

五元并六元含氮化合物、其中间体、制备方法和应用

本申请要求申请日为 2022 年 6 月 29 日的中国专利申请 2022107849339 的优先权。本申请要求申请日为 2022 年 12 月 6 日的中国专利申请 2022115596106 的优先权。本申请要求申请日为 2023 年 6 月 19 日的中国专利申请 2023107306040 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种五元并六元含氮化合物、其中间体、制备方法和应用。

背景技术

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

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

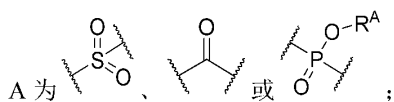
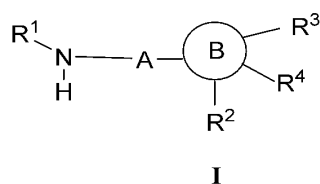
PARG 作为最主要的多聚（ADP-核糖）水解酶，对细胞内约 90% PAR 发挥作用（Laetitia D et al. Poly (ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) and its therapeutic potential. *Front Biosci*, 2009, 14(5): 1619-1626.），并在 DNA 损伤修复、DNA 复制、染色质调控、转录及细胞凋亡等多个细胞过程中发挥作用，PARG 功能异常引发的细胞内 PAR 水平失衡将对癌细胞的转化及侵袭产生影响（Rack J D et al. Macrodomain: structure, function,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

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

发明内容

本发明所要解决的技术问题在于克服现有技术中具有 PARG 抑制剂类化合物结构较为单一, 为此, 本发明提供一种五元并六元含氮化合物、其中间体、制备方法和应用。本发明的化合物具有较好的 PARG 抑制活性。此外, 本发明的化合物的渗透性和/或溶解度方面较现有发明有较大改善。

本发明提供一种如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物;



R^A 为氢或 C₁-C₆ 烷基;

环 B 为未取代的或被 1 个或 2 个 R^B 取代的 5 元并 6 元杂芳环或未取代的或被 1 个或 2 个 R^B 取代的 5 元并 5 元杂芳环; 所述 5 元并 6 元杂芳环的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 5 元并 5 元杂芳环的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 各个 R^B 独立地为氧代、羟基、卤素或 C₁-C₆ 烷基, 或两个 R^B 与其相连的原子一起形成 3-6 元环烷基;

R¹ 为羟基、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻² 取代的 C₃-C₆ 环烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻³ 取代的 3-6 元杂环烷基、 或未取代或被一个或多个 R¹⁻⁴ 取代的氨基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

各个 R¹⁻¹ 独立地为氧、羟基、氰基、卤素、3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹⁻¹ 取代的

C₃-C₆ 环烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹⁻² 取代的 C₁-C₆ 烷基或未取代或被一个或多个 R¹⁻¹⁻³ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；各个 R¹⁻¹⁻¹ 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；各个 R¹⁻¹⁻² 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；各个 R¹⁻¹⁻³ 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

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

代或被一个或多个 R¹⁻²⁻⁴ 取代的 C₂-C₆ 烯基、未取代或被一个或两个 R¹⁻²⁻⁵ 取代的氨基或  R¹⁻²⁻⁶；各

个 R¹⁻²⁻¹ 独立地为氘、卤素、羟基或未取代或被一个或多个 R¹⁻²⁻¹⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基；各个 R¹⁻²⁻¹⁻¹ 独立地为卤素；各个 R¹⁻²⁻² 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 R¹⁻²⁻²⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基；各个 R¹⁻²⁻²⁻¹ 独立地为卤素；各个 R¹⁻²⁻³ 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 R¹⁻²⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基；各个 R¹⁻²⁻³⁻¹ 独立地为卤素；各个 R¹⁻²⁻⁴ 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 R¹⁻²⁻⁴⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基；各个 R¹⁻²⁻⁴⁻¹ 独立地为卤素；各个 R¹⁻²⁻⁵ 独立地为氨基；各个 R¹⁻²⁻⁵ 独立地为

 R¹⁻²⁻⁵⁻¹；各个 R¹⁻²⁻⁵⁻¹ 独立地为 C₁-C₆ 烷基；各个 R¹⁻³ 独立地为氰基、氘、羟基、氨基、卤素、未

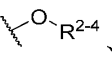
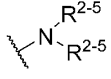
取代或被一个或多个 R¹⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻³⁻² 取代的 C₁-C₆ 烷氧基或 C₂-C₆ 炔基；各个 R¹⁻³⁻¹ 独立地为卤素；各个 R¹⁻³⁻² 独立地为卤素；

R¹⁻⁴ 为 C₁-C₆ 烷基；

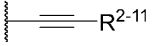
各个 R¹⁻⁵ 为独立地为 C₁-C₆ 烷基、 R¹⁻⁵⁻¹ 或 C₃-C₆ 环烷基；

R¹⁻⁵⁻¹ 为 C₁-C₆ 烷基或氨基；

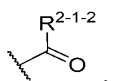
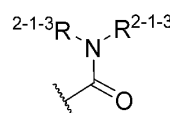
或，R¹ 中的原子与 A 中的原子相连形成未取代或被一个或多个 R⁰ 取代的 5-10 元杂环烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O、P 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 3 个、4 个或 5 个；各个 R⁰ 独立地为 C₁-C₆ 烷基或氧代；

R² 为氢、未取代或被一个或多个 R²⁻¹ 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R²⁻² 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R²⁻³ 取代的 4-12 元杂环烷基、 O-R²⁻⁴、 N-R²⁻⁵、未取代

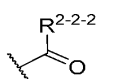
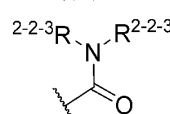
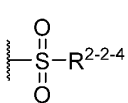
或被一个或多个 R²⁻⁶ 取代的 C₁-C₆ 烷基、 R²⁻⁷、 R²⁻⁸、未取代或被一个或多个 R²⁻⁹ 取代的 C₃-

C₆ 环烷基、未取代或被一个或多个 R²⁻¹⁰ 取代的 C₃-C₆ 环烯基、 R²⁻¹¹；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 4-12 元杂环烷基的杂

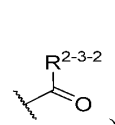
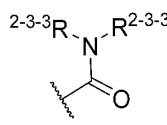
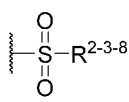
原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-1} 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、、或未取代或被一个或多个 R^{2-1-4} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

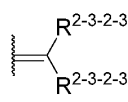
各个 R^{2-1-1} 独立地为氰基或卤素； R^{2-1-2} 为氢或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-1-3} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-1-4} 独立地为卤素；

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

各个 R^{2-2-1} 独立地为氰基或卤素； R^{2-2-2} 为氢或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-2-3} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-2-4} 独立地为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

各个 R^{2-3} 独立地为氰基、氧代、羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、、、未取代或被一个或多个 R^{2-3-4} 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-3-5} 取代的 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{2-3-6} 取代的 C_3-C_6 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-3-7} 取代的氨基、、未取代或被一个或多个 R^{2-3-9} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

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

R^{2-3-2} 为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基、、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-4}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5}$ 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-6}$ 取代的 5-10 元杂芳基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

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

各个 R^{2-3-4} 独立地为 C_1-C_6 烷基或氧代；

各个 R^{2-3-5} 独立地为卤素或氘；

各个 R^{2-3-6} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-3-7} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

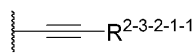
各个 R^{2-3-8} 独立地为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

各个 R^{2-3-9} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为卤素；

各个 $R^{2-3-1-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-1-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

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

各个 $R^{2-3-2-1-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

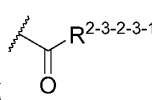
各个 $R^{2-3-2-1-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

各个 $R^{2-3-2-2-1}$ 独立地为卤素或羟基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为羧基、卤素、氘、氧代或羟基；

各个 $R^{2-3-2-2-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

各个 $R^{2-3-2-4}$ 独立地为卤素；

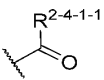
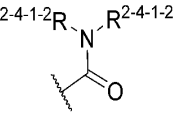
各个 $R^{2-3-2-5}$ 独立地为卤素、羟基、氧代、 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；各个 $R^{2-3-2-5-1}$ 独立地为卤素；

各个 $R^{2-3-2-6}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

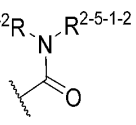
各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-4} 为未取代或被一个或多个 R^{2-4-1} 取代的 4-10 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-4-2} 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-4-3} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{2-4-4} 取代的 C_3-C_6 环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1

个、2个或3个；

各个 R^{2-4-1} 独立地为羟基、卤素、 C_1-C_6 烷基、 或 ；各个 R^{2-4-2} 独立地为羟基、卤素或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-4-3} 独立地为羟基、卤素或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-4-4} 独立地为羟基、卤素或 C_1-C_6 烷基； $R^{2-4-1-1}$ 为 C_1-C_6 烷基；各个 $R^{2-4-1-2}$ 为 C_1-C_6 烷基；

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

各个 R^{2-5-1} 独立地为  或 ；

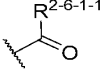
$R^{2-5-1-1}$ 为氢或 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-5-1-2}$ 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

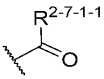
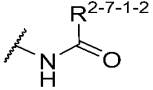
R^{2-5-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-5-3} 独立地为 C_1-C_6 烷氧基；

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

各个 R^{2-6-1} 独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基或 ； $R^{2-6-1-1}$ 为 C_1-C_6 烷基；
各个 R^{2-6-2} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基；

R^{2-7} 为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-7-1} 取代的 4-10 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-7-2} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-7-1} 独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基、 或 ； $R^{2-7-1-1}$ 为 C_1-C_6 烷基； $R^{2-7-1-2}$ 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-7-2} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-8} 独立地为 C_1-C_6 烷基，或两个 R^{2-8} 与其相连接原子形成未取代或被一个或多个 R^{2-8-1} 取代的 4-10 元杂环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-8-1} 独立地为  ; $R^{2-8-1-1}$ 为氢或 C_1-C_6 烷基；

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

各个 R^{2-9-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

各个 R^{2-10-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-11} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{2-11-1} 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-11-2} 取代的 3-6 元杂环烷基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-11-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-11-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

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

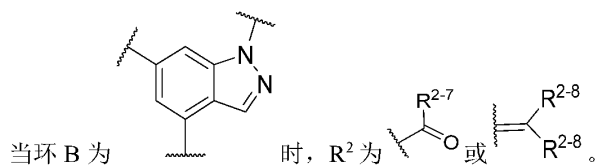
各个 R^{3-2} 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或  ;
各个 R^{3-2-1} 独立地为卤素； R^{3-2-2} 为 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_4 烯基；

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

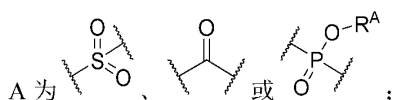
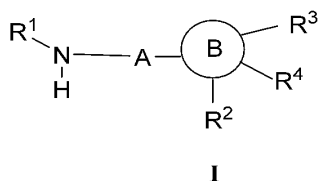
各个 R^{4-1} 独立地为  或  ;

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

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



本发明提供一种如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物;



R^A 为氢或 C_1 - C_6 烷基;

环 B 为未取代的或被 1 个或 2 个 R^B 取代的 5 元并 6 元杂芳环或未取代的或被 1 个或 2 个 R^B 取代的 5 元并 5 元杂芳环; 所述 5 元并 6 元杂芳环的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 5 元并 5 元杂芳环的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 各个 R^B 独立地为氧代、羟基、卤素或 C_1 - C_6 烷基, 或两个 R^B 与其相连的原子一起形成 3-6 元环烷基;

R^1 为羟基、未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3 - C_6 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基、 或未取代或被一个或两个 R^{1-5} 取代的氨基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

各个 R^{1-1} 独立地为氘、羟基、氰基、卤素、3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_3 - C_6 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 各个 R^{1-1-1} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素; 各个 R^{1-1-2} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素; 各个 R^{1-1-3} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素;

各个 R^{1-2} 独立地为氘、羟基、氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{1-2-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-2} 取代的 C_2 - C_6 炔基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-3} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-4} 取代的 C_2 - C_6 烯基或未取代或被一个或两个 R^{1-2-5} 取代的氨基; 各个 R^{1-2-1} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-1-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基; 各个 $R^{1-2-1-1}$ 独立地为卤素; 各个 R^{1-2-2} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-2-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基; 各个 $R^{1-2-2-1}$ 独立地为卤素; 各个 R^{1-2-3} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-3-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基;

各个 $R^{1-2-3-1}$ 独立地为卤素；各个 R^{1-2-4} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-4-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；各个 $R^{1-2-4-1}$ 独立地为卤素；

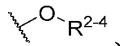
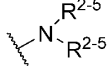
各个 R^{1-3} 独立地为氰基、氘、羟基、氨基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-3-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；各个 R^{1-3-2} 独立地为卤素；

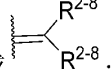
R^{1-4} 为 C_1 - C_6 烷基；

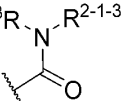
各个 R^{1-5} 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 或 C_3 - C_6 环烷基；

R^{1-5-1} 为 C_1 - C_6 烷基或氨基；

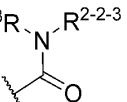
或， R^1 中的原子与 A 中的原子相连形成未取代或被一个或多个 R^0 取代的 5-10 元杂环烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O、P 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 3 个、4 个或 5 个；各个 R^0 独立地为 C_1 - C_6 烷基或氧代；

R^2 为氢、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-10 元杂环烷基、、、未取代

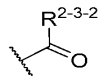
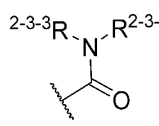
或被一个或多个 R^{2-6} 取代的 C_1 - C_6 烷基、 或 ；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-1} 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、、 或未取代或被一个或多个 R^{2-1-4} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；

各个 R^{2-1-1} 独立地为氰基或卤素； R^{2-1-2} 为氢或 C_1 - C_6 烷基；各个 R^{2-1-3} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基；各个 R^{2-1-4} 独立地为卤素；

各个 R^{2-2} 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、 或 ；

各个 R^{2-2-1} 独立地为氰基或卤素； R^{2-2-2} 为氢或 C_1 - C_6 烷基；各个 R^{2-2-3} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基；各个 R^{2-3} 独立地为氰基、氧代、羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、



 、未取代或被一个或多个 R^{2-3-4} 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-3-5} 取代的 C_1 - C_6 烷基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

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

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

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基；

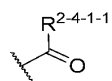
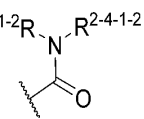
各个 R^{2-3-4} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{2-3-5} 独立地为卤素；

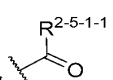
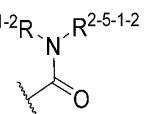
各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为卤素；

各个 $R^{2-3-2-1}$ 独立地为卤素；

各个 R^{2-4} 为未取代或被一个或多个 R^{2-4-1} 取代的 4-10 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-4-2} 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-4-3} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{2-4-4} 取代的 C_3 - C_6 环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；



 ；各个 R^{2-4-2} 独立地为羟基、卤素或 C_1 - C_6 烷基；各个 R^{2-4-3} 独立地为羟基、卤素或 C_1 - C_6 烷基；各个 R^{2-4-4} 独立地为羟基、卤素或 C_1 - C_6 烷基； $R^{2-4-1-1}$ 为 C_1 - C_6 烷基；各个 $R^{2-4-1-2}$ 为 C_1 - C_6 烷基；


 ；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；



 ；

$R^{2-5-1-1}$ 为氢或 C_1 - C_6 烷基；

各个 $R^{2-5-1-2}$ 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基；

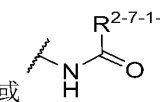
R^{2-5-2} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

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

各个 R^{2-6-1} 独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基或  ; R^{2-6-1} 为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{2-6-2} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基;

R^{2-7} 为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-7-1} 取代的 4-10 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-7-2} 取代的 5-10 元杂芳基; 所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

各个 R^{2-7-1} 独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基、 或  ; $R^{2-7-1-1}$ 为 C_1-C_6 烷基; $R^{2-7-1-2}$

为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{2-7-2} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{2-8} 独立地为 C_1-C_6 烷基, 或两个 R^{2-8} 与其相连接原子形成未取代或被一个或多个 R^{2-8-1} 取代的 4-10 元杂环烷基; 所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

各个 R^{2-8-1} 独立地为  ; $R^{2-8-1-1}$ 为氢或 C_1-C_6 烷基;

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

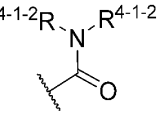
各个 R^{3-1} 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或  ;

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

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

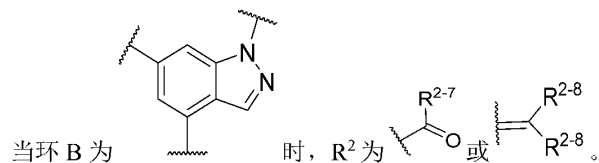
各个 R^{3-2-1} 独立地为卤素; R^{3-2-2} 为 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_4 烯基;

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

各个 R^{4-1} 独立地为  或  ;

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

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

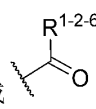


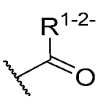
在某一优选方案中所述如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物里；某些基团的定义可如下所述，其他基团的定义可如上任一方案所述（以下简称“在某一优选方案中”）。

在某一优选方案中， R^1 为羟基、未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3-C_6 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基、 或未取代或被一个或两个 R^{1-5} 取代的氨基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{1-1} 独立地为氘、羟基、氰基、卤素、3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_3-C_6 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；各个 R^{1-1-1} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；各个 R^{1-1-2} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；各个 R^{1-1-3} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

各个 R^{1-2} 独立地为氘、羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{1-2-2} 取代的 C_2-C_6 炔基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-3} 取代的 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-4} 取代的 C_2-C_6 烯基、未取代或被

一个或两个 R^{1-2-5} 取代的氨基或 ；各个 $R^{1-2-2-1}$ 独立地为卤素；各个 R^{1-2-3} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-3-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；各个 $R^{1-2-3-1}$ 独立地为卤素；各个 R^{1-2-4} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-4-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；各个 $R^{1-2-4-1}$ 独立地为卤素；各个

R^{1-2-6} 独立地为氨基；各个 R^{1-2-5} 独立地为 ；各个 $R^{1-2-5-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；各个 R^{1-3} 独立地为氰基、氘、羟基、氨基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-3-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基或 C_2-C_6 炔基；各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；各个 R^{1-3-2} 独立地为卤素；

R^{1-4} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{1-5} 为独立地为 C_1-C_6 烷基、 或 C_3-C_6 环烷基；

R^{1-5-1} 为 C_1-C_6 烷基或氨基；

或, R^1 中的原子与 A 中的原子相连形成未取代或被一个或多个 R^0 取代的 5-10 元杂环烷基; 所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O、P 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 3 个、4 个或 5 个; 各个 R^0 独立地为 C_1 - C_6 烷基或氧代。

在某一优选方案中, R^2 为氢、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 5-10 元杂芳基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-12 元杂环烷基、 $\text{---O---}R^{2-4}$ 、 $\text{---N---}R^{2-5}$ 、

未取代或被一个或多个 R^{2-6} 取代的 C_1 - C_6 烷基、 $\text{---C(=O)---}R^{2-7}$ 、 $\text{---C(R}^{2-8}\text{)=C(R}^{2-8}\text{)---}$ 、未取代或被一个或多个 R^{2-9} 取代

的 C_3 - C_6 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-10} 取代的 C_3 - C_6 环烯基、 $\text{---C}\equiv\text{C---}R^{2-11}$; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

各个 R^{2-1} 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、 $\text{---C(=O)---}R^{2-1-2}$ 、 $\text{---N(R}^{2-1-3}\text{)---C(=O)---}$ 或未取代或被一个或多个 R^{2-1-4} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基;

各个 R^{2-1-1} 独立地为氰基或卤素; R^{2-1-2} 为氢或 C_1 - C_6 烷基; 各个 R^{2-1-3} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基; 各个 R^{2-1-4} 独立地为卤素;

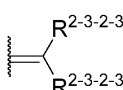
各个 R^{2-2} 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、 $\text{---C(=O)---}R^{2-2-2}$ 、 $\text{---N(R}^{2-2-3}\text{)---C(=O)---}$ 、 C_1 - C_6 烷氧基或 $\text{---S(=O)}_2\text{---}R^{2-2-4}$;

各个 R^{2-2-1} 独立地为氰基或卤素; R^{2-2-2} 为氢或 C_1 - C_6 烷基; 各个 R^{2-2-3} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基; 各个 R^{2-2-4} 独立地为 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基;

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

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

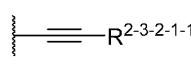
R^{2-3-2} 为氢或、被一个或多个 $R^{2-3-2-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3 - C_6 环烷

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

各个 R²⁻³⁻⁴ 独立地为 C₁-C₆ 烷基；

各个 R²⁻³⁻⁷ 独立地为 C₁-C₆ 烷基；

各个 R²⁻³⁻⁹ 独立地为氧代或 C₁-C₆ 烷基；

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

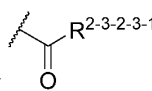
各个 R²⁻³⁻²⁻¹⁻¹ 独立地为 C₁-C₆ 烷基或 6-10 元芳基；各个 R²⁻³⁻²⁻¹⁻² 独立地为 C₁-C₆ 烷基；各个 R²⁻³⁻²⁻¹⁻³ 独立地为 C₁-C₆ 烷基；

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

各个 R²⁻³⁻²⁻²⁻¹ 独立地为卤素或羟基；

各个 R²⁻³⁻²⁻²⁻² 独立地为卤素、氘、氧代或羟基；

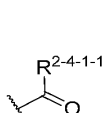
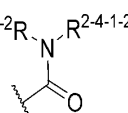
各个 R²⁻³⁻²⁻²⁻³ 独立地为 C₁-C₆ 烷基；

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

各个 R²⁻³⁻²⁻⁴ 独立地为卤素；

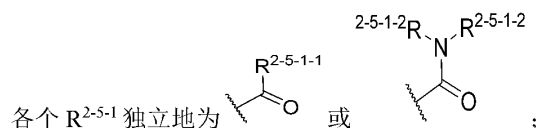
各个 R²⁻³⁻²⁻⁵ 独立地为卤素、羟基、氧代、C₁-C₆ 烷氧基、被一个或多个 R²⁻³⁻²⁻⁵⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基；各个 R²⁻³⁻²⁻⁵⁻¹ 独立地为卤素；

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

各个 R²⁻⁴⁻¹ 独立地为羟基、卤素、C₁-C₆ 烷基、 或 ；各个 R²⁻⁴⁻² 独立地为

羟基、卤素或 C₁-C₆ 烷基；各个 R²⁻⁴⁻³ 独立地为羟基、卤素或 C₁-C₆ 烷基；

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



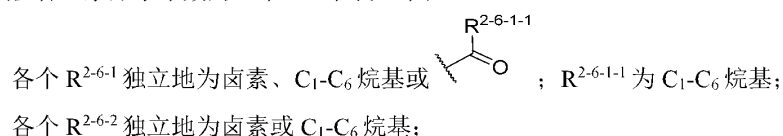
R²⁻⁵⁻¹⁻¹ 为氢或 C₁-C₆ 烷基；

各个 R²⁻⁵⁻¹⁻² 独立地为氢或 C₁-C₆ 烷基；

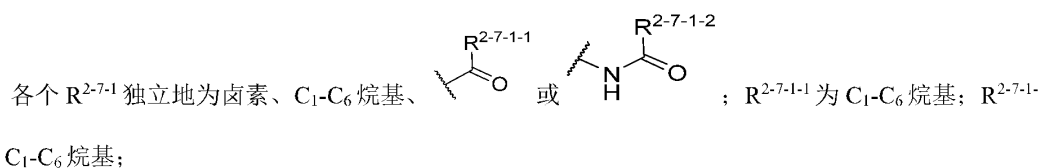
R²⁻⁵⁻² 独立地为 C₁-C₆ 烷基；

各个 R²⁻⁵⁻³ 独立地为 C₁-C₆ 烷氧基；

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

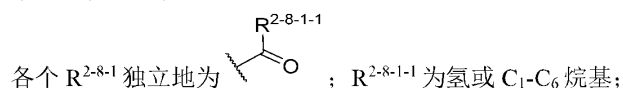


R²⁻⁷ 为 C₁-C₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R²⁻⁷⁻¹ 取代的 4-10 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R²⁻⁷⁻² 取代的 5-10 元杂芳基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；



各个 R²⁻⁷⁻² 独立地为卤素或 C₁-C₆ 烷基；

各个 R²⁻⁸ 独立地为 C₁-C₆ 烷基，或两个 R²⁻⁸ 与其相连接原子形成未取代或被一个或多个 R²⁻⁸⁻¹ 取代的 4-10 元杂环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；



各个 R²⁻⁹ 独立地为未取代或被一个或多个 R²⁻⁹⁻¹ 取代的 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-9-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

各个 R^{2-10-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-11} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{2-11-1} 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-11-2} 取代的 3-6 元杂环烷基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-11-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-11-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基。

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

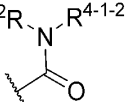
各个 R^{3-1} 独立地为羟基、卤素、被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或 ；

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

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

各个 R^{3-2-1} 独立地为卤素； R^{3-2-2} 为 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_4 烯基。

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

各个 R^{4-1} 独立地为  或 ；

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

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

在某一优选方案中， R^1 为羟基、未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3-C_6 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基、或未取代或被一个或两个 R^{1-5} 取代的氨基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{1-1} 独立地为氘、羟基、氰基、卤素、3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_3-C_6 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的

C₁-C₆烷氧基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；各个 R¹⁻¹⁻¹ 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；各个 R¹⁻¹⁻² 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；各个 R¹⁻¹⁻³ 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

各个 R¹⁻² 独立地为氘、羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R¹⁻²⁻² 取代的 C₂-C₆ 炔基、未取代或被一个或多个 R¹⁻²⁻³ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基、未取代或被一个或多个 R¹⁻²⁻⁴ 取代的 C₂-C₆ 烯基或未取代或被一个或两个 R¹⁻²⁻⁵ 取代的氨基；各个 R¹⁻²⁻² 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 R¹⁻²⁻²⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基；各个 R¹⁻²⁻²⁻¹ 独立地为卤素；各个 R¹⁻²⁻³ 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 R¹⁻²⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基；各个 R¹⁻²⁻³⁻¹ 独立地为卤素；各个 R¹⁻²⁻⁴ 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 R¹⁻²⁻⁴⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基；各个 R¹⁻²⁻⁴⁻¹ 独立地为卤素；

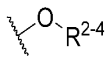
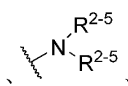
各个 R¹⁻³ 独立地为氰基、氘、羟基、氨基、卤素、未取代或被一个或多个 R¹⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基或未取代或被一个或多个 R¹⁻³⁻² 取代的 C₁-C₆ 烷氧基；各个 R¹⁻³⁻¹ 独立地为卤素；各个 R¹⁻³⁻² 独立地为卤素；

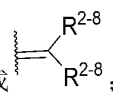
R¹⁻⁴ 为 C₁-C₆ 烷基；

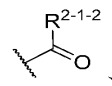
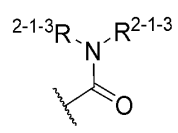
各个 R¹⁻⁵ 独立地为 C₁-C₆ 烷基、 或 C₃-C₆ 环烷基；

R¹⁻⁵⁻¹ 为 C₁-C₆ 烷基或氨基；

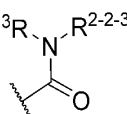
或，R¹ 中的原子与 A 中的原子相连形成未取代或被一个或多个 R⁰ 取代的 5-10 元杂环烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O、P 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 3 个、4 个或 5 个；各个 R⁰ 独立地为 C₁-C₆ 烷基或氧代。

在某一优选方案中，R² 为氢、未取代或被一个或多个 R²⁻¹ 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R²⁻² 取代的 5-10 元杂芳基、被一个或多个 R²⁻³ 取代的 4-10 元杂环烷基、、、

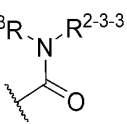
未取代或被一个或多个 R²⁻⁶ 取代的 C₁-C₆ 烷基、 或 ；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R²⁻¹ 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R²⁻¹⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、、 或未取代或被一个或多个 R²⁻¹⁻⁴ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基；

各个 R²⁻¹⁻¹ 独立地为氰基或卤素；R²⁻¹⁻² 为氢或 C₁-C₆ 烷基；各个 R²⁻¹⁻³ 独立地为氢或 C₁-C₆ 烷基；各个 R²⁻¹⁻⁴ 独立地为卤素；

各个 R^{2-2} 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 或  ;

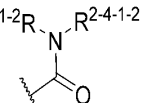
各个 R^{2-2-1} 独立地为氰基或卤素; R^{2-2-2} 为氢或 C_1-C_6 烷基; 各个 R^{2-2-3} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基;

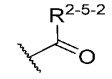
各个 R^{2-3} 独立地为被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、、、未取代或被一个或多个 R^{2-3-4} 取代的 3-6 元杂环烷基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

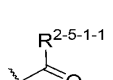
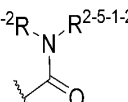
各个 R^{2-3-1} 独立地为氰基;

R^{2-3-2} 为氢; 各个 R^{2-3-4} 独立地为 C_1-C_6 烷基;

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

各个 R^{2-4-1} 独立地为羟基、卤素、 C_1-C_6 烷基、 或 ; 各个 R^{2-4-2} 独立地为羟基、卤素或 C_1-C_6 烷基; 各个 R^{2-4-3} 独立地为羟基、卤素或 C_1-C_6 烷基;

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

各个 R^{2-5-1} 独立地为  或  ;

$R^{2-5-1-1}$ 为氢或 C_1-C_6 烷基;

各个 $R^{2-5-1-2}$ 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基;

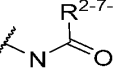
R^{2-5-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基;

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

各个 R^{2-6-1} 独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基或  ; $R^{2-6-1-1}$ 为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{2-6-2} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基;

R^{2-7} 为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-7-1} 取代的 4-10 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-7-2} 取代的 5-10 元杂芳基; 所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

各个 R^{2-7-1} 独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基、 或  ; $R^{2-7-1-1}$ 为 C_1-C_6 烷基; $R^{2-7-1-2}$

² 为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{2-7-2} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{2-8} 独立地为 C_1-C_6 烷基, 或两个 R^{2-8} 与其相连接原子形成未取代或被一个或多个 R^{2-8-1} 取代的 4-10 元杂环烷基; 所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

各个 R^{2-8-1} 独立地为  ; $R^{2-8-1-1}$ 为氢或 C_1-C_6 烷基。

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

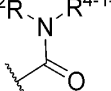
各个 R^{3-1} 独立地为羟基、卤素或  ;

R^{3-1-2} 为 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基;

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

各个 R^{3-2-1} 独立地为卤素; R^{3-2-2} 为 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_4 烯基。

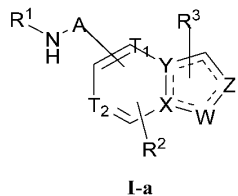
在某一优选方案中, R^4 为未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基、被一个或多个 R^{4-2} 取代的 C_1-C_6 烷基; 所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

各个 R^{4-1} 独立地为  或  ;

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

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

在某一优选方案中，所述如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物里；某些基团的定义可如下所述，其他基团的定义可如上任一方案所述（以下简称“在某一优选方案中”）：所述如



式 I 所示的化合物为如式 I-a 所示的化合物；

Y 为 C 或 N，X 为 C 或 N，

W 为 N、CH、O、 NR^4 或 CR^4 ；

Z 为 CH、O 或 N；

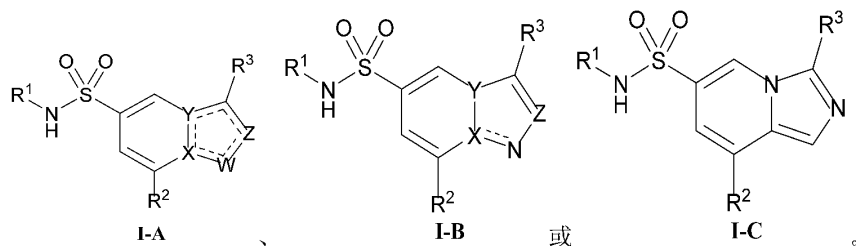
T_1 为 C 或 N；

T_2 为 C 或 N；

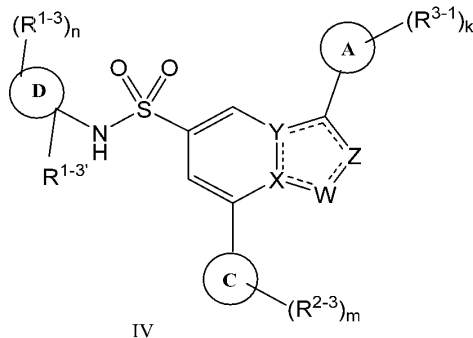
A、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义如前所述。

在某一优选方案中， T_1 、 T_2 、X 和 Y 中至少一个为 N，或 Y、W 和 Z 中仅含一个杂原子。

在某一优选方案中，所述如式 I-a 所示的化合物可为如式 I-A、如式 I-B 或如式 I-C 所示的化合物



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



环 D 为 3-6 元杂环烷基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；（环 D 中 3-6 元杂环烷基的含义与 R^1 中相同）

环 C 为 4-12 元杂环烷基；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；（环 C 中 4-12 元杂环烷基的含义与 R^2 中相同）

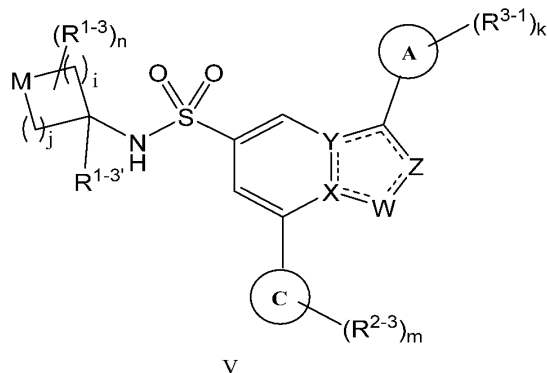
环 A 为 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；（环 A 中 5-10 元杂芳基的含义与 R^3 中相同）

n 为 0、1 或 2；m 为 0、1 或 2；k 为 0、1 或 2；

$R^{1-3'}$ 为氢或 R^{1-3} ；

R^{1-3} 、 R^{2-3} 和 R^{3-1} 的定义如前所述。

在某一优选方案中，所述如式 I-a 所示的化合物可为如式 V 所示的化合物，

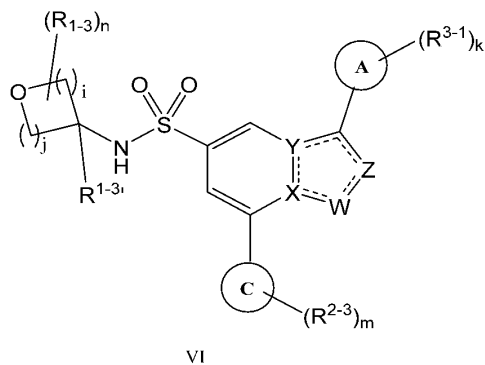


M 为 N、O 或 S；

i 为 0、1 或 2；j 为 0、1 或 2；i 和 j 不同时为 0；

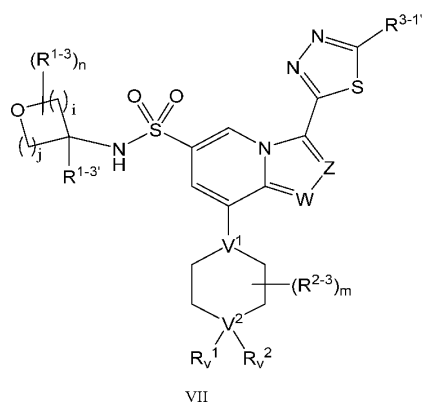
环 C、环 A、 $R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 R^{3-1} 、n、m 和 k 的定义如前所述。

在某一优选方案中，所述如式 I-a 所示的化合物可为如式 VI 所示的化合物，



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

在某一优选方案中，所述如式 I-a 所示的化合物可为如式 VII 所示的化合物，



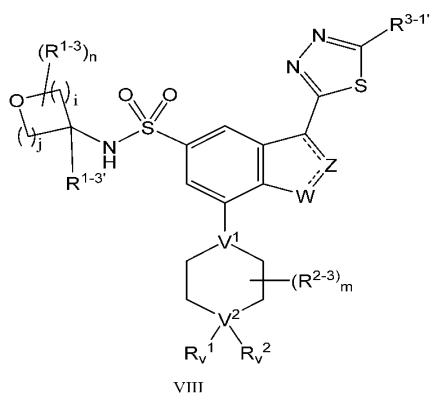
V^1 为 CH、N 或 O; V^2 为 CH、N 或 O; V^1 和 V^2 不同时为 CH;

$R^{3-1'}$ 为氢或 R^{3-1} ;

R_{V^1} 为氢或 R^{2-3} ; R_{V^2} 为氢或 R^{2-3} ;

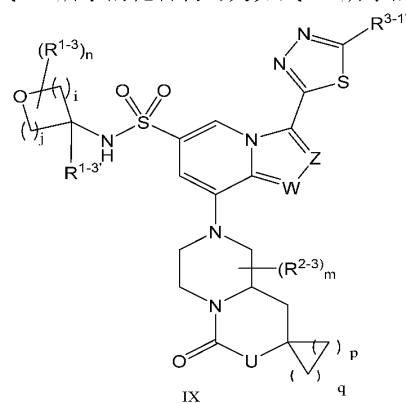
$R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 R^{3-1} 、 n 、 m 、 i 和 j 的定义如前所述。

在某一优选方案中, 所述如式 I-a 所示的化合物可为如式 VIII 所示的化合物,



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

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

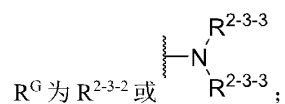
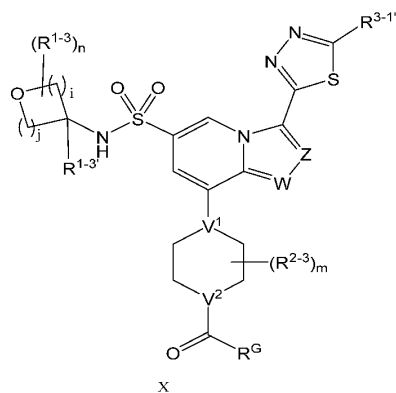


U 为 CH、N 或 O;

p 为 0、1 或 2; q 为 0、1 或 2;

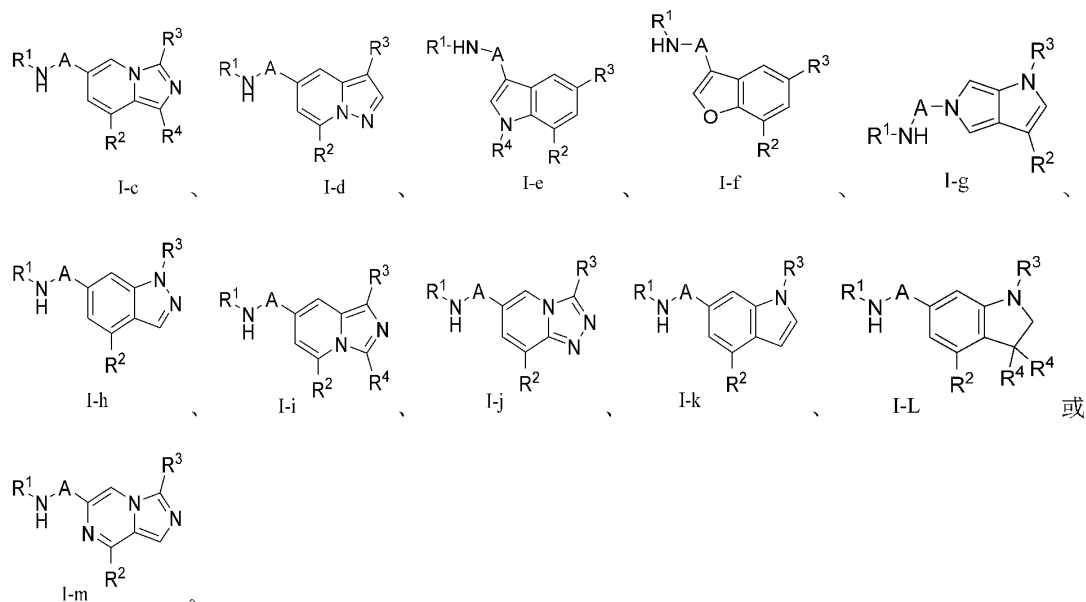
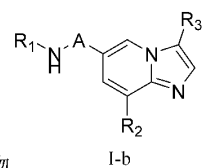
$R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 $R^{3-1'}$ 、 n 、 m 、 i 和 j 的定义如前所述。

在某一优选方案中，所述如式 I-a 所示的化合物可为如式 X 所示的化合物，

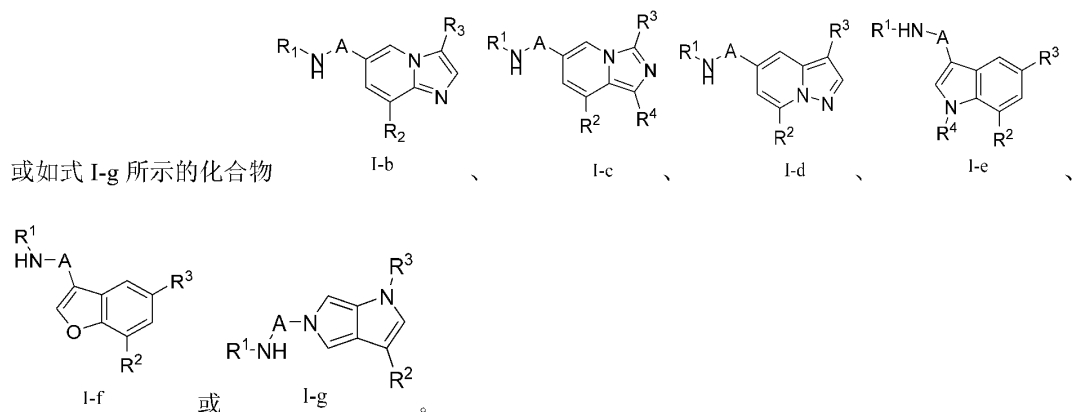


$R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 $R^{3-1'}$ 、 R^{2-3-2} 、 R^{2-3-3} 、 V^1 、 V^2 、 n 、 m 、 i 和 j 的定义如前所述。

在某一优选方案中，所述如式 I 所示的化合物为如式 I-b、如式 I-c、如式 I-d、如式 I-e、如式 I-f、如式 I-g、如式 I-h、如式 I-i、如式 I-j、如式 I-k、如式 I-L 或如式 I-m 所示的化合物

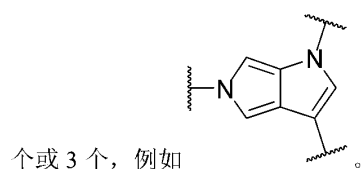


在某一优选方案中，所述如式 I 所示的化合物为如式 I-b、如式 I-c、如式 I-d、如式 I-e、如式 I-f



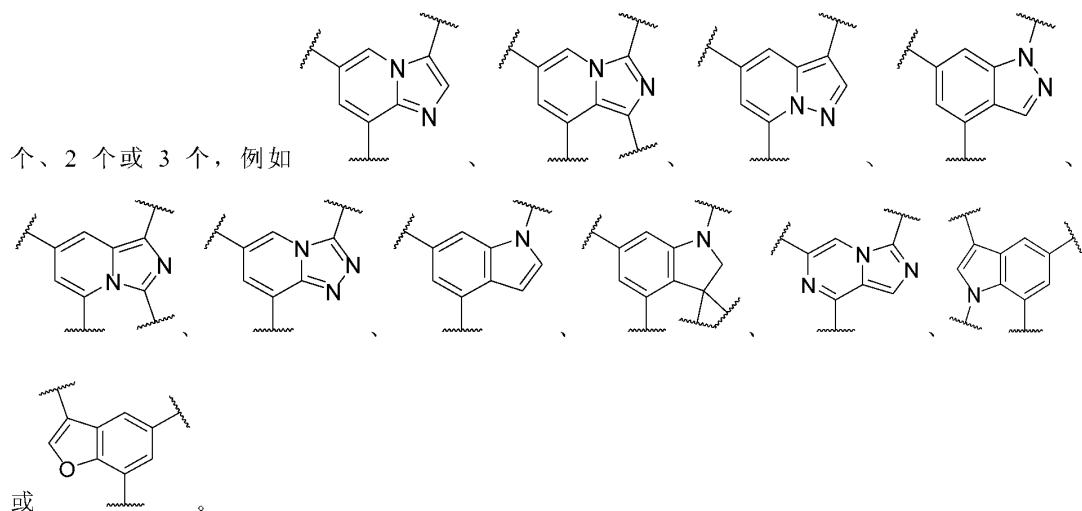
在某一优选方案中， R^A 中，所述 C_1 - C_6 烷基可为 C_1 - C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基。

在某一优选方案中，环 B 中，所述 5 元并 5 元杂芳环的杂原子可为 N，杂原子个数可为 1 个、2

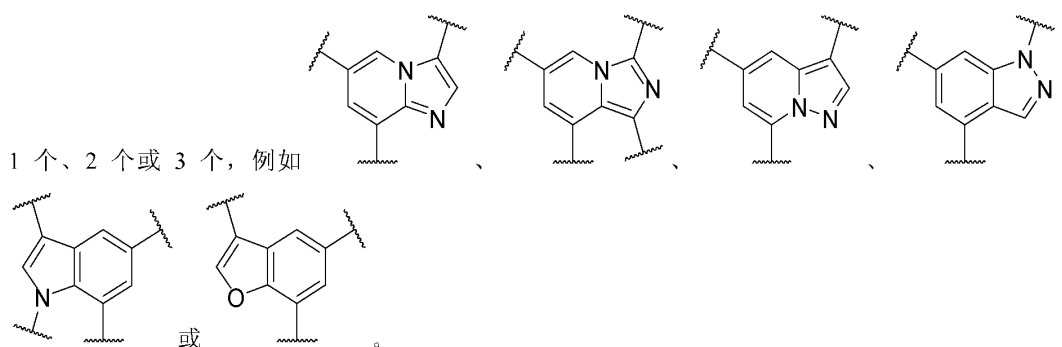


在某一优选方案中，环 B 中，所述 3-6 元环烷基可为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；例如环丙基。

在某一优选方案中，环 B 中，所述 5 元并 6 元杂芳环的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数可为 1



在某一优选方案中，环 B 中，所述 5 元并 6 元杂芳环的杂原子可为 N 和/或 O，杂原子个数可为



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

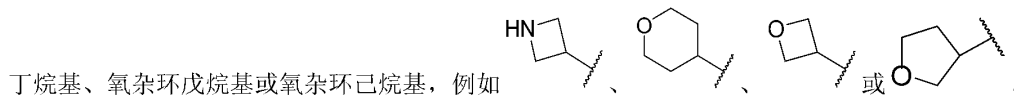
在某一优选方案中， R^1 中，所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基、乙基或异丙基。

在某一优选方案中， R^1 中，所述 C_3-C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环戊烷或

；例如环丙基、环丁基、双环戊烷或。

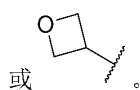
在某一优选方案中， R^1 中，所述 C_3-C_6 环烷基可为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或双环戊烷；例如环丙基、环丁基或双环戊烷。

在某一优选方案中， R^1 中，所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 N、O 或 S，杂原子个数为 1 个或 2 个；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子可为 O 或 N，杂原子个数还可 1；优选为氮杂环丁烷基、氧杂环

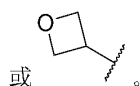


在某一优选方案中， R^1 中，所述 3-6 元杂环烷基的杂原子可为 N、O 或 S，杂原子个数可为 1 个或 2 个；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子还可 为 O 或 N，杂原子个数还可 为 1；例如

或。



在某一优选方案中， R^{1-1} 中，所述 3-6 元杂环烷基的杂原子可为 N、O 或 S，杂原子个数可为 1 个或 2 个；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子还可 为 O 或 N，杂原子个数还可 为 1；例如



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

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

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

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

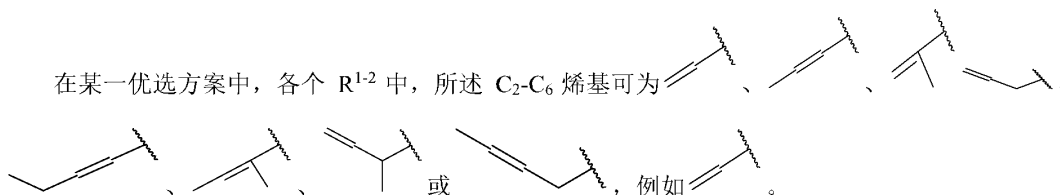
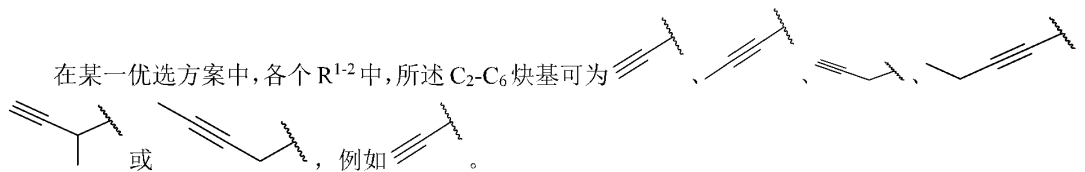
在某一优选方案中, 各个 R^{1-1-1} 中, 所述卤素可为氟、氯、溴或碘, 例如氟。

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

在某一优选方案中, 各个 R^{1-2-4} 中, 所述卤素可为氟、氯、溴或碘, 例如氟。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-2-4} 中, 所述 C_1-C_6 烷氧基可为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 例如甲氧基或乙氧基。

在某一优选方案中, 各个 $R^{1-2-4-1}$ 中, 所述卤素可为氟、氯、溴或碘, 例如氟。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-2-5} 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基、乙基或异丙基。

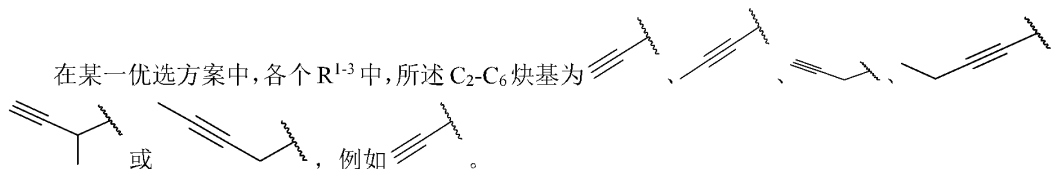
在某一优选方案中, 各个 R^{1-2-5} 中, 所述 C_3-C_6 环烷基可为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或双环戊烷; 例如环丙基、环丁烷或双环戊烷。

在某一优选方案中, $R^{1-2-5-1}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基、乙基或异丙基。

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

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

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



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

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

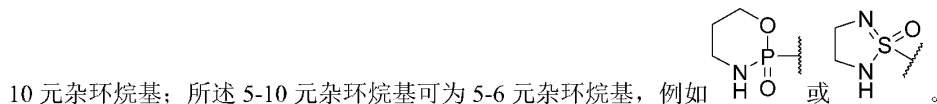
在某一优选方案中, R^{1-4} 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-5} 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-5} 中, 所述 C_3-C_6 环烷基可为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或双环戊烷; 例如环丙基、环丁烷或双环戊烷。

在某一优选方案中, R^{1-5-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基。

在某一优选方案中, 当 R^1 中的原子与 A 中的原子相连形成未取代或被一个或多个 R^0 取代的 5-



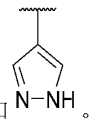
在某一优选方案中, 各个 R^0 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基。

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

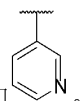
在某一优选方案中, R^2 中, 所述 5-10 元杂芳基为 5 或 6 元杂芳基或 5 元并 6 元杂芳基。所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 或 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。

在某一优选方案中, R^2 中, 所述 5-10 元杂芳基可为 5 或 6 元杂芳基、5 元并 5 元杂芳基、5 元并 6 元杂芳基。所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。

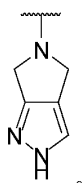
所述 5 元杂芳基的杂原子可为 N, 杂原子个数为 2 个, 优选为吡唑基, 例如



所述 6 元杂芳基的杂原子可为 N, 杂原子个数为 1 个, 优选为吡啶基, 例如

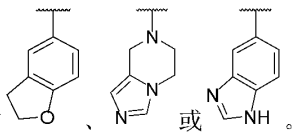


所述 5 元并 5 元杂芳基的杂原子可为 N, 杂原子个数为 3 个, 优选为二氢吡咯并吡唑基, 例如



所述 5 元并 6 元杂芳基的杂原子可为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个, 优选为苯并

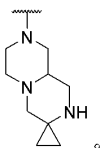
呋喃基、二氢咪唑并吡嗪基或苯并咪唑基, 例如



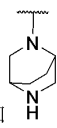
在某一优选方案中, R^2 中, 所述 5-10 元杂芳基可为 5 或 6 元杂芳基或 5 元并 6 元杂芳基。所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N 和/或 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个或 2 个。所述 5 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 S, 杂原子个数为 2 个。所述 6 元杂芳基的杂原子可为 N, 杂原子个数为 1 个或 2 个。所述 5 元并 6 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 O, 杂原子个数为 2 个, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。

在某一优选方案中, R^2 中, 所述 4-12 元杂环烷基为单环、桥环、并环和螺环中的一种或多种。所述单环可为 4-6 元杂环烷基。所述并环可为 5 元并 6 元杂环烷基、4 元并 6 元杂环烷基或 5 元并 5 元杂环烷基。所述螺环可为 4 环螺 6 环、4 环螺 5 环、4 环螺 4 环、5 环螺 6 环或 3 环螺 6 环。所述桥环可为二环辛杂烷或二环庚杂烷。所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。

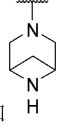
所述 4-12 元杂环烷基可为 3 环螺 6 元并 6 元杂环烷基, 优选六氢螺环丙烷吡嗪并吡嗪基, 例如



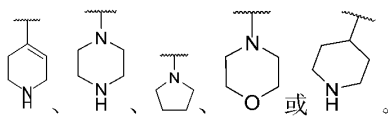
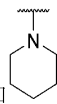
所述二环辛杂烷可为二环[2.2.2]辛杂烷，例如



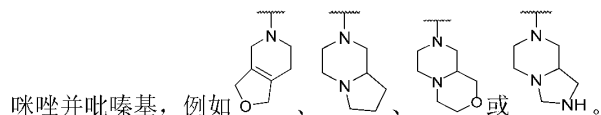
所述二环庚杂烷可为二环[3.1.1]庚杂烷，例如



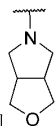
所述 4-6 元杂环烷基可为氮杂环己烷基、四氢吡啶基、哌嗪基、氮杂环戊烷基或吗啉基，例如



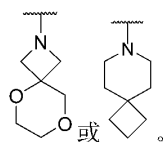
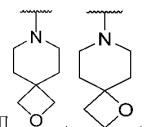
所述 5 元并 6 元杂环烷基可为四氢呋喃并吡啶基、六氢吡咯并吡嗪基、六氢吡嗪并恶嗪基或六氢



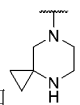
所述 5 元并 5 元杂环烷基可为四氢呋喃并吡咯基，例如



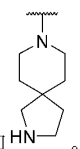
所述 4 环螺 6 环可为氧杂氮杂螺壬烷基、二氧杂氮杂螺壬烷基或氮杂螺壬烷基，例如



所述 3 环螺 6 环可为二氮杂螺辛烷基，例如



所述 5 环螺 6 环可为二氮杂螺癸烷基，例如



在某一优选方案中， R^2 中，所述 4-12 元杂环烷基可为饱和杂环烷基或含有 1 到 2 个双键的杂环烷基。

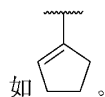
在某一优选方案中， R^2 中，所述 4-10 元杂环烷基可为单环、桥环、并环或螺环。所述单环可为

4-6 元杂环烷基。所述并环可为 5 元并 6 元杂环烷基或 4 元并 6 元杂环烷基。所述螺环 4 环螺 6 环、4 环螺 5 环或 4 环螺 4 环。所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个或 2 个。

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

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

在某一优选方案中, R^2 中, 所述 C_3-C_6 环烯基可为含有 1 个双键环烯基, 还可为五元环烯基, 例



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

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

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

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

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

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

在某一优选方案中, 各个 R^{2-1-4} 中, 所述卤素可为氟、氯、溴或碘, 例如氟。

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

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

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

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

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

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

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

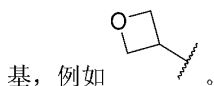
在某一优选方案中, 各个 R^{2-2-4} 中, 所述 C_3-C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 例如环丙基。

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

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

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

在某一优选方案中, 各个 R^{2-3} 中, 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子可为 N、O 或 S, 杂原子个数可为 1 个或 2 个; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子还可为 O 或 N, 杂原子个数还可为 1; 优选氧杂环丁烷基, 例如

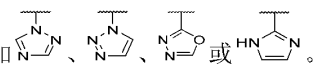


在某一优选方案中, 各个 R^{2-3} 中, 所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 可为甲氧基、乙氧基或异丙氧基。

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

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

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

或 O, 杂原子个数为 2 个或 3 个, 优选三唑基、恶二唑基或咪唑基, 例如 。

所述 6 元杂芳基的杂原子可为 N, 杂原子个数为 1 个或 2 个, 优选吡啶基, 例如 。

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

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

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

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

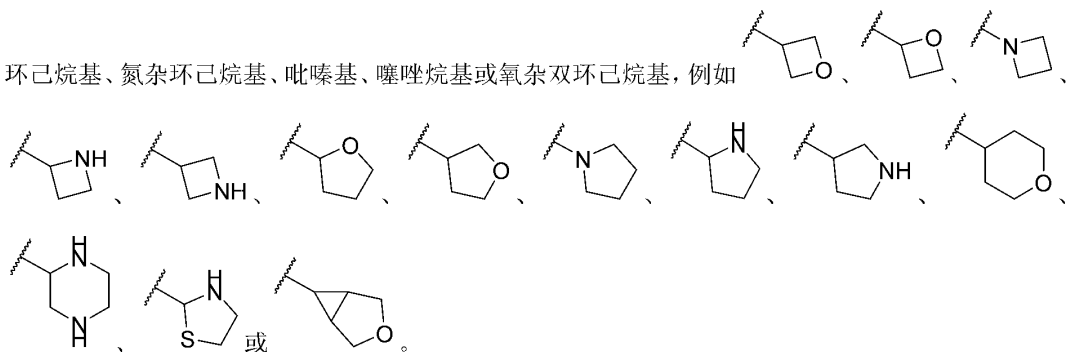
在某一优选方案中, R^{2-3-2} 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基或异丙基。

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

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

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

原子个数可为1个或2个；优选氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环戊烷基、氮杂环戊烷基、氧杂环己烷基、氮杂环己烷基、吡嗪基、噻唑烷基或氧杂双环己烷基，例如



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

在某一优选方案中, 各个 $R^{2-3-2-2}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 可为甲氧基、乙氧基或正丙氧基。在某一优选方案中, 各个 $R^{2-3-2-2-1}$ 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

在某一优选方案中, 各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、

异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一优选方案中，各个 R^{2-4} 中，所述 4-10 元杂环烷基可为单环。所述 4-10 元杂环烷基可为 4-6 元杂环烷基。所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个。

在某一优选方案中，各个 R^{2-4} 中，所述 5-10 元杂芳基可为 5 元并 6 元杂芳基。所述 5 元并 6 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 O，杂原子个数为 2 个，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。

在某一优选方案中，各个 R^{2-4} 中，所述 6-10 元芳基可为苯基或萘基，例如苯基。

在某一优选方案中，各个 R^{2-4} 中，所述 C_3 - C_6 环烷基可为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环戊基。

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

在某一优选方案中，各个 R^{2-4-1} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

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

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

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

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

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

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

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

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

在某一优选方案中，各个 R^{2-5} 中，所述 4-10 元杂环烷基可为单环。所述 4-10 元杂环烷基可为 4-6 元杂环烷基。所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个。

在某一优选方案中，各个 R^{2-5} 中，所述 6-10 元芳基为苯基或萘基，例如苯基。

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

在某一优选方案中， $R^{2-5-1-1}$ 中，所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基或异丙基。

在某一优选方案中， $R^{2-5-1-1}$ 中，所述 C_1 - C_6 烷基可为 C_1 - C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-5-1-2}$ 中，所述 C_1 - C_6 烷基可为 C_1 - C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙

基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基或异丙基。

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

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

在某一优选方案中，各个 R^{2-6} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

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

在某一优选方案中，各个 R^{2-6} 中，所述 4-10 元杂环烷基可为单环。所述 4-10 元杂环烷基可为 4-6 元杂环烷基。所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个。

在某一优选方案中，各个 R^{2-6} 中，所述 5-10 元杂芳基可为 5-6 元杂芳基。所述 5-6 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 S，杂原子个数为 2 个，杂原子个数为 1 个或 2 个。

在某一优选方案中，各个 R^{2-6-1} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，各个 R^{2-6-1} 中，所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基。

在某一优选方案中， $R^{2-6-1-1}$ 中，所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基。

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

在某一优选方案中，各个 R^{2-6-2} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

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

在某一优选方案中，各个 R^{2-7} 中，所述 4-10 元杂环烷基可为单环或螺环。所述单环可为 4-6 元杂环烷基。所述螺环 4 环螺 6 环、4 环螺 5 环或 4 环螺 4 环。所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个。

在某一优选方案中，各个 R^{2-7} 中，所述 5-10 元杂芳基可为 5 或 6 元杂芳基或 5 元并 6 元杂芳基。所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N 和/或 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个或 2 个。所述 5 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 S，杂原子个数为 2 个。所述 6 元杂芳基的杂原子可为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个。所述 5 元并 6 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 O，杂原子个数为 2 个，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。

在某一优选方案中，各个 R^{2-7-1} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，各个 R^{2-7-1} 中，所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基。

在某一优选方案中， $R^{2-7-1-1}$ 中，所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异

丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基。

在某一优选方案中， $R^{2-7-1-2}$ 中，所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基。

在某一优选方案中，各个 R^{2-7-2} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

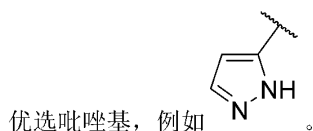
在某一优选方案中，各个 R^{2-7-2} 中，所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基。

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

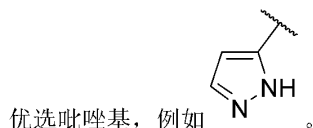
在某一优选方案中，各个 R^{2-8} 中，所述 4-10 元杂环烷基可为单环。所述单环可为 4-6 元杂环烷基。所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-8-1-1}$ 中，所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基。

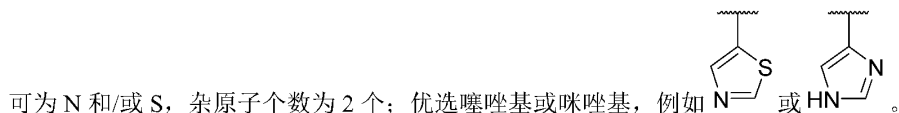
在某一优选方案中，各个 R^{2-9} 中，所述 5-10 元杂芳基为 5 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1 个或 2 个；所述 5 元杂芳基的杂原子可为 N，杂原子个数为 2 个；



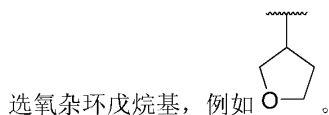
在某一优选方案中，各个 R^{2-10} 中，所述 5-10 元杂芳基为 5 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1 个或 2 个；所述 5 元杂芳基的杂原子可为 N，杂原子个数为 2 个；



在某一优选方案中，各个 R^{2-11} 中，所述 5-10 元杂芳基为 5 元杂芳基。所述 5 元杂芳基的杂原子



在某一优选方案中，各个 R^{2-11} 中，所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 O，杂原子个数可为 1 个；优



在某一优选方案中，各个 R^{2-11-1} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一优选方案中，各个 R^{2-11-2} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一优选方案中， R^3 中，所述 5-10 元杂芳基为 5 元杂芳基、5 元并 5 元杂芳基或 5 元并 6 元

杂芳基。所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。所述 5 元杂芳基的杂原子可为 N 和/或 S，杂原子个数为 2 个或 3 个。所述 5 元并 6 元杂芳基的杂原子可为 N 和/或 O，杂原子个数为 2 个，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。所述 5 元并 5 元杂芳基的杂原子可为 N 和/或 O，杂原子个数为 2 个，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。

在某一优选方案中， R^3 中，所述 5-10 元杂芳基可为 5 元杂芳基、5 元并 5 元杂芳基或 5 元并 6 元杂芳基。所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N 和/或 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个或 2 个。所述 5 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 S，杂原子个数为 2 个。所述 5 元并 6 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 O，杂原子个数为 2 个，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。所述 5 元并 5 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 O，杂原子个数为 2 个，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。

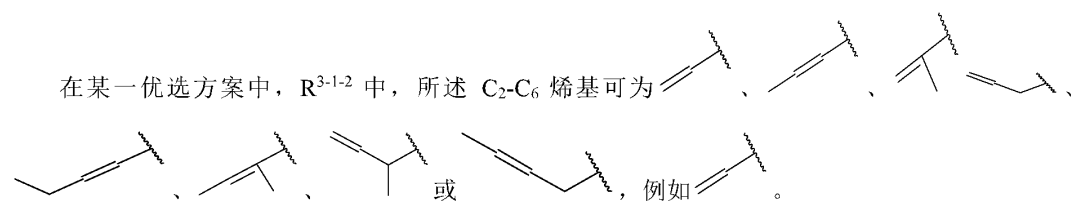
在某一优选方案中， R^3 中，所述 3-10 元杂环烷基可为单环。所述单环可为 4-6 元杂环烷基。所述 3-10 元杂环烷基的杂原子选自 N，杂原子个数为 1 个或 2 个。

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

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

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

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



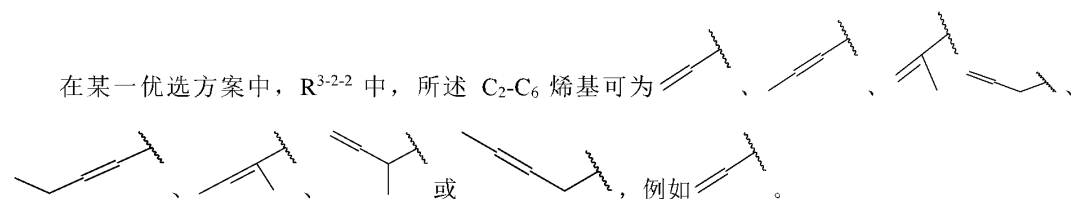
在某一优选方案中， R^{3-2} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

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

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

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

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



在某一优选方案中, R^4 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟或氯。

在某一优选方案中, R^4 中, 所述卤素可为氟、氯、溴或碘, 例如氟。

在某一优选方案中, R^4 中, 所述 4-10 元杂环烷基为单环或螺环。所述单环可为 6 元杂环烷基。所述螺环可为 4 环螺 6 环、4 环螺 5 环或 4 环螺 4 环。所述 4-10 元杂环烷基的杂原子可为 N, 杂原子个数为 1 个或 2 个。

在某一优选方案中, R^4 中, 所述 5-10 元杂环烷基可为螺环。所述螺环 4 环螺 6 环、4 环螺 5 环或 4 环螺 4 环。所述 4-10 元杂环烷基的杂原子可为 N, 杂原子个数为 1 个或 2 个。

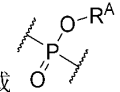
在某一优选方案中, R^4 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基。

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

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

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

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

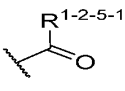
在某一优选方案中, A 为 、 或 ; R^A 为氢或 C_1-C_6 烷基;

环 B 为未取代的或被 R^B 取代的 5 元并 6 元杂芳环; 所述 5 元并 6 元杂芳环的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 当所述 5 元并 6 元杂芳环的杂原子仅为氮时, 所述 5 元并 6 元杂芳环中, 6 元中至少有一个 N 或 5 元中仅有一个 N; 各个 R^B 独立地为氧代、羟基、卤素或 C_1-C_6 烷基;

R^1 为羟基、未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3-C_6 环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

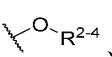
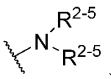
各个 R^{1-1} 独立地为氘、羟基、氰基、卤素或 C_3-C_6 环烷基;

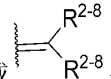
各个 R^{1-2} 独立地为氘、羟基、氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{1-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 炔基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-3} 取代的 C_1-C_6 烷氧基或未取代或被一个或两个 R^{1-2-5} 取代的氨基; 各个 R^{1-2-1} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-1-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基; 各

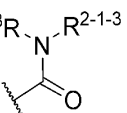
个 $R^{1-2-1-1}$ 独立地为卤素; 各个 R^{1-2-3} 独立地为卤素; 各个 R^{1-2-5} 为独立地为 C_1-C_6 烷基、或 C_3-C_6 环烷基; $R^{1-2-5-1}$ 为 C_1-C_6 烷基或氨基;

各个 R^{1-3} 独立地为 C_1-C_6 烷基;

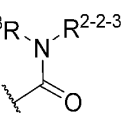
或, R^1 中的原子与 A 中的原子相连形成未取代或被一个或多个 R^0 取代的 5-6 元杂环烷基; 所述 5-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O、P 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 3 个、4 个或 5 个; 各个 R^0 独立地为 C_1 - C_6 烷基或氧代;

R^2 为氢、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-10 元杂环烷基、、、未取代或

被一个或多个 R^{2-6} 取代的 C_1 - C_6 烷基、或; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

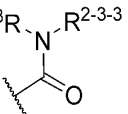
各个 R^{2-1} 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、、或
未取代或被一个或多个 R^{2-1-4} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基;

各个 R^{2-1-1} 独立地为氰基或卤素; R^{2-1-2} 为氢或 C_1 - C_6 烷基; 各个 R^{2-1-3} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基; 各个 R^{2-1-4} 独立地为卤素;

各个 R^{2-2} 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、或
;

各个 R^{2-2-1} 独立地为氰基或卤素; R^{2-2-2} 为氢或 C_1 - C_6 烷基; 各个 R^{2-2-3} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基;

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

、、未取代或被一个或多个 R^{2-3-4} 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-3-5} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

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

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

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基;

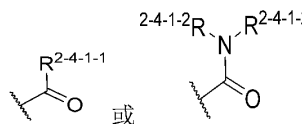
各个 R^{2-3-4} 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

各个 R^{2-3-5} 独立地为卤素;

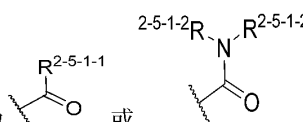
各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为卤素；

各个 $R^{2-3-2-1}$ 独立地为卤素；

各个 R^{2-4} 为未取代或被一个或多个 R^{2-4-1} 取代的 4-10 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-4-2} 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-4-3} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{2-4-4} 取代的 C_3 - C_6 环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；各个 R^{2-4-1} 独立地为羟基、卤素、 C_1 - C_6 烷基、

或 ；各个 R^{2-4-2} 独立地为羟基、卤素或 C_1 - C_6 烷基；各个 R^{2-4-3} 独立地为羟基、卤素或 C_1 - C_6 烷基；各个 R^{2-4-4} 独立地为羟基、卤素或 C_1 - C_6 烷基； $R^{2-4-1-1}$ 为 C_1 - C_6 烷基；各个 $R^{2-4-1-2}$ 为 C_1 - C_6 烷基；

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

各个 R^{2-5-1} 独立地为 ；

$R^{2-5-1-1}$ 为氢或 C_1 - C_6 烷基；

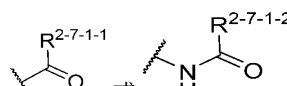
各个 $R^{2-5-1-2}$ 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^{2-5-2} 为 C_1 - C_6 烷基；

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

各个 R^{2-6-1} 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 ； $R^{2-6-1-1}$ 为 C_1 - C_6 烷基；各个 R^{2-6-2} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷基；

R^{2-7} 为 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-7-1} 取代的 4-10 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-7-2} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-7-1} 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基、或 ； $R^{2-7-1-1}$ 为 C_1 - C_6 烷基； $R^{2-7-1-2}$ 为 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{2-7-2} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{2-8} 独立地为 C_1-C_6 烷基, 或两个 R^{2-8} 与其相连接原子形成未取代或被一个或多个 R^{2-8-1} 取代的 4-10 元杂环烷基; 所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

各个 R^{2-8-1} 独立地为 ; $R^{2-8-1-1}$ 为氢或 C_1-C_6 烷基。

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

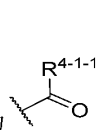
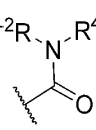
各个 R^{3-1} 独立地为羟基、卤素或未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素;

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

各个 R^{3-2-1} 独立地为卤素; R^{3-2-2} 为 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_4 烯基;

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

各个 R^{4-1} 独立地为  或 ;

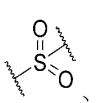
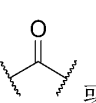
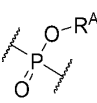
各个 R^{4-2} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{4-2-1} 取代的 5-10 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

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

在某一优选方案中, Y 为 C 或 N, X 为 C 或 N, 且 X 和 Y 中至少一个为 N;

W 为 N、CH 或 CR^4 ;

Z 为 CH 或 N;

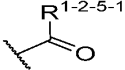
A 为 、 或 ; R^A 为氢或 C_1-C_6 烷基;

R^1 为羟基、未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3-C_6 环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

各个 R^{1-1} 独立地为氘、羟基、氰基、卤素或 C_3-C_6 环烷基;

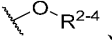
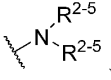
各个 R^{1-2} 独立地为氘、羟基、氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{1-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 炔基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-3} 取代的 C_1-C_6 烷氧基或未取代或被一个或两个 R^{1-2-5} 取

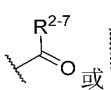
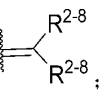
代的氨基；各个 R^{1-2-1} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-1-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；各

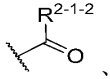
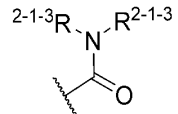
个 $R^{1-2-1-1}$ 独立地为卤素；各个 R^{1-2-3} 独立地为卤素；各个 R^{1-2-5} 为独立地为 C_1-C_6 烷基、或 C_3-C_6 环烷基； $R^{1-2-5-1}$ 为 C_1-C_6 烷基或氨基；

各个 R^{1-3} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

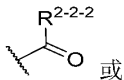
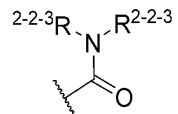
或， R^1 中的原子与 A 中的原子相连形成未取代或被一个或多个 R^0 取代的 5-6 元杂环烷基；所述 5-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O、P 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 3 个、4 个或 5 个；各个 R^0 独立地为 C_1-C_6 烷基或氧代；

R^2 为氢、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-10 元杂环烷基、、、未取代或

被一个或多个 R^{2-6} 取代的 C_1-C_6 烷基、或；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

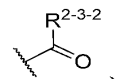
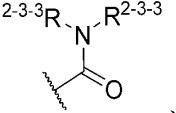
各个 R^{2-1} 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、、或未取代或被一个或多个 R^{2-1-4} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 R^{2-1-1} 独立地为氰基或卤素； R^{2-1-2} 为氢或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-1-3} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-1-4} 独立地为卤素；

各个 R^{2-2} 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、或；

各个 R^{2-2-1} 独立地为氰基或卤素； R^{2-2-2} 为氢或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-2-3} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

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

、、未取代或被一个或多个 R^{2-3-4} 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-3-5} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

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

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

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

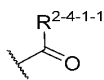
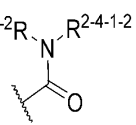
各个 R^{2-3-4} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-3-5} 独立地为卤素；

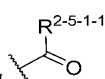
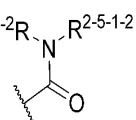
各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为卤素；

各个 $R^{2-3-2-1}$ 独立地为卤素；

各个 R^{2-4} 为未取代或被一个或多个 R^{2-4-1} 取代的 4-10 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-4-2} 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-4-3} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{2-4-4} 取代的 C_3-C_6 环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-4-1} 独立地为羟基、卤素、 C_1-C_6 烷基、 或 ；各个 R^{2-4-2} 独立地为羟基、卤素或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-4-3} 独立地为羟基、卤素或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-4-4} 独立地为羟基、卤素或 C_1-C_6 烷基； $R^{2-4-1-1}$ 为 C_1-C_6 烷基；各个 $R^{2-4-1-2}$ 为 C_1-C_6 烷基；

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

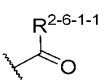
各个 R^{2-5-1} 独立地为  或 ；

$R^{2-5-1-1}$ 为氢或 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-5-1-2}$ 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

R^{2-5-2} 为 C_1-C_6 烷基；

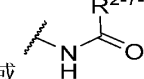
各个 R^{2-6} 独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-6-1} 取代的 4-10 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-6-2} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-6-1} 独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基或 ； $R^{2-6-1-1}$ 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-6-2} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基；

R^{2-7} 为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-7-1} 取代的 4-10 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-7-2} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

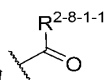
子个数为1个、2个或3个；所述5-10元杂芳基的杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子个数为1个、2个或3个；

各个 R^{2-7-1} 独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基、或； $R^{2-7-1-1}$ 为 C_1-C_6 烷基； $R^{2-7-1-2}$

为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-7-2} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-8} 独立地为 C_1-C_6 烷基，或两个 R^{2-8} 与其相连接原子形成未取代或被一个或多个 R^{2-8-1} 取代的4-10元杂环烷基；所述4-10元杂环烷基的杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子个数为1个、2个或3个；

各个 R^{2-8-1} 独立地为； $R^{2-8-1-1}$ 为氢或 C_1-C_6 烷基。

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

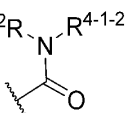
各个 R^{3-1} 独立地为羟基、卤素或未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

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

各个 R^{3-2-1} 独立地为卤素； R^{3-2-2} 为 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_4 烯基；

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

各个 R^{4-1} 独立地为或；

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

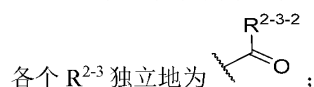
R^{4-1-1} 为 C_1-C_6 烷基；各个 R^{4-1-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基；各个 R^{4-2-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基。

在某方案中， R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3-C_6 环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的3-6元杂环烷基；所述3-6元杂环烷基的杂原子为N、O或S，杂原子个数为1个；

各个 R^{1-2} 独立地为氰基或未取代或被一个或多个 R^{1-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；各个 R^{1-2-1} 独立地为卤素；

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

R^2 为氢或未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-10 元杂环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子为 N、O 或 S，杂原子个数为 1 个或 2 个；

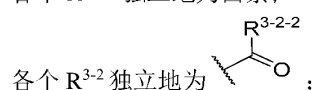


R^{2-3-2} 为 C_1 - C_6 烷基；

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

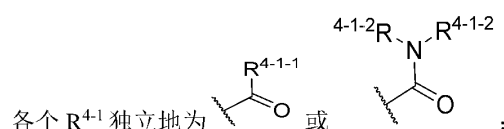
各个 R^{3-1} 独立地为羟基、卤素或未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；



R^{3-2-2} 为 C_1 - C_6 烷基或 C_2 - C_4 烯基；

R^4 为未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子为 N、O 或 S，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；



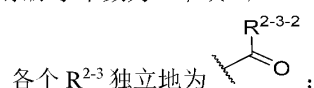
R^{4-1-1} 为 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{4-1-2} 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

在某一方案中， R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3 - C_6 环烷基或 4 元杂环烷基；所述 4 元杂环烷基的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

各个 R^{1-2} 独立地为氰基或未取代或被一个或多个 R^{1-2-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基；各个 R^{1-2-1} 独立地为卤素；

R^2 为氢或未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 6-10 元杂环烷基；所述 6-10 元杂环烷基的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；

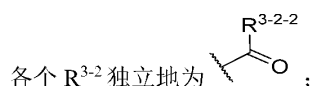


R^{2-3-2} 为 C_1 - C_6 烷基；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 5-6 元杂环烷基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

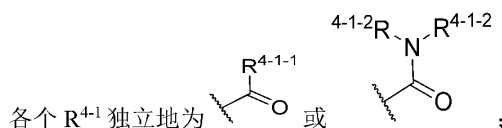
各个 R^{3-1} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；



R^{3-2} 为 C_2 - C_4 烯基;

R^4 为未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基; 所述 5-10 元杂环烷基的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个或 2 个;



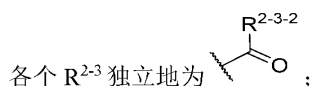
R^{4-1-1} 为 C_1 - C_6 烷基;

各个 R^{4-1-2} 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

在某一方案中, R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3 - C_6 环烷基;

各个 R^{1-2} 独立地为氰基或未取代或被一个或多个 R^{1-2-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基; 各个 R^{1-2-1} 独立地为卤素;

R^2 为氢或未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 6-10 元杂环烷基; 所述 6-10 元杂环烷基的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个或 2;



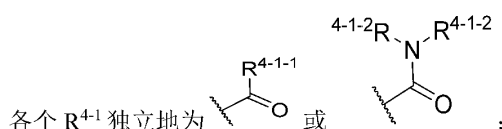
R^{2-3-2} 为 C_1 - C_6 烷基;

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 3 个;

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

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素;

R^4 为未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 7-9 元杂环烷基; 所述 7-9 元杂环烷基的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个;



R^{4-1-1} 为 C_1 - C_6 烷基;

各个 R^{4-1-2} 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

在某一方案中, R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3 - C_6 环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 N、O 或 S, 杂原子个数为 1 个。

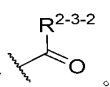
在某一方案中, 各个 R^{1-2} 独立地为氰基或未取代或被一个或多个 R^{1-2-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基。

在某一方案中, 各个 R^{1-2-1} 独立地为卤素。

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

在某一方案中, 各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素。

在某一方案中, R^2 为氢或未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-10 元杂环烷基; 所述 4-10 元杂环烷基的杂原子为 N、O 或 S, 杂原子个数为 1 个或 2 个。

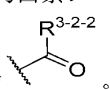
在某一方案中, 各个 R^{2-3} 独立地为 .

在某一方案中, R^{2-3-2} 为 C_1 - C_6 烷基。

在某一方案中, R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-10 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 5-10 元杂环烷基; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 5-10 元杂环烷基的杂原子为 N、O 或 S, 杂原子个数为 1 个或 2 个。

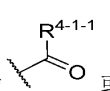
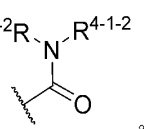
在某一方案中, 各个 R^{3-1} 独立地为羟基、卤素或未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基。

在某一方案中, 各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素。

在某一方案中, 各个 R^{3-2} 独立地为 .

在某一方案中, R^{3-2-2} 为 C_1 - C_6 烷基或 C_2 - C_4 烯基。

在某一方案中, R^4 为未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基; 所述 5-10 元杂环烷基的杂原子为 N、O 或 S, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。

在某一方案中, 各个 R^{4-1} 独立地为  或 .

在某一方案中, R^{4-1-1} 为 C_1 - C_6 烷基。

在某一方案中, 各个 R^{4-1-2} 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

在某一方案中, R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3 - C_6 环烷基或 4 元杂环烷基; 所述 4 元杂环烷基的杂原子为 O, 杂原子个数为 1 个。

在某一方案中, R^2 为氢或未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 6-10 元杂环烷基; 所述 6-10 元杂环烷基的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个或 2。

在某一方案中, R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 5-6 元杂环烷基; 所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 5-10 元杂环烷基的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个。

在某一方案中, R^{3-2-2} 为 C_2 - C_4 烯基。

在某一方案中, R^4 为未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基; 所述 5-10 元杂环烷基的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个或 2 个。

在某一方案中, R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3 - C_6 环烷基。

在某一方案中, R^2 为氢或未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 6-10 元杂环烷基; 所述 6-10 元杂环烷基的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个或 2。

在某一方案中, R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 3 个。

在某一方案中, R^4 为未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 7-9 元杂环烷基; 所述 7-9 元杂环烷基的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个。

在某一方案中, R^1 为被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3 - C_6 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。

在某一方案中, 各个 R^{1-2} 独立地为 C_2 - C_6 炔基。

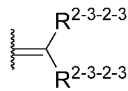
在某一方案中, 各个 R^{1-3} 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基。

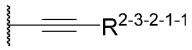
在某一方案中, 各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素。

在某一方案中, R^2 为被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-12 元杂环烷基; 所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。

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

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

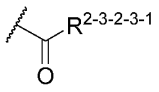
代的 C_3 - C_6 环烷基、、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5}$ 取代的 3-6 元杂环烷基、5-10 元杂芳基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个或 2 个。

在某一方案中, 各个 $R^{2-3-2-1}$ 独立地为羟基、。

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

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

在某一方案中, 各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氧。

在某一方案中, 各个 $R^{2-3-2-3}$ 独立地为氢或 。

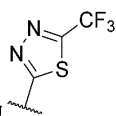
在某一方案中, 各个 $R^{2-3-2-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 取代的 6-10 元芳基; 各个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷氧基。

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

在某一方案中, 各个 $R^{2-3-2-5-1}$ 独立地为卤素。

在某一方案中, R^3 为未取代的 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个

数为 3 个。



在某一方案中, R^3 为

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



在某一方案中, 各个 R^{4-1} 独立地为

在某一方案中, R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3-C_6 环烷基;

各个 R^{1-2} 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 炔基;

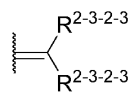
各个 R^{1-2-1} 独立地为氘、卤素、羟基;

R^2 为被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-10 元杂环烷基; 所述 4-10 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 4-10 元杂环烷基为 4-6 元饱和单环、7-10 元饱和螺环或 7-10 元饱和桥环;

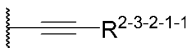


各个 R^{2-3} 独立地为

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



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

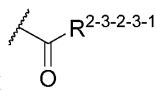


各个 $R^{2-3-2-1}$ 独立地为羟基、

各个 $R^{2-3-2-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基;

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

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘;



各个 $R^{2-3-2-3}$ 独立地为氢或

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

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

各个 $R^{2-3-2-5-1}$ 独立地为卤素；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

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

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氰基、卤素、 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个或 2 个；所述 5-10 元杂环烷基为 7-10 元不饱和螺环；

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

在某一方案中， R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3-C_6 环烷基；

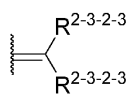
各个 R^{1-2} 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 炔基；

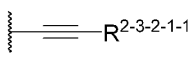
各个 R^{1-2-1} 独立地为氘、卤素、羟基；

R^2 为被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-10 元杂环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

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

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

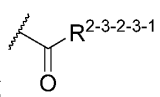
、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5}$ 取代的 3-6 元杂环烷基、5-10 元杂芳基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个；

各个 $R^{2-3-2-1}$ 独立地为羟基、；

各个 $R^{2-3-2-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

各个 $R^{2-3-2-3}$ 独立地为氢或 ；

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

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

各个 $R^{2-3-2-5-1}$ 独立地为卤素；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

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

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

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

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

在某一优选方案中， R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3-C_6 环烷基；

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

各个 R^{1-2-1} 独立地为氘、卤素；

R^2 为被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-10 元杂环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 4-10 元杂环烷基为 4-6 元饱和单环或 7-10 元饱和螺环；

各个 R^{2-3} 独立地为 ；

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

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

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

各个 $R^{2-3-2-5}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

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

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

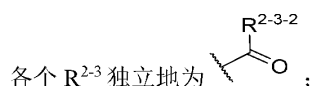
R^4 为氢、氰基、 C_1-C_6 烷基。

在某一优选方案中， R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3-C_6 环烷基；

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

各个 R^{1-2-1} 独立地为氘、卤素；

R^2 为被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-10 元杂环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；



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

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

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

各个 $R^{2-3-2-5}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

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

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

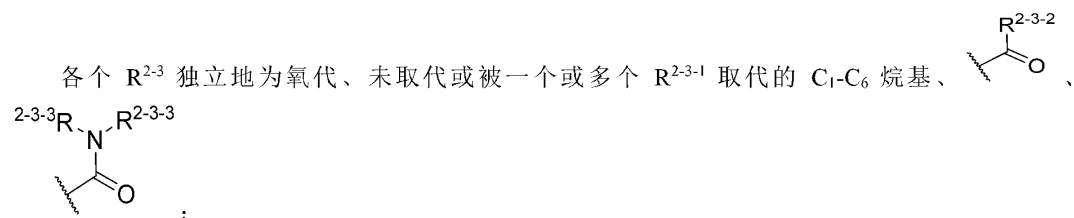
R^4 为氢、氰基、 C_1-C_6 烷基。

在某一方案中， R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；所述 3-6 元杂环烷基为 3-6 元饱和单环；

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

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素、氘；

R^2 为未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-12 元杂环烷基；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 4-12 元杂环烷基为 4-6 元饱和单环、7-10 元饱和并环或 7-10 元饱和螺环；



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

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

各个 $R^{2-3-1-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

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

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

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

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

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

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

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

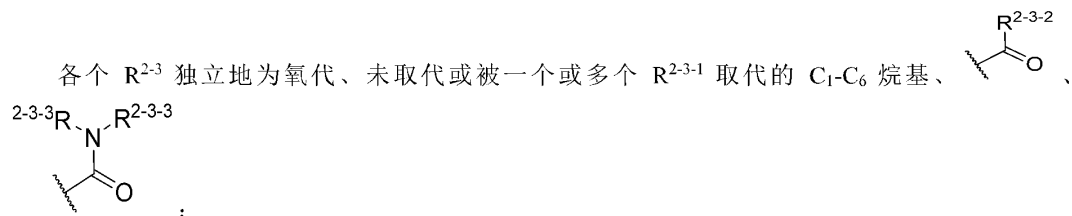
R^4 为氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基。

在某一方案中， R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

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

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素、氘；

R^2 为未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-12 元杂环烷基；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；



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

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

各个 $R^{2-3-1-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

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

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

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

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

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

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

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

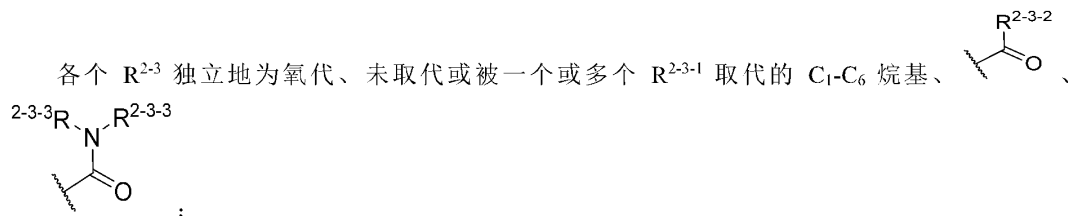
R^4 为氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基。

在某一优选方案中， R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；所述 3-6 元杂环烷基为 3-6 元饱和单环；

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

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

R^2 为未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-12 元杂环烷基；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 4-12 元杂环烷基为 4-6 元饱和单环、7-10 元饱和并环或 7-10 元饱和螺环；



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

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

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

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

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

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

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

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

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

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

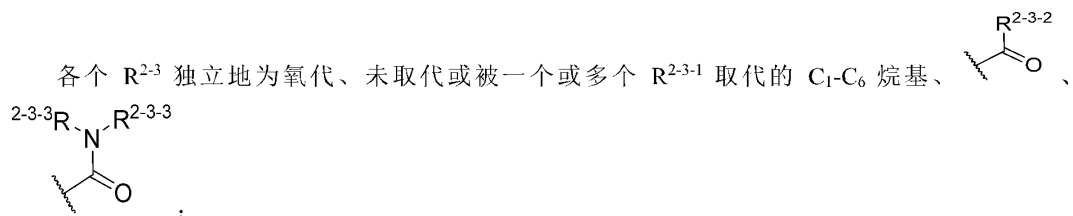
R^4 为氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基。

在某一优选方案中， R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

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

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

R^2 为未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-12 元杂环烷基；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；



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

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

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

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

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

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

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

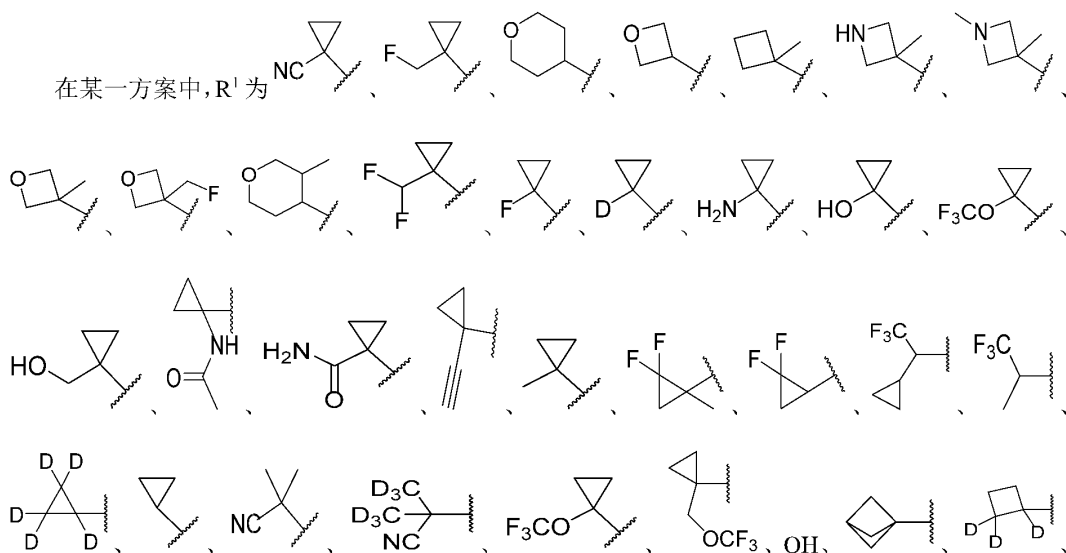
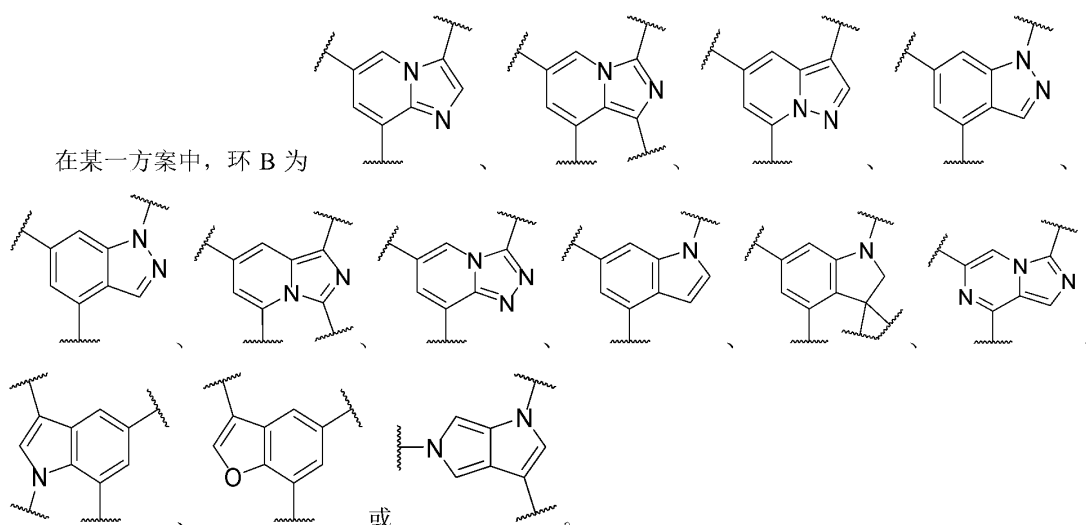
各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

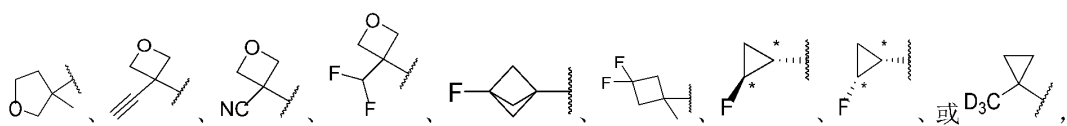
R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

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

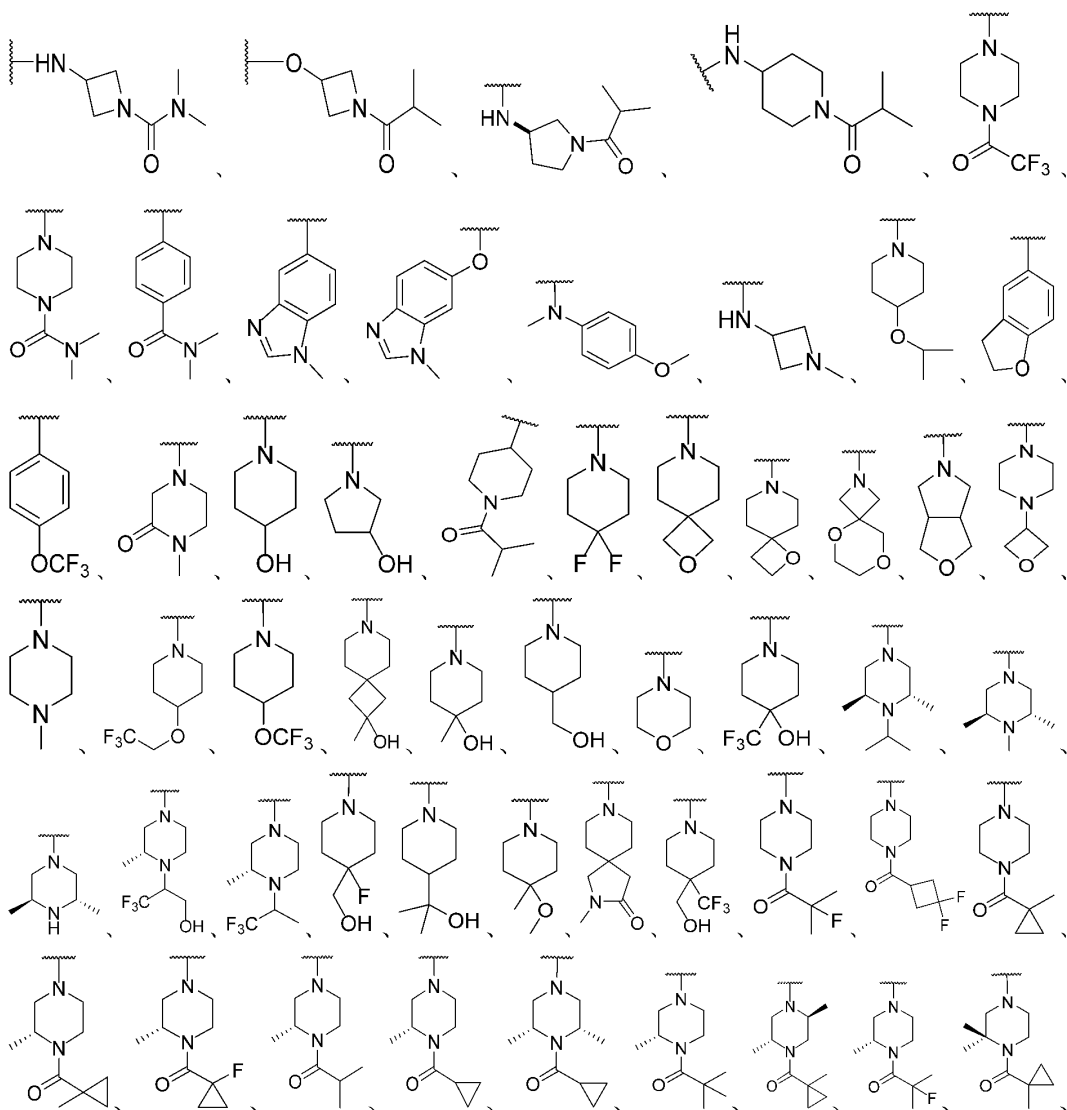
各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

