物过滤，滤液经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（3.4 mg，收率 10.45%）。

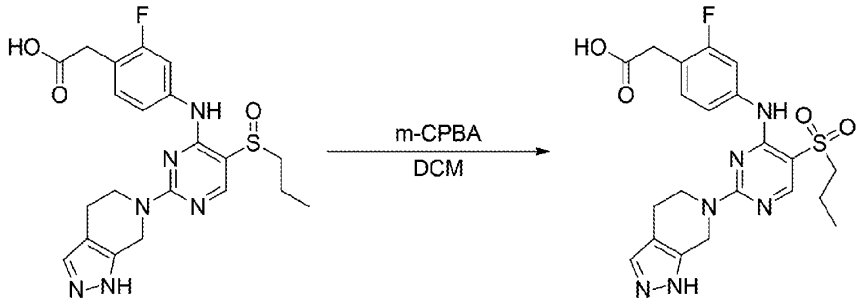
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{21}ClFN_3O_5S]$ $[M+H]^+$:494.1; found: 493.8

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.30 – 8.29 (m, 1H), 8.27 – 8.24 (m, 1H), 7.71 – 7.68 (m, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.54 – 3.50 (m,2H), 1.76 – 1.70 (m, 2H), 0.98 (t, *J* =7.6 Hz, 3H).



MX02181

1. 合成方案:

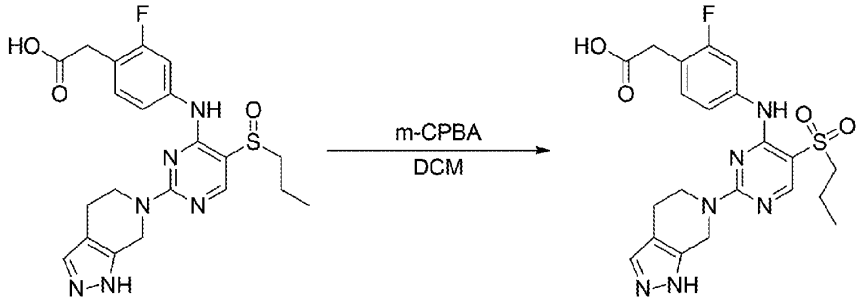


MX02175-rac **MX02181**

2. 实验部分：

2.1

2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-(丙磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(MX02181)

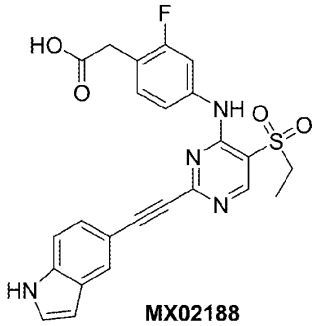


MX02175-rac **MX02181**

向 2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-(丙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸（32 mg，0.068 mmol）在 DCM（3 mL）的溶液中加入 *m*-CPBA（85%，13.3 mg，0.065 mmol）。然后将混合物在室温下搅拌 16 小时。加入水（20 mL），并用 DCM（20 mL）萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3), X-Select10 μm 19*250 mm, 20 mL/min, UV 254] 纯化，得到白色固体产物（13.67 mg,收率 66.05%）。

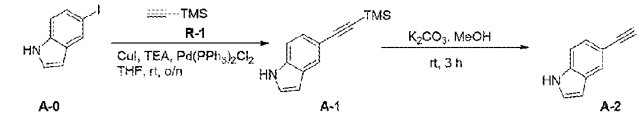
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{23}FN_6O_4S]$ $[M+H]^+$:475.2; found: 475.0

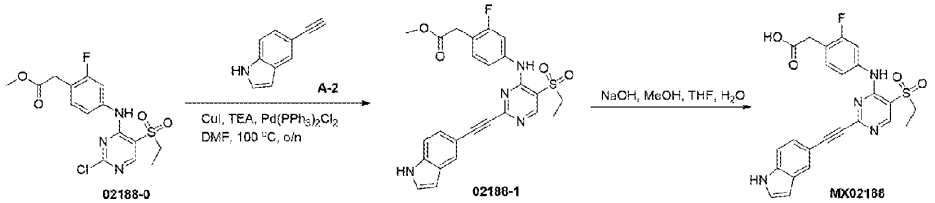
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.95 – 4.82 (m, 2H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.36 – 3.32 (m, 2H), 2.67 – 2.63 (m, 2H), 1.68 – 1.63 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).



MX02188

1. 合成方案:

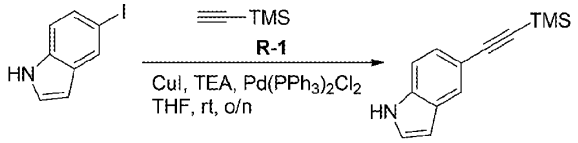




2. 实验部分：

2.1

5-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-吲哚(A-1)

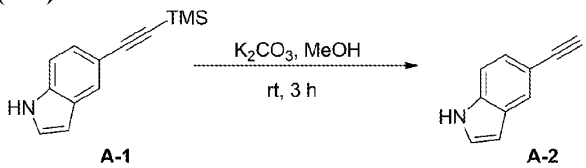


向 5-碘-1H-吲哚（1 g，4.11 mmol）在 THF（10 mL）的溶液中加入乙炔基三甲基硅烷（444 mg，4.53 mmol）、CuI（78 mg，0.41 mmol）、TEA（5 mL）和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$（84 mg，0.12 mmol）。混合物在氮气保护下室温搅拌过夜，在消耗掉起始物质后，减压蒸馏反应混合物，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/10，Silica-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到棕色固体产物（810 mg，收率 93%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{13}H_{15}NSi]$ $[M+H]^+$: 214.1; found: 214.3

2.2

5-乙炔基-1H-吲哚(A-2)

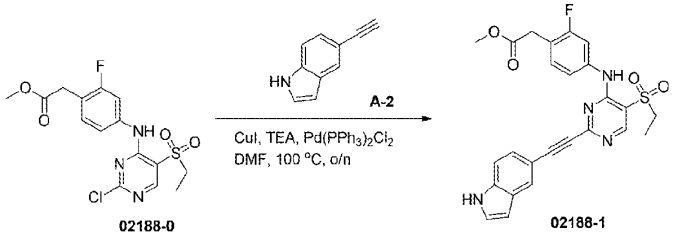


向 5-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-吲哚（810 mg，3.80 mmol）在 MeOH（10 mL）的溶液中加入 K_2CO_3（787 mg，5.70 mmol）。混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在起始原料消耗完毕后，将反应混合物过滤并浓缩，得到棕色固体产物（525 mg，收率 98%）直接用于下一步反应。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{10}H_7N]$ $[M+H]^+$: 142.1; found: 142.0

2.3

2-(4-((2-((1H-吲哚-5-基)乙炔基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02188-1)



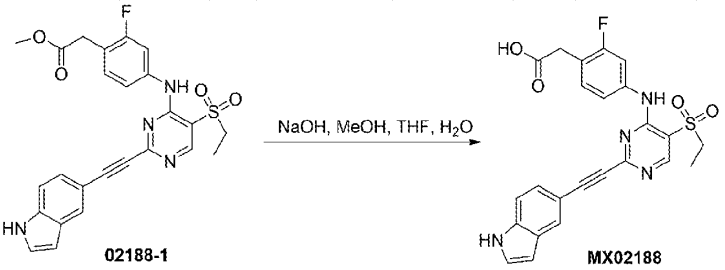
向 5-乙炔基-1H-吲哚（37 mg，0.26 mmol）在 DMF（5 mL）的溶液中加入 2-(4-((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（100 mg，0. 26 mmol)、CuI(5 mg，0.026 mmol)、

TEA (53 mg，0.52 mmol)和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6 mg，0.008 mmol)。混合物在 100℃氮气保护下搅拌过夜，在起始物质消耗完毕后，用水（20 mL）淬灭反应，并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/10，Silica-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254）纯化，得到黄色固体产物（31 mg，收率 24%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{25}H_{21}FN_4O_4S]$ $[M+H]^+$: 493.1; found: 492.7

2.4

2-(4-((2-((1H-吲哚-5-基)乙炔基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(MX02188)

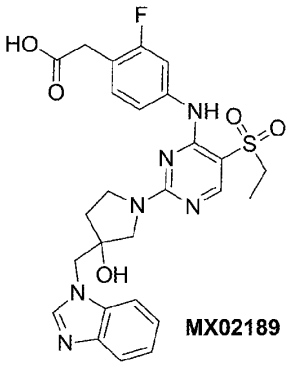


02188-1 MX02188

向 2-(4-((2-((1H-吲哚-5-基)乙炔基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（31 mg，0.06 mmol）在 MeOH/THF（2 mL，v/v=1/1）的溶液中加入 2N NaOH 水溶液调节反应混合物的 pH 到 12。混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在起始原料消耗完毕后，用 1N HCl 水溶液将混合物的 pH 值调节至 6。然后将混合物浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L HCOOH），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到淡黄色固体产物（2.18 mg，收率 7%）。

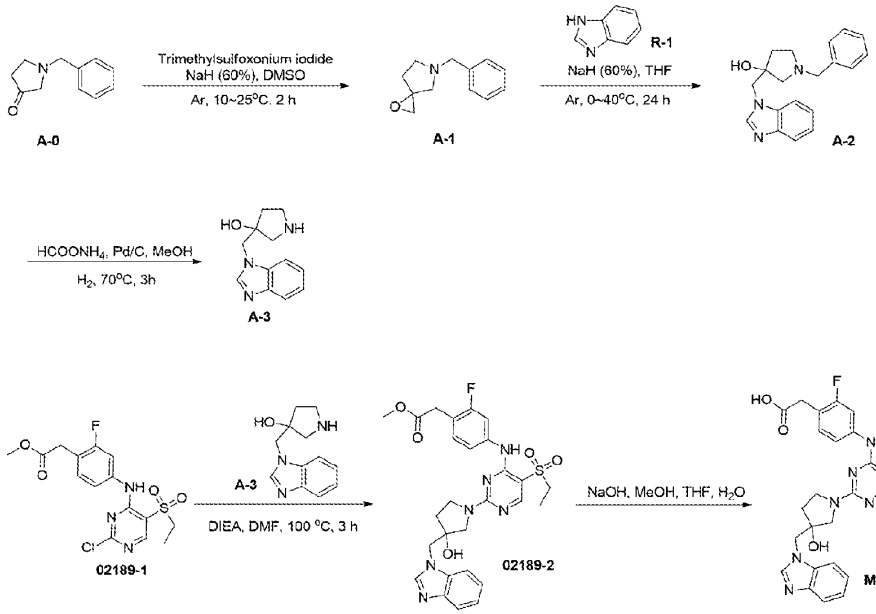
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{24}H_{19}FN_4O_4S]$ $[M+H]^+$: 479.1; found: 479.0

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (brs, 1H), 11.50 (s, 1H), 9.15 – 9.11 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.48 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H).



MX02189

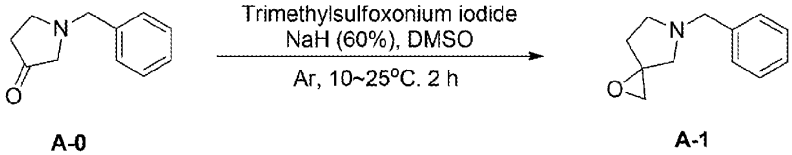
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

5-苄基-1-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚烷(A-0)



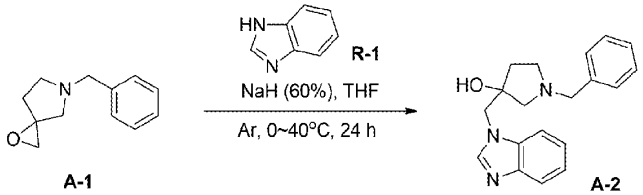
A-0 **A-1**

在 0 ºC 下，向 NaH（60%，300 mg，7.41 mmol）在 DMSO（10 mL）的溶液中分次加入三甲基碘化锍（1.38 g，6.27 mmol）。混合物在 25 ºC 氩气保护下搅拌 1 小时后加入 1-苄基吡咯烷-3-酮（1.0 g，5.7 mmol）在 DMSO（11 mL）的溶液，然后混合物在 25 ºC 搅拌 2 小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液（20 mL）淬灭反应，并用 EA（50 mL）萃取四次。合并的有机层用饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~1/1，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色油状产物（326 mg，收率 30.2%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{15}NO]$ $[M+H]^+$: 190.1; found: 190.1

2.2

3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-1-苄基吡咯烷-3-醇(A-2)



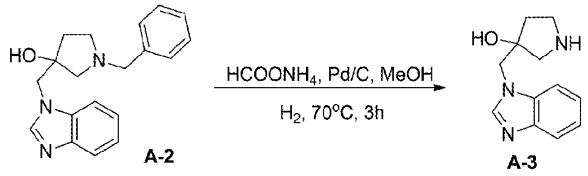
A-1 **A-2**

在 0 ºC 下，向 NaH（60%，96 mg，2.4 mmol）在 THF（6 mL）的溶液中分批加入 1H-苯并[d]咪唑（142 mg，1.2 mmol），反应在 0 ºC 氩气保护下搅拌 1 小时。然后加入 5-苄基-1-氧杂-5-氮杂螺[2.4]庚烷（226 mg，1.2 mmol）在 THF（4 mL）的溶液，在 40 ºC 搅拌 24 小时。用水（20 mL）淬灭反应，并用 EA（50 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（50 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0~1/9，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，UV 254），得到无色油状产物（245 mg，收率 66.7%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{21}N_3O]$ $[M+H]^+$: 308.2; found: 308.2

2.3

3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯烷-3-醇(A-3)

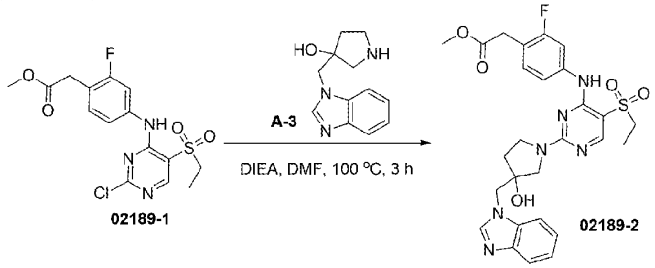


向 3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-1-苄基吡咯烷-3-醇（100 mg，0.33 mmol）和 $HCOONH_4$（250 mg，3.96 mmol）在 MeOH（20 mL）的溶液中加入 Pd/C（30 mg），混合物在氢气环境下于 70 °C 搅拌 3 小时。冷却后，在减压下过滤反应混合物，减压蒸馏滤液除去溶剂。粗产品经反相柱纯化（MeCN/H2O =0 ~ 3/17，C-18 柱，50 mL/min，UV 214），得到淡黄色固体产物（40 mg，收率 56.6%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{15}N_3O]$ $[M+H]^+$: 218.1; found: 218.1

2.4

2-(4-((2-(3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-羟基吡咯烷-1-基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯 (02189-2)

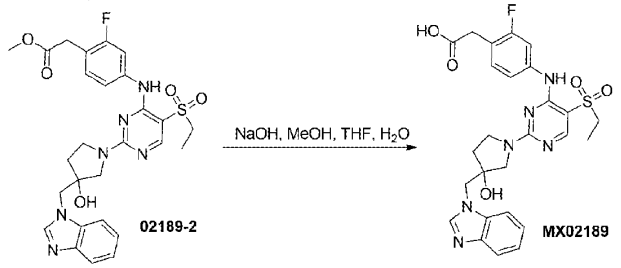


向3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯烷-3-醇（22 mg，0.10 mmol）和2-(4-((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（40 mg，0.10 mmol）在DMF（2 mL）的溶液中加入DIEA（40 mg，0.31 mmol）。混合物在氩气保护下100°C搅拌3小时。冷却后，减压蒸馏混合物除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~1/1，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，UV 254），得到白色固体产物（55 mg，收率 94%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{27}H_{29}FN_6O_5S]$ $[M+H]^+$: 569.2; found: 568.8

2.5

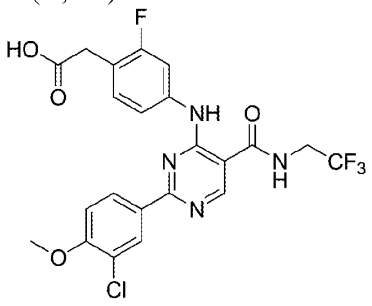
2-(4-((2-(3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-羟基吡咯烷-1-基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸 (MX02189)



向 2-(4-((2-(3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-羟基吡咯烷-1-基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（55 mg，0.10 mmol）在 MeOH/THF（2 mL，v/v=1/1）的溶液中加入 2N NaOH 水溶液调节反应混合物的 pH 到 12。混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在起始原料消耗完毕后，用 1N HCl 水溶液将混合物的 pH 值调节至 6。然后将混合物浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L HCOOH），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（42.2 mg，收率 79%）。

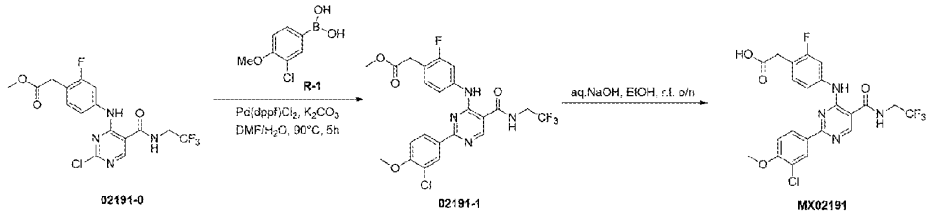
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{26}H_{27}FN_6O_5S]$ $[M+H]^+$: 555.2; found: 555.2

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (brs, 1H), 8.97 – 8.93 (m, 1H), 8.56 – 8.50 (m, 1H), 8.36 – 8.31 (m, 1H), 7.83 – 7.56 (m, 3H), 7.37 – 7.06 (m, 4H), 5.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.61 – 4.51 (m, 2H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.71 – 3.59 (m, 4H), 3.57 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.91 – 1.15 (m, 3H).



MX02191

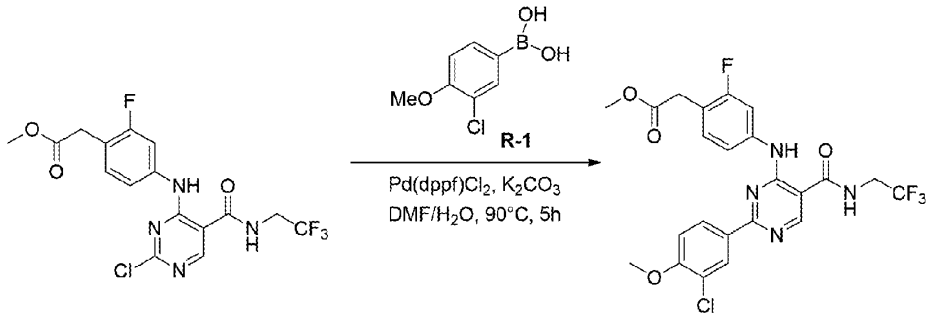
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-((2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02191-1)

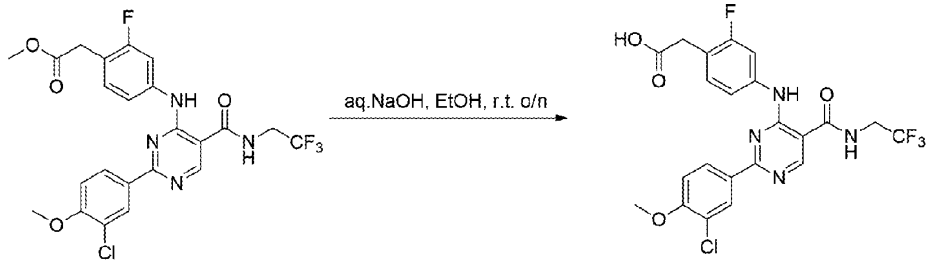


向 2-(4-((2-氯-5-((2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（80 mg，0.19 mmol）在 DMF/水(4 mL, v/v=3/1)的溶液中加入(3-氯-4-甲氧基苯基)硼酸（35.4 mg，0.19 mmol）、K_2CO_3（78.8 mg，0.57 mmol）和 Pd(dppf)Cl_2（15.3 mg，0.021 mmol）。混合物在 90 °C 氮气保护下搅拌 5 小时，起始物质消耗完毕后，加入水（20 mL），用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（46 mg，收率 45.9%）。

ESI-MS m/z calcd for [$C_{23}H_{19}ClF_4N_4O_4$] $[M+H]^+$: 527.1; found: 527.0

2.2

2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5-((2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(MX02191)

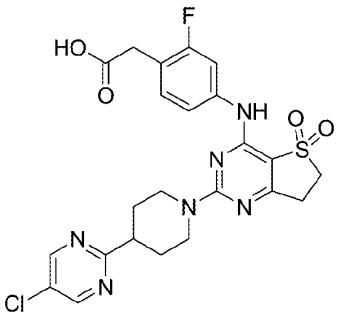


02191-1 MX02191

向 2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-((2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（46 mg，0.087 mmol）在 EtOH（2 mL）中的溶液中加入 1N NaOH（0.6 mL，0.6 mmol）。混合物在氮气保护下室温搅拌过夜，在起始原料消耗完毕后，用 1N HCl 水溶液将混合物的 pH 值调节至 6。然后将混合物浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（7.17 mg，收率 16%）。

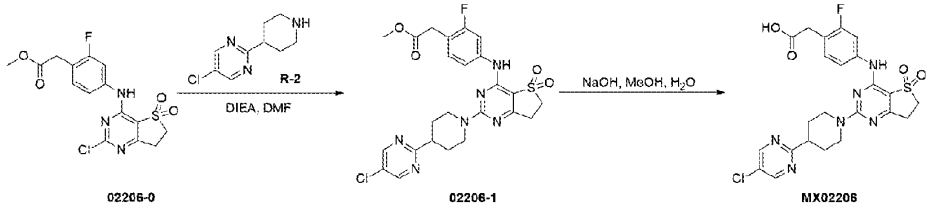
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{22}H_{17}ClF_4N_4O_4$] $[M+H]^+$:513.1; found: 512.5

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (br, 1H), 9.59 (br, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 3H), 4.17 (q, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.53 (s, 2H).



MX02206

1. 合成方案:

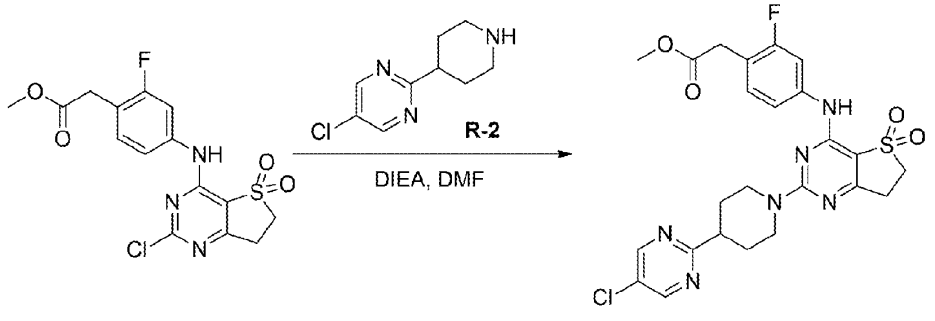


02206-0 02206-1 MX02206

2. 实验部分：

2.1

2-(4-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02206-1)



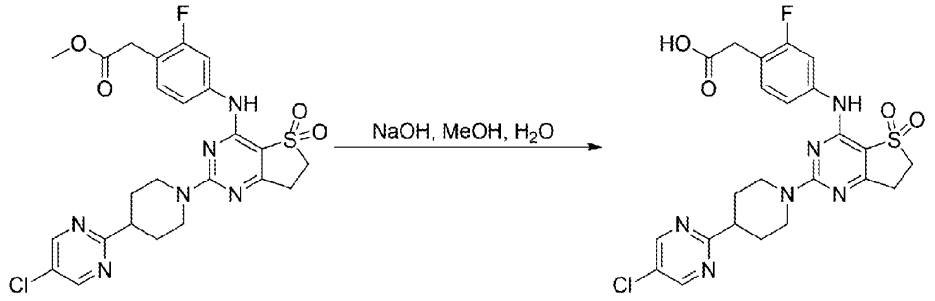
02206-0 02206-1

向 2-(4-((2-氯-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（50 mg，0.13 mmol）和 DIEA（67 mg，0.52 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 5-氯-2-(哌啶-4-基)嘧啶（51 mg，0.26 mmol）。然后将混合物在 90°C 下搅拌 1 小时。反应混合物经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到黄色固体产物（30 mg，收率 42.32%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{24}H_{24}ClFN_6O_4S]$ $[M+H]^+$:547.1; found: 547.8

2.2

2-(4-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(MX02206)

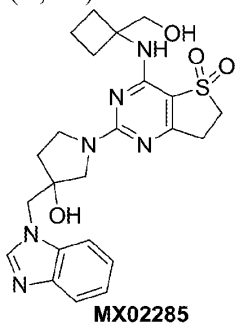


02206-1 MX02206

向 2-(4-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（30 mg，0.055 mmol）在 MeOH（3 mL）的溶液中加入 NaOH（11 mg，0.27 mmol）在水（1 mL）中的溶液。然后将混合物在室温下搅拌 2 小时。用 AcOH 将溶液的 pH 值调至 6。将混合物过滤，滤液经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（15.11 mg，收率 51.69%）。

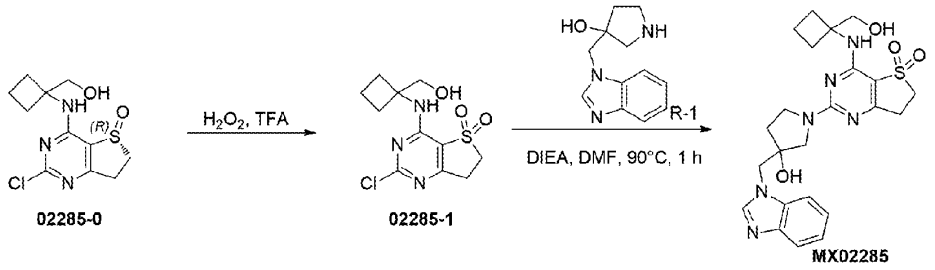
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{23}H_{22}ClFN_6O_4S]$ $[M+H]^+$:533.1; found: 532.8

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.87 (s, 2H), 7.50 (dd, J = 12.0, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.74 – 4.54 (m, 2H), 3.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.25 – 3.13 (m, 5H), 2.03 – 2.00 (m, 2H), 1.74 – 1.68 (m, 2H).



MX02285

1. 合成方案:

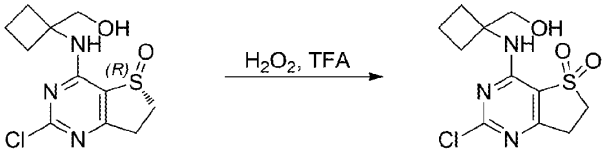


02285-0 02285-1 MX02285

2. 实验部分：

2.1

2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5,5-二氧化物(02285-1)



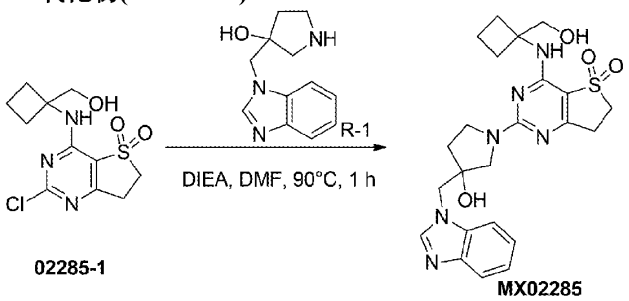
02285-0 02285-1

向(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（100 mg, 0.35 mmol）在 TFA（1.5 mL）的溶液中加入 H_2O_2（30%，0.1 mL）。混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物倒入冰和氨水的混合物中。混合物经 DCM（30 mL）萃取两次，合并的有机相用饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到白色固体产物（92 mg，收率 87.15%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{14}ClN_3O_3S]$ $[M+H]^+$:304.0; found: 304.0

2.2

2-(3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-羟基吡咯烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5,5-二氧化物(MX02285)

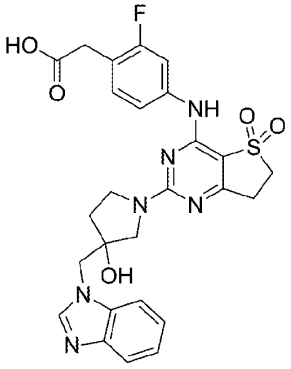


02285-1 MX02285

向 2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5,5-二氧化物(40 mg, 0.13 mmol)在 DMF（3mL）的溶液中加入 3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯烷-3-醇（40 mg，0.18 mmol）和 DIEA（68 mg，0.53 mmol）。混合物在 90°C 下搅拌 2 小时。浓缩混合物，粗产品经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3), X-Select10 μm 19*250 mm, 20 mL/min, UV 254] 纯化，得到白色固体产物（19.35 mg，收率 30.33%）。

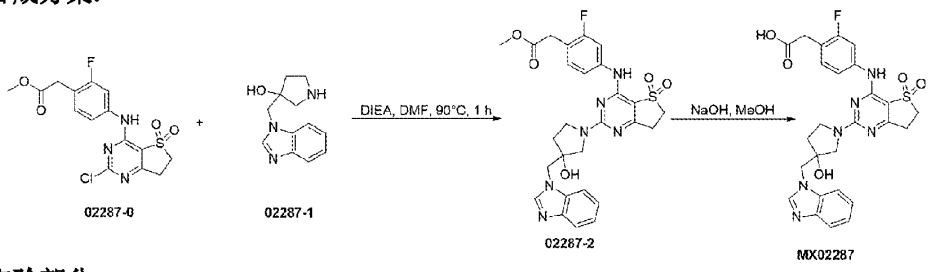
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{23}H_{28}N_6O_4S]$ $[M+H]^+$:485.2; found: 485.0

^1H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ8.21 – 8.20 (m, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 4.59 – 4.46 (m, 2H), 3.90 – 3.65 (m, 5H), 3.55 – 3.35 (m, 3H), 3.13 – 3.05 (m, 2H), 2.43 – 2.41 (m, 1H), 2.29 – 2.19 (m,3H), 2.03 – 1.93 (m, 3H), 1.73 – 1.68 (m, 1H).



MX02287

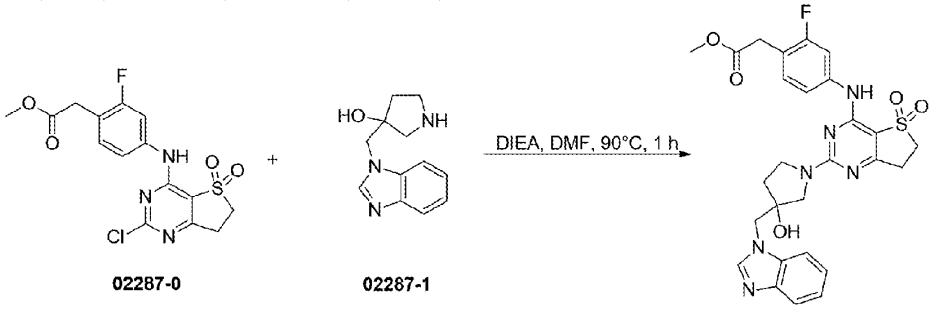
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

2-(4-((2-(3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-羟基吡咯烷-1-基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02287-2)

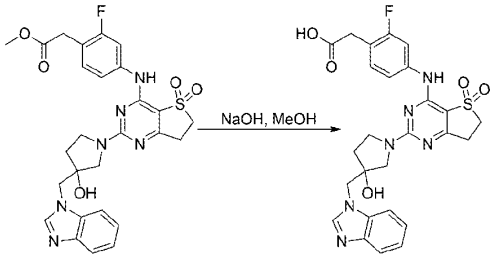


向 3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯烷-3-醇（40.5 mg, 0.19 mmol）和 2-(4-((2-氯-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（60 mg, 0.16 mmol) 在 DMF(3 mL) 的溶液中加入 DIEA (40 mg, 0.31 mmol)，混合物在氩气保护下于 90ºC 搅拌 1 小时。冷却后，浓缩混合物，粗产品经反相柱纯化（MeCN/H_2O =0~40%，C-18 40 g，50 mL/min，UV 254），得到白色固体产物（31 mg，收率 35.18%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{27}H_{27}FN_6O_5S]$ $[M+H]^+$: 567.2; found: 567.9

2.2

2-(4-((2-(3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-羟基吡咯烷-1-基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(MX02287)

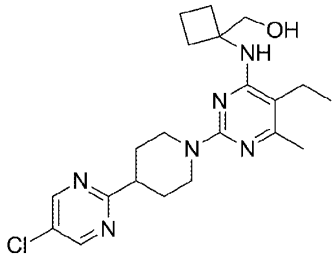


022287-2 MX02287

向 2-(4-((2-(3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-羟基吡咯烷-1-基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(31 mg, 0.055 mmol)在 MeOH（3 mL）的溶液中加入 NaOH（10.9 mg，0.27 mmol）在水（1 mL）中的溶液。然后将混合物在室温下搅拌 2 小时。用 AcOH 将溶液的 pH 值调至 6。将混合物过滤，滤液经制备型 HPLC [MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（15.03 mg，收率 49.71%）。

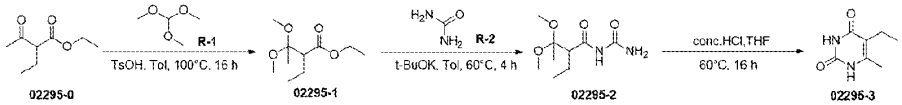
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{26}H_{25}FN_6O_5S$] $[M+H]^+$:553.2; found: 553.0

^1H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ8.23(s, 1H), 7.78 – 7.62 (m, 2.5H), 7.46 – 7.24 (m, 4H), 7.02 – 6.98 (m, 0.5H), 4.58 – 4.49 (m, 2H), 3.90 – 3.84 (m, 1H), 3.79 – 3.69 (m,2H), 3.61 – 3.47 (m, 5H), 3.23 – 3.13 (m, 2H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.01 – 1.96 (m, 1H).

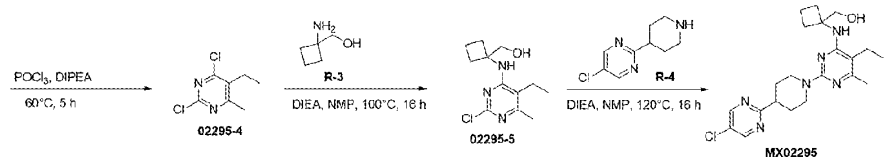


MX02295

1. 合成方案:



02295-0 02295-1 02295-2 02295-3

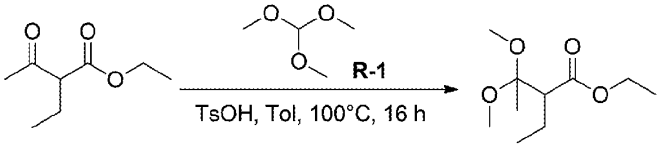


02295-4 02295-5 MX02295

2. 实验部分：

2.1

2-乙基-3,3-二甲氧基丁酸乙酯（02295-1）



02295-0 02295-1

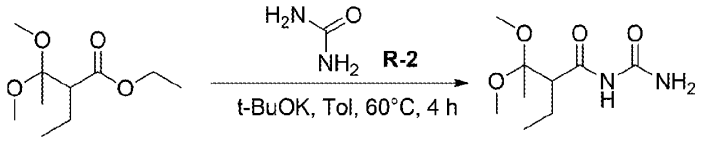
向 2-乙基-3-氧代丁酸乙酯（3.2 g，20.2 mmol）在甲苯（40 mL）的溶液中加入原甲酸三甲酯（2.58 g，24.2 mmol）和对甲苯磺酸（694 mg，4.04 mmol）。混合物在 100 °C 搅拌 16 小时后，

减压蒸馏除去溶剂，加入水（50 mL），用 DCM（50 mL）萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩，得到黄色液体粗产物（4.2 g，收率 100%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{10}H_{20}O_4]$ $[M+H]^+$: 205.1; found: 204.3

2.2

N-氨基甲酰基-2-乙基-3,3-二甲氧基丁酰胺（02295-2）



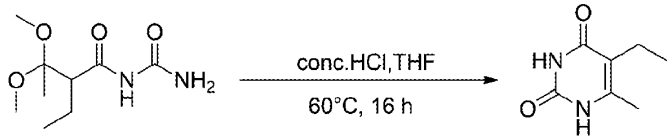
02295-1 02295-2

向 2-乙基-3,3-二甲氧基丁酸乙酯（4.2 g，20.2 mmol）在甲苯（40 mL）的溶液中加入尿素（1.21 g，20.2 mmol）和 t-BuOK（2.26 g，20.2 mmol）。混合物在 60 °C 搅拌 4 小时后，减压蒸馏除去溶剂，加入水（50 mL），用 DCM（50 mL）萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩，得到黄色液体粗产物（3.6 g，收率 81.8%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_9H_{18}N_2O_4]$ $[M+H]^+$: 219.1; found: 219.0

2.3

5-乙基-6-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮（02295-3）



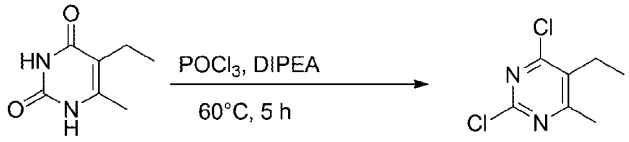
02295-2 02295-3

向 N-氨基甲酰基-2-乙基-3,3-二甲氧基丁酰胺（3.6 g，16.5 mmol）在 THF（40 mL）的溶液中加入浓盐酸（8.3 mL，100 mmol）。混合物在 60 °C 搅拌 16 小时后，减压蒸馏除去溶剂，加入水（50 mL），用 DCM（50 mL）萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩，粗产品经柱层析纯化（DCM/MeOH = 1/0~5/1，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（550mg，收率 21.6%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_7H_{10}N_2O_2]$ $[M+H]^+$: 155.1; found: 155.4

2.4

2,4-二氯-5-乙基-6-甲基嘧啶（02295-4）



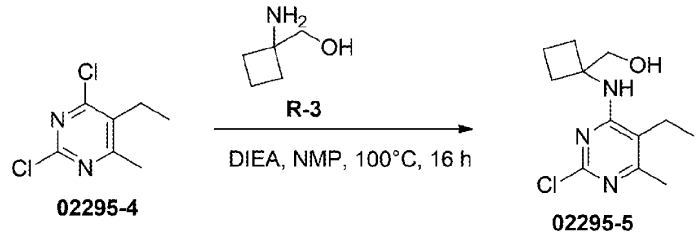
02295-3 02295-4

向 5-乙基-6-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮（400 mg，2.6 mmol）在 $POCl_3$（4 mL）的溶液中加入 DIPEA（33.6 mg，0.26 mmol）。混合物在 60 °C 搅拌 5 小时后，减压蒸馏除去溶剂，加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（20 mL），用 DCM（20 mL）萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~30%，硅胶-CS 12 g，30 mL/分钟，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（375 mg，收率 76.0%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_7H_8Cl_2N_2]$ $[M+H]^+$: 191.0; found: 191.2

2.5

(1-((2-氯-5-乙基-6-甲基嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇(02295-5)



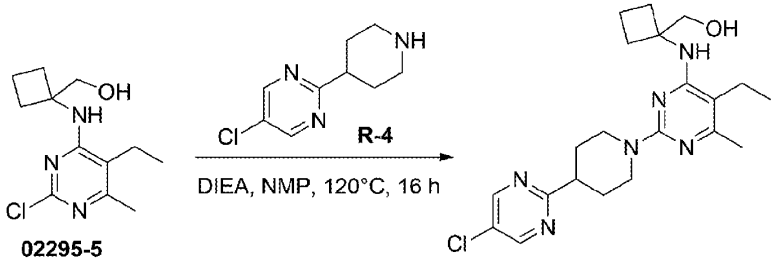
02295-4 02295-5

向 2,4-二氯-5-乙基-6-甲基嘧啶（191 mg，1 mmol）在 NMP（3mL）和 DIEA（0.5 mL）的溶液中加入（1-氨基环丁基）甲醇（101 mg，1 mmol）。混合物在 100 °C 搅拌 16 小时后，减压蒸馏除去溶剂，加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~100%，硅胶-CS 12 g，30 mL/分钟，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（85 mg，收率 33.1%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{18}ClN_3O]$ $[M+H]^+$: 256.1; found: 256.1

2.6

(1-((2-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基-6-甲基嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇(MX02295)

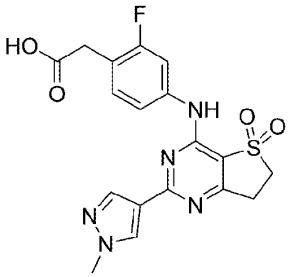


02295-5 MX02295

向(1-((2-氯-5-乙基-6-甲基嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇（85 mg，0.332 mmol)在 NMP（3 mL）的溶液中加入 5-氯-2-(哌啶-4-基)嘧啶（131.0 mg，0.664 mmol）和 DIEA（1 mL）。反应混合物在 100°C 搅拌 16 小时，减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3), X-Select10 μm 19*250 mm, 20 mL/min, UV 254]纯化，得到白色固体产物（34 mg，收率 24.5%）。

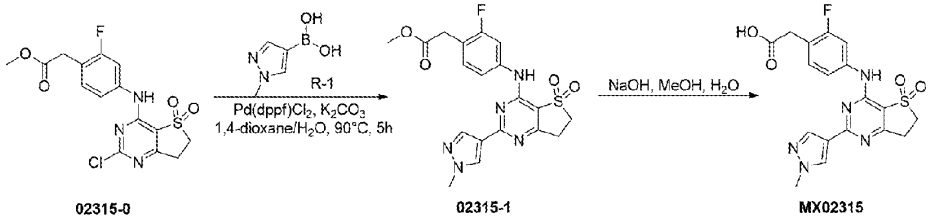
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{29}ClN_6O]$ $[M+H]^+$: 417.2; found: 417.3

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.80 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.12 – 3.07 (m, 1H), 2.89 – 2.83 (m, 2H), 2.41 – 2.31 (m, 2H), 2.28 – 2.23 (m, 2H), 2.15 – 2.08 (m, 5H), 1.89 – 1.87 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H).



MX02315

1. 合成方案:

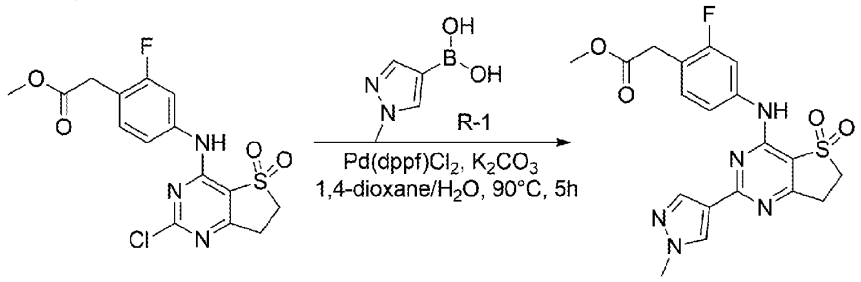


02315-0 02315-1 MX02315

2. 实验部分：

2.1

2-(2-氟-4-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸甲酯(02315-1)



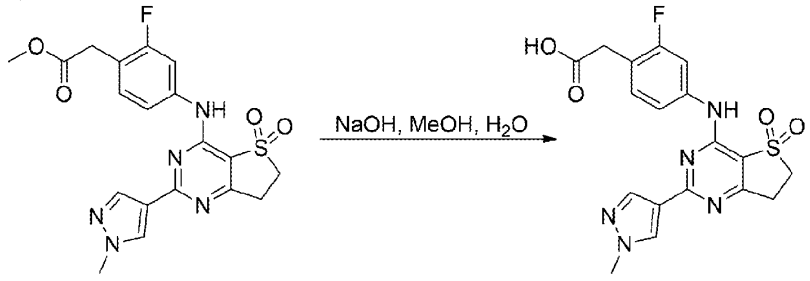
02315-0 **02315-1**

向 2-(4-((2-氯-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(120 mg, 0.31 mmol)在 1,4-二氧六环/H_2O（10 mL，v/v=4/1）的溶液中加入(1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸（58.7 mg，0.47 mmol）、K_2CO_3（172 mg，1.24 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（25.4 mg，0.031 mmol）。混合物在 90°C 氮气保护下搅拌 5 小时。起始物质消耗完毕后，用水淬灭反应混合物，并用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥并浓缩。粗产品经柱层析纯化（DCM/MeOH=0~10%，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶,UV 254），得到黄色固体产物（66 mg，收率 49.18%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{18}FN_5O_4S]$ $[M+H]^+$:432.1; found: 432.0

2.2

2-(2-氟-4-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸(MX02315)



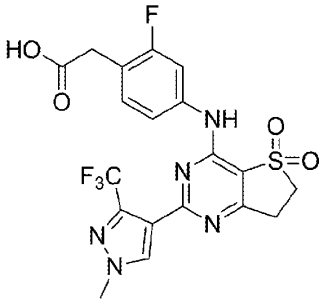
02315-1 **MX02315**

向 2-(2-氟-4-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸甲酯（66 mg, 0.15 mmol）在 MeOH（3 mL）的溶液中加入 NaOH（31 mg，0.77 mmol）在水（1 mL）中的溶液。然后将混合物在室温下搅拌 2 小时。用 AcOH 将溶液的 pH 值调至 6。将混合物过滤，滤液经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（40 mg，收率 62.64%）。

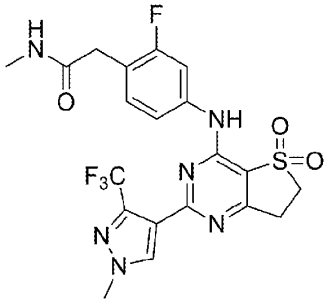
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{18}H_{16}FN_5O_4S]$ $[M+H]^+$:418.1; found: 418.0

^1H NMR (400 MHz, Methanol-*d*4) δ8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 11.8, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 11.8, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.65 – 3.61 (m, 4H), 3.39 – 3.36 (m,

2H).

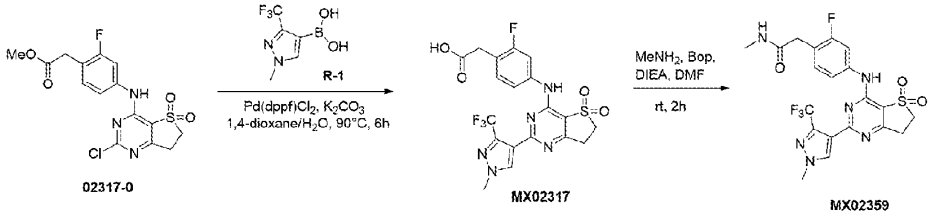


MX02317



MX02359

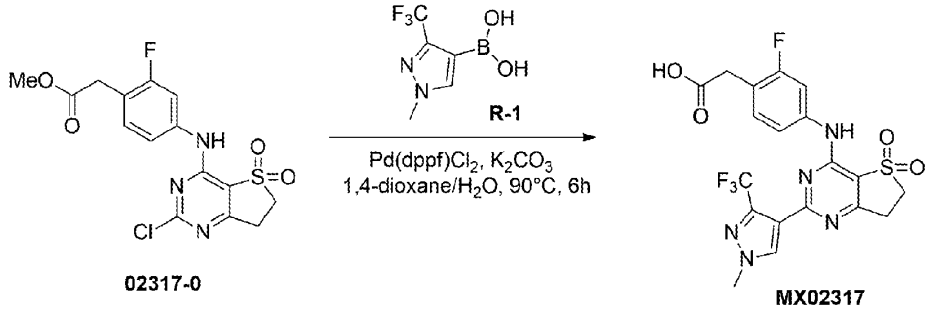
1. 合成方案:



2. 实验部分:

2.1

2-(2-氟-4-((2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸(MX02317)



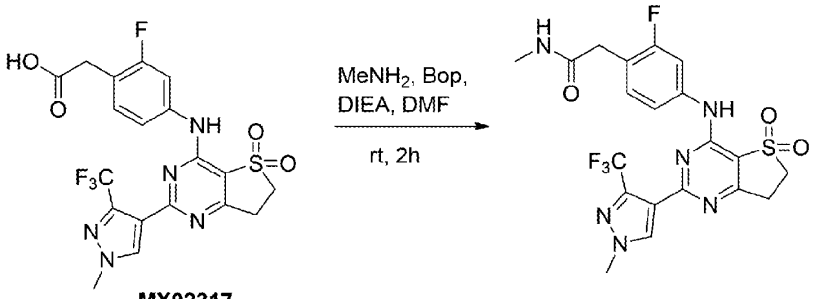
向 2-(4-(2-氯-5,5-二氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基乙酸甲酯(100 mg, 0.259 mmol)的 1,4-二氧六环/水(12.5 mL，v/v=4/1)溶液中加入(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)硼酸(56 mg, 0.285 mmol)、K_2CO_3 (108 mg, 0.777 mmol)和 $Pd(dppf)Cl_2$ (19 mg, 0.026 mmol)。将混合物加热到 90°C 并在氮气保护下搅拌 6 小时。冷却后加入水(10 mL)中，并用 DCM（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗产物经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L HCOOH), X-Select10 μm 19*250 mm, 20 mL/min, UV 254]纯化，得到白色固体产物(30 mg，收率 24%)。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{19}H_{15}F_4N_5O_4S]$ [M+H]+: 486.1; found: 486.0

1H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8.33 (s, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.34 – 7.33 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.66 – 3.63 (m, 4H), 3.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H)

2.2

2-(2-氟-4-((2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基乙酰胺(MX02359)

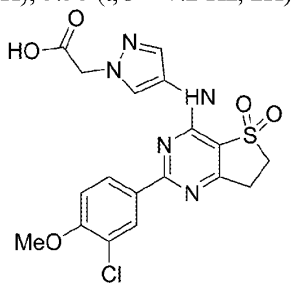


MX02317 MX02359

向 2-(2-氟-4-((2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸(21 mg，0.044 mmol)的 DMF(2 mL)溶液中加入 2M 甲胺的 THF 溶液(0.04 mL, 0.074 mmol)，BOP(16.4 mg, 0.037 mmol)及 DIEA(9.6 mg, 0.074 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 2 小时,然后将反应液浓缩除去溶剂。粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O(10 mmol/L NH_4HCO_3)，X-Select10μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物(6.8 mg，收率 55.1%)。

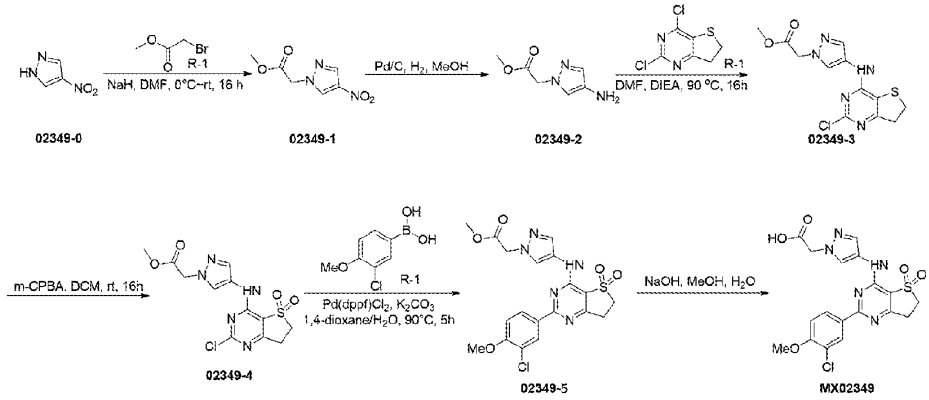
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{20}H_{18}F_4N_6O_3S$] $[M+H]^+$: 499.1; found: 498.9

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8.34 (s, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 1H), 7.34 – 7.32 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H)



MX02349

1. 合成方案:

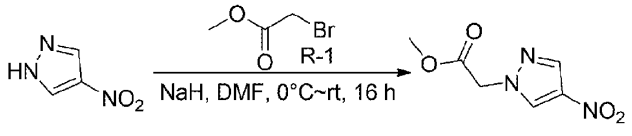


02349-0 02349-1 02349-2 02349-3 02349-4 02349-5 MX02349

2. 实验部分：

2.1

2-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯(02349-1)



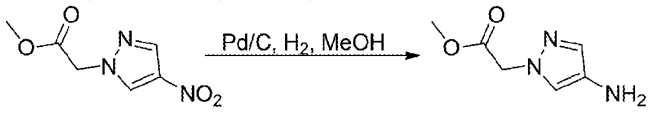
02349-0 02349-1

在 0°C 时，向 4-硝基-1H-吡唑（6.0 g，53.06 mmol）在 DMF（50 mL）的溶液中加入 NaH（60%，2.55 g，63.68 mmol）。混合物在室温下搅拌 0.5 小时。在 0°C 下加入 2-溴乙酸甲酯（9.74 g，63.68 mmol）。混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物倒入冰水中，用 EA（100 mL）萃取两次。有机相用饱和食盐水（200 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产物经柱层析纯化（EA/PE = 0~100%，硅胶-CS 80g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（5 g，收率 50.89%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_6H_7N_3O_4]$ $[M+H]^+$:186.0; found:186.2

2.2

2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯 (02349-2)



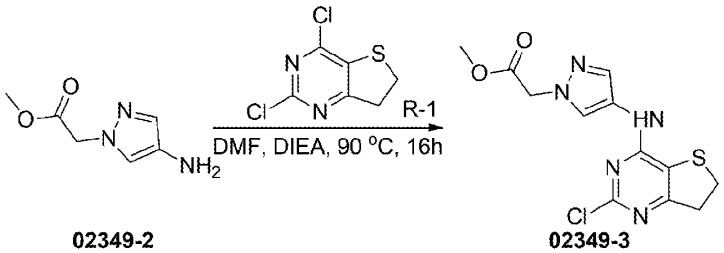
02349-1 **02349-2**

向 2-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯（5.0 g，27.0 mmol）在 MeOH（50 mL）的溶液中加入 Pd/C（500 mg，含水 30%）。混合物在氢气条件下于室温搅拌 16 小时。硅藻土过滤反应混合物并用 MeOH 冲洗。浓缩滤液，得到黄色固体产物（4.1 g，收率 97.85%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_6H_9N_3O_2]$ $[M+H]^+$:156.1; found:156.2

2.3

2-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯(02349-3)



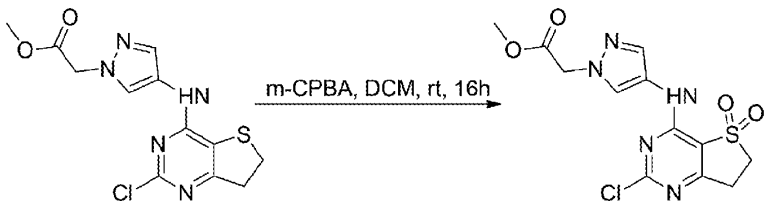
02349-2 **02349-3**

向 2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯（450 mg，2.90 mmol）和 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶（901mg，4.35mmol）在 DMF（10 mL）的溶液中加入 DIEA（1.5 g，11.6 mmol）。混合物在 90°C 下搅拌 16 小时，冷却至室温并浓缩。粗产物经柱层析纯化（EA/PE=0~50%，硅胶-CS 20g，25 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（220 mg，收率 23.28%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{12}ClN_5O_2S]$ $[M+H]^+$:326.0; found:326.0

2. 4

2-(4-(((2-氯-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯(02349-4)



02349-3 **02349-4**

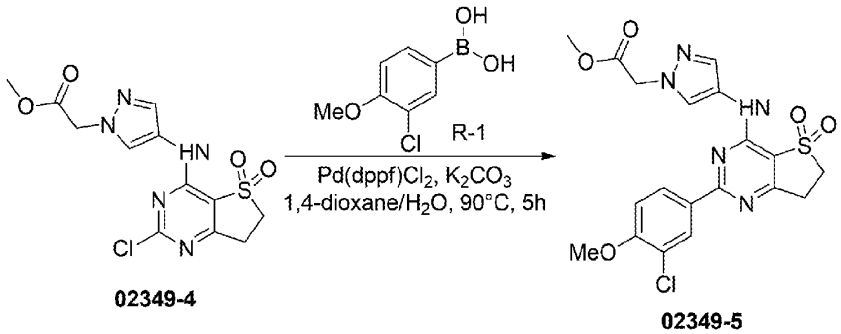
向 2-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯（100 mg，0.31 mmol）在 DCM（10 mL）的溶液中加入 *m*-CPBA（85%，249.3 mg，1.23 mmol）。混合物在室温下搅拌 16 小时，后将反应混合物倒入饱和 $NaHCO_3$ 溶液(20 mL)中，并用 DCM（20 mL）萃

取两次。有机层经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产物经硅胶柱色谱纯化（EA/DCM=0~30%，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶,UV 254），得到黄色固体产物（55 mg，收率 50.08%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{12}ClN_5O_4S]$ $[M+H]^+$:358.0; found:358.0

2.5

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯(02349-5)



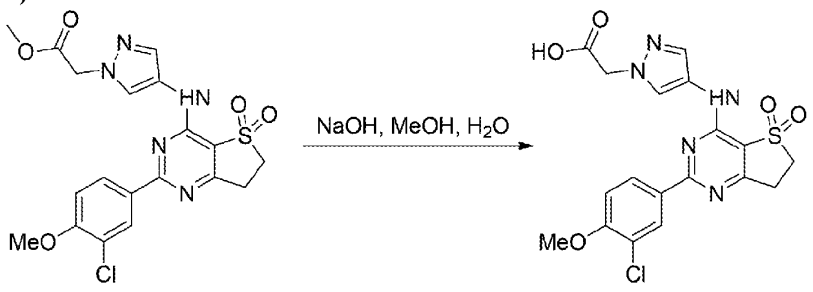
02349-4 02349-5

将 2-(4-((2-氯-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯（55 mg, 0.15 mmol)在 1,4-二氧六环/H_2O（5 mL，v/v=4/1）的溶液中加入(3-氯-4-甲氧基苯基)硼酸（43.0 mg，0.23 mmol）、K_2CO_3（85 mg，0.62 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（12.6 mg，0.015 mmol）。混合物在 90°C 的氮气保护下搅拌 5 小时。冷却后用水淬灭反应混合物，并用 EA（20 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥并浓缩。得到的粗产物经柱层析纯化（DCM/MeOH=0~10%，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（33 mg，收率 46.27%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{18}ClN_5O_5S]$ $[M+H]^+$:464.1; found: 464.0

2.6

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(MX02349)

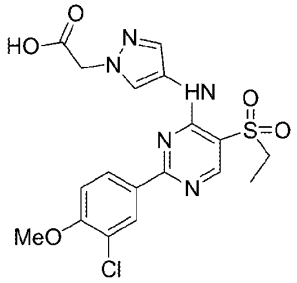


02349-5 MX02349

向 2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯（33 mg，0.071 mmol）在 MeOH（3 mL）的溶液中加入 NaOH（14.2 mg，0.36 mmol）在水（1 mL）中的溶液。然后将混合物在室温下搅拌 2 小时。用 AcOH 将溶液的 pH 值调至 6。将混合物过滤，滤液经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（21 mg，收率 65.62%）。

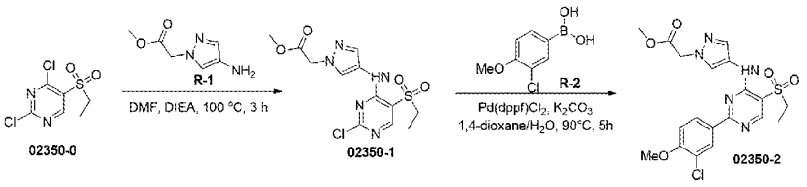
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{18}H_{16}ClN_5O_5S]$ $[M+H]^+$:450.1; found:450.0

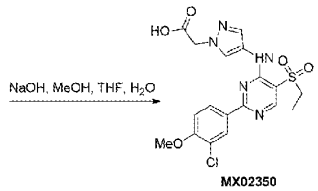
^1H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.8， 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.60 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.34（t, J = 7.2 Hz, 2H）.



MX02350

1. 合成方案:

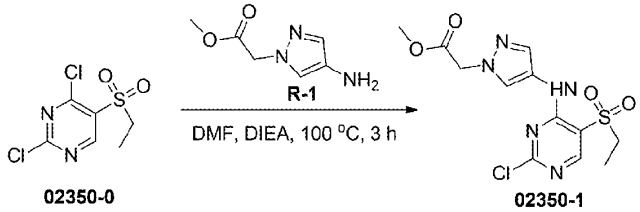




2. 实验部分：

2.1

2-(4-((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯 (02350-1)

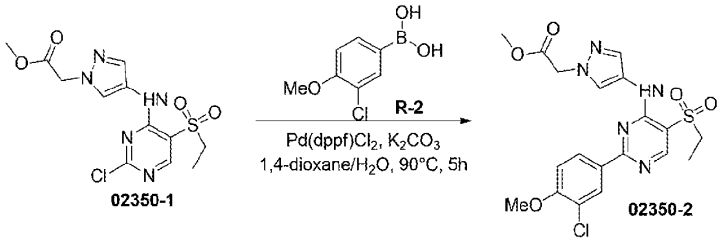


向 2,4-二氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶（80 mg，0.33 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯（51 mg，0.33 mmol）和 DIEA（173 mg，1.34 mmol）。混合物在 100 ℃的氮气保护下搅拌 3 小时，待起始原料消耗完毕，加入水（20 mL），然后用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（71 mg，收率 60%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{14}ClN_5O_4S]$ $[M+H]^+$: 360.1; found: 360.0

2.2

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯 (02350-2)



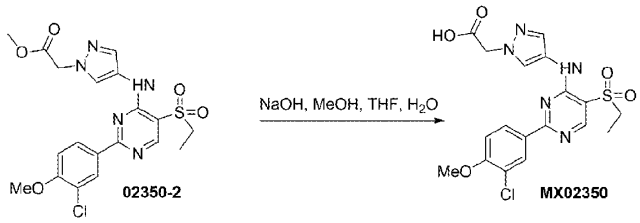
02350-1 02350-2

向 2-(4-((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯（71 mg，0.20 mmol）在 1，4-二氧六环/水(2.5 mL, v/v=4/1)的溶液中加入(3-氯-4-甲氧基苯基)硼酸（43 mg，0.23 mmol）、K_2CO_3（55 mg，0.40 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（14 mg，0.02 mmol）。混合物在 90 °C 氮气保护下搅拌 5 小时，起始物质消耗完毕后，加入水（20 mL），用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（34 mg，收率 37%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{20}ClN_5O_5S]$ $[M+H]^+$: 466.1; found: 466.2

2.3

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(MX02350)

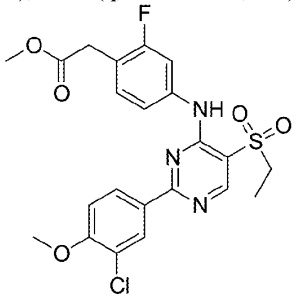


02350-2 MX02350

向 2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯（34 mg，0.07 mmol）在 MeOH/THF（2 mL，v/v=1/1）的溶液中加入 2N NaOH 水溶液调节反应混合物的 pH 到 12。混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在起始原料消耗完毕后，用 1N HCl 水溶液将混合物的 pH 值调节至 6。然后将混合物浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（13 mg，收率 39%）。

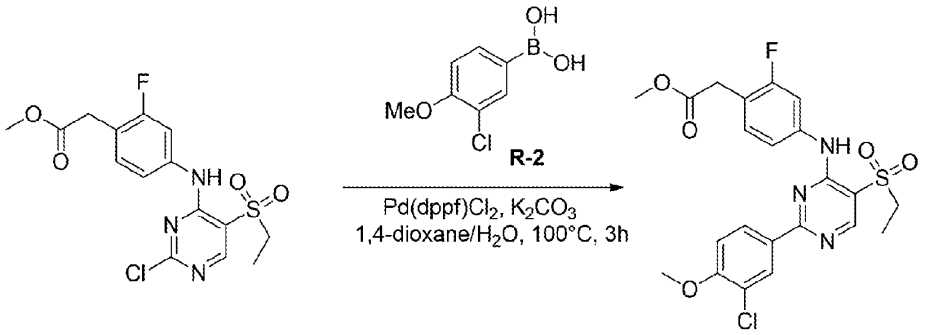
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{18}H_{18}ClN_5O_5S]$ $[M+H]^+$: 452.1; found: 452.0

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.37 – 8.34 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).



MX02352

1. 合成方案:

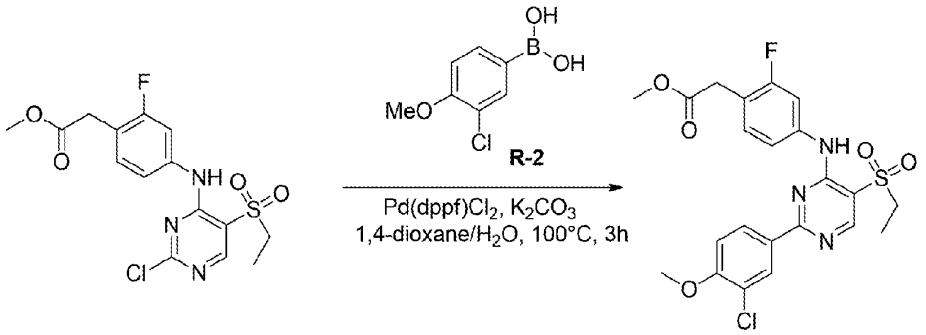


02161-4 MX02352

2. 实验部分：

2.1

(R)-2-((1H-吲哚-5-基)乙炔基)-4-((3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02373)

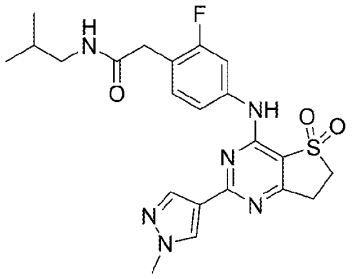


02161-4 MX02352

向 2-(4-((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（25 mg，0.065 mmol）在 1，4-二氧六环/水(2.5 mL, v/v=5/1)的溶液中加入(3-氯-4-甲氧基苯基)硼酸（14.5 mg，0.08 mmol）、K_2CO_3（27 mg，0.195 mmol）和 Pd(dppf)Cl_2（5 mg，0.006 mmol）。混合物在 100 °C 氮气保护下搅拌 3 小时，起始物质消耗完毕后，加入水（10 mL），用 EA（10 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（10 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（15.0 mg，收率 47.1%）。

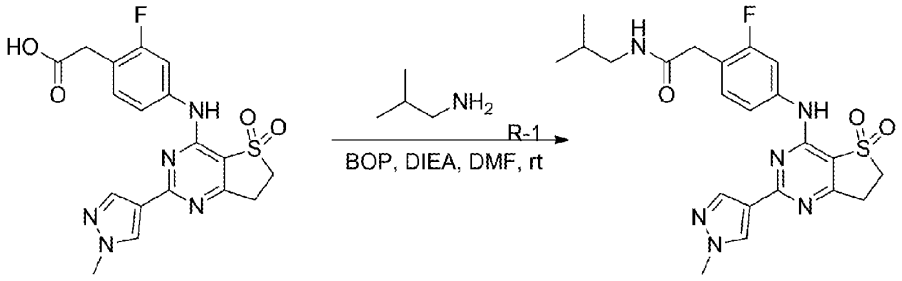
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{22}H_{21}ClFN_3O_5S$] $[M+H]^+$: 494.1; found: 493.5

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.18 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.29 – 8.24 (m, 2H), 7.73 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.40 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.54 (q, J = 7.2 Hz,2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).



MX02353

1. 合成方案:

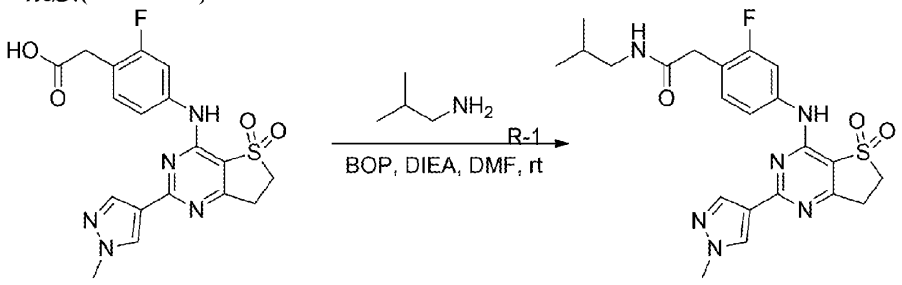


MX02315 MX02353

2. 实验部分：

2.1

2-(2-氟-4-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-异丁基乙酰胺(MX02353)

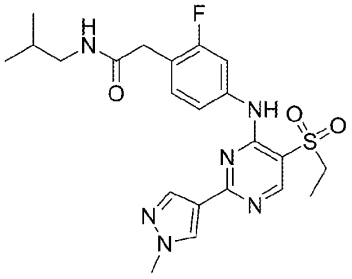


MX02315 MX02353

将 2-(2-氟-4-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸（25 mg，0. 06 mmol)和异丁胺(13.1 mg，0.18 mmol)在 DMF(3 mL)的溶液中，加入 BOP(53 mg，0.12 mmol)和 DIEA(31 mg，0.24 mmol)。混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物过滤，滤液经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（15.09 mg，收率 53.32%）。

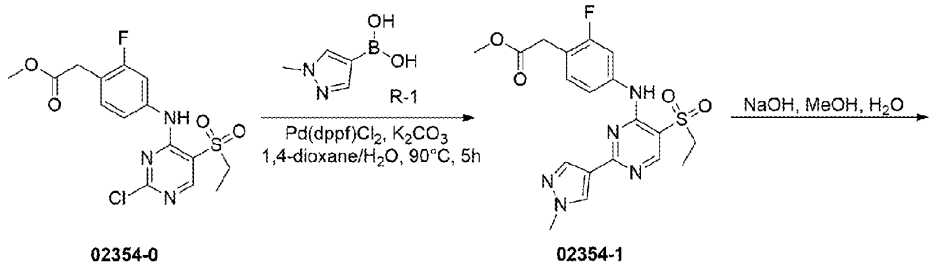
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{22}H_{25}FN_6O_3S$] $[M+H]^+$:473.2; found:473.0

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.40 – 3.36 (m, 2H), 3.03 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

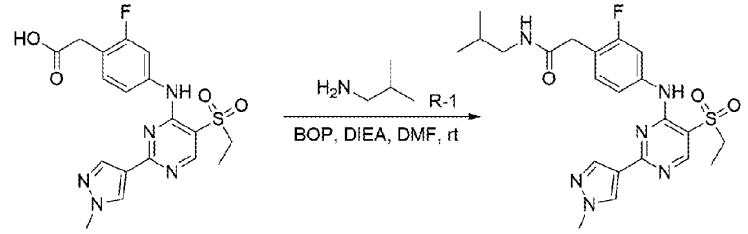


MX02354

1. 合成方案:



02354-0 02354-1

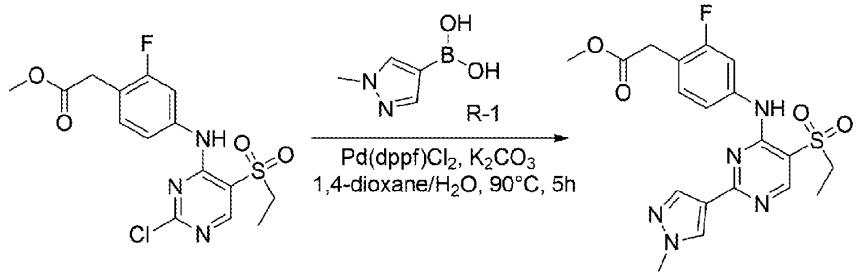


02354-2 MX02354

2. 实验部分：

2.1

2-(4-((5-(乙基磺酰基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(02354-1)



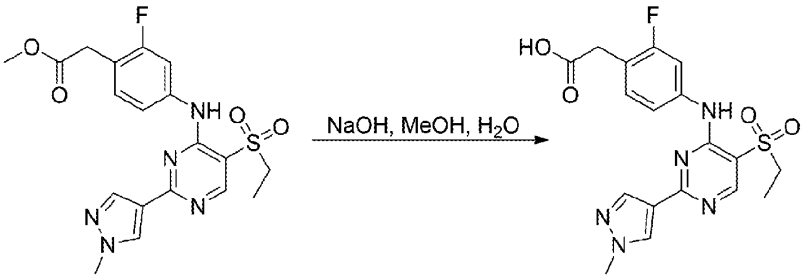
02354-0 02354-1

将 2-(4-((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（40 mg，0.1 mmol），加入(1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸（19.5 mg，0.16 mmol）、K_2CO_3（57 mg，0.41 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（8.4 mg，0.01 mmol）。混合物在 90°C 的氮气保护下搅拌 5 小时。起始物质消耗完毕后，用水（20 mL）淬灭反应混合物，并用 EA（20 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥并浓缩。得到的粗产物经柱层析（DCM/MeOH=0~10%，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶,UV 254）纯化，得到黄色固体产物（25 mg，收率 55.92%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{20}FN_5O_4S]$ $[M+H]^+$:434.1; found: 434.0

2.2

2-(4-((5-(乙基磺酰基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(02354-2)



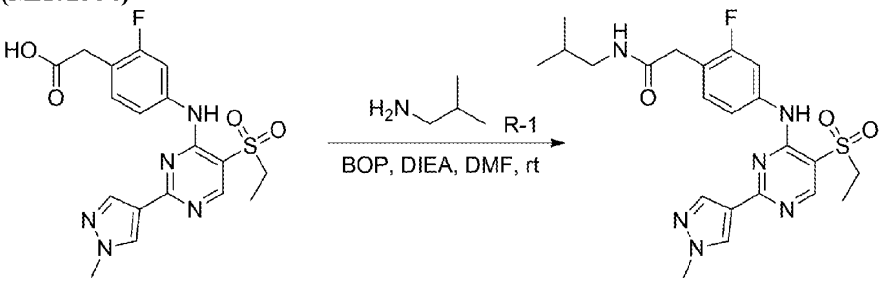
02354-1 02354-2

向 2-(4-(((5-(乙基磺酰基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯（25 mg，0.058 mmol）在 MeOH（3 mL）的溶液中加入 NaOH（11.5 mg，0.29 mmol）在水（1 mL）中的溶液。然后将混合物在室温下搅拌 2 小时。用 AcOH 将溶液的 pH 值调至 6。将混合物过滤，滤液经反相色谱柱[MeCN/H_2O，C-18 40 g，45 mL/min，UV 254]纯化，得到黄色固体产物（15 mg，收率 62.01%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{18}H_{18}FN_5O_4S$] $[M+H]^+$:420.1; found:420.0

2.3

2-(4-((5-(乙基磺酰基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-异丁基乙酰胺 (MX02354)

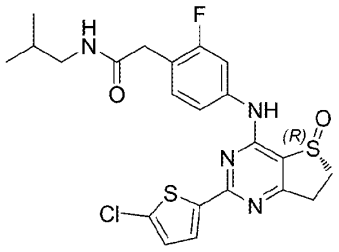


02354-2 MX02354

向 2-(4-((5-(乙基磺酰基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸（15 mg，0.036 mmol）和异丁胺（7.8 mg，0.11 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 BOP（31.6 mg，0.072 mmol）和 DIEA（18.5 mg，0.14 mmol）。混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物过滤，滤液经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（2.31 mg，收率 9.85%）。

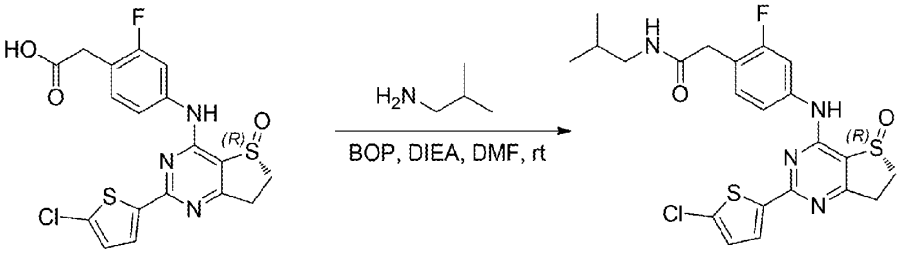
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{22}H_{27}FN_6O_3S$] $[M+H]^+$:475.2; found:475.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 – 7.67 (m, 1H), 7.37 – 7.36 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 1H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 6H).



MX02355

1. 合成方案:

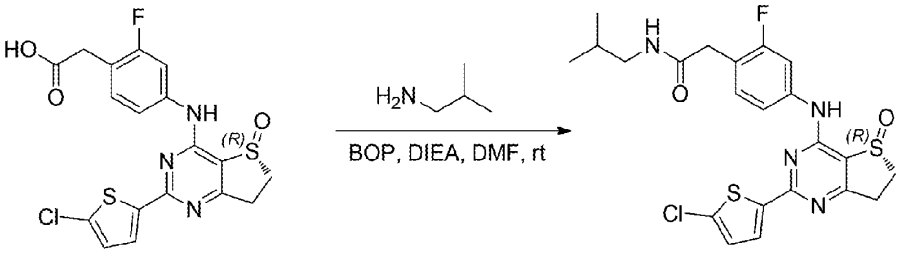


MX02159 MX02355

2. 实验部分：

2.1

(R)-2-(4-((2-(5-氯噻吩-2-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-异丁基乙酰胺(MX02355)

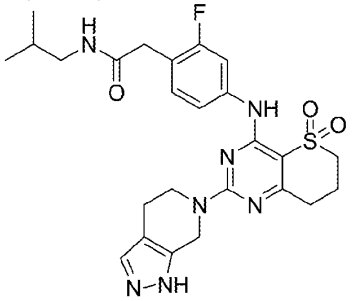


MX02159 MX02355

向(R)-2-(4-((2-(5-氯噻吩-2-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸（10 mg，0. 02 mmol）的 DMF（3 mL）溶液中加入 BOP（13.26 mg，0.03 mmol）和 DIEA（7.74 mg，0.06 mmol）以及异丁胺（2.32 mg，0.02 mmol）。将混合物在室温氮气保护下搅拌 2 小时，消耗完起始原料后，反应混合物在真空中浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（1.04 mg，收率 9.42%）。

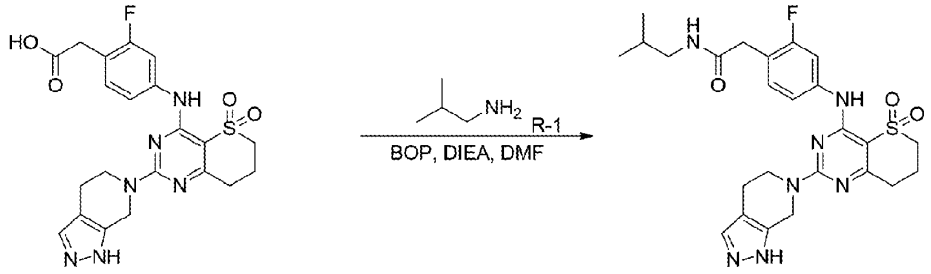
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{22}ClFN_4O_2S_2]$ $[M+H]^+$: 493.1; found: 493.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (br, 1H), 8.06 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.45 – 3.40 (m, 1H), 3.16 – 3.11 (m, 1H), 2.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.73 – 1.67 (m, 1H), 0.88 – 0.84 (m, 7H).



MX02356

1. 合成方案:

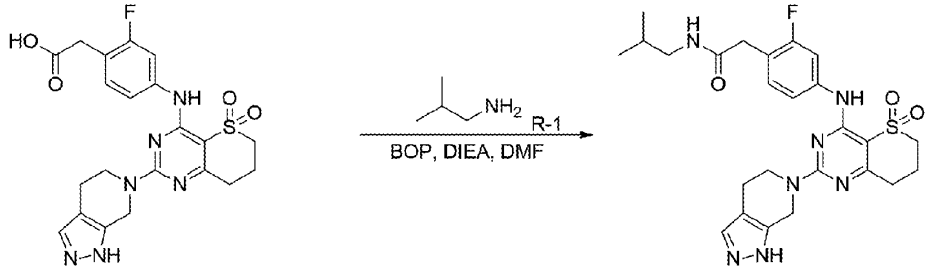


MX02170 MX02356

2. 实验部分：

2.1

2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5,5-二氧代-7,8-二氢-6H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-异丁基乙酰胺(MX02356)

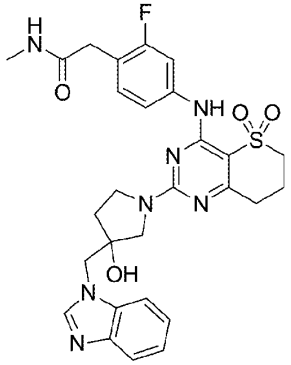


MX02170 MX02356

向 2-(4-((2-(4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-5,5-二氧代-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(30 mg, 0.063 mmol)和异丁胺(14 mg, 0.19 mmol)在 DMF（3 mL）的溶液中加入 BOP（56.2 mg，0.13 mmol）和 DIEA（32.8 mg，0.25 mmol）。混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物过滤，滤液经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（14.65 mg，收率 43.73%）。

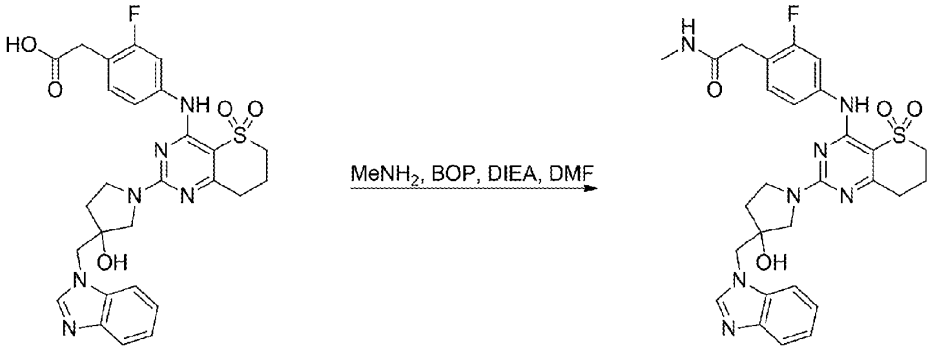
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{25}H_{30}FN_7O_3S$] $[M+H]^+$:528.2; found:528.0

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ7.65 – 7.54 (m, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H),7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 5.04 – 4.89 (m, 2H), 4.08 – 4.02 (m, 2H), 3.53 (s,2H), 3.48 – 3.42 (m, 2H), 3.02 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.71 – 2.64 (m, 2H), 2.44 – 2.38 (m, 2H), 1.84 – 1.74 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.8Hz, 6H).



MX02357

1. 合成方案:

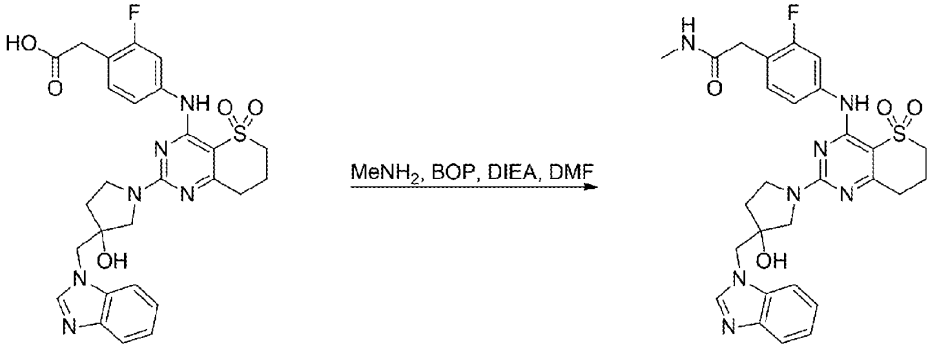


MX02288 MX02357

2. 实验部分：

2.1

2-(4-((2-(3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-羟基吡咯烷-1-基)-5,5-二氧代-7,8-二氢-6H-噻喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-甲基乙酰胺(MX02357)

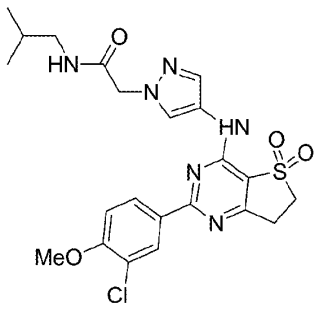


MX02288 MX02357

向 2-(4-((2-(3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-羟基吡咯烷-1-基)-5,5-二氧代-7,8-二氢-6H-噻喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸（26 mg，0.05 mmol）的 DMF（3 mL）溶液中加入 BOP（29.60 mg，0.07 mmol）和 DIEA（17.40 mg，0.14 mmol）以及二甲胺(2M THF 溶液)（0.07 mL，0.14 mmol）。将混合物在室温氮气保护下搅拌 2 小时，消耗完起始原料后，反应混合物在真空中浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（11.22 mg，收率 43.0%）。

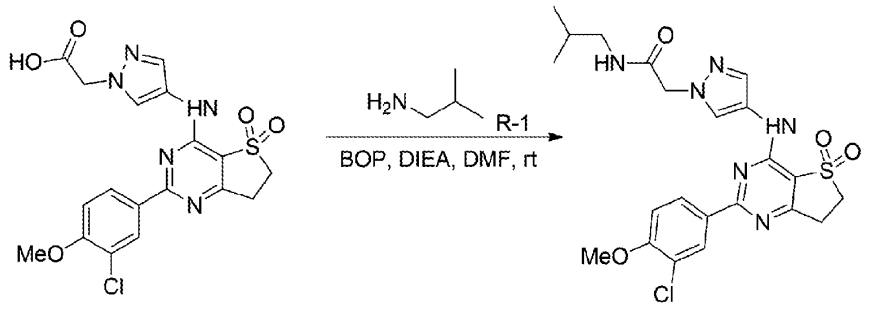
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{28}H_{30}FN_7O_4S$] $[M+H]^+$: 580.2; found: 580.2

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.68 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 1H), 7.79 – 7.54 (m, 3H), 7.27 – 7.08 (m, 4H), 5.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.51 – 4.42 (m, 2H), 3.74 – 3.41 (m, 8H), 2.81 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.68 – 2.55 (m, 3H), 2.30 – 2.23 (m, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 1H).



MX02360

1. 合成方案:

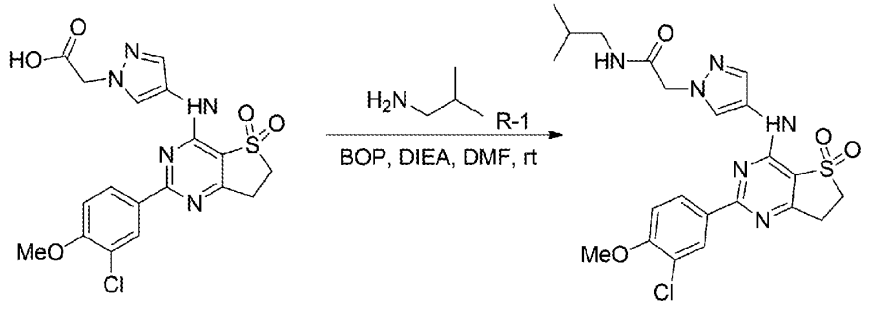


MX02349 **MX02360**

2. 实验部分：

2.1

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-异丁基乙酰胺(MX02360)

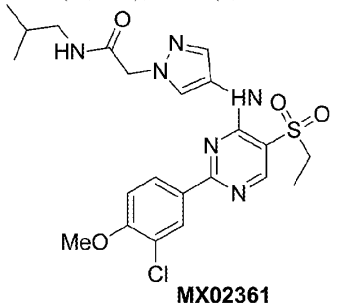


MX02349 **MX02360**

向 2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5,5-二氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(15 mg, 0.033 mmol)和异丁胺（7.3 mg，0.10 mmol）在 DMF（2.5 mL）的溶液中加入 BOP（29.5 mg，0.067 mmol）和 DIEA（10.8 mg，0.083 mmol）。混合物过滤，滤液经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（8.99 mg，收率 53.39%）。

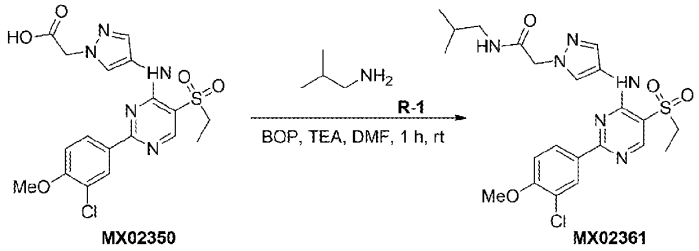
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{22}H_{25}ClN_6O_4S$] $[M+H]^+$:505.1; found:505.0

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.37 – 8.34 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 2H), 3.07 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.83 – 1.78 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.8Hz, 6H).



MX02361

1. 合成方案:

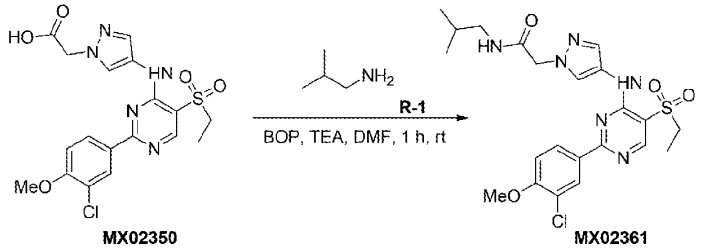


MX02350 MX02361

2. 实验部分：

2.1

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-异丁基乙酰胺(MX02361)

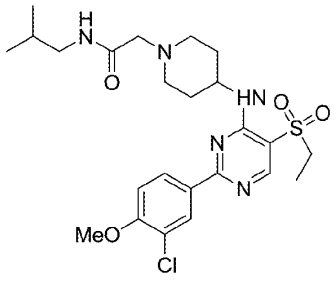


MX02350 MX02361

向 2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(6 mg，0.01 mmol)和异丁胺(1 mg，0.012 mmol)的 DMF(1 mL)溶液中加入 BOP(7 mg，0.015 mmol)及 TEA(4 mg，0.04 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 1 小时,然后将反应液过滤，滤液经制备型 HPLC[MeCN/H_2O(10 mmol/L NH_4HCO_3)，X-Select10μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物(2.13 mg，收率 32%)。

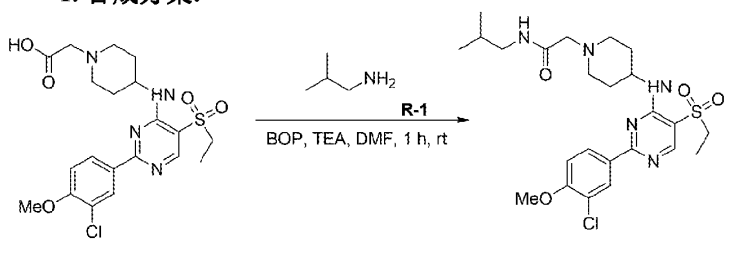
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{22}H_{27}ClN_6O_4S$] $[M+H]^+$:507.2; found:507.0

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 – 8.35 (m, 2H), 8.14 – 8.12 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.50 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).



MX02363

1. 合成方案:

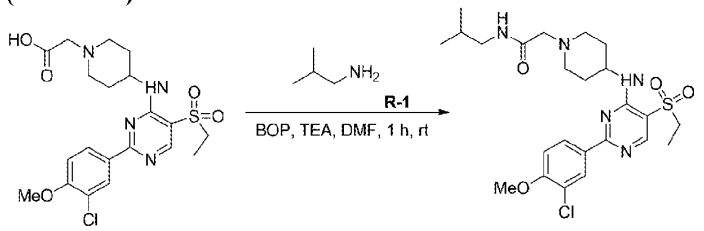


MX02347 MX02363

2. 实验部分：

2.1

2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-N-异丁基乙酰胺(MX02363)

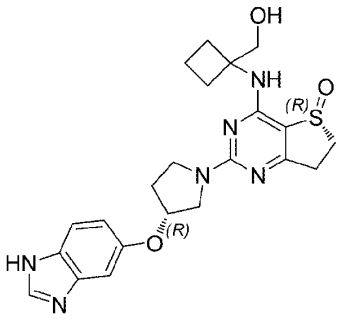


MX02347 MX02363

向 2-(4-((2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)乙酸(5 mg，0.01 mmol)和异丁胺(1 mg，0.012 mmol)的 DMF(1 mL)溶液中加入 BOP(7 mg，0.015 mmol)及 TEA(4 mg，0.04 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 1 小时,然后将反应液过滤，滤液经制备型 HPLC[MeCN/H_2O(10 mmol/L NH_4HCO_3)，X-Select10μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物(2.98 mg，收率 53%)。

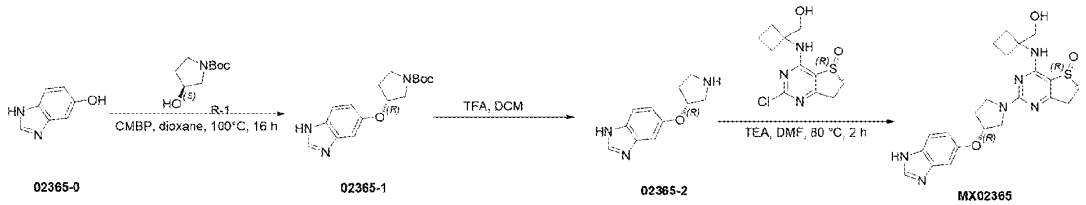
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{24}H_{34}ClN_5O_4S$] $[M+H]^+$:524.2; found:523.8

^1H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ8.80 – 8.73 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 4H), 3.14 – 3.02 (m, 4H), 2.92 – 2.86 (m, 2H), 2.77 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.83 – 1.65 (m, 3H), 1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H),0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).



MX02365

1. 合成方案:

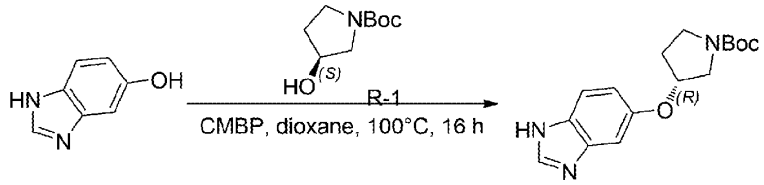


02365-0 02365-1 02365-2 MX02365

2. 实验部分：

2.1

(R)-3-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(02365-1)



02365-0 02365-1

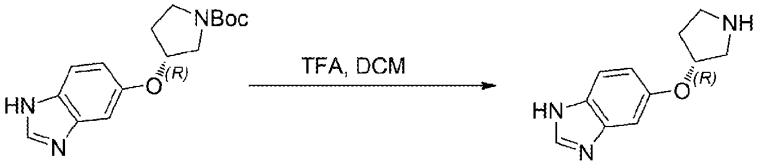
向 1H-苯并[d]咪唑-5-醇（250 mg，1.86 mmol）和 3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯（419 mg，2.24 mmol）在 1,4-二氧六环（20 mL）中的溶液中加入 CMBP（0.9 g，3.73 mmol）。混合物在

100°C 下搅拌 16 小时，冷却至室温并浓缩。粗产物经柱层析纯化（EA/PE=0~50%，硅胶-CS 40g，50 mL/min，硅胶,UV 254），得到棕色油状产物（481mg，收率 85.08%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{21}N_3O_3]$ $[M+H]^+$:304.2; found:304.1

2.2

(R)-5-(吡咯烷-3-氧基)-1H-苯并[d]咪唑(02365-2)



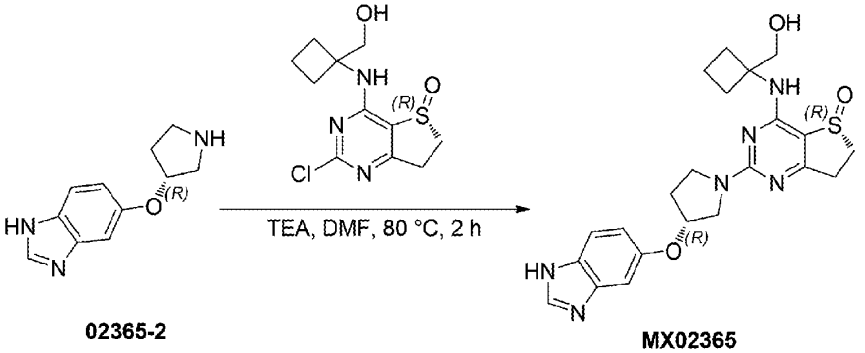
02365-1 **02365-2**

向(R)-3-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯（66 mg，0.22 mmol）在 DCM（5 mL）中的溶液中加入 TFA（1 mL）。混合物在室温下搅拌 16 小时。浓缩混合物，粗产物直接用于下一步反应。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{13}N_3O]$ $[M+H]^+$:204.1; found:204.2

2.3

(R)-2-((R)-3-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)吡咯烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 (MX02365)

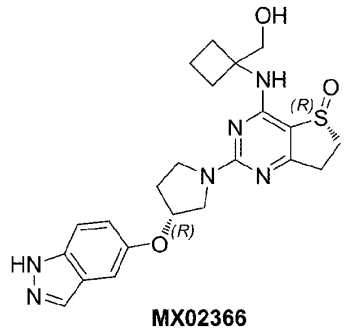


02365-2 **MX02365**

向(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（40 mg，0.14 mmol）和(R)-5-(吡咯烷-3-氧基)-1H-苯并[d]咪唑（42.4 mg，0.21 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 TEA（98.5 mg，0.97 mmol）。混合物在 80 °C 下搅拌 2 小时，冷却至室温并浓缩。粗产物经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（35.65 mg，收率 56.42%）。

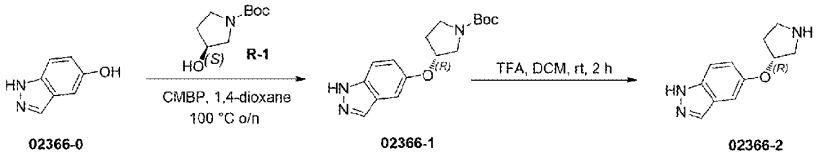
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{26}N_6O_3S]$ $[M+H]^+$:455.2; found:455.0

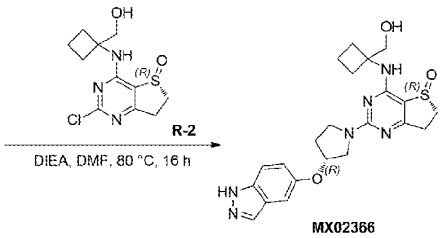
^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8.08 (s, 1H), 7.50 -7.49 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.93 – 6.91 (m, 1H), 5.13 - 5.11 (m, 1H), 4.00 – 3.68 (m, 6H), 3.58 – 3.52 (m, 1H), 3.39 – 3.34 (m, 1H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.35 – 2.13 (m, 6H),1.93 – 1.76 (m, 2H).



MX02366

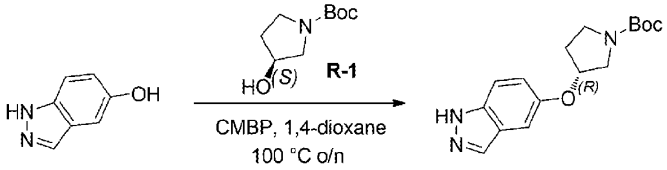
1. 合成方案:





2. 实验部分：

2.1 (R)-3-((1H-吲唑-5-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(02366-1)

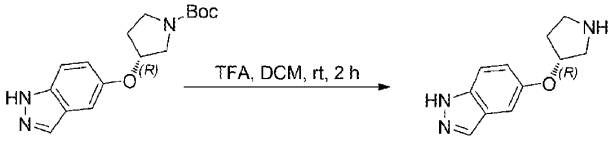


向 1H-吲唑-5-醇（250 mg，1.86 mmol）在 1,4-二氧六环（10 mL）的溶液中加入(S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯（348 mg，1.86 mmol）和 CMBP（899 mg，3.73 mmol）。混合物在 100 ºC 氮气保护下搅拌过夜,冷却后向混合物中加入水（30 mL），并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（550 mg，收率 97%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{21}N_3O_3]$ $[M+H]^+$: 304.2; found: 304.2

2.2

(R)-5-(吡咯烷-3-氧基)-1H-吲唑(02366-2)



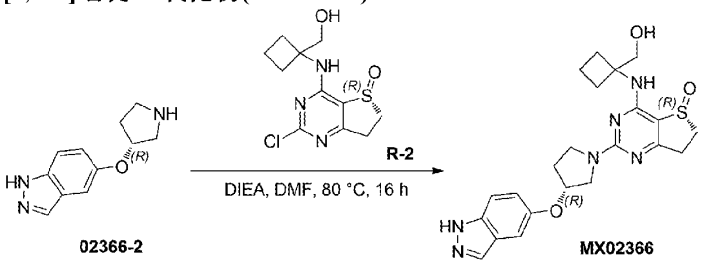
向(R)-3-((1H-吲唑-5-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯（550 mg，1.81 mmol 在 DCM（10 mL）的溶液中加入 TFA（2 mL）。反应混合物在氮气保护下室温搅拌 2 小时，在消耗掉起始原料后，

将混合物减压蒸馏浓缩干，得到黄色油状产物（364 mg，收率 98%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{13}N_3O]$ $[M+H]^+$: 204.1; found: 204.3

2.3

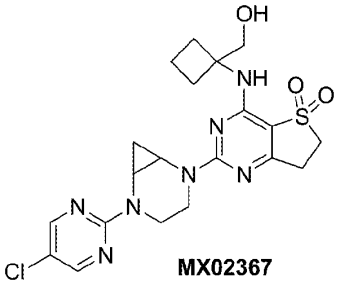
(R)-2-((R)-3-((1H-吲唑-5-基)氧基)吡咯烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02366)



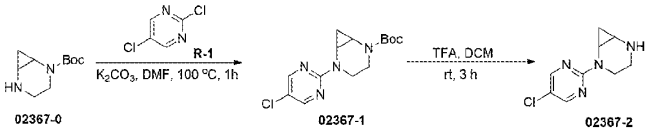
向(R)-5-(吡咯烷-3-氧基)-1H-吲唑（50 mg，0.25 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（70 mg, 0.25 mmol）和 DIEA（97 mg, 0.75 mmol）。混合物在 80 ℃的氮气保护下搅拌 16 小时，在起始原料消耗完毕后，冷却后加入水(10 mL)中，并用 EA（10 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥并浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（25.47 mg，收率 23%）。

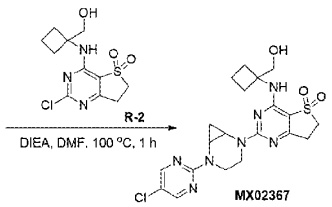
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{26}N_6O_3S]$ $[M+H]^+$: 455.2; found: 454.9

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36– 7.25 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.89 – 4.84 (m, 1H), 3.81 – 3.67 (m, 5H), 3.60 – 3.56 (m, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 1H), 2.98 – 2.81 (m, 2H), 2.44 – 2.06 (m, 6H), 1.81 – 1.63 (m, 2H).