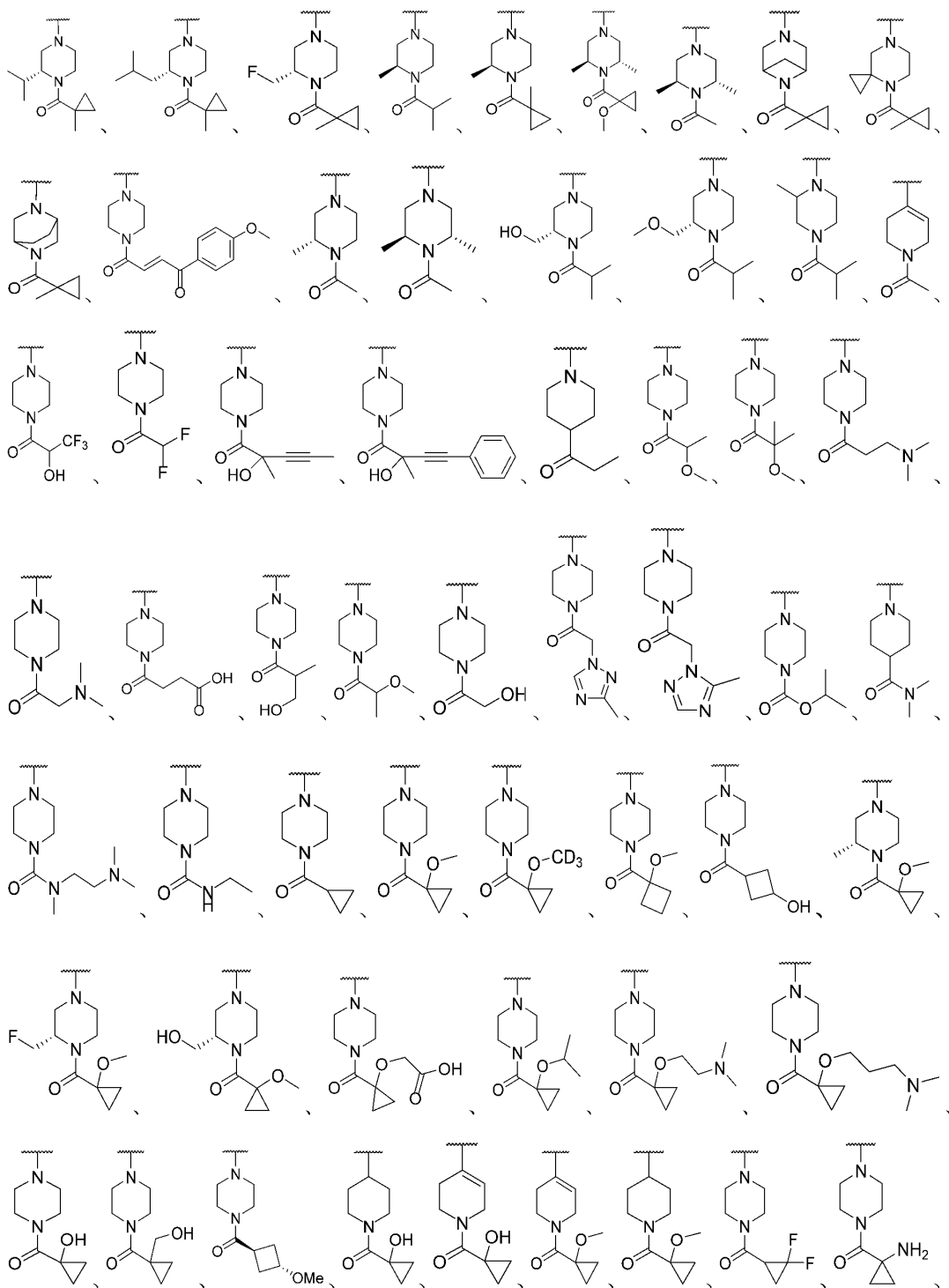
R^4 为氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基。

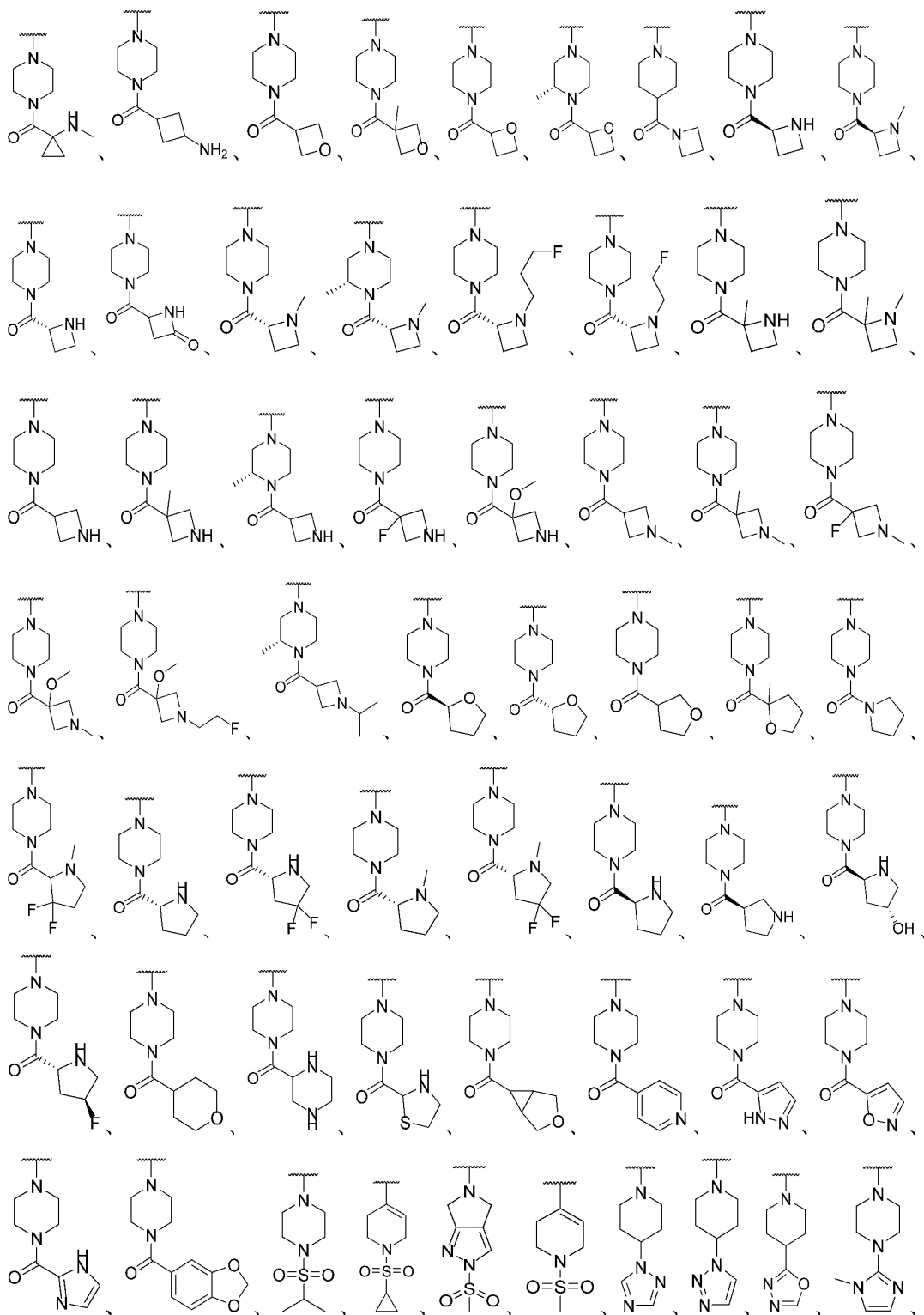


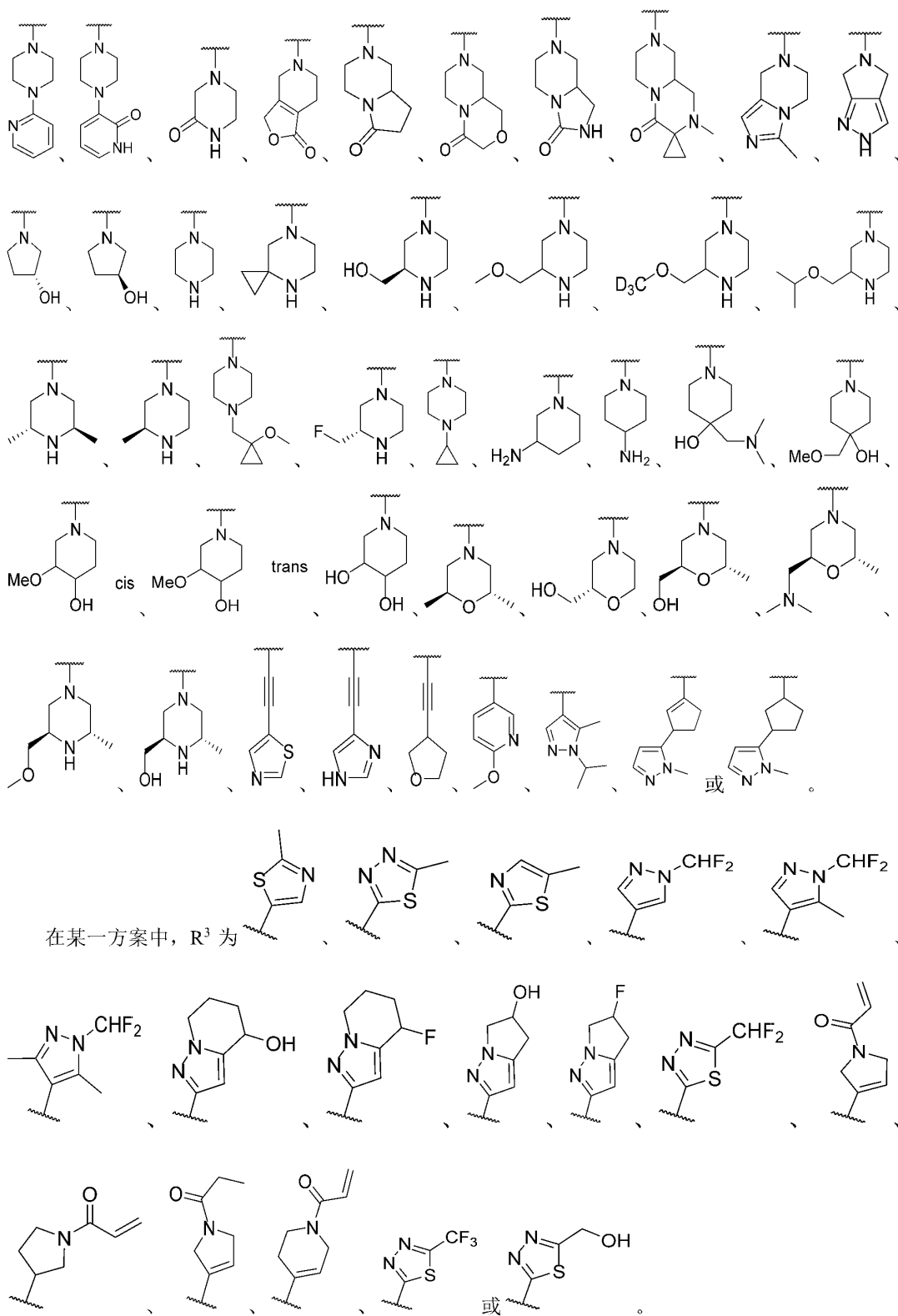


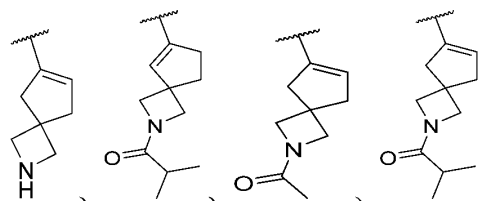
在某一方案中, R² 为氢、甲基、



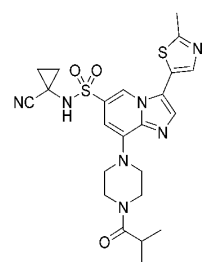
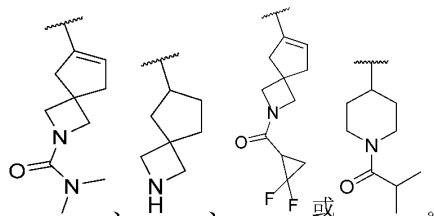




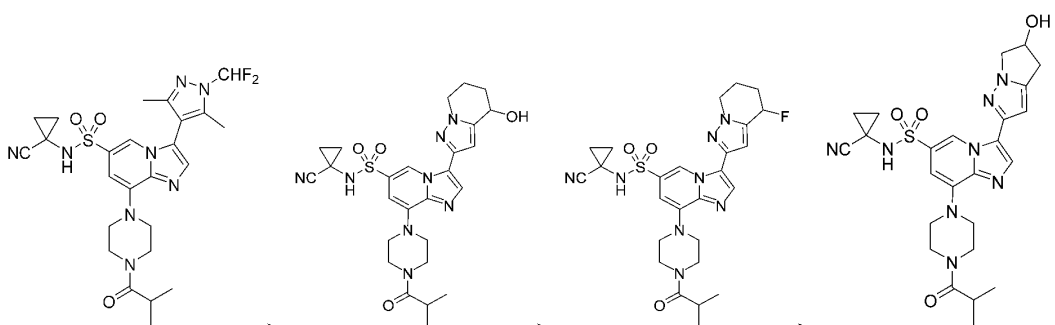
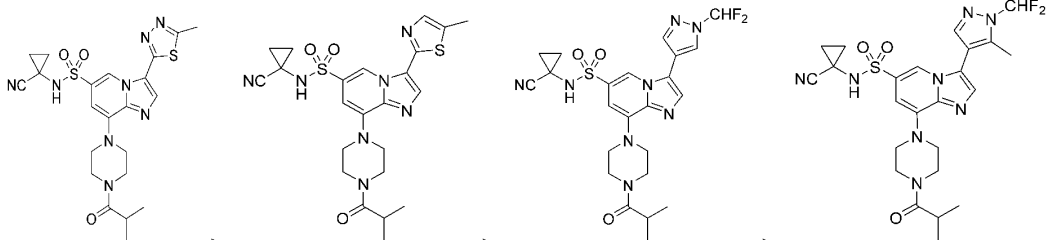


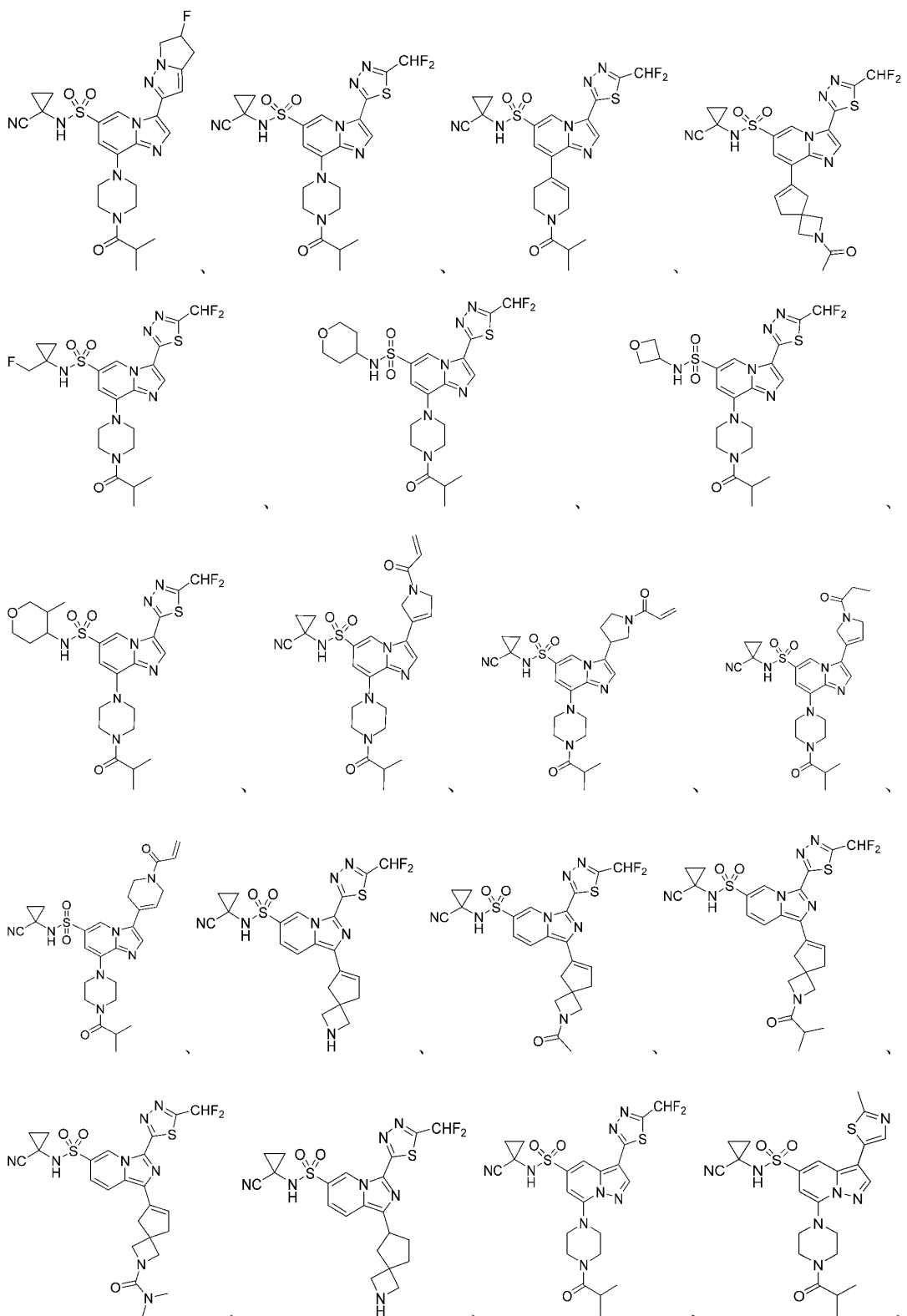


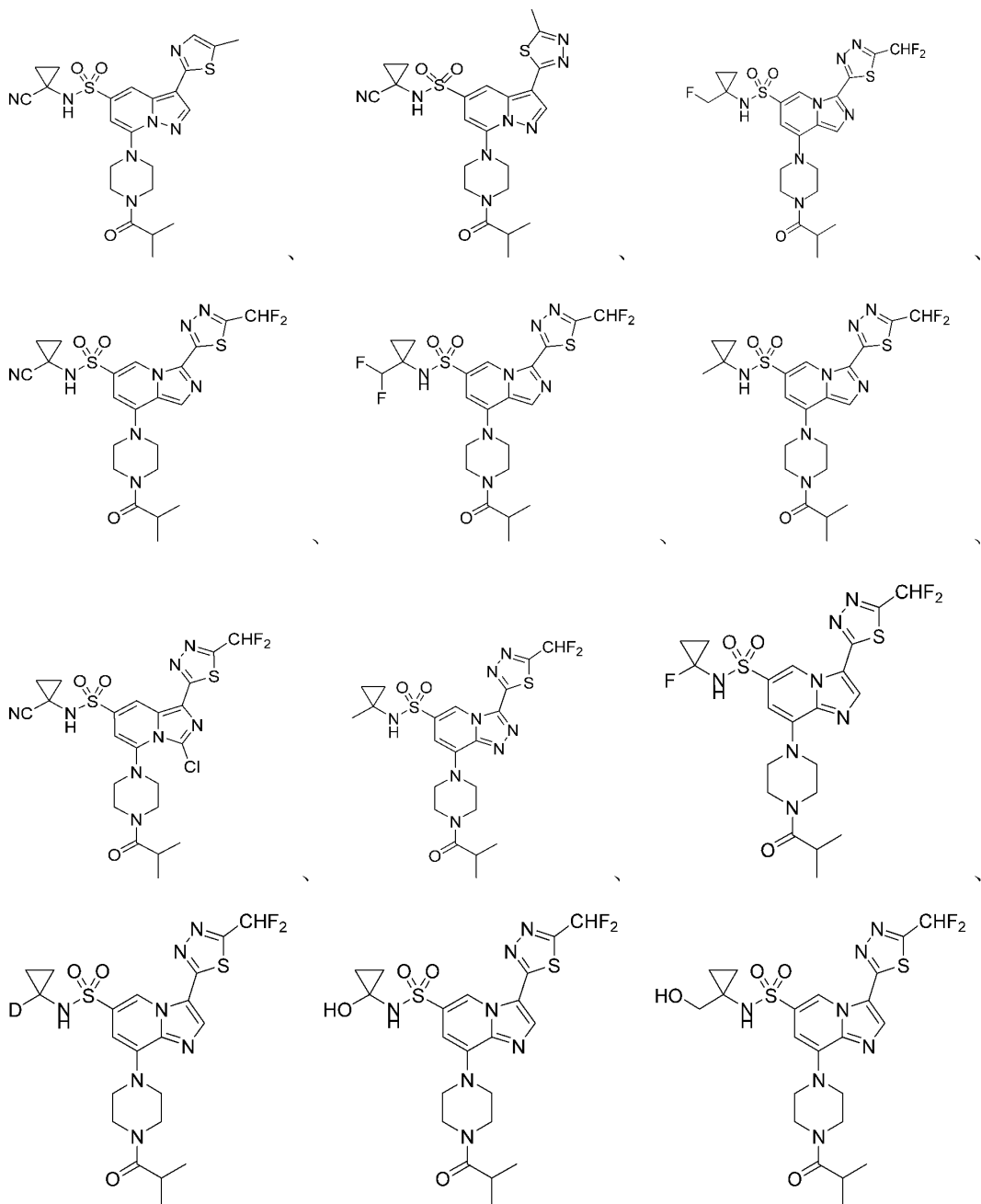
在某一方案中, R^4 为氢、氧、Cl、F、CN、甲基、

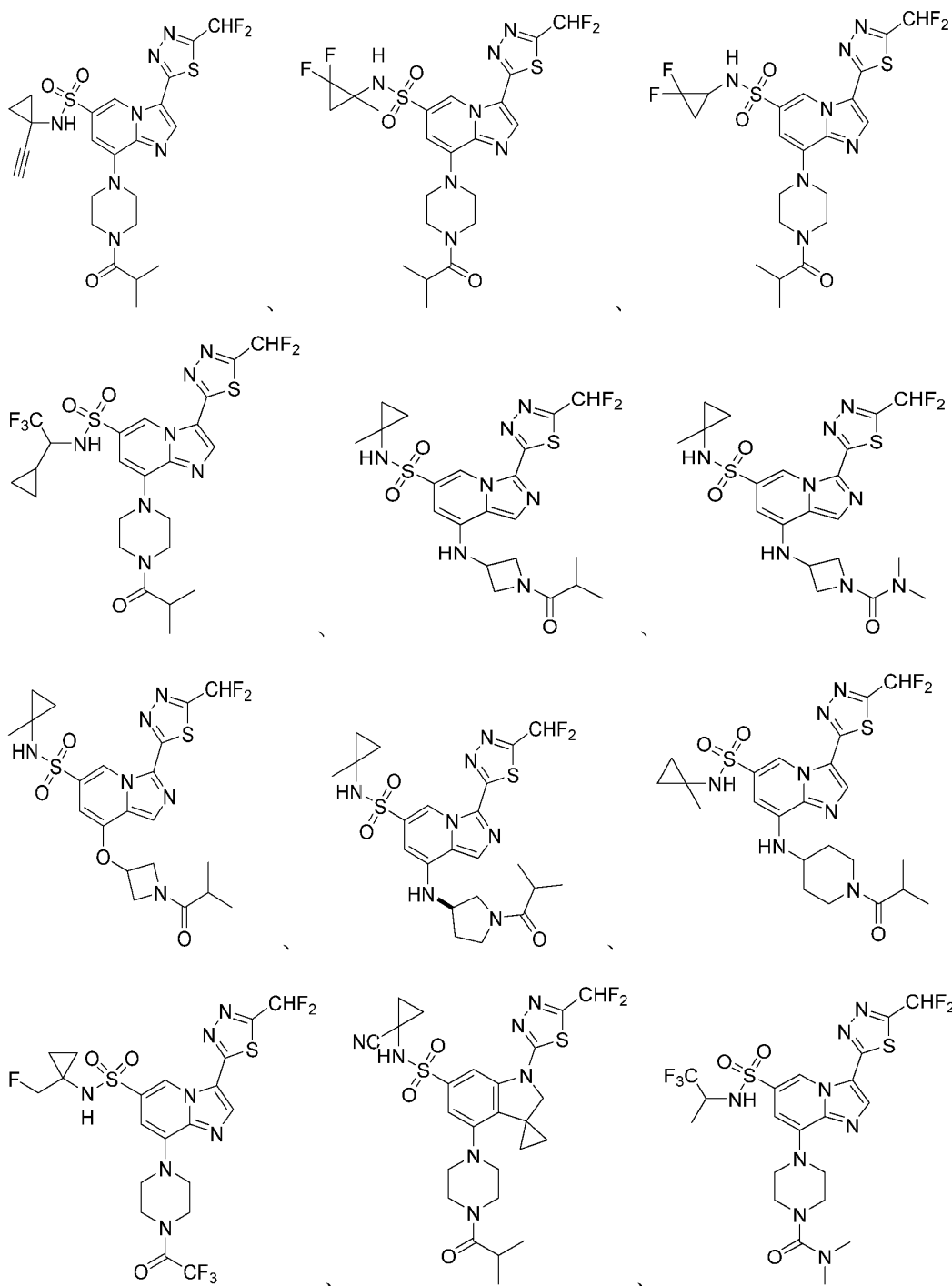


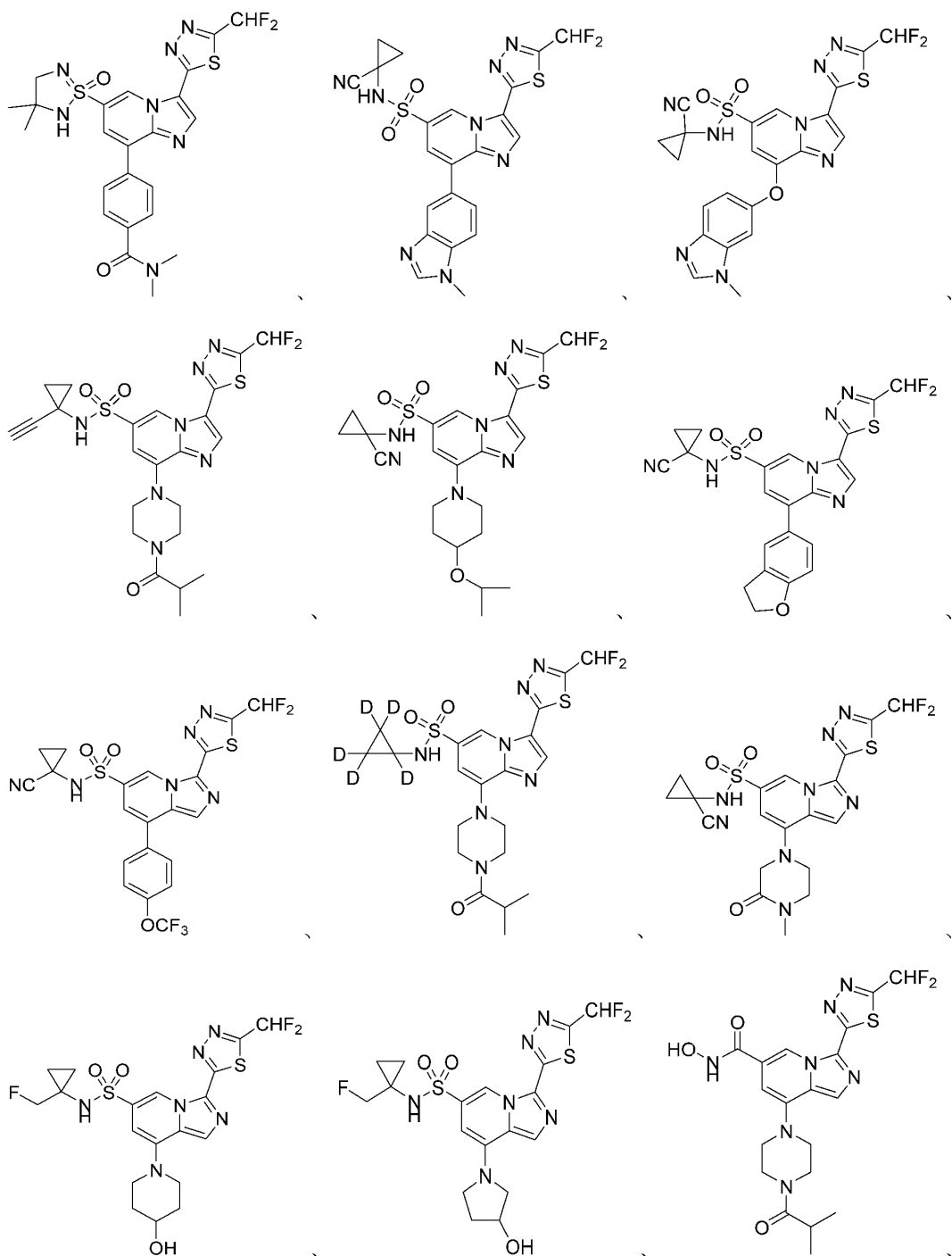
在某一方案中, 所述如式 I 所示的化合物为如下任一化合物:

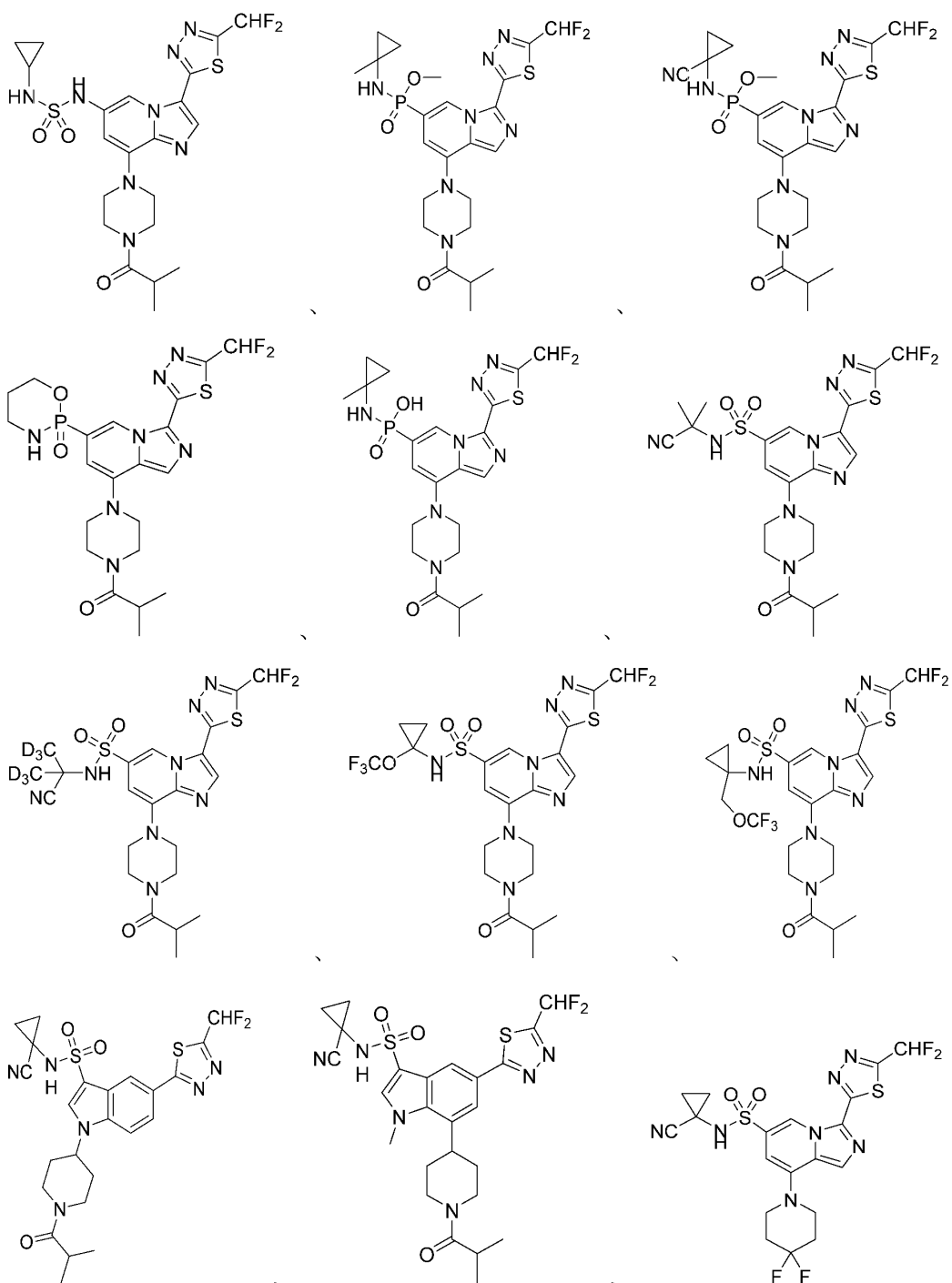


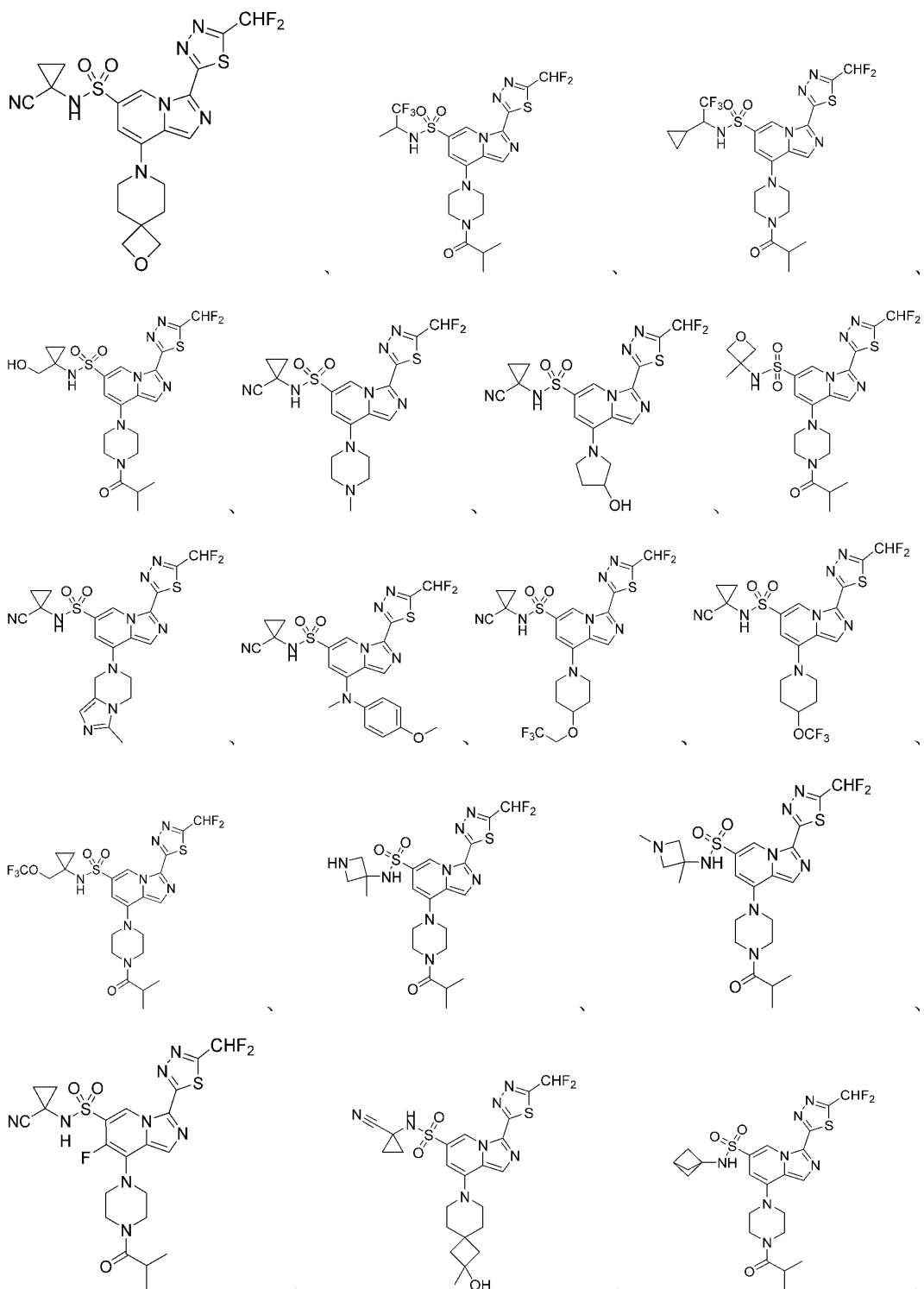




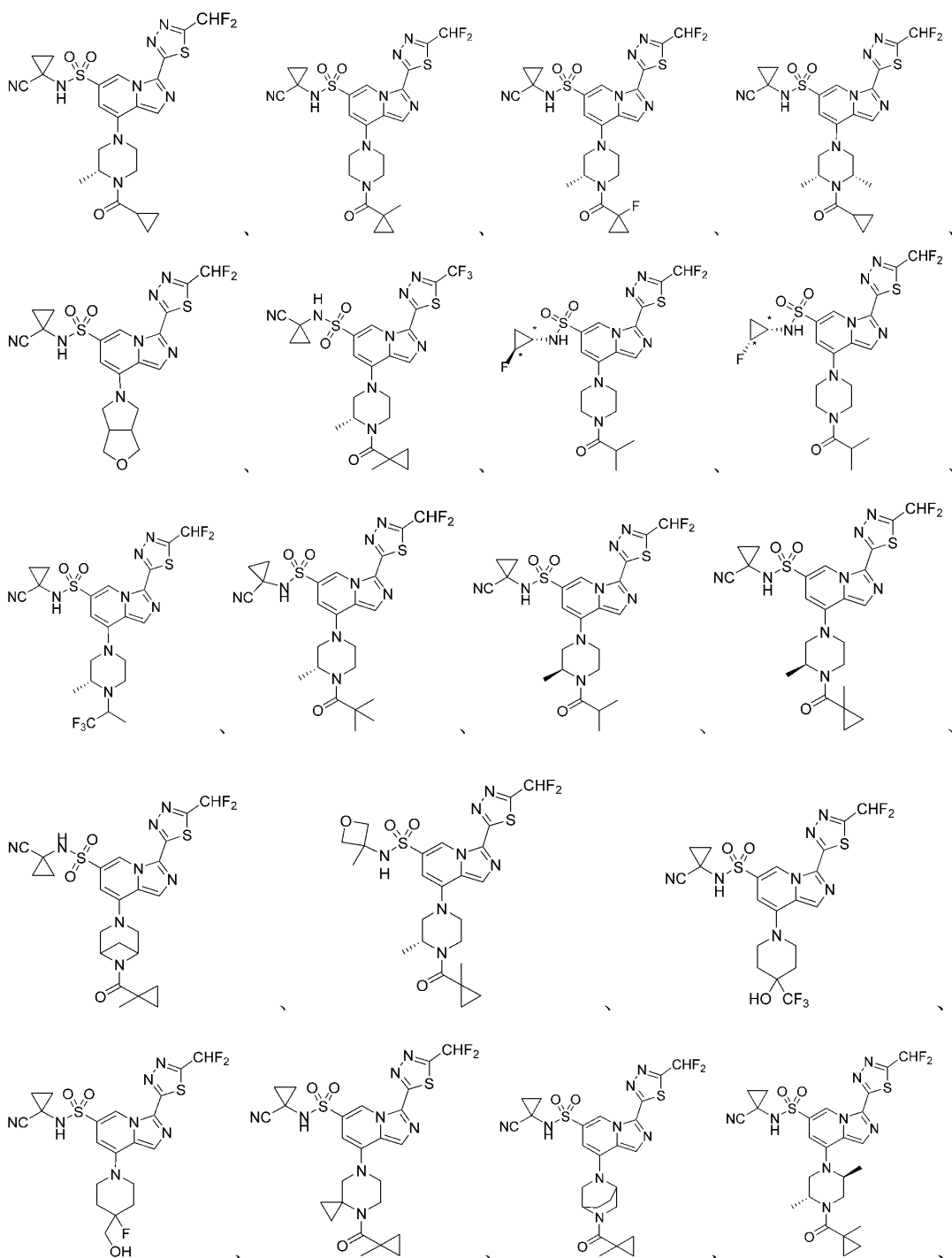


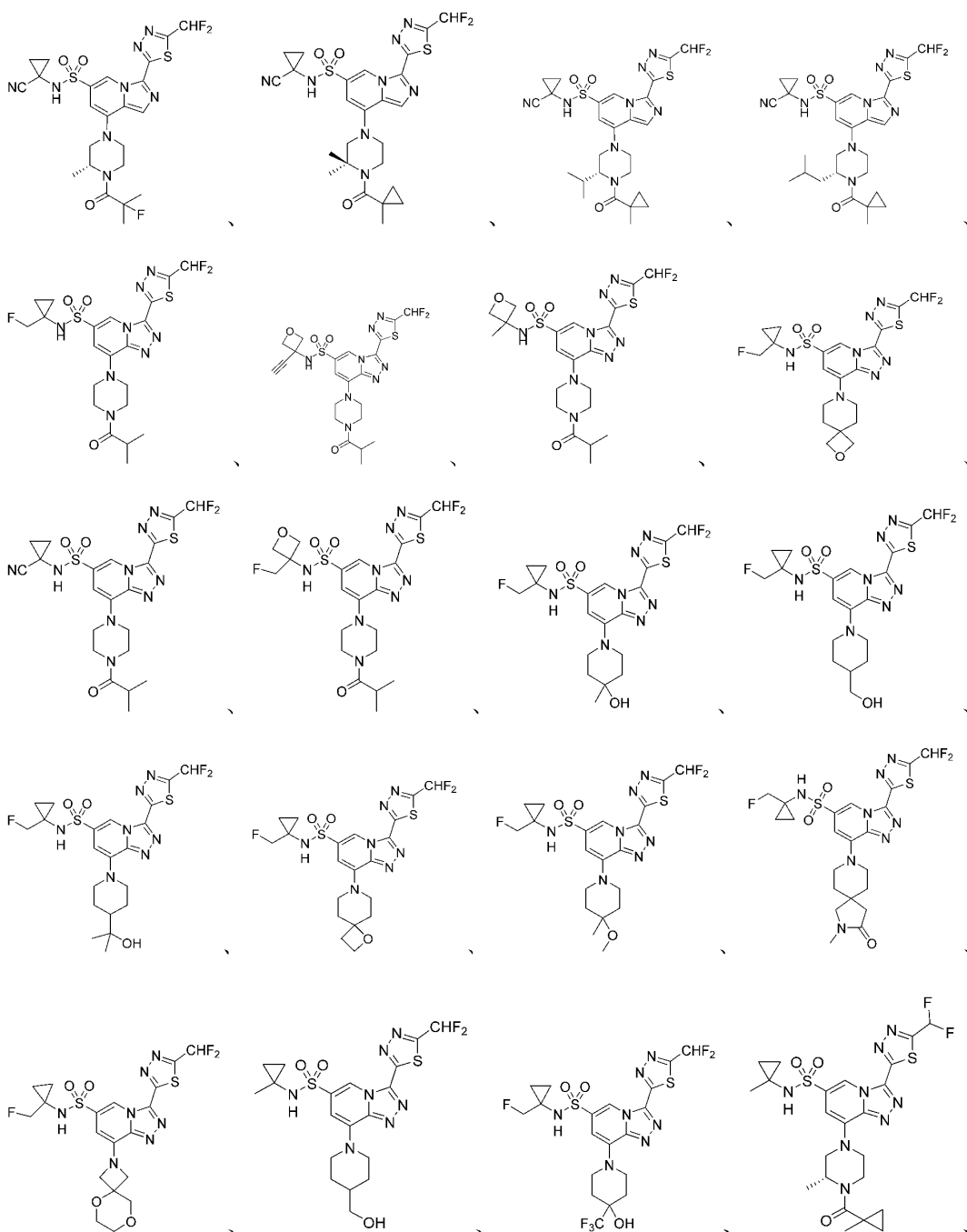






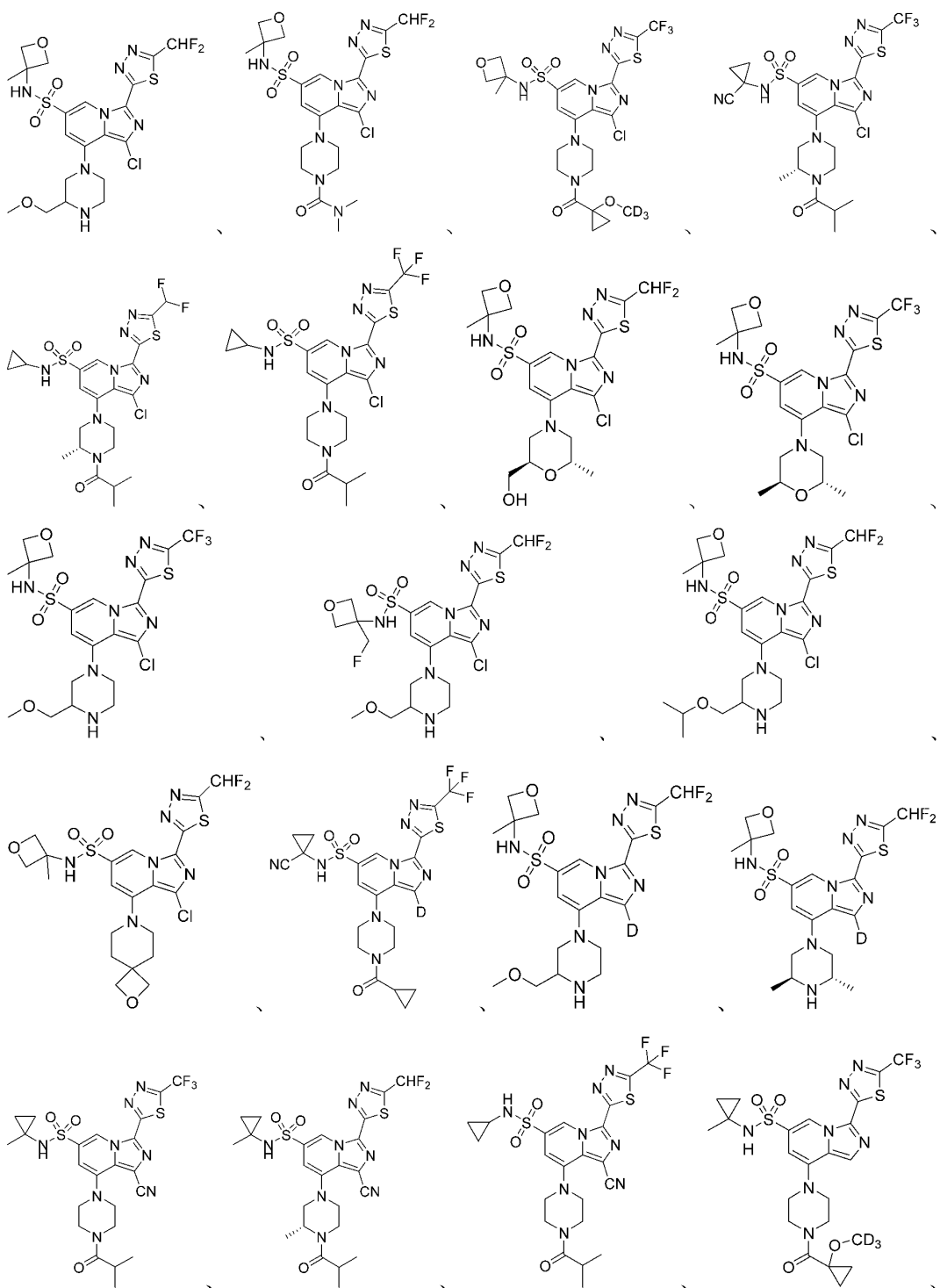


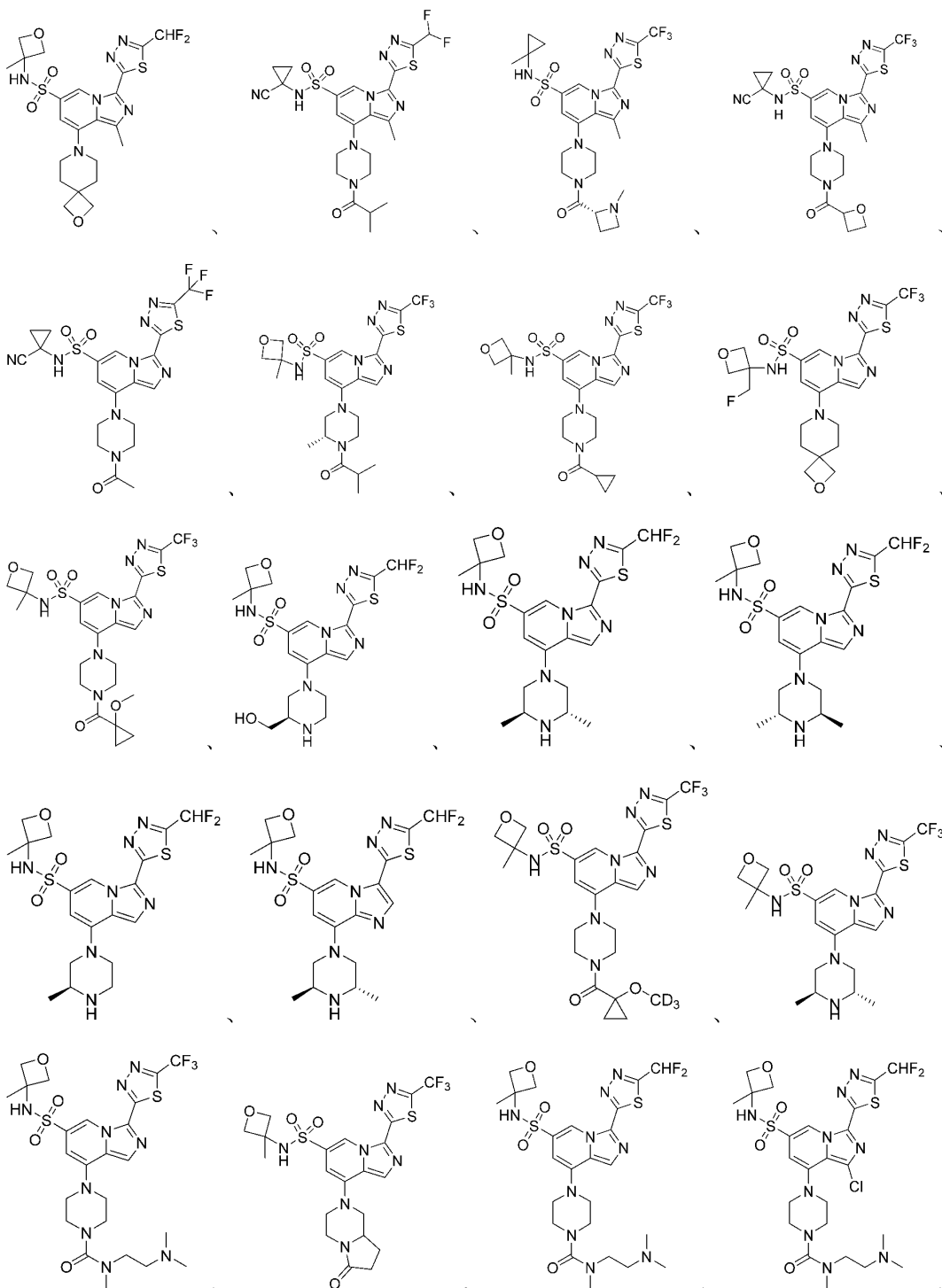


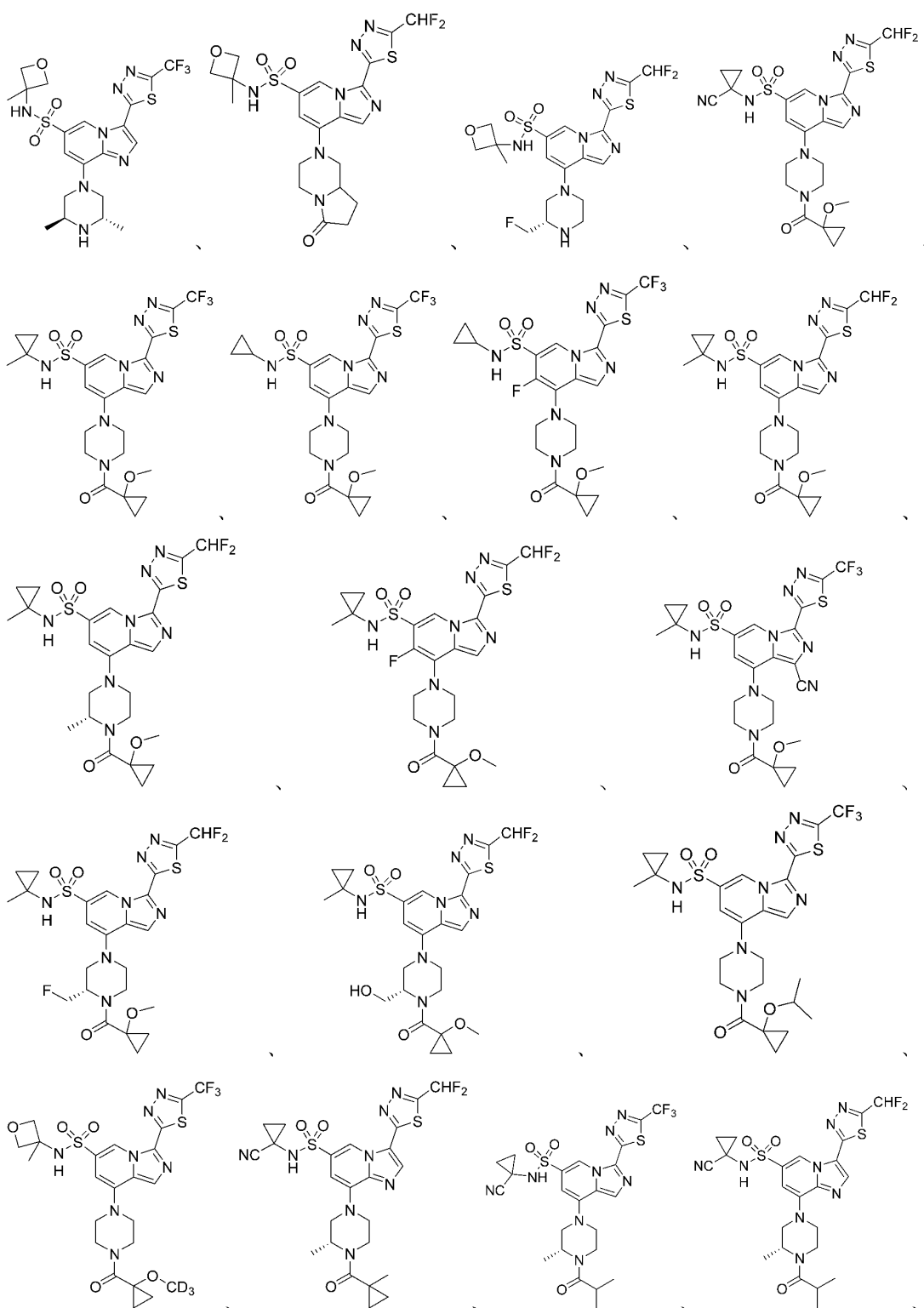


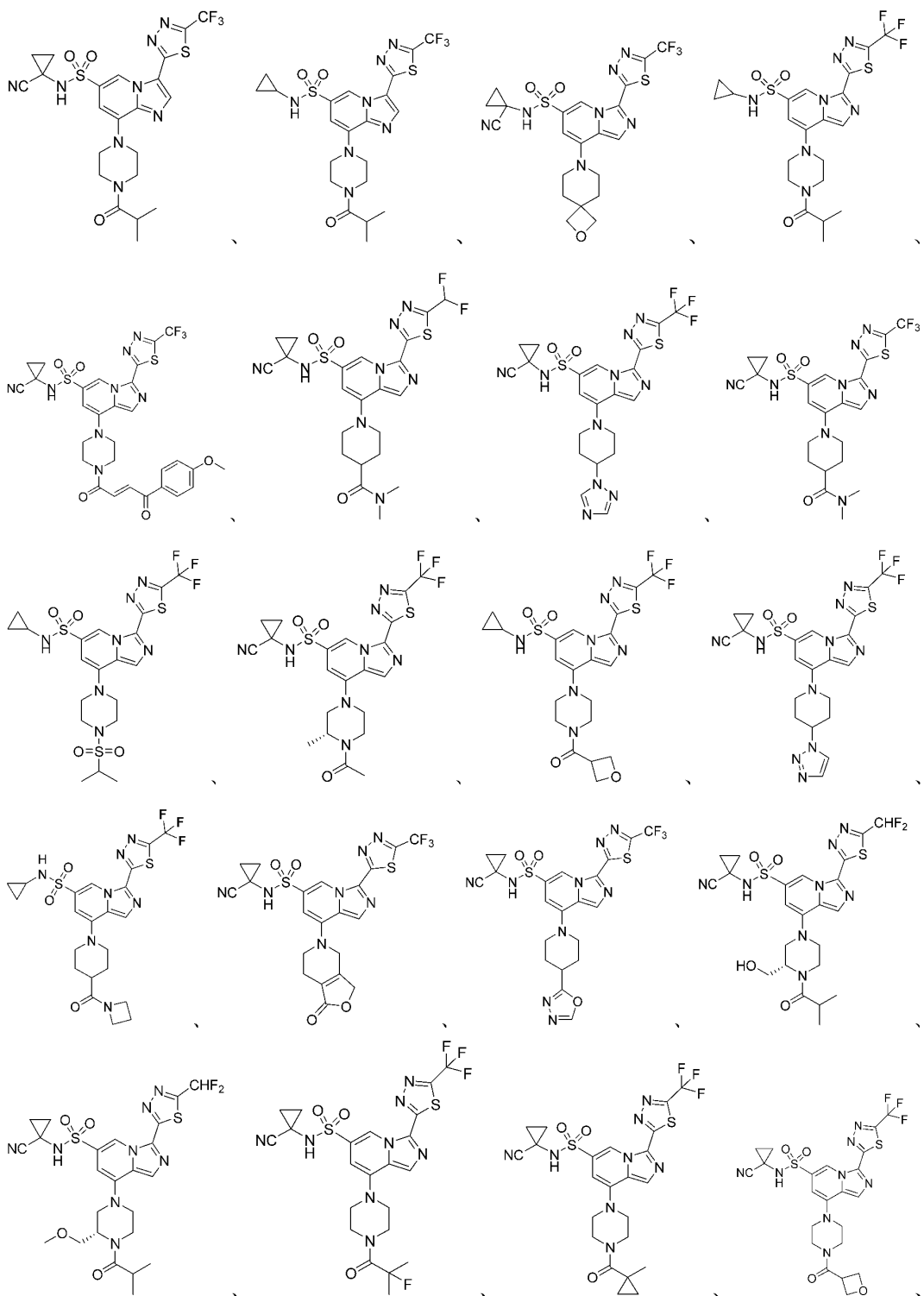


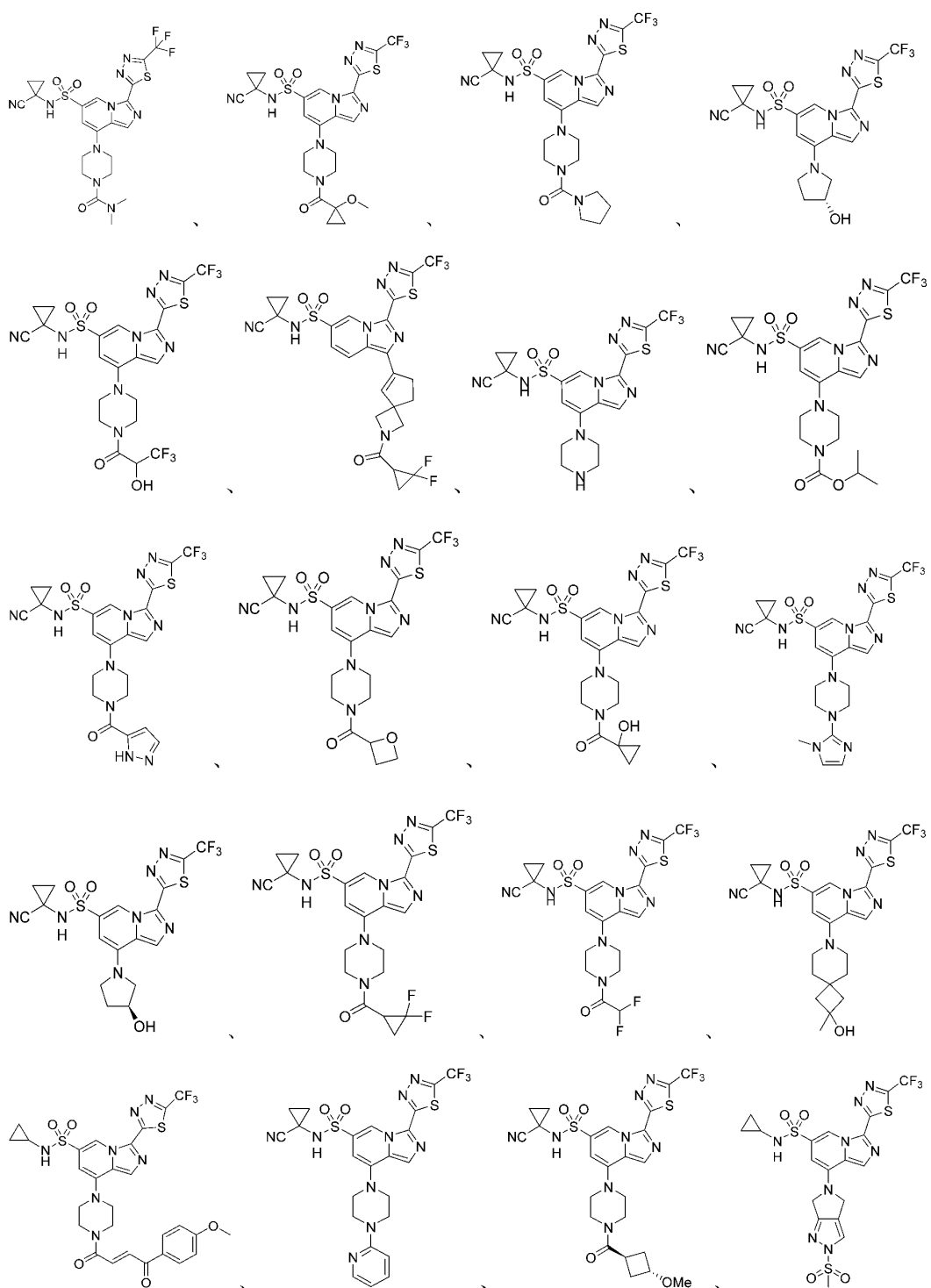


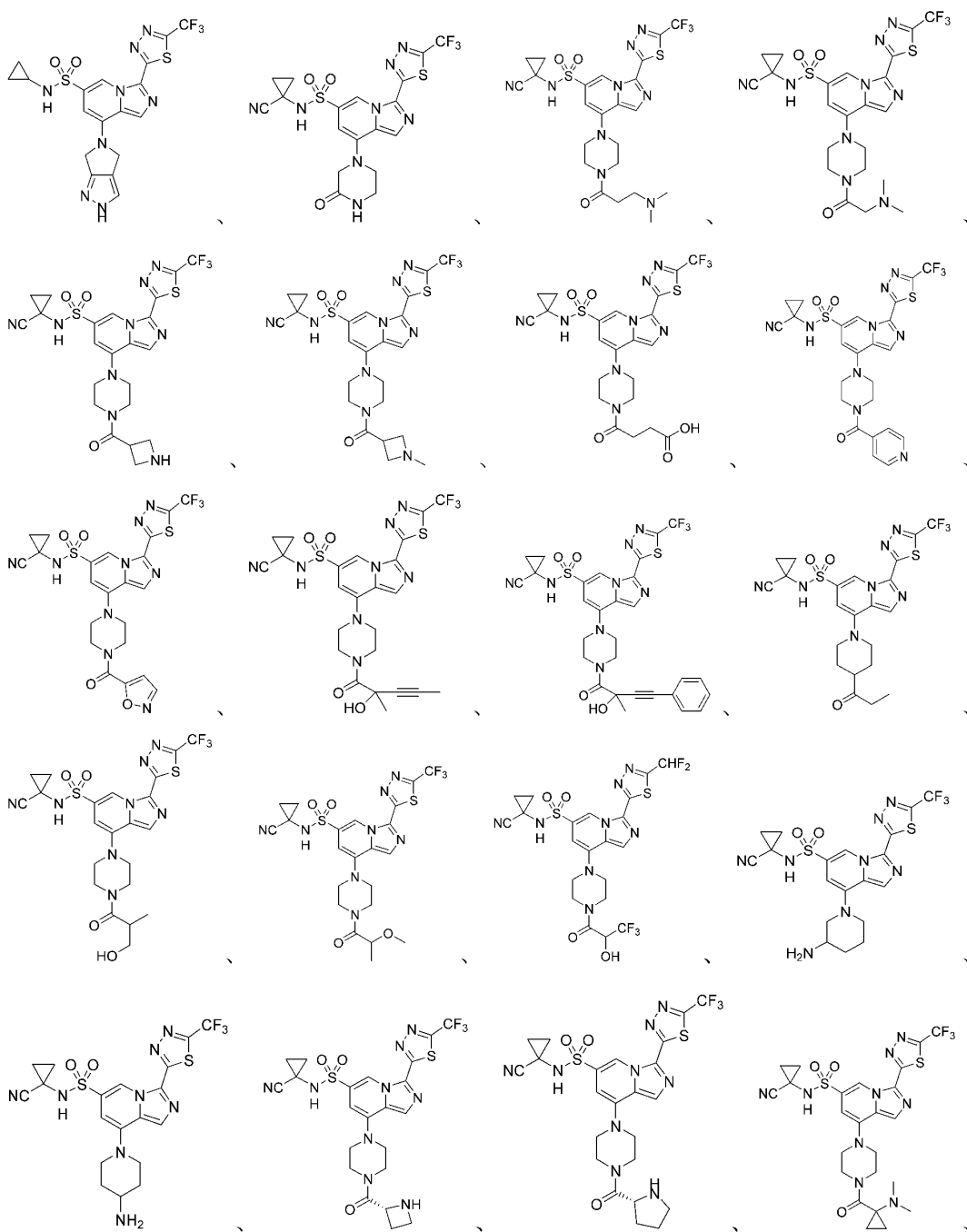


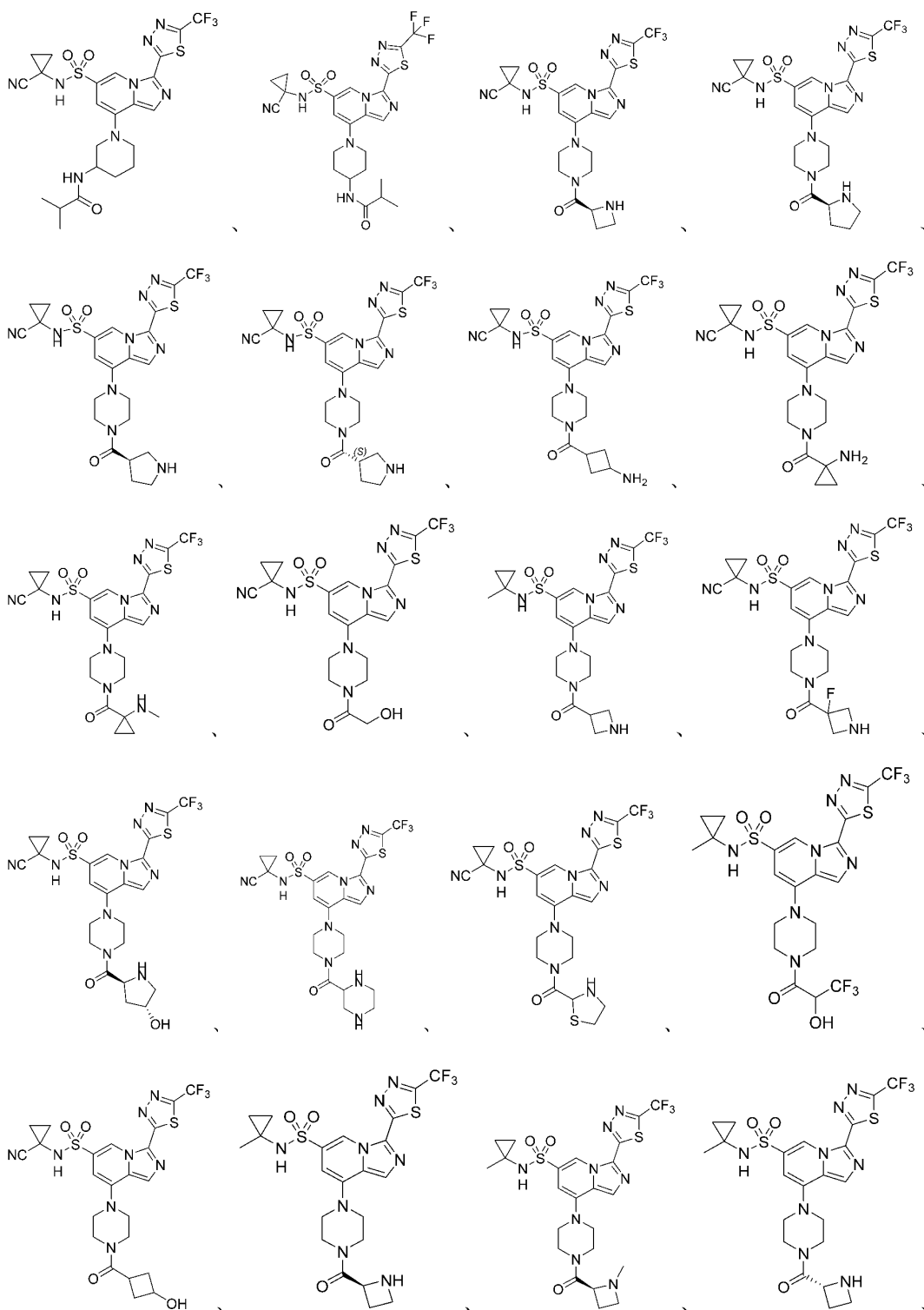


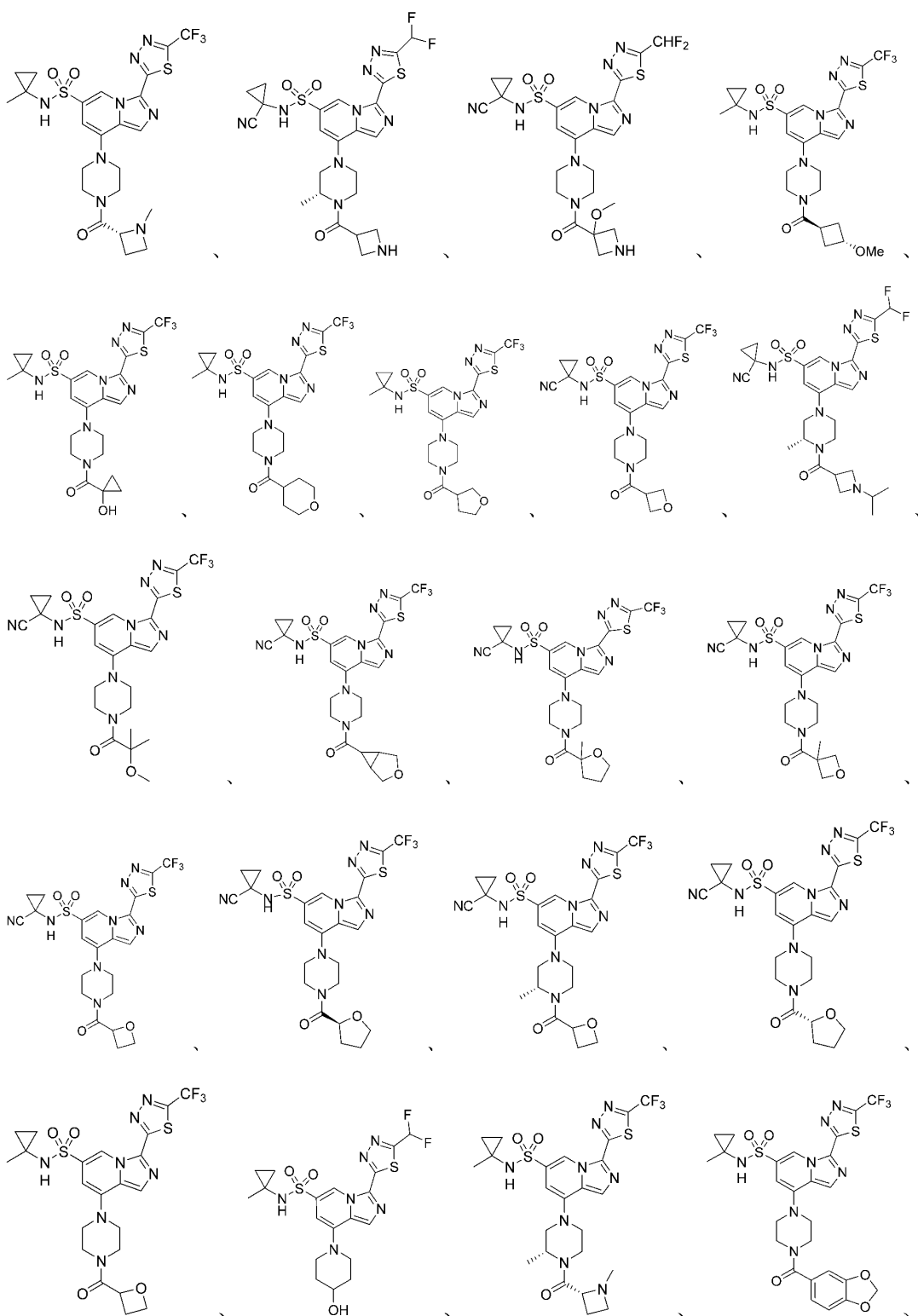


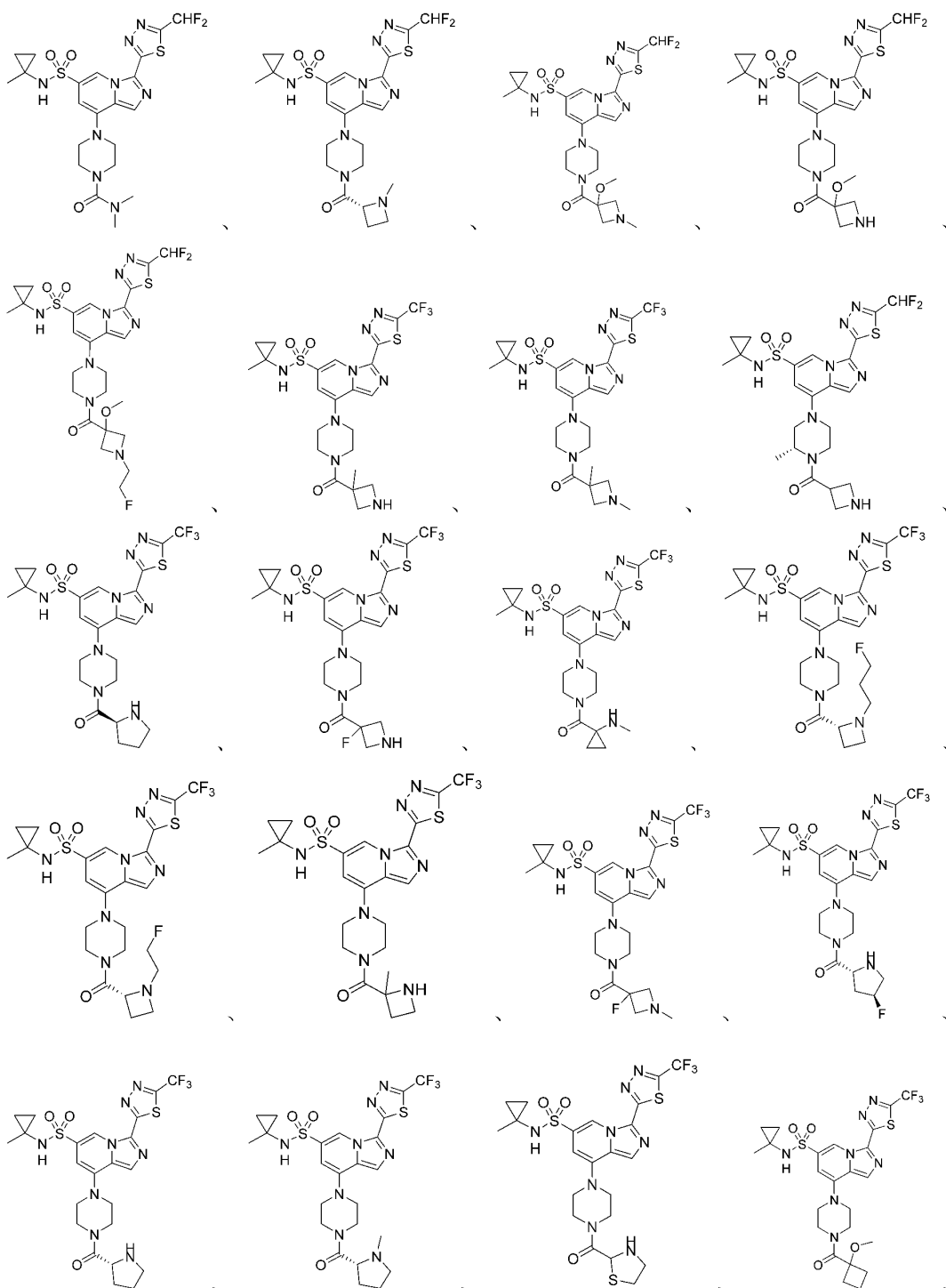


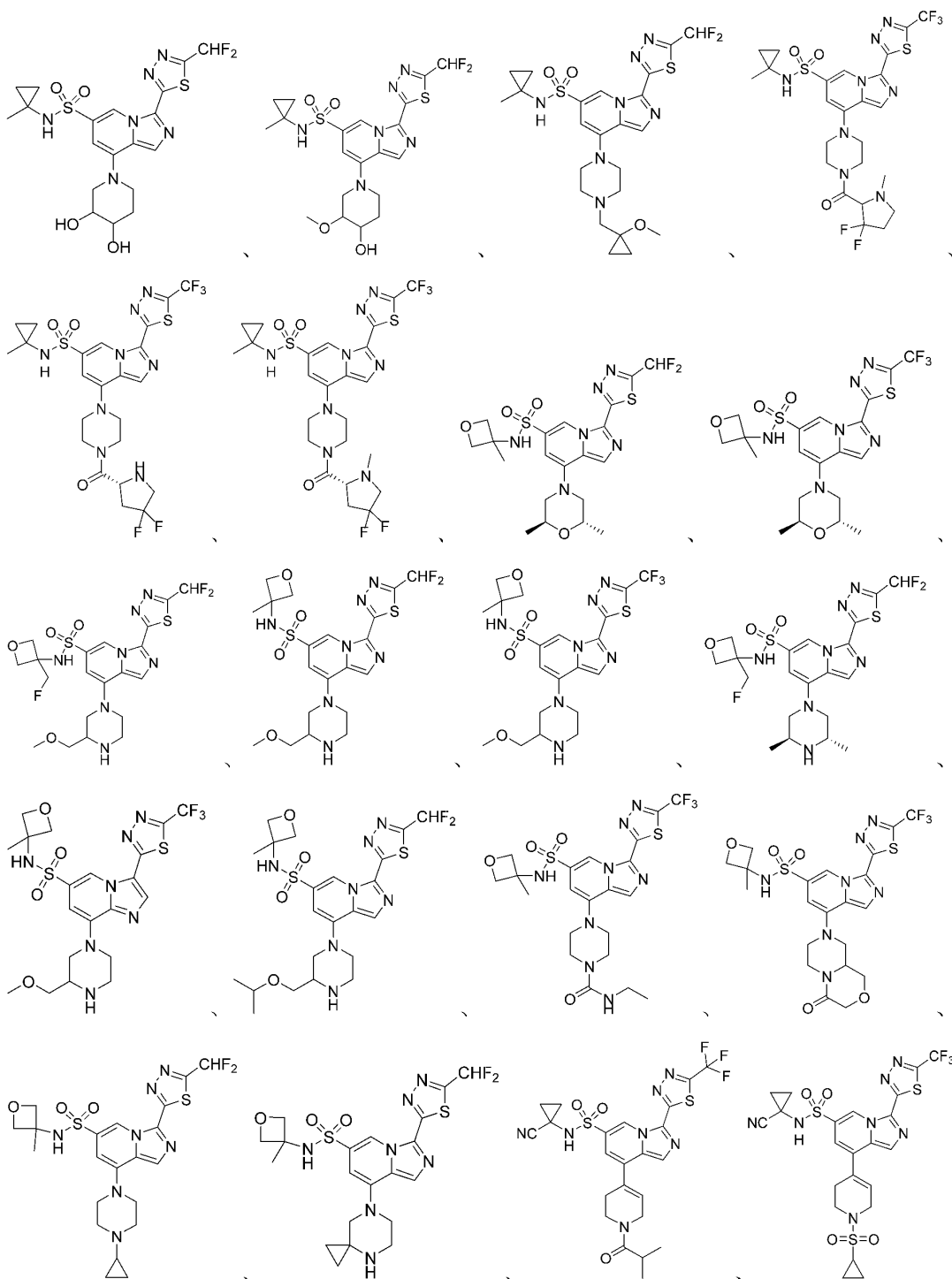


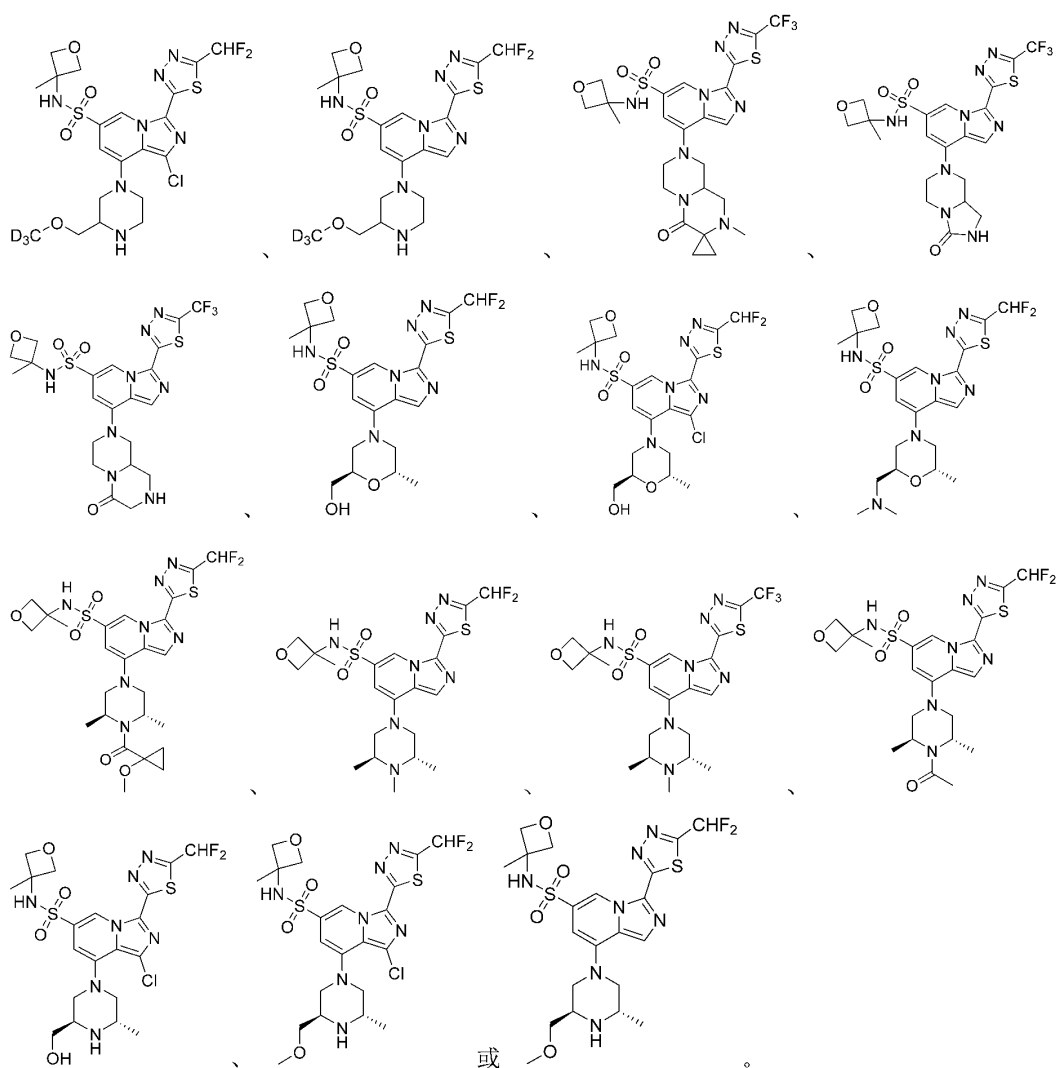












本发明还提供一种药物组合物，其包含物质 Z 以及药用辅料，所述物质 Z 为如式 I 所示化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

本发明还提供一种物质 Z 在制备 PARG 抑制剂以及治疗和/或预防 PARG 相关疾病的药物的应用，所述物质 Z 为如式 I 所示化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

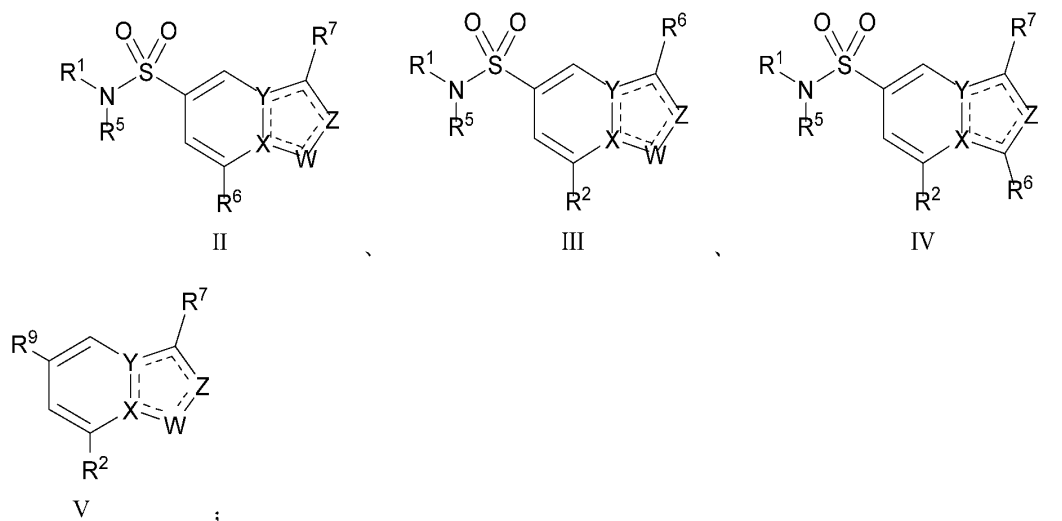
本发明还提供一种治疗和/或预防 PARG 相关疾病的方法，其包括向患者实施有效量的物质 Z，所述物质 Z 为如式 I 所示化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

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

本发明还提供一种物质 Z 在制备治疗和/或预防乳腺癌的药物的应用，所述物质 Z 为如式 I 所示化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

在某一优选方案中，所述乳腺癌可为三阴性乳腺癌。

本发明还提供一种如式 II、III、IV 或 V 所示化合物或其盐，

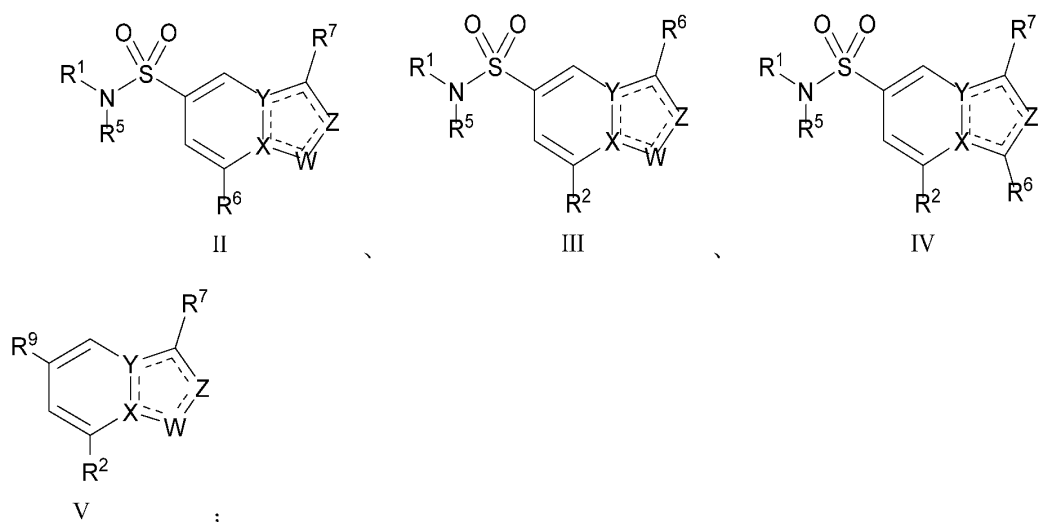


其中， R^5 为氢或 PMB； R^6 为卤素、氘； R^7 为 R^3 、氢或 ---C(=O)OR^8 ； R^8 为氢或 C_1 - C_6 烷基； R^9

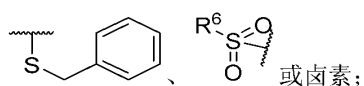
为 ---S--- 、 ---S(=O)--- 或卤素；

R^1 、 R^2 、 R^3 、X、Y、Z 和 W 的定义如前所述。

本发明还提供一种如式 II、III、IV 或 V 所示化合物或其盐，



其中， R^5 为氢或 PMB； R^6 为卤素； R^7 为 R^3 、氢或 ---C(=O)OR^8 ； R^8 为氢或 C_1 - C_6 烷基； R^9 为

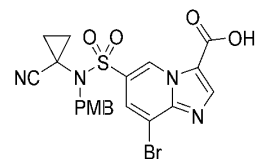


R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 Y 、 Z 和 W 的定义如前所述。

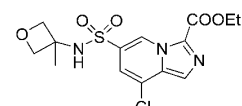
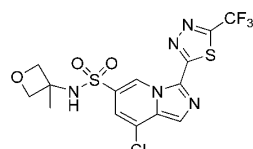
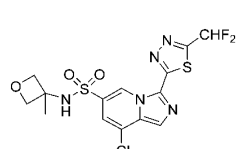
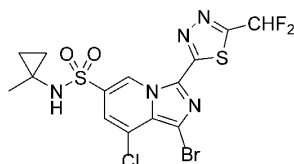
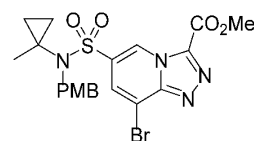
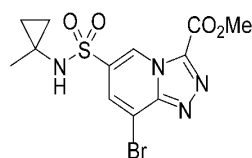
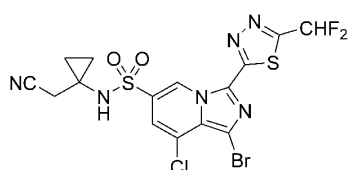
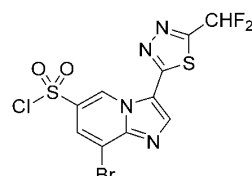
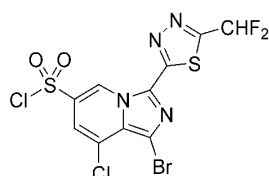
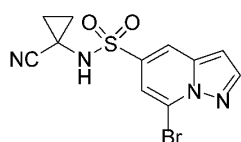
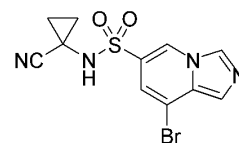
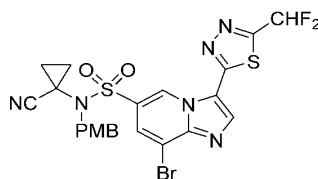
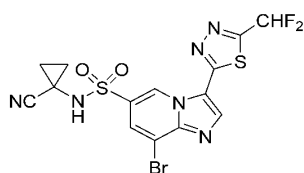
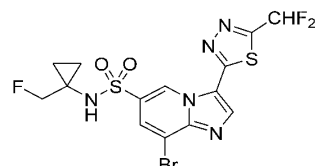
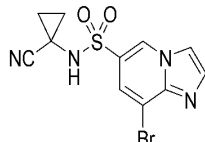
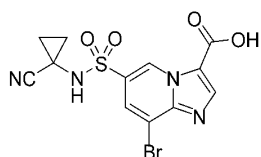
在某一优选方案中， R^6 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氯或溴。

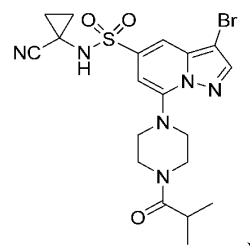
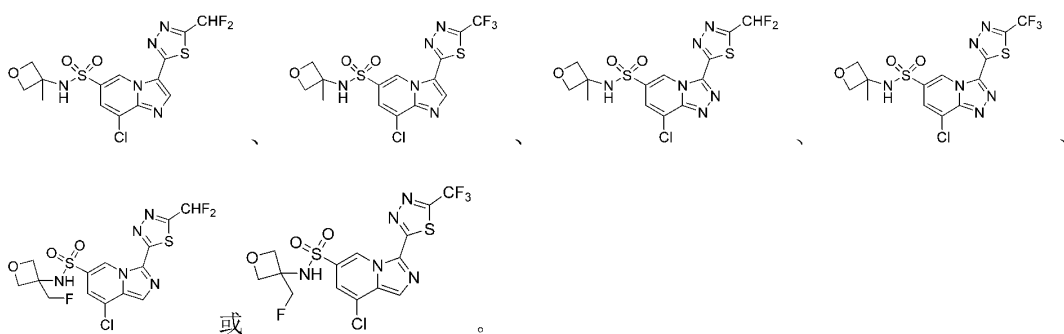
在某一优选方案中， R^8 中，所述 C_1 - C_6 烷基可为 C_1 - C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基或乙基。

在某一优选方案中， R^9 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氯或溴。

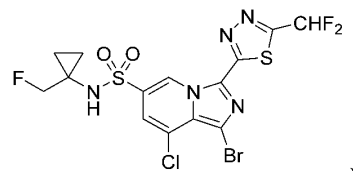
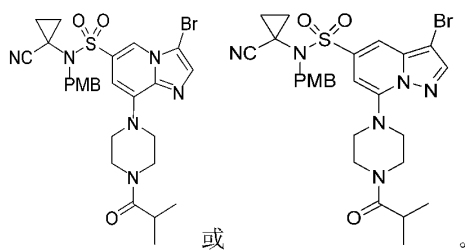


在某一优选方案中，所述如式 II 所示化合物为如下任一结构：

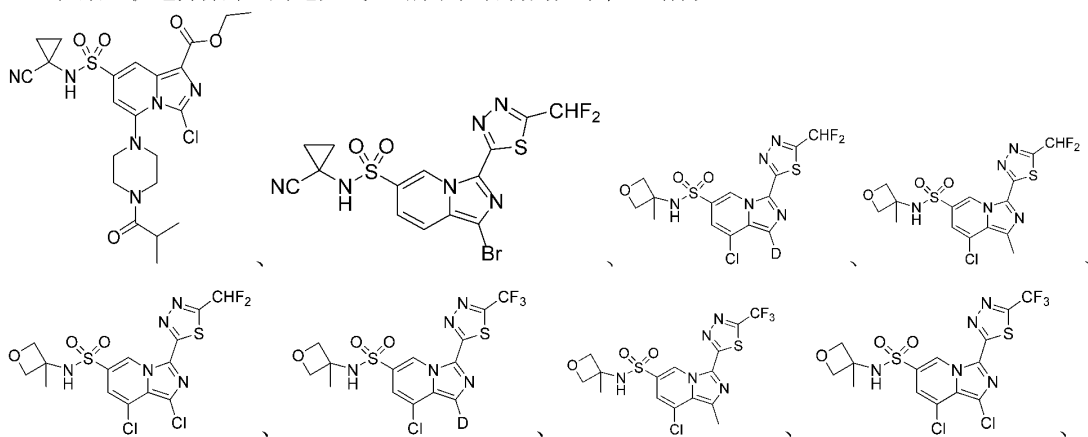


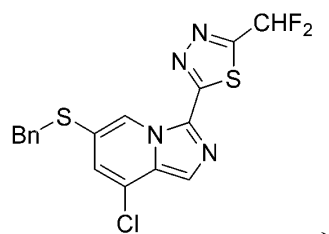
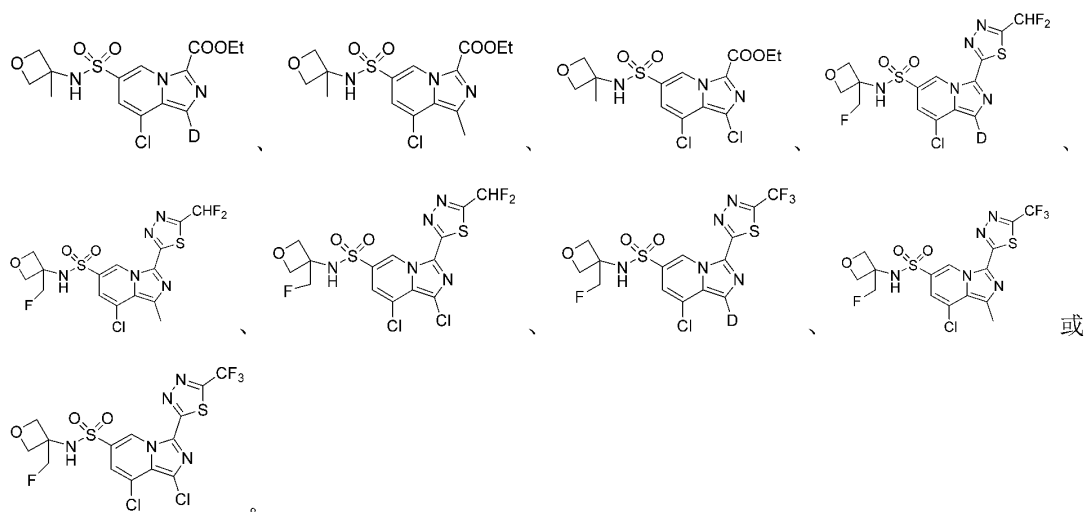


在某一优选方案中, 所述如式 III 所示化合物为如下任一结构:

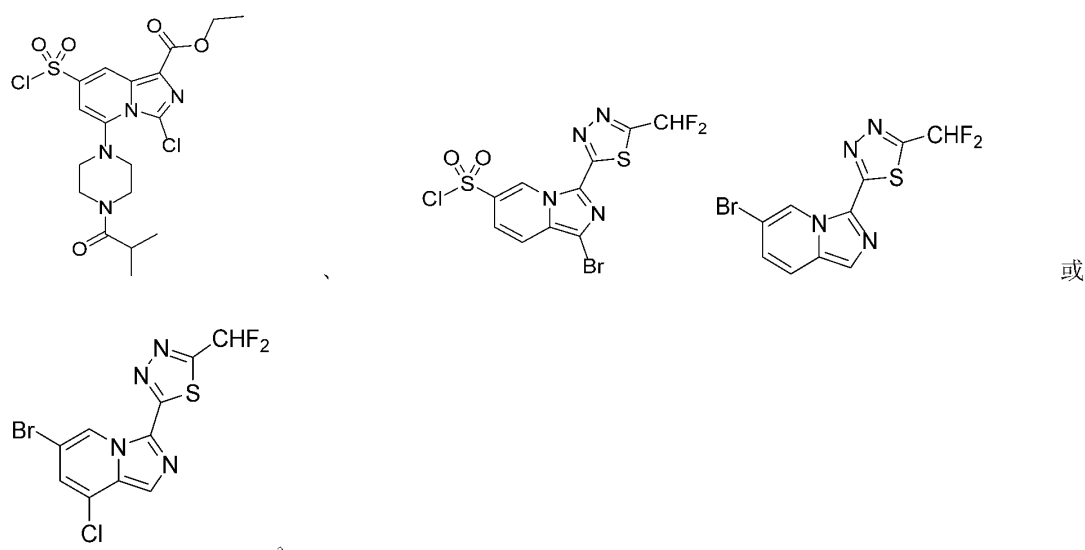


在某一优选方案中, 所述如式 IV 所示化合物为如下任一结构:



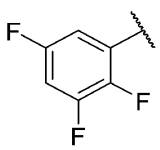
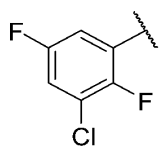


在某一优选方案中，所述如式 V 所示化合物为如下任一结构：



术语解释

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

立、互不影响，包括但不限于：、等。

为双键或单键。

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

术语“药学上可接受”是指相对无毒、安全、适合于患者使用。

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

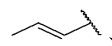
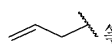
基团中的“-”是指该基团通过该位点与分子其余部分相连。例如， $\text{CH}_3\text{-C(=O)-}$ 是指乙酰基。

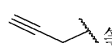
术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。本发明中的卤素取代包括但不限于，被一个卤素取代、被两个卤素取代，被三个卤素取代，通常多个取代发生在用一个碳原子上。

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

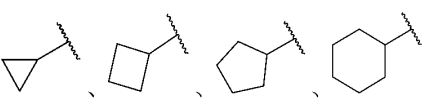
术语“烷基”是指具有指定碳原子数（例如， $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ）的、直链或支链的、饱和的一价烃基。烷基包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。

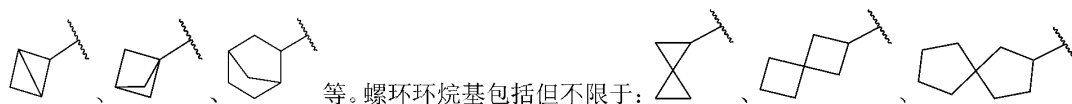
术语“烷氧基”是指基团 $\text{R}^x\text{-O-}$ ， R^x 的定义同术语“烷基”。烷氧基包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基等。

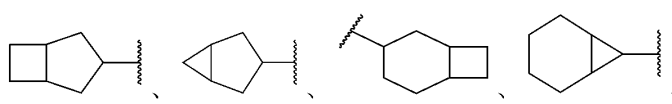
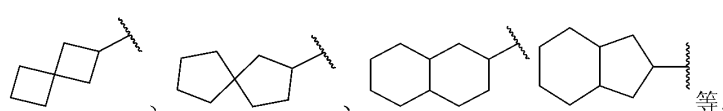
术语“烯基”是指具有指定碳原子数（例如， $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ ）的、直链或支链的、不饱和的一价烃基，其具有一个或多个（例如，1 个、2 个或 3 个）碳-碳 sp^2 双键。烯基包括但不限于：乙烯基、、等。

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

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

碳原子。单环包括但不限于：等。桥环环烷基包括但不限于：

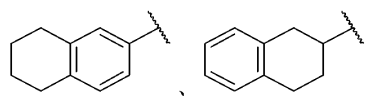


等。并环环烷基包括但不限于：等。
等。

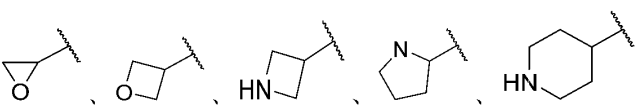
如本发明中未做特别说明，术语“环烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键的“环烷基”，“环烷基”的

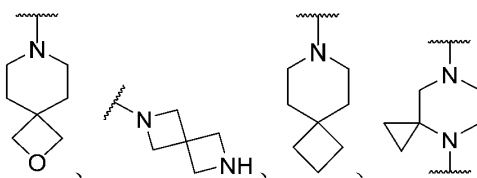
定义同上所述。例如：.

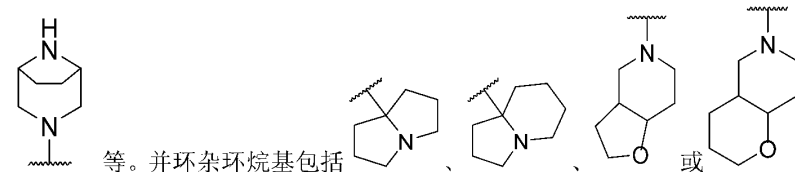
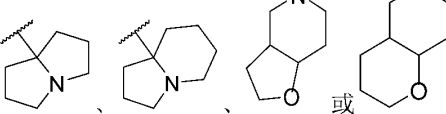
如本发明中未做特别说明，术语“芳基”是指具有指定碳原子数（例如， $C_6 \sim C_{10}$ ）的、环状的、不饱和的一价烃基，其为单环或多环（例如，2个或3个），为多环时，单环之间共用两个原子和一根键，且（至少一个环/每个环均）具有芳香性。芳基通过具有芳香性的环或不具有芳香性的环与分子其

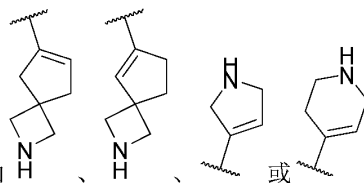
余部分相连。芳基包括但不限于：苯基、萘基、等。

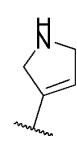
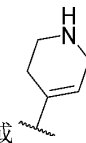
如本发明中未做特别说明，术语“杂环烷基”是指具有指定环原子数（例如，3~10元）的、指定杂原子数（例如，1个、2个或3个）的、指定杂原子种类（N、O和S中的一种或多种）的单环，桥环，螺环，并环，杂环烷基可为饱和或不饱和。（单环）杂环烷基通过碳原子或杂原子与分子其余部分

相连。单环杂环烷基包括但不限于：等。

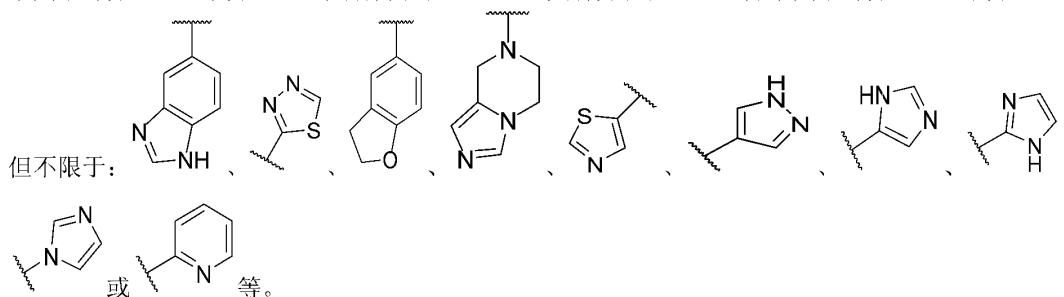
螺环杂环烷基包括但不限于：等。桥环杂环烷基包括但

不限于：等。并环杂环烷基包括。杂环烷基不饱和



是指杂环烷基的换上中有碳碳双键或碳碳三键，例如 、、 或 。

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



术语“同位素化合物”是指其中的一个或多个原子的同位素丰度与其自然丰度不同的化合物。例如，化合物中的一个或多个原子被在自然界中占比较低的质量数的原子替代——化合物中的一个氢原子被氘替代，或 C 被 ^{13}C 替换。

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

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明的化合物具有较好的 PARG 抑制活性。此外，本发明的化合物的渗透性和/或溶解度方面较现有发明有较大改善。

具体实施方式

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

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

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

示例

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

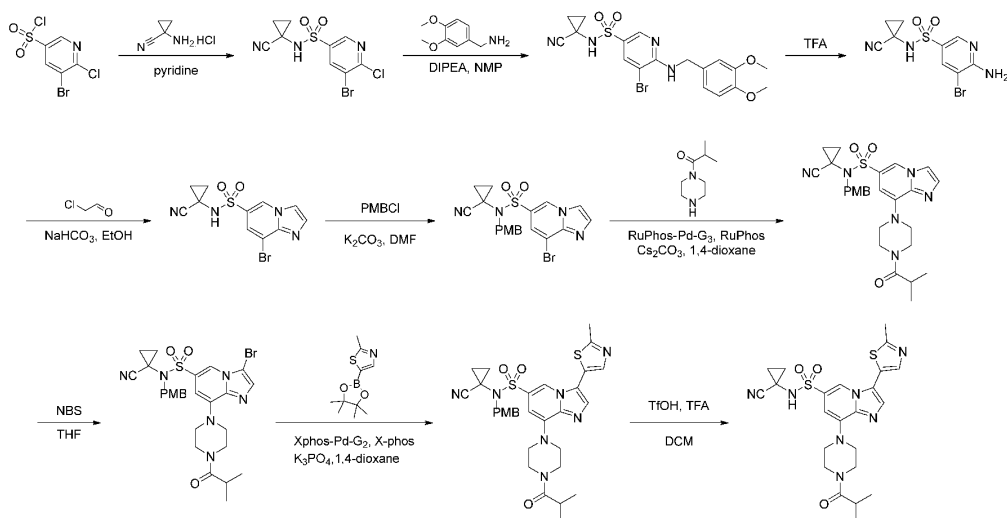
在本文给出的示例中，“干燥和浓缩”一词通常是指在有机溶剂中加入无水硫酸钠或硫酸镁干燥溶液，然后过滤并从滤液中去除溶剂（通常在减压和适合所制备化合物稳定性的温度下进行）。色谱柱法通常使用常规柱层析色谱法或快速柱层析色谱法进行柱分离提纯，或使用中压色谱仪（Biotage Isola One）预装硅胶柱，在指定的溶剂或溶剂混合物进行洗脱。在某些情况下，在适当溶剂系统使用 20 cm x 20 cm x 0.5 mm 或 20 cm x 20 cm x 1 mm 硅胶板，通过制备性薄层色谱法快速纯化最终产物。制备高效液相色谱（HPLC）使用尺寸适合于被分离化合物量的反相柱（Waters Sunfire C18、Waters Xbridge C18 或类似的反相柱）进行，通常使用水相中加入甲醇或乙腈浓度的梯度进行洗脱，洗脱剂中含有 0.05% 或 0.1% 甲酸，三氟乙酸或 10 mM 乙酸铵，洗脱速度匹配所使用的反相柱的尺寸和所制备物的分离度。本文中化学名称使用 ChemDraw Professional 版本 19.1 生成后翻译成中文使用。

缩略语列表

缩写	全名	缩写	全名
MS	质谱	NMR	核磁共振
TLC	薄层色谱法	HPLC	高效液相色谱法
LCMS	液相色谱-质谱	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DCE	1,2-二氯乙烷	PE	石油醚
DCM	二氯甲烷	DMSO	二甲基亚砷
MTBE	甲基叔丁基醚	THF	四氢呋喃

EA	乙酸乙酯	T3P	1-丙基磷酸酐
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-二(二苯基膦)-二茂铁]二氯化钯(II)	HATU	2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯
TFA	三氟乙酸	TEA	三乙胺
NCS	N-氯代丁二酰亚胺	NBS	N-溴代丁二酰亚胺
NBS	N-溴代丁二酰亚胺	DAST	二乙胺基三氟化硫
XantPhos	4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯
MsCl	甲基磺酰氯	RuPhos	2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯
RuPhos Pd G3	甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)	XPhos Pd G2	氯(2-二环己基磷基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)
NMP	N-甲基吡咯烷酮	Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)钯
XPhos	2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯		

实施例 1: N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 5-溴-6-氯-N-(1-氰基环丙基)吡啶-3-磺酰胺

在 0°C 下, 向 1-氨基环丙烷-1-腈基盐酸盐 (4 g, 13.7 mmol) 的吡啶 (20 mL) 溶液中分批加入 5-

溴-6-氯吡啶-3-磺酰氯 (3.3 g, 27.5 mmol), 然后将混合物在室温下搅拌 1 小时。将混合物用 1N 盐酸酸化至 pH~5, 并用乙酸乙酯萃取两次。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 4 g, 产率 86.4%)。LC/MS (ESI) m/z: 336 [M+H]⁺。

步骤 2: 5-溴-N-(1-氰基环丙基)-6-((3,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶-3-磺酰胺

向 5-溴-6-氯-N-(1-氰基环丙基)吡啶-3-磺酰胺(4 g, 11.9 mmol) 的 N-甲基吡咯烷酮 (40 mL) 溶液中缓慢滴加 N,N-二异丙基乙胺 (4.6 g, 35.6 mmol) 和 (3,4-二甲氧基苄基)甲胺 (3.0 g, 17.8 mmol)。混合液在氮气保护下 100°C 搅拌反应 2 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 5.1 g, 产率 91.7%)。LC/MS (ESI) m/z: 469 [M+H]⁺。

步骤 3: 6-氨基-5-溴-N-(1-氰基环丙基)吡啶-3-磺酰胺

在 0°C 下将 5-溴-N-(1-氰基环丙基)-6-((3,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶-3-磺酰胺 (5.0 g, 10.7 mmol) 溶于三氟乙酸 (20 mL) 中。反应混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 3.39 g, 产率 100.0%), 该产物不经纯化直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) m/z: 319 [M+H]⁺。

步骤 4: 8-溴-N-(1-氰基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

向 6-氨基-5-溴-N-(1-氰基环丙基)吡啶-3-磺酰胺 (3.39 g, 10.7 mmol) 的乙醇 (100 mL) 溶液中缓慢加入碳酸氢钠 (2.7 g, 32.1 mmol) 和 2-氯乙醛 (8.5 mL, 53.5 mmol, 40% 水溶液), 反应混合物在 90°C 下搅拌过夜。将反应混合物过滤, 滤液减压浓缩至干。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 60% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 1.5 g, 产率 41.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 1.49 - 1.45 (m, 2H), 1.38 - 1.33 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 343 [M+H]⁺。

步骤 5: 8-溴-N-(1-氰基环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

向 8-溴-N-(1-氰基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (650 mg, 1.9 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中加入碳酸钾 (790 mg, 5.7 mmol) 和 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (454 mg, 2.9 mmol)。反应混合物在氮气保护下 45°C 搅拌 2 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 35% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 720 mg, 产率 81.9%)。LC/MS (ESI) m/z: 461 [M+H]⁺。

步骤 6: N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

向 8-溴-N-(1-氰基环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (570 mg, 1.24 mmol) 和 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙-1-酮 (386 mg, 2.47 mmol) 的 1,4-二氧六环 (12 mL) 溶液中加入碳酸铯 (805 mg, 2.47 mmol), RuPhos (115 mg, 0.25 mmol) 和 RuPhos Pd G3 (103 mg, 0.12 mmol)。反应混合物在氮气保护下 110°C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 4% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 530 mg, 产率 79.9%)。LC/MS (ESI) m/z: 537 [M+H]⁺。

步骤 7: 3-溴-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺

酰胺

在 -10°C 下, 向 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (530 mg, 0.99 mmol) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中缓慢加入 N-溴代丁二酰亚胺 (176 mg, 0.99 mmol) 的四氢呋喃 (7.5 mL) 溶液。将混合物在室温下搅拌 30 分钟。过滤反应液, 滤液浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 4% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 430 mg, 产率 70.7%)。LC/MS (ESI) m/z: 617 [M+H]⁺。

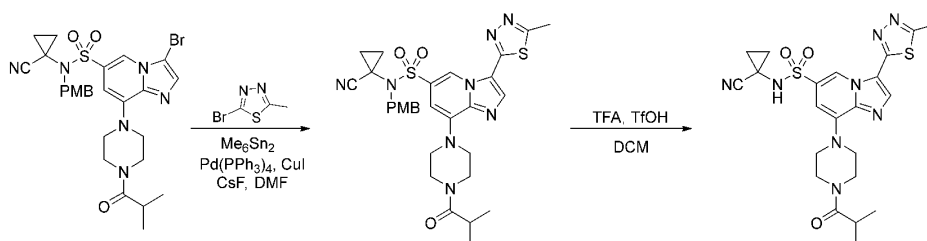
步骤 8: N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-3-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

向 3-溴-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (50 mg, 0.08 mmol) 和 2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)噻唑 (37 mg, 0.16 mmol) 的 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (0.6 mL) 混合溶液中依次加入磷酸钾 (52 mg, 0.24 mmol), XPhos (4 mg, 0.008 mmol) 和 XPhos Pd G2 (6 mg, 0.008 mmol)。反应混合物在氮气保护下 100°C 搅拌 16 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 5% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 17 mg, 产率 34.0%)。LC/MS (ESI) m/z: 634 [M+H]⁺。

步骤 9: N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0°C 下, 向 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-3-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (17 mg, 0.03 mmol) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液中缓慢滴加三氟乙酸 (0.1 mL) 和三氟甲磺酸 (0.1 mL)。混合物在室温下搅拌 30 分钟。将混合物浓缩, 残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (白色固体, 5 mg, 产率 36.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.57 (m, 8H), 2.95 (dt, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.46 (dd, *J* = 8.3, 5.4 Hz, 2H), 1.33 (dd, *J* = 8.4, 5.5 Hz, 2H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。LC/MS (ESI) (m/z): 514 [M+H]⁺。

实施例 2: N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺



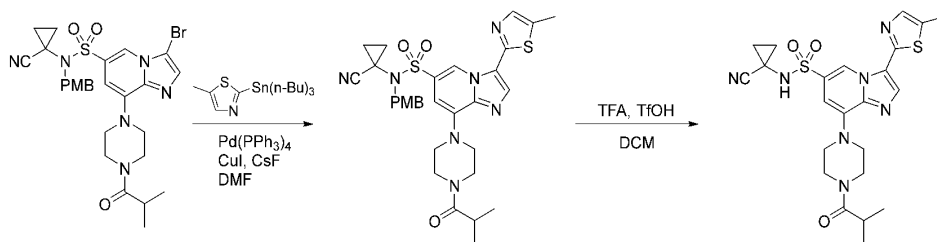
步骤 1: N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

室温下, 向 3-溴-N-(1-氧基环丙基)-N-[(4-甲氧基苄基)甲基]-8-[4-(2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (100 mg, 0.16 mmol), 2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑 (58 mg, 0.32 mmol) 的 DMF (3 mL) 溶液中, 依次加入六甲基二锡(0.067 mL, 0.324 mmol)、CsF (49 mg, 0.32 mmol) 和 CuI (6.2 mg, 0.032 mmol)。反应液用置换氮气三次后, 在氮气保护下 100°C 搅拌反应 16 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物通过硅胶色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度 0-3% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 30 mg, 产率 29.1%)。LC/MS (ESI) m/z: 635 [M+H]⁺。

步骤 2: N-(1-氧基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

标题化合物参照**实施例 1** 步骤 9 的制备方法得到。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.78 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 4H), 3.69 - 3.59 (m, 4H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.53 - 1.33 (m, 4H), 1.09 - 0.99 (m, 6H)。LC/MS (ESI) (m/z): 515 [M+H]⁺。

实施例 3: N-(1-氧基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺



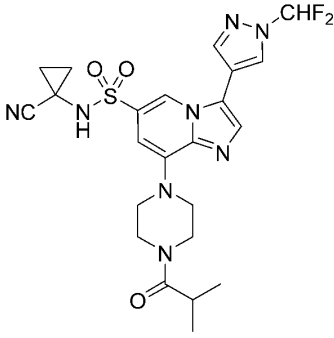
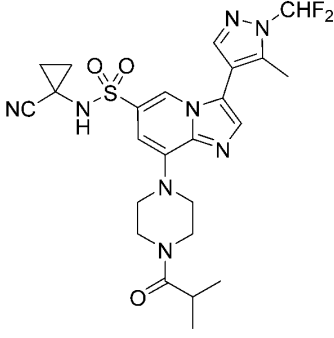
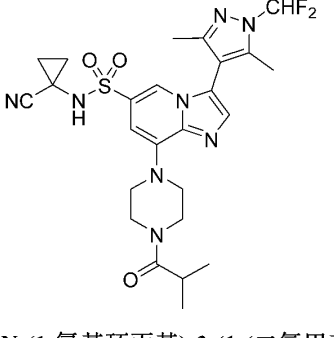
步骤 1: N-(1-氧基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

室温下, 向 3-溴-N-(1-氧基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (50 mg, 0.08 mmol) 和 5-甲基-2-(三正丁基甲锡烷基)噻唑 (63 mg, 0.16 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中依次加入 CuI (2 mg, 0.008 mmol)、CsF (37 mg, 0.24 mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.008 mmol)。混合液用氮气置换三次, 然后在氮气保护下 100 °C 下搅拌反应 2 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物通过硅胶色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度 0-4% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 30 mg, 产率 58.2%)。LC/MS (ESI) m/z: 634 [M+H]⁺。

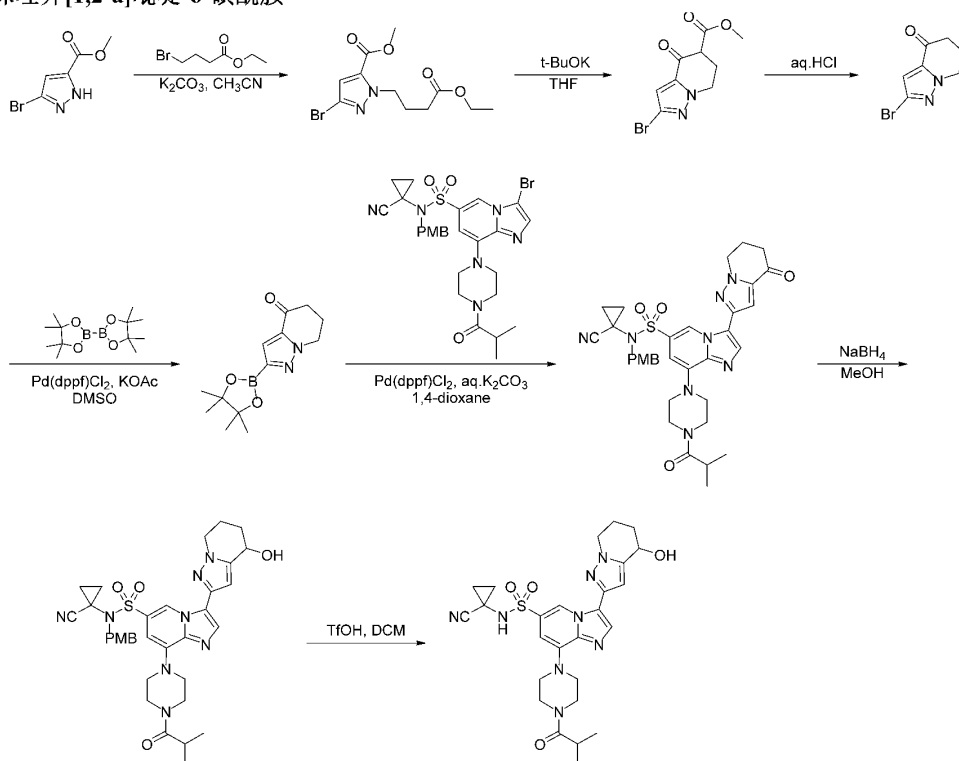
步骤 2: N-(1-氧基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

标题化合物参照**实施例 1** 步骤 9 的合成方法得到。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.80 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.80 - 3.56 (m, 8H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.49 - 1.42 (m, 2H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)。LC/MS (ESI) (m/z): 514 [M+H]⁺。

以下实施例是参照实施例 1, 2, 3 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到粗产品, 粗产品经过反相 HPLC 制备, 冷冻干燥后得到标题化合物。

实施例	结构及名称	分析数据
实施例 4	 N-(1-氰基环丙基)-3-(1-(二氟甲基)-1 氢-吡唑-4-基)-8-(4-异丁酰基咪唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 - 7.83 (m, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.59 (m, 8H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.37 - 1.31 (m, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 533 [M+H] ⁺ .
实施例 5	 N-(1-氰基环丙基)-3-(1-(二氟甲基)-5-甲基-1 氢-吡唑-4-基)-8-(4-异丁酰基咪唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.12 - 7.83 (m, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.59 (m, 8H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.37 - 1.31 (m, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 547 [M+H] ⁺ .
实施例 6	 N-(1-氰基环丙基)-3-(1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1 氢-吡唑-4-基)-8-(4-异丁酰基咪唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.03 - 7.72 (m, 3H), 6.76 - 6.70 (m, 1H), 3.79 - 3.61 (m, 8H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.46 - 1.39 (m, 2H), 1.39 - 1.32 (m, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 561 [M+H] ⁺ .

实施例 7: N-(1-氧基环丙基)-3-(4-羟基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 3-溴-1-(4-乙氧基-4-氧丁基)-1H-吡啶-5-羧酸甲酯

在 0 °C 下, 向 3-溴-1H-吡啶-5-羧酸甲酯 (2.0 g, 9.7 mmol) 的乙腈 (20 mL) 溶液中加入碳酸钾 (2 g, 14.6 mmol) 和 4-溴丁酸乙酯 (2.3 g, 12 mmol), 混合液在 80 °C 下搅拌反应 8 小时。反应完全后, 冷却至室温, 将反应加冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 3.0 g, 产率 96.4%)。

步骤 2: 2-溴-4-氧代-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-5-羧酸甲酯

在 0 °C 下, 向 3-溴-1-(4-乙氧基-4-氧丁基)-1H-吡啶-5-羧酸甲酯 (3 g, 9.4 mmol) 的四氢呋喃 (30 mL) 溶液中加入叔丁醇钾 (1.6 g, 14 mmol)。将混合物用氮气置换三次, 并在 50 °C 搅拌反应 8 小时。反应完全后, 冷却至室温, 将反应液倒入冰水中并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 20% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 1.4 g, 产率 54.5%)。

步骤 3: 2-溴-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮

在室温下, 将 2-溴-4-氧代-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸甲酯 (1.4 g, 5.1 mmol) 加入到浓盐酸中 (20 mL), 反应液在 90 °C 搅拌反应 16 小时。反应完全后, 在 0 °C 下, 用 1N 氢氧化钠水溶液中和反应液, 并用乙酸乙酯萃取两次。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱

(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 20% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (无色油状物, 0.53 g, 产率 48.1%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.77 (s, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 216 [M+H]⁺.

步骤 4: 2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮

在室温氮气氛围下, 向 2-溴-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮 (530 mg, 2.5 mmol) 和联硼酸频那醇酯 (1.25 g, 4.9 mmol) 的 1,4-二氧六环 (10 mL) 溶液中加入醋酸钾 (760 mg, 7.5 mmol), XPhos (250 mg, 0.5 mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (225 mg, 0.2 mmol)。反应液用置换氮气三次后, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 冷却至室温, 向反应液加入冰水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 20% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (无色油状物, 380 mg, 收率 48.0%)。LC/MS (ESI) m/z: 263 [M+H]⁺.

步骤 5: N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-3-(4-羰基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

在室温氮气保护下, 向 3-溴-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (150 mg, 0.26 mmol) 和 2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡啶-4(5H)-酮 (120 mg, 0.5 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合液中添加碳酸钾 (120 mg, 0.8 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0.03 mmol)。反应液用氮气置换三次后, 在氮气保护下 90 °C 反应三小时。反应完全后, 反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 20% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 110 mg, 产率 28.7%)。LC/MS(ESI) m/z: 671 [M+H]⁺.

步骤 6: N-(1-氰基环丙基)-3-(4-羟基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

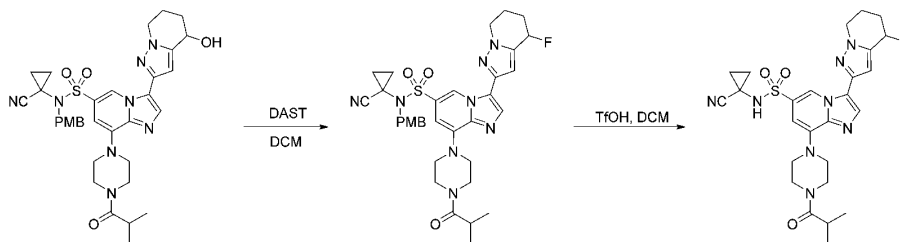
在 0 °C 下, 向 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-3-(4-羰基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (100 mg, 0.1 mmol) 的甲醇 (2 mL) 溶液中添加硼氢化钠 (10 mg, 0.3 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 用 1N 稀盐酸淬灭反应, 乙酸乙酯萃取反应液。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 20% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物(黄色固体, 70 mg, 产率 80%)。LC/MS (ESI) m/z: 673 [M+H]⁺.

步骤 7: N-(1-氰基环丙基)-3-(4-羟基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 N-(1-氰基环丙基)-3-(4-羟基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (30 mg, 0.04 mmol) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液中添加 TfOH (0.1 mL), 反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 将混合物浓缩至干燥, 并通过制备 HPLC 纯化残留物得到标题化合物 (白色固体, 6.3 mg, 产率 25.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.58 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.84 - 4.75 (m,

1H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 4H), 3.68 - 3.56 (m, 4H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.47 - 1.30 (m, 4H), 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 553 $[M+H]^+$.

实施例 8: N-(1-氰基环丙基)-3-(4-氟-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺



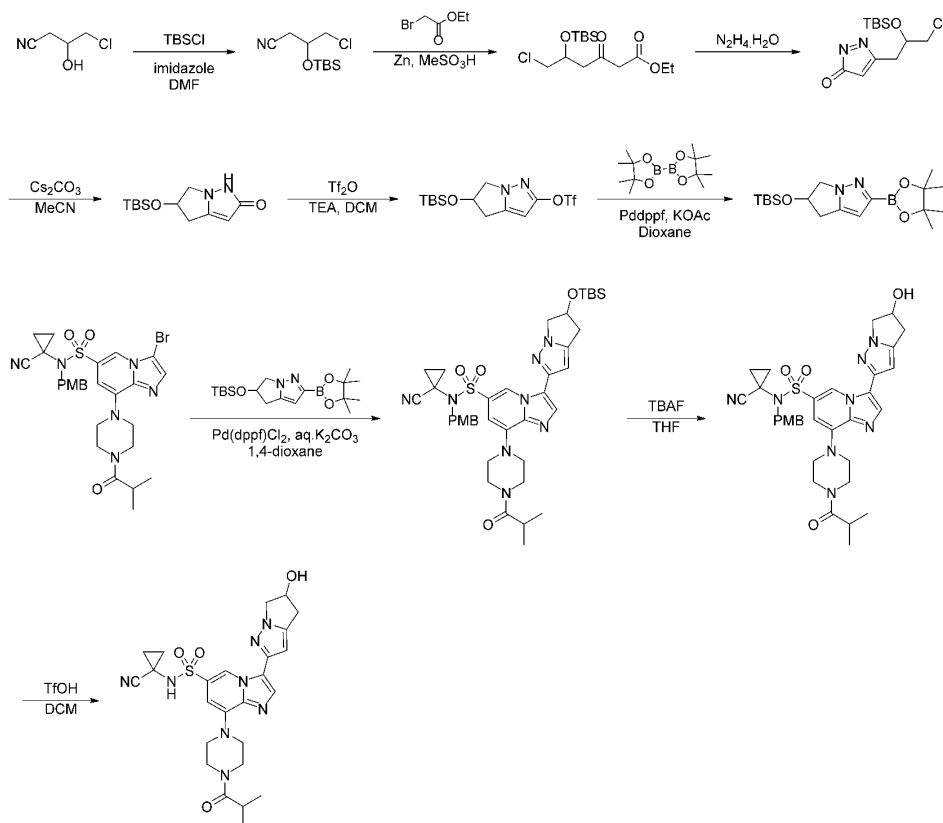
步骤 1: N-(1-氰基环丙基)-3-(4-氟-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 N-(1-氰基环丙基)-3-(4-羟基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (40 mg, 0.06 mmol) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液中逐滴滴加二乙胺基三氟化硫 (18 mg, 0.11 mmol), 反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 反应液在 0 °C 下用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色油状物, 25 mg, 产率 74.9%), 粗产品直接用于下一反应。LC/MS (ESI) (m/z): 675 $[M+H]^+$.

步骤 2: N-(1-氰基环丙基)-3-(4-氟-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 N-(1-氰基环丙基)-3-(4-氟-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (20 mg, 0.03 mmol) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液中缓慢加入 TfOH (0.1 mL), 反应液在室温搅拌反应 10 分钟。反应完全后, 将反应液减压浓缩, 粗产品用制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (白色固体, 0.5 mg, 产率 2.4%)。LC/MS (ESI) m/z : 555 $[M+H]^+$.

实施例 9: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-羟基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 3-[(叔丁基二甲基硅基)氧基]-4-氯丁腈

在 0 °C 下, 向 4-氯-3-羟基丁腈 (24 g, 200.7 mmol) 的 DMF (200 mL) 溶液中缓慢加入咪唑 (19 g, 281.0 mmol) 和叔丁基二甲基氯硅烷 (32 g, 210.7 mmol)。反应液用氮气置换三次后, 在氮气保护下室温搅拌反应过夜。反应完全后, 反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 10% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (无色油状, 45 g, 产率 95.8%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.11 - 4.09 (m, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 0.89 (d, *J* = 3.0 Hz, 9H), 0.14 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 0.11 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H)。

步骤 2: 5-[(叔丁基二甲基硅基)氧基]-6-氯-3-氧代己酸乙酯

将 3-[(叔丁基二甲基硅基)氧基]-4-氯丁腈 (20 g, 85.5 mmol) 溶解在四氢呋喃 (200 mL) 中, 向其中添加锌粉 (7.8 g, 119 mmol) 和甲磺酸 (820 mg, 0.86 mmol), 在氮气保护下, 反应液在 75 °C 搅拌反应 10 分钟, 然后加入 2-溴乙酸乙酯 (11.4 mL, 102.6 mmol)。反应液继续在 75 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 冷却至室温, 反应液倒入冰水中并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 10% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (无色油状, 25 g, 产率 90.5%)。

步骤 3: 5-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-3-氯丙基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮

向 5-[(叔丁基二甲基硅基)氧基]-6-氯-3-氧代己酸乙酯 (12 g, 37.1 mmol) 中添加水合肼 (3 mL), 反应液用氮气球置换三次后, 在氮气保护下 65 °C 搅拌 3 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 8 g, 产率 78.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.30 (s, 1H), 4.08 (dd, *J* = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 1H), 3.52 - 3.48 (m, 1H), 2.72 (dd, *J* = 14.6, 5.7 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 14.6, 6.8 Hz, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.04 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), -0.07 (s, 3H)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 289 [M+H]⁺。

步骤 4: 5-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2(4H)-酮

在室温下, 向 5-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-3-氯丙基)-1,2-二氢-3H-吡啶-3-酮 (3.8 g, 12.8 mmol) 的乙腈 (70 mL) 溶液中添加碳酸铯 (5.0 g, 15.5 mmol)。反应液用氮气球置换三次后, 在氮气保护下 60 °C 搅拌反应 8 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 2.5 g, 产率 76.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.26 (s, 1H), 4.86 - 4.81 (m, 1H), 4.06 (dd, *J* = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 10.3, 3.8 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 16.2, 7.0 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 16.2, 3.8 Hz, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 255 [M+H]⁺。

步骤 5: 5-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-基-三氟甲磺酸酯

在 0 °C 下, 向 5-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-5,6-二氢-1H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2(4H)-酮 (1.1 g, 4.3 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入三乙胺 (1.8 mL, 12.9 mmol) 然后缓慢滴加三氟甲磺酸酐 (1.1 mL, 6.5 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1.5 小时。反应完全后, 将混合物减压浓缩, 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 10% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (无色油状, 1.3 g, 产率 77.8%)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 387 [M+H]⁺。

步骤 6: 5-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶

在室温下, 向 5-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-基-三氟甲磺酸酯 (600 mg, 1.5 mmol) 的 1,4-二氧六环 (10 mL) 溶液中, 依次加入联硼酸频那醇酯 (591 mg, 2.3 mmol), 乙酸钾 (457 mg, 4.6 mmol), XPhos (148 mg, 0.3 mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (142 mg, 0.16 mmol)。反应液用氮气置换三次后, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 8 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 400 mg, 产率 70.7%)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 365 [M+H]⁺。

步骤 7: 3-(5-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-基)-N-(1-氰基环丙基)-8-4-(异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

标题化合物参照实施例 7 步骤 5 的制备方法得到 (白色固体, 160 mg, 收率 48.9%)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 774 [M+H]⁺。

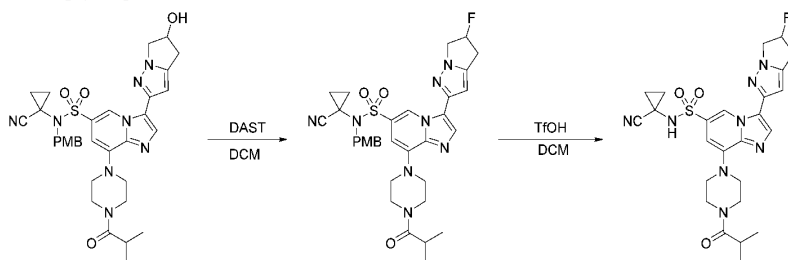
步骤 8: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-羟基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-4-(异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 3-(5-((叔丁基二甲基硅基)氧基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-基)-N-(1-氰基环丙基)-8-4-(异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (160 mg, 0.2 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (108 mg, 0.4 mmol), 添加完毕, 反应液在室温搅拌反应 30 分钟。反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用饱和氯化铵水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 50 - 100% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 120 mg, 产率 88%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.68 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.82 - 6.78 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.53 - 4.51 (m, 2H), 4.47 - 4.43 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 3.87 - 3.84 (m, 4H), 3.75 - 3.73 (m, 3H), 3.56 - 3.52 (m, 2H), 3.47 - 3.44 (m, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 1.49 - 1.43 (m, 4H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 660 [M+H]⁺.

步骤 9: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-羟基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-a]吡啶-2-基)-8-4-(异丁酰基哌嗪-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

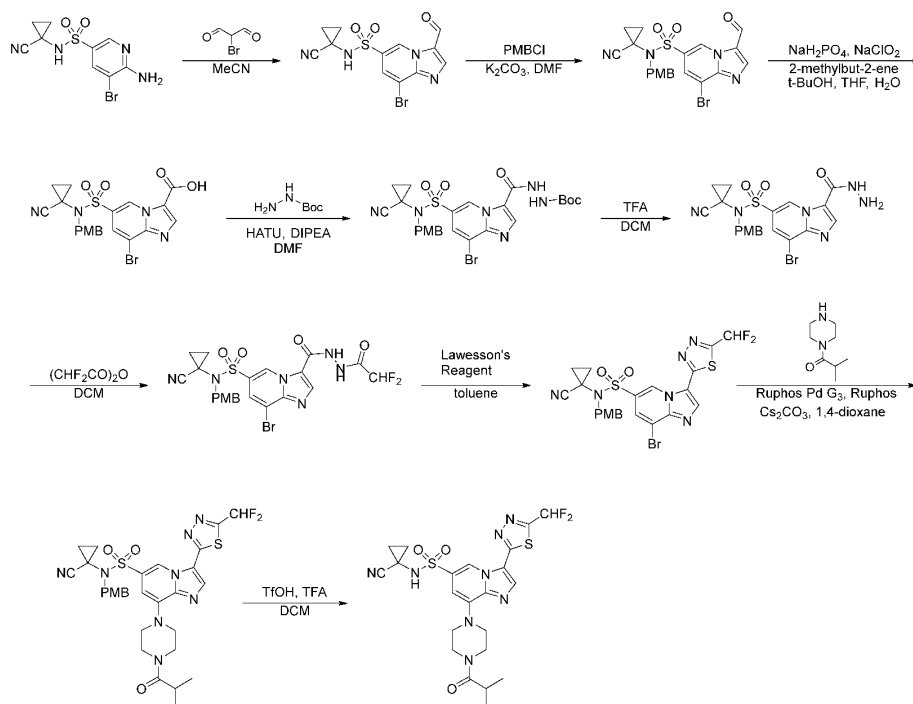
参照实施例 7 步骤 7 的制备方法制备得到标题化合物 (白色固体, 4 mg, 收率 25.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.67 - 5.62 (m, 1H), 4.98 - 4.93 (m, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 4H), 3.66 - 3.53 (m, 5H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 1.44 - 1.39 (m, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.3 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 539 [M+H]⁺.

实施例 10: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-氟-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-基)-8-4-(异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺



参照实施例 8 的制备方法制备得到标题化合物 (白色固体, 6 mg, 产率 24.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.57 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.92 (d, J = 52.3 Hz, 1H), 4.62 - 4.41 (m, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 6H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 1.48 - 1.43 (m, 2H), 1.37 - 1.33 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 541 [M+H]⁺.

实施例 11: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-4-(异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 8-溴-N-(1-氰基氯丙基)-3-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

向 6-氨基-5-溴-N-(1-氰基氯丙基)吡啶-3-磺酰胺 (1.5 g, 4.7 mmol) 的乙腈 (15 mL) 溶液中缓慢加入 2-溴丙二醛 (710 mg, 4.7 mmol)。反应液在室温下搅拌 16 小时。反应完全后, 将反应液减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 60% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 960 mg, 产率 59.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.07 (s, 1H), 9.84 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 2H), 1.40 - 1.35 (m, 2H)。LC/MS (ESI) *m/z*: 369 [M+H]⁺。

步骤 2: 8-溴-N-(1-氰基氯丙基)-3-甲酰基-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

向 8-溴-N-(1-氰基氯丙基)-3-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (960 mg, 2.6 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 溶液中缓慢加入 K₂CO₃ (1.1 g, 7.8 mmol) 和 4-甲氧基氯苄 (611 mg, 3.9 mmol)。反应液在氮气保护下 45 °C 搅拌反应 16 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 45% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 800 mg, 产率 62.9%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 489 [M+H]⁺。

步骤 3: 8-溴-6-(N-(1-氰基环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸

在 0 °C 下, 将 8-溴-N-(1-氰基环丙基)-3-甲酰基-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (800 mg, 1.6 mmol) 溶于叔丁醇 (6 mL), 四氢呋喃 (3 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液中, 依次加入磷酸二氢钠 (981 mg, 8.2 mmol), 2-甲基丁-2-烯 (917 mg, 13.1 mmol) 和亚氯酸钠 (370 mg, 4.1 mmol)。反应混合物室温下搅拌 30 分钟。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 4% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (黄色

固体, 400 mg, 产率 48.2%)。LC/MS (ESI) m/z: 505 [M+H]⁺。

步骤 4: 2-(8-溴-6-(N-(1-氰基环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧基)肼-1-羧酸叔丁酯

在室温下, 向 8-溴-6-(N-(1-氰基环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸 (400 mg, 0.79 mmol) 和 N'-[(叔丁氧基)羰基](叔丁氧基)甲酰胺 (115 mg, 0.87 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 溶液中依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (307 mg, 2.38 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (331 mg, 0.87 mmol)。反应液在室温搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 45% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 260 mg, 产率 53.1%)。

LC/MS (ESI) (m/z): 619 [M+H]⁺。

步骤 5: 8-溴-N-(1-氰基环丙基)-3-(肼羰基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 2-(8-溴-6-(N-(1-氰基环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧基)肼-1-羧酸叔丁酯 (260 mg, 0.42 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中缓慢加入三氟乙酸 (1 mL)。反应液室温搅拌 30 分钟。反应完全后, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色油状物, 220 mg, 产率 100%)。LC/MS (ESI) (m/z): 519 [M+H]⁺。

步骤 6: 8-溴-N-(1-氰基环丙基)-3-(2-(2,2-二氟乙酰基)肼-1-羰基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 8-溴-N-(1-氰基环丙基)-3-(肼羰基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (220 mg, 0.42 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中缓慢滴加 2,2-二氟乙酰基-2,2-二氟乙酸酯 (62 mg, 0.47 mmol)。反应液室温下搅拌 30 分钟。反应完全后, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 195 mg, 产率 77.1%)。LC/MS (ESI) (m/z): 597 [M+H]⁺。

步骤 7: 8-溴-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺胺

在室温氮气保护下, 向 8-溴-N-(1-氰基环丙基)-3-(2-(2,2-二氟乙酰基)肼-1-羰基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (70 mg, 0.12 mmol) 的甲苯 (1 mL) 溶液中加入劳森试剂 (52 mg, 0.13 mmol)。反应液在氮气保护下 110 °C 反应 4 小时。反应完全后, 冷却至室温, 反应液用乙酸乙酯稀释, 分别用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 55% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 35 mg, 产率 50%)。LC/MS (ESI) (m/z): 595 [M+H]⁺。

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

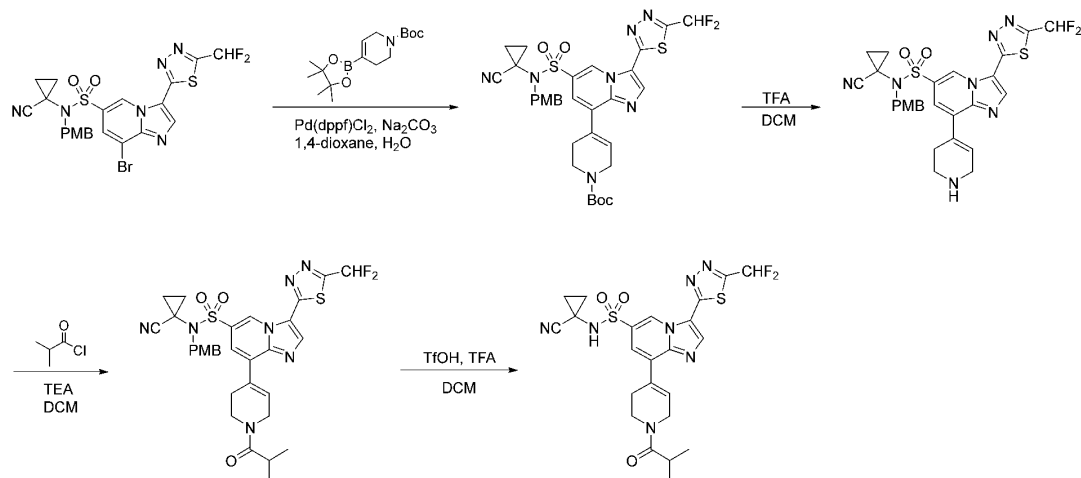
在室温氮气保护下, 向 8-溴-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (35 mg, 0.06 mmol) 和 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙-1-酮 (18 mg, 0.12 mmol)

的 1,4-二氧六环 (1 mL) 溶液中加入碳酸铯 (38 mg, 0.12 mmol), RuPhos (5 mg, 0.012 mmol) 和 RuPhos Pd G3 (5 mg, 0.006 mmol)。反应液用氮气置换三次, 并在氮气保护下 110 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 4% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 24 mg, 产率 60%)。LC/MS (ESI) m/z : 671 $[M+H]^+$ 。

步骤 9: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4)溶液-甲氧基苄基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (24 mg, 0.04 mmol) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液中缓慢加入三氟乙酸 (0.5 mL) 和三氟甲磺酸 (0.1 mL)。反应液在室温搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 减压浓缩。残余物经制备 HPLC (C_{18} , 10~80% 乙腈的 H_2O 溶液和 0.1% $HCOOH$) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 3 mg, 产率 15.2%)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.75 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.81 - 3.59 (m, 8H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.41 - 1.34 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 551 $[M+H]^+$ 。

实施例 12: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 4-(6-(N-(1-氰基环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

室温下, 向 8-溴-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (60 mg, 0.10 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2.4 mL) 和水 (0.4 mL) 的混合溶液依次加入碳酸钠 (32 mg, 0.30 mmol), N-叔丁氧羰基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (62 mg, 0.20 mmol) 和 $Pd(dppf)Cl_2$ (7 mg, 0.01 mmol)。反应液用氮气置换三次后, 在氮气保护下 90 °C 下搅拌反应 4 小时。反应完全后, 冷却至室温, 反应液用乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓

缩。残余物通过硅胶色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯/石油醚, 梯度 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色油状物, 65 mg, 产率 92.4%)。LC/MS (ESI) (m/z): 698 [M+H]⁺。

步骤 2: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(4-甲氧基苄基)-8-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

在冰浴下, 4-(6-(N-(1-氰基环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(65 mg, 0.09 mmol) 的二氯甲烷 (1.2 mL) 溶液中缓慢加入三氟乙酸 (0.4 mL), 反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 反应液直接浓缩得到标题化合物 (黄色油状, 60 mg, 产率 100%) 该产物直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) (m/z): 598 [M+H]⁺。

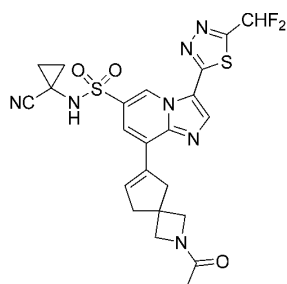
步骤 3: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(4-甲氧基苄基)-8-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (60 mg, 0.09 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中依次加入三乙胺 (0.02 mL, 0.16 mmol) 和异丁酰氯 (0.01 mL, 0.12 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加水淬灭, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 35 mg, 产率 56.3%)。LC/MS (ESI) (m/z): 668 [M+H]⁺。

步骤 4: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

标题化合物参照**实施例 11** 步骤 11 的合成方法得到。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.09 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.86 - 7.58 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 29.4 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 54.7 Hz, 2H), 3.81 (d, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.74 (d, *J* = 51.4 Hz, 2H), 1.48 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.40 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。LC/MS (ESI) (m/z): 548 [M+H]⁺。

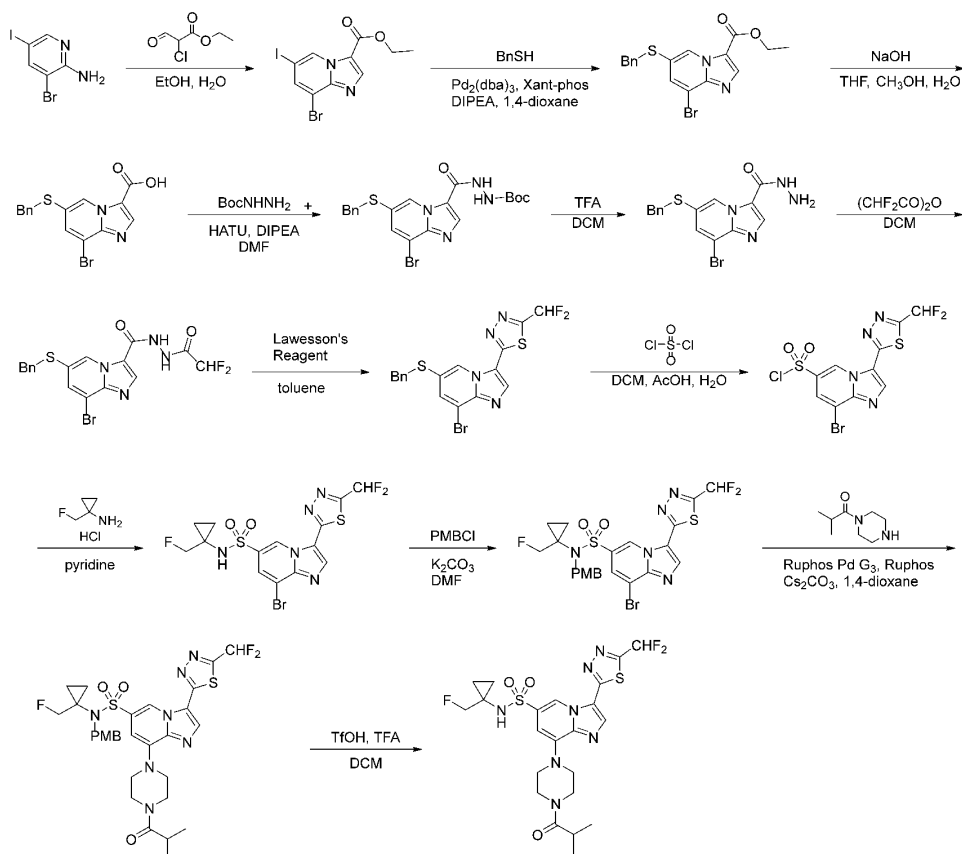
实施例 13: 8-(2-乙酰基-2-氮杂螺[3.4]辛烷-6-烯-6-基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺



标题化合物参照**实施例 12** 的合成方法, 用 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-2-氮杂螺[3.4]辛-6-烯-2-羧酸叔丁酯替代 N-叔丁氧羰基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯而得到目标分子。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.08 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.87 - 7.55 (m, 3H), 4.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),

4.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.36 (t, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.52 - 1.46 (m, 2H), 1.43 - 1.35 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 546 $[M+H]^+$.

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



步骤 1: 8-溴-6-碘代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯

向 3-溴-5-碘吡啶-2-胺 (4 g, 13.4 mmol) 的乙醇 (20 mL) 和水 (20 mL) 的混合溶液中滴加 2-氯-3-氧代丙酸乙酯 (4 g, 13.4 mmol)。反应体系在氮气保护下 90 °C 搅拌反应过夜。然后冷却至室温，过滤混合物，滤饼减压干燥得到目标分子 (白色固体, 4 g, 产率 75.7%)，该产物直接用于下一步反应。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.54 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 395 $[M+H]^+$.

步骤 2: 6-(苄基)-8-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯

向 8-溴-6-碘代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯 (4 g, 10.1 mmol) 的 1,4-二氧六环 (80 mL) 溶液中滴加 N,N-二异丙基乙胺 (3.9 g, 30.3 mmol)，然后在氮气保护下分别加入苯甲硫醇 (1.3 g, 10.1 mmol)、XantPhos (579 mg, 1.0 mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (467 mg, 0.51 mmol)。混合物用氮气置换三次，并在氮气保

护下 70 °C 搅拌反应 2 小时。反应液用乙酸乙酯稀释,依次用水和饱和食盐水洗洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩得到粗品。残余物通过硅胶色谱(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯,梯度 0 - 15% 乙酸乙酯)纯化得到标题化合物(黄色固体, 3.5 g, 产率 88.3%)。LC/MS (ESI) (m/z): 393 [M+H]⁺。

步骤 3: 6-(苄硫基)-8-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸

在 0 °C 下,向 6-(苄硫基)-8-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯 (400 mg, 1.02 mmol) 的甲醇 (1.5 mL), 四氢呋喃 (1.5 mL) 和水 (1.5 mL) 溶液中加入氢氧化钠 (82 mg, 2.04 mmol), 反应液在 45 °C 下搅拌反应 1 小时。反应液用水稀释,并用 1N 盐酸酸化至 pH~5,用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到目标分子(黄色固体, 350 mg, 产率 94.3%),粗产品直接用于下一反应。LC/MS (ESI) (m/z): 365 [M+H]⁺。

步骤 4: 2-(6-(苄硫基)-8-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧基)肼-1-羧酸叔丁酯

向 6-(苄硫基)-8-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸 (350 mg, 0.96 mmol) 和肼基甲酸叔丁酯 (127 mg, 0.96 mmol) 的 DMF (4 mL) 溶液中依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (373 mg, 2.89 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (403 mg, 1.06 mmol), 反应液在室温搅拌反应 30 分钟。反应液用乙酸乙酯稀释,依次用水和饱和食盐水洗洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 梯度 0 - 50% 乙酸乙酯)纯化得到标题化合物(黄色固体, 440 mg, 产率 95.7%)。LC/MS (ESI) (m/z): 479 [M+H]⁺。

步骤 5: 6-(苄硫基)-8-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-碳酰肼

在 0 °C 下,向 2-(6-(苄硫基)-8-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧基)肼-1-羧酸叔丁酯 (440 mg, 0.92 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中滴加三氟乙酸 (1 mL), 反应液在室温搅拌下反应 30 分钟。将反应液减压浓缩得到目标产物(黄色油状物, 348 mg, 产率 100%),粗产品直接用于下一反应。LC/MS (ESI) (m/z): 379 [M+H]⁺。

步骤 6: 6-(苄硫基)-8-溴-N'-(2,2-二氟乙酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-碳酰肼

在 0 °C 下,向 6-(苄硫基)-8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰肼 (348 mg, 0.92 mmol) 的二氯甲烷 (4 mL) 溶液中逐滴加入 2,2-二氟乙酰基-2,2-二氟乙酸酯 (160 mg, 0.92 mmol)。反应液在室温下搅拌下反应 30 分钟。反应完毕,反应液用二氯甲烷稀释,分别用饱和碳酸氢钠溶液和饱和盐水洗涤,并用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干燥。残余物通过硅胶色谱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度 0 - 50% 乙酸乙酯)纯化得到目标产物(黄色固体, 350 mg, 产率 83.3%)。LC/MS (ESI) (m/z): 457 [M+H]⁺。

步骤 7: 2-(6-(苄硫基)-8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑

在氮气保护下,向 6-(苄硫基)-8-溴-N'-(2,2-二氟乙酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-碳酰肼 (350 mg, 0.77 mmol) 的甲苯 (4 mL) 溶液中加入劳森试剂 (326 mg, 0.81 mmol), 反应液用氮气置换三次,在氮气保护下 110 °C 搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温并用乙酸乙酯稀释,依次用水和饱和食盐水洗洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度 0 - 30% 乙酸乙酯)纯化得到目标产物(黄色固体, 310 mg, 产率 89%)。LC/MS (ESI) (m/z): 455 [M+H]⁺。

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

在 0 °C 下, 向 2-(6-(苄硫基)-8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (310 mg, 0.68 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中, 依次加入乙酸 (0.1 mL) 和水 (0.05 mL) 然后又缓慢滴加磺酰氯 (369 mg, 2.74 mmol), 反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。反应液用二氯甲烷稀释, 并依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到目标产物 (黄色油状物, 294 mg, 产率 100%), 粗品直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) (m/z): 431 [M+H]⁺。

步骤 9: 8-溴-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 1-(氟甲基)环丙基-1-胺盐酸盐 (172 mg, 1.37 mmol) 的吡啶 (3 mL) 溶液中加入 8-溴-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰氯 (294 mg, 0.68 mmol), 然后反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。将反应液减压浓缩, 残余物通过硅胶色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度 0 - 45% 乙酸乙酯) 纯化得到目标分子 (黄色固体, 100 mg, 产率 30.3%)。LC/MS (ESI) m/z: 484 [M+H]⁺。

步骤 10: 8-溴-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

向 8-溴-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (100 mg, 0.21 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中依次加入碳酸钾 (86 mg, 0.63 mmol) 和 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (49 mg, 0.31 mmol), 反应液在 45 °C 条件下搅拌反应 2 小时。混合物用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度 0 - 35% 乙酸乙酯) 纯化得到目标产物 (黄色固体, 75 mg, 产率 60%)。LC/MS (ESI) m/z: 604 [M+H]⁺。

步骤 11: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

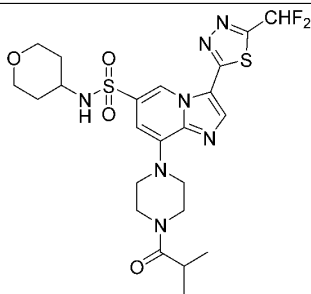
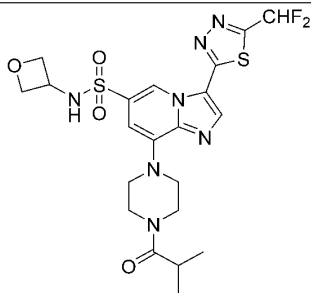
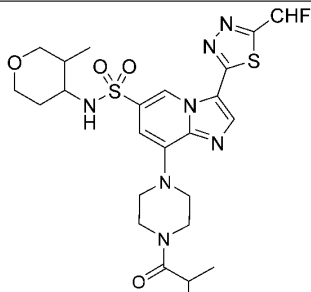
在氮气保护下, 向 8-溴-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (75 mg, 0.12 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中依次加入 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙-1-酮 (39 mg, 0.25 mmol), 碳酸铯 (81 mg, 0.25 mmol), RuPhos (12 mg, 0.02 mmol) 和 RuPhos Pd G3 (10 mg, 0.01 mmol)。将反应液在用氮气置换三次, 在氮气保护下 100 °C 搅拌反应 3 小时。反应液用乙酸乙酯稀释, 并过滤, 滤液减压浓缩, 残余物通过硅胶色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度 0 - 75% 乙酸乙酯) 纯化得到目标产物 (黄色固体, 60 mg, 产率 71.1%)。LC/MS (ESI) m/z: 678 [M+H]⁺。

步骤 12: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (60 mg, 0.09 mmol) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液中依次加入三氟乙酸 (0.5 mL) 和三氟甲磺酸 (0.1 mL), 然后将反应液在室温搅拌反应 30 分钟。将混合物浓缩至干, 残余物通过制备 HPLC 纯化得到目标分子 (白色固体, 16 mg, 产率 32.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.83 - 7.51 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.15 (s,

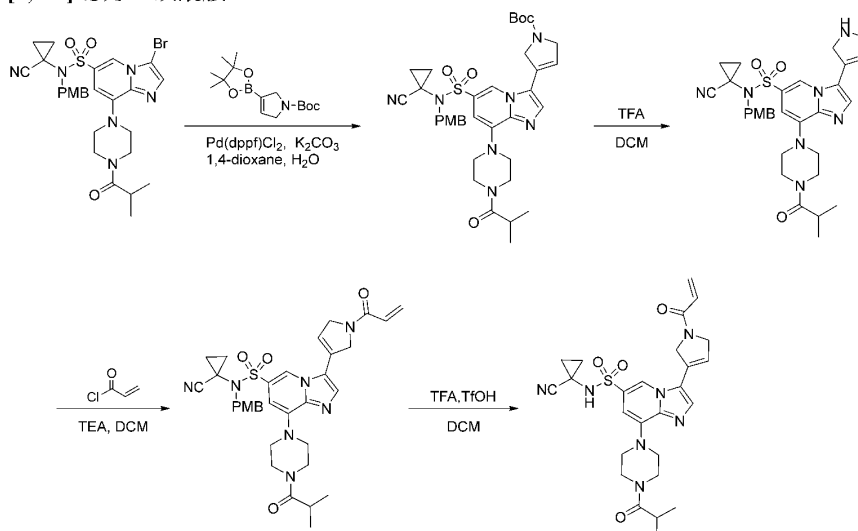
1H), 3.67 (dd, $J = 50.5, 26.4$ Hz, 8H), 2.95 (dt, $J = 13.4, 6.6$ Hz, 1H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.85 - 0.80 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 558 [M+H]⁺.

以下实施例是参照实例 14 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到粗产品, 粗产品经过反相 HPLC 制备, 冷冻干燥后得到标题化合物。

实施例	结构及名称	分析数据
实施例 15	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 53.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 8H), 3.58 (s, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 3H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.45 - 1.37 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 570 [M+H] ⁺ .
实施例 16	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.61 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.71 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.58 - 4.52 (m, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 3.79 - 3.58 (m, 8H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 542 [M+H] ⁺ .
实施例 17	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4,5,6,7-四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.80 - 3.53 (m, 12H), 3.45 - 3.42 (m, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 584

	2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基四氢-2-氢-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺	$[M+H]^+$.
--	---	-------------

实施例 18: 3-(1-丙烯酰基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 3-(6-(N-(1-氰基环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯

在室温下, 向 3-溴-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (100 mg, 0.16 mmol), 1-叔丁氧羰基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-硼酸频哪醇酯 (65 mg, 0.21 mmol) 的 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中, 依次加入碳酸钾 (67 mg, 0.48 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 0.02 mmol)。反应液用氮气置换三次后, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 4 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物通过硅胶色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度 0 - 55% 乙酸乙酯) 纯化得到目标产物 (白色固体, 80 mg, 产率 69.9%)。LC/MS (ESI) (m/z): 704 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: N-(1-氰基环丙基)-3-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺三氟乙酸盐

在 0 °C 下, 向 3-(6-(N-(1-氰基环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯 (80 mg, 0.11 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中缓慢滴加三氟乙酸 (1 mL)。反应液在室温下搅拌反应 1.5 小时。反应完全后, 将反应液直接减压浓缩得到标题化合物 (黄色油状物, 80 mg, 产率 100%), 粗产品直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) (m/z): 604 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 3-(1-丙烯酰基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-

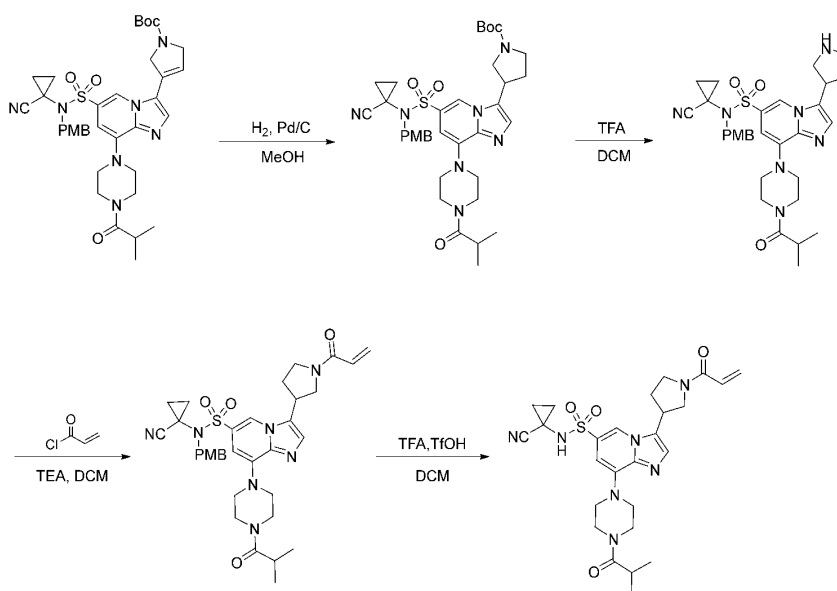
甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 N-(1-氰基环丙基)-3-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺三氟乙酸盐 (80 mg, 0.11 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 滴加 TEA (0.1 mL, 0.3 mmol) 和丙烯酰氯 (0.01 mL, 0.15 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1.5 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩。残余物通过硅胶色谱 (乙酸乙酯/石油醚为洗脱液, 梯度 0-50% 乙酸乙酯) 纯化得到目标产物 (白色固体, 40 mg, 产率 61.19%)。LC/MS (ESI) (m/z): 658 [M+H]⁺。

步骤 4: 3-(1-丙烯酰基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 3-(1-丙烯酰基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (40 mg, 0.06 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中缓慢滴加三氟乙酸 (0.05 mL), 三氟甲磺酸 (0.05 mL)。反应液在 0 °C 下搅拌反应 2 小时。反应完全后, 将反应液减压浓缩, 残余物通过制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (白色固体, 12 mg, 产率 36.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.59 (dd, *J* = 3.7, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 26.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.74 - 6.62 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.25 (dd, *J* = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.81 - 5.75 (m, 1H), 4.96 - 4.86 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 6H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 1.51 - 1.46 (m, 2H), 1.39 - 1.35 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。LC/MS (ESI) (m/z): 538 [M+H]⁺。

实施例 19: 3-(1-烯丙基吡咯烷-3-基)-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺



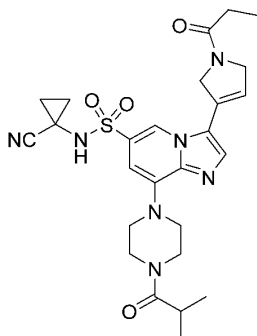
步骤 1: 3-{6-[(1-氰基环丙基)](4-甲氧基苄基)甲基]氨磺酰基}-8-[4-(2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

在氮气保护下, 向 3-(6-(N-(1-氰基环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯 (80 mg, 0.11 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中, 缓慢加入 Pd/C (12 mg, 质量分数 10%)。反应液用氮气置换三次后, 在氢气球下室温搅拌反应 9 小时。反应完全后, 过滤混合物, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (白色固体, 78 mg, 产率 95.8%)。LC/MS (ESI) m/z : 706 $[M+H]^+$ 。

步骤 2-4: 3-(1-烯丙酰基吡咯烷-3-基)-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

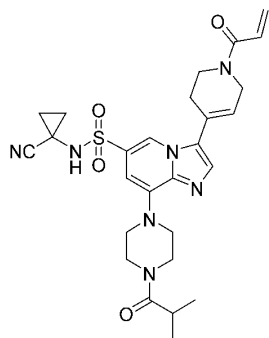
参照实施例 18 步骤 2-4 的合成方法得到标题化合物, 白色固体, 产率 36.7%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.54 - 8.46 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.69 - 6.67 (m, 1H), 6.67 - 6.58 (m, 1H), 6.21 - 6.13 (m, 1H), 5.73 - 5.65 (m, 1H), 4.19 - 3.88 (m, 2H), 3.83 - 3.63 (m, 8H), 3.59 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.41 - 1.34 (m, 2H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。LC/MS (ESI) (m/z): 540 $[M+H]^+$ 。

实施例 20: N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(1-丙酰基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺



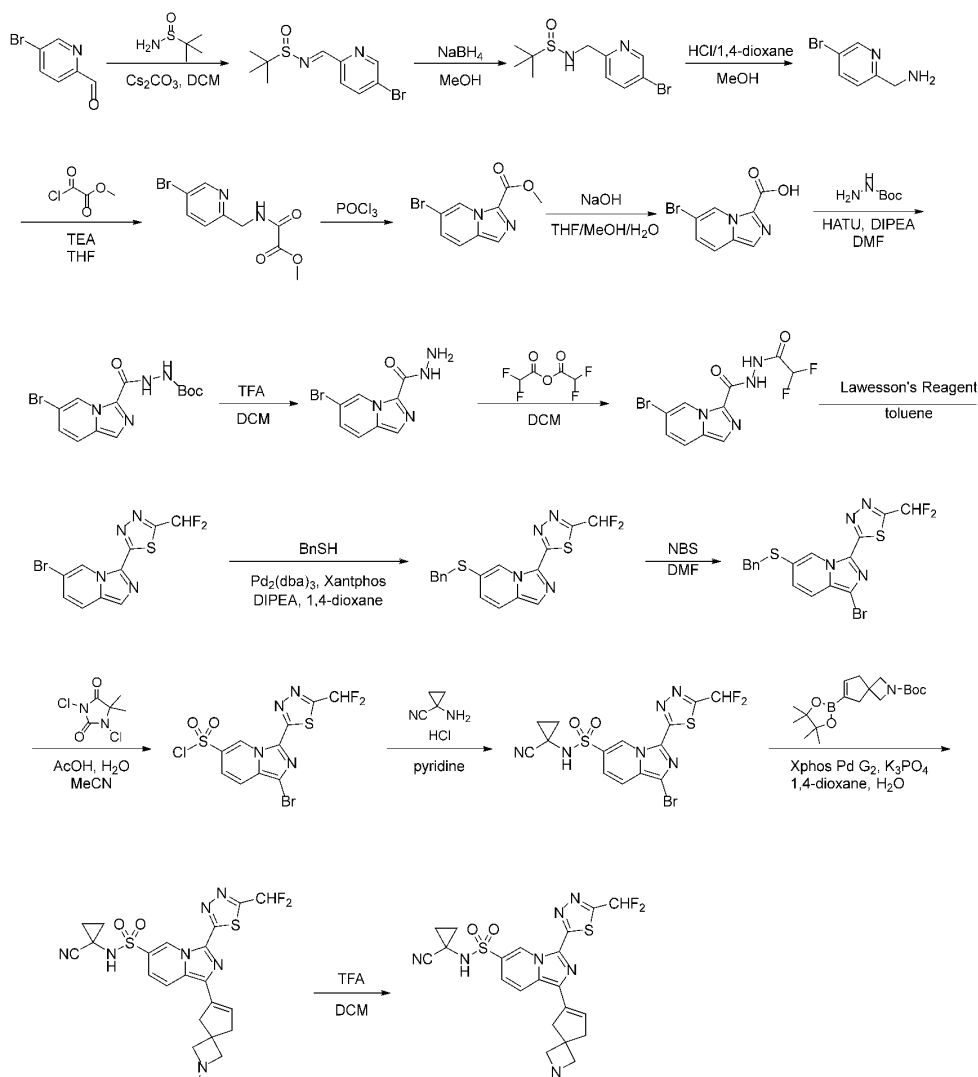
参照实施例 18 步骤 3-4 的合成方法, 用丙酰氯替代丙烯酰氯得到标题化合物, 白色固体, 产率 20.4%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.56 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 22.2$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 4H), 3.66 - 3.54 (m, 4H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.35 - 1.29 (m, 2H), 1.08 - 1.02 (m, 9H)。LC/MS (ESI) (m/z): 540 $[M+H]^+$ 。

实施例 21: 3-(1-丙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺



参照**实施例 18**的合成方法, 用 N-叔丁氧羰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-磺酰频哪醇酯替代 1-叔丁氧羰基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-磺酰频哪醇酯得到标题化合物, 白色固体, 产率 28.5%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.98 - 6.81 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.25 - 6.14 (m, 2H), 5.80 - 5.70 (m, 1H), 4.44 - 4.25 (m, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.76 - 3.66 (m, 4H), 3.66 - 3.52 (m, 4H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.39 - 1.33 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 552 [M+H]⁺.

实施例 22: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-6-烯-6-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: N-((5-溴吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

在室温下，向 5-溴-2-吡啶甲醛 (10 g, 53.7 mmol) 的二氯甲烷 (110 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (21 g, 64.5 mmol)，叔丁基亚磺酰胺 (6.5 g, 53.8 mmol)。反应液在 40 °C 条件下搅拌反应 1 小时。反应完全后，将反应液冷却至室温，并加入冰水淬灭。混合物用二氯甲烷萃取两次，合并后的有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 15% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 12 g, 产率 77.2%)。LC/MS (ESI) (m/z): 289 [M+H]⁺。

步骤 2: N-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

在冰浴下，向 N-((5-溴吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (12 g, 41.5 mmol) 的甲醇 (120 mL) 溶液中，分批加入硼氢化钠 (2.1 g, 62.2 mmol)，然后反应液在 30 °C 条件下搅拌反应 30 分钟。反应完全后，反应液在冰浴下用饱和氯化铵水溶液淬灭，乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 梯度: 0 - 20% 乙酸乙酯) 纯

化得到标题化合物 (黄色液体, 10.5 g, 产率 86.9%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.26 (s, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 2H), 4.18 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 291 [M+H]⁺.

步骤 3: (5-溴吡啶-2-基)甲胺

在冰水浴下, 向 N-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (12 g, 64.5 mmol) 的甲醇 (120 mL) 溶液中, 缓慢加入盐酸/1,4-二氧六环溶液 (50 mL, 4 M)。反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液中和, 直接将混合液减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 10 - 20% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 4.5 g, 产率 70.0%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 187 [M+H]⁺.

步骤 4: 2-(((5-溴吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧乙酸甲酯

在 0 °C 下, 向 (5-溴吡啶-2-基)甲胺 (4.5 g, 24 mmol) 的无水四氢呋喃 (45 mL) 溶液中加入三乙胺 (5 mL, 36 mmol), 然后缓慢滴加草酰氯单甲酯 (2.4 mL, 26.5 mmol)。反应液在室温条件下搅拌反应 1 小时。反应完全后, 向反应液中加入冰水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 4.5 g, 产率 68.4%)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 273 [M+H]⁺.

步骤 5: 6-溴代咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸甲酯

在室温下, 将 2-(((5-溴吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧乙酸甲酯 (4.5 g, 16.5 mmol) 分批加入三氯氧磷 (45 mL) 中, 反应液在氮气保护下, 110 °C 搅拌反应 16 小时。反应完全后, 减压浓缩, 残余物加入饱和碳酸氢钠水溶液中和, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 梯度: 30 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 3.0 g, 产率 71.3%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.53 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 9.4, 1.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 255 [M+H]⁺.

步骤 6: 6-溴代咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸

在室温下, 将 6-溴代咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸甲酯 (3 g, 11.8 mmol) 溶解在甲醇 (15 mL), 四氢呋喃 (15 mL), 水 (15 mL) 的混合液中, 然后加入氢氧化钠 (520 mg, 12.9 mmol)。反应在室温条件下搅拌反应 2 小时。反应完全后, 反应液用 3N 盐酸调节 pH 值为 6, 然后减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 20% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 2.8 g, 产率 98.7%)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 241 [M+H]⁺.

步骤 7: 2-(6-溴代咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧基)肼-1-羧酸叔丁酯

在室温条件下, 向 6-溴代咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸 (2.8 g, 11.6 mmol) 和肼基甲酸叔丁酯 (4.8 g, 12.8 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 溶液中依次加入, N,N-二异丙基乙胺 (5.7 mL, 34.8 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (6.6 g, 17.4 mmol)。反应液在室温条件下搅拌反应 3 小时。反应完全后, 反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 20% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合

物 (白色固体, 2 g, 产率 48.4%)。LC/MS (ESI) (m/z): 355 [M+H]⁺。

步骤 8: 6-溴代咪唑并[1,5-a]吡啶-3-碳酰肼三氟乙酸盐

在 0 °C 下, 向 2-(6-溴代咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羰基)肼-1-羧酸叔丁酯 (2 g, 5.63 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中, 缓慢加入三氟乙酸 (5 mL)。反应液在 25 °C 条件下搅拌反应 1 小时。反应完全后, 浓缩得到标题化合物 (黄色液体, 1.9 g, 产率 100%), 粗产品直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) (m/z): 255 [M+H]⁺。

步骤 9: 6-溴-N'-(2,2-二氟乙酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-碳酰肼

在 0 °C 下, 向 6-溴代咪唑并[1,5-a]吡啶-3-碳酰肼三氟乙酸盐 (1.9 g, 5.63 mmol), 二氯甲烷 (20 mL) 溶液缓慢滴加 2,2-二氟乙酰基 2,2-二氟乙酸酯 (0.7 mL, 5.64 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 反应液用饱和碳酸氢钠水溶液洗和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 1.0 g, 产率 65.1%)。LC/MS (ESI) (m/z): 333 [M+H]⁺。

步骤 10: 2-(6-溴代咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑

在室温下, 向 6-溴-N'-(2,2-二氟乙酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-碳酰肼 (1 g, 3.06 mmol) 的甲苯 (10 mL) 溶液里加入劳森试剂 (1.4 g, 3.37 mmol)。反应液在氮气保护下, 110 °C 搅拌反应 16 小时。反应完全后, 将反应液冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 梯度: 0 - 55% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色液体, 676 mg, 产率 66.6%)。LC/MS (ESI) (m/z): 331 [M+H]⁺。

步骤 11: 2-(6-(苄硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑

在室温下, 向 2-(6-溴代咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (676 mg, 2.04 mmol) 的无水二氧六环 (7 mL) 溶液中, 依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (1 mL, 6.12 mmol), XantPhos (236 mg, 0.41 mmol), Pd₂(dba)₃ (187 mg, 0.20 mmol), 苄硫醇 (0.4 mL, 3.06 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 100 °C 搅拌反应 2 小时。反应完全后, 将反应液冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色液体, 700 mg, 产率 91.5%)。LC/MS (ESI) (m/z): 375 [M+H]⁺。

步骤 12: 2-(6-(苄硫基)-1-溴代咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑

在 0 °C 下, 向 2-(6-(苄硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (700 mg, 1.87 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (7 mL) 溶液中, 缓慢加入 N-溴代丁二酰亚胺 (366 mg, 2.06 mmol)。反应在 0 °C 条件下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 梯度: 0 - 55% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 800 mg, 产率 94.4%)。LC/MS (ESI) (m/z): 453 [M+H]⁺。

步骤 13: 1-溴-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯

在 0 °C 下, 向 2-(6-(苄硫基)-1-溴代咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (450 mg, 0.99 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液中加入醋酸 (0.12 mL, 1.98 mmol), 然后分批加入二氯海因 (489 mg,

2.48 mmol)。反应在 0 °C 条件下搅拌反应 30 分钟。反应完全后，反应液用二氯甲烷稀释，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到标题化合物（黄色固体，350 mg，产率 82.1%），直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) (m/z): 429 [M+H]⁺.

步骤 14: 1-溴-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0℃下, 向 1-胺基-1-环丙基氰盐酸盐 (193 mg, 1.63 mmol) 的吡啶 (7 mL) 溶液中, 分批加入 1-溴-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯 (350 mg, 0.81 mmol)。反应液在室温条件下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 梯度: 0 - 60% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 230 mg, 产率 59.4%)。LC/MS (ESI) (m/z): 475 [M+H]⁺。

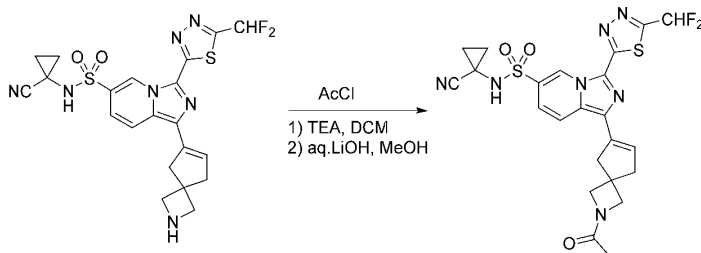
步骤 15: 6-(6-(N-(1-氰基环丙基)胺磺酰基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-2-氮杂螺[3.4]辛烷-6-烯-2-羧酸叔丁酯

在室温下, 向 1-溴-N-(1-氧基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (230 mg, 0.48 mmol) 和 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂螺环戊烷-2-基)-2-氮杂螺环[3.4]辛烷-6-烯-2-羧酸叔丁酯 (162 mg, 0.48 mmol) 的 1,4-二氧六环 (18 mL) 和水 (4.5 mL) 的混合液中, 加入磷酸钾 (205 mg, 0.96 mmol), Xphos Pd G2 (76 mg, 0.10 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 2 小时。反应完全后, 反应液冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 梯度: 0 - 55% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 210 mg, 产率 71.9%)。LC/MS (ESI) (m/z): 604 [M+H]⁺。

步骤 16: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-6-烯-6-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

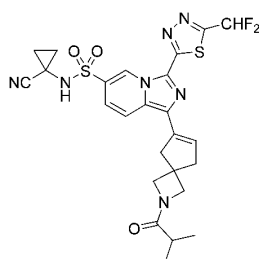
在 0 °C 下, 向 6-(6-(N-(1-氰基环丙基)胺磺酰基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-2-氮杂螺[3.4]辛烷-6-烯-2-羧酸叔丁酯 (30 mg, 0.05 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中, 缓慢加入三氟乙酸 (0.2 mL)。反应液在氮气保护条件下 25 °C 搅拌反应 1 小时。反应完全后, 减压浓缩, 残余经制备 HPLC (C₁₈, 10 - 50% 乙腈的水溶液(含有 0.1% 的甲酸))得到标题化合物 (白色固体, 8 mg, 产率 32%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.63 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.90-4.15 (m, 5H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 504 [M+H]⁺。

实施例 23: 1-(2-乙酰基-2-氮杂螺[3.4]辛烷-6-烯-6-基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



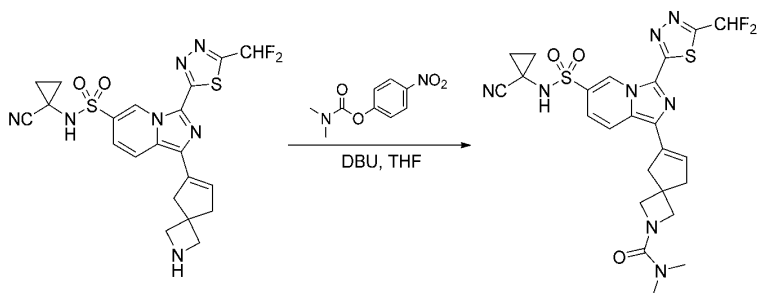
在 0 °C 下, 向 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-6-烯-6-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (43 mg, 0.09 mmol) 的无水二氯甲烷 (1 mL) 溶液中分别加入三乙胺 (0.04 mL, 0.26 mmol) 和乙酰氯 (0.006 mL, 0.09 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 10 分钟。反应完全后, 加入冰水, 二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将浓缩的产物溶解在甲醇 (1 mL) 中, 然后加入氢氧化锂水溶液 (0.3 mL, 0.3 mmol, 1M)。反应液在室温条件下搅拌 10 分钟, 反应液减压浓缩经制备 HPLC (C₁₈, 10 - 50% 乙腈的水溶液(含有 0.1% 的甲酸))纯化得到标题化合物 (白色固体, 16.9 mg, 产率 36.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.99 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 9.6, 1.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.97 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.34 - 2.29 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.52 - 1.47 (m, 2H), 1.38 - 1.34 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 546 [M+H]⁺。

实施例 24: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-(2-异丁酰基-2-氮杂螺[3.4]辛烷-6-烯-6-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



标题化合物参照**实施例 23** 的合成方法, 用异丁酰氯替代乙酰氯制备得到目标分子。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.00 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 54.4, 52.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 1.52 - 1.48 (m, 2H), 1.39 - 1.35 (m, 2H), 1.03 - 0.99 (m, 6H)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 574 [M+H]⁺。

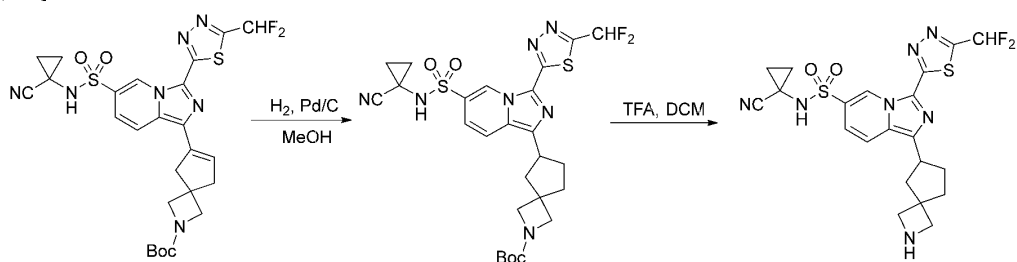
实施例 25: 6-(6-(N-(1-氰基环丙基)氨磺酰基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-N,N-二甲基-2-氮杂螺[3.4]辛烷-6-烯-2-碳酰胺



在 0 °C 下, N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-6-烯-6-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (40 mg, 0.079 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液中缓慢加入 4-硝基苯基二甲基氨基甲酸酯 (33 mg, 0.16 mmol) 和 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (36 mg, 0.24 mmol)。反应

液在 80 °C 条件下搅拌反应 1 小时。反应完全后, 反应液用乙酸乙酯稀释, 分别用饱和碳酸钾水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物通过制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (白色固体, 5.5 mg, 产率 12.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 9.6, 1.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.48 (M, 2H), 1.36 - 1.29 (m, 2H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 575 [M+H]⁺.

实施例 26: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



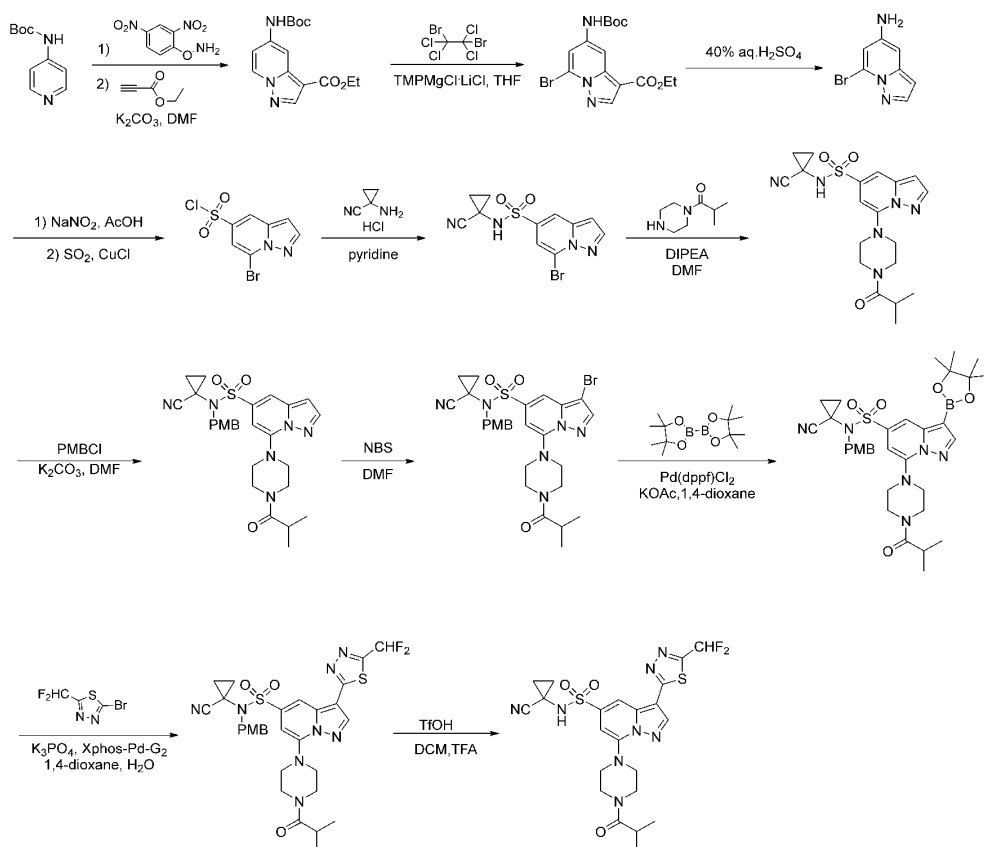
步骤 1: 6-(6-(N-(1-氰基环丙基)-氨磺酰基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-羧酸叔丁酯

室温下, 向 6-(6-(N-(1-氰基环丙基)氨磺酰基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-2-氮杂螺[3.4]辛烷-6-烯-2-羧酸叔丁酯 (30 mg, 0.05 mmol) 的甲醇溶液 (1 mL) 加入 Pd/C (5 mg, 质量分数 10%)。反应液用氮气置换三次后, 在氢气球下室温搅拌反应 5 小时。反应完全后, 过滤混合液, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 25 mg, 产率 83.2%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 606 [M+H]⁺.

步骤 2: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-(2-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

标题化合物参考**实施例 22** 步骤 16 的制备方法得到, 白色固体, 4 mg, 产率 19.2%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.53 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 4H), 3.67 - 3.64 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.86 - 1.82 (m, 1H), 1.18 - 1.12 (m, 2H), 1.07 - 1.02 (m, 2H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 506 [M+H]⁺.

实施例 27: N-(1-氰基氯丙基)-3-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-7-[4-(2-甲基丙基)哌嗪-1-基]吡啶基[1,5-a]吡啶-5-磺酰胺



步骤 1: 5-(叔丁氧羰基)氨基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸乙酯

在室温下，向 4-(叔丁氧羰基氨基)吡啶 (16 g, 82.5 mmol) 的乙腈 (50 mL) 溶液中分批加入 2,4-二硝基苯基羟胺 (16.4 g, 82.5 mmol)，将反应液在 40 °C 搅拌反应 4 小时。将反应液减压浓缩，将残余物溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (160 mL) 中，然后添加碳酸钾 (22.8 g, 165 mmol) 和丙炔酸乙酯 (8.3 mL, 82.5 mmol)，混合物在室温下搅拌反应 16 小时。反应完全后，反应液用乙酸乙酯稀释，分别用饱和碳酸钾水溶液和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯，梯度: 20 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 8.5 g, 产率 33.9%)。LC/MS (ESI) m/z : 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 7-溴-5-(叔丁氧羰基)氨基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸乙酯

在 -78 °C 下，向 5-(叔丁氧羰基)氨基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸乙酯 (7 g, 23.0 mmol) 的四氢呋喃 (90 mL) 溶液中缓慢滴加 2,2,6,6-四甲基哌啶基氯化镁氯化锂复合物 (57 mL, 57 mmol, 1M in THF)。将反应混合物在 -78 °C 搅拌 20 分钟，然后滴加 1,1,2,2-四氯-1,2-二溴乙烷 (11.2 g, 34.5 mmol)，滴加完毕，将反应液升至室温并搅拌反应 2 小时。将反应液缓慢滴加冰水淬灭，并用乙酸乙酯萃取分液。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯，梯度: 20 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 6.5 g, 产率 73.9%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.41

(t, $J = 7.1$ Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z : 384/386 $[M+H]^+$.

步骤 3: 7-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-5-胺

将 7-溴-5-(叔丁氧羰基)氨基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸乙酯 (3 g, 7.8 mmol) 溶解于稀硫酸 (40 mL, 质量分数 40%) 中, 然后在 100 °C 搅拌反应 4 小时。将反应液冷却至室温, 然后用 4 mol/L 的氢氧化钠水溶液调节 pH 为 7~8, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用水和饱和食盐水洗涤, 然后经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 1.4 g, 产率 84.7%)。LC/MS (ESI) (m/z): 212 $[M+H]^+$.

步骤 4: 7-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-5-磺酰氯

在 -10 °C 下, 向 7-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-5-胺 (900 mg, 4.2 mmol) 的乙酸 (5 mL) 和浓盐酸 (5 mL) 的混合溶液中缓慢滴加亚硝酸钠水溶液 (322 mg, 4.67 mmol 溶解在 1 mL 水中), 将反应液在 -10 °C 下搅拌反应 45 分钟。在另一个三口瓶中将氯化亚铜 (105 mg, 1.1 mmol) 溶解在乙酸 (5 mL) 中, 在 0 - 5 °C 下向混合物中通二氧化硫鼓泡 30 分钟。将上述制备好的重氮盐混合液滴加到氯化铜二氧化硫乙酸溶液中, 将反应液在 10 °C 搅拌反应 30 分钟。将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 1.1 g, 产率 100%), 粗品直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) m/z : 295 $[M+H]^+$.

步骤 5: 7-溴-N-(1-氰基环丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 1-氨基-1-环丙基氰酸盐 (500 mg, 4.2 mmol) 的吡啶 (10 mL) 溶液中分批加入 7-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-5-磺酰氯 (1.1 g, 4.2 mmol), 将反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 620 mg, 产率 43.2%)。LC/MS (ESI) (m/z): 343 $[M+H]^+$.

步骤 6: N-(1-氰基环丙基)-7-[4-异丁酰基哌嗪-1-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-磺酰胺

在室温下, 向 7-溴-N-(1-氰基环丙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-磺酰胺 (200 mg, 0.58 mmol) 的 N-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 溶液中依次加入 1-(2-甲丙酮基)-哌嗪 (110 mg, 0.7 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.3 mL, 1.75 mmol), 将反应液在 120 °C 搅拌反应 16 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和食盐水洗涤, 然后经无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 220 mg, 产率 90.1%)。LC/MS (ESI) (m/z): 417 $[M+H]^+$.