1. 合成方案:

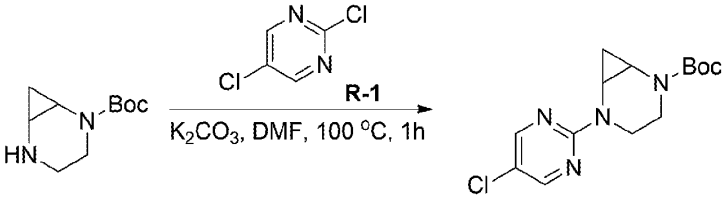




2. 实验部分：

2.1

5-(5-氯嘧啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-甲酸叔丁酯(02367-1)



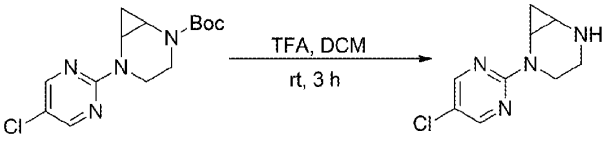
02367-0 **02367-1**

向 2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-羧酸叔丁酯化合物（100 mg，0.51 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 2,5-二氯嘧啶（76 mg，0.51 mmol）和 K_2CO_3（211 mg，1.53 mmol）。混合物在 100°C 氮气保护下搅拌 1 小时,向混合物中加入水（20 mL），并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（140 mg，收率 90%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{19}ClN_4O_2]$ $[M-56+H]^+$: 255.1; found: 255.2

2.2

2-(5-氯嘧啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷(02367-2)



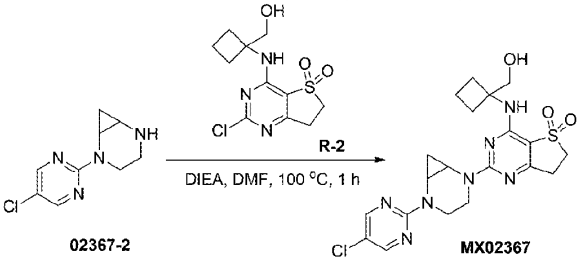
02367-1 **02367-2**

向 5-(5-氯嘧啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-甲酸叔丁酯化合物（140 mg，0.45 mmol 在 DCM（5 mL）的溶液中加入 TFA（0.5 mL）。反应混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在消耗掉起始原料后，将混合物减压蒸馏浓缩干，得到白色固体产物（90 mg，收率 95%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_9H_{11}ClN_4]$ $[M+H]^+$: 211.1; found: 211.3

2.3

2-(5-(5-氯嘧啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5,5-二氧化物(MX02367)

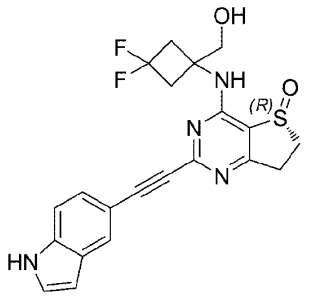


02367-2 **MX02367**

向 2-(5-氯嘧啶-2-基)-2,5-二氮杂双环[4.1.0]庚烷（15 mg，0.07 mmol）在 DMF（2 mL）的溶液中加入 2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5,5-二氧化物（21 mg, 0.07 mmol）和 DIEA（27 mg, 0.21 mmol）。混合物在 100 °C氮气保护下搅拌 1 小时，在起始原料消耗完毕后，冷却后加入水(10 mL)中，并用 EA（10 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥并浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（18.94 mg，收率 56%）。

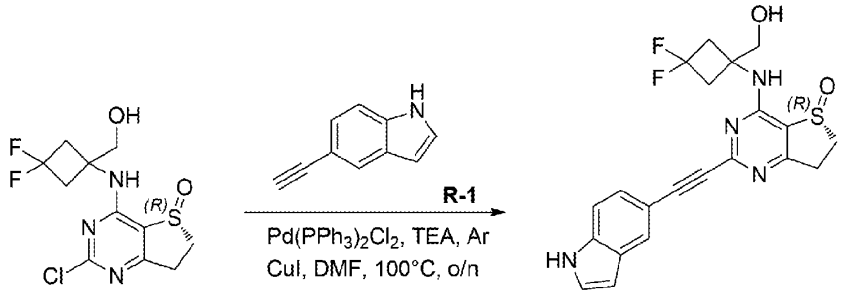
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{24}ClN_7O_3S]$ $[M+H]^+$: 478.1; found: 478.2

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 2H), 6.18– 6.16 (m, 1H), 5.02 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.05 – 3.84 (m, 1H), 3.84 – 3.68 (m, 4H), 3.58 – 3.42 (m, 4H), 3.37 – 3.30 (m, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 2H), 2.67 – 2.56 (m, 2H), 2.11 – 2.08 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.22 – 1.14 (m, 1H), 0.48 – 0.42 (m, 1H).



MX02373

1. 合成方案:

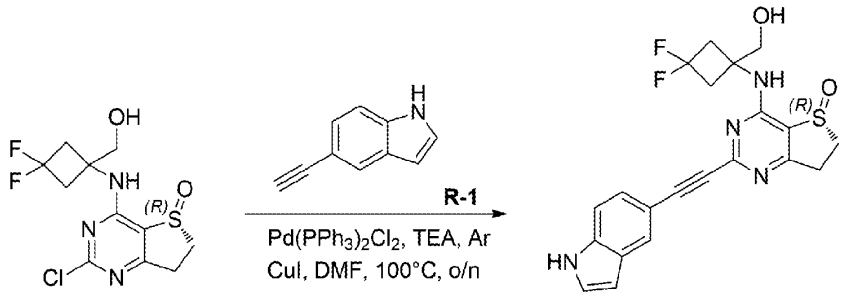


02373-0 **MX02373**

2. 实验部分：

2.1

(R)-2-((1H-吲哚-5-基)乙炔基)-4-((3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02373)

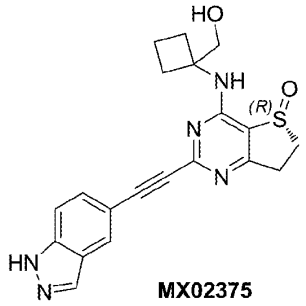


02371-2 **MX02373**

向(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)- 3,3-二氟-环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（20 mg，0.062 mmol）在 DMF（5 mL）的溶液中加入(5-乙炔基-1H-吲哚（10.5 mg，0.074 mmol）、CuI(1.3 mg，0.006 mmol)、TEA (14.3 mg，0.142 mmol)和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4.5 mg，0.006 mmol)。混合物在 100°C氮气保护下搅拌过夜，在起始物质消耗完毕后，用水（10 mL）淬灭反应，并用 EA（10 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（10 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥并浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（8.0 mg，收率 30.3%）。

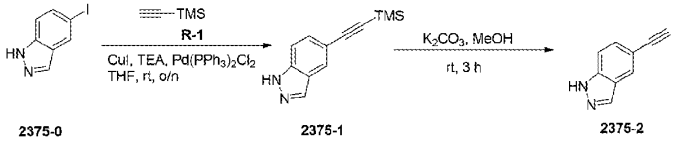
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{18}F_2N_4O_2S]$ $[M+H]^+$: 429.1; found: 428.9

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.45 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 – 7.46 (m, 2H), 7.31 (dd, *J* = 8.4，1.6 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.4，1H), 5.24 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 2H), 3.64 – 3.57 (m, 1H), 3.37 – 3.35 (m, 1H), 3.22 – 3.16 (m, 1H), 3.07 – 2.91 (m, 5H).

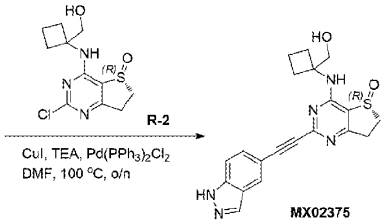


MX02375

1. 合成方案:



2375-0 2375-1 2375-2

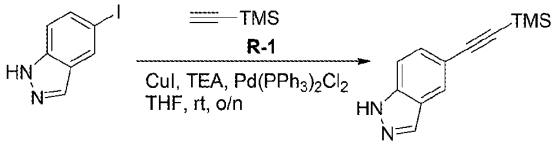


MX02375

2. 实验部分：

2.1

5-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-吲唑(02375-1)



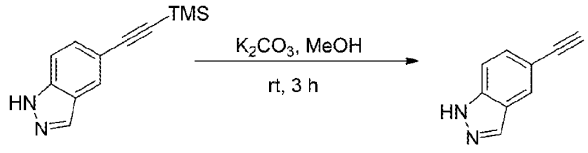
2375-0 2375-1

向 5-碘-1H-吲唑（1 g，4.11 mmol）在 THF（10 mL）的溶液中加入乙炔基三甲基硅烷（444 mg，4.53 mmol）、CuI（78 mg，0.41 mmol）、TEA（5 mL）和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$（84 mg，0.12 mmol）。混合物在氮气保护下室温搅拌过夜，在消耗掉起始物质后，减压蒸馏反应混合物，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/10，Silica-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到棕色固体产物（670 mg，收率 76%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{14}N_2Si]$ $[M+H]^+$: 215.1; found: 215.4

2.2

5-乙炔基-1H-吲唑(02375-2)



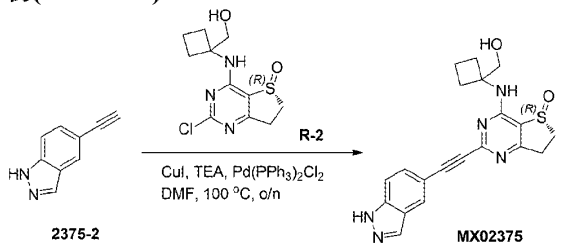
2375-1 2375-2

向 5-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-吲唑（670 mg，3.13 mmol）在 MeOH（10 mL）的溶液中加入 K_2CO_3（648 mg，4.69 mmol）。混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在起始原料消耗完毕后，将反应混合物过滤并浓缩，得到棕色固体产物（440 mg，收率 95%）直接用于下一步反应。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_9H_6N_2]$ $[M+H]^+$: 143.1; found: 143.4

2.3

(R)-2-((1H-吲唑-5-基)乙炔基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02375)

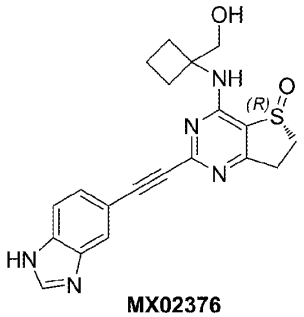


2375-2 MX02375

向 5-乙炔基-1H-吲唑（50 mg，0.36 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入(R)-2-氯-4-[(1-(羟甲基)环丁基)氨基]-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（102 mg，0. 36 mmol)、CuI(6 mg，0.035 mmol)、TEA (71 mg，0.71 mmol)和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (17 mg，0.025 mmol)。混合物在 100℃氮气保护下搅拌过夜，在起始物质消耗完毕后，用水（20 mL）淬灭反应，并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥并浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（2.12 mg，收率 2%）。

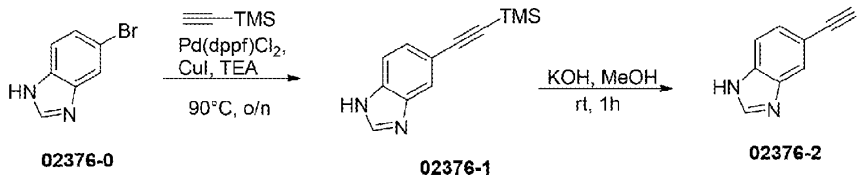
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{19}N_5O_2S]$ $[M+H]^+$: 394.1; found: 394.2

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ13.38 (s, 1H), 8.18 – 8.15 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 2H), 3.62 – 3.54 (m, 1H), 3.39 – 3.37 (m, 1H), 3.19 – 3.13 (m, 1H), 3.05 – 3.00 (m, 1H), 2.38 – 2.24 (m, 4H), 1.85 – 1.74 (m, 2H).

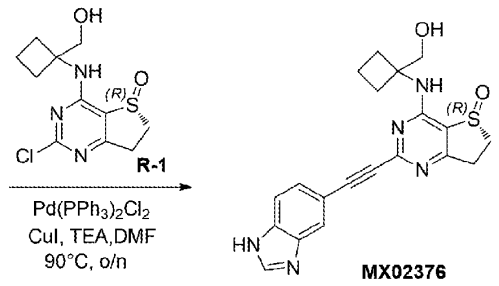


MX02376

1. 合成方案:



02376-0 02376-1 02376-2

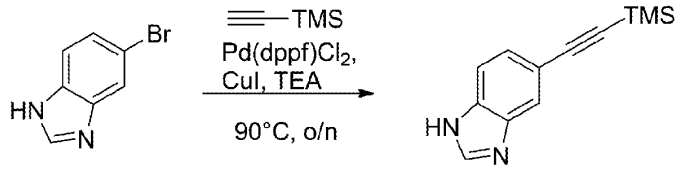


MX02376

2. 实验部分：

2.1

5-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-苯并[d]咪唑(02376-1)



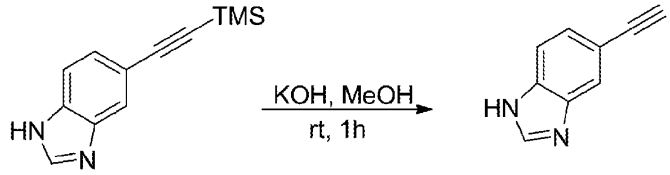
02376-0 02376-1

向 5-溴-1H-苯并[d]咪唑（1 g，5.08 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（186 mg，0.254 mmol）和 CuI（97 mg，0.51 mmol）在 DMF（5 mL）中的溶液中加入 TEA（5 mL）和乙炔基三甲基硅烷（1 g，10.16 mmol）。混合物在 90 °C 的氮气保护下搅拌过夜。减压蒸馏除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0/1~1/10，硅胶-CS 20 g，40 mL/min，UV 254），得到黄色固体产物（550 mg，收率 50.6%）。

ESI-MS m/z calcd for [C12H14N2Si] [M+H]+: 215.1; found: 215.2

2.2

5-乙炔基-1H-苯并[d]咪唑(02376-2)



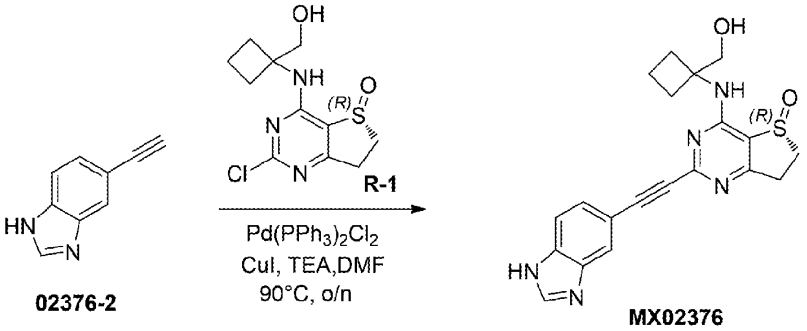
02376-1 02376-2

向 5-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-苯并[d]咪唑（550 mg，2.57 mmol）在 MeOH（10 mL）中的溶液中加入 KOH（289 mg，5.14 mmol）。混合物在室温下搅拌 1 小时。用 1N HCl 水溶液将混合物的 pH 值调至 6，然后减压除去溶剂。粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0/1~1/10，硅胶-CS 20 g，40 mL/min，UV 254），得到黄色固体产物（148 mg，收率 40.6%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_9H_6N_2]$ $[M+H]^+$: 143.1; found: 143.3.

2.3

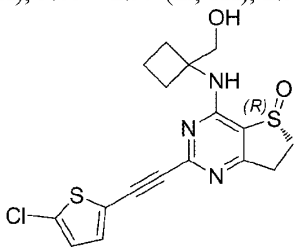
(R)-2-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙炔基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 (MX02376)



向 5-乙炔基-1H-苯并[d]咪唑（73 mg，0.514 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(148 mg, 0.514 mmol)在 DMF（4 mL）的溶液中加入 TEA（156 mg，1.542 mmol）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（35 mg，0.05 mmol）和 CuI（10 mg，0.05 mmol）。混合物在 90 °C 的氮气保护下搅拌过夜。减压蒸馏除去溶剂，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（15 mg，收率 7.43%）。

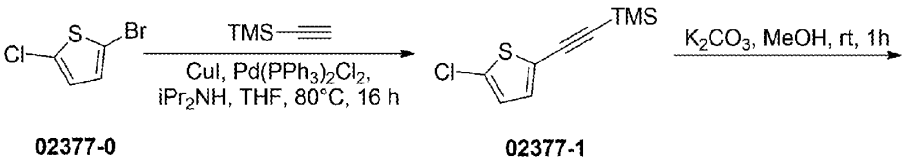
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{19}N_5O_2S]$ $[M+H]^+$: 394.1; found: 394.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 – 7.65 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.80 – 3.72 (m, 2H), 3.62 – 3.54 (m, 1H), 3.39 – 3.34 (m, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 4H), 1.84 – 1.76 (m, 2H).

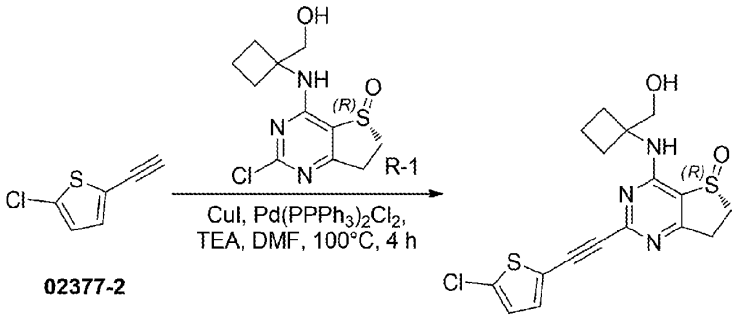


MX02377

1. 合成方案:



02377-0 02377-1

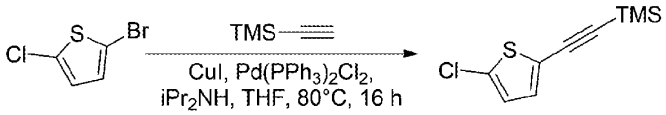


02377-2 MX02377

2. 实验部分：

2.1

((5-氯噻吩-2-基)乙炔基)三甲基硅烷(02377-1)

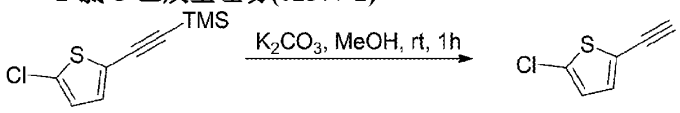


02377-0 **02377-1**

向 2-溴-5-氯噻吩（2 g,10.13 mmol）在 THF（50 mL）中的溶液中加入乙炔基三甲基硅烷（2.98 g，30.38 mmol）、CuI（96 mg，0.51 mmol）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（355 mg，0.51 mmol）和二异丙基胺（2.05 g，20.26 mmol）。混合物在 80ºC 氮气保护下搅拌 16 小时，冷却至室温并浓缩。粗产物经柱层析纯化（EA/PE=0~2%，硅胶-CS 40g，50 mL/min，硅胶,UV 254），得到黄色油状产物（1.2 g，收率 55.16%）。

2.2

2-氯-5-乙炔基噻吩(02377-2)



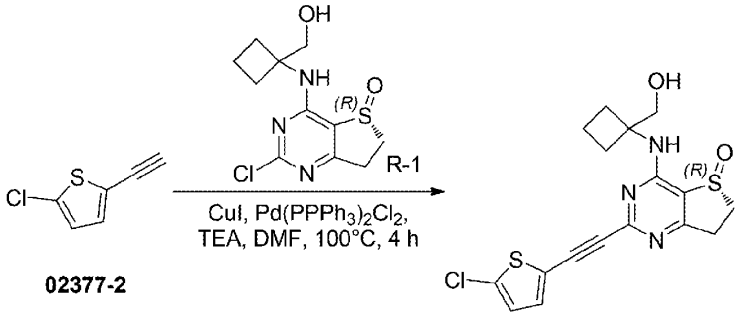
02377-1 **02377-2**

向((5-氯噻吩-2-基)乙炔基)三甲基硅烷（1.2 g，5.59 mmol）在 MeOH（50 mL）的溶液中加入 K_2CO_3（1.54 g，11.17 mmol）。混合物在室温下搅拌 1 小时。浓缩反应混合物。粗产物经柱层析（EA/PE=0~25%，硅胶-CS 20g，25 mL/min，硅胶,UV 254）纯化，得到棕色固体产物（0.7 g，收率 87.86%）。

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ7.05 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.6 Hz,1H), 3.33(s, 1H).

2.3

(R)-2-((5-氯噻吩-2-基)乙炔基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 (MX02377)

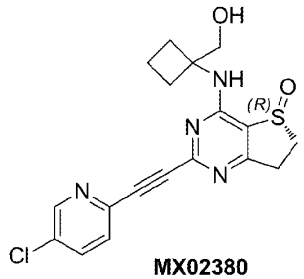


02377-2 **MX02377**

将(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(66 mg, 0.23 mmol)和 2-氯-5-乙炔基噻吩(98 mg, 0.69 mmol)在 DMF（5 mL）中加入 CuI（4.4 mg，0.023 mmol）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（16 mg，0.023 mmol）和 TEA（69.6 mg，0.69 mmol）。混合物在 100 ºC 下搅拌 4 小时，冷却至室温并浓缩。粗产物经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L HCOOH），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到黄色固体产物（1.33 mg，收率 1.47%）。

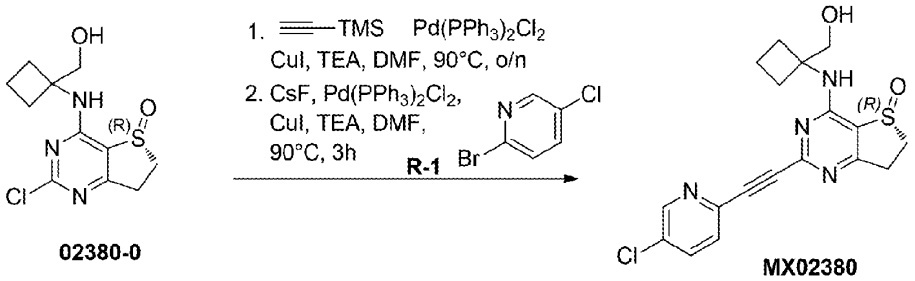
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{17}H_{16}ClFN_3O_2S_2]$ $[M+H]^+$:394.0; found:394.0

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7.35 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.95 – 3.94 (m, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 3.51 – 3.40 (m, 1H), 3.28 – 3.12 (m, 2H), 2.37 – 2.33 (m, 4H), 1.94 – 1.88 (m, 2H).



MX02380

1. 合成方案:

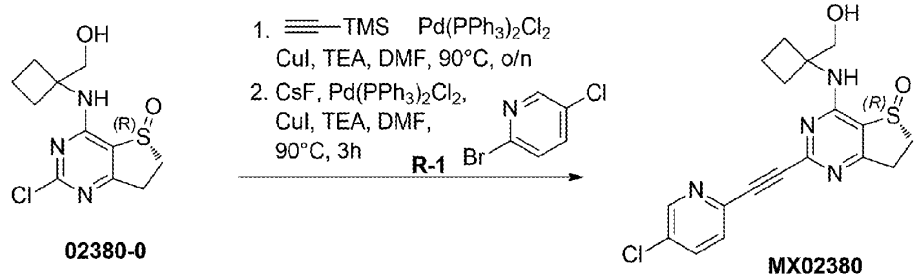


02380-0 MX02380

2. 实验部分：

2.1

(R)-2-((5-氯吡啶-2-基)乙炔基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 (MX02380)

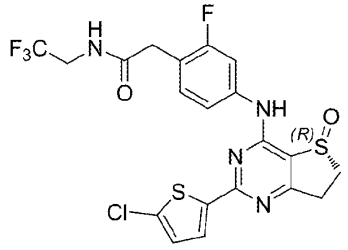


02380-0 MX02380

向(R)-2-氯-4-[(1-(羟甲基)环丁基)氨基]-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(50 mg, 0.174 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(12.3 mg, 0.018 mmol)在 DMF（5 mL）的溶液中加入 TEA（53 mg，0.522 mmol）、乙炔基三甲基硅烷（34 mg，0.348 mmol）和 CuI（3.4 mg，0.018 mmol）。混合物在 90°C 的氮气保护下搅拌过夜。然后向混合物中加入 CsF（53 mg，0.348 mmol）、2-溴-5-氯吡啶（33.6 mg，0.174 mmol）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（12.3 mg，0.018 mmol）、CuI（3.4 mg，0.018 mmol）和 TEA（53 mg，0.522 mmol），混合物在 90 °C氮气保护下继续搅拌 3 小时。减压蒸馏除去溶剂，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（1.5 mg，收率 2.2%）。

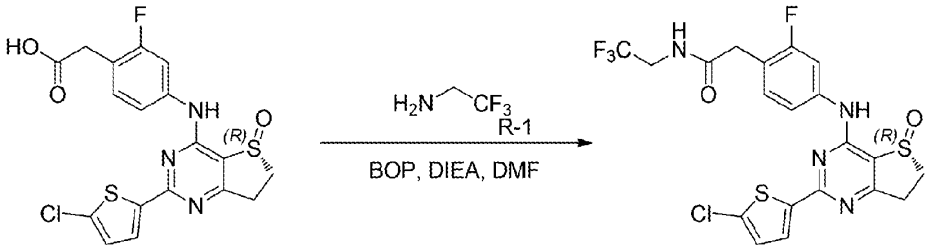
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{18}H_{17}ClN_4O_2S]$ $[M+H]^+$: 389.1; found: 389.0

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.75 – 3.72 (m, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 3.38 – 3.35 (m, 1H), 3.20 – 3.14 (m, 1H), 3.06 – 3.01 (m, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 4H), 1.82 – 1.74 (m, 2H)



MX02387

1. 合成方案:

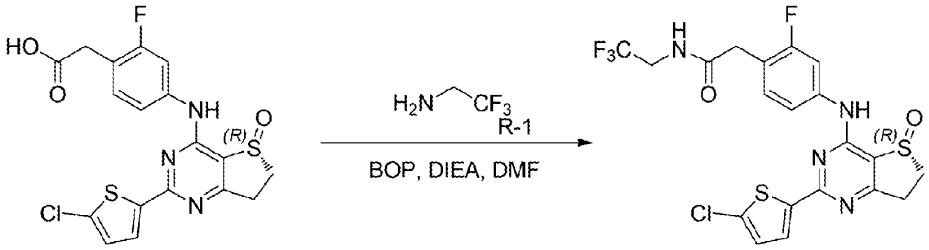


MX02159 MX02387

2. 实验部分：

2.1

(R)-2-(4-((2-(5-氯噻吩-2-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺(MX02387)

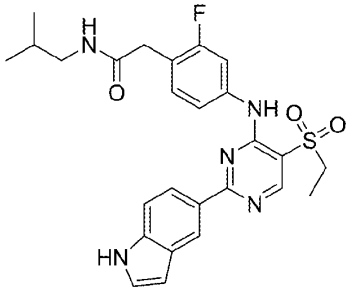


MX02159 MX02387

将(R)-2-(4-((2-(5-氯噻吩-2-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(20 mg, 0.046 mmol)和 2,2,2-三氟乙胺(13.6 mg, 0.14 mmol)在 DMF（3 mL）的溶液中加入 BOP（40.4 mg，0.091 mmol）和 DIEA（23.6 mg，0.18 mmol）。混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物过滤，滤液经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（2.81 mg，收率 11.86%）。

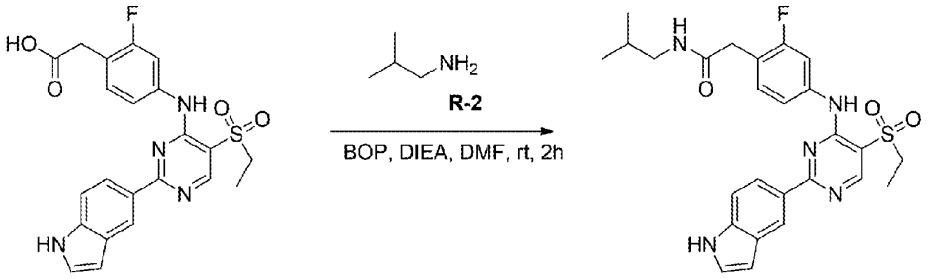
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{20}H_{15}ClF_4N_4O_2S_2$] $[M+H]^+$:519.0; found:518.8

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ10.25 – 10.22 (m, 1H), 8.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 2H), 3.77 – 3.69 (m,1H), 3.59 (s, 2H), 3.47 – 3.40 (m, 1H), 3.30 – 3.27 (m,1H), 3.16 – 3.11 (m, 1H).



MX02419

1. 合成方案:

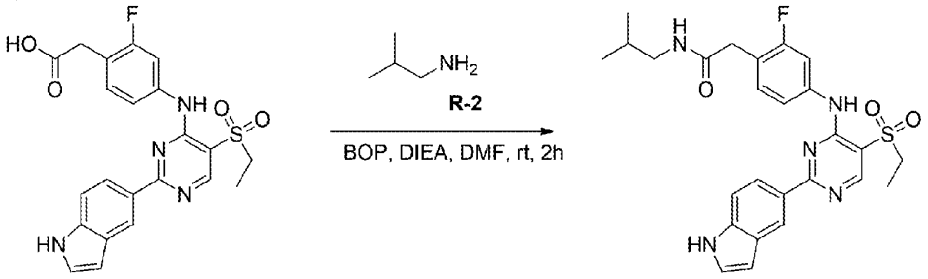


02419-0 MX02419

2. 实验部分：

2.1

2-(4-((5-(乙基磺酰基)-2-(1H-吲哚-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-异丁基乙酰胺(02159-1)

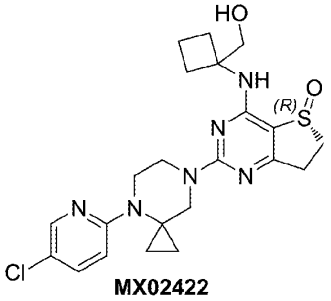


02419-0 MX02419

向 2-(4-((5-(乙基磺酰基)-2-(1H-吲哚-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸（5 mg，0. 01 mmol）的 DMF（3 mL）溶液中加入 BOP（7.07 mg，0.01 mmol）和 DIEA（4.26 mg，0.03 mmol）以及异丁胺（1.16 mg，0.01 mmol）。将混合物在室温氮气保护下搅拌 2 小时，消耗完起始原料后，反应混合物在真空中浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（2.18 mg，收率 38.9%）。

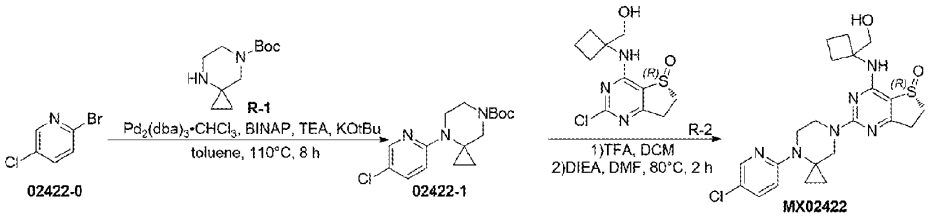
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{26}H_{28}FN_5O_3S$] $[M+H]^+$: 510.2; found: 509.6

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.08 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 6.58 – 6.55 (m, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 4H), 2.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).



MX02422

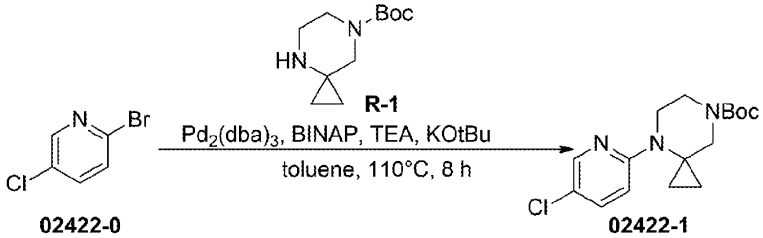
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

4-(5-氯吡啶-2-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯(02422-1)

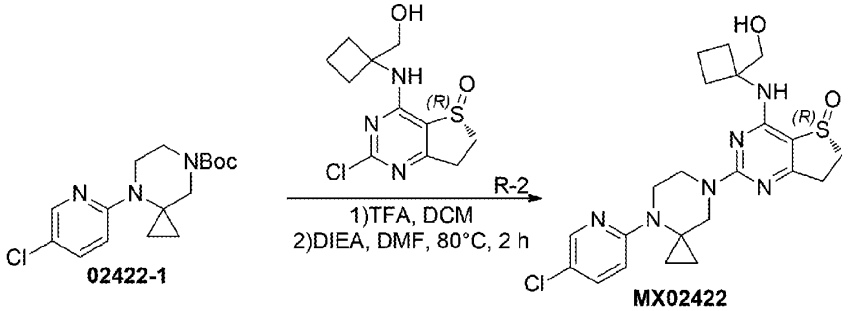


向 4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯（150 mg，0.71 mmol）和 2-溴-5-氯吡啶（149.6 mg，0.78 mmol)在甲苯（20 mL）的溶液中加入 $Pd_2(dba)_3$（72.3 mg，0.071 mg）、BINAP（66 mg，0.11 mmol）、t-BuOK（238 mg，2.12 mmol）和 TEA（215 mg，2.12 mmol）。混合物在 110°C 氮气保护下搅拌 8 小时。冷却至室温后，用水淬灭反应混合物，并用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥并浓缩。得到的粗产物经柱层析（EA/PE=0~10%，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254）纯化，得到黄色糖浆状的产物（60 mg，收率 26.22%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{22}ClN_3O_2]$ $[M-56+H]^+$: 324.1; found: 324.2

2.2

(R)-2-(4-(5-氯吡啶-2-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02422)

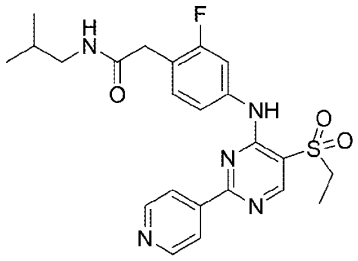


向 4-(5-氯吡啶-2-基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-甲酸叔丁酯（60 mg，0.19 mmol）在 DCM（4 mL）的溶液中加入 TFA（1 mL）。混合物在室温下搅拌 16 小时。浓缩混合物，将粗产物溶于

DMF（3 mL）。将(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(40 mg, 0.14 mmol) 和 DIEA（89.8 mg，0.70 mmol）加入粗产物溶于 DMF（3 mL）的溶液中。混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。浓缩混合物，粗产物经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3), X-Select10 μm 19*250mm, 20 mL/min, UV 254]纯化，得到白色固体产物（26.16 mg，收率 39.62 %）。

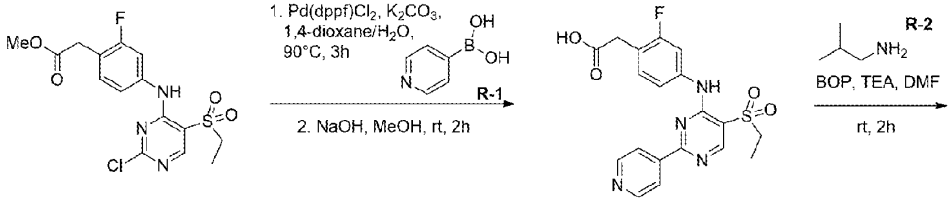
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{22}H_{27}ClN_6O_2S$] $[M+H]^+$: 475.2; found: 475.0

^1H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.01 – 3.81 (m, 8H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.39 – 3.34 (m, 1H), 3.08 – 3.01 (m, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 4H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.01 – 0.92 (m, 4H).

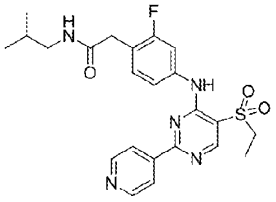


MX02423

1. 合成方案:



MX02423-0　　MX02423-1

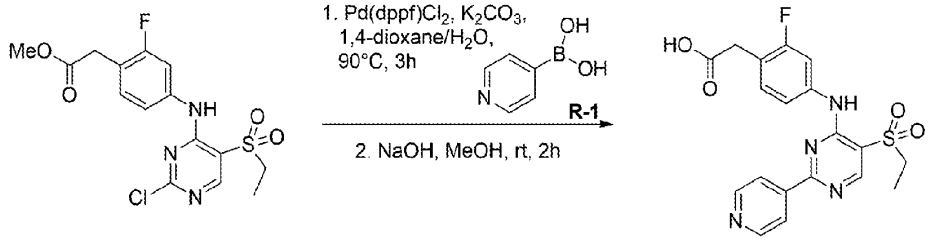


MX02423

2. 实验部分：

2.1

2-(4-(((5-(乙基磺酰基)-2-(吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸 (MX02423-1)



MX02423-0　　MX02423-1

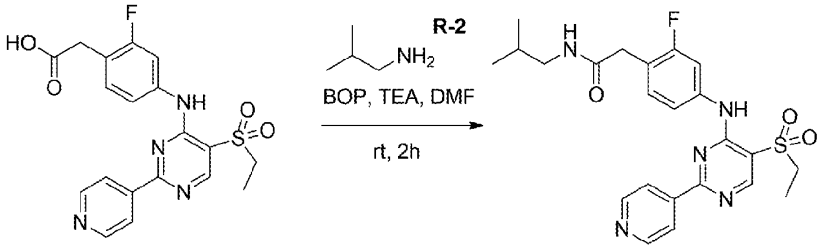
向 2-(4-((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸甲酯(40 mg, 0.104 mmol)和 4-吡啶硼酸(15.3 mg, 0.124 mmol)在 1,4-二氧六环/水(2 mL，v/v=4/1)中加入 K_2CO_3 (43.1 mg, 0.312 mmol)和 $Pd(dppf)Cl_2$ (7.3 mg, 0.01 mmol)。混合物在 90 °C 的氮气保护下搅拌 3 小时。然后向混

合物中加入 NaOH（41.6 mg，1.04 mmol）和 MeOH（1 mL），并在室温下继续搅拌 2 小时。用 1N aq.HCl 将混合物的 pH 值调至 6，然后减压蒸馏除去溶剂，粗产品经反相柱（MeCN/H_2O =0/1 ~ 1/1，C-18 柱，40 mL/min，UV 254）纯化，得到淡黄色固体产物（15 mg，收率 34.7%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{19}H_{17}FN_4O_4S$] $[M+H]^+$: 417.1; found: 417.

2.2

2-(4-((5-(乙基磺酰基)-2-(吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-异丁基乙酰胺 (MX02423)

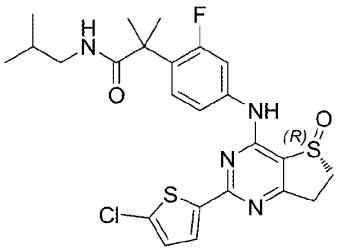


MX02423-1 MX02423

向 2-(4-(((5-(乙基磺酰基)-2-(吡啶-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)乙酸(15 mg, 0.036 mmol)在 DMF(2 mL)的溶液中加入异丁胺(6 mg, 0.072 mmol)，BOP(24 mg, 0.054 mmol))及 TEA(12 mg, 0.108 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 2 小时,然后将反应液浓缩除去溶剂。粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O(10 mmol/L NH_4HCO_3)，X-Select10μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物(9 mg,收率 53%)。

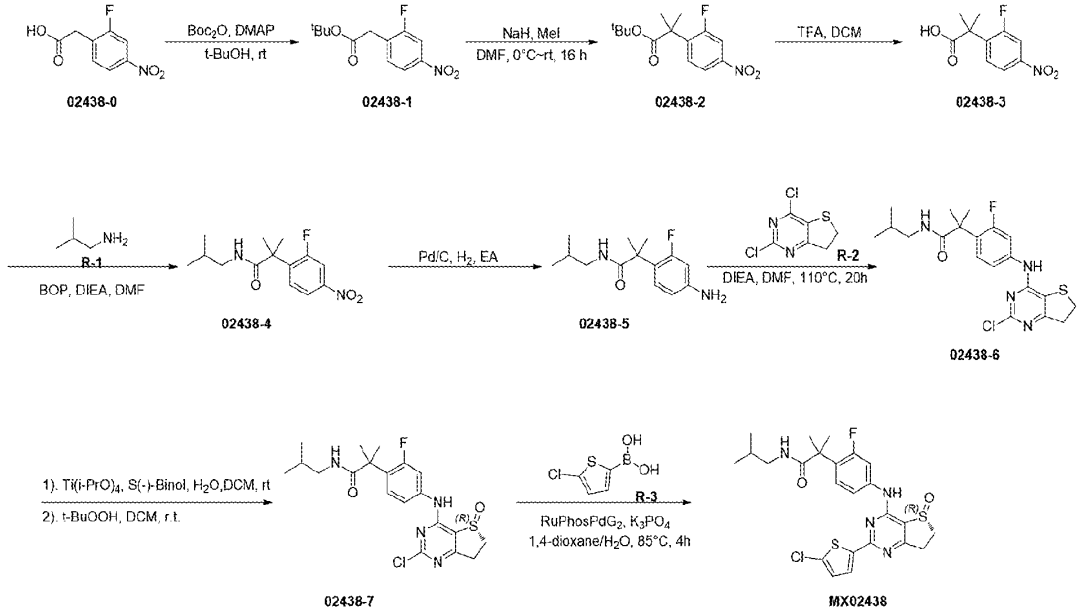
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{23}H_{26}FN_5O_3S$] $[M+H]^+$: 472.2; found: 472.0

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.09 – 8.05 (m, 1H), 7.63 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 3.60 – 3.54 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H) , 0.83 (s, 3H).



MX02438

1. 合成方案:

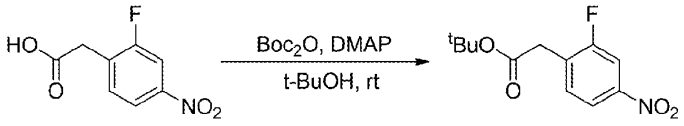


02438-0 02438-1 02438-2 02438-3 02438-4 02438-5 02438-6 02438-7 MX02438

2. 实验部分：

2.1

2-(2-氟-4-硝基苯基)乙酸叔丁酯(02438-1)

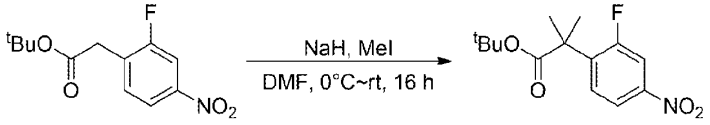


02438-0 **02438-1**

室温下，向 2-(2-氟-4-硝基苯基)乙酸(7.0 g, 35.15 mmol)在叔丁醇(150 mL)中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(8.44 g, 38.67 mmol)和 DMAP (0.43 g, 3.52 mmol)。将混合物在室温下搅拌 24 小时，后加入饱和的 $NaHCO_3$ 溶液(150 mL)，搅拌 30 分钟，然后用 EA(150 mL)萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化(EA/PE = 0~10%，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254)，得到无色油状产物(6.0 g，收率 66.87%)。

2.2

2-(2-氟-4-硝基苯基)-2-甲基丙酸叔丁酯(02438-2)

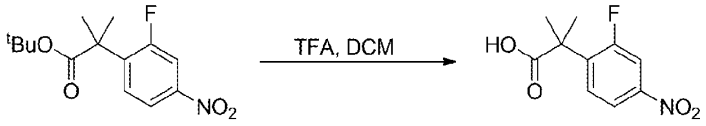


02438-1 **02438-2**

在 0°C 下，向 2-(2-氟-4-硝基苯基)乙酸叔丁酯(60 g，23.51 mmol)在 DMF(50 mL)中的溶液中加入 NaH(60%，2.82 g，70.52 mmol)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟，然后冷却至 0°C。加入碘甲烷(13.35 g，94.03 mmol)，并将混合物在室温下搅拌 16 小时。向混合物中加入水(150 mL)，然后用 EA(150 mL)萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化(EA/PE = 0~8%，硅胶-CS 80 g，50 mL/min，硅胶，UV 254)，得到无色油状产物(5.4 g，收率 81.09%)。

2.3

2-(2-氟-4-硝基苯基)-2-甲基丙酸(02438-3)

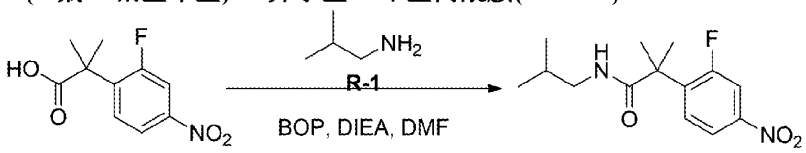


02438-2 02438-3

向 2-(2-氟-4-硝基苯基)-2-甲基丙酸叔丁酯(1.4 g，4.94 mmol)在 DCM(25 mL)中的溶液中加入 TFA(5 mL)。将该混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物在真空中浓缩，得到白色固体产物(1.1 g，收率 97.98%)。

2.4

2-(2-氟-4-硝基苯基)-N-异丁基-2-甲基丙酰胺(02438-4)



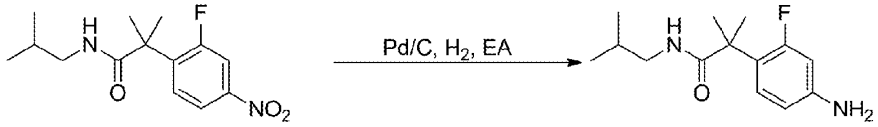
02438-3 02438-4

向 2-(2-氟-4-硝基苯基)-2-甲基丙酸(1.1 g，4.84 mmol)在 DMF(20 mL)中的溶液中加入 2-甲基丙-1-胺(1.06 g，14.53 mmol)、BOP(4.28 g，9.68 mmol)和 DIEA(1.88g，14.5mmol)。混合物在室温下搅拌 16 小时后倒入水中(50 mL)。用 EA(50 mL)萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化(EA/PE = 0~50%，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254)纯化，得到无色油状产物(1.2 g，收率 87.79%)。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{19}FN_2O_3]$ $[M+H]^+$:283.1; found:283.2

2.5

2-(4-氨基-2-氟苯基)-N-异丁基-2-甲基丙酰胺(02438-5)



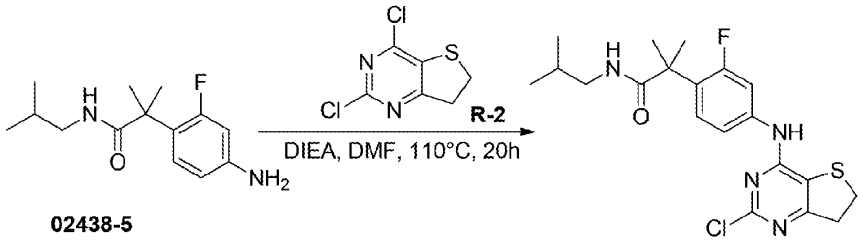
02438-4 02438-5

向 2-(2-氟-4-硝基苯基)-N-异丁基-2-甲基丙酰胺(1.2 g，4.25 mmol)在 EA(40 mL)中的溶液中加入 Pd/C(0.2 g)。混合物在氢气环境下室温搅拌 16 小时。反应液用硅藻土过滤，减压蒸馏滤液，得到的粗产品经柱层析纯化(EA/PE = 0~70%，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254)，得到无色油状产物(1.05 g，收率 97.90%)。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{14}H_{21}FN_2O]$ $[M+H]^+$:253.2; found:253.3

2.6

2-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-*N*-异丁基-2-甲基丙酰胺(02438-6)



02438-5

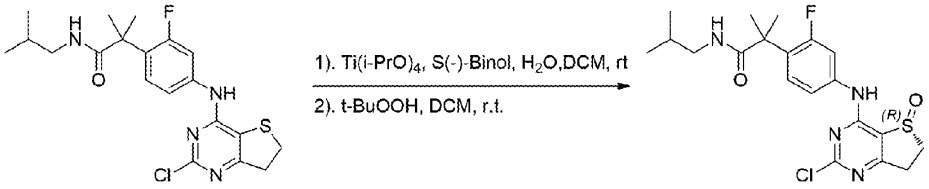
02438-6

向 2-(4-氨基-2-氟苯基)-*N*-异丁基-2-甲基丙酰胺(250 mg，0.99 mmol)和 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶(616 mg，2.97 mmol)在 DMF(10 mL)中的溶液中加入 DIEA(512 mg，3.96 mmol)。混合物在 110°C 下搅拌 20 小时。反应完成后, 将混合物减压蒸馏除去溶剂。粗产品经柱层析纯化(EA/PE = 0~75%，硅胶-CS 20g，25 mL/min，硅胶，UV 254)，得到黄色固体产物(192 mg，收率 45.82%)。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{20}H_{24}ClFN_4OS$] [M+H]$^+$:423.1; found:423.1

2.7

(R) -2-(4-((2-氯-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-异丁基-2-甲基丙酰胺(02438-7)



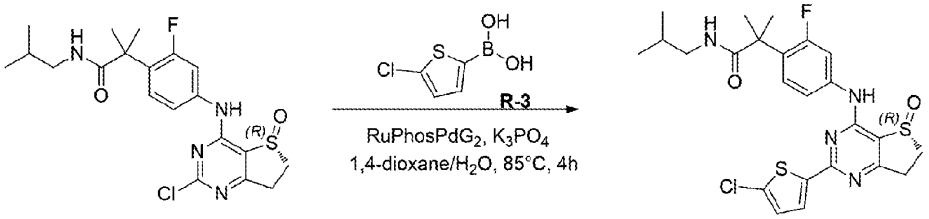
02438-6 02438-7

向 2-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-异丁基-2-甲基丙酰胺(192 mg，0.454 mmol)和 S-1,1'-联-2-萘酚(26 mg，0.09 mmol)在 DCM(10 mL)中的溶液中加入钛酸四异丙酯(26 mg，0.09 mmol)和水(16 mg，0.91 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 16 小时。后一次性加入 70%的叔丁基过氧化氢水溶液(175 mg，1.36 mmol)，然后混合物在室温下搅拌 2 小时。加入水(10 mL)，用 DCM(30 mL)萃取三次。合并有机层用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化(MeOH/DCM = 0~5%，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254)，得到黄色固体产物(103 mg，收率 51.69%)。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{20}H_{24}ClFN_4O_2S$] [M+H]$^+$:439.1; found:439.0

2.8

(R)-1-(4-((2-(5-氯噻吩-2-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-异丁基环丙烷甲酰胺(MX02438)

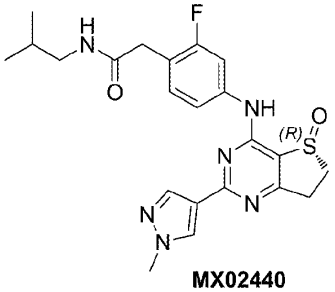


02438-7 MX02438

向(R)-2-(4-((2-氯-5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-异丁基-2-甲基丙酰胺(40 mg，0.09 mmol)在 1，4-二氧六环/水(5 mL，v/v=4:1)中的溶液中加入(5-氯噻吩-2-基)硼酸(29 mg，0.18 mmol)、磷酸钾(58 mg，0.27 mmol)和 RuPhosPdG2(14 mg，0.02 mmol)。将混合物在 85°C 的氮气保护下搅拌 4 小时。反应完成后, 将混合物减压蒸馏除去溶剂。粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O(10 mmol/L NH_4HCO_3)，X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到浅黄色固体产物(11.47 mg，yeild 24.16%)。

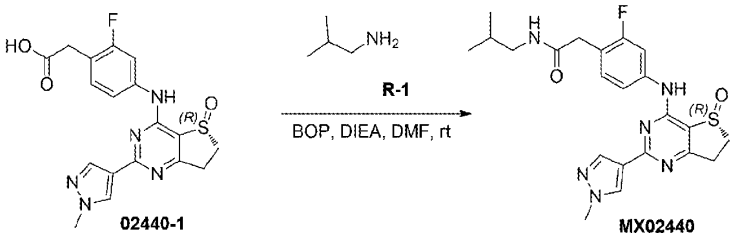
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{24}H_{26}ClFN_4O_2S_2$] [M+H]$^+$:521.1; found: 520.8

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 3.48 – 3.40 (m, 1H), 3.34 – 3.23 (m, 1H), 3.16 – 3.11 (m, 1H), 2.88 – 2.82 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 0.79 (d, *J* = 6.8 H, 6H).



MX02440

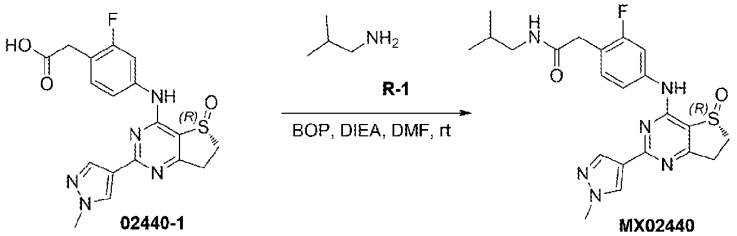
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

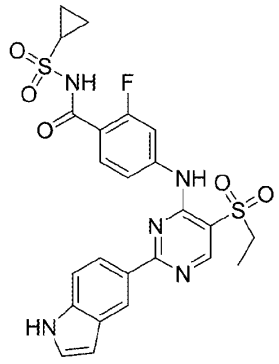
(R)-2-(2-氟-4-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-异丁基乙酰胺 (MX02440)



向(R)-2-(2-氟-4-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)乙酸（20 mg，0.05mmol）的 DMF（2 mL）溶液中加入异丁胺（4 mg，0.06 mmol）,DIEA（19 mg，0.15 mmol）和 BOP （33 mg，0.075 mmol）。将混合物在室温下搅拌 1 小时，消耗完起始原料后，反应混合物在真空中浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（7.12 mg，收率 31%）。

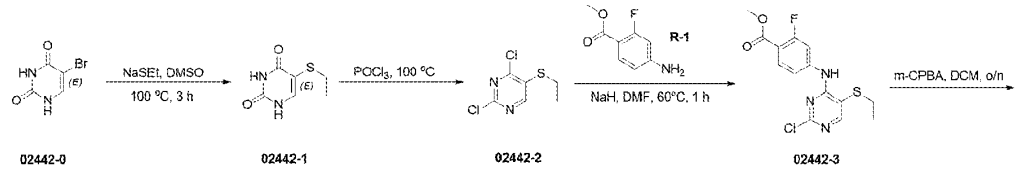
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{25}FN_6O_2S]$ $[M+H]^+$: 457.2; found: 456.6

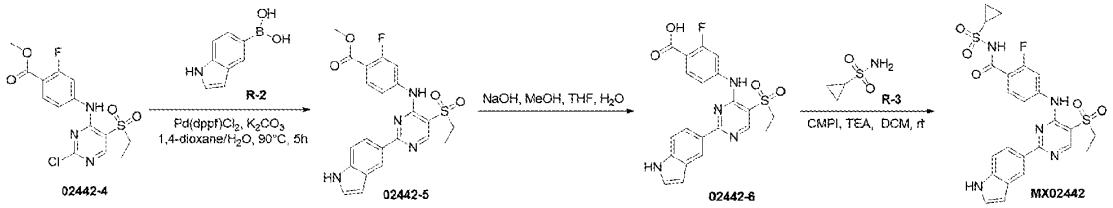
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 – 3.65 (m, 1H) , 3.48 (s, 2H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 3.13 – 3.07 (m, 1H)，2.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.75 – 1.65 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).



MX02442

1. 合成方案:

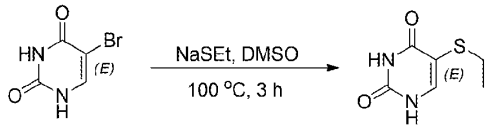




2. 实验部分：

2.1

5-(乙硫基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(02442-1)



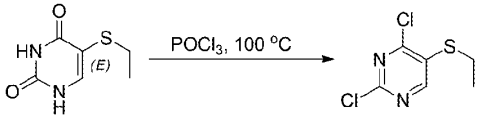
02442-0 02442-1

向 5-溴嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮（1.5 g，7.85 mmol）在 DMSO（10 mL）的溶液中加入 NaSEt（659 mg，7.85 mmol）。混合物在 100 ℃的氮气保护下搅拌 3 小时,起始原料消耗完毕后，向反应液中加入水（20 mL），并用 EA（50 mL）萃取五次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到白色固体产物（730 mg，收率 56%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_6H_8N_2O_2S]$ $[M+H]^+$: 173.0; found: 173.2

2.2

2,4-二氯-5-乙硫基嘧啶(02442-2)



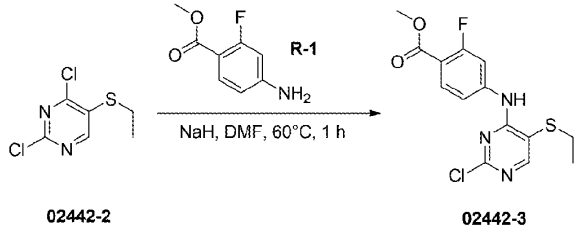
02442-1 02442-2

5-(乙硫基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮（700 mg，4.07 mmol）在 $POCl_3$（5 mL）中的溶液在 100℃的氮气保护下搅拌过夜。在起始原料消耗完毕后，在混合物中加入水（20 mL），并用 EA（40 mL）萃取三次，合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/10，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（152 mg，收率 18%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_6H_6Cl_2N_2S]$ $[M+H]^+$: 209.0; found: 209.0

2.3

4-((2-氯-5-(乙硫基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯甲酸甲酯(02442-3)



02442-2 02442-3

向 2,4-二氯-5-(乙硫基)嘧啶（300 mg，1.46 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 4-氨基-2-氟苯甲酸甲酯（247 mg，1.46 mmol）和 NaH（117 mg，2.92 mmol），混合物在 60 °C 的氮气保护下搅拌 1 小时。起始物质消耗完毕后（通过 LCMS 监测），用水（20 mL）淬灭反应混合物，然后用 EA（10 mL）萃取三次。合并的有机层用盐水（10 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后浓缩。得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 40 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（317 mg，收率 65%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{13}ClFN_3O_2S]$ $[M+H]^+$: 342.0; found: 342.0

2.4

4-((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯甲酸甲酯(02442-4)



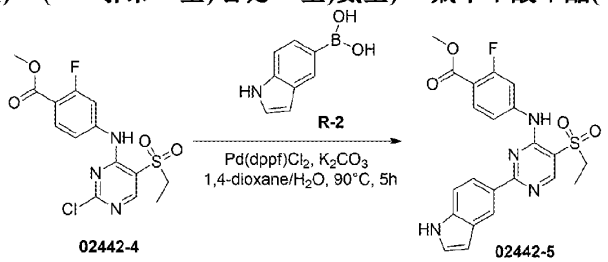
02442-3 02442-4

向 4-((2-氯-5-(乙硫基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯甲酸甲酯（300 mg，0.88 mmol）在 DCM（5 mL）的溶液中加入 *m*-CPBA（85%，534 mg，2.64 mmol）。所得反应混合物在氮气保护下于室温搅拌过夜。在起始原料消耗完毕后（通过 LCMS 监测），用 10 mL 的饱和 $NaHCO_3$ 溶液淬灭混合物，并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥并浓缩。得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/4，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（280 mg，收率 85%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{13}ClFN_3O_4S]$ $[M+H]^+$: 374.0; found: 374.2

2.5

4-((5-(乙基磺酰基)-2-(1H-吲哚-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯甲酸甲酯(02442-5)



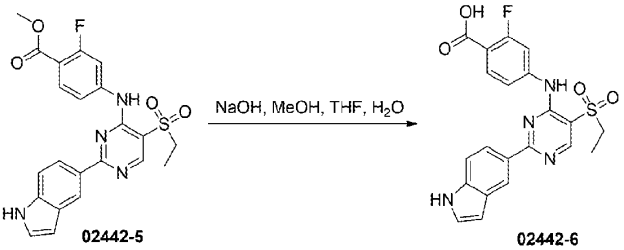
02442-4 02442-5

向 4-((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯甲酸甲酯（250 mg，0.67 mmol）在 1，4-二氧六环/水（2.5 mL，v/v=5/1）的溶液中加入(1H-吲哚-5-基)硼酸（129 mg，0. 80 mmol）、K_2CO_3（185 mg，1.34 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（48 mg，0.067 mmol），混合物在 90 °C 氮气保护下搅拌 5 小时。加入水（10 mL），并用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（215 mg，收率 71%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{19}FN_4O_4S]$ $[M+H]^+$: 455.1; found: 455.2

2.6

4-((5-(乙基磺酰基)-2-(1H-吲哚-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯甲酸(02442-6)



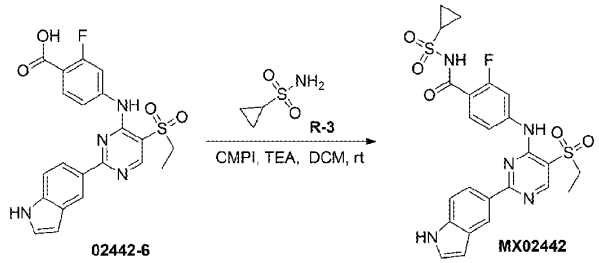
02442-5 02442-6

向 4-((5-(乙基磺酰基)-2-(1H-吲哚-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯甲酸甲酯（200 mg，0.44 mmol）在 MeOH/THF（4 mL，v/v=1/1）的溶液中加入 2N NaOH 水溶液调节反应混合物的 pH 到 12。混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在起始原料消耗完毕后，用 1N HCl 水溶液将混合物的 pH 值调节至 6。然后将混合物浓缩，得到的粗产品经反相柱纯化（MeCN/H_2O =0 ~ 3/17，C-18 柱，50 mL/min，UV 214），得到白色固体的产物（147 mg，收率 76%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{21}H_{17}FN_4O_4S$] $[M+H]^+$: 441.1; found: 441.1

2.7

N-(环丙基磺酰基)-4-((5-(乙基磺酰基)-2-(1H-吲哚-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯甲酰胺 (MX02442)

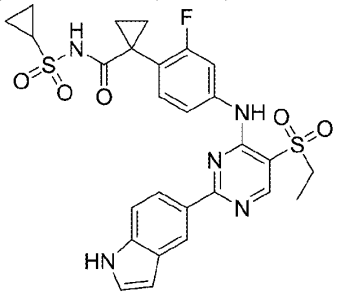


02442-6 MX02442

向 4-((5-(乙基磺酰基)-2-(1H-吲哚-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯甲酸（50 mg，0.11 mmol）和环丙磺酰胺（14 mg，0.11 mmol）在 DCM（4 mL）的溶液中加入 TEA（22 mg，0.22 mmol）和 CMPI（56 mg，0.22 mmol）。混合物在室温氮气保护下搅拌 1 小时。加入水（10 mL），并用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（5.03 mg，收率 8%）。

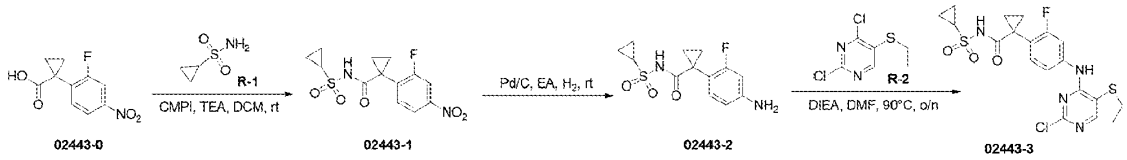
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{24}H_{22}FN_5O_5S_2$] $[M+H]^+$: 544.1; found: 544.2

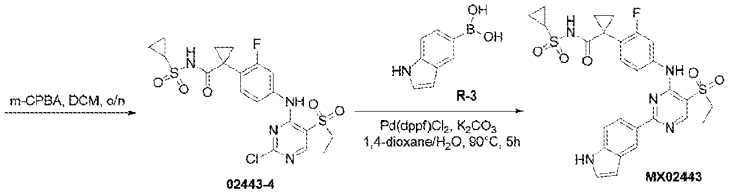
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ12.10 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H) , 7.46 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.56 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.14 – 3.07 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.16 – 1.08 (m, 4H).



MX02443

1. 合成方案:

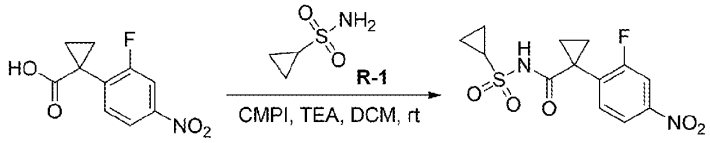




2. 实验部分：

2.1

N-(环丙基磺酰基)-1-(2-氟-4-硝基苯基)环丙烷甲酰胺(02443-1)

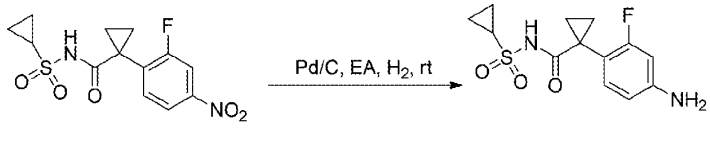


向 1-(2-氟-4-硝基苯基)环丙烷羧酸（430 mg，1.91 mmol）和环丙磺酰胺（231 mg，1.91 mmol）在 DCM（10 mL）的溶液中加入 TEA（386 mg，3.82 mmol）和 CMPI（974 mg，3.82 mmol）。混合物在室温氮气环境下搅拌 1 小时。加入水（10 mL），并用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~70%，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254）后得到色油状物产物（411 mg，收率 65%）。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{13}H_{13}FN_2O_5S]$ $[M+H]^+$:329.1; found: 329.2.

2.2

1-(4-氨基-2-氟苯基)-N-(环丙基磺酰基)环丙烷甲酰胺(02443-2)



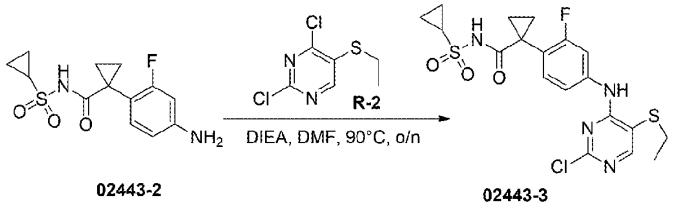
向 N-(环丙基磺酰基)-1-(2-氟-4-硝基苯基)环丙烷甲酰胺（411 mg，1.25 mmol）在 EA（10 mL）的溶液中加入 Pd/C（40 mg）。混合物在氢气条件下于室温搅拌 16 小时。反应结束后，减压过滤混合物，所得滤液减压蒸馏除去溶剂，

得到白色固体产物（368 mg，收率 98%）。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{13}H_{15}FN_2O_3S]$ $[M+H]^+$:299.1; found:299.2

2.3

1-(4-((2-氯-5-(乙硫基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-(环丙基磺酰基)环丙烷甲酰胺(02443-3)



02443-2 02443-3

向 1-(4-氨基-2-氟苯基)-N-(环丙基磺酰基)环丙烷甲酰胺（100 mg，0.33 mmol）和 2,4-二氯-5-(乙硫基)嘧啶（68 mg，0.33 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 DIEA（128 mg，1.00 mmol）。混合物在 90 °C 下搅拌过夜。在起始物质消耗完毕后（通过 LCMS 监测），加入水（10 mL），并用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（103 mg，收率 65%）。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{19}H_{20}ClFN_4O_3S_2]$ $[M+H]^+$:471.1; found:471.1

2.4

1-(4-((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-(环丙基磺酰基)环丙烷甲酰胺(02443-4)



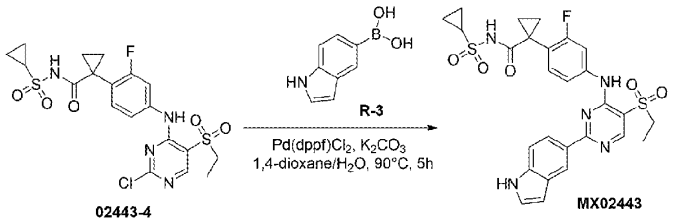
02443-3 02443-4

向 1-(4-((2-氯-5-(乙硫基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-(环丙基磺酰基)环丙烷甲酰胺（100 mg，0.21 mmol）在 DCM（5 mL）的溶液中加入 m-CPBA（85%，127 mg，0.63 mmol）。所得反应混合物在氮气保护下于室温搅拌过夜。在起始原料消耗完毕后（通过 LCMS 监测），加入饱和 $NaHCO_3$（10 mL）溶液，并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/4, 硅胶-CS 20 g, 20 mL/min, 硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（92 mg，收率 86%）。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{19}H_{20}ClFN_4O_5S_2]$ $[M+H]^+$:503.1; found:503.2

2.5

N-(环丙基磺酰基)-1-(4-((5-(乙基磺酰基)-2-(1H-吲哚-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)环丙烷甲酰胺(MX02443)

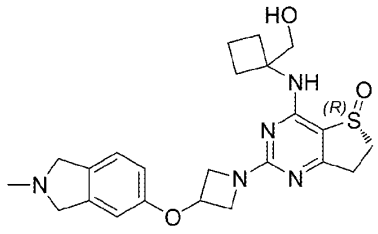


02443-4 MX02443

向 1-(4-((2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-(环丙基磺酰基)环丙烷甲酰胺(30 mg, 0.06 mmol)在 1,4-二氧六环/水（2.5 mL，v/v=4/1）中加入(1H-吲哚-5-基)硼酸（12 mg，0.07 mmol）、K_2CO_3（19 mg，0.14 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（4 mg，0.006 mmol）。混合物在 90 °C 的氮气环保护下搅拌 5 小时。起始物质消耗完毕后（通过 LCMS 监测），浓缩反应混合物。粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（3.67 mg，收率 11%）。

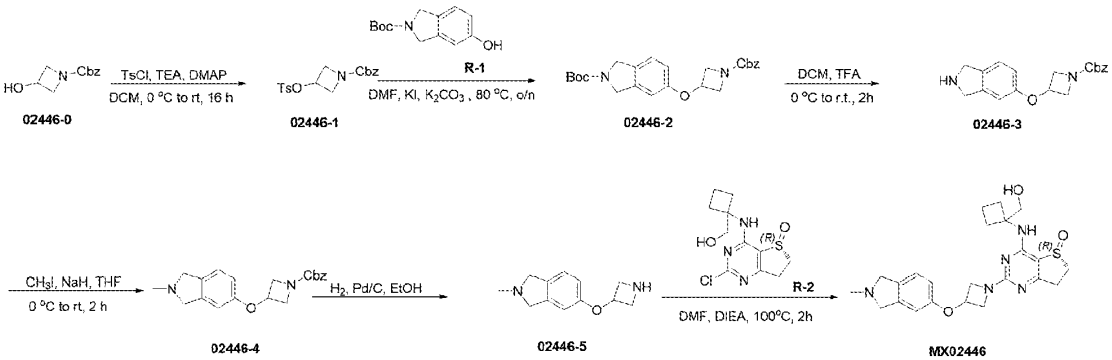
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{27}H_{26}FN_5O_5S_2]$ $[M+H]^+$:584.1; found: 584.2

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 4H), 6.60 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.53 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.97 –2.95 (m, 1H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.28 – 1.24 (m, 5H), 1.12 – 1.02 (m, 4H).



MX02446

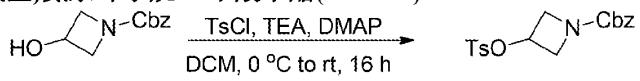
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

3-(对甲苯磺酰氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(02446-1)



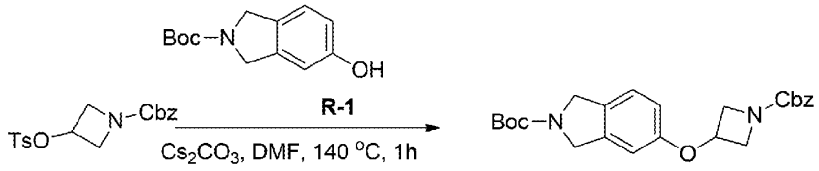
02446-0 02446-1

在 0°C 下，向 1-苄氧羰基-3-羟基氮杂环丁烷（2 g，9.65 mmol）在 DCM（30 mL）的溶液中加入对甲苯磺酰氯（3.67 g，19.3 mmol）、TEA（2.92 g，28.95 mmol）和 DMAP（117.3 mg，0.96 mmol）。混合物在室温下搅拌 16 小时。反应液浓缩后，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~25%，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（2.6 g，收率 75.57%）。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{18}H_{19}NO_5S]$ $[M+H]^+$:362.1; found:362.0.

2.2

5-((1-((苄氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(02446-2)



02446-1 02446-2

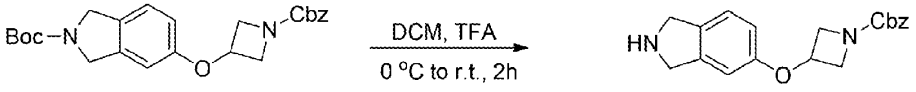
向 3-(对甲苯磺酰氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯（500 mg，1.38 mmol）和

5-羟基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯（651 mg，1.38 mmol）在 DMF（15 mL）的溶液中加入 Cs_2CO_3（1.35 g，4.14 mmol）。混合物在 140 °C 下搅拌 1 小时，加入水（50 mL），用 EA（25 mL）萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水（50 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~75%，硅胶-CS 20 g，25 mL/min，UV 254），得到白色固体产物（370 mg，产率 63.24%）。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{24}H_{28}N_2O_5]$ $[M-100+H]^+$:325.2; found:325.3.

2.3

3-(异吲哚啉-5-氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(02446-3)



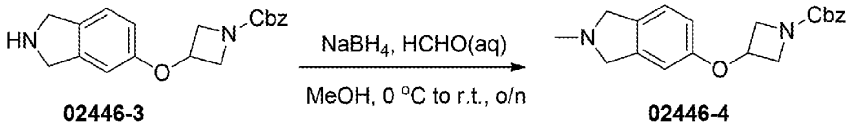
02446-2 02446-3

在 0°C 下，向 5-((1-((苄氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯（170 mg，0.400 mmol）在 DCM（5 mL）的溶液中加入 TFA（0.5 mL）。混合物逐渐恢复室温后搅拌 2 小时。用饱和 $NaHCO_3$ 溶液将混合物 pH 值调节至 8，用 EA（20 mL）萃取两次，合并的有机相用饱和食盐水（50 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到无色油状产物（200 mg，产率 71.0%）。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{19}H_{20}N_2O_3]$ $[M+H]^+$:325.2; found:325.3.

2.4

3-((2-甲基异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(02446-4)



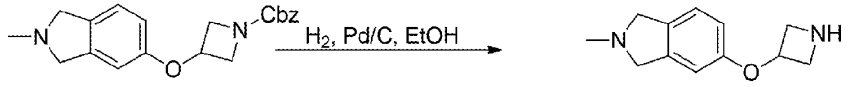
02446-3 02446-4

在 0°C下，在 3-(异吲哚啉-5-氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯 （150 mg，0.46 mmol）在 MeOH（5 mL）的溶液中加入 HCHO 水溶液（37%，37 mg，0.46 mmol）和 $NaBH_4$ (26 mg, 0.69 mmol)。将混合物缓慢升温至室温，并搅拌 2 小时，待起始原料消耗完毕。在 0°C 下用饱和 NH_4Cl（20 mL）水溶液淬灭，并用 EA（15 mL）萃取三次。合并的有机相经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩,粗产品经柱层析（EA/PE = 0~50%，硅胶-CS 12 g，15 mL/min，硅胶，UV 254）纯化，得到无色油状物产品（132 mg，收率 85.16%）。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{20}H_{22}N_2O_3]$ $[M+H]^+$:339.2; found:339.3.

2.5

5-(氮杂环丁烷-3-氧基)-2-甲基异吲哚啉(02446-5)



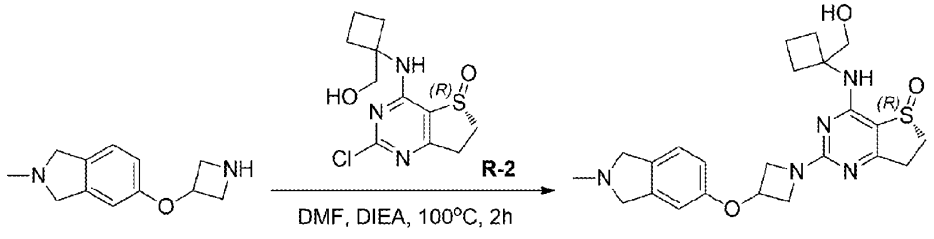
02446-4 02446-5

向 3-((2-甲基异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯（132 mg，0.39 mmol）在 EtOH（20 mL）的溶液中加入 Pd/C（13.2 mg）。混合物在氢气环境下室温搅拌 16 小时，后用硅藻土过滤，减压蒸馏滤液，得到的粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0~10%，Silica-CS 12 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到无色油状产物（54 mg，收率 68.34%）。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{12}H_{16}N_2O]$ $[M+H]^+$:205.1; found:205.3

2.6

(R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(3-((2-甲基异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02446)



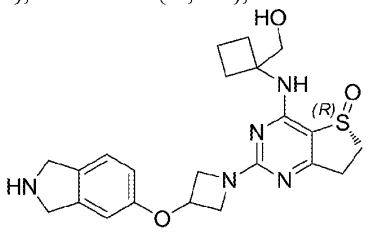
02446-5 MX02446

向(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（75.92 mg，0.26 mmol）在 DMF

（3 mL）的溶液中加入 5-(氮杂环丁烷-3-氧基)-2-甲基异吲哚啉（54 mg，0.26 mmol）和 DIEA（100.8 mg，0.78 mmol）。然后将混合物在 100°C 下搅拌 2 小时，反应完成后将混合物减压蒸馏除去溶剂。粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（3.64 mg，收率 3%）。

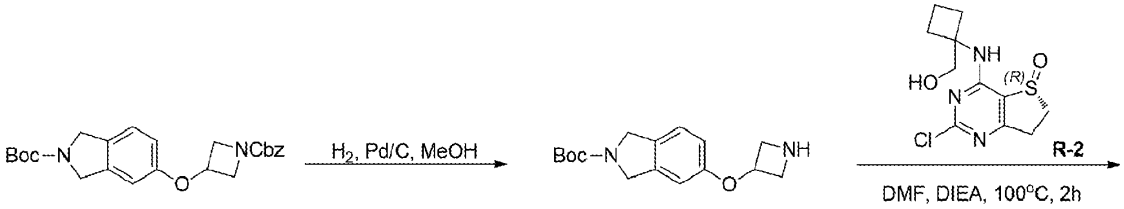
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{23}H_{29}N_5O_3S$] $[M+H]^+$: 456.2; found: 456.4

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (s, 1H), 7.13(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 1H), 4.84 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.46 – 4.42 (m, 2H), 3.93 – 3.86 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.69 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.45 –3.34 (m, 1H), 3.25 –3.17 (m, 1H), 2.96 –2.84 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.38 –2.25 (m, 2H), 2.15 –2.08 (m, 2H), 1.79 –1.68 (m, 2H).

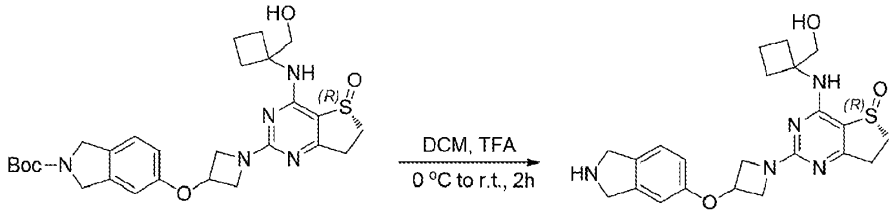


MX02450

1. 合成方案:



02450-0 **02450-1**

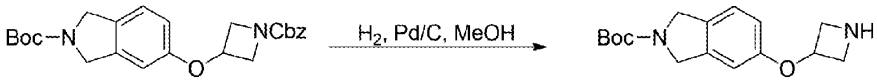


02450-2 **MX02450**

2. 实验部分：

2.1

5-(氮杂环丁烷-3-氧基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(02450-1)



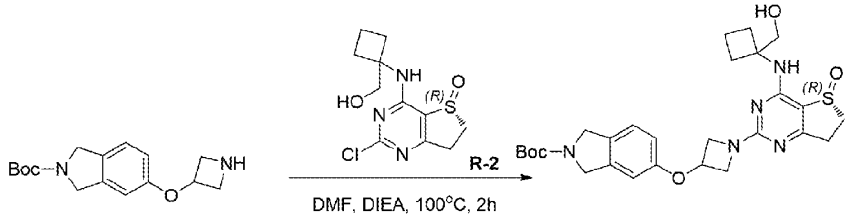
02450-0 **02450-1**

向 5-((1-((苄氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯（200 mg，0.47 mmol）在 MeOH（3 mL）的溶液中加入 Pd/C（20 mg）。混合物在氢气条件下于室温搅拌过夜。反应结束后，减压过滤混合物，所得滤液减压蒸馏除去溶剂，得到无色油状产物（86 mg，收率 64%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{16}H_{22}N_2O_3$] $[M+H]^+$: 291.2; found: 291.4

2.2

(R)-5-((1-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(02450-2)



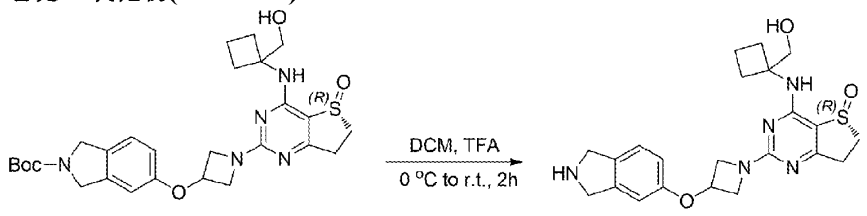
02450-1 02450-2

向 5-(氮杂环丁烷-3-氧基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯（50 mg，0.17 mmol）在 DMF(2 mL)的溶液中加入(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(49 mg, 0.17mmol)和 DIEA (65 mg, 0.51 mmol)。将混合物在 100°C 氮气保护下搅拌 2 小时，消耗完起始原料后，减压浓缩混合物除去溶剂,得到的粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0/1~1/20，硅胶-CS 12 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（87 mg，收率 86%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{27}H_{35}N_5O_5S]$ $[M+H]^+$: 542.2; found: 542.4

2.3

(R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(3-(异吲哚啉-5-氧基)氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02450)

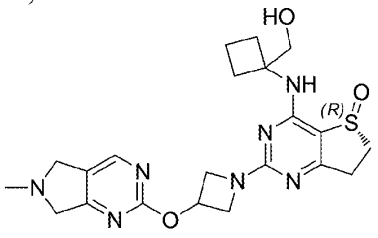


02450-2 MX02450

在 0°C 氮气保护下向(R)-5-((1-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯（30 mg，0.05 mmol）在 DCM（3 mL）的溶液中加入 TFA（0.6 mL）。混合物在室温下搅拌 2 小时,减压蒸馏除去溶剂，得到的粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到黄色固体产物（10.11 mg，收率 41%）。

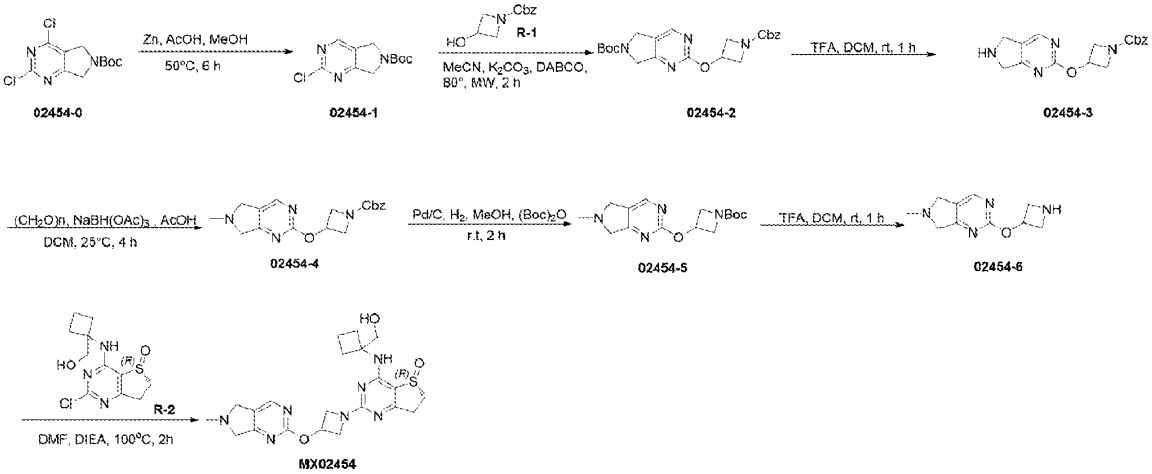
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{27}N_5O_3S]$ $[M+H]^+$: 442.2; found: 441.6

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (s, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 6.85 – 6.68 (m, 2H), 5.09 – 5.07 (m, 1H), 4.90 – 4.82 (m, 1H), 4.56 – 4.42 (m, 3H), 4.01 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.84 (m, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.45 – 3.38 (m, 2H), 3.25 – 3.17 (m, 2H), 2.97 – 2.85 (m, 2H), 2.37 – 2.24 (m, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 2H).



MX02454

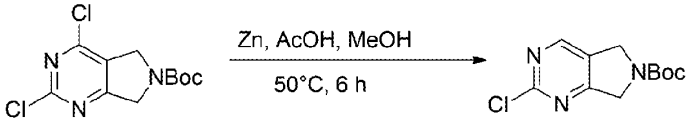
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

2-氯-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-羧酸叔丁酯(02454-



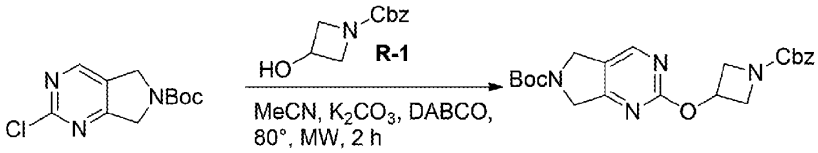
1) **02454-0** **02454-1**

室温下，向 2,4-二氯-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-羧酸叔丁酯（1 g，3.46 mmol）和 锌粉（1.12 g，17.30 mmol）在 MeOH（10 mL）的溶液中加醋酸（1.04 g，17.30 mmol）。然后将混合物在 50 ºC 搅拌 6 小时，浓缩。加入 DCM（30 mL），过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/4，硅胶-CS 40 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（385 mg，收率 44%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{14}ClN_3O_2]$ $[M+H]^+$: 256.1; found: 256.3

2.2

2-((1-((苄氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-甲酸叔丁酯(02454-2)



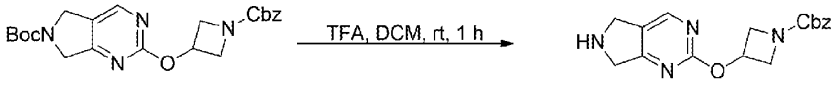
02454-1 **02454-2**

室温下，向 3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯（246 mg，1.20 mmol）和 碳酸钾（486 mg，3.53 mmol）在 MeCN（10 mL）的溶液中加 2-氯-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-羧酸叔丁酯（300 mg，1.18 mmol）和 DABCO(13.2 mg, 0.12 mmol)。然后将混合物在微波条件下 80 ºC 搅拌 2 小时，加入水（30 mL），用 EA（40 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（40 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（309 mg，收率 62%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{26}N_4O_5]$ $[M+H]^+$: 427.2; found: 426.8

2.3

3-((6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(02454-3)



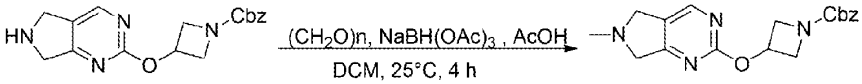
02454-2 02454-3

向 2-((1-((苄氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-甲酸叔丁酯（309 mg，0.73 mmol）在 DCM（5 mL）的溶液中加入 TFA（1 mL）。反应混合物在氮气保护下室温搅拌 1 小时，在消耗掉起始原料后，将混合物减压蒸馏浓缩，得到黄色油状产物（201 mg，收率 85%）直接用于下一步反应。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{17}H_{18}N_4O_3]$ [M+H]+: 327.1; found: 327.0

2.4

3-((6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(02454-4)



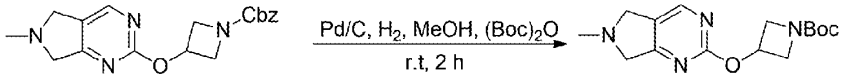
02454-3 02454-4

在 0°C 下，向 3-((6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯（201 mg，0.62 mmol）和多聚甲醛（92 mg，3.08 mmol）在 DCM（10 mL）的溶液中分批加入三乙酰基硼氢化钠（394 mg，1.86 mmol）。混合物在室温氮气保护下搅拌过夜，在起始原料消耗完毕后，向混合物中加入冰水（15 mL），碳酸氢钠调节 PH 到 9，并用 DCM（30 mL）萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/0，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（34 mg，收率 16%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{18}H_{20}N_4O_3]$ $[M+H]^+$: 341.2; found: 341.2

2.5

3-((6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02454-5)



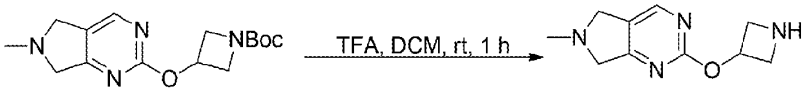
02454-4 02454-5

室温下，向 3-((6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯（34 mg，0.10 mmol）在 MeOH（3 mL）的溶液中加 Pd/C(10 mg)和二碳酸二叔丁酯（44 mg，0.20 mmol）。然后将混合物在室温氢气条件下搅拌 2 小时，在起始原料消耗完毕后。过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/0，硅胶-CS 12 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（18 mg，收率 59%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{15}H_{22}N_4O_3]$ $[M+H]^+$: 307.2; found: 307.0

2.6

2-（氮杂环丁烷-3-基氧基）-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶(02454-6)



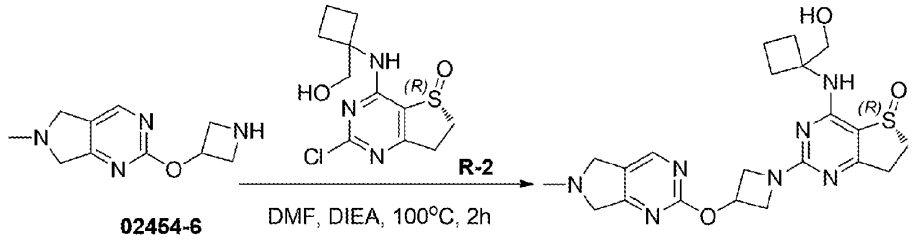
02454-5 02454-6

向 3-((6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（18 mg，0.059 mmol）在 DCM（2 mL）的溶液中加入 TFA（0.5 mL）。反应混合物在氮气保护下室温搅拌 1 小时，在消耗掉起始原料后，将混合物减压蒸馏浓缩，得到白色固体产物（10 mg，收率 83%）直接用于下一步反应。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{10}H_{14}N_4O]$ $[M+H]^+$: 207.1; found: 207.3

2.7

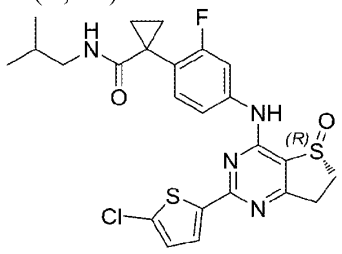
(R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(3-((6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02454)



向 2-（氮杂环丁烷-3-基氧基）-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶（10 mg，0.049 mmol）在 DMF（2 mL）中的溶液中加入(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（14 mg，0.049 mmol）和 DIEA（8.9 mg，0.15 mmol）。混合物在 100°C 氮气保护下搅拌 2 小时。反应完成后,将混合物减压蒸馏除去溶剂,得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（5.68 mg，收率 26%）。

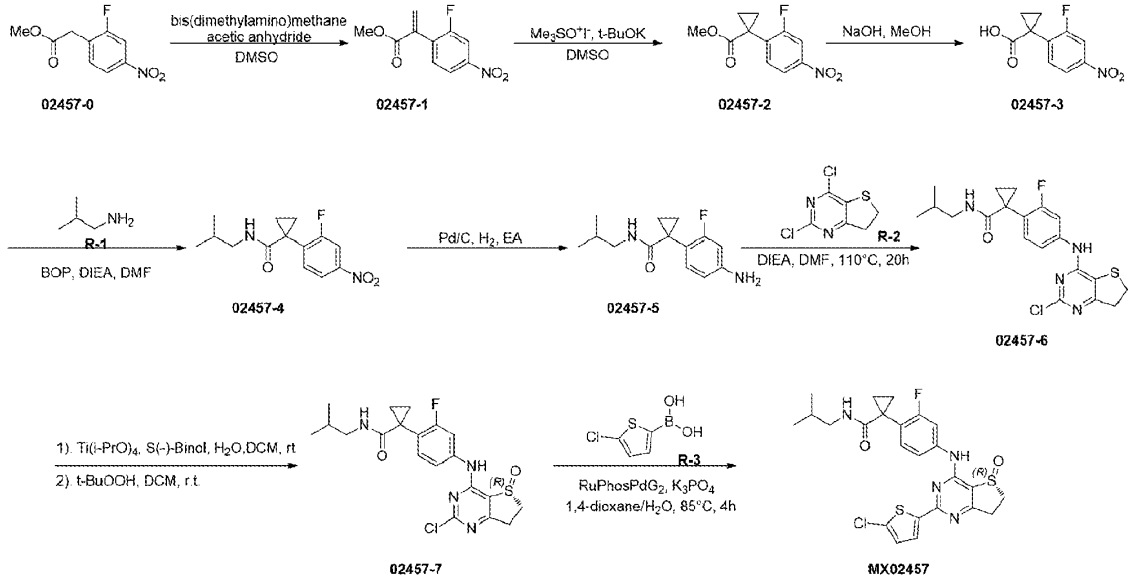
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{27}N_7O_3S]$ $[M+H]^+$:458.2; found:457.9

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.43 – 5.37 (m, 1H), 4.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 10.4, 6.4 Hz, 2H), 3.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 14.4 Hz, 4H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 2.97 – 2.84 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 – 2.25 (m, 2H), 2.15 – 2.09 (m, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 2H).



MX02457

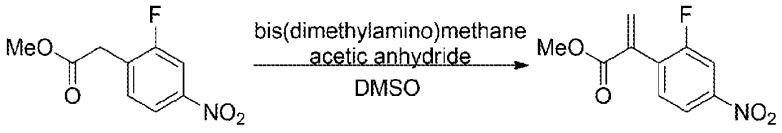
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

2-(2-氟-4-硝基苯基)丙烯酸甲酯(02457-1)

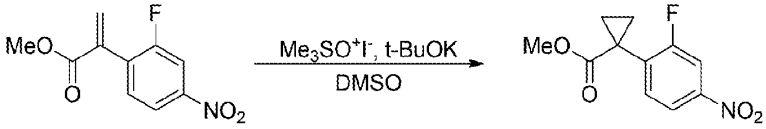


02457-0 02457-1

在 0°C 下，向 2-(2-氟-4-硝基苯基)乙酸甲酯（7.0 g，32.84 mmol）在 DMSO（70 mL）中的溶液中加入双(二甲基氨基)甲烷（5.03 g，49.26 mmol）和乙酸酐（10.06 g，98.52 mmol）。混合物在室温下搅拌 2 小时后倒入水（200 mL）中，用甲基叔丁基醚（150 mL）萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水（50 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~10%，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到无色油状产物（3.7 g，收率 50.04%）。

2.2

1-(2-氟-4-硝基苯基)环丙烷羧酸甲酯(02457-2)

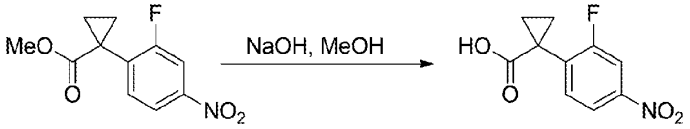


02457-1 02457-2

在 0°C 下，向 2-(2-氟-4-硝基苯基)丙烯酸甲酯（3.7 g，16.43 mmol）和三甲基碘化锍（4.34 g，19.72 mmol）在 DMSO（70 mL）中的溶液中加入叔丁醇钾（2.21 g，19.72 mmol）。混合物在室温下搅拌 2 小时，然后倒入水（200 mL）中，用甲基叔丁基醚（150 mL）萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水（50 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~8%，硅胶-CS 80 g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到无色油状产物（1.8 g，收率 45.83%）。

2.3

1-(2-氟-4-硝基苯基)环丙烷羧酸(02457-3)

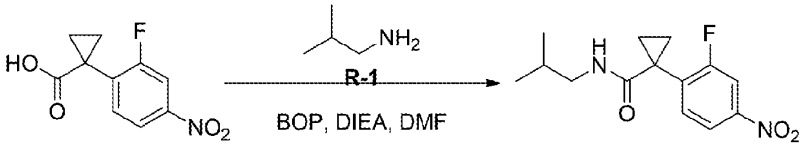


02457-2 02457-3

向 1-(2-氟-4-硝基苯基)环丙烷羧酸甲酯（0.6 g，2.508 mmol）在 MeOH（10 mL）中的溶液中加入 NaOH（201 mg，5.02 mmol）在水（5 mL）中的溶液。混合物在室温下搅拌 16 小时。浓缩混合物并加入水（20 mL）。用 1M HCl 酸化混合物至 pH = 5。混合物用 EA（20 mL）萃取两次，合并的有机相用饱和食盐水（50 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到无色油状产物（401 mg，收率 71.0%）。

2.4

1-(2-氟-4-硝基苯基)-N-异丁基环丙烷甲酰胺(02457-4)



02457-3 02457-4

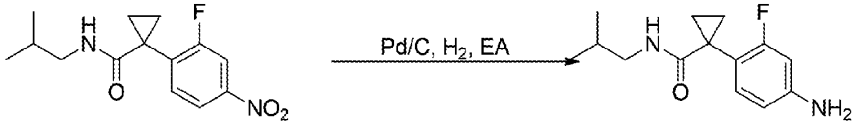
向 1-(2-氟-4-硝基苯基)环丙烷羧酸（401 mg，1.78 mmol）在 DMF（10 mL）中的溶液中加入 2-甲基丙-1-胺（391 mg，5.34 mmol）、BOP（1.58 mg，3.56 mmol）和 DIEA（690 mg，5.34 mmol）。混合物在室温下搅拌 16 小时，后将混合物倒入水（20 mL）中，然后用 EA（20 mL）萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水（30 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗

产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~50%，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254）纯化，得到无色油状产物（450 mg，收率 90.15%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{17}FN_2O_3]$ $[M+H]^+$:281.1; found:281.1.

2.5

1-(4-氨基-2-氟苯基)-N-异丁基环丙烷甲酰胺(02457-5)



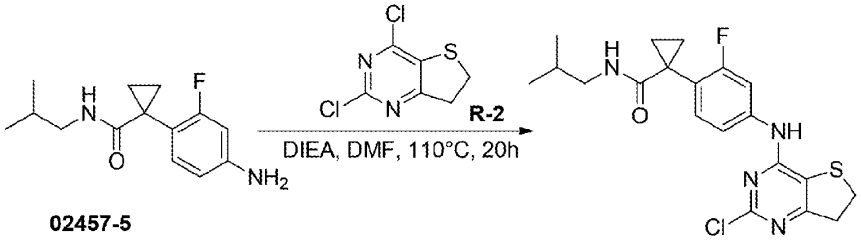
02457-4 **02457-5**

向 1-(2-氟-4-硝基苯基)-N-异丁基环丙烷甲酰胺（450 mg，1.604 mmol）在 EA（20 mL）中的溶液中加入 Pd/C（80 mg）。混合物在氢气环境下室温搅拌 16 小时，后用硅藻土过滤，减压蒸馏滤液，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~70%，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254），得到无色油状产物（386 mg，收率 96.15%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{19}FN_2O]$ $[M+H]^+$:251.2; found:251.0

2.6

1-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-异丁基环丙烷甲酰胺(02457-6)



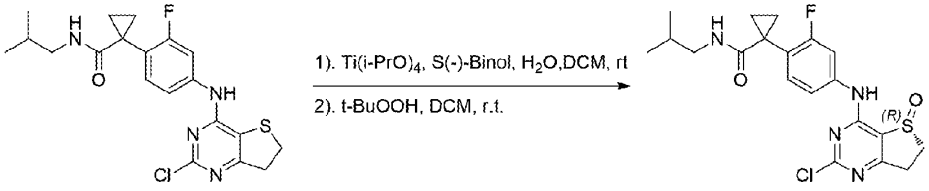
02457-5 **02457-6**

向 1-(4-氨基-2-氟苯基)-N-异丁基环丙烷甲酰胺（200 mg，0.79 mmol）和 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶（492 mg，2.38 mmol）在 DMF（10 mL）中的溶液中加入 DIEA（410 mg，3.17 mmol）。混合物在 110 °C 下搅拌 20 小时，冷却至室温并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~75%，硅胶-CS 20 g，25 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（105 mg，收率 31.32%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{22}ClFN_4OS]$ $[M+H]^+$:421.1; found:421.0

2.7

(R)-1-(4-((2-氯-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-异丁基环丙烷甲酰胺(02457-7)



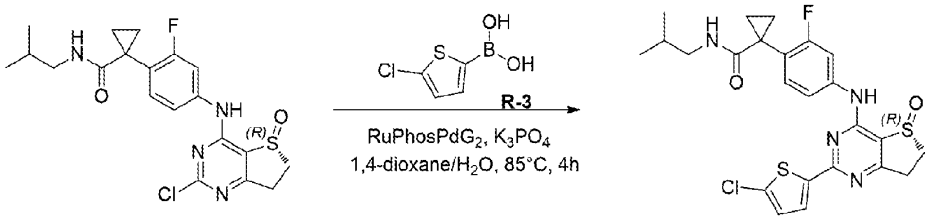
02457-6 **02457-7**

向 1-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-异丁基环丙烷甲酰胺（105 mg，0. 25 mmol）和 S-1,1'-联-2-萘酚（14 mg，0.05 mmol）在 DCM（10 mL）中的溶液中加入四异丙醇钛（14 mg，0.05 mmol）和水（9 mg，0.50 mmol）。后一次性加入 70%的叔丁基过氧化氢水溶液（96 mg，0.75 mmol），然后混合物在室温下搅拌 2 小时。加入水（10 mL），用 DCM（30 mL）萃取三次。合并有机层用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0~5%，Silica-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（22 mg，收率 20.19%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{22}ClFN_4O_2S]$ $[M+H]^+$:437.1; found:437.2

2.8

(R)-1-(4-((2-(5-氯噻吩-2-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-异丁基环丙烷甲酰胺(MX02457)

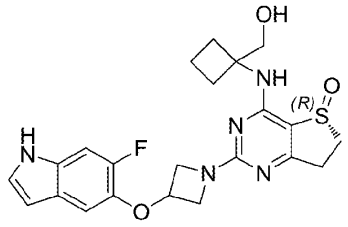


02457-7 MX02457

向(R)-1-(4-((2-氯-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-异丁基环丙烷甲酰胺（22 mg，0.05 mmol）在 1，4-二氧六环/水（5 mL，v/v4:1）中的溶液中加入（5-氯噻吩-2-基）硼酸（16 mg，0.10 mmol）、K_3PO_4（32 mg，0.15 mmol）和 RuPhosPdG2（8 mg，0.01 mmol）。混合物在 85 °C 的氮气保护下搅拌 4 小时。反应完成后,将混合物减压蒸馏除去溶剂,得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到淡黄色固体产物（1.40 mg，收率 5.36%）。

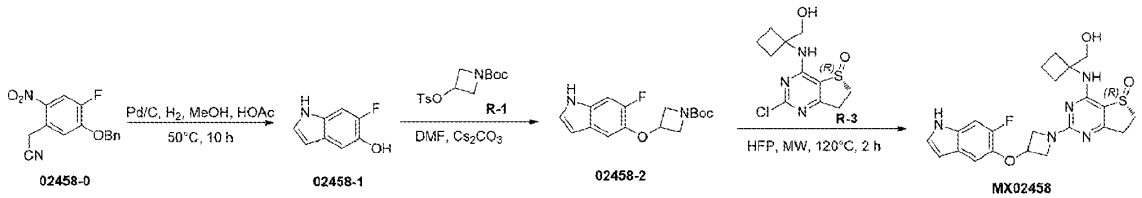
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{24}H_{24}ClFN_4O_2S_2]$ $[M+H]^+$:519.1; found: 519.2

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 (s, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.83 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.75 – 3.69 (m, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.35 – 3.32 (m, 1H), 3.16 – 3.11 (m, 1H), 2.86 – 2.82 (m, 2H), 1.69 – 1.64 (m, 1H), 1.38 – 1.37 (m, 2H), 1.00 – 0.99 (m, 2H), 0.76 (d, *J* = 6.4 H, 6H).