步骤 7: N-(1-氰基环丙基)-N-[(4-甲氧基苄基)甲基]-7-[4-(2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-磺酰胺

在室温下, 向 N-(1-氰基环丙基)-7-[4-异丁酰基哌嗪-1-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-磺酰胺 (220 mg, 0.48 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶液中加入碳酸钾 (200 mg, 1.44 mmol) 和 4-甲氧基苄基氯 (113 mg, 0.72 mmol), 然后将反应液在 40 °C 下搅拌反应 2 小时。反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0

- 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 210 mg, 产率 81.5%)。LC/MS (ESI) (m/z): 537 [M+H]⁺。

步骤 8: 3-溴-N-(1-氰基环丙基)-7-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 N-(1-氰基环丙基)-N-[(4-甲氧基苄基)甲基]-7-[4-(2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-磺酰胺 (200 mg, 0.37 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶液中分批加入 NBS (66 mg, 0.37 mmol), 将反应液在 0 °C 下搅拌反应 30 分钟。反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 200 mg, 产率 87.2%)。LC/MS (ESI) (m/z): 617 [M+H]⁺。

步骤 9: N-(1-氰基环丙基)-7-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-磺酰胺

在室温下, 向 3-溴-N-(1-氰基环丙基)-7-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-磺酰胺 (180 mg, 0.29 mmol) 和联硼酸频那醇酯 (111 mg, 0.44 mmol) 的 1,4-二氧六环溶液中 (3 mL) 依次加入乙酸钾 (86 mg, 0.88 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (21 mg, 0.03 mmol), 反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 100 °C 搅拌反应 5 小时。反应液冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 160 mg, 产率 82.6%)。LC/MS (ESI) (m/z): 663 [M+H]⁺。

步骤 10: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-磺酰胺

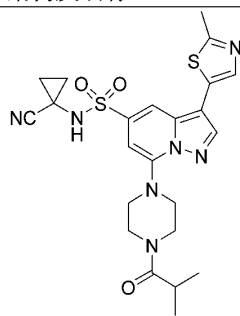
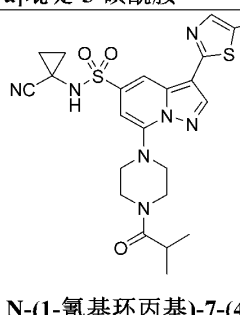
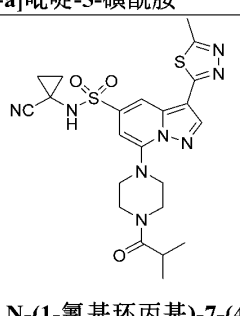
在室温下, 向 N-(1-氰基环丙基)-7-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-磺酰胺 (80 mg, 0.12 mmol) 和 2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (39 mg, 0.18 mmol) 的 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (1 mL) 的混合液中依次加入磷酸钾 (77 mg, 0.36 mmol), XPhos (9.6 mg, 0.02 mmol) 和 XPhos Pd G2 (10 mg, 0.01 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 100 °C 搅拌反应 5 小时。将反应液冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和食盐水洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 42 mg, 产率 51.8%)。LC/MS (ESI) (m/z): 671 [M+H]⁺。

步骤 11: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-磺酰胺

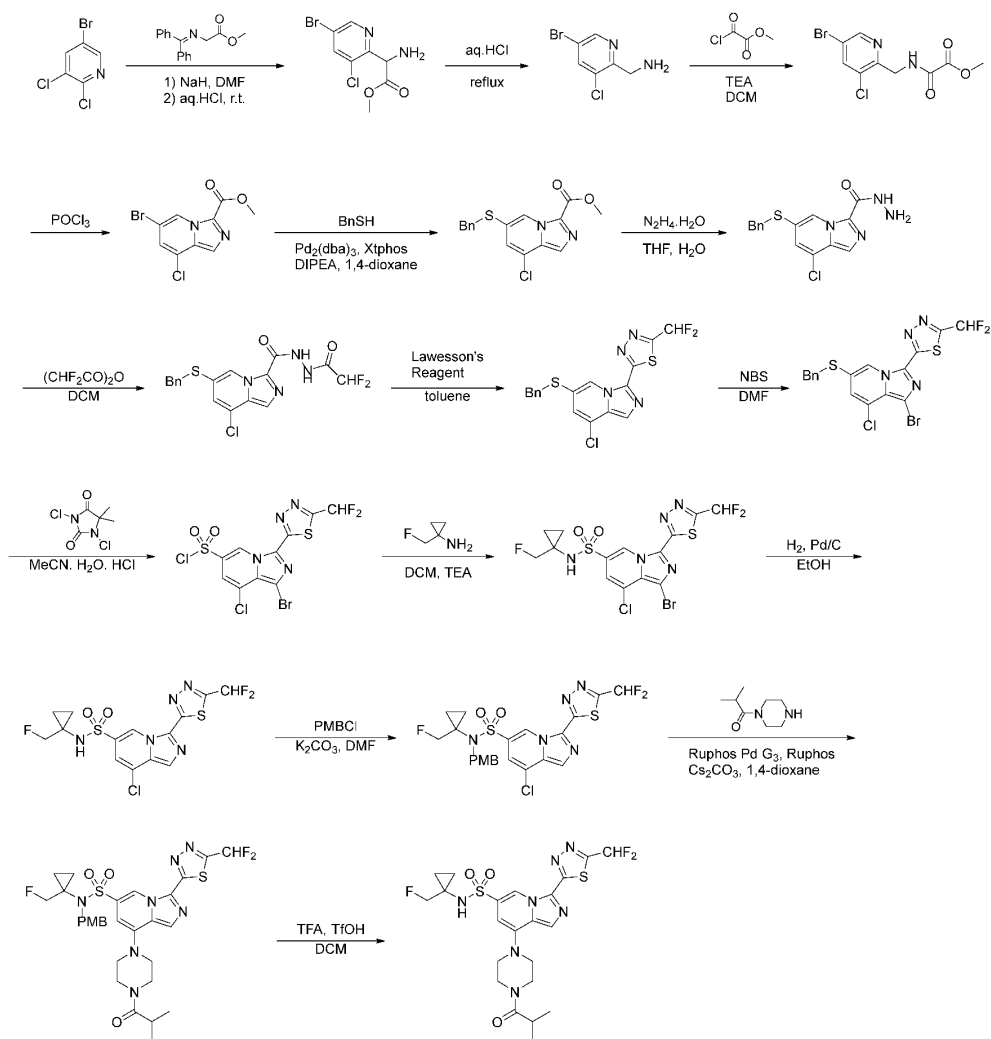
参照实施例 1 步骤 9 的制备方法得到标题化合物 (白色固体, 9 mg, 产率 49.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 53.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.78 (d, *J* = 20.0 Hz, 4H), 3.54 (d, *J* = 24.9 Hz, 4H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 1.47 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。LC/MS (ESI) (m/z): 551 [M+H]⁺。

以下实施例是参照实例 27 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到粗产

品，粗产品经过反相 HPLC 制备，冷冻干燥后得到标题化合物。

实施例	结构及名称	分析数据
实施例 28	 N-(1-氰基环丙基)-7-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(2-甲基噻唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 3.53 - 3.44 (m, 4H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 514 [M+H] ⁺ .
实施例 29	 N-(1-氰基环丙基)-7-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(5-甲基噻唑-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 3.52 - 3.46 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 2.99 - 2.95 (m, 1H), 1.34 - 1.29 (m, 2H), 1.25 - 1.23 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 514 [M+H] ⁺ .
实施例 30	 N-(1-氰基环丙基)-7-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> = 18.8 Hz, 4H), 3.52 (d, <i>J</i> = 23.5 Hz, 4H), 2.98 - 2.94 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.47 - 1.44 (m, 2H), 1.38 - 1.34 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 515 [M+H] ⁺ .

实施例 31: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-氟甲基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 2-氨基-2-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)乙酸甲酯

在 0 °C 下, 将氢化钠 (23.7 g, 592.2 mmol, 质量分数 60% 分散在矿物油中) 分批加入到 2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸甲酯 (50 g, 197.4 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (250 mL) 溶液中, 加料过程中控制温度为 0 °C, 加料完毕, 混合物在 0 °C 继续搅拌反应 30 分钟。在 0 °C 下, 将 6-溴-2,3-二氯吡啶 (67.2 g, 296.1 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (150 mL) 溶液缓慢滴到上述混合物, 混合物在室温搅拌反应 3 小时。反应液用 2 mol/L 的稀盐酸在 0 °C 下淬灭, 并在室温搅拌 4 小时。混合液用 1 mol/L 氢氧化钠水溶液中和至 pH=8 并用乙酸乙酯萃取三次。有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到标题化合物 (绿色固体, 50 g, 产率 90.6%), 粗产品直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) (m/z): 279/281 [M+H]⁺。

步骤 2: (5-溴-3-氯吡啶-2-基)甲胺

将 2-氨基-2-(6-溴-3-氯吡啶-2-基)乙酸甲酯 (50 g, 178.9 mmol) 溶解在 3N 稀盐酸 (700 mL) 中,

然后将该溶液加热回流 3 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释，通过缓慢滴加 1 mol/L 氢氧化钠水溶液将 pH 值调节到 9 左右。有机层用饱和盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 13.5g, 产率 34.1%)。LC/MS (ESI) (m/z): 221/223 [M+H]⁺。

步骤 3: 2-(((5-溴-3-氯吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙酸甲酯

在 0 °C 下，向 (5-溴-3-氯吡啶-2-基)甲胺 (12.5 g, 56.4 mmol) 的四氢呋喃 (250 mL) 溶液中加入三乙胺 (12 mL, 84.6 mmol) 和 2-氯-2-氧代乙酸甲酯 (5.4 mL, 59.3 mmol)，滴加完毕，将混合物在室温搅拌反应 2 小时。反应完全后，反应液用冰水淬灭，乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (棕色固体, 12g, 产率 69.1%)。LC/MS (ESI) (m/z): 307/309 [M+H]⁺。

步骤 4: 6-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸甲酯

在 0 °C 下，将 2-(((5-溴-3-氯吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙酸甲酯 (12 g, 39.02 mmol) 溶解在三氯氧磷 (80.0 mL) 中，反应液在 110 °C 下搅拌反应 16 小时。反应完全后，冷却至室温，减压浓缩除去三氯氧磷，再加入乙酸乙酯浓缩带出剩余的三氯氧磷。残留物加入冰水淬灭，乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 5 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (棕色固体, 5 g, 产率 44.3%)。LC/MS (ESI) (m/z): 289/291 [M+H]⁺。

步骤 5: 6-(苄硫基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸甲酯

在室温，氮气氛围下，向 6-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸甲酯 (5 g, 17.3 mmol) 和苄硫醇 (3 mL, 25.9 mmol) 的 1,4-二氧六环 (50 mL) 溶液中加入 XantPhos (1.0 g, 1.73 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (8.6 mL, 51.8 mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (0.79 g, 0.86 mmol)。将混合物用氮气置换 3 次，在氮气保护下 95 °C 搅拌反应 16 小时。反应完全后，反应液用乙酸乙酯稀释，依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 10 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 5 g, 产率 86.9%)。LC/MS (ESI) (m/z): 333/335 [M+H]⁺。

步骤 6: 6-(苄硫基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰肼

在室温下，向 6-(苄基硫烷基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸甲酯 (1.5 g, 4.5 mmol) 的甲醇 (15 mL) 溶液中加入水合肼 (1.35 g, 27.0 mmol) 并将混合物在室温下搅拌反应 30 分钟。反应完全后，加入水，二氯甲烷萃取，有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 1.4 g, 产率 93.33%)，粗产品直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) (m/z): 333/335 [M+H]⁺。

步骤 7: 6-(苄硫基)-8-氯-N²-(2,2-二氟乙酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰肼

在 0 °C 下，向 6-(苄基硫烷基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰肼 (1.5 g, 4.5 mmol) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液中加入二氟乙酸酐 (1.12 mL, 9.0 mmol)，混合物在室温下搅拌反应 20 分钟。反应完全后，反应液用二氯甲烷稀释，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 1.3 g, 产率 70%)。LC/MS (ESI) (m/z): 411/413 [M+H]⁺。

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

在室温下, 向 6-(苄硫基)-8-氯-N'-(2,2-二氟乙酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (1.3 g, 3.16 mmol) 的甲苯 (15 mL) 溶液中加入劳森试剂 (1.41 g, 3.48 mmol), 反应液在氮气保护下 110 °C 搅拌反应 4 小时。反应完全后, 反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 550 mg, 产率 42.5%)。LC/MS (ESI) (m/z): 409/411 [M+H]⁺。

步骤 9: 2-(6-(苄硫基)-1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑

在室温下, 向 2-(6-(苄硫基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (200 mg, 0.49 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中分批加入 N-溴代丁二酰亚胺 (105 mg, 0.56 mmol)。将反应混合物在室温搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 35% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 205 mg, 产率 86%)。

步骤 10: 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯

在 0 °C 下, 向 2-(6-(苄硫基)-1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (200 mg, 0.41 mmol) 的乙腈 (5 mL) 和 0.5 N 盐酸 (1 mL) 的溶液中分批添加 1,3-二氯-5,5-二甲基海因 (243 mg, 1.23 mmol), 反应液在 0 °C 下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 反应液用冰水淬灭, 二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 150 mg, 产率 78.8%), 粗产品直接用于下一反应。

步骤 11: 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 1-(氟甲基)环丙胺盐酸盐 (108 mg, 0.86 mmol) 的吡啶 (3 mL) 溶液中添加 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯 (200 mg, 0.43 mmol), 反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 反应液用冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 110 mg, 产率 49.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.84 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 52.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.26 (d, *J* = 48.4 Hz, 2H), 0.93 - 0.89 (m, 2H), 0.83 - 0.79 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 517 [M+H]⁺。

步骤 12: 8-氯-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (100 mg, 0.19 mmol) 的乙醇 (5 mL) 溶液加入 Pd/C (15 mg, 质量分数为 10%), 反应液用氮气置换三次后, 用氢气球室温搅拌反应 4 小时。反应完全后, 过滤混合物。滤液减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 70 mg, 产率 82.8%)。LC/MS (ESI) (m/z): 438 [M+H]⁺。

步骤 13: 8-氯-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-(1-(氟甲基)环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在室温下，向 8-氯-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-[1-(氟甲基)环丙基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (80 mg, 0.18 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 溶液中加入碳酸钾 (67 mg, 0.48 mmol) 和 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (38 mg, 0.24 mmol)，将反应混合物在 40 °C 搅拌反应 6 小时。反应完全后，反应液用乙酸乙酯稀释，依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯，梯度: 0 - 15% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 80 mg, 产率 89.6%)。LC/MS (ESI) (m/z): 558 [M+H]⁺。

步骤 14: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

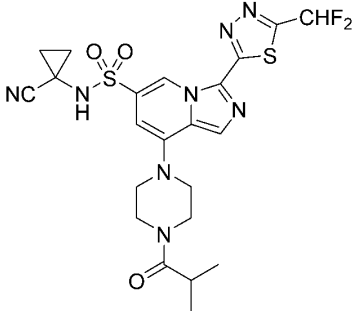
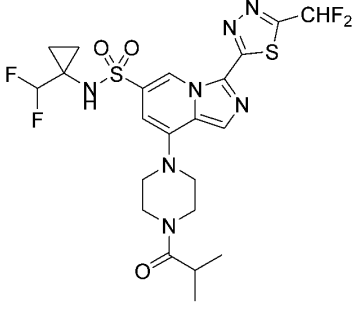
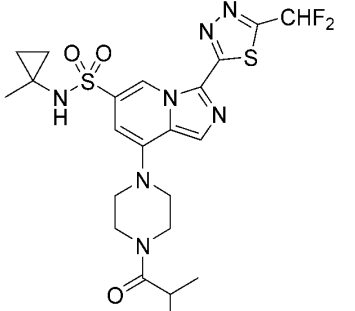
在室温，氮气保护下，向 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (80 mg, 0.14 mmol) 和 1-(2-甲丙酮基)-哌嗪 (34 mg, 0.21 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 混合液中依次加入碳酸铯 (137 mg, 0.42 mmol)、RuPhos (13 mg, 0.03 mmol) 和 RuPhos Pd G3 (12 mg, 0.01 mmol)。反应液用氮气置换三次后，在氮气保护下 70 °C 搅拌反应 4 小时。反应完全后，冷却至室温，加入淬灭，乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯，梯度: 0 - 60% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 60 mg, 产率 61.7%)。LC/MS (ESI) (m/z): 678 [M+H]⁺。

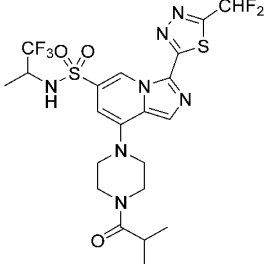
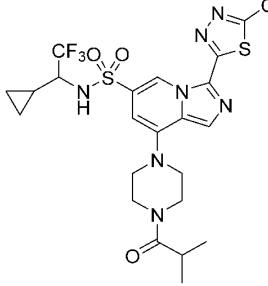
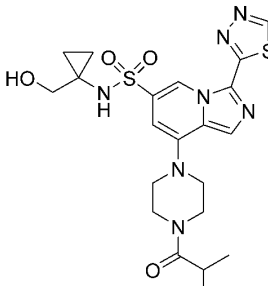
步骤 15: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

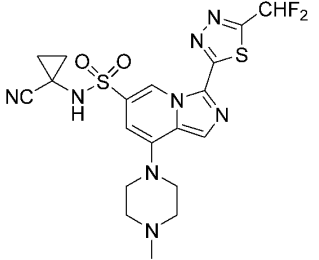
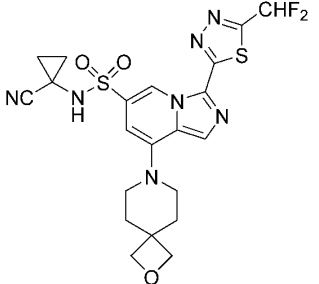
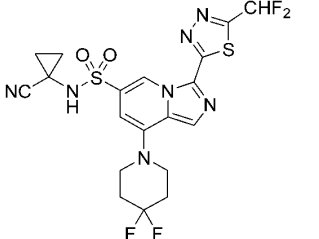
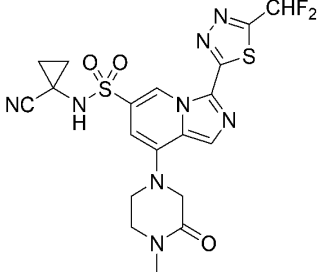
在 0 °C 下，向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (60 mg, 0.09 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.1 mL) 和三氟甲磺酸 (0.1 mL)，反应液在 0 °C 搅拌反应 2 小时。反应物减压浓缩，残留物通过制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (白色固体, 13 mg, 产率 30.4%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.23 (d, J = 48.2 Hz, 2H), 3.80 - 3.73 (m, 4H), 3.45 - 3.41 (m, 4H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 1.05 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 0.89 - 0.84 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 558 [M+H]⁺。

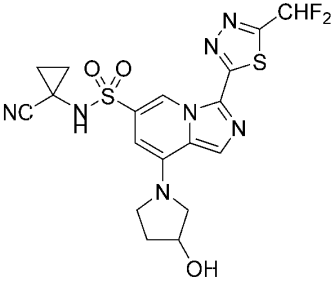
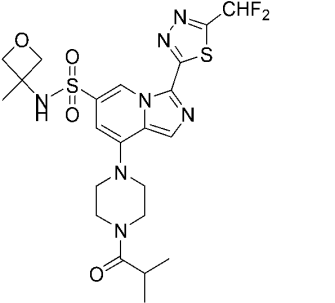
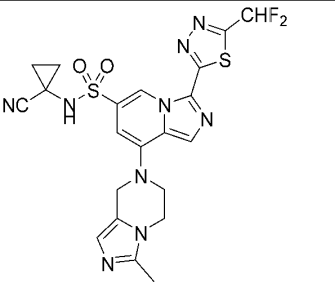
以下实施例是参照实例 31 的制备方法，从合适的起始原料开始，按照类似的路线合成得到目标化合物。

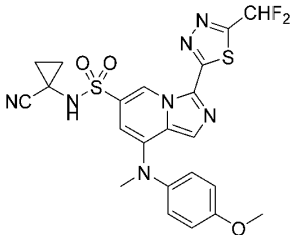
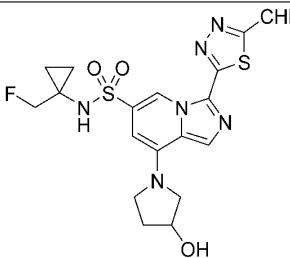
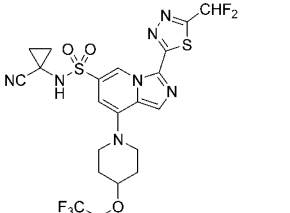
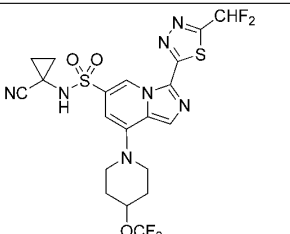
实施例	结构及名称	分析数据
-----	-------	------

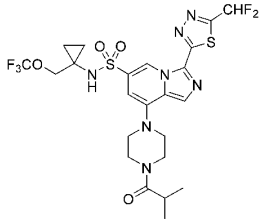
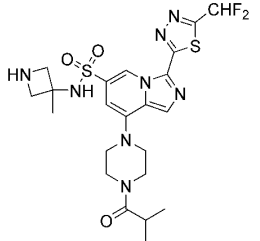
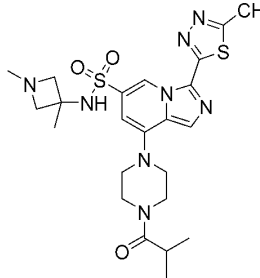
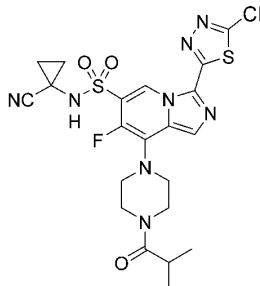
实施例 32	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.69 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.88 - 3.68 (m, 4H), 3.32 - 3.27 (m, 4H), 3.03 - 2.87 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 33	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(二氟甲基)环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.82 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.77 (t, $J = 56.9$ Hz, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 4H), 3.49 - 3.39 (m, 4H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 1.29 - 1.27 (m, 2H), 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.04 - 1.02 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 34	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.60 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 53.4$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 4H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.75 - 0.70 (m, 2H), 0.48 - 0.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 540 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

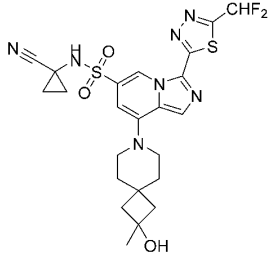
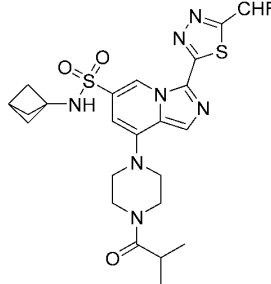
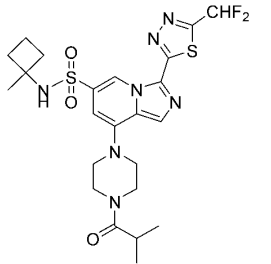
实施例 35	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.62 (s, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 4H), 2.96 - 2.95 (m, 1H), 1.07 - 1.03 (m, 9H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 582 [M+H]⁺.
实施例 36	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(环丙基-2,2,2-三氟乙烷)-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.83 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 4H), 3.80 - 3.68 (m, 4H), 3.50 - 3.47 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H), 1.23 - 1.18 (m, 1H), 0.73 - 0.63 (m, 2H), 0.47 - 0.44 (m, 1H), 0.00 - -0.01 (m 1H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 608 [M+H]⁺.
实施例 37	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-羟基甲基)环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 - 7.53 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.64 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 4H), 3.31 - 3.27 (m, 6H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H), 0.66 - 0.63 (m, 2H), 0.63 - 0.60 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 556 [M+H]⁺.

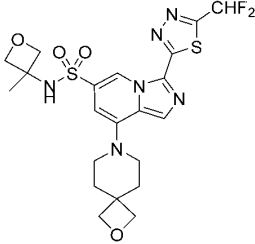
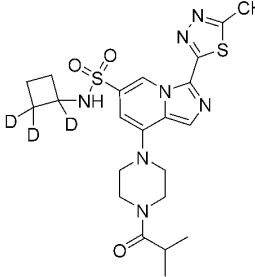
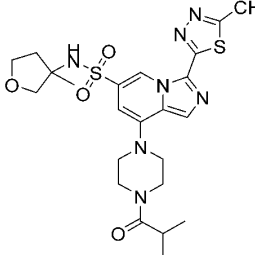
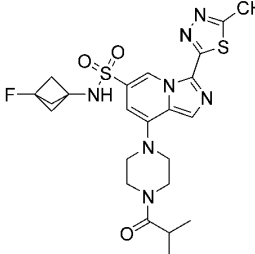
实施例 38	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-氰基环丙基)-8-(1-甲基哌嗪)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.67 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 53.1$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 4H), 2.62 - 2.58 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.50 - 1.46 (m, 2H), 1.40 - 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 39	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-氰基环丙基)-8-(2-氧杂 7-氮杂螺[3.5]壬烷)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.71 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.47 (s, 4H), 3.35 - 3.31 (m, 4H), 2.13 - 2.08 (m, 4H), 1.56 - 1.51 (m, 2H), 1.47 - 1.42 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 40	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4,4-二氟哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.69 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 - 7.55 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 4H), 2.31 - 2.21 (m, 4H), 1.51 - 1.45 (m, 2H), 1.43 - 1.38 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 41	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(1-甲基-2-氧哌啶-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.67 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 - 7.54 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.76 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.40 - 1.35 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

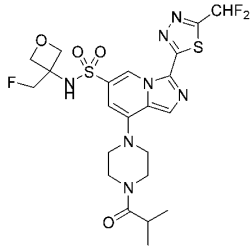
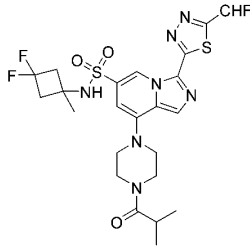
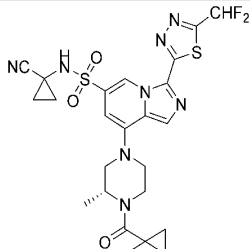
	1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	
实施例 42	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-羟基吡咯烷-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 - 7.54 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 3H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 2H), 1.26 - 1.21 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 482 [M+H] ⁺ .
实施例 43	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.18 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.84 - 3.68 (m, 4H), 3.41 - 3.36 (m, 4H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 556 [M+H] ⁺ .
实施例 44	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-甲基-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.70 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.82 - 7.55 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.48 - 1.43 (m, 2H), 1.40 - 1.35 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 532 [M+H] ⁺ .

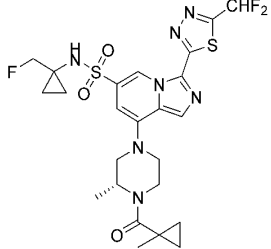
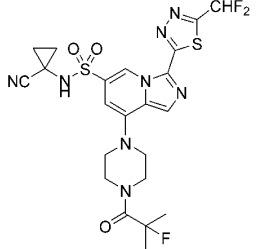
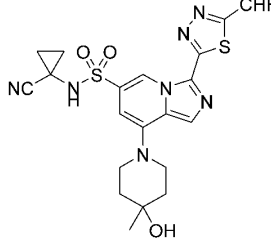
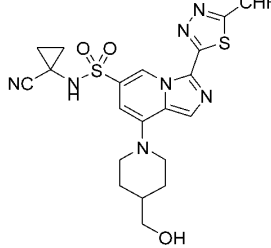
实施例 45	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((4-甲氧基苯基)(甲基)氨基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.76 (s, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 6.99 - 6.82 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.48 - 1.42 (m, 2H), 1.21 - 1.16 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 532 [M+H] ⁺ .
实施例 46	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-氟甲基环丙基)-8-(3-羟基吡咯烷-1基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.16 - 5.13 (m, 1H), 4.50 - 4.46 (m, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> = 48.6 Hz, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 0.87 - 0.81 (m, 4H), 0.78 - 0.75 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 489 [M+H] ⁺ .
实施例 47	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)哌啶-1基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.66 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 578 [M+H] ⁺ .
实施例 48	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(三氟甲氧基)哌啶-1基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.66 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 - 7.54 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.26 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.51 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 564 [M+H] ⁺ .

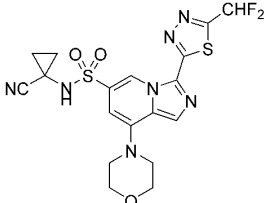
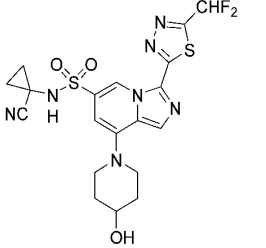
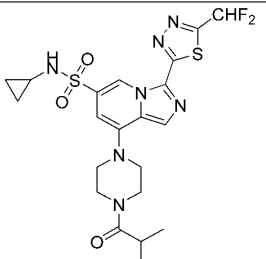
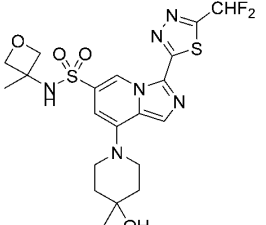
实施例 49	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(1-((三氟甲氧基)甲基)环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 - 7.54 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 4H), 3.29 - 3.24 (m, 4H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.91 - 0.87 (m, 2H), 0.85 - 0.80 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 624 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 50	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 - 7.54 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 6H), 3.33 - 3.23 (m, 6H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 51	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1,3-二甲基氮杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 - 7.54 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.84 - 3.68 (m, 5H), 3.15 - 3.08 (m, 5H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.19 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 569 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 52	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(1-氰基-2-氟环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 4H), 3.47 - 3.43 (m, 4H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.44 - 1.37 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z):

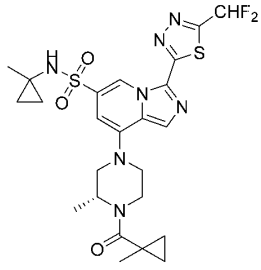
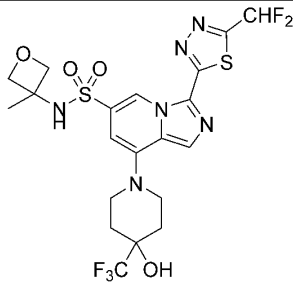
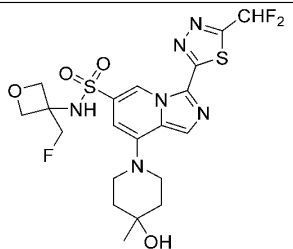
	N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-氟-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	569 [M+H] ⁺
实施例 53	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(2-羟基-2-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.64 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 53.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.25 (s, 4H), 1.92 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 4H), 1.85 (s, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.47 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 2H), 1.39 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 1.29 (s, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 550 [M+H]⁺.
实施例 54	 N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.84 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.49 - 7.17 (m, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 3.89 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 552 [M+H]⁺.
实施例 55	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丁基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.85 - 3.69 (m, 4H), 3.33 - 3.26 (m, 4H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 553 [M+H]⁺.

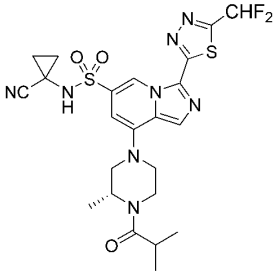
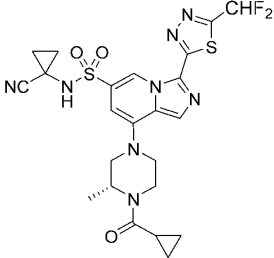
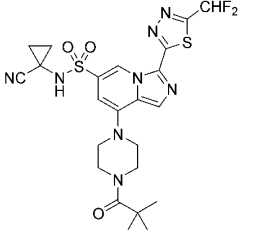
实施例 56	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁基-3-基)-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[3,5]壬烷-7-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.62 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.41 (s, 4H), 4.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 4H), 2.07 - 2.00 (m, 4H), 1.49 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 527 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 57	 N-(环丁基-1,2,2-d₃)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 4H), 3.32 - 3.24 (m, 4H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 58	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基四氢吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.67 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.82 - 3.68 (m, 8H), 3.32 - 3.26 (m, 4H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 570 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 59		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.21 - 6.96 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.96 - 3.78 (m, 4H), 3.42 - 3.30 (m, 4H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 6H), 1.22 - 1.17 (m, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 570

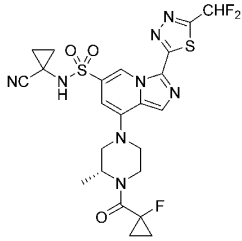
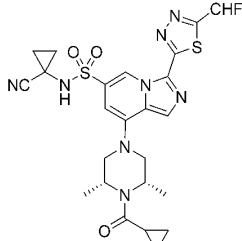
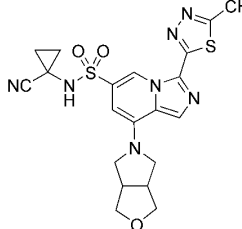
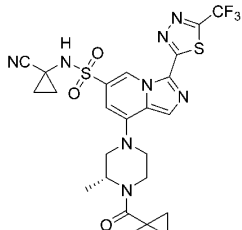
	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-氟双环[1.1.1]戊-1-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	[M+H] ⁺ .
实施例 60	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.85 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46 - 7.20 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 4H), 4.48 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 4H), 3.38 - 3.34 (m, 4H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 574 [M+H] ⁺ .
实施例 61	 N-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 53.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.76 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 4H), 3.37 - 3.32 (m, 4H), 2.95 - 2.92 (m, 1H), 2.88 - 2.84 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 590 [M+H] ⁺ .
实施例 62	 (R)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.68 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 2H), 3.64 - 3.35 (m, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 1.51 - 1.45 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 5H), 1.28 (s, 3H), 0.90 - 0.80 (m, 2H), 0.62 - 0.53 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 577 [M+H] ⁺ .

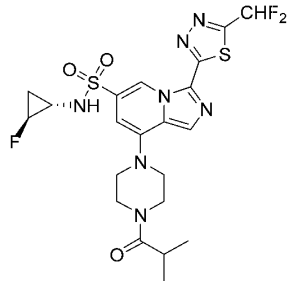
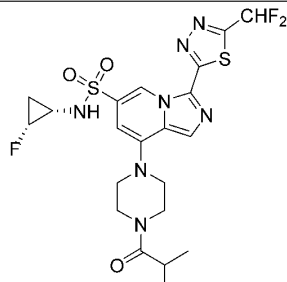
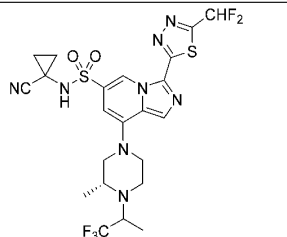
实施例 63	 (R)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(3-甲基-4-(1-甲基环丙烷)-1-羰基)咪唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.58 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.74 - 4.60 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 1.40 - 1.38 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.26 - 1.24 (m, 2H), 0.91 - 0.81 (m, 4H), 0.80 - 0.76 (m, 2H), 0.63 - 0.55 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 64	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(2-氟-2-甲基丙酰基)咪唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.69 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (t, $J = 53.1$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.01 - 3.75 (m, 4H), 3.41 - 3.37 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.50 - 1.46 (m, 2H), 1.41 - 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 65	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.63 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.64 (m, 2H), 1.49 - 1.45 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (m, 2H), 1.22 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 66	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-羟甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.64 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.92 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J =$

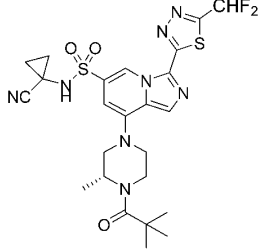
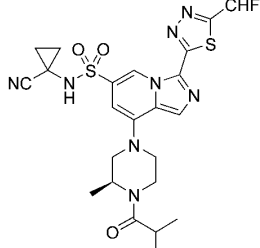
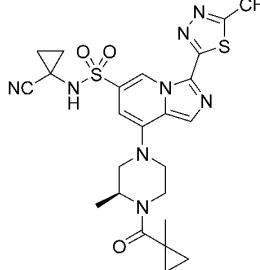
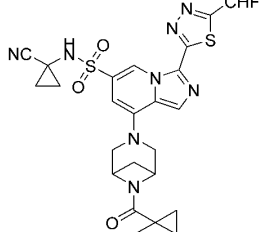
	1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	11.2 Hz, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 510 [M+H] ⁺ .
实施例 67	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-吗啉咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.69 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 4H), 3.31 - 3.29 (m, 4H), 1.48 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.38 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 482 [M+H] ⁺ .
实施例 68	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-羟基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.64 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 496 [M+H] ⁺ .
实施例 69	 N-环丙基-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.62 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 4H), 3.37 - 3.35 (m, 4H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H), 0.54 - 0.50 (m, 2H), 0.49 - 0.46 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 526 [M+H] ⁺ .
实施例 70		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.54 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.48 - 3.43 (m,

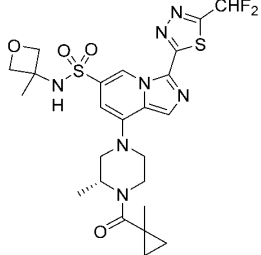
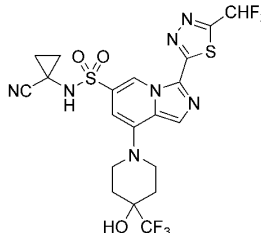
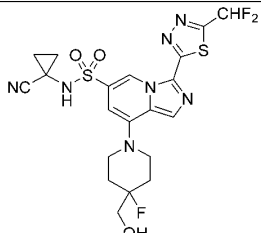
	3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	2H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.23 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 515 [M+H]⁺.
实施例 71	 (R)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.61 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.69 (dd, <i>J</i> = 6.9, 5.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.90 - 0.82 (m, 2H), 0.77 - 0.68 (m, 2H), 0.62 - 0.57 (m, 2H), 0.49 - 0.44 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 566 [M+H]⁺.
实施例 72	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.19 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.16 - 3.11 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.49 (s, 3H). LC/MS (ESI) m/z: 569 [M+H]⁺.
实施例 73	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.55 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.64 (m, 2H), 1.22 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 533 [M+H]⁺.

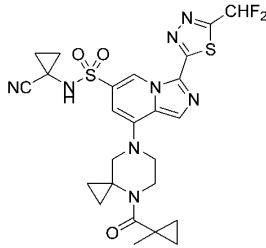
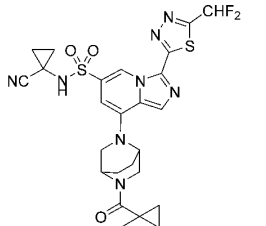
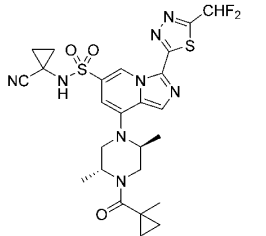
实施例 74	 (R)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基-3-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.77 - 4.38 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 2H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 3.16 - 2.99 (m, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (m, 2H), 1.33 - 1.22 (m, 3H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 565 [$\text{M}+\text{H}$]$^+$.
实施例 75	 (R)-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(环丙烷羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (t, $J = 53.1$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.30 - 4.27 (m, 1H), 3.77 - 3.74 (m, 3H), 3.07 - 2.87 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 8H), 0.86 - 0.78 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 563 [$\text{M}+\text{H}$]$^+$.
实施例 76	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 - 7.53 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.42 - 3.39 (m, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 1.53 - 1.47 (m, 2H), 1.42 - 1.37 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.88 - 0.85 (m, 2H), 0.61 - 0.57 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 563 [$\text{M}+\text{H}$]$^+$.

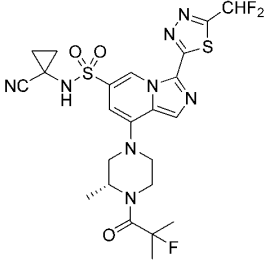
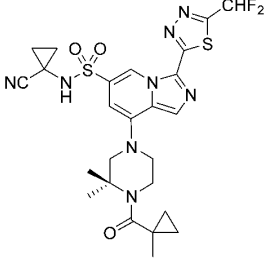
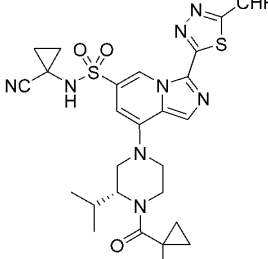
实施例 77	 (R)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(1-氟环丙烷-1-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.69 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.72 - 4.61 (m, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 5H), 1.41 - 1.37 (m, 2H), 1.35 - 1.32 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 3H). LC/MS (ESI) <i>m/z</i>: 581 [M+H]⁺.
实施例 78	 N-(1-氰基环丙基)-8-((3R,5S)-4-(环丙烷羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.71 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.68 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 3.16 - 2.96 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.56 - 1.32 (m, 10H), 0.85 - 0.73 (m, 4H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 577 [M+H]⁺.
实施例 79	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(四氢-1H-呋喃[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.49 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 4H), 3.72 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 3.60 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 508 [M+H]⁺.
实施例 80	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(1-氟环丙烷-1-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.66 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.71 (dd, <i>J</i> = 26.3, 11.2 Hz, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 3.05 (d, <i>J</i>

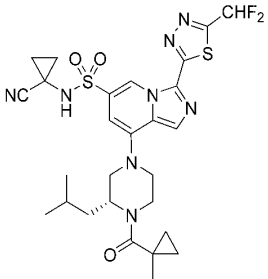
	(R)-N-(1-氰基环丙基)-8-(3-甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	= 10.4 Hz, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 1.49 (s, 2H), 1.39 (s, 5H), 1.28 (s, 3H), 0.90 - 0.81 (m, 2H), 0.61 - 0.55 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 595 [M+H]⁺.
实施例 81	 Rel-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1S,2S)-2-氟环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz 1H), 6.67 (s, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 60.3 Hz, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 4H), 3.42 - 3.36 (m, 4H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 1.30 - 1.19 (m, 1H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H), 1.03 - 0.90 (m, 1H). LC/MS (ESI) (m/z): 544 [M+H]⁺.
实施例 82	 Rel-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1S,2R)-2-氟环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.63 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.70 - 4.49 (m, 1H), 3.76 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 4H), 3.32 - 3.27 (m, 4H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 1.26 - 1.22 (m, 1H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H), 0.99 - 0.92 (m, 1H). LC/MS (ESI) (m/z): 544 [M+H]⁺.
实施例 83	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3R)-3-甲基-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.66 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 3H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 1.51 - 1.45 (m, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 2H), 1.22 - 1.18 (m, 3H), 1.16 - 1.12 (m, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 591 [M+H]⁺.

实施例 84	 (R)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-甲基-4-新戊酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.68 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.04 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 1.53 - 1.49 (m, 2H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 1.25 (s, 9H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 579 [M+H] ⁺ .
实施例 85	 (S)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基-3-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.77 - 4.37 (m, 1H), 4.00 - 3.61 (m, 3H), 3.25 - 2.70 (m, 4H), 1.49 - 1.47 (m, 3H), 1.41 - 1.25 (m, 4H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 565 [M+H] ⁺ .
实施例 86	 (S)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.68 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 1H), 3.79 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.36 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 1.53 - 1.46 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 5H), 1.28 (s, 3H), 0.90 - 0.79 (m, 2H), 0.62 - 0.55 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 577 [M+H] ⁺ .
实施例 87		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.55 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.3 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.12 - 4.40 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.74 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.69

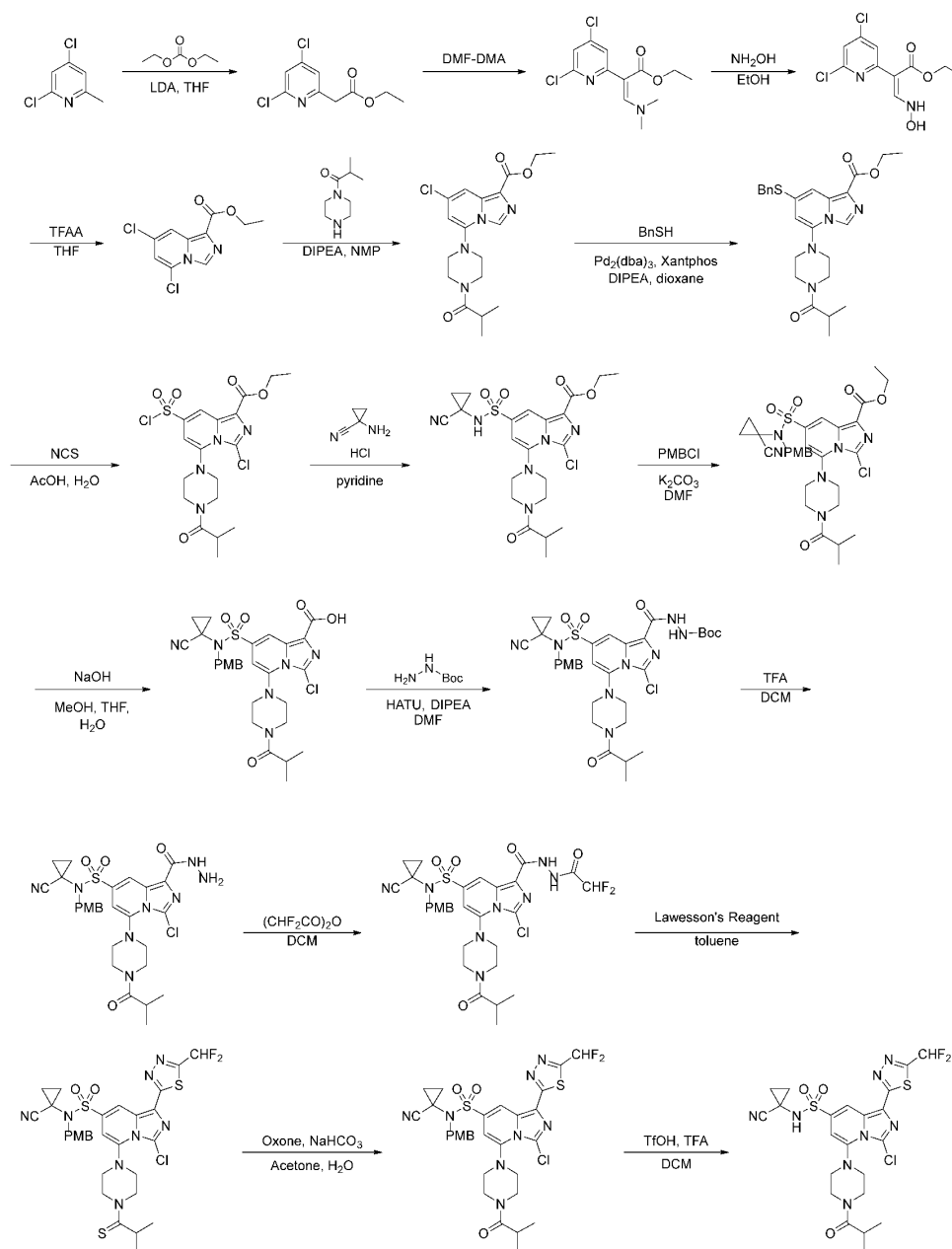
	N-(1-氧基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(6-(1-甲基环丙烷-1-羰基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 1.47 (s, 2H), 1.37 (s, 2H), 1.34 (s, 4H), 1.25 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 0.57- 0.50 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z : 575 $[M+H]^+$.
实施例 88	 (R)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (t, $J = 52.9$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.78 - 4.50 (m, 3H), 4.32 - 4.07 (m, 3H), 3.78 - 3.37 (m, 3H), 3.07 - 2.87 (m, 2H), 1.50 - 1.22 (m, 9H), 0.91 - 0.78 (m, 2H), 0.66 - 0.49 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 582 $[M+H]^+$.
实施例 89	 N-(1-氧基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 53.1$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.70 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.85 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.51 - 1.45 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 564 $[M+H]^+$.
实施例 90	 N-(1-氧基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-氟-4-(羟甲基)哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.66 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.69 (t, $J = 53.1$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 3.66 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 4H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 528 $[M+H]^+$.

实施例 91	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2 基)-8-(4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 53.1$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.46 - 3.43 (m, 2H), 3.22 - 3.20 (m, 2H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 2H), 1.27 - 1.24 (m, 5H), 1.02 - 0.99 (m, 2H), 0.91 - 0.89 (m, 2H), 0.58 - 0.54 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 589 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 92	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(5-(1-甲基环丙烷-1-羰基)-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74 (t, $J = 54.0$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.39 (s, 2H), 1.27 (s, 3H), 0.88 - 0.85 (m, 2H), 0.58 - 0.56 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 589 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 93	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 53.3$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.80 - 4.66 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 1.53 - 1.22 (m, 10H), 0.97 (s, 3H), 0.88 - 0.81 (m, 2H), 0.64 - 0.55 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 591 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 94	 (R)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(2-氟-2-甲基丙酰基)-3-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 53.1$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 3H), 3.14 - 3.10 (m, 1H), 3.04 - 2.89 (m, 1H), 1.64 - 1.61 (m, 3H), 1.58 - 1.55 (m, 3H), 1.52 - 1.47 (m, 3H), 1.40 - 1.36 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 583 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 95	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3,3-二甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 52.7$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 2H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.67 - 3.64 (m, 2H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.39 - 1.36 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 0.88 - 0.85 (m, 2H), 0.58 - 0.55 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 591 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 96	 (R)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-异丙基-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.69 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (t, $J = 53.3$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 1.51 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.38 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.24 - 1.22 (m, 1H), 0.99 - 0.94 (m, 3H), 0.87 - 0.83 (m, 2H), 0.80 - 0.77 (m, 2H), 0.67 - 0.62 (m, 1H), 0.60 - 0.55 (m, 1H). LC/MS (ESI) (m/z): 605 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 97	 (R)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-异丁基-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.68 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 3H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.56 - 1.35 (m, 7H), 1.30 - 1.26 (m, 2H), 0.96 - 0.89 (m, 6H), 0.87 - 0.83 (m, 2H), 0.67 - 0.61 (m, 1H), 0.59 - 0.52 (m, 1H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 619 [M+H]⁺.
---------------	--	---

实施例 98: 3-氯-N-(1-氰基环丙基)-1-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺



步骤 1: 2-(4,6-二氯吡啶-2-基)乙酸乙酯的制备

在 -78°C 下, 向 2,4-二氯-6-甲基吡啶 (17 g, 104.9 mmol) 的四氢呋喃 (170 mL) 溶液中缓慢滴加双三甲基硅基氨基锂溶液 (210 mL, 210 mmol, 1M in THF)。将反应混合物在 -78°C 搅拌 30 分钟, 然后滴加碳酸二甲酯 (25.4 mL, 209.8 mmol)。滴加完毕, 将反应液在 -78°C 搅拌 1 小时。缓慢滴加饱和氯化铵溶液将反应液淬灭, 并用乙酸乙酯萃取分液。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色油状物, 24 g, 产率 92.8%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.24

- 4.17 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 234 $[M+H]^+$.

步骤 2: (Z)-2-(4,6-二氯吡啶-2-基)-3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯的制备

将 2-(4,6-二氯吡啶-2-基)乙酸乙酯 (25 g, 0.427 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (100 mL) 中, 反应液在 80 °C 下加热搅拌 12 个小时。反应完全后, 减压浓缩得到标题化合物 (棕黄色固体, 30 g, 产率 97.2%), 粗产物直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) (m/z): 289 $[M+H]^+$.

步骤 3: (Z)-2-(4,6-二氯吡啶-2-基)-3-(羟胺)丙烯酸乙酯的制备

向 (Z)-2-(4,6-二氯吡啶-2-基)-3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯 (30 g, 103.8 mmol) 的四氢呋喃 (300 mL) 和甲醇 (60 mL) 溶液中加入盐酸羟胺 (14.4 g, 207.5 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕, 反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到标题化合物 (黄色油状物, 25 g, 产率 86.9%)。LC/MS (ESI) m/z : 277 $[M+H]^+$.

步骤 4: 5,7-二氯咪唑并[1,5a]吡啶-1-甲酸乙酯的制备

在 0 °C 下, 向 (Z)-2-(4,6-二氯吡啶-2-基)-3-(羟胺)丙烯酸乙酯 (12.5 g, 45.1 mmol) 的四氢呋喃 (125 mL) 溶液中逐滴加入三氟乙酸酐 (9.47 g, 45.1 mmol)。反应液在室温下搅拌反应过夜。反应完毕, 反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 5 g, 产率 42.8%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z : 259 $[M+H]^+$.

步骤 5: 7-氯-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5a]吡啶-1-甲酸乙酯的制备

向 5,7-二氯咪唑并[1,5a]吡啶-1-甲酸乙酯 (5 g, 19.3 mmol) 的 N-甲基吡咯烷酮 (50 mL) 溶液中依次加入 1-(2-甲丙酮基)哌嗪 (3.01 g, 19.3 mmol), N,N-二异丙基乙基胺 (9.6 mL, 57.9 mmol)。反应液在 120 °C 条件下搅拌反应 2 小时。反应完毕, 冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (4 g, 白色固体, 产率 54.72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.92 (br, 2H), 3.81 (br, 2H), 3.50 (br, 2H), 3.40 (br, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) m/z : 379 $[M+H]^+$.

步骤 6: 7-(苄硫)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5a]吡啶-1-甲酸乙酯的制备

向 7-氯-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5a]吡啶-1-甲酸乙酯 (3.5 g, 9.2 mmol) 和苄硫醇 (1.6 mL, 13.8 mmol) 的 1,4-二氧六环 (35 mL) 溶液中依次加入 N,N-二异丙基乙基胺 (2.3 mL, 13.8 mmol), 4,5-双苯基膦-9, 9-二甲氧基蒽 (0.53 g, 0.92 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.85 g, 0.92 mmol)。反应液氮气置换 3 次, 在氮气保护下 115 °C 搅拌反应 16 小时。反应完毕, 冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色油状物, 3.5 g, 产率 81.4%)。LC/MS (ESI) m/z : 467 $[M+H]^+$.

步骤 7: 3-氯-7-(氯磺酰)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5a]吡啶-1-甲酸乙酯的制备

在 0 °C 下, 向 7-(苄硫基)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5a]吡啶-1-甲酸乙酯 (1 g, 2.1 mmol) 的冰乙酸 (6 mL) 溶液中加入水 (2 mL), 然后分批加入 N-氯代丁二酰亚胺 (1.7 g, 12.6 mmol)。反应液在 0 °C 下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 二氯甲烷稀释, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色油状物, 1 g, 产率 97.8%)。LC/MS (ESI) m/z: 477 [M+H]⁺。

步骤 8: 3-氯-7-(N-(1-氰基环丙基)氨磺酰基)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5a]吡啶-1-甲酸乙酯的制备

在 0 °C 下, 向 1-氨基-1-环丙基氰酸盐 (1 g, 2.1 mmol) 的吡啶 (5 mL) 溶液中, 分批加入 3-氯-7-(磺酰氯)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5a]吡啶-1-甲酸乙酯 (500 mg, 4.2 mmol)。反应液室温下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 680 mg, 产率 62.1%)。LC/MS (ESI) m/z: 523 [M+H]⁺。

步骤 9: 3-氯-7-(N-(1-氰基环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5a]吡啶-1-甲酸乙酯的制备

向 3-氯-7-(N-(1-氰基环丙基)氨磺酰基)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5a]吡啶-1-甲酸乙酯 (680 mg, 1.3 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (7 mL) 溶液中依次加入碳酸钾 (539 mg, 3.9 mmol), 对甲氧基苄氯 (305 mg, 2.0 mmol)。反应液在 45 °C 下搅拌反应 2 小时。反应完毕, 冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 700 mg, 产率 83.7%)。LC/MS (ESI) m/z: 643 [M+H]⁺。

步骤 10: 3-氯-7-(N-(1-氰基环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5a]吡啶-1-甲酸的制备

在 0 °C 下, 向 3-氯-7-(N-(1-氰基环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5a]吡啶-1-甲酸乙酯 (350 mg, 0.54 mmol) 的甲醇 (2 mL), 四氢呋喃 THF (1 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中加入氢氧化钠 (43.5 mg, 1.1 mmol), 反应液在 45 °C 下搅拌反应 2 小时。反应完毕, 冷却至室温, 加水稀释, 1N 盐酸酸化至 pH~5, 乙酸乙酯萃取两次。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 320 mg, 产率 97.0%)。LC/MS (ESI) m/z: 615 [M+H]⁺。

步骤 11: 2-(3-氯-7-(N-(1-氰基环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5a]吡啶-1-羧基)肼-1-甲酸叔丁酯的制备

向 3-氯-7-(N-(1-氰基环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5a]吡啶-1-甲酸 (320 mg, 0.52 mmol) 和肼基甲酸叔丁酯 (76 mg, 0.57 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 溶液中依次加入二异丙基乙基胺 (202 mg, 1.56 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (218 mg, 0.57 mmol)。反应液在室温搅拌反应 30 分钟。反应完毕, 反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/

乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 330 mg, 产率 86.8%)。LC/MS (ESI) m/z: 729 [M+H]⁺。

步骤 12: 3-氯-N-(1-氰基环丙基)-1-(肼羰基)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 2-(3-氯-7-(N-(1-氰基环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5a]吡啶-1-羰基)肼-1-甲酸叔丁酯 (330 mg, 0.45 mmol) 的二氯甲烷 (4 mL) 溶液中滴加三氟乙酸 (1.5 mL)。反应液在室温搅拌下反应 30 分钟。反应完毕, 将反应液减压浓缩得到标题化合物 (黄色油状物, 285 mg, 产率 100%), 粗品直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) m/z: 629 [M+H]⁺。

步骤 13: 3-氯-N-(1-氰基环丙基)-1-(2-(2,2-二氟乙酰基)肼-1-羰基)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺的制备

在 0 °C 下, 向 3-氯-N-(1-氰基环丙基)-1-(肼羰基)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺 (285 mg, 0.45 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中逐滴加入二氟乙酸酐 (79 mg, 0.45 mmol)。反应液在室温下搅拌下反应 30 分钟。反应完毕, 反应液用二氯甲烷稀释, 依次饱和碳酸氢钠溶液, 饱和盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 240 mg, 产率 75%)。LC/MS (ESI) m/z: 707 [M+H]⁺。

步骤 14: 3-氯-N-(1-氰基环丙基)-1-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(4-甲氧基苄基)-5-(4-(2-甲基丙硫基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺的制备

向 3-氯-N-(1-氰基环丙基)-1-(2-(2,2-二氟乙酰基)肼-1-羰基)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺 (240 mg, 0.34 mmol) 的甲苯 (3 mL) 溶液中加入劳森试剂 (151 mg, 0.37 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 110 °C 搅拌反应 4 小时。反应完毕, 冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 45% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 125 mg, 产率 71.0%)。LC/MS (ESI) m/z: 721 [M+H]⁺。

步骤 15: 3-氯-N-(1-氰基环丙基)-1-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺

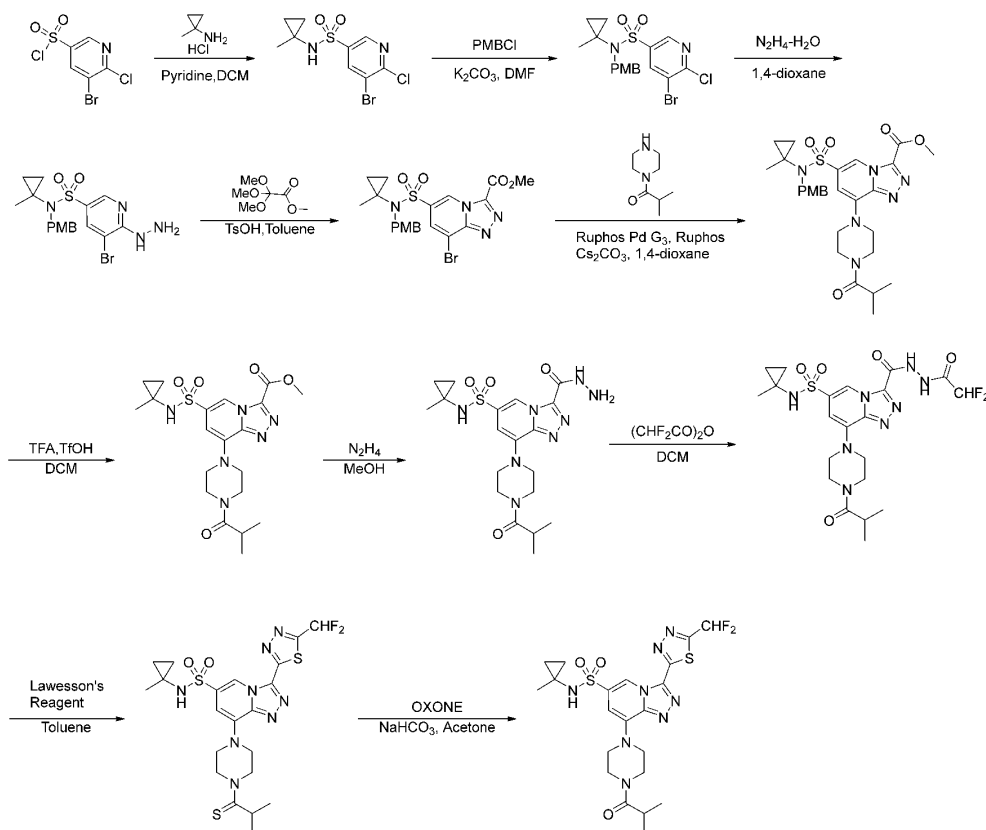
在 0 °C 下, 向 3-氯-N-(1-氰基环丙基)-1-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(4-甲氧基苄基)-5-(4-(2-甲基丙硫基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺 (180 mg, 0.25 mmol) 的丙酮 (2 mL) 溶液中依次加入水 (0.2 mL), 碳酸氢钠 (80 mg, 0.95 mmol) 和 Oxone (70 mg, 0.12 mmol)。反应液在室温下搅拌下反应 2 小时。反应完毕, 反应液用乙酸乙酯稀释, 分别用水和饱和盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 125 mg, 产率 71.0%)。LC/MS (ESI) m/z: 705 [M+H]⁺。

步骤 16: 3-氯-N-(1-氰基环丙基)-1-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺的制备

在 0 °C 下, 向 3-氯-N-(1-氰基环丙基)-1-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-

N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-磺酰胺 (40 mg, 0.057 mmol) 的二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液中依次加入三氟乙酸 (0.5 mL) 和三氟甲磺酸 (0.1 mL), 然后将反应液在室温搅拌反应 30 分钟。反应完毕, 将混合物浓缩至干, 残余物通过制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (白色固体, 5.5 mg, 产率 16.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.67 (t, *J* = 53.3 Hz, 1H), 3.83 - 3.38 (m, 8H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 1.50 - 1.45 (m, 2H), 1.37 - 1.31 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 585 [M+H]⁺.

实施例 99: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丙基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 5-溴-6-氯-N-(1-甲基环丙基)吡啶-3-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 1-甲基环丙基胺 (1 g, 10 mmol) 的吡啶 (10 mL) 溶液中缓慢滴加 5-溴-6-氯吡啶-3-磺酰氯 (1.5 g, 5.2 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液。反应在室温条件下搅拌反应 1 小时。反应完全后, 反应液用二氯甲烷稀释, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (白色固体, 1.2 g, 产率 71.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.75 - 0.68 (m, 2H), 0.56 - 0.47 (m, 2H). LC/MS (ESI) *m/z*: 326 [M+H]⁺.

步骤 2: 5-溴-6-氯-N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)吡啶-3-磺酰胺

向 5-溴-6-氯-N-(1-甲基环丙基)吡啶-3-磺酰胺 (1.2 g, 3.7 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中, 依次加入碳酸钾 (1.0 g, 7.4 mmol) 和 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (0.9 g, 5.7 mmol)。反应液在 50 °C 条件下搅拌反应 2 小时。混合物用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 20% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 1.4 g, 产率 85.2%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.89 - 0.82 (m, 2H), 0.68 - 0.61 (m, 2H)。LC/MS (ESI) *m/z*: 446 [M+H]⁺。

步骤 3: 5-溴-6-肼基-N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)吡啶-3-磺酰胺

向 5-溴-6-氯-N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)吡啶-3-磺酰胺 (1.3 g, 2.9 mmol) 的 1,4-二氧六环 (13 mL) 溶液中缓慢滴加水合肼 (0.6 g, 12.0 mmol)。反应液在 50 °C 条件下搅拌反应 2 小时。混合物用二氯甲烷稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到标题化合物 (无色油状, 0.9 g, 产率 69.9%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 441 [M+H]⁺。

步骤 4: 8-溴-6-(N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)氨磺酰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸甲酯

向 5-溴-6-肼基-N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)吡啶-3-磺酰胺 (0.9 g, 2.0 mmol) 的甲苯 (15 mL) 溶液中, 依次加入 2,2-三甲氧基乙酸甲酯 (1.7 g, 10 mmol) 和对甲苯磺酸 (0.4 g, 0.2 mmol)。反应液在 85 °C 条件下搅拌反应 2 小时。混合物用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 870 mg, 产率 83.8%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.90 - 0.76 (m, 2H), 0.61 - 0.47 (m, 2H)。LC/MS (ESI) *m/z*: 509 [M+H]⁺。

步骤 5: 8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-6-(N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)氨磺酰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸甲酯

向 8-溴-6-(N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)氨磺酰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸甲酯 (135 mg, 0.26 mmol) 和 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙烷-1-酮 (60 mg, 0.4 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (260 mg, 0.8 mmol), RuPhos (25 mg, 0.05 mmol) 和 RuPhos Pd G3 (25 mg, 0.03 mmol)。反应混合物在氮气保护下 110 °C 搅拌 3 小时。反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 100% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 79 mg, 产率 52.9%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 585 [M+H]⁺。

步骤 6: 8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-6-(N-(1-甲基环丙基)氨磺酰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸甲酯

在 0 °C 下, 向 8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-6-(N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)氨磺酰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸甲酯 (70 mg, 0.12 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 中依次加入三氟乙酸 (70 mg, 0.6 mmol) 和三氟甲磺酸 (30 mg, 0.2 mmol), 然后将反应液在室温搅拌反应 30 分钟。反应液用饱和碳酸

氢钠溶液碱化至 pH~7, 用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 45 mg, 产率 80%)。LC/MS (ESI) (m/z): 465 [M+H]⁺。

步骤 7: 3-(肼羰基)-8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺

向 8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-6-(N-(1-甲基环丙基)氨磺酰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸甲酯 (45 mg, 0.1 mmol) 的甲醇 (1 mL) 溶液中缓慢滴加水合肼 (56 mg, 1.0 mmol), 然后将反应液在室温搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 40 mg, 产率 88.9%)。LC/MS (ESI) (m/z): 465 [M+H]⁺。

步骤 8: 3-(2-(2,2-二氟乙酰基)肼-1-羰基)-8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 3-(肼羰基)-8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺 (40 mg, 0.9 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中缓慢加入二氟乙酸酐 (18 mg, 0.11 mmol)。反应液在室温下搅拌下反应 30 分钟。反应完毕, 反应液用二氯甲烷稀释, 分别用饱和碳酸氢钠溶液和饱和盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 35 mg, 产率 74.9%)。LC/MS (ESI) (m/z): 543 [M+H]⁺。

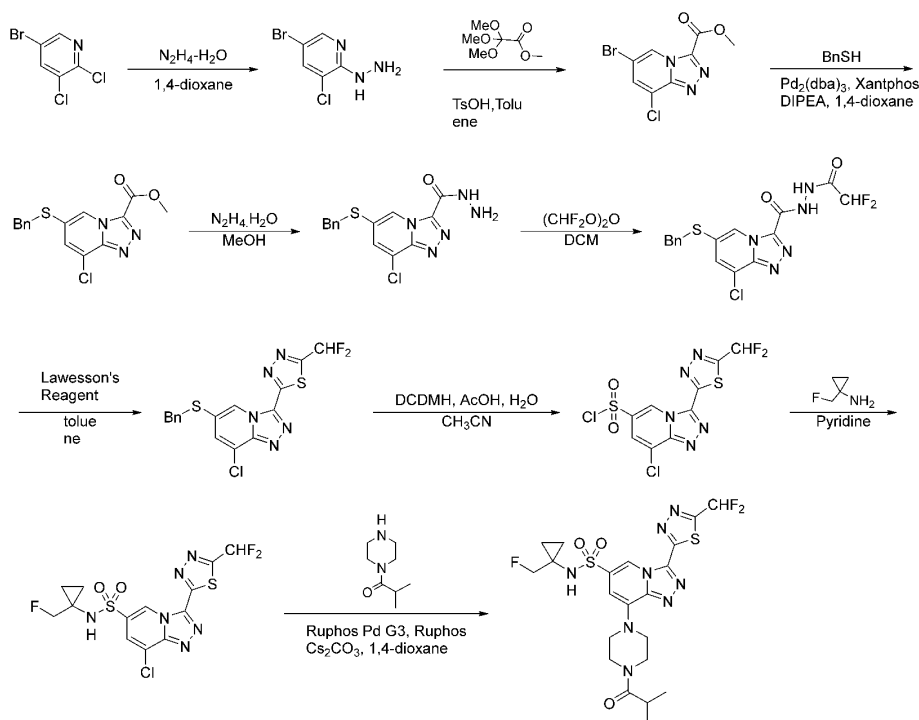
步骤 9: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-甲基环丙基)-8-(4-(2-甲基丙硫酰基)哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺

向 3-(2-(2,2-二氟乙酰基)肼-1-羰基)-8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺 (30 mg, 0.08 mmol) 的甲苯 (1 mL) 溶液中加入劳森试剂 (52 mg, 0.13 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 110 °C 搅拌反应 4 小时。反应液冷却至室温并用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 100% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 15 mg, 产率 30%)。LC/MS (ESI) (m/z): 559 [M+H]⁺。

步骤 10: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-甲基环丙基)-8-(4-(2-甲基丙硫酰基)哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺 (15 mg, 0.03 mmol) 的丙酮 (1 mL) 溶液中, 依次加入水 (0.1 mL), 碳酸氢钠 (15 mg, 0.1 mmol) 和过硫酸氢钾 (18 mg, 0.03 mmol)。反应液在 0 °C 下搅拌下反应 30 分钟。反应完毕, 反应液用乙酸乙酯稀释, 分别用水和饱和盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干, 残余物通过制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 0.7 mg, 产率 4.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.75 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 4H), 3.76 - 3.68 (m, 4H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.06 - 1.03 (m, 6H), 0.75 - 0.70 (m, 2H), 0.50 - 0.42 (m, 2H)。

实施例 100: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 5-溴-3-氯-2-胍基吡啶

在室温下, 向 5-溴-2,3-二氯吡啶 (20 g, 88.1 mmol) 的乙醇 (200 mL) 溶液中加入水合肼 (80 mL, 80% wt.), 反应液在 100 °C 搅拌反应 34 小时。反应完全后, 加入水, 二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 16 g, 产率 82.0%), 粗产物直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) (m/z) 223 [M+H]⁺。

步骤 2: 6-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸甲酯

在室温下, 向 5-溴-3-氯-2-胍基吡啶 (11 g, 49.7 mmol) 的甲苯溶液 (150 mL) 中加入对甲苯磺酸 (2.7 g, 19.9 mmol) 和 2,2,2-三甲氧基乙酸甲酯 (25 g, 149 mmol)。反应液在 80 °C 搅拌反应 12 小时。反应完全后, 反应液用乙酸乙酯稀释, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=1/2) 分离得到标题化合物 (白色固体, 10.8 g, 产率 78%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 291 [M+H]⁺。

步骤 3: 6-(苄硫基)-8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸甲酯

在室温氮气保护下, 向 6-溴-8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸甲酯 (10.8 g, 37.1 mmol) 的 1,4-二氧六环溶液 (100 mL) 中依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (16.6 mL, 92.8 mmol), Xantphos (4.5 g, 7.42 mmol), Pd₂(dba)₃ (3.3 g, 3.71 mmol) 和苄硫醇 (4.7 g, 37.1 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护条件下 80 °C 搅拌反应 16 小时。反应完全后, 反应液用乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干

燥，减压浓缩。残余物经柱色谱（乙酸乙酯/石油醚=1/2）分离得到标题化合物（黄色固体，12 g，产率 97%）。LC/MS (ESI) (m/z): 334 [M+H]⁺。

步骤 4: 6-(苄硫基)-8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-碳酰肼

在室温下，向 6-(苄硫基)-8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸甲酯（12 g, 35.9 mmol）的甲醇溶液（200 mL）中加入水合肼（12.8 mL, 80% wt.）。反应液在 25 °C 下搅拌反应 12 小时。反应完全后，将反应液减压浓缩，残余物用石油醚/乙酸乙酯混合液打浆，真空干燥得到标题化合物（黄色固体，20 g，产率 100%），粗产物直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) (m/z): 334 [M+H]⁺。

步骤 5: 6-(苄硫基)-8-氯-N'-(2,2-二氟乙酰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-甲酰肼

在 0 °C 下，向 6-(苄硫基)-8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-碳酰肼（20 g, 35.9 mmol）的二氯甲烷溶液（200 mL）中加入二氟乙酸酐（15.6 g, 53.9 mmol）。反应液在 25 °C 下搅拌反应 0.5 小时。反应完全后，反应液用乙酸乙酯稀释，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱（乙酸乙酯/石油醚=1/2）分离得到标题化合物（黄色固体，14 g，产率 99%）。LC/MS (ESI) (m/z): 412 [M+H]⁺。

步骤 6: 2-(6-(苄硫基)-8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑

在 0 °C 氮气保护下，向 6-(苄硫基)-8-氯-N'-(2,2-二氟乙酰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-甲酰肼（14 g, 35.9 mmol）的甲苯溶液（150 mL）中加入劳森试剂（15.6 g, 39.5 mmol），反应液在氮气保护条件下 110 °C 搅拌反应 16 小时。反应完全后，将反应液用乙酸乙酯稀释，依次用饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱（乙酸乙酯/石油醚=1/2）分离得到标题化合物（白色固体，4.5 g，产率 31%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.58 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 4.38 (s, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 410 [M+H]⁺。

步骤 7: 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰氯

在 0 °C 下，向 2-(6-(苄硫基)-8-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑（1.1 g, 2.8 mmol）的乙腈（8 mL），水（2 mL）和 1N 稀盐酸（2 mL）混合溶液中分批加入二氯海因（1.65 g, 8.4 mmol）。反应液在 0 °C 条件下搅拌反应 1 小时。反应完全后，反应液用二氯甲烷稀释，依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到标题化合物（白色固体，2.8 g，产率 100%），粗产物不经纯化直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) (m/z): 386 [M+H]⁺。

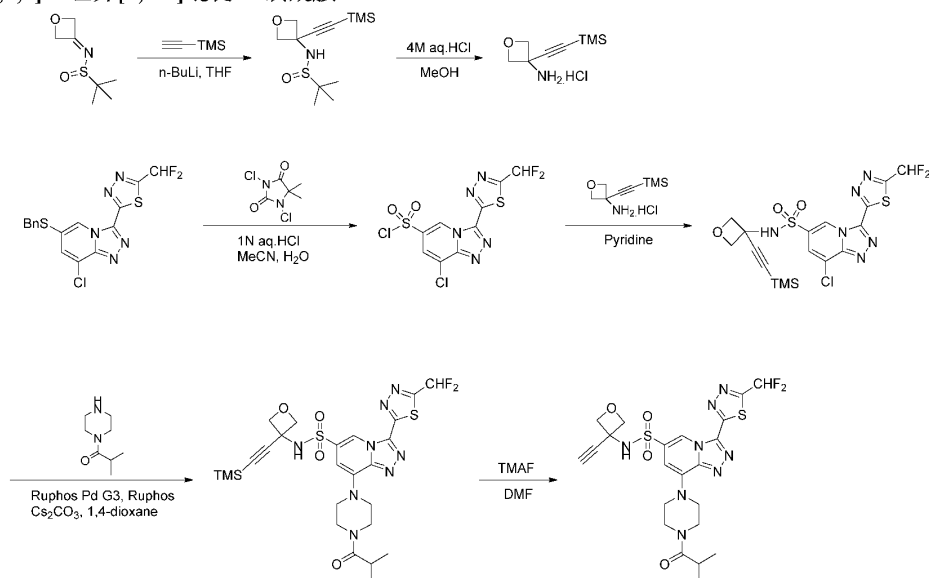
步骤 8: 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 向 1-(氟甲基)环丙烷-1-胺（117 mg, 1.35 mmol）的二氯甲烷（5 mL）溶液中加入三乙胺（273 mg, 2.73 mmol）和 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰氯（350 mg, 0.91 mmol）。反应液在 0 °C 条件下搅拌反应 1 小时。反应完全后，反应液用二氯甲烷稀释，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱（乙酸乙酯/石油醚=1/3）分离得到标题化合物（白色固体，220 mg，产率 55%）。LC/MS (ESI) (m/z): 410 [M+H]⁺。

步骤 9: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺

在氮气保护下, 向 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺 (60 mg, 0.137 mmol) 和 1-(2-甲丙酮基)-哌嗪 (25.6 mg, 0.164 mmol) 的 1,4-二氧六环溶液 (2 mL) 中依次加入碳酸铯 (67 mg, 0.20 mmol), Ruphos (7 mg, 0.028 mmol), Ruphos Pd G3 (7 mg, 0.014 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 16 小时。反应完全后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 残余物通过制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 1.7 mg, 产率 2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.32 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 53.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 8H), 2.99 - 2.95 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.87 - 0.84 (m, 2H), 0.80 - 0.76 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 559 [M+H]⁺。

实施例 101: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-乙炔基氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 3-[(叔丁基亚磺酰基)氨基]-3-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环丁烷

在 -78 °C 氮气保护下, 向乙炔基三甲基硅烷 (840 mg, 8.5 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中缓慢滴加 2.5M 正丁基锂 (3.2 mL, 8.0 mmol) 正己烷溶液。滴加完毕, 反应液在 -78 °C 下搅拌反应 30 分钟。向上述反应液中缓慢滴入 3-[(叔丁基亚磺酰基)氨基]氧杂环丁烷 (1 g, 5.7 mmol) 的四氢呋喃溶液 (5 mL)。滴加完毕, 保持 -78 °C 下搅拌反应 10 分钟。反应完全后, 将反应液缓慢升至 0 °C, 用饱和氯化铵水溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 40% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色液体, 1.2 g, 产率 76.9%)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 274 [M+H]⁺。

步骤 2: 3-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环丁烷-3-胺盐酸盐

在 0 °C 下, 向 3-[(叔丁基亚磺酰基)氨基]-3-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环丁烷 (300 mg, 1.1

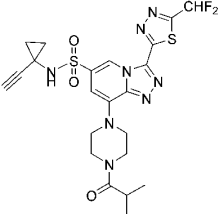
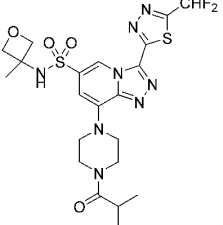
mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中缓慢滴加 4M 盐酸二氧六环 (0.4 mL, 1.6 mmol) 溶液。反应液在 0 °C 氮气保护下搅拌反应 30 分钟。反应完毕, 反应液减压浓缩得到标题化合物 (白色固体, 226 mg, 产率 100%), 粗产物无需纯化直接用于下一步。LC/MS (ESI) (m/z): 170 [M+H]⁺。

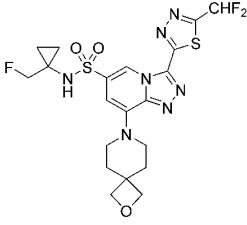
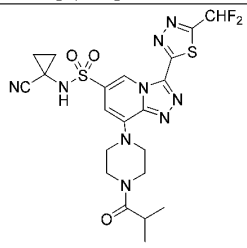
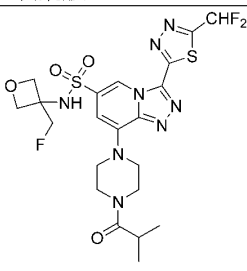
步骤 3-5 是参照实施例 100 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到目标化合物。

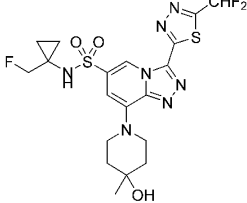
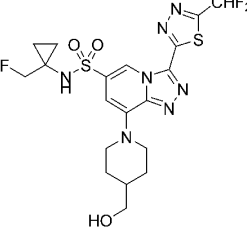
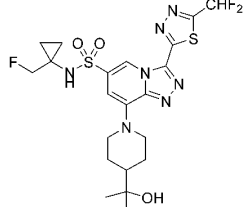
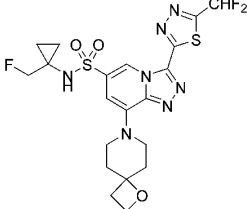
步骤 6: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-乙炔基氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺

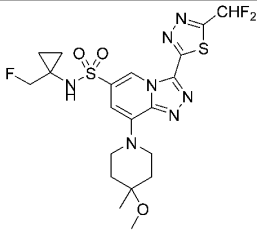
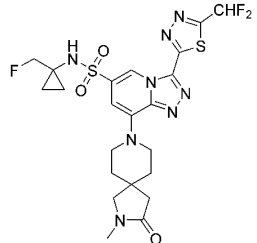
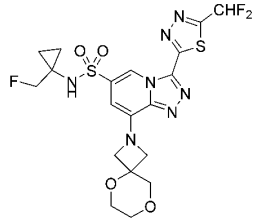
在 0 °C 下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)氧杂环丁烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺 (55 mg, 0.09 mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 溶液中加入四甲基氟化铵四水合物 (43 mg, 0.26 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时。反应完毕, 反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用饱和氯化铵水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物通过制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 14.0 mg, 产率 28.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.35 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.58 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.83 - 3.67 (m, 8H), 3.45 (s, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。LC/MS (ESI) m/z: 567 [M+H]⁺。

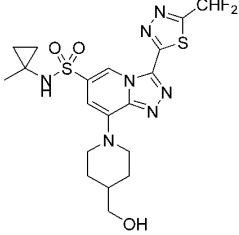
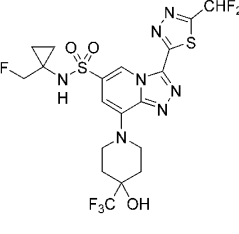
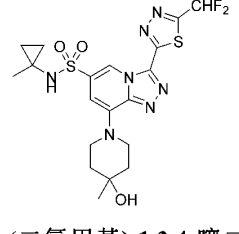
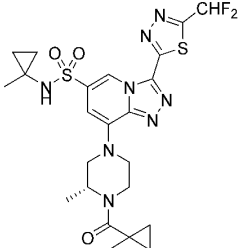
以下实施例是参照实施例 100 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到粗产品, 粗产品经过反相 HPLC 制备, 冷冻干燥后得到标题化合物。

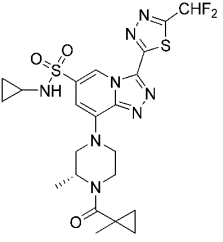
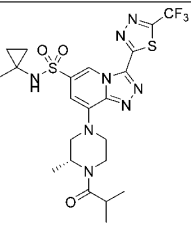
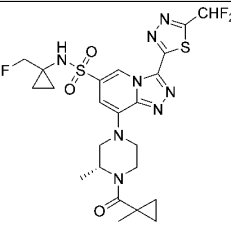
实施例	结构及名称	分析数据
实施例 102	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-乙炔基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.89 - 7.60 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 8H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 1.39 - 1.34 (m, 2H), 1.29 - 1.24 (m, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)。LC/MS (ESI) m/z: 551 [M+H] ⁺ 。
实施例 103	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-乙炔基-3-甲氧四氢呋喃-1-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.33 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 53.0 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.18 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 4H), 3.76 - 3.69 (m, 4H), 3.01 - 2.93 (m, 1H),

	2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	1.49 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 557 $[M+H]^+$.
实施例 104	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(2-氧杂-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-7-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.56 (s, 1H), 7.34 (t, $J = 53.4$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.56 - 4.53 (m, 4H), 4.27 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.72 - 3.68 (m, 4H), 2.15 - 2.12 (m, 4H), 1.02 - 0.98 (m, 2H), 0.83 - 0.81 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 530 $[M+H]^+$.
实施例 105	 N-(1-氧基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 7.60 - 7.23 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.72 (s, 2H), 3.07 - 3.01 (m, 1H), 1.54 - 1.51 (m, 2H), 1.49 - 1.45 (m, 2H), 1.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 552 $[M+H]^+$.
实施例 106	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 1H), 9.02 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.84 - 7.58 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.64 - 4.60 (m, 3H), 4.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 6H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 575 $[M+H]^+$.

实施例 107	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.74 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 3H), 3.55 - 3.51 (m, 2H), 1.71 - 1.65 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 0.87 - 0.85 (m, 2H), 0.79 - 0.76 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 108	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.58 - 4.54 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 3H), 1.86 - 1.80 (m, 3H), 1.42 - 1.30 (m, 3H), 0.87 - 0.84 (m, 2H), 0.79 - 0.76 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 109	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(4-(2-羟基丙基)哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 7.70 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.50 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 2H), 1.91 - 1.85 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 3H), 1.09 (s, 6H), 0.85 - 0.81 (m, 2H), 0.79 - 0.75 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 110	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(1-氧	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.74 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 2H), 4.22 (d, J = 49.3 Hz, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 2H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 2.46 - 2.43 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 4H), 0.51 - 0.44 (m, 2H),

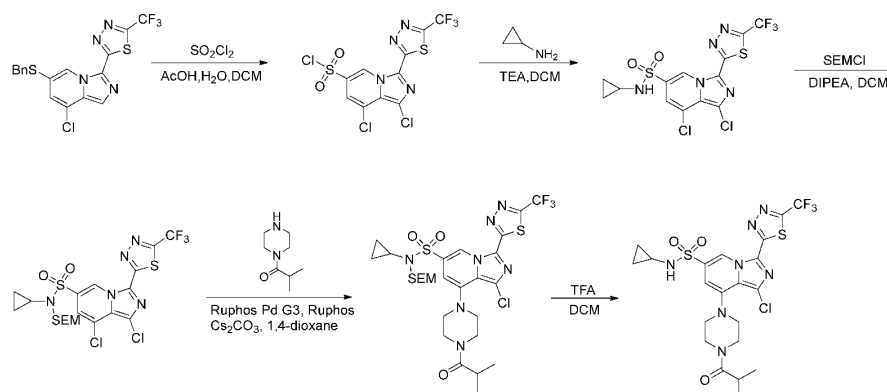
	杂-7-氮杂-螺[3,5]壬烷-7 基)-[1,2,4] 三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	0.40 - 0.32 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 530 [M+H] ⁺ .
实施例 111	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.27 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 2H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.89 - 0.83 (m, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 532 [M+H] ⁺ .
实施例 112	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(2-甲基-3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.56 (s, 1H), 7.53 - 7.27 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 4H), 1.03 - 0.99 (m, 2H), 0.93 - 0.85 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 571 [M+H] ⁺ .
实施例 113	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(5,8-二氧杂环己烷-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.36 (s, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> = 53.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.80 - 3.77 (m, 2H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 1.00 - 0.97 (m, 2H), 0.83 - 0.80 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 532 [M+H] ⁺ .

实施例 114	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-亚磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.75 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.57 - 4.54 (m, 2H), 4.54 - 4.51 (m, 1H), 3.36 - 3.34 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.76 - 0.72 (m, 2H), 0.48 - 0.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 115	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.74 (t, J = 53.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 1.97 - 1.82 (m, 4H), 0.90 - 0.82 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 572 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 116	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.57 (s, 1H), 7.12 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 2H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.83 - 1.78 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 0.90 - 0.88 (m, 2H), 0.62 - 0.57 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 117		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 - 9.31 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.76 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.72 - 4.70 (m, 1H), 4.55 - 4.52 (m, 1H), 4.30 (t, J = 13.9 Hz,

	(R)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-酰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	2H), 3.27 - 3.24 (m, 2H), 3.09 - 3.07 (m, 1H), 1.27 - 1.25 (m, 6H), 1.18 (s, 3H), 0.90 - 0.84 (m, 2H), 0.77 - 0.71 (m, 2H), 0.63 - 0.58 (m, 2H), 0.47 - 0.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 567 [M+H] ⁺ .
实施例 118	 (R)-N-环丙基-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-酰基)哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 13.9 Hz, 2H), 3.27 - 3.24 (m, 2H), 3.11 - 3.07 (m, 1H), 2.30 - 2.28 (m, 1H), 1.34 - 1.29 (m, 6H), 0.91 - 0.83 (m, 2H), 0.62 - 0.58 (m, 2H), 0.55 - 0.50 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 553 [M+H] ⁺ .
实施例 119	 (R)-8-(4-异丁酰基-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 55.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.05 (m, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.20 - 3.06 (m, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 1.37 - 1.30 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 6H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), 0.50 - 0.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 573 [M+H] ⁺ .
实施例 120	 (R)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氟甲基)环丙基)-8-(3-甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-酰基)哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 53.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.78 - 4.64 (m, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 3H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 3.13 - 3.00 (m, 1H), 1.35 - 1.20 (m, 6H), 0.93 - 0.82 (m, 4H),

	哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	0.81 - 0.75 (m, 2H), 0.64 - 0.55 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 585 [M+H] ⁺ .
--	-----------------------------------	---

实施例 121: 1-氯-N-环丙基-8-(4-异丁酰哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



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

在 0 °C 下, 向 2-(6-(苄基硫)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (300 mg, 0.73 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入冰乙酸 (0.2 mL) 和水 (0.2 mL) 然后缓慢滴加磺酰氯 (379 mg, 2.81 mmol), 反应液在室温条件下搅拌反应 30 分钟。将反应液用二氯甲烷稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 330 mg, 收率 100%), 粗产品直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) (m/z): 439 [M+H]⁺.

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

在 0 °C 下, 向环丙胺 (80 mg, 1.20 mmol) 的二氯甲烷 (8 mL) 溶液中依次加入三乙胺 (207 mg, 2.27 mmol) 和 1,8-二氯-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯 (330 mg, 0.73 mmol), 反应液在室温条件下搅拌反应 30 分钟。将反应液用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 180 mg, 产率 50.4%)。LC/MS (ESI) (m/z): 458 [M+H]⁺.

步骤 3: 1,8-二氯-N-环丙基-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在室温下, 向 1,8-二氯-N-环丙基-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (180 mg, 0.40 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入 DIPEA (496 mg, 1.20 mmol) 和 2-(三甲基硅基)乙氧甲基氯 (100 mg, 0.56 mmol)。反应液在氮气保护下 45 °C 搅拌反应 2 小时。反应完全后, 冷却至室温, 将反应液用乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 25% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 180 mg, 产率 77.8%)。LC/MS (ESI) m/z: 588 [M+H]⁺.

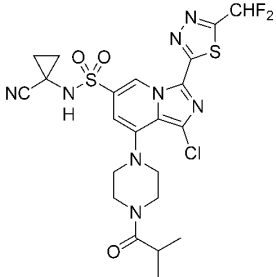
步骤 4: 1-氯-N-环丙基-8-(4-异丁酰哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

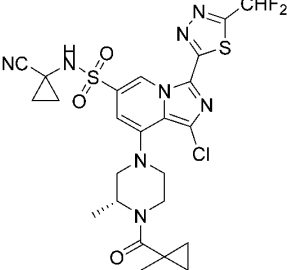
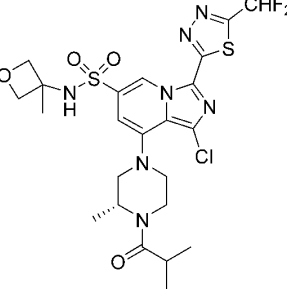
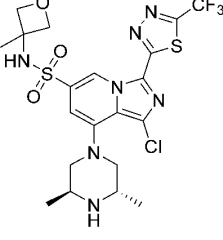
在氮气保护下, 向 1,8-二氯-N-环丙基-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (180 mg, 0.30 mmol) 和 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙烷-1-酮 (72 mg, 0.45 mmol) 的 1,4-二氧六环 (4 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (308 mg, 0.90 mmol), Ruphos (28 mg, 0.06 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (28 mg, 0.03 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 4 小时。反应完全后, 将反应液冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 45% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 100 mg, 产率 45.4%)。LC/MS (ESI) m/z: 708 [M+H]⁺。

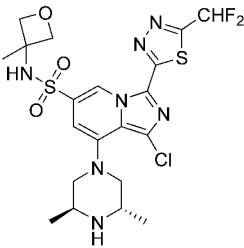
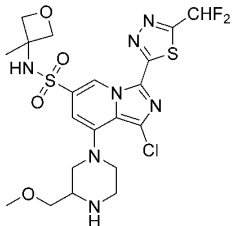
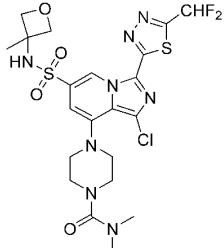
步骤 5: 1-氯-N-环丙基-8-(4-异丁酰哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

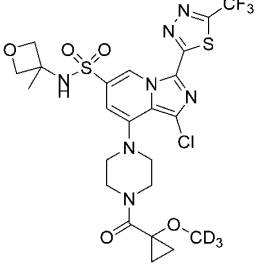
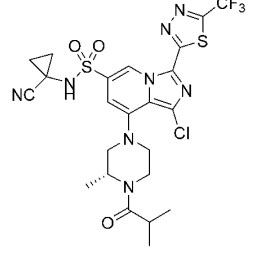
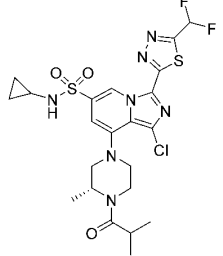
在 0 °C 下, 向 1-氯-N-环丙基-8-(4-异丁酰哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (100 mg, 0.14 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中缓慢滴加三氟乙酸 (1 mL)。混合物在室温下搅拌反应 30 分钟。将混合物减压浓缩, 残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 4 mg, 产率 23.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 4H), 3.44 - 3.34 (m, 4H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 0.55 - 0.44 (m, 4H)。LC/MS (ESI) (m/z): 578 [M+H]⁺。

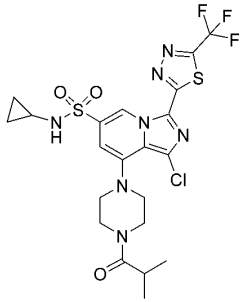
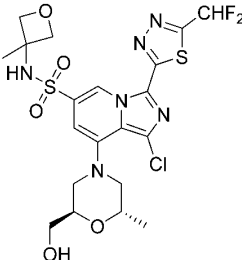
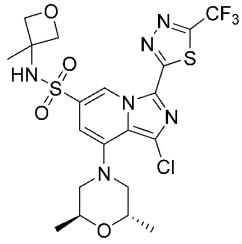
以下实施例是参照实施例 121 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到粗产品, 粗产品经过反相 HPLC 制备, 冷冻干燥后得到标题化合物。

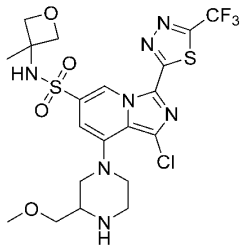
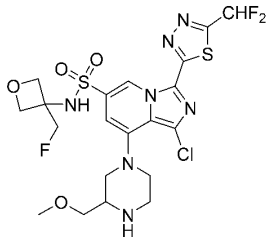
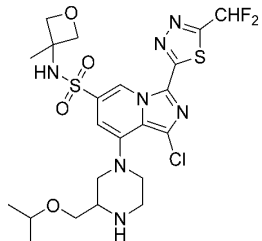
实施例	结构及名称	分析数据
实施例 122	 1-氯-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰哌嗪-1-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.72 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 4H), 3.18 - 3.05 (m, 4H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 1.52 - 1.47 (m, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 585 [M+H] ⁺ .

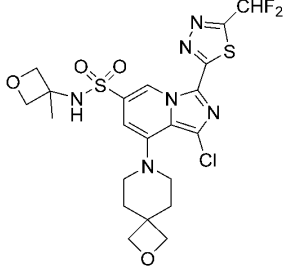
实施例 123	 (R)-1-氯-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-酰基)哌嗪-1-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.70 (t, J = 52.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.77 - 4.75 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.22 - 3.19 (m, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 1.50 - 1.49 (m, 2H), 1.39 - 1.34 (m, 5H), 1.28 (s, 3H), 0.87 - 0.83 (m, 2H), 0.60 - 0.57 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 611 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 124	 (R)-1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.87 - 7.50 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 4.19 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 4H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.40 - 1.23 (m, 3H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 604 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 125	 1-氯-8-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.63 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 4H), 2.77 - 2.53 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.18 (s, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 126	 (R)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲氧基杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.86 (s, 1H), 7.34 (t, $J = 53.5$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.81 - 4.77 (m, 2H), 4.32 (dd, $J = 6.3, 2.0$ Hz, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.08 - 2.80 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 3.0$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 127	 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲氧基-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.92 (s, 1H), 7.34 (t, $J = 53.5$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.80 - 4.78 (m, 2H), 4.37 - 4.32 (m, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 4H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 1.66 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 128	 4-(1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-(N-(3-甲氧基杂环丁烷-3-基)磺酰胺基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.83 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 53.5$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 4H), 3.24 - 3.18 (m, 4H), 2.91 (s, 6H), 1.63 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 591 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

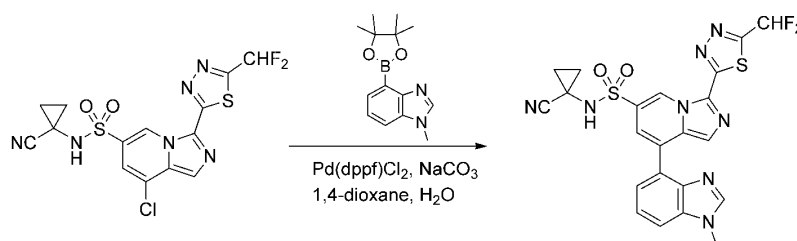
实施例 129	 1-氯-8-(4-(1-(氧代甲氧基)环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.64 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.10 - 3.69 (m, 4H), 3.23 - 3.11 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.05 - 1.00 (m, 2H), 0.95 - 0.91 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 639 [M+H]$^+$.
实施例 130	 (<i>R</i>)-1-氯-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基-3-甲基哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.86 - 4.44 (m, 1H), 4.06 - 3.54 (m, 3H), 3.22 - 3.20 (m, 1H), 3.08 - 2.86 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 1.52 - 1.48 (m, 2H), 1.41 - 1.38 (m, 2H), 1.34 - 1.19 (m, 3H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 617 [M+H]$^+$.
实施例 131	 (<i>R</i>)-1-氯-N-环丙基-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基-3-甲基哌嗪-1-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1HNMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.76 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.63 - 4.13 (m, 1H), 3.95 - 3.69 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.99 - 2.80 (m, 2H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 3H), 1.04 (d, J = 4.6 Hz, 6H), 0.56 - 0.48 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 574 [M+H]$^+$.

实施例 132	 1-氯-N-环丙基-8-(4-异丁酰噻唑-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.62 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.89 - 3.56 (m, 4H), 3.18 - 3.05 (m, 4H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H), 0.57 - 0.52 (m, 2H), 0.51 - 0.46 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 578 [M+H] ⁺ .
实施例 133	 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((2R,6S)-2-(羟甲基)-6-甲基咪唑基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.61 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 4.65 - 4.61 (m, 2H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 565 [M+H] ⁺ .
实施例 134	 1-氯-8-((2S,6S)-2,6-二甲基咪唑基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.26 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 567 [M+H] ⁺ .

实施例 135	 1-氯-8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-(3-甲氧基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.89 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 2H), 4.34 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 4H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 1.66 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 136	 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (s, 1H), 7.68 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.38 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.64 - 3.41 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.19 - 3.15 (m, 3H), 3.07 - 3.02 (m, 2H), 2.76 - 2.71 (m, 1H). LC/MS (ESI) (m/z): 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 137	 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-异丙氧基甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲氧基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.90 (s, 1H), 7.34 (t, J = 53.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.80 - 4.78 (m, 2H), 4.36 - 4.32 (m, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 4H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.24 (d, J = 5.9 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 592 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 138	 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.59 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.42 - 4.40 (m, 4H), 4.18 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.37 - 3.36 (m, 4H), 2.08 - 2.06 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.25 - 1.23 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 561 [M+H] ⁺ .
---------	---	---

实施例 139: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

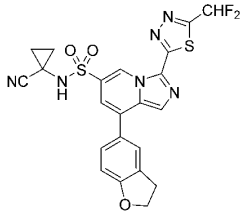
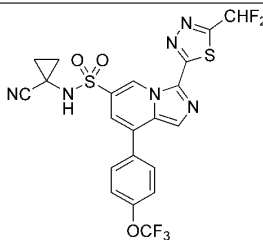
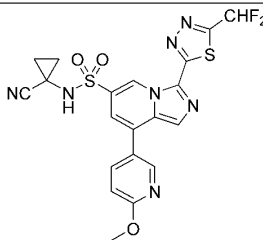
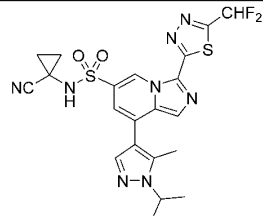


步骤 1: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在室温氮气保护下, 向 8-氯-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (30 mg, 0.07 mmol) 和 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑 (36 mg, 0.14 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 和水 (0.4 mL) 溶液中依次加入碳酸钠 (19 mg, 0.18 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (5 mg, 0.01 mmol)。反应液用氮气置换 3 次, 在氮气保护下 85 °C 搅拌反应 16 小时。反应完毕, 将反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物通过制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 3.0 mg, 产率 8.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.55 - 1.49 (m, 2H), 1.48 - 1.42 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 527 [M+H]⁺.

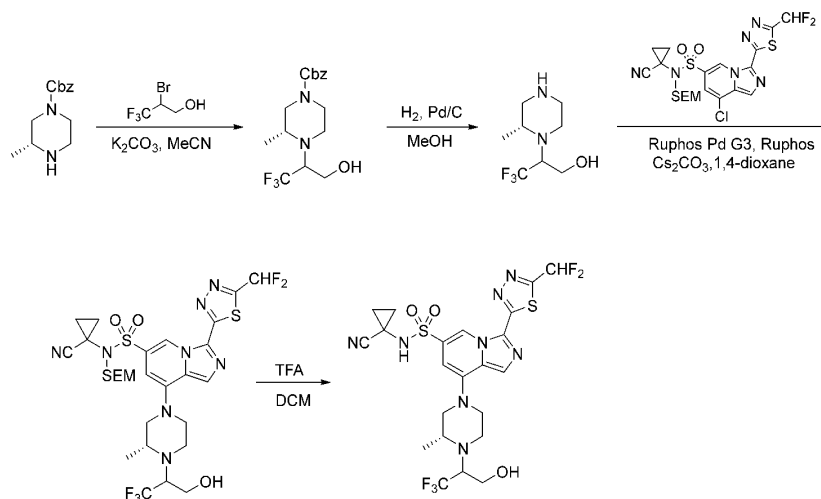
以下实施例是参照实施例 139 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到粗产品, 粗产品经过反相 HPLC 制备, 冷冻干燥后得到标题化合物。

实施例	结构及名称	分析数据
-----	-------	------

实施例 140	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-氰基环丙基)-8-(2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (t, J = 28.3 Hz, 2H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.37 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.32 - 3.29 (m, 2H), 1.53 - 1.49 (m, 2H), 1.43 - 1.39 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 141	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 - 7.57 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.45 - 1.37 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 142	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(6-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.43 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.47 - 1.43 (m, 2H), 1.37 - 1.34 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 143	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(2,3-二氢-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.60 - 1.30

	1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(1-异丙基-5-甲基-1H 吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	(m, 10H). LC/MS (ESI) (m/z): 519 [M+H] ⁺ .
--	--	--

实施例 144: *N*-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3*R*)-3-甲基-4-(1,1,1-三氟-3-羟基丙烷-2-基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: (3*R*)-3-甲基-4-(1,1,1-三氟-3-羟基丙烷-2-基)哌嗪-1-羧酸苄酯

在 0 °C 下, 向(*R*)-3-甲基哌嗪-1-羧酸苄酯 (240 mg, 1.0 mmol) 的 MeCN (5 mL) 溶液中加入 2-溴-3,3,3-三氟丙烷-1-醇 (200 mg, 1.0 mmol) 和碳酸钾 (420 mg, 3.0 mmol), 反应液在 50 °C 条件下搅拌反应 16 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 120 mg, 产率 34.6%)。LC/MS (ESI) (m/z): 347 [M+H]⁺。

步骤 2: (3,3,3-三氟-2-((*R*)-2-甲基哌嗪-1-基)丙烷-1-醇

在室温下, (3*R*)-3-甲基-4-(1,1,1-三氟-3-羟基丙烷-2-基)哌嗪-1-羧酸苄酯 (120 mg, 0.35 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中加入质量分数为 10% 的钯碳 (20 mg)。反应混合物用氮气置换三次, 在 1 个大气压氢气下室温搅拌反应 3 小时。反应完全后, 反应液过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (无色油状, 60 mg, 产率 80.1%)。LC/MS (ESI) (m/z): 213 [M+H]⁺。

步骤 3: *N*-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3*R*)-3-甲基-4-(1,1,1-三氟-3-羟基丙烷-2-基)哌嗪-1-基)-*N*-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-磺酰胺

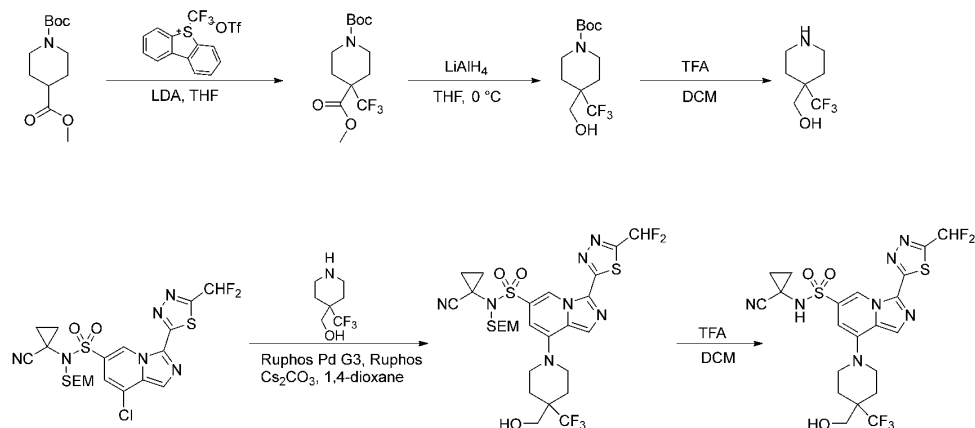
在氮气保护下, 向 8-氯-*N*-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-*N*-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-磺酰胺 (50 mg, 0.12 mmol) 和 (3,3,3-三氟-2-((*R*)-2-甲基哌嗪-1-基)丙烷-1-醇 (23 mg, 0.18 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (117 mg, 0.36 mmol), Ruphos (6 mg, 0.015 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (7 mg, 0.015 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 4 小时。反应完全后, 将反应液冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无

水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯，梯度：0-50% 乙酸乙酯）纯化得到标题化合物（黄色固体，50 mg，产率 56.8%）。LC/MS (ESI) (m/z): 737 [M+H]⁺。

步骤 4: *N*-(1-氧基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3*R*)-3-甲基-4-(1,1,1-三氟-3-羟基丙烷-2-基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下，*N*-(1-氧基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3*R*)-3-甲基-4-(1,1,1-三氟-3-羟基丙烷-2-基)哌嗪-1-基)-*N*-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-磺酰胺 (50 mg, 0.067 mmol) 的 DCM (2 mL) 溶液中加入 TFA (1 mL)，反应液在室温条件下搅拌反应 30 分钟。将反应液用二氯甲烷稀释，饱和碳酸氢钠溶液洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物（黄色固体，9 mg，产率 21.9%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 53.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.32 - 6.12 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.59 - 3.57 (m, 1H), 3.10 - 3.04 (m, 3H), 2.88 - 2.81 (m, 3H), 2.74 - 2.64 (m, 2H), 1.50 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.36 (m, 2H), 1.16 - 1.12 (m, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 607 [M+H]⁺。

实施例 145: *N*-(1-氧基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(羟甲基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: *N*-叔丁氧羰基-4-三氟甲基哌啶-4-甲酸甲酯

在 -78 °C 氮气保护下，向 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶甲酸甲酯 (1 g, 4.11 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中缓慢滴加二异丙基氨基锂 (6.17 mL, 6.17 mmol, 1 M in THF)。反应在 -78 °C 下搅拌反应 45 分钟，然后将 *S*-(三氟甲基)二苯并噻吩三氟甲基磺酸盐 (2.48 g, 6.17 mmol) 加入体系中，混合物在氮气保护下逐渐升至室温搅拌反应 16 小时。反应完全后，加入氯化铵水溶液淬灭，乙酸乙酯萃取，有迹象用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯，梯度：0-20% 乙酸乙酯）纯化得到标题化合物（黄色油状，150 mg，产率 11.7%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.24 - 4.01 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.83 - 2.62 (m, 2H), 2.31 - 2.27 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

步骤 2: 4-(羟甲基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

在 0 °C 氮气保护下，向 *N*-叔丁氧羰基-4-三氟甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (150 mg, 0.48 mmol) 的四氢呋喃 (3 mL) 溶液中加入氢化锂铝 (37 mg, 0.96 mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应 1 小时。反应

完全后, 在 0 °C 下加入十水合硫酸钠, 混合物搅拌 10 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色油状, 130 mg, 产率 95.2 %)。LC/MS (ESI) m/z : 284 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: (4-(三氟甲基)哌啶-4-基)甲醇 2,2,2-三氟乙酸盐

在 0 °C 下, 向 4-(羟甲基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (130 mg, 0.46 mmol) 的二氯甲烷 (1.5 mL) 溶液中加三氟乙酸 (0.2 mL)。反应混合物在室温下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色油状, 100 mg, 产率 73.5 %)。LC/MS (ESI) m/z : 184 $[M+H]^+$ 。

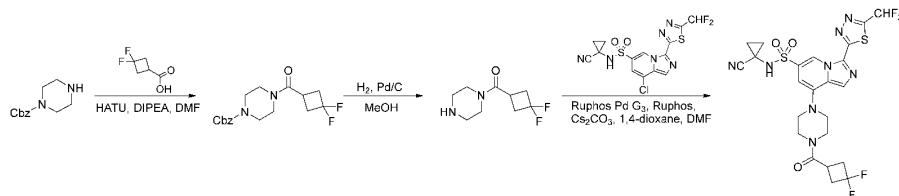
步骤 4: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(羟甲基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在氮气保护下, 向 8-氯-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (110 mg, 0.2 mmol) 和 (4-(三氟甲基)哌啶-4-基)甲醇 (71.8 mg, 0.4 mmol) 的 1,4-二氧六环 (4 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (191.6 mg, 0.6 mmol), Ruphos (18.3 mg, 0.04 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (32.8 mg, 0.04 mmol)。反应混合物用氮气置换三次, 在氮气保护下 85 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 将反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 90 mg, 产率 64.9%)。LC/MS (ESI) (m/z): 708 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(羟甲基)-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向(R)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-甲基-4-新戊酰基哌嗪-1-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (90 mg, 0.13 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中滴加三氟乙酸 (0.5 mL)。反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和反应液, 二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物经制备 HPLC (C18, 10 - 50% 乙腈的含有 0.1% 甲酸的水溶液) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 28.3 mg, 产率 38.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.65 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68 (t, J = 52.9 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.74 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.30 - 3.17 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.99 - 1.82 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 2H), 1.46 - 1.32 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 578 $[M+H]^+$ 。

实施例 146: N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(3,3-二氟环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 4-(3,3-二氟环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-甲酸苄酯

在室温下,向哌嗪-1-羧酸苄酯 (300 mg, 1.36 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (4.5 mL) 溶液中缓慢加入 3,3-二氟环丁烷-1-羧酸 (204 mg, 1.50 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (439 mg, 3.41 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (569 mg, 1.50 mmol)。混合液在氮气保护下室温搅拌反应 2 小时。反应完全后,将反应液倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。有机相用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 20% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (无色油状, 450 mg, 产率 97.7%)。LC/MS (ESI) (m/z): 338 [M+H]⁺。

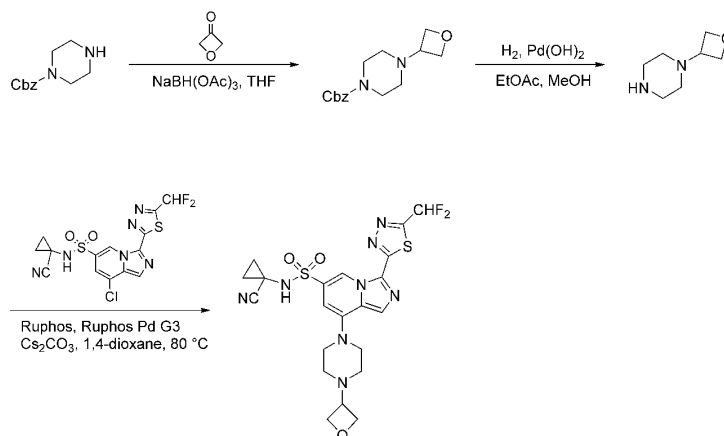
步骤 2: (3,3-二氟环丁基)哌嗪-1-甲酮

在氮气保护下,向 4-(3,3-二氟环丁烷-1-羧基)哌嗪-1-甲酸苄酯 (450 mg, 1.33 mmol) 的甲醇 (4 mL) 溶液中加入质量分数为 10% 的钨碳 (100 mg)。反应混合物用氮气置换三次,在 1 个大气压氢气下室温搅拌反应 1 小时。反应完全后,将反应液过滤,滤液减压浓缩得到标题化合物 (无色油状, 250 mg, 产率 92.0%)。LC/MS (ESI) (m/z): 204 [M+H]⁺。

步骤 3: N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(3,3-二氟环丁烷-1-羧基)哌嗪-1-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在氮气保护下,向 8-氯-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (80 mg, 0.19 mmol) 和 (3,3-二氟环丁基)哌嗪-1-甲酮 (76 mg, 0.37 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (181.5 mg, 0.56 mmol), Ruphos (17 mg, 0.037 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (30 mg, 0.037 mmol)。反应混合物用氮气置换三次,在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 40 分钟。反应完全后,冷却至室温,加入水,乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残余物经制备 HPLC (C18, 10 - 50% 乙腈的 H₂O 溶液和 0.1% 甲酸) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 13.7 mg, 产率 12.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.69 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.78 - 3.74 (m, 2H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.36 - 3.33 (m, 5H), 2.88 - 2.79 (m, 4H), 1.51 - 1.46 (m, 2H), 1.41 - 1.36 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 599 [M+H]⁺。

实施例 147: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 苄基 4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-羧酸苄酯

在室温氮气保护下，向苄基-1-哌嗪碳酸酯 (1 g, 4.54 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中加入 3-氧杂环丁酮 (380 mg, 5.45 mmol) 和醋酸硼氢化钠 (1.92 g, 9.08 mmol)。反应混合物在氮气保护下室温搅拌反应 16 小时。反应完全后，反应液倒入冰水中，乙酸乙酯萃取，有机相用饱和碳酸氢钠和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 80% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色油状, 510 mg, 产率: 40.6%)。LC/MS (ESI) m/z: 277 [M+H]⁺。

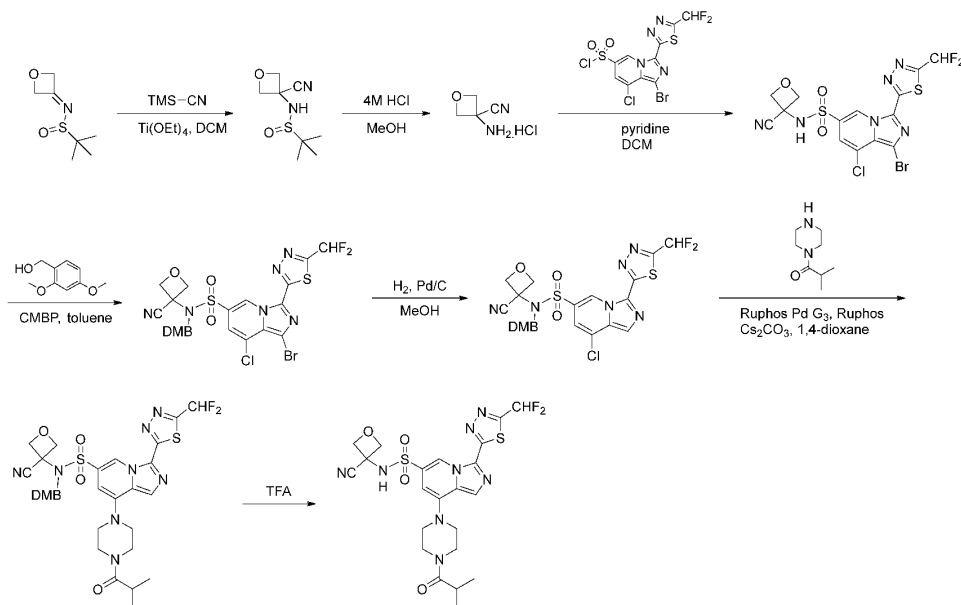
步骤 2: 1-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪

在 0 °C 下，向苄基 4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-羧酸苄基酯 (500 mg, 1.81 mmol) 的乙酸乙酯 (5 mL) 和甲醇 (2.5 mL) 的混合溶液中加入氢氧化钡碳 (50 mg, 10% wt)。反应液用氮气置换气 3 次后，在 1 个大气压氢气下室温搅拌反应 3 小时。反应完毕，将反应液过滤，滤液减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 250 mg, 产率: 97.1 %)。LC/MS (ESI) m/z: 143 [M+H]⁺。

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

在室温氮气保护下，向 8-氯-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺胺 (70 mg, 0.16 mmol) 和 1-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪 (23 mg, 0.16 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (159 mg, 0.49 mmol), Ruphos (15 mg, 0.03 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (14 mg, 0.02 mmol)。反应混合物在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后，将反应液冷却至室温，加入水，乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 70% 乙酸乙酯) 制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 5 mg, 产率 5.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.67 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.60 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.57 - 3.56 (m, 1H), 3.36 - 3.30 (m, 4H), 2.58 - 2.52 (m, 4H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 537 [M+H]⁺。

实施例 148: N-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: N-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

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

步骤 2: 3-氨基氧杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐

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

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H)。

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

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

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

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

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

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

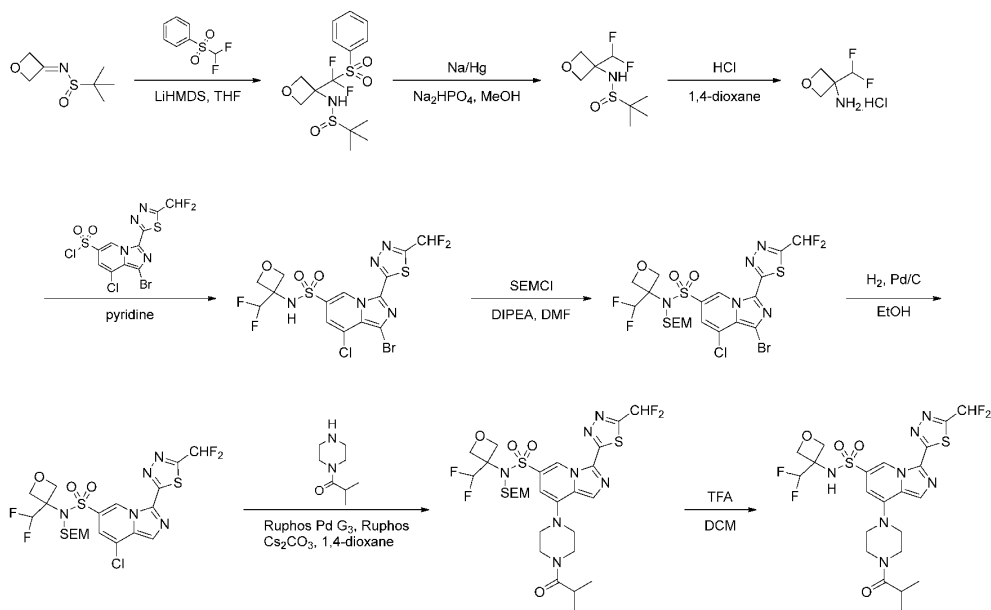
步骤 6: N-(3-氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

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

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

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

实施例 149: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



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

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

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

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

步骤 3: 3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-胺盐酸盐

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

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

在 0 °C 下, 向 3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-胺盐酸盐 (206 mg, 1.29 mmol) 的吡啶 (5 mL) 溶液中分批加入 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯 (300 mg, 0.65 mmol), 反应液在室温条件下搅拌反应 30 分钟。将反应液用 1N 盐酸酸化至 pH~5, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0-35% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 120 mg, 产率 33.7%)。LC/MS (ESI) (m/z): 550 [M+H]⁺。

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

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

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

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

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

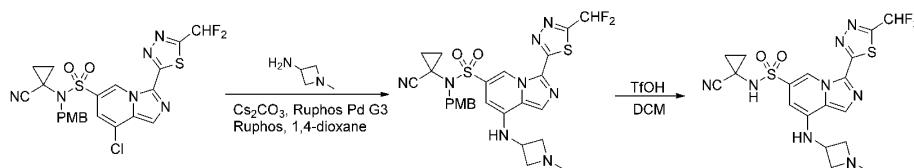
在室温氮气保护下, 向 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (70 mg, 0.12 mmol) 和 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙-1-酮 (36 mg, 0.23 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中加入碳酸铯 (76 mg, 0.23 mmol), Ruphos (11 mg, 0.02 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (10 mg, 0.01 mmol)。反应混合物在氮气保护下 90 °C 搅拌反应 3 小时。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

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

在 0 °C 下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (60 mg, 0.08 mmol) 的二

氯甲烷 (1 mL) 溶液中缓慢滴加三氟乙酸 (1 mL)。反应液在室温下搅拌 3 小时。反应完毕, 反应液用二氯甲烷稀释, 饱和碳酸氢钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 21 mg, 产率 42.7%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.86 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 53.5 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.23 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 2H), 4.73 - 4.64 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 4H), 3.50 - 3.34 (m, 4H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 592 [M+H]⁺.

实施例 150: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((1-甲基环丁胺-3-基)氨基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



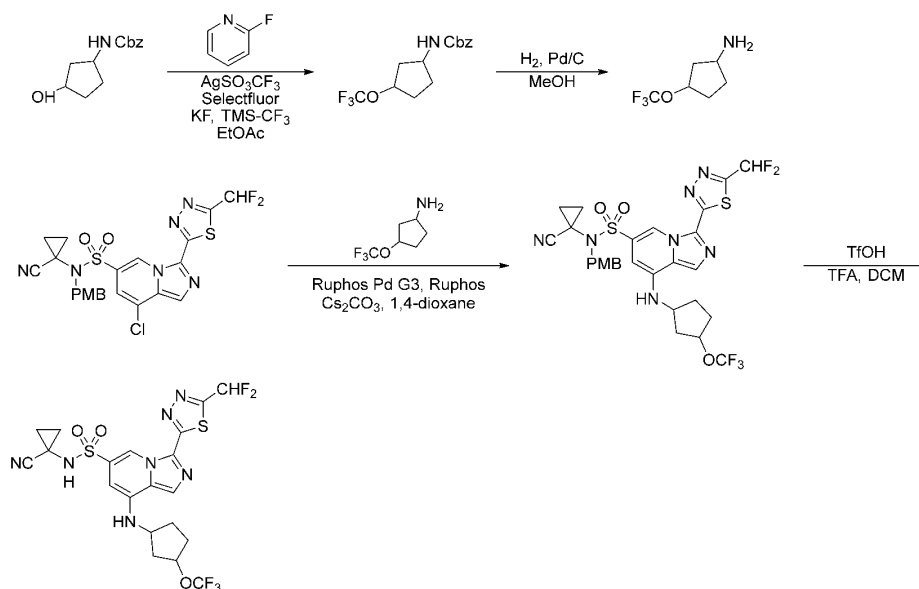
步骤 1: N-(1-(氰基)环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(4-甲氧基苄基)-8-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)胺基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在室温氮气保护下, 向 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氰基)环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (25 mg, 0.046 mmol) 和 1-甲基氮杂环丁烷-3-胺 (6 mg, 0.07 mmol) 的 1,4-二氧六环 (1 mL) 混合液中依次加入碳酸铯 (45 mg, 0.14 mmol), Ruphos (4 mg, 0.09 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (4 mg, 0.05 mmol)。反应液用氮气置换三次后, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 4 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 60% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 20 mg, 收率 74.1%)。LC/MS (ESI) (m/z): 601 [M+H]⁺。

步骤 2: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((1-甲基环丁胺-3-基)胺基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 N-(1-(氰基)环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(4-甲氧基苄基)-8-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)胺基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (20 mg, 0.03 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入三氟甲磺酸 (0.1 mL), 反应液在 0 °C 搅拌反应 2 小时。反应物减压浓缩, 残留物通过制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (白色固体, 8 mg, 收率 50.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.43 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 - 7.55 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.49 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 481 [M+H]⁺。

实施例 151: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3-(三氟甲氧基)环戊基)胺基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: (3-(三氟甲氧基)环戊基)氨基甲酸苄酯

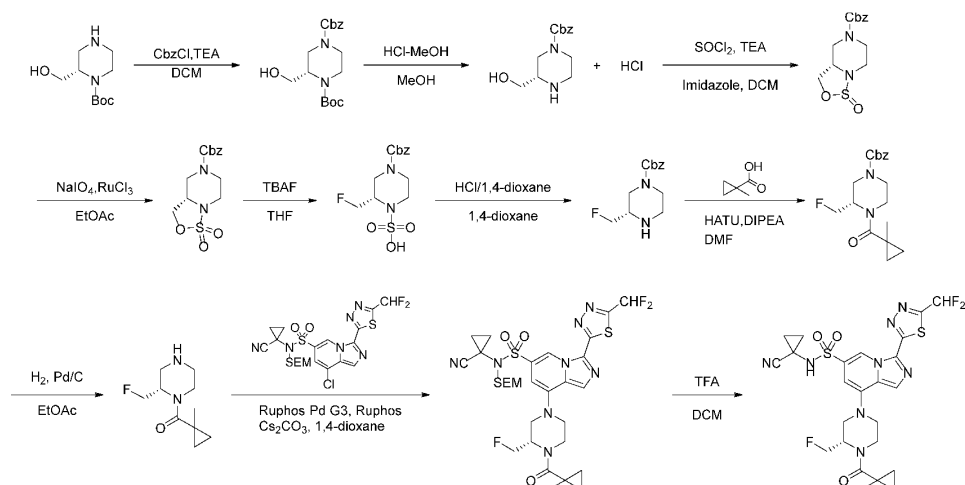
在室温氮气保护下, 依次将三氟甲磺酸银 (3.3 g, 12.8 mmol), 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐 (2.3 g, 6.4 mmol) 和氯化钾加入封管中, 然后再依次加入乙酸乙酯 (10 mL), 2-氟吡啶 (1.2 g, 12.8 mmol) 和 (三氟甲基)三甲基硅烷 (1.8 g, 12.8 mmol)。反应液在封管中室温搅拌反应 16 小时。反应完毕, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0-10% 乙酸乙酯) 分离纯化得到标题化合物 (无色液体, 290 mg, 产率 22.5%)。

步骤 2: 3-(三氟甲氧基)环戊基-1-胺

在室温氮气保护下, 向 (3-(三氟甲氧基)环戊基)氨基甲酸苄酯 (290 mg, 0.96 mmol) 的甲醇 (4 mL) 溶液中加入 10% 钯碳 (50 mg)。反应液氮气置换 3 次, 在氢气保护下, 室温搅拌反应 1 小时。反应完毕, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (无色液体, 90 mg, 产率 55.6%), 粗产物无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 3-4 是参照实施例 135 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到目标化合物。N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3-(三氟甲氧基)环戊基)胺基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺, 黄色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82 - 7.54 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.98 - 4.93 (m, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 2.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.48 - 1.44 (m, 2H), 1.39 - 1.34 (m, 2H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 564 [M+H]⁺.

实施例 152: (S)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(氟甲基)-4-(1-甲基环丙基)-1-羰基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 1-(叔丁基)(S)-2-(羟甲基)哌嗪 4-苄基-1,4-二羧酸酯

在 0 °C 下, (S)-2-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (2 g, 9.3 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中依次滴加氯甲酸苄酯 (2.37 g, 13.8 mmol) 和三乙胺 (2.81 g, 27.7 mmol), 反应液在室温条件下搅拌反应 30 分钟。将反应液用乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 60% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 3.1 g, 产率 95.67%)。LC/MS (ESI) (m/z): 351 [M+H]⁺。

步骤 2: (S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯盐酸盐

在 0 °C 下, 1-(叔丁基)(S)-2-(羟甲基)哌嗪 4-苄基-1,4-二羧酸酯 (1.0 g, 2.8 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中加入盐酸/甲醇 (5 mL, 4 mol/L)。反应液在室温搅拌下反应 1 小时。反应完全后, 将反应液减压浓缩得到标题化合物 (白色固体, 800 mg, 产率 100%), 粗产物直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) (m/z): 251 [M+H]⁺。

步骤 3: (3aS)-四氢-[1,2,3]恶噻唑并[3,4-a]吡嗪-5(3H)-羧酸苄酯-1-氧化物

在 0 °C 下, 向(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯盐酸盐 (800 mg, 2.8 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液中加入咪唑 (8 mg, 0.6 mmol) 然后缓慢滴加 SOCl₂ (0.24 mL, 3.36 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。反应完全后, 向反应液中加入 10 mL 冰水并搅拌 10 分钟。将有机相和水相分离, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 35% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色油状, 500 mg, 产率 60.3%)。LC/MS (ESI) (m/z): 297 [M+H]⁺。

步骤 4: (S)-四氢-[1,2,3]恶噻唑并[3,4-a]吡嗪-5(3H)-羧酸苄酯 1,1-二氧化物

在 0 °C 下, 将(3aS)-四氢-[1,2,3]恶噻唑并[3,4-a]吡嗪-5(3H)-羧酸苄酯-1-氧化物 (300 mg, 1.0 mmol) 溶于乙酸乙酯 (3 mL) 溶液中, 加入乙腈 (8 mL), 水 (8 mL) 和三氯化钨 (5 mg, 0.02 mmol), 然后分批加入高碘酸钠 (540 mg, 2.5 mmol)。将反应液在 0 °C 搅拌反应 2 小时。反应完全后, 将反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 35% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色油状, 270 mg, 产率 85.4%)。LC/MS (ESI) (m/z): 313 [M+H]⁺。

步骤 5: (S)-4-((苄氧基)羰基)-2-(氟甲基)哌嗪-1-磺酸

在室温下, 向(S)-四氢-[1,2,3]恶嗪唑并[3,4-a]吡嗪-5(3H)-羧酸苄酯 1,1-二氧化物 (270 mg, 0.87 mmol) 的四氢呋喃 (8 mL) 溶液中, 加入四丁基氟化铵 (360 mg, 2.2 mmol), 反应液在 65-70 °C 搅拌反应 3 小时。将反应液减压浓缩得到标题化合物 (黄色油状, 400 mg, 产率 100%), 粗产物直接用于下一步反应。

步骤 6: (S)-3-(氟甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯

在 0 °C 下, 向 (S)-4-((苄氧基)羰基)-2-(氟甲基)哌嗪-1-磺酸 (400 mg, 0.87 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中加入氯化氢/1,4-二氧六环 (4 mL, 4 mol/L), 反应液在室温下搅拌反应 1 小时。将反应液倒入冰水中, 用甲基叔丁基醚洗两次。水相用 1N 的氢氧化钠水溶液碱化至 pH 到 8-9, 然后用二氯甲烷萃取两次。有机相用无水硫酸钠干燥, 液减压浓缩得到标题化合物 (黄色油状物, 210 mg, 产率 95.8%)。LC/MS (ESI) (m/z): 253 [M+H]⁺。

步骤 7: (S)-3-(氟甲基)-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-羧酸苄酯

在 0 °C 下, 向(S)-3-(氟甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯 (210 mg, 0.83 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中加入 1-甲基环丙烷-1-羧酸 (107 mg, 1.07 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (416 mg, 2.6 mmol) 和 HATU (380 mg, 1.5 mmol), 反应液在室温条件下搅拌反应 30 分钟。将反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 25% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 50 mg, 产率 18.0%)。LC/MS (ESI) (m/z): 335 [M+H]⁺。

步骤 8: (S)-(2-(氟甲基)哌嗪-1-基)(1-甲基环丙基)甲酮

在氮气保护下, 向 (S)-3-(氟甲基)-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-羧酸苄酯 (50 mg, 0.15 mmol) 的乙酸乙酯 (3 mL) 溶液中加入质量分数为 10% 的钯碳 (10 mg)。反应混合物用氮气置换三次, 在 1 个大气压氢气下室温搅拌反应 2 小时。反应完全后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (无色油状, 25 mg, 产率 83.5%)。LC/MS (ESI) (m/z): 201 [M+H]⁺。

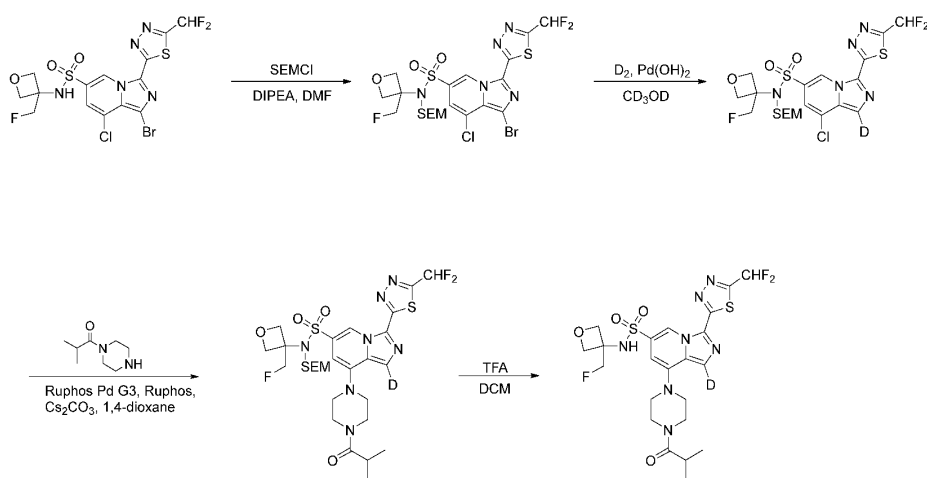
步骤 9: (S)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(氟甲基)-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在氮气保护下, 向 8-氯-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (50 mg, 0.09 mmol) 和(S)-(2-(氟甲基)哌嗪-1-基)(1-甲基环丙基)甲酮 (25 mg, 0.13 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (87 mg, 0.27 mmol), Ruphos (8 mg, 0.02 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (8 mg, 0.01 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 4 小时。反应完全后, 将反应液冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 40 mg, 产率 61.9%)。LC/MS (ESI) (m/z): 725 [M+H]⁺。

步骤 10: (S)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(氟甲基)-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向(S)-N-(1-氟基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(氟甲基)-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (40 mg, 0.06 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.5 mL), 反应液在室温条件下搅拌反应 30 分钟。将反应液用二氯甲烷稀释, 饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 6.5 mg, 产率 19.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.71 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 - 7.55 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.91 - 4.78 (m, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 3H), 1.52 - 1.48 (m, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 0.93 - 0.87 (m, 2H), 0.67 - 0.58 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 595 [M+H]⁺.

实施例 153: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘



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

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

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

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

40 mg, 产率 69.6%)。LC/MS (ESI) (m/z): 585 [M+H]⁺。

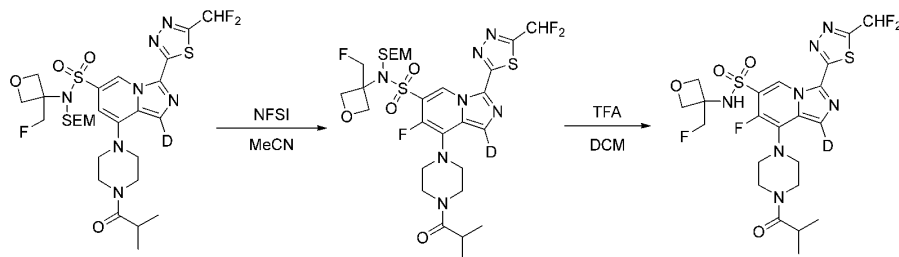
步骤 3: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘

在氮气保护下, 向 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘 (40 mg, 0.068 mmol) 和 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙-1-酮 (21 mg, 0.13 mmol), 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (44 mg, 0.13 mmol), Ruphos (6 mg, 0.014 mmol), Ruphos Pd G3 (11 mg, 0.014 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气下 80 °C 搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 70% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 44 mg, 产率 91.6%)。LC/MS (ESI) (m/z): 705 [M+H]⁺。

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

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

实施例 154: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-氟-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘



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

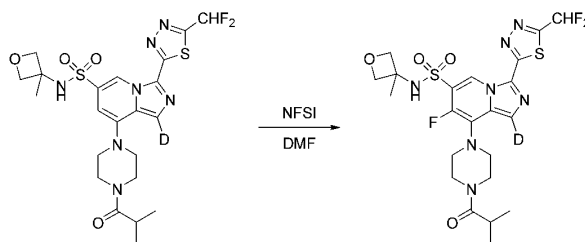
在氮气保护下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘 (30 mg, 0.04 mmol) 的乙腈 (0.7 mL) 溶液中加入 N-氟代双苯磺酰胺 (16 mg, 0.05 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕, 用乙酸乙酯稀释, 有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。

残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 35% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 12 mg, 产率 39.0%)。LC/MS (ESI) (m/z): 605 [M+H]⁺。

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

在 0 °C 下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-氟-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘 (12 mg, 0.02 mmol) 的二氯甲烷 (0.6 mL) 溶液中缓慢滴加三氟乙酸 (0.2 mL)。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩, 残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 1.1 mg, 产率 11.2%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.89 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 53.5 Hz, 1H), 4.85 - 4.82 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 4H), 3.50 - 3.41 (m, 4H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。LC/MS (ESI) (m/z): 593 [M+H]⁺。

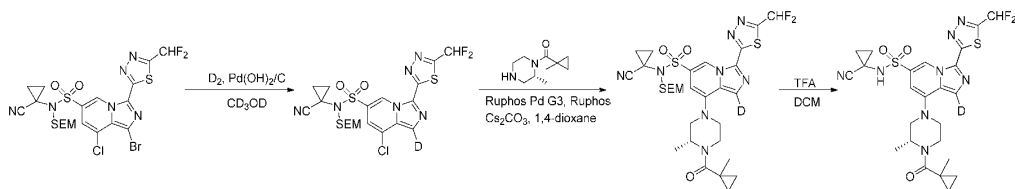
实施例 155: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-氟-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘



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

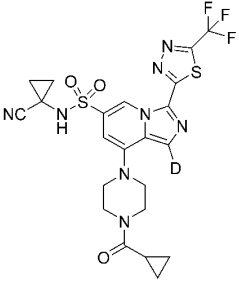
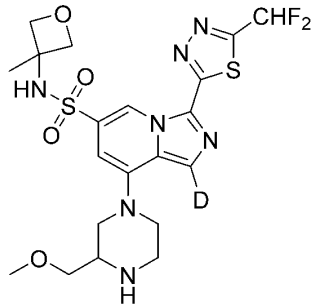
在室温氮气保护下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘 (5 mg, 0.009 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 溶液中加入 N-氟代双苯磺酰胺 (5.7 mg, 0.018 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 16 小时。反应完毕, 过滤, 滤液经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 2 mg, 产率 38.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.65 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H),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

实施例 156: (R)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘

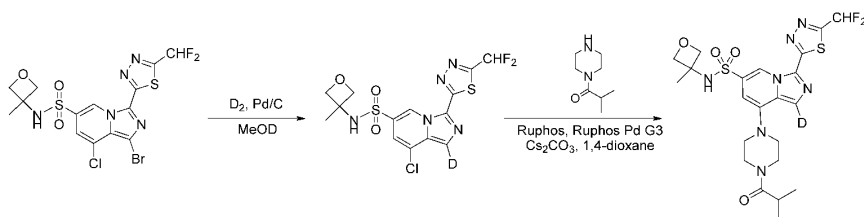


该实施例是参照实例 153 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到粗产品, 粗产品经过反相 HPLC 制备, 冷冻干燥后得到标题化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.68 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.78 - 3.43 (m, 3H), 3.07 - 2.87 (m, 2H), 1.50 - 1.26 (m, 10H), 0.90 - 0.79 (m, 2H), 0.64 - 0.53 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 578 [M+H]⁺.

以下实施例是参照实施例 156 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到粗产品, 粗产品经过反相 HPLC 制备, 冷冻干燥后得到标题化合物。

实施例	结构及名称	分析数据
实施例 157	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氧	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.64 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 2H), 3.83 - 3.66 (m, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.36 - 3.34 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.52 - 1.35 (m, 4H), 0.82 - 0.70 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 568 [M+H] ⁺ .
实施例 158	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲氧基杂环丁烷-3-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氧	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.88 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.78 - 4.76 (m, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 3H), 3.72 - 3.68 (m, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.14 - 3.11 (m, 2H), 1.65 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 531 [M+H] ⁺ .

实施例 159: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(3-甲氧基杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氧



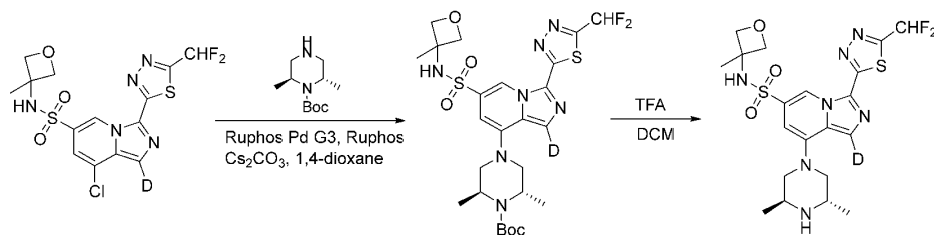
步骤 1: 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘的制备

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

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

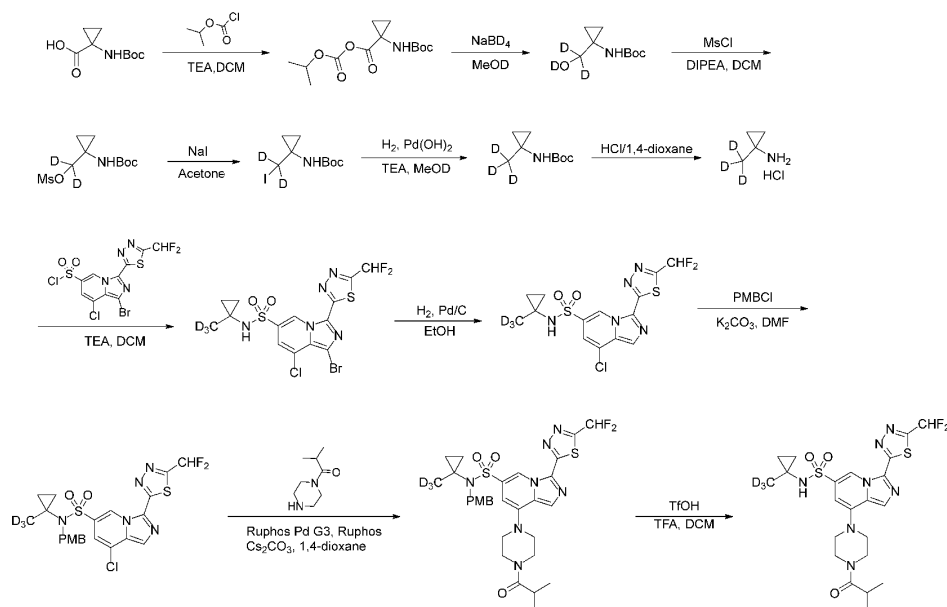
在氮气保护下, 向 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘 (50 mg, 0.114 mmol) 和 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙烷-1-酮 (36 mg, 0.23 mmol) 的 1,4-二氧六环 (1 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (112 mg, 0.344 mmol), Ruphos (11 mg, 0.024 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (10 mg, 0.012 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 将反应液降至室温, 用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 18.2 mg, 收率 28.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 - 9.57 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.83 - 7.53 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.63 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.84 - 3.70 (m, 4H), 3.39 - 3.34 (m, 4H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。LC/MS (ESI) m/z : 557 $[M+H]^+$ 。

实施例 160: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘



标题化合物参照实施例 159 的合成方法得到, 浅黄色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.49 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 2H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.37 - 1.16 (m, 6H)。LC/MS (ESI) (m/z): 515 $[M+H]^+$ 。

实施例 161: 3-(5-二氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基-1-基)-N-(1-(氘代甲基)环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 1-((叔丁氧羰基)氨基)环丙烷-1-甲酸(碳酸异丙酯)酸酐

在 0 °C 氮气保护下, 向 1-((叔丁氧羰基)氨基)环丙烷-1-甲酸 (10 g, 49.7 mmol) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液中加入三乙胺 (14 mL, 99.4 mmol), 然后缓慢滴加氯甲酸异丙酯 (7.3 g, 59.6 mmol), 滴加完毕, 反应液在 0 °C 搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 反应液用冰水淬灭, 二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 10% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (白色固体, 7 g, 产率 47.9%)。

步骤 2: (1-((羟基-d)甲基-d₂)环丙基)氨基甲酸叔丁酯

在 0 °C 下, 将 1-((叔丁氧羰基)氨基)环丙烷-1-甲酸(碳酸异丙酯)酸酐 (7 g, 24.3 mmol) 的氘代甲醇 (50 mL) 溶液中, 缓慢加入氘代硼氢化钠 (1.2 g, 29.3 mmol), 反应液在 0 °C 搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 将反应液用氯化铵水溶液淬灭, 二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (白色固体, 4 g, 产率 86.9%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.04 (s, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.78 - 0.73 (m, 4H)。

步骤 3: (1-((叔丁氧羰基)氨基)环丙基)甲基-d₂ 甲磺酸酯

在 0 °C 下, 向 (1-((羟基-d)甲基-d₂)环丙基)氨基甲酸叔丁酯 (3 g, 15.8 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中, 加入三乙胺 (6.6 mL, 47.3 mmol) 然后缓慢滴加甲基磺酰氯 (2.7 g, 23.7 mmol), 混合物在 0 °C 继续搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 反应液用冰水淬灭, 并用二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 40% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (白色固体, 2.5 g, 产率 83.3%)。

乙酯) 分离得到标题化合物 (白色固体, 4 g, 产率 95.2%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.06 - 3.03 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 0.98 - 0.93 (m, 4H).

步骤 4: (1-碘甲基-d₂)环丙基)氨基甲酸叔丁酯

在 0 °C 下, 向(1-((叔丁氧羰基)氨基)环丙基)甲基-d₂ 甲磺酸酯 (1g, 3.6 mmol) 的丙酮 (10 mL) 溶液中加入碘化钠 (1.6 g, 10.8 mmol), 混合物在 50 °C 搅拌反应 4 小时。反应完全后, 反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 10% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (白色固体, 600 mg, 产率 54.5%), LC/MS (ESI) (m/z): 244 (M-56+H)⁺.

步骤 5: 1-(甲基-d₃)环丙基氨基甲酸叔丁酯

在氮气保护下, 向(1-碘甲基-d₂)环丙基)氨基甲酸叔丁酯 (600 mg, 2 mmol)的氘代甲醇溶液 (6 mL) 中加入质量分数为 10%氢氧化钡 (100 mg) 和三乙胺 (0.5 mL, 3.6 mmol)。反应液用氘气置换三次, 在一个大气压氘气条件下 50 °C 搅拌反应 6 小时。反应完全后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题化合物 (白色固体, 360 mg, 产率 99%)。LC/MS (ESI) (m/z): 119 [M+H]⁺.

步骤 6: 1-(甲基-d₃)-环丙基-1-胺盐酸盐

将 1-(甲基-d₃)环丙基氨基甲酸叔丁酯 (200 mg, 1.1 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (1 mL) 中, 室温下缓慢滴加盐酸-二氧六环 (1 mL, 4M), 混合物在 40 °C 搅拌反应 2 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩得到标题化合物 (淡黄色固体, 200 mg, 产率 100%), 粗产品直接用于下一步反应。

步骤 7: 1-溴-8-氯-3-(5-二氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(甲基-d₃)环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 1-(甲基-d₃)-环丙基-1-胺盐酸盐 (200 mg, 1.1 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 中依次加入三乙胺 (0.5 mL) 和 1-溴-8-氯-3-(5-二氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯 (200 mg, 0.43 mmol), 反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 反应液用冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 35 mg, 产率 16.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.71 (t, J = 53.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 1.56 - 1.35 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 501 [M+H]⁺.

步骤 8: 8-氯-3-(5-二氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(甲基-d₃)环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 1-溴-8-氯-3-(5-二氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(甲基-d₃)环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (35 mg, 0.07 mmol) 的乙醇 (5 mL) 溶液加入 Pd/C (10 mg, 质量分数为 10%), 反应液用氘气置换三次后, 用氢气球室温搅拌反应 2 小时。反应完全后, 过滤混合物。滤液减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 25 mg, 收率 86.2%)。LC/MS (ESI) (m/z): 423 [M+H]⁺.

步骤 9: 8-氯-3-(5-二氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(甲基-d₃)环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在室温下, 向 8-氯-3-(5-二氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(氘代甲基)环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-

磺酰胺 (50 mg, 0.12 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 溶液中加入碳酸钾 (40 mg, 0.3 mmol) 和 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (28 mg, 0.18 mmol), 将反应混合物在 40 °C 搅拌反应 6 小时。反应完全后, 反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 15% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (白色固体, 30 mg, 产率 46.8%)。LC/MS (ESI) (m/z): 543 [M+H]⁺。

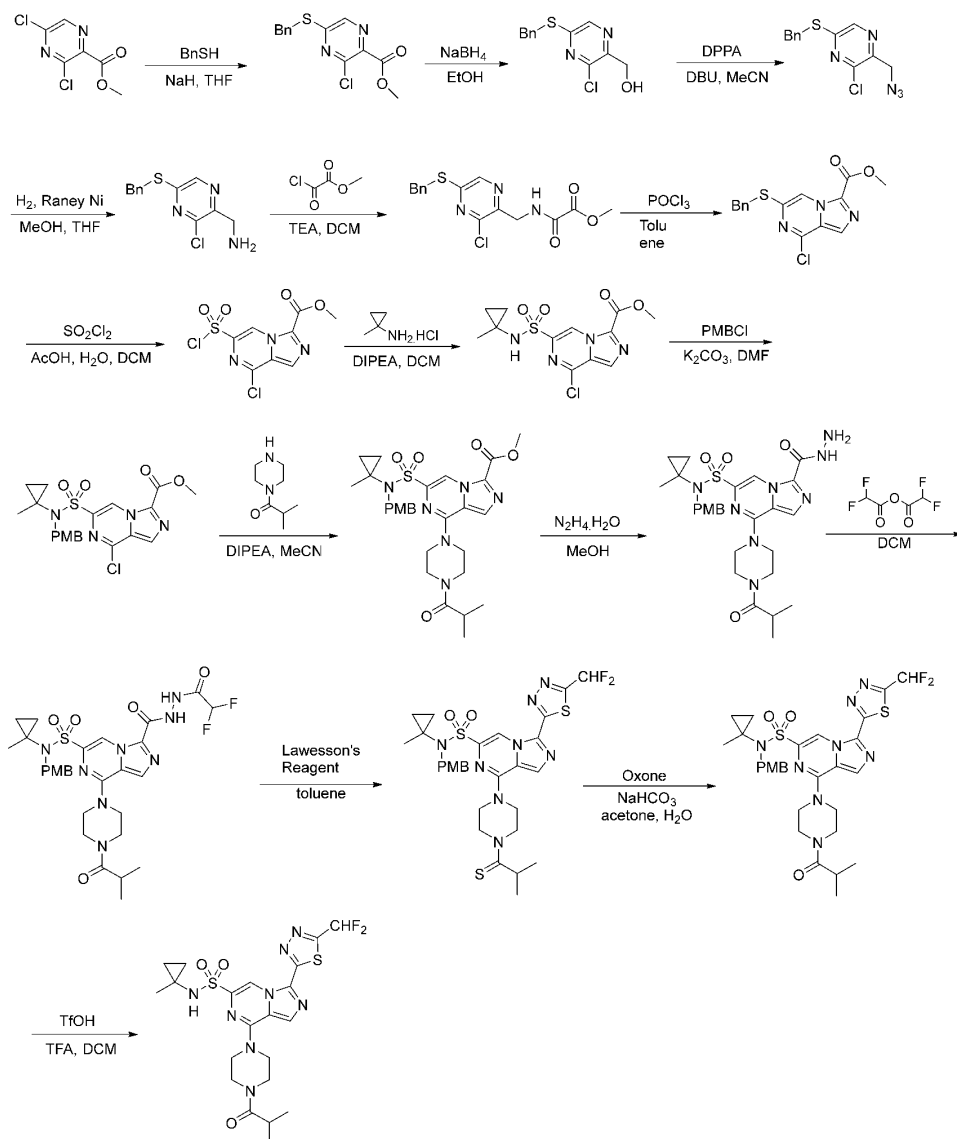
步骤 10: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-(甲基-d₃)环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在室温氮气保护下, 向 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(甲基-d₃)环丙基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (30 mg, 0.055 mmol) 和 1-(2-甲丙酮基)-哌嗪 (13 mg, 0.083 mmol) 的 1,4-二氧六环 (1 mL) 混合液中依次加入碳酸铯 (54 mg, 0.16 mmol)、Ruphos (5 mg, 0.011 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (5 mg, 0.005 mmol)。反应液用氮气置换三次后, 在氮气保护下 60 °C 搅拌反应 2 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 30 mg, 收率 82.1%)。LC/MS (ESI) (m/z): 663 [M+H]⁺。

步骤 11: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基-1-基)-N-(1-(甲基-d₃)环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-(甲基-d₃)环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (30 mg, 0.045 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.1 mL) 和三氟甲磺酸 (0.1 mL), 反应液在 0 °C 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩, 残留物通过制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (白色固体, 7 mg, 收率 30.4%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.82 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 - 7.15 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 4H), 3.44 - 3.33 (m, 4H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.85 - 0.76 (m, 2H), 0.53 - 0.46 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 543 [M+H]⁺。

实施例 162: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 5-(苄硫基)-3-氯吡嗪-2-羧酸甲酯

在 0 °C 下, 向 3,5-二氯吡嗪-2-羧酸甲酯 (5 g, 24.2 mmol) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液中分批加入 氢化钠 (1.2 g, 29.0 mmol, 60%分散在石蜡中)。反应液在氮气保护下 0 °C 搅拌反应 30 分钟。然后缓慢滴加苄硫醇 (3 g, 24.2 mmol)。滴加完毕, 将反应液在室温搅拌 2 小时。反应完全后, 缓慢滴加饱和氯化铵溶液将反应液淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 10% 乙酸乙酯) 分离纯化得到标题化合物 (无色液体, 5.5 g, 产率 77.3%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 3.96 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 295 [M+H]⁺.

步骤 2: (5-(苄硫基)-3-氯吡嗪-2-基)甲醇

在 0℃下，向 5-(苄硫基)-3-氯吡嗪-2-羧酸甲酯 (4.5 g, 15.3 mmol) 的乙醇 (40 mL) 溶液中分批加

入硼氢化钠 (770 mg, 22.9 mmol)。反应液在室温搅拌 2 小时。反应完毕, 缓慢滴加冰水将反应液淬灭, 减压浓缩去除乙醇。用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 20% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (无色油状物, 3.5 g, 产率 86.0%)。LC/MS (ESI) (m/z): 267 [M+H]⁺。

步骤 3: 2-(叠氮甲基)-5-(苄硫基)-3-氯吡嗪

在 0 °C 下, 向 (5-(苄硫基)-3-氯吡嗪-2-基)甲醇 (3.5 g, 13.1 mmol) 的乙腈 (35 mL) 溶液中缓慢加入 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (3.0 g, 19.7 mmol) 和叠氮磷酸二苯酯 (3.6 g, 13.1 mmol)。反应液在室温搅拌 4 小时。反应完毕, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 3% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色油状物, 1.4 g, 产率 36.6%)。LC/MS (ESI) (m/z): 292 [M+H]⁺。

步骤 4: (5-(苄硫基)-3-氯吡嗪-2-基)甲胺

在室温氮气保护下, 向 2-(叠氮甲基)-5-(苄硫基)-3-氯吡嗪 (1.3 g, 4.47 mmol) 的甲醇 (8 mL) 和四氢呋喃 (4 mL) 溶液中加入雷尼镍 (200 mg)。反应液用氮气置换三次, 在一个大气压氢气下室温搅拌反应 18 小时。反应完毕, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 10% 甲醇) 分离得到标题化合物 (绿色固体, 780 mg, 产率 65.9%)。LC/MS (ESI) (m/z): 266 [M+H]⁺。

步骤 5: 2-((5-(苄硫基)-3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基)-2-氧乙酸甲酯

在 0 °C 下, 向 (5-(苄硫基)-3-氯吡嗪-2-基)甲酰胺 (780 mg, 2.93 mmol) 的二氯甲烷 (8 mL) 溶液中缓慢加入三乙胺 (445 mg, 4.40 mmol) 和草酰氯单甲酯 (360 mg, 2.93 mmol)。反应液在室温搅拌 0.5 小时。反应完毕, 用二氯甲烷稀释, 有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 720 mg, 产率 69.7%)。LC/MS (ESI) (m/z): 352 [M+H]⁺。

步骤 6: 6-(苄硫基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸甲酯

在 0 °C 氮气保护下, 向 2-((5-(苄硫基)-3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基)-2-氧乙酸甲酯 (720 mg, 2.05 mmol) 的甲苯 (5 mL) 溶液中缓慢加入三氯氧磷 (5 mL)。反应液在氮气保护下 110 °C 搅拌反应 16 小时。反应完毕, 减压浓缩。残余物用二氯甲烷稀释, 有机相分别用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 25% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 330 mg, 产率 48.3%)。LC/MS (ESI) (m/z): 334 [M+H]⁺。

步骤 7: 8-氯-6-(氯磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸甲酯

在 0 °C 下, 向 6-(苄硫基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸甲酯 (330 mg, 0.99 mmol) 的二氯甲烷 (4 mL), 水 (0.4 mL) 和醋酸 (0.2 mL) 溶液中缓慢滴加磺酰氯 (534 mg, 3.96 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。反应完毕, 将反应液用二氯甲烷稀释, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 307 mg, 产率 100%), 粗产品无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 8: 8-氯-6-(N-(1-甲基环丙基)磺胺甲酰基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸甲酯

在 0 °C 下, 向 1-甲基环丙烷-1-胺盐酸盐 (160 mg, 1.48 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中缓慢加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.43 mL, 2.47 mmol) 和 8-氯-6-(氯磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸甲酯 (307 mg, 0.989 mmol)。反应液在室温搅拌 0.5 小时。反应完毕, 将反应液用二氯甲烷稀释, 用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 28% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 160 mg, 产率 46.9%)。LC/MS (ESI) (m/z): 345 [M+H]⁺。

步骤 9: 8-氯-6-(N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)磺胺基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸甲酯

在室温下, 向 8-氯-6-(N-(1-甲基环丙基)磺胺基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸甲酯 (160 mg, 0.464 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中加入碳酸钾 (192 mg, 1.39 mmol) 和 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (109 mg, 0.696 mmol)。反应混合物在氮气保护下 45 °C 搅拌反应 2 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 25% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 155 mg, 产率 71.8%)。LC/MS (ESI) m/z: 465 [M+H]⁺。

步骤 10: 8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-6-(N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)磺胺基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸甲酯

在室温下, 向 8-氯-6-(N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)磺胺基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸甲酯 (145 mg, 0.312 mmol) 的乙腈 (2 mL) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.16 mL, 0.94 mmol) 和 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙-1-酮 (73 mg, 0.468 mmol)。反应混合物在 45 °C 搅拌 4 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷 / 甲醇, 梯度: 0 - 10% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 170 mg, 产率 93.2%)。LC/MS (ESI) m/z: 585 [M+H]⁺。

步骤 11: 3-(肼羰基)-8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-磺酰胺

在室温下, 向 8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-6-(N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)磺胺基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-羧酸甲酯 (170 mg, 0.291 mmol) 的甲醇 (2 mL) 溶液中加入质量分数为 80% 水合肼 (0.18 mL, 2.91 mmol)。反应混合物在 75 °C 搅拌反应 1 小时。反应完全后, 将反应液冷却至室温, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 170 mg, 产率 78.5%), 粗产品无需纯化直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) m/z: 585 [M+H]⁺。

步骤 12: 3-(2-(2,2-二氟乙酰基)肼-1-羰基)-8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 3-(肼羰基)-8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-磺酰胺 (170 mg, 0.291 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中缓慢加入二氟乙酸酐 (0.036 mL, 0.291 mmol)。反应混合物在 0 °C 搅拌反应 0.5 小时。反应完全后, 将反应液减压浓缩, 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷 / 甲醇, 梯度: 0 - 10% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 160 mg, 产率

83.0%)。LC/MS (ESI) m/z : 663 $[M+H]^+$ 。

步骤 13: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)-8-(4-(2-甲基丙硫基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-磺酰胺

在室温氮气保护下,向 3-(2-(2,2-二氟乙酰基)肼-1-羰基)-8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-磺酰胺 (50 mg, 0.075 mmol) 的甲苯 (2 mL) 溶液中加入劳森试剂 (34 mg, 0.083 mmol)。反应混合物在氮气保护下 110 °C 搅拌反应 18 小时。反应完全后,冷却至室温。将反应液用乙酸乙酯稀释,饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 35% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 20 mg, 产率 39.4%)。LC/MS (ESI) m/z : 677 $[M+H]^+$ 。

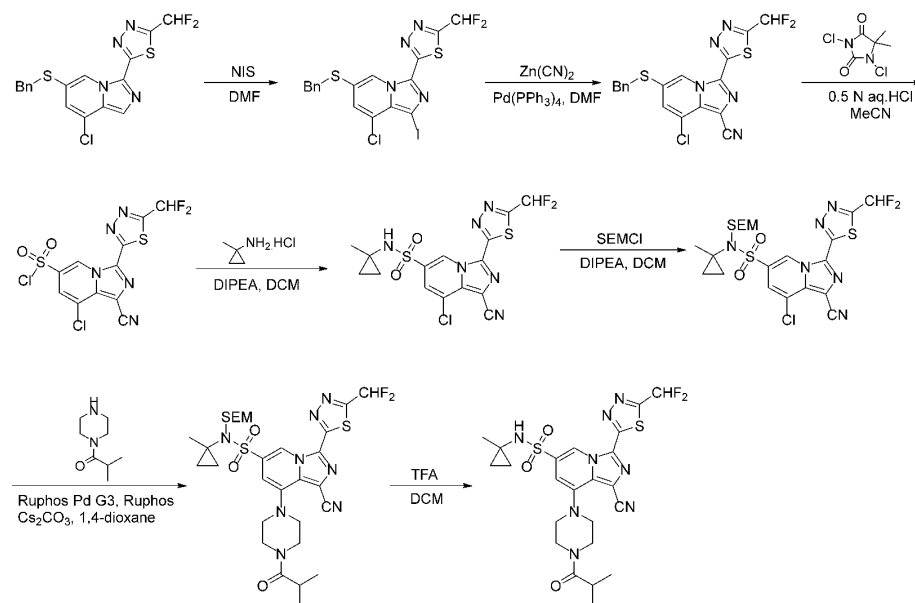
步骤 14: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-磺酰胺

在 0 °C 下,向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)-8-(4-(2-甲基丙硫基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-磺酰胺 (20 mg, 0.030 mmol) 的丙酮 (1.5 mL) 和水 (0.5 mL) 溶液中缓慢加入碳酸氢钠 (7 mg, 0.089 mmol) 和过硫酸氢钾 (51 mg, 0.059 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。反应完毕,用二氯甲烷稀释,有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 35% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 12 mg, 产率 61.5%)。LC/MS (ESI) m/z : 661 $[M+H]^+$ 。

步骤 15: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-磺酰胺

在 0 °C 下,向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-N-(4-甲氧基苄基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-磺酰胺 (12 mg, 0.018 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中缓慢滴加三氟乙酸 (0.5 mL) 和三氟甲磺酸 (0.1 mL)。反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。将反应液减压浓缩,残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 3.5 mg, 产率 35.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.33 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 4H), 3.78 - 3.67 (m, 4H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.81 - 0.75 (m, 2H), 0.47 - 0.41 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 541 $[M+H]^+$ 。

实施例 163: 1-氰基-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-磺酰胺



步骤 1: 2-(6-(苄硫基)-8-氯-1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑

在室温下, 向 2-(6-(苄硫基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (500 mg, 1.22 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中加入 N-碘代丁二酰亚胺 (275 mg, 1.22 mmol)。反应混合物在氮气保护下 70 °C 搅拌反应 18 小时。反应完全后, 将反应液冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 25% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 380 mg, 产率 58.1%)。LC/MS (ESI) m/z: 535 [M+H]⁺。

步骤 2: 6-(苄硫基)-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-腈

在室温下, 向 2-(6-(苄硫基)-8-氯-1-碘代咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (380 mg, 0.711 mmol) 和 氰化锌 (167 mg, 1.42 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 溶液中加入四三苯基膦化钯 (164 mg, 0.142 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 100 °C 搅拌反应 5 小时。反应完全后, 将反应液冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和氯化铵水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 25 % 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 160 mg, 产率 51.9%)。LC/MS (ESI) m/z: 434 [M+H]⁺。

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

在 0 °C 下, 向 6-(苄硫基)-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-腈 (160 mg, 0.369 mmol) 的乙腈 (2 mL), 1N 盐酸 (0.5 mL) 和水 (0.5 mL) 溶液中加入二氯海因 (291 mg, 1.48 mmol)。反应液在室温条件下搅拌反应 10 分钟。反应完毕, 将反应液用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 151 mg, 产率 100%), 粗品无需纯化直接用于下一步反应。

步骤 4: 8-氯-1-氰基-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺

酰胺

在 0 °C 下, 向 1-甲基环丙烷-1-胺盐酸盐 (60 mg, 0.55 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.16 mL, 0.92 mmol) 和 8-氯-1-氰基-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯 (151 mg, 0.37 mmol), 反应液在室温条件下搅拌反应 30 分钟。反应完毕, 将反应液用二氯甲烷稀释, 用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 70 mg, 产率 42.7%)。

LC/MS (ESI) (m/z): 445 [M+H]⁺。

步骤 5: 8-氯-1-氰基-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-甲基环丙基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在室温下, 向 8-氯-1-氰基-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (70 mg, 0.157 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (61 mg, 0.472 mmol) 和 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (39 mg, 0.236 mmol)。反应混合物在 0 °C 搅拌反应 10 分钟。反应完全后, 将反应液用二氯甲烷稀释, 依次用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 25 % 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 70 mg, 产率 77.4%)。LC/MS (ESI) m/z: 575 [M+H]⁺。

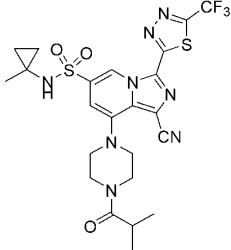
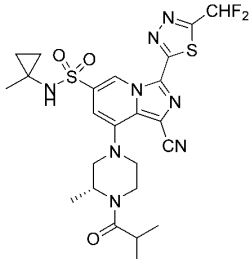
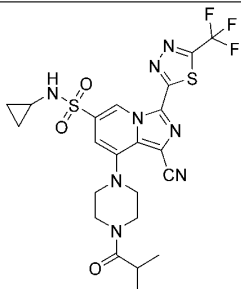
步骤 6: 1-氰基-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在室温氮气保护下, 向 8-氯-1-氰基-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-甲基环丙基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (70 mg, 0.122 mmol) 和 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙-1-酮 (38 mg, 0.244 mmol) 的 1,4-二氧六环 (3 mL) 溶液中加入碳酸铯 (79 mg, 0.244 mmol), Ruphos (11 mg, 0.024 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (10 mg, 0.012 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 85 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 将反应液冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 45 % 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 50 mg, 产率 59.1%)。LC/MS (ESI) m/z: 695 [M+H]⁺。

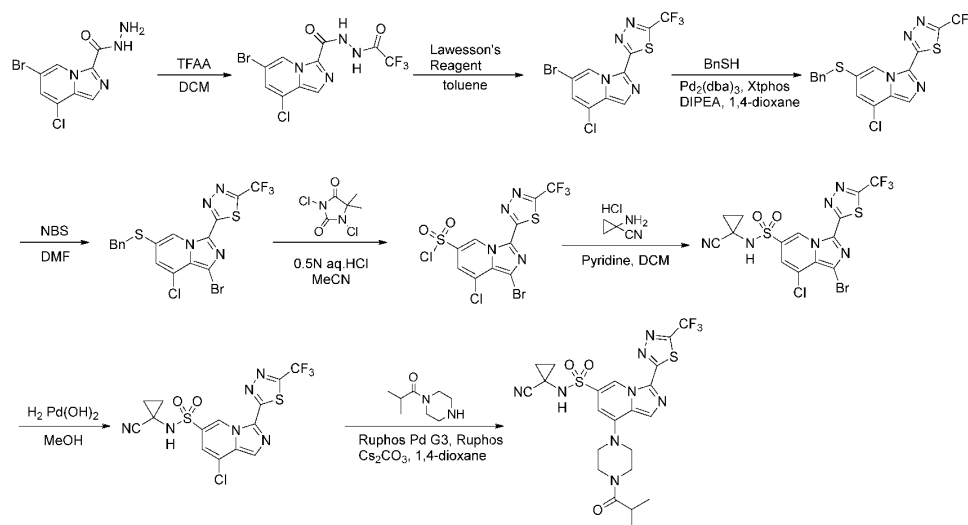
步骤 7: 1-氰基-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 1-氰基-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (50 mg, 0.072 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中缓慢滴加三氟乙酸 (1 mL)。混合物在室温下搅拌反应 30 分钟。将反应液减压浓缩, 残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 18.5 mg, 产率 45.5%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.72 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 4H), 3.22 - 3.10 (m, 4H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.77 - 0.70 (m, 2H), 0.50 - 0.43 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 565 [M+H]⁺。

以下实施例是参照实施例 163 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到粗产品, 粗产品经过反相 HPLC 制备, 冷冻干燥后得到标题化合物。

实施例	结构及名称	分析数据
实施例 164	 1-氰基-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 4H), 3.22 - 3.12 (m, 4H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H), 0.77 - 0.71 (m, 2H), 0.50 - 0.44 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 583 [M+H] ⁺ .
实施例 165	 (R)-1-氰基-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.93 - 4.28 (m, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 3H), 3.00 - 2.77 (m, 2H), 1.51 - 1.32 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H), 0.77 - 0.72 (m, 2H), 0.50 - 0.45 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 579 [M+H] ⁺ .
实施例 166	 1-氰基-N-环丙基-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 4H), 3.24 - 3.16 (m, 4H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 1.08 - 1.04 (m, 6H), 0.57 - 0.49 (m, 4H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 569 [M+H] ⁺ .

实施例 167: N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



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

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

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

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

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

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

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

在 0 °C 下, 向 2-(6-(苄硫基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (510 mg, 1.20

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

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

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

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

在 0 °C 下, 向 1-氨基-1-环丙基氰酸盐 (255 mg, 2.16 mmol) 的无水二氯甲烷 (4 mL) 溶液中加入无水吡啶 (1 mL), 反应液在 0 °C 搅拌 5 分钟。然后向反应液中加入 1-溴-8-氯-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯 (520 mg, 1.01 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 450 mg, 产率 79.0%)。LC/MS (ESI) (m/z): 527 [M+H]⁺。

步骤 7: 8-氯-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

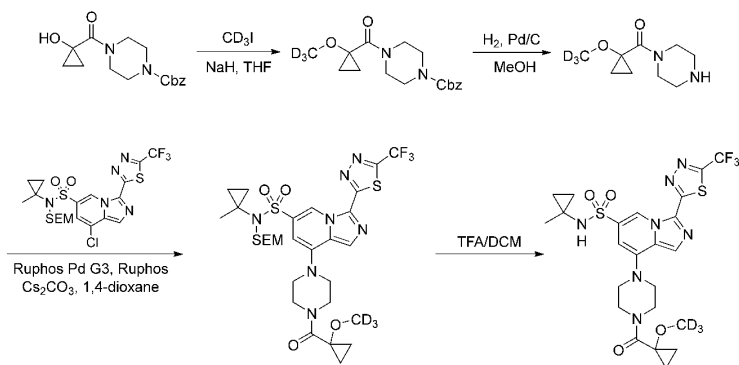
在氮气保护下, 向 1-溴-8-氯-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (450 mg, 0.85 mmol) 的无水甲醇 (20 mL) 溶液中加入质量分数为 20% 的氢氧化钡碳 (40 mg)。反应混合物用氮气置换三次, 在 1 个大气压氢气下 20 °C 搅拌反应 24 小时。反应完全后, 反应液过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 150 mg, 产率 39.2%)。LC/MS (ESI) (m/z): 449 [M+H]⁺。

步骤 8: N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在氮气保护下, 向 8-氯-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (70 mg, 0.16 mmol) 和 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙-1-酮 (48 mg, 0.31 mmol), 1,4-二氧六环 (2.1 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (101 mg, 0.31 mmol), Ruphos (14 mg, 0.031 mmol), Ruphos Pd G3 (26 mg, 0.031 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化, 后经制备 HPLC (C18, 10 - 50% 乙腈的 H₂O 溶液, 含有 0.1% 甲酸) 进一步纯化得到标题化合物 (黄色固体, 32.2 mg, 产率 36.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.66 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 4H), 3.40 - 3.35 (m, 4H),

2.98 - 2.92 (m, 1H), 1.51 - 1.46 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 569 $[M+H]^+$.

实施例 168: 8-(4-(1-(氘代甲氧基)环丙烷-1-酰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 4-(1-(1-(氘代甲氧基)环丙烷-1-酰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0°C 下, 向 4-(1-羟基环丙烷-1-酰基)哌嗪-1-甲酸苄酯 (400 mg, 1.31 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中分批加入氢化钠 (160 mg, 3.94 mmol, 60% 质量分数), 反应液在室温条件下搅拌反应 30 分钟。将反应液冷却至室温, 0°C 下滴加氘代碘甲烷 (380 mg, 2.62 mmol), 室温搅拌反应 3 小时。反应完全后, 用冰水冷却的饱和氯化铵处理淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取两次。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 60% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 150 mg, 产率 35.7%)。LC/MS (ESI) (m/z): 322 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: (1-(1-(氘代甲氧基)环丙烷-1-酰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在氮气保护下, 向 4-(1-(1-(氘代甲氧基)环丙烷-1-酰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (150 mg, 0.47 mmol) 的乙酸乙酯 (8 mL) 溶液中加入质量分数为 10% 的钨碳 (20 mg)。反应混合物用氮气置换三次, 在 1 个大气压氢气下室温搅拌反应 3 小时。反应完全后, 反应液过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (无色油状, 80 mg, 产率 91.1%)。LC/MS (ESI) (m/z): 188 $[M+H]^+$ 。

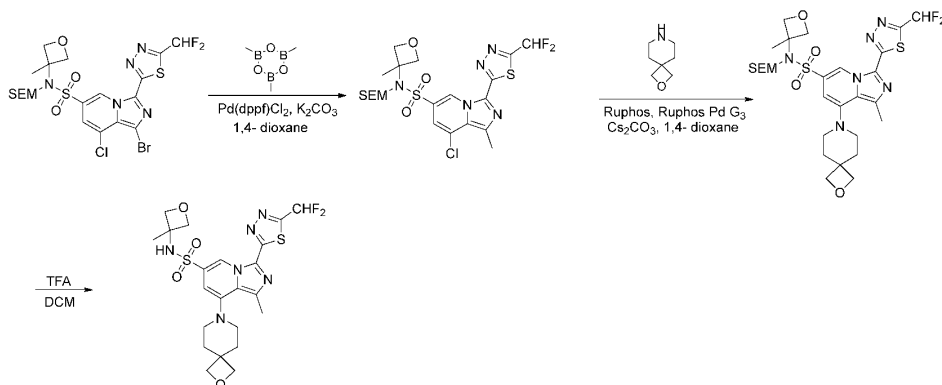
步骤 3: 8-(4-(1-(1-(氘代甲氧基)环丙烷-1-酰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在氮气保护下, 向 8-氯-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (50 mg, 0.09 mmol) 和 (1-(1-(氘代甲氧基)环丙烷-1-酰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (25 mg, 0.13 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (87 mg, 0.27 mmol), Ruphos (8 mg, 0.02 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (8 mg, 0.01 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80°C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 将反应液冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 40 mg, 产率 63.2%)。LC/MS (ESI) (m/z): 719 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 8-(4-(1-(氘代甲氧基)环丙烷-1-酰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0°C 下, 向(8-(4-(1-(氘代甲氧基)环丙烷-1-酰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (40 mg, 0.06 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2 mL), 反应液在室温条件下搅拌反应 30 分钟。将反应液用二氯甲烷稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 12 mg, 产率 36.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.12 - 3.70 (m, 4H), 3.42 - 3.36 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 0.96 - 0.91 (m, 2H), 0.76 - 0.71 (m, 2H), 0.48 - 0.44 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 589 [M+H]⁺.

实施例 169: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-甲基-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



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

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

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

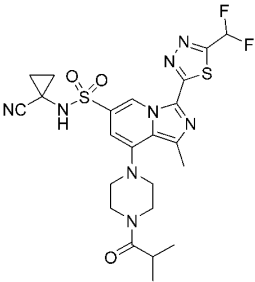
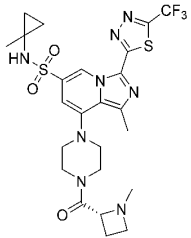
在氮气保护下, 向 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-甲基-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (50 mg, 0.09 mmol) 和 2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷 (15 mg, 0.09 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中加入 Ruphos (4 mg, 0.01 mmol), Ruphos Pd G₃ (4 mg, 0.01 mmol), 碳酸铯 (75 mg, 0.27 mmol)。反应液在氮气保护下 80°C 下搅拌反应 3 小时。

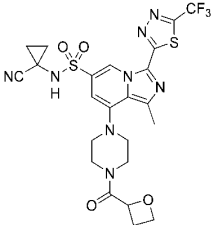
反应完毕，将反应液用乙酸乙酯稀释，以及用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯，梯度：0-100% 乙酸乙酯）分离得到标题化合物（黄色固体，20 mg，产率 33%）。LC/MS (ESI) (m/z): 671 [M+H]⁺。

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

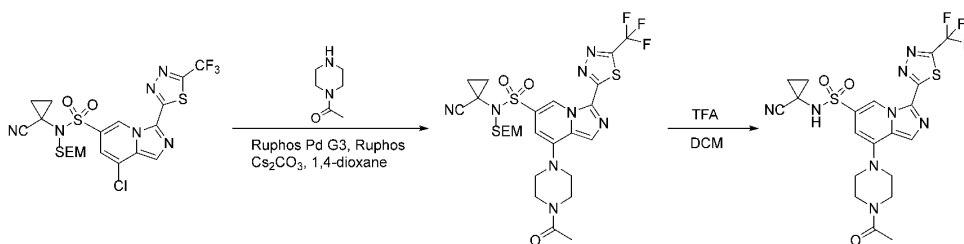
在 0°C 下，向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-甲基-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺（20 mg，0.03 mmol）的二氯甲烷（1 mL）溶液中加入三氟乙酸（1 mL）。反应液 25°C 下搅拌反应 1 小时。反应完毕，将反应液减压浓缩。残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物（黄色固体，1.5 mg，产率 9.2%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 53.6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

以下实施例是参照实施例 169 的制备方法，从合适的起始原料开始，按照类似的路线合成得到粗产品，粗产品经过反相 HPLC 制备，冷冻干燥后得到标题化合物。

实施例	结构及名称	分析数据
实施例 170	 N-(1-氧基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰哌啶-1-基)-1-甲基咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.66 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 52.9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.86 - 3.67 (m, 4H), 3.12 - 3.01 (m, 4H), 2.96 - 2.92 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.46 - 1.41 (m, 2H), 1.37 - 1.32 (m, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 565 [M+H] ⁺ .
实施例 171	 (R)-1-甲基-8-(4-(1-甲基氮杂环丁烷-2-基)哌啶-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.80 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.97 - 4.90 (m, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 2H), 3.83 - 3.65 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.25 - 3.06 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.86 - 0.77 (m, 2H),

		0.56 – 0.47 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 600 [M+H] ⁺ .
实施例 172	 N-(1-氰基环丙基)-1-甲基-8-(4-(氧杂环丁烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.89 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.61 – 5.49 (m, 1H), 4.75 – 4.51 (m, 2H), 4.00 – 3.69 (m, 4H), 3.66 – 3.55 (m, 2H), 3.23 – 3.17 (m, 2H), 3.02 – 2.84 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.55 – 1.52 (m, 2H), 1.47 – 1.44 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 597 [M+H] ⁺ .

实施例 173: 8-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 8-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

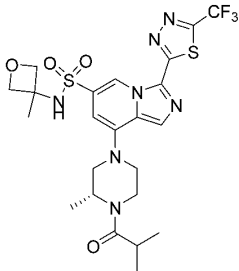
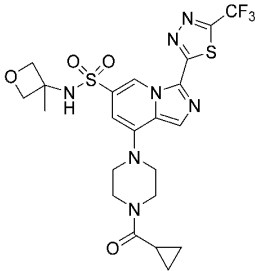
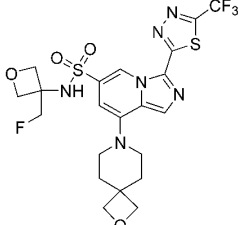
在氮气保护下, 向 8-氯-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (40 mg, 0.07 mmol) 和 1-乙酰哌嗪 (12 mg, 0.09 mmol) 的 1,4-二氧六环 (3 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (68 mg, 0.21 mmol), Ruphos (7 mg, 0.014 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (7 mg, 0.007 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 4 小时。反应完全后, 将反应液冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 20% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 40 mg, 产率 86.3%)。LC/MS (ESI) m/z: 671 [M+H]⁺。

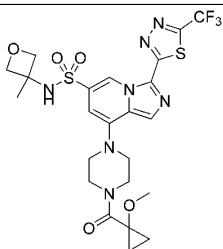
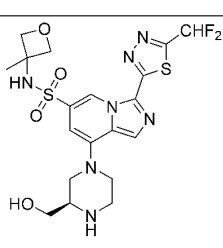
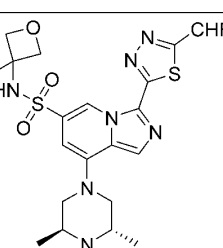
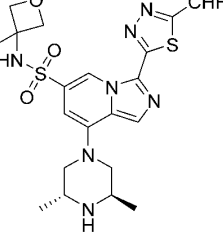
步骤 2: 8-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

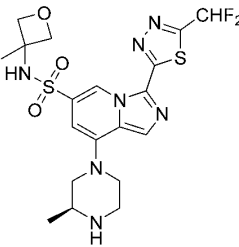
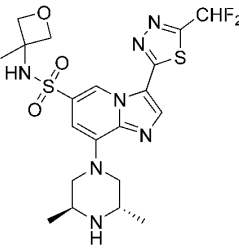
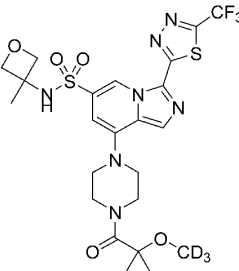
在 0 °C 下, 向 8-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (40 mg, 0.06 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中缓慢滴加三氟乙酸 (0.5 mL)。混合物在室温下搅拌反应 30 分钟。将混合物减压浓缩, 残余物经制备

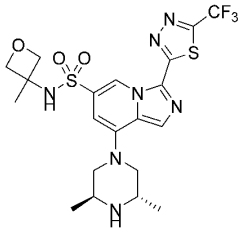
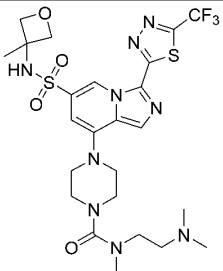
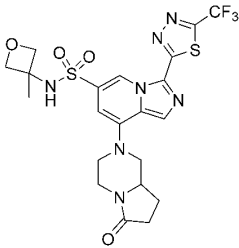
HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 8 mg, 产率 24.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.74 – 3.69 (m, 4H), 3.45 – 3.40 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.51 – 1.46 (m, 2H), 1.41 – 1.33 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 541 [M+H]⁺.

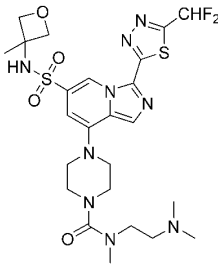
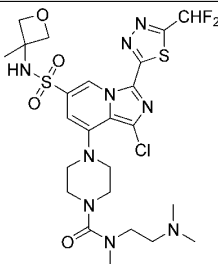
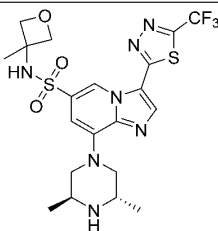
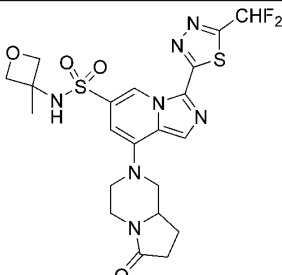
以下实施例是参照实施例 173 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到粗产品, 粗产品经过反相 HPLC 制备, 冷冻干燥后得到标题化合物。

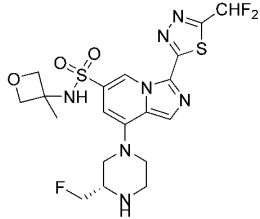
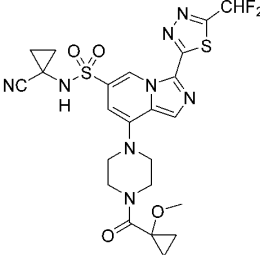
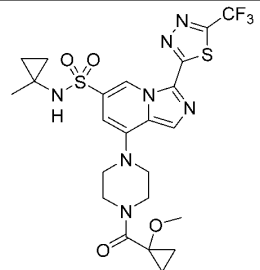
实施例	结构及名称	分析数据
实施例 174	 (R)-8-(4-异丁酰基-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.89 - 4.67 (m, 1H), 4.65 - 4.61 (m, 2H), 4.47 - 4.32 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 2H), 4.12 - 3.85 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.13 - 2.87 (m, 3H), 1.52 - 1.43 (m, 3H), 1.37 - 1.25 (m, 3H), 1.08 - 1.00 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 588 [M+H] ⁺ .
实施例 175	 8-(4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.18 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.03 - 3.88 (m, 2H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.33 - 3.30 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 0.81 - 0.72 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 572 [M+H] ⁺ .
实施例 176	 N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.53 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 4H), 4.38 - 4.35 (m, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 4H), 2.07 - 2.00 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 563 [M+H] ⁺ .

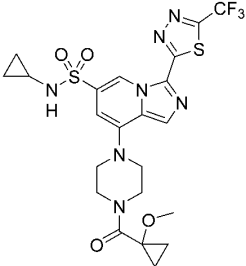
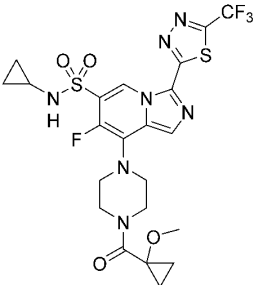
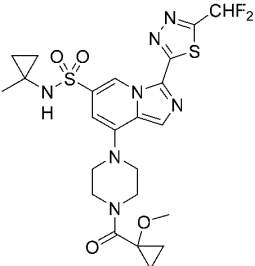
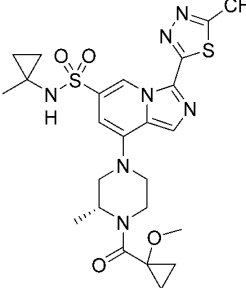
	磺酰胺	
实施例 177	 8-(4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)咪唑-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.18 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.09 - 3.70 (m, 4H), 3.41 - 3.37 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.97 - 0.89 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 602 [M+H] ⁺ .
实施例 178	 (R)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(羟甲基)咪唑-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.84 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 3H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 1H), 1.64 (s, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 516 [M+H] ⁺ .
实施例 179	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S,5S)-3,5-二甲基咪唑-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.85 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.79 (m, 2H), 4.33 - 4.31 (m, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.49 - 3.45 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 514 [M+H] ⁺ .
实施例 180	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S,5S)-3,5-二甲基咪唑-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.62 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 2H), 4.22 - 4.17 (m, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 2H),

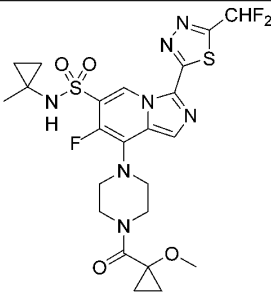
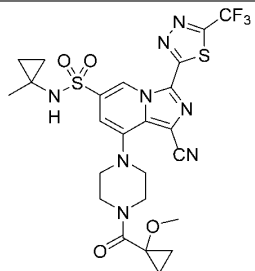
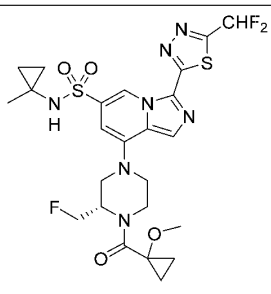
	((3R,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	3.29 - 3.24 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.47 - 1.44 (m, 3H), 1.43 - 1.41 (m, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 514 [M+H]⁺.
实施例 181	 (S)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(3-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.85 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 3H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.45 - 1.34 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 500 [M+H]⁺.
实施例 182	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.93 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 4H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 7H). LC/MS (ESI) (m/z): 514 [M+H]⁺.
实施例 183	 8-(4-(1-(氘代甲氧基)环丙烷-1-酰基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 4.20 - 4.17 (m, 2H), 4.01 - 3.69 (m, 4H), 3.42 - 3.35 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.05 - 1.01 (m, 2H), 0.95 - 0.91 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 605 [M+H]⁺.

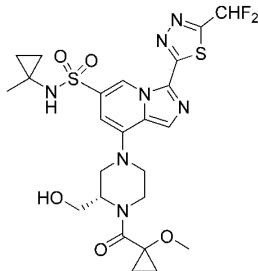
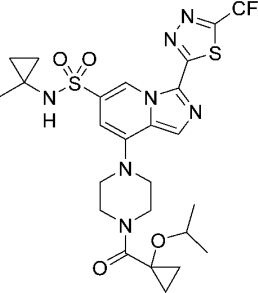
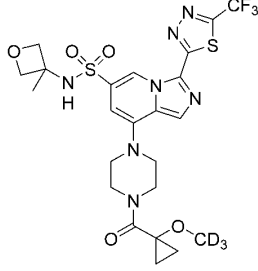
实施例 184	 8-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.85 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.59 - 1.55 (m, 6H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 532 [M+H]⁺.
实施例 185	 N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基-4-(6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)磺酰胺基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)哌嗪-1-甲酰胺	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.81 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 4.81 - 4.77 (m, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 4H), 3.57 - 3.53 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 4H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.99 - 2.97 (m, 6H), 1.65 (s, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 632 [M+H]⁺.
实施例 186	 N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.14 - 3.12 (m, 1H), 2.82 - 2.80 (m, 1H), 2.71 - 2.69 (m, 1H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.24 - 2.20 (m, 1H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.50 (s, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 558 [M+H]⁺.

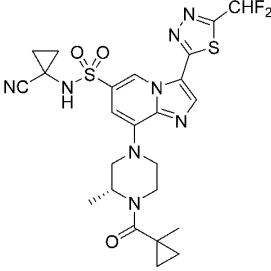
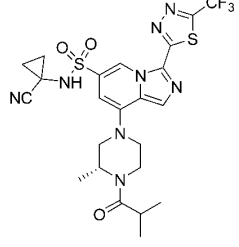
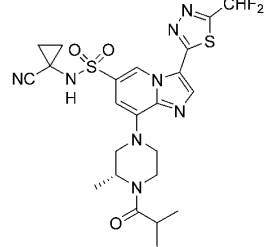
实施例 187	 4-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.84 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 53.5$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 4H), 3.57 - 3.54 (m, 2H), 3.42 - 3.39 (m, 4H), 3.38 - 3.34 (m, 3H), 3.04 - 3.03 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 1.65 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 614 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 188	 4-(1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基哌嗪-1-羧酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.61 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.76 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 4H), 3.17 - 3.10 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 4H), 2.27 (s, 6H), 1.50 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 648 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 189	 8-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 4H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 190		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.60 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 2H),

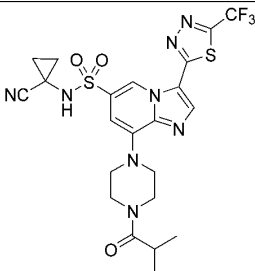
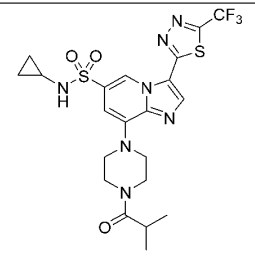
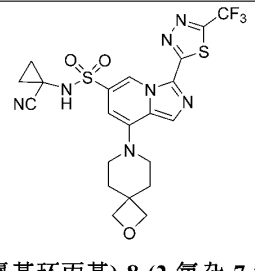
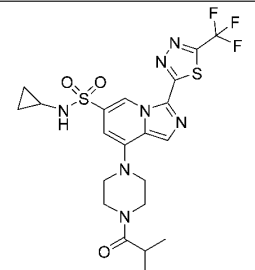
	N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.50 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 540 [M+H] ⁺ .
实施例 191	 (S)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(氟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.83 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.47 - 7.17 (t, <i>J</i> = 53.6, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.74 - 4.58 (m, 2H), 4.31 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 2H), 1.64 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 518 [M+H] ⁺ .
实施例 192	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.13 - 3.90 (m, 4H), 3.50 - 3.23 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 1.73 - 1.68 (m, 2H), 1.54 - 1.49 (m, 2H), 1.18 - 1.12 (m, 2H), 1.02 - 0.96 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 579 [M+H] ⁺ .
实施例 193	 8-(4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.05 - 3.76 (m, 4H), 3.39 - 3.35 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.06 - 1.02 (m, 2H), 0.96 - 0.92 (m, 2H), 0.75 - 0.71 (m, 2H), 0.48 - 0.44 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 586 [M+H] ⁺ .