MX02458

1. 合成方案:

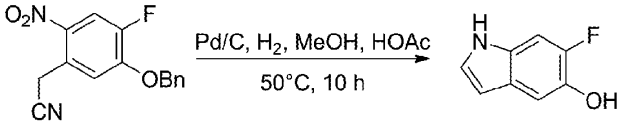


02458-0 02458-1 02458-2 MX02458

2. 实验部分：

2.1

6-氟-5-羟基吲哚(02458-1)



02458-0 02458-1

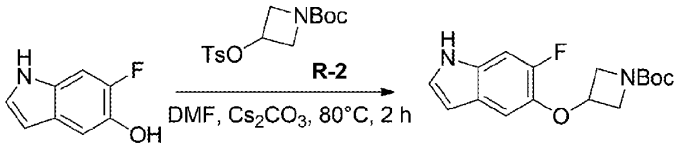
向 2-(5-(苄氧基)-4-氟-2-硝基苯基)乙腈（250 mg，0.874 mmol）在 MeOH（10 mL）醋酸（2mL）的溶液中加入 Pd/C（25 mg）。混合物在高压釜条件（3Mpa）50°C 氢气环境下室温搅

拌 10 小时，后用硅藻土过滤，减压蒸馏滤液，得到无色油状产物（98 mg，收率 74.24%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{19}FN_2O_3]$ $[M-H]^+$: 150.0; found: 150.2

2.2

3-((6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02458-2)



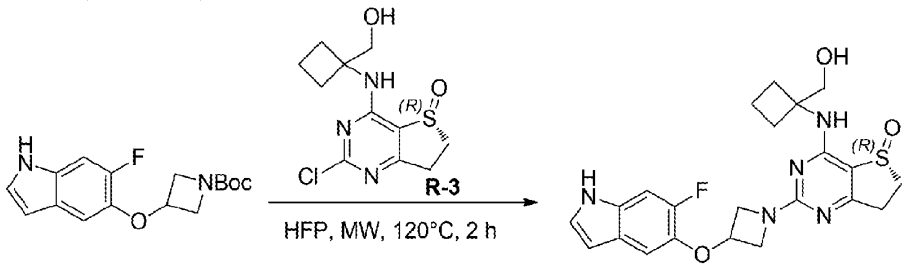
02458-1 02458-2

向 6-氟-5-羟基吲哚（80 mg，0.529 mmol）在 DMF（5 mL）和 Cs_2CO_3（517 mg，1.59 mmol）的溶液中加入 3-(对甲苯磺酰氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（173 mg，0.53 mmol）。反应混合物在 80 ℃下搅拌 2 小时，然后将混合物减压蒸馏除去溶剂。加入水（50 mL），并用 EA（30 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（40 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~50%，硅胶-CS 12 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色油状产物（60 mg，收率 37.0%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{19}FN_2O_3]$ $[M-56+H]^+$: 251.1; found: 251.3

2.3

(R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(3-(异吲哚啉-5-氧基)氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02450)

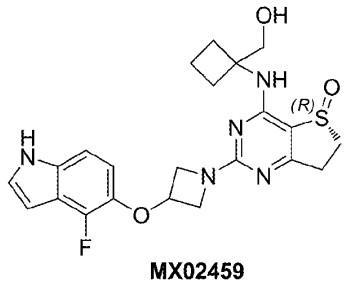


02458-2 MX02458

3-((6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(50 mg, 0.16 mmol)和 (R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(46 mg, 0.16 mmol)在 HFP（2 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。反应完成后，将混合物减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（14.02 mg，收率 18.7%）。

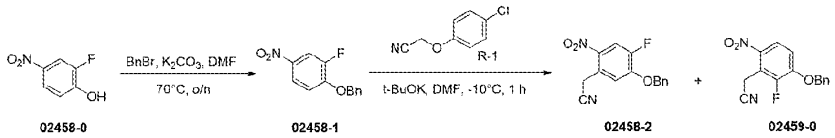
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{24}FN_5O_3S]$ $[M+H]^+$: 458.2; found: 457.6

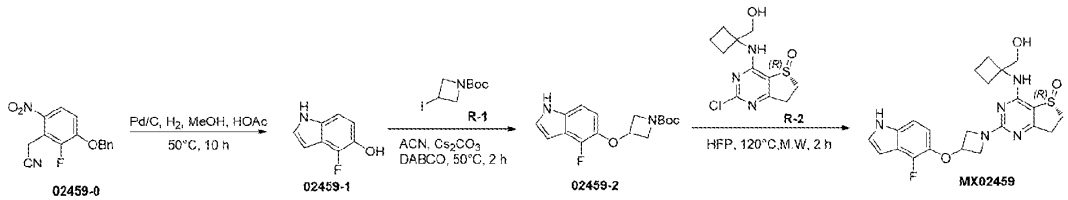
^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.37 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 4.85 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.48 – 4.44 (m, 2H), 4.07 – 3.94 (m, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 2H) , 3.46 –3.37 (m, 1H), 3.25 –3.18 (m, 1H), 2.98 –2.65 (m, 2H), 2.38 –2.25 (m, 2H), 2.15 –2.10 (m, 2H), 1.82 –1.68 (m, 2H).



MX02459

1. 合成方案:

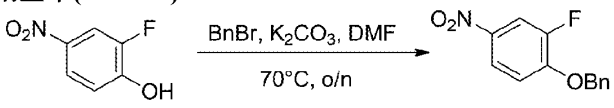




2. 实验部分：

2.1

1-苄氧基-2-氟-4-硝基苯(02458-0)



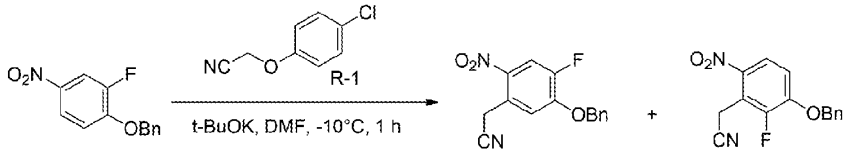
02458-0 **02458-1**

室温下，向 2-氟-4-硝基苯酚（10 g，63.69 mmol）在 DMF（50 mL）的溶液中加入 K_2CO_3（17.58 g, 127.38 mmol）和苄溴 (16.34 g, 95.53 mmol)。混合物在 70 ºC 搅拌过夜，冷却后加入冰水（60 mL），将析出的白色固体过滤并浓缩蒸干得到白色固体产物（15.2 g，收率 97%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 – 8.12 (m, 2H), 7.53 – 7.36 (m, 6H), 5.36 (s, 2H).

2.2

2-(5-(苄氧基)-4-氟-2-硝基苯基)乙腈 (02458-2)和 2-(3-(苄氧基)-2-氟-6-硝基苯基)乙腈（02459-0）

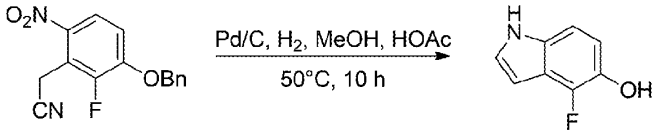


02458-1 **02458-2** **02459-0**

在-10 ºC 下，向 1-苄氧基-2-氟-4-硝基苯（6 g，24.29 mmol）在 DMF（30 mL）的溶液中加入 t-BuOK（2.72 g, 24.29 mmol）和 2-(4-氯苯氧基)乙腈(4.05 g, 24.29 mmol)。混合物-10 ºC 搅拌 1 小时，冰浴下向反应液中加入 1N 稀盐酸（50 mL）并用 EA（50 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（50 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/0，硅胶-CS 80 g，50 mL/min，UV 254）得到黄色固体的 2-(5-(苄氧基)-4-氟-2-硝基苯基)乙腈（1.35 g，收率 19%）和黄色固体的 2-(3-(苄氧基)-2-氟-6-硝基苯基)乙腈（1.10 g，收率 16%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{15}H_{11}FN_2O_3$] [M+18]$^+$:304.1; found: 304.2 (02458-2)
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{15}H_{11}FN_2O_3$] [M+18]$^+$:304.1; found: 304.2 (02459-0)

2.3
4-氟-1H-吲哚-5-醇 (02459-1)

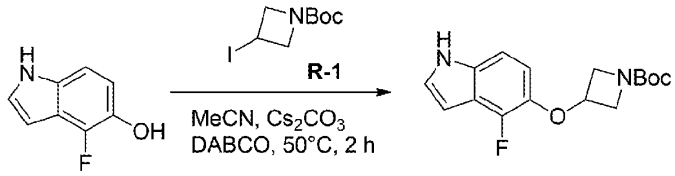


02459-0 02459-1

向 2-(3-(苄氧基)-2-氟-6-硝基苯基)乙腈（600 mg，2.09 mmol 在 MeOH/HOAc（v/v=9/1,10 mL）的溶液中加入 Pd/C（60 mg）。反应混合物在 3MPa 氢气环境下 50 ºC 搅拌 10 小时，在消耗掉起始原料后，将混合物过滤并减压蒸馏浓缩干滤液，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/0，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，UV 254）得到得到黄色固体产物（200 mg，收率 63%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [C_8H_6FNO] [M+H]$^+$: 152.0; found: 151.2

2.4
3-((4-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (02459-2)

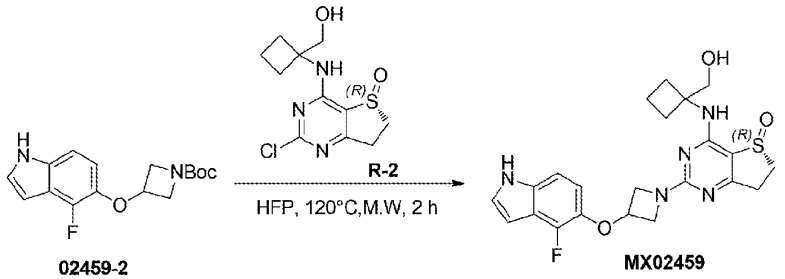


02459-1 02459-2

室温下，向 4-氟-1H-吲哚-5-醇（100 mg，0.66 mmol）在 MeCN（4 mL）的溶液中加入 3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（187 mg, 0.66 mmol）,CS_2CO_3（322 mg， 0.99 mmol）和 DABCO (7 mg, 0.066 mmol)。混合物在 50 ºC 搅拌 2 小时，在起始原料消耗完毕后，反应液用 1N 稀盐酸调节 pH 到 6，后用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/0，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，UV 254）得到黄色油状产物（41 mg，收率 20%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{16}H_{19}FN_2O_3$] [M-56+H]$^+$: 251.1; found: 251.0

2.5
(R)-2-(3-((4-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02459)

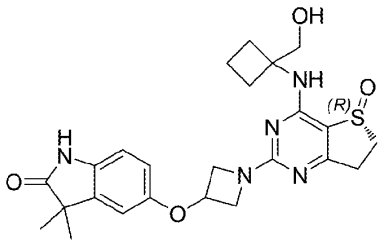


02459-2 MX02459

3-((4-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(20 mg, 0.08 mmol)和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(23 mg, 0.08 mmol)在 HFP（2 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。反应完成后，将混合物减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（4.31 mg，收率 12%）。

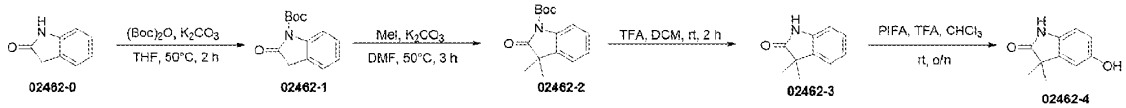
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{22}H_{24}FN_5O_3S$] [M+H]$^+$: 458.2; found: 457.7

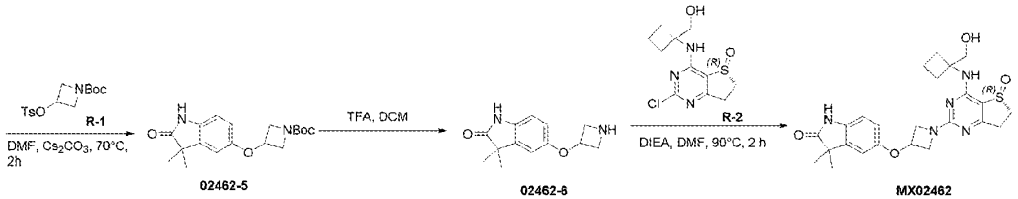
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 – 6.45 (m, 1H), 5.12 – 5.07 (m, 1H), 4.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.36 (m, 2H), 4.02 – 4.00 (m, 2H), 3.71 – 3.66 (m, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 2.97 – 2.85 (m, 2H), 2.39 – 2.26 (m, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 2H).



MX02462

1. 合成方案:

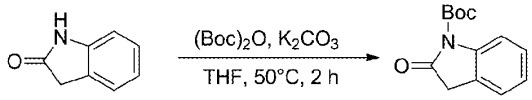




2. 实验部分：

2.1

2-氧代吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(02462-1)



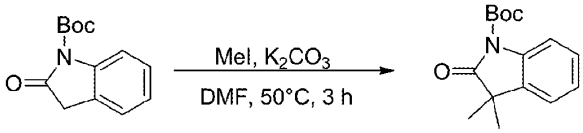
02462-0 **02462-1**

室温下，向吲哚啉-2-酮（3 g，22.5 mmol）在 THF（50 mL）的溶液中加入 K_2CO_3（31 g, 225.0 mmol）和$(Boc)_2O$ (7.37 g, 33.83 mmol)。混合物在 50 ºC 搅拌 2 小时，冷却后过滤并浓缩滤液，粗产品经饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（40 mL）和 EA（40 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（40 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/0，硅胶-CS 80 g，50 mL/min，UV 254）得到无色油状产物（2.67 g，收率 51%）。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{13}H_{15}NO_3]$ $[M-56+H]^+$: 178.1; found: 178.1

2.2

3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-甲酸叔丁酯 (02462-2)



02462-1 **02462-2**

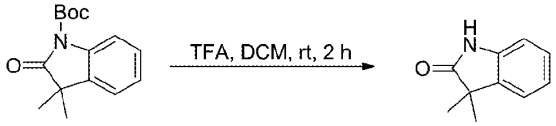
室温下，向 2-氧代吲哚啉-1-甲酸叔丁酯（2.67 g，11.46 mmol）在 DMF（20 mL）的溶液中加入碳酸钾（4.74 g, 34.38 mmol）和 MeI (4.07 g, 28.65 mmol)。混合物在 50 ºC 搅拌 3 小时，冷

却后加入水（40 mL）并用 EA（40 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（40 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/0，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，UV 254）得到黄色油状产物（1.88 g，收率 63%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{15}H_{19}NO_3]$ $[M-56+H]^+$: 206.1; found: 206.4

2.3

3,3-二甲基吲哚啉-2-酮 (02462-3)



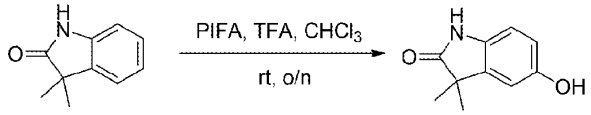
02462-2 02462-3

向 3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-1-甲酸叔丁酯（1.88 g，7.20 mmol 在 DCM（10 mL）的溶液中加入 TFA（1 mL）。反应混合物在氮气保护下室温搅拌 2 小时，在消耗掉起始原料后，将混合物减压蒸馏浓缩干，得到黄色油状产物（1.08 g，收率 94%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{10}H_{11}NO]$ $[M+H]^+$: 162.1; found: 162.4

2.4

5-羟基-3,3-二甲基吲哚啉-2-酮 (02462-4)



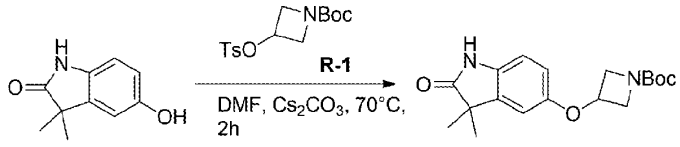
02462-3 02462-4

室温下，向 3,3-二甲基吲哚啉-2-酮（1.08 g，6.71 mmol）在 $CHCl_3$（20 mL）的溶液中加入 TFA（7.65 g, 67.1 mmol）和 PIFA (3.46 g, 8.05 mmol)。混合物在室温下搅拌过夜，在起始原料消耗完毕后，反应液用饱和 $NaHCO_3$ 溶液调节 PH 到 8，后用 EA（40 mL）萃取三次，合并的有机层用饱和食盐水（40 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/0，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，UV 254）得到黄色固体产物（471 mg，收率 39%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{10}H_{11}NO_2]$ $[M+H]^+$: 178.1; found: 178.2

2.5

3-((3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (02462-5)



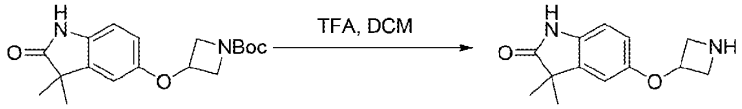
02462-4 02462-5

室温下，向 5-羟基-3,3-二甲基吲哚啉-2-酮（61 mg，0.34 mmol）和 3-(对甲苯磺酰氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（114 mg，0.34 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 Cs_2CO_3（222 mg，0.68 mmol）。然后将混合物在 70 °C 下搅拌 2 小时，后加入水（20 mL）并用 EA（40 mL）萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水（50 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/DCM = 0/1~1/1，硅胶-CS 12 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（43 mg，收率 38%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{18}H_{24}N_2O_4]$ $[M-56+H]^+$: 277.2; found: 277.4

2.6

5-(氮杂环丁烷-3-氧基)-3,3-二甲基吲哚啉-2-酮 (02462-6)



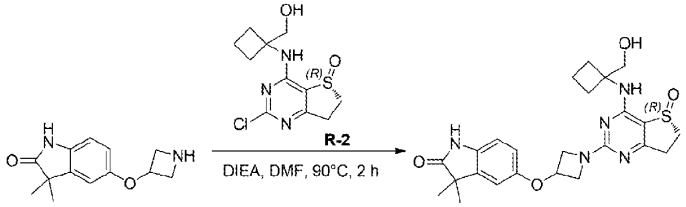
02462-5 02462-6

向 3-((3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（43 mg，0.13 mmol 在 DCM（2 mL）的溶液中加入 TFA（0.2 mL）。反应混合物在氮气保护下室温搅拌 1 小时，在消耗掉起始原料后，将混合物减压蒸馏浓缩干，得到黄色油状产物（25 mg，收率 83%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{13}H_{16}N_2O_2]$ $[M+H]^+$: 233.1; found: 233.2

2.7

(R)-5-((1-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)-3,3-二甲基吲哚啉-2-酮 (MX02462)

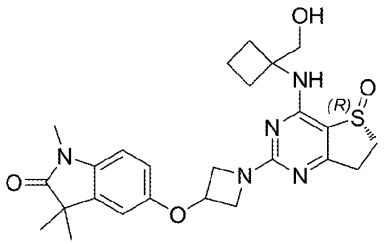


02462-6 MX02462

向 5-(氮杂环丁烷-3-氧基)-3,3-二甲基吲哚啉-2-酮（25 mg，0.11 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（31 mg，0.11 mmol）在 DMF（2 mL）的溶液中加入 DIEA（43 mg，0.33 mmol）。混合物在 90 ºC 下搅拌 2 小时，冷却至室温并浓缩。粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（25.91 mg，收率 50%）。

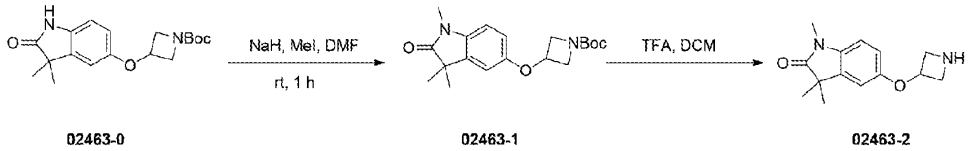
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{24}H_{29}N_5O_4S]$ $[M+H]^+$: 484.2; found: 484.3

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.06 – 5.01 (m, 1H), 4.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.45 – 4.41 (m, 2H), 3.91 – 3.89 (m, 2H), 3.73 – 3.59 (m, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 2H), 2.39 – 2.26 (m, 2H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.24 (s, 6H).

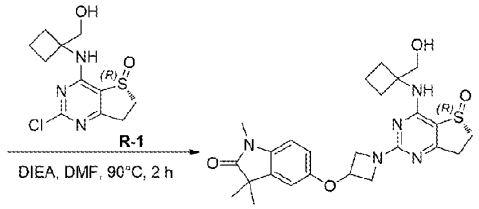


MX02463

1. 合成方案:



02463-0 02463-1 02463-2

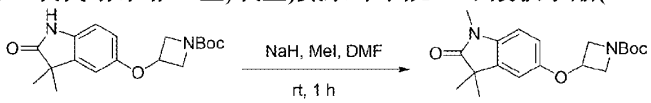


MX02463

2. 实验部分：

2.1

3-((1,3,3-三甲基-2-氧代吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02463-1)



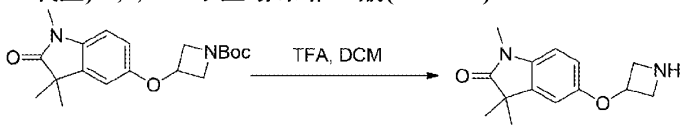
02463-0 02463-1

在 0°C 下，向 3-((3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(80 mg，0.24 mmol)的 DMF(2 mL)溶液中加入 NaH(60%，15 mg，0.36 mmol)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟，然后加入 MeI(30 mg，0.24 mmol)，然后混合物在室温下继续搅拌 1 小时。向混合物中加入水(15 mL)，然后用 EA(15 mL)萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水(15 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化(EA/PE = 0~10%，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，UV 254)，得到无色油状产物(48 mg，收率 58%)。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{26}N_2O_4]$ $[M+H]^+$: 347.2; found: 347.4

2.2

5-(氮杂环丁烷-3-氧基)-1,3,3-三甲基吲哚啉-2-酮(02463-2)



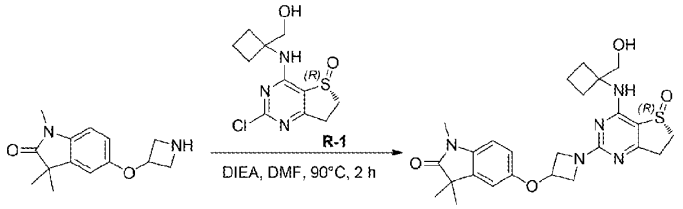
02463-1 02463-2

向 3-((1,3,3-三甲基-2-氧代吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（48 mg，0.13 mmol 在 DCM（2 mL）的溶液中加入 TFA（0.2 mL）。反应混合物在氮气保护下室温搅拌 1 小时，在消耗掉起始原料后，将混合物减压蒸馏浓缩干，得到黄色油状产物（23 mg，收率 68%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{18}N_2O_2]$ $[M+H]^+$: 247.1; found: 247.4

2.3

(R)-5-((1-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)-1,3,3-三甲基吲哚啉-2-酮(MX02463)

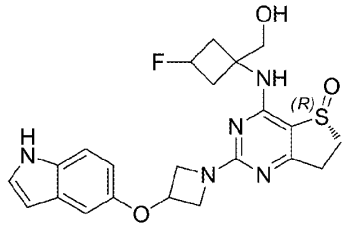


02463-2 MX02463

向 5-(氮杂环丁烷-3-氧基)-1,3,3-三甲基吲哚啉-2-酮（23 mg，0.09 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（27 mg，0.09 mmol）在 DMF（2 mL）的溶液中加入 DIEA（37 mg，0.27 mmol）。混合物在 90 ºC 下搅拌 2 小时，冷却至室温并浓缩。粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（11.03 mg，收率 24%）。

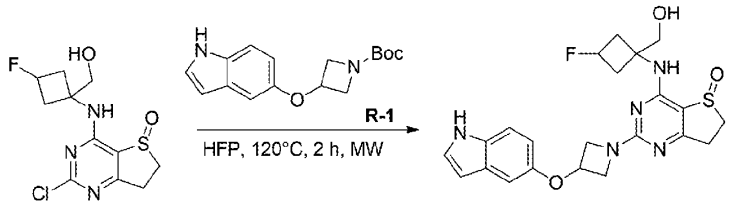
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{25}H_{31}N_5O_4S]$ $[M+H]^+$: 498.2; found: 497.6

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 1H), 4.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.47 – 4.43 (m, 2H), 3.91 – 3.89 (m, 2H), 3.70 – 3.67 (m, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 1H),3.10 (s, 3H), 2.96 – 2.84 (m, 2H), 2.50 – 2.26 (m, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.26 (s, 6H).



MX02465

1. 合成方案:

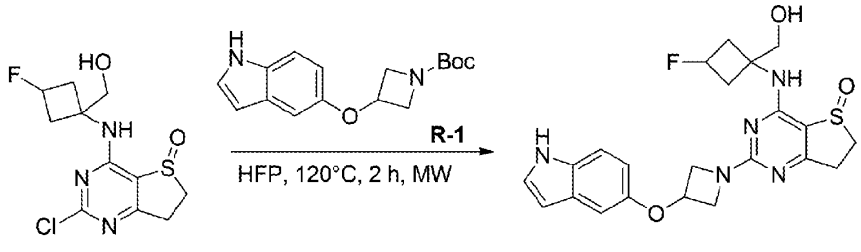


02465-0 MX02465

2. 实验部分：

2.1

2-(3-((1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((3-氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02465)



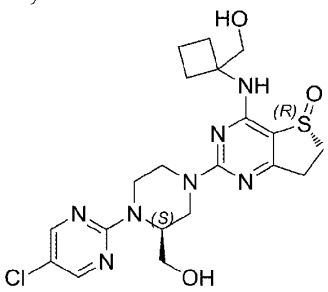
02465-0 MX02465

将 2-氯-4-((3-氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（20 mg，0.065 mmol）和 3-((1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（18.8 mg，0.065 mmol）在 HFP（3 mL）的溶液在微波条件下 120ºC 搅拌 2 小时。然后向混合物中加入水（10 mL），用 DCM（10

mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体化合物（15.0 mg，收率 50.1%）。

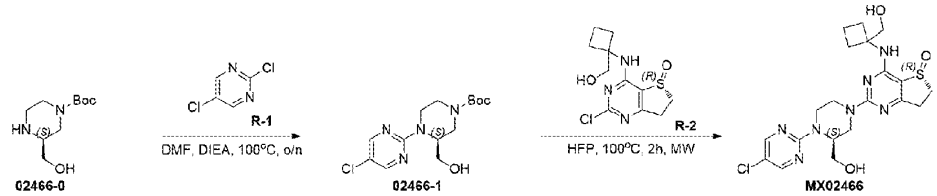
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{22}H_{24}FN_5O_3S$] [M+H]$^+$: 458.2; found: 458.4

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.89 – 7.54 (m, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.20 – 4.83 (m, 3H), 4.48 – 4.44 (m, 2H), 4.03 – 3.89 (m, 2H), 3.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 3.24 – 3.17 (m, 1H), 2.98 –2.73 (m, 4H)，2.46 –2.31 (m, 2H).



MX02466

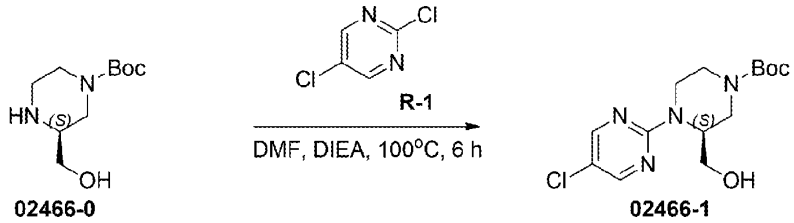
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

(S)-4-(5-氯嘧啶-2-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(02466-1)

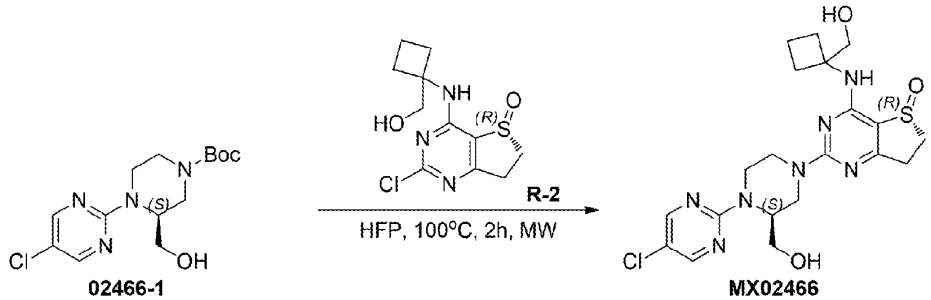


向(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯（250 mg，1.16 mmol）在 DMF（10 mL）的溶液中加入 2,5-二氯嘧啶（171 mg，1.16 mmol）和 DIEA（449 mg，3.48 mmol）。混合物在 100 ℃的氮气保护下搅拌 6 小时，待起始原料消耗完毕，加入水（20 mL），然后用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~2/3，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色油状产物（180 mg，收率 47%）。

ESI-MS m/z calcd for [$C_{14}H_{21}ClN_4O_3$] [M+H]+: 329.1; found: 329.3

2.3

(R)-2-((S)-4-(5-氯嘧啶-2-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02012)

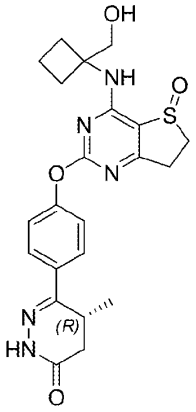


02466-1 MX02466

(S)-4-(5-氯嘧啶-2-基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40 mg, 0.12 mmol)和 (R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(34 mg, 0.12 mmol)在 HFP（2 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。反应完成后，将混合物减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（14.41 mg，收率 25%）。

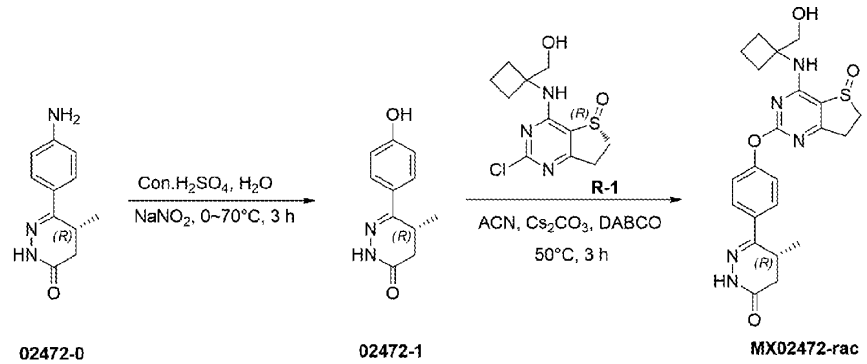
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{26}ClN_7O_3S]$ $[M+H]^+$: 480.2; found: 480.2

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 4.82 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.74 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.70 – 4.38 (m, 4H), 3.76 – 3.68 (m, 2H), 3.48 – 3.37 (m, 3H), 3.30 – 3.18 (m, 4H), 2.96 – 2.84 (m, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 2H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 1.84 –1.70 (m, 2H).



MX02472-rac

1. 合成方案:

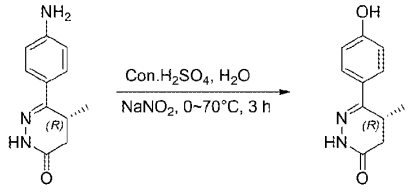


02472-0 02472-1 MX02472-rac

2. 实验部分：

2.1

(R)-6-(4-羟基苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(02472-1)

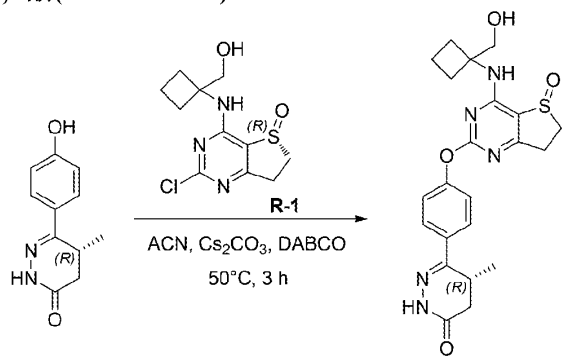


02472-0 02472-1

在 0°C 下，向(R)-6-(4-氨基苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮（100 mg， 0.49 mmol）在水（2 mL）的溶液中加入硫酸（200 mg，2.04 mmol），混合物在 0°C 下搅拌，将亚硝酸钠（38 mg, 0.55 mmol）的水溶液（1 mL)缓慢滴入反应液中，继续搅拌 20 分钟,混合物在 20 分钟内缓慢升温至 70°C 反应 3 小时。将反应混合物倒入水（10 mL）中，过滤并干燥后得到粗产品。粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到深褐色固体产物（38 mg，收率 38%）。

2.2

(5R)-6-(4-((4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氧基)苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)- 酮(MX02472-rac)

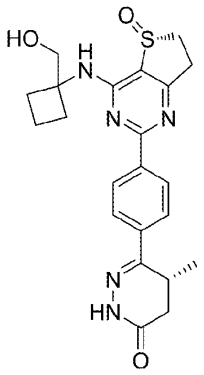


02472-1 MX02472-rac

向(R)-6-(4-羟基苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮（25 mg，0.12 mmol）在 MeCN（2 mL）的溶液中加入(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（34 mg, 0.12 mmol）, Cs_2CO_3（47 mg, 0.14 mmol）和 DABCO（1 mg, 0.012 mmol）。混合物在 50 ℃的氮气保护下搅拌 3 小时，在起始原料消耗完毕后，冷却后加入水(10 mL)中，并用 EA（10 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（10 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥并浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（6.15 mg，收率 11%）。

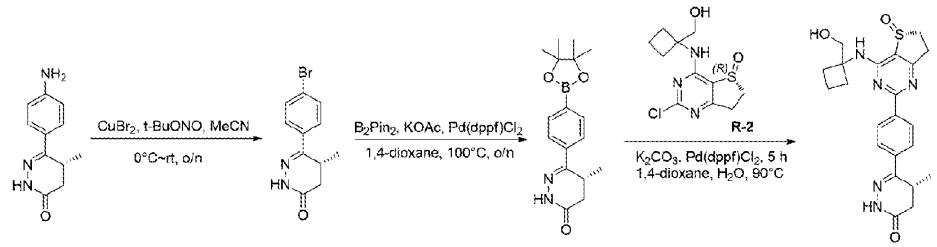
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{25}N_5O_4S]$ $[M+H]^+$: 456.2; found: 455.6

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84– 7.82 (m, 2H), 7.20 – 7.18 (m, 2H), 4.75 – 4.73 (m, 1H), 3.57 – 3.36 (m, 5H), 3.10 – 2.96 (m, 2H), 2.76 – 2.27 (m, 1H), 2.32 – 2.28 (m, 1H), 2.24 – 2.01 (m, 2H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.52 – 1.43 (m, 2H), 1.06 (d, *J* = 7.2, 3H).



MX02473

1. 合成方案:

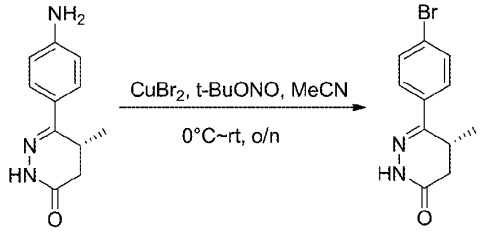


02473-0 02473-1 02473-2 MX02473

2. 实验部分：

2.1

(R)-6-(4-溴苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(02473-1)



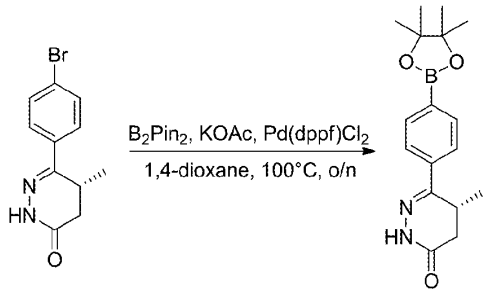
02473-0 02473-1

0 ℃下，向(R)-6-(4-氨基苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮（100 mg，0.49 mmol）在MeCN（3 mL）的溶液中加入 $CuBr_2$（110 mg，0.49 mmol）和 t-BuONO（75 mg，0.74 mmol）。混合物在室温氮气保护下搅拌过夜,向混合物中加入水（20 mL），并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（87 mg，收率 66 %）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{11}BrN_2O]$ $[M+H]^+$: 267.0; found: 267.1

2.2

(R)-6-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(02473-2)



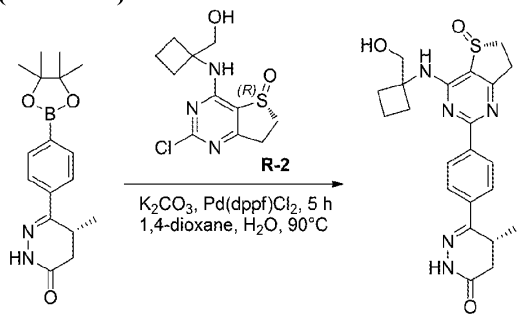
02473-1 02473-2

向(R)-6-(4-溴苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮（87 mg，0.32 mmol）在 1，4-二氧六环(2 mL)的溶液中加入 B_2Pin_2（813 mg，3.2 mmol）、KOAc（94 mg，0.96 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（22 mg，0.032 mmol）。混合物在 100 °C氮气保护下搅拌过夜，起始物质消耗完毕后，冷却后将反应液减压浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 40 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（42 mg，收率 41%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{17}H_{23}BN_2O_3]$ $[M+H]^+$: 315.2; found: 315.0

2.3

(R)-6-(4-((R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(MX02473)

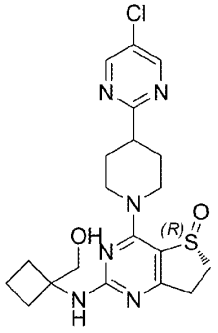


02473-2 MX02473

向(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（29 mg，0.10 mmol）在 1，4-二氧六环/水(2.5 mL, v/v=4/1)的溶液中加入(R)-6-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮（32 mg，0.10 mmol）、K_2CO_3（41 mg，0.30 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（7 mg，0.01 mmol）。混合物在 90 °C 氮气保护下搅拌 5 小时，起始物质消耗完毕后，加入水（20 mL），用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（13.21 mg，收率 30%）。

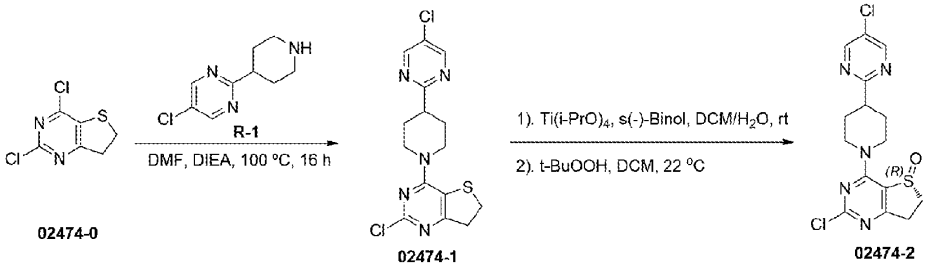
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{25}N_5O_3S]$ $[M+H]^+$: 440.2; found: 439.6

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.93 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.87 – 3.81 (m, 2H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 3.47 – 3.36 (m, 2H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 3.06 – 3.01 (m, 1H), 2.77 – 2.71 (m, 1H), 2.50 – 2.25 (m, 5H), 1.88 – 1.82 (m, 2H), 1.11 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

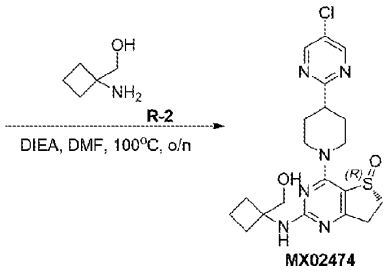


MX02474

1. 合成方案:



02474-0 02474-1 02474-2

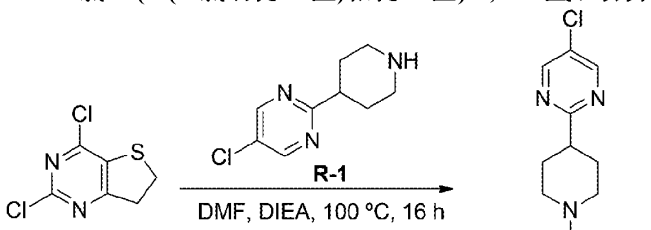


MX02474

2. 实验部分：

2.1

2-氯-4-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶(02474-1)



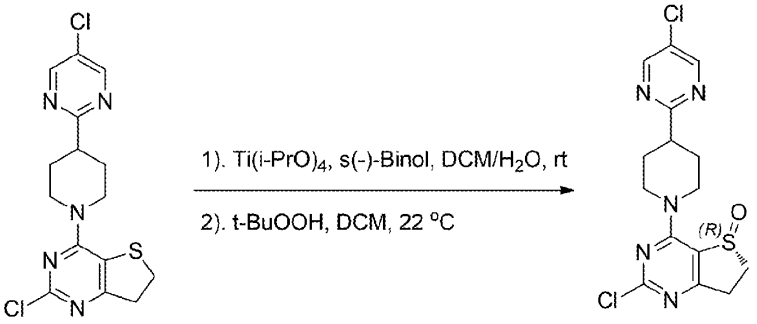
02474-0 02474-1

向 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶（50.0 mg，0.241 mmol）在 DMF（4.0 mL）的溶液中加入 5-氯-2-(哌啶-4-基)嘧啶（48.0 mg，0.241 mmol）和 DIEA（0.5 mL）。混合物在 100°C 搅拌 16 小时后，减压蒸馏除去溶剂，加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~100%，硅胶-CS 20 g，30 mL/分钟，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（45.0 mg，收率 50.6%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{15}H_{15}Cl_2N_5S]$ $[M+H]^+$: 368.1; found: 368.2

2.2

(R)-2-氯-4-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(02474-2)



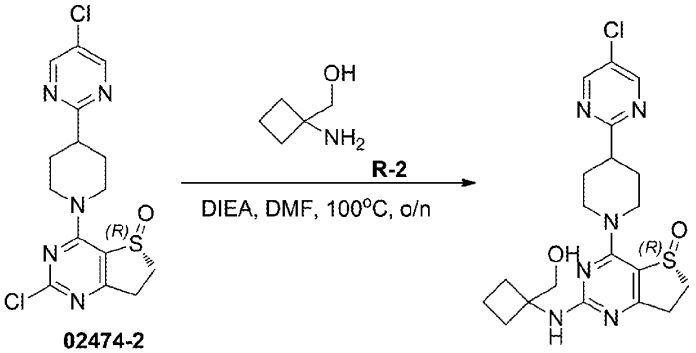
02474-1 02474-2

向 2-氯-4-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶（45.0 mg，0.122 mmol）和 S-1,1'-联-2-萘酚（3. 5 mg，0.012 mmol)在 DCM（5.0 mL）的溶液中加入四异丙醇钛(3.5 mg，0.012 mmol) 和水 (4.4 mg，0.244 mmol)。混合物在室温下搅拌 1 小时后，一次性加入 70%叔丁基过氧化氢水溶液（31.4 mg，0.244 mmol），然后混合物在室温搅拌 2 小时后，加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩。粗产品经柱层析纯化（DCM/MeOH = 1/0~10/1，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（35.0 mg，收率 74.7%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{15}H_{15}Cl_2N_5OS]$ $[M+H]^+$: 384.0; found: 384.2

2.3

(R)-4-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-2-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02474)

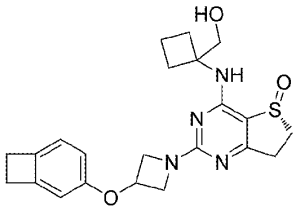


02474-2 MX02474

向(R)-2-氯-4-(4-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（35.0 mg，0.091 mmol)在 DMF（3 mL）的溶液中加入(1-氨基环丁基)甲醇（11.0 mg，0.109 mmol）和 DIEA（0.5 mL）。反应混合物在 100°C 搅拌过夜，减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3), X-Select10 μm 19*250 mm, 20 mL/min, UV 254]纯化，得到白色固体产物（6.0 mg，收率 14.7%）。

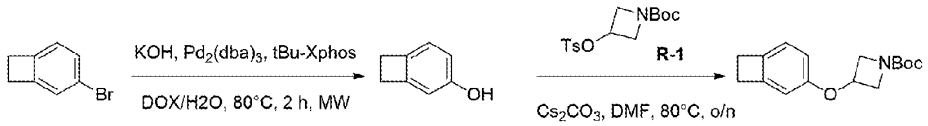
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{25}ClN_6O_2S]$ $[M+H]^+$: 449.1; found: 449..3

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.78 – 4.69 (m, 3H), 3.68 – 3.60 (m, 2H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 3.28 – 3.16 (m, 4H), 2.96 – 2.90 (m, 2H), 2.25 – 2.17 (m, 2H), 2.13 – 2.00 (m, 4H), 1.80 –1.68 (m, 4H).

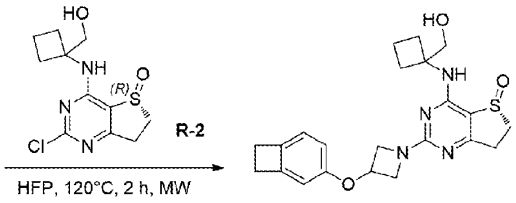


MX02481

1. 合成方案:



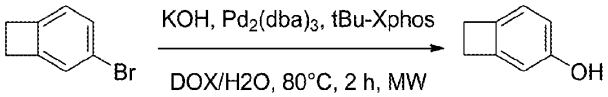
02481-0 02481-1 02481-2



MX02481

2. 实验部分：

2.1 3-羟基双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯

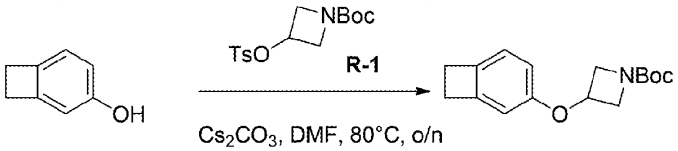


02481-0 02481-1

3-溴双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯 （20 mg，0.11 mmol）、$Pd_2(dba)_3$（10 mg，0.01 mmol）、tBu-Xphos（5.6 mg，0.01 mmol）、KOH（7.3 mg，0.1 mmol）和水（0.2 mL）在 1，4-二氧六环（2 mL）的反应混合物在微波条件下 80°C 搅拌 2 小时，在起始原料消耗完毕后,反应液过滤，减压浓缩直接投下一步。

2.2

3-(双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02481-2)



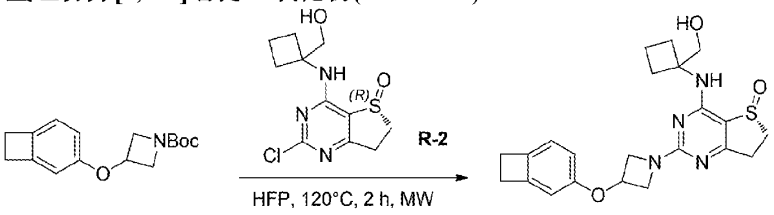
02481-1 02481-2

室温下，向 3-羟基双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯（13 mg，0.11 mmol）和 Cs_2CO_3（107 mg，0.33 mmol）的 DMF（3.0 mL）的溶液中加入 3-(对甲苯磺酰氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（49 mg，0.13 mmol）。然后将混合物在 80 °C 搅拌过夜，在起始原料消耗完毕后,加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/4，硅胶-CS 4 g，25 mL/min，硅胶，UV 254），得到无色油状产物（12 mg，收率 39.7%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{21}NO_3]$ $[M-56+H]^+$: 220.2; found: 220.1

2.3

(R)-2-(3-(双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-氧基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02481)

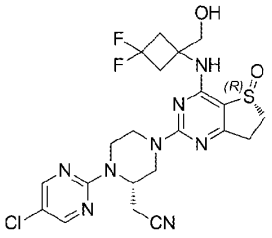


02481-2 MX02481

将 3-(双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（12 mg，0.04 mmol）和(R)-2-氯-4-((3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（12 mg，0.04 mmol）在 HFP（2 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。在起始原料消耗完毕后,然后向混合物中加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体化合物（1.89 mg，收率 14.8 %）。

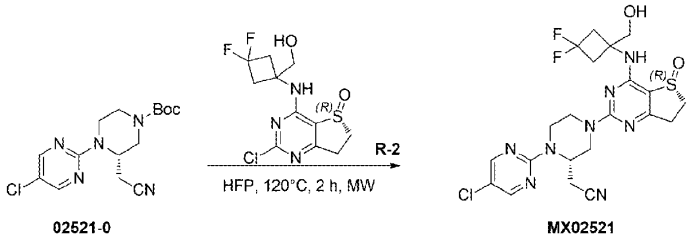
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{26}N_4O_3S]$ $[M+H]^+$: 427.2; found: 426.8

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 – 6.65 (m, 2H), 5.05 – 5.04 (m, 1H), 4.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 – 4.41 (m, 2H), 3.89 – 3.88 (m, 2H), 3.73 – 3.69 (m, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 3.07 – 3.06 (m, 4H), 3.00 – 2.84 (m, 2H), 2.38 – 2.25 (m, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 2H).



MX02521

1. 合成方案:

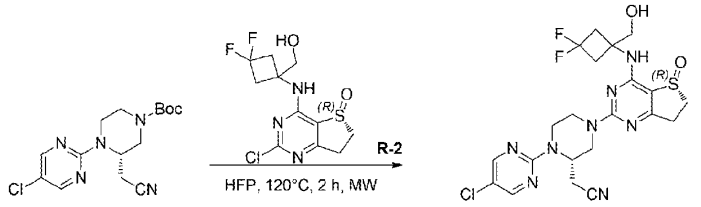


02521-0 MX02521

2. 实验部分：

2.1

2-((S)-1-(5-氯嘧啶-2-基)-4-((R)-4-((3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)哌嗪-2-基)乙腈(MX02521)

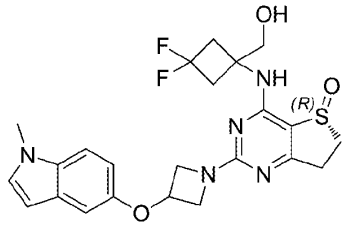


02521-0 MX02521

(S)-4-(5-氯嘧啶-2-基)-3-(氰甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯（10 mg， 0.03 mmol）和(R)-2-氯-4-((3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（10 mg，0.03 mmol）在HFP（2 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。然后向混合物中加入水（10 mL），用DCM（10 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体化合物（2.80 mg，收率 17.8 %）。

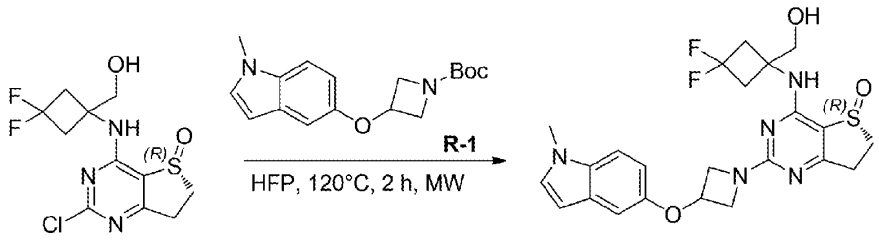
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{23}ClF_2N_8O_2S]$ $[M+H]^+$: 525.1; found: 524.6

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 5.14 – 5.07 (m, 1H), 4.59 – 4.67 (m, 3H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.49 – 3.40 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 2H), 3.10 – 3.05 (m, 1H), 3.01 – 2.92 (m, 6H), 2.90 – 2.84 (m, 3H).



MX02532

1. 合成方案:

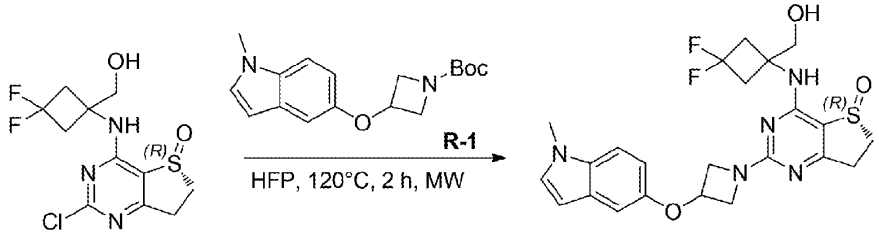


02532-0 MX02532

2. 实验部分：

2.1

(R)-4-((3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(3-((1-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02532)

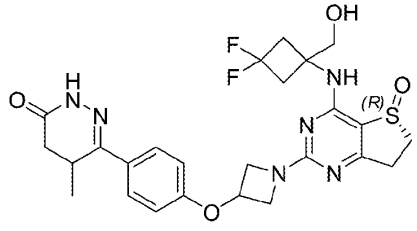


02532-0 MX02532

将(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)- 3,3-二氟-环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（20 mg，0.062 mmol）和 3-((1-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（20.5 mg，0.068 mmol）在 HFP（3 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。然后向混合物中加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体化合物（15.0 mg，收率 49.5%）。

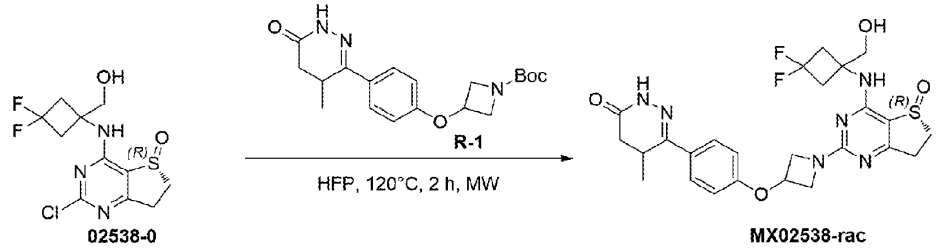
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{23}H_{25}F_2N_5O_3S]$ $[M+H]^+$: 490.2; found: 489.7

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 5.14 – 5.09 (m, 2H), 4.48 – 4.44 (m, 2H), 3.98 – 3.93 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.67 – 3.66 (m, 2H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 3.22 –3.17 (m, 1H)，2.99 –2.83 (m, 6H).



MX02538-rac

1. 合成方案:

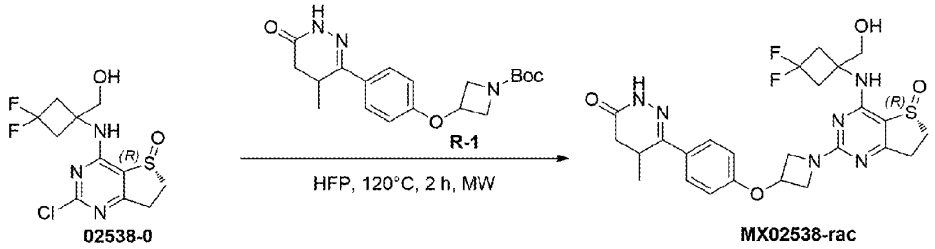


02538-0 MX02538-rac

2. 实验部分：

2.1

6-(4-((1-((R)-4-((3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(MX02538-rac)

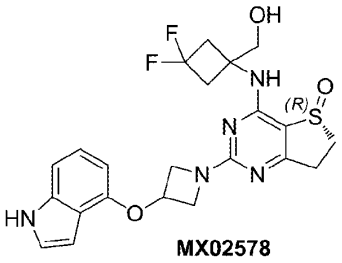


02538-0 MX02538-rac

(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基) -3,3-二氟-环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(20 mg，0.062 mmol)和 3-(4-(4-甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(22 mg，0.062 mmol)在 HFP（2 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。反应完成后，将混合物减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（5.37 mg，收率 15.9%）。

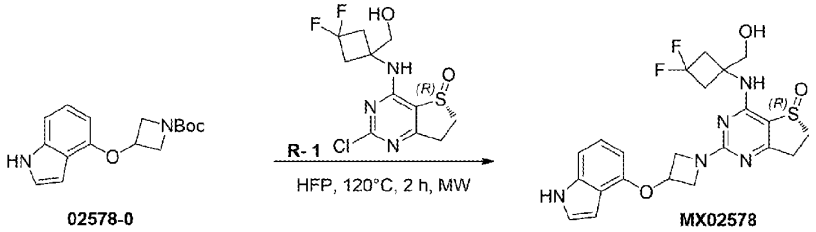
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{25}H_{28}F_2N_6O_4S]$ $[M+H]^+$:547.2; found:547.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 7.99 (s, 1H),7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.18 – 5.12 (m, 2H), 4.49 (dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 2H)， 3.95 (br, 2H), 3.71 – 3.63 (m, 2H), 3.46 – 3.36 (m, 2H), 3.23 – 3.17 (m, 1H), 3.00 – 2.83 (m, 6H), 2.70 – 2.64 (m, 1H), 2.23 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).



MX02578

1. 合成方案:

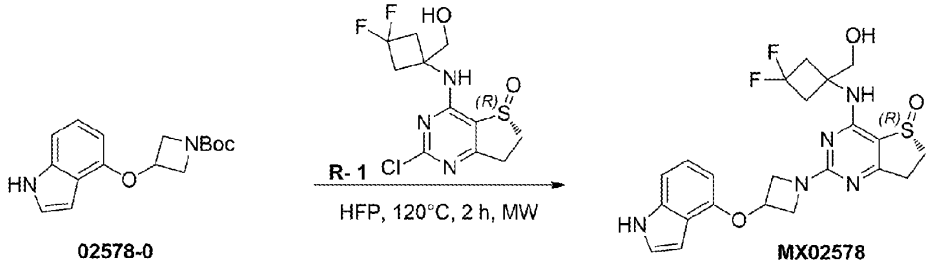


02578-0 MX02578

2. 实验部分：

2.1

(R)-2-(3-((1H-吲哚-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02578)

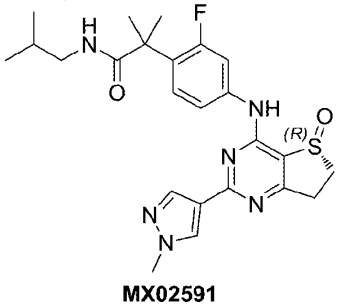


02578-0 MX02578

将 3-((1H-吲哚-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（9.7 mg，0.03 mmol）和(R)-2-氯-4-((3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（10 mg，0.03 mmol）在 HFP（2 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。然后向混合物中加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体化合物（4.91 mg，收率 34.4 %）。

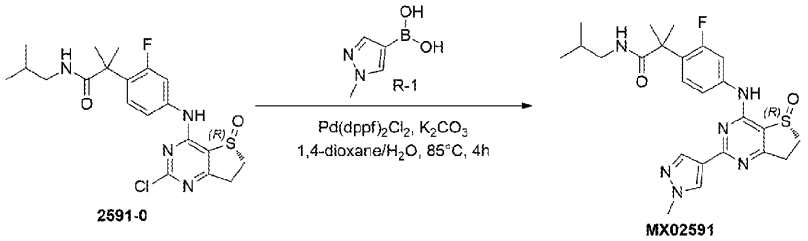
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{23}F_2N_5O_3S]$ $[M+H]^+$: 476.2; found: 476.1

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.14 (s, 1H),7.97 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.06 – 7.04 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.49 – 4.42 (m, 1H), 6.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.23 – 5.19 (m, 1H), 5.13 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.55 – 4.50 (m, 2H), 4.01 – 3.97 (m, 2H), 3.68 – 3.63 (m, 2H), 3.48 – 3.40 (m, 1H), 3.24 – 3.17 (m, 1H), 3.00 – 2.81 (m, 6H).



MX02591

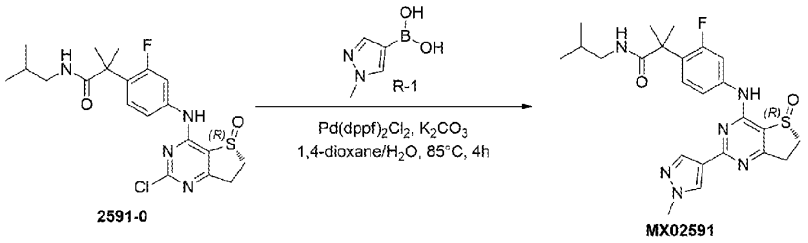
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

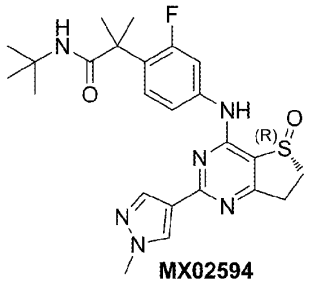
(R)-2-(2-氟-4-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-异丁基-2-甲基丙酰胺(MX02591)



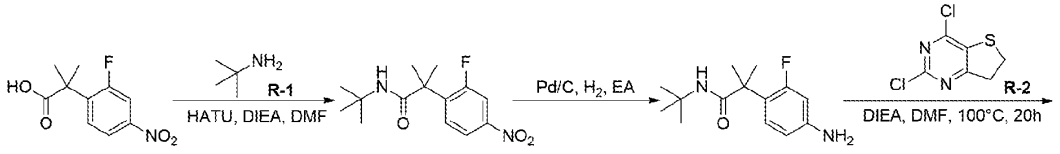
向(R)-2-(4-((2-氯-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-N-异丁基-2-甲基丙酰胺(30 mg, 0.07mmol)在 1，4-二氧六环/水（5 mL，v/v=4:1）中的溶液中加入(1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸(17 mg, 0.14 mmol)、K_2CO_3 (28 mg, 0.20 mmol)和 $Pd(dppf)Cl_2$ (7 mg, 0.01mmol)。混合物在 85 °C 的氮气保护下搅拌 4 小时。反应完成后,将混合物减压蒸馏除去溶剂,得到的粗产品经制备型 HPLC [MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到淡黄色固体产物（4.41 mg，收率 13.32%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{24}H_{29}FN_6O_2S]$ $[M+H]^+$:485.2; found:484.6

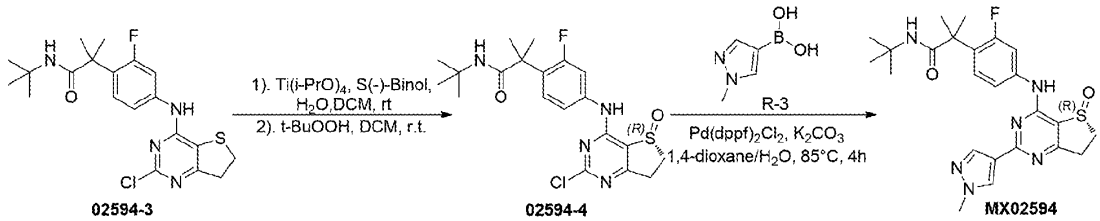
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s,1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.85 – 3.76 (m, 1H), 3.55 – 3.48 (m, 1H), 3.39 – 3.35 (m, 1H), 3.26 – 3.12 (m, 1H), 2.98 (t, *J* = 6.4Hz, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (s,3H).



1. 合成方案:



02594-0 02594-1 02594-2

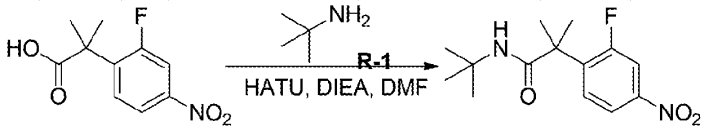


02594-3 02594-4

2. 实验部分：

2.1

N-(叔丁基)-2-(2-氟-4-硝基苯基)-2-甲基丙酰胺(02594-1)



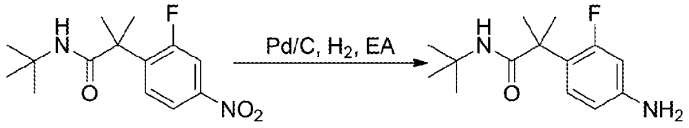
02594-0 02594-1

向 2-(2-氟-4-硝基苯基)-2-甲基丙酸(1.0 g, 4.40 mmol)在 DMF(20 mL)中溶液中加入 2-甲基-2-丙胺(0.97 g, 13.20 mmol)、HATU (3.35 g, 8.80 mmol)和 DIEA(1.71 g, 13.20 mmol)。混合物在室温下搅拌 16 小时后倒入水中(50 mL)。用 EA(50 mL)萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化(EA/PE = 0~50%，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254)纯化，得到无色油状产物(1.1 g，收率 88.52%)。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{19}FN_2O_3]$ $[M+H]^+$:283.1; found:283.4

2.2

2-(4-氨基-2-氟苯基)-N-(叔丁基)-2-甲基丙酰胺(02594-2)



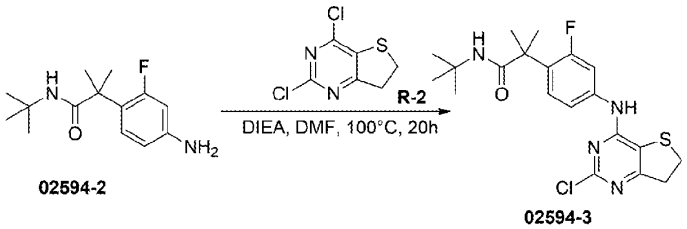
02594-1 02594-2

向 N-(叔丁基)-2-(2-氟-4-硝基苯基)-2-甲基丙酰胺(1.1 g, 3.90 mmol)在 EA(40 mL)中的溶液中加入 Pd/C(0.2g)。混合物在氢气环境下室温搅拌 16 小时，后用硅藻土过滤，减压蒸馏滤液，得到的粗产品经柱层析纯化(EA/PE = 0~70%，硅胶-CS 40 g，50 mL/min，硅胶，UV 254)，得到无色油状产物(0.9 g，收率 91.54%)。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{14}H_{21}FN_2O]$ $[M+H]^+$:253.2; found:253.2

2.3

N-(叔丁基)-2-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-2-甲基丙酰胺(02594-3)



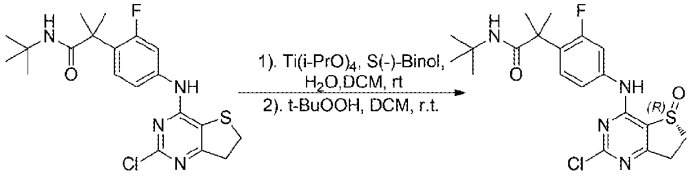
02594-2 02594-3

向 2-(4-氨基-2-氟苯基)-N-(叔丁基)-2-甲基丙酰胺(500 mg, 1.98 mmol)和 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩[3,2-*d*]嘧啶(1.23 g, 5.95 mmol)在 DMF(20 mL)中的溶液中加入 DIEA(1.02 g, 7.93 mmol)。混合物在 100 °C 下搅拌 20 小时。反应完成后,将混合物减压蒸馏除去溶剂,得到的粗产品经柱层析纯化(EA/PE = 0~75%，硅胶-CS 20g，25 mL/min，硅胶,UV 254)，得到黄色固体产物(185 mg，收率 22.07%)。

ESI-MS m/z calcd for $[C_{20}H_{24}ClFN_4OS]$ $[M+H]^+$:423.1; found:423.1

2.4

(R)-N-(叔丁基)-2-(4-((2-氯-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-2-甲基丙酰胺(02594-5)



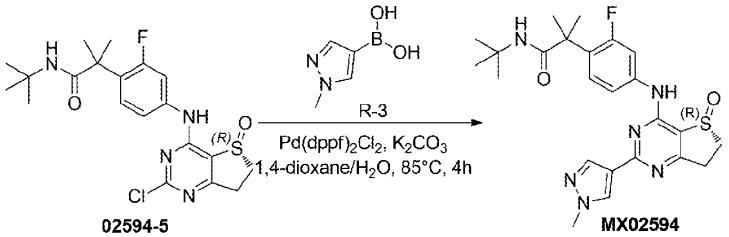
02594-4 02594-5

向 N-(叔丁基)-2-(4-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-2-甲基丙酰胺(185 mg, 0.44 mmol)和 S-1,1'-联-2-萘酚(25 mg, 0.09 mmol)在 DCM(10 mL)中的溶液中加入钛酸四异丙酯(25 mg 0.09 mmol)和水(16 mg，0.88 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 16 小时。后一次性加入 70%的叔丁基过氧化氢水溶液(169 mg，1.31 mmol)，然后混合物在室温下搅拌 2 小时。加入水(10 mL)，用 DCM(30 mL)萃取三次。合并有机层用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化(MeOH/DCM = 0~5%，Silica-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254)，得到黄色固体产物(106 mg，收率 55.21%)。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{24}ClFN_4O_2S]$ $[M+H]^+$:439.1; found:439.0

2.5

(R)-N-(叔丁基)-2-(2-氟-4-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-甲基丙酰胺(MX02594)



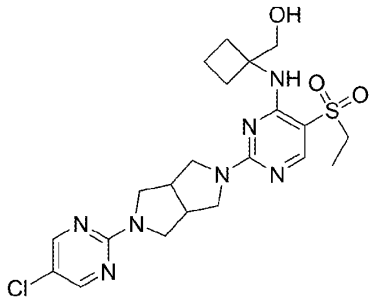
02594-5 MX02594

向(R)-N-(叔丁基)-2-(4-((2-氯-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-氟苯基)-2-甲基丙酰胺(35 mg, 0.08mmol)在 1，4-二氧六环/水（5 mL，v/v=4:1）中的溶液中加入(1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸(20 mg, 0.16 mmol)、K_2CO_3 (33 mg, 0.24 mmol)和 $Pd(dppf)Cl_2$ (7 mg, 0.01 mmol)。混合物在 85 °C 的氮气保护下搅拌 4 小时。反应完成后,将混合物减压蒸馏除去溶剂,得到的粗产品经制备型 HPLC [MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到淡黄色固体产物（7.67 mg，收率 19.85%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{24}H_{29}FN_6O_2S]$ $[M+H]^+$:485.2; found:484.6

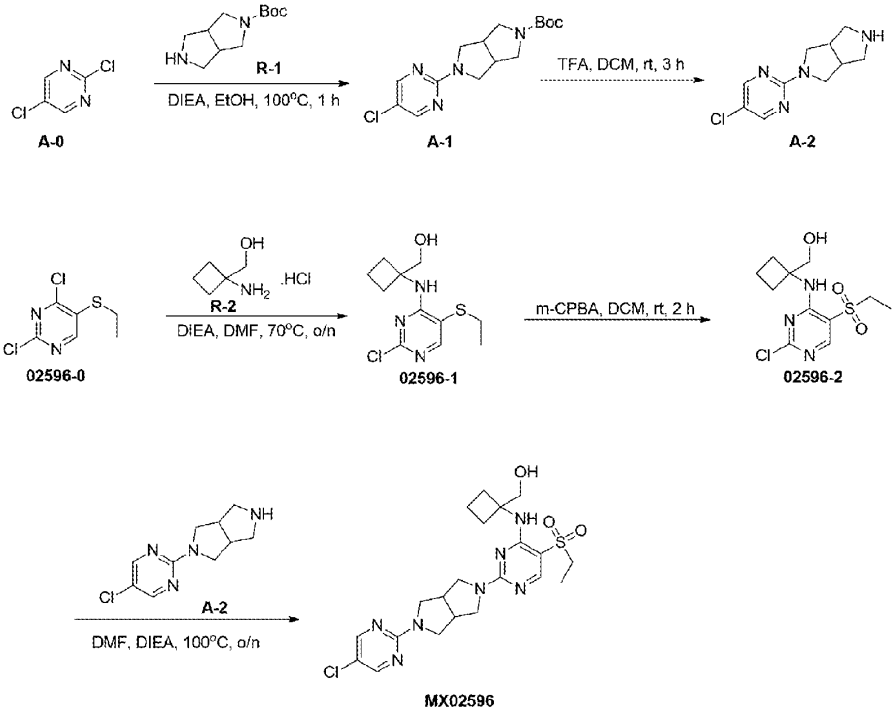
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.27 (s,1H), 8.11 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 9.2Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 3.55 – 3.49 (m, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 3.28 –

3.21 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.33 (s, 9H).



MX02596

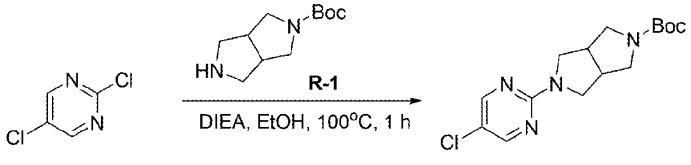
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

5-(5-氯嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(A-1)



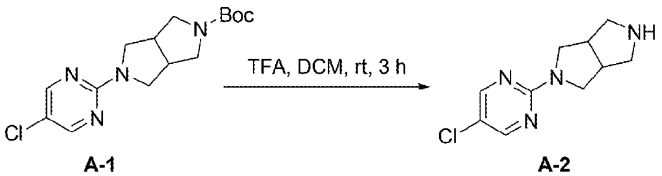
A-0 **A-1**

向六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯（72 mg，0.36 mmol）在 EtOH（2 mL）的溶液中加入 2,5-二氯嘧啶（50 mg，0.36 mmol）和 DIEA（139 mg，1.08 mmol）。混合物在 100°C 氮气保护下搅拌 1 小时，在起始原料消耗完毕后，向混合物中加入水（30 mL），并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 12 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（86 mg，收率 74%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{15}H_{21}ClN_4O_2]$ $[M-56+H]^+$: 269.1; found: 269.1

2.2

2-(5-氯嘧啶-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(A-2)



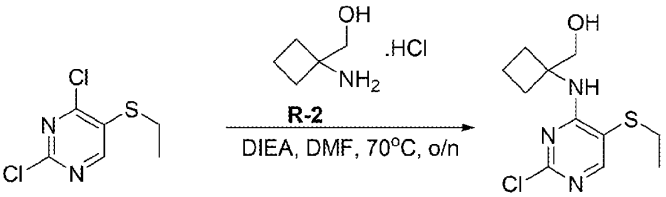
A-1 A-2

向 5-(5-氯嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯（30 mg，0.09 mmol）在 DCM（2 mL）的溶液中加入 TFA（0.2 mL）。反应混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在消耗掉起始原料后，将混合物减压蒸馏浓缩，得到白色固体产物（19 mg，收率 92%）直接用于下一步反应。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{10}H_{13}ClN_4]$ $[M+H]^+$: 225.1; found: 225.1

2.3

(1-(2-氯-5-(乙硫基)嘧啶-4-基氨基)环丁基)甲醇(02596-1)



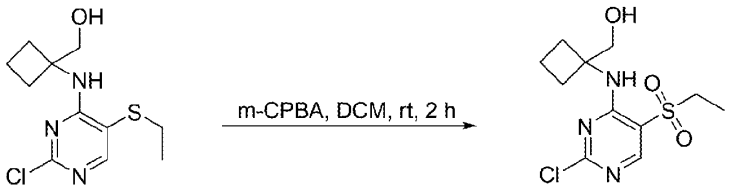
02596-0 02596-1

向 2,4-二氯-5-乙硫基嘧啶（100 mg，0.48 mmol）在 DMF（4 mL）的溶液中加入(1-氨基环丁基)甲醇盐酸盐（48.6 mg，0.48 mmol）和 DIEA（185.8 mg, 1.44 mmol）。混合物在 70°C下搅拌过夜，在起始原料消耗完毕后，向混合物中加入水（30 mL），并用 EA（50 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（50 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（81 mg，收率 62%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{16}ClN_3OS]$ $[M+H]^+$: 274.1; found: 274.0

2.4

(1-(2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基氨基)环丁基)甲醇(02596-2)



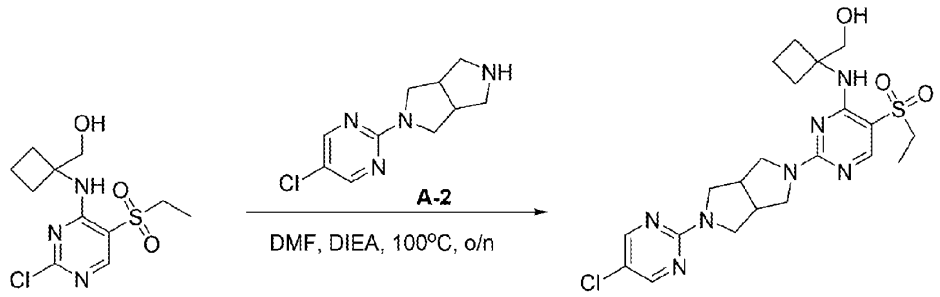
02596-1 02596-2

向(1-(2-氯-5-(乙硫基)嘧啶-4-基氨基)环丁基)甲醇（70 mg，0.26 mmol）在 DCM（10 mL）的溶液中加入 *m*-CPBA（85%，154.7 mg，0.76 mmol）。混合物在氮气保护下室温搅拌 2 小时，在起始原料消耗完毕后，用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（20 mL）淬灭反应，并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/2，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（64 mg，收率 79%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{16}ClN_3O_3S]$ $[M+H]^+$: 306.1; found: 306.0

2.5

(1-(2-(5-(5-氯嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基氨基)环丁基)甲醇(MX02596)

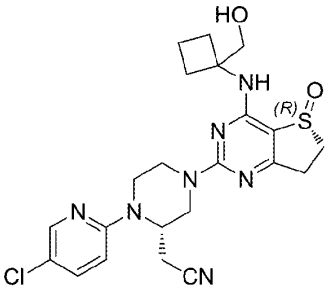


02596-2 MX02596

向(1-(2-氯-5-(乙基磺酰基)嘧啶-4-基氨基)环丁基)甲醇(26 mg，0.085 mmol)和 2-(5-氯嘧啶-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(19 mg，0.085 mmol)的 DMF(2 mL)溶液中加入 DIEA(33 mg，0.255 mmol)。将混合物在 100°C 氮气保护下搅拌过夜，消耗完起始原料后，减压浓缩混合物除去溶剂，得到的粗产品经制备型 HPLC [MeCN/H_2O (10 mmol/L NH_4HCO_3), X-Select10 μm 19*250 mm, 20 mL/min, UV 254]纯化，得到白色固体产物（21.36 mg，收率 51%）。

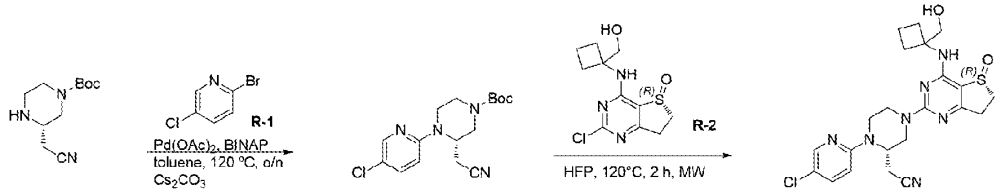
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{21}H_{28}ClN_7O_3S$] $[M+H]^+$:494.2; found:493.7

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.89 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.84 – 3.70 (m, 6H), 3.49 – 3.38 (m, 4H), 3.17 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.10 (br, 2H), 2.34 – 2.29 (m, 2H), 2.13 – 2.08 (m, 2H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).



MX02597

1. 合成方案:

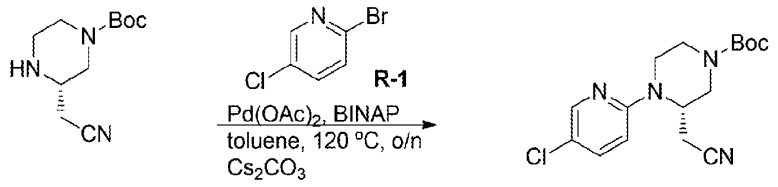


02597-0 02597-1 MX02597

2. 实验部分：

2.1

(S)-4-(5-氯吡啶-2-基)-3-(氰甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(02597-1)



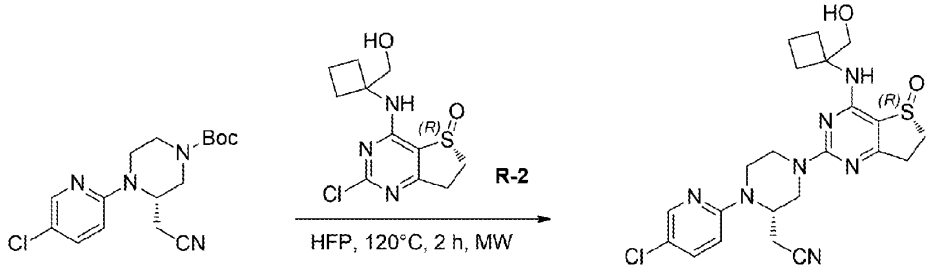
02597-0 02597-1

3-(氰甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯（100 mg，0.44 mmol）、2-溴-5-氯吡啶（86 mg，0.45 mmol）、$Pd(OAc)_2$（10 mg，0.04 mmol）、BINAP（40 mg，0.06 mmol ）Cs_2CO_3（390 mg，1.2 mmol）在甲苯（8 mL）的反应混合物在 120 ºC 氩气保护下搅拌过夜。冷却后，减压蒸馏反应混合物除去溶剂，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~1/9，硅胶-CS 20 g，36 mL/min，硅胶，UV 254），得到无色油状产物（103 mg，收率 69.6%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{21}ClN_4O_2]$ $[M-56+H]^+$: 281.1; found: 281.1

2.2

2-((S)-1-(5-氯吡啶-2-基)-4-((R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)哌嗪-2-基)乙腈(MX02597)

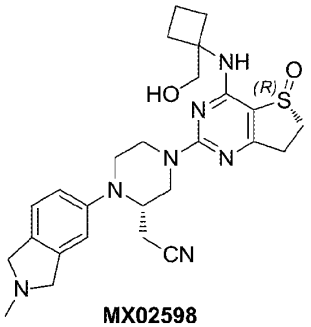


02597-1 MX02597

将(S)-4-(5-氯吡啶-2-基)-3-(氰甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯（20 mg，0.09 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（30 mg，0.11 mmol）在 HFP（2 mL）的溶液在微波条件下 120ºC 搅拌 2 小时。然后向混合物中加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体化合物（7.97 mg，收率 18.1%）。

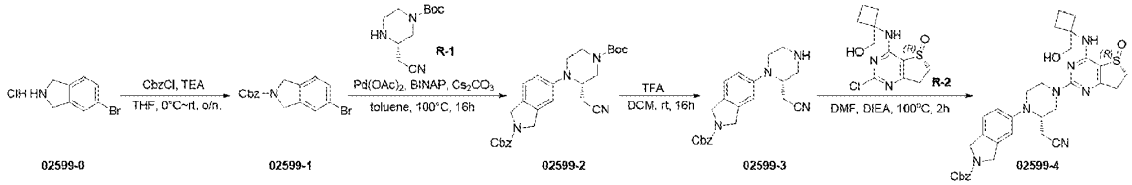
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{26}ClN_7O_2S]$ $[M+H]^+$: 488.2; found: 487.6

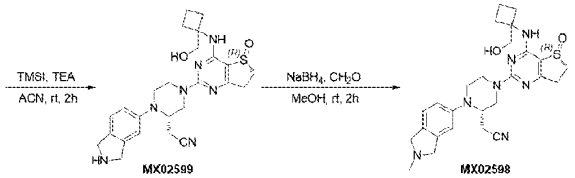
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.95 – 4.94 (m, 1H), 4.81 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.64 – 4.61 (m, 1H), 4.52 – 4.50 (m, 1H), 4.07 – 4.04 (m, 1H), 3.76 – 3.69 (m, 2H), 3.46 – 3.35 (m, 2H), 3.36 – 3.10 (m, 3H), 2.99 – 2.85 (m, 2H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.43 – 2.27 (m, 2H), 2.22 – 2.17 (m, 2H), 1.85 – 1.71 (m, 2H).



MX02598

1. 合成方案:

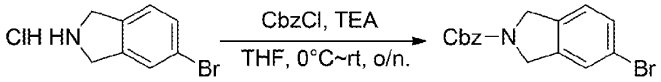




2. 实验部分：

2.1

5-溴异吲哚啉-2-羧酸苄酯(02599-1)



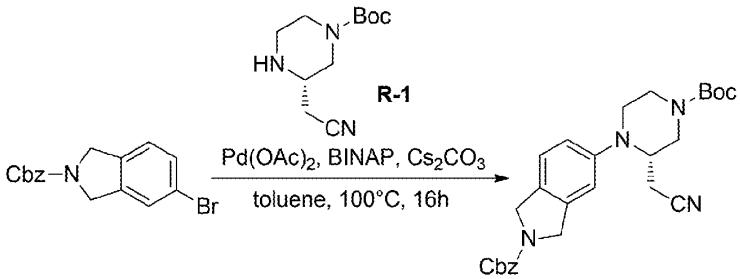
02599-0 **02599-1**

在 0°C 下向 5-溴异吲哚啉盐酸盐（393 mg，1.68 mmol）的 THF（6mL）溶液中加入 TEA（592 mg，5.86 mmol）和氯甲酸卞酯（429 mg，2.51 mmol），在室温下搅拌过夜。加入水（50 mL），用 EA（20 mL）萃取 3 次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到粗品。粗产物用硅胶柱层析（EA/PE=0/1~1/5，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254）纯化，得到褐色固体（499 mg，收率 90%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{14}BrNO_2]$ $[M+Na]^+$: 354.0; found: 354.1

2.2

（S）-5-（4-（叔丁氧羰基）-2-（氰甲基）哌嗪-1-基）异吲哚啉-2-羧酸苄酯(02599-2)



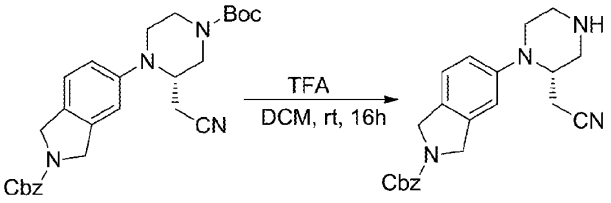
02599-1 **02599-2**

在室温下，氮气保护下向 5-溴异吲哚啉-2-羧酸苄酯（242 mg，1.07 mmol）和(S)-3-(氰甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯（392 mg，1.18 mmol）的甲苯（10 mL）溶液中加入 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦（67 mg，0.11 mmol）、醋酸钯（24 mg，0.11 mmol）和碳酸铯（1.05 g，3.22 mmol），然后将反应液在 100°C 下搅拌 16 小时。反应结束后，加入水（50 mL）淬灭，用 EA（10 mL）萃取 3 次，合并的有机相，有机相用饱和食盐水（30 mL）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到粗品。粗产品用硅胶柱层析（EA/PE=0/1~1/1，硅胶 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254）纯化，得到黄色油状产物（188 mg， 收率 37%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{27}H_{32}N_4O_4]$ $[M+H]^+$: 477.2; found: 477.3

2.3

(S)-5-（2-（氰甲基）哌嗪-1-基）异吲哚啉-2-羧酸苄酯(02599-3)



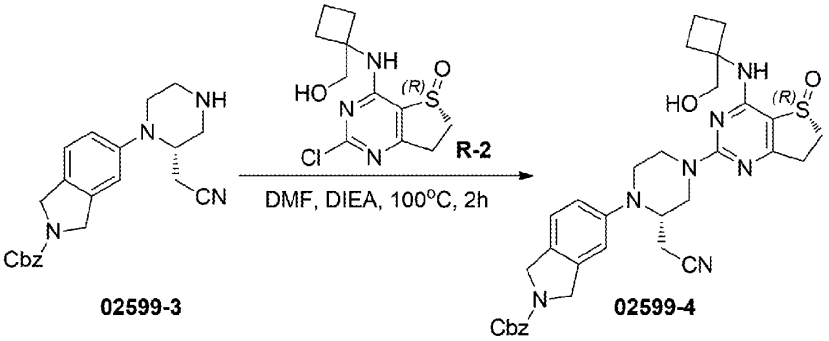
02599-2 **02599-3**

氮气保护下，将（S）-5-（4-（叔丁氧羰基）-2-（氰甲基）哌嗪-1-基）异吲哚啉-2-羧酸苄酯（188 mg，0.39 mmol）溶解在 DCM（6 mL）中，然后加入 TFA（1 mL），在室温条件中搅拌 16 个小时。反应结束后将反应液拉干得到粗品，将粗品通过反相柱纯化[MeCN/H_2O (0.5 % HCOOH), X-Select10 μm 19*250 mm, 20 mL/min, UV 254]得到目标产物（99 mg， 收率 67%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{22}H_{24}N_4O_2$] $[M+H]^+$: 377.2; found: 377.2.

2.4

5-（（S）-2-（氰甲基）-4-（（R）-4-（（1-（羟甲基）环丁基）氨基）-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基）哌嗪-1-基）异吲哚啉-2-羧酸苄酯(02599-4)



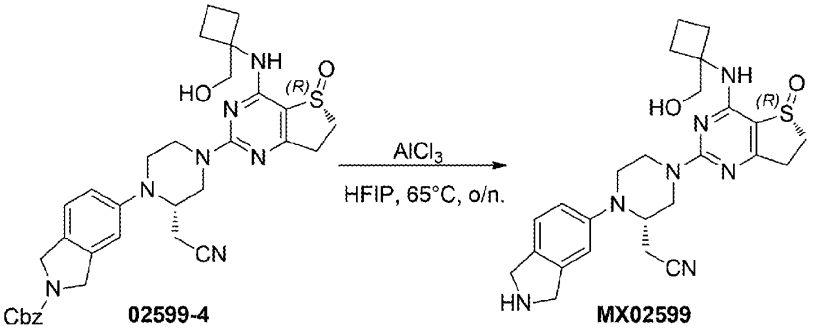
02599-3 **02599-4**

向(S)-5-（2-（氰甲基）哌嗪-1-基）异吲哚啉-2-羧酸苄酯（113 mg，0.30 mmol）的 DMF（5 mL）溶液中加入（R）-2-氯-4-（（1-（羟甲基）环丁基）氨基）-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（86 mg，0.30 mmol）和 DIEA（194 mg，1.50 mmol）在 100 度下氮气保护中搅拌 2h。反应结束后加入水（30 mL），用 EA（10 mL x 3）萃取混合物。将有机相合并，用饱和食盐水洗涤，然后在 Na_2SO_4 中干燥，过滤并浓缩，得到粗品。残留物用反相柱纯化[MeCN/H_2O (0.5 % HCOOH), X-Select10 μm 19*250 mm, 20 mL/min, UV 254]得到目标产物（120 mg， 收率 67%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{33}H_{37}N_7O_4S$] $[M+H]^+$: 628.3; found: 628.2.

2.5

2-（（S）-4-（（R）-4-（（1-（羟甲基）环丁基）氨基）-5-氧化基-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基）-1-（异吲哚啉-5-基）哌嗪-2-基）乙腈(MX02599)



02599-4 **MX02599**

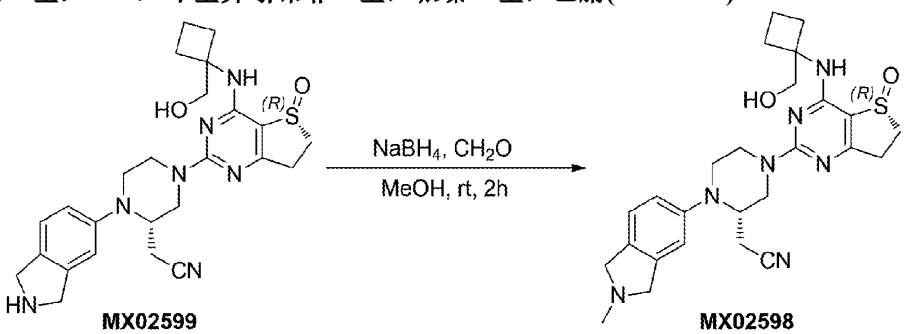
在 0°C 下，氮气保护中，向 5-（（S）-2-（氰甲基）-4-（（R）-4-（（1-（羟甲基）环丁基）氨基）-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基）哌嗪-1-基）异吲哚啉-2-羧酸苄酯（70 mg，

0.11mmol）的 HFP（6 mL）溶液中加入 $AlCl_3$（74 mg，0.55 mmol），混合物在 65°C 下搅拌反应过夜。将混合物通过硅藻土过滤，并在真空下浓缩以得到粗产物。粗产品经制备型 HPLC [MeCN/H2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254] 纯化，得到白色固体产物（49 mg， 收率 89%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{25}H_{31}N_7O_2S]$ $[M+H]^+$: 494.2; found: 494.2.

2.6

2-（（S）-4-（（R）-4-（（1-（羟甲基）环丁基）氨基）-5-氧化基-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基）-1-（2-甲基异吲哚啉-5-基）哌嗪-2-基）乙腈(MX02598)

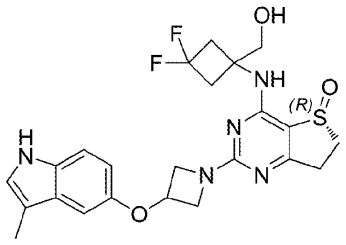


MX02599 MX02598

氮气保护条件下，在室温中向 2-（（S）-4-（（R）-4-（（1-（羟甲基）环丁基）氨基）-5-氧化基-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基）-1-（异吲哚啉-5-基）哌嗪-2-基）乙腈（30 mg，0.06 mmol）的 MeOH（3 mL）溶液中加入甲醛水溶液（35%）（0.5 mL）和硼氢化钠（5 mg，0.13 mmol），混合物在室温下搅拌反应 2h。反应结束后用稀 HCl（0.5N）调节溶液 pH 值至 6~7，浓缩得粗品。粗品通过制备型 HPLC [MeCN/H_2O （0.5% HCOOH）， X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min， UV 254]纯化，得到白色固体产物（3.45 mg，收率 10%）。

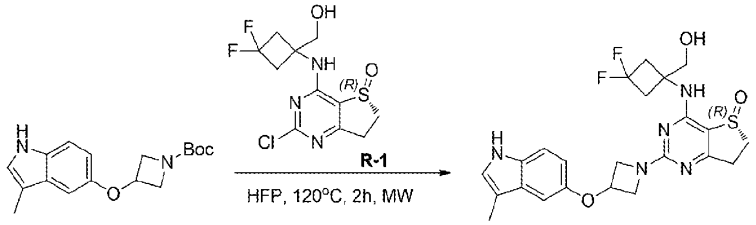
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{26}H_{33}N_7O_2S]$ $[M+H]^+$: 508.2; found: 508.0.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 (s, 1H), 7.10 （d, J = 8.0 Hz, 1H），6.91 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.82– 4.81 (m, 1H), 4.45 – 4.38 (m, 2H), 4.25 – 4.22 (m, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 6H), 3.53 (dd, J = 13.2, 3.2Hz, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 4H), 3.07 – 2.86 (m, 3H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 – 2.27 (m, 3H), 2.22 – 2.17 (m, 2H), 1.83 – 1.71 (m, 2H).



MX02605

1. 合成方案:

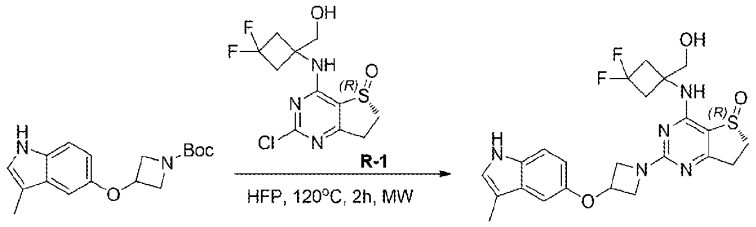


02605-0 MX02605

2. 实验部分：

2.1

(R)-4-((3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(3-((3-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02605)

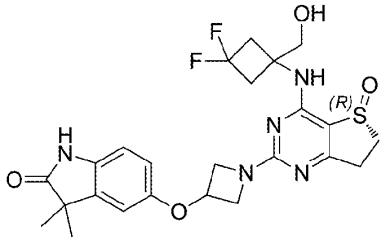


02605-0 MX02605

(R)-2-氯-4-((3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（10 mg，0.0331 mmol）和 3-((3-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（10 mg，0.0309 mmol）在 HFP（3 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。然后向混合物中加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（2.08 mg，收率 12.8%）。

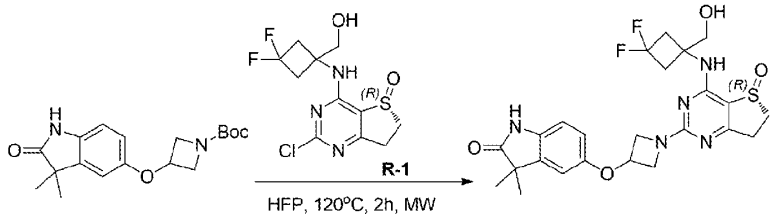
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{23}H_{25}F_2N_5O_3S]$ $[M+H]^+$: 490.0; found: 490.0

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H),6.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H),4.48 – 4.44 (m, 2H), 3.97 – 3.95 (m, 2H), 3.68 – 3.66 (m, 2H), 3.48 – 3.39 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 3.02 – 2.79 (m, 6H),2.22 (m, 3H).



MX02606

1. 合成方案:

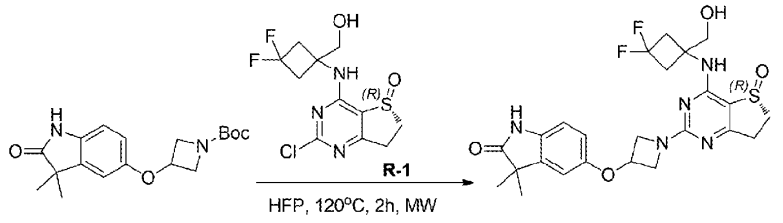


02606-0 MX02606

2. 实验部分：

2.1

(R)-5-((1-(4-((3,3- 二氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)-3,3-二甲基吲哚啉-2-酮(MX02606)

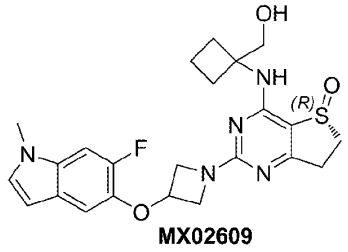


02606-0 MX02606

将(R)-2-氯-4-((3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（20 mg，0.0602 mmol）和 3-((3-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（10 mg，0.0309 mmol）在 HFP（3 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。然后向混合物中加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（2.27 mg，收率 14.26%）。

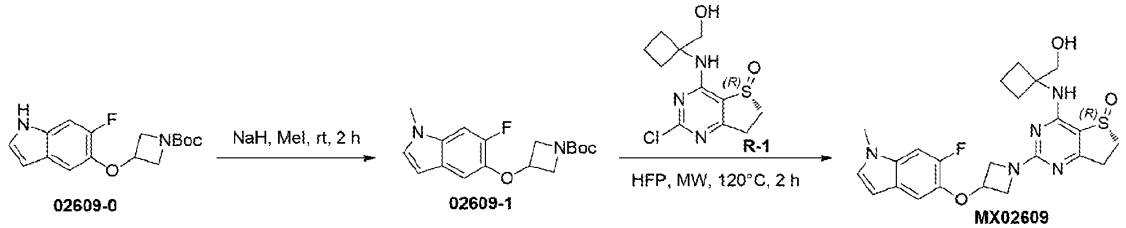
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{24}H_{27}F_2N_5O_4S]$ $[M+H]^+$: 519.9; found: 519.9

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.06 – 5.01 (m, 1H), 4.46 – 4.42 (m, 2H), 3.93 – 3.90 (m, 2H), 3.68 – 3.66 (m, 1H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 3.24 – 3.17 (m, 1H), 2.99 – 2.83 (m, 6H), 1.24 (s, 6H).



MX02609

1. 合成方案:

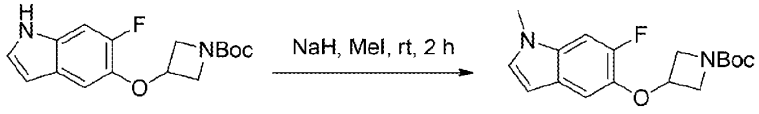


02609-0 02609-1 MX02609

2. 实验部分：

2.1

3-((6-氟-1-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02609-1)



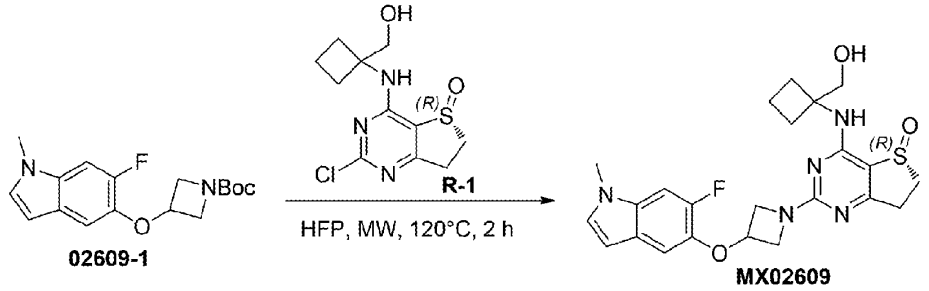
02609-0 02609-1

在 0°C 下，向 3-((6-氟-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(30 mg，0.10 mmol)的 DMF(2 mL)溶液中加入 NaH(60%，5 mg，0.12 mmol)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟，然后加入 MeI(16 mg，0.11 mmol)，然后混合物在室温下继续搅拌 2 小时。向混合物中加入水(15 mL)，然后用 EA(15 mL)萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水(15 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化(EA/PE = 0~8%，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，UV 254)，得到无色油状产物(21 mg，收率 68%)。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{17}H_{21}FN_2O_3]$ $[M-56+H]^+$: 265.2; found: 265.1

2.2

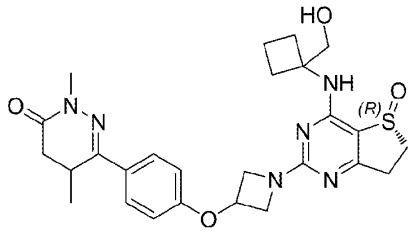
(R)-2-(3-((6-氟-1-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02609)



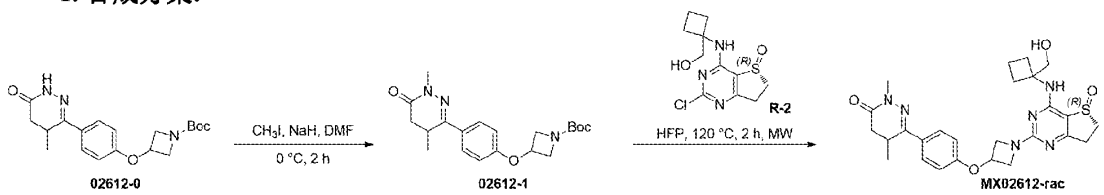
3-((6-氟-1-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(21 mg, 0.06 mmol)和 (R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(19 mg, 0.06 mmol)在 HFP（2 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。反应完成后，将混合物减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（6.44 mg，收率 21%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{23}H_{26}FN_5O_3S]$ $[M+H]^+$: 472.2; found: 471.6

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 5.15– 5.10 (m, 1H), 4.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.48 – 4.44 (m, 2H), 4.02 – 3.93 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (dd, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 2H), 3.46 – 3.35 (m, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 2.97 – 2.84 (m, 2H), 2.38 – 2.25 (m, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 2H), 1.79 – 1.66 (m, 2H).



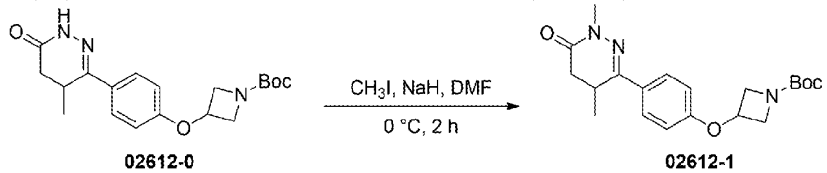
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

3-(4-(1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02612-1)



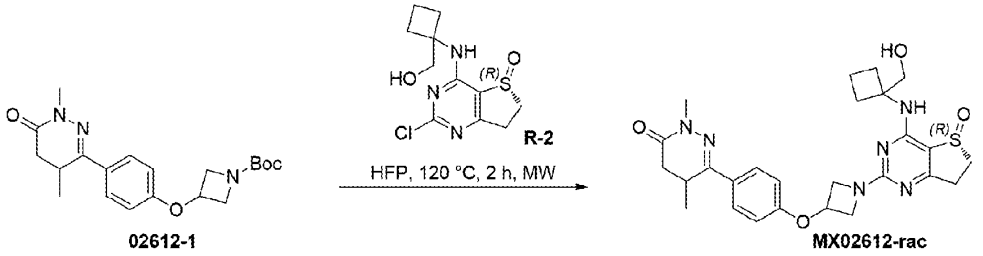
在 0°C 下，向 3-(4-(4-甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（50 mg，0.14 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 NaH（6.7 mg，0.17 mmol）。在 0°C 下搅拌 20 分钟后缓慢加入 MeI（22 mg，0.15 mmol）。混合物在 0°C 氮气保护下搅拌 2 小时，在起始原料消耗完毕后，向混合物中加入冰水（15 mL），并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯

化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 12 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（33 mg，收率 63%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{27}N_3O_4]$ $[M+H]^+$: 374.2; found: 373.8

2.2

6-(4-((1-((R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-2,5-二甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(MX02612-rac)

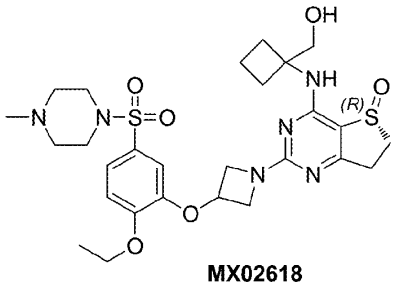


02612-1 MX02612-rac

(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(15 mg，0.053 mmol)和 3-(4-(1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(20 mg，0.053 mmol)在 HFP（2 mL）的溶液中在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。反应完成后，将混合物减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（6.99 mg，收率 25%）。

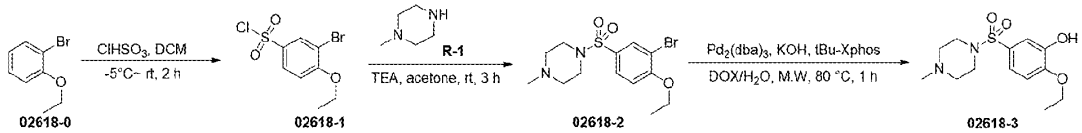
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{26}H_{32}N_6O_4S]$ $[M+H]^+$:525.2; found:524.6

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H)， 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H)， 5.19 (br, 1H), 4.51 – 4.47 (m, 2H), 3.95 (br, 2H), 3.75 – 3.70 (m, 2H), 3.47 – 3.36 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 3.00 – 2.88 (m, 2H), 2.73 – 2.67 (m, 1H), 2.34 – 2.24 (m, 3H), 2.16 – 2.11 (m, 2H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

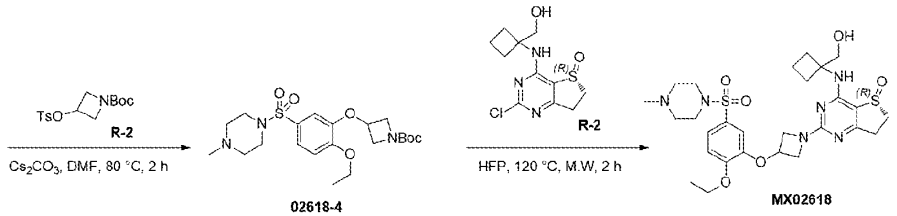


MX02618

1. 合成方案:



02618-0 02618-1 02618-2 02618-3

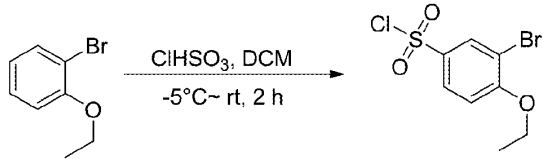


02618-4 MX02618

2. 实验部分：

2.1

3-溴-4-乙氧基苯-1-磺酰氯(02618-1)



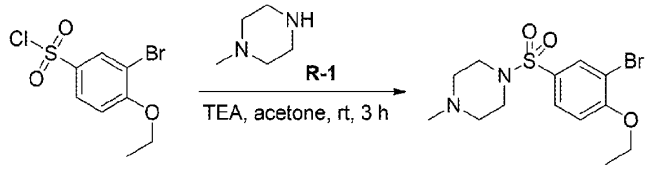
02618-0 02618-1

-5°C 下，向 1-溴-2-乙氧基苯（1 g，5.00 mmol）在 DCM（10 mL）的溶液中缓慢加入氯磺酸（2 mL）。然后将混合物在室温搅拌 2 小时，待起始原料消耗完毕，加入冰水（50 mL），用 DCM（50 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（50 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩得到黄色油状产物（1.31 g，收率 88%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_8H_8BrClO_3S]$ $[M+H]^+$: 298.9; found: 298.8

2.2

1-((3-溴-4-乙氧基苯基)磺酰基)-4-甲基哌嗪(02618-2)



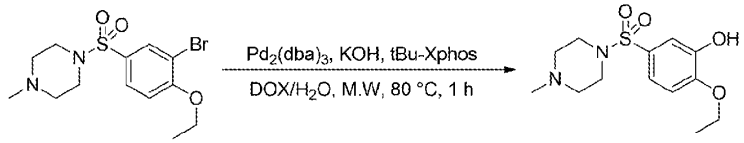
02618-1 02618-2

将 3-溴-4-乙氧基苯-1-磺酰氯（1.31 g，4.38 mmol）和 1-甲基哌嗪（438 mg，4.38 mmol）在丙酮（15 mL）的溶液中加入 TEA（885 mg， 8.76 mmol），反应液在室温搅拌 3 小时。起始原料消耗完后向混合物中加入水（30 mL），用 EA（30 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0/1~1/10，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（1.37 g，收率 87%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{13}H_{19}BrN_2O_3S]$ $[M+H]^+$: 363.0; found: 362.8

2.3

2-乙氧基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯酚(02618-3)



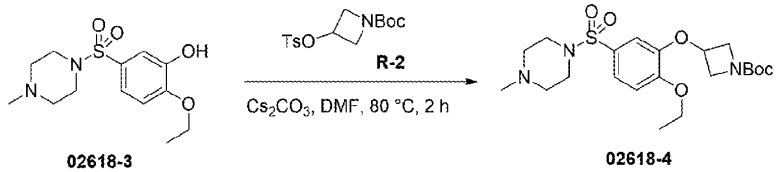
02618-2 02618-3

将 1-((3-溴-4-乙氧基苯基)磺酰基)-4-甲基哌嗪（200 mg，0.55 mmol）在 1，4-二氧六环/水(5 mL, v/v=4/1)的溶液中加入 KOH（62 mg，1.10 mmol），tBu-Xphos （23 mg， 0.055 mmol）和 $Pd_2(dba)_3$（50 mg， 0.055 mmol），反应液在微波条件下 80°C 搅拌 1 小时。起始原料消耗完后向混合物中加入水（30 mL），用 EA（30 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0/1~1/10，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（131 mg，收率 79%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{13}H_{20}N_2O_4S]$ $[M+H]^+$: 301.1; found: 300.9

2.4

3-(2-乙氧基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (02618-4)



02618-3 02618-4

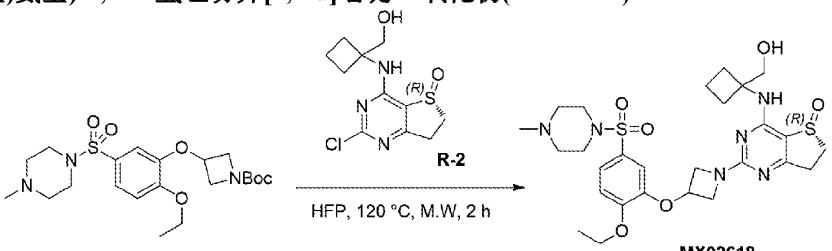
室温下，向 2-乙氧基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯酚（70 mg，0.23 mmol）和 3-(对甲苯磺酰氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（76 mg，0.23 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 Cs_2CO_3

（152 mg，0.47 mmol）。然后将混合物在 80 ºC 下搅拌 2 小时，后加入水（20 mL）并用 EA（20 mL）萃取两次。合并的有机相用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（98 mg，收率 92%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{33}N_3O_6S]$ $[M+H]^+$: 456.2; found: 455.8

2.5

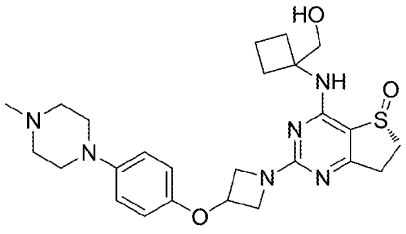
(R)-2-(3-(2-乙氧基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02618)



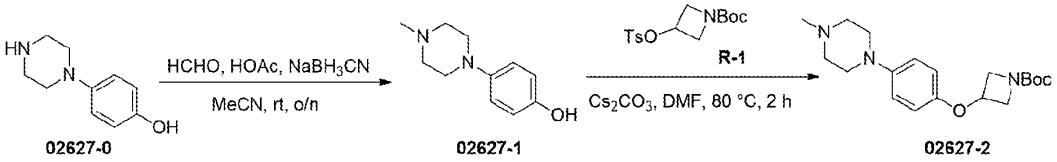
将 3-(2-乙氧基-5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（30 mg，0.06 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（19 mg，0.06 mmol）在 HFP（2 mL）的溶液在微波条件下 120ºC 搅拌 2 小时。然后向混合物中加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体化合物（12.05 mg，收率 30%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{27}H_{38}N_6O_6S_2]$ $[M+H]^+$: 607.2; found: 606.7

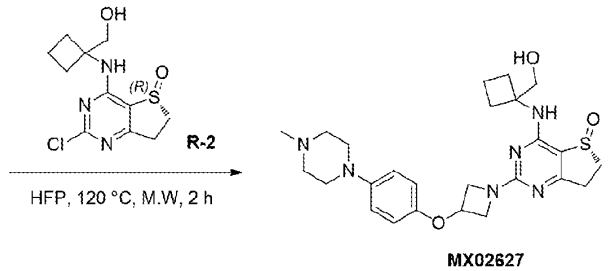
^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 7.48 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.23 – 5.18 (m, 1H), 4.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 10.0, 6.4 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.05 – 3.85 (m, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 2H), 3.46 – 3.35 (m, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 2.98 – 2.85 (m, 6H), 2.39 – 2.26 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.14 –2.08 (m, 2H)，1.82 –1.67 (m, 2H), 1.37(t, *J* = 7.2 Hz, 3H).



1. 合成方案:



02627-0 02627-1 02627-2

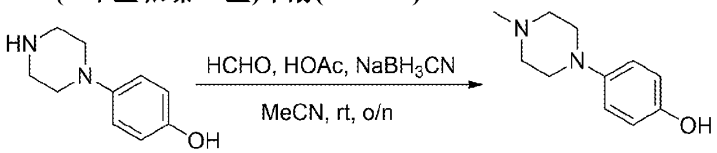


MX02627

2. 实验部分：

2.1

4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯酚(02627-1)



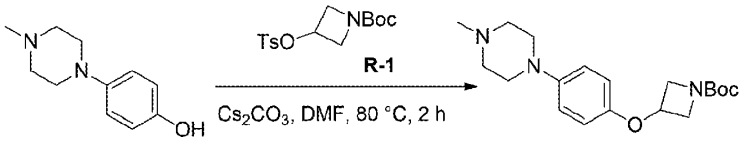
02627-0 02627-1

在 0℃下，在 4-(哌嗪-1-基)苯酚（150 mg，0.84 mmol）在 MeCN（2 mL）的溶液中加入醋酸（0.5 mL）,HCHO 水溶液（37%，126 mg，4.21 mmol）和 $NaBH_3CN$ (106 mg, 1.68 mmol)。将混合物缓慢升温至室温，并搅拌过夜，待起始原料消耗完毕。在 0℃ 下用饱和 NH_4Cl（20 mL）水溶液淬灭，并用 EA（15 mL）萃取三次。合并的有机相经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩,粗产品经柱层析（EA/PE = 0~100%，硅胶-CS 12 g，15 mL/min，硅胶，UV 254）纯化，得到白色固体产品（103 mg，收率 64%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{16}N_2O]$ $[M+H]^+$: 193.1; found: 193.0

2.2

3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02627-2)



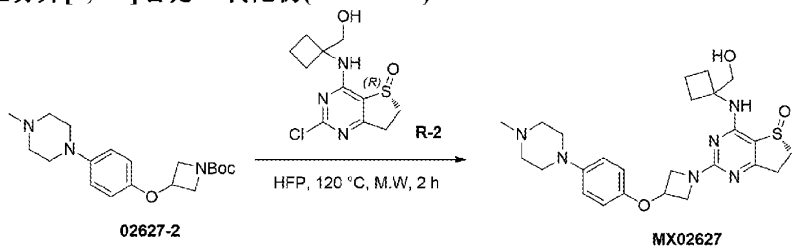
02627-1 02627-2

向 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯酚（103 mg，0.53 mmol）在 DMF（3 mL）和 Cs_2CO_3（345 mg，1.06 mmol）的溶液中加入 3-(对甲苯磺酰氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（175 mg，0.53 mmol）。反应混合物在 80 ℃下搅拌 2 小时，然后将混合物减压蒸馏除去溶剂。加入水（50 mL），并用 EA（30 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（40 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0~50%，硅胶-CS 12 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（87 mg，收率 47%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{29}N_3O_3]$ $[M+H]^+$: 348.2; found: 348.0

2.3

(R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02627)

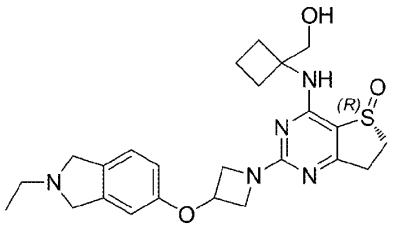


02627-2 MX02627

将 3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（30 mg，0.08 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（25 mg，0.08 mmol）在 HFP（2 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。然后向混合物中加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体化合物（3.52 mg，收率 8%）。

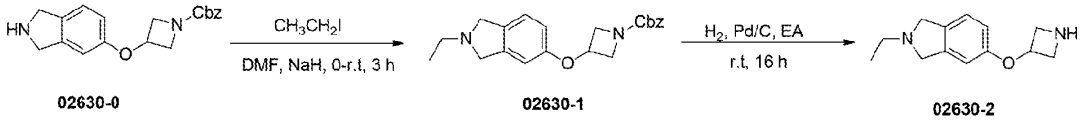
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{25}H_{34}N_6O_3S]$ $[M+H]^+$: 499.2; found: 499.2

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 7.45 (s, 1H), 6.91 – 6.87 (m, 2H), 6.77– 6.74 (m, 2H), 5.04 – 5.00 (m, 1H), 4.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 9.6, 6.4 Hz, 2H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 3.70 – 3.67 (m, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 3.01 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.96 – 2.84 (m, 2H), 2.44 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.38 – 2.25 (m, 2H), 2.21 (s, 3H) , 2.14 –2.10 (m, 2H)， 1.79 –1.68 (m, 2H).

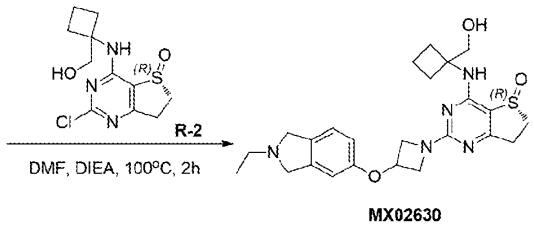


MX02630

1. 合成方案:



02630-0 02630-1 02630-2

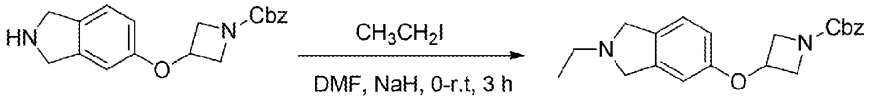


MX02630

2. 实验部分：

2.1

3-((2-乙基异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯 (02630-1)



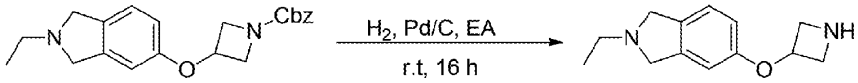
02630-0 02630-1

在 0 ºC 下，向 NaH（60%，22.0 mg，0.54 mmol）在 DMF（3.0 mL）的溶液中加入 3-(异吲哚啉-5-氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯（88.0 mg，0.27 mmol），反应在 0 ºC 氩气保护下搅拌 0.5 小时。然后加入 EtI（92.3 mg，0.54 mmol）在 DMF（1 mL）的溶液，在室温下搅拌 3 小时。用水（10 mL）淬灭反应，并用 EA（10 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（10 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0~1/10，硅胶-CS 12 g，30 mL/min，UV 254），得到无色油状产物（28.0 mg，收率 29.3%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{24}N_2O_3]$ $[M+H]^+$:353.2; found:353.0.

2.2

5-(氮杂环丁烷-3-氧基)-2-乙基异吲哚啉 (02630-2)



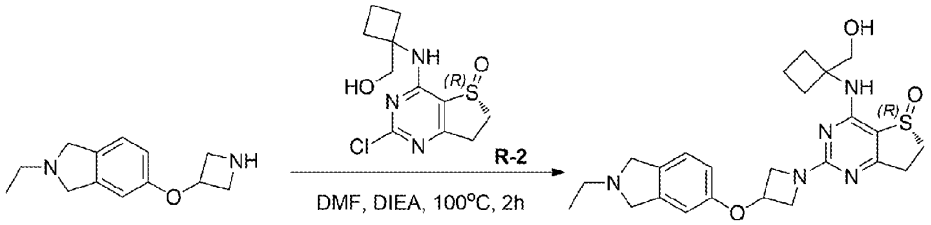
02630-1 02630-2

向 3-((2-乙基异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯（28.0 mg，0.08 mmol）在 EA（5.0 mL）的溶液中加入 Pd/C（5.0 mg）。混合物在氢气环境下室温搅拌 16 小时，后用硅藻土过滤，减压蒸馏滤液，得到无色油状产物（20.0 mg，收率 100.0%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{13}H_{18}N_2O]$ $[M+H]^+$:219.1; found:219.2

2.3

(R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(3-((2-乙基异吲哚啉-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02630)

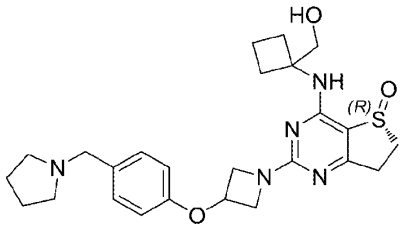


02630-2 MX02630

向(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（26.3 mg，0.092 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入 5-(氮杂环丁烷-3-氧基)-2-乙基异吲哚啉（20.0 mg，0.092 mmol）和 DIEA（100.8 mg，0.78 mmol）。然后将混合物在 100°C 下搅拌 2 小时，反应完成后将混合物减压蒸馏除去溶剂。粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（8.0 mg，收率 18.6%）。

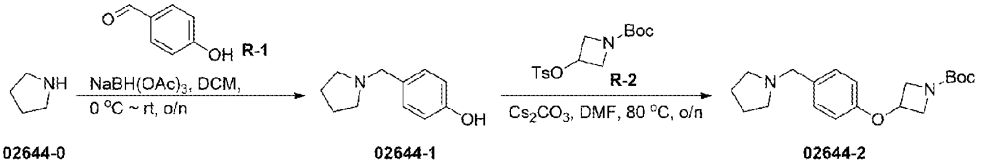
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{24}H_{31}N_5O_3S]$ $[M+H]^+$: 470.2; found: 470.0

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 (s, 1H), 7.15(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 1H), 4.88 (t, J = 15.6 Hz, 1H), 4.46 – 4.42 (m, 2H), 3.90 – 3.89 (m, 2H), 3.77 (d, J = 5.6 Hz,4H), 3.72 –3.66 (m, 2H), 3.26 –3.14 (m, 2H), 2.97 –2.85 (m, 2H), 2.69 –2.64 (m, 2H), 2.37 –2.24 (m, 2H), 2.15 –2.10 (m, 2H), 1.79 –1.68 (m, 2H)，1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

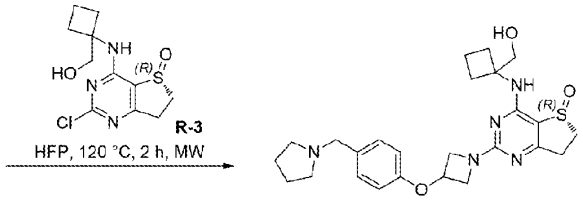


MX02644

1. 合成方案:



02644-0 02644-1 02644-2

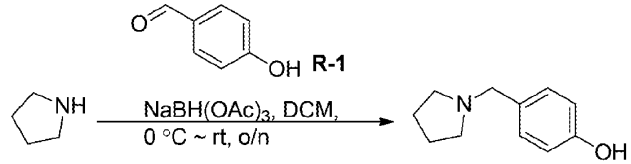


MX02644

2. 实验部分：

2.1

4-(吡咯烷-1-基甲基)苯酚(02644-1)



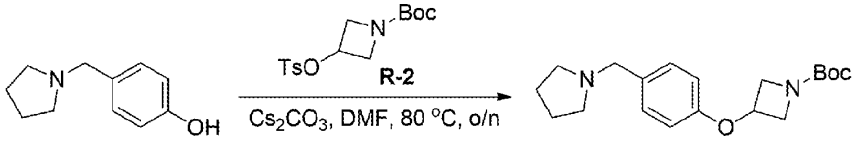
02644-0 02644-1

在 0°C 下，向吡咯烷（200 mg，2.82 mmol）和对羟基苯甲醛（312 mg，2.56 mmol）在 DCM（10 mL）的溶液中分批加入三乙酰基硼氢化钠（814 mg，3.84 mmol）。混合物在室温氮气保护下搅拌过夜，在起始原料消耗完毕后，向混合物中加入冰水（15 mL），碳酸氢钠调节 PH 到 9，并用 DCM（30 mL）萃取三次。合并的有机层用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 12 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（336 mg，收率 74%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{15}NO]$ $[M+H]^+$: 178.1; found: 178.2

2.2

3-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02644-2)



02644-1 02644-2

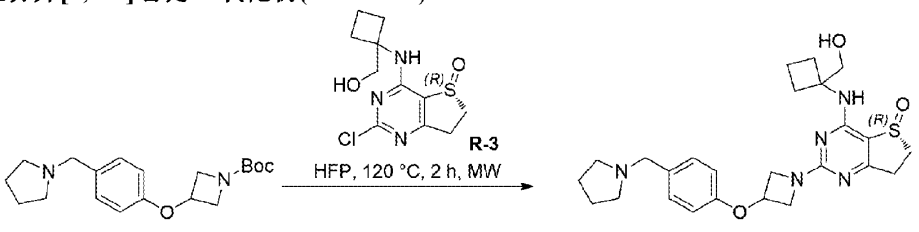
室温下，向 4-(吡咯烷-1-基甲基)苯酚（100 mg，0.56 mmol）和 碳酸铯（548 mg，1.68 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加 3-(对甲苯磺酰氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（183 mg，0.56 mmol）。然后将混合物在 80 °C 搅拌过夜，加入水（20 mL），用 EA（30 mL）萃取三次。合并

的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/4，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（132 mg，收率 71%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{28}N_2O_3]$ $[M+H]^+$: 333.2; found: 333.2

2.3

(R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(3-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02644)

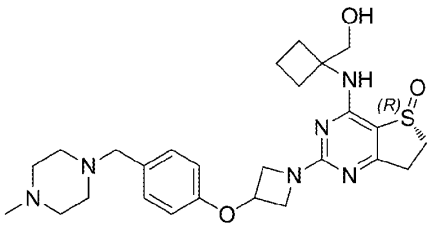


02644-2 MX02644

(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(26 mg，0.09 mmol)和 3-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(30 mg，0.09 mmol)在 HFP（2 mL）的溶液中在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。反应完成后，将混合物减压蒸馏除去溶剂，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（10.4 mg，收率 23.9%）。

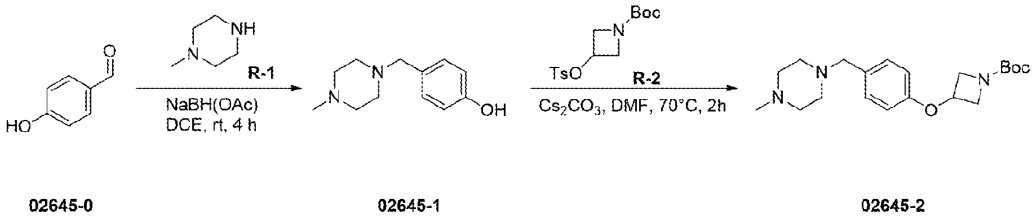
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{25}H_{33}N_5O_3S]$ $[M+H]^+$:484.2; found:483.8

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H)， 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H)，5.11 – 5.06 (m, 1H), 4.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H)， 4.44 (dd, J = 10.0, 6.4 Hz, 2H)， 3.91 (br, 2H)， 3.69 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.43 – 3.37 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 2.97 – 2.84 (m, 2H), 2.39 – 2.25 (m, 6H), 2.15 – 2.09 (m, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 6H).

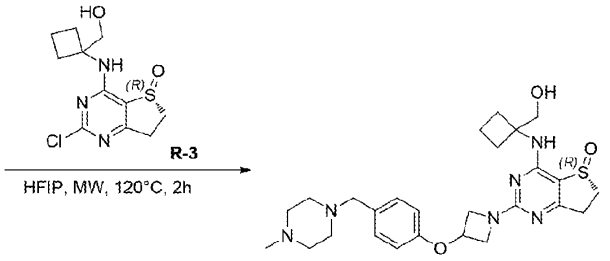


MX02645

1. 合成方案:



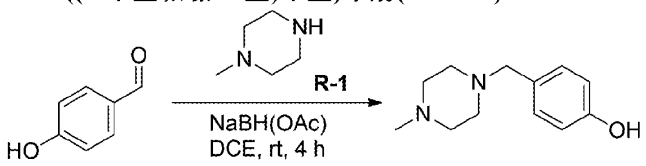
02645-0 02645-1 02645-2



MX02645

2. 实验部分：

2.1 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯酚(02645-1)



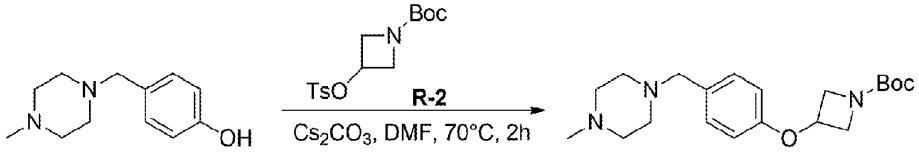
02645-0 02645-1

在 0°C 下，向对羟基苯甲醛（200 mg，1.64 mmol）在 DCE（5 mL）的溶液中加入 N-甲基哌嗪（164 mg，1.64 mmol）和醋酸硼氢化钠（521 mg，3.07 mmol）。混合物在室温氮气保护下搅拌 4 小时，在起始原料消耗完毕后，向混合物中加入水（20 mL），并用 EA（50 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（50 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（MeOH/EA = 0/1~10/1，硅胶-CS 12 g，25 mL/min，硅胶，UV 254），得到无色油状产物（156 mg，收率 46%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{12}H_{18}N_2O]$ $[M+H]^+$: 207.1; found: 207.3

2.2

3-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02645-2)



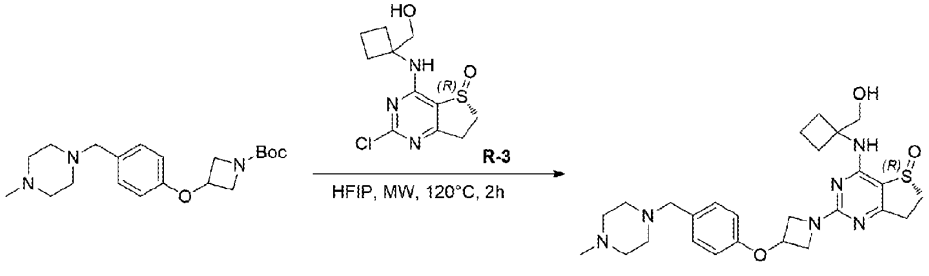
02645-1 02645-2

向 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯酚（150 mg，0.73 mmol）在 DMF（5 mL）的溶液中加入 3-(对甲苯磺酰基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（238 mg，0.73 mmol）和碳酸铯（475 mg，1.46 mmol）。混合物在 70°C 氮气保护下搅拌 2 小时，在起始原料消耗完毕后，浓缩，得到的粗产品经反相纯化 [MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]，得到

浅黄色油状产物（44 mg，收率 17%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{20}H_{31}N_3O_3]$ $[M+H]^+$: 362.2; found: 361.9

2.3 (R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-(3-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02645)

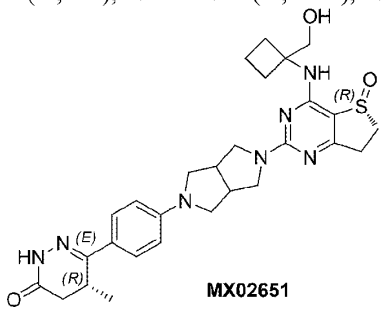


02645-2 MX02645

向 3-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（44 mg，0. 21 mmol）的 HFIP（3 mL）溶液中加入(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（35 mg，0.21 mmol）。将混合物在微波条件 120°C 氮气保护下搅拌 2 小时，消耗完起始原料后，反应混合物在真空中浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（3.24 mg，收率 3%）。

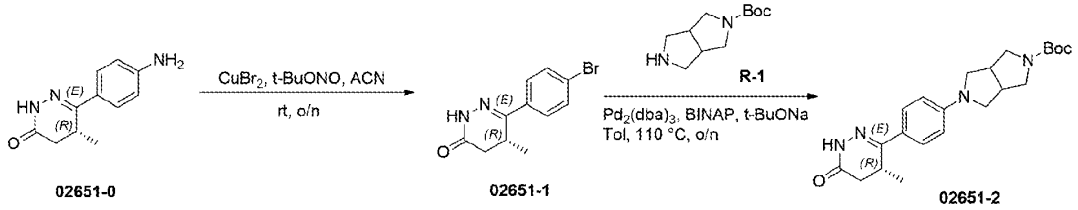
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{26}H_{36}N_6O_3S]$ $[M+H]^+$: 513.3; found: 513.0

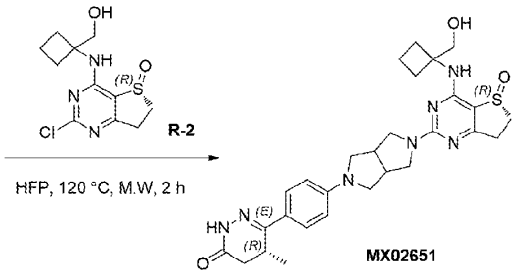
^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.11 – 5.08 (m, 1H), 4.53 – 4.49 (m, 2H), 4.05 – 4.03 (m, 2H), 3.95 – 3.86 (m, 2H), 3.59 – 3.53 (m, 1H), 3.48 – 3.47 (m, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 2H), 2.60 – 2.22 (m, 15H), 1.92 – 1.84 (m, 2H).



MX02651

1. 合成方案:

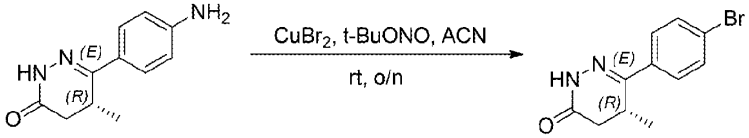




2. 实验部分：

2.1

(R)-6-(4-溴苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(02651-1)

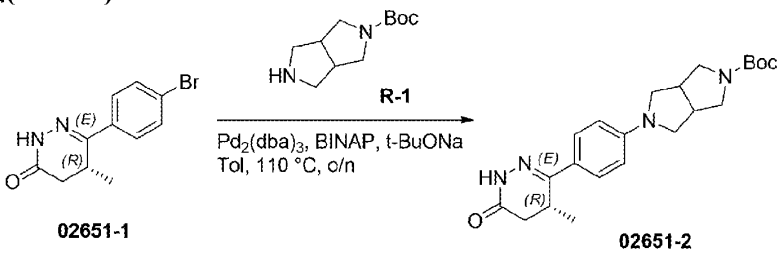


室温下，向(R)-6-(4-氨基苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮（500 mg，2.45 mmol）在MeCN（10 mL）的溶液中加入溴化铜（550 mg, 2.45 mmol）和亚硝酸叔丁酯（375 mg, 3.67 mmol）。然后将混合物在室温搅拌过夜，加入冰水（50 mL），用EA（50 mL）萃取两次。合并的有机层用饱和食盐水（50 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254）得到黄色固体产物（370 mg，收率56%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{11}BrN_2O]$ $[M+H]^+$: 267.0; found: 267.1

2.2

5-(4-((R)-4-甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(02651-2)



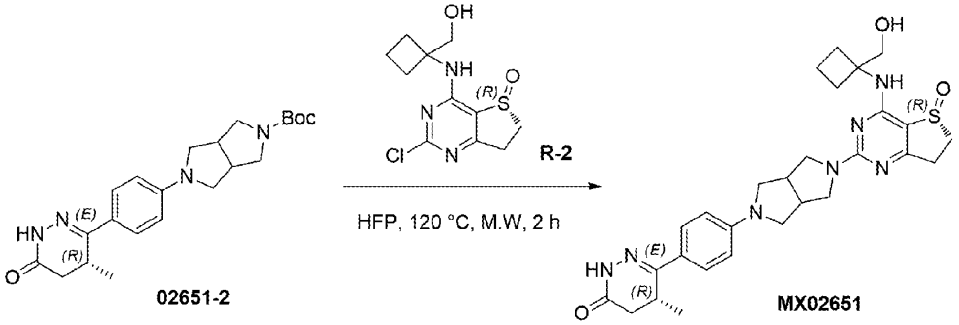
将(R)-6-(4-溴苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮（100 mg，0.37 mmol）在甲苯(3 mL)的溶液中加入六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯（79 mg, 0.37 mmol），t-BuONa（72 mg，0.75 mmol），BINAP（25 mg，0.04 mmol）和$Pd_2(dba)_3$（36 mg，0.04 mmol），反应液在氩气保护下110°C搅拌过夜。起始原料消耗完后向混合物中加入水（30 mL），用EA（30 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品

经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（25 mg，收率 17%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{22}H_{30}N_4O_3]$ $[M+H]^+$: 399.2; found: 398.9

2.3

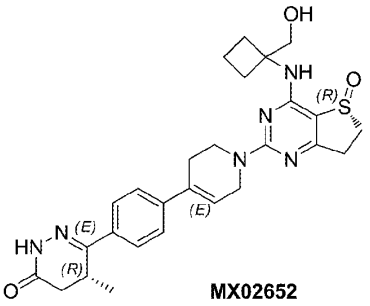
(5R)-6-(4-(5-((R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(MX02651)



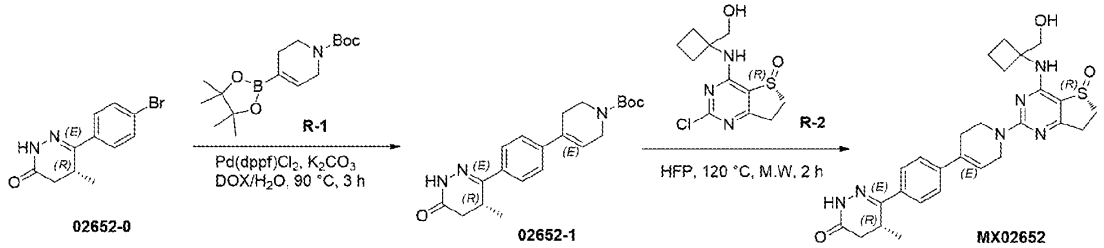
将 5-(4-((R)-4-甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯（25 mg，0.06 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（18 mg，0.06 mmol）在 HFP（2 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。然后向混合物中加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体化合物（2.15 mg，收率 6%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{28}H_{35}N_7O_3S]$ $[M+H]^+$: 550.3; found: 549.7

^{1}H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.83(t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.82 – 3.76 (m, 2H), 3.72 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.60 – 3.51 (m, 2H), 3.48 – 3.33 (m, 4H), 3.06 – 3.38 (m, 5H), 2.94 – 2.82 (m, 2H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 2H), 2.20 –2.12 (m, 3H)，1.81 –1.71 (m, 2H), 1.03(d, *J* = 7.2 Hz, 3H).



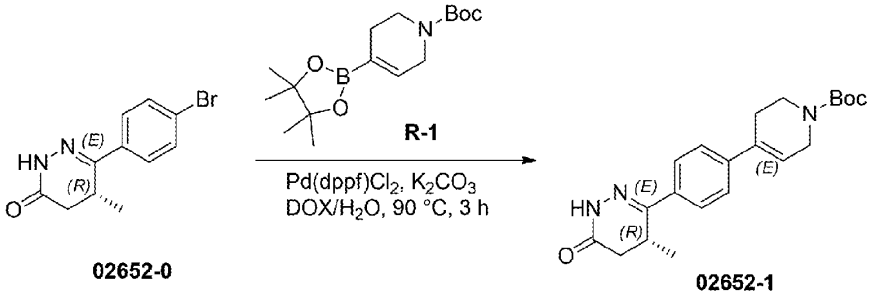
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

(R)-4-(4-(4-甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(02652-1)

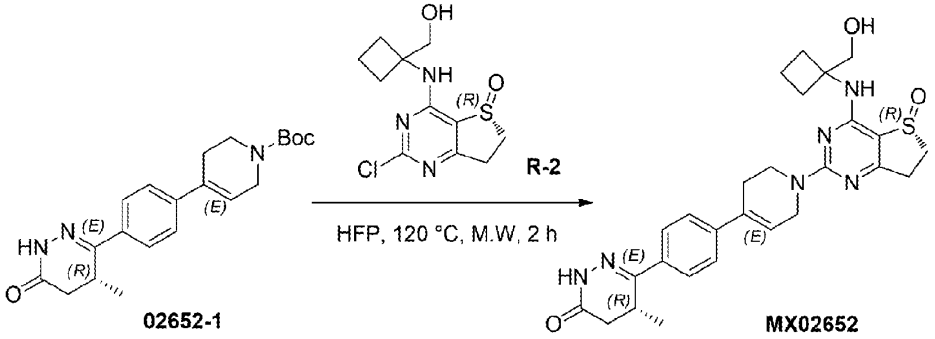


将(R)-6-(4-溴苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮（70 mg，0.26 mmol）在1,4-dioxane/H_2O(2.4 mL, v/v=5/1)的溶液中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯（99 mg, 0.32 mmol），碳酸钾（76 mg，0.78 mmol）和$Pd(dppf)Cl_2$（18 mg，0.026 mmol），反应液在氩气保护下90°C搅拌3小时。起始原料消耗完后向混合物中加入水（30 mL），用EA（30 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（89 mg，收率92%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{27}N_3O_3]$ $[M+H]^+$: 370.2; found: 369.9

2.2

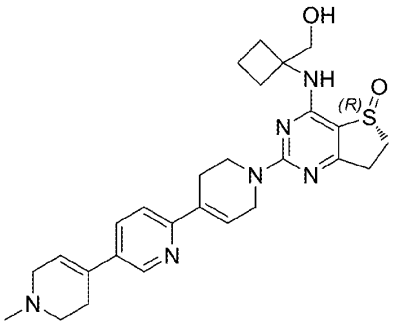
(R)-6-(4-(1-((R)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(MX02652)



将(R)-4-(4-(4-甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯（40 mg，0.10 mmol）和(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶5-氧化物（29 mg，0.10 mmol）在HFP（2 mL）的溶液在微波条件下120°C搅拌2小时。然后向混合物中加入水（10 mL），用DCM（10 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经制备型HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体化合物（10.11 mg，收率18%）。

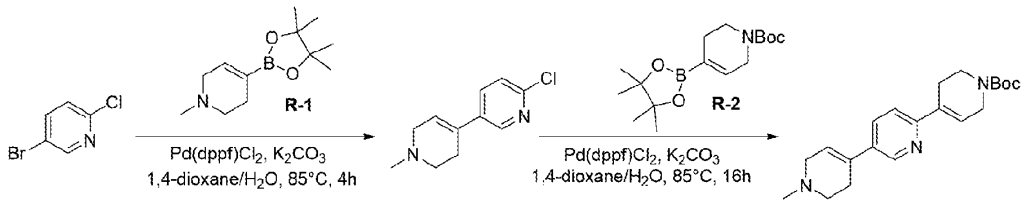
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{27}H_{32}N_6O_3S]$ $[M+H]^+$: 521.2; found: 520.6

^1H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H) , 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.40 – 6.36 (m, 1H), 4.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.38 – 4.36 (m, 2H), 3.99 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.97 – 3.75 (m, 2H), 3.47 – 3.35 (m, 2H), 3.30 – 3.18 (m, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 2H), 2.73 – 2.67 (m, 1H), 2.68 –2.66 (m, 2H)，2.43 –2.18 (m, 5H), 1.84 –1.73 (m, 2H), 1.07(d, J = 7.2 Hz, 3H).

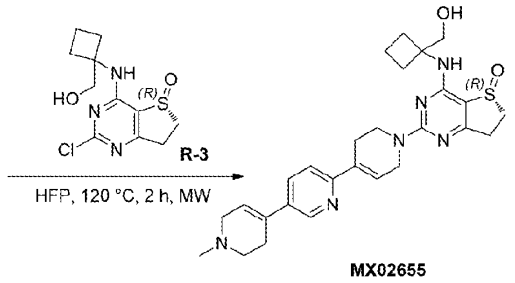


MX02655

1. 合成方案:



02655-0 02655-1 02655-2

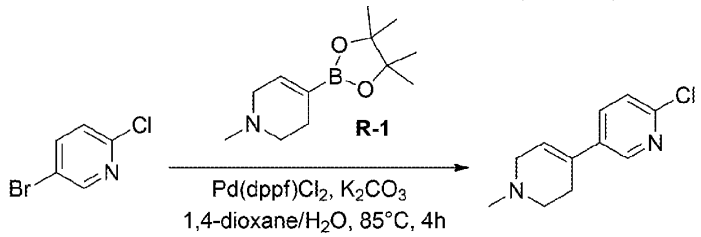


MX02655

2. 实验部分：

2.1

6-氯-1'-甲基-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶(02655-1)



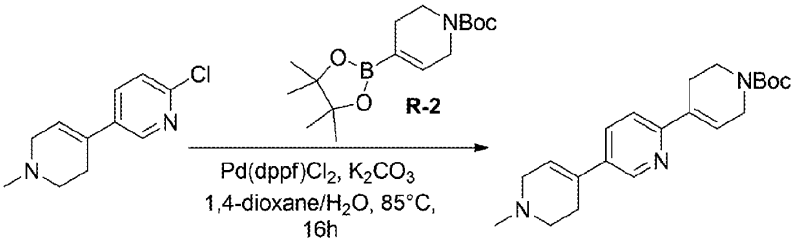
02655-0 02655-1

向 5-溴-2-氯吡啶（192.4 mg，1.0 mmol）在 1，4-二氧六环/水(6.0 mL, v/v=5/1)的溶液中加入 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,2，3,6-四氢吡啶（223.1 mg， 1.0 mmol）、K_2CO_3（414.6 mg，3.0 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（73.1 mg，0.1 mmol）。混合物在 85 °C 氮气保护下搅拌 4 小时，起始物质消耗完毕后，加入水（20 mL），用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0/1~1/10，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（128.0 mg，收率 61.5%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_{13}ClN_2]$ $[M+H]^+$: 209.1; found: 209.0

2.2

1''-甲基-1'',2'',3'',5,6,6''-六氢-[4,2':5',4''-三联吡啶]-1(2H)-羧酸叔丁酯(02655-2)



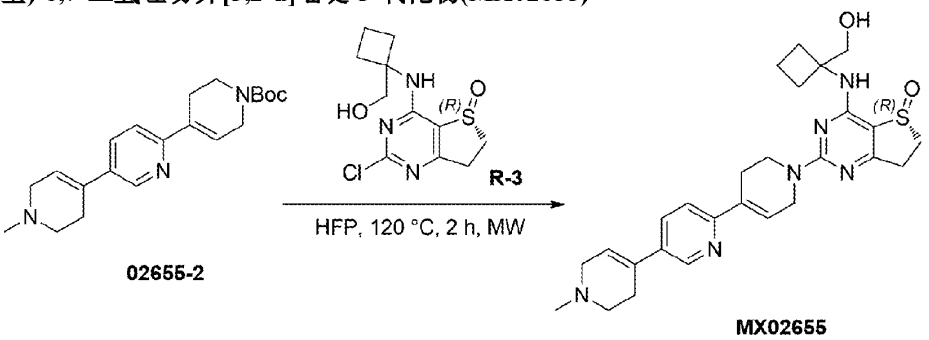
02655-1 **02655-2**

向 6-氯-1'-甲基-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶（128.0 mg，0.615 mmol）在 1，4-二氧六环/水(6.0 mL, v/v=5/1)的溶液中加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯（190.3 mg， 0.615 mmol）、K_2CO_3（254.0 mg，1.845 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（44.0 mg，0.06 mmol）。混合物在 85 °C 氮气保护下搅拌 16 小时，起始物质消耗完毕后，加入水（20 mL），用 EA（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（MeOH/DCM = 0/1~1/10，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色固体产物（85.0 mg，收率 39.0%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{29}ClN_3O_2]$ $[M+H]^+$: 356.2; found: 356.0

2.3

(R)-4-((1- (羟甲基)环丁基)氨基)-2-(1''-甲基-1'',2'',3'',5,6,6''-六氢-[4,2':5',4''-三吡啶]-1(2H)-基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物(MX02655)

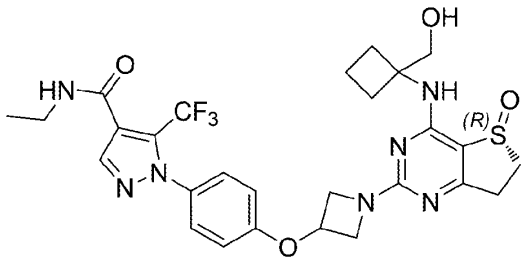


02655-2 **MX02655**

将(R)-2-氯-4-((3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（29.0 mg，0.1 mmol）和 1''-甲基-1'',2'',3'',5,6,6''-六氢-[4,2':5',4''-三联吡啶]-1(2H)-羧酸叔丁酯（36.0 mg，0.1 mmol）在 HFP（3 mL）的溶液在微波条件下 120°C 搅拌 2 小时。然后向混合物中加入水（10 mL），用 DCM（10 mL）萃取两次，合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，粗产品经制备型 HPLC（$MeCN/H_2O$（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体化合物（12.0 mg，收率 24.0%）。

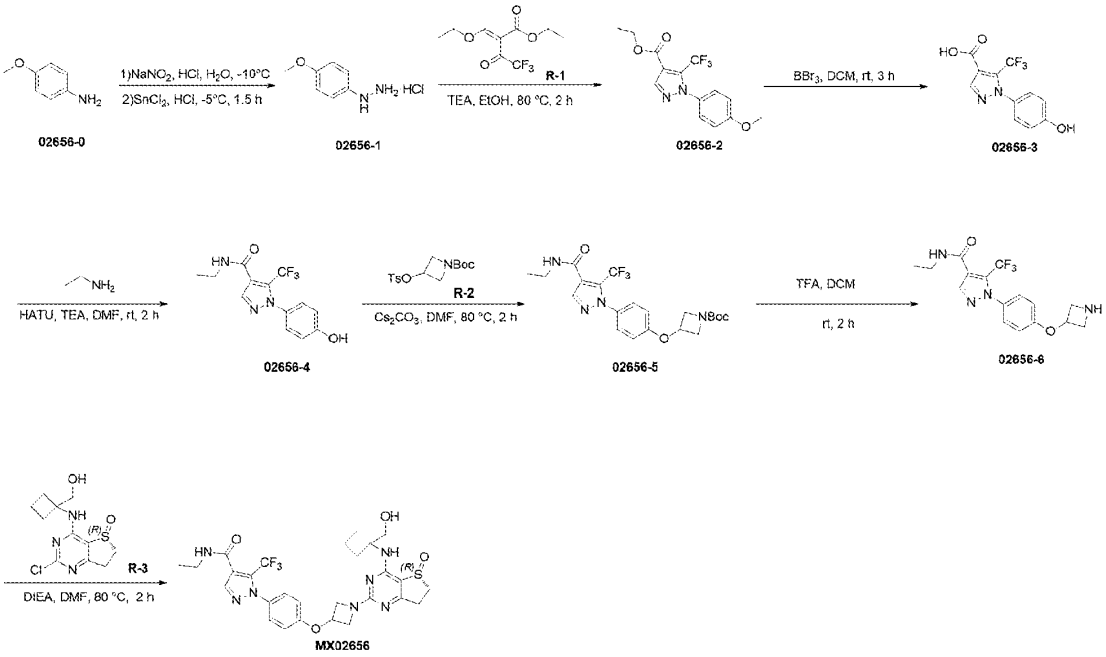
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{27}H_{34}N_6O_2S]$ $[M+H]^+$: 507.2; found: 506.8

^1H NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.29 (s, 1H),4.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.76 – 3.75 (m, 2H), 3.47 – 3.34 (m, 1H), 3.29 – 3.18 (m, 1H), 3.02 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.89 – 2.84 (m, 1H)，2.67 –2.56 (m, 5H)，2.40 – 2.32 (m, 3H), 2.28 (s, 3H)，2.22 –2.17 (m, 2H)，1.83 –1.76 (m, 2H).



MX02656

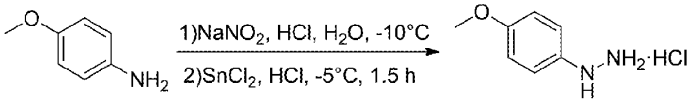
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

(4-甲氧基苯基)肼盐酸盐(02656-1)



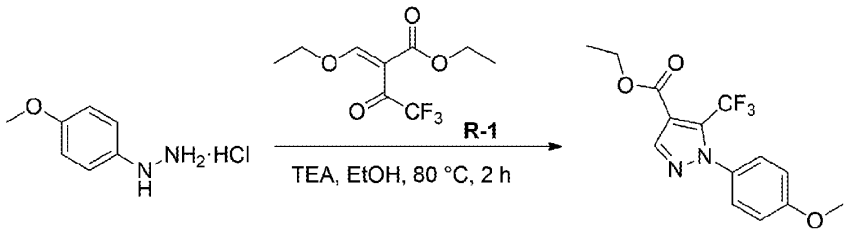
02656-0 **02656-1**

-10 ℃下，向 4-甲氧基苯胺（4.0 g，32.52 mmol）在 con.HCl/H_2O（30 mL, v/v=1/1））的溶液中加入 $NaNO_2$（2.24 g，32.52 mmol）。混合物在-10 ℃下搅拌 45 分钟，后将 $SnCl_2.2H_2O$（14.66 g，65.04 mmol）的水溶液缓慢滴入，混合物在室温继续搅拌 2 小时，过滤并用乙醚清洗滤饼，在真空中干燥得到褐色固体产物（2.67 g，收率 47.1%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_7H_{10}N_2O]$ $[M+H]^+$: 139.1; found: 139.3

2.2

1-(4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (02656-2)



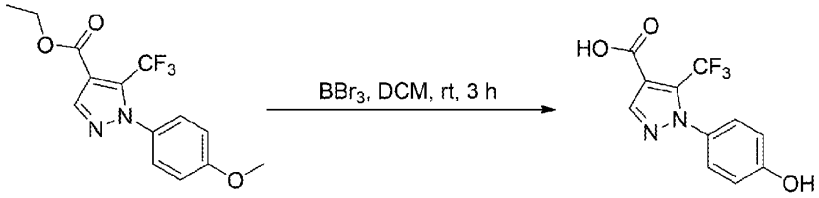
02656-1 02656-2

向(4-甲氧基苯基)肼盐酸盐（1 g，5.75 mmol）的 EtOH（20 mL）溶液中加入 R-1 (E)-2-(乙氧基亚甲基)-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯（2 g，8.62 mmol）,TEA（1.6 mL，11.5 mmol, HATU（564 mg，1.49 mmol）。混合物在 80 ℃搅拌 2 小时，在起始原料消耗完毕后，向混合物中加入水（20 mL），并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到黄色油状产物（783 mg，收率 43.4%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{14}H_{13}F_3N_2O_3]$ $[M+H]^+$: 315.1; found: 315.0

2.3

1-(4-羟基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(02656-3)



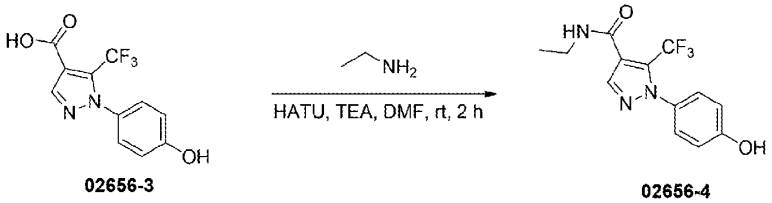
02656-2 02656-3

向 1-(4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯（400 mg，1.27 mmol）在 DCM（10mL）的溶液中加入 BBr_3(0.1 mL),反应混合物在氮气保护下室温搅拌 3 小时，在消耗掉起始原料后，在起始原料消耗完毕后，用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（20 mL）淬灭反应，并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/2，硅胶-CS 20 g，20 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（304 mg，收率 90.1%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{11}H_7F_3N_2O_3]$ $[M+H]^+$: 273.0; found: 273.0

2.4

N-乙基-1-(4-羟基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(02656-4)



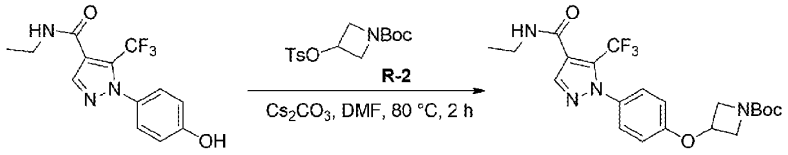
02656-3 02656-4

向 1-(4-羟基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸（200 mg，0.76 mmol）的 DMF（6 mL）溶液中加入 HATU（433 mg，1.16 mmol）,乙胺（0.4 mL，0.92 mmol）,TEA（0.52 mL，3.80 mmol,。混合物在室温下搅拌 2 小时，在起始原料消耗完毕后，向混合物中加入水（20 mL），并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（94 mg，收率 41.4%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{13}H_{12}F_3N_3O_2]$ $[M+H]^+$: 300.1; found:300.0

2.5

3-(4-(4-(乙基氨基甲酰基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(02656-5)



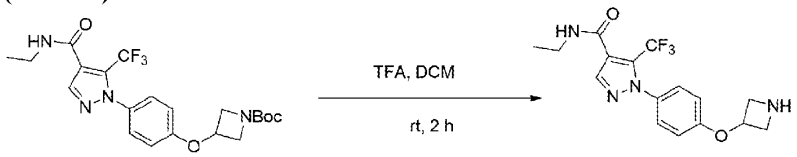
02656-4 02656-5

向 N-乙基-1-(4-羟基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺（50 mg，0.17 mmol）的 DMF（2 mL）溶液中加入 3-(对甲苯磺酰氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（66 mg, 0.20 mmol）, Cs_2CO_3（111 mg, 0.34 mmol）,混合物在 80 ℃下搅拌 2 小时，在起始原料消耗完毕后，向混合物中加入水（20 mL），并用 EA（30 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（30 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，硅胶，UV 254），得到白色固体产物（16 mg，收率 20.7%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{21}H_{25}F_3N_4O_4]$ $[M-56+H]^+$: 399.1; found: 399.0

2.6

1-(4-(氮杂环丁烷-3-氧基)苯基)-N-乙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (02656-6)



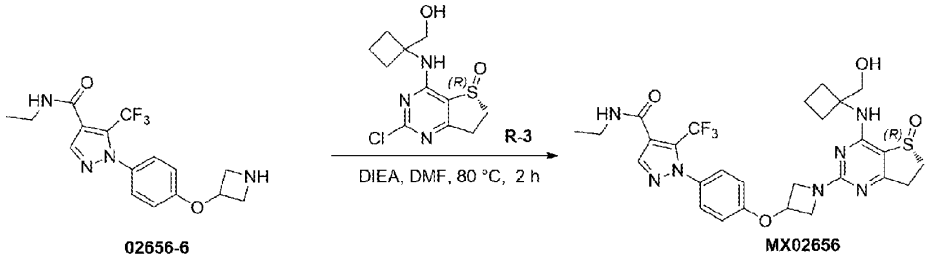
02656-5 02656-6

向 3-(4-(4-(乙基氨基甲酰基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯（16 mg，0.04 mmol）在 DCM（2 mL）中的溶液中加入三氟乙酸（0.2 mL）。混合物在室温下搅拌 2 小时。浓缩混合物，粗产物直接用于下一步反应。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{16}H_{17}F_3N_4O_2]$ $[M+H]^+$:355.1; found:355.0

2.7

(R)-N-乙基-1-(4-((1-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(MX02656)

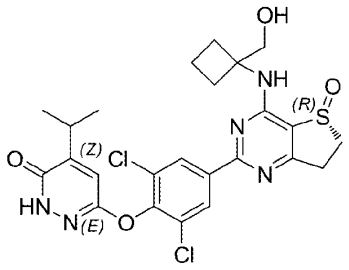


02656-6 MX02656

向 1-(4-(氮杂环丁烷-3-氧基)苯基)-N-乙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺（10 mg，0.03 mmol）在 DMF（3 mL）的溶液中加入(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（11 mg, 0.03 mmol）和 DIEA（19 mg, 0.15 mmol）。混合物在 80 ℃的氮气保护下搅拌 2 小时，在起始原料消耗完毕后，冷却后加入水(10 mL)中，并用 EA（10 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥并浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（6.56 mg，收率 36.1%）。

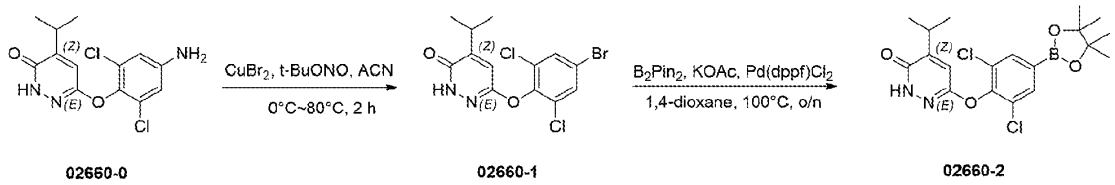
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{27}H_{30}F_3N_7O_4S]$ $[M+H]^+$: 606.2; found: 605.9

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.45– 7.43(m, 3H), 7.07–7.03 (m, 2H), 5.23– 5.19 (m, 1H),4.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.52– 4.48 (m, 2H), 3.98– 3.96 (m, 2H), 3.74 – 3.69 (m, 2H), 3.46 – 3.44 (m, 1H), 3.28 – 3.14 (m, 3H), 2.98 – 2.84 (m, 2H), 2.39 – 2.56 (m, 2H), 2.16 – 2.11 (m, 2H), 1.83 – 1.64 (m, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz,3H).

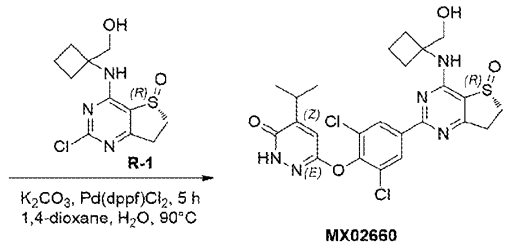


MX02660

1. 合成方案:



02660-0 02660-1 02660-2

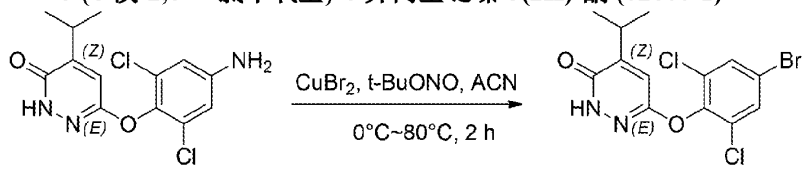


MX02660

2. 实验部分：

2.1

6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮 (02660-1)



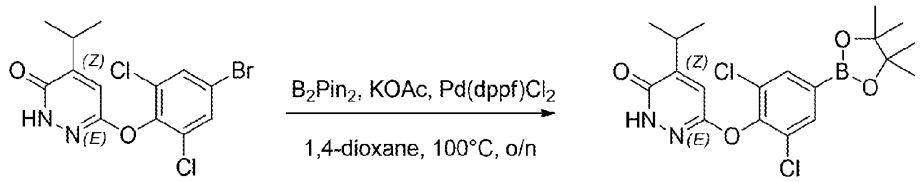
02660-0 **02660-1**

在 0 ºC 下，向 6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮（314.2 mg，1.0 mmol）在 HBr（10.0 mL, 40% v/v 水溶液）的溶液中加入 $NaNO_2$ 水溶液（69.0 mg，1.0 mmol，在 0.5 毫升 H_2O 中），反应在 0 ºC 氩气保护下搅拌 0.5 小时。然后加入 $CuBr_2$（223.5 mg，1.0 mmol），在 80 ºC 下搅拌 2 小时。用水（20 mL）淬灭反应，并用 DCM（20 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，用无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩。粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，30 mL/min，UV 254），得到黄色油状产物（340.0 mg，收率 68.0%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{13}H_{11}BrCl_2N_2O_2]$ $[M+H]^+$:376.9; found:377.2.

2.2

6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮 (02660-2)



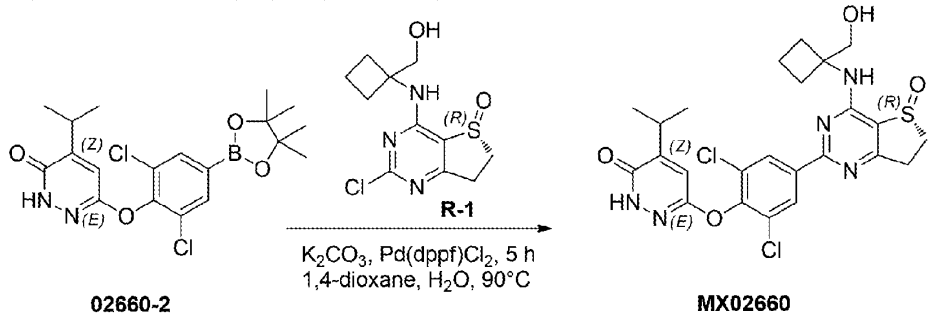
02660-1 02660-2

向 6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮（340.0 mg，0.9 mmol）在 1，4-二氧六环（15.0 mL）的溶液中加入 B_2Pin_2（1143.0 mg，4.5 mmol）、KOAc（441.0 mg，4.5 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（66.0 mg，0.09 mmol）。混合物在 100 ℃氮气保护下搅拌过夜，起始物质消耗完毕后，冷却后将反应液减压浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 40 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到棕色固体产物（46.0 mg，收率 12.0%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{19}H_{23}BCl_2N_2O_4]$ $[M+H]^+$:425.2; found:425.3

2.3

(R)-6-(2,6-二氯-4-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮(MX02660)

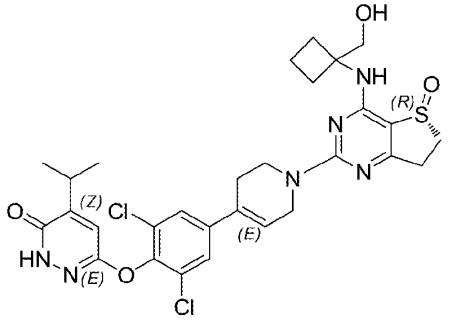


02660-2 MX02660

向(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（28.0 mg，0.1 mmol）在 1，4-二氧六环/水(2.5 mL, v/v=4/1)的溶液中加入 6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮（45.0 mg，0.1 mmol）、K_2CO_3（28.0 mg，0.2 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（15.0 mg，0.02 mmol）。混合物在 90 ℃氮气保护下搅拌 5 小时，起始物质消耗完毕后，加入水（10 mL），用 EA（10 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经制备型 HPLC（MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select 10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254）纯化，得到白色固体产物（15.0 mg，收率 27.3%）。

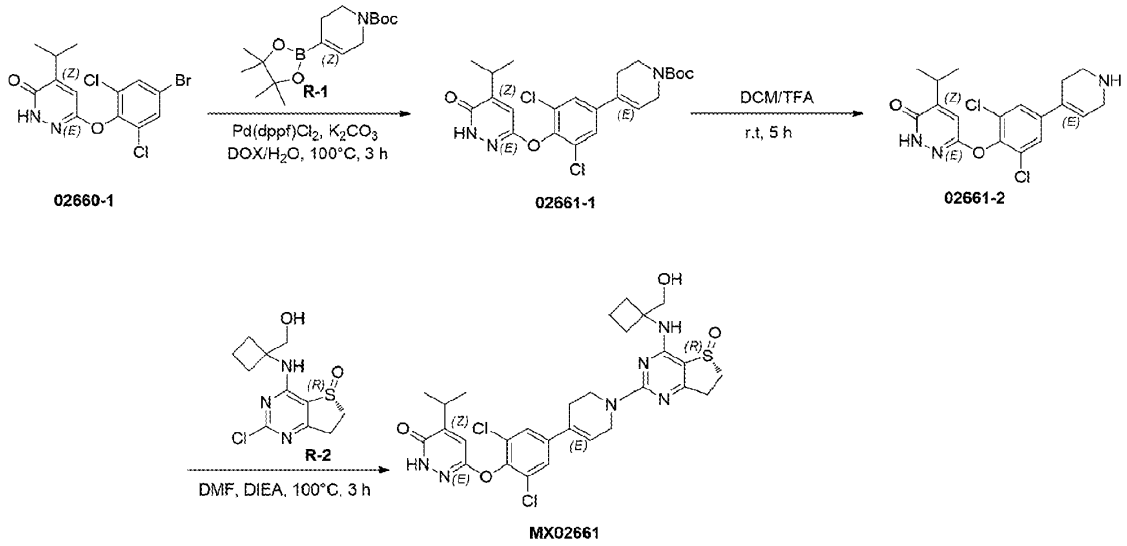
ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{24}H_{25}Cl_2N_5O_4S]$ $[M+H]^+$: 550.1; found: 550.2

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.35 (s, 2H)，8.27 (s, 1H)，7.44 (s, 1H)，4.96(t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.82 – 3.78 (m, 2H), 3.70 – 3.62 (m, 2H), 3.42 –3.35 (m, 1H), 3.09 –3.02 (m, 2H), 2.47 –2.35 (m, 2H), 2.33 –2.26 (m, 2H), 1.89 –1.81 (m, 2H)，1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6H).



MX02661

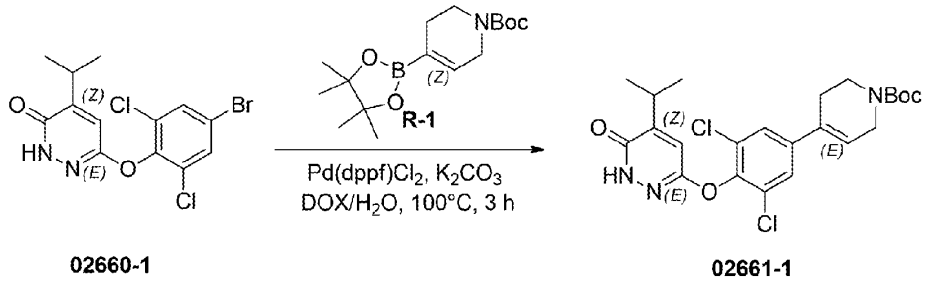
1. 合成方案:



2. 实验部分：

2.1

4-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (02661-1)



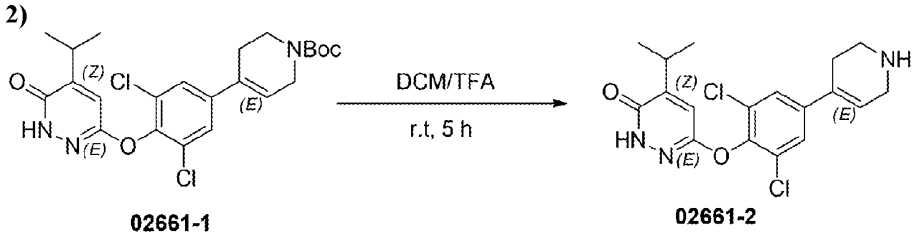
02660-1 02661-1

向 6-(4-溴-2,6-二氯苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮（113.4 mg，0.3 mmol）在 1，4-二氧六环(5 mL)的溶液中加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯（111.3 mg，0.36 mmol）、K_2CO_3（83.0 mg，0.6 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$（44.0 mg，0.06 mmol）。混合物在 100 ℃氮气保护下搅拌 3 小时，起始物质消耗完毕后，加入水（10 mL），用 EA（10 mL）萃取三次。合并的有机层用饱和食盐水（20 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤并浓缩，得到的粗产品经柱层析纯化（EA/PE = 0/1~1/1，硅胶-CS 20 g，40 mL/min，硅胶，UV 254），得到棕色固体产物（60.0 mg，收率 41.8%）。

ESI-MS *m/z* calcd for $[C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_4]$ $[M+H]^+$:480.1; found:479.9.

2.2

6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮 (02661-2)



02661-1 02661-2

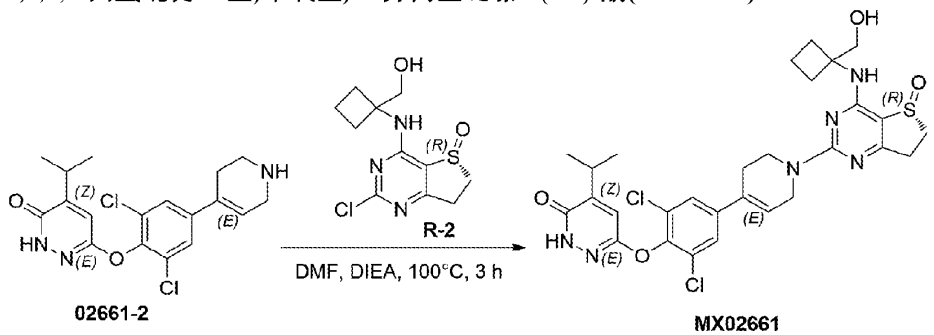
向 4-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氧基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯（60.0 mg，0.125 mmol）在 DCM（5.0 mL）的溶液中加入 TFA（0.5 mL）氮气保护下搅拌 5 小时，起始物质消耗完毕后，冷却后将反应液减压浓缩，得到棕色固体产物（50.0 mg，收率

100.0%）。

ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{18}H_{19}Cl_2N_3O_2$] [M+H]$^+$:380.1; found:379.9

2.3

(R)-6-(2,6-二氯-4-(1-(4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮(MX02661)



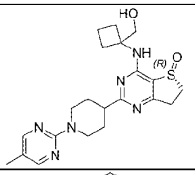
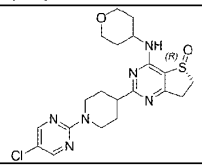
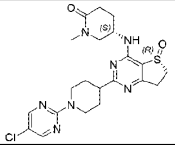
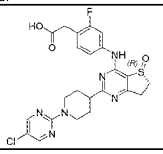
向(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物（37.4 mg，0.13 mmol）在 DMF（5 mL）的溶液中加入 6-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)-4-异丙基哒嗪-3(2H)-酮（50.0 mg，0.13 mmol）和 DIEA（1.0 mL）。然后将混合物在 100°C 下搅拌 3 小时，反应完成后将混合物减压蒸馏除去溶剂。粗产品经制备型 HPLC[MeCN/H_2O（10 mmol/L NH_4HCO_3），X-Select10 μm 19*250 mm，20 mL/min，UV 254]纯化，得到白色固体产物（35.0 mg，收率 42.7%）。

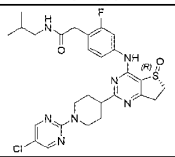
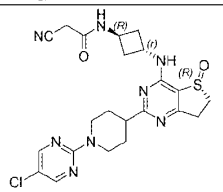
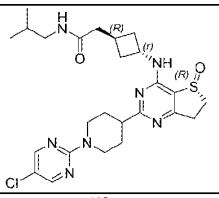
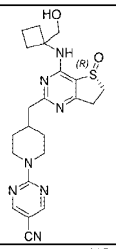
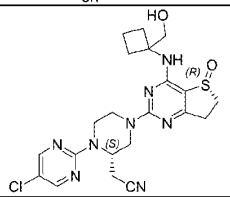
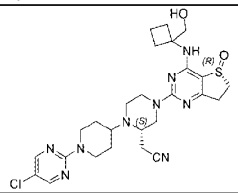
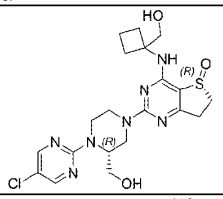
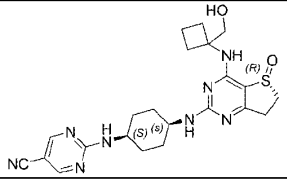
ESI-MS *m/z* calcd for [$C_{29}H_{32}Cl_2N_6O_4S$] [M+H]$^+$: 631.2; found: 631.2

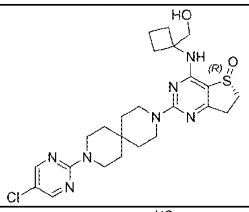
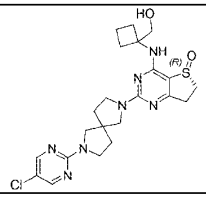
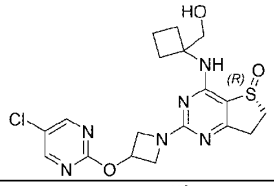
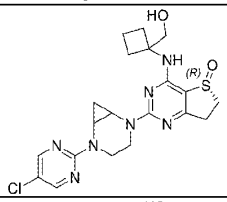
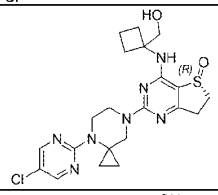
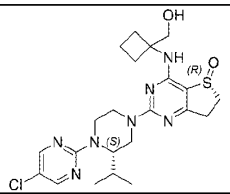
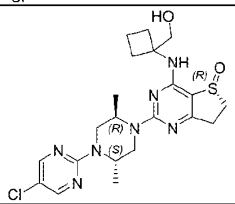
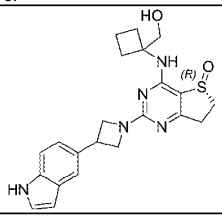
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 7.66 (s, 2H)，7.39(d, J = 3.6 Hz, 2H),6.44 (s, 1H)，4.85(t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.32 (m, 2H), 3.97(t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.79 – 3.71 (m, 2H), 3.47 –3.39 (m, 1H), 3.28 –3.18 (m, 1H), 3.07 –3.02 (m, 1H), 3.00 –2.92 (m, 1H), 2.90 –2.84 (m, 1H), 2.53 –2.50 (m, 2H), 2.45 –2.30 (m, 2H), 2.22 –2.17 (m, 2H), 1.83 –1.73 (m, 2H)，1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

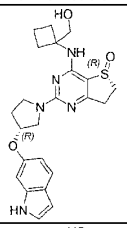
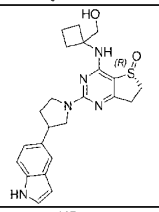
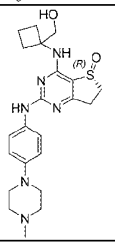
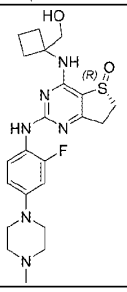
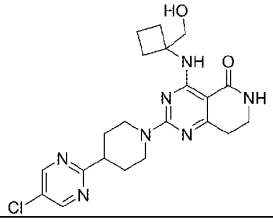
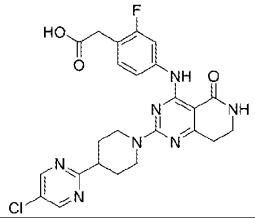
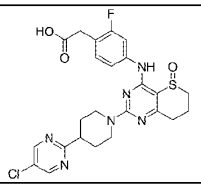
根据上述方法或参考上述方法制备得到的化合物及其质谱数据汇总于下表 1：

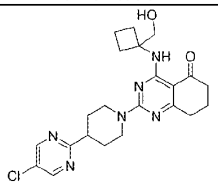
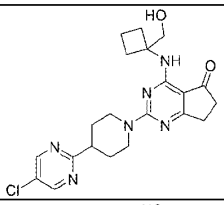
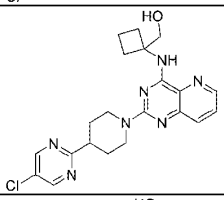
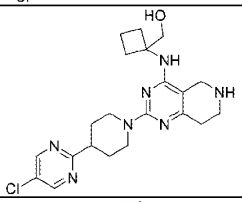
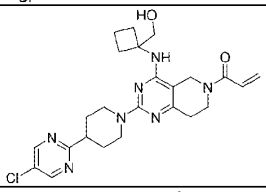
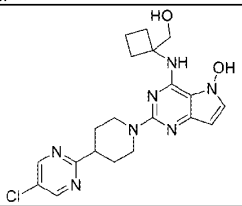
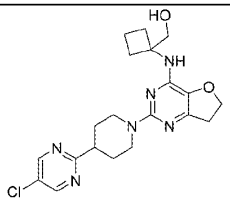
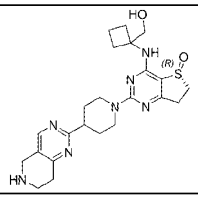
表 1：实施例化合物（编号省略前缀“MX02”）

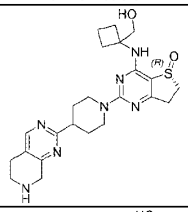
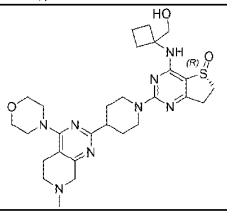
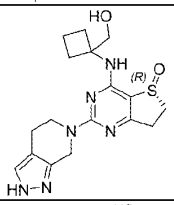
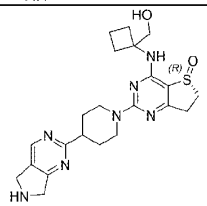
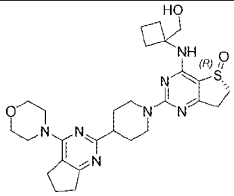
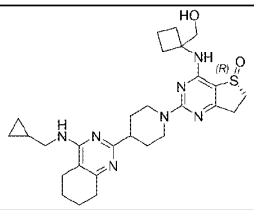
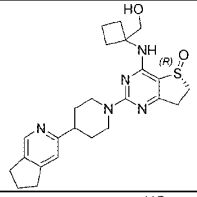
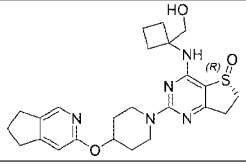
编号	化学结构	[M+H]$^+$
002		429.2
003		449.2
004		476.2
005		517.2

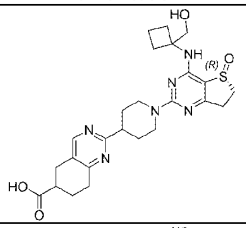
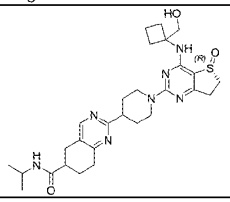
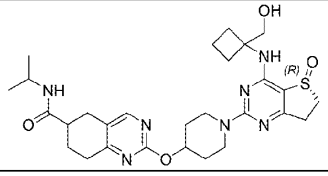
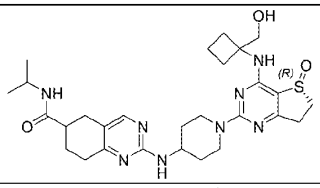
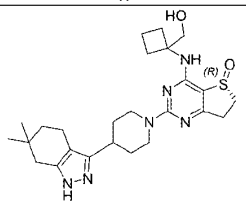
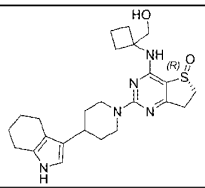
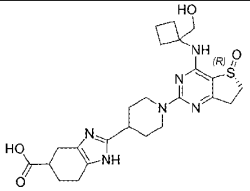
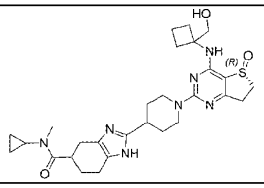
编号	化学结构	[M+H]+
006		572.2
007		501.2
008		532.2
009		454.2
010		489.2
011		572.3
012		480.1
013		469.3

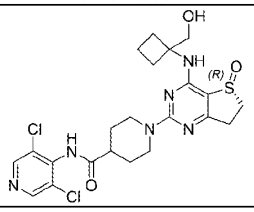
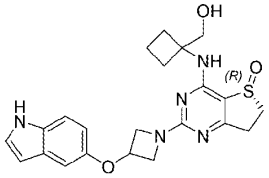
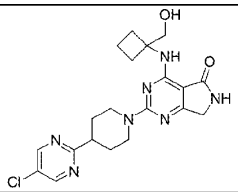
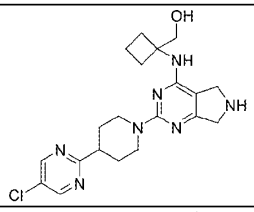
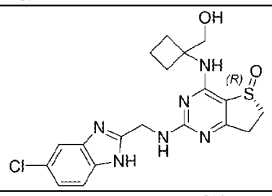
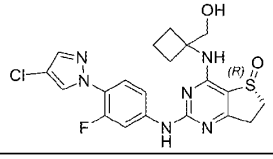
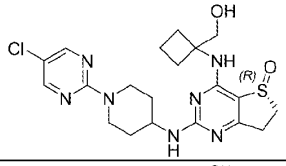
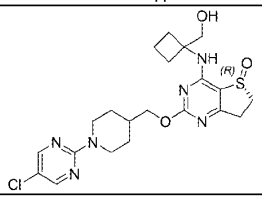
编号	化学结构	$[M+H]^+$
014		518.2
017		490.2
019		437.2
020		462.2
021		476.2
022		492.2
023		478.2
024		424.2

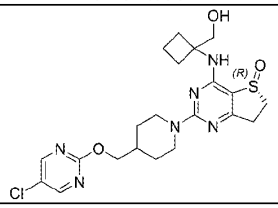
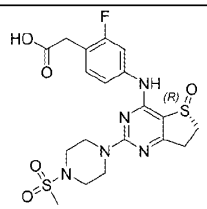
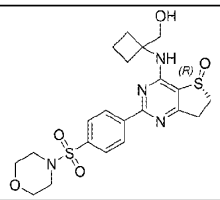
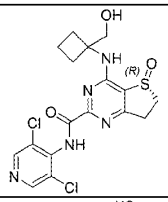
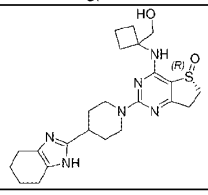
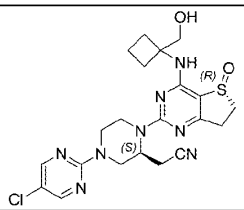
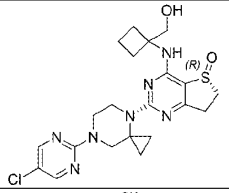
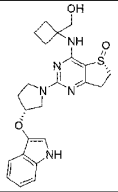
编号	化学结构	$[M+H]^+$
025		454.2
026		438.2
027		443.2
028		461.2
029		442.2
030		512.2
032		531.2

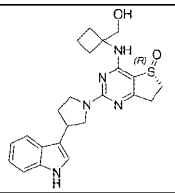
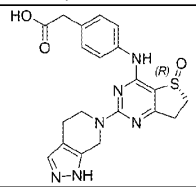
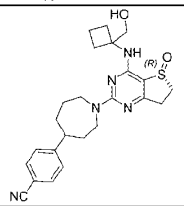
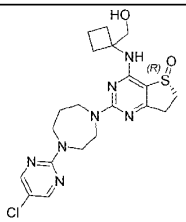
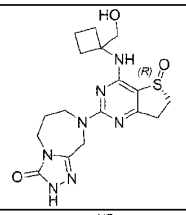
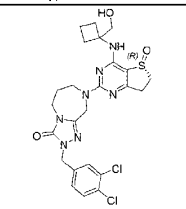
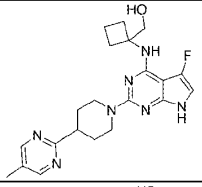
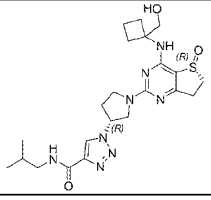
编号	化学结构	$[M+H]^+$
033		443.2
034		429.2
035		426.2
036		430.2
037		484.2
038		430.2
039		417.2
040		470.2

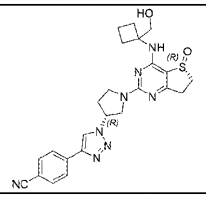
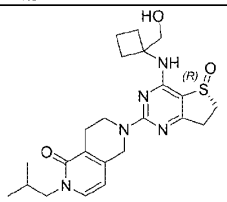
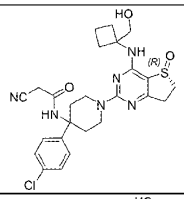
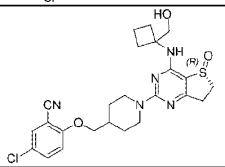
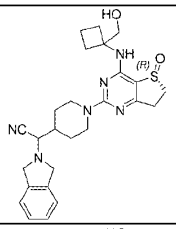
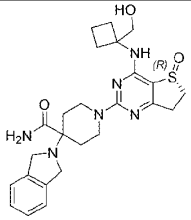
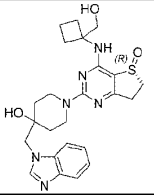
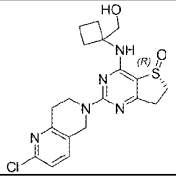
编号	化学结构	$[M+H]^+$
041		470.3
042		569.3
043		375.2
044		456.2
045		540.3
046		538.3
047		454.3
048		470.3

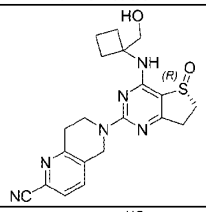
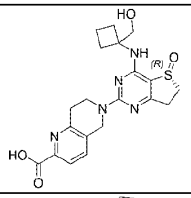
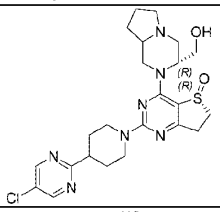
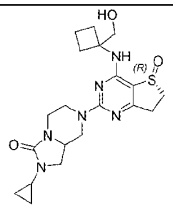
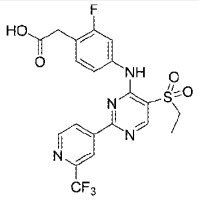
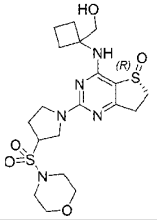
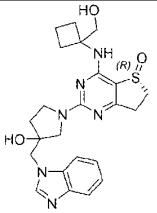
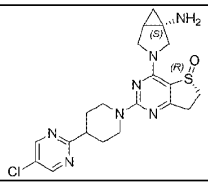
编号	化学结构	$[M+H]^+$
049		513.3
050		554.3
051		570.3
052		569.2
053		485.3
054		456.3
055		501.2
056		554.3

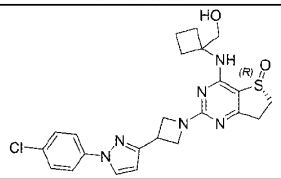
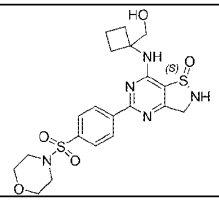
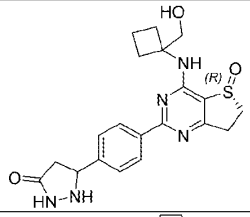
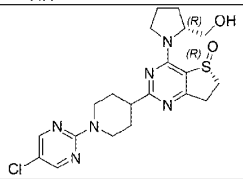
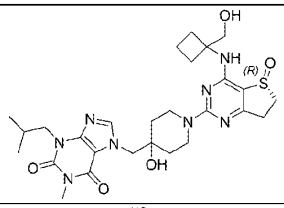
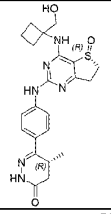
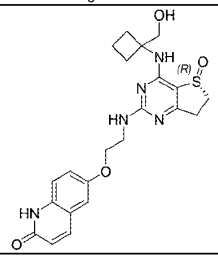
编号	化学结构	[M+H]+
057		525.1
058		440.3
059		430.3
060		416.3
061		433.2
062		463.2
063		464.2
064		479.2

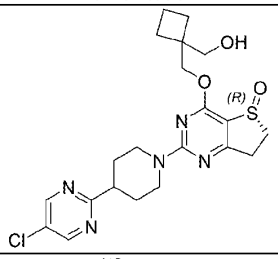
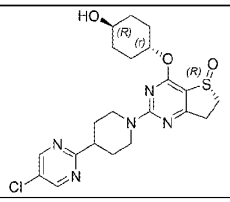
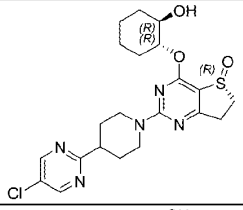
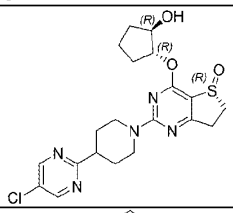
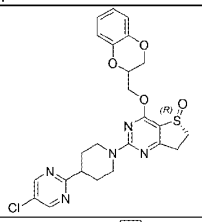
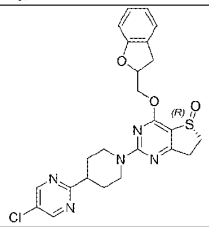
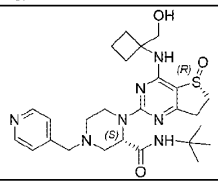
编号	化学结构	[M+H]+
065		479.2
066		484.2
067		479.2
068		442.2
069		457.2
071		489.2
072		476.2
073		454.2

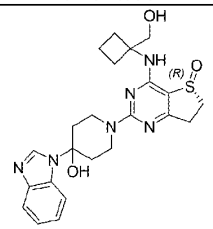
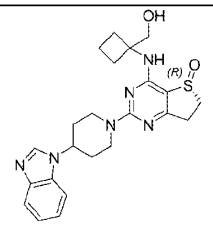
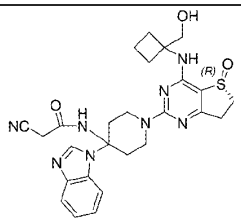
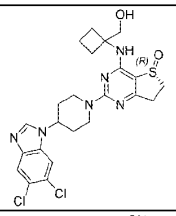
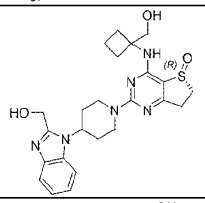
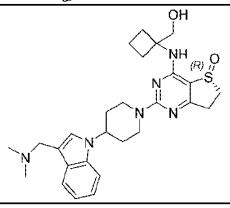
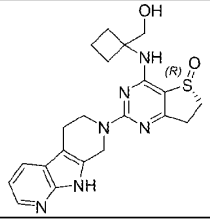
编号	化学结构	$[M+H]^+$
074		438.2
075		425.2
076		452.2
077		464.2
078		406.2
079		564.2
080		412.2
081		489.2

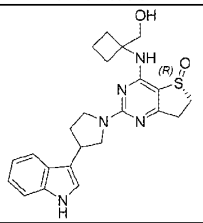
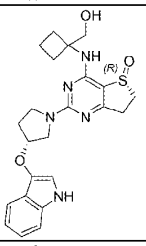
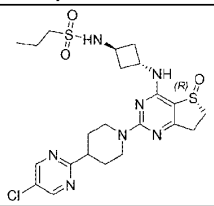
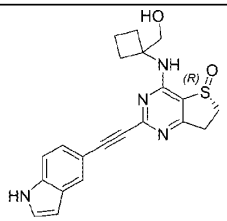
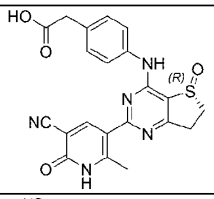
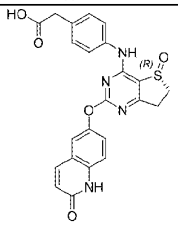
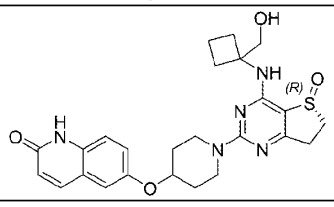
编号	化学结构	$[M+H]^+$
082		491.2
083		458.2
084		529.2
085		502.2
086		493.2
087		497.2
088		483.2
089		420.2

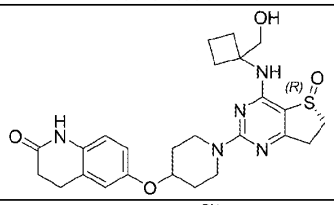
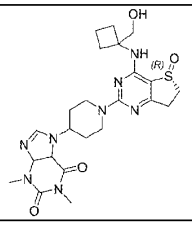
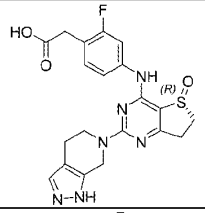
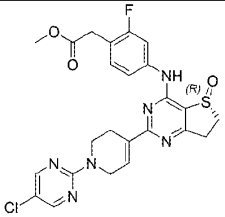
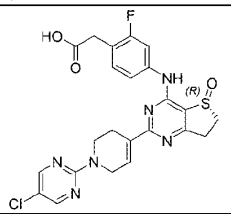
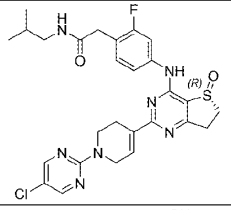
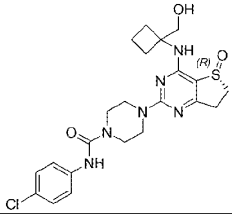
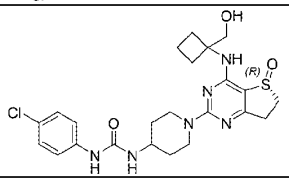
编号	化学结构	$[M+H]^+$
090		411.2
091		430.2
092		504.2
093		433.2
094		485.2
095		472.2
096		469.2
097		446.2

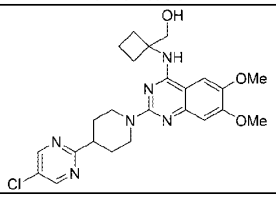
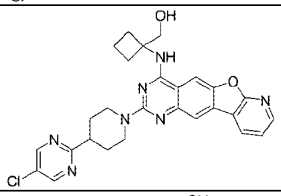
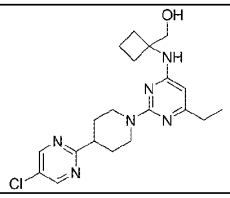
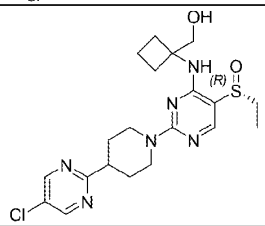
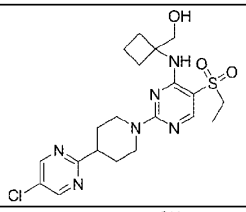
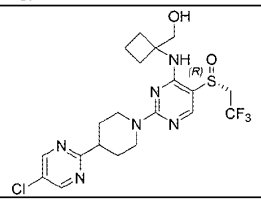
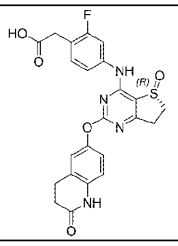
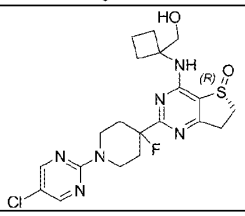
编号	化学结构	$[M+H]^+$
098		485.2
099		480.2
100		414.2
101		449.2
102		587.2
103		455.2
104		456.2

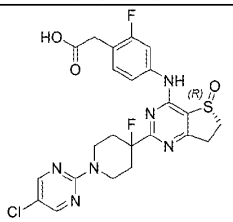
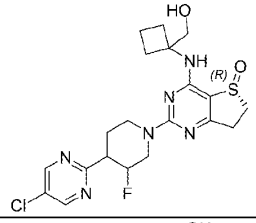
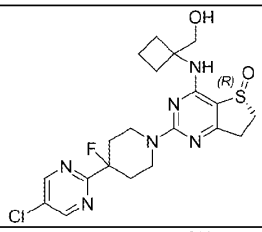
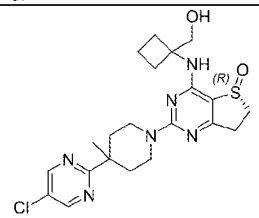
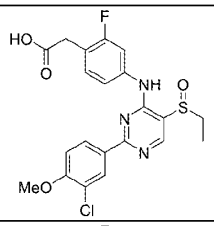
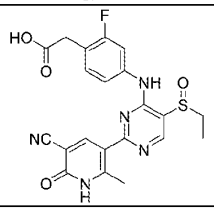
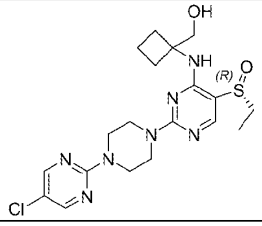
编号	化学结构	$[M+H]^+$
105		464.2
106		464.2
107		464.2
108		450.2
109		514.2
110		498.2
111		528.2

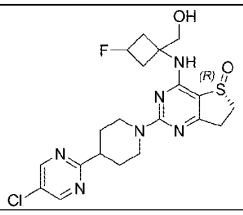
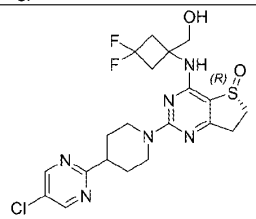
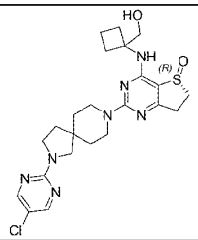
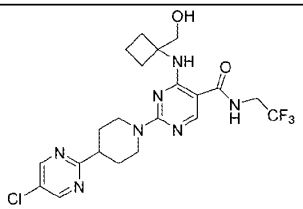
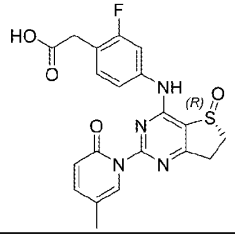
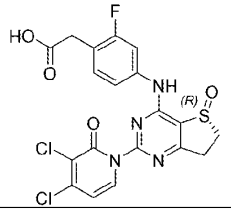
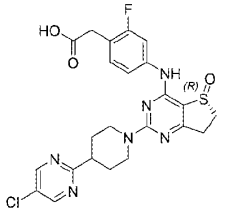
编号	化学结构	$[M+H]^+$
112		469.2
113		453.2
114		535.2
115		521.2
116		483.2
117		509.2
118		425.2