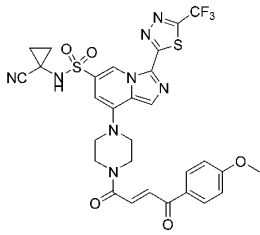
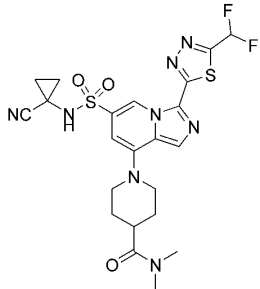
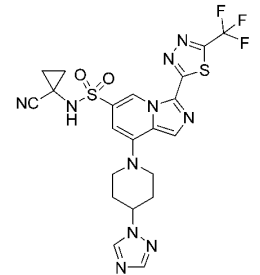
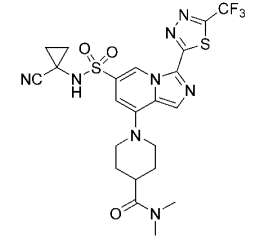
实施例 194	 8-(4-(氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)-N-环丙基-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.14 - 3.96 (m, 4H), 3.46 - 3.32 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 2.51 - 2.45 (m, 1H), 1.21 - 1.15 (m, 2H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.79 - 0.71 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 572 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 195	 N-环丙基-7-氟-8-(4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌啶-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.65 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 3.97 - 3.70 (m, 4H), 3.44 - 3.40 (m, 4H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 1.05 - 1.00 (m, 2H), 0.95 - 0.91 (m, 2H), 0.57 - 0.52 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 196	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌啶-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.16 - 3.71 (m, 4H), 3.38 - 3.33 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 0.95 - 0.90 (m, 2H), 0.76 - 0.71 (m, 2H), 0.48 - 0.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 197	 (R)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌啶-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.60 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.00 - 4.62 (m, 1H), 4.50 - 4.26 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 3.01 - 2.80

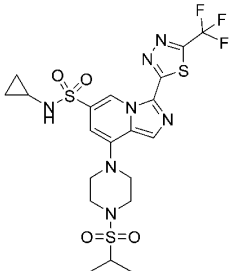
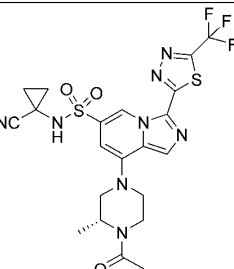
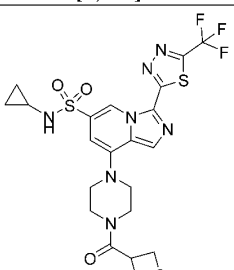
	基)-8-(4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	(m, 1H), 1.58 - 1.32 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.10 - 0.97 (m, 2H), 0.93 - 0.85 (m, 2H), 0.79 - 0.67 (m, 2H), 0.51 - 0.40 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 582 [M+H] ⁺ .
实施例 198	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-氟-8-(4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.89 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 4.12 - 3.79 (m, 4H), 3.50 - 3.45 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.12 - 1.08 (m, 2H), 1.02 - 0.98 (m, 2H), 0.91 - 0.87 (m, 2H), 0.56 - 0.52 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 586 [M+H] ⁺ .
实施例 199	 1-氰基-8-(4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.11 - 3.76 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.26 - 3.20 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.08 - 1.02 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 2H), 0.77 - 0.71 (m, 2H), 0.51 - 0.44 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 611 [M+H] ⁺ .
实施例 200	 (S)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(氟甲基)-4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.86 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.37 - 4.95 (m, 2H), 4.79 - 4.42 (m, 2H), 3.99 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.15 - 2.97 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.16 - 1.09 (m, 2H), 1.07 - 0.96 (m, 2H), 0.86 - 0.79 (m,

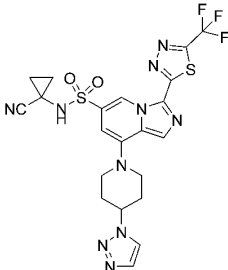
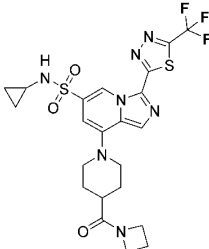
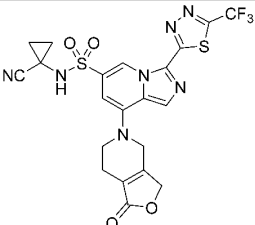
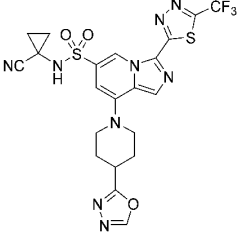
	[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	2H), 0.57 - 0.46 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 600 [M+H] ⁺
实施例 201	 (S)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(羟甲基)-4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)吡嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.83 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 2H), 4.25 - 4.12 (m, 2H), 3.90 - 3.74 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.13 - 1.09 (m, 2H), 1.04 - 0.98 (m, 2H), 0.85 - 0.81 (m, 2H), 0.52 - 0.48 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 598 [M+H] ⁺ .
实施例 202	 8-(4-(1-异丙氧基环丙烷-1-羰基)吡嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 6H), 1.16 (s, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.97 - 0.89 (m, 2H), 0.75 - 0.72 (m, 2H), 0.48 - 0.44 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 614 [M+H] ⁺ .
实施例 203	 8-(4-(1-(甲氧基-d3)环丙烷-1-羰基)吡嗪-1-基)-N-(3-甲氧基杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 4.20 - 4.17 (m, 2H), 4.01 - 3.69 (m, 4H), 3.42 - 3.35 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.05 - 1.01 (m, 2H), 0.95 - 0.91 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 605 [M+H] ⁺ .

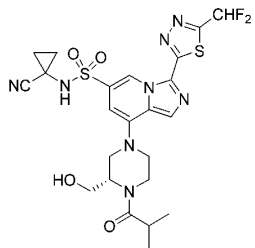
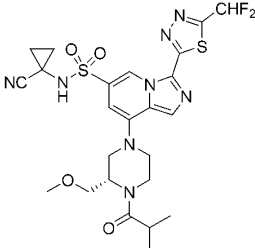
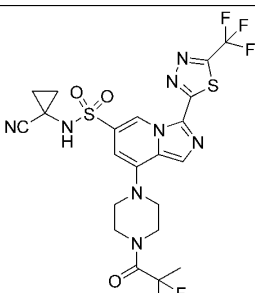
实施例 204	 (R)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 53.0$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.75 - 4.61 (m, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 4.34 - 4.17 (m, 2H), 3.74 - 3.57 (m, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.90 - 0.78 (m, 2H), 0.63 - 0.53 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 577 [M+H]$^+$.
实施例 205	 (R)-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基-3-甲基哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.78 - 4.40 (m, 1H), 3.99 - 3.65 (m, 3H), 3.12 - 2.85 (m, 4H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (m, 2H), 1.32 - 1.21 (m, 3H), 1.06 - 1.01 (m, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 583 [M+H]$^+$.
实施例 206	 (R)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基-3-甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.71 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.92 - 4.06 (m, 4H), 4.05 - 3.53 (m, 1H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 3.02 - 2.85 (m, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 3H), 1.30 - 1.18 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 565 [M+H]$^+$.

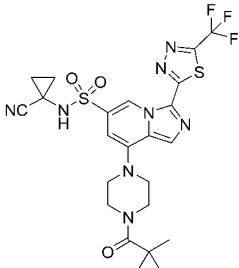
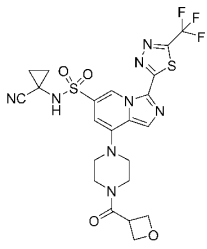
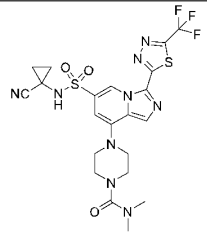
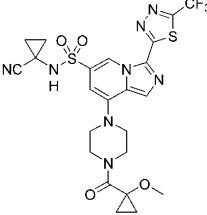
实施例 207	 <i>N</i>-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.79 – 3.59 (m, 8H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 1.49 – 1.42 (m, 2H), 1.41 – 1.34 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.1 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 569 [$M+H$]$^+$.
实施例 208	 <i>N</i>-环丙基-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.04 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.81 – 3.59 (m, 8H), 3.02 – 2.93 (m, 1H), 2.28 – 2.21 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.55 – 0.50 (m, 2H), 0.50 – 0.45 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 544 [$M+H$]$^+$.
实施例 209	 <i>N</i>-(1-氰基环丙基)-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-<i>a</i>]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.70 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.41 (s, 4H), 3.29 – 3.25 (m, 4H), 2.07 – 1.99 (m, 4H), 1.51 – 1.45 (m, 2H), 1.44 – 1.37 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 540 [$M+H$]$^+$.
实施例 210	 <i>N</i>-环丙基-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-<i>a</i>]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.82 – 3.71 (m, 4H), 3.42 – 3.34 (m, 4H), 2.97 – 2.90 (m, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 0.54 – 0.45 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 544 [$M+H$]$^+$.

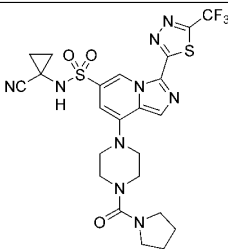
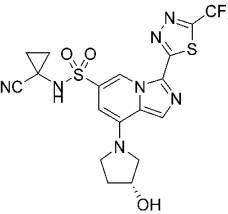
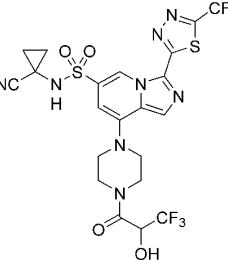
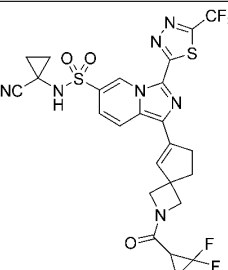
实施例 211	 (E)-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(4-(4-甲氧基苯基)-4-氧代丁基-2-烯基)咪唑-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 4H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 687 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 212	 1-(6-(N-(1-氰基环丙基)磺酰基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-8-基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.05 - 2.98 (m, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 4H), 1.51 - 1.46 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 213	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)哌啶-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 4H), 1.52 - 1.46 (m, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 214	 1-(6-(N-(1-氰基环丙基)氨磺酰基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.04 - 3.00 (m, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.88 - 1.81 (m, 4H), 1.51 - 1.45 (m, 2H).

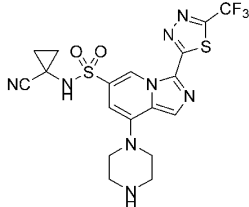
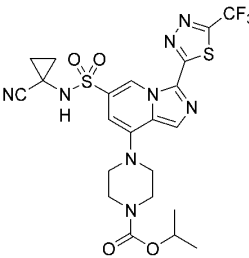
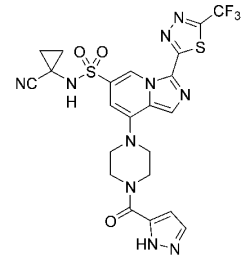
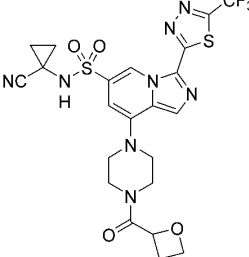
	a)吡啶-8-基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺	(m, 2H), 1.41 - 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 569 [M+H] ⁺ .
实施例 215	 N-环丙基-8-(4-(异丙基磺酰基)哌啶-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.61 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.57 - 3.52 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 4H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 0.56 - 0.52 (m, 2H), 0.51 - 0.46 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 580 [M+H] ⁺ .
实施例 216	 (R)-8-(4-乙酰基-3-甲基哌啶-1-基)-N-(1-异氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 3H), 3.16 - 3.02 (m, 3H), 2.08 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 3H), 1.48 - 1.42 (m, 3H), 1.38 - 1.33 (m, 2H), 1.32 - 1.26 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 555 [M+H] ⁺ .
实施例 217	 N-环丙基-8-(4-(氧杂环丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 4H), 4.29 - 4.15 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 4H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 0.57 - 0.51 (m, 2H), 0.50 - 0.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 558 [M+H] ⁺ .

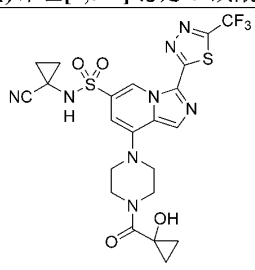
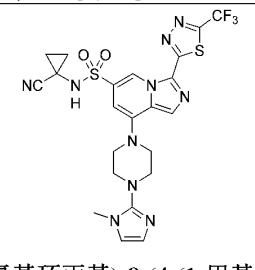
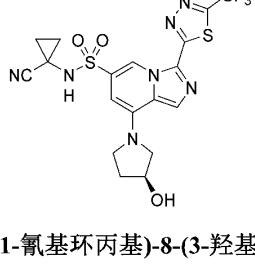
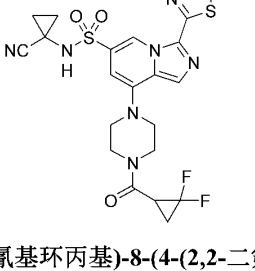
实施例 218	 8-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-1-基)- N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻 二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ 9.66 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.97 – 4.82 (m, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 3.26 – 3.17 (m, 2H), 2.38 – 2.26 (m, 4H), 1.52 – 1.38 (m, 4H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 565 [M+H]⁺.
实施例 219	 8-(4-(氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基)- N-环丙基-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2- 基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 4H), 0.89 - 0.81 (m, 1H), 0.54 - 0.47 (m, 4H) 。 LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 556 [M+H]⁺
实施例 220	 N-(1-氰基环丙基)-8-(1-氧代-1,4,6,7-四 氢呋喃[3,4-c]吡啶-5(3H)-基)-3-(5-(三氟甲 基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6- 磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.71 – 3.64 (m, 2H), 2.57 – 2.53 (m, 2H), 1.48 – 1.43 (m, 2H), 1.40 – 1.34 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 552 [M+H]⁺.
实施例 221	 8-(4-(1,3,4-恶二唑-2-基)哌啶-1-基)-N- (1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻 二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ 9.64 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.85 – 3.75 (m, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 1H), 3.20 – 3.12 (m, 2H), 2.27 – 2.21 (m, 2H), 2.09 – 2.01 (m, 2H),

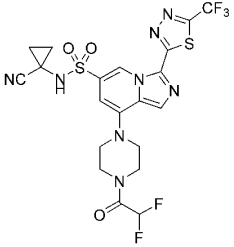
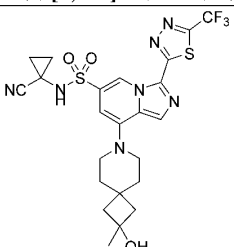
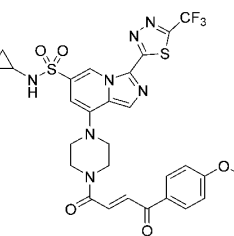
	(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-烷基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	1.51 – 1.45 (m, 2H), 1.42 – 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 566 [M+H] ⁺ .
实施例 222	 (S)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基-3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.68 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.30 - 8.10 (m, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.36 - 5.18 (m, 1H), 4.58 - 4.36 (m, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 4.04 - 3.87 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 3.05 - 2.82 (m, 4H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.10 - 1.00 (m, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 581 [M+H] ⁺ .
实施例 223	 (S)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基-3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.72 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.80 - 4.40 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.69 - 3.52 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.31 - 2.95 (m, 4H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 1.54 - 1.49 (m, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.11 - 1.05 (m, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 595 [M+H] ⁺ .
实施例 224	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(2-氟-2-甲基丙酰)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.02 - 3.77 (m, 4H), 3.50 - 3.42 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.50 - 1.46 (m, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 587 [M+H] ⁺ .

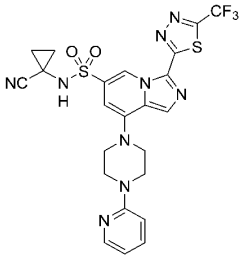
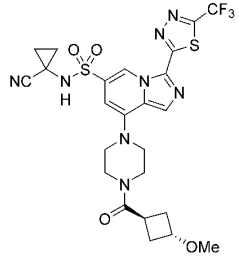
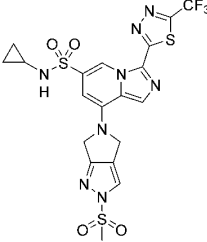
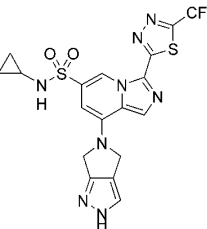
实施例 225	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.90 – 3.71 (m, 4H), 3.42 – 3.37 (m, 4H), 1.52 – 1.46 (m, 2H), 1.42 – 1.34 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.88 – 0.84 (m, 2H), 0.62 – 0.53 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 581 [M+H]$^+$.
实施例 226	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(氧杂环丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.80 – 4.67 (m, 4H), 4.26 – 4.15 (m, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 2H), 3.48 – 3.43 (m, 2H), 3.39 – 3.35 (m, 2H), 3.32 – 3.26 (m, 2H), 1.51 – 1.44 (m, 2H), 1.43 – 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 583 [M+H]$^+$.
实施例 227	 4-(6-(N-(1-氰基环丙基)氨磺酰基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-羧酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.39 – 3.37 (m, 4H), 3.33 – 3.18 (m, 4H), 2.80 (s, 6H), 1.52 – 1.45 (m, 2H), 1.42 – 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 570 [M+H]$^+$.
实施例 228	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.05 – 3.73 (m, 4H), 3.41 – 3.39 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 1.50 – 1.45 (m, 2H), 1.41 – 1.36 (m, 2H), 1.06 – 1.01 (m, 2H), 0.96 – 0.91 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 597 [M+H]$^+$.

实施例 229	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(吡咯烷-1-基)嘧啶-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 4H), 3.37 - 3.33 (m, 8H), 1.81 - 1.75 (m, 4H), 1.50 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 596 [M+H] ⁺ .
实施例 230	 (R)-N-(1-氰基环丙基)-8-(3-羟基吡咯烷-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.24 - 5.06 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.92 - 3.67 (m, 3H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.39 - 1.34 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 500 [M+H] ⁺ .
实施例 231	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙酰基)嘧啶-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.23 - 5.14 (m, 1H), 3.88 - 3.73 (m, 4H), 3.40 - 3.37 (m, 4H), 1.48 - 1.43 (m, 2H), 1.39 - 1.34 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 625 [M+H] ⁺ .
实施例 232	 N-(1-氰基环丙基)-1-(2-(2,2-二氟环丙基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶-5-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.97 (s, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 2H), 4.09 - 4.05 (m, 1H), 3.99 - 3.95 (m, 1H), 3.01 - 2.97 (m, 2H), 2.36 - 2.32 (m, 2H), 1.92 - 1.89 (m, 1H).

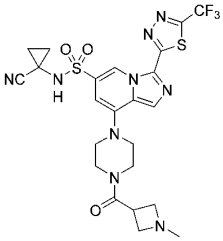
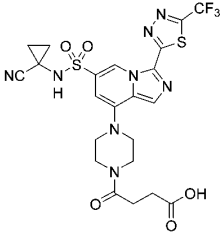
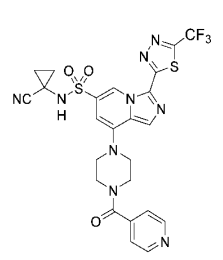
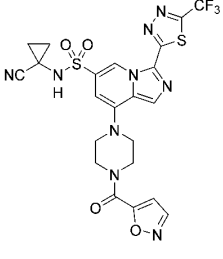
	烷-1-羰基)-2-氮杂螺[3.4]辛-5-烯-6-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	1.47 – 1.43 (m, 2H), 1.35 – 1.32 (m, 2H), 1.29 – 1.21 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 626 [M+H] ⁺ .
实施例 233	 N-(1-氰基环丙基)-8-(咪嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.51 (s, 4H), 3.33 (s, 4H), 1.57 – 1.53 (m, 2H), 1.49 – 1.45 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 499 [M+H] ⁺ .
实施例 234	 4-(6-(N-(1-氰基环丙基)氨磺酰基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)咪嗪-1-羧酸异丙酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.66 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.87 – 4.81 (m, 1H), 3.66 – 3.62 (m, 4H), 3.36 – 3.35 (m, 4H), 1.51 – 1.47 (m, 2H), 1.41 – 1.38 (m, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 585 [M+H] ⁺ .
实施例 235	 8-(4-(1H-吡唑-5-羰基)咪嗪-1-基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 2H), 3.95 – 3.88 (m, 2H), 3.50 – 3.45 (m, 4H), 1.50 – 1.46 (m, 2H), 1.42 – 1.38 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 593 [M+H] ⁺ .
实施例 236		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.66 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.55 – 5.43 (m, 1H), 4.62 – 4.54 (m, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 2H), 3.60 – 3.51 (m, 2H), 3.43 – 3.36 (m, 2H).

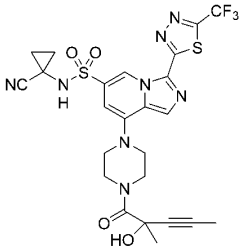
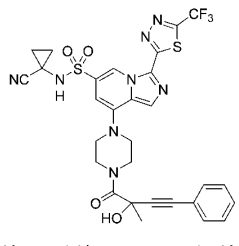
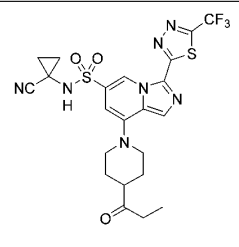
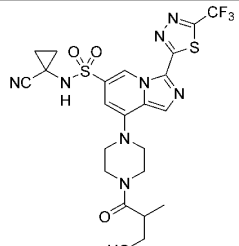
	N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(氧杂环丁烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	4H), 2.91 – 2.76 (m, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 2H), 1.42 – 1.33 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 583 [M+H] ⁺ .
实施例 237	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(1-羟基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.13 – 3.72 (m, 4H), 3.38 – 3.35 (m, 4H), 1.52 – 1.44 (m, 2H), 1.41 – 1.33 (m, 2H), 1.02 – 0.95 (m, 2H), 0.84 – 0.78 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 583 [M+H] ⁺ .
实施例 238	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.70 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.57 – 3.52 (m, 8H), 1.53 – 1.47 (m, 2H), 1.44 – 1.39 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 579 [M+H] ⁺ .
实施例 239	 (S)-N-(1-氰基环丙基)-8-(3-羟基吡咯烷-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.93 – 3.70 (m, 4H), 3.55 – 3.51 (m, 1H), 2.05 – 2.00 (m, 2H), 1.50 – 1.45 (m, 2H), 1.38 – 1.34 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 500 [M+H] ⁺ .
实施例 240	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(2,2-二氟环丙基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.97 – 3.75 (m, 4H), 3.48 – 3.36 (m, 4H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 2H), 1.52 – 1.46 (m, 2H), 1.43 – 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI)

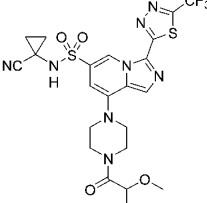
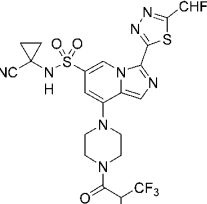
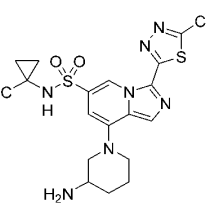
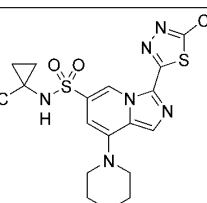
	烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)- 1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰 胺	(m/z): 603 [M+H] ⁺ .
实施例 241	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(2,2-二氟乙酰 基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑 -2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.68 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.97 – 6.69 (m, 2H), 3.84 – 3.77 (m, 4H), 3.45 – 3.38 (m, 4H), 1.53 – 1.46 (m, 2H), 1.43 – 1.35 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 577 [M+H] ⁺ .
实施例 242	 N-(1-氰基环丙基)-8-(2-羟基-2-甲基-7- 氮杂螺[3.5]壬-7-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4- 噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.25 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 4H), 1.97 – 1.87 (m, 4H), 1.86 – 1.80 (m, 2H), 1.78 – 1.71 (m, 2H), 1.49 – 1.42 (m, 2H), 1.39 – 1.33 (m, 2H), 1.28 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 568 [M+H] ⁺ .
实施例 243	 (E)-N-环丙基-8-(4-(4-(4-甲氧基苯基)- 4-氧代丁基-2-烯基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲 基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6- 磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 7H), 3.44 – 3.38 (m, 4H), 2.29 – 2.23 (m, 1H), 0.56 – 0.51 (m, 2H), 0.50 – 0.46 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 662 [M+H] ⁺ .

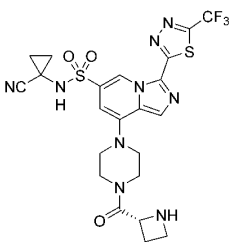
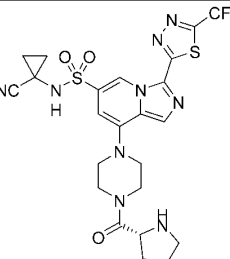
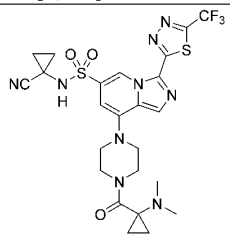
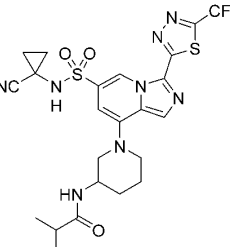
实施例 244	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 6.8, 4.9 Hz, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.50 - 3.46 (m, 4H), 1.49 - 1.38 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 576 [M+H]$^+$
实施例 245	 N-(1-氰基环丙基)-8-((1r,3r)-3-甲氧基环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 2H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.39 - 3.36 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.56 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 611 [M+H]$^+$.
实施例 246	 N-环丙基-8-(2-(甲基磺酰基)-2,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(4H)-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.31 - 2.28 (m, 1H), 0.56 - 0.51 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 575 [M+H]$^+$.
实施例 247	 N-环丙基-8-(2,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(4H)-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.87 - 4.84 (m, 4H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 0.56 - 0.47 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 497 [M+H]$^+$.

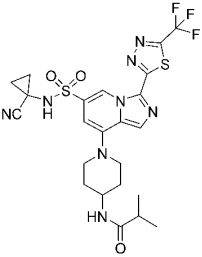
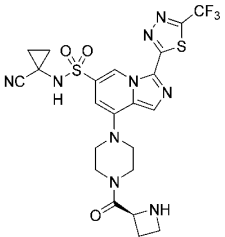
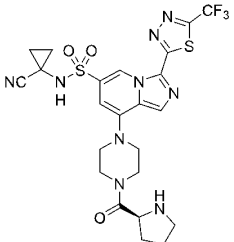
	2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	
实施例 248	N-(1-氰基环丙基)-8-(3-氧代哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.64 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 2H), 3.49 – 3.42 (m, 2H), 1.49 – 1.45 (m, 2H), 1.41 – 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 513 [M+H] ⁺ .
实施例 249	N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(3-(二甲氨基)丙酰)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.38 – 3.31 (m, 6H), 2.94 – 2.89 (m, 2H), 2.81 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H), 1.52 – 1.47 (m, 2H), 1.43 – 1.38 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 598 [M+H] ⁺ .
实施例 250	N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(二甲基甘基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 4H), 3.45 – 3.36 (m, 6H), 2.35 (s, 6H), 1.51 – 1.44 (m, 2H), 1.43 – 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 584 [M+H] ⁺ .
实施例 251	8-(4-(氮杂环丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-异氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 6H), 3.76 – 3.73 (m, 3H), 3.55 – 3.46 (m, 5H), 1.33 – 1.29 (m, 2H), 1.25 – 1.22 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 582 [M+H] ⁺ .

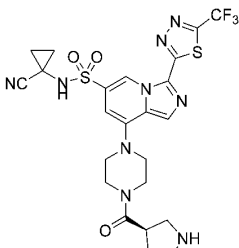
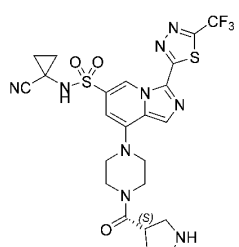
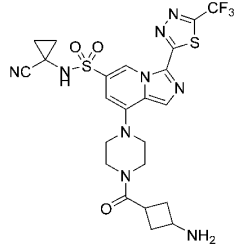
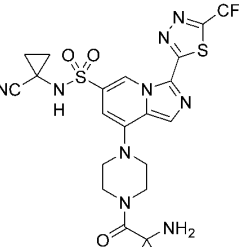
实施例 252	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(1-甲基氮杂环丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 8.19 – 8.15 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.75 – 3.71 (m, 2H), 3.58 – 3.50 (m, 6H), 3.34 – 3.30 (m, 4H), 3.29 – 3.27 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.49 – 1.43 (m, 2H), 1.39 – 1.33 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 596 [M+H]$^+$.
实施例 253	 4-(4-(6-(N-(1-氰基环丙基)氮磺酰基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)哌嗪-1-基)-4-氧丁酸	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.97 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.96 – 3.77 (m, 4H), 3.43 – 3.28 (m, 4H), 2.78 – 2.72 (m, 4H), 1.71 – 1.65 (m, 2H), 1.51 – 1.46 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 599 [M+H]$^+$.
实施例 254	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异烟酰基哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.73 – 8.70 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 2H), 3.50 – 3.44 (m, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 2H), 1.51 – 1.46 (m, 2H), 1.41 – 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 604 [M+H]$^+$.
实施例 255	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(异恶唑-5-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 4H), 3.50 – 3.43 (m, 4H), 1.51 – 1.45 (m, 2H), 1.42 – 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 594 [M+H]$^+$.

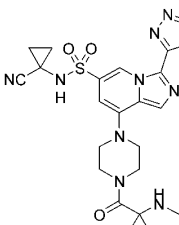
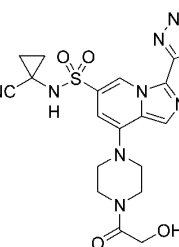
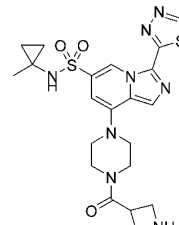
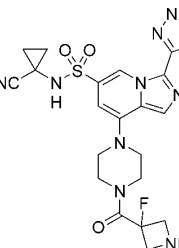
实施例 256	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(2-羟基-2-甲基-3-戊炔基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.33 – 4.05 (m, 2H), 4.03 – 3.65 (m, 2H), 3.42 – 3.36 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.49 – 1.44 (m, 2H), 1.41 – 1.34 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 609 [M+H]$^+$.
实施例 257	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(2-羟基-2-甲基-4-苯基丁炔基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.34 – 4.22 (m, 2H), 3.85 – 3.74 (m, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.49 – 1.45 (m, 2H), 1.40 – 1.34 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 671 [M+H]$^+$.
实施例 258	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-丙酰哌啶-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.86 – 3.80 (m, 2H), 3.06 – 2.98 (m, 2H), 2.58 – 2.53 (m, 3H), 2.10 – 1.92 (m, 4H), 1.72 – 1.69 (m, 2H), 1.53 – 1.50 (m, 2H), 1.12 – 1.08 (m, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 554 [M+H]$^+$.
实施例 259	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(3-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 3.86 – 3.76 (m, 4H), 3.43 – 3.32 (m, 4H), 3.06 – 2.81 (m, 2H), 1.73 – 1.69 (m, 2H), 1.53 – 1.50 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 585 [M+H]$^+$.

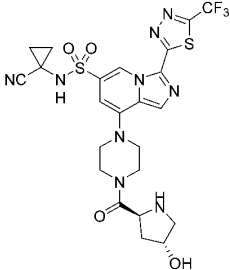
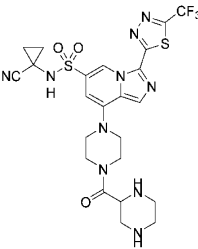
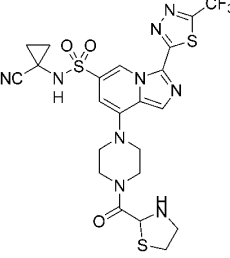
实施例 260	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(2-甲氧基丙酰基)噻唑-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.00 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 4H), 3.44 - 3.34 (m, 7H), 1.73 - 1.68 (m, 2H), 1.52 - 1.48 (m, 2H), 1.46 - 1.45 (m, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 585 [M+H] ⁺ .
实施例 261	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙酰基)噻唑-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.69 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 5.26 - 5.14 (m, 1H), 3.92 - 3.74 (m, 4H), 3.42 - 3.36 (m, 4H), 1.50 - 1.37 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 607 [M+H] ⁺ .
实施例 262	 8-(3-氨基吡啶-1-基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.85 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.43 - 1.35 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 513 [M+H].
实施例 263	 8-(4-氨基吡啶-1-基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.55 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 3.18 - 3.15 (m, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 513 [M+H].

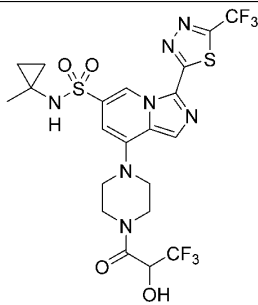
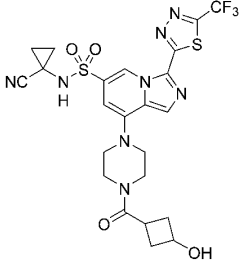
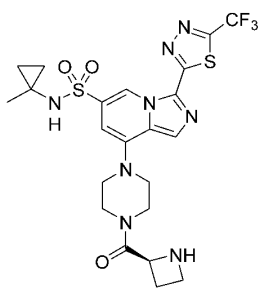
实施例 264	 (R)-8-(4-(1-氮杂环丁烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.97 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.37 – 5.23 (m, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 4.02 – 3.84 (m, 2H), 3.69 – 3.59 (m, 2H), 3.55 – 3.46 (m, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 3.31 – 3.16 (m, 2H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.50 – 2.46 (m, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 582 [M+H] ⁺ .
实施例 265	 (R)-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-脯氨酸哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.95 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.02 – 4.82 (m, 1H), 4.29 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.66 – 3.33 (m, 8H), 2.52 – 2.45 (m, 1H), 2.22 – 1.79 (m, 4H), 1.70 – 1.59 (m, 2H), 1.48 – 1.40 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 596 [M+H] ⁺ .
实施例 266	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(1-(二甲基氨基)环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.98 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 4H), 3.41 – 3.35 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 1.72 – 1.68 (m, 2H), 1.52 – 1.47 (m, 2H), 1.09 – 1.00 (m, 2H), 0.97 – 0.91 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 610 [M+H] ⁺ .
实施例 267	 8-(3-异丁酰氨基哌啶-1-基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.75 – 5.67 (m, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 1H), 3.85 – 3.73 (m, 2H), 3.39 – 3.31 (m, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.90 –

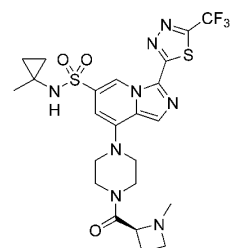
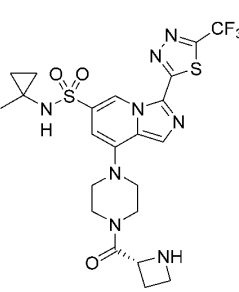
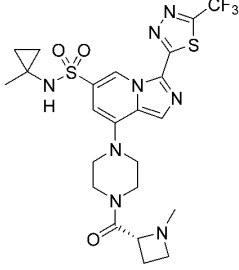
	基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	1.83 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 2H), 1.49 – 1.40 (m, 2H), 1.20 – 1.14 (m, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 583 [M+H].
实施例 268	 8-(4-异丁酰氨基哌啶-1-基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.85 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 2H), 3.15 – 3.06 (m, 2H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.12 – 2.04 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.57 – 1.52 (m, 2H), 1.47 – 1.42 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 583 [M+H].
实施例 269	 (S)-8-(4-(氮杂环丁-2-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.91 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.51 – 5.44 (m, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 4.05 – 3.82 (m, 4H), 3.67 – 3.58 (m, 2H), 3.52 – 3.43 (m, 4H), 3.01 – 2.94 (m, 1H), 2.72 – 2.63 (m, 1H), 1.59 – 1.53 (m, 2H), 1.48 – 1.42 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 582 [M+H] ⁺ .
实施例 270	 (S)-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(吡咯烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.91 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.78 – 4.72 (m, 1H), 4.04 – 3.95 (m, 1H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.86 – 3.81 (m, 2H), 3.53 – 3.45 (m, 4H), 3.44 – 3.41 (m, 1H), 3.39 – 3.34 (m, 1H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.59 – 1.53 (m, 2H), 1.48 – 1.42 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 596 [M+H] ⁺ .

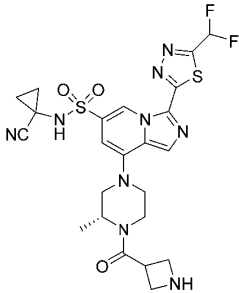
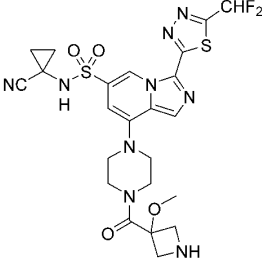
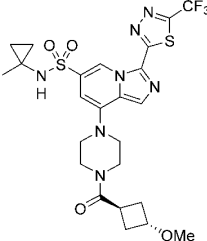
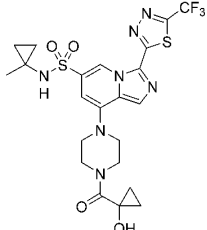
实施例 271	 (R)-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(吡咯烷-3-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.85 – 3.73 (m, 4H), 3.57 – 3.42 (m, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.14 – 3.07 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.40 – 1.31 (m, 2H), 1.30 – 1.23 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 596 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 272	 (S)-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(吡咯烷-3-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.88 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 4H), 3.76 – 3.70 (m, 1H), 3.69 – 3.64 (m, 1H), 3.50 – 3.45 (m, 2H), 3.43 – 3.40 (m, 2H), 3.39 – 3.33 (m, 3H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.56 – 1.51 (m, 2H), 1.47 – 1.42 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 596 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 273	 8-(4-(3-氨基环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 3.65 – 3.44 (m, 4H), 3.39 – 3.07 (m, 5H), 2.49 – 2.35 (m, 3H), 2.28 – 2.12 (m, 2H), 1.39 – 1.30 (m, 2H), 1.29 – 1.22 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 596 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 274		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.10 – 3.86 (m, 4H), 3.50 – 3.35 (m, 4H), 1.72 – 1.65 (m, 2H), 1.51 – 1.45 (m, 2H), 1.25 – 1.07 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 582

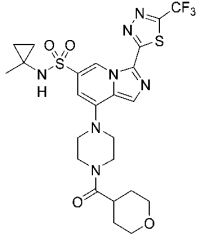
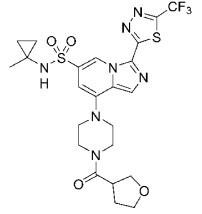
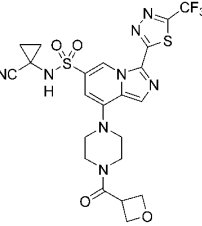
	8-(4-(1-氨基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	[M+H] ⁺ .
实施例 275	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(1-(甲基氨基)环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 4.11 – 3.94 (m, 4H), 3.45 – 3.37 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.73 – 1.69 (m, 2H), 1.52 – 1.48 (m, 2H), 1.15 – 1.08 (m, 2H), 0.94 – 0.84 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 596 [M+H]⁺.
实施例 276	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(2-羟基乙酰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.06 – 10.00 (m, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 1H), 6.78 – 6.74 (m, 1H), 5.74 – 5.68 (m, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.45 – 3.39 (m, 4H), 2.04 – 2.01 (m, 1H), 1.76 – 1.72 (m, 2H), 1.56 – 1.54 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 557 [M+H]⁺.
实施例 277	 8-(4-(氮杂环丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.97 – 3.91 (m, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 2H), 3.77 – 3.74 (m, 2H), 3.33 – 3.29 (m, 7H), 1.16 (s, 3H), 0.78 – 0.69 (m, 2H), 0.49 – 0.42 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 571 [M+H]⁺.
实施例 278		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.05 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.84 – 4.39 (m, 2H), 4.38 – 4.06 (m, 2H), 4.04 – 3.95 (m, 2H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.52 – 3.42 (m,

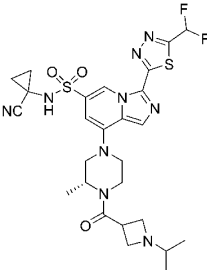
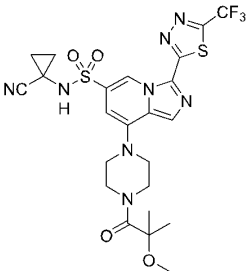
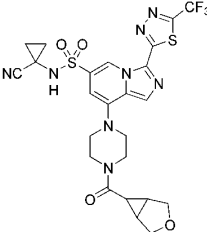
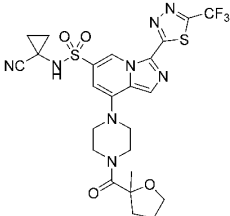
	N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(3-氟氮杂环丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	4H), 1.77 – 1.75 (m, 2H), 1.59 – 1.54 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 600 [M+H]⁺.
实施例 279	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-((2S, 4R)-4-羟基吡咯烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.68 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.77 - 4.67 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 4H), 3.67 - 3.50 (m, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 4H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.52 - 1.47 (m, 2H), 1.42 - 1.37 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 612 [M+H]⁺.
实施例 280	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(哌嗪-2-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 9.89 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 3H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 3H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 1.57 - 1.52 (m, 2H), 1.47 - 1.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 611 [M+H]⁺.
实施例 281	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(噻唑烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.70 – 9.65 (m, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.90 - 3.61 (m, 6H), 3.42 - 3.39 (m, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 1.51 - 1.46 (m, 2H), 1.39 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 614 [M+H]⁺.

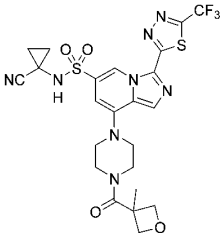
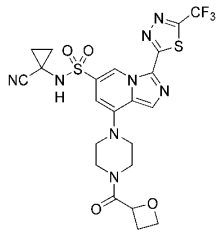
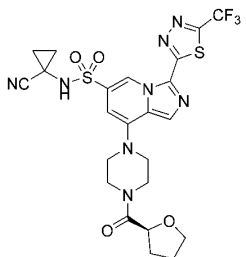
实施例 282	 N-(1-甲基环丙基)-8-(4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙酰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.26 - 5.16 (m, 1H), 3.91 - 3.73 (m, 4H), 3.41 - 3.34 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 0.76 - 0.70 (m, 2H), 0.49 - 0.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 614 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 283	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.36 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 1.73 - 1.70 (m, 2H), 1.53 - 1.50 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 597 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 284	 (S)-8-(4-(氮杂环丁-2-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.49 - 5.36 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.45 - 3.28 (m, 6H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.77 - 0.70 (m, 2H), 0.51 - 0.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 571 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

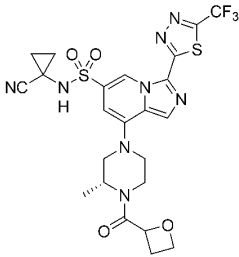
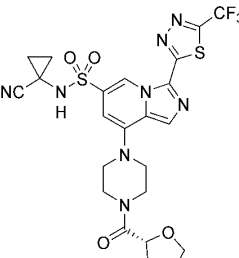
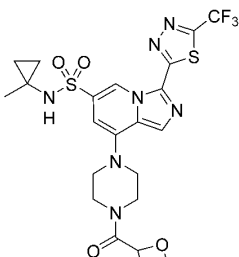
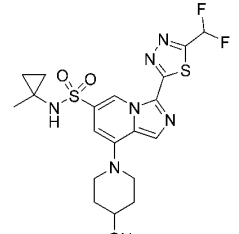
实施例 285	 (S)-8-(4-(1-甲基氮杂环丁烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.49 – 5.40 (m, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 2H), 3.86 – 3.79 (m, 2H), 3.38 – 3.33 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.82 – 2.65 (m, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.77 – 0.72 (m, 2H), 0.48 – 0.42 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 286	 (R)-8-(4-(氮杂环丁-2-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.79 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.76 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.51 – 5.44 (m, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 3H), 3.65 – 3.56 (m, 2H), 3.46 – 3.35 (m, 4H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.71 – 2.62 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.85 – 0.79 (m, 2H), 0.55 – 0.45 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 571 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 287	 (R)-8-(4-(1-甲基氮杂环丁烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.80 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.76 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.45 – 5.37 (m, 1H), 4.17 – 4.02 (m, 2H), 3.98 – 3.86 (m, 2H), 3.63 – 3.54 (m, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.85 – 0.80 (m, 2H), 0.54 – 0.48 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

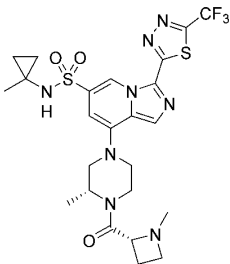
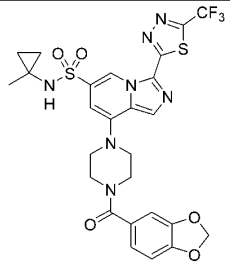
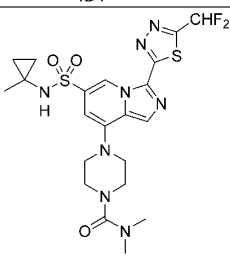
实施例 288	 (R)-8-(4-(1-氰杂环丁-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(1-氧基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.93 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 4.43 – 4.27 (m, 4H), 4.17 – 4.08 (m, 1H), 3.86 – 3.33 (m, 5H), 3.17 – 3.11 (m, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 1H), 1.60 – 1.53 (m, 3H), 1.50 – 1.42 (m, 4H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 577 [M+H].
实施例 289	 N-(1-氧基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 4.12 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.79 - 3.70 (m, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.48 - 1.42 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 594 [M+H] ⁺ .
实施例 290	 8-(4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.96 - 0.92 (m, 2H), 0.65 - 0.61 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 600 [M+H] ⁺ .
实施例 291		¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.89 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.12 - 3.95 (m, 4H), 3.43 - 3.37 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.23 - 1.18 (m, 2H), 1.10 - 1.05

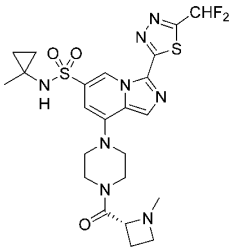
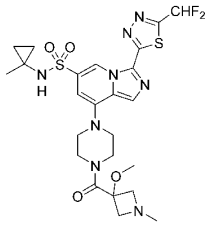
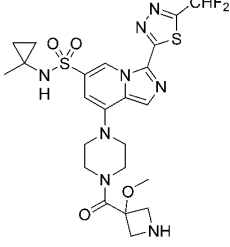
	8-(4-(1-羟基环丙基)-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	(m, 2H), 0.96 - 0.92 (m, 2H), 0.64 - 0.60 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 572 [M+H]⁺.
实施例 292	 N-(1-甲基环丙基)-8-(4-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 3.95 - 3.81 (m, 4H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 4H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.71 - 1.67 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.97 - 0.92 (m, 2H), 0.66 - 0.61 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 600 [M+H]⁺.
实施例 293	 N-(1-甲基环丙基)-8-(4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.87 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 5H), 3.81 (s, 2H), 3.39 - 3.29 (m, 5H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.94 - 0.90 (m, 2H), 0.63 - 0.58 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 586 [M+H]⁺.
实施例 294	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(氧杂环丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 4.77 - 4.68 (m, 4H), 4.20 (dd, <i>J</i> = 15.5, 8.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 0.75 - 0.68 (m, 2H), 0.48 - 0.41 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 572 [M+H]⁺.

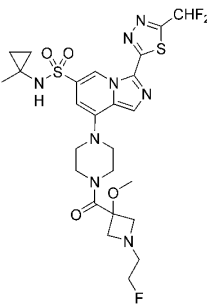
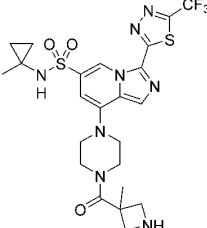
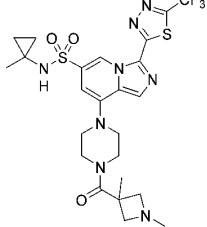
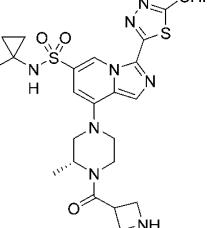
实施例 295	 (R)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.92 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.18 – 3.40 (m, 10H), 3.16 – 3.11 (m, 1H), 3.05 – 2.90 (m, 2H), 1.61 – 1.53 (m, 3H), 1.50 – 1.41 (m, 4H), 1.17 – 1.12 (m, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 620 [M+H]$^+$.
实施例 296	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(2-甲氧基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.36 – 4.25 (m, 2H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.43 – 3.39 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 1.76 – 1.72 (m, 2H), 1.55 – 1.51 (m, 8H). LC/MS (ESI) (m/z): 599 [M+H]$^+$.
实施例 297	 8-(4-(3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.01 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.99 – 3.96 (m, 2H), 3.95 – 3.90 (m, 4H), 3.84 – 3.80 (m, 2H), 3.48 – 3.36 (m, 4H), 2.26 (s, 2H), 1.82 – 1.79 (m, 1H), 1.76 – 1.72 (m, 2H), 1.56 – 1.53 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 609 [M+H]$^+$
实施例 298	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(2-甲基四氢呋喃-2-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.07 – 3.94 (m, 3H), 3.89 – 3.71 (m, 2H), 3.47 – 3.26 (m, 4H), 2.88 – 2.81 (m, 1H), 1.96 – 1.86 (m, 2H), 1.76 – 1.62 (m,

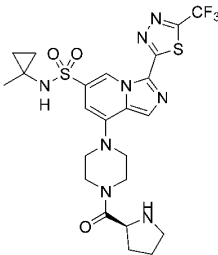
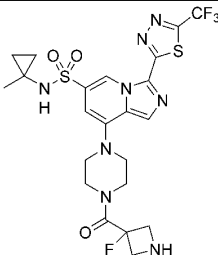
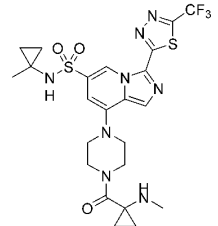
	1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	4H), 1.59 (s, 3H), 1.54 – 1.52 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 611[M+H] ⁺ .
实施例 299	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.91 – 4.85 (m, 2H), 4.36 – 4.30 (m, 2H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 4H), 3.31 – 3.24 (m, 2H), 1.63 – 1.60 (m, 3H), 1.52 – 1.47 (m, 2H), 1.42 – 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 597 [M+H] ⁺ .
实施例 300	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(氧杂环丁烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.66 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.51 – 5.45 (m, 1H), 4.61 – 4.55 (m, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 1H), 3.82 – 3.72 (m, 2H), 3.65 – 3.54 (m, 2H), 3.44 – 3.34 (m, 4H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 1.53 – 1.46 (m, 2H), 1.41 – 1.34 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 583 [M+H] ⁺ .
实施例 301	 (S)-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(四氢呋喃-2-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.66 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.80 – 4.69 (m, 1H), 3.90 – 3.69 (m, 6H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 3.32 – 3.24 (m, 2H), 2.17 – 1.98 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.52 – 1.44 (m, 2H), 1.44 – 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 597 [M+H] ⁺ .

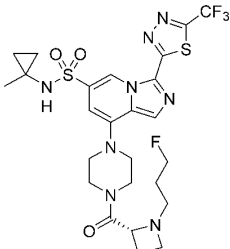
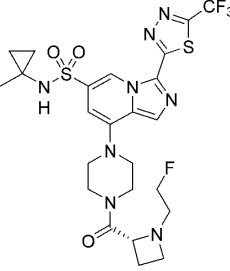
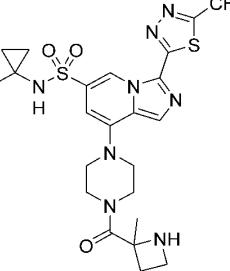
实施例 302	 N-(1-氰基环丙基)-8-((3R)-3-甲基-4-(氧杂环丁烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.77 – 6.66 (m, 1H), 5.54 – 5.42 (m, 1H), 4.86 – 4.44 (m, 2H), 4.43 – 3.97 (m, 2H), 3.81 – 3.59 (m, 3H), 3.14 – 3.04 (m, 1H), 2.96 – 2.70 (m, 3H), 1.52 – 1.47 (m, 2H), 1.44 – 1.30 (m, 5H). LC/MS (ESI) (m/z): 597 [M+H]$^+$.
实施例 303	 (R)-N-(1-氰基环丙基)-8-(4-(四氢呋喃-2-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.01 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.73 – 4.66 (m, 1H), 4.08 – 3.80 (m, 6H), 3.48 – 3.29 (m, 4H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.15 – 1.96 (m, 3H), 1.75 – 1.71 (m, 2H), 1.54 – 1.51 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 597 [M+H]$^+$.
实施例 304	 N-(1-甲基环丙基)-8-(4-(氧杂环丁烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.62 – 4.55 (m, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.64 – 3.54 (m, 2H), 3.28 – 3.13 (m, 4H), 2.95 – 2.80 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.76 – 0.71 (m, 2H), 0.49 – 0.44 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 572 [M+H]$^+$.
实施例 305	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(4-羟基哌啶-1-基)-6-磺酰胺咪唑[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 2H), 3.13 – 3.05 (m, 2H),

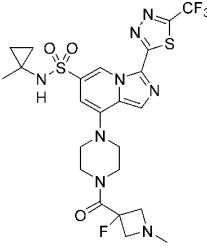
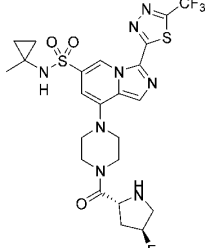
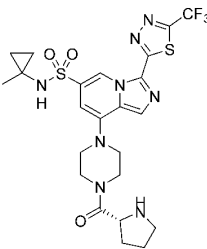
	(4-羟基哌啶-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑 [1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.76 – 0.71 (m, 2H), 0.48 – 0.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 485 [M+H] ⁺ .
实施例 306	 8-(R)-3-甲基-4-((R)-1-甲基氮杂环丁烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.76 – 4.32 (m, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 2H), 3.07 – 3.03 (m, 2H), 2.91 – 2.86 (m, 1H), 2.77 – 2.67 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.76 – 0.68 (m, 2H), 0.51 – 0.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 599[M+H] ⁺
实施例 307	 8-(4-(苯并[d][1,3]二噁英-5-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.13 – 6.08 (m, 2H), 3.97 – 3.64 (m, 4H), 3.45 – 3.36 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 0.78 – 0.70 (m, 2H), 0.50 – 0.42 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 636 [M+H] ⁺ .
实施例 308	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(1-二甲氨基甲酰基-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.60 – 3.37 (m, 8H), 2.89 – 2.77 (m, 6H), 1.16 (s, 3H), 0.81 – 0.69 (m, 2H), 0.55 – 0.40 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 541 [M+H] ⁺ .

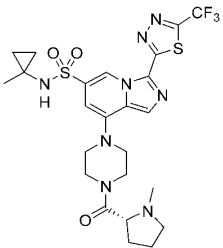
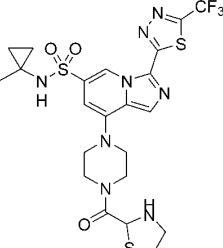
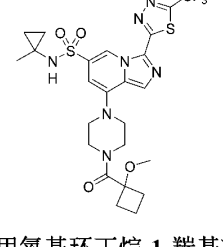
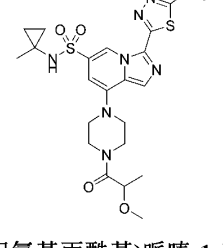
实施例 309	 (R)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(1-甲基氮杂环丁烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.69 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.47 – 5.37 (m, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.85 – 3.75 (m, 2H), 3.51 – 3.47 (m, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 5H), 2.83 (s, 3H), 2.80 – 2.73 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.78 – 0.68 (m, 2H), 0.49 – 0.42 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 567 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 310	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(3-甲氧基-1-甲基氮杂环丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.83 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.33 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.22 – 4.16 (m, 2H), 3.95 – 3.90 (m, 2H), 3.86 – 3.81 (m, 2H), 3.78 – 3.74 (m, 2H), 3.41 – 3.37 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.85 – 0.81 (m, 2H), 0.53 – 0.48 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 597 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 311	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.83 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.34 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.57 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.97 – 3.91 (m, 2H), 3.79 – 3.73 (m, 2H), 3.43 – 3.38 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.86 – 0.80 (m, 2H), 0.54 – 0.48 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 583 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

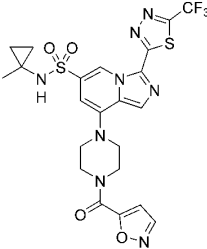
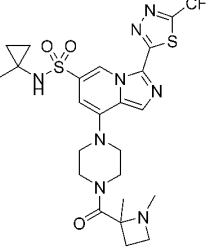
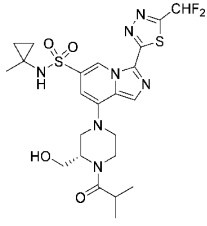
实施例 312	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻唑-2-基)-8-(4-(1-(2-氟乙基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.33 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.58 - 4.54 (m, 1H), 4.46 - 4.42 (m, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 4H), 3.79 - 3.75 (m, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 2.90 - 2.86 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.84 - 0.80 (m, 2H), 0.52 - 0.48 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 629 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 313	 8-(4-(3-甲基氮杂环丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.83 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.65 - 4.34 (m, 2H), 4.04 - 3.82 (m, 4H), 3.55 - 3.38 (m, 6H), 1.73 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.87 - 0.77 (m, 2H), 0.57 - 0.48 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 314	 8-(4-(1,3-二甲基氮杂环丁烷-3-羰基)哌啶-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.82 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 4H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.87 - 0.81 (m, 2H), 0.55 - 0.50 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 599 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 315		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.34 (m, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 4H), 3.70 -

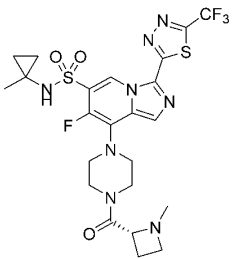
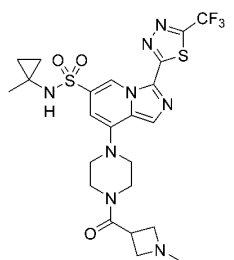
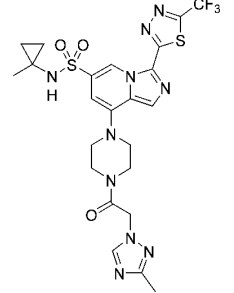
	(R)-8-(4-(氮杂环丁烷-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	3.61 (m, 2H), 3.28 – 2.78 (m, 6H), 1.44 – 1.31 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.78 – 0.67 (m, 2H), 0.50 – 0.40 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 567 [M+H] ⁺ .
实施例 316	 (S)-N-(1-甲基环丙基)-8-(4-丙基哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.83 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.52 – 4.47 (m, 1H), 4.01 – 3.81 (m, 4H), 3.46 – 3.38 (m, 4H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 2.66 – 2.27 (m, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.88 – 0.81 (m, 2H), 0.56 – 0.49 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 585 [M+H] ⁺ .
实施例 317	 8-(4-(3-氟氮杂环丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.82 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.77 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.82 – 4.77 (m, 2H), 4.58 – 4.45 (m, 2H), 4.02 – 3.89 (m, 2H), 3.81 – 3.68 (m, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 0.88 – 0.76 (m, 2H), 0.60 – 0.42 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 589 [M+H] ⁺ .
实施例 318	 8-(4-(1-(甲氨基)环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.82 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.09 – 3.90 (m, 4H), 3.45 – 3.36 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.07 – 0.99 (m, 2H), 0.90 – 0.82 (m, 4H), 0.57 – 0.50 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 585 [M+H] ⁺ .

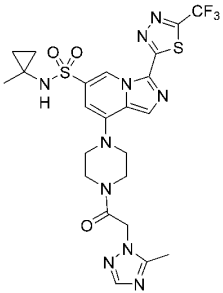
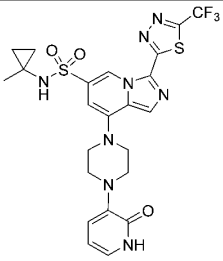
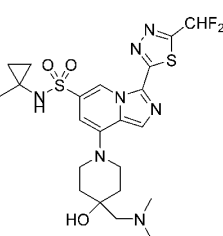
实施例 319	 (R)-8-(4-(1-(2-氟丙基))氮杂环丁烷-2-酰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.68 – 5.29 (m, 1H), 4.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.05 – 3.89 (m, 2H), 3.83 – 3.78 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.53 – 3.49 (m, 2H), 3.39 – 3.36 (m, 3H), 3.27 – 3.23 (m, 1H), 3.19 – 3.02 (m, 2H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.75 – 0.71 (m, 2H), 0.49 – 0.45 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 631 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实施例 320	 (R)-8-(4-(1-(2-氟乙基))氮杂环丁烷-2-酰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.82 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.58 – 5.43 (m, 1H), 4.80 – 4.77 (m, 1H), 4.69 – 4.65 (m, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 4.00 – 3.94 (m, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 1H), 3.68 – 3.53 (m, 4H), 3.44 – 3.36 (m, 4H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.73 – 2.63 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.85 – 0.81 (m, 2H), 0.53 – 0.49 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 617 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 321	 8-(4-(2-甲基氮杂环丁烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.64 – 3.57 (m, 2H), 3.49 – 3.45 (m, 2H), 3.30 – 3.25 (m, 2H), 3.22 – 3.12 (m, 2H), 2.68 – 2.61 (m, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.20 – 1.11 (m, 3H), 0.76 – 0.69 (m, 2H),

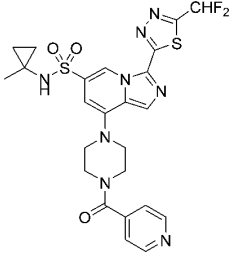
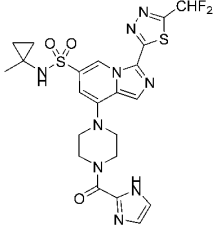
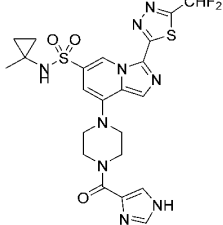
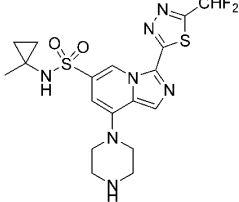
		0.51 – 0.42 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 585 [M+H] ⁺ .
实施例 322	 8-(4-(3-氟-1-甲基氮杂环丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.82 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.81 – 4.77 (m, 2H), 4.70 – 4.60 (m, 2H), 3.97 – 3.89 (m, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 2H), 3.44 – 3.39 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.86 – 0.79 (m, 2H), 0.54 – 0.49 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 603 [M+H] ⁺ .
实施例 323	 8-(4-((2R,4S)-4-氟吡咯烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.82 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.53 (d, <i>J</i> = 51.5 Hz, 1H), 5.06 – 4.99 (m, 1H), 4.00 – 3.86 (m, 2H), 3.85 – 3.77 (m, 2H), 3.76 – 3.53 (m, 2H), 3.47 – 3.38 (m, 4H), 3.04 – 2.90 (m, 1H), 2.41 – 2.21 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.86 – 0.80 (m, 2H), 0.55 – 0.49 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 603 [M+H] ⁺ .
实施例 324	 (R)-N-(1-甲基环丙基)-8-(4-脯氨酸哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.82 - 9.79 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.85 - 0.81 (m, 2H), 0.53 - 0.49 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 585 [M+H] ⁺ .

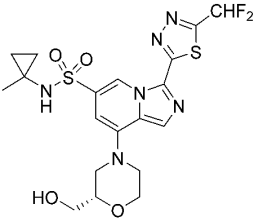
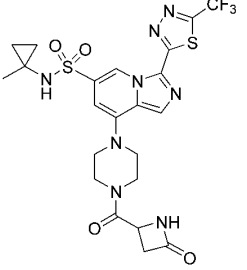
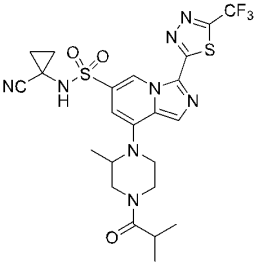
实施例 325	 8-(4-(1-甲基-D-哌啶基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9.81 - 9.78 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 5H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 3H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 0.85 - 0.80 (m, 2H), 0.53 - 0.48 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 599 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 326	 N-(1-甲基环丙基)-8-(4-(噻唑-2-基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.84 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.76 (m, 4H), 3.52 - 3.37 (m, 4H), 3.15 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.87 - 0.80 (m, 2H), 0.58 - 0.48 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 603 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 327	 8-(4-(1-甲氧基环丁基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.82 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 4H), 3.44 - 3.37 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.58 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.87 - 0.81 (m, 2H), 0.57 - 0.49 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 600 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 328	 8-(4-(2-甲氧基丙酰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 4H), 3.39 - 3.30 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 1.30 - 1.26 (m, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.76 -

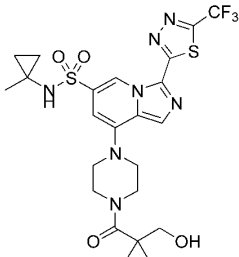
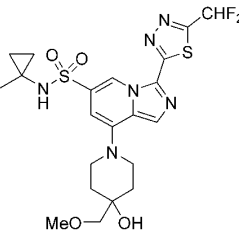
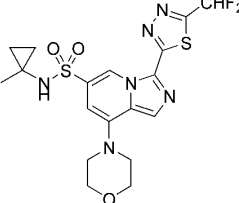
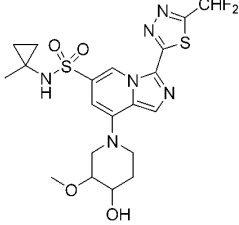
	甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	0.69 (m, 2H), 0.48 – 0.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 574 [M+H] ⁺ .
实施例 329	 8-(4-(异噻唑-5-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.99 – 3.82 (m, 4H), 3.52 – 3.40 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 0.77 – 0.71 (m, 2H), 0.48 – 0.41 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 583 [M+H] ⁺ .
实施例 330	 8-(4-(1,2-二甲基氮杂环丁烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.95 – 3.65 (m, 6H), 3.61 – 3.54 (m, 4H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.78 – 0.68 (m, 2H), 0.52 – 0.41 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 599 [M+H] ⁺ .
实施例 331	 (S)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(羟甲基)-4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.83 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 41.5 Hz, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 1H), 3.15 - 2.96 (m, 3H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.18 - 1.13 (m, 6H), 0.85 - 0.81 (m, 2H), 0.53 - 0.49 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 570 [M+H] ⁺ .

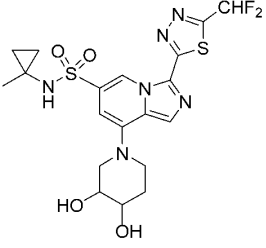
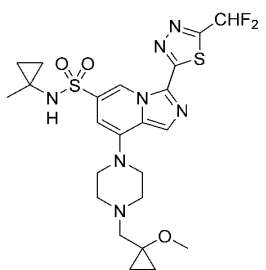
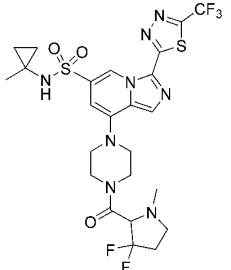
实施例 332	 (R)-7-氟-8-(4-(1-甲基氮杂环丁烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.47 – 5.38 (m, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 2H), 3.79 – 3.73 (m, 2H), 3.45 – 3.42 (m, 6H), 2.85 – 2.82 (m, 3H), 2.80 – 2.77 (m, 1H), 2.69 – 2.66 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.82 – 0.77 (m, 2H), 0.54 – 0.49 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 603 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 333	 8-(4-(1-甲基氮杂丁烷-3-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.49 – 4.34 (m, 2H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 4.03 – 3.82 (m, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.61 – 3.54 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 4H), 2.91 – 2.78 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.78 – 0.67 (m, 2H), 0.51 – 0.38 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$
实施例 334	 8-(4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.81 – 3.73 (m, 4H), 3.44 – 3.36 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.75 – 0.71 (m, 2H), 0.49 – 0.44 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 611 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

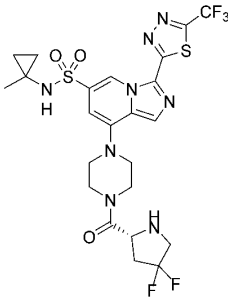
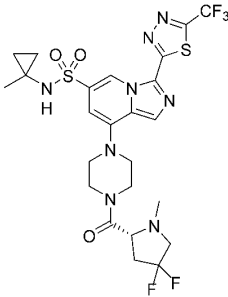
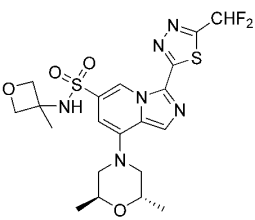
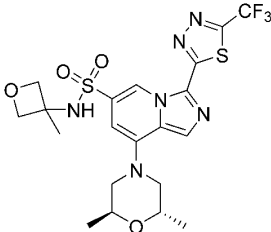
实施例 335	 8-(4-(2-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 4H), 3.45 - 3.36 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.75 - 0.71 (m, 2H), 0.48 - 0.44 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 611 $\text{M} + \text{H}^+$.
实施例 336	 N-(1-甲基环丙基)-8-(4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.80 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.11 (dd, $J = 6.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 4H), 3.39 - 3.35 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 0.86 - 0.82 (m, 2H), 0.53 - 0.49 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 581 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
实施例 337	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(2-甲氨基甲基)-4-羟基哌啶-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.51 - 3.48 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.40 (s, 6H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.71 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.75 - 0.71 (m, 2H), 0.47 - 0.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 542 $(\text{M} + \text{H})^+$.

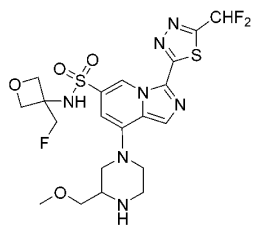
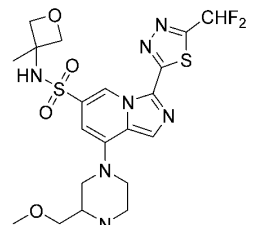
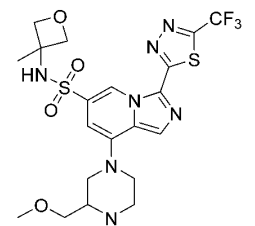
实施例 338	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异烟酰哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (t, J = 53.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 2H), 3.60 – 3.51 (m, 2H), 3.47 – 3.40 (m, 2H), 3.38 – 3.34 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.76 – 0.71 (m, 2H), 0.48 – 0.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 575 [M+H]$^+$.
实施例 339	 8-(4-(1H-咪唑-2-基)哌嗪-1-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.84 – 4.72 (m, 2H), 3.98 – 3.87 (m, 2H), 3.49 – 3.41 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 0.76 – 0.71 (m, 2H), 0.49 – 0.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 564 [M+H]$^+$.
实施例 340	 8-(4-(1H-咪唑-4-基)哌嗪-1-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD$_3$OD) δ 9.83 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.26 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.28 – 4.04 (m, 4H), 3.46 – 3.42 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 0.84 – 0.81 (m, 2H), 0.52 – 0.48 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 564 [M+H]$^+$.
实施例 341	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-甲基环丙基)-8-(哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.32 – 3.29 (m, 4H), 3.10 – 3.06 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 0.74 – 0.71 (m, 2H), 0.47 – 0.44 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 470 [M+H]$^+$.

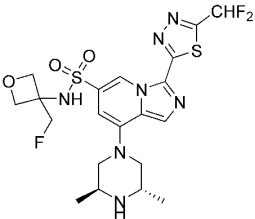
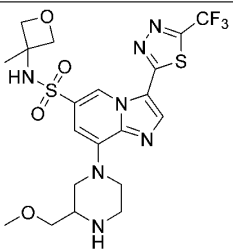
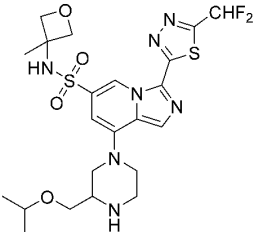
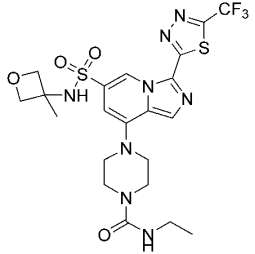
实施例 342	 (S)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(2-(羟甲基)吗啉代)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6 磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.82 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.26 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 3H), 3.64 - 3.60 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 11.6, 8.6 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 11.8, 10.3 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.85 - 0.81 (m, 2H), 0.52 - 0.48 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 343	 N-(1-甲基环丙基)-8-(4-(4-氧代氮杂环丁烷-2-羰基)吡嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.34 - 3.30 (m, 4H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.77 - 0.69 (m, 2H), 0.49 - 0.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 344	 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基-2-甲基吡啶-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.89 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.65 - 4.44 (m, 1H), 4.30 - 4.13 (m, 2H), 3.99 - 3.79 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 1.60 - 1.54 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.24 - 1.18 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 6H), 1.11 - 0.99 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 583 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

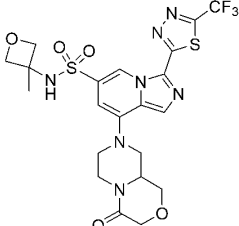
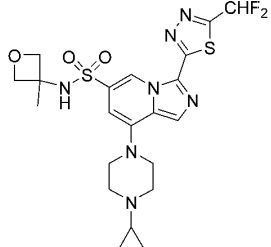
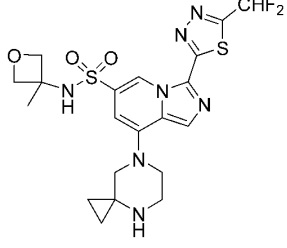
实施例 345	 8-(4-(1-(羟甲基)环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.97 – 4.89 (m, 1H), 3.99 – 3.71 (m, 4H), 3.54 – 3.47 (m, 2H), 3.31 – 3.25 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 0.83 – 0.77 (m, 2H), 0.75 – 0.68 (m, 4H), 0.50 – 0.41 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 586 [M+H] ⁺ .
实施例 346	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-羟基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.53 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 3.30 – 3.23 (m, 5H), 3.22 – 3.17 (m, 2H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.62 – 1.57 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.72 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 0.45 (q, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 529 [M+H] ⁺ .
实施例 347	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-甲基环丙基)-8-吗啉咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.61 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.90 – 3.84 (m, 4H), 3.30 – 3.25 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 0.76 – 0.69 (m, 2H), 0.48 – 0.42 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 471 [M+H].
实施例 348	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-羟基-3-甲氧基吡啶-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.16 – 5.02 (m, 1H), 3.80 – 3.65 (m, 1H), 3.64 – 3.46 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.19 – 2.83 (m, 2H), 2.08 –

	基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	1.94 (m, 1H), 1.81 – 1.56 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.78 – 0.70 (m, 2H), 0.49 – 0.43 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 515 [M+H] ⁺ .
实施例 349	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3,4-二羟基哌啶-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.65 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 2H), 3.46 – 3.33 (m, 2H), 3.27 – 3.25 (m, 2H), 1.86 – 1.81 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.73 – 0.70 (m, 2H), 0.46 – 0.42 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 501 [M+H] ⁺
实施例 350	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-(1-甲氧基环丙基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.81 – 3.75 (m, 2H), 3.50 – 3.41 (m, 4H), 3.37 – 3.31 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.01 – 0.95 (m, 2H), 0.84 – 0.78 (m, 2H), 0.76 – 0.71 (m, 2H), 0.50 – 0.44 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 554 [M+H] ⁺ .
实施例 351	 8-(4-(3,3-二氟-1-甲基吡咯烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.81 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.79 – 6.73 (m, 1H), 4.10 – 3.95 (m, 3H), 3.89 – 3.77 (m, 2H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 3.38 – 3.32 (m, 2H), 3.24 – 3.18 (m, 1H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.42 – 2.34 (m, 5H), 1.26 (s, 3H), 0.85 – 0.81 (m, 2H), 0.52 – 0.49 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 635 [M+H] ⁺ .

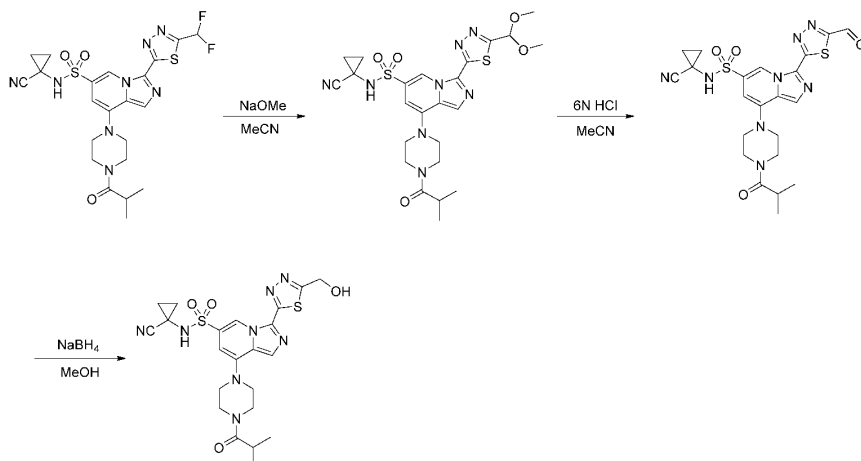
实施例 352	 (<i>R</i>)-8-(4-(4,4-二氟吡咯烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 6H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.48 - 2.28 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.74 - 0.70 (m, 2H), 0.47 - 0.44 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 621 [M+H]⁺
实施例 353	 (<i>R</i>)-8-(4-(4,4-二氟-1-甲基吡咯烷-2-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.80 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 4H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 4H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 2.44 - 2.16 (m, 5H), 1.27 - 1.24 (m, 3H), 0.84 - 0.80 (m, 2H), 0.52 - 0.48 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 635 [M+H]⁺
实施例 354	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((2<i>S</i>,6<i>S</i>)-2,6-二甲基吗啉基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.63 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 4.25 - 4.13 (m, 6H), 3.14 - 3.10 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 515 [M+H]⁺
实施例 355		¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 4.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.22 - 4.18 (m, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 3.11 - 3.06

	3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	(m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 533 [M+H] ⁺ .
实施例 356	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.57 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 3H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H). LC/MS (ESI) (m/z): 548 [M+H] ⁺
实施例 357	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.85 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46 - 7.20 (m, 1H), 6.81 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 3H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 1.64 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 530 [M+H] ⁺ .
实施例 358	 8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.86 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.85 - 4.79 (m, 2H), 4.33 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 2H), 3.87 - 3.84 (m, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 1.65 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 548 [M+H] ⁺ .

实施例 359	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (t, J = 53.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 3H), 4.38 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.08 - 3.04 (m, 6H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 532 [M+H]$^+$.
实施例 360	 8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲氧基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD$_3$OD) δ 9.90 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.78 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.41 - 4.17 (m, 4H), 3.67 - 3.50 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 1.63 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 548 [M+H]$^+$.
实施例 361	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(异丙氧基甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD$_3$OD) δ 9.88 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.34 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 2H), 4.36 - 4.31 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 4H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.1 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 558 [M+H]$^+$.
实施例 362	 N-乙基-4-(6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)胺磺酰基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)哌嗪-1-甲酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD$_3$OD) δ 9.80 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.79 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 4H), 3.39 - 3.36 (m, 4H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.16 - 1.12 (m, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 575 [M+H]$^+$.

	胺	
实施例 363	 N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-氧代六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]恶嗪-8(1H)-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.82 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.59 - 4.58 (m, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.20 - 4.19 (m, 2H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 4H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 1.64 (s, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 574 [M+H] ⁺ .
实施例 364	 8-(4-环丙基哌嗪-1-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.81 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.31 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.38 - 3.35 (m, 4H), 2.95 - 2.92 (m, 4H), 1.86 - 1.81 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.58 - 0.49 (m, 4H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 526 [M+H] ⁺ .
实施例 365	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.83 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 2H), 4.33 - 4.30 (m, 2H), 3.52 - 3.48 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 0.92 - 0.87 (m, 4H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 512 [M+H] ⁺ .

实施例 366: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(羟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二甲氧基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二甲氧基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (230 mg, 0.418 mmol) 的乙腈 (3 mL) 溶液中缓慢加入 5M 的甲醇钠/甲醇 (1 mL) 溶液。反应混合物在室温下搅拌反应 3 小时。反应完全后, 将反应液倒入冰水中, 并用乙酸乙酯萃取两次。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 170 mg, 产率 70.8%), 粗产品无需纯化直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) m/z: 575 [M+H]⁺。

步骤 2: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-甲酰基-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

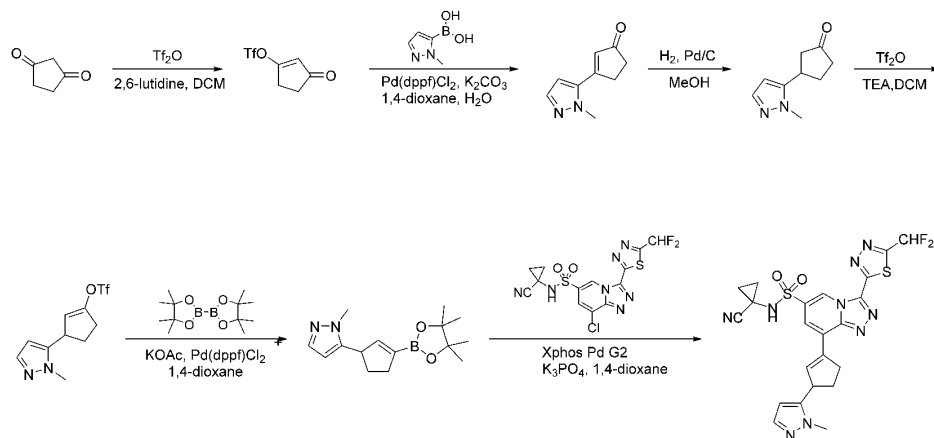
在 0 °C 下, 向 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二甲氧基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (35 mg, 0.061 mmol) 的乙腈 (1.5 mL) 溶液中缓慢加入 6N 盐酸 (0.5 mL) 溶液。反应混合物在 70 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 将反应液用水稀释, 用氯仿/异丙醇 (3:1) 萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 28 mg, 产率 87.0%), 粗产品无需纯化直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) m/z: 529 [M+H]⁺。

步骤 3: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(羟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-甲酰基-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (28 mg, 0.053 mmol) 的甲醇 (1 mL) 溶液中缓慢加入硼氢化钠 (3 mg, 0.08 mmol)。混合物在室温下搅拌反应 30 分钟。将反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 减压浓缩。残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 7 mg, 产率 24.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.71 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.95 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 4H), 3.32 - 3.27 (m, 4H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.40 - 1.35 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。LC/MS (ESI) m/z: 531 [M+H]⁺。

实施例 367: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环

戊-1-烯-1-基[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 3-氧代环戊-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯

在-70 °C氮气保护下, 向环戊烷-1,3-二酮 (300 mg, 3.06 mmol) 和 2,6-二甲基吡啶 (200 mg, 4.59 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL)溶液中缓慢滴加三氟甲磺酸酐 (1 g, 3.67 mmol), 混合物在-70 °C 搅拌反应 1 小时。反应液用冰水淬灭并用二氯甲烷萃取两次。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 40% 乙酸乙酯) 分离纯化得到标题化合物 (黄色油状物, 600 mg, 收率 85.2%)。LC/MS (ESI) (m/z): 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环戊-2-烯-1-酮

在氮气保护下, 向 3-氧代环戊-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯 (230 mg, 1.0 mmol) 的 1,4-二氧六环 (4 mL), 水(1 mL) 溶液中依次加入 1-甲基-1H-吡唑-5-硼酸 (126 mg, 1.0 mmol), 碳酸钾 (414 mg, 3.0 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (73 mg, 0.1 mmol)。将反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C搅拌反应 2 小时。反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 分离纯化得到标题化合物 (白色固体, 140 mg, 产率 85.8%)。LC/MS (ESI) (m/z): 163 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3: 3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环戊烷-1-酮

在氮气保护下, 向 3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环戊-2-烯-1-酮 (140 mg, 0.86 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液添加质量分数为 10% 的 Pd/C (20 mg), 将混合物用氮气置换三次, 并在氢气氛围下室温搅拌反应 6 小时。反应完全后, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (白色固体, 145 mg, 产率 100%)。LC/MS (ESI) (m/z): 165 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 4: 3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环戊-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯

在-70 °C下, 向 3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环戊烷-1-酮 (500 mg, 3.03 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中缓慢滴加 NaHMDS (4.5 mL, 4.5 mmol, 1M in THF), 将混合物在 -70 °C 搅拌半小时, 然后缓慢滴加 N-苯基双(三氟甲磺酰)亚胺 (1.3 g, 3.6 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液, 反应混合物在-70 °C 继续搅拌反应半小时。反应液用冰水淬灭并用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 分离纯化

得到标题化合物 (黄色油状物, 600 mg, 收率 67.5%). LC/MS (ESI) (m/z): 297 [M+H]⁺.

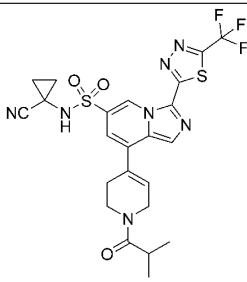
步骤 5: 1-甲基-5-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)环戊-2-烯-1-基)-1H-吡唑

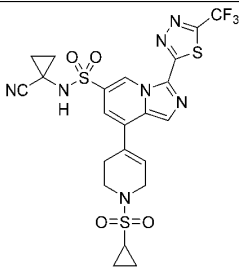
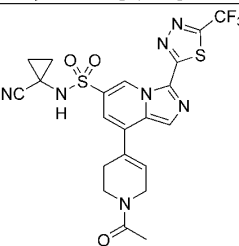
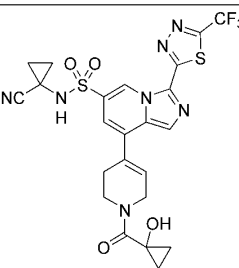
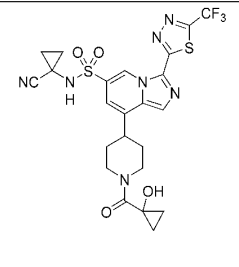
在氮气保护下, 向 3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环戊-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯 (500 mg, 1.69 mmol) 的 1,4-二氧六环 (4 mL) 溶液中依次加入联硼酸频那醇酯 (430 mg, 1.69 mmol), 醋酸钾 (497 mg, 5.1 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (123 mg, 0.17 mmol). 将反应液在用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 2 小时. 反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩. 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 分离纯化得到标题化合物 (白色固体, 400 mg, 产率 86.4%). LC/MS (ESI) (m/z): 275 [M+H]⁺.

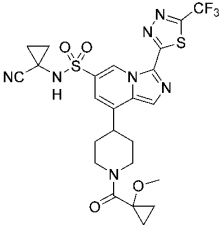
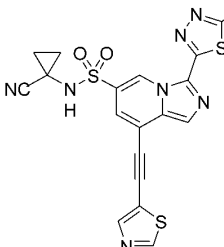
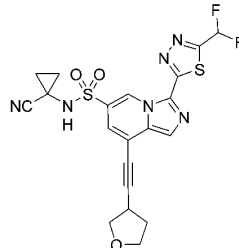
步骤 6: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环戊-1-烯-1-基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺

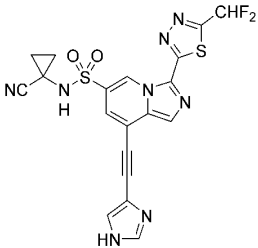
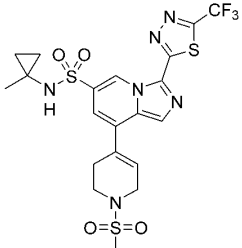
在氮气保护下, 向 1-甲基-5-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)环戊-2-烯-1-基)-1H-吡唑 (50 mg, 0.18 mmol) 的 1,4-二氧六环 (4 mL) 溶液中依次加入 8-氯-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺 (80 mg, 0.18 mmol), 磷酸钾 (115 mg, 0.54 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (14 mg, 0.02 mmol). 将反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 2 小时. 反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩. 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 分离纯化得到标题化合物 (白色固体, 60 mg, 产率 61.2%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.92 - 7.61 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 3.02 - 2.96 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.39 - 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 544 [M+H]⁺.

以下实施例是参照实施例 367 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到粗产品, 粗产品经过反相 HPLC 制备, 冷冻干燥后得到标题化合物。

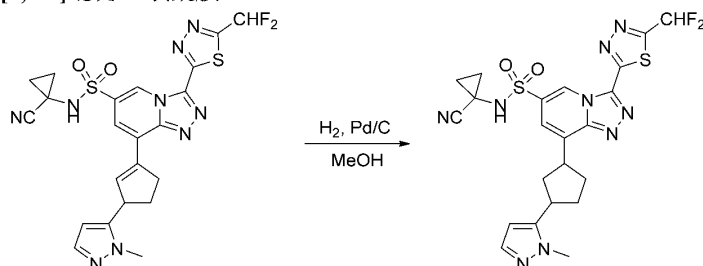
实施例	结构及名称	分析数据
实施例 368	 N-(1-氰基环丙基)-8-(1-异丁基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.71 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 1.53 - 1.48 (m, 2H), 1.43 - 1.38 (m, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H). LC/MS (ESI) m/z: 566 [M+H] ⁺ .

实施例 369	 N-(1-氰基环丙基)-8-(1-(环丙基磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.94 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 2.76 – 2.73 (m, 2H), 1.53 – 1.47 (m, 2H), 1.43 – 1.36 (m, 2H), 1.27 – 1.20 (m, 1H), 1.06 – 0.99 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 600[M+H] ⁺ .
实施例 370	 8-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.33 – 4.18 (m, 2H), 3.77 – 3.69 (m, 2H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 2.61 – 2.54 (m, 1H), 2.12 – 2.05 (m, 3H), 1.51 – 1.43 (m, 2H), 1.40 – 1.32 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 538 [M+H] ⁺ .
实施例 371	 N-(1-氰基环丙基)-8-(1-(1-羟基环丙烷-1-羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.73 – 4.15 (m, 2H), 4.11 – 3.66 (m, 2H), 2.73 – 2.55 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 1.04 – 0.92 (m, 2H), 0.87 – 0.76 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 580 [M+H] ⁺ .
实施例 372		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.87 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.66 – 4.56 (m, 1H), 3.49 – 3.48 (m, 1H), 3.23 – 3.18 (m, 2H), 2.02 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.88 – 1.58 (m, 3H), 1.50 – 1.46 (m, 2H), 1.41 – 1.37 (m, 2H), 0.99 –

	N-(1-氰基环丙基)-8-(1-(1-羟基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	0.94 (m, 2H), 0.82 - 0.78 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 582 [M+H] ⁺
实施例 373	 1-((8-(1-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)磺酰基)环丙烷-1-甲腈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.20 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.33 - 3.13 (m, 2H), 3.06 - 2.81 (m, 1H), 2.16 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 1.02 - 0.94 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 596 [M+H] ⁺
实施例 374	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(噻唑-5-基乙炔基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.99 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 1.53 - 1.50 (m, 2H), 1.43 - 1.39 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 504 [M+H] ⁺ .
实施例 375	 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(四氢呋喃-3-基)乙炔基咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 491 [M+H] ⁺ .

实施例 376	 8-((1H-咪唑-4-基)乙炔基)-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.94 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.08 – 7.55 (m, 4H), 7.50 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 1.54 – 1.48 (m, 2H), 1.43 – 1.36 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 377	 N-(1-甲基环丙基)-8-(1-(甲基磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.84 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 2H), 3.53 – 3.47 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.77 – 2.69 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.77 – 0.67 (m, 2H), 0.52 – 0.40 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 563 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

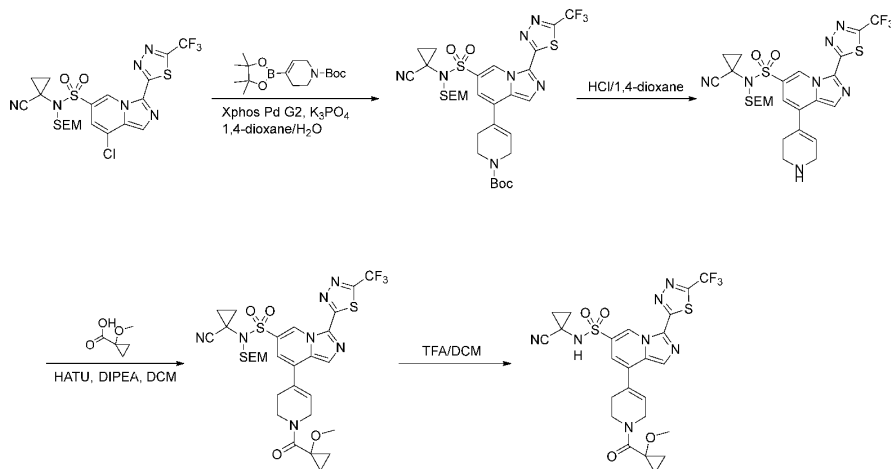
实施例 378: N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺



在氮气保护下, 向 N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)环戊-1-烯-1-基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺 (50 mg, 0.09 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液添加质量分数为 10% 的 Pd/C (10 mg)。将反应液用氮气置换三次, 在氢气氛围下室温搅拌反应 2 小时。反应完全后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩。残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (白色固体, 8 mg, 产率 16.1%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.71 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 60.3, 45.8$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 4H), 1.48 - 1.44 (m, 2H), 1.38 - 1.31 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 379: N-(1-氰基环丙基)-8-(1-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-(5-(三氟甲

基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 4-(6-(N-(1-氰基环丙基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨磺酰基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

在室温氮气保护下,向 8-氯-N-(1-氰基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (300 mg, 0.52 mmol) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (240 mg, 0.78 mmol) 的 1,4-二氧六环 (6 mL) 和水 (1 mL) 溶液中依次加入磷酸钾 (220 mg, 1.04 mmol) 和 Xphos Pd G2 (4 mg, 0.005 mmol)。反应液用氮气置换 3 次,在氮气保护下 85°C 搅拌反应 16 小时。反应完毕,将反应液用乙酸乙酯稀释,依次用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 60% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 330 mg, 产率 51%)。LC/MS (ESI) (m/z): 726 [M+H]⁺。

步骤 2: N-(1-氰基环丙基)-8-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0°C 下,向 4-(6-(N-(1-氰基环丙基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨磺酰基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (100 mg, 0.14 mmol) 的 1,4-二氧六环 (1 mL) 溶液中缓慢加入 4N 盐酸/1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液。反应混合物在室温搅拌反应 2 小时。反应完全后,减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 85 mg, 产率 98.6%), 粗产品无需纯化直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) (m/z): 626 [M+H]⁺。

步骤 3: N-(1-氰基环丙基)-8-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

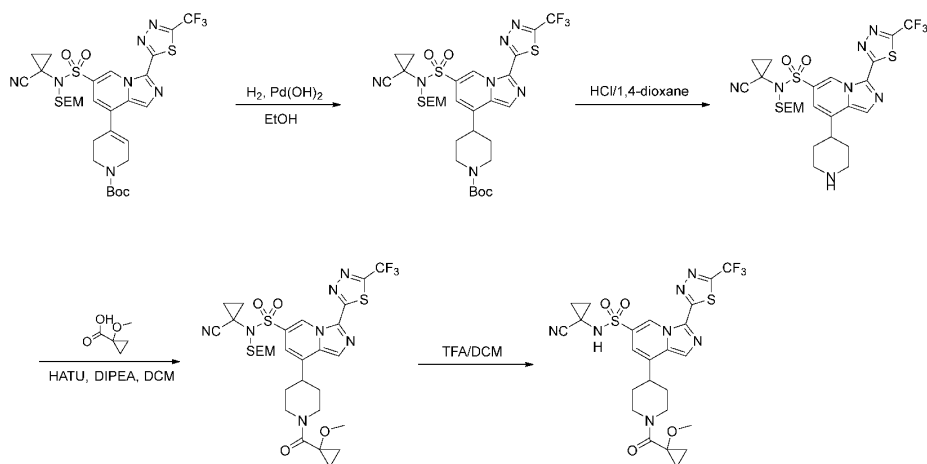
在 0°C 下,向 N-(1-氰基环丙基)-8-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (85 mg, 0.14 mmol) 和 1-羟基环丙烷-1-甲酸 (24 mg, 0.20 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入 HATU (65 mg, 0.17 mmol) 和 DIEA (40 mg, 0.33 mmol)。反应液在 0°C 下搅拌反应 1 小时。反应完毕,将反应液用二氯甲烷稀释,依次用水和饱和

和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯，梯度：0 - 60% 乙酸乙酯）分离得到标题化合物（黄色固体，70 mg，产率 71%）。LC/MS (ESI) (m/z): 724 [M+H]⁺。

步骤 4: N-(1-氰基环丙基)-8-(1-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0°C 下，向 N-(1-氰基环丙基)-8-(1-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (70 mg, 0.10 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中缓慢滴加三氟乙酸 (0.3 mL)。混合物在室温下搅拌 30 分钟。将混合物浓缩，残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物（黄色固体，18 mg，产率 31.6%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.94 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.65 - 4.17 (m, 2H), 4.07 - 3.72 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 594 [M+H]⁺。

实施例 380: N-(1-氰基环丙基)-8-(1-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 4-(6-(N-(1-氰基环丙基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨磺酰基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

在氮气保护下，向 4-(6-(N-(1-氰基环丙基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨磺酰基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (270 mg, 0.37 mmol) 的乙醇 (5 mL) 溶液中，缓慢加入 Pd/C (12 mg, 质量分数 10%)。反应液用氮气置换三次后，在氢气球下室温搅拌反应 9 小时。反应完全后，过滤混合物，滤液减压浓缩得到标题化合物（白色固体，220 mg，产率 81.5%）。LC/MS (ESI) m/z: 728 [M+H]⁺。

步骤 2: N-(1-氰基环丙基)-8-(哌啶-4-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0°C 下, 向 4-(6-(N-(1-氰基环丙基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)氨磺酰基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (220 mg, 0.30 mmol) 的 1,4-二氧六环 (1 mL) 溶液中缓慢加入 4N 盐酸/1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液。反应混合物在室温搅拌反应 2 小时。反应完全后, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 180 mg, 产率 95.2%), 粗产品无需纯化直接用于下一步反应 LC/MS (ESI) (m/z): 628 [M+H]⁺。

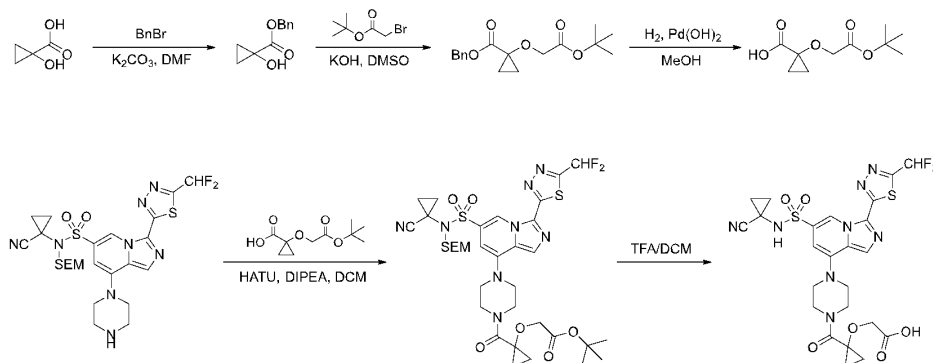
步骤 3: N-(1-氰基环丙基)-8-(1-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0°C 下, 向 N-(1-氰基环丙基)-8-(哌啶-4-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (70 mg, 0.11 mmol) 和 1-羟基环丙烷-1-甲酸 (25 mg, 0.22 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入 HATU (65 mg, 0.17 mmol) 和 DIEA (40 mg, 0.33 mmol)。反应液在 0°C 下搅拌反应 1 小时。反应完毕, 将反应液用二氯甲烷稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 40 mg, 产率 50%)。LC/MS (ESI) (m/z): 726 [M+H]⁺。

步骤 4: N-(1-氰基环丙基)-8-(1-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0°C 下, 向 N-(1-氰基环丙基)-8-(1-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (40 mg, 0.06 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.3 mL)。反应液在室温下搅拌 1 小时。反应完毕, 将反应液减压浓缩, 残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 5 mg, 产率 16%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.20 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.81 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.33 - 3.13 (m, 2H), 3.06 - 2.81 (m, 1H), 2.16 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 1.02 - 0.94 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 596 [M+H]⁺。

实施例 381: 2-(1-(4-(6-(N-(1-氰基环丙基)氨磺酰基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)哌啶-1-羰基)环丙氧基)乙酸



步骤 1: 1-羟基环丙烷-1-甲酸苄酯

在 0°C 下, 向 1-羟基环丙烷-1-甲酸 (2 g, 19.6 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 溶液中加入碳酸钾 (7 g, 50.7 mmol) 和苄溴 (4 g, 23.5 mmol)。反应混合物在室温氮气保护下搅拌 3 小时。反应完全后, 用饱和氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 10% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (无色液体, 3 g, 产率 79.7%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.21 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.25 (dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 2H), 1.09 (dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 2H)。

步骤 2: 1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)环丙烷-1-甲酸苄酯

在 0°C 下, 向 1-羟基环丙烷-1-甲酸苄酯 (1 g, 4.62 mmol) 的二甲基亚砜 (10 mL) 溶液中依次加入氢氧化钾 (520 mg, 9.25 mmol) 和 2-溴乙酸叔丁酯 (1.2 g, 6.01 mmol)。反应混合物在 0°C 下搅拌 3 小时。反应完全后, 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 5% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (无色液体, 1.2 g, 产率 84.7%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 - 7.27 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.35 - 1.28 (m, 4H)。

步骤 3: 1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)环丙烷-1-甲酸

在室温下, 向 1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)环丙烷-1-甲酸苄酯 (600 mg, 1.96 mmol) 的甲醇 (8 mL) 溶液中加入氢氧化钡碳 (50 mg, 质量分数 10%)。反应液用氮置换三次并且在氢气球保护下室温搅拌反应 2 小时。反应完毕, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (白色固体, 400 mg, 产率 94.4%), 无需纯化直接用于下一步。LC/MS (ESI) (*m/z*): 217 [M+H]⁺。

步骤 4: 2-(1-(4-(6-(N-(1-氧基环丙基)-N-((2-(三甲基甲硅基)乙氧基)甲基)氨基磺酰基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)哌嗪-1-羰基)环丙氧基)乙酸叔丁酯

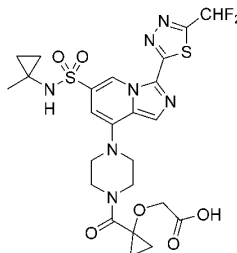
在室温下, 向 N-(1-氧基环丙基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(哌嗪-1-基)-N-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (55 mg, 0.090 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中加入 1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)环丙烷-1-甲酸 (39 mg, 0.180 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (29 mg, 0.225 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (41 mg, 0.108 mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌反应 0.5 小时。反应完全后, 将反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 35% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 55 mg, 产率 75.5%)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 809 [M+H]⁺。

步骤 5: 2-(1-(4-(6-(N-(1-氧基环丙基)氨基磺酰基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)哌嗪-1-羰基)环丙氧基)乙酸

在 0°C 下, 向 2-(1-(4-(6-(N-(1-氧基环丙基)-N-((2-(三甲基甲硅基)乙氧基)甲基)氨基磺酰基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)哌嗪-1-羰基)环丙氧基)乙酸叔丁酯 (55 mg, 0.068 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1 mL)。反应液在室温下搅拌反应 2 小时。反应完全后, 将反应液滴入冰水浴冷却的 5% 碳酸氢钠水溶液中, 二氯甲烷萃取。合并有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经制备 HPLC (C18, 10 - 50% 乙腈的含有 0.1% FA 水

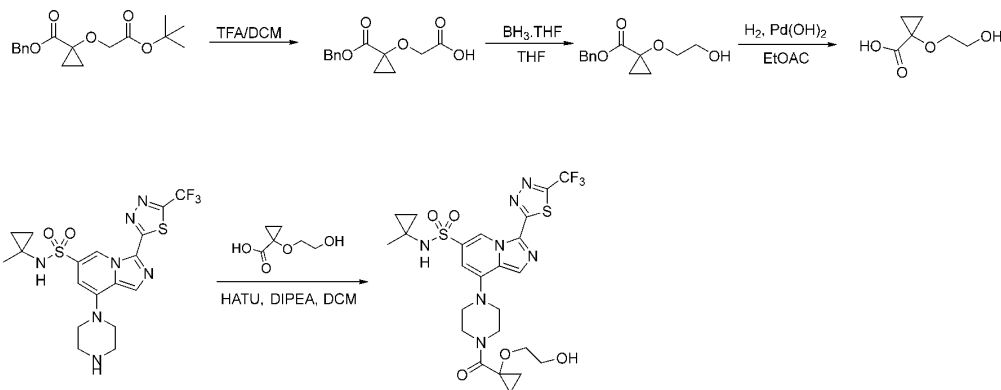
溶液) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 15 mg, 产率 35.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.68 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.98 - 3.63 (m, 4H), 3.53 - 3.37 (m, 4H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.40 - 1.36 (m, 2H), 1.07 - 1.03 (m, 4H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 623 [M+H]⁺.

实施例 382: 2-(1-(4-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-(N-(1-甲基环丙基)氨磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)哌嗪-1-羰基)环丙氧基)乙酸



标题化合物参照**实施例 381** 的制备方法得到。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.61 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.98 - 3.59 (m, 4H), 3.61 - 3.10 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.09 - 0.99 (m, 4H), 0.80 - 0.68 (m, 2H), 0.52 - 0.40 (m, 2H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 612 [M+H]⁺.

实施例 383: 8-(4-(1-(2-羟基乙氧基)环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰



步骤 1: 2-(1-(苄氧基)羰基)环丙氧基)乙酸

在 0°C 下, 向 1-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)环丙烷-1-甲酸苄酯 (1.8 g, 5.87 mmol) 的二氯甲烷 (9 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (4.5 mL)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时。反应完全后, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色液体, 1.5 g, 产率 100%)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 251 [M+H]⁺.

步骤 2: 1-(2-羟基乙氧基)环丙烷-1-甲酸苄酯

在 0°C 下, 向 2-(1-(苄氧基)羰基)环丙氧基)乙酸 (1.5 g, 5.87 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中缓慢滴加硼烷四氢呋喃 (11.7 mL, 11.7 mmol, 1M) 溶液。反应混合物在 65°C 下搅拌反应 1 小时。反应完全后, 在冰水浴下缓慢滴加甲醇淬灭反应液。将反应液减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 15% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (无色液体, 900 mg, 产率 64.8%)。LC/MS

(ESI) (m/z): 237 [M+H]⁺.

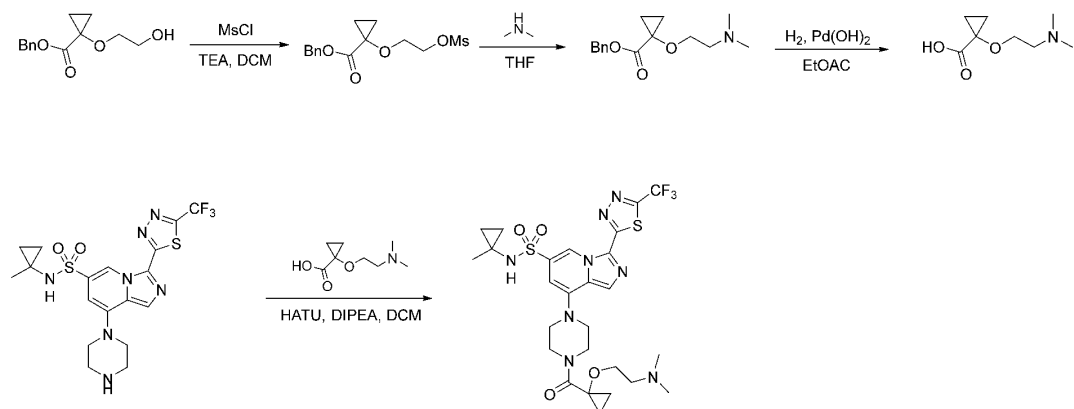
步骤 3: 1-(2-羟基乙氧基)环丙烷-1-甲酸

在室温下, 向 1-(2-羟基乙氧基)环丙烷-1-甲酸苄酯 (50 mg, 2.12 mmol) 的乙酸乙酯 (2 mL) 溶液中加入氢氧化钡 (10 mg, 质量分数 10%)。反应液用氮气置换三次, 在氢气球保护下室温搅拌反应 2 小时。反应完毕, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (无色液体, 30 mg, 产率 97.0%), 无需纯化直接用于下一步。LC/MS (ESI) (m/z): 147 [M+H]⁺.

步骤 4: 8-(4-(1-(2-羟基乙氧基)环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在室温下, 向 N-(1-甲基环丙基)-8-(哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (50 mg, 0.103 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中加入 1-(2-羟基乙氧基)环丙烷-1-甲酸 (23 mg, 0.206 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (33 mg, 0.256 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (47 mg, 0.123 mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌反应 4 小时。反应完全后, 将反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经制备 HPLC (C18, 10 - 50% 乙腈的含有 0.1% FA 的水溶液) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 16 mg, 产率 25.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.18 - 3.65 (m, 4H), 3.51 - 3.45 (m, 4H), 3.43 - 3.33 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.08 - 1.00 (m, 2H), 0.98 - 0.90 (m, 2H), 0.77 - 0.69 (m, 2H), 0.49 - 0.41 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 616 [M+H]⁺.

实施例 384: 8-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙氧基)环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 1-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙氧基)环丙烷-1-甲酸苄酯

在 0°C 下, 向 1-(2-羟基乙氧基)环丙烷-1-甲酸苄酯 (800 mg, 3.38 mmol) 的二氯甲烷 (8 mL) 溶液中加入三乙胺 (684 mg, 6.77 mmol) 和甲基磺酰氯 (503 mg, 4.39 mmol)。反应混合物在 0°C 下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 将反应液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (无色液体, 888 mg, 产率 83.5%), 无需纯化直接用于下一步。LC/MS (ESI) (m/z): 315 [M+H]⁺.

步骤 2: 1-(2-(二甲基氨基)乙氧基)环丙烷-1-甲酸苄酯

在 0°C 下, 向 1-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙氧基)环丙烷-1-甲酸苄酯 (888 mg, 2.82 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入 2M 的二甲胺的四氢呋喃 (5.6 mL, 5.64 mmol) 溶液。将反应液在 65°C 下密封反应 3 小时。反应完全后, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 8% 甲醇) 分离得到标题化合物 (无色液体, 500 mg, 产率 67.2%)。LC/MS (ESI) (m/z): 264 [M+H]⁺。

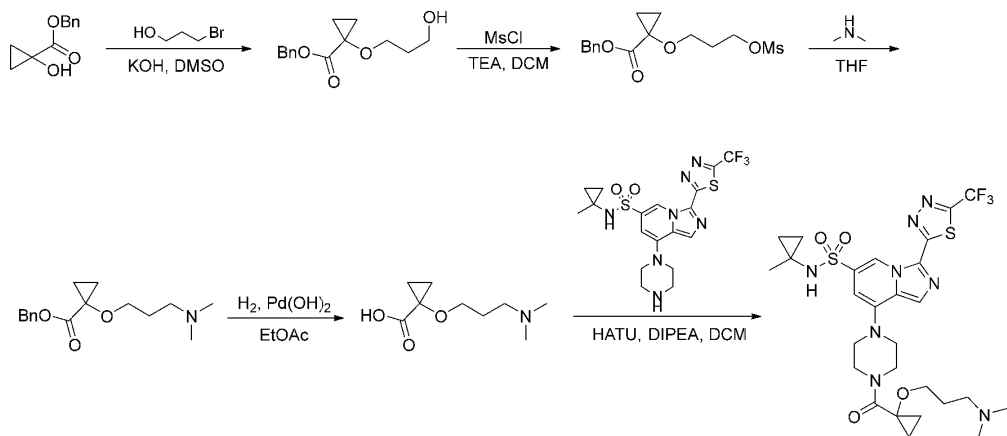
步骤 3: 1-(2-(二甲基氨基)乙氧基)环丙烷-1-甲酸

在室温下, 向 1-(2-(二甲基氨基)乙氧基)环丙烷-1-甲酸苄酯 (150 mg, 0.570 mmol) 的乙酸乙酯 (3 mL) 溶液中加入氢氧化钾 (20 mg, 质量分数 10%)。反应液用氮气置换三次, 在氢气球保护下室温搅拌反应 2 小时。反应完毕, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (无色液体, 90 mg, 产率 91.2%), 无需纯化直接用于下一步。LC/MS (ESI) (m/z): 174 [M+H]⁺。

步骤 4: 8-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙氧基)环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在室温下, 向 N-(1-甲基环丙基)-8-(哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (55 mg, 0.133 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中依次加入 1-(2-(二甲基氨基)乙氧基)环丙烷-1-甲酸 (39 mg, 0.266 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (36 mg, 0.282 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (51 mg, 0.135 mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌反应 4 小时。反应完全后, 将反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经制备 HPLC (C18, 10 - 50% 乙腈的含有 0.1% FA 的水溶液) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 28 mg, 产率 38.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.13 - 3.68 (m, 4H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 4H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.16 (s, 3H), 1.07 - 0.99 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.75 - 0.68 (m, 2H), 0.50 - 0.41 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 643 [M+H]⁺。

实施例 385: 8-(4-(1-(3-(二甲基氨基)丙氧基)环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 1-(3-羟丙氧基)环丙烷-1-羧酸苄酯

在 0°C 下, 向 1-羟基环丙烷-1-羧酸苄酯 (900 mg, 4.68 mmol) 的二甲基亚砜 (9 mL) 溶液中加入

氢氧化钾 (525 mg, 9.36 mmol) 和 3-溴丙烷-1-醇 (840 mg, 6.08 mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应 3 小时。反应完全后, 将反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 45% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (无色液体, 900 mg, 产率 76.8%)。LC/MS (ESI) (m/z): 251 [M+H]⁺。

步骤 2: 1-(3-((甲基磺酰基)氧基)丙氧基)环丙烷-1-羧酸苄基酯

在 0°C 下, 向 1-(3-羟丙氧基)环丙烷-1-羧酸苄基酯 (900 mg, 3.60 mmol) 的二氯甲烷 (9 mL) 溶液中加入三乙胺 (910 mg, 8.99 mmol) 和甲基磺酰氯 (540 mg, 4.67 mmol)。反应混合物在 0°C 下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 将反应液用二氯甲烷稀释, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (无色液体, 570 mg, 产率 48.2%), 无需纯化直接用于下一步。LC/MS (ESI) (m/z): 329 [M+H]⁺。

步骤 3: 1-(3-(二甲氨基)丙氧基)环丙烷-1-羧酸苄基酯

在 0°C 下, 向 1-(3-((甲基磺酰基)氧基)丙氧基)环丙烷-1-羧酸苄基酯 (570 mg, 1.74 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液中加入 2 M 的二甲胺四氢呋喃 (5 mL) 溶液。反应液在 65°C 下密封反应 3 小时。反应完全后, 将反应液减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 8% 甲醇) 分离得到标题化合物 (无色液体, 217 mg, 产率 45.1%)。LC/MS (ESI) (m/z): 278 [M+H]⁺。

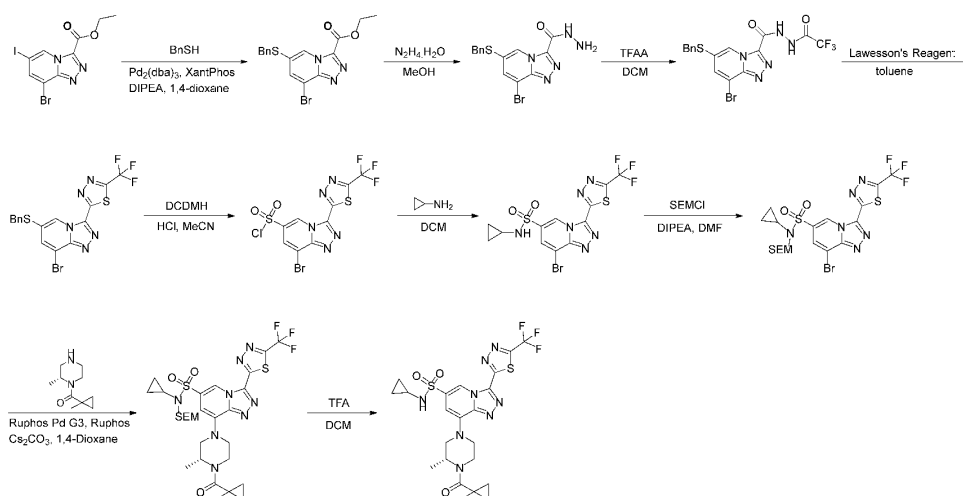
步骤 4: 1-(3-(二甲氨基)丙氧基)环丙烷-1-羧酸

在室温下, 向 1-(3-(二甲氨基)丙氧基)环丙烷-1-羧酸苄基酯 (217 mg, 0.78 mmol) 的乙酸乙酯 (3 mL) 溶液中加入氢氧化钡 (20 mg, 质量分数 10%)。反应液在氢气球保护下抽换气三次并且在氢气下室温搅拌 2 小时。反应完毕, 过滤, 滤液反应液减压浓缩得到粗品标题化合物 (无色液体, 140 mg, 产率 95.5%), 无需纯化直接用于下一步。LC/MS (ESI) (m/z): 188 [M+H]⁺。

步骤 5: 8-(4-(1-(3-(二甲氨基)丙氧基)环丙烷-1-羧基)哌嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在室温下, 向 N-(1-甲基环丙基)-8-(哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (70 mg, 0.14 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中加入 1-(3-(二甲氨基)丙氧基)环丙烷-1-羧酸 (32 mg, 0.17 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (55 mg, 0.43 mmol) 和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (82 mg, 0.21 mmol)。反应液在氮气保护下室温搅拌反应 4 小时。反应完全后, 将反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经制备 HPLC (C18, 10 - 50% 乙腈含有 0.1% FA 水溶液) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 26 mg, 产率 27.5%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.81 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.23 - 3.85 (m, 4H), 3.61 - 3.57 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 4H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.51 (s, 6H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.15 - 1.10 (m, 2H), 1.06 - 1.02 (m, 2H), 0.85 - 0.81 (m, 2H), 0.51 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 657 [M+H]⁺。

实施例 386: (R)-N-环丙基-8-(3-甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-羧基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 6-(苄硫基)-8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸乙酯

在氮气保护下, 向 8-溴-6-碘-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸乙酯 (2 g, 5.25 mmol) 和苯基甲硫醇 (0.65 g, 5.25 mmol) 的 1,4-二氧六环 (40 mL) 溶液中依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (2.0 g, 15.7 mmol), XantPhos (510 g, 0.503 mmol), Pd₂(dba)₃ (480 mg, 0.503 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气下 80 °C 搅拌反应 4 小时。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 1.5 g, 产率 78%)。LC/MS (ESI) (m/z): 392 [M+H]⁺。

步骤 2: 6-(苄硫基)-8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-碳酰肼

在氮气保护下, 向 6-(苄硫基)-8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-羧酸乙酯 (1.3 g, 3.3 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中加入水合肼 (660 mg, 16.6 mmol)。反应液在 60 °C 搅拌反应 30 分钟。反应完全后减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 1.5 g)。LC/MS (ESI) (m/z): 378 [M+H]⁺。

步骤 3: 6-(苄硫基)-8-溴-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-碳酰肼

在氮气保护下, 向 6-(苄硫基)-8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-碳酰肼 (1 g, 2.64 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入三氟乙酸酐 (722 mg, 3.44 mmol)。反应液在室温搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 加入水, 二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 60% 乙酸乙酯) 纯化分离得到标题化合物 (黄色固体, 750 mg, 产率 60%)。LC/MS (ESI) (m/z): 474 [M+H]⁺。

步骤 4: 2-(6-(苄硫基)-8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑

在氮气保护下, 向 6-(苄硫基)-8-溴-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-碳酰肼 (750 mg, 1.58 mmol) 的无水甲苯 (7.5 mL) 溶液中加入劳森试剂 (704 mg, 1.74 mmol)。反应液在 110 °C 搅拌反应 4 小时。反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 25% 乙酸乙酯) 纯化分离得到标题化合物 (黄色固体, 700 mg, 产率 94%)。LC/MS (ESI) (m/z): 472 [M+H]⁺。

步骤 5: 8-溴-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰氯

在 0 °C 下,向 2-(6-(苄硫基)-8-溴-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (750 mg, 1.59 mmol) 的乙腈 (8 mL) 溶液中依次加入 1N 盐酸 (2 mL), 水 (2 mL) 和二氯海因 (941 g, 4.77 mmol)。反应液在冰浴下搅拌反应 10 分钟。反应完全后, 加入水, 二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 1.05 g)。无需纯化直接用于下一步。

步骤 6: 8-溴-N-环丙基-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向环丙氨 (255 mg, 4.46 mmol) 的无水二氯甲烷 (4 mL) 溶液中加 8-溴-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰氯 (400 mg, 0.89 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 300 mg, 产率 72%)。LC/MS (ESI) (m/z): 469 [M+H]⁺。

步骤 7: 8-溴-N-环丙基-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基甲硅基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下,向 8-溴-N-环丙基-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺 (300 mg, 0.64 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶液中依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (247 mg, 1.92 mmol), 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (160 mg, 0.96 mmol)。反应液在室温搅拌反应 1 小时。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 15% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 300 mg, 产率 78%)。LC/MS (ESI) (m/z): 599 [M+H]⁺。

步骤 8: (R)-N-环丙基-8-(3-甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺

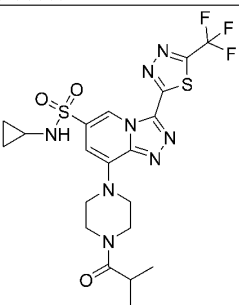
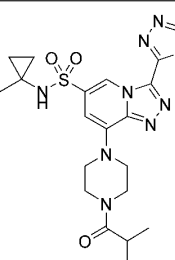
在氮气保护下, 向 8-溴-N-环丙基-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺 (300 mg, 0.50 mmol) 和 (R)-(1-甲基环丙基)(2-甲基哌嗪-1-基)甲酮 (183 mg, 1.00 mmol) 的 1,4-二氧六环 (6 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (490 mg, 1.51 mmol), Ruphos (23 mg, 0.05 mmol), Ruphos Pd G3 (42 mg, 0.05 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气下 80 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 40 - 80% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 150 mg, 产率 43%)。LC/MS (ESI) (m/z): 701 [M+H]⁺。

步骤 9: (R)-N-环丙基-8-(3-甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺

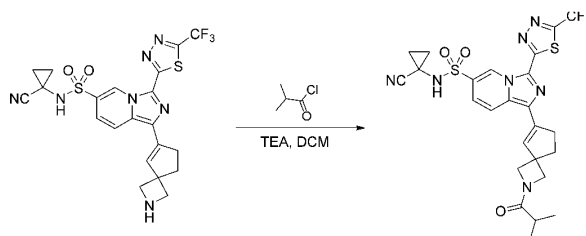
在 0 °C 下, 向 (R)-N-环丙基-8-(3-甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺 (150 mg, 0.21 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.5 mL)。反应液在 0 °C 搅拌反应 1 小时。反应完全后, 将反应液滴入冰浴冷却的 5%碳酸氢钠水溶液中, 二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经制备 HPLC (C18, 10 - 50% 乙腈的 H₂O 溶液和 0.1% FA) 分离

得到标题化合物 (黄色固体, 42 mg, 产率 34%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.32 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.78 – 4.66 (m, 1H), 4.53 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.37 – 4.24 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 1H), 3.15 – 3.02 (m, 1H), 2.32 – 2.24 (m, 1H), 1.33 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.93 – 0.81 (m, 2H), 0.64 – 0.48 (m, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 571 [M+H]⁺.

以下实施例是参照实施例 386 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到粗产品, 粗产品经过反相 HPLC 制备, 冷冻干燥后得到标题化合物。

实施例	结构及名称	分析数据
实施例 387	 N-环丙基-8-(4-异丁酰吡嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.59 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 6H), 3.73 – 3.69 (m, 2H), 3.09 – 2.99 (m, 1H), 2.34 – 2.29 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.64 – 0.58 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 545 [M+H] ⁺ .
实施例 388	 8-(4-异丁酰基吡嗪-1-基)-N-(1-甲基环丙基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.58 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.92 – 3.88 (m, 4H), 3.87 – 3.83 (m, 2H), 3.73 – 3.69 (m, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.84 – 0.81 (m, 2H), 0.54 – 0.50 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 559 [M+H] ⁺ .

实施例 389: N-(1-氰基环丙基)-1-(2-异丁酰基-2-氮杂螺[3.4]辛-5-烯-6-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

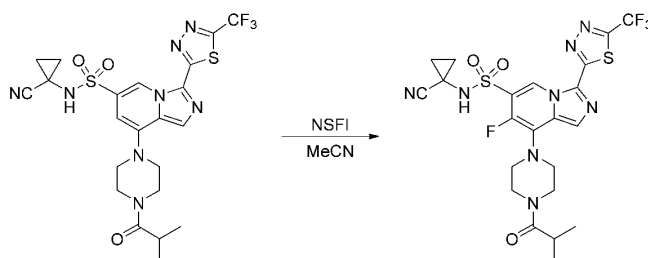


步骤 1: N-(1-氰基环丙基)-1-(2-异丁酰基-2-氮杂螺[3.4]辛-5-烯-6-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑

-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 N-(1-氰基丙基)-1-(2-氮杂螺[3.4]辛-5-烯-6-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (60 mg, 0.096 mmol) 的二氯甲烷 (4 mL) 溶液中依次加入三乙胺 (40 mg, 0.38 mmol), 异丁酰氯(25 mg, 0.24 mmol) 加入完毕, 反应混合液在室温搅拌 1 小时。反应完毕, 反应液加入水, 用二氯甲烷取三次, 有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物溶解在甲醇(5 mL)中, 0 °C 下加入氢氧化锂 (10 mg, 0.19mmol) 应混合液在室温搅拌 30 分钟, 反应完毕, 反应液加入水, 用二氯甲烷取三次, 有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经制备 HPLC 分离得到标题化合物 (黄色固体, 8.1 mg, 产率 14.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.98 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.99 – 2.95 (m, 2H), 2.47 – 2.44 (m, 1H), 2.36 – 2.31 (m, 2H), 1.52 – 1.49 (m, 2H), 1.39 – 1.36 (m, 2H), 1.02 – 1.00 (m, 6H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 592 [M+H]⁺.

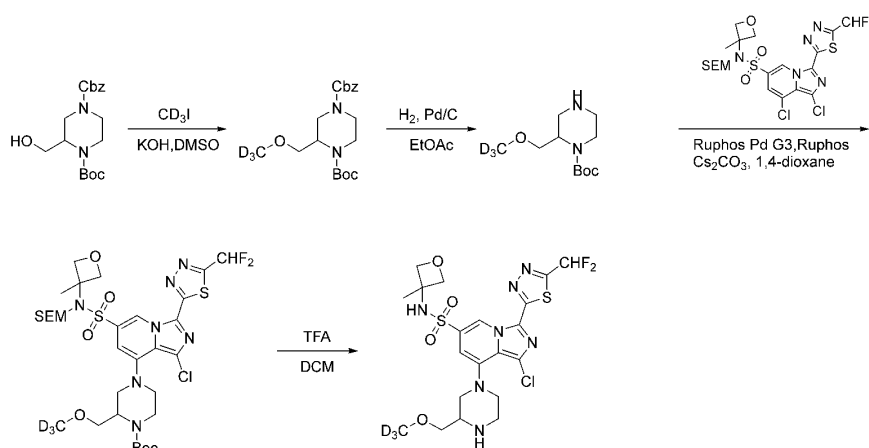
实施例 390: N-(1-氰基环丙基)-7-氟-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: N-(1-氰基环丙基)-7-氟-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

向 N-(1-氰基环丙基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (80 mg, 0.14 mmol) 的乙腈 (2 ml) 溶液中加入 NFSI (30 mg, 0.14 mmol)。反应液 25 °C 下搅拌 1 小时。反应完毕, 将反应液用乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取三次。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 20 mg, 产率 25%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 4H), 3.50 – 3.44 (m, 4H), 3.05 – 3.00 (m, 1H), 1.59 – 1.55 (m, 2H), 1.49 – 1.45 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 586 [M+H]⁺.

实施例 391: 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-((甲氧基-*d*₃)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 4-苄基-1-(叔丁基)-2-((甲氧基- d_3)甲基)哌嗪-1,4-二羧酸酯

在 0°C 下, 向 4-苄基-1-(叔丁基)-2-((甲氧基- d_3)甲基)哌嗪-1,4-二羧酸酯 (500 mg, 1.42 mmol) 的 DMSO (10 mL) 溶液中依次加入氢氧化钾 (159 mg, 2.84 mmol) 和氘代碘甲烷 (613 mg, 4.26 mmol)。反应液在冰浴搅拌反应 2 小时。反应完全后, 加入水, 二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (白色固体, 320 mg, 产率 30%)。LC/MS (ESI) (m/z): 368 [M+H]⁺。

步骤 2: 2-((甲氧基- d_3)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

在氮气保护下, 向 4-苄基-1-(叔丁基)-2-((甲氧基- d_3)甲基)哌嗪-1,4-二羧酸酯 (320 mg, 0.87 mmol) 的乙酸乙酯 (20 mL) 溶液中加入质量分数为 10% 的钯碳 (30 mg), 反应液用氮气置换三次, 在 15psi 氢气氛围下搅拌反应 2 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (无色油状物, 180 mg, 产率 88%)。LC/MS (ESI) (m/z): 234 [M+H]⁺。

步骤 3: 4-(1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨基磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-2-((甲氧基- d_3)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

在氮气保护下, 向 1,8-二氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (60 mg, 0.10 mmol) 和 2-((甲氧基- d_3)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (30 mg, 0.13 mmol) 的 1,4-二氧六环 (8 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (97 mg, 0.30 mmol), Ruphos (9 mg, 0.02 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (9 mg, 0.01 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80°C 搅拌反应 2 小时。反应完全后, 将反应液冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 30 mg, 产率 37%)。LC/MS (ESI) m/z: 797 [M+H]⁺。

步骤 4: 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-((甲氧基- d_3)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0°C 下, 向 4-(1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨基磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-2-((甲氧基- d_3)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (30 mg, 0.03 mmol) 的二氯甲烷 (8 mL) 溶液中缓慢滴加三氟乙酸 (3 mL)。混合物在室温下搅拌反

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

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

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

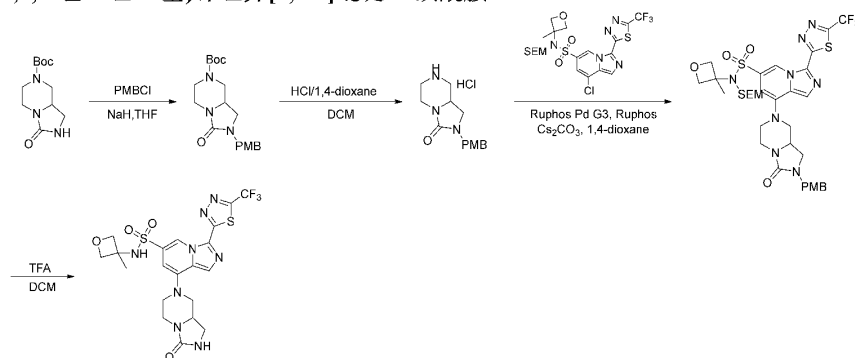
在 0°C 下,向 4-(叔丁基)-2-(((1-(甲氧羰基)环丙基)(甲基)氨基)甲基)哌嗪-1,4-二羧酸 1-苄酯 (140 mg, 0.30 mmol) 的无水甲醇 (5 mL) 溶液中加入质量分数为 10% 的氢氧化钡碳 (28 mg)。反应液在室温下搅拌反应 16 小时。反应完全后,过滤,滤液减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/二氯甲烷, 梯度: 0-35% 二氯甲烷) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 70 mg, 产率 78.2%)。LC/MS (ESI) (m/z): 296 [M+H]⁺。

步骤 4: 2'-甲基-4'-氧代六氢-4'H,8'H-螺[环丙烷-1,3'-吡嗪[1,2-a]吡嗪]-4'-酮

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

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

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

实施例 394: N-(3-甲氧氧杂环丁烷-3-基)-8-(3-氧代六氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(1H)-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺**步骤 1: 2-(4-甲氧基苄基)-3-氧代六氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(1H)-羧酸叔丁酯**

在 0°C 下, 向 7(1H)-(叔丁氧羰基)-3-氧代六氢咪唑并[1,5-a]吡嗪 (30 mg, 0.12 mmol) 的四氢呋喃 (3 mL) 溶液中加入质量分数为 60% 的钠氢 (10 mg, 0.25 mmol) 和 4-甲氧基氯苄 (45 mg, 0.3 mmol)。反应液 65°C 下搅拌反应 2 小时。反应完毕, 将反应液用冰水冷却的饱和氯化铵水溶液淬灭, 并用乙酸乙酯萃取三次。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 35 mg, 产率 77.9%)。LC/MS (ESI) (m/z): 362 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.79 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (dd, $J = 11.0, 8.1$ Hz, 1H), 3.20 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.82 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 2H), 2.50 (s, 1H), 1.39 (s, 9H)。

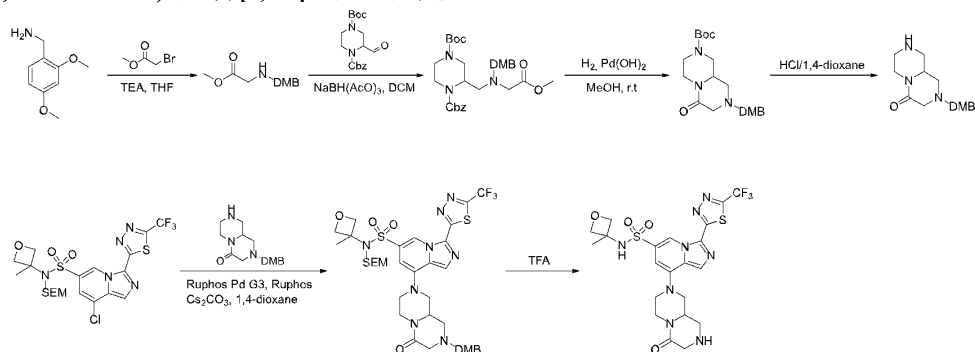
步骤 2: 2-(4-甲氧基苄基)六氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3(2H)-酮盐酸盐

在 0°C 下, 向 (2-(4-甲氧基苄基)-3-氧代六氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(1H)-羧酸叔丁酯 (35 mg, 0.1 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.5 mL)。反应液 25°C 下搅拌反应 1 小时。反应完毕, 将反应液减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 31 mg, 产率 99%)。LC/MS (ESI) (m/z): 262 $[M+H]^+$ 。

步骤 3-4: N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(3-氧代六氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(1H)-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

标题化合物参照实施例 391 步骤 3-4 的制备方法得到。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.81 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.34 - 4.17 (m, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 1.63 (s, 3H)。

实施例 395: N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(6-氧代八氢-2H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: (2,4-二甲氧苄基)甘氨酸甲酯

在氮气保护下, 向 (2,4-二甲氧苄基)甲胺 (2 g, 12.0 mmol) 的四氢呋喃 (6 mL) 溶液中加入三乙胺 (1.81 g, 18.0 mmol) 和溴乙酸甲酯 (1.83 g, 12.0 mmol)。反应混合物在氮气保护下室温搅拌过夜。反应完全后, 加入乙酸乙酯过滤, 滤液用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 100% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色油状物, 2.3 g, 产率 80.4%)。LC/MS (ESI) m/z : 240 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 4-((叔丁基)-2-(((2,4-二甲氧苄基)(2-甲氧基-2-氧乙基)氨基)甲基)哌嗪-1,4-二羧酸 1-酯

在氮气保护下, 向 4-(叔丁基)2-甲酰基哌嗪-1,4-二羧酸 1-苄酯 (200 mg, 0.57 mmol) 的二氯甲烷 (6 mL) 溶液中加入 (2,4-二甲氧基苄基)甘氨酸甲酯 (206 mg, 0.86 mmol) 和三乙氧基硼氢化钠 (366 mg, 1.72 mmol)。反应混合物在氮气保护下室温搅拌反应 2 小时。反应完全后, 加入氯化铵饱和水溶液, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色油状物, 230 mg, 产率 70.1%)。LC/MS (ESI) m/z: 572 [M+H]⁺。

步骤 3: 8-(2,4-二甲氧基苄基)-6-氧代八氢-2H-吡嗪并[1, 2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯

在室温下, 向 4-((叔丁基)-2-(((2,4-二甲氧基苄基)(2-甲氧基-2-氧乙基)氨基)甲基)哌嗪-1,4-二羧酸 1-苄基 (230 mg, 0.40 mmol) 的甲醇 (6 mL) 溶液中加入质量分数为 10% 的氢氧化钡碳 (40 mg)。反应液在室温下搅拌过夜。反应完全后, 硅藻土过滤, 滤液减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/二氯甲烷, 梯度: 0 - 35% 二氯甲烷) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 100 mg, 产率 61.3%)。LC/MS (ESI) (m/z): 406 [M+H]⁺。

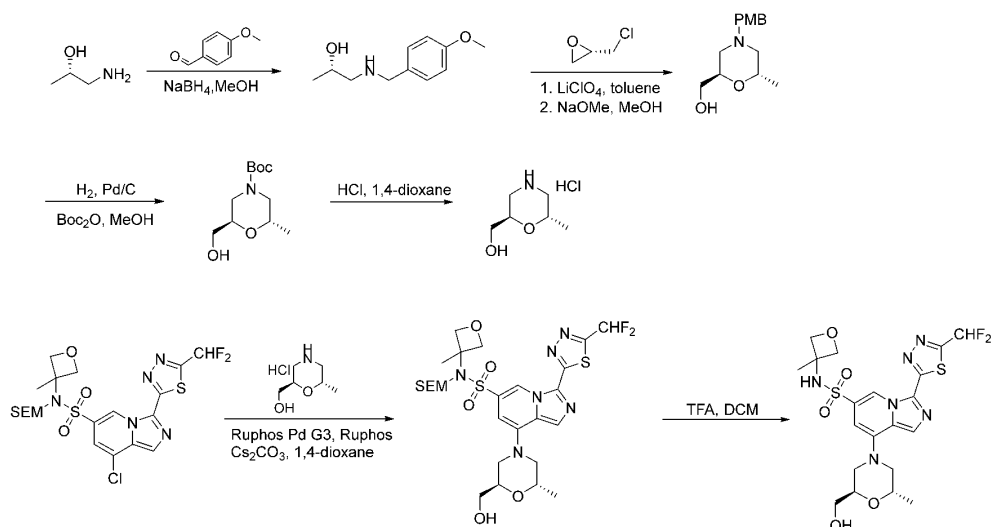
步骤 4: 2-(2,4-二甲氧基苄基)八氢-4H-吡嗪并[1, 2-a]吡嗪-4-酮

向 8-(2,4-二甲氧基苄基)-6-氧代八氢-2H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸叔丁酯 (100 mg, 0.23 mmol) 的甲醇 (2 mL) 溶液中加入盐酸 1, 4-二氧六环溶液 (1 mL, 4 M)。反应混合物在氮气保护下室温搅拌反应 2 小时。反应完全后, 减压浓缩, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 为 8, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色油状物, 65 mg, 产率 86.3%)。LC/MS (ESI) m/z: 306 [M+H]⁺。

步骤 5-6: N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(6-氧代八氢-2H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

标题化合物参照实施例 391 步骤 3-4 的制备方法得到。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.82 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.37 - 5.33 (m, 2H), 5.21 - 5.14 (m, 2H), 4.32 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 3H), 2.21 - 2.17 (m, 4H), 2.04 - 2.02 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 573 [M+H]⁺。

实施例 396: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((2R,6S)-2-(羟甲基)-6-甲基吗啉基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: (S)-1-((4-甲氧基苄基)氨基)丙-2-醇

在氮气保护下, 向 (S)-1-氨基丙-2-醇 (6 g, 80 mmol) 的甲醇 (60 mL) 溶液中加入对甲氧基苯甲醛 (10.3 mg, 76 mmol), 反应混合物在氮气保护下室温搅拌 1 小时, 然后在零度下分批加入硼氢化钠 (3.0 g, 80 mmol)。反应混合物在氮气保护下室温搅拌反应 2 小时。反应完全后, 向反应液加入饱和氯化铵水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到标题化合物 (白色固体, 10 g, 产率 64.1%)。LC/MS (ESI) m/z : 196 $[M+H]^+$ 。

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

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

步骤 3: (2R,6S)-2-(羟甲基)-6-甲基吗啉-4-羧酸叔丁酯

在 0°C 下, 向 ((2R,6S)-4-(4-甲氧基苄基)-6-甲基吗啉-2-基)甲醇 (900 mg, 3.59 mmol) 的无水甲醇 (10 mL) 溶液中加入质量分数为 10% 的钨碳 (90 mg), 质量分数为 10% 氢氧化钨碳 (90 mg) 和二碳酸二叔丁酯 (1.17 g, 5.38 mmol)。将反应液用氮气置换三次, 在 15 psi 氢气氛围下 60 °C 下搅拌反应 16 小时。反应完全后, 过滤, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/二氯甲烷, 梯度: 0 - 35% 二氯甲烷) 纯化得到标题化合物 (黄色油状物, 690 mg, 产率 83.3%)。LC/MS (ESI) (m/z): 232 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: ((2R,6S)-6-甲基吗啉-2-基)甲醇盐酸盐

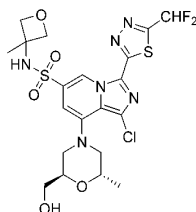
向 (2R,6S)-2-(羟甲基)-6-甲基吗啉-4-羧酸叔丁酯 (400 mg, 0.23 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (3 mL)。反应混合物在氮气保护下室温搅拌反应 2 小时。反应完全后, 将反应液减压浓缩得到标题化合物 (黄色油状物, 350 mg, 产率 91.3%)。LC/MS (ESI) m/z : 132

$[M+H]^+$.

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

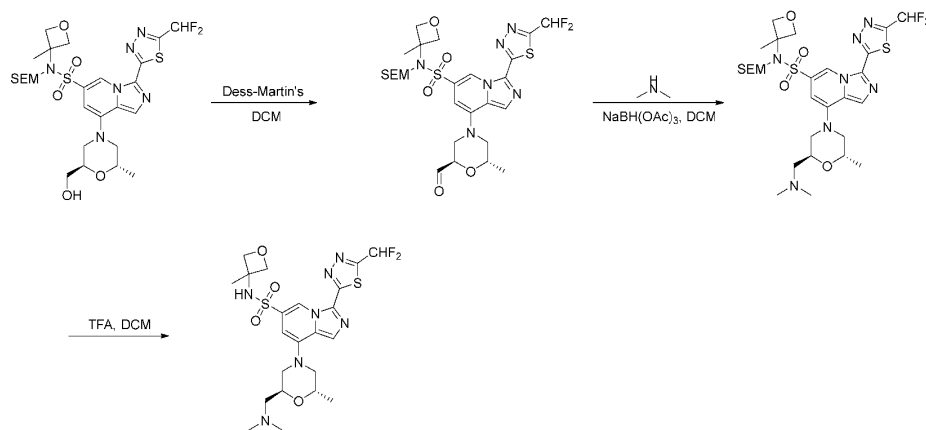
标题化合物参照实施例 391 步骤 3-4 的制备方法得到。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.57 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 - 7.52 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.01 - 4.96 (m, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 2H), 4.20 - 4.09 (m, 3H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.17 - 3.13 (m, 1H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 531 $[M+H]^+$.

实施例 397: 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((2R,6S)-2-(羟甲基)-6-甲基吗啉基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



该实施例参考实施例 396 的合成方法得到。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.69 (t, $J = 53.1$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 4.65 - 4.61 (m, 2H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 4.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 565 $[M+H]^+$.

实施例 398: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((2S,6S)-2-((二甲基氨基)甲基)-6-甲基吗啉基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



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

在氮气保护下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((2R, 6S)-2-(羟甲基)-6-甲基吗啉基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (20 mg, 0.03 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入戴斯-马丁氧化剂 (26 mg, 0.06 mmol)。反应混合物在氮气保护

下室温搅拌反应 1 小时。反应完全后,将反应液用二氯甲烷稀释,依次用饱和亚硫酸钠水溶液以及饱和碳酸氢钠洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到标题化合物(黄色油状物,19 mg,产率 95.3%)。

LC/MS (ESI) m/z : 659 $[M+H]^+$ 。

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

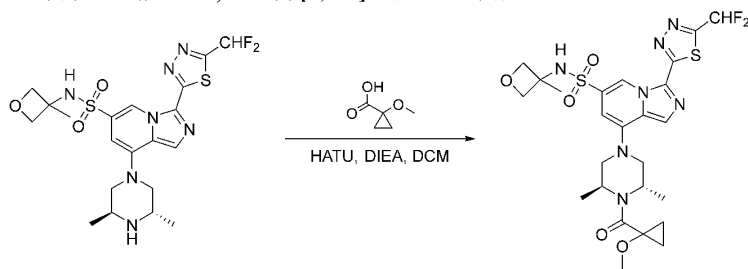
在室温下,向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((2R,6S)-2-甲酰基-6-甲基吗啉基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (19 mg, 0.03 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中加入二甲胺的四氢呋喃溶液 (1 mL, 2 mol/L)。反应液在氮气保护下室温搅拌反应 30 分钟后,加入三乙氧基硼氢化钠 (18 mg, 0.09 mmol), 反应液在氮气保护下室温继续搅拌反应 30 分钟。反应完毕,加水,用二氯甲烷萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。得到标题化合物(黄色油状物,19 mg,产率 95.8%)。LC/MS (ESI) (m/z): 688 $[M+H]^+$ 。

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

在 0°C 下,向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((2S,6S)-2-((二甲基氨基)甲基)-6-甲基吗啉基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (19 mg, 0.03 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1 mL)。反应液 25°C 下搅拌反应 1 小时。反应完毕,将反应液减压浓缩。残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物(黄色固体,5.0 mg,产率 31.3%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.86 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 2H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 4.40 - 4.36 (m, 1H), 4.33 - 4.31 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.00 (d, J = 14.3 Hz, 6H), 1.65 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 558 $[M+H]^+$ 。

实施例 399: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S,5S)-4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

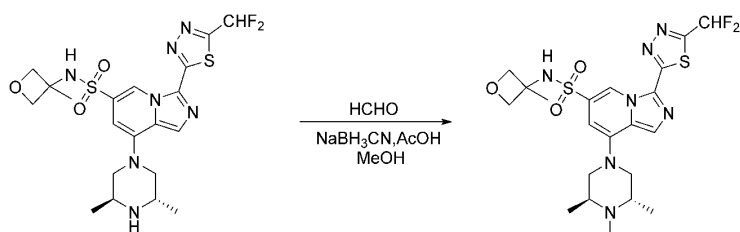


步骤 1: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S,5S)-4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0°C 下,向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S, 5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (70 mg, 0.13 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (50 mg, 0.39 mmol), 1-甲氧基环丙烷羧酸 (19 mg, 0.17 mmol) 和 HATU (74 mg, 0.19 mmol) 加入完毕,反应混合液在 50°C 搅拌反应 1 小时。反应完毕,反应液加入水,用二氯甲烷

取三次, 有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0-70%乙酸乙酯) 分离, 分离物经制备 HPLC 分离得到标题化合物得到标题化合物 (黄色固体, 9.6 mg, 产率 12%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.48 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.67 - 4.64 (m, 2H), 4.20 - 4.17 (m, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.37 - 1.27 (m, 6H), 1.08 - 1.04 (m, 2H), 1.03 - 0.97 (m, 1H), 0.94 - 0.87 (m, 1H)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 612 [M+H]⁺。

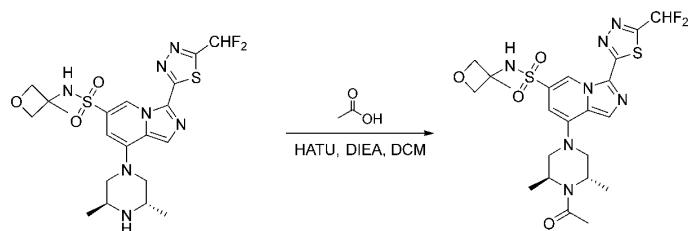
实施例 400: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-((3*S*,5*S*)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-磺酰胺



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

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

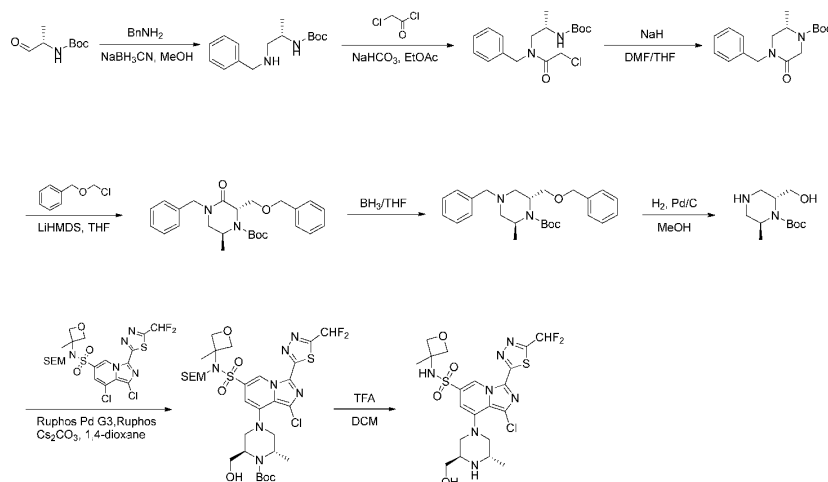
实施例 401: 8-((3*S*, 5*S*)-4-乙酰基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-磺酰胺



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

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

实施例 402: 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3R,5S)-3-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: (S)-(1-(苄基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

将 (S)-(1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (5 g, 28.9 mmol) 和苄胺 (3.7 g, 34.7 mmol) 溶于甲醇 (50 mL) 中。在冰浴下, 将氰基硼氢化钠 (5.5 g, 86.7 mmol) 和醋酸 (0.327 g, 2.89 mmol) 依次加入到反应混合物中, 并将混合物在室温下搅拌反应 16 小时。反应完全后, 冰浴冷却下, 加入饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 10 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (无色油状物, 5.5 g, 产率 72.4%)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 265 [M+H]⁺。

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

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

步骤 3: (S)-4-苄基-2-甲基-5-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯

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

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

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

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

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

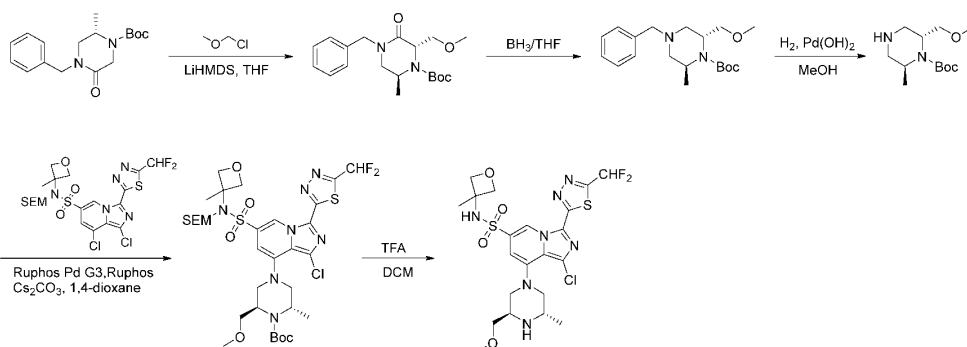
步骤 6: (2R,6S)-2-(羟甲基)-6-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

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

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

标题化合物参照实施例 391 步骤 3-4 的制备方法得到。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 4.07 - 3.86 (m, 4H), 3.74 - 3.58 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 3.12 - 2.96 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.53 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 564 [M+H]⁺。

实施例 403: 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3R,5S)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



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

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

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

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

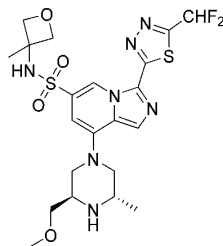
步骤 3: (2R, 6S)-2-(甲氧基甲基)-6-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

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

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

标题化合物参照实施例391步骤3-4的制备方法得到。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.83 - 4.79 (m, 2H), 4.34 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.49 (d, J = 3.7 Hz, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 578 [M+H]⁺。

实施例 404: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3R, 5S)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-N-

(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

标题化合物参照**实施例 403** 的制备方法得到。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.82 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 53.5$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.32 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 544 [M+H]⁺.

效果实施例**实验方法:****1. 生化实验 (Biochemical Assay)**

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

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

3) 将反应缓冲液 I 以 10 μ L/孔添加在 384 孔板中;

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

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

6) 室温孵育 3min 进行反应;

7) 将 384 孔板放在酶标仪中, 震荡 5s 后进行信号检测;

8) 使用 GraphPad 软件对数据进行分析, 确定 IC₅₀。

2. 细胞功能实验 (In-Cell Western)

1) 将人乳腺鳞状癌细胞 HCC1806 (ATCC) (20000 个/孔) 接种在 384 孔细胞培养板(Corning, #3764), 37°C的 CO₂ (5%) 培养箱中孵育 24h, 使细胞完全贴壁;

2) 用 Echo 550 (LABCYTE, #550)将 120 nL 化合物或 DMSO 添加在细胞培养板中, 使细胞分别在不同浓度化合物 (化合物终浓度为: 30000 nM, 10000 nM, 3000 nM, 1000 nM, 300 nM, 100 nM, 30 nM, 10 nM, 3 nM, 1 nM, 0 nM) 下 37°C孵育 1h;

3) 用 Echo 550 将 40 nL MMS (甲磺酸甲酯, Sigma, #129925) 添加在细胞培养板中, 使细胞在终浓度 0.5 mM MMS 中孵育 1h;

- 4) 弃培养基, 用 50 μ L/孔 的 3.7% 多聚甲醛在室温环境下固定细胞 20min;
- 5) 用 PBST (136 mM NaCl, 2.6 mM KCl, 8 mM Na₂HPO₄, 2 mM KH₂PO₄, 0.05% Tween-20) 缓冲液洗涤细胞 2 次, 每次 5min;
- 6) 细胞固定后, 用 50 μ L/孔的 0.3% Triton X-100 在室温环境下通透细胞 5min;
- 7) 用 PBST (136 mM NaCl, 2.6 mM KCl, 8 mM Na₂HPO₄, 2 mM KH₂PO₄, 0.05% Tween-20) 缓冲液洗涤细胞 3 次, 每次 5min;
- 8) 细胞通透后, 用 50 μ L/孔的 5% 的 BSA 在室温环境下封闭细胞 90min;
- 9) 细胞封闭后, 将 PAR/pADPr (R&D, #4335-MC-100) 抗体以 1: 2000 进行稀释, 25 μ L/孔添加在细胞中, 4 $^{\circ}$ C 孵育 16h;
- 10) 用 PBST(136 mM NaCl, 2.6 mM KCl, 8 mM Na₂HPO₄, 2 mM KH₂PO₄, 0.05% Tween-20) 缓冲液洗涤细胞 4 次, 每次 5min;
- 11) 将 800CW 山羊抗小鼠 (1: 200) (LiCRO, #926-32210) 和 DRAQ5 (1: 200) (Cell Signaling Technology, #4084L) 进行稀释, 25 μ L/孔添加在细胞中, 室温孵育 60min;
- 12) 用 PBST(136 mM NaCl, 2.6 mM KCl, 8 mM Na₂HPO₄, 2 mM KH₂PO₄, 0.05% Tween-20) 缓冲液洗涤细胞 4 次, 每次 5min;
- 13) 细胞中加入 PBS(136 mM NaCl, 2.6 mM KCl, 8 mM Na₂HPO₄, 2 mM KH₂PO₄) 缓冲液, 使用 Li-Cor Bioscience 扫描进行信号检测; 14) 使用 GraphPad 软件对数据进行分析, 确定 IC₅₀。

3. 细胞活力检测实验 (Cell Viability Assay)

- 1) 在 96 孔细胞培养板中进行细胞铺板, HCC1806 (南京科佰, ATCC 细胞库, 200 个/孔) 分别在 37 $^{\circ}$ C 的 CO₂ (5%) 培养箱中孵育 24h, 使细胞完全贴壁;
- 2) 将含有不同浓度待测化合物 (化合物终浓度为: 30000 nM, 10000 nM, 3000 nM, 1000 nM, 300 nM, 100 nM, 30 nM, 10 nM, 3 nM, 1 nM, 0 nM) 的培养基 (100 μ L/孔) 添加在细胞中分别在 37 $^{\circ}$ C 的 CO₂ (5%) 培养箱中孵育 7 天;
- 3) 将含有细胞的培养板室温放置 30min, 使平板及内容物平衡到室温;
- 4) 每孔细胞中加入与细胞培养基体积相等的 CellTiter-Glo (Promega: V9101) 试剂, 在定轨振荡器上混合内容物 2 分钟, 诱导细胞裂解;
- 5) 将平板室温孵育 10 分钟, 使信号值稳定后, 酶标仪 (Thermo: VarioskanLUX) 进行检测并记录发光值;
- 6) 使用 GraphPad 软件对数据进行分析, 确定 IC₅₀。

数据列表:

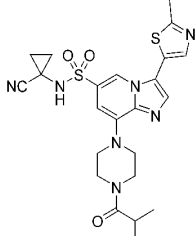
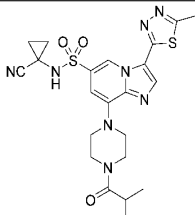
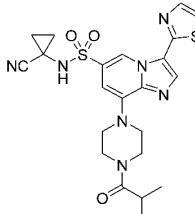
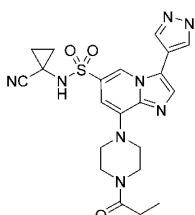
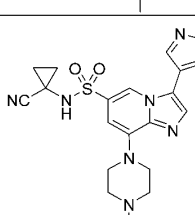
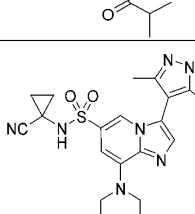
生化实验以及细胞功能实验:

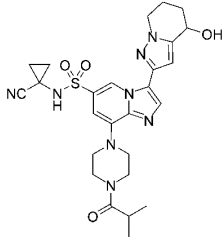
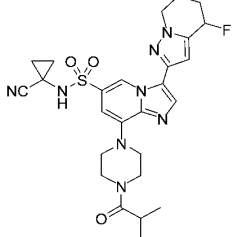
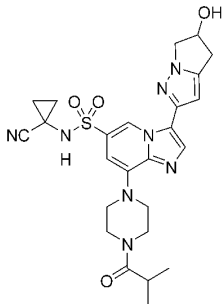
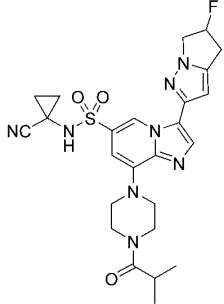
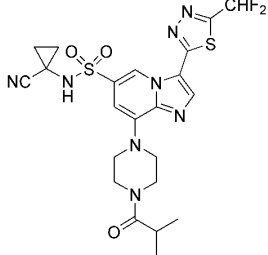
++++ $\leq$ 100nM, 100 nM < +++ $\leq$ 500 nM, 500 nM < ++ $\leq$ 1 μ M, + > 1 μ M;

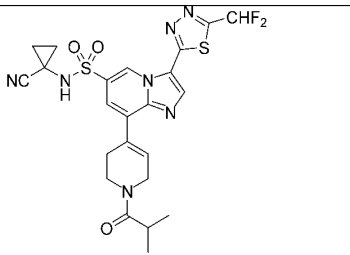
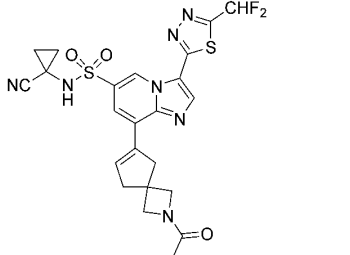
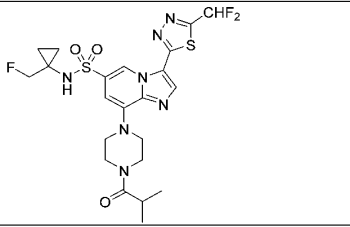
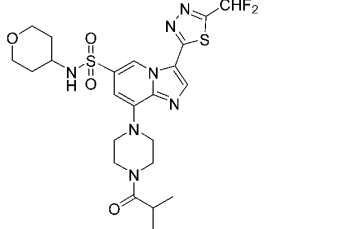
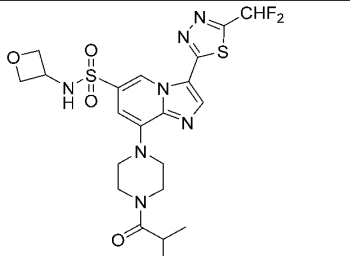
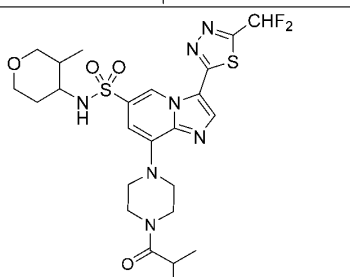
细胞活力检测实验:

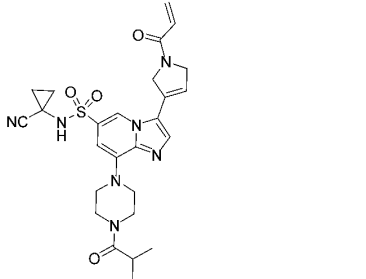
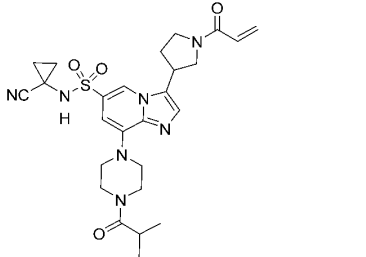
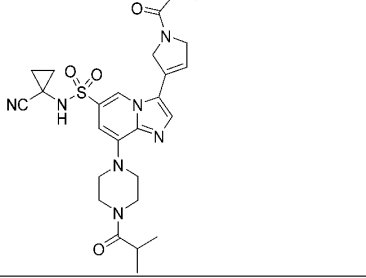
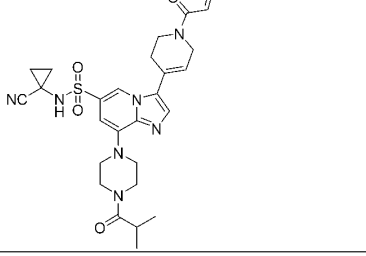
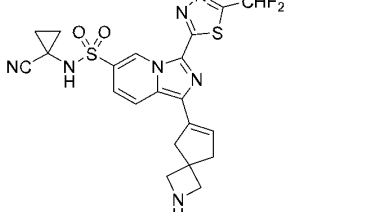
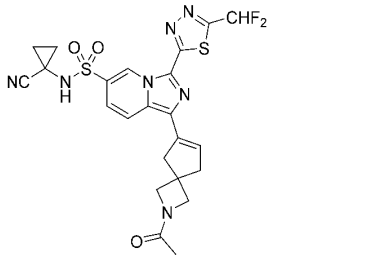
++++ $\leq$ 500 nM, 500 nM < +++ $\leq$ 5 μ M, 5 μ M < ++ $\leq$ 30 μ M, + > 30 μ M;

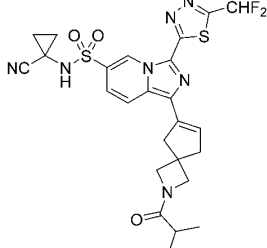
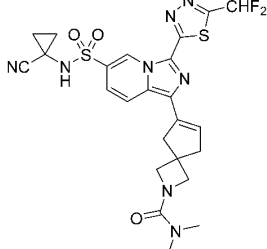
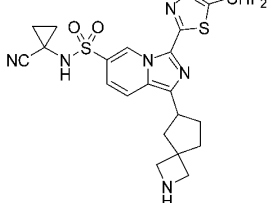
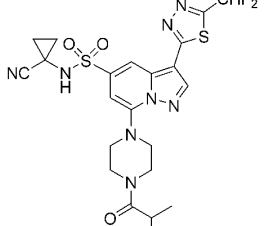
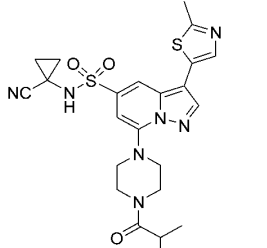
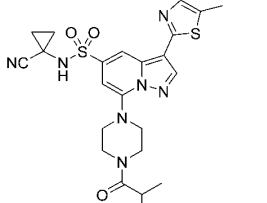
NT = 没有检测;

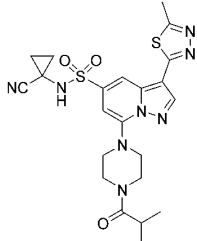
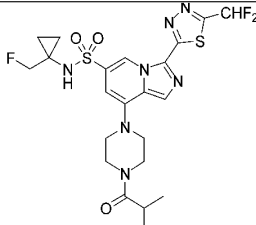
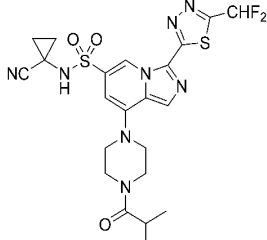
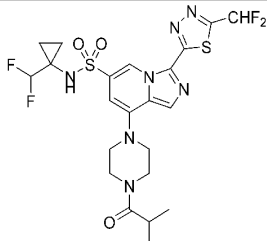
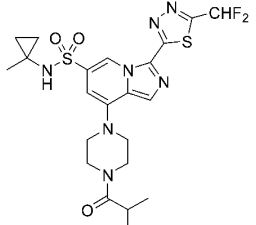
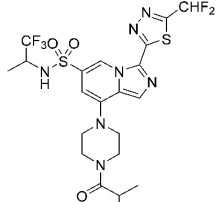
实 施 例	化合物结构	生 化 实 验 IC ₅₀ (nM)	细 胞 功 能 实 验 IC ₅₀ (nM)	细胞活力检测实验 IC ₅₀ (nM)
1		NT	NT	NT
2		NT	NT	NT
3		NT	NT	NT
4		NT	NT	NT
5		NT	NT	NT
6		NT	NT	NT

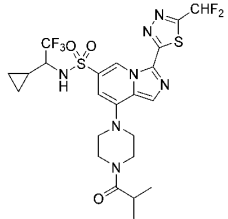
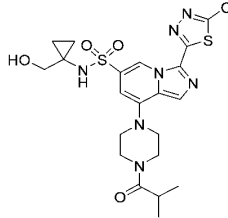
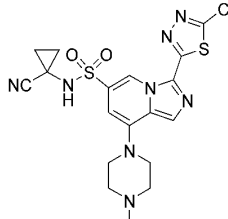
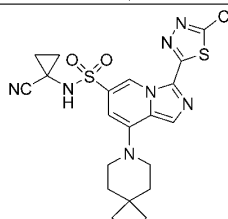
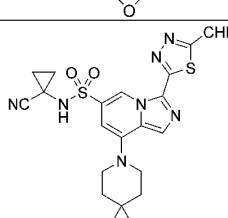
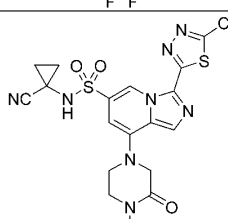
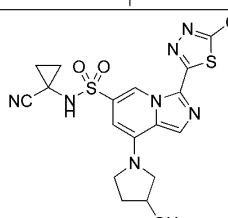
7		NT	NT	NT
8		NT	NT	NT
9		NT	NT	NT
10		++	NT	NT
11		++++	++++	+++

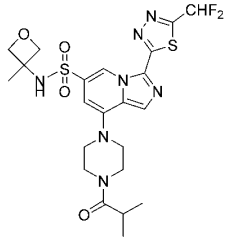
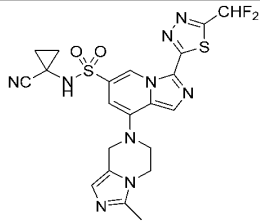
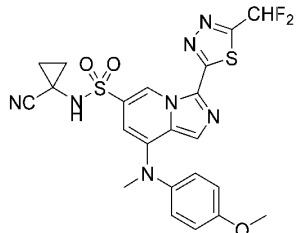
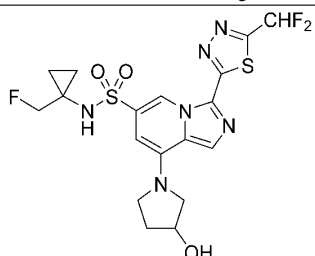
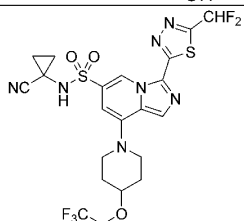
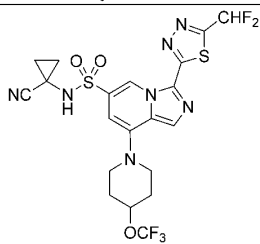
12		++++	NT	++++
13		++++	NT	NT
14		++++	++++	++++
15		NT	NT	NT
16		++++	NT	NT
17		NT	NT	NT

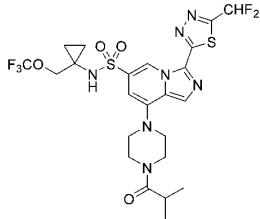
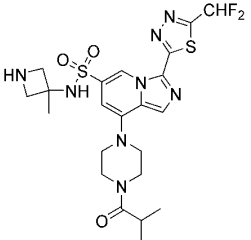
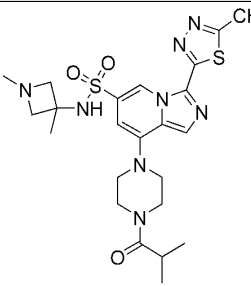
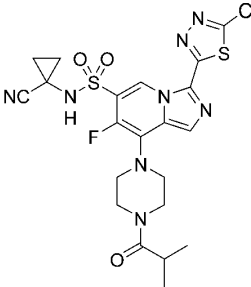
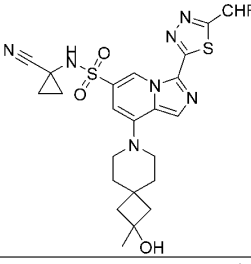
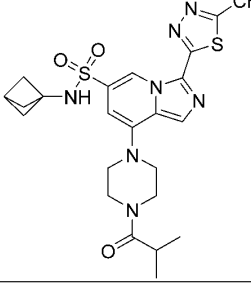
18		++++	NT	NT
19		NT	NT	NT
20		++++	NT	NT
21		NT	NT	NT
22		++++	NT	+
23		NT	NT	NT

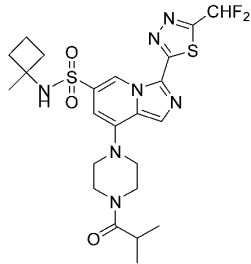
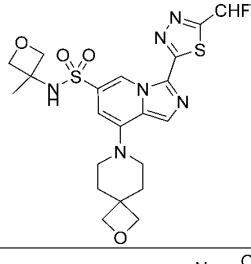
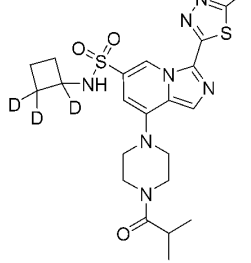
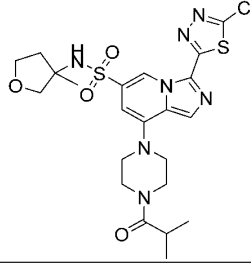
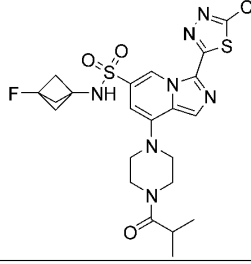
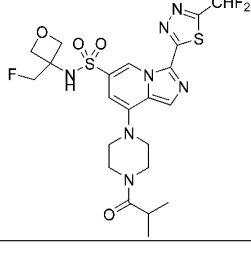
24		++++	++++	++++
25		++++	NT	++++
26		++++	+	NT
27		++++	+++	+++
28		++++	NT	NT
29		++++	NT	++

30		++++	NT	+
31		++++	++++	++++
32		++++	++++	+++
33		++++	+++	NT
34		++++	++++	++++
35		++	NT	NT

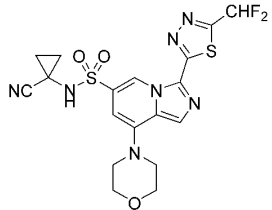
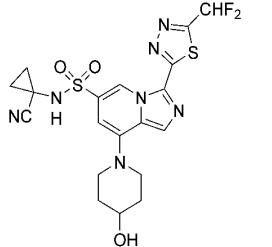
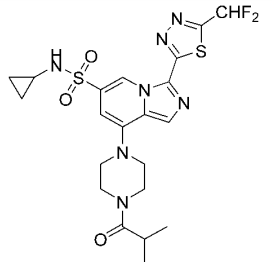
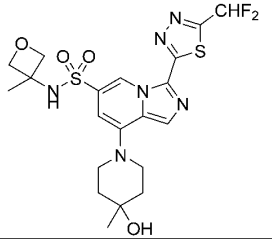
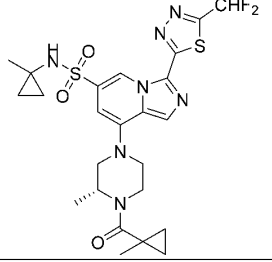
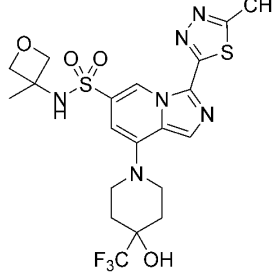
36		++	NT	NT
37		++++	NT	NT
38		++++	NT	NT
39		++++	++++	++++
40		++++	+++	+++
41		++++	NT	NT
42		++++	NT	NT

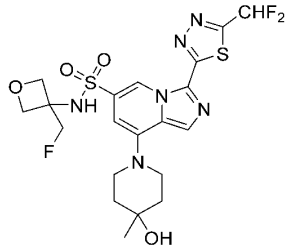
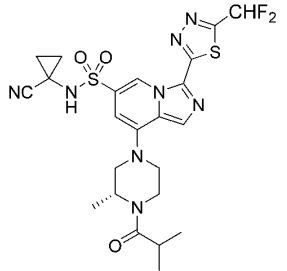
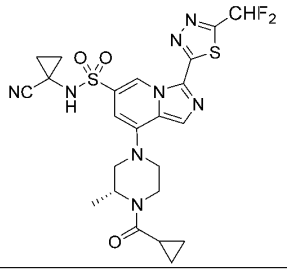
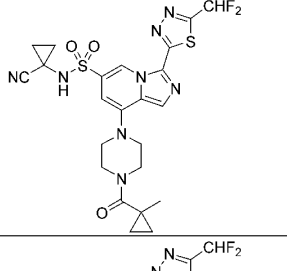
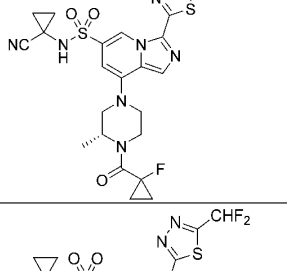
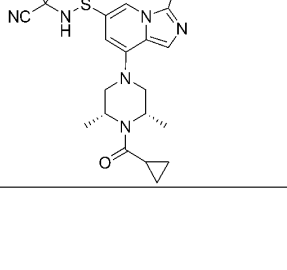
43		++++	++++	++++
44		++++	NT	++
45		+++	NT	NT
46		++++	NT	NT
47		++++	NT	NT
48		++++	NT	NT

49		++++	NT	++
50		+	NT	+
51		+	NT	+
52		++++	+++	+++
53		++++	+++	+++
54		++++	++++	++

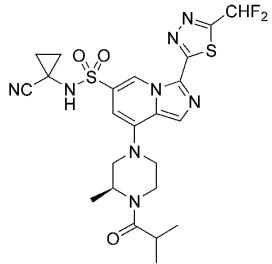
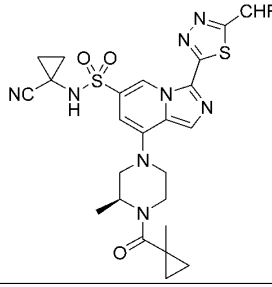
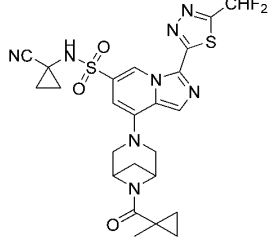
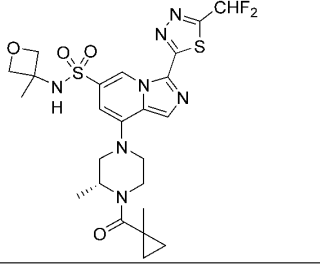
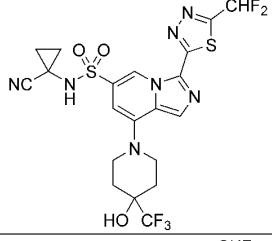
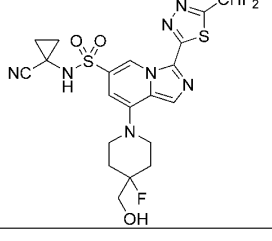
55		++++	+++	++
56		++++	++++	+++
57		++++	+	+
58		++++	+	+
59		+	NT	+
60		++++	++++	++++

61		+++	NT	+
62		++++	++++	++++
63		++++	++++	++++
64		++++	++++	++++
65		++++	+++	++
66		++++	++++	+++

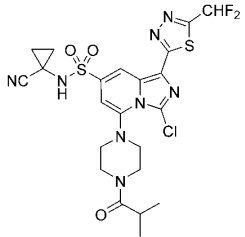
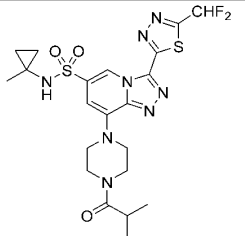
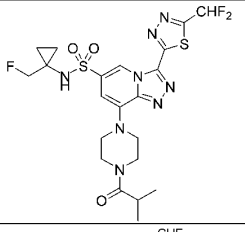
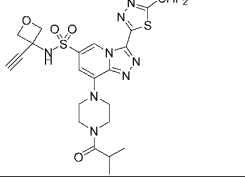
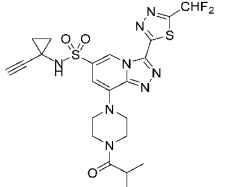
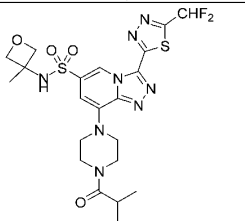
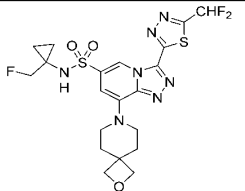
67		++++	++++	+++
68		++++	++++	+++
69		++++	++++	++++
70		++++	NT	+++
71		++++	++++	++++
72		++++	NT	+++

73		++++	NT	+++
74		++++	++++	++++
75		++++	++++	++++
76		++++	++++	++++
77		++++	++++	+++
78		++++	++++	+++

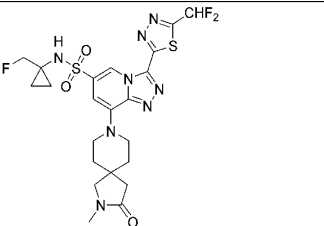
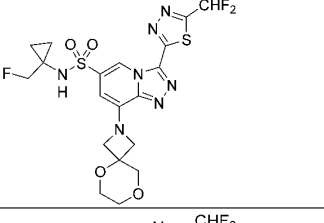
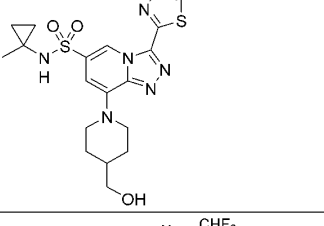
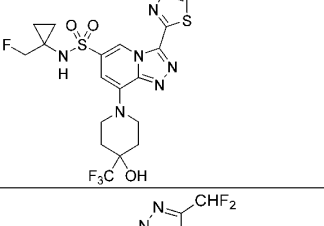
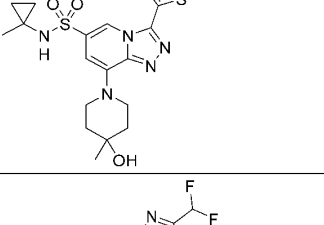
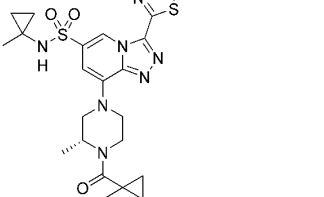
79		++++	NT	+++
80		++++	++++	+++
81		+	NT	++
82		+++	NT	++
83		+++	NT	+++
84		++++	++++	++++

85		++++	++++	+++
86		++++	++++	+++
87		++++	++++	+++
88		++++	++++	+++
89		+++	NT	+++
90		++++	NT	+++

91		++++	NT	++++
92		++++	NT	+++
93		++++	NT	+++
94		++++	++++	++++
95		++++	NT	+++
96		++++	++++	++++
97		++++	++++	++++

98		NT	NT	+
99		++++	++++	++++
100		++++	++++	++++
101		++++	+	++
102		++++	++++	++
103		++++	++++	+++
104		++++	++++	++++

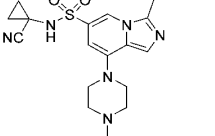
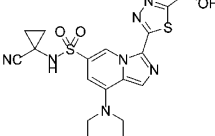
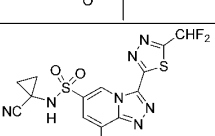
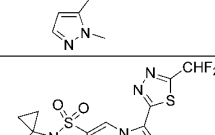
105		++++	NT	++
106		++++	NT	++
107		++++	++++	+++
108		++++	++++	+++
109		++++	NT	++
110		++++	++++	+++
111		++++	++++	+++

112		++++	++++	+++
113		++++	++++	+++
114		++++	++++	+++
115		++++	++++	++++
116		++++	NT	+++
117		++++	++++	++++

118		++++	NT	+++
119		++++	NT	++++
120		++++	++++	++++
121		++++	NT	NT
122		++++	++++	++++
123		++++	++++	+++
139		++++	NT	NT

140		++++	NT	NT
141		+++	NT	NT
142		++++	NT	NT
143		++++	NT	NT
144		+++	NT	++
145		+++	NT	+++
146		++++	++++	+++

147		++++	NT	++
148		++++	+	++
149		++++	++++	+++
150		++++	NT	NT
151		+++	NT	NT
152		++++	++++	+++
153		++++	++++	+++

167		++++	++++	++++
366		++++	++++	++
367		++++	NT	++
378		++++	NT	++

实施例	生化实验 IC ₅₀ (nM)	细胞功能实验 IC ₅₀ (nM)	细胞活力检测实验 IC ₅₀ (nM)
1	1535	NT	NT
2	2100	NT	NT
3	33.1	NT	NT
4	NT	NT	NT
5	NT	NT	NT
6	NT	NT	NT
7	NT	NT	NT
8	9685	NT	NT
9	NT	NT	NT
10	NT	NT	NT
11	1.99	22.4	456
12	2.4	9.15	500

13	10.9	NT	NT
14	0.76	2.01	64
15	NT	NT	NT
16	29.7	NT	NT
17	NT	NT	NT
18	40	NT	NT
19	7244	NT	NT
20	178	NT	NT
21	912	NT	NT
22	5.17	NT	30000
23	NT	NT	NT
24	2.46	52.6	500
25	4.84	NT	490
26	5.37	4693	NT
27	4.98	76.3	3526
28	33	NT	NT
29	94.6	NT	NT
30	88.9	NT	NT
31	0.84	4.7	101
32	0.77	10.8	222
33	6.52	155	NT
34	1.22	5.77	77
35	128	NT	NT
36	649	NT	NT
37	4.7	166	2666
38	16.4	NT	NT
39	2.72	13.2	220
40	8.37	309	1408
41	29.8	NT	NT
42	18	NT	NT
43	0.96	9.32	283
44	10.7	NT	14000
45	135	NT	NT

46	6.31	NT	NT
47	5.91	NT	NT
48	13.2	NT	NT
49	38.4	NT	11932
50	NT	NT	NT
51	NT	NT	NT
52	3.66	53.2	738
53	2.37	145	1376
54	11.4	26.5	9382
55	3.92	324	9890
56	0.86	22.9	802
57	21.2	1106	NT
58	25.1	2872	NT
59	NT	NT	NT
60	0.19	2.85	438
61	121	NT	NT
62	3.75	3.52	242
63	2.12	1.356	48
64	3.44	6.92	220
65	7.02	122	6000
66	2.89	18.2	1002
67	8.83	40.1	1931
68	25.1	34.7	1664
69	20.0	9.05	432
70	32.9	NT	2068
71	1.32	0.67	55
72	17.8	NT	805
73	41.7	NT	2046
74	6.61	1.50	200
75	13.2	3.78	370
76	13.8	3.59	450
77	24.0	14.8	1587
78	7.59	7.34	866

79	52.5	NT	3090
80	28.8	7.57	764
81	NT	NT	10735
82	209	NT	7049
83	347	NT	5016
84	11.0	6.85	472
85	15.2	13.7	1051
86	16.6	11.4	1331
87	7.24	49.9	2458
88	8.69	6.77	1525
89	115	NT	2436
90	34.7	NT	1526
91	31.6	NT	264
92	27.5	NT	974
93	75.9	NT	1759
94	9.55	23.4	350
95	100	NT	4514
96	2.09	1.68	100
97	5.01	7.52	135
98	NT	NT	NT
99	6.51	26.8	372
100	1.99	4.96	448
101	8.15	1543	20000
102	2.54	32.1	5000
103	1.50	33.6	1619
104	0.65	9.76	206
105	78.6	NT	10000
106	28.2	NT	5000
107	2.04	74.0	513
108	1.50	22.6	520
109	30.5	NT	7000
110	14.0	89.5	850
111	0.37	72.9	916

112	3.67	36.3	3540
113	5.20	9.00	1140
114	1.57	17.5	462
115	1.88	8.51	215
116	50	NT	2700
117	8.71	1.49	256
118	72.4	NT	1113
119	41.7	NT	431
120	1.49	2.28	218
121	60.1	NT	2588
122	3.16	4.58	218
123	9.12	7.13	584
124	2.54	NT	759
125	31.2	NT	518
126	5.34	NT	602
127	1.01	NT	95
128	0.99	NT	28
129	0.16	NT	12.7
130	36.3	NT	1200
131	22.9	NT	1685
132	60.1	NT	2588
133	13.18	NT	NT
134	69.18	NT	NT
135	12.58	NT	213
136	7.94	NT	199
137	15.84	NT	332
138	0.93	NT	NT
139	45.6	NT	NT
140	26.2	NT	NT
141	280	NT	NT
142	38.4	NT	NT
143	12	NT	NT
144	263	NT	7018

145	316	NT	1877
146	11.5	28.9	692
147	34.1	NT	9944
148	2.04	8507	8809
149	6.23	57.7	3453
150	8.29	NT	NT
151	178	NT	NT
152	13.2	2.89	990
153	5.34	2.99	352
154	8.22	9.94	2000
155	1.68	39.1	727
156	6.92	12.0	280
157	33.1	NT	1015
158	15.84	NT	1093
159	0.46	1.12	199
160	0.23	NT	23.5
161	0.88	1.02	77
162	525	NT	6069
163	1.58	5.14	87
164	3.31	NT	100
165	20.0	NT	1000
166	13.2	NT	882
167	16.6	6.34	290
168	0.15	NT	14
169	1.82	NT	27
170	1.66	NT	122
171	0.71	NT	32
172	10	NT	308
173	50.1	NT	400
174	5.01	NT	856
175	18.2	NT	565
176	4.37	NT	1340
177	0.54	NT	15

178	1.18	NT	945
179	0.35	NT	24.0
180	5.62	NT	517
181	1.78	NT	151
182	0.53	NT	128
183	0.91	NT	26.8
184	1.15	NT	18.0
185	4.58	NT	797
186	5.62	NT	485
187	3.37	NT	874
188	0.71	NT	85.0
189	3.55	NT	112
190	6.23	NT	593
191	32.0	NT	723
192	0.83	NT	30.0
193	0.36	NT	5.76
194	3.21	NT	84.8
195	5.62	NT	666
196	<0.10	NT	6.34
197	0.19	NT	6.58
198	0.66	NT	27.8
199	0.34	NT	11.5
200	0.63	NT	54.6
201	0.14	NT	9.06
202	1.16	NT	133
203	0.91	NT	26.8
204	36.3	NT	360
205	22.9	NT	699
206	21.9	NT	1178
207	39.8	NT	1200
208	110	NT	3350
209	60.3	NT	765
210	83.2	NT	929

211	209	NT	222
212	110	NT	3000
213	31.6	NT	1200
214	174	NT	4000
215	69.2	NT	1500
216	31.6	NT	2338
217	66.1	NT	3069
218	39.8	NT	1046
219	100	NT	4613
220	57.5	NT	664
221	43.7	NT	150
222	2.09	NT	1672
223	1.45	NT	250
224	13.8	NT	1024
225	7.94	NT	600
226	26.3	NT	4854
227	5.01	NT	300
228	0.38	NT	107
229	3.31	NT	800
230	120	NT	8000
231	8.32	NT	500
232	31.6	NT	953
233	45.7	NT	3000
234	13.2	NT	4000
235	4.37	NT	4937
236	3.80	NT	1100
237	2.88	NT	4393
238	38.0	NT	15000
239	380	NT	9786
240	13.2	NT	2437
241	24.0	NT	4183
242	52.5	NT	2981
243	871	NT	200

244	75.9	NT	9000
245	28.8	NT	2362
246	NT	NT	NT
247	NT	NT	27235
248	692	NT	6441
249	115	NT	7321
250	38.0	NT	1283
251	6.03	NT	8784
252	16.6	NT	2000
253	57.5	NT	1000
254	11.5	NT	700
255	17.4	NT	420
256	8.71	NT	80.0
257	191	NT	2107
258	550	NT	2832
259	45.7	NT	1500
260	28.8	NT	250
261	100	NT	370
262	NT	NT	2000
263	NT	NT	4500
264	75.9	NT	6640
265	158	NT	8000
266	132	NT	370
267	NT	NT	1500
268	100	NT	2211
269	79.4	NT	19952
270	91.2	NT	35925
271	11.5	NT	36240
272	7.24	NT	5410
273	1.91	NT	5939
274	41.7	NT	700
275	22.9	NT	472
276	45.7	NT	1750

277	25.1	NT	4474
278	40.7	NT	1983
279	95.5	NT	29853
280	45.7	NT	NT
281	66.1	NT	229
282	20.0	NT	84.3
283	3.80	NT	539
284	16.6	NT	310
285	20.0	NT	246
286	3.98	NT	235
287	4.37	NT	137
288	6.03	NT	NT
289	1.51	NT	6148
290	14.5	NT	151
291	9.55	NT	65
292	4.57	NT	40
293	9.12	NT	97
294	12.0	NT	110
295	39.8	NT	2818
296	3.02	NT	38.7
297	55.0	NT	362
298	19.1	NT	175
299	24.0	NT	1032
300	31.6	NT	403
301	50.1	NT	436
302	15.4	NT	329
303	20.9	NT	435
304	3.86	NT	70.0
305	6.91	NT	130
306	6.11	NT	89
307	4.13	NT	540
308	0.73	NT	104
309	1.03	NT	570

310	<0.10	NT	38.0
311	0.21	NT	234
312	<0.10	NT	6.02
313	1.64	NT	2050
314	0.68	NT	241
315	0.96	NT	5700
316	4.46	NT	918
317	3.54	NT	1140
318	1.84	NT	363
319	5.62	NT	147
320	2.71	NT	93.9
321	2.93	NT	175
322	16.5	NT	334
323	5.41	NT	181
324	4.29	NT	205
325	4.46	NT	120
326	4.82	NT	257
327	0.15	NT	6.13
328	1.21	NT	55.6
329	7.64	NT	187
330	6.55	NT	194
331	0.44	NT	78.1
332	10.8	NT	745
333	3.83	NT	310
334	6.31	NT	354
335	6.55	NT	480
336	54.1	NT	1078
337	4.82	NT	245
338	0.48	NT	50.0
339	3.16	NT	226
340	2.15	NT	1585
341	2.42	NT	139
342	3.04	NT	297

343	5.41	NT	852
344	38.3	NT	586
345	5.01	NT	374
346	1.53	NT	109
347	4.64	NT	282
348	1.99	NT	257
349	3.98	NT	455
350	20.0	NT	713
351	4.13	NT	163
352	15.3	NT	561
353	12.6	NT	434
354	0.27	NT	65.8
355	0.50	NT	85.0
356	6.31	NT	304.7
357	8.31	NT	208
358	15.84	NT	261
359	1.44	NT	47
360	36.31	NT	637
361	18.19	NT	642
362	6.31	NT	158
363	1.71	NT	63.0
364	41.4	NT	791
365	8.58	NT	1071
366	7.94	70.4	7728
367	32.8	NT	6777
368	13.8	NT	900
369	1.91	NT	505
370	41.7	NT	240
371	4.57	NT	360
372	3.80	NT	580
373	3.31	NT	21.1
374	NT	NT	2318
375	NT	NT	855

376	NT	NT	30000
377	1.41	NT	60.0
378	27.7	NT	6000
379	2.09	NT	20.0
380	3.31	NT	21.1
381	27.1	NT	3630
382	6.55	NT	828
383	0.25	NT	14.8
384	<0.15	NT	17.6
385	0.48	NT	40.0
386	263	NT	7881
387	38.0	NT	800
388	10.00	NT	320
389	20.0	NT	2132
390	28.2	NT	793
391	5.01	NT	177.3
392	10.96	NT	132
393	5.75	NT	222
394	6.56	NT	1700
395	NT	NT	NT
396	2.08	NT	36.8
397	13.18	NT	530
398	27.54	NT	992
399	12.6	NT	755
400	6.31	NT	267
401	158	NT	2804
402	20.89	NT	1840
403	21.87	NT	458
404	1.09	NT	27.0

4. 溶解度实验 (Solubility Assay)

1). 溶液配制:

FaSSGF 溶液的配制如下:

- a) FaSSGF 缓冲液的准备: 将原料 2.0g NaCl 在约 0.9L 的纯化水中溶解;
- b) 调节缓冲溶液 pH: 用 1N HCL 调节溶液 pH 至 1.6, 用纯净水补充缓冲液体积至 1L。

c) 加入 FaSSGF 粉末配制 FaSSGF 液：将 0.06g FaSSGF 粉末加入约 0.5L 缓冲液中；搅拌直至粉末完全溶解；用缓冲液补足体积（1L）。

FaSSIF 溶液的配制如下：

- a) FaSSIF 缓冲液的准备：将原料 0.42gNaOH，3.44g 无水 NaH₂PO₄，6.19g NaCl 在约 0.9L 的纯化水中溶解；
- b) 调节缓冲溶液 pH：用 1N NaOH 或 1N HCL 调节溶液 pH 至 6.5，用纯净水补充缓冲液体积至 1L。
- c) 加入 FaSSIF 粉末配制 FaSSIF 溶液：将 2.24g FaSSIF 粉末加入约 0.5L 缓冲液中；搅拌直至粉末完全溶解；用缓冲液补足体积（1L）。

2). 配制对照化合物溶液：

称量对照化合物，并在 DMSO 中溶解至 10 mM 作为原液。

3) 配制待测化合物溶液：

将待测化合物配置成 10mM DMSO 原液。

4) 配制内标溶液：

- a) 称量内标，并在 DMSO 中溶解至 10 mM 作为内标原液（ISTD stock solution）

b) 用 ACN:methano 混合液（体积比 1:1）将内标原液用稀释至 500 nM (Tolbutamide)，作为猝灭溶液

5) 测试

- a) 预热 FaSSGF 溶液 Ph 1.6 和 FaSSIF 溶液 Ph 6.5；然后将化合物注入缓冲液。

b) 吸取 8μL 待测化合物/对照化合物原液(10mM)至 792μL FaSSGF 溶液 Ph 1.6 配制成 100μM 浓度(FaSSGF 溶解度测试样品)。

c) 吸取 8μL 待测化合物 SY002-410-01/对照化合物原液(10mM)至 792μL FaSSIF 溶液 Ph 6.5 配制成 100μM 浓度(FaSSIF 溶解度测试)样品。

d) 然后将溶解度样品板转移到摇床上，在 25°C, 1000 rpm 下摇 2 小时。完成后，样品在 12000 rpm 下离心 10 分钟，并将上清转移到新的管中。上清液用 FaSSGF 溶液 Ph 1.6 或 FaSSIF 溶液 Ph 6.5 稀释 10 倍和 100 倍。将 20μL 样品(1x, 10x, 100x 和标准曲线)加入 500μL IS 溶液中。强力涡旋 1 分钟，在 4°C 下 4500 转离心 15 分钟。转移 150μL 上清用于 LC-MS/MS 样品分析。

对照化合物信息：

化合物名称	生产厂家	批号
Ketoconazole	Sigma	SCCC4160
Propranolol	Sigma	BCCB3791

试剂信息：

试剂名称	生产厂家	批号	储存条件
FaSSIF, FeSSIF & FaSSGF 粉末	biorelevant	FFF-0722-A	2-8°C

乙腈	Thermo Fisher Scientific	A998-4	RT
甲醇	Thermo Fisher Scientific	FCM#A452-4	RT

实验结果:

实施例	FaSSGF 溶解度(μM)	FaSSIF 溶解度(μM)
32	0.90	3.18
167	57.5	96.5
159	5.19	17.4
60	3.83	10.0
107	15.9	24.2
120	81.8	140
124	38.5	88.2
175	21.5	97.2
227	73.8	82.4
236	75.7	82.6
251	80.6	78.1
298	>100	97.7

5. PXR 实验 (PXR Assay)

1) 细胞系信息

DPX2 (稳定转染PXR和荧光素酶报告基因的HepG2细胞) 细胞购自Puracyp Inc(Carlsbad, CA).