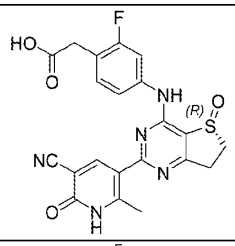
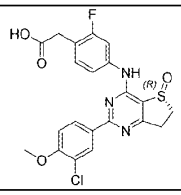
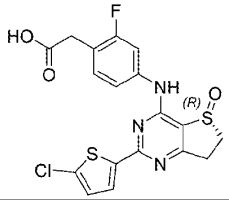
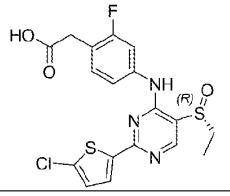
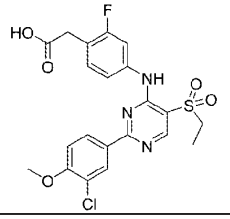
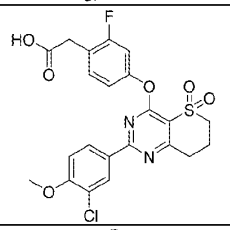
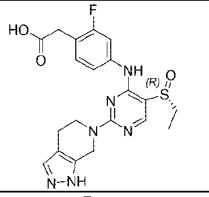
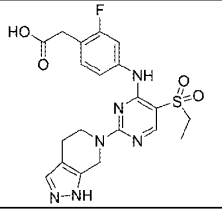
编号	化学结构	$[M+H]^+$
119		438.2
120		454.2
121		540.2
122		393.2
123		436.2
124		463.2
125		496.2

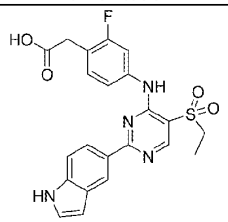
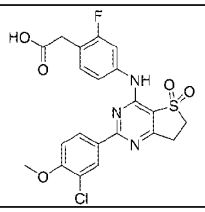
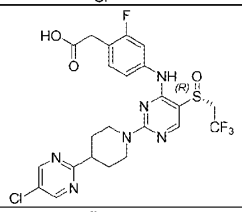
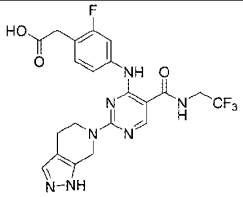
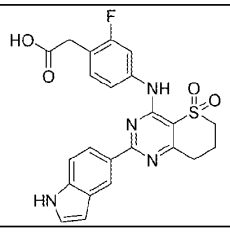
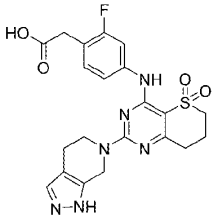
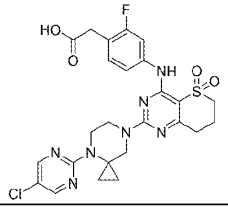
编号	化学结构	$[M+H]^+$
126		498.2
127		517.2
128		443.2
129		529.2
130		515.2
131		570.2
132		491.2
133		505.2

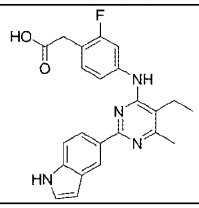
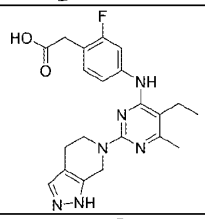
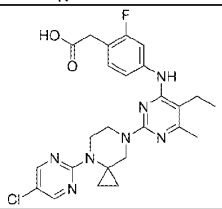
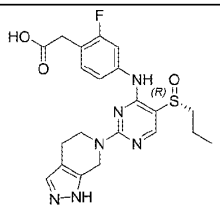
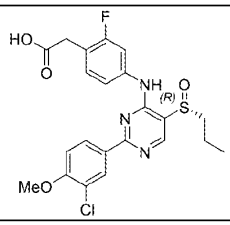
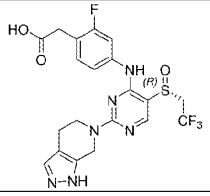
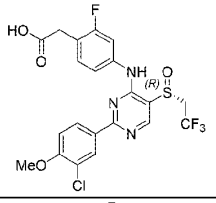
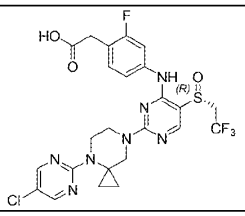
编号	化学结构	$[M+H]^+$
134		485.2
135		516.2
136		403.2
137		451.2
138		467.2
139		505.2
140		483.2
141		467.2

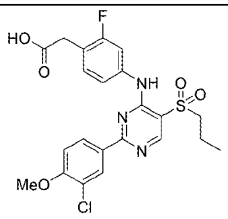
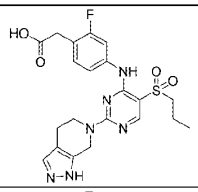
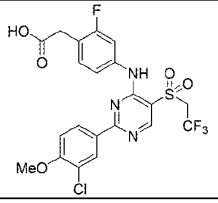
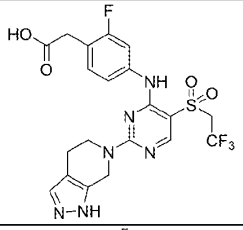
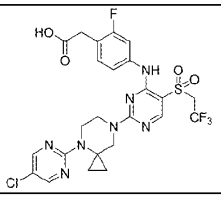
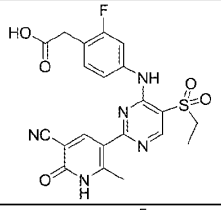
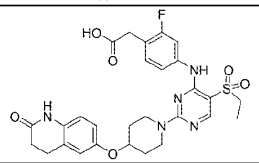
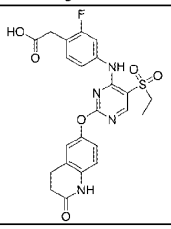
编号	化学结构	$[M+H]^+$
142		535.2
143		467.2
145		467.2
146		463.2
147rac		464.2
148rac		456.2
149		452.2

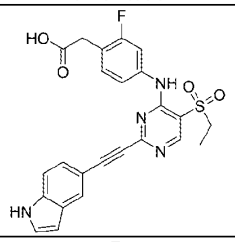
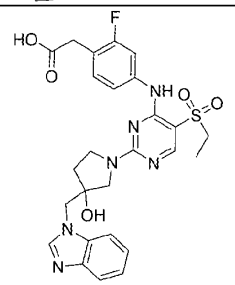
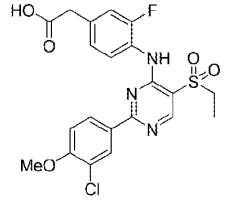
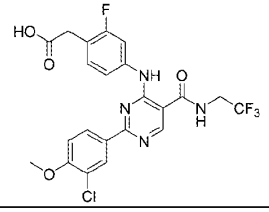
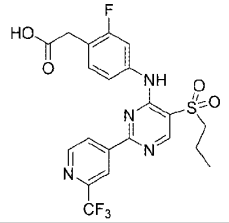
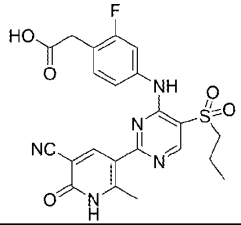
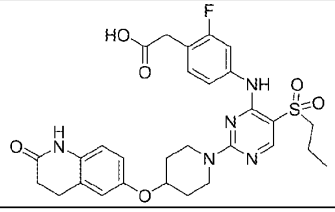
编号	化学结构	$[M+H]^+$
150		467.2
151		485.2
152		504.2
153		500.2
154		429.2
155		483.2
156		517.2

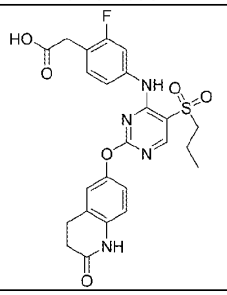
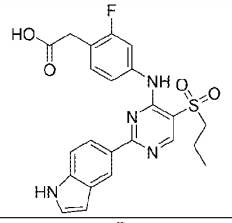
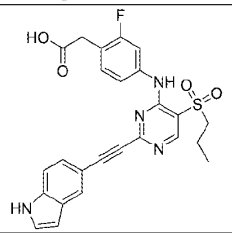
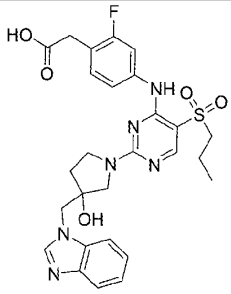
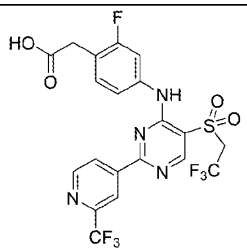
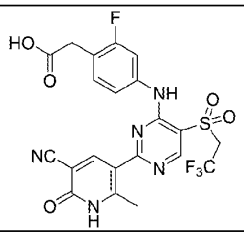
编号	化学结构	[M+H]+
157		454.2
158		462.2
159		438.2
160		440.2
161		480.2
162		493.2
163		445.2
164		461.2

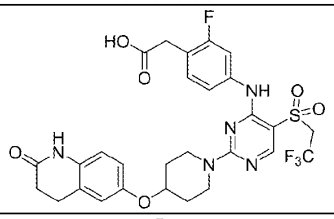
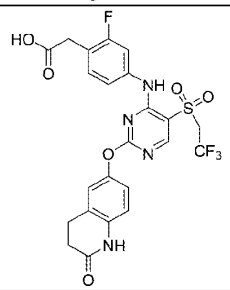
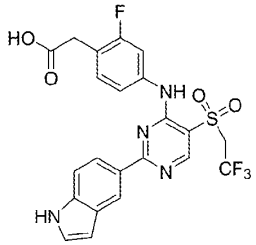
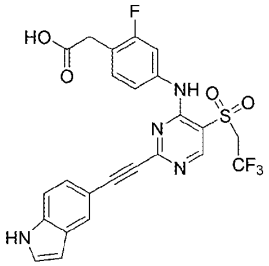
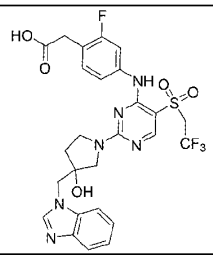
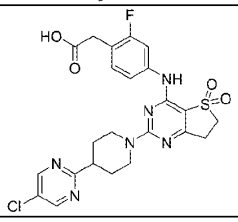
编号	化学结构	$[M+H]^+$
165		455.2
166		478.2
167		573.2
168		494.2
169		467.2
170		473.2
171		574.2

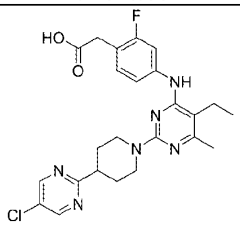
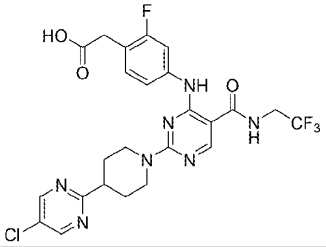
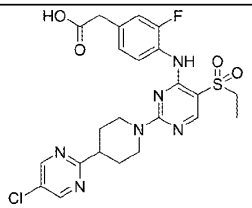
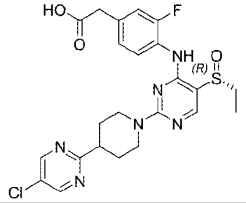
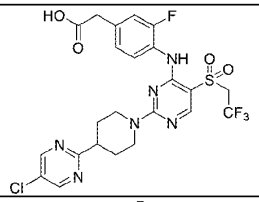
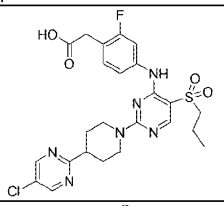
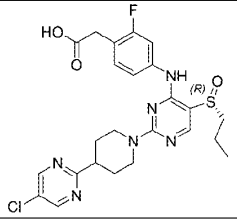
编号	化学结构	$[M+H]^+$
172		405.2
173		411.2
174		512.2
175		459.2
176		478.2
177		499.2
178		518.2
179		600.2

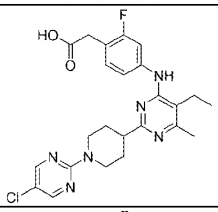
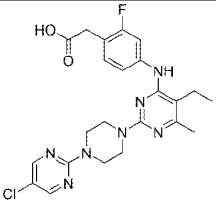
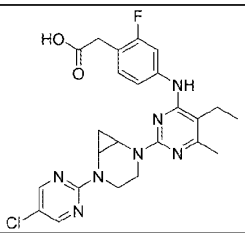
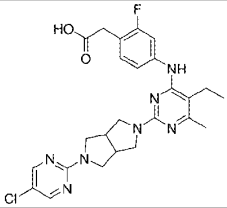
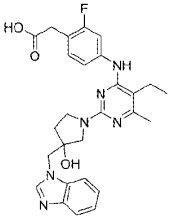
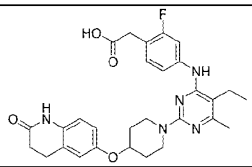
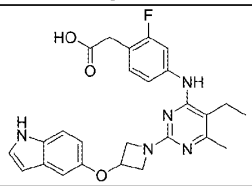
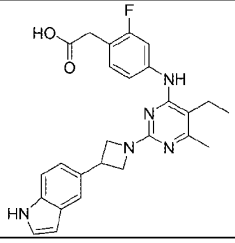
编号	化学结构	$[M+H]^+$
180		494.2
181		475.2
182		534.2
183		515.2
184		616.2
185		472.2
186		584.2
187		501.2

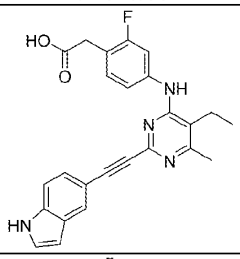
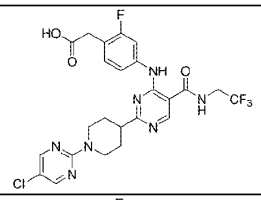
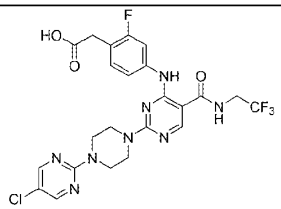
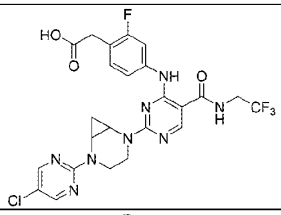
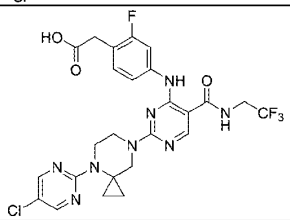
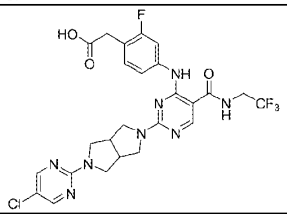
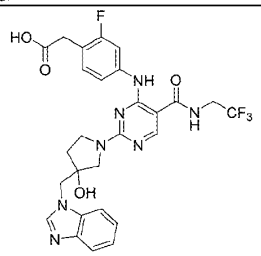
编号	化学结构	$[M+H]^+$
188		479.2
189		555.2
190		480.2
191		513.2
192		499.2
193		486.2
194		598.2

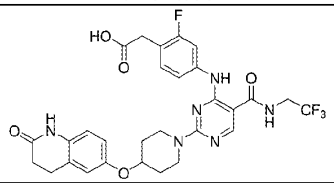
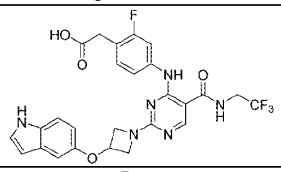
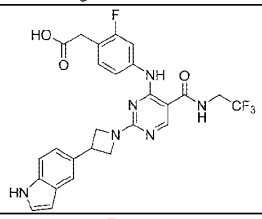
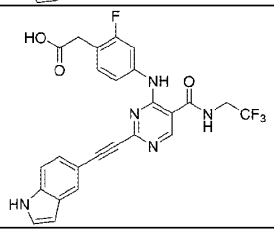
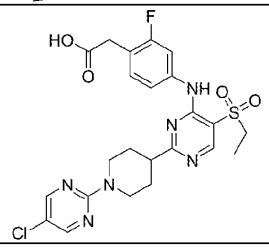
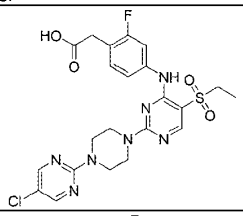
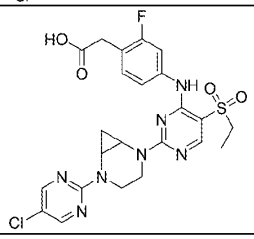
编号	化学结构	$[M+H]^+$
195		515.2
196		469.2
197		493.2
198		569.2
199		539.2
200		526.2

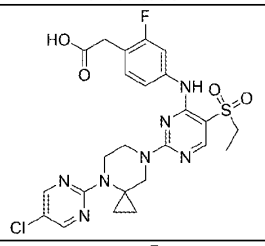
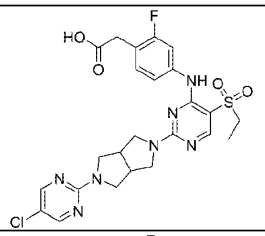
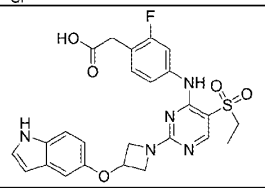
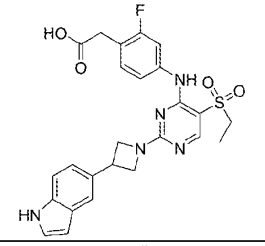
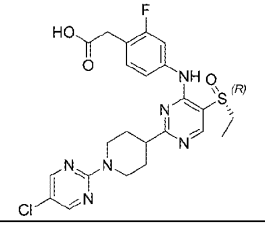
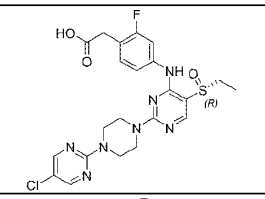
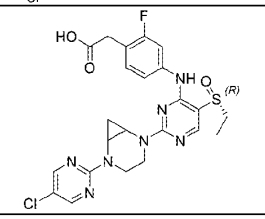
编号	化学结构	[M+H]+
201		638.2
202		555.2
203		509.2
204		533.2
205		609.2
206		533.2

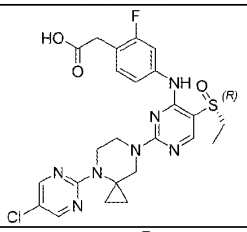
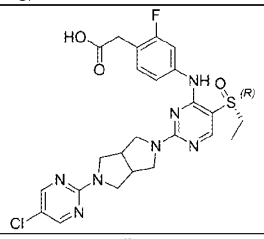
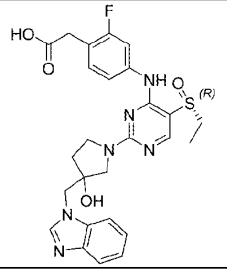
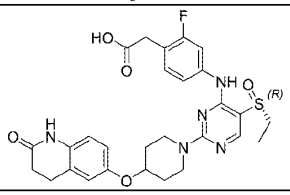
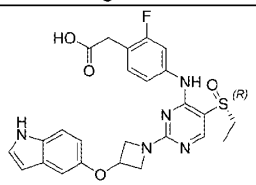
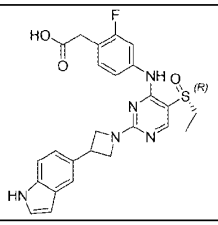
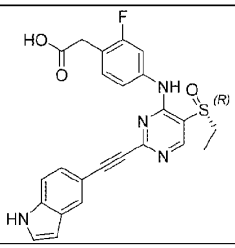
编号	化学结构	$[M+H]^+$
207		485.2
208		568.2
209		535.2
210		519.2
211		589.2
212		549.2
213		533.2

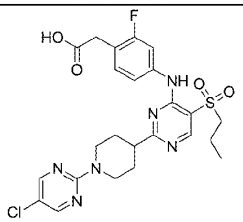
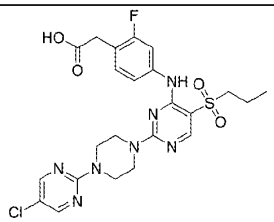
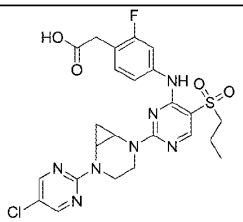
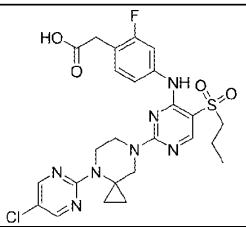
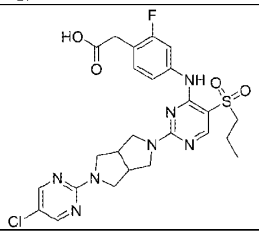
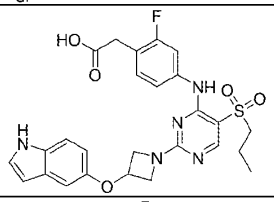
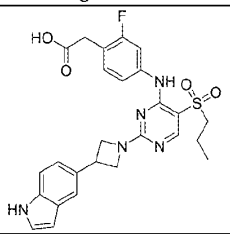
编号	化学结构	$[M+H]^+$
214		485.2
215		486.2
216		498.2
217		512.2
218		505.2
219		534.2
220		476.2
221		460.2

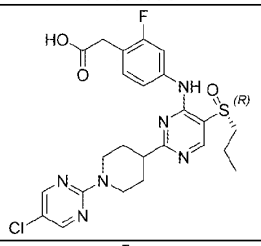
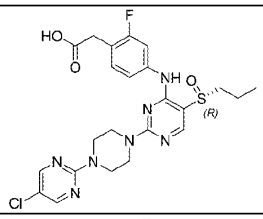
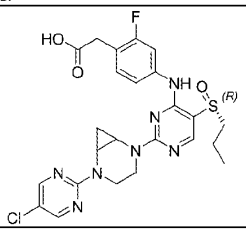
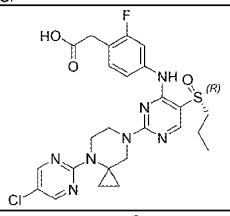
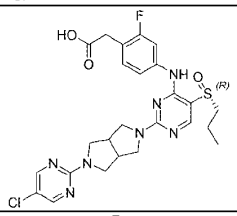
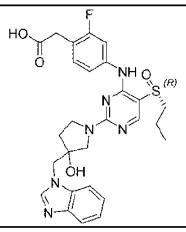
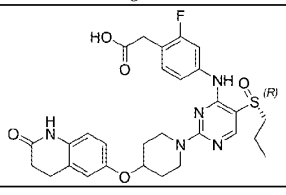
编号	化学结构	[M+H]+
222		429.2
223		568.2
224		569.2
225		581.2
226		595.2
227		595.2
228		588.2

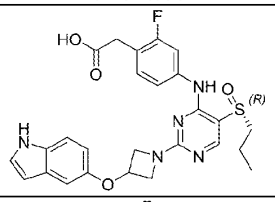
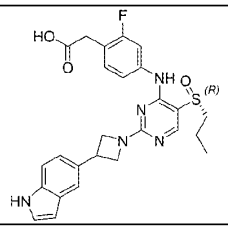
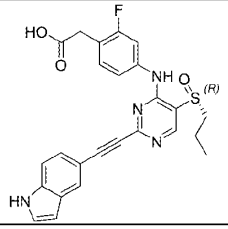
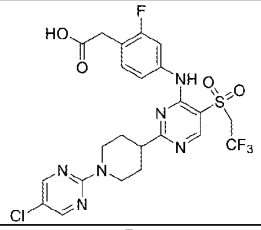
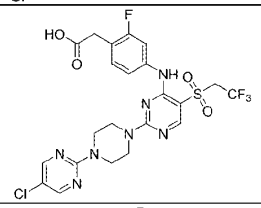
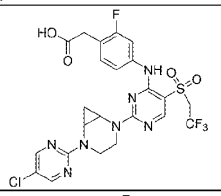
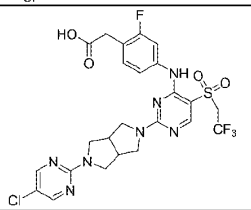
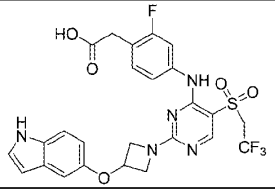
编号	化学结构	$[M+H]^+$
229		617.2
230		559.2
231		543.2
232		512.2
233		535.2
234		536.2
235		548.2

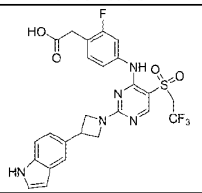
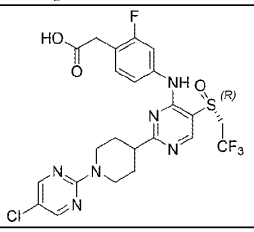
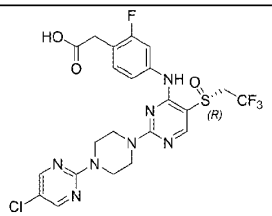
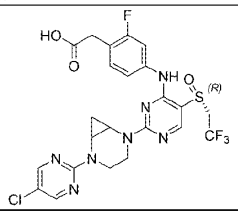
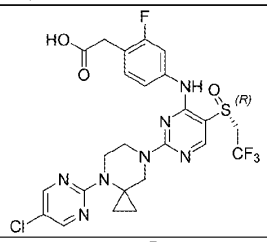
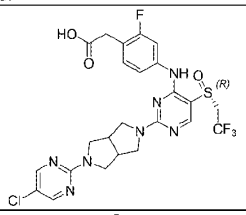
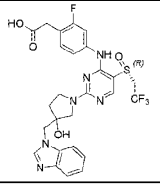
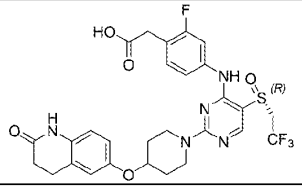
编号	化学结构	$[M+H]^+$
236		562.2
237		562.2
238		526.2
239		510.2
240		519.2
241		520.2
242		532.2

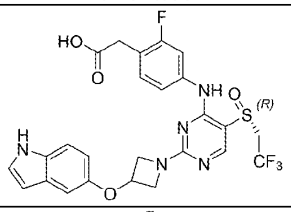
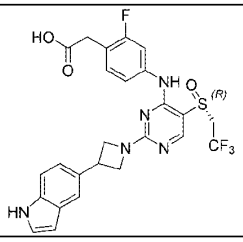
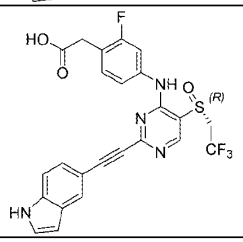
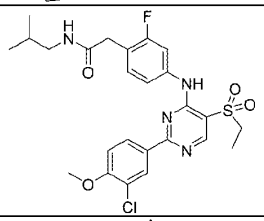
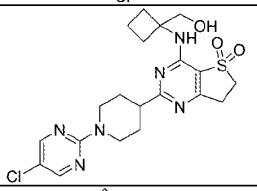
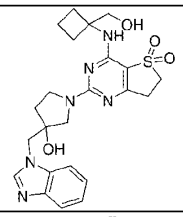
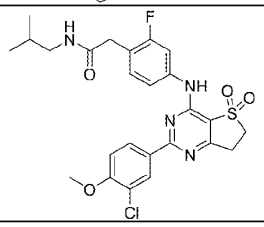
编号	化学结构	$[M+H]^+$
243		546.2
244		546.2
245		539.2
246		568.2
247		510.2
248		494.2
249		463.2

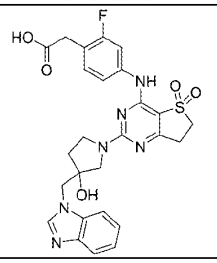
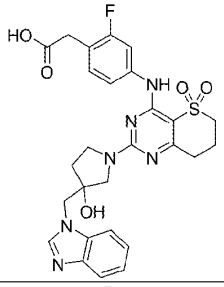
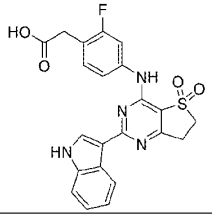
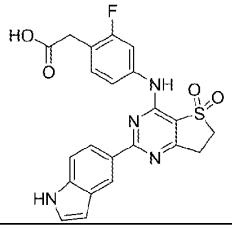
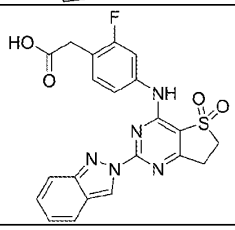
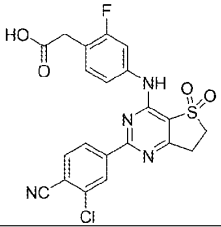
编号	化学结构	$[M+H]^+$
250		549.2
251		550.2
252		562.2
253		576.2
254		576.2
255		540.2
256		524.2

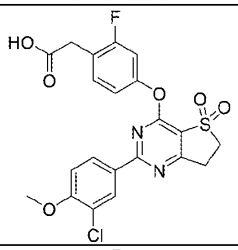
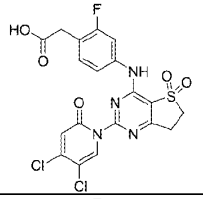
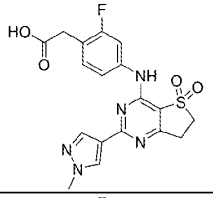
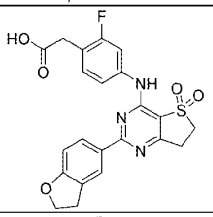
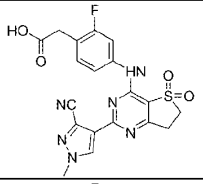
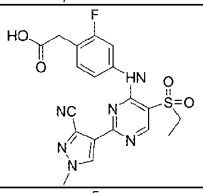
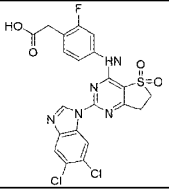
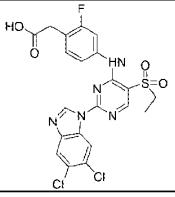
编号	化学结构	$[M+H]^+$
257		533.2
258		534.2
259		546.2
260		560.2
261		560.2
262		553.2
263		582.2

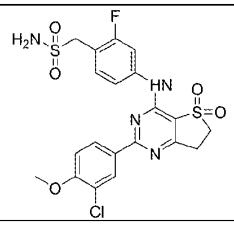
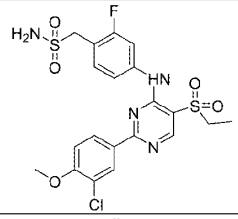
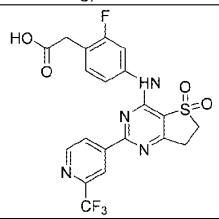
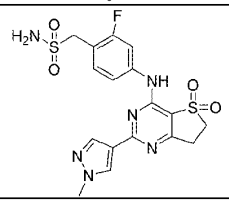
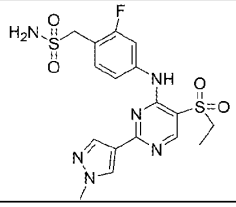
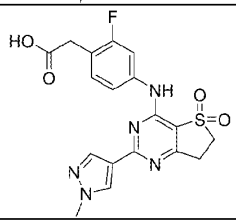
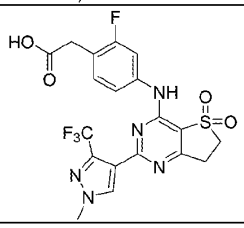
编号	化学结构	$[M+H]^+$
264		524.2
265		508.2
266		477.2
267		589.2
268		590.2
269		602.2
270		616.2
271		580.2

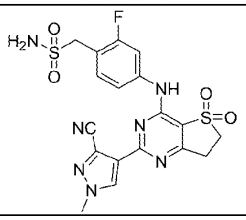
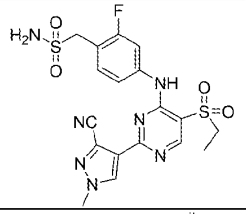
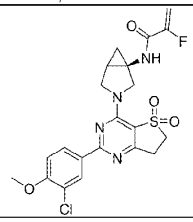
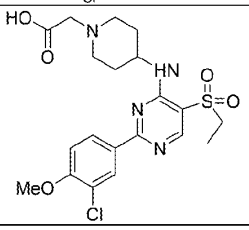
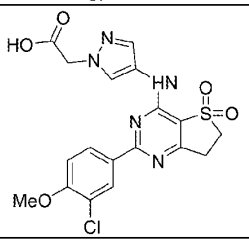
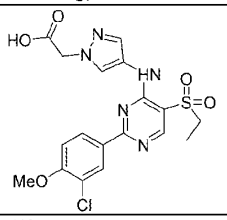
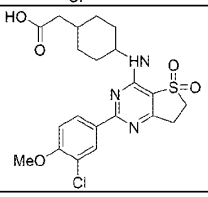
编号	化学结构	$[M+H]^+$
272		564.2
273		573.2
274		574.2
275		586.2
276		600.2
277		600.2
278		593.2
279		622.2

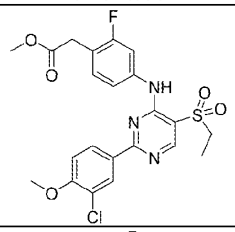
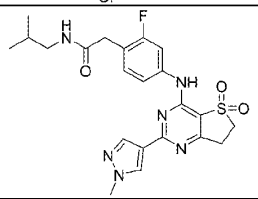
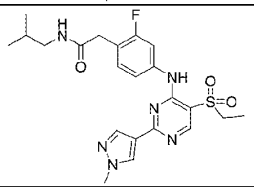
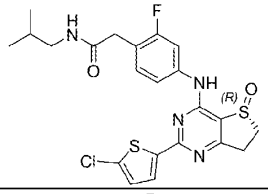
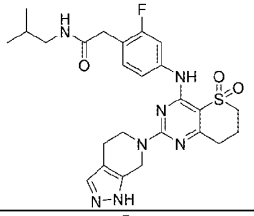
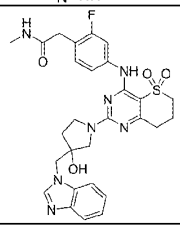
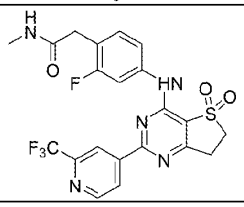
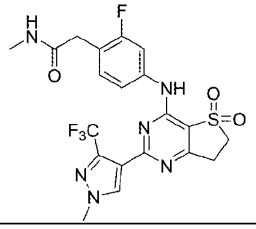
编号	化学结构	$[M+H]^+$
280		564.2
281		548.2
282		517.2
283		535.2
284		465.2
285		485.2
286		533.2

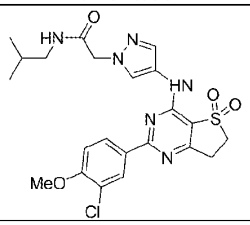
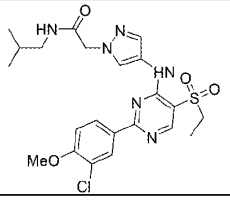
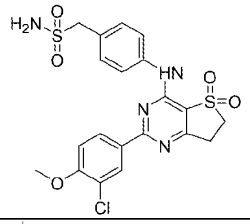
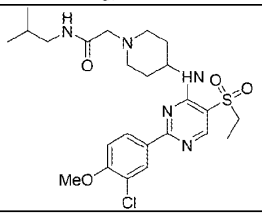
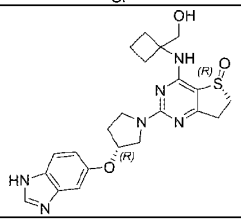
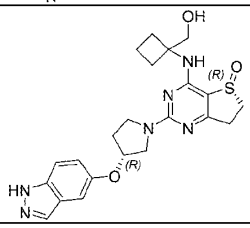
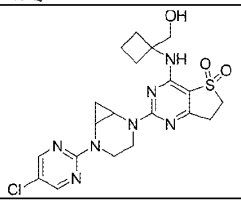
编号	化学结构	$[M+H]^+$
287		553.2
288		567.2
289		453.1
290		453.2
291		454.3
292		473.2

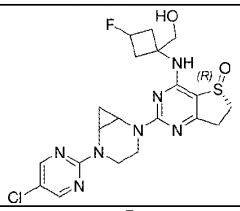
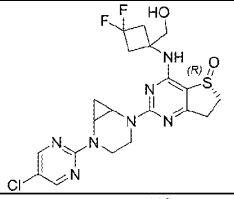
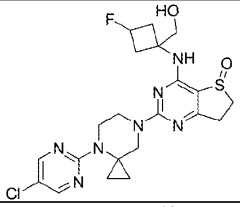
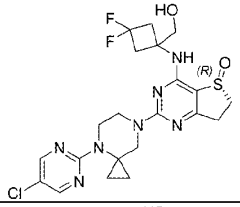
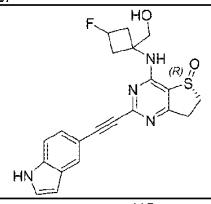
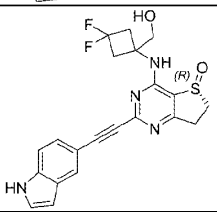
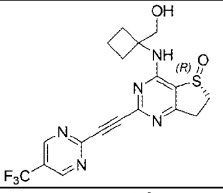
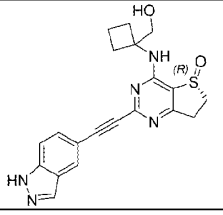
编号	化学结构	$[M+H]^+$
293		479.2
294		499.1
295		418.2
296		456.2
297		443.1
298		445.2
299		522.1
300		524.2

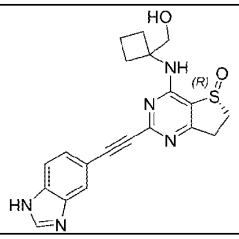
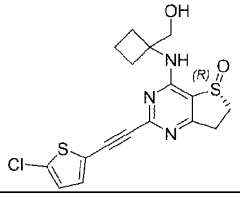
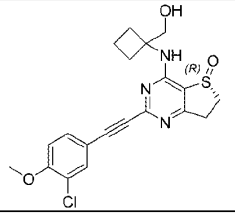
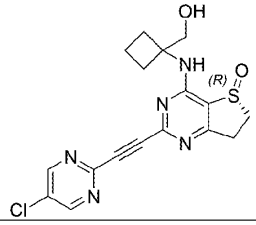
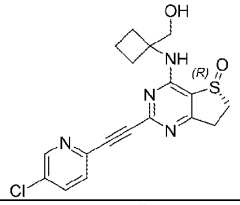
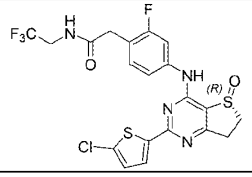
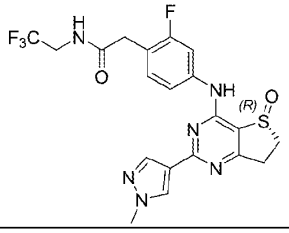
编号	化学结构	$[M+H]^+$
307		513.2
308		515.2
311		483.1
313		453.2
314		455.2
315		418.2
317		486.2

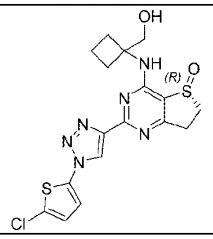
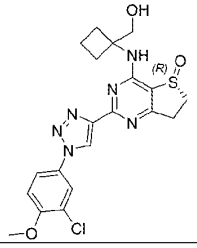
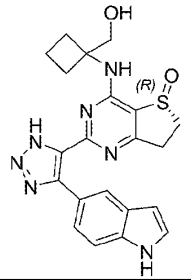
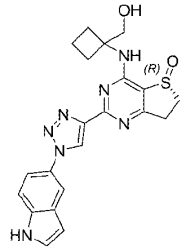
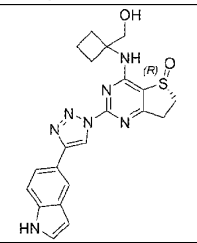
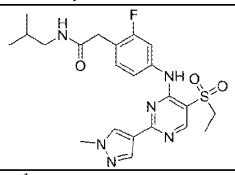
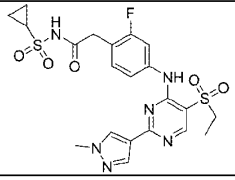
编号	化学结构	$[M+H]^+$
319		478.2
320		480.2
346		479.2
347		469.2
349		450.2
350		452.2
351		466.2

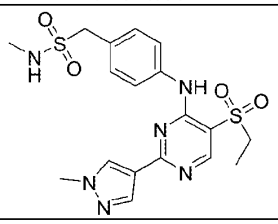
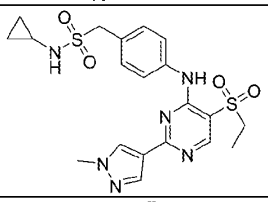
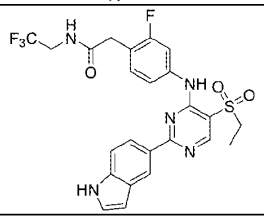
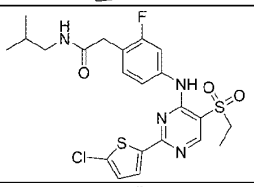
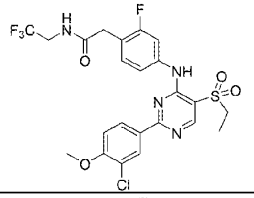
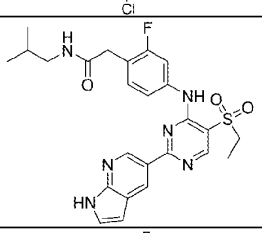
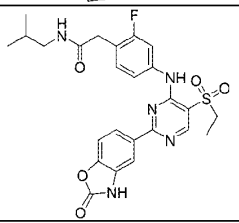
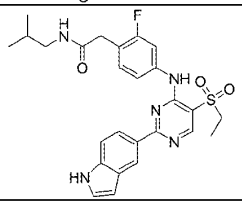
编号	化学结构	$[M+H]^+$
352		494.2
353		473.2
354		475.2
355		493.2
356		528.2
357		580.2
358		496.2
359		499.2

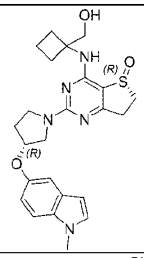
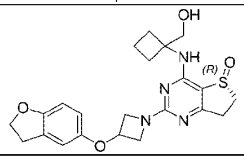
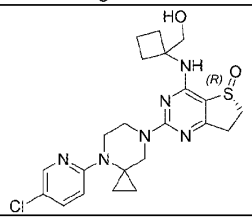
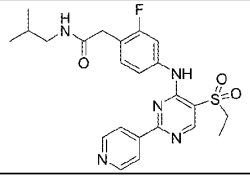
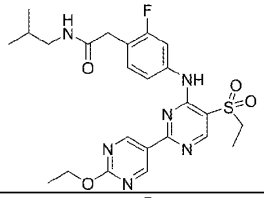
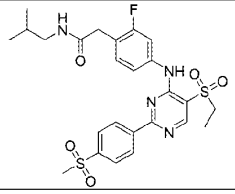
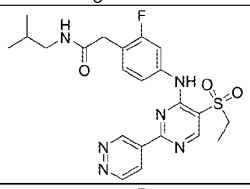
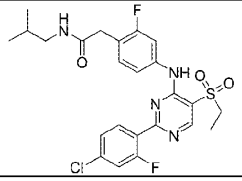
编号	化学结构	[M+H]+
360		505.2
361		507.2
362		495.2
363		524.2
365		455.2
366		455.2
367		478.2

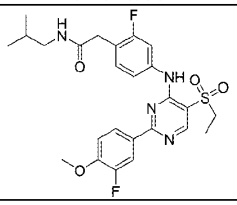
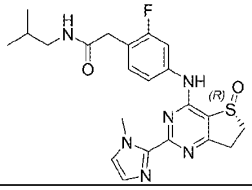
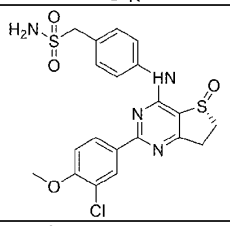
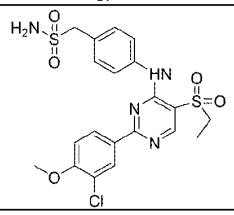
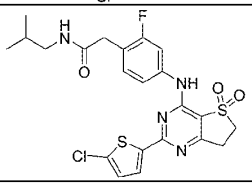
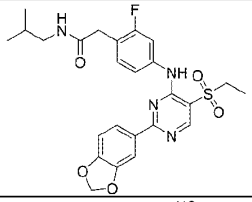
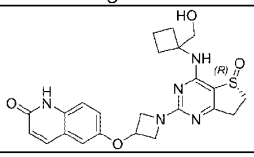
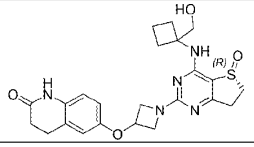
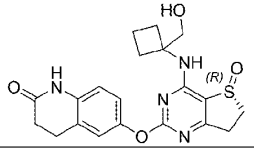
编号	化学结构	$[M+H]^+$
368		480.2
369		498.2
370-rac		494.2
371		512.2
372		411.2
373		429.2
374		424.2
375		394.2

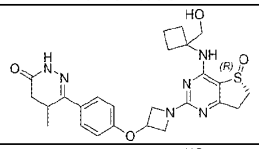
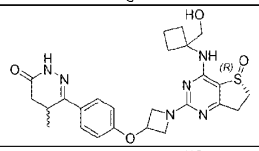
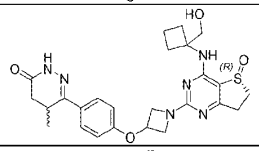
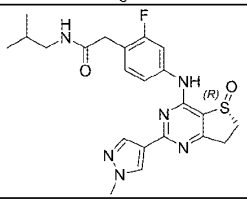
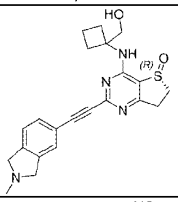
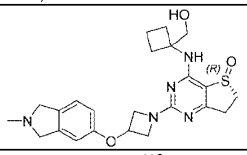
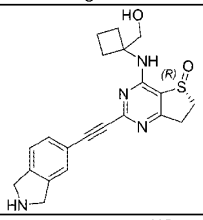
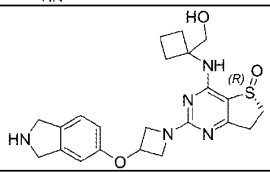
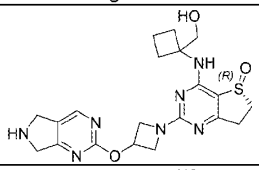
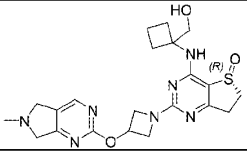
编号	化学结构	$[M+H]^+$
376		394.2
377		394.1
378		418.2
379		390.2
380		389.2
387		519.1
398		483.1

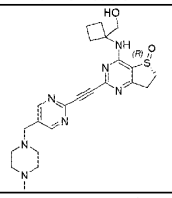
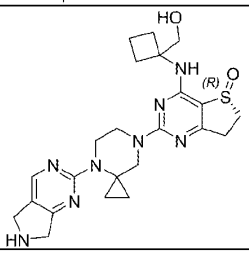
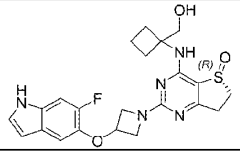
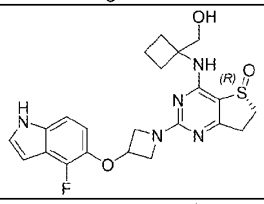
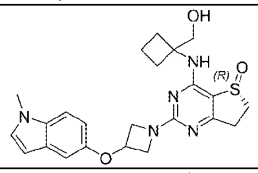
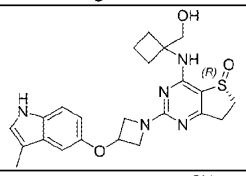
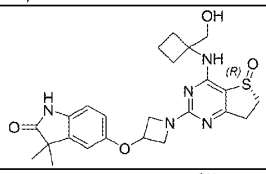
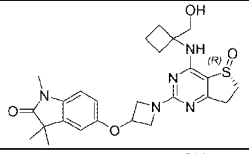
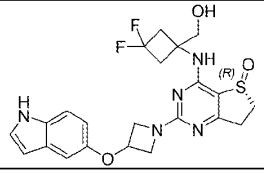
编号	化学结构	$[M+H]^+$
404		437.2
405		461.2
406		436.2
407		436.2
408		436.2
409		475.2
410		523.2

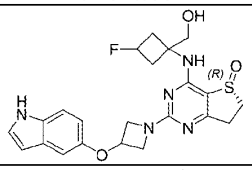
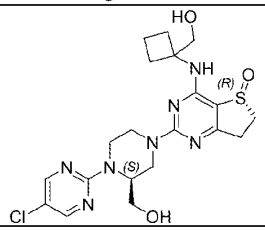
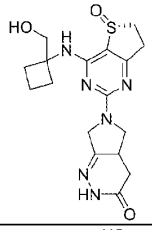
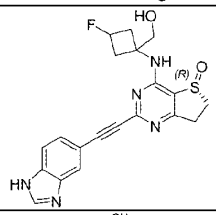
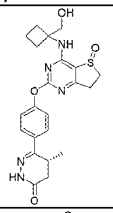
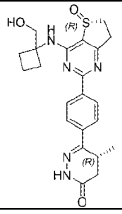
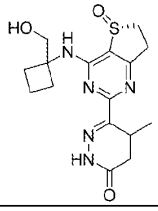
编号	化学结构	$[M+H]^+$
411		451.2
412		477.2
413		536.2
415		511.2
416		561.2
417		511.2
418		528.2
419		510.2

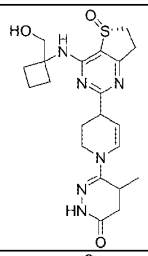
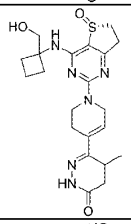
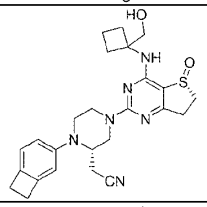
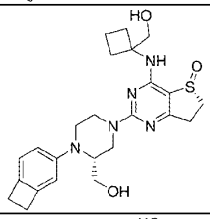
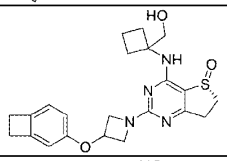
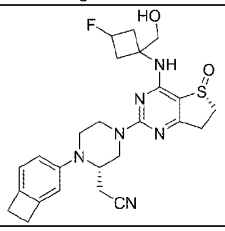
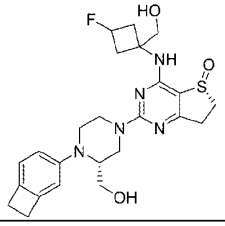
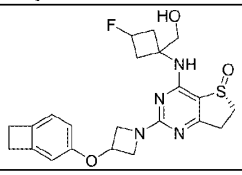
编号	化学结构	$[M+H]^+$
420		468.2
421		443.2
422		475.2
423		472.2
424		517.2
425		549.2
426		473.2
427		523.2

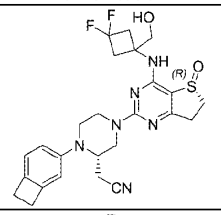
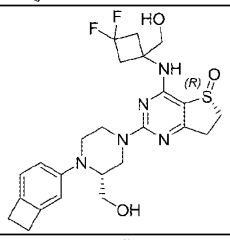
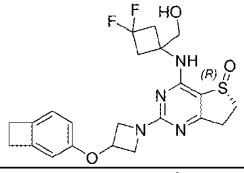
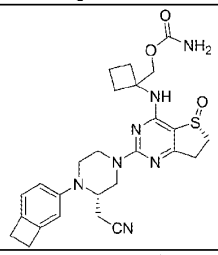
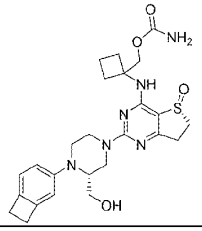
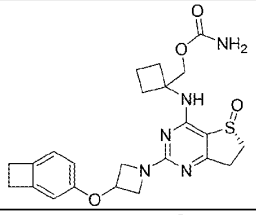
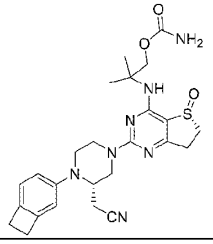
编号	化学结构	$[M+H]^+$
428		519.2
429		457.2
430		479.2
431		497.2
432		509.2
433		515.2
434		468.2
435		470.2
436		515.2

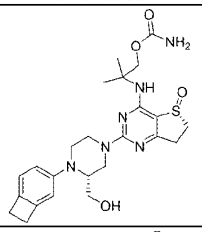
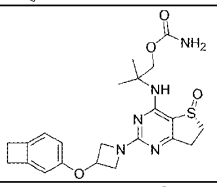
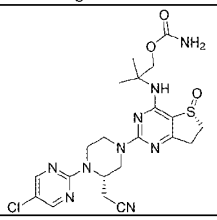
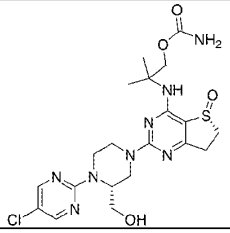
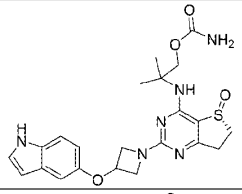
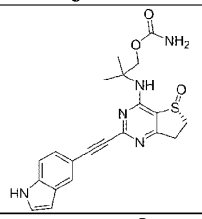
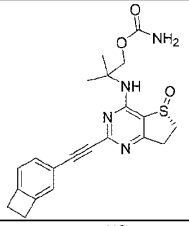
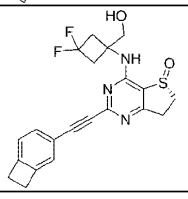
编号	化学结构	$[M+H]^+$
437-rac		511.2
437-peak 1		511.2
437-peak 2		511.2
440		467.2
445		409.2
446		456.2
449		395.2
450		442.2
453		444.2
454		458.2

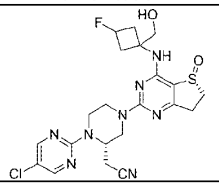
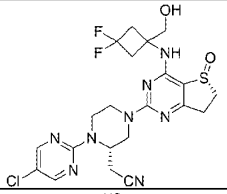
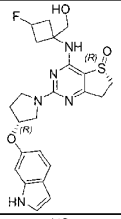
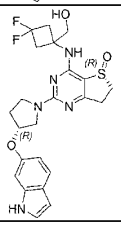
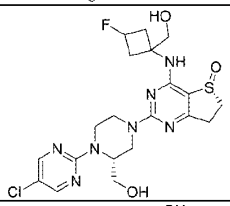
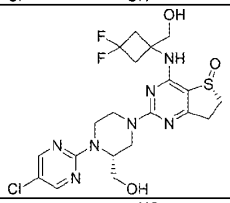
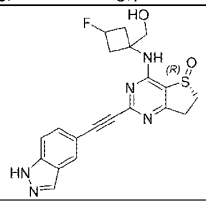
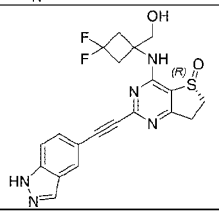
编号	化学结构	$[M+H]^+$
455		468.2
456		483.2
458		458.2
459		458.2
460		454.2
461		454.2
462		484.2
463		498.2
464		476.2

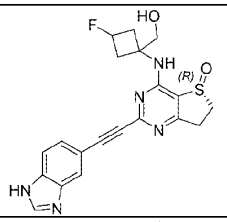
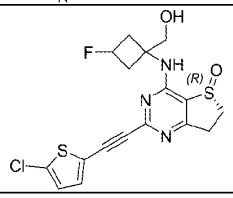
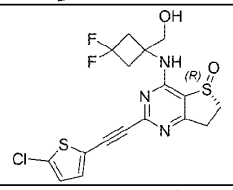
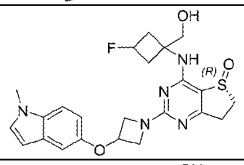
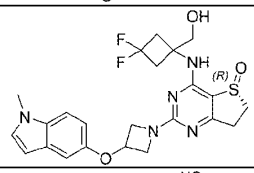
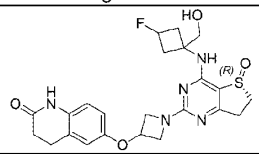
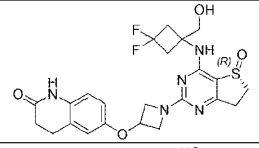
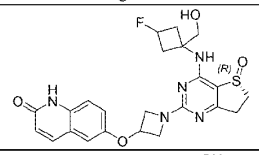
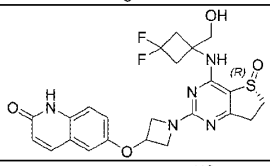
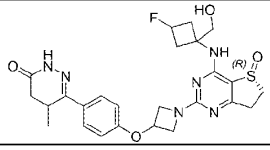
编号	化学结构	[M+H]+
465		458.2
466		480.2
467		391.2
470		412.2
472-rac		456.2
473		440.2
476		364.2

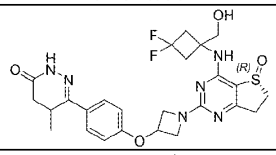
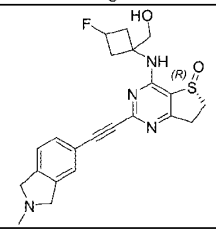
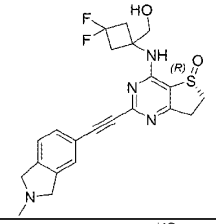
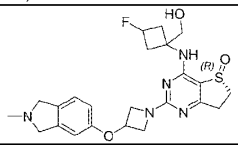
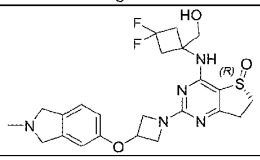
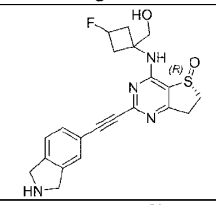
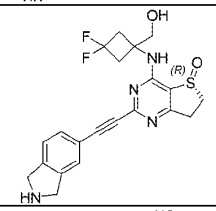
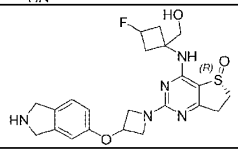
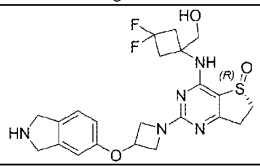
编号	化学结构	$[M+H]^+$
477		445.2
478		445.2
479		479.2
480		470.2
481		427.2
482		497.2
483		488.2
484		445.2

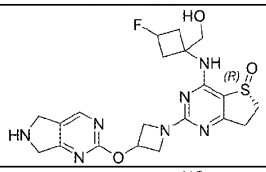
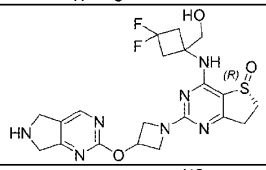
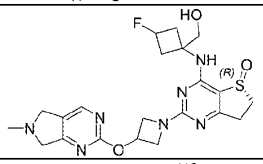
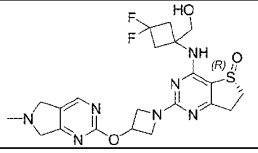
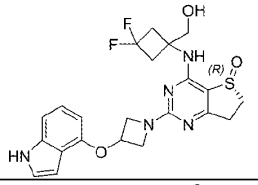
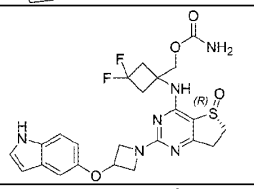
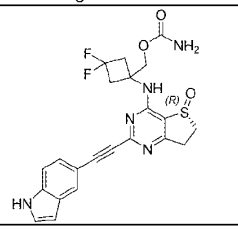
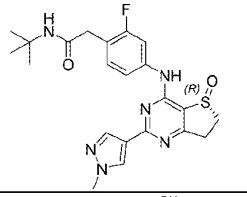
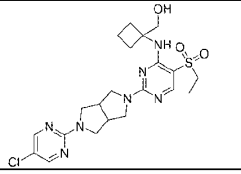
编号	化学结构	$[M+H]^+$
485		515.2
486		506.2
487		463.2
488		522.2
489		513.2
490		470.2
491		510.2

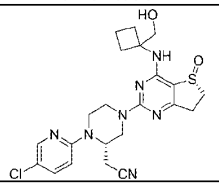
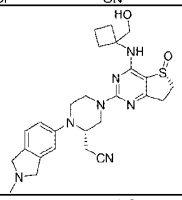
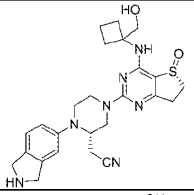
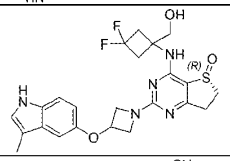
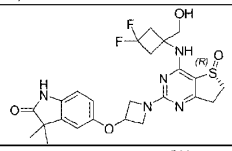
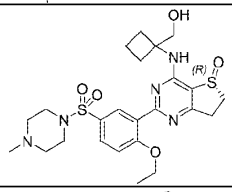
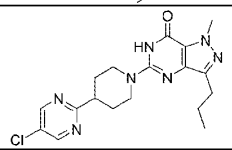
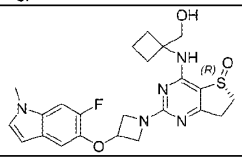
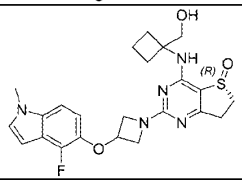
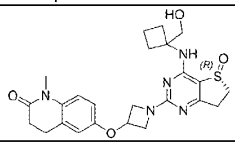
编号	化学结构	$[M+H]^+$
492		501.2
493		458.2
494		520.2
495		511.2
496		471.2
497		424.2
498		411.2
499		416.2

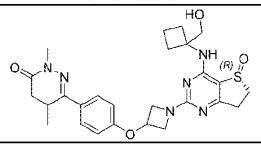
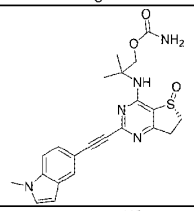
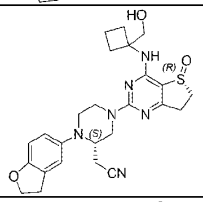
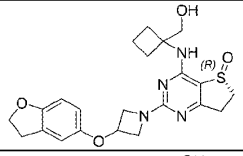
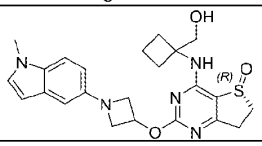
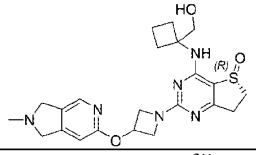
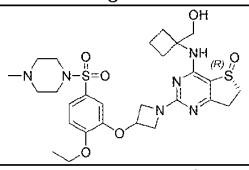
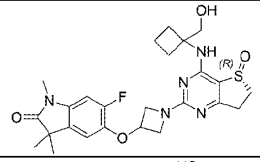
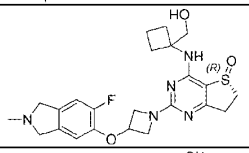
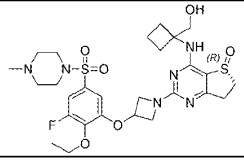
编号	化学结构	$[M+H]^+$
520		507.2
521		525.2
522		472.2
523		490.2
524		498.2
525		516.2
526		412.2
527		430.2

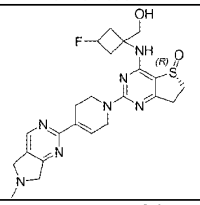
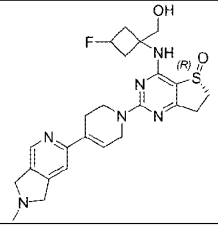
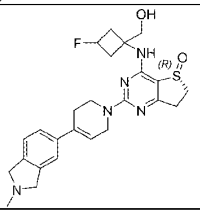
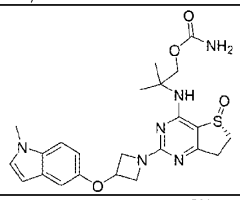
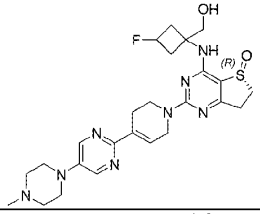
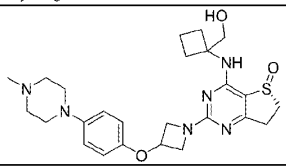
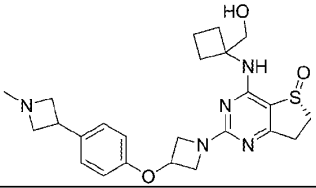
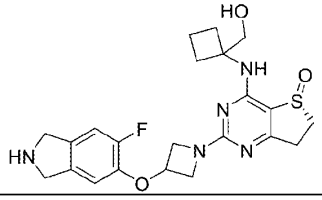
编号	化学结构	$[M+H]^+$
528		412.2
529		412.2
530		430.2
531		472.2
532		490.2
533		488.2
534		506.2
535		486.2
536		504.2
537		529.2

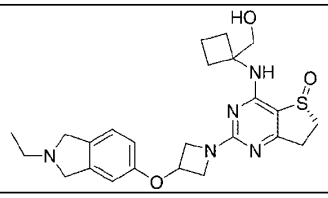
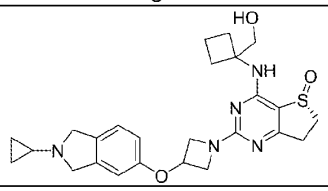
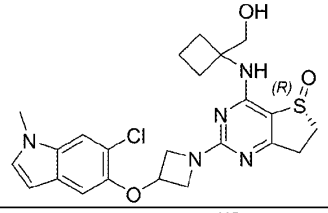
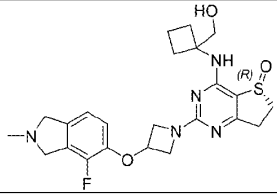
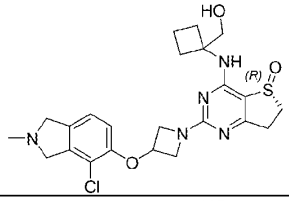
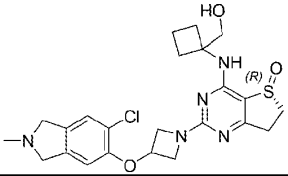
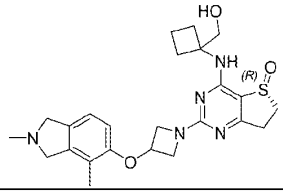
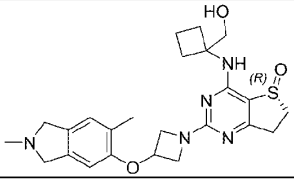
编号	化学结构	$[M+H]^+$
538-rac		547.2
539		427.2
540		445.2
541		474.2
542		492.2
543		413.2
544		431.2
545		460.2
546		478.2

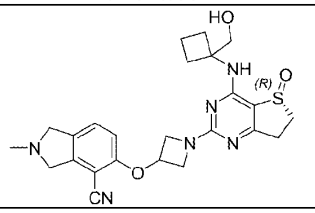
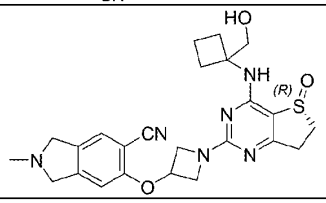
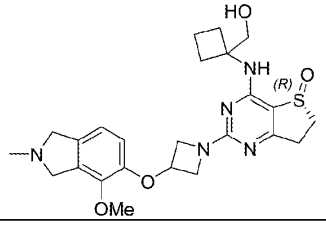
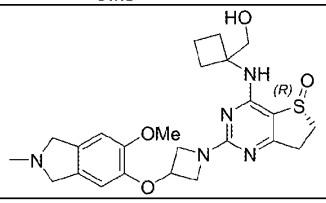
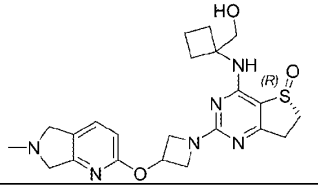
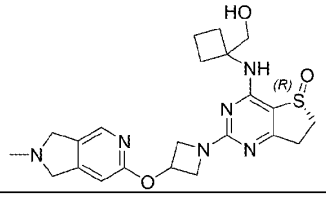
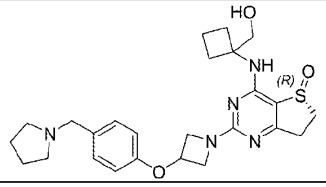
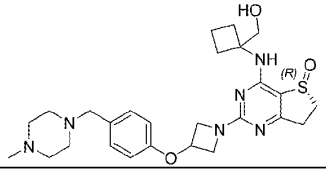
编号	化学结构	$[M+H]^+$
547		462.2
548		480.2
549		476.2
550		494.2
578		476.2
579		519.2
584		472.2
590		457.2
596		494.2

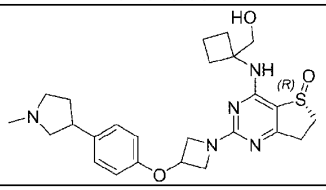
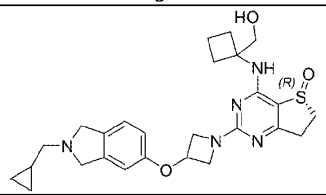
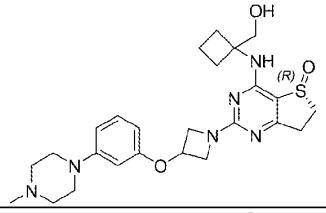
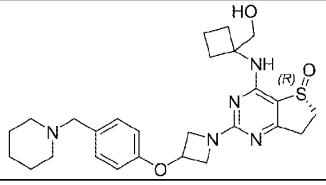
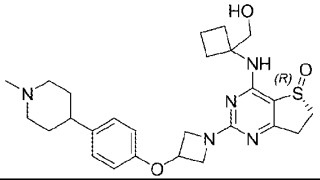
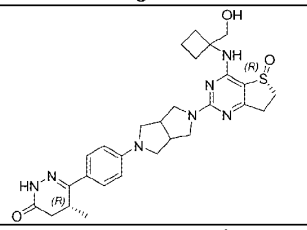
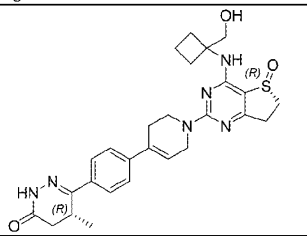
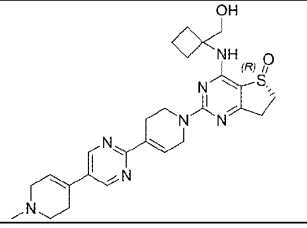
编号	化学结构	$[M+H]^+$
597		488.2
598		508.2
599		494.2
605		490.2
606		520.2
607		536.2
608		388.2
609		472.2
610		472.2
611		484.2

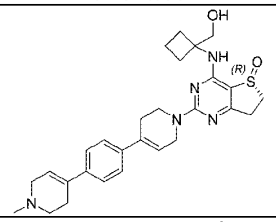
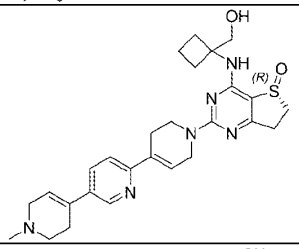
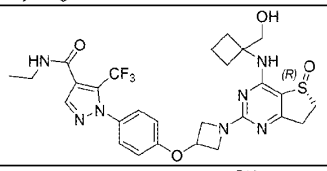
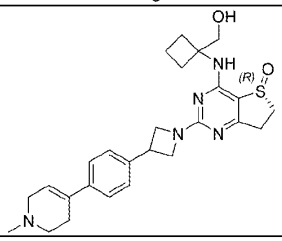
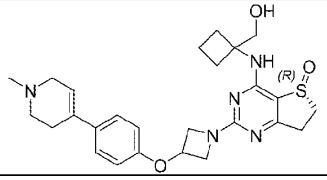
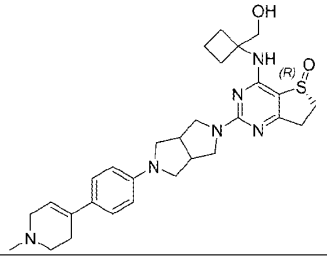
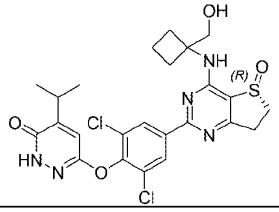
编号	化学结构	$[M+H]^+$
612-rac		525.2
613		437.2
614		495.2
615		443.2
616		454.2
617		457.2
618		607.2
619		516.2
620		474.2
621		625.2

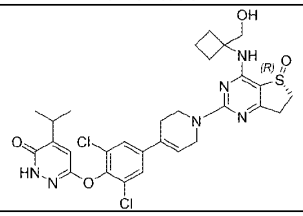
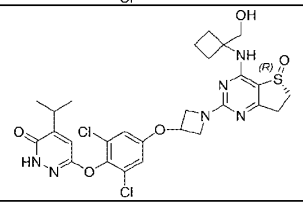
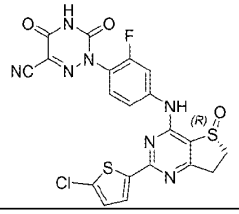
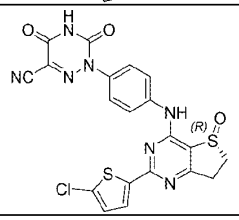
编号	化学结构	$[M+H]^+$
622		486.2
623		485.2
624		484.2
625		485.2
626		529.2
627		499.2
628		470.2
629		460.2

编号	化学结构	$[M+H]^+$
630		470.2
631		482.2
632		488.2
633		474.2
634		490.2
635		490.2
636		470.2
637		470.2

编号	化学结构	[M+H]+
638		481.2
639		481.2
640		485.2
641		486.2
642		457.2
643		457.2
644		484.2
645		513.2

编号	化学结构	$[M+H]^+$
646		484.2
647		496.2
648		499.2
649		498.2
650		498.2
651		550.2
652		521.2
653		508.2

编号	化学结构	$[M+H]^+$
654		506.2
655		507.2
656		606.2
657		480.2
658		496.2
659		535.2
660		550.2

编号	化学结构	$[M+H]^+$
661		631.2
662		621.2
663		516.2
664		498.2

实施例 2：PDE4B2/PDE4D2 酶活性抑制实验

用 FP 方法测试化合物对 PDE4B2/4D2 酶活性抑制实验。在反应缓冲液（添加 1mM DTT 的 1× IMAP 反应缓冲液，其包含 0.1% BSA）中制备 PDE4B2/PDE4D2（BPS,Cat:60042/60040）酶和底物（FAM-环磷酸腺苷）(BPS,Cat:60200)溶液。其中 PDE4B2、PDE4D2 和 FAM-环磷酸腺苷工作的最终浓度分别为 0.0075 nM、0.1 nM 和 100 nM。阳性对照品 MX02018 (BI1015550)在 PDE4B2/PDE4D2 的起始浓度为 3 μM，3 倍稀释，10 个浓度剂量。待测化合物在 PDE4B2/PDE4D2 上的起始浓均为 3 μM，3 倍稀释，10 个浓度剂量。

将待测化合物储备液加热涡旋振荡充分混匀，配制成 300 μM 起始浓工作液，再进行 3 倍系列稀释，成为 10 个不同浓度的终浓度工作液，此部分反应均在稀释 Source 板中进行。通过声学液体输送技术（Echo 655）将 Source 板 100% DMSO 中稀释好的的化合物 0.05 μL 输送到 384 孔板（Corning4514）中，1000 rpm 离心 1 分钟，DMSO 最终浓度为 1%；转移 2.5 μL PDE4B2/PDE4D2 酶溶液到 384 反应板中并 1000 rpm 离心 1 分钟，于 25℃孵育 10min；转移 2.5 μL 底物（FAM-环磷酸腺苷）溶液到 384 反应板中，1000 rpm 离心 1 分钟，25℃ 孵育 60 min；转移 15 μL 结合剂混合物到 384 反应板中并 1000 rpm 离心 1 分钟，于 25℃孵育 60min；使用 BMG（PHERAstar FSX）读取 FP 信号，以及使用 GraphPad Prism 软件获得 IC_{50} 值和非线性回归曲线拟合。

部分实施例化合物的活性测试结果汇总于下表 2：

表 2：部分实施例化合物的活性测试结果

实施例化合物	IC_{50} (nM) / PDE4B2	IC_{50} (nM) / PDE4D2
MX02010	12.03	30.37
MX02128	1.57	13.27
MX02024	0.75	1.47

实施例化合物	IC_{50} (nM) / PDE4B2	IC_{50} (nM) / PDE4D2
MX02129	1.73	1.95
MX02016	4.34	10.11
MX02122	2.56	48.99
MX02029	6.34	9.00
MX02043	10.19	21.03
MX02026	8.94	19.82
MX02021	2.88	34.50
MX02089	5.29	8.95
MX02053	13.95	27.08
MX02058	1.21	12.53
MX02090	9.62	18.79
MX02020	2.11	24.90
MX02025	6.16	68.30
MX02126	4.41	36.51
MX02075	2.83	21.45
MX02044	64.89	729.60
MX02164	21.79	342.50
MX02165	4.02	310.10
MX02166	0.77	1391.00
MX02115	16.22	135.80
MX02156	0.53	13.72
MX02096	76.30	1805.00
MX02078	223.60	1797.00
MX02161	6.76	912.40
MX02147	194.30	>3000
MX02159	0.084	17.88
MX02180	28.58	2392.00
MX02206	22.80	802.80
MX02285	7.70	1523.00
MX02287	26.11	2708.00
MX02170	13.33	405.30
MX02283	27.69	267.00
MX02355	0.39	1.58
MX02356	1.42	13.00
MX02357	35.46	219.10
MX02365	3.06	21.19
MX02366	2.44	19.36
MX02375	4.85	56.92
MX02377	11.19	146.00
MX02381-rac	30.05	285.60
MX02380	62.34	653.90
MX02387	9.75	44.60
MX02419	13.85	237.00

实施例化合物	IC_{50} (nM) / PDE4B2	IC_{50} (nM) / PDE4D2
MX02422	1.31	16.13
MX02418	9.61	133.90
MX02376	7.79	80.66
MX02423	33.45	283.10
MX02435	1.95	16.70
MX02434	2.11	20.28
MX02440	9.99	64.89
MX02437-rac	2.60	18.10
MX02460	1.24	11.33
MX02370-rac	4.85	50.61
MX02371	7.83	118.30
MX02464	3.02	58.52
MX02461	2.20	17.33
MX02462	2.55	18.40
MX02373	13.99	131.70
MX02465	2.45	23.10
MX02012	17.79	163.60
MX02446	17.60	201.50
MX02466	72.82	902.70
MX02458	0.52	12.64
MX02463	2.38	30.55
MX02437-peak1	2.09	20.45
MX02437-peak2	2.42	16.80
MX02532	3.84	38.16
MX02459	1.35	9.43
MX02473	3.17	20.88
MX02578	4.39	39.48
MX02605	11.50	81.58
MX02606	11.43	70.89
MX02521	28.84	293.00
MX02538-rac	9.74	56.03
BI1015550	14.67	76.99

以上实验结果表明，本公开化合物具有优异的PDE4B的抑制活性，甚至MX02024、MX02156、MX02159、MX02166、MX02355、MX02609、MX02651、MX02652、MX02655等化合物的IC_{50}值可达pmol级别。进一步地，由上述实验结果可知，本公开结构新颖的化合物具有优异的PDE 4B/PDE 4D的选择性，其中通过计算PDED2和PDEB2的IC_{50}比值，结果如下：

实施例化合物	选择性 PDE4D2/PDE4B2
MX02096	23.66
MX02122	19.14
MX02156	25.86
MX02159	212.6
MX02161	134.89

MX02165	77.14
MX02166	1806.50
MX02170	30.41
MX02180	83.69
MX02188	119.82
MX02206	35.21
MX02285	197.87
MX02287	103.72
MX02442	37.46
MX02450	23.54
MX02458	24.31
MX02464	19.38
MX02596	18.60

实施例 3：其他靶点酶活性抑制实验

3.1 PDE3A/3B酶活性抑制实验

FP方法测试化合物对PDE3A/3B酶活性抑制实验。在反应缓冲液（添加1mM DTT的1× IMAP Reaction Buffer containing 0.1% BSA）中制备PDE3A（Sino Biological，Cat：11908-H20B1）、PDE3B（BPS，Cat：60031）酶和Substrate（FAM-环磷酸腺苷）(BPS,Cat:60200)溶液。PDE3A、PDE3B和FAM-环磷酸腺苷的终浓度分别为1 nM、0.3 nM和100 nM。阳性对照品Cilostamide在PDE3A/3B上的起始浓度均为10 μM，3倍稀释，10dose。待测化合物在PDE3A/3B上的起始浓均为10 μM,3倍稀释，10dose。将待测化合物储备液加热涡旋振荡充分混匀，取6 μL化合物加入到54 μL DMSO中，混合均匀，配制成1 mM起始浓工作液，再进行3倍系列稀释，成为10个不同浓度的终浓度工作液，此部分反应均在稀释Source板中进行。通过声学液体输送技术（Echo 655）将Source板100% DMSO中稀释好的的化合物0.05 μL输送到384孔板（Corning4514）中，1000 rpm离心1分钟，DMSO最终浓度为1%；转移2.5 μL PDE3A/3B酶溶液到384反应板中并1000 rpm离心1分钟，于25℃孵育10min；转移2.5 μL Sub（FAM-环磷酸腺苷）溶液到384反应板中，1000 rpm离心1分钟，25℃ 孵育60 min；转移15 μL 结合剂混合物到384反应板中并1000 rpm离心1分钟，于25℃孵育60min；最后用BMG（PHERAstar FSX）读取FP信号。使用GraphPad Prism软件获得IC_{50}值和非线性回归曲线拟合。

3.2 PDE5A1 酶活性抑制实验

用FP方法测试化合物对PDE5A1酶活性抑制实验。在反应缓冲液（添加1mM DTT的1× IMAP Reaction Buffer containing 0.1% BSA）中制备PDE5A1（BPS，Cat：60050）酶和Substrate（FAM-环磷酸鸟苷）(BPS,Cat:60201)溶液。PDE5A1和FAM-环磷酸鸟苷的终浓度分别为1 nM和100 nM。阳性对照品Sildenafil citrate在PDE5A1上的起始浓度均为1 μM,3倍稀释，10dose。待测化合物在PDE5A1上的起始浓均为10 μM，3倍稀释，10dose。将待测化合物储备液加热涡旋振荡充分混匀，取6 μL化合物加入到54 μL DMSO中，混合均匀，配制成1 mM起始浓工作液，再进行3倍系列稀释，成为10个不同浓度的终浓度工作液，此部分反应均在稀释Source板中进行。通过声学液体输送技术（Echo 655）将Source板100% DMSO中稀释好的的化合物0.05 μL输送到384孔板（Corning4514）中，1000 rpm离心1分钟，DMSO最终浓度为1%；转移2.5 μL PDE5A1酶溶液到384反应板中并1000 rpm离心1分钟，于25℃孵育10min；转移2.5 μL Sub（FAM-环磷酸鸟苷）溶液到384反应板中，1000 rpm离心1分钟，25℃ 孵育60 min；转移15 μL 结合剂混合物到384反应板中并1000 rpm离心1分钟，于25℃孵育60min；最后用BMG（PHERAstar FSX）读取FP信号。使用GraphPad Prism软件获得IC_{50}值和非线性回归曲线拟合。

3.3 PDE1A/2A 酶活性抑制实验

用FP方法测试化合物对PDE1A/2A酶活性抑制实验。在反应缓冲液（添加1mM DTT的1× IMAP Reaction Buffer containing 0.1% BSA）中制备PDE1A（BPS，Cat：60010）、PDE2A（BPS，Cat：60020）酶和Substrate（FAM-环磷酸腺苷）(BPS,Cat:60201)溶液。PDE1A、PDE2A和FAM-环磷酸鸟苷的终浓度分别为2 nM、0.5 nM和100 nM。阳性对照品Bay 60-7550在PDE1A上

的起始浓度均为100 μM，3倍稀释，10dose。阳性对照品Bay 60-7550在PDE2A上的起始浓度均为100 nM,3倍稀释，10dose。待测化合物在PDE1A/2A上的起始浓均为10 μM,3倍稀释，10dose。将待测化合物储备液加热涡旋振荡充分混匀，取6 μL化合物加入到54 μL DMSO中，混合均匀，配制成1 mM起始浓工作液，再进行3倍系列稀释，成为10个不同浓度的终浓度工作液，此部分反应均在稀释Source板中进行。通过声学液体输送技术（Echo 655）将Source板100% DMSO中稀释好的的化合物0.05 μL输送到384孔板（Corning4514）中，1000 rpm离心1分钟，DMSO最终浓度为1%；转移2.5 μL PDE1A/2A酶溶液到384反应板中并1000 rpm离心1分钟，于25℃孵育10min；转移2.5 μL Sub（FAM-环磷酸腺苷）溶液到384反应板中，1000 rpm离心1分钟，25℃ 孵育60 min；转移15 μL 结合剂混合物到384反应板中并1000 rpm离心1分钟，于25℃孵育60min；最后用BMG（PHERAstar FSX）读取FP信号。使用GraphPad Prism软件获得IC_{50}值和非线性回归曲线拟合。

本公开实施例化合物的活性测试结果如下：

实施例化合物	IC_{50} (nM) / PDE3B	IC_{50} (nM) / PDE5A
MX02437	285	
MX02473	5.4	
MX02538	436	
MX02652	47	
MX02618		55.2

实施例 4：组织分布实验

4.1 动物

动物品系	CD1
性别	♂
周龄	6-8 周
体重	20-30 g
环境	动物将被安置在可控环境中（设置温度为 20-25℃和相对湿度为 40-70%）。除因研究相关事件中断外，将维持 12 小时的光照/12 小时的暗循环。

4.2 实验设计

禁食组给药前小鼠禁食 12 小时，

给药后 4 小时恢复自由进食。

化合物	给药方式	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	动物数量(只)	药物溶媒	是否禁食
MX02058	PO	10	1	10	N=3	10% DMSO + 20% Solutol HS-15 + 70% H_2O	禁食
MX02473	PO	10	1	10	N=3		禁食
MX02159	PO	10	1	10	N=3		禁食

4.3 样品收集及分析

（1）血浆

采集血液量：0.1 mL

采血方式：眼眶静脉丛

抗凝剂：EDTA-K_2

采血时间：MX02058 给药后 30 min ；MX02473 给药后 30min；MX02159 给药后 1h

将收集到的血液样品转移到含有 EDTA-K_2 抗凝剂的微型离心管中，4℃、4000 g 条件下离心 5 min 后取上清液，储存在-75℃±15℃冰箱中。

（2）组织

采集组织：脑、心、肝、肺、肾、前列腺

采组织时间点：MX02058 给药后 30 min ；MX02473 给药后 30min； MX02159 给药后 1h 取各组织，取出后用生理盐水冲洗干净，称重，然后以 1:4 PBS 匀浆，储存在-75℃±15℃冰箱中。

在进行前处理后进行 LC-MS/MS 分析。

4.4 动物处理

实验结束后，所有动物用 CO_2 安乐死装置进行安乐死处置，并放置在-20℃冰箱由相关机构统一处理。

4.5 实验结果

上述实验结果详见表 A，其表明本公开的化合物具有特异性的组织分布。例如，化合物 MX02159 特异性的分布在肝组织，PO (10 mg/Kg，小鼠)的肝组织暴露量是 3710 ng/g，是血浆浓度的 10 倍，是脑组织浓度的 300 倍，对开发肝纤维化和 NASH 的肝靶向口服药具有潜在的应用价值。化合物 MX02473 在肾组织、前列腺组织分布明显高于其他组织，且脑组织分布非常少，对开发肾、前列腺相关疾病具有潜在的应用价值。

表 A：实施例 4 的组织分布实验结果

组织分布研究（小鼠，N=3，PO, 10mg/kg）													
化合物	血浆 (ng/mL)	脑 (ng/g)	脑/血浆浓度比	肺 (ng/g)	肺/血浆浓度比	肝脏 (ng/g)	肝脏/血浆浓度比	肾脏 (ng/g)	肾脏/血浆浓度比	心脏 (ng/g)	心脏/血浆浓度比	前列腺 (ng/g)	前列腺/血浆浓度比
MX02058	1410±101	24±3.1	0.0173	769±112	0.546	3150±469	2.23	2030±359	1.44	934±189	0.662	457±20	0.324
MX02473	442±119	15.3±8.68	0.0346	455±121	1.03	416±184	0.942	2177±866	4.92	775±281	1.75	1231	2.79
MX02159	352±77.5	12.5±1.87	0.0355	189±56.3	0.535	3710±1725	10.5	/	/	/	/	/	/

实施例 5：hERG 活性测试

细胞系: hERG-HEK293

试剂信息

化学试剂	品牌
DMEM	Gibco
胎牛血清（FBS）	avantor
G418	GPC
TrypLE™ Express	Gibco
西沙必利（Cisapride）	Sigma
天冬氨酸钾（K-aspartic）	Sigma
氯化钠（NaCl）	Sigma
氯化钾（KCl）	Sigma
乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸（EGTA）	Sigma
4-羟乙基哌嗪乙磺酸（HEPES）	Santa Cruz
氯化镁（$MgCl_2•6H_2O$）	Sigma
葡萄糖（D-Glucose）	Sigma
氯化钙（$CaCl_2•2H_2O$）	Sigma
磷酸二氢钠（$NaH_2PO_4•2H_2O$）	GENERAL-REAGENT
三磷酸腺苷钠盐（Na_2-ATP）	Sigma
磷酸盐缓冲液（PBS）	TaKaRa

膜片钳系统仪器和软件

名称	品牌	型号
膜片钳放大器	HAKA (德国）	EPC-10
数据采集软件	HAKA (德国）	Sutter Patch
微操纵器	Sutter Instrument (美国)	MP-285A
电极拉制仪	Sutter Instrument (美国)	P-97
玻璃毛细管	Sutter Instrument (美国)	BF150-86-10
倒置显微镜	Mshot (中国)	MF53-N
蠕动泵	LEADFLUID (中国)	BT1035
灌流系统	MappingLab (英国)	MVC-801

记录所用液体

细胞外液: 140 mM NaCl, 3.5 mM KCl, 1 mM $MgCl_2•6H_2O$, 2 mM $CaCl_2•2H_2O$, 10 mM D-葡萄糖, 10 mM HEPES, 1.25 mM $NaH_2PO_4•2H_2O$; 使用NaOH调节至pH7.4。

细胞培养

采用稳定表达 hERG 钾通道的 HEK-293 细胞系，hERG 钾通道细胞购于 Creacell 公司（货号：A-0320）。

1）hERG 钾通道稳定表达的 HEK-293 细胞系在含有 10%胎牛血清及 0.8 mg/mL G418 的 DMEM 培养基中培养，培养温度为 37℃，二氧化碳浓度为 5%。

2）细胞传代：除去旧培养基并用 PBS 洗一次，然后加入 1 mL TrypLE™ Express 溶液，37℃孵育 0.5 min 左右。当细胞从皿底脱离，加入约 5 mL 37℃预热的完全培养基。将细胞悬液

用吸管轻轻吹打使聚集的细胞分离。将细胞悬液转移至无菌的离心管中，1000 rpm 离心 5 min 收集细胞。扩增或维持培养，将细胞接种于 6 cm 细胞培养皿，每个细胞培养皿接种细胞量为 2.5×10^5 细胞（最终体积：5 mL）。

3）为维持细胞的电生理活性，细胞密度必须不能超过 80%。

4）膜片钳检测，试验之前细胞用 TrypLE™ Express 分离，将 4×10^3 细胞铺到盖玻片上，在 24 孔板中培养（最终体积：500 μL），18 个小时后，进行试验检测。

膜片钳检测

全细胞膜片钳记录 hERG 钾电流的电压刺激方案如下：当形成全细胞封接后细胞膜电压钳制于-80 mV。钳制电压由-80 mV 除极至-50 mV 维持 0.5 s（作为漏电流检测），然后阶跃至 30 mV 维持 2.5 s，再迅速恢复至-50 mV 维持 4 s 可以激发出 hERG 通道的尾电流。每隔 10 s 重复采集数据，观察药物对 hERG 尾电流的作用。以 0.5 s 的-50 mV 刺激作为漏电流检测。试验数据由 EPC-10 放大器（Sutter Instrument）进行采集并储存于 Sutter Patch 软件中。

膜片钳操作首先用微电极拉制仪将毛细玻璃管拉制成记录电极，再将充灌细胞内液的电极装入微电极夹持器，在倒置显微镜下操控微电极操纵器使电极浸入细胞外液并记录电极电阻（Rpip）。然后将电极缓慢接触到细胞表面，给予负压抽吸形成 GΩ高阻封接。此时执行快电容补偿，继续给予负压吸破细胞膜，形成全细胞记录模式。最后进行慢电容补偿并记录串联电阻（Rs）等实验参数。不给予漏电补偿。

当全细胞记录的 hERG 电流稳定后开始给药，每个药物浓度作用至 5 min（或者电流至稳定）后检测下一个浓度，每一个测试化合物检测一个或多个浓度。将铺有细胞的盖玻片置于倒置显微镜中的记录浴槽中，测试化合物工作液以及不含化合物的外液利用重力灌流给药的方式从低浓度到高浓度依次流经记录浴槽从而作用于细胞，同时在记录中利用蠕动泵进行液体置换。每一个细胞在不含化合物的外液中检测到的电流作为自己的对照组。每个浓度至少使用两个细胞独立重复检测两次。所有电生理试验在室温下进行。

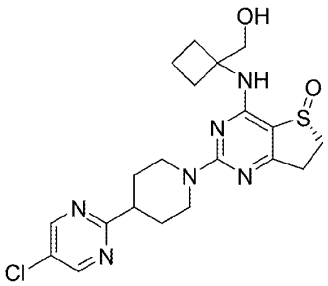
数据分析

首先将每一个药物浓度作用后的尾电流（$Peak\ tail\ current_{compound}$）和空白溶媒处理组对照尾电流（$Peak\ tail\ current_{Control}$）归一化（Normalized）（$Peak\ tail\ current_{compound}/Peak\ tail\ current_{Control}$），然后计算每一个药物浓度对应的抑制率（1-（$Peak\ tail\ current_{compound}/Peak\ tail\ current_{Control}$）。并对每一个浓度抑制率计算平均数（Mean），标准差（SD）和标准误（SE），数据以 Mean ± SE 表示并保存于 Excel 中。Y=1/(1+10^((LogIC$_{50}$-X) *HillSlope))，用以上方程计算每种化合物的IC$_{50}$值，并对浓度效应曲线进行非线性拟合，其中IC$_{50}$为半抑制浓度。IC$_{50}$的计算以及曲线拟合利用GraphPad Prism软件完成。

实验结果

化合物	抑制率%-10μ（Mean±SE）
BI1015550	21.00%±0.94%
MX02058	2.03%±2.13%
MX02373	3.68%±3.91%
MX02473	6.58%±0.12%
MX02618	0.75%±1.75%

其中，作为对照的化合物BI1015550的结构如下式所示：

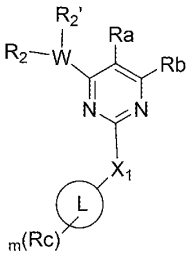


上述实验结果表明，相对于BI1015550，本公开的化合物具有较小的心脏毒性潜在风险。

以上对本公开的示例性实施方式进行了说明。应当理解，本申请的保护范围不限定于上述示例性的实施方式。凡在本公开的精神和原则之内，本领域技术人员所作出的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本申请的保护范围之内。

权 利 要 求

1. 如下式 H 所示的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药：



H

其中：

X_1代表化学键、C_{1-20}亚烷基、O、S、NR_q、S(=O)、$S(=O)_2$或 C(=O)；

R_q选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_f取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、C_{1-8}-杂烷基并C_{6-20}-芳基-、C_{1-8}-杂烷基-C_{6-20}-芳基-、NH_2、-C(O)R_{41}、-C(O)OR_{42}、-OC(O)R_{43}、-$S(O)_2R_{44}$、-$S(O)_2OR_{45}$、-$OS(O)_2R_{46}$、-P(O)(OR_{47})(OR_{48})；

L 代表化学键、C_{2-20}炔基或 Cy；其中，L 可以任意位点与 X_1或 R_c连接；

Cy 代表 3-20 元杂环基、C_{6-20}芳基、5-20 元杂芳基，其中所述 3-20 元杂环基、C_{6-20}芳基、5-20 元杂芳基可以任选地与 4-7 元环烷基稠合，条件是当所述杂环基含有 N 原子时，所述杂环基可以通过其 N 原子或 C 原子与式 H 中嘧啶环 2-位的碳原子键合；

W 表示化学键、CH、O、S、N、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(O)、亚 C_{1-6}烷基、亚 C_{2-6}烯基或亚 C_{2-6}炔基；

R_2选自不存在、H、无取代或任选被1、2个或更多个R_{d1}取代的下列基团：C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基；

$R_{2'}$表示不存在、H、卤素、OH、CN、无取代或任选被1、2个或更多个R_{d2}取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2；

条件是R_2和$R_{2'}$不同时为“不存在”；

或者作为选择，R_2、$R_{2'}$可以与其相连的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_{d3}取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、6-20元芳基；

R_a代表 H 或-X-R_3；

X 代表 CH_2、O、S、NH、-S(O)-、-$S(O)_2$-或-C(O)-；

R_3代表 H、卤素、OH、CN、-CH_2CF_3、-NHR_{d4}、无取代或任选被 1、2 个或更多个 R_{d4}取代的下列基团：C_{1-20}烷基、-C(O)R_{61}、-C(O)OR_{62}、-OC(O)R_{63}、NH_2；

R_b代表 H 或-Y-R_4；

Y 代表 CH_2、O、S、NH、-S(O)-、-$S(O)_2$-或-C(O)-；

R_4代表H、卤素、OH、CN、-CH_2CF_3、-NHR_{d4}、无取代或任选被1、2个或更多个R_{d5}取代的下列基团：C_{1-20}烷基、-C(O)R_{61}、-C(O)OR_{62}、-OC(O)R_{63}、NH_2；

条件是R_a、R_b不同时为H；

或者，R_a、R_b与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_{d6}取代的下列基团：C_{5-20}环烯基、3-20元杂环基、 5-20元杂芳基、6-20元芳基；

每一个R_{d1}、R_{d2}、R_{d3}、R_{d4}、R_{d5}、R_{d6}相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、SO、SO_2、无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、-C(O)R_{31}、-CH_2-C(O)R_{31}、-C(O)OR_{32}、-CH_2C(O)OR_{32}、-C(O)NHR_{32}、-CH_2C(O)NHR_{32}、-OC(O)R_{33}、-S(O)$_2R_{34}$、-S(O)$_2OR_{35}$、-OS(O)$_2R_{36}$、-P(O)(OR_{37})(OR_{38})；

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_{d1}、R_{d2}、R_{d3}、R_{d4}、R_{d5}、R_{d6}的取代基时，所述两个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_c相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基-O-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基-N-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基-S-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基-CH_2-C_{6-20}芳基-、C_{4-10}环烷基并C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烷基并C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烯基并C_{6-20}芳基-、C_{4-10}环烷基-C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烷基-C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烯基-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基、C_{4-10}环烷基并5-20元杂芳基-、4-10元杂环烷基并5-20元杂芳基-、4-10元杂环烯基并5-20元杂芳基-、C_{4-10}环烷基-5-20元杂芳基-、4-10元杂环烷基-5-20元杂芳基-、4-10元杂环烯基-5-20元杂芳基-、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、-C(O)R_{31}、-C(O)OR_{32}、-OC(O)R_{33}、-S(O)$_2R_{34}$、-S(O)$_2OR_{35}$、-OS(O)$_2R_{36}$、-P(O)(OR_{37})(OR_{38})；

m选自1~10的整数；

每一个R_e相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、NH_2、氧代（=O）、硫代（=S）、O-$CONH_2$、O-$CONHR_f$、无取代或任选被1、2个或更多个R_f取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、C_{1-8}-杂烷基并C_{6-20}-芳基-、C_{1-8}-杂烷基-C_{6-20}-芳基-、NH_2、-C(O)R_{41}、-C(O)OR_{42}、-OC(O)R_{43}、-S(O)$_2R_{44}$、-S(O)$_2OR_{45}$、-OS(O)$_2R_{46}$、-P(O)(OR_{47})(OR_{48})；

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_e的取代基时，所述两个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_f取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_f相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_g取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、

C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、$-C(O)R_{51}$、$-C(O)OR_{52}$、$-OC(O)R_{53}$、$-S(O)_2R_{54}$、$-S(O)_2OR_{55}$、$-OS(O)_2R_{56}$、$-P(O)(OR_{57})(OR_{58})$；

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_f的取代基时，所述两个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_g取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_g相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、NH_2；

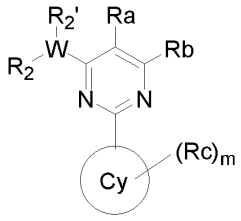
每一个R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56}、R_{57}、R_{58}相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、NH_2；

所述 3-20 元杂环基表示饱和的或不饱和的非芳族的环或环系，例如 4-、5-、6-或 7-元的单环、7-、8-、9-、10-、11-或 12-元的二环（如稠环、桥环、螺环）或者 10-、11-、12-、13-、14-或 15-元的三环环系，并且含有至少一个，例如 1、2、3、4、5 个或更多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其中 N 和 S 还可以任选被氧化成各种氧化状态，以形成氮氧化物、-S(O)-或-$S(O)_2$-的状态；

所述 C_{6-20} 芳基表示具有 6~20 个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环烃环，其可以是单芳族环或稠合在一起的多芳族环；

所述 5-20 元杂芳基表示一价单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环芳族环系，所述芳族环系具有 5~20 个环原子且包含 1、2、3、4、5 个或更多个独立选自 N、O 和 S 的杂原子。

例如，如下式 G 所示的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药：



G

其中：

Cy 代表化学键、3-20 元杂环基、C_{6-20} 芳基、5-20 元杂芳基，条件是当所述杂环基含有 N 原子时，所述杂环基可以通过其 N 原子或 C 原子与式 G 中嘧啶环 2-位的碳原子键合；

W 表示化学键、CH、O、S、N、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(O)、亚 C_{1-6} 烷基、亚 C_{2-6} 烯基或亚 C_{2-6} 炔基；

R_2选自不存在、H、无取代或任选被1、2个或更多个R_{d1}取代的下列基团：C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基；

$R_{2'}$表示不存在、H、卤素、OH、CN、无取代或任选被1、2个或更多个R_{d2}取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫

基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2；

条件是R_2和$R_{2'}$不同时为“不存在”；

或者作为选择，R_2、$R_{2'}$可以与其相连的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_{d3}取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、6-20元芳基；

R_a代表 H 或-X-R_3；

X 代表 CH_2、O、S、NH、-S(O)-、-$S(O)_2$-或-C(O)-；

R_3代表 H、卤素、OH、CN、-CH_2CF_3、-NHR_{d4}、无取代或任选被 1、2 个或更多个 R_{d4}取代的下列基团：C_{1-20}烷基、-C(O)R_{61}、-C(O)OR_{62}、-OC(O)R_{63}、NH_2；

R_b代表 H 或-Y-R_4；

Y 代表 CH_2、O、S、NH、-S(O)-、-$S(O)_2$-或-C(O)-；

R_4代表 H、卤素、OH、CN、-CH_2CF_3、-NHR_{d4}、无取代或任选被 1、2 个或更多个 R_{d5}取代的下列基团：C_{1-20}烷基、-C(O)R_{61}、-C(O)OR_{62}、-OC(O)R_{63}、NH_2；

条件是 R_a、R_b不同时为 H；

或者，R_a、R_b与其连接的原子一起形成无取代或任选被 1、2 个或更多个 R_{d6}取代的下列基团：C_{5-20}环烯基、3-20 元杂环基、 5-20 元杂芳基、6-20 元芳基；

每一个R_{d1}、R_{d2}、R_{d3}、R_{d4}、R_{d5}、R_{d6}相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20 元杂芳基硫基、3-20 元杂环基硫基、NH_2、-C(O)R_{31}、-CH_2-C(O)R_{31}、-C(O)OR_{32}、-CH_2C(O)OR_{32}、-C(O)NHR_{32}、-CH2C(O)NHR_{32}、-OC(O)R_{33}、-$S(O)_2R_{34}$、-$S(O)_2OR_{35}$、-$OS(O)_2R_{36}$、-P(O)(OR_{37})(OR_{38})；

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_{d1}、R_{d2}、R_{d3}、R_{d4}、R_{d5}、R_{d6}的取代基时，所述两个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_c相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、-C(O)R_{31}、-C(O)OR_{32}、-OC(O)R_{33}、-$S(O)_2R_{34}$、-$S(O)_2OR_{35}$、-$OS(O)_2R_{36}$、-P(O)(OR_{37})(OR_{38})；

m选自1~10的整数；

每一个R_e相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_f取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、-C(O)R_{41}、-C(O)OR_{42}、-OC(O)R_{43}、-$S(O)_2R_{44}$、-$S(O)_2OR_{45}$、-

$OS(O)_2R_{46}$、$-P(O)(OR_{47})(OR_{48})$；

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_e的取代基时，所述两个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_f取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_f相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_g取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、$-C(O)R_{51}$、$-C(O)OR_{52}$、$-OC(O)R_{53}$、$-S(O)_2R_{54}$、$-S(O)_2OR_{55}$、$-OS(O)_2R_{56}$、$-P(O)(OR_{57})(OR_{58})$；

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_f的取代基时，所述两个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_g取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_g相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、NH_2；

每一个R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56}、R_{57}、R_{58}相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、NH_2；

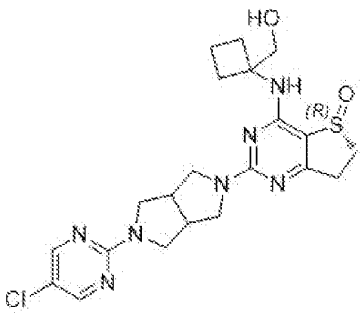
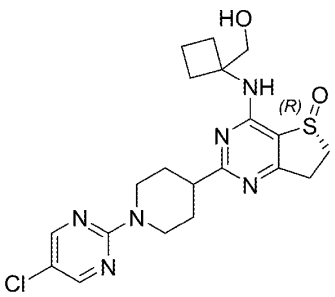
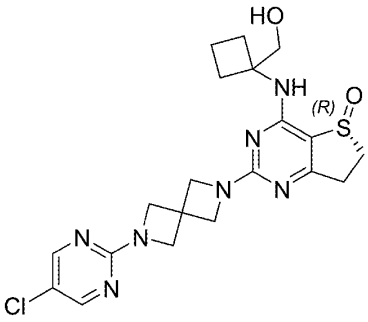
所述 3-20 元杂环基表示饱和的或不饱和的非芳族的环或环系，例如 4-、5-、6-或 7-元的单环、7-、8-、9-、10-、11-或 12-元的二环（如稠环、桥环、螺环）或者 10-、11-、12-、13-、14-或 15-元的三环环系，并且含有至少一个，例如 1、2、3、4、5 个或更多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其中 N 和 S 还可以任选被氧化成各种氧化状态，以形成氮氧化物、-S(O)-或-$S(O)_2$-的状态；

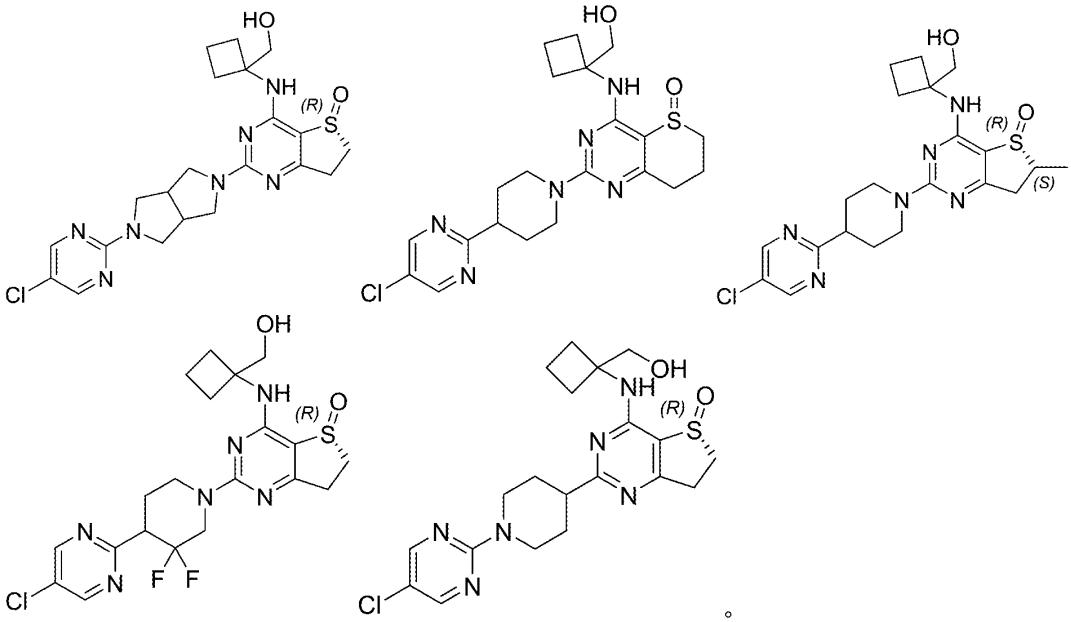
所述 C_{6-20} 芳基表示具有 6~20 个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环烃环，其可以是单芳族环或稠合在一起的多芳族环；

所述 5-20 元杂芳基表示一价单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环芳族环系，所述芳族环系具有 5~20 个环原子且包含 1、2、3、4、5 个或更多个独立选自 N、O 和 S 的杂原子；

优选地，环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

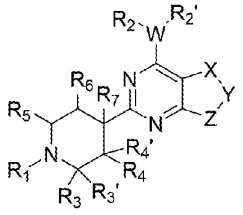
优选地，所述的化合物不包含选自下列的化合物和/或其立体异构体和/或其消旋体：

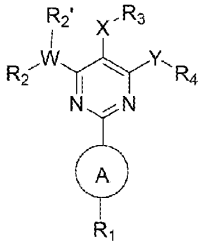


。

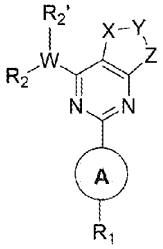
2. 根据权利要求 1 所述的式 G 所示的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中式 G 所示的化合物选自如下式 I、II、III、IV、V、VI、VII 或VIII代表的化合物：



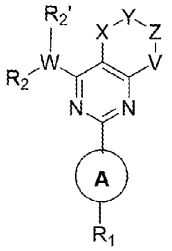
Formula I



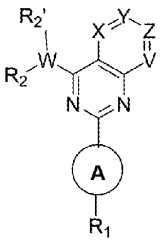
Formula II



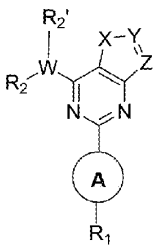
Formula III



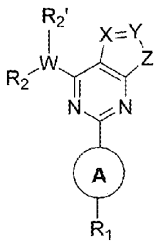
Formula IV



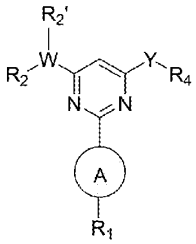
Formula V



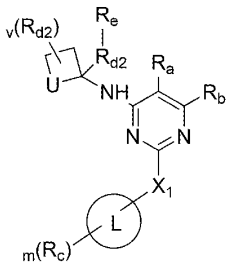
Formula VI



Formula VII

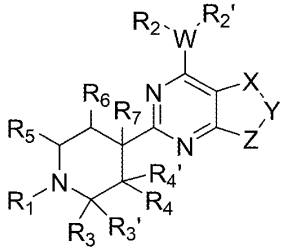


Formula VIII



Formula IX 。

3. 根据权利要求2所述的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中式I化合物具有如下定义：



I

其中：

W 表示 CH, O, S, N, S(O), $S(O)_2$或C(O)，C_{1-2}-烷基，乙烯基或乙炔基；

X 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Y 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Z 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

R_1表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基、$SO_2\text{-}CH_3$、$SO_2\text{-}CH_2CH_3$和$SO_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代；

或者，R_1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, $SO\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, $SO_2\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠环的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}-芳基取代基所取代，

$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代，或

R_2表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$ $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOO$R^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, C_{3-10}-环烷基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$ 、C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的取代基所取代。

或者，R_2表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOO$R^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$和$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{2.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}-芳基取代基所取代；

$R^{2.2}$和$R^{2.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{2.1}$的取代基取代，或

$R_{2'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-10}-芳基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代。

或者，R_2和$R_{2'}$与其连接的原子一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-

11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，所述杂环无取代或任选地在邻位、对位或间位，被1个、2个或更多个选自下列的取代基取代：卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2、CH_2F、$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOO$R^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$NR^{2.2}R^{2.3}$、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$；

R_3表示H、C_{1-6}-烷基、F、氯、溴、羟基、-CN、-CH_2CN、-CH_2COOR、-COOR、-CO-NH(CH_3)C_{1-3}-氟烷基、(C_{1-6}-烷基)-OH、(C_{1-6}-烷基)-OCH_3、(C_{1-6}-烷基)-NH_2、(C_{1-6}-烷基)-N(C_{1-3}-烷基)或(C_{1-6}-烷基)-NH；

$R_{3'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-20}-芳基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的基团取代。

或者，R_3和$R_{3'}$一起表示氧代、亚甲基、乙烯和丙烯，其可以任选地被选自-CH_3、-OH、-F、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基）、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$和O-(C_{1-3}-烷基)中的取代基取代；

R_4表示H、C_{1-6}-烷基、F、氯、溴、羟基、-CN、-CH_2CN、-CH_2COOR、-COOR、-CO-NH(CH_3)C_{1-3}-氟烷基、(C_{1-6}-烷基)-OH、(C_{1-6}-烷基)-OCH_3、(C_{1-6}-烷基)-NH_2、(C_{1-6}-烷基)-N(C_{1-3}-烷基)或(C_{1-6}-烷基)-NH；

$R_{4'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-20}-芳基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的基团取代。

或者，R_4和$R_{4'}$一起表示氧代、亚甲基、乙烯和丙烯，其可以任选地被选自-CH_3、-OH、-F、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基）、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$和O-(C_{1-3}-烷基)中的取代基取代；

R_5、R_6独立地表示H、F、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基、C_{1-6}-烷基-OH、C_{1-6}-烯基-OCH_3、C_{1-6}-烷基-NH_2、C_{1-6}-炔基-NH(C_{1-3}-烷基)和C_{1-6}-烷基-N(C_{1-3}-烷基)$_2$；

或者，R_1和R_3与哌啶的C-和N-原子一起形成含有两个或三个氮原子的饱和或部分饱和的5-或7-元杂环基团，其可任选地被选自-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-OH、-F、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$和O-(C_{1-3}-烷基)的基团取代，

或者，R_3和R_6一起形成亚甲基、乙烯和丙烯的桥环，其可以任选地被选自-CH_3、-OH、-F、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$和O-(C_{1-3}烷基)的基团取代；

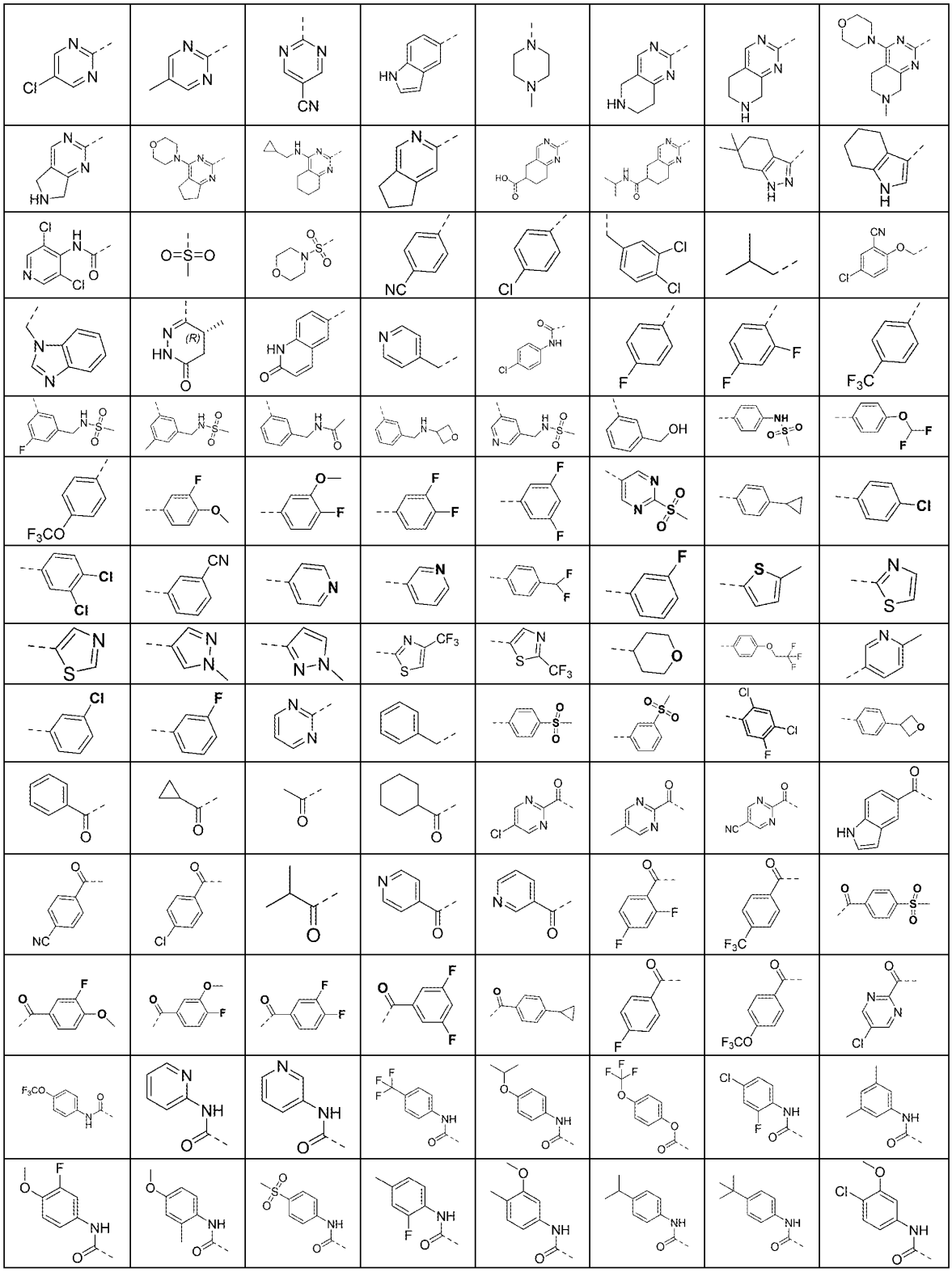
或者，R_3和R_5一起形成亚甲基、乙烯和丙烯的桥环，其可以任选地被选自-CH_3、-OH、-F、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$和O-(C_{1-3}烷基)的基团取代；

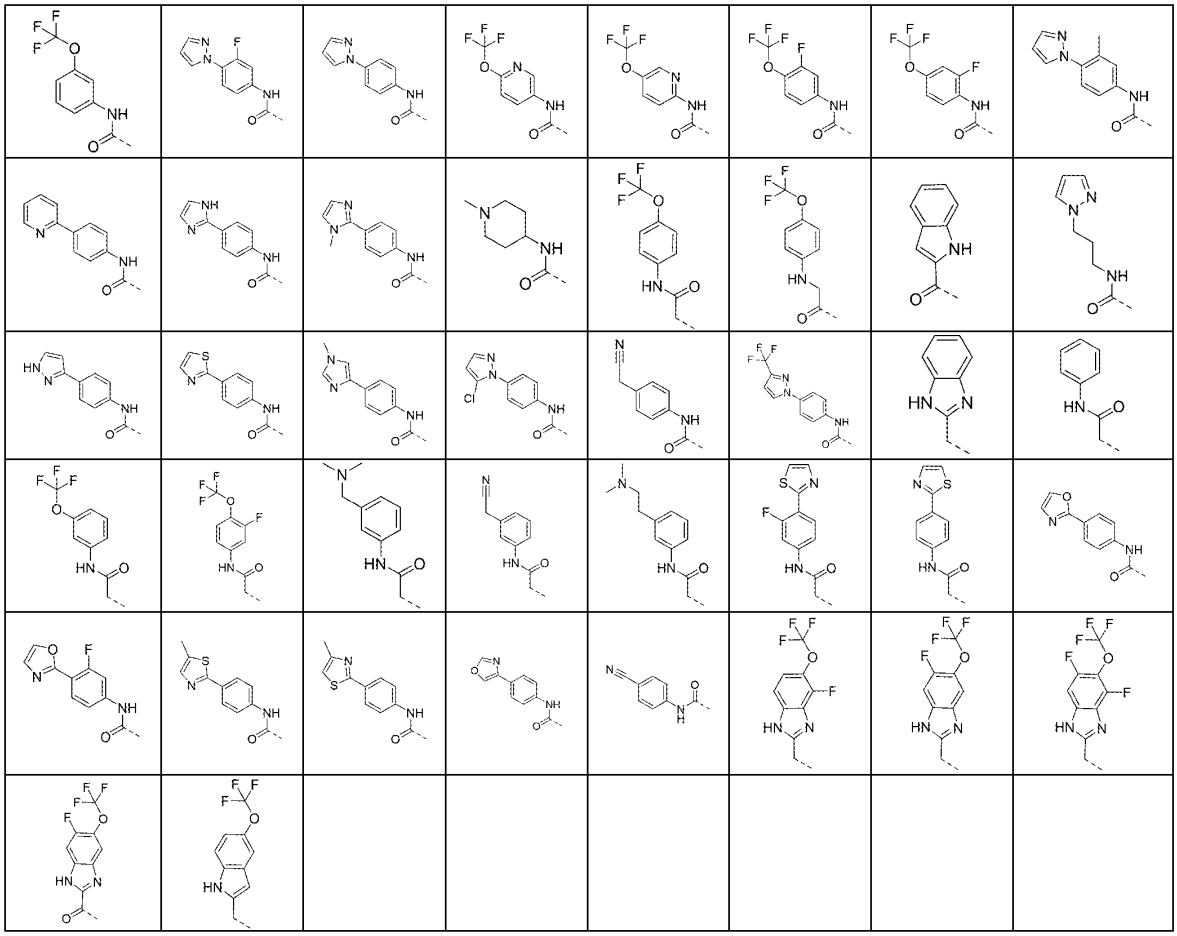
或者，R_3和R_4一起形成亚甲基、乙烯和丙烯的桥环，其可以任选地被选自-CH_3、-OH、-F、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$和O-(C_{1-3}烷基)的基团取代；

或者，R_4和R_6一起形成亚甲基、乙烯和丙烯的桥环，其可以任选地被选自-CH_3、-OH、-F、-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-NH_2、-NH(C_{1-3}-烷基)、-N(C_{1-3}-烷基)$_2$和O-(C_{1-3}烷基)的基团取代；

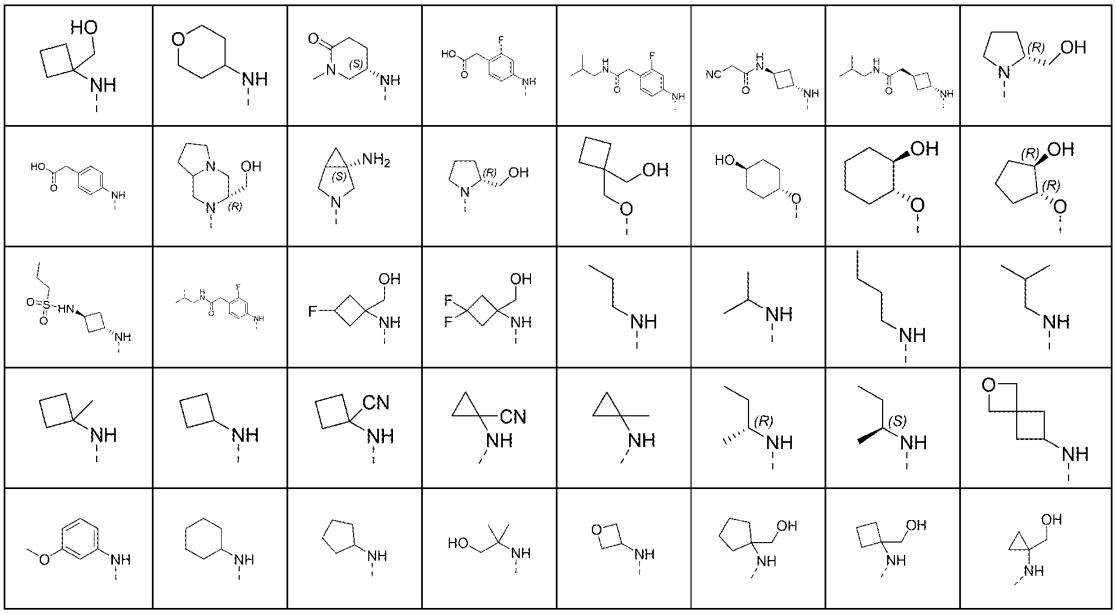
或者，R_4和R_7与其连接的碳原子一起形成双键。

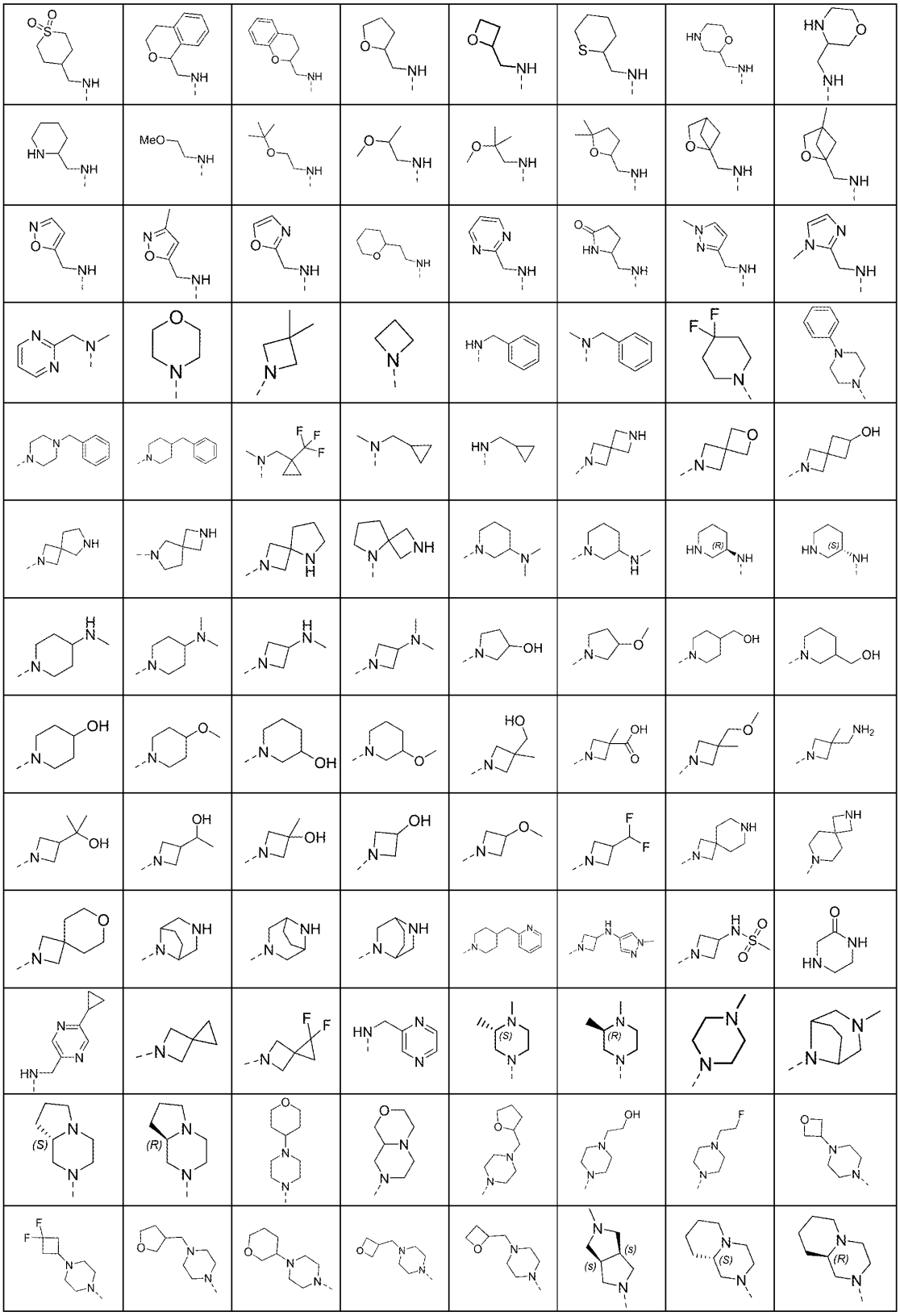
例如，R_1的实例可以选自下列基团：

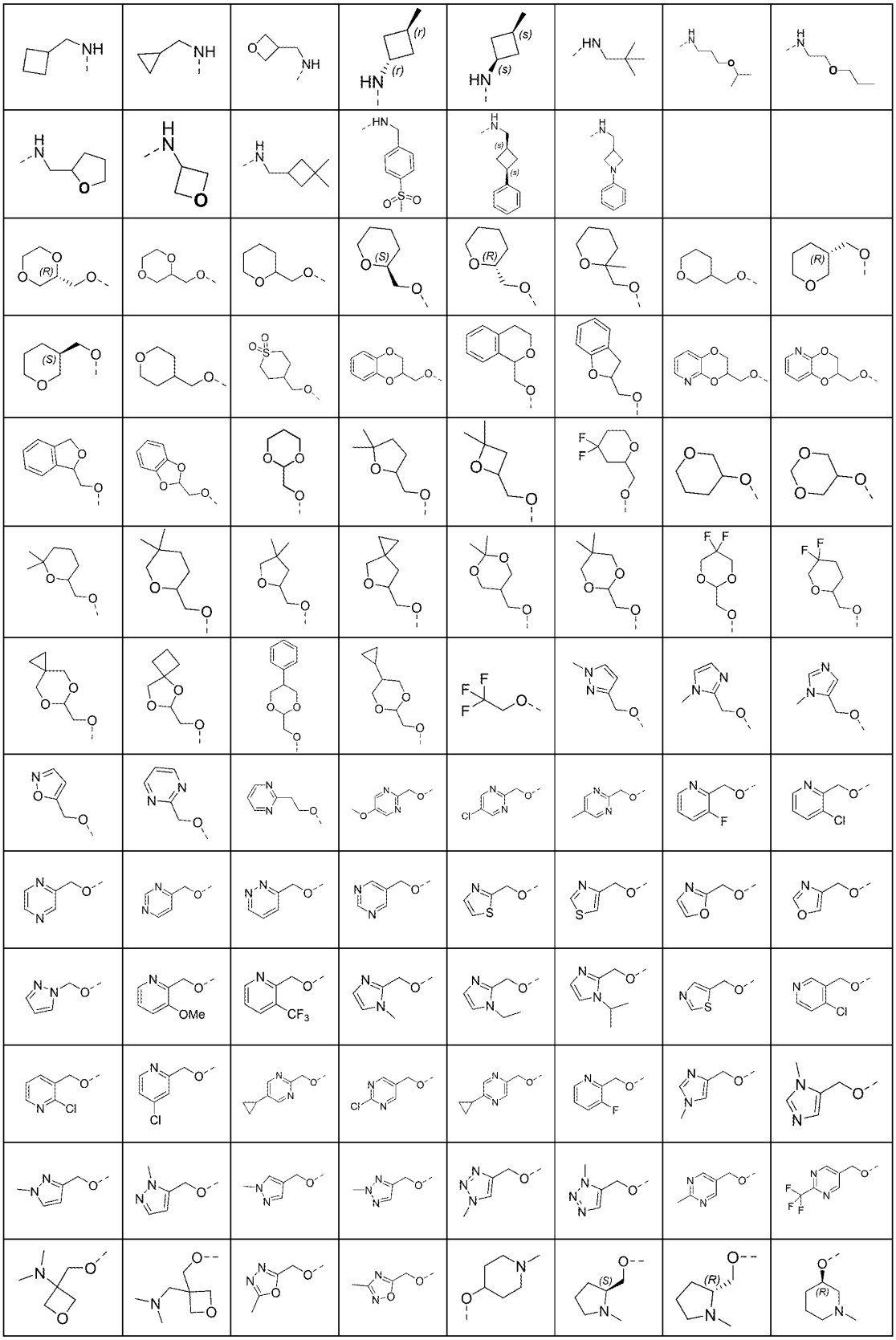


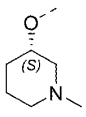
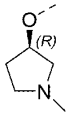
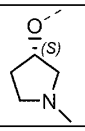
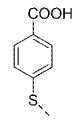
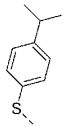
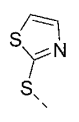
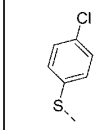
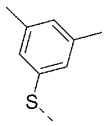
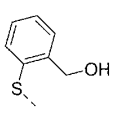
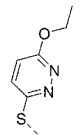
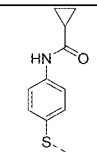
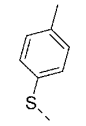
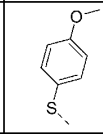
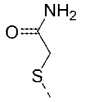
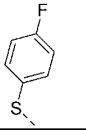
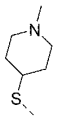
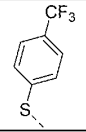
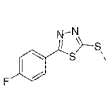
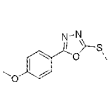
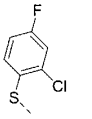
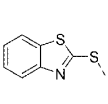
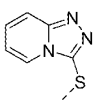
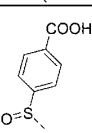
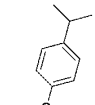
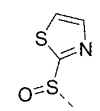
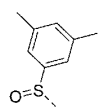
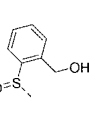
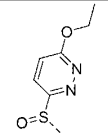
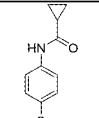
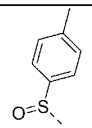
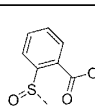
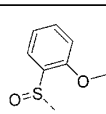
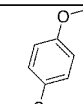
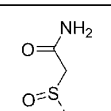


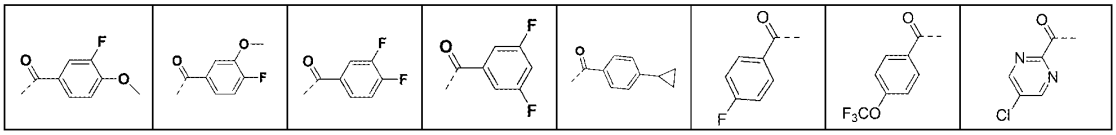
例如，-W-R_2R_2'的实例可以选自下列基团：





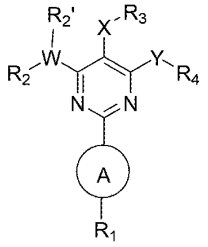




。

4. 根据权利要求 2 所述的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中式 II 化合物具有如下定义：



II

其中：

W 表示 CH, O, S, N, S(O), $S(O)_2$或C(O)，C_{1-2}-烷基，乙烯基或乙炔基；

X 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Y 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

R_1表示氢, 一种单-或多环 C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代，

或者，R_1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, $SO\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, $SO_2\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{5-10}芳基取代基所取代；

$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代；

R_2表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自OR$^{2.1}$, COOR$^{2.1}$ $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOOR$^{2.1}$, CO-NR$^{2.1}$ CH_2CO-NR$^{2.1}$, CH_2CH_2CO-NR$^{2.1}$, CH=CHCO-NR$^{2.1}$, NR$^{2.2}$R$^{2.3}$, CH_2-NR$^{2.2}$R$^{2.3}$, CH_2CH_2-NR$^{2.2}$R$^{2.3}$, C_{3-10}-环烷基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-3}-烷基-SOR$^{2.1}$ 、C_{1-3}-烷基-SO_2R$^{2.1}$、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-NR$^{2.2}$R$^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、OR$^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和NR$^{2.2}$R$^{2.3}$中的取代基所取代；

或者，R_2表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自OR$^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-OR$^{2.1}$、SR$^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-SR$^{2.1}$, SO-R$^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-SOR$^{2.1}$, SO_2-R$^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-SO_2R$^{2.1}$, COOR$^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOOR$^{2.1}$, CO-NR$^{2.1}$ CH_2CO-NR$^{2.1}$, CH_2CH_2CO-NR$^{2.1}$, CH=CHCO-NR$^{2.1}$, COR$^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-OR$^{2.1}$和NR$^{2.2}$R$^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、OR$^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和NR$^{2.2}$R$^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{2.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}-芳基取代基所取代；

$R^{2.2}$和$R^{2.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{5-10}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代，或

$R_{2'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-20}-芳基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代。

或者，

R_2和$R_{2'}$一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，

R_3表示选自芳基和杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或各自独立任选的被1个、2个或更多个选自OR$^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-OR$^{1.1}$、SR$^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-SR$^{1.1}$, SO-R$^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-SOR$^{1.1}$, SO_2-R$^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-SO_2R$^{1.1}$, COOR$^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOOR$^{1.1}$, CO-NR$^{1.1}$ CH_2CO-NR$^{1.1}$,

CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

R_4表示选自芳基和杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或各自独立任选的被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

A环表示化学键, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个独立的被氟、氯、溴、羟基、CN、NH_2的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基取代，或者，

A环表示选自杂环或杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

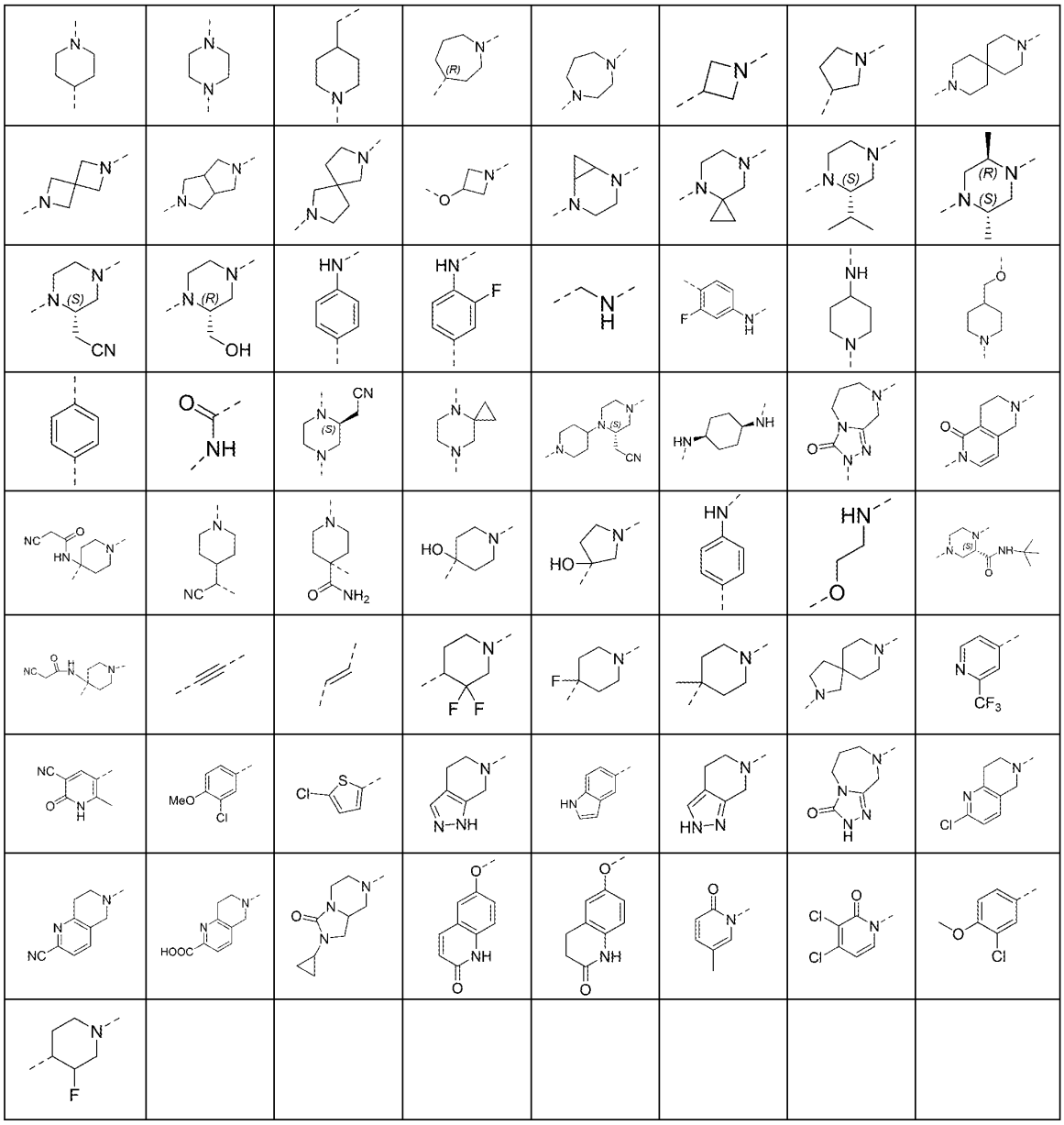
杂芳基是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

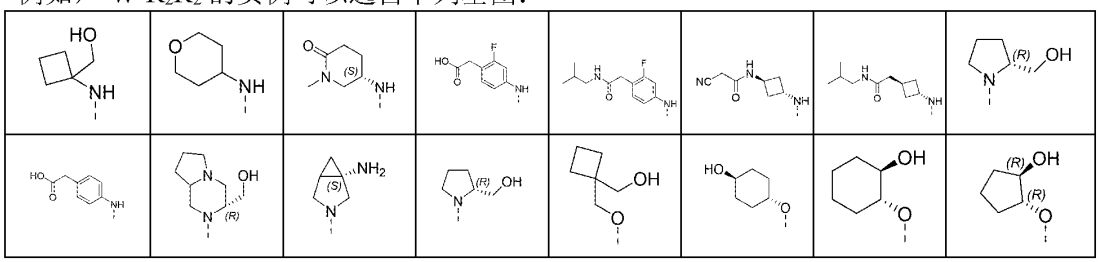
$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被选自OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}-芳基；

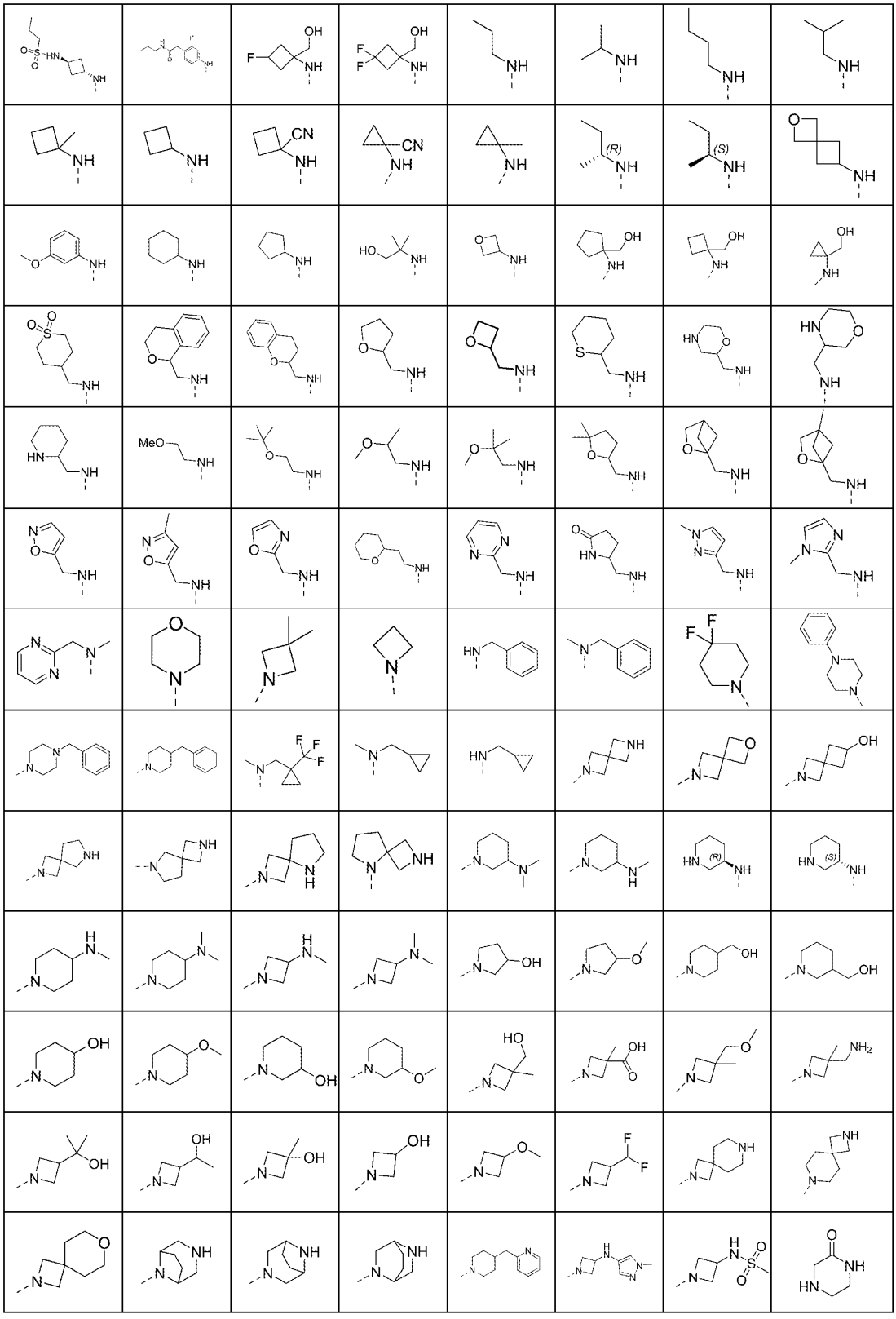
$R^{1.2}$和 $R^{1.3}$彼此独立地表示 H 或选自 C_{1-6}-烷基、单-或双环 C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6} 亚烷基、单或双环 C_{6-20}-芳基、3-20 元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-N(CH_3)$_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{1.1}$和 $COOR^{1.1}$的基团，其可任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和 $COOR^{1.1}$的取代基取代。

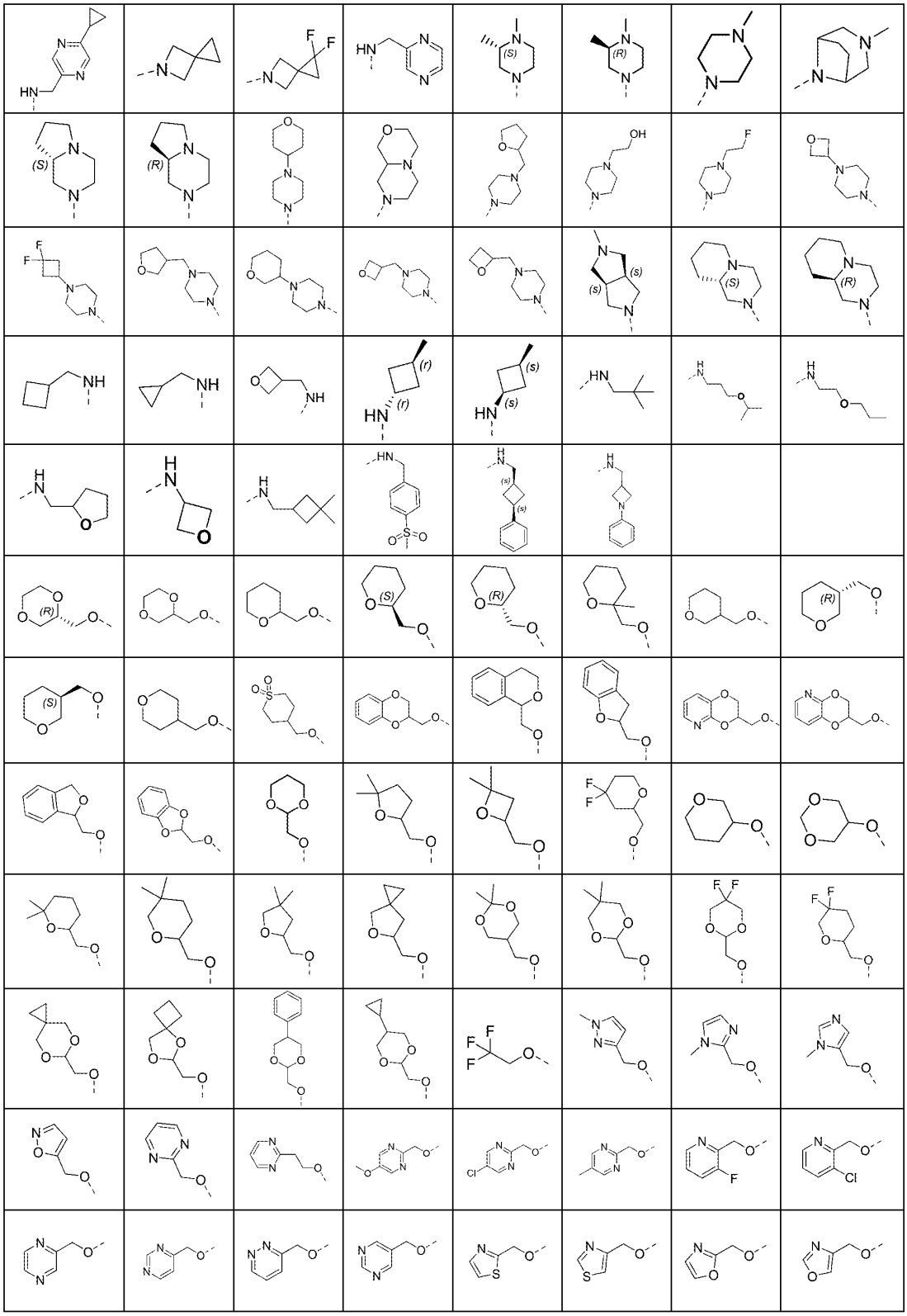
例如，A环的实例可以选自下列基团：

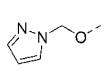
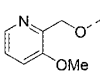
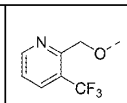
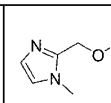
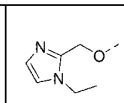
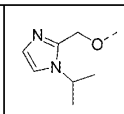
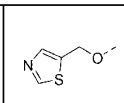
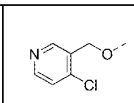
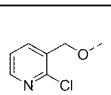
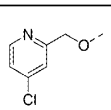
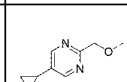
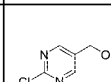
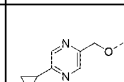
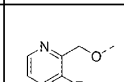
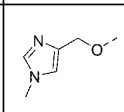
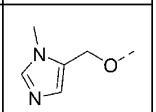
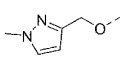
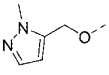
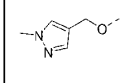
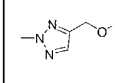
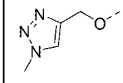
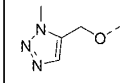
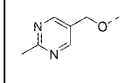
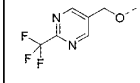
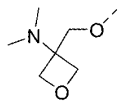
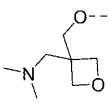
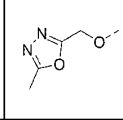
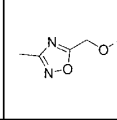
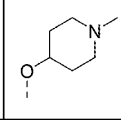
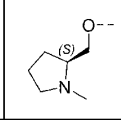
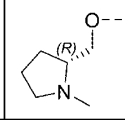
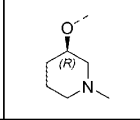
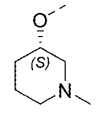
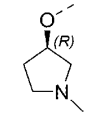
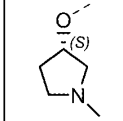
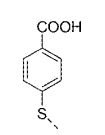
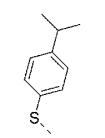
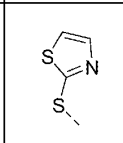
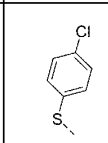
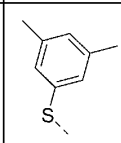


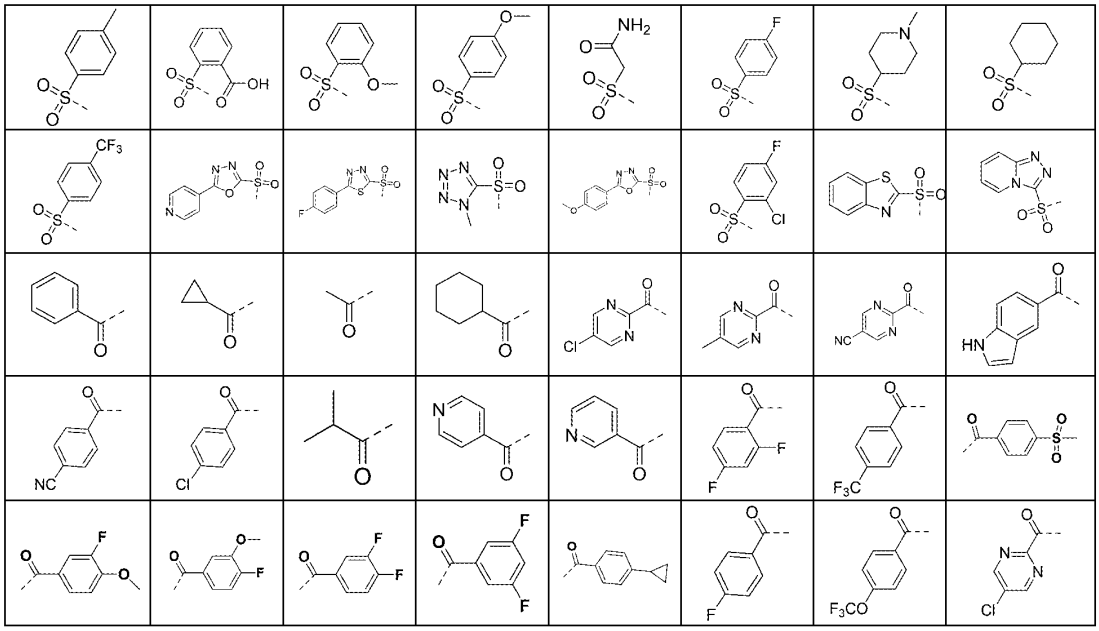
例如，-W-$R_2R_{2'}$的实例可以选自下列基团：



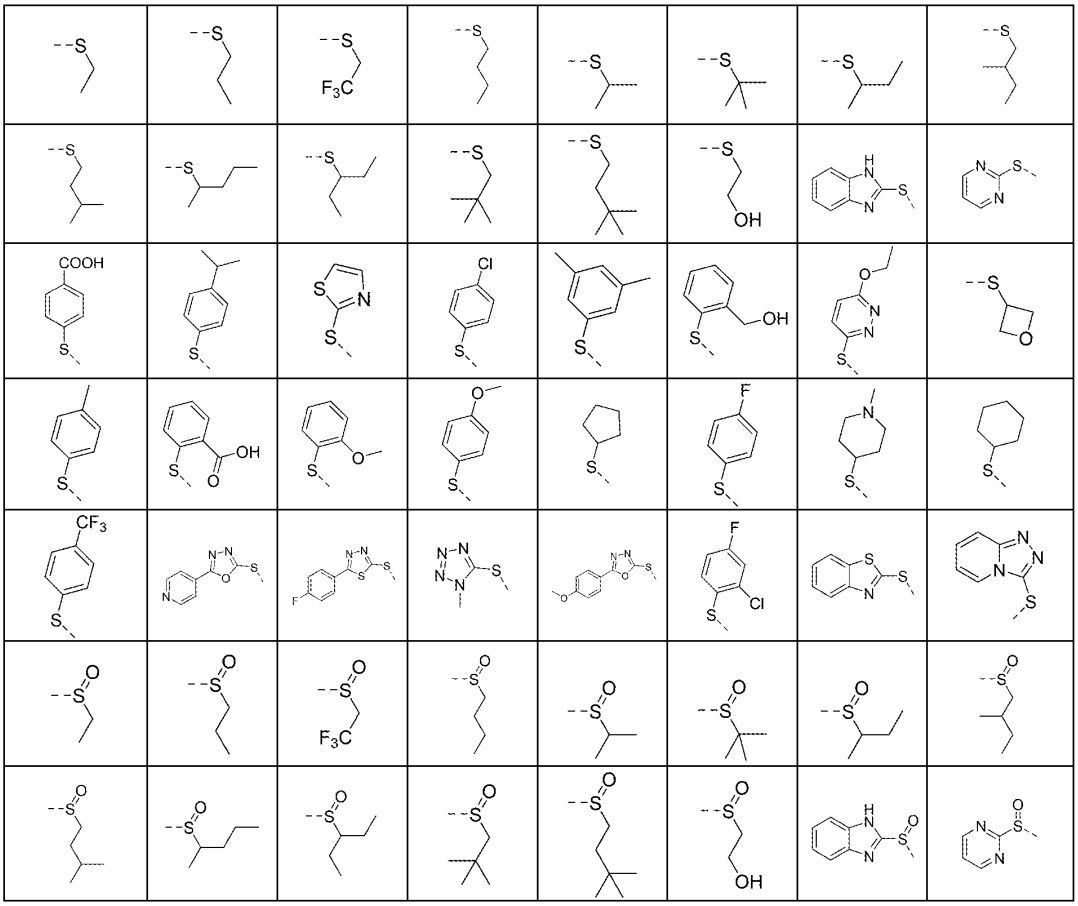


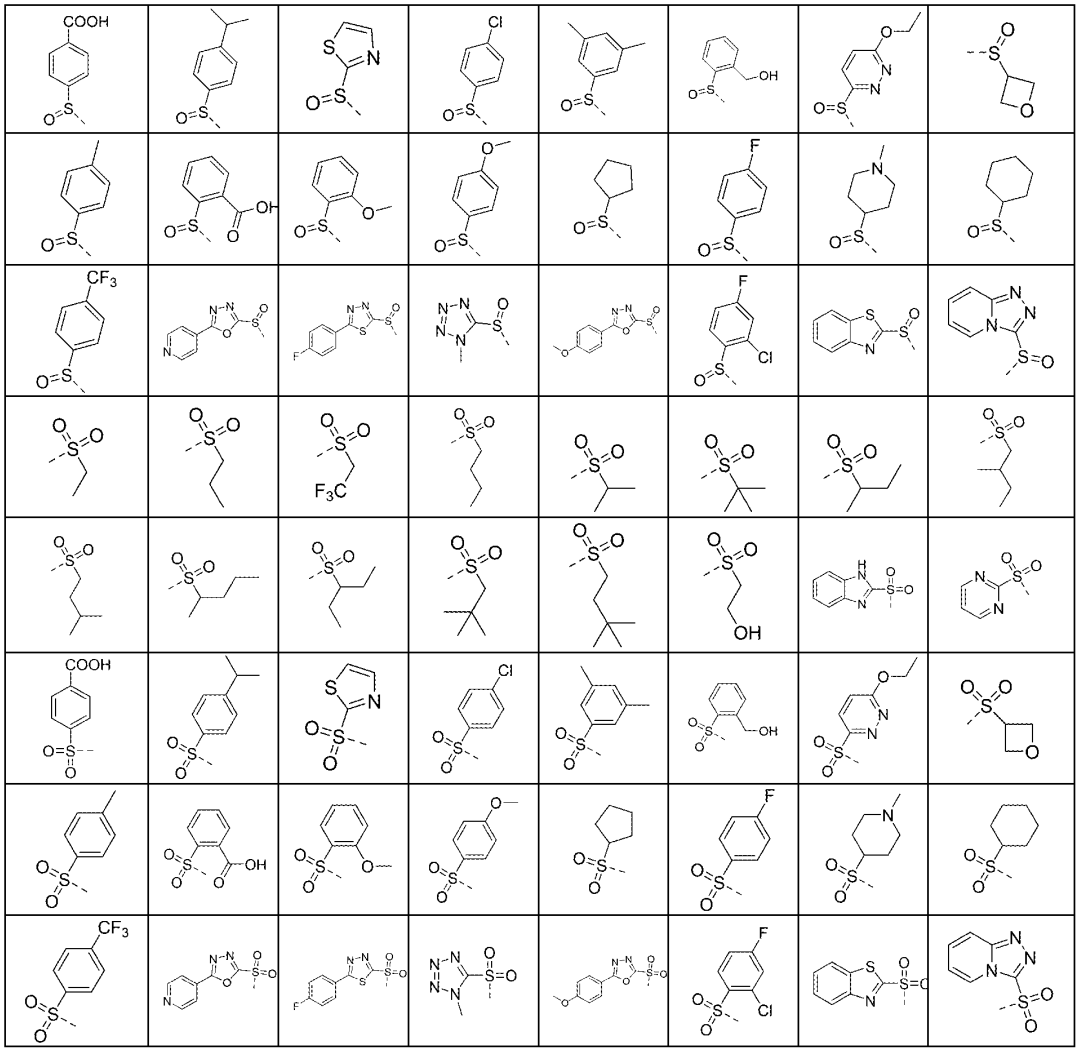




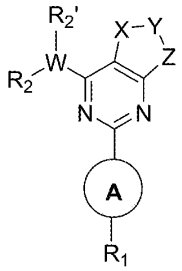
例如，-X-R_3取代基的实例可以选自下列基团：





。

5. 根据权利要求 2 所述的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中式 III 化合物具有如下定义：



III

其中：

W 表示 CH, O, S, N, S(O), $S(O)_2$或C(O)，C_{1-2}-烷基，乙烯基或乙炔基；

X 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Y 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Z 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

R_1表示氢, 一种单-或多环 C_{6-20}芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基、$SO_2\text{-}CH_3$、$SO_2\text{-}CH_2CH_3$和$SO_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代，

或者，R_1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, $SO\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, $SO_2\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、$CO\text{-}NH_2$、$CO\text{-}NH\text{-}CH_3$、$\text{-}CO\text{-}N(CH_3)_2$、$SO_2$-($C_{1-3}$-烷基)、$CO\text{-}R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代，或

R_2表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$ $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, $CH=CHCOOR^{2.1}$, $CO\text{-}NR^{2.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{2.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{2.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{2.1}$, $NR^{2.2}R^{2.3}$, $CH_2\text{-}NR^{2.2}R^{2.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{2.2}R^{2.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$ 、C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$、$SO_2\text{-}CH_3$、$SO_2\text{-}CH_2CH_3$和$SO_2\text{-}NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的取代基所取代，

或者，R_2表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, $SO\text{-}R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, $SO_2\text{-}R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, $CH=CHCOOR^{2.1}$, $CO\text{-}NR^{2.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{2.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{2.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-}

$_{20}$芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$和$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选相关的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{2.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{2.2}$和$R^{2.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代，或

$R_{2'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-10}-芳基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代。

或者，R_2和$R_{2'}$与其连接的原子一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，所述杂环无取代或任选地在邻位、对位或间位，被1个、2个或更多个选自下列的取代基取代：卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2、CH_2F、$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=$CHCOOR^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$NR^{2.2}R^{2.3}$、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$；

A环表示化学键, 一种单-或多环 C_{6-20}-芳基，可在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个独立的被氟、氯、溴、羟基、CN、NH_2的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=$CHCOOR^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基取代；

A环表示选自杂环或杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=$CHCOOR^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基、C_{1-6}-烷基、C C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环

基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

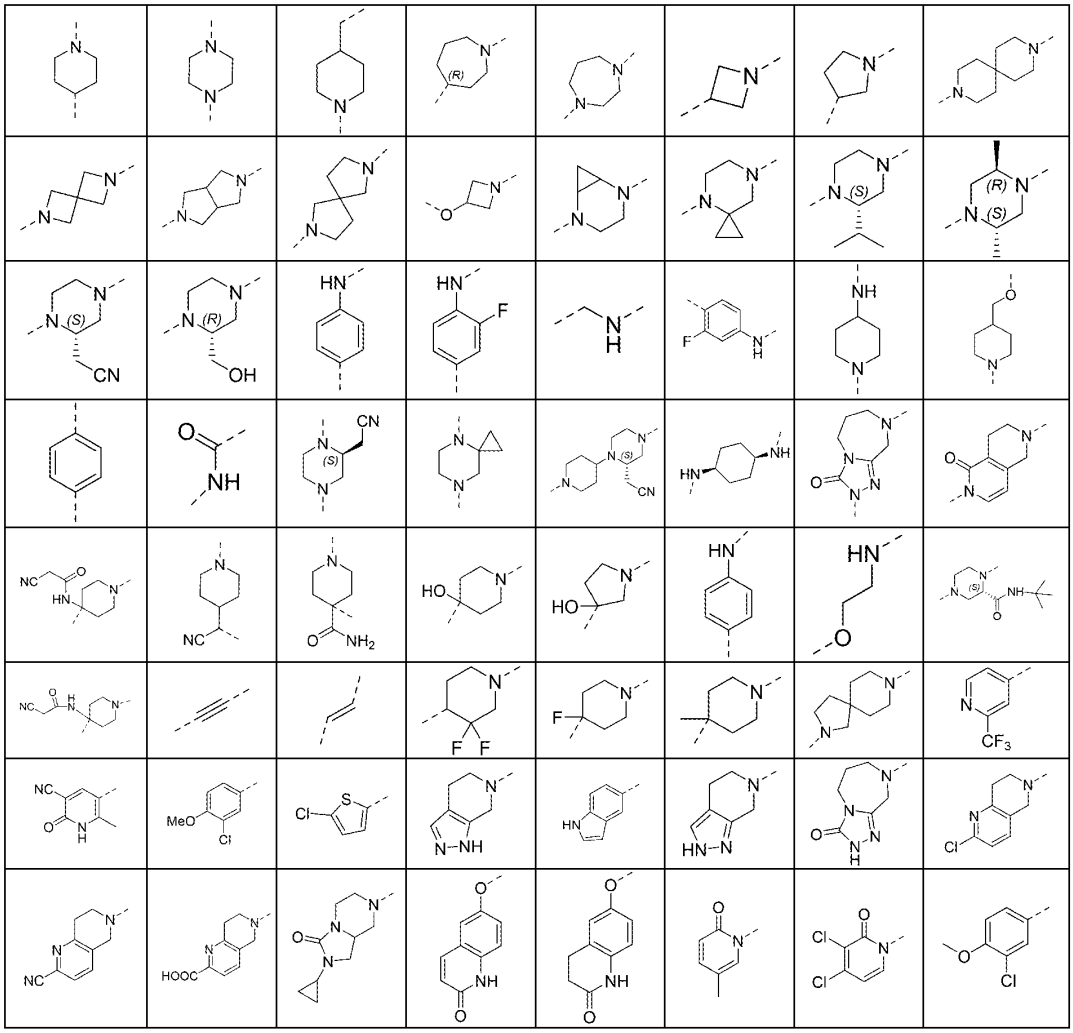
杂芳基是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

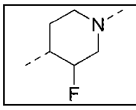
环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被选自OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基；

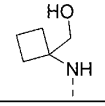
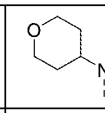
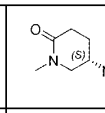
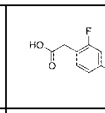
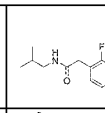
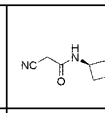
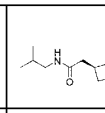
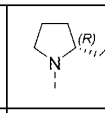
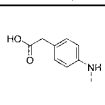
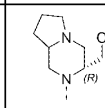
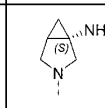
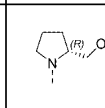
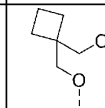
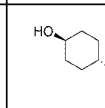
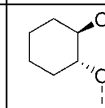
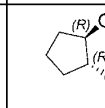
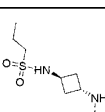
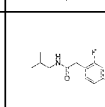
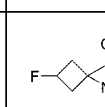
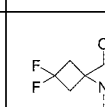
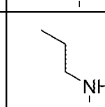
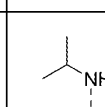
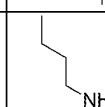
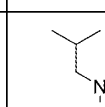
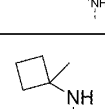
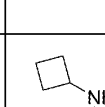
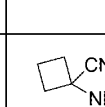
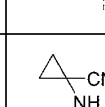
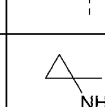
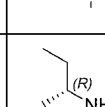
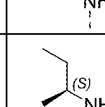
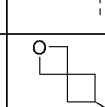
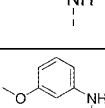
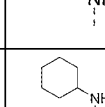
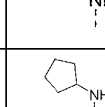
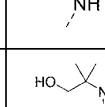
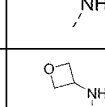
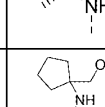
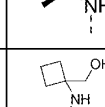
$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}亚烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{1.1}$和$COOR^{1.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代。

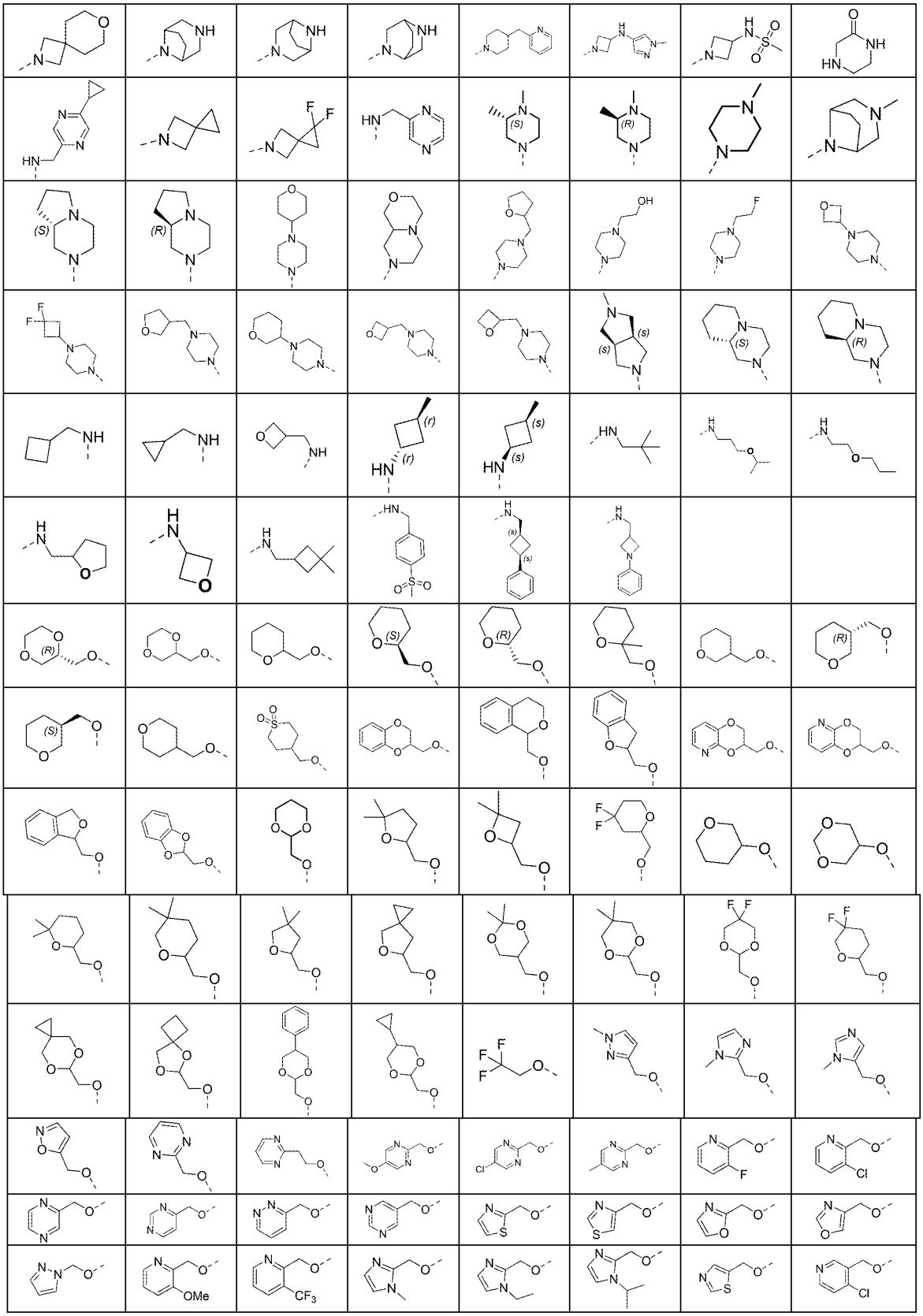
例如，A环的实例可以选自下列基团：

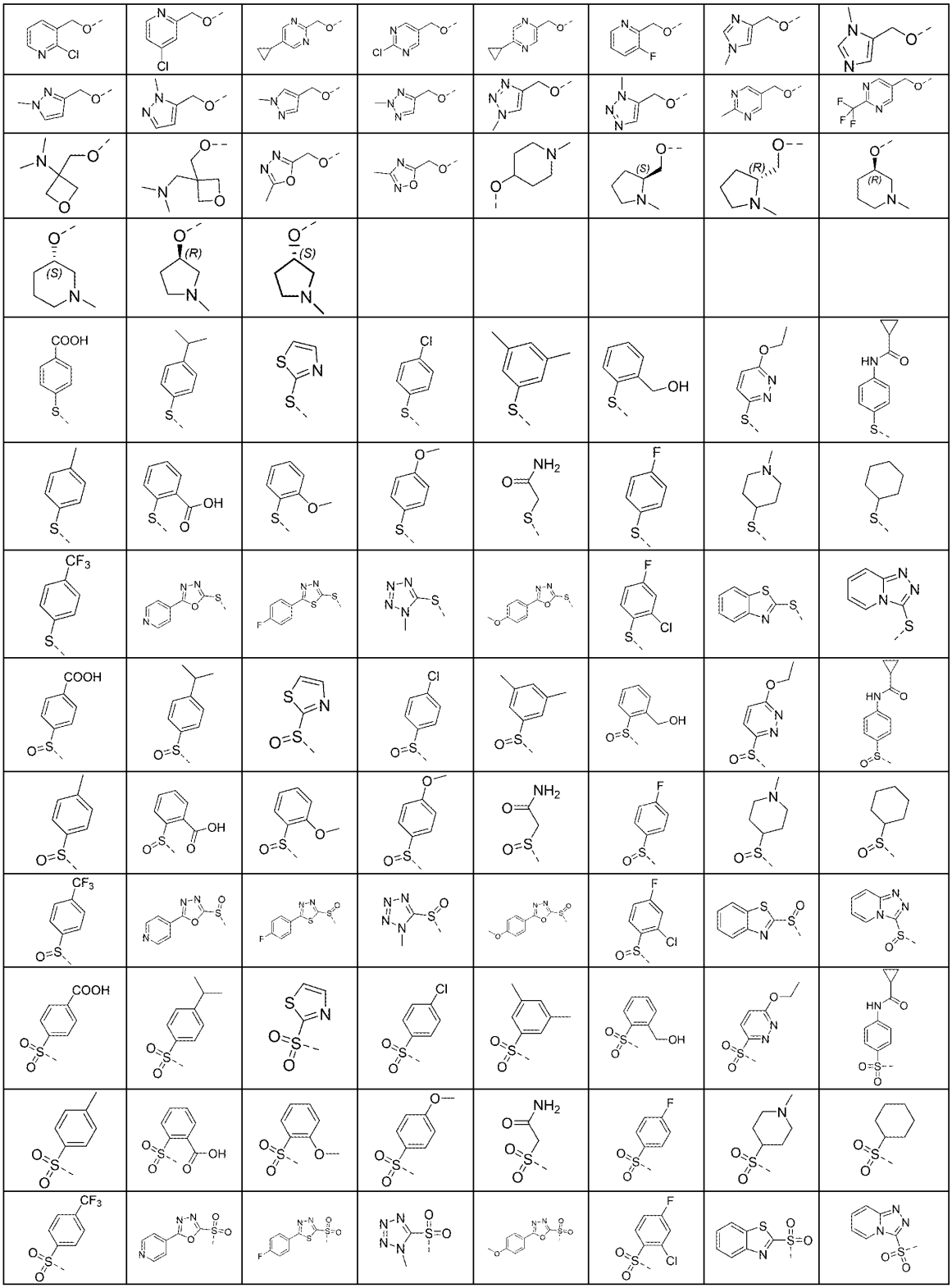


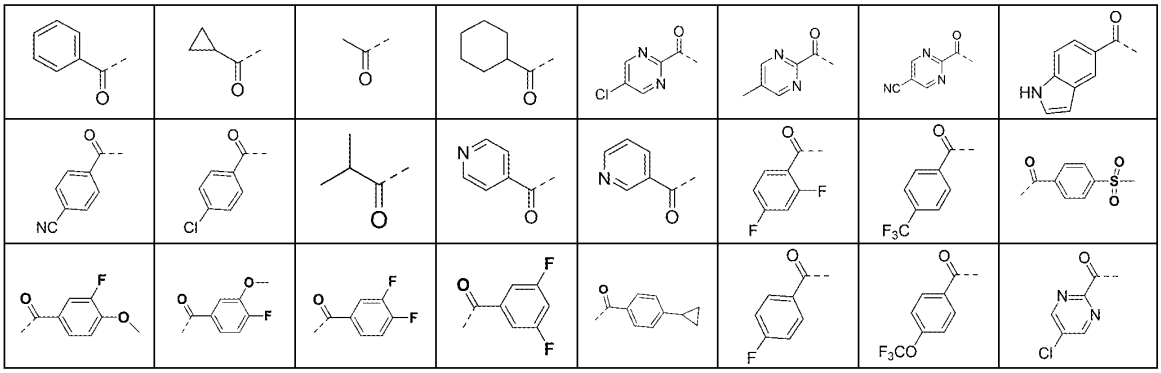
							

例如，-W-$R_2R_{2'}$的实例可以选自下列基团：

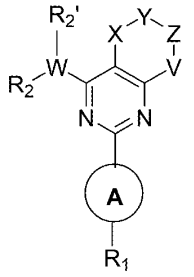






。

6. 根据权利要求 2 所述的式 G 所示的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中式 IV 化合物具有如下定义：



IV

其中：

W 表示 CH, O, S, N, S(O), $S(O)_2$或C(O)，C_{1-2}-烷基，乙烯基或乙炔基；

X 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Y 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Z 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

V 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

R_1表示氢, 一种单-或多环 C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基、$SO_2\text{-}CH_3$、$SO_2\text{-}CH_2CH_3$和$SO_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代，

或者，R1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, $SO\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, $SO_2\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-}

$_{20}$芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代；或

R_2表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, $CH=CHCO$-$NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$ 、C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代，

或者，R_2表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, $CH=CHCOOR^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, $CH=CHCO$-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$和$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{2.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{2.2}$和$R^{2.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$COOR^{2.1}$的取代基取代，或

$R_{2'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-10}-芳基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代。

或者，R_2和$R_{2'}$与其连接的原子一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，所述杂环无取代或任选地在邻位、对位或间位，被1个、2个或更多个选自下列的取代基取代：卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2、CH_2F、$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOO$R^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$NR^{2.2}R^{2.3}$、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$；

A环表示化学键, 一种单-或多环C_{6-20}芳基，可在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个独立的被氟、氯、溴、羟基、CN、NH_2的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基取代，或者，

A环表示选自杂环或杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

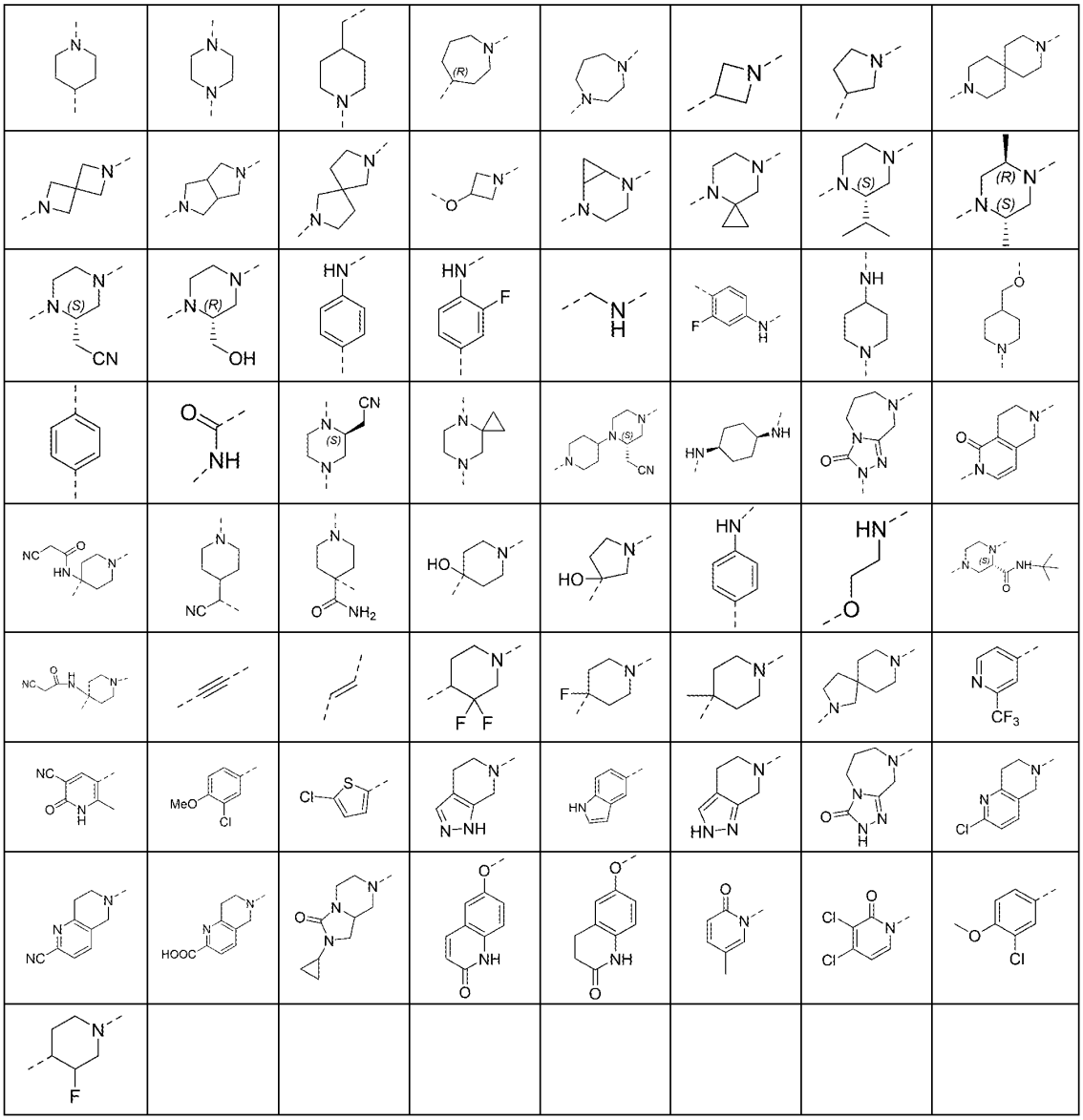
杂芳基是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

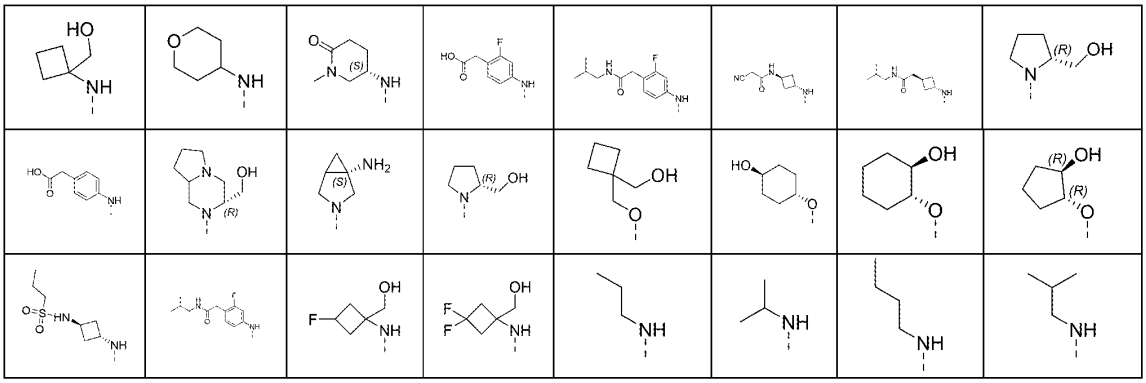
$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被选自OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基；

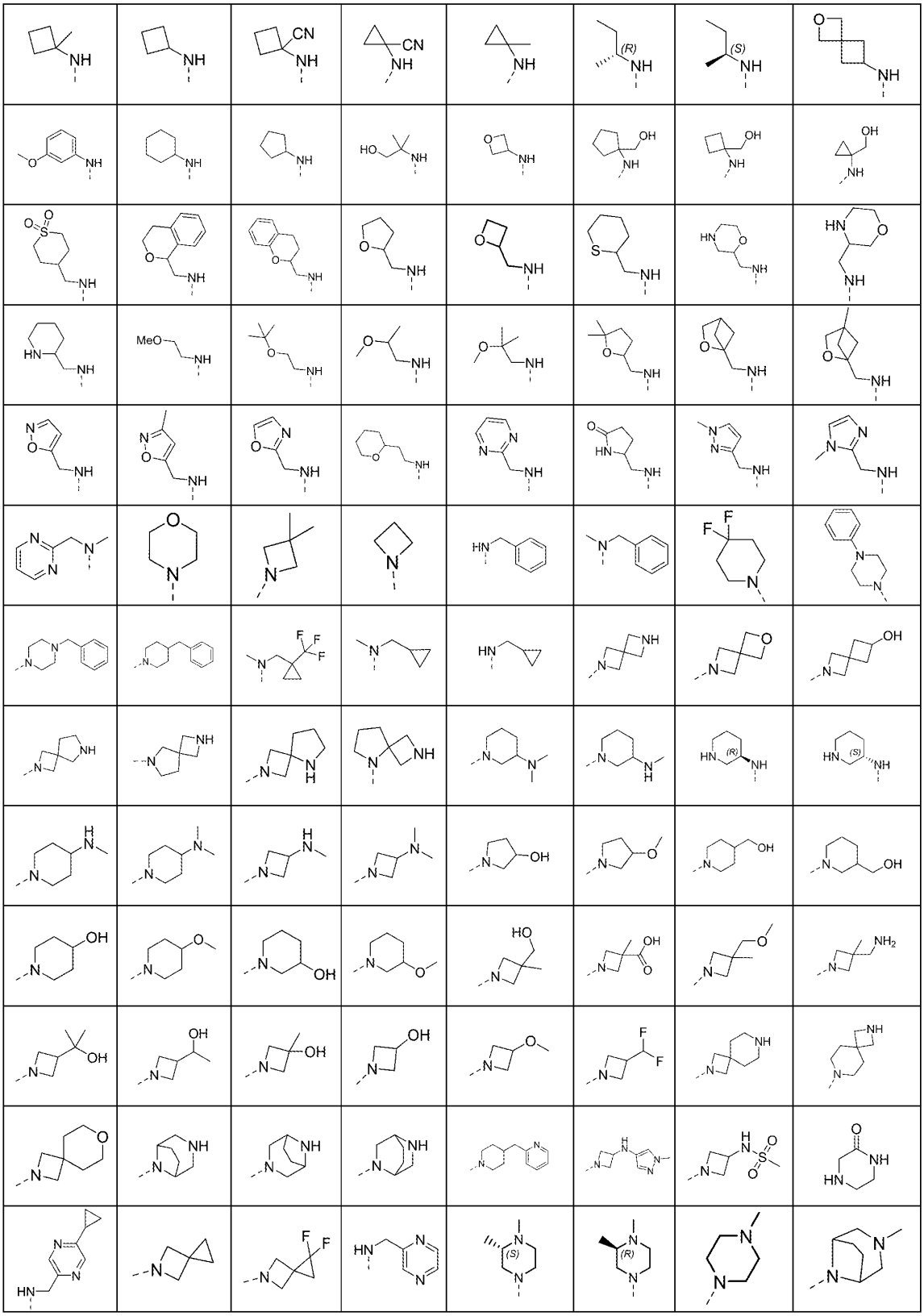
$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}亚烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-N(CH_3)$_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{1.1}$和$COOR^{1.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代。

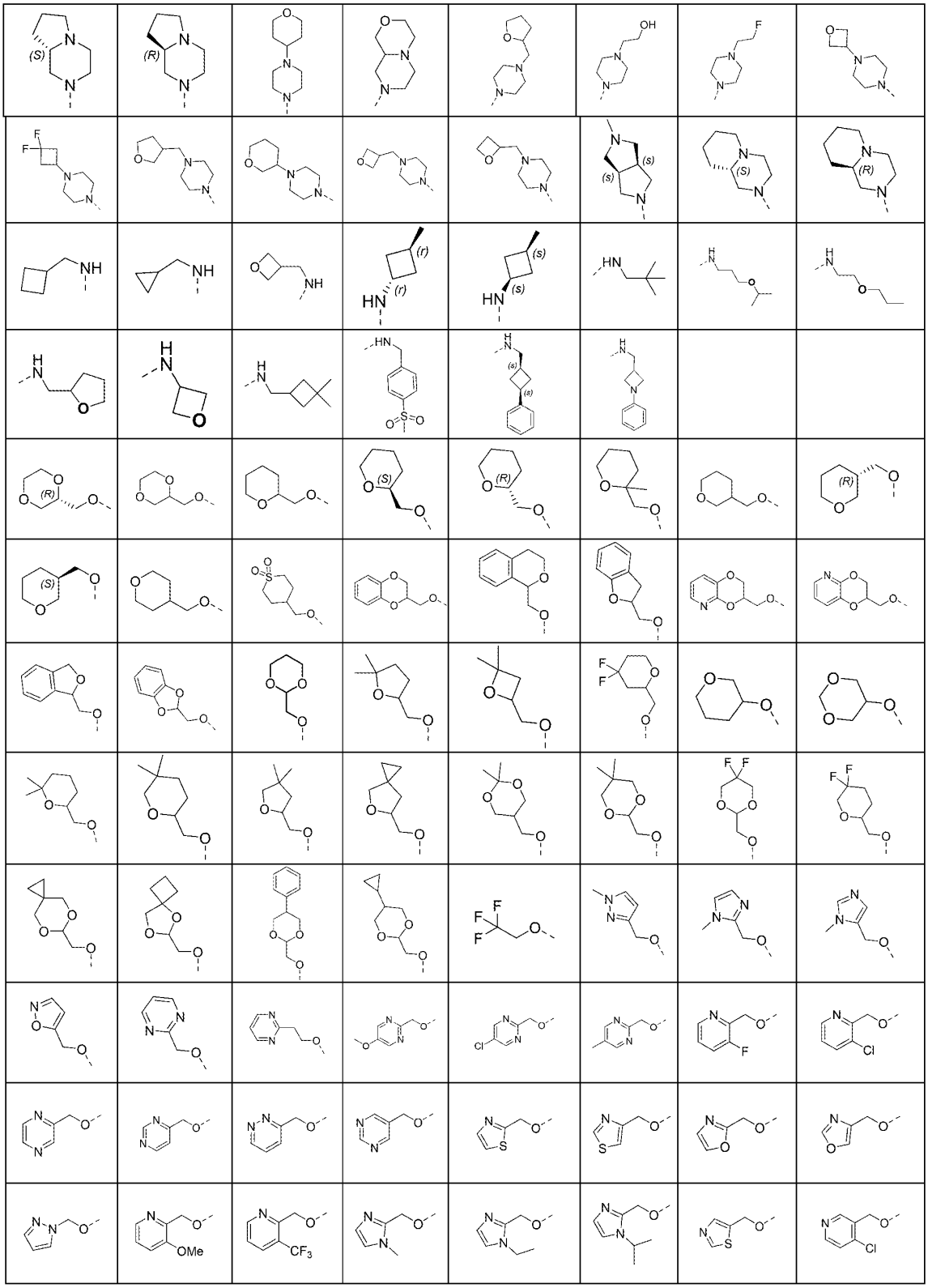
例如，A环的实例可以选自下列基团：

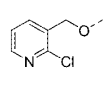
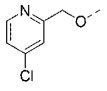
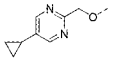
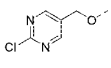
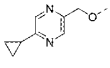
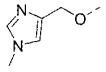
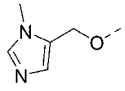
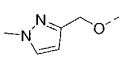
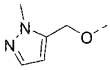
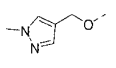
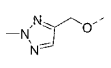
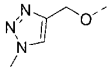
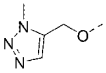
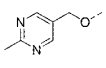
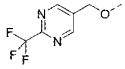
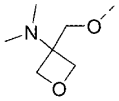
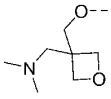
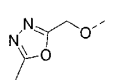
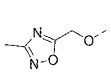
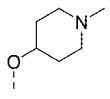
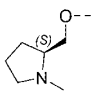
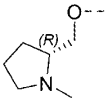
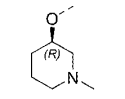
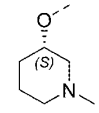
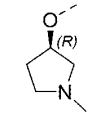
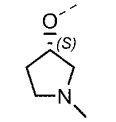
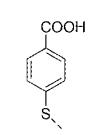
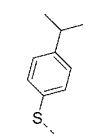
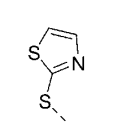
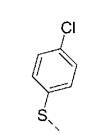
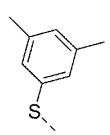
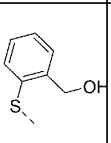
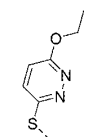
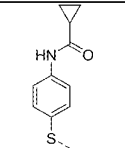
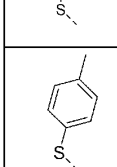
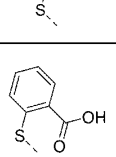
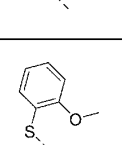
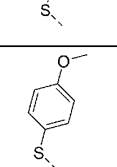
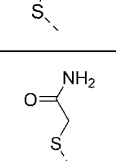


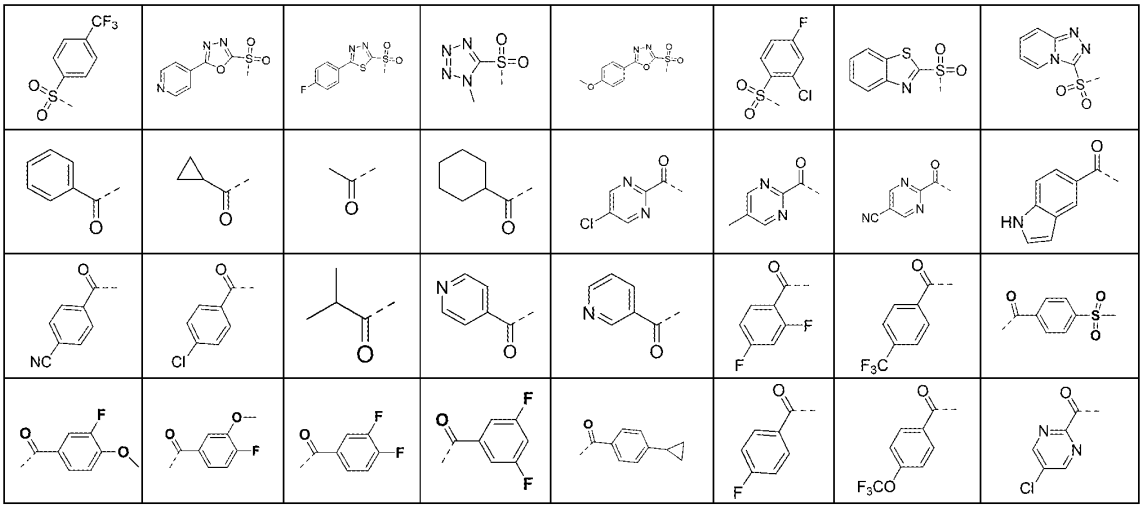
例如，-W-$R_2R_{2'}$的实例可以选自下列基团：





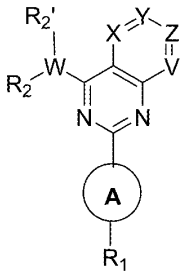




。

7. 根据权利要求 2 所述的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中式 V 化合物具有如下定义：



V

其中：

W 表示 CH, O, S, N, S(O), $S(O)_2$或C(O)，C_{1-2}-烷基，乙烯基或乙炔基；

X 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Y 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Z 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

V 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

R_1表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选 自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOOR$^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代；

或者，

R_1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOOR$^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-}

$_{6}$-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

其中$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代，或

R_2表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$ $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOO$R^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, C_{3-10}-环烷基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的取代基所取代，

或者，

R_2表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOO$R^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$和$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

其中$R^{2.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代，

$R^{2.2}$和$R^{2.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{2.1}$的取代基取代，或

$R_{2'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-10}-芳基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代。

或者，

R_2和$R_{2'}$一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，

A环表示化学键, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个独立的被氟、氯、溴、羟基、CN、NH_2的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基取代，或者，

A环表示选自杂环或杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

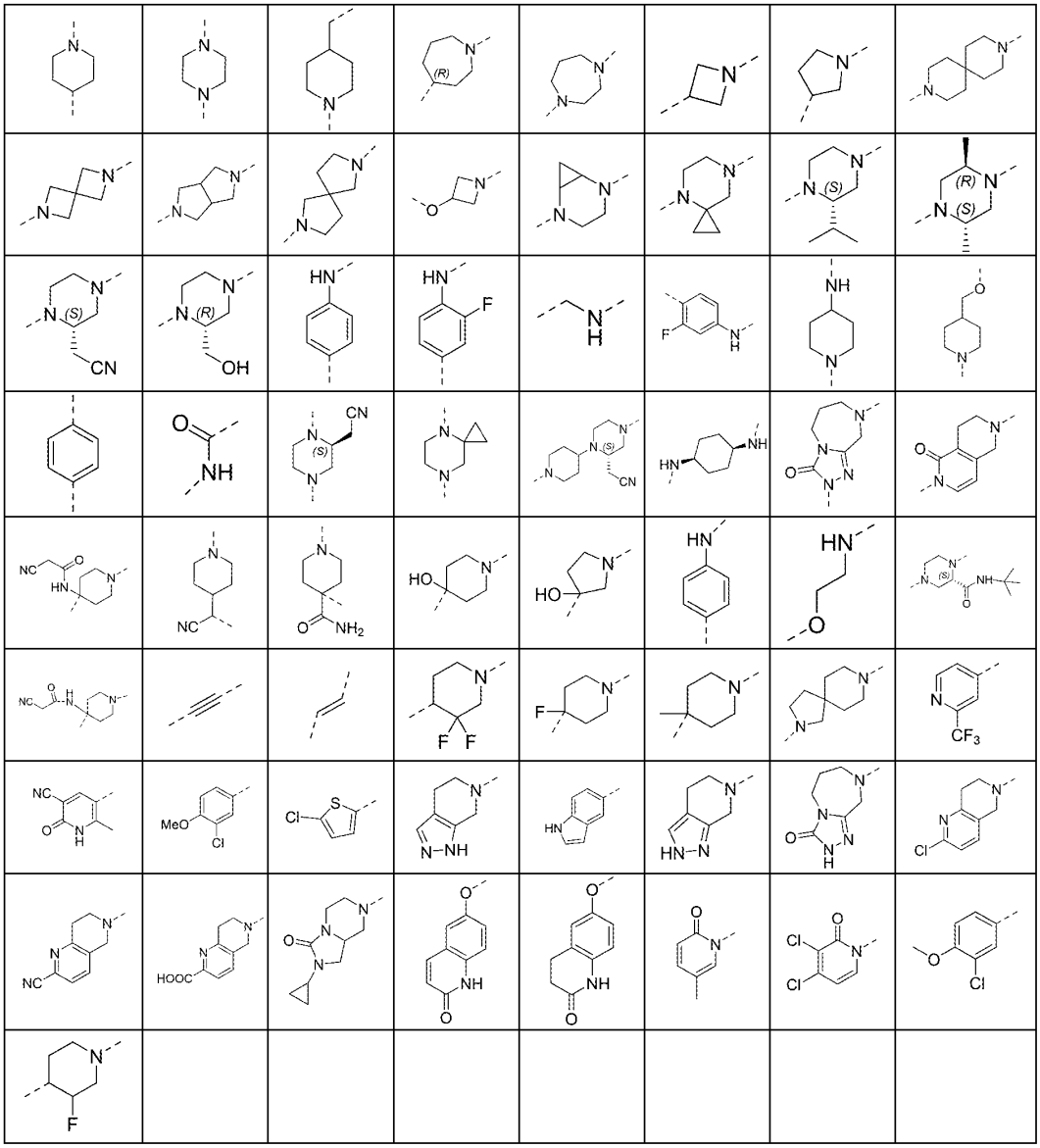
杂芳基是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

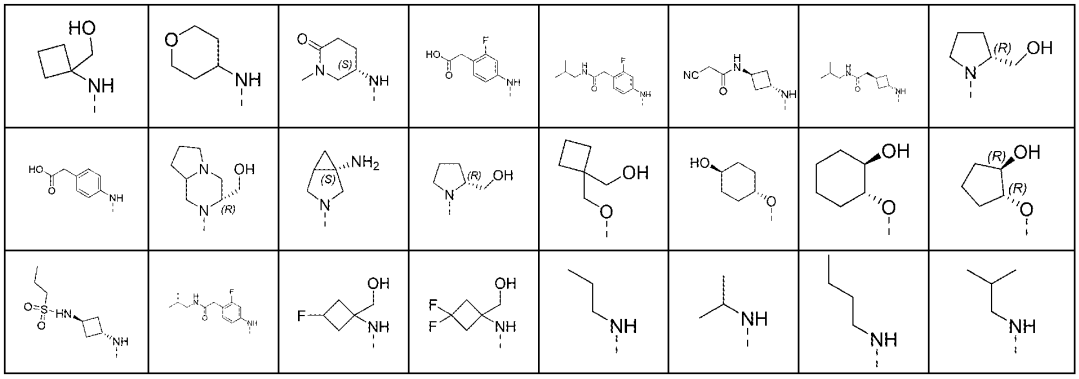
$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被选自OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基，

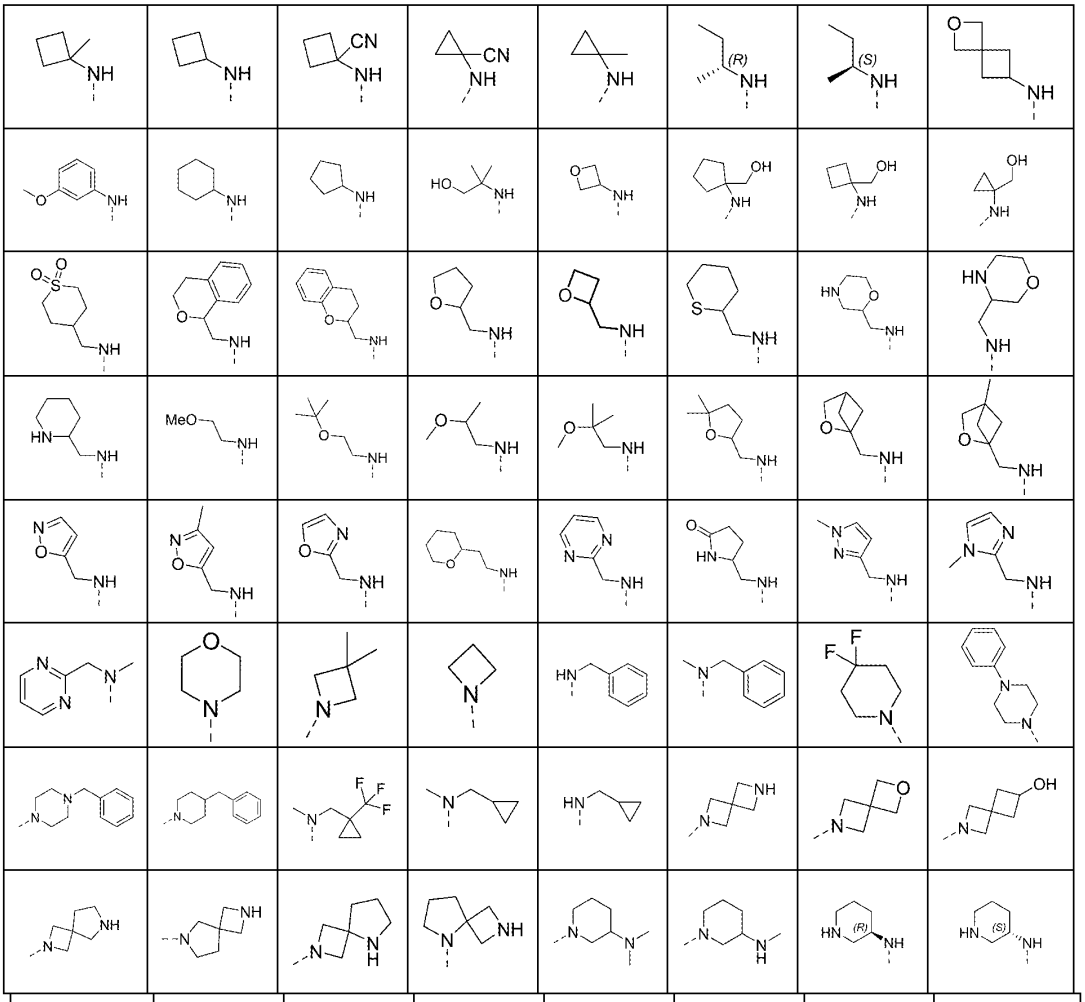
$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}亚烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{1.1}$和$COOR^{1.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代。

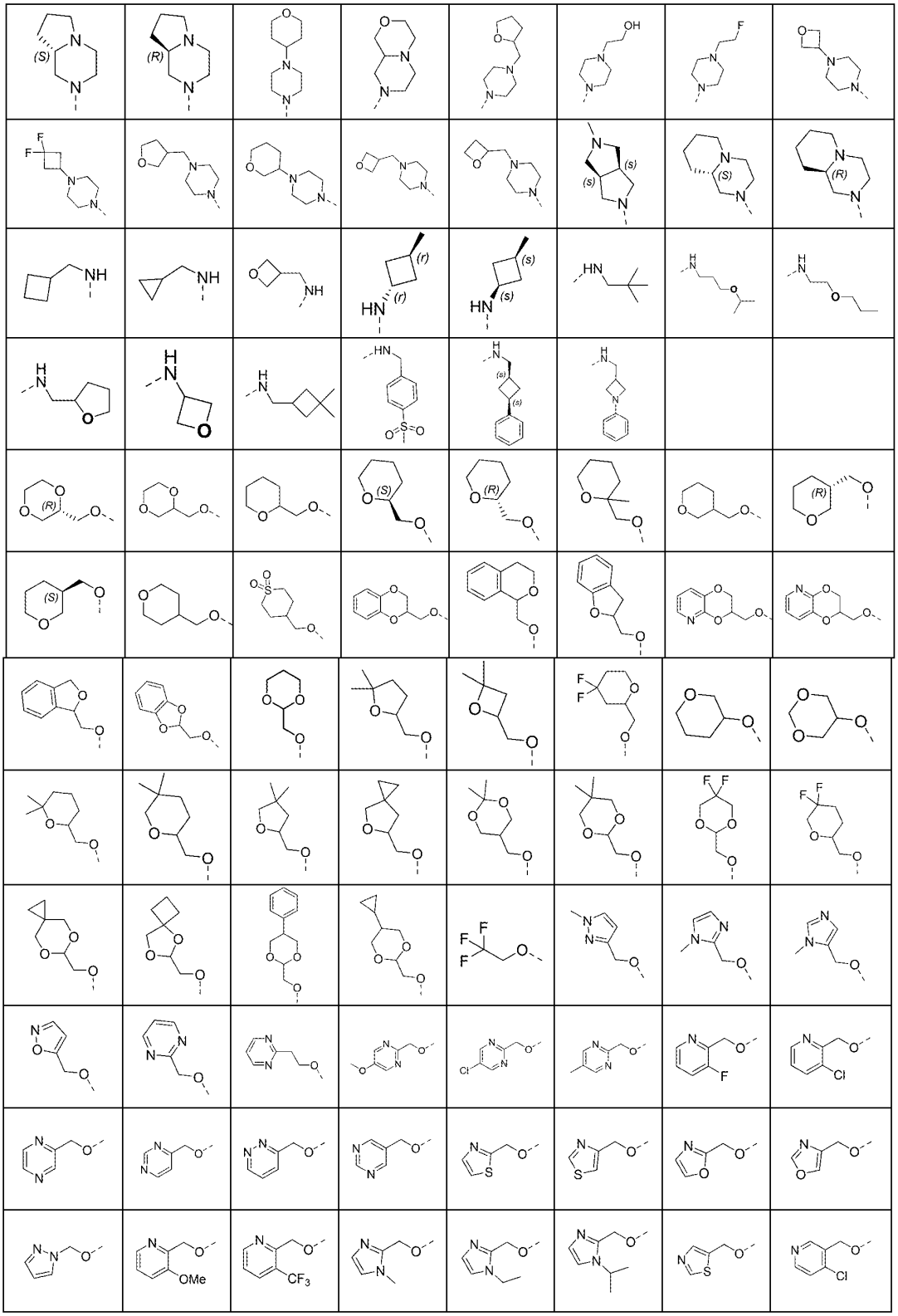
例如，A环的实例可以选自下列基团：

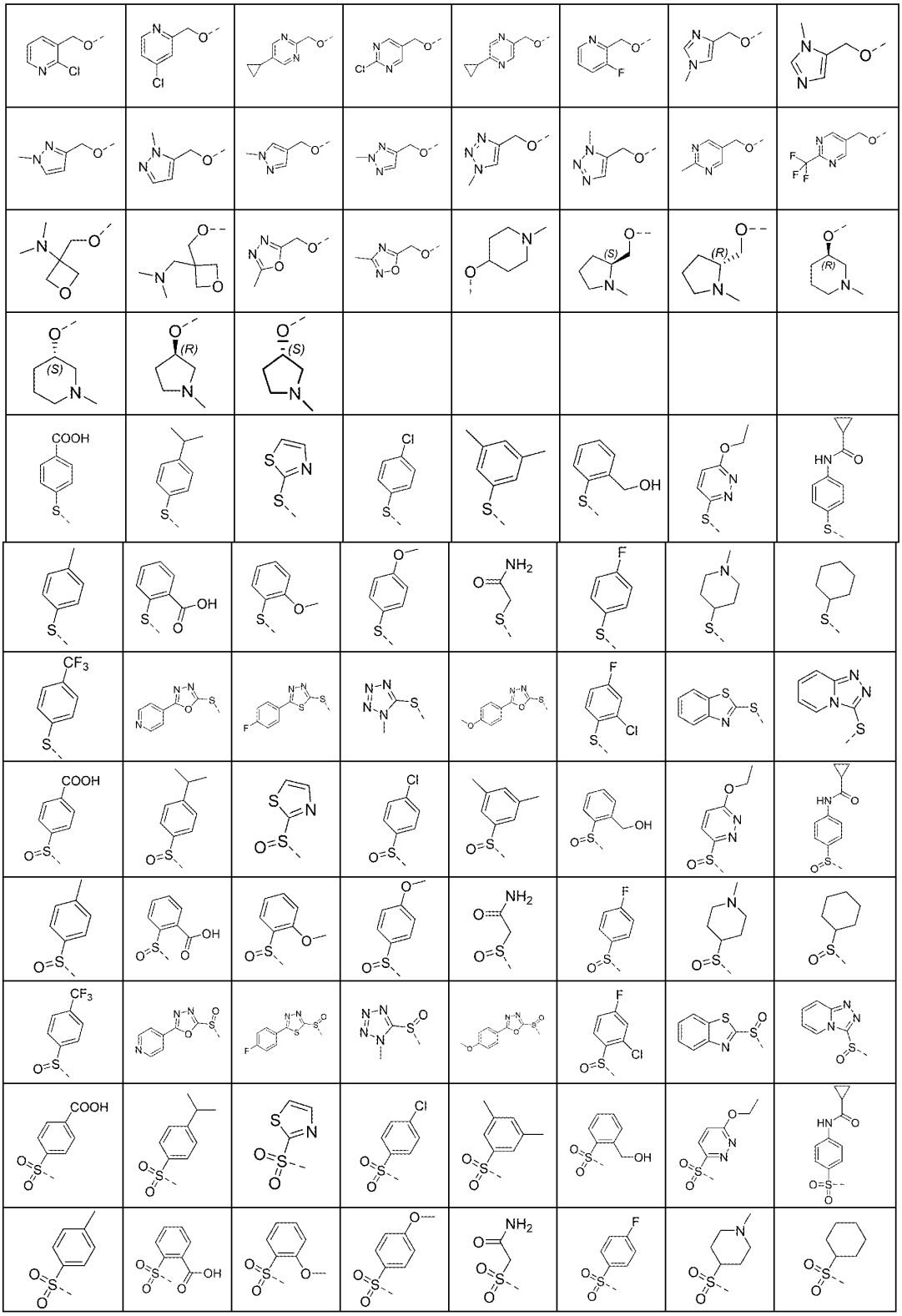


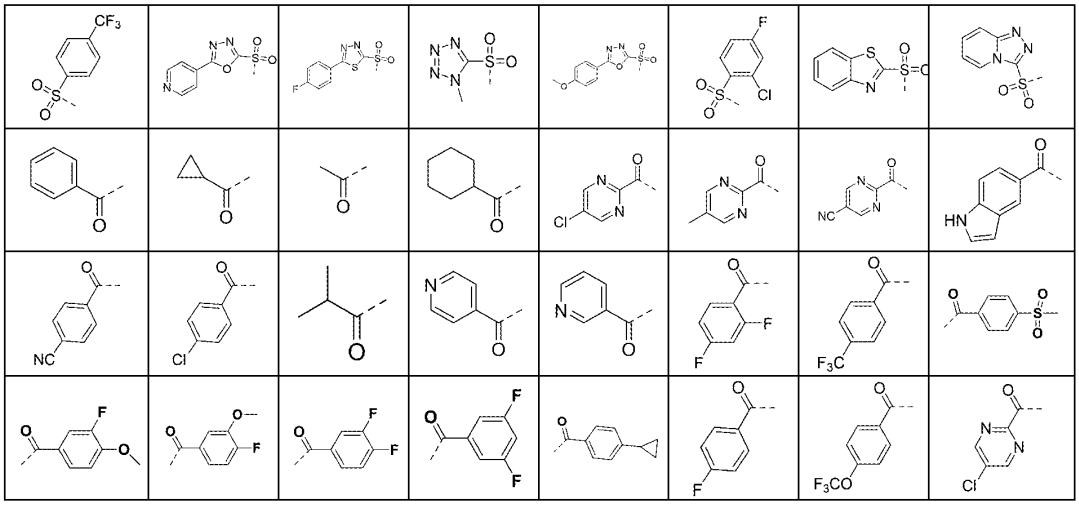
例如，-W-$R_2R_{2'}$取代基的实例可以选自以下基团：





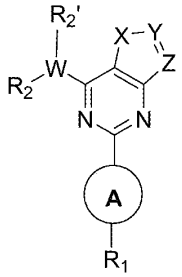






。

8. 根据权利要求 2 所述的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中式 VI 化合物具有如下定义：



VI

其中：

W 表示 CH, O, S, N, S(O), $S(O)_2$或C(O)，C_{1-2}-烷基，乙烯基或乙炔基；

X 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Y 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Z 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

R_1表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、$SO_2\text{-}CH_3$、$SO_2\text{-}CH_2CH_3$和$SO_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代，

或者，

R_1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, $SO\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, $SO_2\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-}

$_{6}$-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代，或

R_2表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$ $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CH$COOR^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, C_{3-10}-环烷基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的取代基所取代；

或者，R_2表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CH$COOR^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$和$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{2.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{2.2}$和$R^{2.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-

20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{2.1}$的取代基取代；

$R_{2'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-10}-芳基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代。

或者，R_2和$R_{2'}$与其连接的原子一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，所述杂环无取代或任选地在邻位、对位或间位，被1个、2个或更多个选自下列的取代基取代：卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2、CH_2F、$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOO$R^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$NR^{2.2}R^{2.3}$、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$；

A环表示化学键, 一种单-或多环C_{6-20}芳基，可在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个独立的被氟、氯、溴、羟基、CN、NH_2的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基取代；或者，

A环表示选自杂环或杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环-C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳基是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

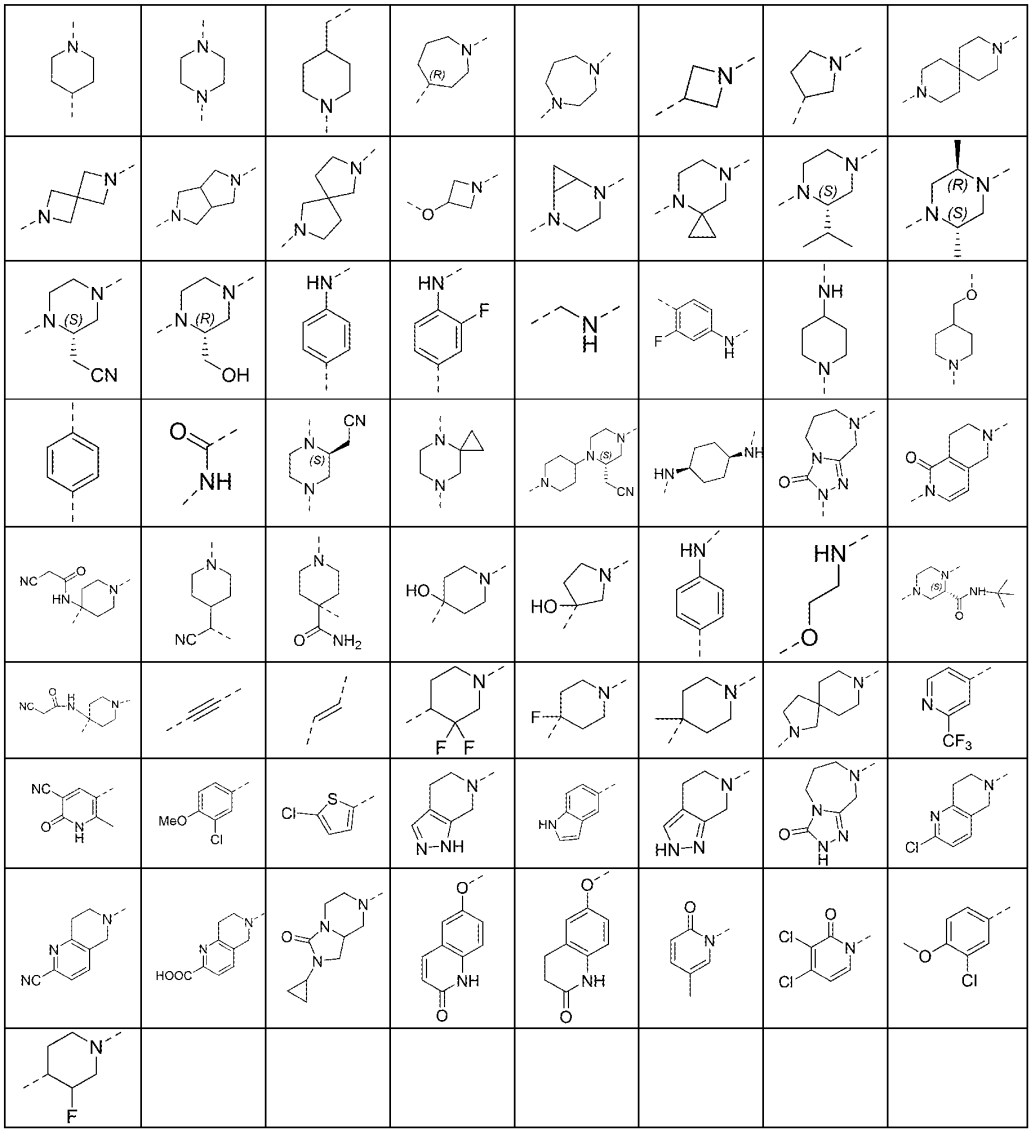
环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被选自OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基；

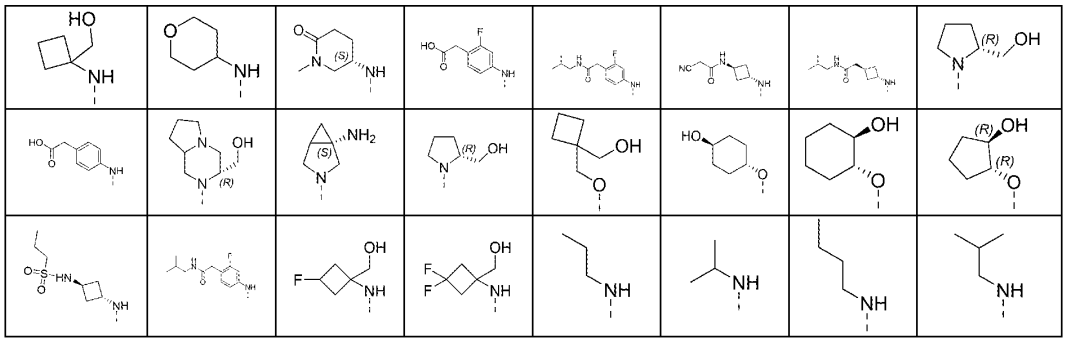
$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}亚烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-

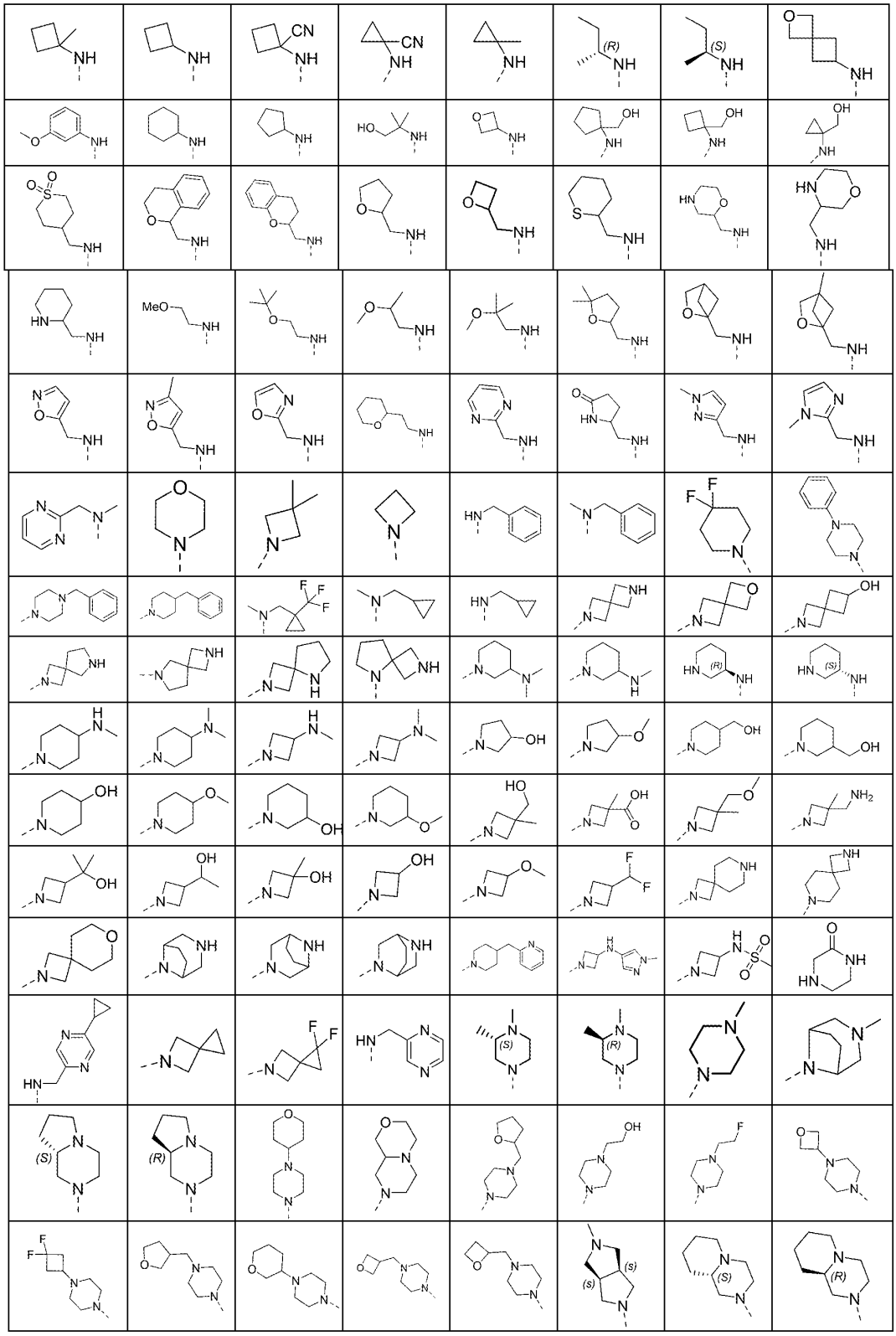
CH_3、-CO-N(CH_3)$_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{1.1}$和 $COOR^{1.1}$的基团，其可任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}芳基和 $COOR^{1.1}$的取代基取代。

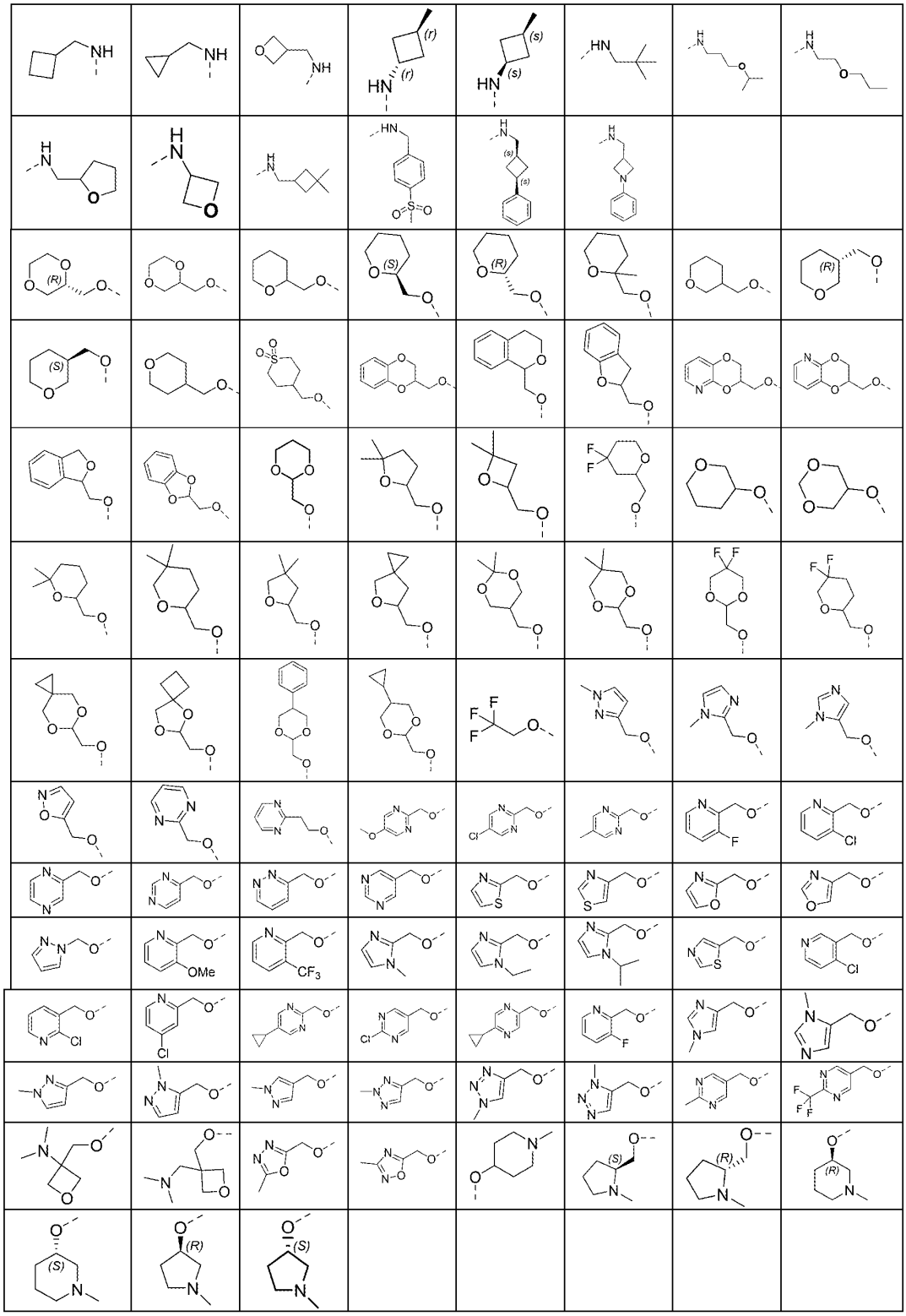
例如，A 环的实例可以选自下列基团：

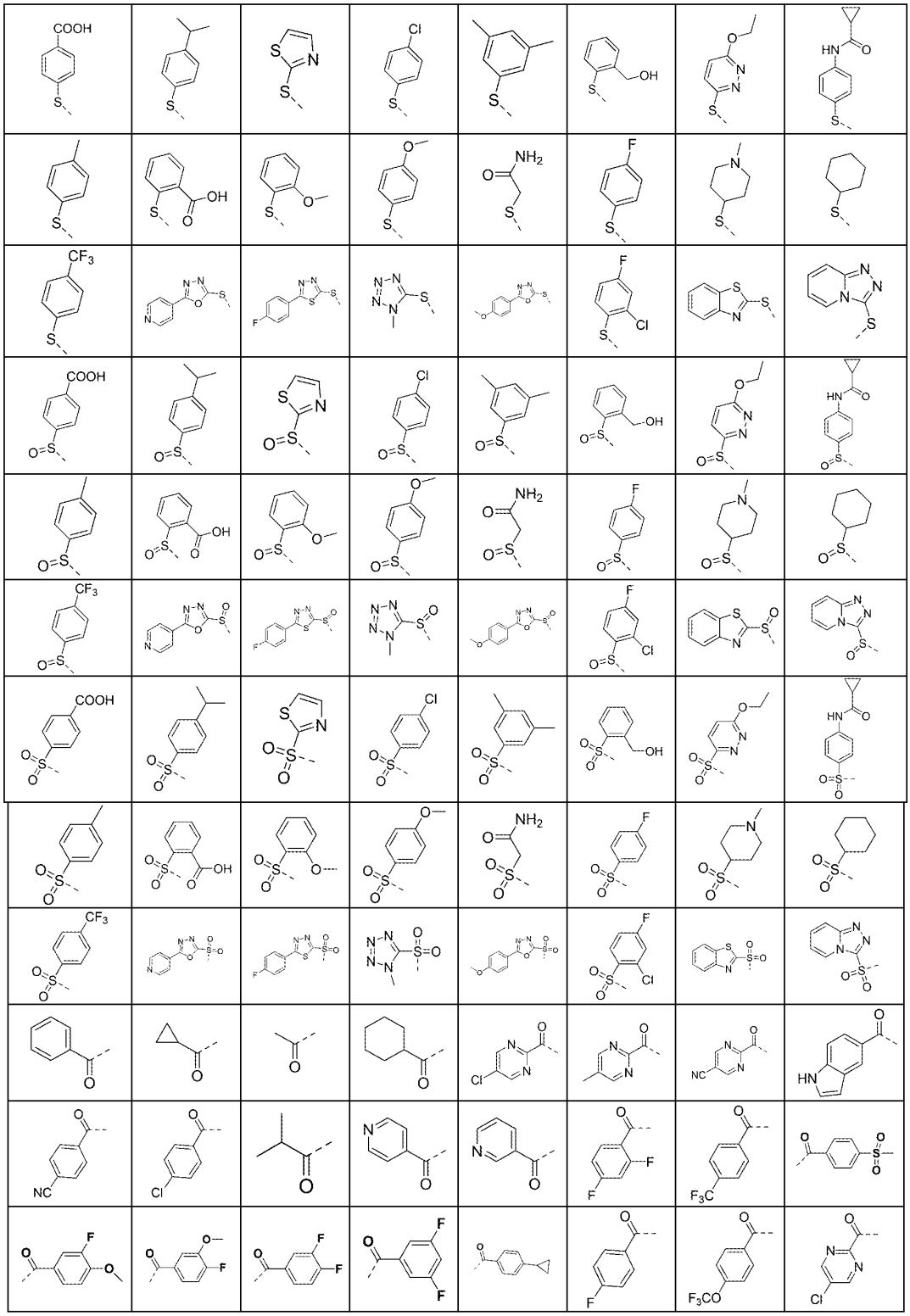


例如，-W-$R_2R_{2'}$取代基的实例可以选自以下基团：





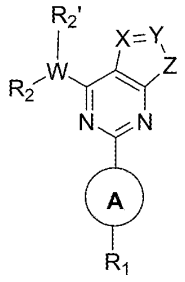




。

9. 根据权利要求 2 所述的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、

溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中式 VII 化合物具有如下定义：



VII

其中：

W 表示 CH, O, S, N, S(O), $S(O)_2$或C(O)，C_{1-2}-烷基，乙烯基或乙炔基；

X 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Y 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Z 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

R_1表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、$SO_2\text{-}CH_3$、$SO_2\text{-}CH_2CH_3$和$SO_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代；

或者，R_1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, $SO\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, $SO_2\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、$CO\text{-}NH_2$、$CO\text{-}NH\text{-}CH_3$、$-CO\text{-}N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、$CO\text{-}R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代；

R_2表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$ $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOOR$^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$ 、C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的取代基所取代，

或者，R_2表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOOR$^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$和$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{2.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{2.2}$和$R^{2.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-$N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{2.1}$的取代基取代，或

$R_{2'}$表示H、F、Me、C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-10}-芳基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和C_{1-6}-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代。

或者，R_2和$R_{2'}$与其连接的原子一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，所述杂环无取代或任选地在邻位、对位或间位，被1个、2个或更多个选自下列的取代基取代：卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2、CH_2F、$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOOR$^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$NR^{2.2}R^{2.3}$、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$；

A环表示化学键, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个独立的被氟、氯、溴、羟基、CN、NH_2的基团取代，或被1个、2个或更多个选自

$OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{1\text{-}3}$-烷基-(单环或多环- $C_{6\text{-}20}$-芳基)，3-20元杂环基- $C_{6\text{-}20}$-芳基、3-20元杂环、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{1\text{-}3}$-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、$C_{6\text{-}10}$芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、3-20元杂环-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基、$SO_2\text{-}CH_3$、$SO_2\text{-}CH_2CH_3$和$SO_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基取代；或者，

A环表示选自杂环或杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、$C_{1\text{-}3}$-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、$C_{1\text{-}3}$-烷基-$SR^{1.1}$, $SO\text{-}R^{1.1}$, $C_{1\text{-}3}$-烷基-$SOR^{1.1}$, $SO_2\text{-}R^{1.1}$, $C_{1\text{-}3}$-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, $C_{1\text{-}6}$-烷基醇、单-或双环$C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$烷基、$C_{1\text{-}3}$-烷基-(单环或多环- $C_{6\text{-}20}$-芳基)，3-20元杂环基-$C_{6\text{-}20}$-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基$C_{1\text{-}3}$-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

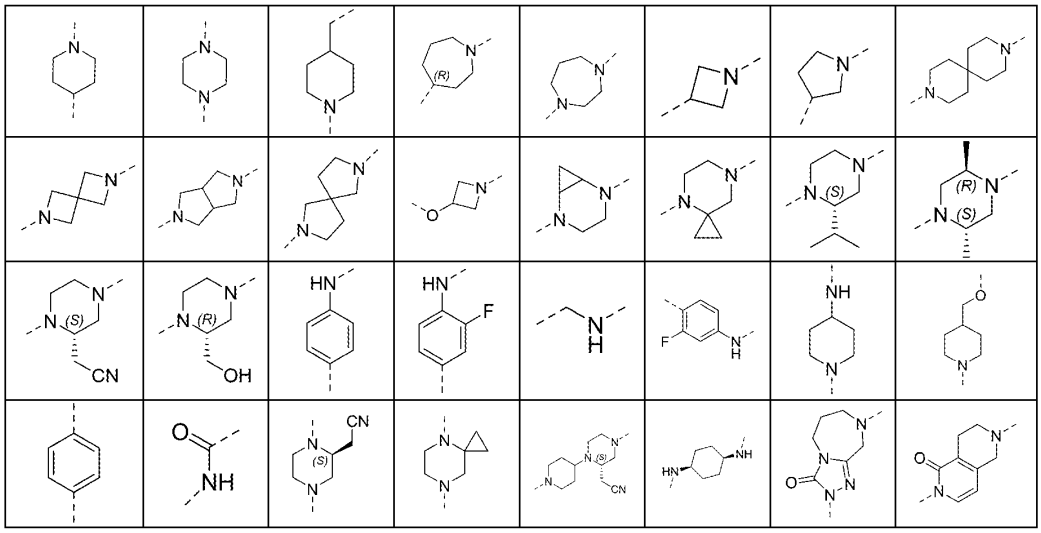
杂芳基是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

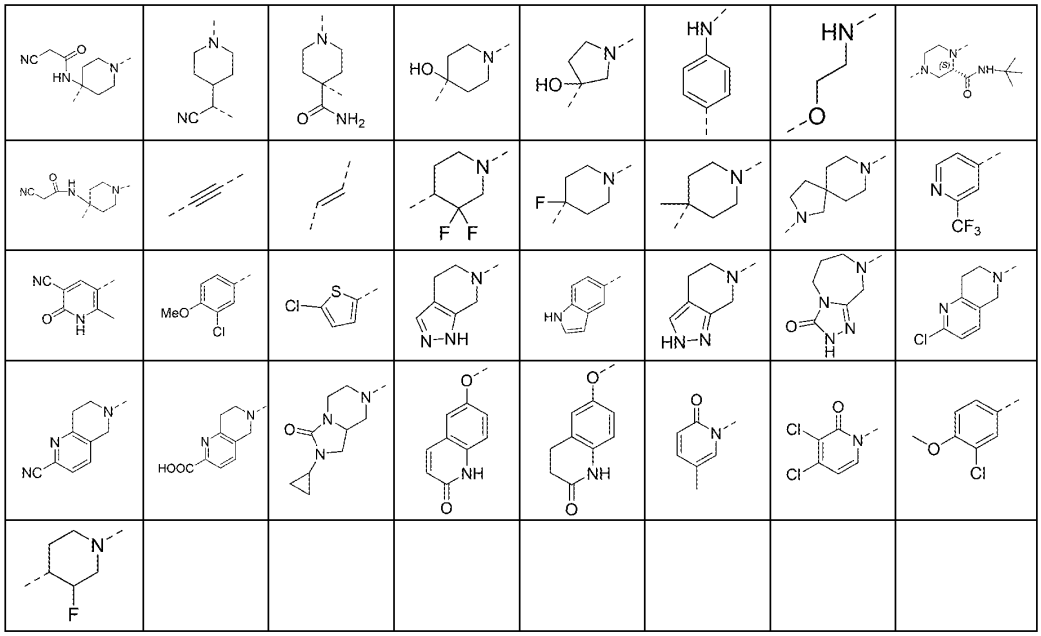
环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{1\text{-}6}$-烷基醇、$C_{1\text{-}3}$-卤代烷基、单-或双环、-$C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}20}$-芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、3-20元杂环-$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{3\text{-}10}$-环烷基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、单或双环$C_{6\text{-}20}$-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被选自OH、O-($C_{1\text{-}3}$-烷基）、卤素、$C_{1\text{-}10}$-烷基和$C_{6\text{-}20}$芳基；

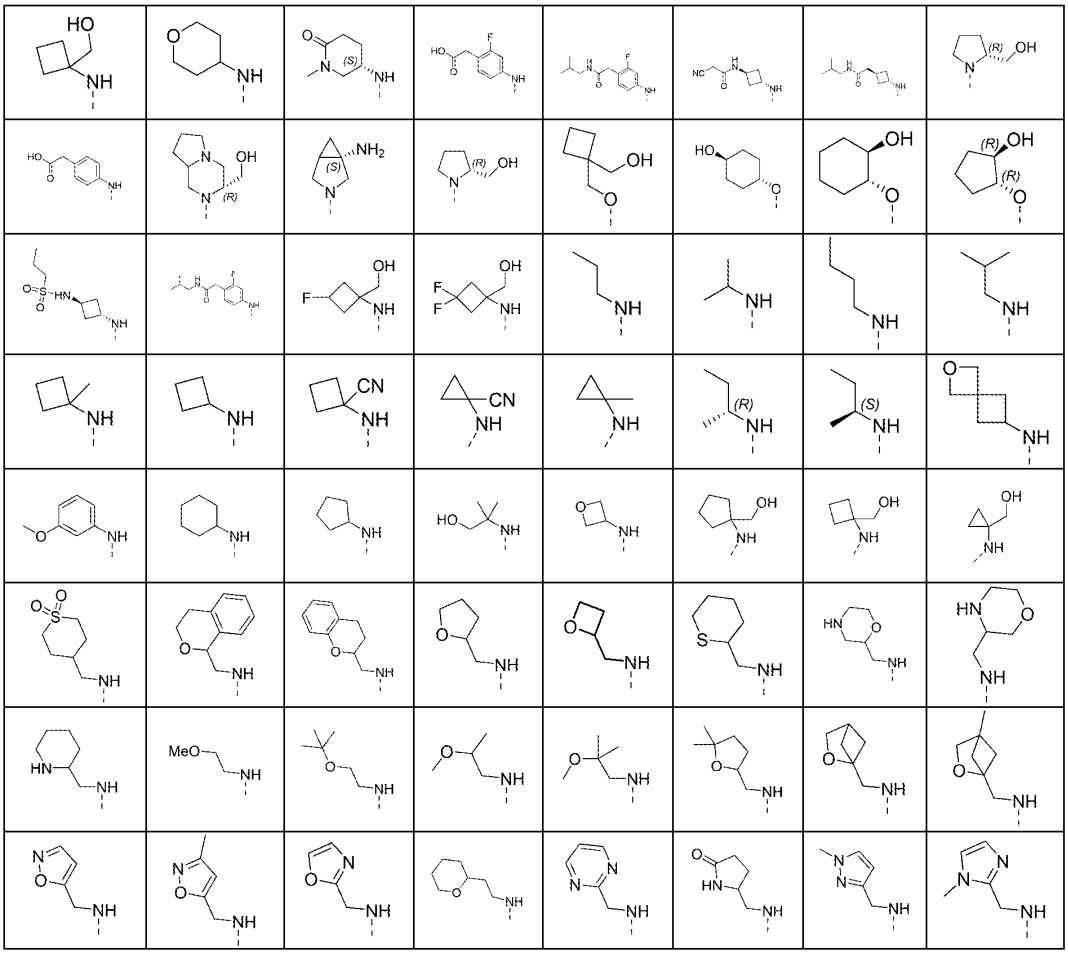
$R^{1.2}$和 $R^{1.3}$彼此独立地表示 H 或选自 $C_{1\text{-}6}$-烷基、单-或双环 $C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}20}$ 芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20 元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$ 亚烷基、单或双环 $C_{6\text{-}20}$ 芳基、3-20 元杂环、杂芳环、$CO\text{-}NH_2$、CO-NH-CH_3、$\text{-}CO\text{-}N(CH_3)_2$、$SO_2$-($C_{1\text{-}3}$-烷基)、$CO\text{-}R^{1.1}$和 $COOR^{1.1}$的基团，其可任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、卤素、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}20}$-芳基和 $COOR^{1.1}$的取代基取代。

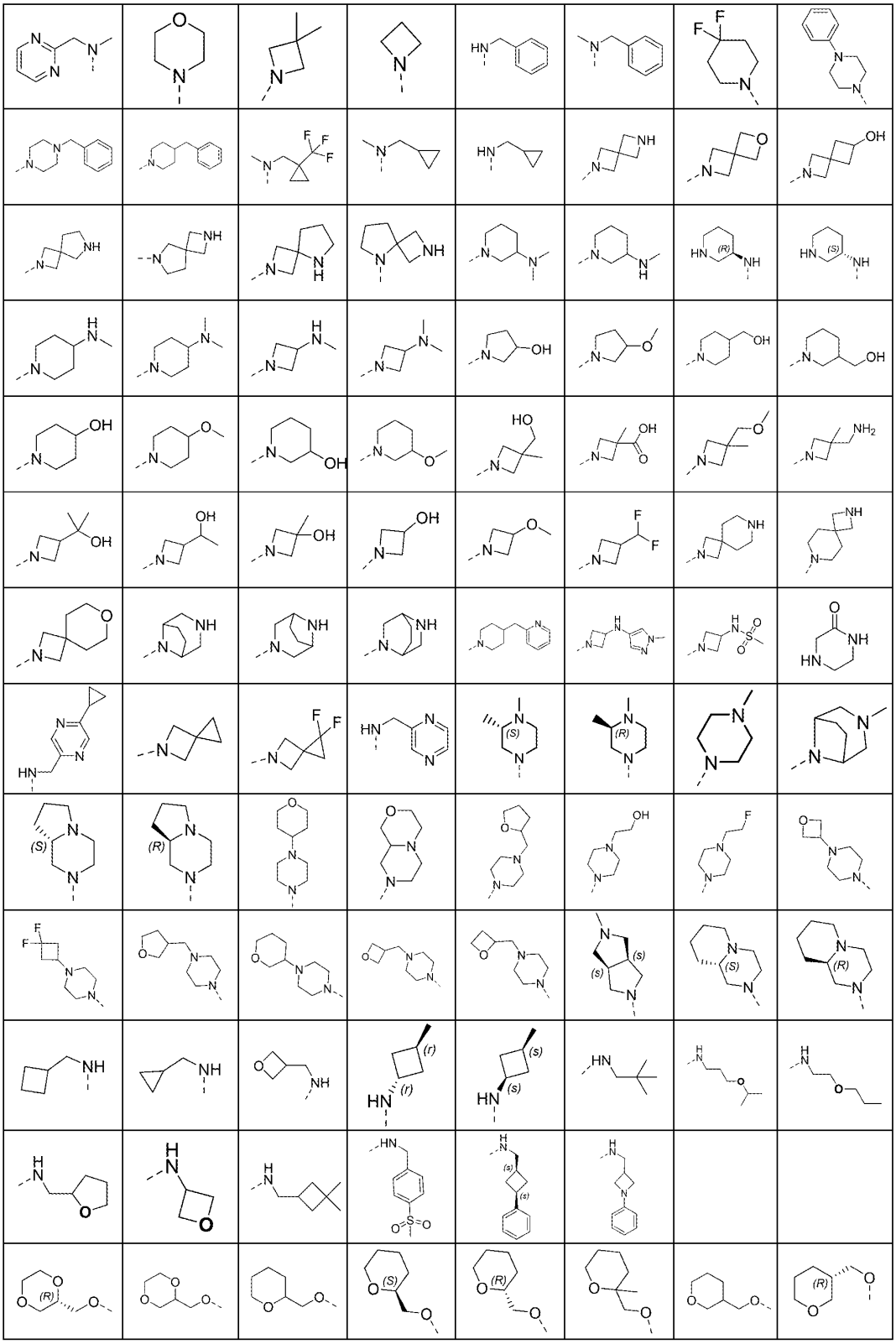
例如，A 环的实例可以选自下列基团：

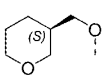
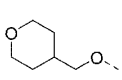
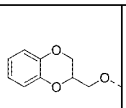
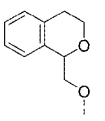
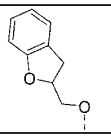
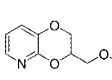
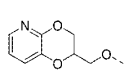
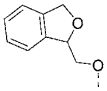
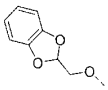
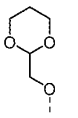
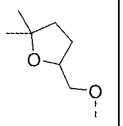
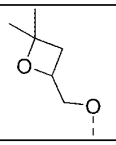
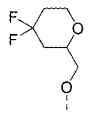
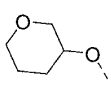
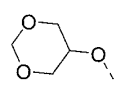
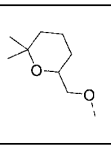
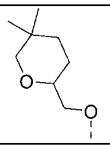
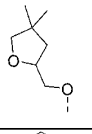
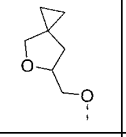
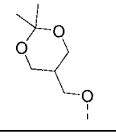
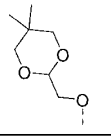
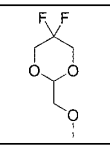
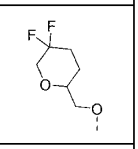
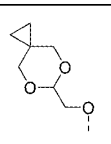
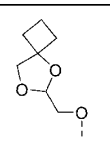
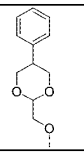
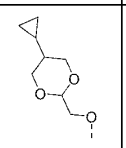
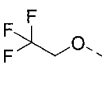
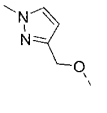
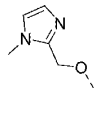
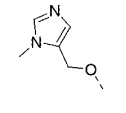
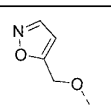
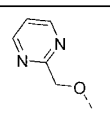
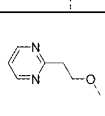
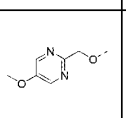
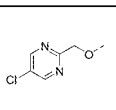
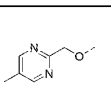
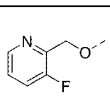
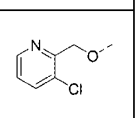


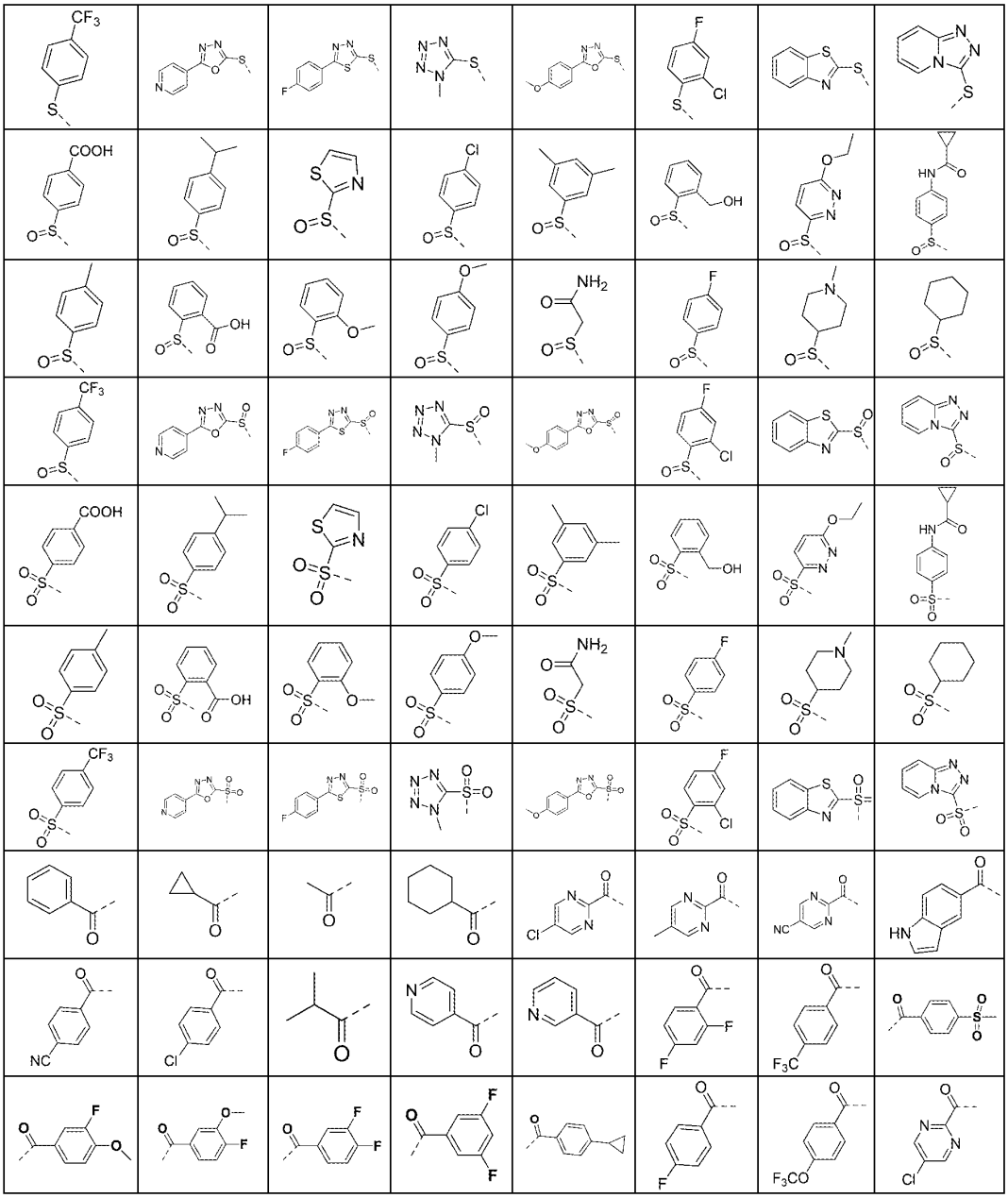


例如，-W-R_2R_2'基团的实例可以选自下列基团：



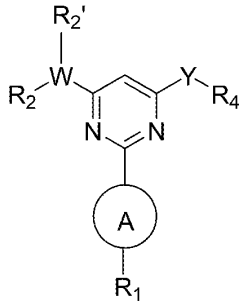




。

10. 根据权利要求 2 所述的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中式 VIII 化合物具有如下定义：



VIII

其中：

W 表示 CH, O, S, N, S(O), $S(O)_2$或C(O)，C_{1-2}-烷基，乙烯基或乙炔基；

X 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Y 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

Z 表示 CH_2, O, S, NH, S(O), $S(O)_2$或C(O)；

R_1表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代；

或者，R_1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, $SO\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, $SO_2\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH=CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基取代基所取代；

$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示H或选自C_{1-6}-烷基、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}芳基、3-20元杂环、杂芳环、$CO\text{-}NH_2$、$CO\text{-}NH\text{-}CH_3$、$-CO\text{-}N(CH_3)_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、$CO\text{-}R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$COOR^{1.1}$的取代基取代；

R_2表示氢, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，

两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$ $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, $CH=CHCOOR^{2.1}$, $CO\text{-}NR^{2.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{2.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{2.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{2.1}$, $NR^{2.2}R^{2.3}$, $CH_2\text{-}NR^{2.2}R^{2.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{2.2}R^{2.3}$, $C_{3\text{-}10}$-环烷基、3-20元杂环、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{1\text{-}3}$-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、$C_{6\text{-}10}$芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、3-20元杂环-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基、$C_{1\text{-}3}$-烷基-$SOR^{2.1}$、$C_{1\text{-}3}$-烷基-$SO_2R^{2.1}$、$SO_2\text{-}CH_3$、$SO_2\text{-}CH_2CH_3$和$SO_2\text{-}NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的取代基所取代，

或者，R_2表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{2.1}$、$C_{1\text{-}3}$-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、$C_{1\text{-}3}$-烷基-$SR^{2.1}$, $SO\text{-}R^{2.1}$, $C_{1\text{-}3}$-烷基-$SOR^{2.1}$, $SO_2\text{-}R^{2.1}$, $C_{1\text{-}3}$-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, $CH=CHCOOR^{2.1}$, $CO\text{-}NR^{2.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{2.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{2.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, $C_{1\text{-}6}$-烷基醇、单-或双环$C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$烷基、$C_{1\text{-}3}$-烷基-(单环或多环- $C_{6\text{-}20}$-芳基)，3-20元杂环基- $C_{6\text{-}20}$-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基$C_{1\text{-}3}$-烷基-$OR^{2.1}$和$NR^{2.2}R^{2.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}10}$-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{2.1}$是H或是选自$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{1\text{-}6}$-烷基醇、$C_{1\text{-}3}$-卤代烷基、单-或双环、-$C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}20}$-芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、3-20元杂环-$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{3\text{-}10}$-环烷基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、单或双环$C_{6\text{-}20}$芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被OH、O-($C_{1\text{-}3}$-烷基）、卤素、$C_{1\text{-}10}$-烷基和$C_{6\text{-}20}$芳基取代基所取代；

$R^{2.2}$和$R^{2.3}$彼此独立地表示H或选自$C_{1\text{-}6}$-烷基、单-或双环$C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}20}$芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、单或双环$C_{6\text{-}20}$-芳基、3-20元杂环、杂芳环、$CO\text{-}NH_2$、$CO\text{-}NH\text{-}CH_3$、$-CO\text{-}N(CH_3)_2$、SO_2-($C_{1\text{-}3}$-烷基)、$CO\text{-}R^{2.1}$和$COOR^{2.1}$的基团，其可任选地被1个、2个或更多个选自OH、卤素、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}20}$-芳基和$COOR^{2.1}$的取代基取代；

$R_{2'}$表示H、F、Me、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{2\text{-}6}$-烯基、$C_{2\text{-}6}$-炔基、$C_{6\text{-}10}$-芳基、$C_{6\text{-}10}$-芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}20}$-杂芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{3\text{-}10}$-杂环和$C_{6\text{-}20}$-杂环、-NR'R''、氟、$C_{1\text{-}6}$-氟烷基和$C_{1\text{-}6}$-氟烷氧基，其中R'和R''独立地选自H和$C_{1\text{-}6}$-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被1个、2个或更多个选自OH、氧代、卤素、$C_{1\text{-}6}$-烷基和O-$C_{1\text{-}6}$-烷基的取代基所取代。

或者，R_2和$R_{2'}$与其连接的原子一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，所述杂环无取代或任选地在邻位、对位或间位，被1个、2个或更多个选自下列的取代基取代：卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2、CH_2F、$OR^{2.1}$、$C_{1\text{-}3}$-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、$C_{1\text{-}3}$-烷基-$SR^{2.1}$, $SO\text{-}R^{2.1}$, $C_{1\text{-}3}$-烷基-$SOR^{2.1}$, $SO_2\text{-}R^{2.1}$, $C_{1\text{-}3}$-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, $CH=CHCOOR^{2.1}$, $CO\text{-}NR^{2.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{2.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{2.1}$, $CH=CHCO\text{-}NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, $C_{1\text{-}6}$-烷基醇、单-或双环$C_{3\text{-}10}$-环烷基、$C_{6\text{-}20}$-芳基、$C_{1\text{-}6}$-烷基、$C_{6\text{-}20}$-芳基-$C_{1\text{-}6}$-烷基、5-20元杂芳基-$C_{1\text{-}6}$烷基、$C_{1\text{-}3}$-烷基-(单环或多环- $C_{6\text{-}20}$-芳基)，3-20元杂环基- $C_{6\text{-}20}$-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基$C_{1\text{-}3}$-烷基-$OR^{2.1}$、$NR^{2.2}R^{2.3}$、$C_{6\text{-}20}$-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$；

R_4表示选自芳基和杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或各自独立任选的被1个、2个或更多个

选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

A环表示化学键, 一种单-或多环C_{6-20}-芳基，可在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个独立的被氟、氯、溴、羟基、CN、NH_2的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-10}芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基取代；或者，

A环表示选自杂环或杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOO$R^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被选自OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；

杂环代表包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的3-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

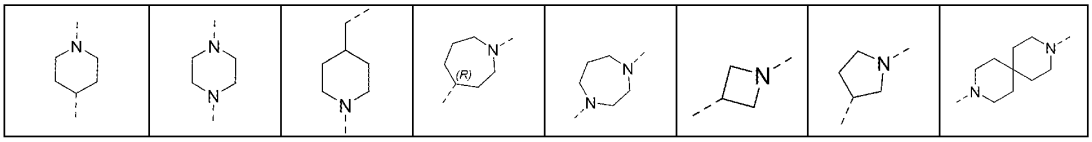
杂芳基是包括1、2、3或4个独立地选自N、S或O的杂原子的5-10元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；

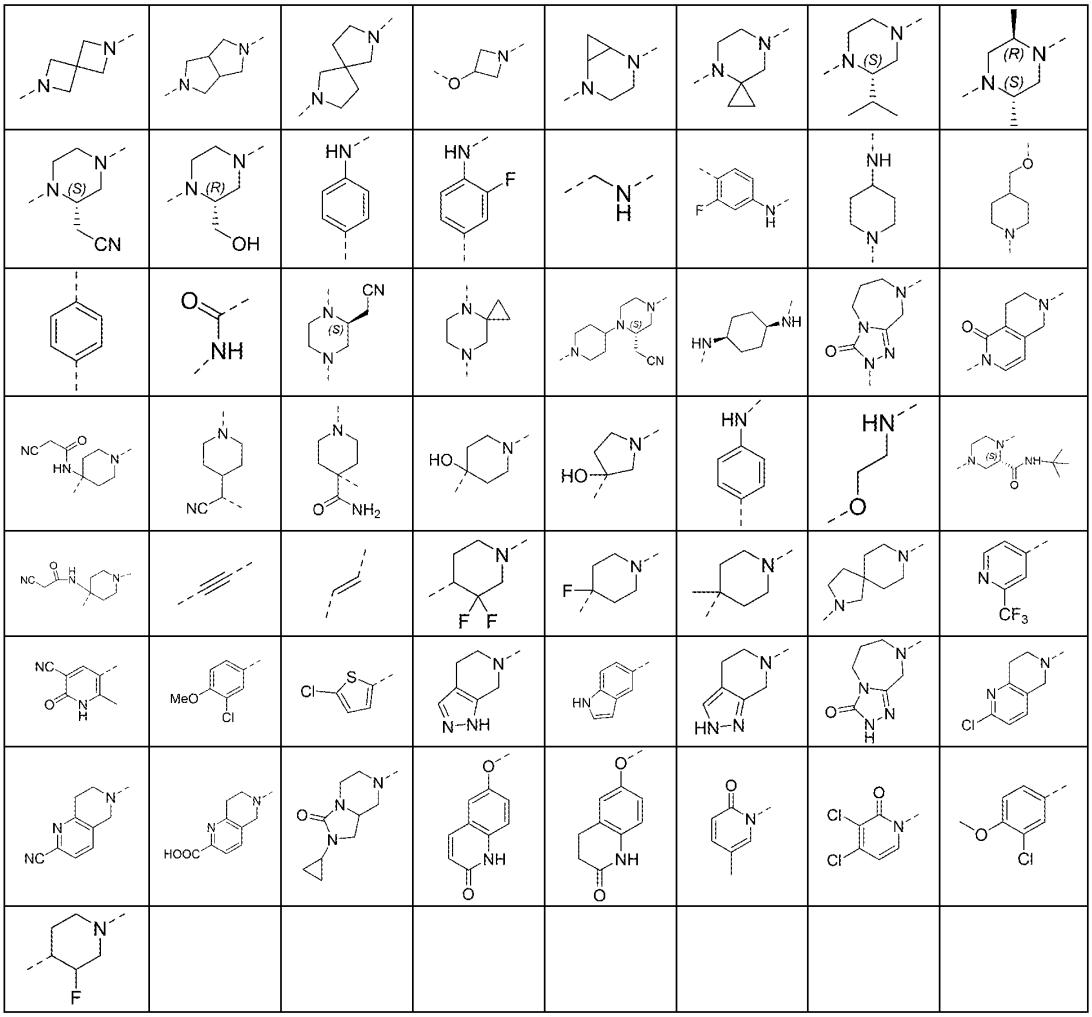
环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是H或是选自C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环C_{6-20}-芳基、5-20元杂芳基和杂环，其可任选地被选自OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和C_{6-20}芳基；

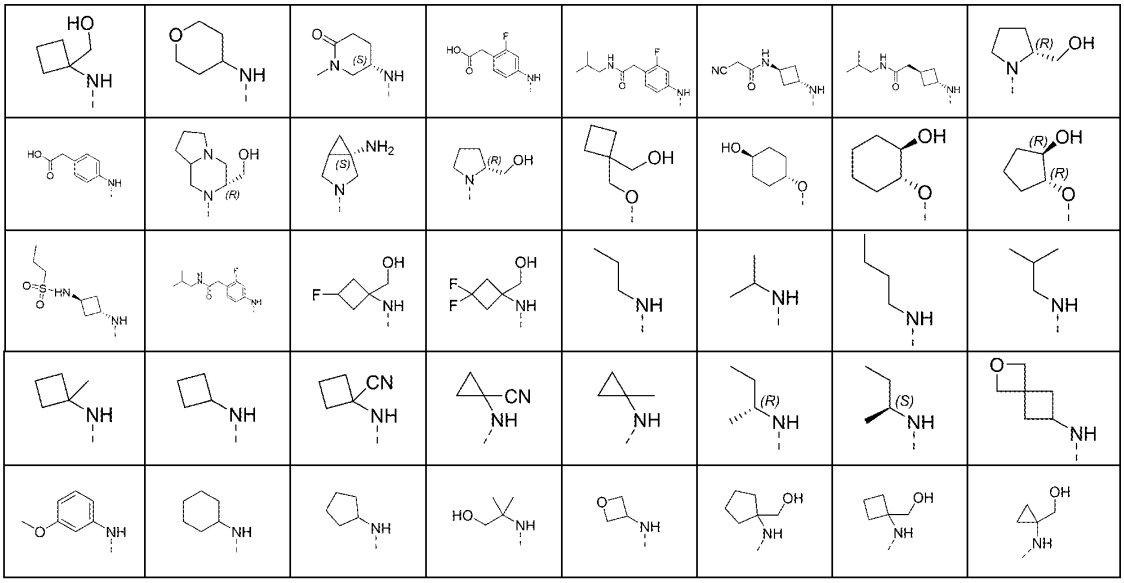
$R^{1.2}$和$R^{1.3}$彼此独立地表示 H 或选自 C_{1-6}-烷基、单-或双环 C_{3-10}-环烷基、C_{6-20} 芳基-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6} 亚烷基、单或双环 C_{6-20} 芳基、3-20 元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-N(CH_3)$_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{1.1}$和 $COOR^{1.1}$的基团，其可任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和 $COOR^{1.1}$的取代基取代。

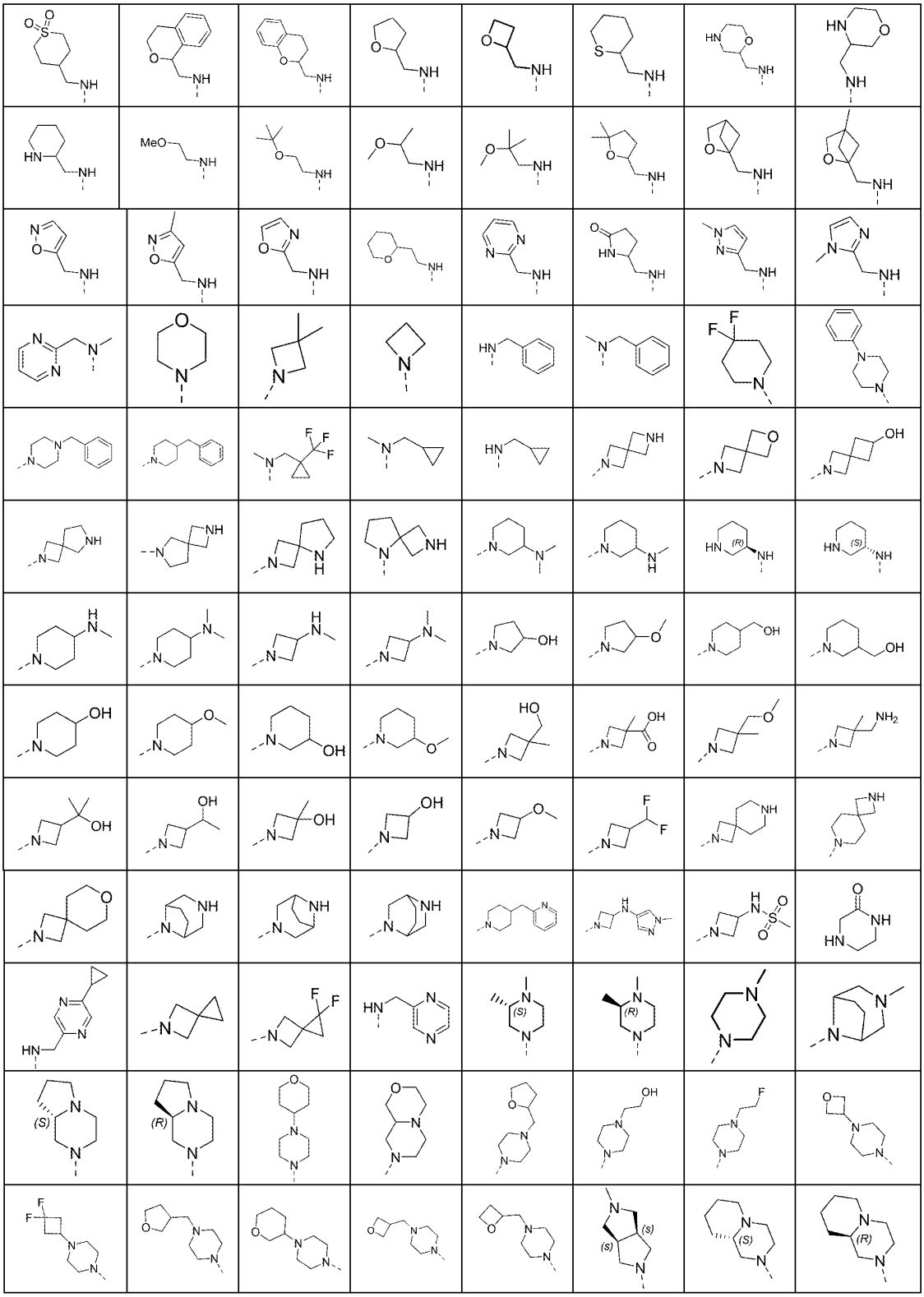
例如，A 环的实例可以选自下列基团：

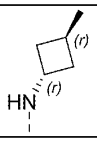
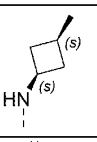
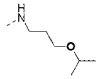
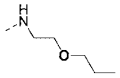
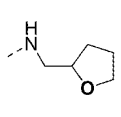
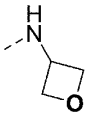
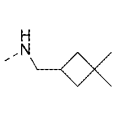
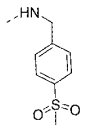
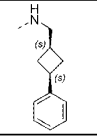
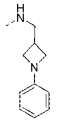
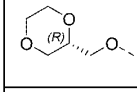
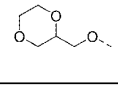
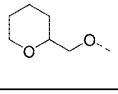
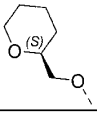
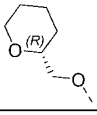
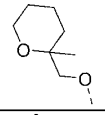
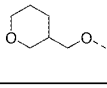
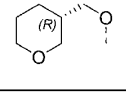
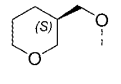
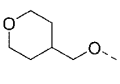
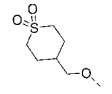
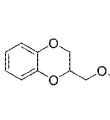
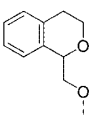
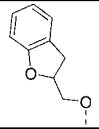
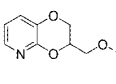
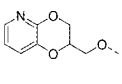
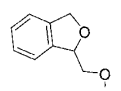
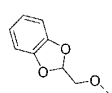
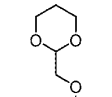
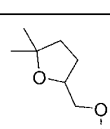
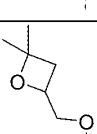
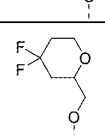
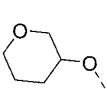
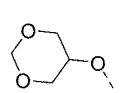
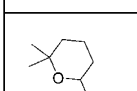
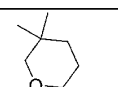


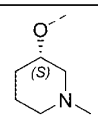
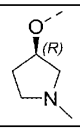
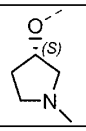
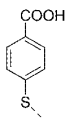
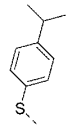
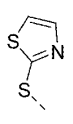
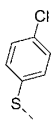
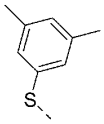
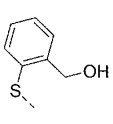
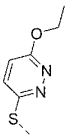
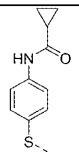
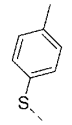
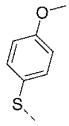
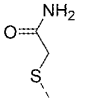
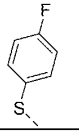
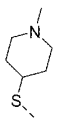
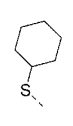
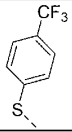
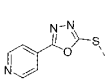
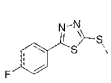
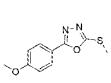
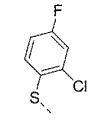
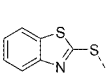
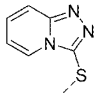
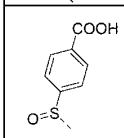
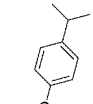
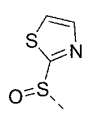
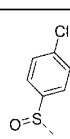
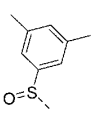
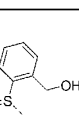
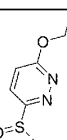
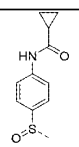
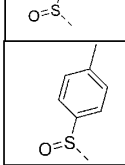
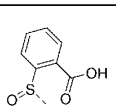
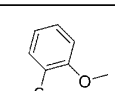
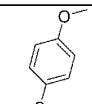
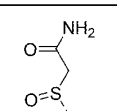


例如，-W-R_2R_2'基团的实例可以选自下列基团：



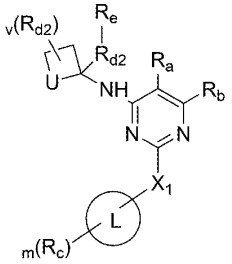


。

11. 根据权利要求2所述的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中式IX化合物具有如下定义：



IX

其中：

X_1代表化学键、C_{1-20}亚烷基、O、S、NR_q、S(=O)、$S(=O)_2$或C(=O)；

U代表-$(CH_2)_t$-、O、S、NR_q、S(=O)、$S(=O)_2$或C(=O)，其中t代表0、1、2或3；

R_q选自H、卤素、OH、CN、NO_2、NH_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_f取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、C_{1-8}-杂烷基并C_{6-20}-芳基-、C_{1-8}-杂烷基-C_{6-20}-芳基-、NH_2、-C(O)R_{41}、-C(O)OR_{42}、-OC(O)R_{43}、-$S(O)_2R_{44}$、-$S(O)_2OR_{45}$、-$OS(O)_2R_{46}$、-P(O)(OR_{47})(OR_{48})；

v代表0、1、2、3、4或5；

L代表化学键、C_{2-20}炔基或Cy；其中，L可以任意位点与X_1或R_c连接；

Cy代表化学键、3-20元杂环基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基，其中所述3-20元杂环基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基可以任选地与4-7元环烷基稠合，条件是当所述杂环基含有N原子时，所述杂环基可以通过其N原子或C原子与式IX中嘧啶环2-位的碳原子键合；

R_a代表H或-X-R_3；

X代表CH_2、O、S、NH、-S(O)-、-$S(O)_2$-或-C(O)-；

R_3代表H、卤素、OH、CN、-CH_2CF_3、-NHR_{d4}、无取代或任选被1、2个或更多个R_{d4}取代的下列基团：C_{1-20}烷基、-C(O)R_{61}、-C(O)OR_{62}、-OC(O)R_{63}、NH_2；

R_b代表H或-Y-R_4；

Y代表CH_2、O、S、NH、-S(O)-、-$S(O)_2$-或-C(O)-；

R_4代表H、卤素、OH、CN、-CH_2CF_3、-NHR_{d4}、无取代或任选被1、2个或更多个R_{d5}取代的下列基团：C_{1-20}烷基、-C(O)R_{61}、-C(O)OR_{62}、-OC(O)R_{63}、NH_2；

条件是R_a、R_b不同时为H；

或者，R_a、R_b与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_{d6}取代的下列基团：C_{5-20}环烯基、3-20元杂环基、 5-20元杂芳基、6-20元芳基；

每一个R_{d2}、R_{d4}、R_{d5}、R_{d6}相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、SO、SO_2、无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、

5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、-C(O)R_{31}、-CH_2-C(O)R_{31}、-C(O)OR_{32}、-CH_2C(O)OR_{32}、-C(O)NHR_{32}、-CH_2C(O)NHR_{32}、-OC(O)R_{33}、-S(O)$_2R_{34}$、-S(O)$_2OR_{35}$、-OS(O)$_2R_{36}$、-P(O)(OR_{37})(OR_{38});

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_{d2}、R_{d4}、R_{d5}、R_{d6}的取代基时，所述两个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_c相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基-O-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基-N-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基-S-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基-CH_2-C_{6-20}芳基-、C_{4-10}环烷基并C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烷基并C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烯基并C_{6-20}芳基-、C_{4-10}环烷基-C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烷基-C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烯基-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基、C_{4-10}环烷基并5-20元杂芳基-、4-10元杂环烷基并5-20元杂芳基-、4-10元杂环烯基并5-20元杂芳基-、C_{4-10}环烷基-5-20元杂芳基-、4-10元杂环烷基-5-20元杂芳基-、4-10元杂环烯基-5-20元杂芳基-、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、-C(O)R_{31}、-C(O)OR_{32}、-OC(O)R_{33}、-S(O)$_2R_{34}$、-S(O)$_2OR_{35}$、-OS(O)$_2R_{36}$、-P(O)(OR_{37})(OR_{38});

例如，所述4-10元杂环烷基或4-10元杂环烯基可以为：1-甲基吡咯烷基，1-乙基吡咯烷基，1-环丙基吡咯烷基，1-环丙基甲基吡咯烷基，5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3（2H）-酮基，1-甲基氮杂环丁烷基，1-甲基哌啶基；

m选自1~10的整数；

每一个R_e相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、NH_2、氧代（=O）、硫代（=S）、O-$CONH_2$、O-$CONHR_f$、无取代或任选被1、2个或更多个R_f取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、C_{1-8}-杂烷基并C_{6-20}-芳基-、C_{1-8}-杂烷基-C_{6-20}-芳基-、NH_2、-C(O)R_{41}、-C(O)OR_{42}、-OC(O)R_{43}、-S(O)$_2R_{44}$、-S(O)$_2OR_{45}$、-OS(O)$_2R_{46}$、-P(O)(OR_{47})(OR_{48});

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_e的取代基时，所述两个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_f取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_f相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_g取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、-C(O)R_{51}、-C(O)OR_{52}、-OC(O)R_{53}、-S(O)$_2R_{54}$、-S(O)$_2OR_{55}$、-OS(O)$_2R_{56}$、-P(O)(OR_{57})(OR_{58});

或者，当同一基团上存在两个以上的选自R_f的取代基时，所述两个取代基可以与其连接的原子一起形成无取代或任选被1、2个或更多个R_g取代的下列基团：C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}

环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基；

每一个R_g相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、NH_2；

每一个R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56}、R_{57}、R_{58}相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、NH_2；

所述 3-20 元杂环基表示饱和的或不饱和的非芳族的环或环系，例如 4-、5-、6-或 7-元的单环、7-、8-、9-、10-、11-或 12-元的二环（如稠环、桥环、螺环）或者 10-、11-、12-、13-、14-或 15-元的三环环系，并且含有至少一个，例如 1、2、3、4、5 个或更多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其中 N 和 S 还可以任选被氧化成各种氧化状态，以形成氮氧化物、-S(O)-或-$S(O)_2$-的状态；

所述 C_{6-20} 芳基表示具有 6~20 个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环烃环，其可以是单芳族环或稠合在一起的多芳族环；

所述5-20元杂芳基表示一价单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环芳族环系，所述芳族环系具有5~20个环原子且包含1、2、3、4、5个或更多个独立选自N、O和S的杂原子。

根据本公开的实施方案，L 表示炔基；一种单-或多环 C_{6-20-}芳基或一种单-或多环 C_{6-20}-芳基并 4-7 元环烷基，其可在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个独立的被氟、氯、溴、羟基、CN、NH_2 的基团取代，或被 1 个、2 个或更多个取代选自 $OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH{=}CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH{=}CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, $CH_2CH_2\text{-}NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20-}芳基)、3-10 元杂环基- C_{6-20-}芳基、3-10 元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基、C_{1-3}-烷基-CN、C_{1-3}-烷基-OH、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-NH_2、C_{1-3}-烷基-$NHR^{1.1}$、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20-}芳基-C_{1-6}-烷基、3-10 元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和 SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10-}芳基和 $NR^{1.2}R^{1.3}$ 中的取代基取代，或者，

L 表示选自杂环或杂芳基的基团，其在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2和 CH_2F 的基团取代，或被 1 个、2 个或更多个取代选自 $OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-CN、C_{1-3}-烷基-OH、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-NH_2、C_{1-3}-烷基-$NHR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, $SO\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{1.1}$, $SO_2\text{-}R^{1.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, $CH{=}CHCOOR^{1.1}$, $CO\text{-}NR^{1.1}$ $CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH_2CH_2CO\text{-}NR^{1.1}$, $CH{=}CHCO\text{-}NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, 单-或双环 C_{3-10}-环烷基、C_{6-20-}芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20-}芳基-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6} 烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20-}芳基)，3-10 元杂环基- C_{6-20-}芳基、3-10 元杂环、5-20 元杂芳基 C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和 $NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被选自 OH、$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20-}芳基和 $NR^{1.2}R^{1.3}$ 中的 1 个、2 个或更多个取代基取代；

杂环代表包含 1、2、3 或 4 个独立选自 N、S 或 O 的杂原子的 3-11 元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

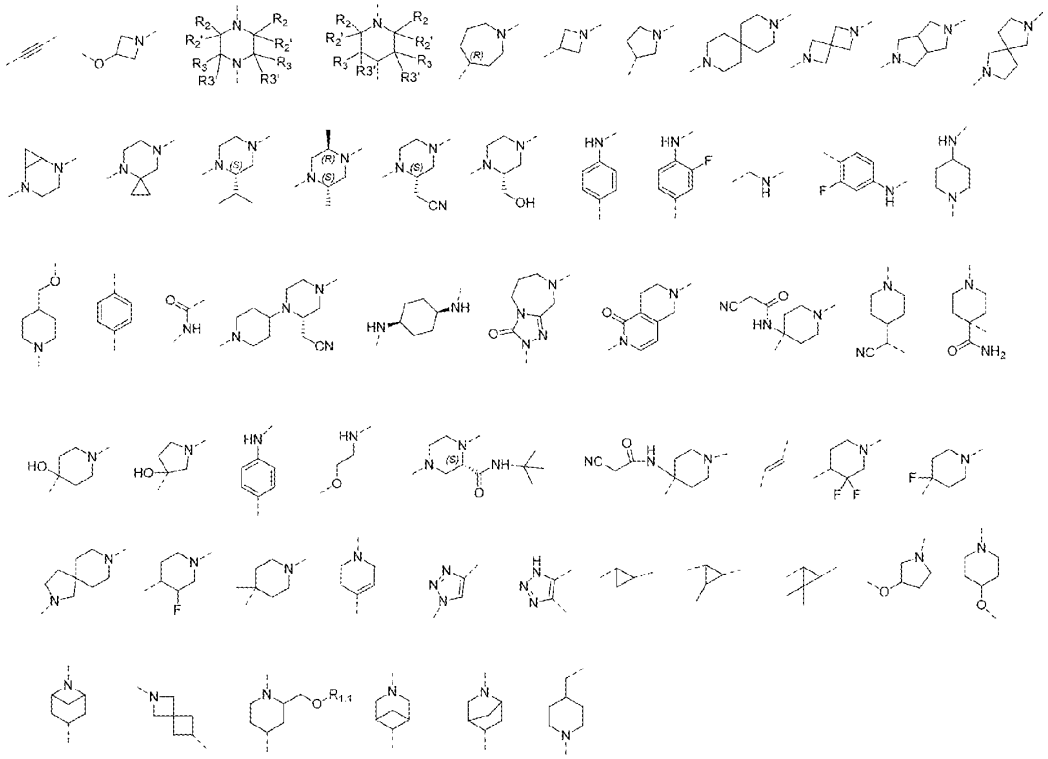
杂芳基是包括 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子的 5-10 元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；在一些实施方案中, L 选自 5 元单环杂芳基、5 元杂芳基并苯环、5 元杂芳基并 5-10 元杂芳基、5 元杂芳基并 4-7 元环烷基、5 元杂芳基并 4-7 元杂环烷基、6 元杂芳基并苯环、6 元杂芳基并 5-10 元杂芳基、6 元杂芳基并 6 元杂芳基、6 元杂芳基并 4-7 元环烷基、6 元杂芳基并 4-7 元杂环烷基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{1.1}$是 H 或是选自 C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、C_{3-11}-单-或双杂环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-10 元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环 C_{6-20}-芳基、5-20 元杂芳基和杂环，其可任选地被选自 OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和 C_{6-20}-芳基；

$R^{1.2}$和 $R^{1.3}$彼此独立地表示 H 或选自 C_{1-6}-烷基、单-或双环 C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6} 亚烷基、单或双环 C_{6-20}-芳基、3-10 元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-N(CH_3)$_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{1.1}$和 $COOR^{1.1}$的基团，其可任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和 $COOR^{1.1}$的取代基取代。

根据本公开的实施方案，L的实例可以选自下列基团：



根据本公开的实施方案，每一个 R_{d2}相同或不同，彼此独立地表示氢，卤素， 氰基，羟基，CF_3, C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基、CHF_2、CH_2F、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3、SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$，C_{1-3}-烷基-CN、C_{1-3}-烷基-OH、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、 C_{1-3}-烷基-NH_2 或 C_{1-3}-烷基-$NHR^{1.1}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、$OR^{1.1}$、氧代、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和 $NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代；

根据本公开的实施方案，R_e可以选自 OH；

每一个 R_{d6}相同或不同，彼此独立地表示 H、F、Me、C_{1-3}-烷基-CN、C_{1-3}-烷基-OH、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、 C_{1-3}-烷基-NH_2、C_{1-3}-烷基-$NHR^{1.1}$，C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、一种单-或多环 C_{6-20}-芳基或一种单-或多环 C_{6-20}-芳基并 4-7 元环烷基、一种单-或多环 C6-20-杂芳基并 4-7 元环烷基、C_{6-10}-芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和 C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和 C_{1-6}-氟烷氧基，其中 R'和 R''独立地选自 H 和 C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和 O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代；或者，

每一个 R_{d6}相同或不同，彼此独立地表示 H、F、Me、C_{1-3}-烷基-CN、C_{1-3}-烷基-OH、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、 C_{1-3}-烷基-NH_2、C_{1-3}-烷基-$NHR^{1.1}$，C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基、C_{2-6}-炔基、C_{6-10}-芳基、C_{6-10}-

芳基-C_{1-6}-烷基、C_{5-10}-杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-杂环和 C_{5-10}-杂环、-NR'R''、氟、C_{1-6}-氟烷基和 C_{1-6}-氟烷氧基，其中 R'和 R''独立地选自 H 和 C_{1-6}-烷基；所述基团在每种情况下可任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、氧代、卤素、C_{1-6}-烷基和 O-C_{1-6}-烷基的取代基所取代。

或者，两个和 R_{d6} 与其连接的原子一起形成 3-11 元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的环烷基，或包含 1、2、3 或 4 个独立选自 N、S 或 O 的杂原子的 3-11 元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，所述杂环无取代或任选地在邻位、对位或间位，被 1 个、2 个或更多个选自下列的取代基取代：卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2、CH_2F、$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOO$R^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环 C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6} 烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-10 元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-10 元杂环、5-20 元杂芳基 C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$NR^{2.2}R^{2.3}$、C_{6-20}-芳基和 $NR^{2.2}R^{2.3}$；

$R^{2.1}$ 是 H 或是选自 C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-10 元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环 C_{6-20}-芳基、5-20 元杂芳基和杂环，其可任选地被选自 OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和 C_{6-20}-芳基；

$R^{2.2}$ 和 $R^{2.3}$ 彼此独立地表示 H 或选自 C_{1-6}-烷基、单-或双环 C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6} 亚烷基、单或双环 C_{6-20}-芳基、3-10 元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-N(CH_3)$_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{2.1}$ 和 $COOR^{2.1}$ 的基团，其可任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和 $COOR^{2.1}$ 的取代基取代。

每一个 R_c 相同或不同，彼此独立地表示氢, 一种单-或多环 C_{6-20}-芳基或一种单-或多环 C_{6-20}-芳基并 4-7 元环烷基，例如 C_{4-10} 环烷基并 C_{6-20} 芳基-、4-10 元杂环烷基并 C_{6-20} 芳基-、4-10 元杂环烯基并 C_{6-20} 芳基-、C_{4-10} 环烷基-C_{6-20} 芳基-、4-10 元杂环烷基-C_{6-20} 芳基-、4-10 元杂环烯基-C_{6-20} 芳基-、5-20 元杂芳基、C_{4-10} 环烷基并 5-20 元杂芳基-、4-10 元杂环烷基并 5-20 元杂芳基-、4-10 元杂环烯基并 5-20 元杂芳基-、C_{4-10} 环烷基-5-20 元杂芳基-、4-10 元杂环烷基-5-20 元杂芳基-、4-10 元杂环烯基-5-20 元杂芳基-，或者选自 5-20 元杂芳基-O-C_{6-20} 芳基-、5-20 元杂芳基-N-C_{6-20} 芳基-、5-20 元杂芳基-S-C_{6-20} 芳基-、5-20 元杂芳基-CH_2-C_{6-20} 芳基-，上述基团可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2 的取代基所取代，或被 1 个、2 个或更多个选自 $OR^{4.1}$, $COOR^{4.1}$ $CH_2COOR^{4.1}$, $CH_2CH_2COOR^{4.1}$, CH=CHCOO$R^{4.1}$, CO-$NR^{4.1}$ CH_2CO-$NR^{4.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{4.1}$, CH=CHCO-$NR^{4.1}$, $NR^{4.2}R^{4.3}$, CH_2-$NR^{4.2}R^{4.3}$, CH_2CH_2-$NR^{4.2}R^{4.3}$, C_{1-3}-烷基-CN、C_{1-3}-烷基-OH、C_{1-3}-烷基-$OR^{4.1}$、C_{1-3}-烷基-NH_2、C_{1-3}-烷基-$NHR^{4.1}$，C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环 C_{6-20}-芳基)，3-10 元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-10 元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、3-10 元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3 和 SO_2-$NR^{4.2}R^{4.3}$ 的取代基取代，

或者，每一个 R_c 相同或不同，彼此独立地表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2 和 CH_2F 的基团取代，或被 1 个、2 个或更多个选自 $OR^{4.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{4.1}$、$SR^{4.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{4.1}$, SO-$R^{4.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{4.1}$, SO_2-$R^{4.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{4.1}$, $COOR^{4.1}$, $CH_2COOR^{4.1}$, $CH_2CH_2COOR^{4.1}$, CH=CHCOO$R^{4.1}$, CO-$NR^{4.1}$ CH_2CO-$NR^{4.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{4.1}$, CH=CHCO-$NR^{4.1}$, $COR^{4.1}$, $CH_2COR^{4.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环 C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6} 烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-10 元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-10 元杂环、5-20 元杂芳基 C_{1-3}-烷基-$OR^{4.1}$ 和 $NR^{4.2}R^{4.3}$ 的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被 OH、$OR^{4.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和 $NR^{4.2}R^{4.3}$ 中的 1 个、2 个或更多个取代基取代；

杂环代表包含 1、2、3 或 4 个独立选自 N、S 或 O 的杂原子的 3-11 元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合环或任选桥环；

杂芳环是包括 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、S 或 O 的杂原子的 5-10 元、单环或双环、任选稠合的杂芳基；在一些实施方案中 R_4 选自 5 元单环杂芳基、5 元杂芳基并苯环、5 元杂芳基并 5-10 元杂芳基、5 元杂芳基并 4-7 元环烷基、5 元杂芳基并 4-7 元杂环烷基、6 元杂芳基并苯环、6 元杂芳基并 5-10 元杂芳基、6 元杂芳基并 6 元杂芳基、6 元杂芳基并 47 元环烷基、6 元杂芳基并 4-7 元杂环烷基；

环烷基可以是饱和的或部分饱和的；

$R^{4.1}$ 是 H 或是选自 C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-烷基醇、C_{1-3}-卤代烷基、单-或双环、-C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6}-烷基、3-10 元杂环-C_{1-6}-烷基、C_{3-10}-环烷基-C_{1-6}-烷基、单或双环 C_{6-20}-芳基、5-20 元杂芳基和杂环，其可任选地被 OH、O-(C_{1-3}-烷基）、卤素、C_{1-10}-烷基和 C_{5-10} 芳基取代基所取代；

$R^{4.2}$ 和 $R^{4.3}$ 彼此独立地表示 H 或选自 C_{1-6}-烷基、单-或双环 C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6}-烷基、单或双环 C_{6-20}-芳基、3-10 元杂环、杂芳环、CO-NH_2、CO-NH-CH_3、-CO-N(CH_3)$_2$、SO_2-(C_{1-3}-烷基)、CO-$R^{4.1}$ 和 $COOR^{4.1}$ 的基团，其可任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、卤素、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和 $COOR^{4.1}$ 的取代基取代；

例如，所述4-10元杂环基或4-10元杂环烯基可以为：1-甲基吡咯烷基，1-乙基吡咯烷基，1-环丙基吡咯烷基，1-环丙基甲基吡咯烷基，5-甲基-4,5-二氢哒嗪-3（2H）-酮基，1-甲基氮杂环丁烷基，1-甲基哌啶基。

12. 根据权利要求1-11任一项所述的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，其中：

R_1表示氢, 一种单-或多环 C_{6-20}芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NHOH、-C_{1-3}-烷基-CO-NHOH、-CO-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NH-CO-N $R^{1.2}R^{1.3}$、-$NR^{1.1}$CN、-CHO、CN、NO_2、NH_2的取代基所取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$, $COOR^{1.1}$ $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOOR$^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, CH_2CH_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$, C_{3-10}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基- C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、3-20元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3和SO_2-$NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、CN、C_{1-3}-烷基-CN、-SH、-NH_2、-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NHOH、-C_{1-3}-烷基-CO-NHOH、-CO-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NH-CO-N $R^{1.2}R^{1.3}$、-$NR^{1.1}$CN、-CHO、、C_{2-6}-烯基、-O-C_{3-8}-环烷基、$COOR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$COOR^{1.1}$、$CONHR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$CONHR^{1.1}$、-$OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代；其中，$R^{1.1}$、$R^{1.2}$、$R^{1.3}$具有上文所述的定义；

或者，R_1表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、CN、NH_2、-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NHOH、-C_{1-3}-烷基-CO-NHOH、-CO-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NH-CO-N $R^{1.2}R^{1.3}$、-$NR^{1.1}$CN、-CHO、硝基、氧代、CF_3、CHF_2和CH_2F的基团取代，或被1个、2个或更多个选自$OR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$、$SR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{1.1}$, SO-$R^{1.1}$, C_{1-3}- 烷基 -$SOR^{1.1}$, SO_2-$R^{1.1}$, C_{1-3}- 烷基 -$SO_2R^{1.1}$, $COOR^{1.1}$, $CH_2COOR^{1.1}$, $CH_2CH_2COOR^{1.1}$, CH=CHCOOR$^{1.1}$, CO-$NR^{1.1}$ CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{1.1}$, CH=CHCO-$NR^{1.1}$, $COR^{1.1}$, $CH_2COR^{1.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环 C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20 元杂环基- C_{6-20} 芳基、3-20 元杂环、5-20 元杂芳基 C_{1-3}-烷基-$OR^{1.1}$和 $NR^{1.2}R^{1.3}$的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被 OH、CN、C_{1-3}-烷基-CN、-SH、-NH_2、-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NHOH、-C_{1-3}-烷基-CO-

NHOH、-CO-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NH-CO-$NR^{1.2}R^{1.3}$、-$NR^{1.1}CN$、-CHO、C_{2-6}-烯基、-O-C_{3-8}-环烷基、$COOR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$COOR^{1.1}$、$CONHR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$CONHR^{1.1}$、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和 $NR^{1.2}R^{2.3}$ 中的 1 个、2 个或更多个取代基取代；其中，$R^{1.1}$、$R^{1.2}$、$R^{1.3}$ 具有上文所述的定义；

或者，R_2 表示氢, 一种单-或多环 C_{6-20} 芳基，可任意在邻位，对位或间位各自独立任选的被一个，两个，或三个氟、氯、溴、碘、羟基、CN、NO_2、NH_2 的取代基所取代，或被 1 个、2 个或更多个选自 $OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $C(CH_3)_2COOR^{2.1}$, $CF_2COOR^{2.1}$, $CHFCOOR^{2.1}$,$CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOOR$^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$, CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, $NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, CH_2CH_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$, C_{3-10}-环烷基、$COOR^{2.1}$-C_{3-8}-环烷基、CO-$NR^{2.1}$-C_{3-8}-环烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20} 芳基)，3-20 元杂环基- C_{6-20} 芳基、3-20 元杂环、C_{1-6}-烷基、C_{1-3}-氟烷基，CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{6-20} 芳基-C_{1-6}-烷基、3-20 元杂环-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基、C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$、SO_2-CH_3、SO_2-CH_2CH_3 和 SO_2-$NR^{2.2}R^{2.3}$ 的取代基取代，所述每个取代基可依次任选地被 1 个、2 个或更多个选自 OH、CN、C_{1-3}-烷基-CN、-SH、-NH_2、-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NHOH、-C_{1-3}-烷基-CO-NHOH、-CO-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NH-CO-$NR^{1.2}R^{1.3}$、-$NR^{1.1}CN$、-CHO、C_{2-6}-烯基、-O-C_{3-8}-环烷基、$COOR^{1.1}$、C_{1-3}-$COOR^{1.1}$、$CONHR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$CONHR^{1.1}$、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和 $NR^{2.2}R^{2.3}$ 中的取代基所取代，CCOOR$^{2.1}$；其中，$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、$R^{2.3}$ 具有上文所述的定义；

或者，R_2 表示选自杂环和杂芳基的基团，其可任选地在邻位、对位或间位各自独立任选的被一个、两个或三个卤素、OH、CN、NH_2、-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NHOH、-C_{1-3}-烷基-CO-NHOH、-CO-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NH-CO-$NR^{1.2}R^{1.3}$、-$NR^{1.1}CN$、-CHO、硝基、氧代、CF_3、CHF_2 和 CH_2F 的基团取代，或被 1 个、2 个或更多个选自 $OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$-C_{3-8}-环烷基、CO-$NR^{2.1}$-C_{3-8}-环烷基、$CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOOR$^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$ CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, COR$^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环 C_{3-10}-环烷基、C_{6-20} 芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20 元杂芳基-C_{1-6} 烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20} 芳基)，3-20 元杂环基- C_{6-20} 芳基、3-20 元杂环、5-20 元杂芳基 C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$ 和 $NR^{2.2}R^{2.3}$ 的取代基取代，所述每个取代基又可任选地被 OH、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和 $NR^{2.2}R^{2.3}$ 中的 1 个、2 个或更多个取代基取代；其中，$R^{2.1}$、$R^{2.2}$、$R^{2.3}$ 具有上文所述的定义；

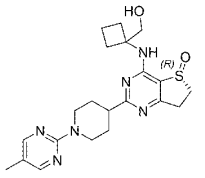
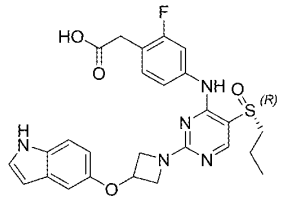
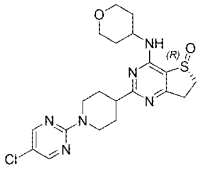
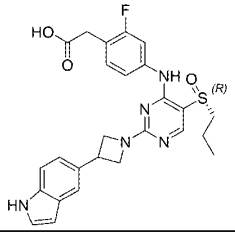
或者，R_2和$R_{2'}$与其连接的原子一起形成包含1、2、3或4个独立选自N、S或O的杂原子的4-11元、单环或双环、饱和或部分饱和、任选稠合组合或任选桥接的杂环，所述杂环无取代或任选地在邻位、对位或间位，被1个、2个或更多个选自下列的取代基取代：卤素、OH、氧代、CF_3、CHF_2、CH_2F、$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-烷基-COOH、C_{1-3}-烷基-O-C_{1-3}-烷基-$CONR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-磷酸、C_{1-3}-烷基-O-C(O)-$OR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-O-C(O)-$NR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-O-C(= O)-C_{1-3}-烷基-(O-C_{1-3}-烷基)v、C_{1-3}-烷基-O-C (=O) -C_{1-6}-烷基-$COOR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-N-C (=O) -C_{1-6}-烷基-$COOR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-N-C (=O)-O-C_{1-6}-烷基-$COOR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-N-C (=O)-N-C_{1-6}-烷基-$COOR^{2.1}$、$SR^{2.1}$、C_{1-3}-烷基-$SR^{2.1}$, SO-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SOR^{2.1}$, SO_2-$R^{2.1}$, C_{1-3}-烷基-$SO_2R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CH_2COOR^{2.1}$, $CH_2CH_2COOR^{2.1}$, CH=CHCOOR$^{2.1}$, CO-$NR^{2.1}$, CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH_2CH_2CO-$NR^{2.1}$, CH=CHCO-$NR^{2.1}$, COR$^{2.1}$, $CH_2COR^{2.1}$, C_{1-6}-烷基醇、单-或双环C_{3-10}-环烷基、C_{6-20}-芳基、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基-C_{1-6}-烷基、5-20元杂芳基-C_{1-6}烷基、C_{1-3}-烷基-(单环或多环- C_{6-20}-芳基)，3-20元杂环基-C_{6-20}-芳基、3-20元杂环、5-20元杂芳基C_{1-3}-烷基-$OR^{2.1}$、$NR^{2.2}R^{2.3}$、C_{6-20}-芳基和$NR^{2.2}R^{2.3}$；所述每个取代基可依次任选地被1个、2个或更多个选自OH、CN、C_{1-3}-烷基-CN、C_{1-3}-烷基-NH_2、-SH、-NH_2、-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NHOH、-C_{1-3}-烷基-CO-NHOH、-CO-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NH-CO-$NR^{1.2}R^{1.3}$、-$NR^{1.1}CN$、-CHO、C_{2-6}-烯基、-O-C_{3-8}-环烷基、$COOR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$COOR^{1.1}$、

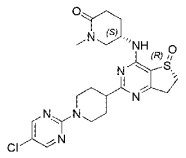
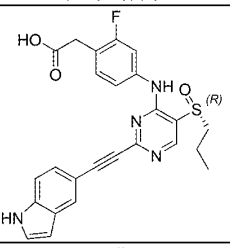
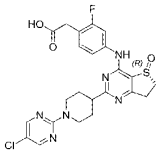
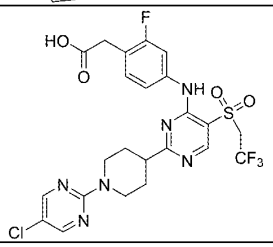
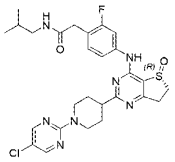
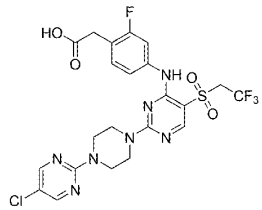
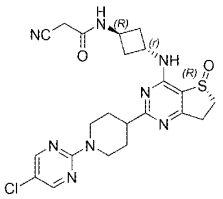
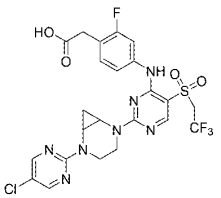
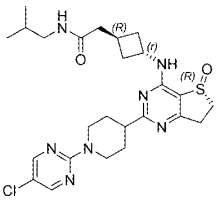
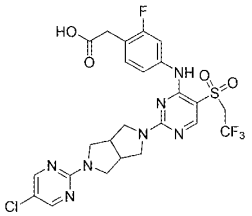
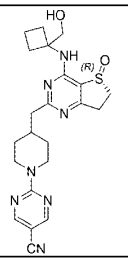
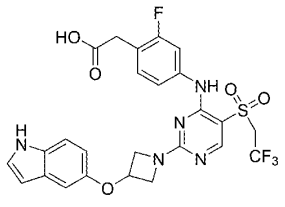
$CONHR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$CONHR^{1.1}$、$-OR^{1.1}$、氧代、卤素、CF_3，CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-20}-芳基和$NR^{1.2}R^{1.3}$中的取代基所取代，其中，$R^{2.1}$、$R^{1.2}$、$R^{1.3}$、v具有上文所述的定义；

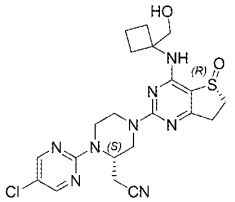
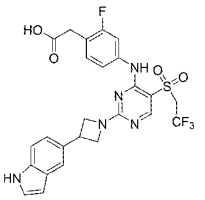
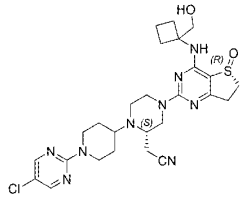
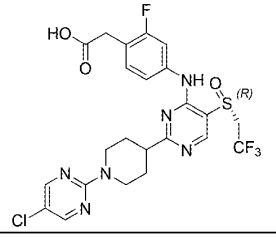
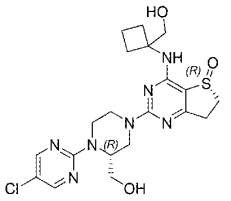
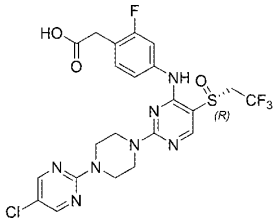
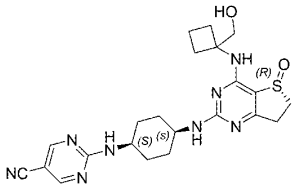
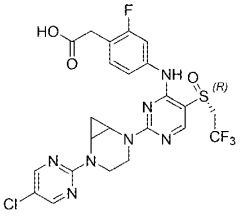
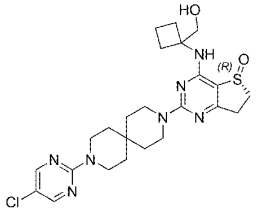
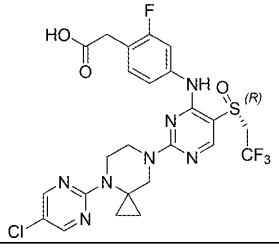
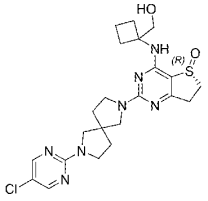
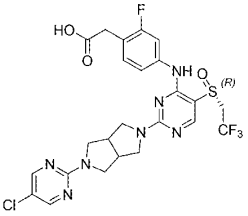
或者，每一个R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{44}、R_{45}、R_{46}、R_{47}、R_{48}、R_{51}、R_{52}、R_{53}、R_{54}、R_{55}、R_{56}、R_{57}、R_{58}相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、5-20元杂芳基、3-20元杂环基、NH_2；上述每个基团又可任选地被OH、CN、C_{1-3}-烷基-CN、-SH、$-NH_2$、-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NHOH、-C_{1-3}-烷基-CO-NHOH、-CO-NHOH、-C_{1-3}-烷基-NH-CO-$NR^{1.2}R^{1.3}$、$-NR^{1.1}CN$、-CHO、C_{2-6}-烯基、-O-C_{3-8}-环烷基、$COOR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$COOR^{1.1}$、$CONHR^{1.1}$、C_{1-3}-烷基-$CONHR^{1.1}$、$OR^{2.1}$、氧代、卤素、CF_3、CHF_2、CH_2F、C_{1-6}-烷基、C_{6-10}-芳基和$NR^{1.2}R^{2.3}$中的1个、2个或更多个取代基取代；其中，$R^{1.1}$、$R^{1.2}$、$R^{2.1}$、$R^{2.3}$具有上文所述的定义；

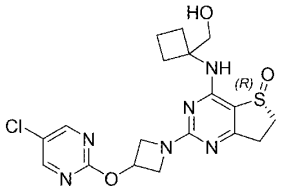
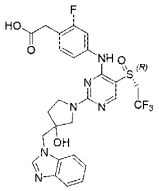
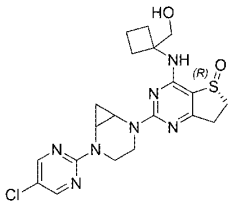
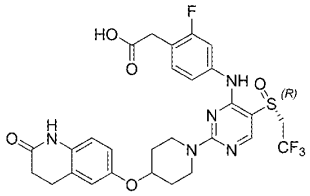
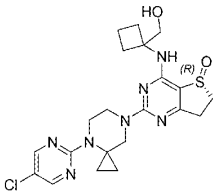
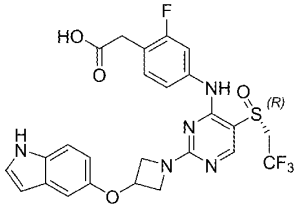
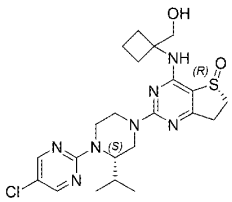
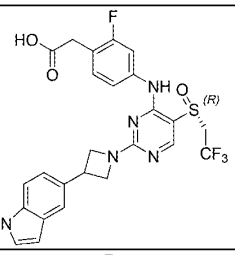
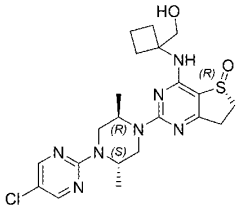
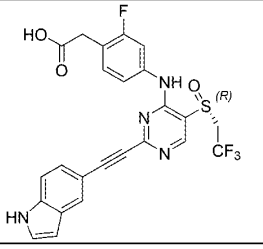
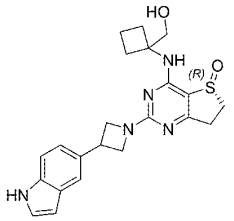
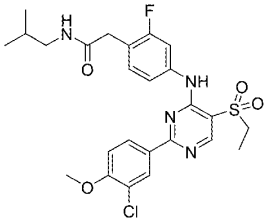
或者，每一个R_c相同或不同，彼此独立地选自H、卤素、OH、CN、NO_2、氧代（=O）、硫代（=S）、无取代或任选被1、2个或更多个R_e取代的下列基团：C_{1-20}烷基、C_{2-20}烯基、C_{2-20}炔基、C_{3-20}环烷基、C_{3-20}环烯基、C_{3-20}环炔基、C_{6-20}芳基、C_{1-6}烷基-C_{4-10}杂环烷基、C_{1-6}烷基-C_{4-10}杂环烯基、C_{1-6}烷基-C_{6-20}芳基、C_{1-6}烷基-C_{5-20}杂芳基、5-20元杂芳基-O-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基-N-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基-S-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基-CH_2-C_{6-20}芳基-、C_{4-10}环烷基并C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烷基并C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烯基并C_{6-20}芳基-、C_{4-10}环烷基-C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烷基-C_{6-20}芳基-、4-10元杂环烯基-C_{6-20}芳基-、5-20元杂芳基、C_{4-10}环烷基并5-20元杂芳基-、4-10元杂环烷基并5-20元杂芳基-、4-10元杂环烯基并5-20元杂芳基-、C_{4-10}环烷基-5-20元杂芳基-、4-10元杂环烷基-5-20元杂芳基-、4-10元杂环烯基-5-20元杂芳基-、3-20元杂环基、C_{1-20}烷基氧基、C_{2-20}烯基氧基、C_{2-20}炔基氧基、C_{3-20}环烷基氧基、C_{3-20}环烯基氧基、C_{3-20}环炔基氧基、C_{6-20}芳基氧基、5-20元杂芳基氧基、3-20元杂环基氧基、C_{1-20}烷基硫基、C_{2-20}烯基硫基、C_{2-20}炔基硫基、C_{3-20}环烷基硫基、C_{3-20}环烯基硫基、C_{3-20}环炔基硫基、C_{6-20}芳基硫基、5-20元杂芳基硫基、3-20元杂环基硫基、NH_2、$-C(O)R_{31}$、$-C(O)OR_{32}$、$-OC(O)R_{33}$、$-S(O)_2R_{34}$、$-S(O)_2OR_{35}$、$-OS(O)_2R_{36}$、$-P(O)(OR_{37})(OR_{38})$；其中，R_{31}、R_{32}、R_{33}、R_{34}、R_{35}、R_{36}、R_{37}、R_{38}具有上文所述的定义；

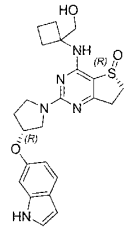
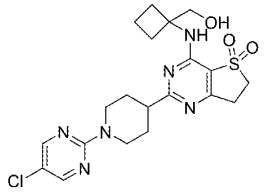
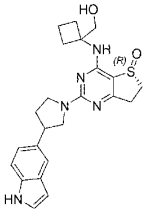
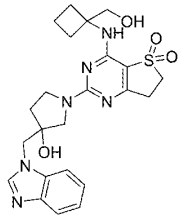
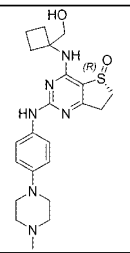
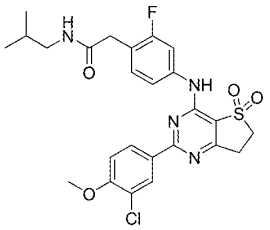
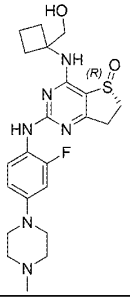
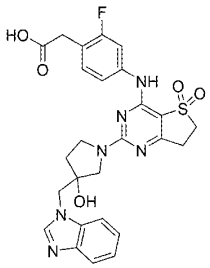
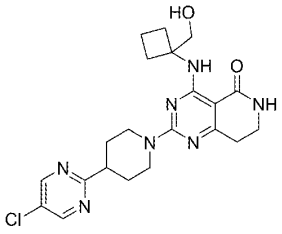
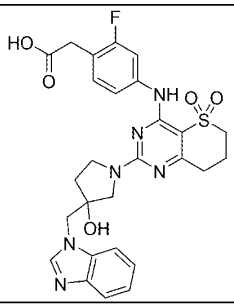
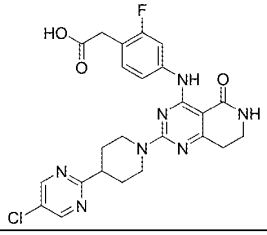
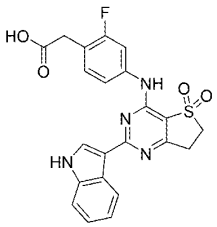
或者，所述化合物选自下列化合物：

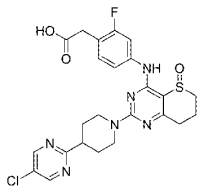
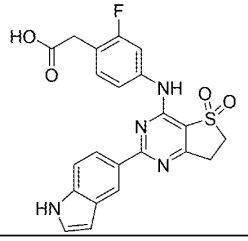
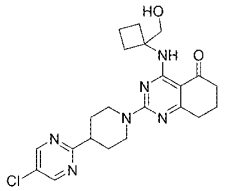
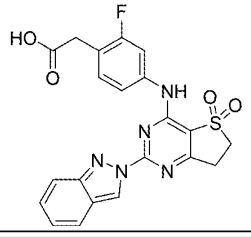
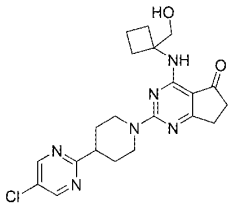
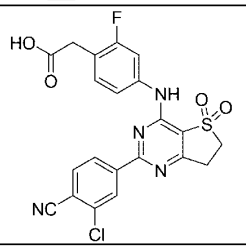
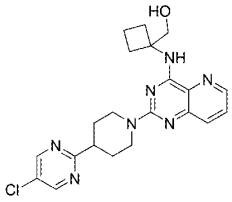
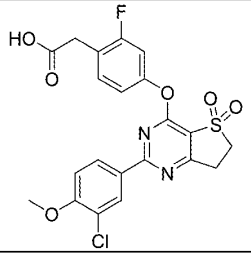
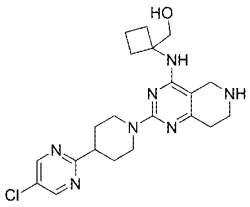
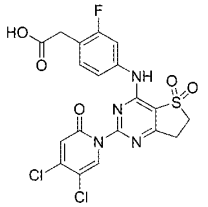
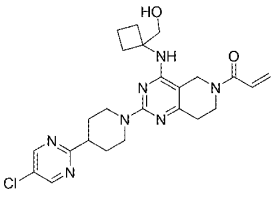
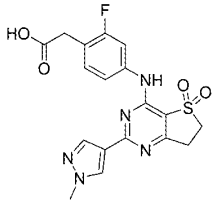
编号	化学结构	编号	化学结构
002		264	
003		265	

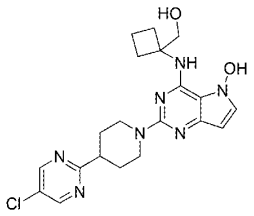
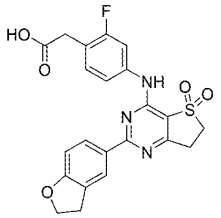
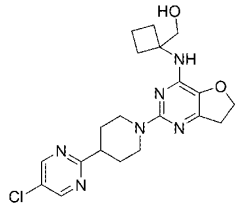
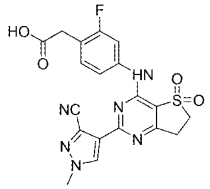
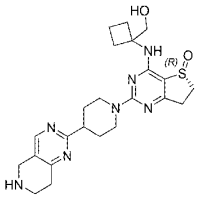
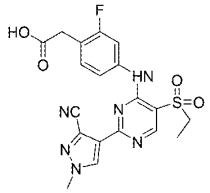
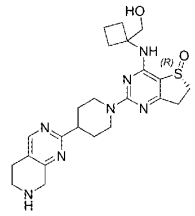
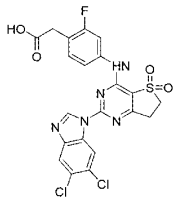
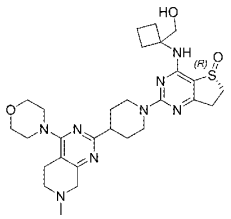
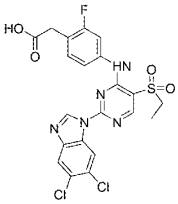
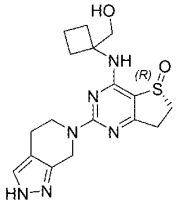
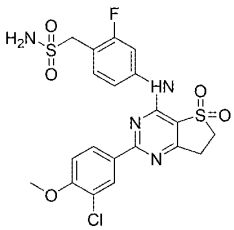
编号	化学结构	编号	化学结构
004		266	
005		267	
006		268	
007		269	
008		270	
009		271	

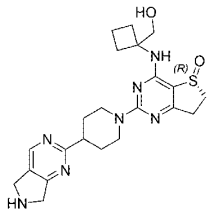
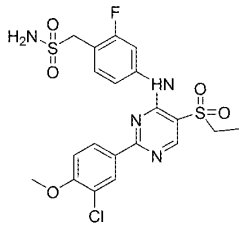
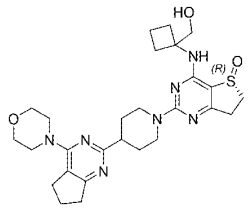
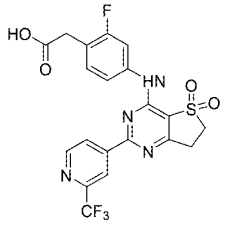
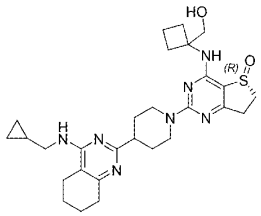
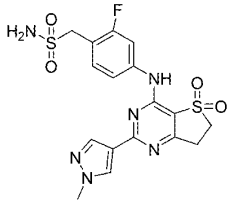
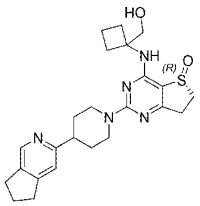
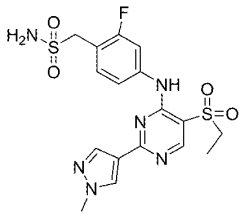
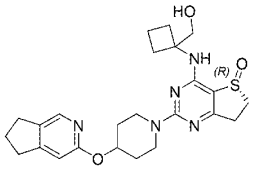
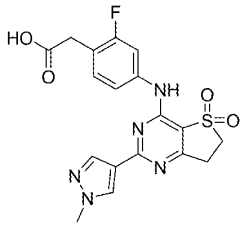
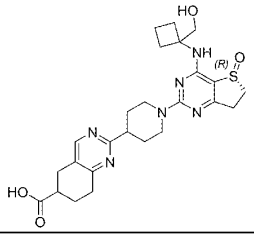
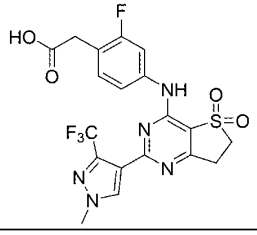
编号	化学结构	编号	化学结构
010		272	
011		273	
012		274	
013		275	
014		276	
017		277	

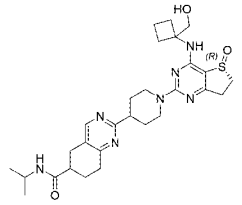
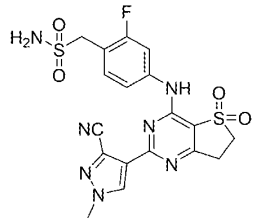
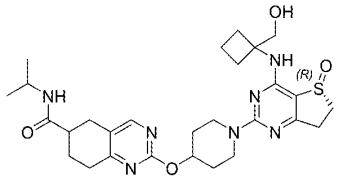
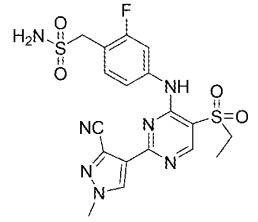
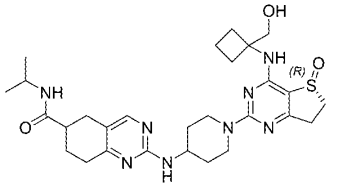
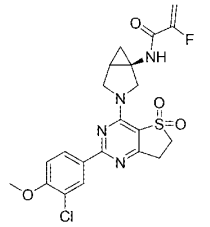
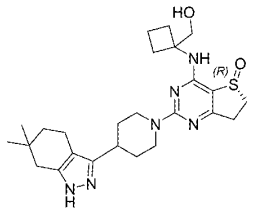
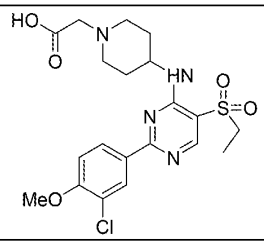
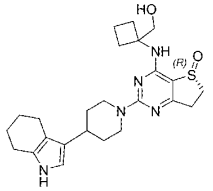
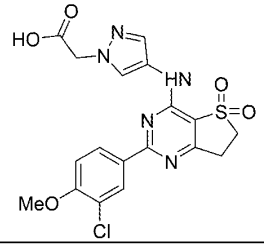
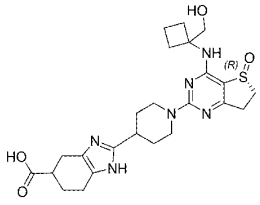
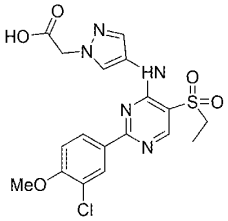
编号	化学结构	编号	化学结构
019		278	
020		279	
021		280	
022		281	
023		282	
024		283	

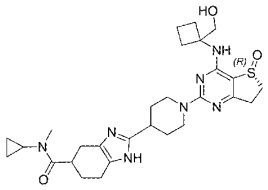
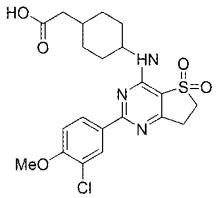
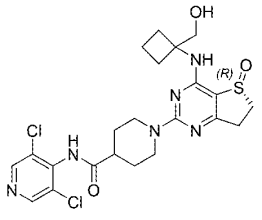
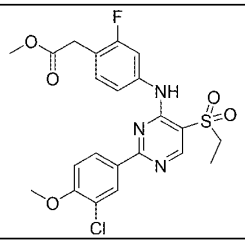
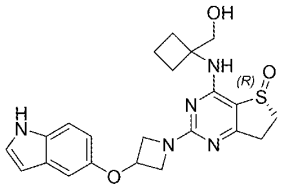
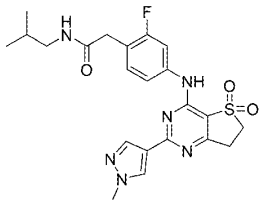
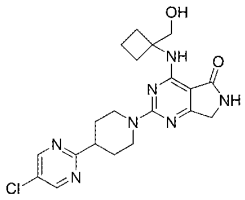
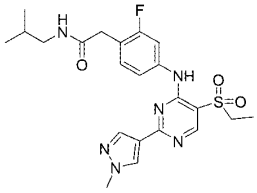
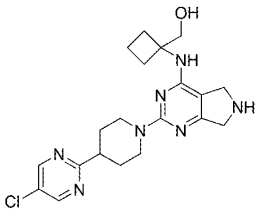
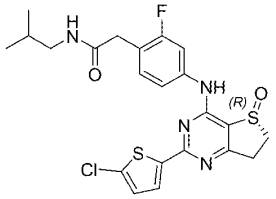
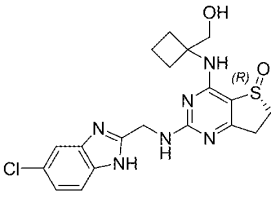
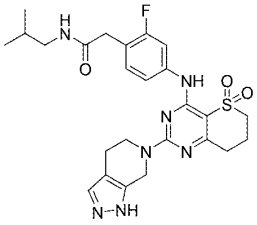
编号	化学结构	编号	化学结构
025		284	
026		285	
027		286	
028		287	
029		288	
030		289	

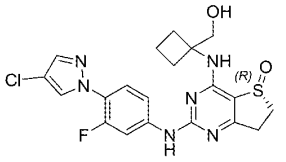
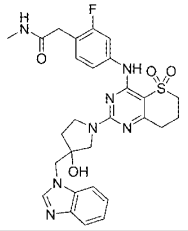
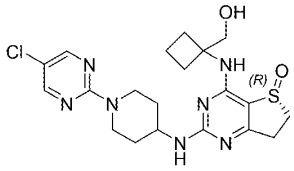
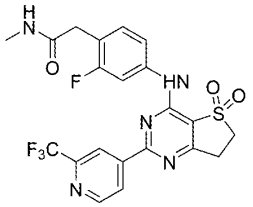
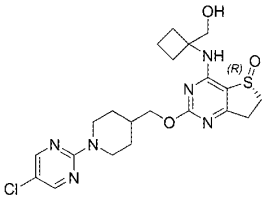
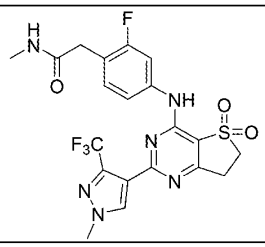
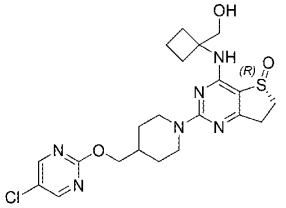
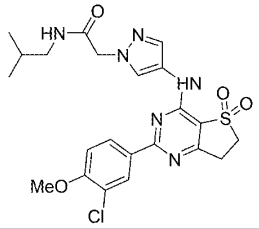
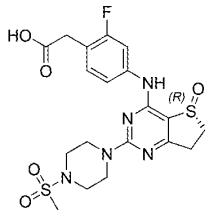
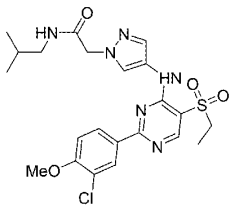
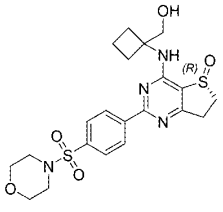
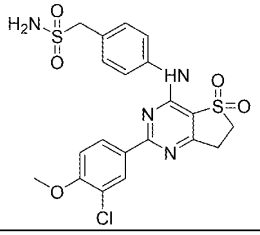
编号	化学结构	编号	化学结构
032		290	
033		291	
034		292	
035		293	
036		294	
037		295	

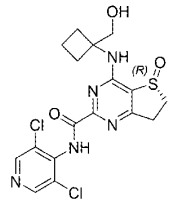
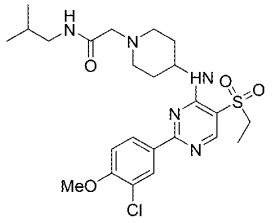
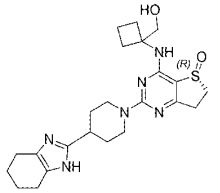
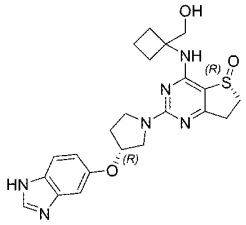
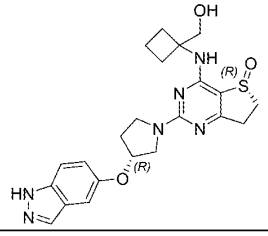
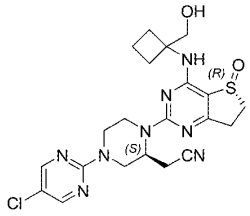
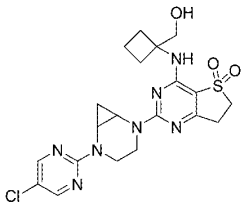
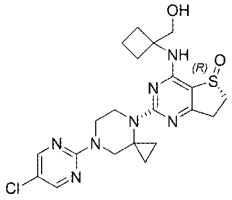
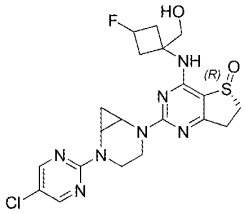
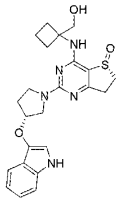
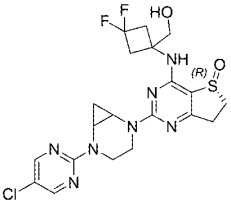
编号	化学结构	编号	化学结构
038		296	
039		297	
040		298	
041		299	
042		300	
043		307	

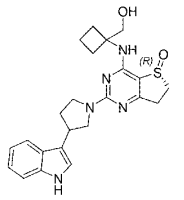
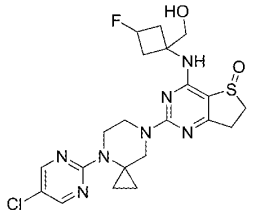
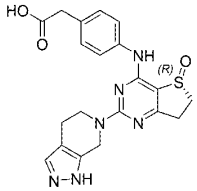
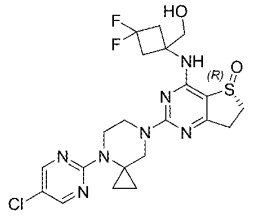
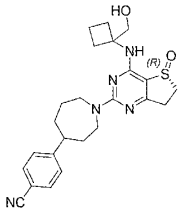
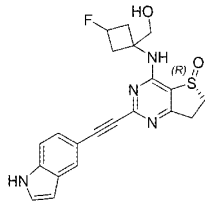
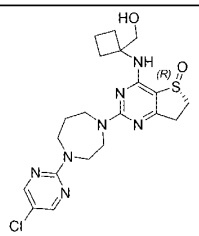
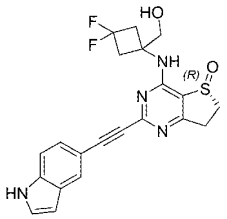
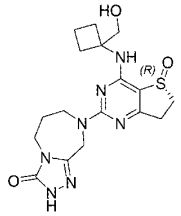
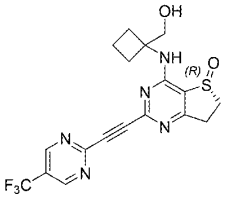
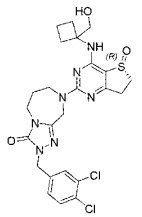
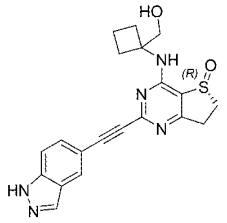
编号	化学结构	编号	化学结构
044		308	
045		311	
046		313	
047		314	
048		315	
049		317	

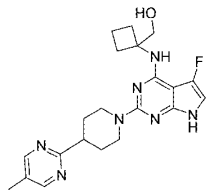
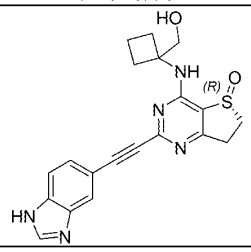
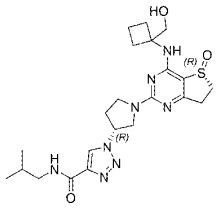
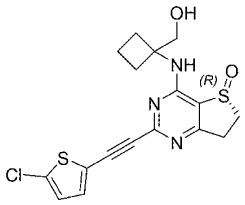
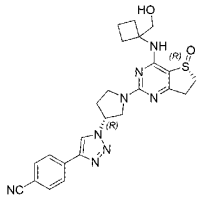
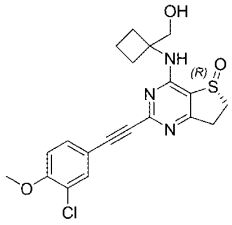
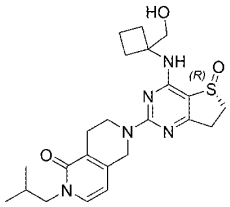
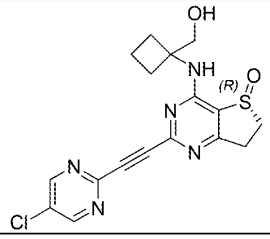
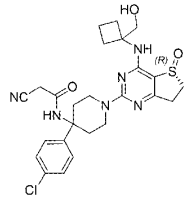
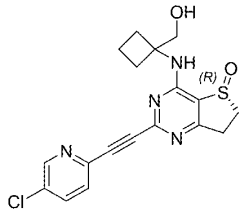
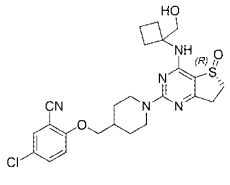
编号	化学结构	编号	化学结构
050		319	
051		320	
052		346	
053		347	
054		349	
055		350	

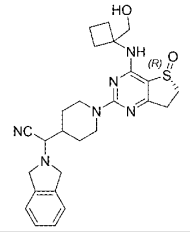
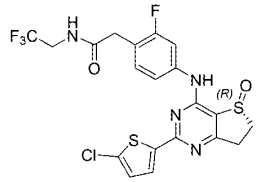
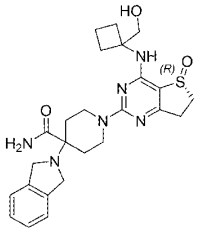
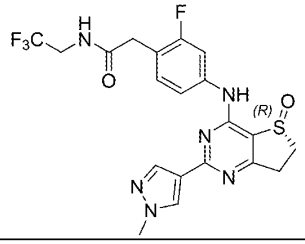
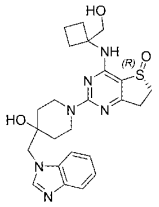
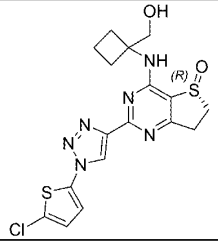
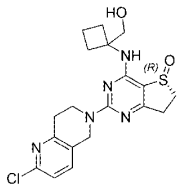
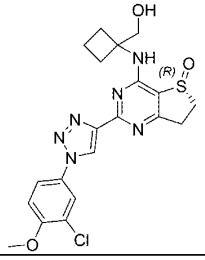
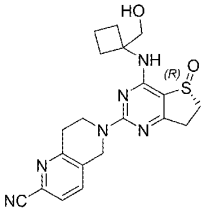
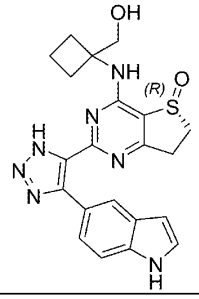
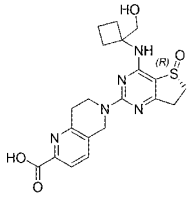
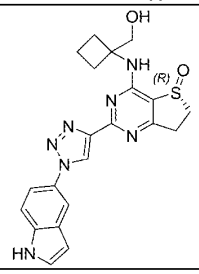
编号	化学结构	编号	化学结构
056		351	
057		352	
058		353	
059		354	
060		355	
061		356	

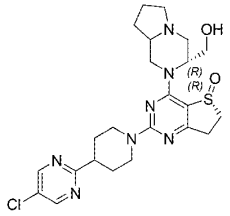
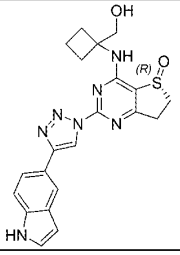
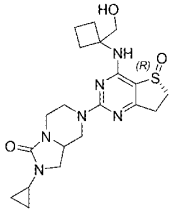
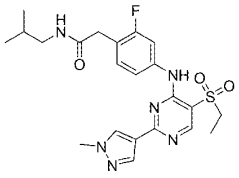
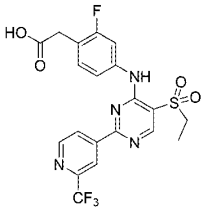
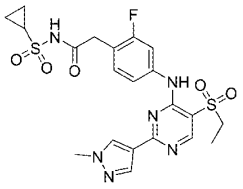
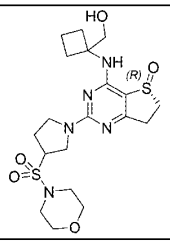
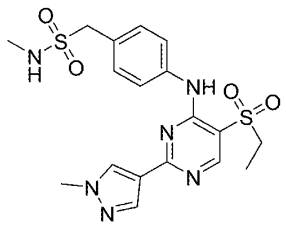
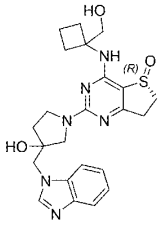
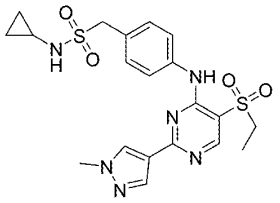
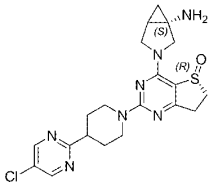
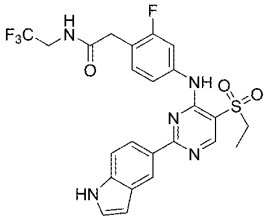
编号	化学结构	编号	化学结构
062		357	
063		358	
064		359	
065		360	
066		361	
067		362	

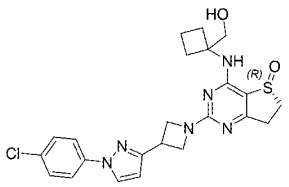
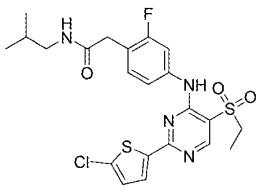
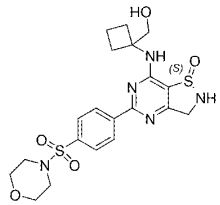
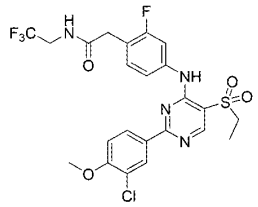
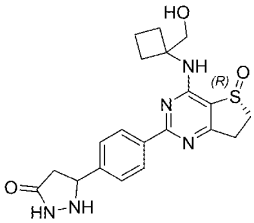
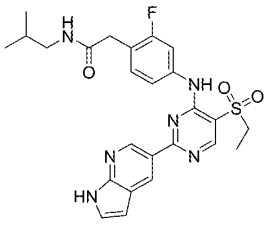
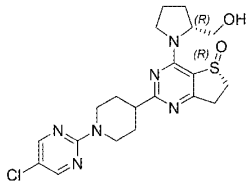
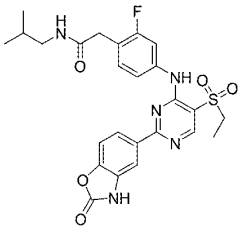
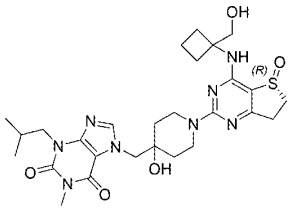
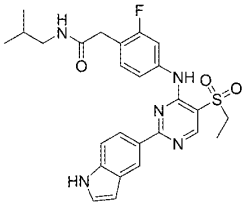
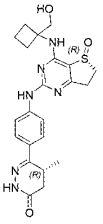
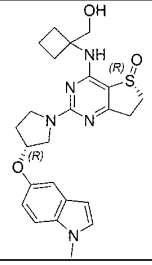
编号	化学结构	编号	化学结构
068		363	
069		365	
		366	
071		367	
072		368	
073		369	

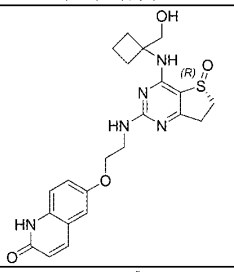
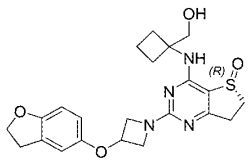
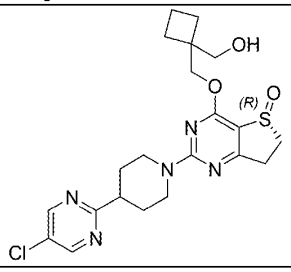
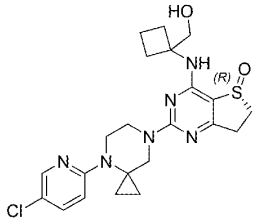
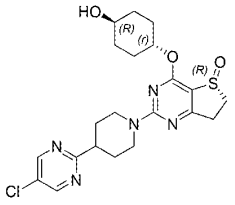
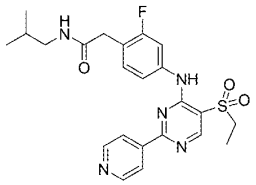
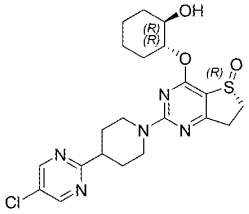
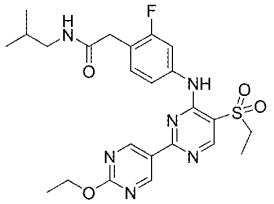
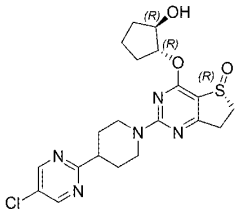
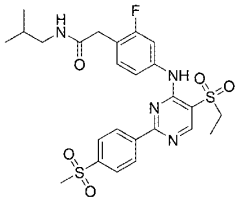
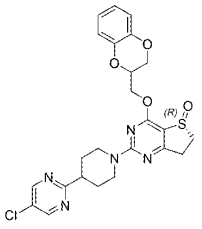
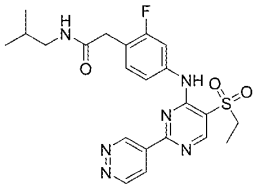
编号	化学结构	编号	化学结构
074		370-rac	
075		371	
076		372	
077		373	
078		374	
079		375	

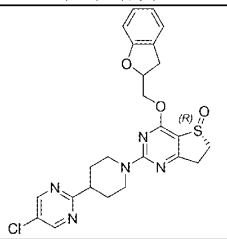
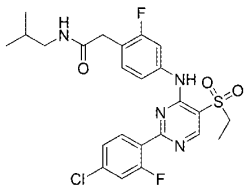
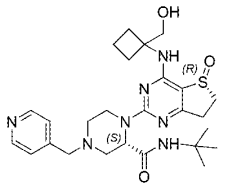
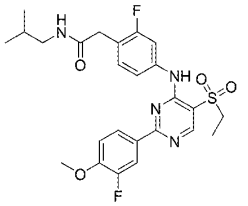
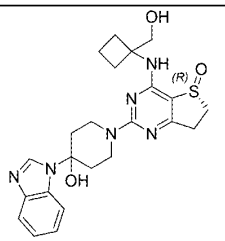
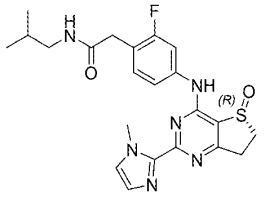
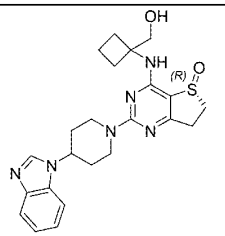
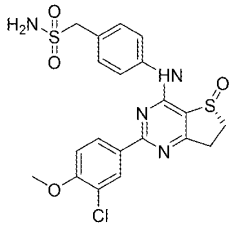
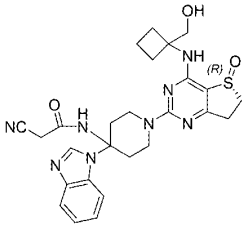
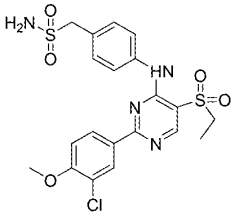
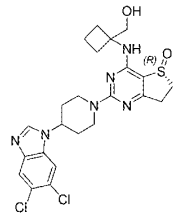
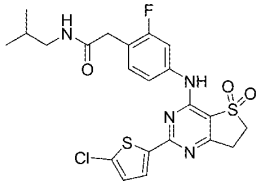
编号	化学结构	编号	化学结构
080		376	
081		377	
082		378	
083		379	
084		380	
085			

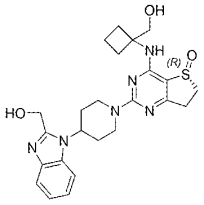
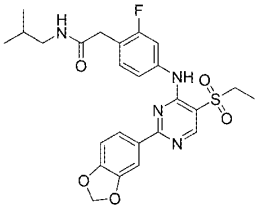
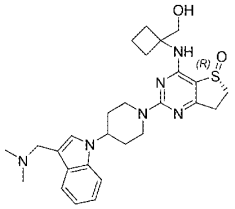
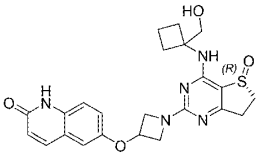
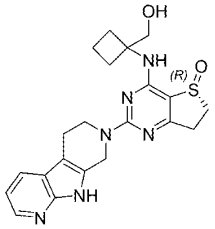
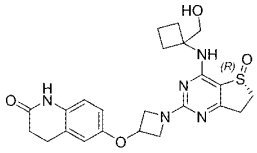
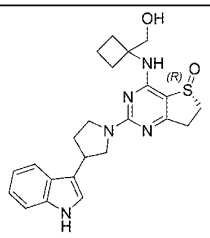
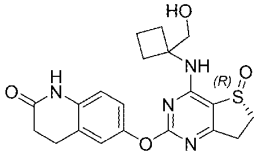
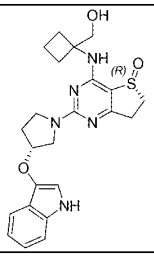
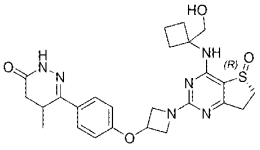
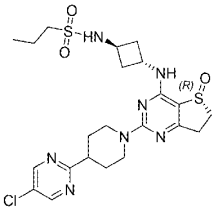
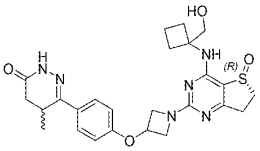
编号	化学结构	编号	化学结构
086		387	
087		398	
088		404	
089		405	
090		406	
091		407	

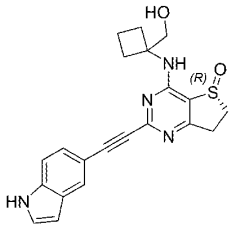
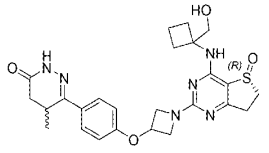
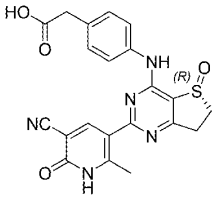
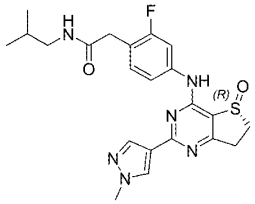
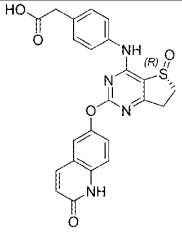
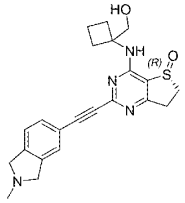
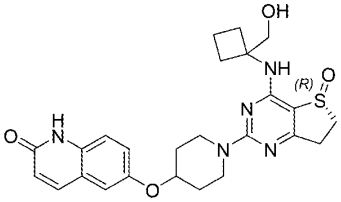
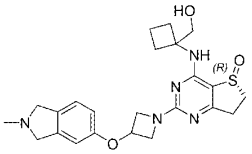
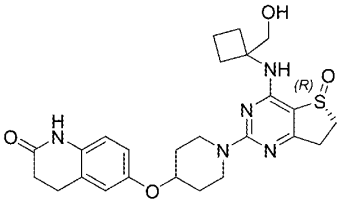
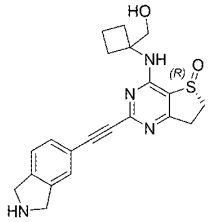
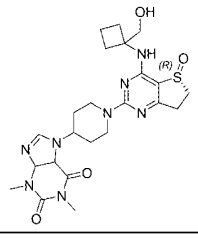
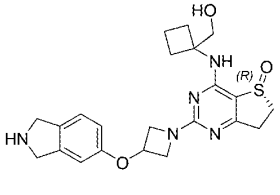
编号	化学结构	编号	化学结构
092		408	
093		409	
094		410	
095		411	
096		412	
097		413	

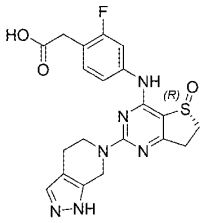
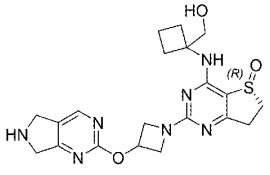
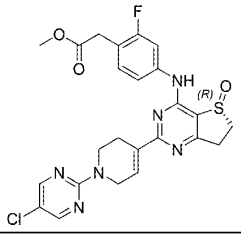
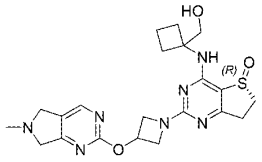
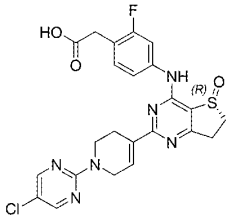
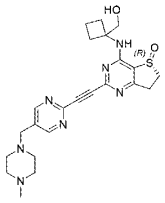
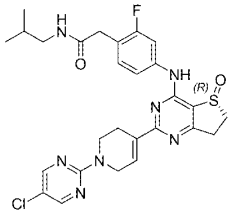
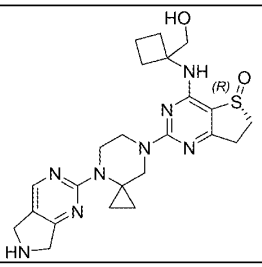
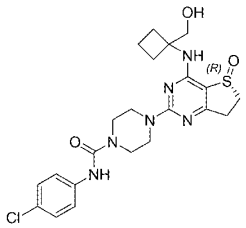
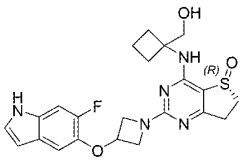
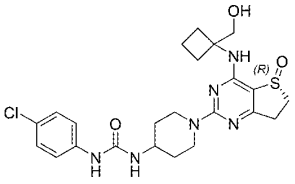
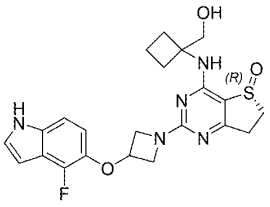
编号	化学结构	编号	化学结构
098		415	
099		416	
100		417	
101		418	
102		419	
103		420	

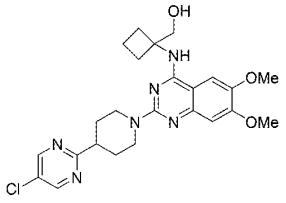
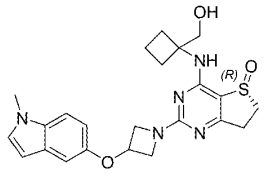
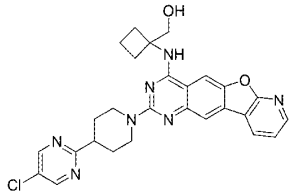
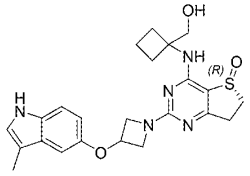
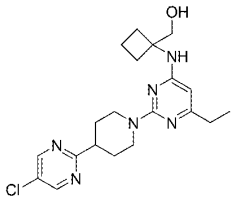
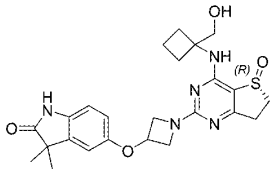
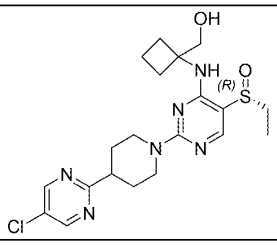
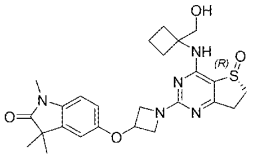
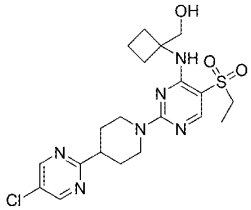
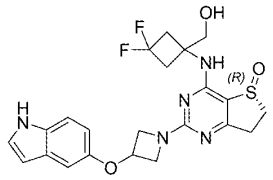
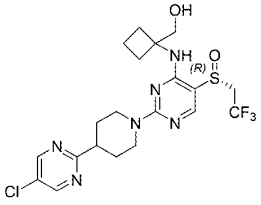
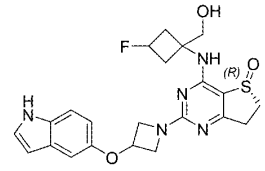
编号	化学结构	编号	化学结构
104		421	
105		422	
106		423	
107		424	
108		425	
109		426	

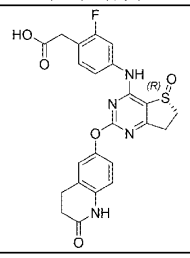
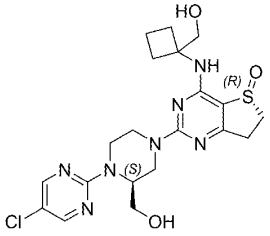
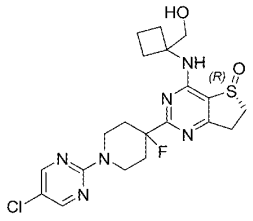
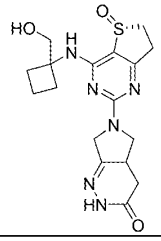
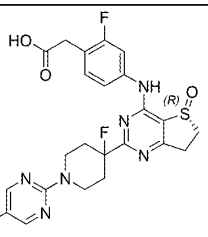
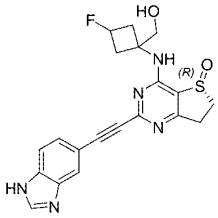
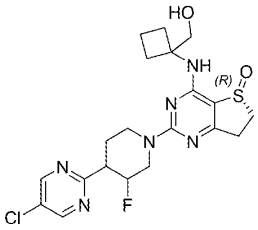
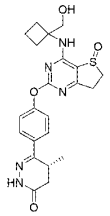
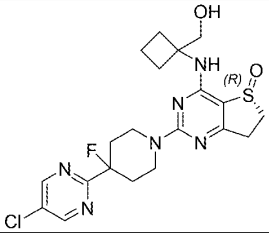
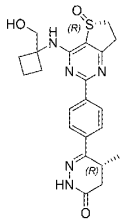
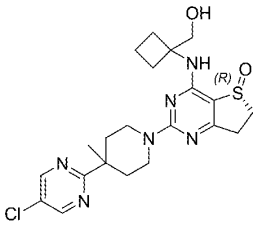
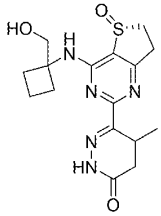
编号	化学结构	编号	化学结构
110		427	
111		428	
112		429	
113		430	
114		431	
115		432	

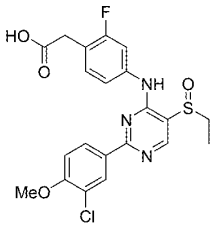
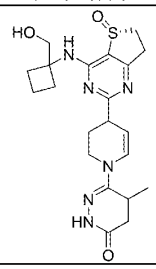
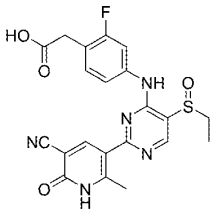
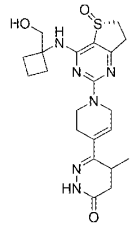
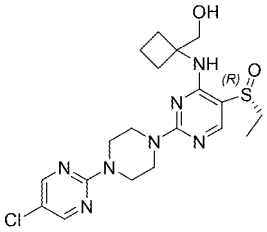
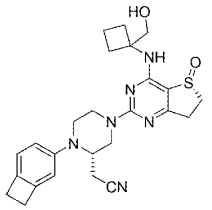
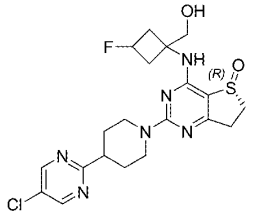
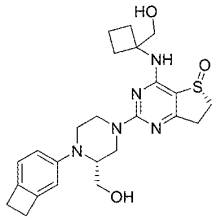
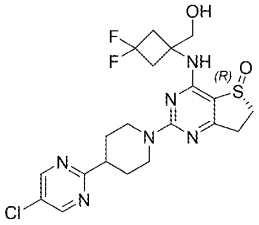
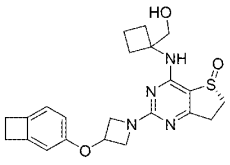
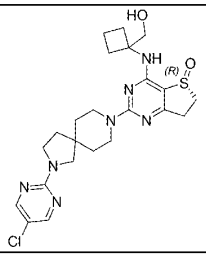
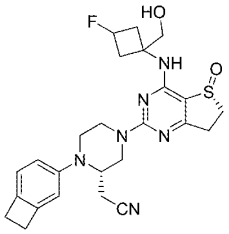
编号	化学结构	编号	化学结构
116		433	
117		434	
118		435	
119		436	
120		437-rac	
121		437-peak 1	

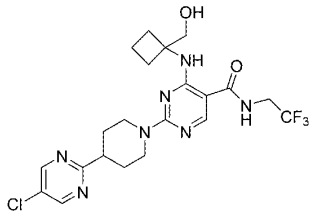
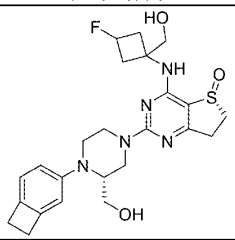
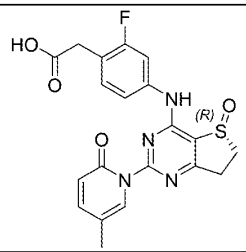
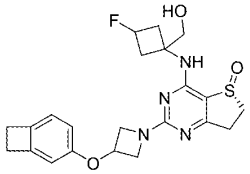
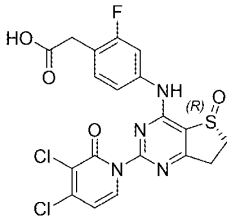
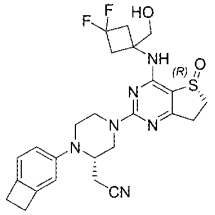
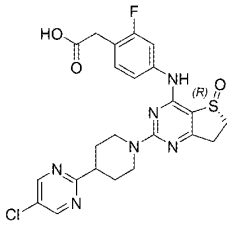
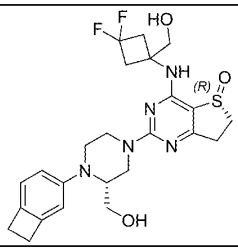
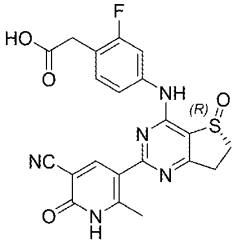
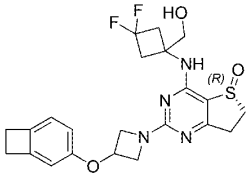
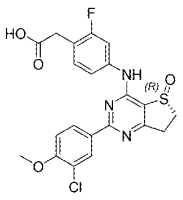
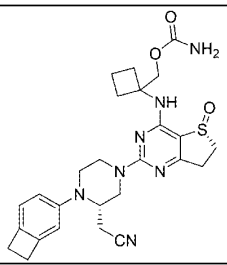
编号	化学结构	编号	化学结构
122		437-peak 2	
123		440	
124		445	
125		446	
126		449	
127		450	

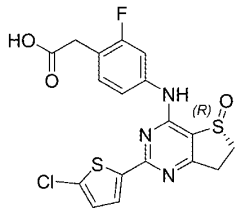
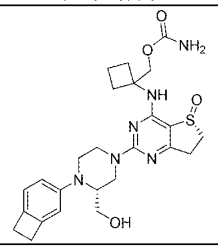
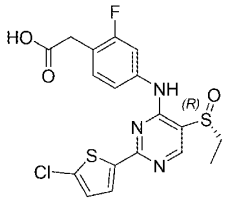
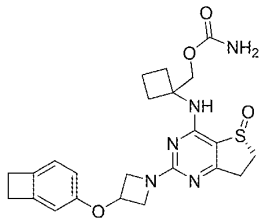
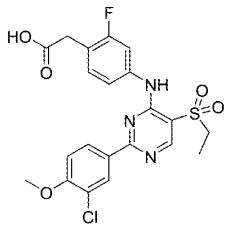
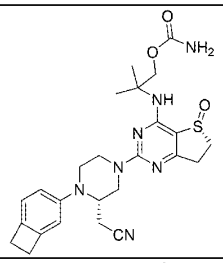
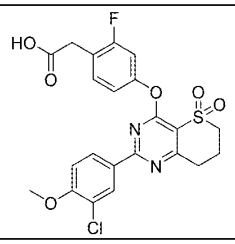
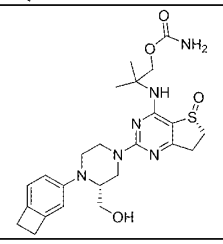
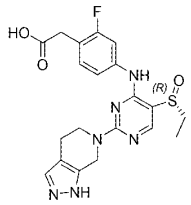
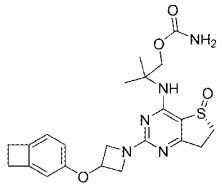
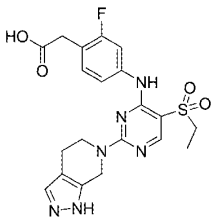
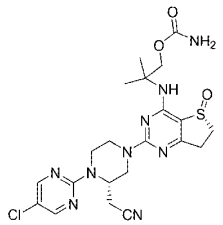
编号	化学结构	编号	化学结构
128		453	
129		454	
130		455	
131		456	
132		458	
133		459	

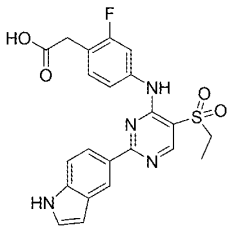
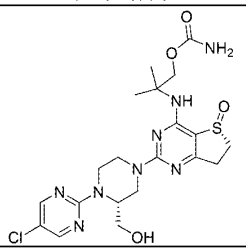
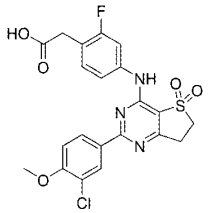
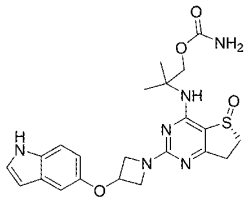
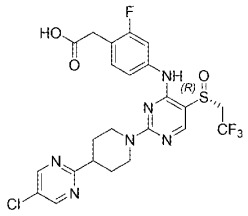
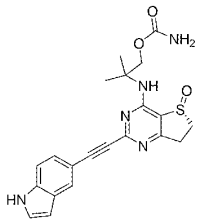
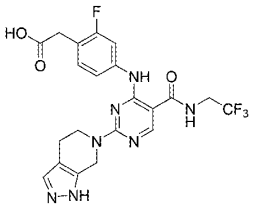
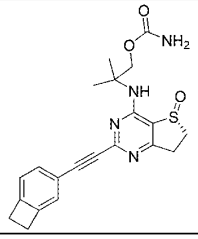
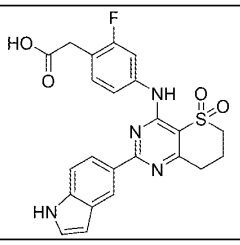
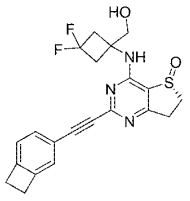
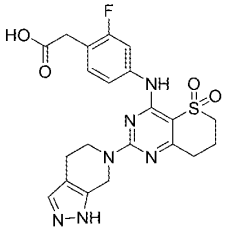
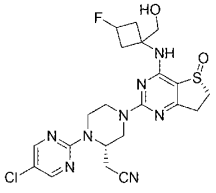
编号	化学结构	编号	化学结构
134		460	
135		461	
136		462	
137		463	
138		464	
139		465	

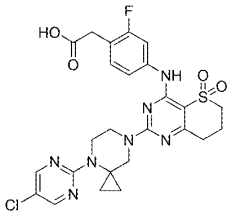
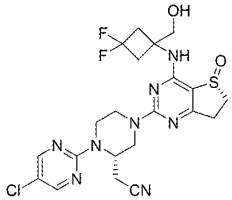
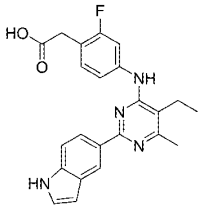
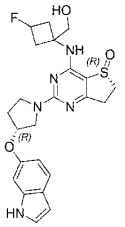
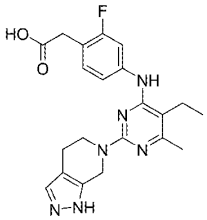
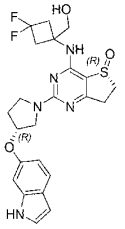
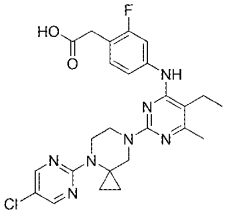
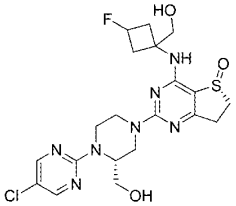
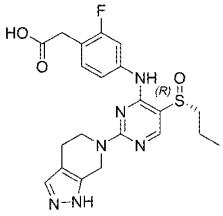
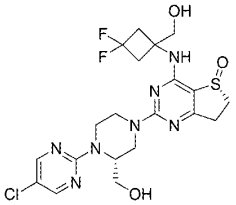
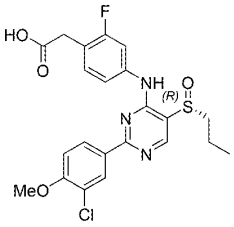
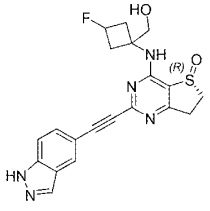
编号	化学结构	编号	化学结构
140		466	
141		467	
142		470	
143		472-rac	
145		473	
146		476	

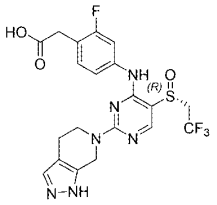
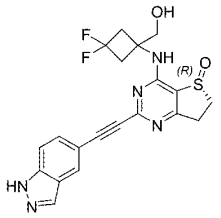
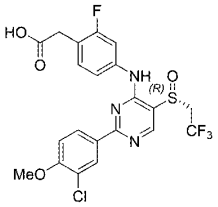
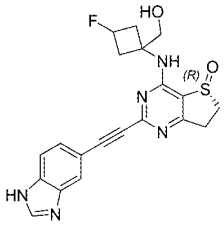
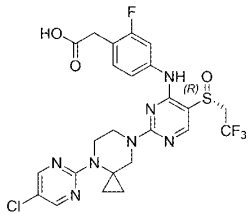
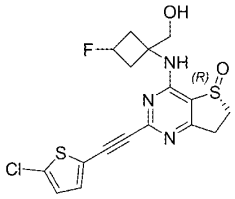
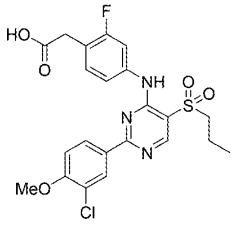
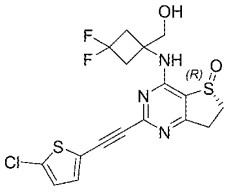
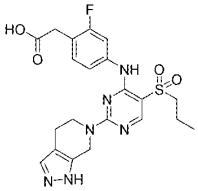
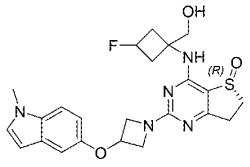
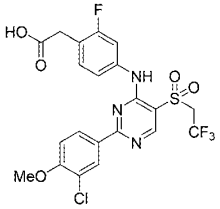
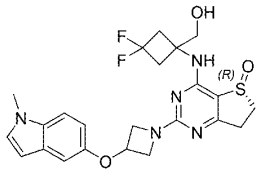
编号	化学结构	编号	化学结构
147rac		477	
148rac		478	
149		479	
150		480	
151		481	
152		482	

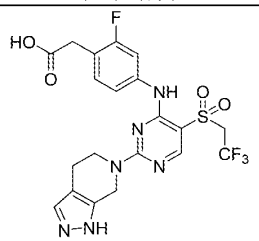
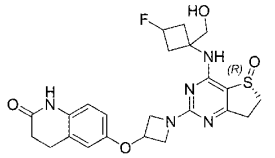
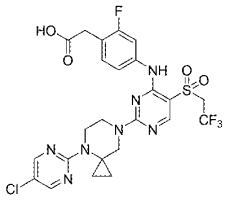
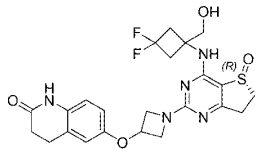
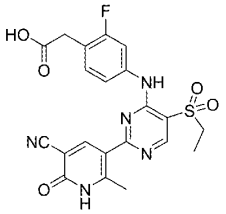
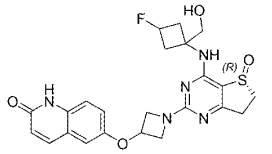
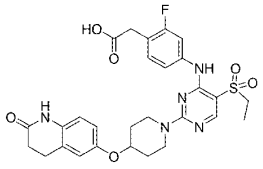
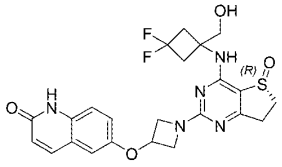
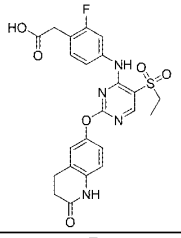
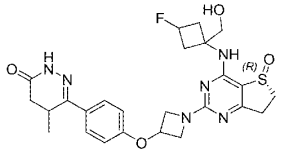
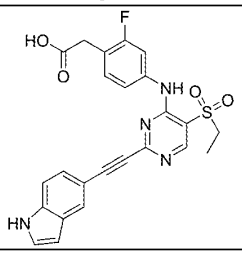
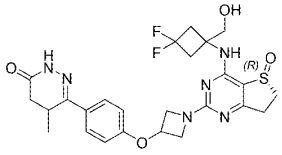
编号	化学结构	编号	化学结构
153		483	
154		484	
155		485	
156		486	
157		487	
158		488	

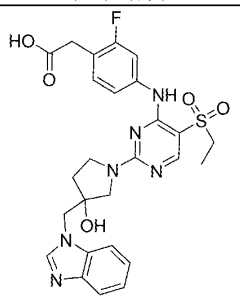
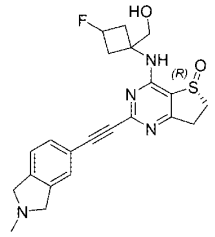
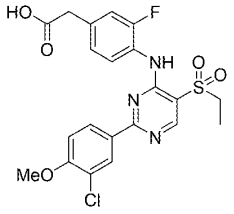
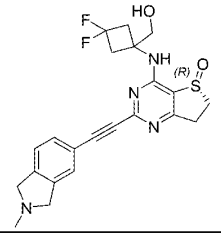
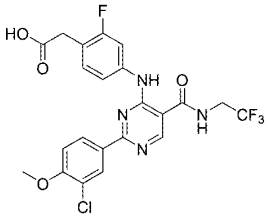
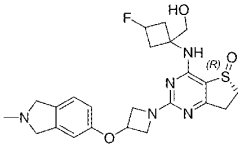
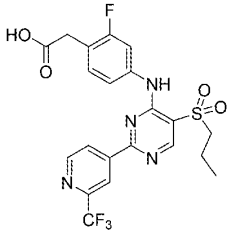
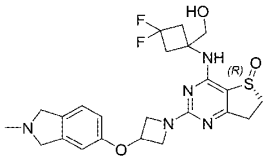
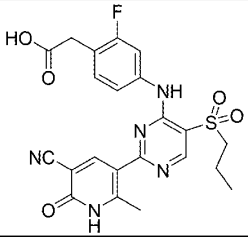
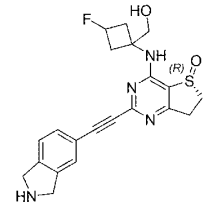
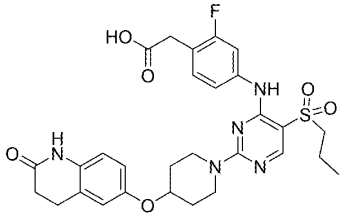
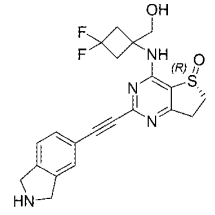
编号	化学结构	编号	化学结构
159		489	
160		490	
161		491	
162		492	
163		493	
164		494	

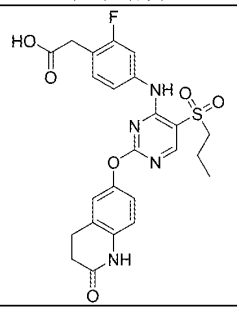
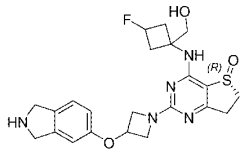
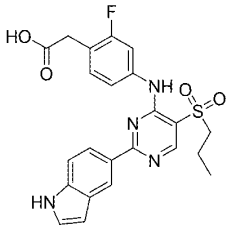
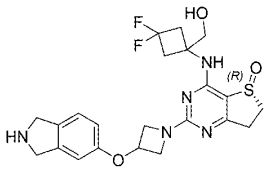
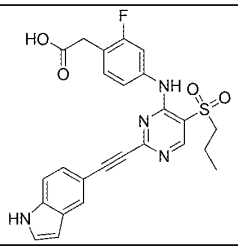
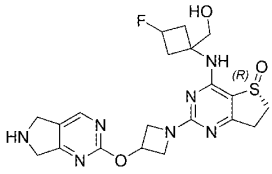
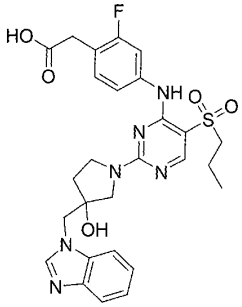
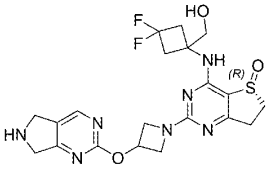
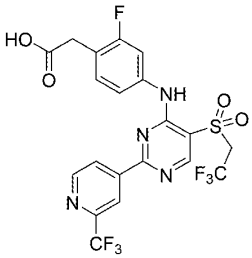
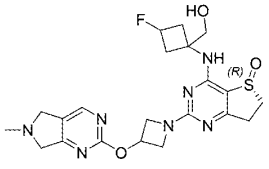
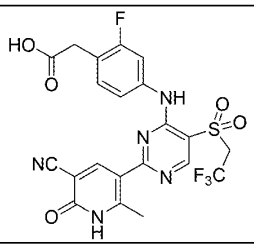
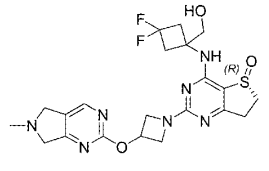
编号	化学结构	编号	化学结构
165		495	
166		496	
167		497	
168		498	
169		499	
170		520	

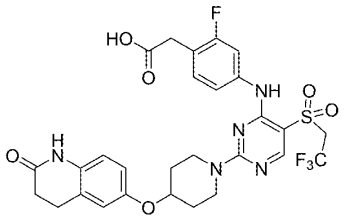
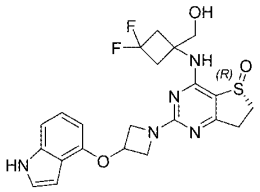
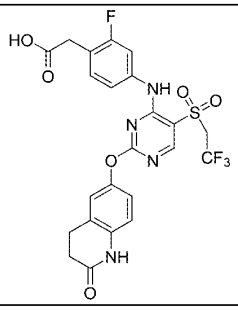
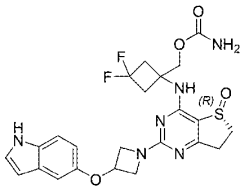
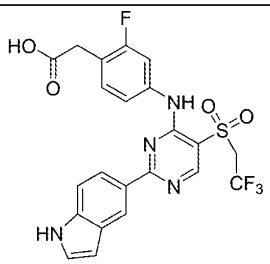
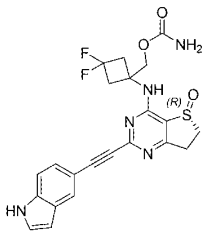
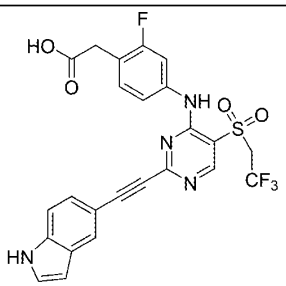
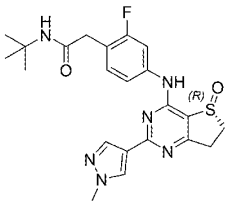
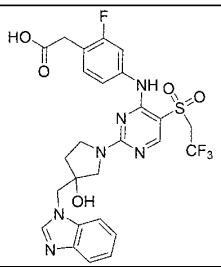
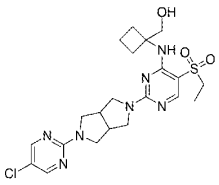
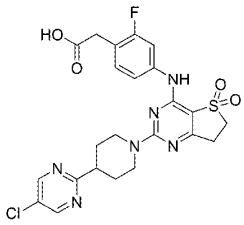
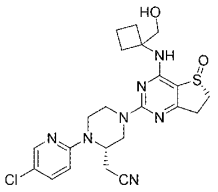
编号	化学结构	编号	化学结构
171		521	
172		522	
173		523	
174		524	
175		525	
176		526	

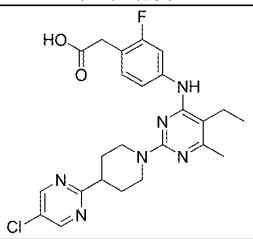
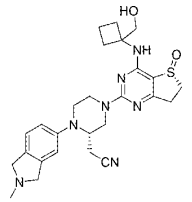
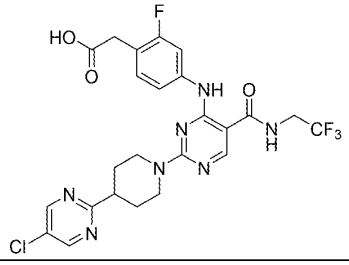
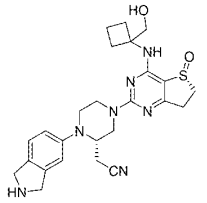
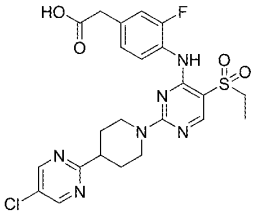
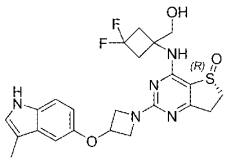
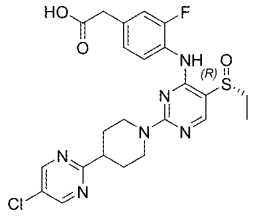
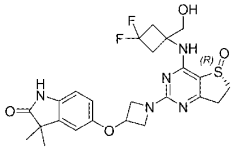
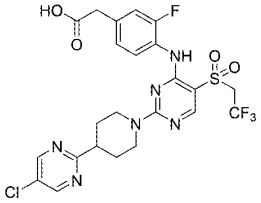
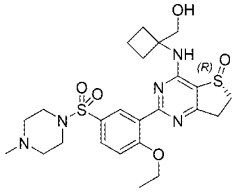
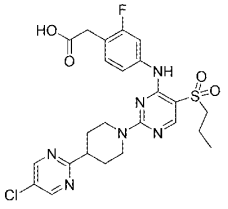
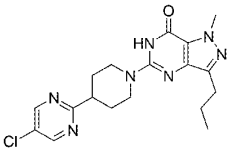
编号	化学结构	编号	化学结构
177		527	
178		528	
179		529	
180		530	
181		531	
182		532	

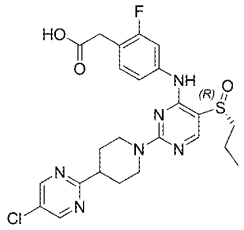
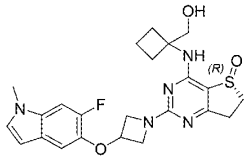
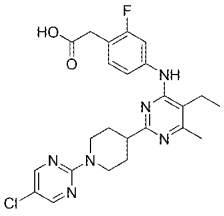
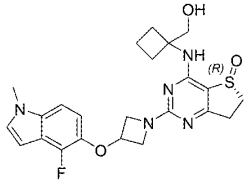
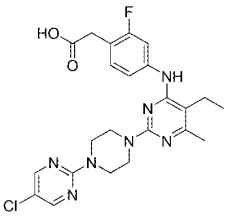
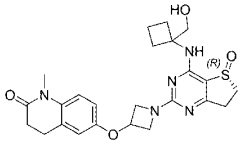
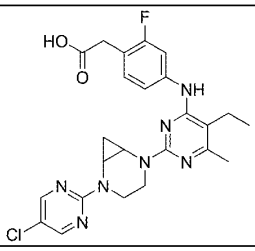
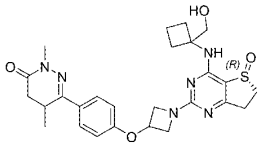
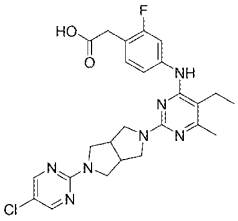
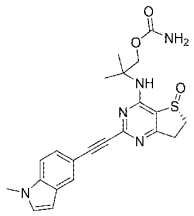
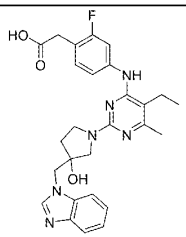
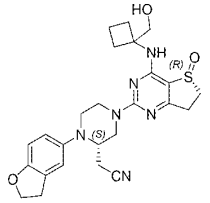
编号	化学结构	编号	化学结构
183		533	
184		534	
185		535	
186		536	
187		537	
188		538-rac	

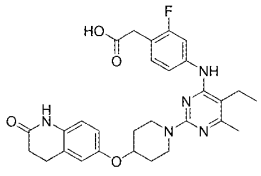
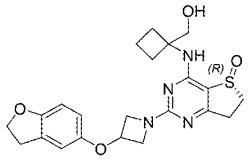
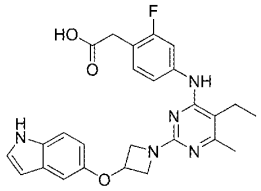
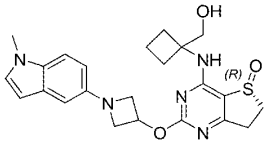
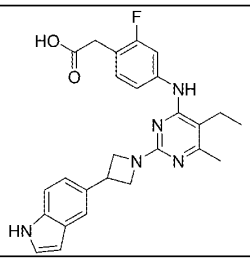
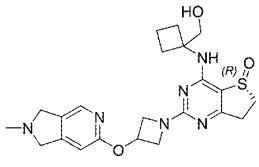
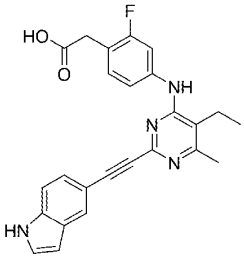
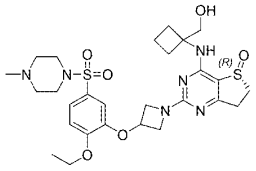
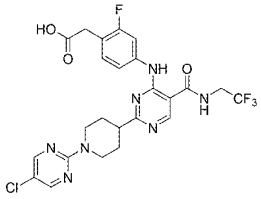
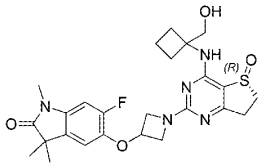
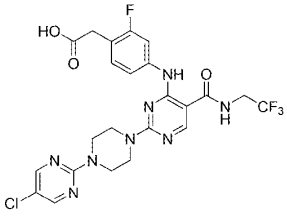
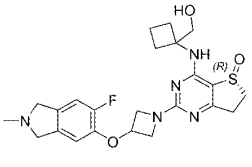
编号	化学结构	编号	化学结构
189		539	
190		540	
191		541	
192		542	
193		543	
194		544	

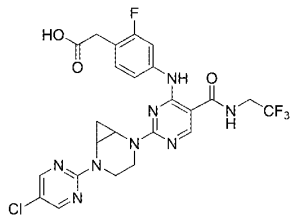
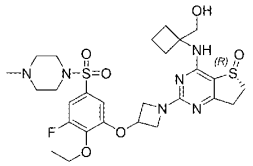
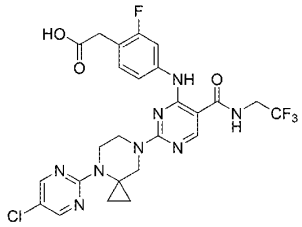
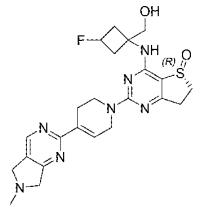
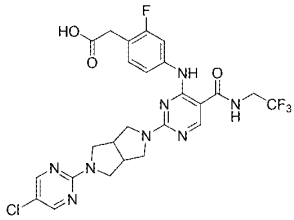
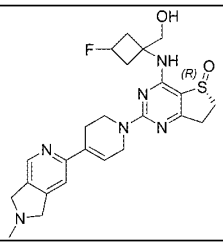
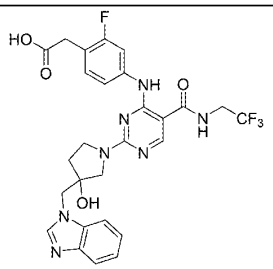
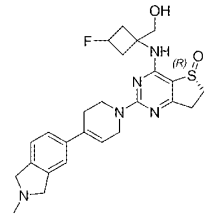
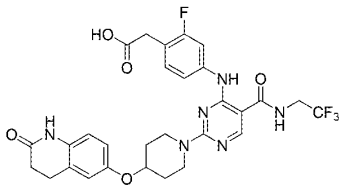
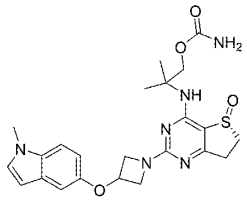
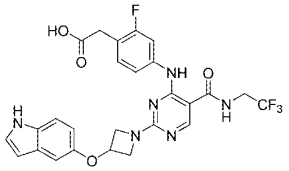
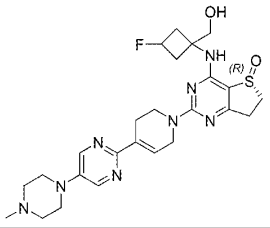
编号	化学结构	编号	化学结构
195		545	
196		546	
197		547	
198		548	
199		549	
200		550	

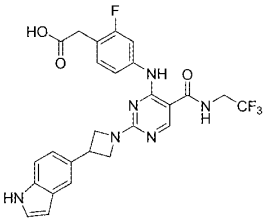
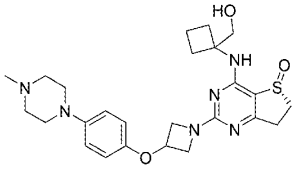
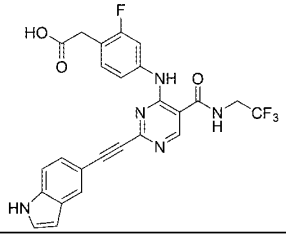
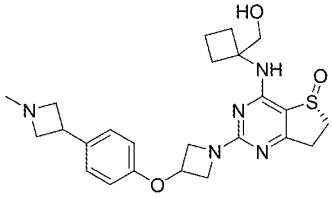
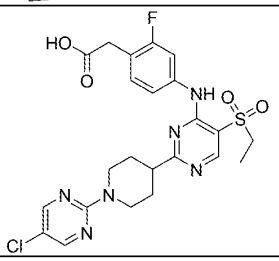
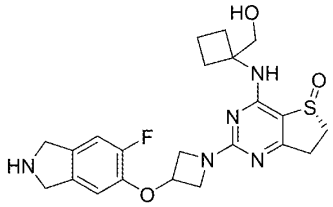
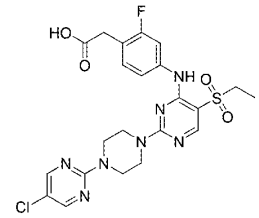
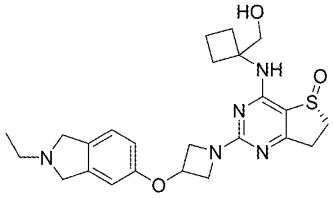
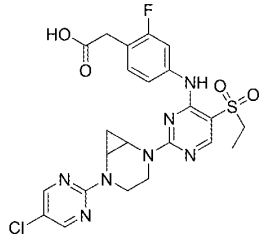
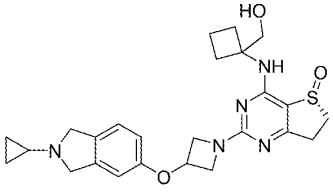
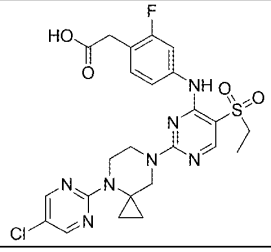
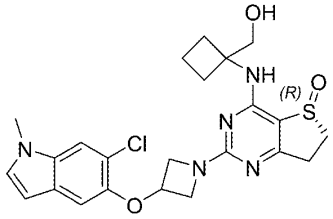
编号	化学结构	编号	化学结构
201		578	
202		579	
203		584	
204		590	
205		596	
206		597	

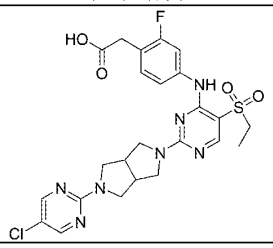
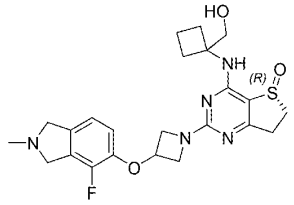
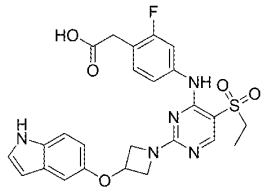
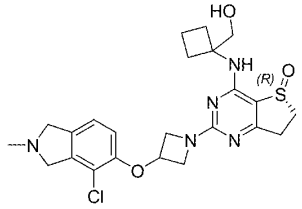
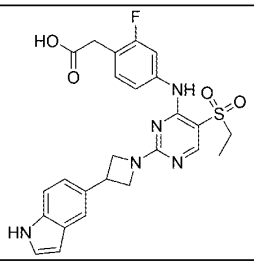
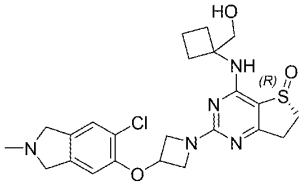
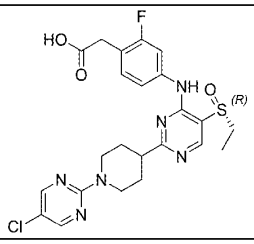
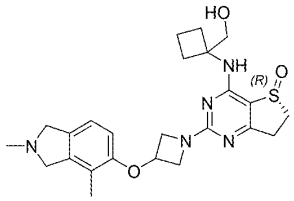
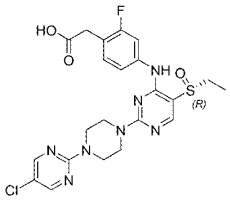
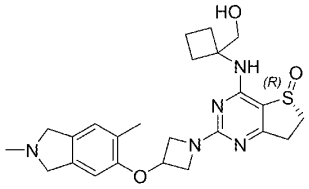
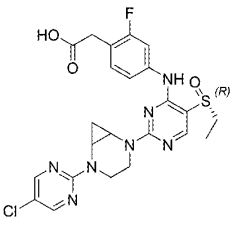
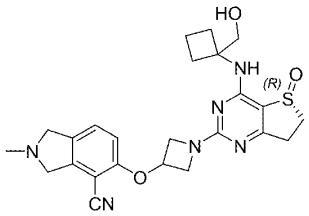
编号	化学结构	编号	化学结构
207		598	
208		599	
209		605	
210		606	
211		607	
212		608	

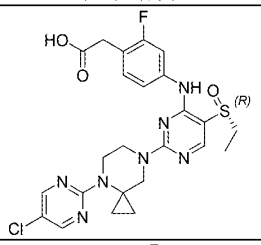
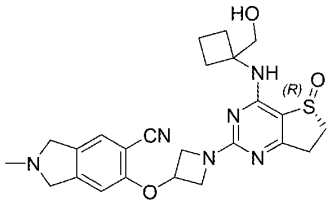
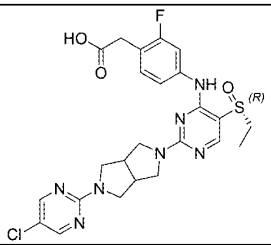
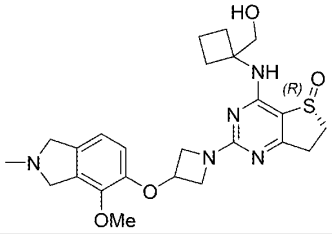
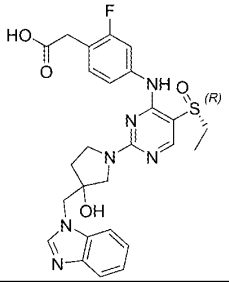
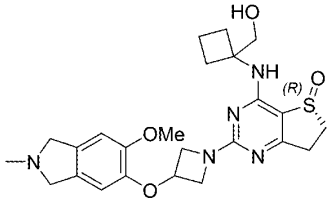
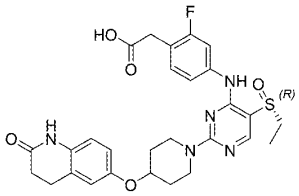
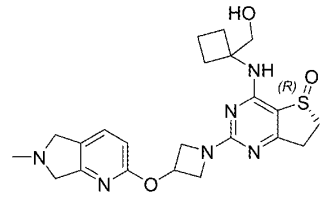
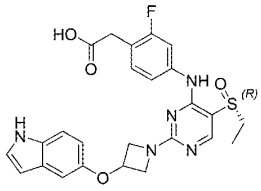
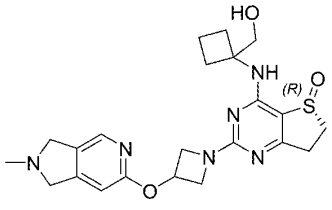
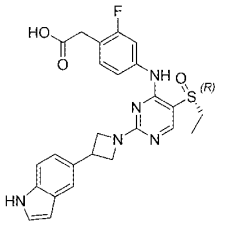
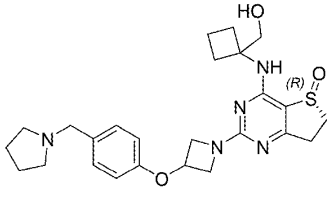
编号	化学结构	编号	化学结构
213		609	
214		610	
215		611	
216		612-rac	
217		613	
218		614	

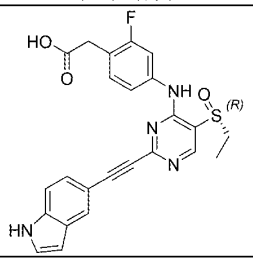
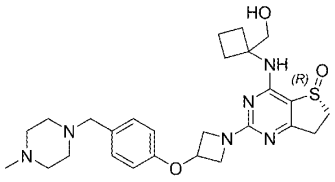
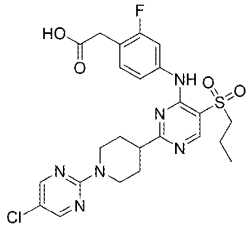
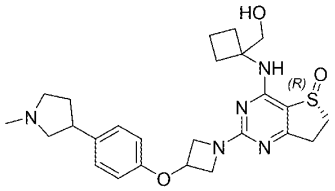
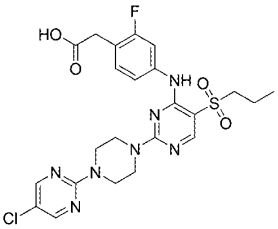
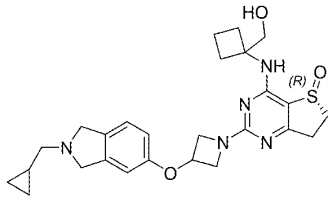
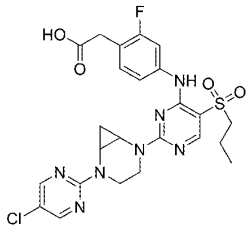
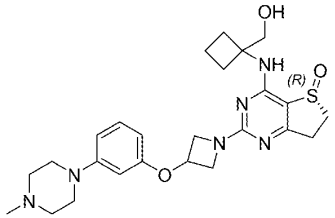
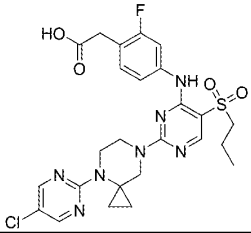
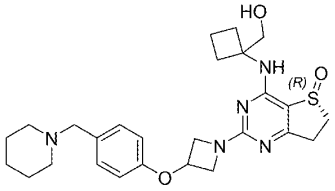
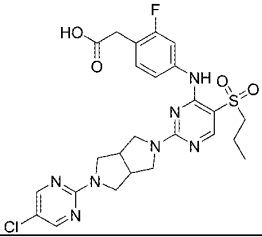
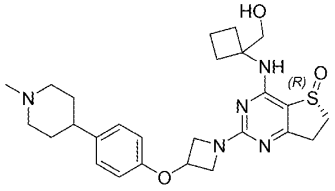
编号	化学结构	编号	化学结构
219		615	
220		616	
221		617	
222		618	
223		619	
224		620	

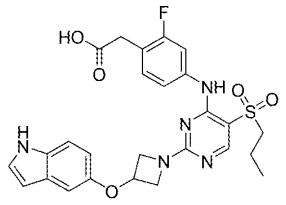
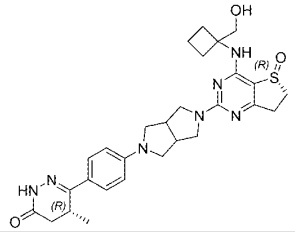
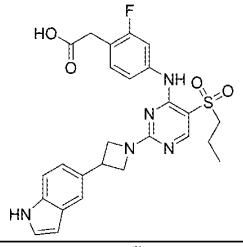
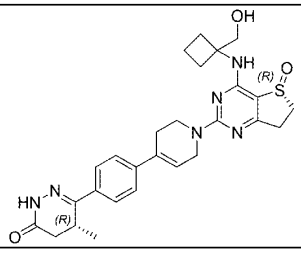
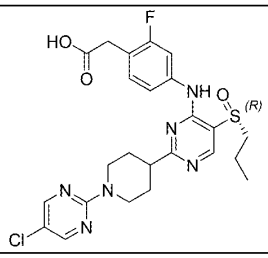
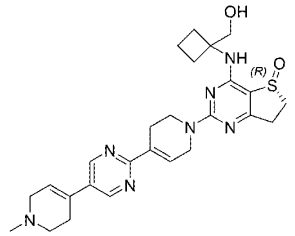
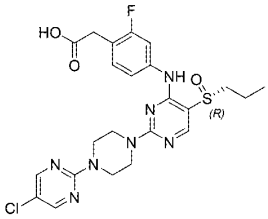
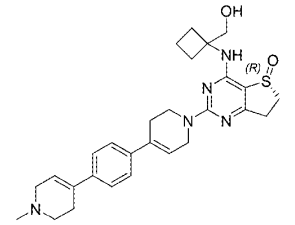
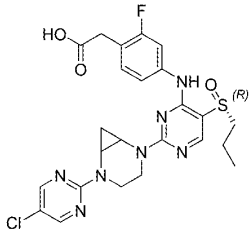
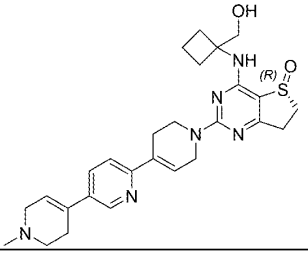
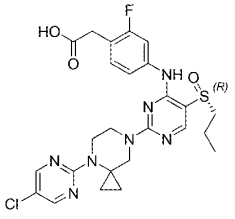
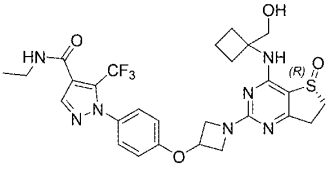
编号	化学结构	编号	化学结构
225		621	
226		622	
227		623	
228		624	
229		625	
230		626	

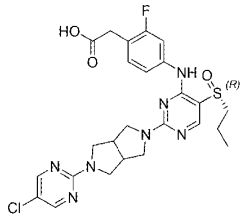
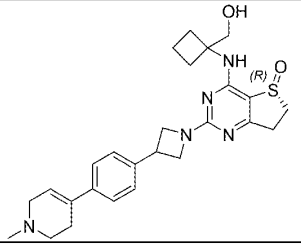
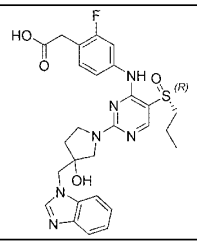
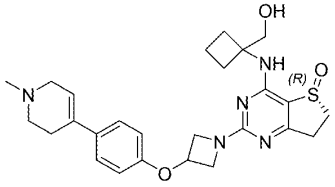
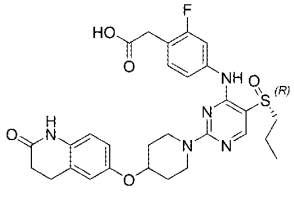
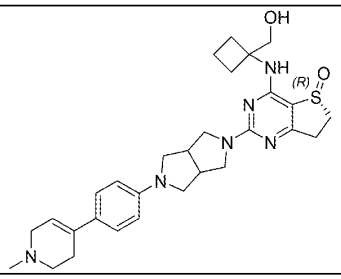
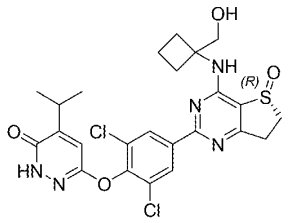
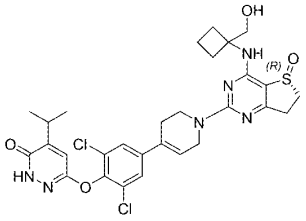
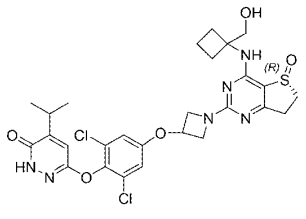
编号	化学结构	编号	化学结构
231		627	
232		628	
233		629	
234		630	
235		631	
236		632	

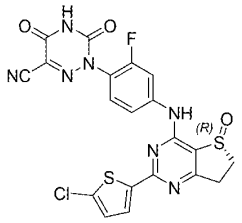
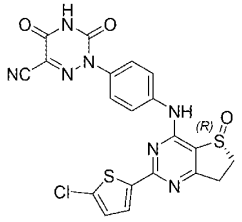
编号	化学结构	编号	化学结构
237		633	
238		634	
239		635	
240		636	
241		637	
242		638	

编号	化学结构	编号	化学结构
243		639	
244		640	
245		641	
246		642	
247		643	
248		644	

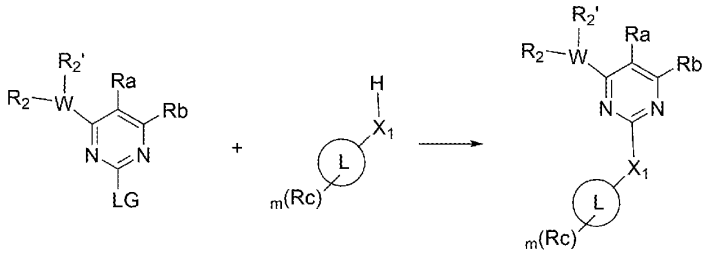
编号	化学结构	编号	化学结构
249		645	
250		646	
251		647	
252		648	
253		649	
254		650	

编号	化学结构	编号	化学结构
255		651	
256		652	
257		653	
258		654	
259		655	
260		656	

编号	化学结构	编号	化学结构
261		657	
262		658	
263		659	
		660	
		661	
		662	

编号	化学结构	编号	化学结构
		663	
		664	

13. 根据权利要求1-12任一项所述的化合物、其外消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药的制备方法，其中所述制备方法包括将式A1化合物与式B1化合物反应，得到式H化合物：



A1 B1 H

以及任选地，将式G化合物衍生为其立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药；

其中，LG为离去基团，例如为Cl、Br或I；

X_1、L、W、R_a、R_b、R_c、R_2、$R_{2'}$、m 彼此独立地具有权利要求 1-11 任一项所述的定义。

14. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求 1-12 任一项所述的化合物（例如式 I 至 IX 所示的化合物中的任一种）、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种。

15. 一种预防或治疗疾病的方法，包括向有需要的患者给予权利要求1-12任一项所述的化合物（例如式I至IX所示的化合物中的一种）、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、溶剂合物、多晶型物、药学上可接受的盐或其前药化合物中的至少一种；

所述疾病可以是PDE4B介导的疾病，或至少由PDE4介导的疾病；

优选地，所述疾病包括但不限于呼吸道炎性疾病、炎性肠病、关节炎性疾病、皮肤炎性疾病，眼睛炎性疾病以及外周或中枢神经系统的疾病、中枢神经系统的退行性病变、阿尔茨海默症（Alzheimer's Disease，AD）非酒精性脂肪性肝炎（Non-alcoholic Steatohepatitis，NASH）、特发性肺纤维化（Idiopathic Pulmonary Fibrosis，IPF）或与之相关的肺动脉高压（Pulmonary Hypertension）、慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）或与之相关的肺动脉高压（Pulmonary Hypertension）、肝纤维化（hepatic fibrosis，HF）、肾纤维化（Renal fibrosis）前列腺增生（benign prostatic hyperplasia，BPH）、胃食管反流病

（Gastroesophageal Reflux disease）、阻塞性睡眠呼吸暂停（Obstructive Sleep apnea）和冠状动脉疾病（Coronary Artery Disease）或癌症；

优选地，所述癌症包括但不限于选自下列的一种：胃癌、膀胱癌、血癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、中枢神经系统癌症、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食管癌、胆囊癌、胃肠道癌、外生殖器癌、泌尿生殖道癌、头癌、肾癌、喉癌、肝癌、肺癌、肌肉组织癌症、颈癌、口腔或鼻黏膜癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、脾癌、小肠癌、大肠癌、睾丸癌和/或甲状腺癌；

优选地，所述疾病的病灶包括呼吸系统、消化系统、排泄系统和/或生殖系统，例如肺、肝脏、肾脏和/或前列腺。