2) 实验步骤

a) 试剂与耗材

项目	供应商	货号或型号
384 孔板	Corning	354660
生长培养基	Puracyp	C-500-100
处理培养基	Puracyp	D-500-100
胎牛血清	Acantor	76294-180
CellTiter-Fluor™ Cell 细胞活力检测试剂盒	Promega	G6081
Onc-Glo 荧光检测试剂盒	Promega	E6120
离心机	Eppendorf	5810R
二氧化碳培养箱	Thermo Scientific	371
细胞计数仪	Invitrogen	Countess II
酶标仪	Tecan	Infinite M200

TECAN	Tecan	30020020
Echo	Beckman	Echo, 655T
震荡混匀仪	IKA	MS 3

b) 细胞接种

DPX2细胞在含有10%胎牛血清的生长培养基中培养。DPX2细胞用T-75培养瓶在37°C, 5% CO₂, 95%相对湿度的孵箱中培养，在细胞长满培养瓶瓶底80-90%时消化细胞。用10 mL PBS清洗T-75培养的细胞表层，吸走PBS，加入3-5 mL胰蛋白酶，在37°C消化5分钟或者直到细胞被消化下来呈悬浮状态，加入过量的含胎牛血清的培养基终止胰酶消化作用。将细胞悬液转移至锥形底的离心管中，并在室温下150 g转速离心5分钟后，小心吸取上清液，用处理培养基重悬细胞并调浓度为3.2×10⁵ cells/mL（孵育时间为24小时，种板密度4.0×10⁵ cells/mL）。在384孔细胞培养板中每孔加入25 μL细胞悬液。将细胞板放置在湿度为95%、温度37°C和5% CO₂的培养箱中培养24小时。

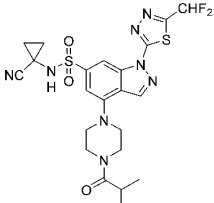
c) 化合物配制

用DMSO准备1000×的测试化合物、阳性对照药(利福平)和阴性对照药(普萘洛尔)的储备液。阳性对照药(利福平)的终浓度是1 μM 和10 μM，阴性对照药(普萘洛尔)的终浓度是10 μM。测试化合物的终浓度为10、1、0.1μM 或EC50 (30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1 μM)。DMSO 的终浓度为0.1%。将孵箱中的细胞培养板拿出，用Echo直接加入25 nL 的阳性、阴性对照药或测试化合物储备液，各浓度设置三个平行。将细胞板放入培养箱继续孵育24小时。在使用底物开始实验之前，检查细胞形态和单层完整性，以确保单层具有可接受的研究质量。

d) PXR 激活定量检测

加药处理24小时后，培养物可以做PXR激活定量检测。将CellTiter-Fluor™细胞活力检测试剂盒和One-Glo Luciferase 试剂平衡至室温。GF-AFC 底物 (10 μL)加入Assay Buffer (10 ml) 形成2X 的试剂，然后用10ml PBS 稀释成1X 试剂。ONE-Glo Luciferase 底物加入ONE-Glo Luciferase Assay Buffer。从培养箱拿出培养板，弃去培养基，把1X的CellTiter-Fluor™试剂倒入加样槽，用移液工作站在培养板中每孔加入25 μL试剂，再放入培养箱孵育30分钟。从培养箱拿出细胞培养板，稍稍冷却至室温，用全自动定量酶标仪测定荧光值，激发光400nm，发射光505nm。把ONE-Glo试剂倒入加样槽，每孔加入25μL，轻轻混匀板子，室温孵育5分钟，测定发光值。

实验结果:

实施例	PXR Activation @30uM (Fold)	PXR Activation @30uM (% Ctrl)
	6.4	44

32	2.7	19
167	5.0	34
236	1.5	7
251	1.5	11
254	1.6	12
193	2.4	15
284	1.1	7
285	1.7	10
287	1.6	15
311	1.1	5
324	1.8	14
330	1.3	9
336	0.3	2
179	3.2	22
190	2.2	12

6. 小鼠 PK 实验 (Mouse PK Assay)

本实验的目的是受试化合物经口服给药对 CD1 小鼠 (6-8 周龄, 浙江维特生物科技有限公司) 的药动学研究。实验过程如下:

- 1) 将化合物溶解在 8%DMSO +72%PEG 400+20%(10%TPGS in purified water)中, 浓度为 0.5mg/mL, 然后口服给药 (5 mL/Kg);
- 2) 采集血样, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 小时各采集 0.03mL, 并加入 EDTA-K2。CD1 小鼠: 每个时间点采集约 0.03 mL 血液。在 4°C离心机中 4000g 离心 5 分钟收集血浆。血浆样品分装至干净的聚乙烯微量离心管中, 然后置于-75±15°C 冰箱保存直至分析;
- 3) 样品分析, 血浆样品中的化合物浓度将使用 LC-MS/MS 方法进行分析。对血浆测定结果, 将用 WinNonlin (Phoenix™, version 8.3)或其它类似软件进行药代动力学参数计算。

实验结果:

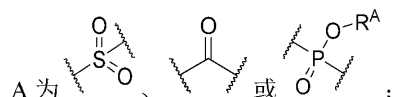
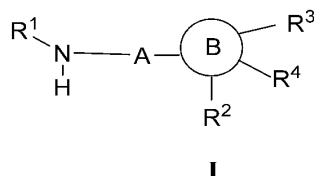
实施例	32	167
给药剂量 (mg/kg)	30	30
半衰期 (hr)	1.31	2.75
平均滞留时间 (hr)	1.92	4.81
达峰时间 (hr)	0.333	1.67
峰浓度 (ng/mL)	5317	4087
曲线下面积(0-last ;hr*ng/mL)	13174	29273

生物利用度 (%)	47	85
-----------	----	----

。

权利要求

1. 一种如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；



R^A 为氢或 C_1 - C_6 烷基；

环 B 为未取代的或被 1 个或 2 个 R^B 取代的 5 元并 6 元杂芳环或未取代的或被 1 个或 2 个 R^B 取代的 5 元并 5 元杂芳环；所述 5 元并 6 元杂芳环的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5 元并 5 元杂芳环的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；各个 R^B 独立地为氧代、羟基、卤素或 C_1 - C_6 烷基，或两个 R^B 与其相连的原子一起形成 3-6 元环烷基；

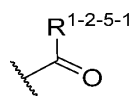
R^1 为羟基、未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3 - C_6 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基、 或未取代或被一个或两个 R^{1-5} 取代的氨基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{1-1} 独立地为氘、羟基、氰基、卤素、3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_3 - C_6 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；各个 R^{1-1-1} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；各个 R^{1-1-2} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；各个 R^{1-1-3} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

各个 R^{1-2} 独立地为氘、羟基、氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{1-2-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-2} 取代的 C_2 - C_6 炔基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-3} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-4} 取代的 C_2 - C_6 烯基、未取代或被一个或两个 R^{1-2-5} 取代的氨基或 ；各

个 R^{1-2-1} 独立地为氘、卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-1-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；各个 $R^{1-2-1-1}$ 独立地为卤素；各个 R^{1-2-2} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-2-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；各个 $R^{1-2-2-1}$ 独立地为卤素；各个 R^{1-2-3} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-3-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；各个 $R^{1-2-3-1}$ 独立地为卤素；各个 R^{1-2-4} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-4-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；各个 $R^{1-2-4-1}$ 独立地为卤素；各个 R^{1-2-5} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

⁴⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基；各个 R¹⁻²⁻⁴⁻¹ 独立地为卤素；各个 R¹⁻²⁻⁶ 独立地为氨基；各个 R¹⁻²⁻⁵ 独立地为



；各个 R¹⁻²⁻⁵⁻¹ 独立地为 C₁-C₆ 烷基；各个 R¹⁻³ 独立地为氰基、肟、羟基、氨基、卤素、未取代或被一个或多个 R¹⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻³⁻² 取代的 C₁-C₆ 烷氧基或 C₂-C₆ 炔基；各个 R¹⁻³⁻¹ 独立地为卤素；各个 R¹⁻³⁻² 独立地为卤素；

R¹⁻⁴ 为 C₁-C₆ 烷基；



各个 R¹⁻⁵ 独立地为 C₁-C₆ 烷基、或 C₃-C₆ 环烷基；

R¹⁻⁵⁻¹ 为 C₁-C₆ 烷基或氨基；

或，R¹ 中的原子与 A 中的原子相连形成未取代或被一个或多个 R⁰ 取代的 5-10 元杂环烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O、P 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 3 个、4 个或 5 个；各个 R⁰ 独立地为 C₁-C₆ 烷基或氧代；

R² 为氢、未取代或被一个或多个 R²⁻¹ 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R²⁻² 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R²⁻³ 取代的 4-12 元杂环烷基、、、未取代或

被一个或多个 R²⁻⁶ 取代的 C₁-C₆ 烷基、、、未取代或被一个或多个 R²⁻⁹ 取代的 C₃-C₆

环烷基、未取代或被一个或多个 R²⁻¹⁰ 取代的 C₃-C₆ 环烯基、；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

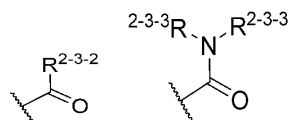
各个 R²⁻¹ 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R²⁻¹⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、、或
2-1-3R-N-R²⁻¹⁻³未取代或被一个或多个 R²⁻¹⁻⁴ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基；

各个 R²⁻¹⁻¹ 独立地为氰基或卤素；R²⁻¹⁻² 为氢或 C₁-C₆ 烷基；各个 R²⁻¹⁻³ 独立地为氢或 C₁-C₆ 烷基；各个 R²⁻¹⁻⁴ 独立地为卤素；

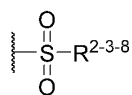
各个 R²⁻² 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R²⁻²⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、、、、C₁-C₆ 烷氧基或

各个 R^{2-2-1} 独立地为氰基或卤素； R^{2-2-2} 为氢或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-2-3} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-2-4} 独立地为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

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



、未取代或被一个或多个 R^{2-3-4} 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-3-5} 取代的 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{2-3-6} 取代的 C_3-C_6 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-3-7} 取代的氨基、



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

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

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

的 C_3-C_6 环烷基、 $\begin{array}{c} R^{2-3-2-3} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ R^{2-3-2-3} \end{array}$ 、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-4}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5}$ 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-6}$ 取代的 5-10 元杂芳基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

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

各个 R^{2-3-4} 独立地为 C_1-C_6 烷基或氧代；

各个 R^{2-3-5} 独立地为卤素或氧；

各个 R^{2-3-6} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-3-7} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

各个 R^{2-3-9} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为卤素；

各个 $R^{2-3-1-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-1-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

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

各个 $R^{2-3-2-1-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

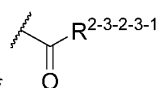
各个 $R^{2-3-2-1-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

各个 $R^{2-3-2-2-1}$ 独立地为卤素或羟基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为羧基、卤素、氘、氧代或羟基；

各个 $R^{2-3-2-2-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；



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

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

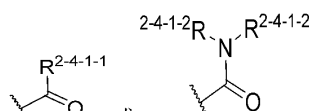
各个 $R^{2-3-2-4}$ 独立地为卤素；

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

各个 $R^{2-3-2-6}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

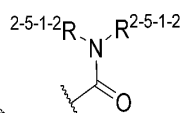
各个 R^{2-4} 为未取代或被一个或多个 R^{2-4-1} 取代的 4-10 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-4-2} 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-4-3} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{2-4-4} 取代的 C_3-C_6 环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；



各个 R^{2-4-1} 独立地为羟基、卤素、 C_1-C_6 烷基、 $\text{R}^{2-4-1-1}$ 或 $\text{R}^{2-4-1-2}$ ；各个 R^{2-4-2} 独立地为羟基、卤素或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-4-3} 独立地为羟基、卤素或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-4-4} 独立地为羟基、卤素或 C_1-C_6 烷基； $R^{2-4-1-1}$ 为 C_1-C_6 烷基；各个 $R^{2-4-1-2}$ 为 C_1-C_6 烷基；



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



各个 R^{2-5-1} 独立地为 $\text{R}^{2-5-1-1}$ 或 $\text{R}^{2-5-1-2}$ ；

$R^{2-5-1-1}$ 为氢或 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-5-1-2}$ 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

R^{2-5-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

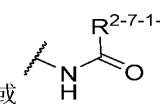
各个 R^{2-5-3} 独立地为 C_1-C_6 烷氧基；

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

各个 R^{2-6-1} 独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基或 ； $R^{2-6-1-1}$ 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-6-2} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基；

R^{2-7} 为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-7-1} 取代的 4-10 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-7-2} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-7-1} 独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基、 或 ； $R^{2-7-1-1}$ 为 C_1-C_6 烷基； $R^{2-7-1-2}$

$R^{2-7-1-2}$ 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-7-2} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-8} 独立地为 C_1-C_6 烷基，或两个 R^{2-8} 与其相连接原子形成未取代或被一个或多个 R^{2-8-1} 取代的 4-10 元杂环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-8-1} 独立地为 ； $R^{2-8-1-1}$ 为氢或 C_1-C_6 烷基；

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

各个 R^{2-9-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

各个 R^{2-10-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-11} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{2-11-1} 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-11-2} 取代的 3-6 元杂环烷基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

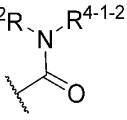
各个 R^{2-11-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-11-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

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

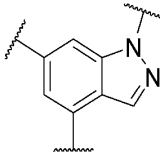
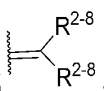
各个 R^{3-2} 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或 ；
各个 R^{3-2-1} 独立地为卤素； R^{3-2-2} 为 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_4 烯基；

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

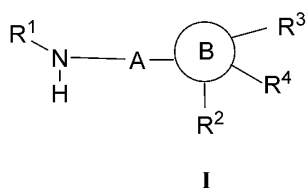
各个 R^{4-1} 独立地为  或 ；

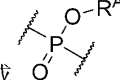
各个 R^{4-2} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{4-2-1} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

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

当环 B 为  时， R^2 为  或 。

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



A 为 、 或 ；

R^A 为氢或 C_1-C_6 烷基；

环 B 为未取代的或被 1 个或 2 个 R^B 取代的 5 元并 6 元杂芳环或未取代的或被 1 个或 2 个 R^B 取代的 5 元并 5 元杂芳环；所述 5 元并 6 元杂芳环的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5 元并 5 元杂芳环的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；各个 R^B 独立地为氧代、羟基、卤素或 C_1 - C_6 烷基，或两个 R^B 与其相连的原子一起形成 3-6 元环烷基；

R^1 为羟基、未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3 - C_6 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基、或未取代或被一个或两个 R^{1-5} 取代的氨基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{1-1} 独立地为氘、羟基、氰基、卤素、3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_3 - C_6 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；各个 R^{1-1-1} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；各个 R^{1-1-2} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；各个 R^{1-1-3} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

各个 R^{1-2} 独立地为氘、羟基、氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{1-2-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-2} 取代的 C_2 - C_6 炔基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-3} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-4} 取代的 C_2 - C_6 烯基或未取代或被一个或两个 R^{1-2-5} 取代的氨基；各个 R^{1-2-1} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-1-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；各个 $R^{1-2-1-1}$ 独立地为卤素；各个 R^{1-2-2} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-2-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；各个 $R^{1-2-2-1}$ 独立地为卤素；各个 R^{1-2-3} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-3-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；各个 $R^{1-2-3-1}$ 独立地为卤素；各个 R^{1-2-4} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-4-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；各个 $R^{1-2-4-1}$ 独立地为卤素；

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

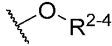
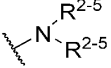
R^{1-4} 为 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{1-5} 为独立地为 C_1 - C_6 烷基、或 C_3 - C_6 环烷基；

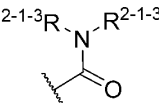
R^{1-5-1} 为 C_1 - C_6 烷基或氨基；

或， R^1 中的原子与 A 中的原子相连形成未取代或被一个或多个 R^0 取代的 5-10 元杂环烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O、P 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 3 个、4 个或 5 个；各个 R^0 独立地为 C_1 - C_6 烷基或氧代；

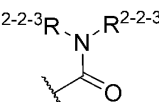
R^2 为氢、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 5-

10 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-10 元杂环烷基、、、未取代

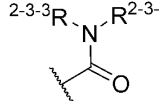
或被一个或多个 R^{2-6} 取代的 C_1-C_6 烷基、 或 ; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

各个 R^{2-1} 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、、
 或未取代或被一个或多个 R^{2-1-4} 取代的 C_1-C_6 烷氧基;

各个 R^{2-1-1} 独立地为氰基或卤素; R^{2-1-2} 为氢或 C_1-C_6 烷基; 各个 R^{2-1-3} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基; 各个 R^{2-1-4} 独立地为卤素;

各个 R^{2-2} 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 或
 ;

各个 R^{2-2-1} 独立地为氰基或卤素; R^{2-2-2} 为氢或 C_1-C_6 烷基; 各个 R^{2-2-3} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基; 各个 R^{2-3} 独立地为氰基、氧代、羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、

、、未取代或被一个或多个 R^{2-3-4} 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-3-5} 取代的 C_1-C_6 烷氧基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

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

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

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{2-3-4} 独立地为 C_1-C_6 烷基;

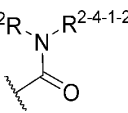
各个 R^{2-3-5} 独立地为卤素;

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为卤素;

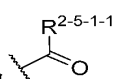
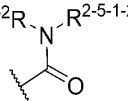
各个 $R^{2-3-2-1}$ 独立地为卤素;

各个 R^{2-4} 为未取代或被一个或多个 R^{2+1} 取代的 4-10 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2+2} 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{2+3} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{2-}

⁴⁻⁴取代的 C₃-C₆环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R²⁻⁴⁻¹ 独立地为羟基、卤素、C₁-C₆烷基、 或 ；各个 R²⁻⁴⁻² 独立地为羟基、卤素或 C₁-C₆烷基；各个 R²⁻⁴⁻³ 独立地为羟基、卤素或 C₁-C₆烷基；各个 R²⁻⁴⁻⁴ 独立地为羟基、卤素或 C₁-C₆烷基；R²⁻⁴⁻¹⁻¹ 为 C₁-C₆烷基；各个 R²⁻⁴⁻¹⁻² 为 C₁-C₆烷基；

各个 R²⁻⁵ 独立地为氢、未取代或被一个或多个 R²⁻⁵⁻¹ 取代的 4-10 元杂环烷基、；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

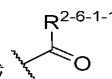
各个 R²⁻⁵⁻¹ 独立地为  或 ；

R²⁻⁵⁻¹⁻¹ 为氢或 C₁-C₆烷基；

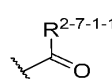
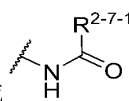
各个 R²⁻⁵⁻¹⁻² 独立地为氢或 C₁-C₆烷基；

R²⁻⁵⁻² 独立地为 C₁-C₆烷基；

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

各个 R²⁻⁶⁻¹ 独立地为卤素、C₁-C₆烷基或 ；R²⁻⁶⁻¹⁻¹ 为 C₁-C₆烷基；
各个 R²⁻⁶⁻² 独立地为卤素或 C₁-C₆烷基；

R²⁻⁷ 为 C₁-C₆烷基、未取代或被一个或多个 R²⁻⁷⁻¹ 取代的 4-10 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R²⁻⁷⁻² 取代的 5-10 元杂芳基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R²⁻⁷⁻¹ 独立地为卤素、C₁-C₆烷基、 或 ；R²⁻⁷⁻¹⁻¹ 为 C₁-C₆烷基；R²⁻⁷⁻¹⁻² 为 C₁-C₆烷基；

各个 R²⁻⁷⁻² 独立地为卤素或 C₁-C₆烷基；

各个 R²⁻⁸ 独立地为 C₁-C₆烷基，或两个 R²⁻⁸ 与其相连接原子形成未取代或被一个或多个 R²⁻⁸⁻¹ 取代的 4-10 元杂环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-8-1} 独立地为 ； R^{2-8-1} 为氢或 C_1 - C_6 烷基；

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

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

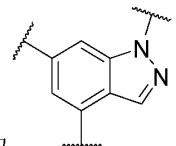
各个 R^{3-2} 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基或 ；
各个 R^{3-2-1} 独立地为卤素； R^{3-2-2} 为 C_1 - C_6 烷基或 C_2 - C_4 烯基；

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

各个 R^{4-1} 独立地为  或 ；

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

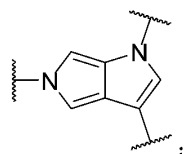
R^{4-1-1} 为 C_1 - C_6 烷基；各个 R^{4-1-2} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；各个 R^{4-2-1} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

当环 B 为  时， R^2 为  或 。

3. 如权利要求 2 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；其特征在于，所述的如式 I 所示的化合物满足如下条件中的一种或多种：

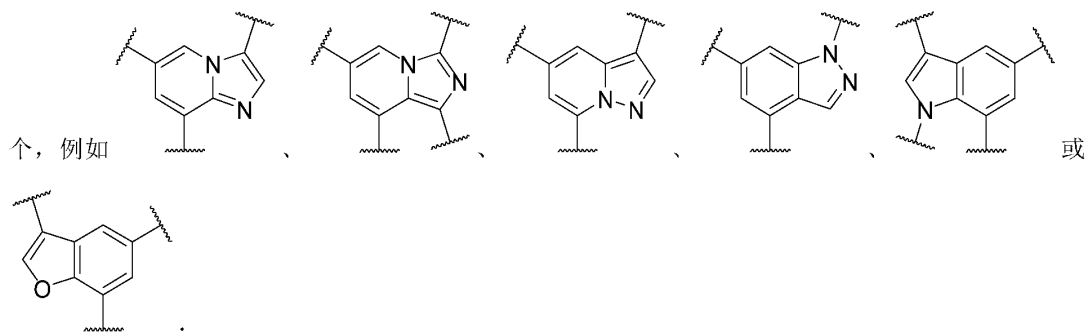
(1) R^A 中，所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基；

(2) 环 B 中，所述 5 元并 5 元杂芳环的杂原子为 N，杂原子个数可为 1 个、2 个或 3 个，例如



(3) 环 B 中, 所述 3-6 元环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基; 例如环丙基;

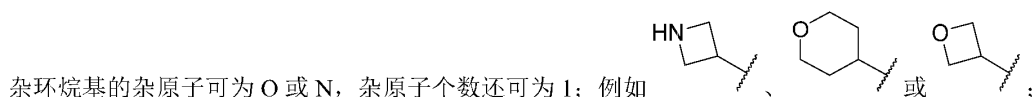
(4) 环 B 中, 所述 5 元并 6 元杂芳环的杂原子选自 N 和/或 O, 杂原子个数可为 1 个、2 个或 3



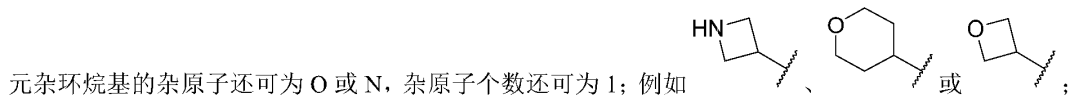
(5) R^1 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基、乙基或异丙基;

(6) R^1 中, 所述 C_3-C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或双环戊烷; 例如环丙基、环丁烷或双环戊烷;

(7) R^1 中, 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 N、O 或 S, 杂原子个数为 1 个或 2 个; 所述 3-6 元



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



(9) 各个 R^{1-1} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

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

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

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

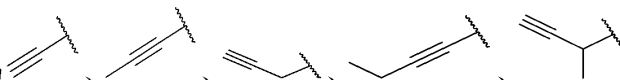
(13) 各个 R^{1-1-1} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

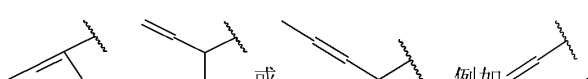
(14) 各个 R^{1-1-2} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

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

(16) 各个 R^{1-2} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

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

(18) 各个 R^{1-2} 中, 所述 C_2-C_6 炔基为 
或 , 例如 ;

(19) 各个 R^{1-2} 中, 所述 C_2-C_6 烯基为 
或 , 例如 ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(30) 各个 R^{1-2-4} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(31) 各个 R^{1-2-4} 中, 所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 可为甲氧基或乙氧基;

(32) 各个 $R^{1-2-4-1}$ 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(33) 各个 R^{1-2-5} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基、乙基或异丙基;

(34) 各个 R^{1-2-5} 中, 所述 C_3-C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或双环戊烷: 例如环丙基、环丁烷或双环戊烷;

(35) 各个 R^{1-3} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

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

(37) 各个 R^{1-3} 中, 所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异

丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，可为甲氧基或乙氧基；

(38) 各个 R^{1-3-1} 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟；

(39) 各个 R^{1-3-2} 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟；

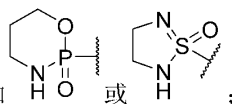
(40) R^{1-4} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基；

(41) 各个 R^{1-5} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基；

(42) 各个 R^{1-5} 中，所述 C_3-C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或双环戊烷；例如环丙基、环丁烷或双环戊烷；

(43) R^{1-5-1} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基；

(44) 当 R^1 中的原子与 A 中的原子相连形成未取代或被一个或多个 R^0 取代的 5-10 元杂环烷基；

所述 5-10 元杂环烷基为 5-6 元杂环烷基，例如  ；

(45) 各个 R^0 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基；

(46) R^2 中，所述 6-10 元芳基为苯基或萘基，例如苯基；

(47) R^2 中，所述 5-10 元杂芳基为 5 或 6 元杂芳基或 5 元并 6 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 S 中的一种或多种，杂原子个数可为 1 个或 2 个；所述 5 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 S，杂原子个数为 2 个；所述 6 元杂芳基的杂原子可为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；所述 5 元并 6 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 O，杂原子个数为 2 个，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

(48) R^2 中，所述 4-10 元杂环烷基为单环、桥环、并环或螺环；所述单环可为 4-6 元杂环烷基；所述并环可为 5 元并 6 元杂环烷基或 4 元并 6 元杂环烷基；所述螺环可为 4 环螺 6 环、4 环螺 5 环或 4 环螺 4 环；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子可选自 N 和/或 O，杂原子个数可为 1 个或 2 个；

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

(50) 各个 R^{2-1} 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟；

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

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

(53) 各个 R^{2-1-1} 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟；

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

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

(56) 各个 R^{2-1-4} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(57) 各个 R^{2-2} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

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

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

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

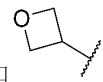
(61) 各个 R^{2-2-3} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基;

(62) 各个 R^{2-3} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

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

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

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



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

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

(67) 各个 R^{2-3-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 可为甲氧基或乙氧基; R^{2-3-2} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基或异丙基;

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

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

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

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

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

(73) 各个 R^{2-4} 中, 所述 4-10 元杂环烷基为单环; 所述 4-10 元杂环烷基可为 4-6 元杂环烷基;

所述 4-10 元杂环烷基的杂原子可选自 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个；

(75) 各个 R^{2-4} 中，所述 5-10 元杂芳基为 5 元并 6 元杂芳基；所述 5 元并 6 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

(76) 各个 R^{2-4} 中，所述 6-10 元芳基为苯基或萘基，例如苯基；

(77) 各个 R^{2-4} 中，所述 C_3-C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环戊基；

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

(79) 各个 R^{2-4-1} 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟；

(80) 各个 R^{2-4-2} 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟；

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

(82) 各个 R^{2-4-3} 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟；

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

(84) 各个 R^{2-4-4} 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟；

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

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

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

(88) 各个 R^{2-5} 中，所述 4-10 元杂环烷基为单环；所述 4-10 元杂环烷基可为 4-6 元杂环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子可选自 N 和/或 O，杂原子个数可为 1 个或 2 个；

(89) $R^{2-5-1-1}$ 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基；

(90) 各个 $R^{2-5-1-2}$ 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基或异丙基；

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

(92) 各个 R^{2-6} 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟；

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

(94) 各个 R^{2-6} 中，所述 4-10 元杂环烷基为单环；所述 4-10 元杂环烷基可为 4-6 元杂环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个；

(95) 各个 R^{2-6} 中, 所述 5-10 元杂芳基为 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 S, 杂原子个数为 2 个, 杂原子个数为 1 个或 2 个;

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

(97) 各个 R^{2-6-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基;

(98) $R^{2-6-1-1}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基;

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

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

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

(102) 各个 R^{2-7} 中, 所述 4-10 元杂环烷基可为单环或螺环; 所述单环可为 4-6 元杂环烷基; 所述螺环可为 4 环螺 6 环、4 环螺 5 环或 4 环螺 4 环; 所述 4-10 元杂环烷基的杂原子可选自 N 和/或 O, 杂原子个数可为 1 个或 2 个;

(103) 各个 R^{2-7} 中, 所述 5-10 元杂芳基为 5 或 6 元杂芳基或 5 元并 6 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 S 中的一种或多种, 杂原子个数可为 1 个或 2 个; 所述 5 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 S, 杂原子个数还可 2 个; 所述 6 元杂芳基的杂原子可为 N, 杂原子个数为 1 个或 2 个; 所述 5 元并 6 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 O, 杂原子个数可为 2 个, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

(104) 各个 R^{2-7-1} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(105) 各个 R^{2-7-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基;

(106) $R^{2-7-1-2}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基;

(107) 各个 R^{2-7-2} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

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

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

(110) 各个 R^{2-8} 中, 所述 4-10 元杂环烷基为单环; 所述单环可为 4-6 元杂环烷基; 所述 4-10 元杂环烷基的杂原子可选自 N 和/或 O, 杂原子个数可为 1 个或 2 个;

(111) 各个 $R^{2-8-1-1}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基;

(112) R^3 中, 所述 5-10 元杂芳基为 5 元杂芳基、5 元并 5 元杂芳基或 5 元并 6 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 S 中的一种或多种, 杂原子个数可为 1 个或 2 个; 所述 5 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 S, 杂原子个数可为 2 个; 所述 5 元并 6 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 O, 杂原子个数为 2 个, 杂原子个数可为 1 个、2 个或 3 个; 所述 5 元并 5 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 O, 杂原子个数可为 2 个;

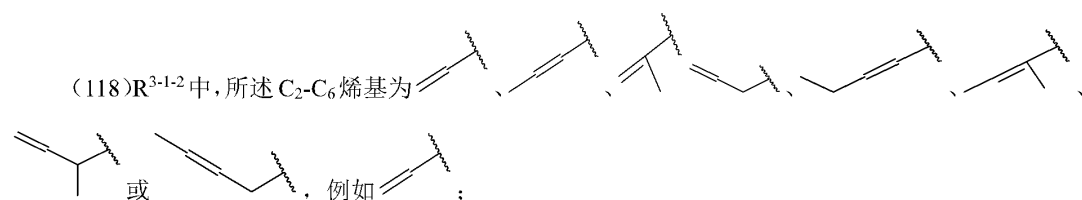
(113) R^3 中, 所述 3-10 元杂环烷基为单环; 所述单环可为 4-6 元杂环烷基; 所述 3-10 元杂环烷基的杂原子可选自 N, 杂原子个数可为 1 个或 2 个;

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

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

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

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



S, 杂原子个数可为 2 个;

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

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

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

(132) $R^{1-2-5-1}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基、乙基或异丙基;

和 (133) $R^{2-7-1-1}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基。

4. 如权利要求 2 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物; 其特征在于, 所述的如式 I 所示的化合物满足如下条件中的一种或多种:

(1) R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3-C_6 环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 N、O 或 S, 杂原子个数为 1 个;

(2) 各个 R^{1-2} 独立地为氰基或未取代或被一个或多个 R^{1-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基;

(3) 各个 R^{1-2-1} 独立地为卤素;

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

(5) 各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素;

(6) R^2 为氢或未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-10 元杂环烷基; 所述 4-10 元杂环烷基的杂原子为 N、O 或 S, 杂原子个数为 1 个或 2 个;

(7) 各个 R^{2-3} 独立地为  ;

(8) R^{2-3-2} 为 C_1-C_6 烷基;

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

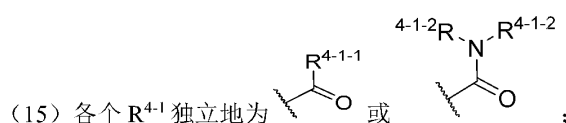
(10) 各个 R^{3-1} 独立地为羟基、卤素或未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基;

(11) 各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素;

(12) 各个 R^{3-2} 独立地为  ;

(13) R^{3-2-2} 为 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_4 烯基;

(14) R^4 为未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基; 所述 5-10 元杂环烷基的杂原子为 N、O 或 S, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;



(16) R^{4-1-1} 为 C_1 - C_6 烷基;

和 (17) 各个 R^{4-1-2} 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

5. 如权利要求 2 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物; 其特征在于, 所述的如式 I 所示的化合物满足如下条件中的一种或多种:

(1) R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3 - C_6 环烷基或 4 元杂环烷基; 所述 4 元杂环烷基的杂原子为 O, 杂原子个数为 1 个;

(2) R^2 为氢或未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 6-10 元杂环烷基; 所述 6-10 元杂环烷基的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个或 2;

(3) R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 5-6 元杂环烷基; 所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 5-10 元杂环烷基的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个;

(4) R^{3-2-2} 为 C_2 - C_4 烯基;

和 (5) R^4 为未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基; 所述 5-10 元杂环烷基的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个或 2 个。

6. 如权利要求 2 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物; 其特征在于, 所述的如式 I 所示的化合物满足如下条件中的一种或多种:

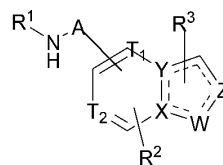
(1) R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3 - C_6 环烷基;

(2) R^2 为氢或未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 6-10 元杂环烷基; 所述 6-10 元杂环烷基的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个或 2;

(3) R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 3 个;

和 (4) R^4 为未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 7-9 元杂环烷基; 所述 7-9 元杂环烷基的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个。

7. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物; 其特征在



I-a

于, 所述如式 I 所示的化合物为如式 I-a 所示的化合物;

Y 为 C 或 N, X 为 C 或 N,

W 为 N、CH、O、 NR^4 或 CR^4 ;

Z 为 CH、O 或 N;

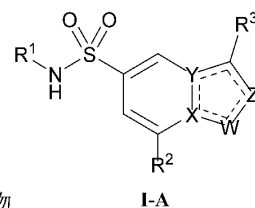
T₁ 为 C 或 N;

T₂ 为 C 或 N;

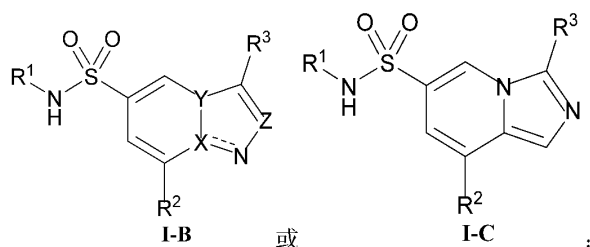
A、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 的定义如权利要求 1-6 任一项所述。

8. 如权利要求 7 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物; 其特征在于, T₁、T₂、X 和 Y 中至少一个为 N, 或 Y、W 和 Z 中仅含一个杂原子。

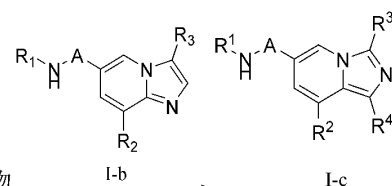
9. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物; 其特征在



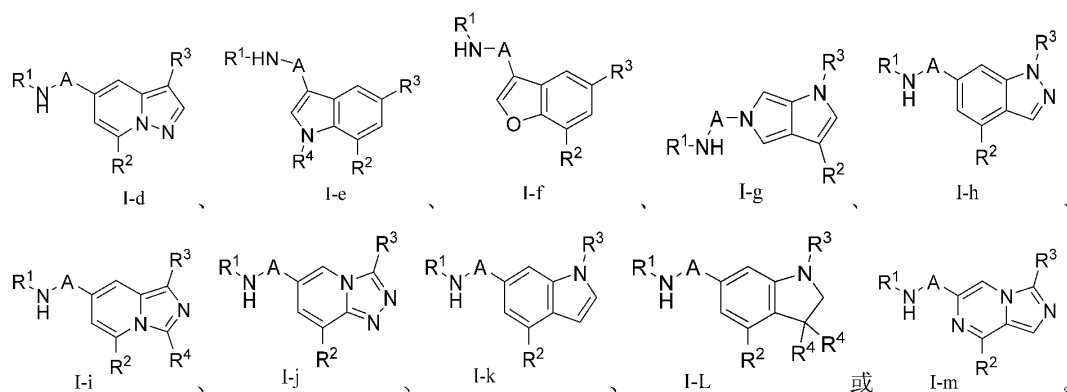
于, 所述如式 I-a 所示的化合物可为如式 I-A、如式 I-B 或如式 I-C 所示的化合物



和/或, 所述如式 I 所示的化合物为如式 I-b、如式 I-c、如式 I-d、如式 I-e、如式 I-f、如式 I-g、如



式 I-h、如式 I-i、如式 I-j、如式 I-k、如式 I-L 或如式 I-m 所示的化合物



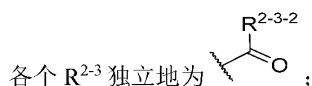
10. 如权利要求 2 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物; 其特征在于, 所述的如式 I 所示的化合物为方案 1、方案 2 或方案 3;

方案 1、R¹ 为未取代或被一个或多个 R¹⁻² 取代的 C₃-C₆ 环烷基或未取代或被一个或多个 R¹⁻³ 取代的 3-6 元杂环烷基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 N、O 或 S, 杂原子个数为 1 个;

各个 R^{1-2} 独立地为氰基或未取代或被一个或多个 R^{1-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；各个 R^{1-2-1} 独立地为卤素；

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

R^2 为氢或未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-10 元杂环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子为 N、O 或 S，杂原子个数为 1 个或 2 个；

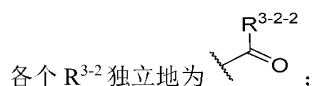


R^{2-3-2} 为 C_1-C_6 烷基；

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

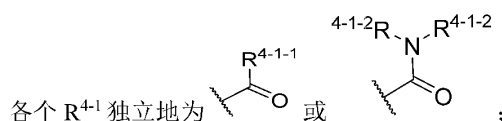
各个 R^{3-1} 独立地为羟基、卤素或未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；



R^{3-2-2} 为 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_4 烯基；

R^4 为未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子为 N、O 或 S，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；



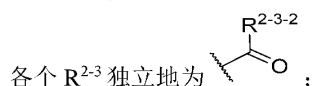
R^{4-1-1} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{4-1-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

方案 2、 R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3-C_6 环烷基或 4 元杂环烷基；所述 4 元杂环烷基的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

各个 R^{1-2} 独立地为氰基或未取代或被一个或多个 R^{1-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；各个 R^{1-2-1} 独立地为卤素；

R^2 为氢或未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 6-10 元杂环烷基；所述 6-10 元杂环烷基的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；



R^{2-3-2} 为 C_1-C_6 烷基；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 5-6 元杂环烷基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

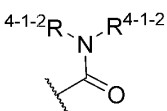
各个 R^{3-1} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

各个 R^{3-2} 独立地为  ;

R^{3-2-2} 为 C_2-C_4 烯基；

R^4 为未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；

各个 R^{4-1} 独立地为  或  ;

R^{4-1-1} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{4-1-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

方案 3、 R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3-C_6 环烷基；

各个 R^{1-2} 独立地为氰基或未取代或被一个或多个 R^{1-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；各个 R^{1-2-1} 独立地为卤素；

R^2 为氢或未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 6-10 元杂环烷基；所述 6-10 元杂环烷基的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2；

各个 R^{2-3} 独立地为  ;

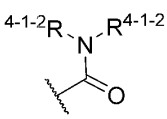
R^{2-3-2} 为 C_1-C_6 烷基；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

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

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 7-9 元杂环烷基；所述 7-9 元杂环烷基的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

各个 R^{4-1} 独立地为  或  ;

R^{4-1-1} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{4-1-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基。

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

(1) R^1 为羟基、未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取

代的 C₃-C₆ 环烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻³ 取代的 3-6 元杂环烷基、 或未取代或被一个或两个 R¹⁻⁵ 取代的氨基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R¹⁻¹ 独立地为氘、羟基、氰基、卤素、3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹⁻¹ 取代的 C₃-C₆ 环烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹⁻² 取代的 C₁-C₆ 烷基或未取代或被一个或多个 R¹⁻¹⁻³ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；各个 R¹⁻¹⁻¹ 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；各个 R¹⁻¹⁻² 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；各个 R¹⁻¹⁻³ 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

各个 R¹⁻² 独立地为氘、羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R¹⁻²⁻² 取代的 C₂-C₆ 炔基、未取代或被一个或多个 R¹⁻²⁻³ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基、未取代或被一个或多个 R¹⁻²⁻⁴ 取代的 C₂-C₆ 烯基、未取代或被

一个或两个 R¹⁻²⁻⁵ 取代的氨基或 ；各个 R¹⁻²⁻²⁻¹ 独立地为卤素；各个 R¹⁻²⁻³ 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 R¹⁻²⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基；各个 R¹⁻²⁻³⁻¹ 独立地为卤素；各个 R¹⁻²⁻⁴ 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 R¹⁻²⁻⁴⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基；各个 R¹⁻²⁻⁴⁻¹ 独立地为卤素；各个

R¹⁻²⁻⁶ 独立地为氨基；各个 R¹⁻²⁻⁵ 独立地为 ；各个 R¹⁻²⁻⁵⁻¹ 独立地为 C₁-C₆ 烷基；各个 R¹⁻³ 独立地为氰基、氘、羟基、氨基、卤素、未取代或被一个或多个 R¹⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻³⁻² 取代的 C₁-C₆ 烷氧基或 C₂-C₆ 炔基；各个 R¹⁻³⁻¹ 独立地为卤素；各个 R¹⁻³⁻² 独立地为卤素；

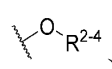
R¹⁻⁴ 为 C₁-C₆ 烷基；

各个 R¹⁻⁵ 为独立地为 C₁-C₆ 烷基、 或 C₃-C₆ 环烷基；

R¹⁻⁵⁻¹ 为 C₁-C₆ 烷基或氨基；

或，R¹ 中的原子与 A 中的原子相连形成未取代或被一个或多个 R⁰ 取代的 5-10 元杂环烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O、P 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 3 个、4 个或 5 个；各个 R⁰ 独立地为 C₁-C₆ 烷基或氧代；

(2) R² 为氢、未取代或被一个或多个 R²⁻¹ 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R²⁻² 取代

的 5-10 元杂芳基、被一个或多个 R²⁻³ 取代的 4-12 元杂环烷基、、、未取代或被一

个或多个 R²⁻⁶ 取代的 C₁-C₆ 烷基、、、未取代或被一个或多个 R²⁻⁹ 取代的 C₃-C₆ 环烷

基、未取代或被一个或多个 R^{2-10} 取代的 C_3-C_6 环烯基、 $\text{---}\equiv\text{---}R^{2-11}$ ；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-1} 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}R^{2-1-2}$ 、 $\text{---}\text{N}(\text{R}^{2-1-3})_2\text{---}$ 或未取代或被一个或多个 R^{2-1-4} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 R^{2-1-1} 独立地为氰基或卤素； R^{2-1-2} 为氢或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-1-3} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-1-4} 独立地为卤素；

各个 R^{2-2} 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}R^{2-2-2}$ 、 $\text{---}\text{N}(\text{R}^{2-2-3})_2\text{---}$ 、 C_1-C_6 烷氧基或 $\text{---}\text{S}(=\text{O})_2\text{---}R^{2-2-4}$ ；

各个 R^{2-2-1} 独立地为氰基或卤素； R^{2-2-2} 为氢或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-2-3} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-2-4} 独立地为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

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

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

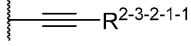
R^{2-3-2} 为氢或、被一个或多个 $R^{2-3-2-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基、被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基、

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

各个 R^{2-3-4} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-3-7} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-3-9} 独立地为氧代或 C_1-C_6 烷基；

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

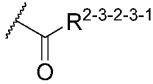
各个 $R^{2-3-2-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基或 6-10 元芳基；各个 $R^{2-3-2-1-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；各个 $R^{2-3-2-1-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

各个 $R^{2-3-2-2-1}$ 独立地为卤素或羟基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为卤素、氘、氧代或羟基；

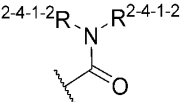
各个 $R^{2-3-2-2-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

各个 $R^{2-3-2-4}$ 独立地为卤素；

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

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

各个 R^{2-4-1} 独立地为羟基、卤素、 C_1-C_6 烷基、 或 ；各个 R^{2-4-2} 独立地为羟基、卤素或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-4-3} 独立地为羟基、卤素或 C_1-C_6 烷基；

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

各个 R^{2-5-1} 独立地为  或 ；

$R^{2-5-1-1}$ 为氢或 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-5-1-2}$ 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

R^{2-5-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

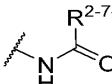
各个 R^{2-5-3} 独立地为 C_1-C_6 烷氧基；

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

各个 R^{2-6-1} 独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基或 ； $R^{2-6-1-1}$ 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-6-2} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基；

R^{2-7} 为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-7-1} 取代的 4-10 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-7-2} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-7-1} 独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基、 或 ； $R^{2-7-1-1}$ 为 C_1-C_6 烷基； $R^{2-7-1-2}$ 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-7-2} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-8} 独立地为 C_1-C_6 烷基，或两个 R^{2-8} 与其相连接原子形成未取代或被一个或多个 R^{2-8-1} 取代的 4-10 元杂环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-8-1} 独立地为 ； $R^{2-8-1-1}$ 为氢或 C_1-C_6 烷基；

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

各个 R^{2-9-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

各个 R^{2-10-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-11} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{2-11-1} 取代的 5-10 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-11-2} 取代的 3-6 元杂环烷基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-11-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-11-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

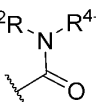
(3) R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-10 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的

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

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

各个 R^{3-2} 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或  ;
各个 R^{3-2-1} 独立地为卤素； R^{3-2-2} 为 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_4 烯基；

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

各个 R^{4-1} 独立地为  或  ;

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

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

12. 如权利要求 2 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；其特征在于，所述的如式 I 所示的化合物满足如下条件中的一种或多种：

(1) R^1 为羟基、未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3-C_6 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基、 或未取代或被一个或两个 R^{1-5} 取代的氨基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{1-1} 独立地为氘、羟基、氰基、卤素、3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_3-C_6 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；各个 R^{1-1-1} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；各个 R^{1-1-2} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；各个 R^{1-1-3} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

各个 R^{1-2} 独立地为氘、羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{1-2-2} 取代的 C_2-C_6 炔基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-3} 取代的 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-4} 取代的 C_2-C_6 烯基或未取代或被一个或两个 R^{1-2-5} 取代的氨基；各个 R^{1-2-2} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-2-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；各个 $R^{1-2-2-1}$ 独立地为卤素；各个 R^{1-2-3} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一个或多个 $R^{1-2-3-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；各个 $R^{1-2-3-1}$ 独立地为卤素；各个 R^{1-2-4} 独立地为卤素、羟基或未取代或被一

个或多个 $R^{1-2-4-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；各个 $R^{1-2-4-1}$ 独立地为卤素；

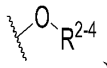
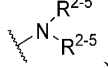
各个 R^{1-3} 独立地为氰基、氘、羟基、氨基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-3-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；各个 R^{1-3-2} 独立地为卤素；

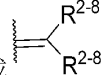
R^{1-4} 为 C_1-C_6 烷基；

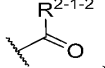
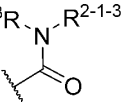
各个 R^{1-5} 为独立地为 C_1-C_6 烷基、 或 C_3-C_6 环烷基；

R^{1-5-1} 为 C_1-C_6 烷基或氨基；

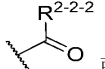
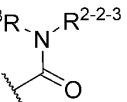
或， R^1 中的原子与 A 中的原子相连形成未取代或被一个或多个 R^0 取代的 5-10 元杂环烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O、P 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 3 个、4 个或 5 个；各个 R^0 独立地为 C_1-C_6 烷基或氧代；

(2) R^2 为氢、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 5-10 元杂芳基、被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-10 元杂环烷基、、、未取代或被一

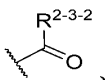
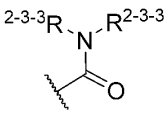
个或多个 R^{2-6} 取代的 C_1-C_6 烷基、 或 ；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-1} 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、、 或未取代或被一个或多个 R^{2-1-4} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 R^{2-1-1} 独立地为氰基或卤素； R^{2-1-2} 为氢或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-1-3} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-1-4} 独立地为卤素；

各个 R^{2-2} 独立地为氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 或 ；

各个 R^{2-2-1} 独立地为氰基或卤素； R^{2-2-2} 为氢或 C_1-C_6 烷基；各个 R^{2-2-3} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

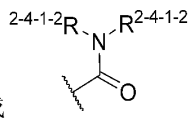
各个 R^{2-3} 独立地为被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、、、未取代或

被一个或多个 R^{2-3-4} 取代的 3-6 元杂环烷基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

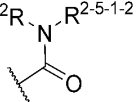
各个 R^{2-3-1} 独立地为氰基；

R^{2-3-2} 为氢；各个 R^{2-3-4} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

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

各个 R^{2-4-1} 独立地为羟基、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 或 ；各个 R^{2-4-2} 独立地为羟基、卤素或 C_1 - C_6 烷基；各个 R^{2-4-3} 独立地为羟基、卤素或 C_1 - C_6 烷基；

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

各个 R^{2-5-1} 独立地为  或 ；

$R^{2-5-1-1}$ 为氢或 C_1 - C_6 烷基；

各个 $R^{2-5-1-2}$ 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基；

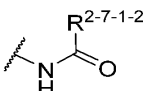
R^{2-5-2} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

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

各个 R^{2-6-1} 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基或 ； $R^{2-6-1-1}$ 为 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{2-6-2} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷基；

R^{2-7} 为 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-7-1} 取代的 4-10 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-7-2} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-7-1} 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基、 或 ； $R^{2-7-1-1}$ 为 C_1 - C_6 烷基； $R^{2-7-1-2}$

为 C₁-C₆ 烷基；

各个 R²⁻⁷⁻² 独立地为卤素或 C₁-C₆ 烷基；

各个 R²⁻⁸ 独立地为 C₁-C₆ 烷基，或两个 R²⁻⁸ 与其相连接原子形成未取代或被一个或多个 R²⁻⁸⁻¹ 取代的 4-10 元杂环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R²⁻⁸⁻¹ 独立地为 ；R²⁻⁸⁻¹⁻¹ 为氢或 C₁-C₆ 烷基；

(3) R³ 为未取代或被一个或多个 R³⁻¹ 取代的 5-10 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R³⁻² 取代的 3-10 元杂环烷基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 3-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

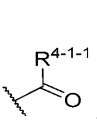
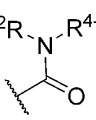
各个 R³⁻¹ 独立地为羟基、卤素或 ；

R³⁻¹⁻² 为 C₁-C₆ 烷基或 C₂-C₆ 烯基；

各个 R³⁻² 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R³⁻²⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基或 ；

各个 R³⁻²⁻¹ 独立地为卤素；R³⁻²⁻² 为 C₁-C₆ 烷基或 C₂-C₄ 烯基；

(4) R⁴ 为未取代或被一个或多个 R⁴⁻¹ 取代的 5-10 元杂环烷基、被一个或多个 R⁴⁻² 取代的 C₁-C₆ 烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

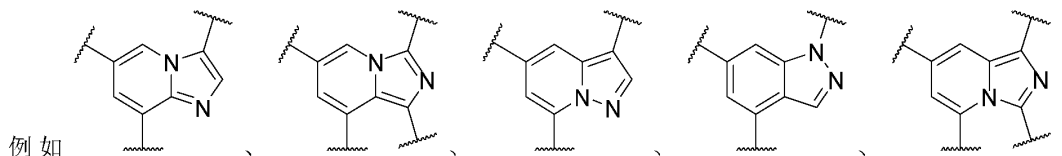
各个 R⁴⁻¹ 独立地为  或 ；

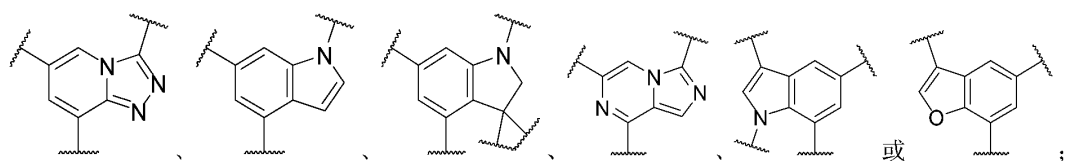
各个 R⁴⁻² 独立地为未取代或被一个或多个 R⁴⁻²⁻¹ 取代的 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

R⁴⁻¹⁻¹ 为 C₁-C₆ 烷基；各个 R⁴⁻¹⁻² 独立地为 C₁-C₆ 烷基；各个 R⁴⁻²⁻¹ 独立地为 C₁-C₆ 烷基。

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

(1) 环 B 中，所述 5 元并 6 元杂芳环的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数可为 1 个、2 个或 3 个，

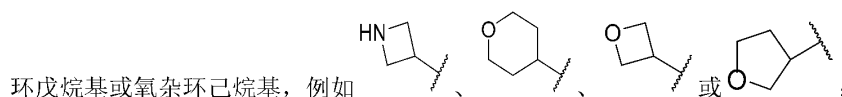


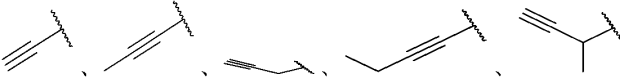
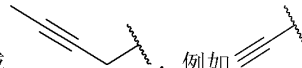


(2) R^1 中, 所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基、乙基、异丙基或叔丁基;

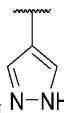
(3) R^1 中, 所述 C_3 - C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环戊烷或 ; 例如环丙基、环丁基、双环戊烷或 ;

(4) R^1 中, 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 N、O 或 S, 杂原子个数为 1 个或 2 个; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子可为 O 或 N, 杂原子个数还可 1 个; 优选为氮杂环丁基、氧杂环丁基、氧杂

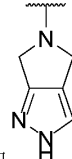


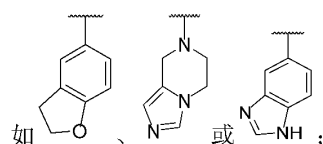
(5) 各个 R^{1-3} 中, 所述 C_2 - C_6 炔基为 ; 或 , 例如 ;

(6) R^2 中, 所述 5-10 元杂芳基为 5 或 6 元杂芳基、5 元并 5 元杂芳基、5 元并 6 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 5

元杂芳基的杂原子可为 N, 杂原子个数为 2 个, 优选为吡唑基, 例如 ; 所述 6 元杂芳基的杂原

子可为 N, 杂原子个数为 1 个, 优选为吡啶基, 例如 ; 所述 5 元并 5 元杂芳基的杂原子可为 N,

杂原子个数为 3 个, 优选为二氢吡咯并吡唑基, 例如 ; 所述 5 元并 6 元杂芳基的杂原子可为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个, 优选为苯并咪唑基、二氢咪唑并吡嗪基或苯并咪唑基, 例



(7) R^2 中, 所述 4-12 元杂环烷基为单环、桥环、并环和螺环中的一种或多种; 所述 4-12 元杂环烷基的杂原子可为 N 和/或 O, 杂原子个数可为 1 个、2 个或 3 个; 所述单环可为 4-6 元杂环烷基; 所述并环可为 5 元并 6 元杂环烷基、4 元并 6 元杂环烷基或 5 元并 5 元杂环烷基; 所述螺环可为 4 环螺 6 环、4 环螺 5 环、4 环螺 4 环、5 环螺 6 环或 3 环螺 6 环; 所述桥环可为二环辛杂烷或二环庚杂烷;

(8) R^2 中, 所述 4-12 元杂环烷基为饱和杂环烷基或含有 1 到 2 个双键的杂环烷基;

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

(10) R^2 中, 所述 C_3 - C_6 环烯基为含有 1 个双键环烯基, 可为五元环烯基, 例如 ;

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

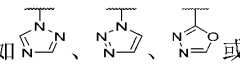
(12) 各个 R^{2-2-4} 中, 所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基;

(13) 各个 R^{2-2-4} 中, 所述 C_3 - C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 例如环丙基;

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

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

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

(17) 各个 R^{2-3} 中, 所述 5-10 元杂芳基为 5 元杂芳基或 6 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子可为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 5 元杂芳基的杂原子可为 N 和/或 O, 杂原子个数可为 2 个或 3 个, 优选三唑基、恶二唑基或咪唑基, 例如  或 ; 所述 6

元杂芳基的杂原子可为 N, 杂原子个数为 1 个或 2 个, 优选吡啶基, 例如 ;

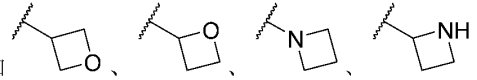
(18) 各个 R^{2-3-1} 中, 所述 C_3 - C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 例如环丙基;

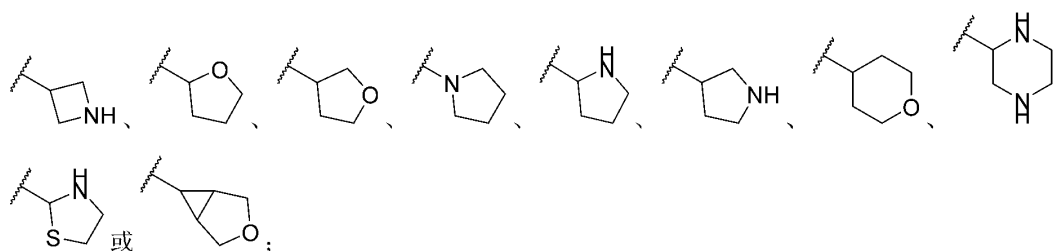
(19) R^{2-3-2} 中, 所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基、乙基、异丙基或叔丁基;

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

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

(22) R^{2-3-2} 中, 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个或 2 个; 优选氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环戊烷基、氮杂环戊烷基、氧杂环己烷基、氮杂

环己烷基、吡嗪基、噻唑烷基或氧杂双环己烷基, 例如 ;



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(37) 各个 $R^{2-3-2-1-3}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁

基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

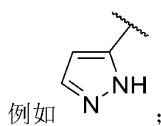
(53) 各个 R^{2-5} 中，所述 6-10 元芳基为苯基或萘基，例如苯基；

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

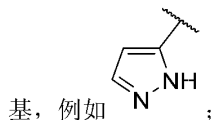
(55) $R^{2-5-1-1}$ 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基或异丙基；

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

(57) 各个 R^{2-9} 中，所述 5-10 元杂芳基为 5 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子可为 N 和/或 S，杂原子个数可为 1 个或 2 个；所述 5 元杂芳基的杂原子可为 N，杂原子个数为 2 个；优选吡啶基，



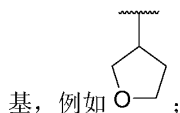
(58) 各个 R^{2-10} 中, 所述 5-10 元杂芳基为 5 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子可为 N 和/或 S, 杂原子个数可为 1 个或 2 个; 所述 5 元杂芳基的杂原子可为 N, 杂原子个数为 2 个; 优选吡唑



(59) 各个 R^{2-11} 中, 所述 5-10 元杂芳基为 5 元杂芳基; 所述 5 元杂芳基的杂原子可为 N 和/或



(60) 各个 R^{2-11} 中, 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 O, 杂原子个数可为 1 个; 优选氧杂环戊烷



(61) 各个 R^{2-11-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基;

(62) 各个 R^{2-11-2} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基;

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

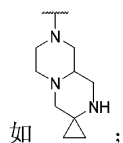
(64) R^{3-2-2} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基或乙基;

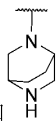
(65) R^4 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟或氯;

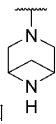
(66) R^4 中, 所述 4-10 元杂环烷基为单环或螺环; 所述单环可为 6 元杂环烷基; 所述螺环可为 4 环螺 6 环、4 环螺 5 环或 4 环螺 4 环; 所述 4-10 元杂环烷基的杂原子可为 N, 杂原子个数为 1 个或 2 个。

14. 如权利要求 13 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物; 其特征在于, 所述的如式 I 所示的化合物满足如下条件中的一种或多种:

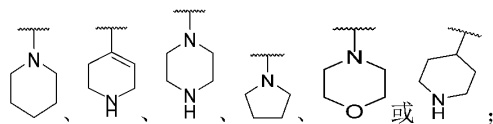
(1) 所述 4-12 元杂环烷基为 3 环螺 6 元并 6 元杂环烷基, 优选六氢螺环丙烷吡嗪并吡嗪基, 例



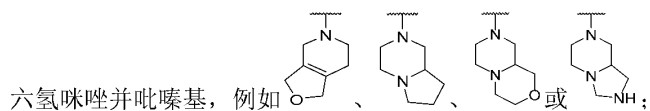
(2) 所述二环辛杂烷为二环[2.2.2]辛杂烷, 例如  ;

(3) 所述二环庚杂烷为二环[3.1.1]庚杂烷, 例如  ;

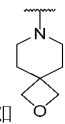
(4) 所述 4-6 元杂环烷基为氮杂环己烷基、四氢吡啶基、哌嗪基、氮杂环戊烷基或吗啉基, 例如

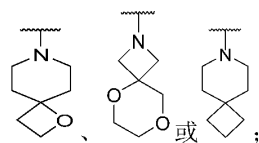


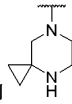
(5) 所述 5 元并 6 元杂环烷基为四氢呋喃并吡啶基、六氢吡咯并吡嗪基、六氢吡嗪并恶嗪基或

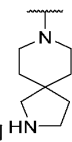


(6) 所述 5 元并 5 元杂环烷基为四氢呋喃并吡咯基, 例如  ;

(7) 所述 4 环螺 6 环为氧杂氮杂螺壬烷基、二氧杂氮杂螺壬烷基或氮杂螺壬烷基, 例如  ;



(8) 所述 3 环螺 6 环为二氮杂螺辛烷基, 例如  ;

(9) 所述 5 环螺 6 环为二氮杂螺癸烷基, 例如  。

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

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

(2) 各个 R^{1-2} 独立地为 C_2 - C_6 炔基；

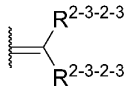
(3) 各个 R^{1-3} 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基；

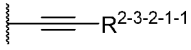
(4) 各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

(5) R^2 为被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-12 元杂环烷基；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

(6) 各个 R^{2-3} 独立地为 、5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 2 个或 3 个；

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

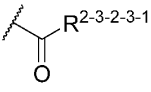
C_6 环烷基、、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5}$ 取代的 3-6 元杂环烷基、5-10 元杂芳基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个；

(8) 各个 $R^{2-3-2-1}$ 独立地为羟基、；

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

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

(11) 各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

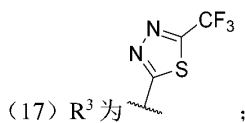
(12) 各个 $R^{2-3-2-3}$ 独立地为氢或 ；

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

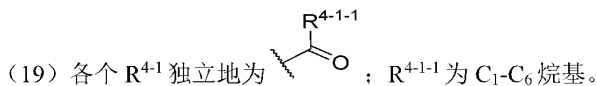
(14) 各个 $R^{2-3-2-5}$ 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基；

(15) 各个 $R^{2-3-2-5-1}$ 独立地为卤素；

(16) R^3 为未取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；



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



16. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；其特征在于，所述的如式 I 所示的化合物为方案 4、方案 5、方案 6、方案 7、方案 8、方案 9、方案 10 或方案 11：

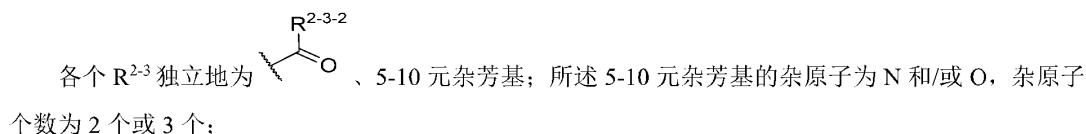
方案 4、

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3 - C_6 环烷基；

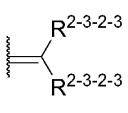
各个 R^{1-2} 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基；

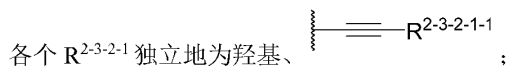
各个 R^{1-2-1} 独立地为氘、卤素、羟基；

R^2 为被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-10 元杂环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；



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

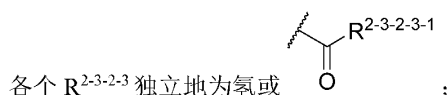
 、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5}$ 取代的 3-6 元杂环烷基、5-10 元杂芳基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个；



各个 $R^{2-3-2-1-1}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

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

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；



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

地为 C₁-C₆ 烷氧基;

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

各个 R²⁻³⁻²⁻⁵⁻¹ 独立地为卤素;

R³ 为未取代或被一个或多个 R³⁻¹ 取代的 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 3 个;

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

各个 R³⁻¹⁻¹ 独立地为卤素;

R⁴ 为氢、氰基、卤素、C₁-C₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R⁴⁻¹ 取代的 5-10 元杂环烷基; 所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个或 2 个;

各个 R⁴⁻¹ 独立地为 ; R⁴⁻¹⁻¹ 为 C₁-C₆ 烷基;

方案 5、

R¹ 为未取代或被一个或多个 R¹⁻² 取代的 C₃-C₆ 环烷基;

各个 R¹⁻² 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 R¹⁻²⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基;

各个 R¹⁻²⁻¹ 独立地为氘、卤素;

R² 为被一个或多个 R²⁻³ 取代的 4-10 元杂环烷基; 所述 4-10 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

各个 R²⁻³ 独立地为 ;

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

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

各个 R²⁻³⁻²⁻²⁻² 独立地为氘;

各个 R²⁻³⁻²⁻⁵ 独立地为 C₁-C₆ 烷基;

R³ 为未取代或被一个或多个 R³⁻¹ 取代的 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 3 个;

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

各个 R³⁻¹⁻¹ 独立地为卤素;

R⁴ 为氢、氰基、C₁-C₆ 烷基;

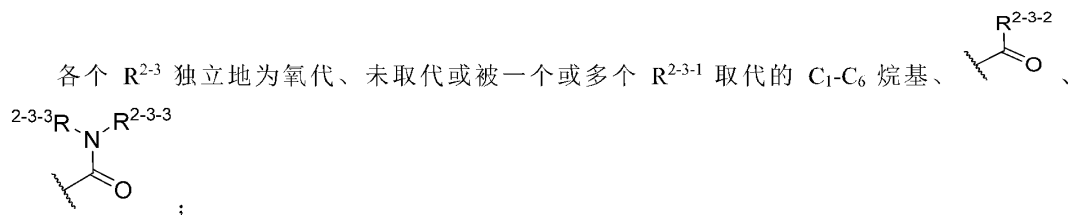
方案 6、

R¹ 为未取代或被一个或多个 R¹⁻³ 取代的 3-6 元杂环烷基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 O, 杂原子个数为 1 个;

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

各个 R¹⁻³⁻¹ 独立地为卤素、氘;

R^2 为未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-12 元杂环烷基；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；



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

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

各个 $R^{2-3-1-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

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

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

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

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

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

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

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基；

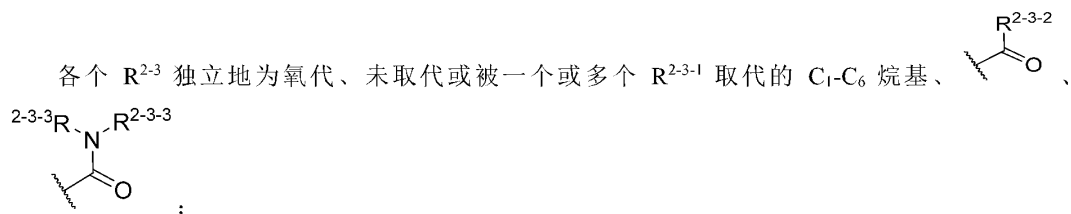
方案 7、

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

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

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

R^2 为未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-12 元杂环烷基；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；



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

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

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

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

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

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

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

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

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

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基；

方案 8、

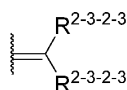
R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3-C_6 环烷基；

各个 R^{1-2} 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 R^{1-2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 炔基；

各个 R^{1-2-1} 独立地为氘、卤素、羟基；

R^2 为被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-10 元杂环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 4-10 元杂环烷基为 4-6 元饱和单环、7-10 元饱和螺环或 7-10 元饱和桥环；

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

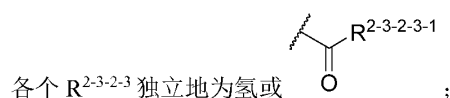
R^{2-3-2} 为被一个或多个 $R^{2-3-2-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基、、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5}$ 取代的 3-6 元杂环烷基、5-10 元杂芳基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 3-6 元杂环烷基为 3-6 元饱和单环；所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个；

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

各个 $R^{2-3-2-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；



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

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

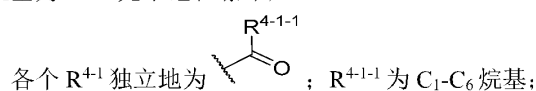
各个 $R^{2-3-2-5-1}$ 独立地为卤素；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

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

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氰基、卤素、 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个或 2 个；所述 5-10 元杂环烷基为 7-10 元不饱和螺环；



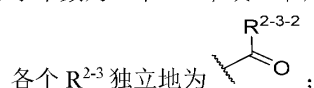
方案 9、

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_3 - C_6 环烷基；

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

各个 R^{1-2-1} 独立地为氘、卤素；

R^2 为被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-10 元杂环烷基；所述 4-10 元杂环烷基的杂原子选自 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 4-10 元杂环烷基为 4-6 元饱和单环或 7-10 元饱和螺环；



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

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

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

各个 $R^{2-3-2-5}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

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

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氰基、 C_1-C_6 烷基；

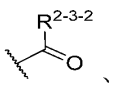
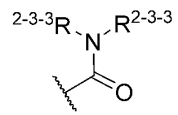
方案 10、

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；所述 3-6 元杂环烷基为 3-6 元饱和单环；

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

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素、氘；

R^2 为未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-12 元杂环烷基；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 4-12 元杂环烷基为 4-6 元饱和单环、7-10 元饱和并环或 7-10 元饱和螺环；

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

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

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

各个 $R^{2-3-1-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

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

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

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

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

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

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

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

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基；

方案 11、

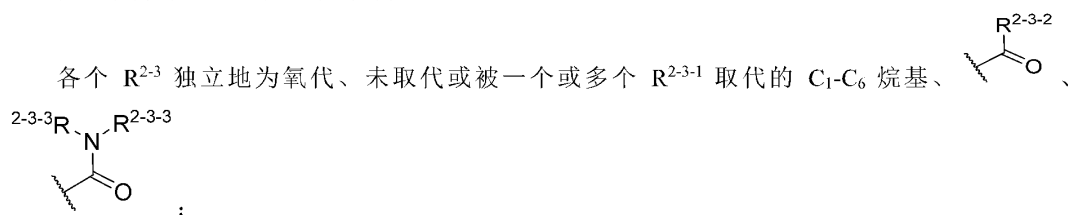
R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 3-6 元杂环烷基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；所述 3-6 元杂环烷基为 3-6 元饱和单环；

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

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

R^2 为未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 4-12 元杂环烷基；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、

O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 4-12 元杂环烷基为 4-6 元饱和单环、7-10 元饱和并环或 7-10 元饱和螺环;



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

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘;

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

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

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘;

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

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

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基;

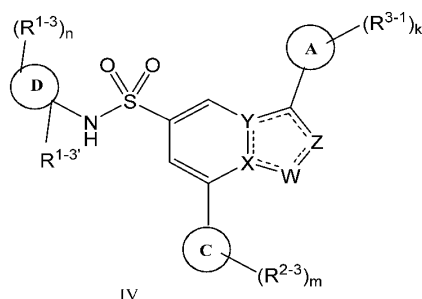
R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 3 个;

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

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素;

R^4 为氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基。

17. 如权利要求 7 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物; 其特征在于, 所述如式 I-a 所示的化合物可为如式 IV 所示的化合物,



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

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

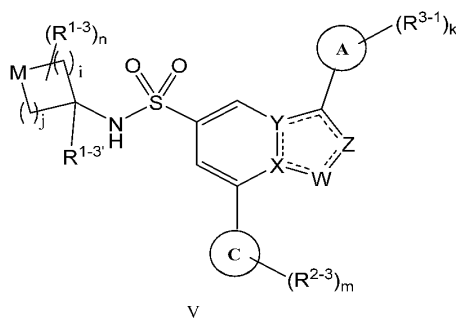
环 A 为 5-10 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

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

$R^{1-3'}$ 为氢或 R^{1-3} ；

R^{1-3} 、 R^{2-3} 和 R^{3-1} 的定义如权利要求 1-6、11-16 中任一项所述。

18. 如权利要求 17 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；其特征在于，所述如式 I-a 所示的化合物可为如式 V 所示的化合物，

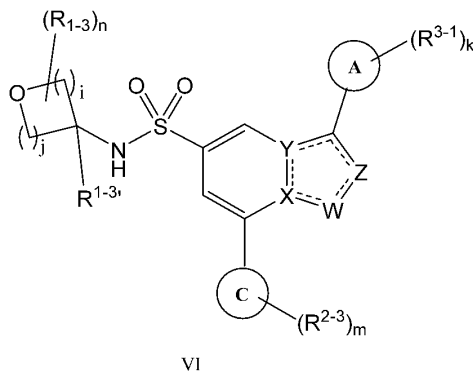


M 为 N、O 或 S；

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

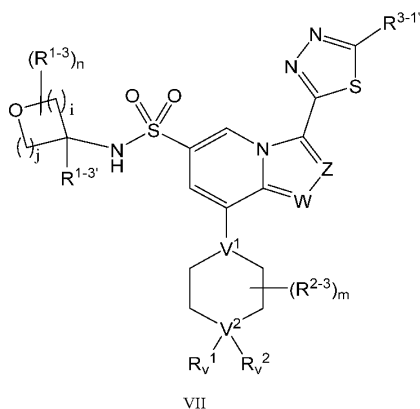
环 C、环 A、 $R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 R^{3-1} 、 n 、 m 和 k 的定义如权利要求 17 所述；

较佳地，所述如式 I-a 所示的化合物可为如式 VI 所示的化合物，



环 C、环 A、 $R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 R^{3-1} 、 n 、 m 、 k 、 i 和 j 的定义如权利要求 17 所述；

更佳地，所述如式 I-a 所示的化合物可为如式 VII 所示的化合物，



VII

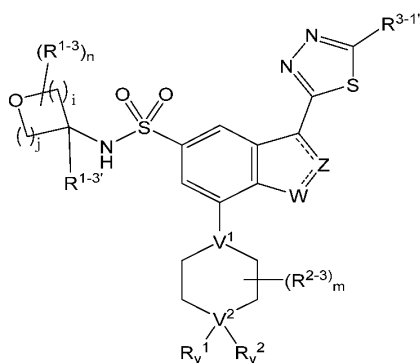
V^1 为 CH、N 或 O; V^2 为 CH、N 或 O; V^1 和 V^2 不同时为 CH;

$R^{3-1'}$ 为氢或 R^{3-1} ;

R_V^1 为氢或 R^{2-3} ; R_V^2 为氢 R^{2-3} ;

$R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 R^{3-1} 、n、m、i 和 j 的定义如权利要求 17 所述;

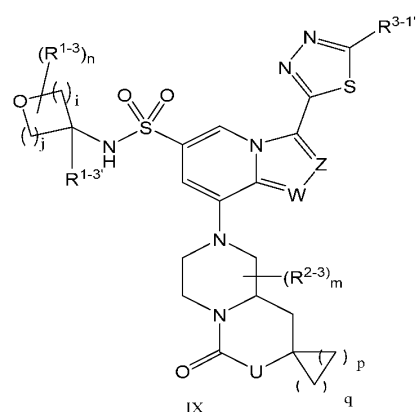
或, 所述如式 I-a 所示的化合物可为如式 VIII 所示的化合物,



VIII

R_V^1 、 R_V^2 、 $R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 $R^{3-1'}$ 、n、m、i 和 j 的定义如权利要求 17 所述;

最佳地，所述如式 I-a 所示的化合物可为如式 IX 所示的化合物，



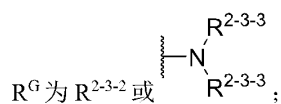
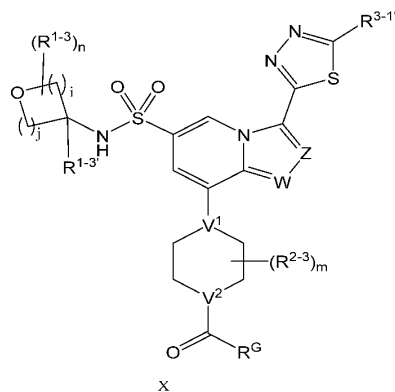
IX

U 为 CH、N 或 O;

p 为 0、1 或 2; q 为 0、1 或 2;

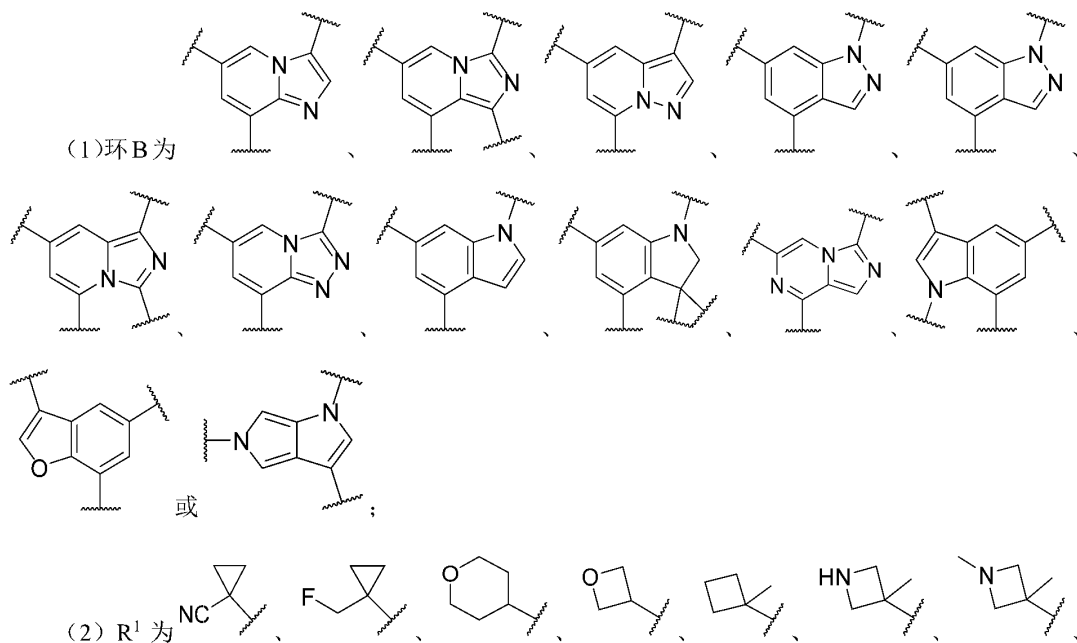
$R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 $R^{3-1'}$ 、n、m、i 和 j 的定义如权利要求 17 所述;

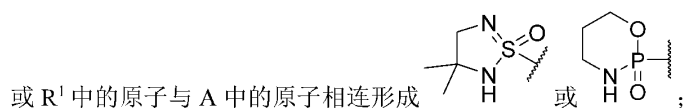
或, 所述如式 I-a 所示的化合物可为如式 X 所示的化合物,



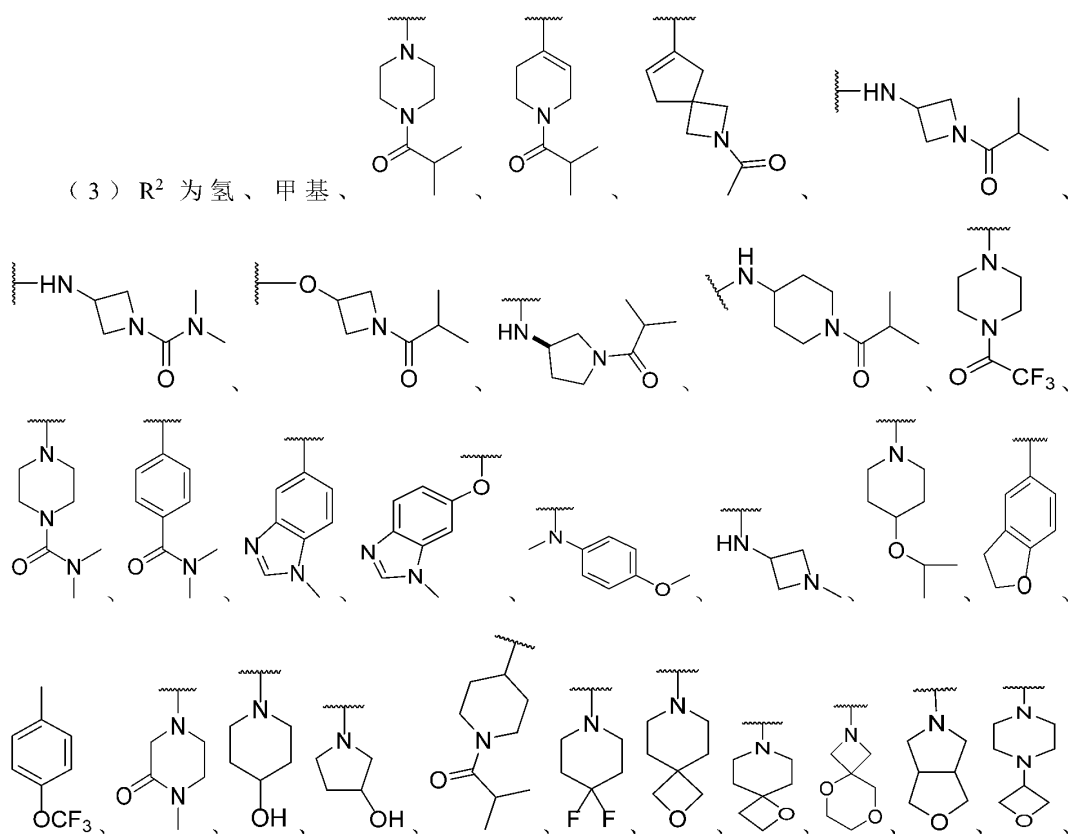
$R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 $R^{3-1'}$ 、 R^{2-3-2} 、 R^{2-3-3} 、 V^1 、 V^2 、n、m、i 和 j 的定义如权利要求 17 所述。

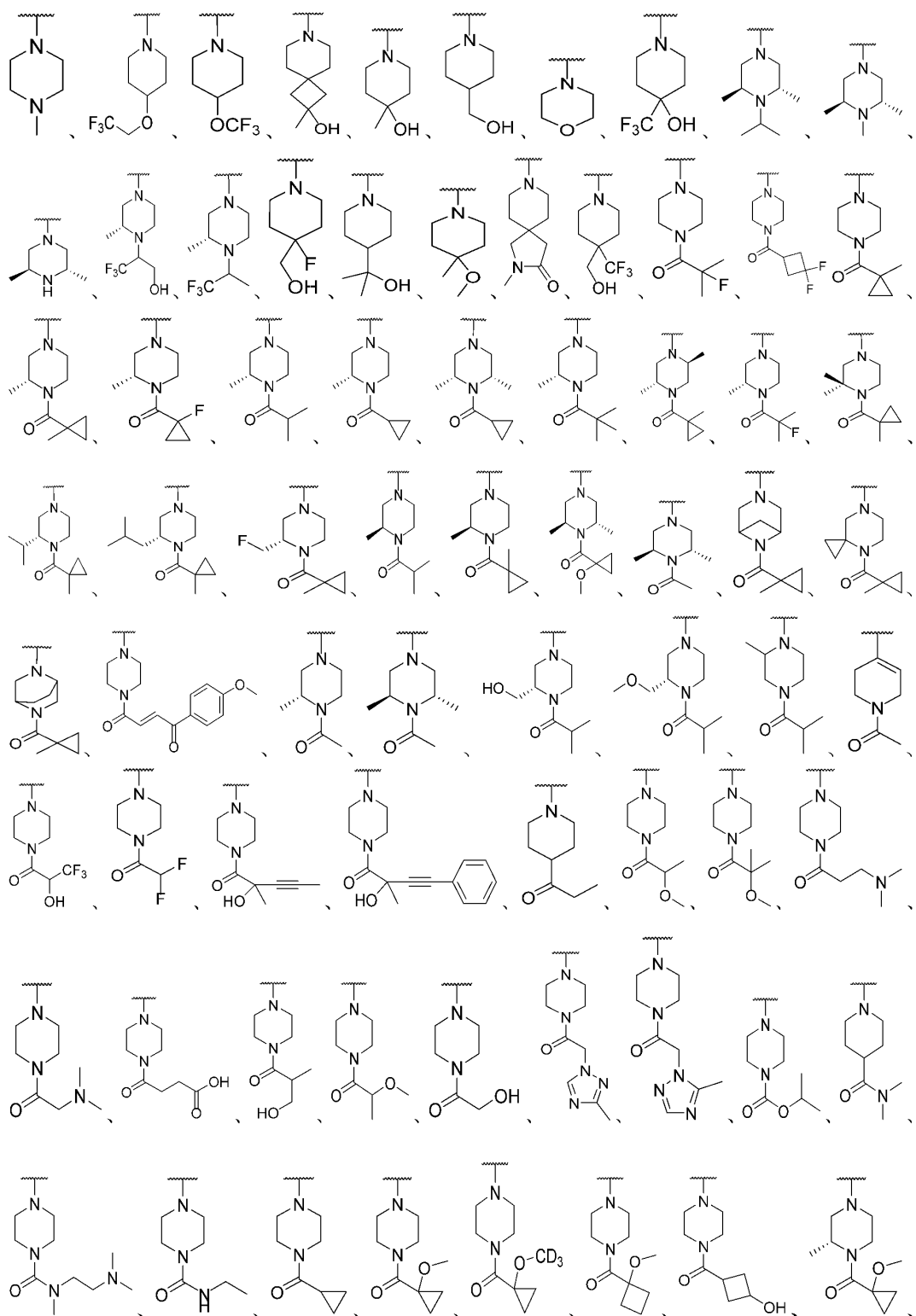
19. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物; 其特征在于, 所述的如式 I 所示的化合物满足如下条件中的一种或多种:

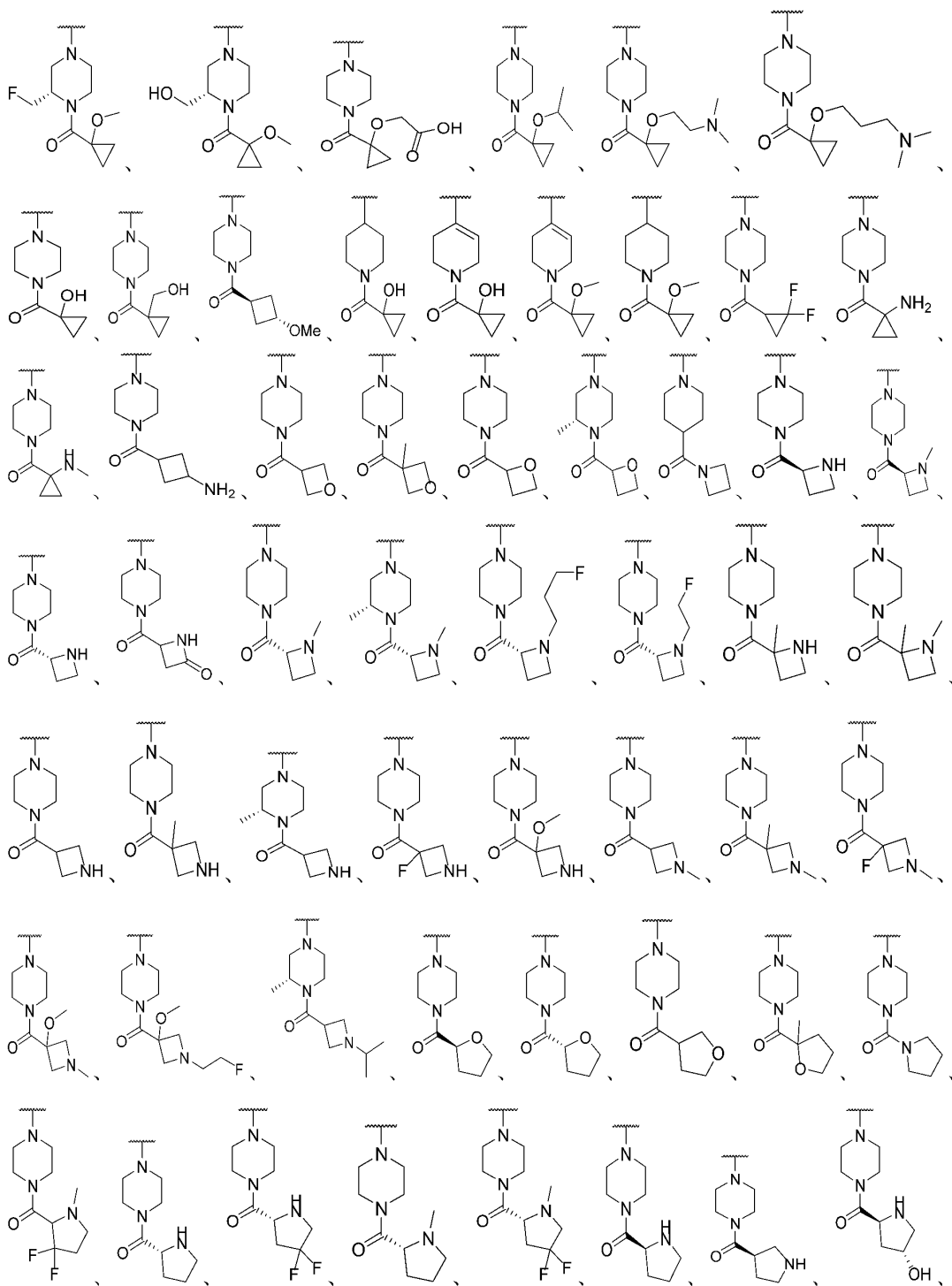


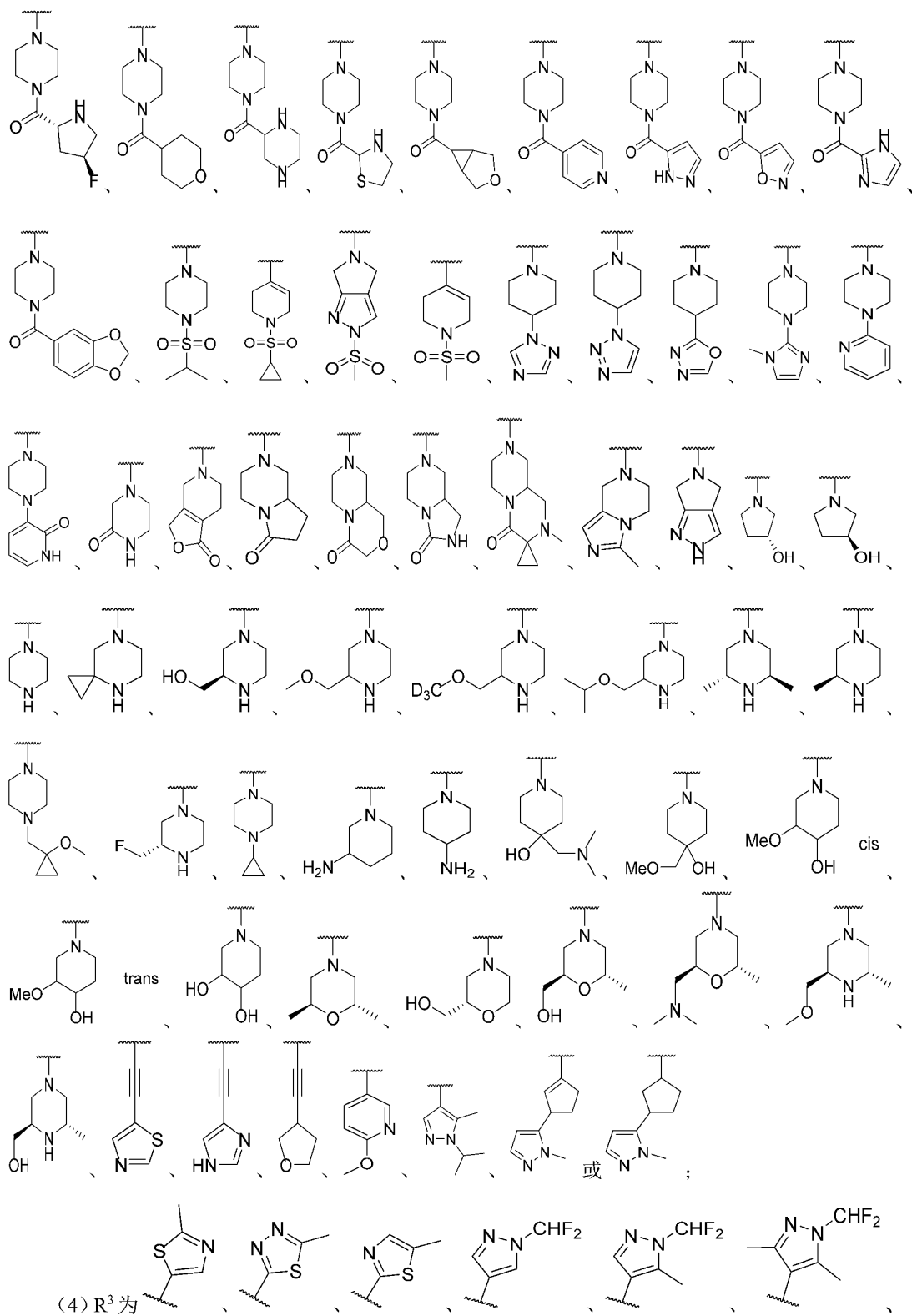


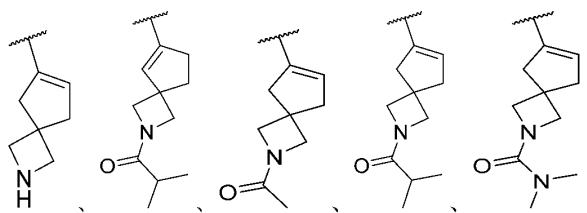
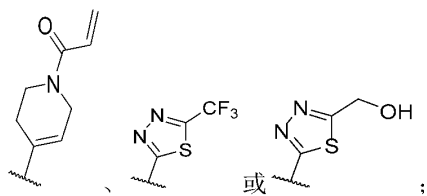
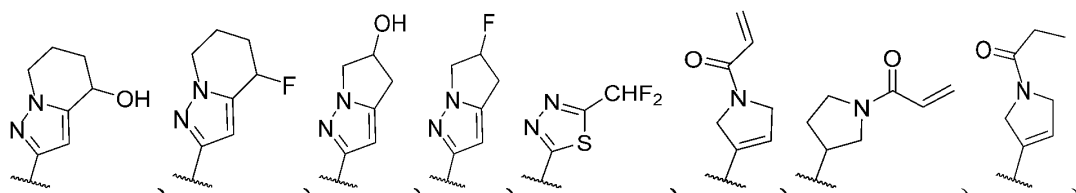
(3) R^2 为氢、甲基、



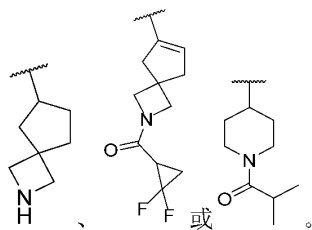




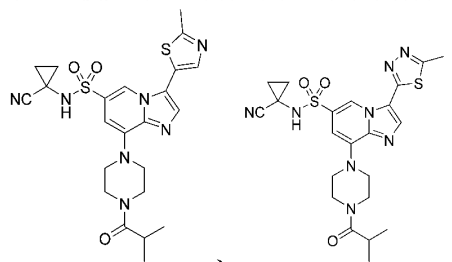




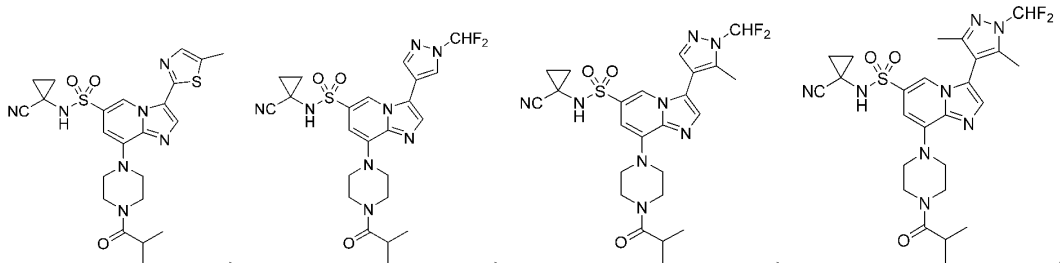
和 (5) R^4 为氢、氘、Cl、F、CN、甲基、

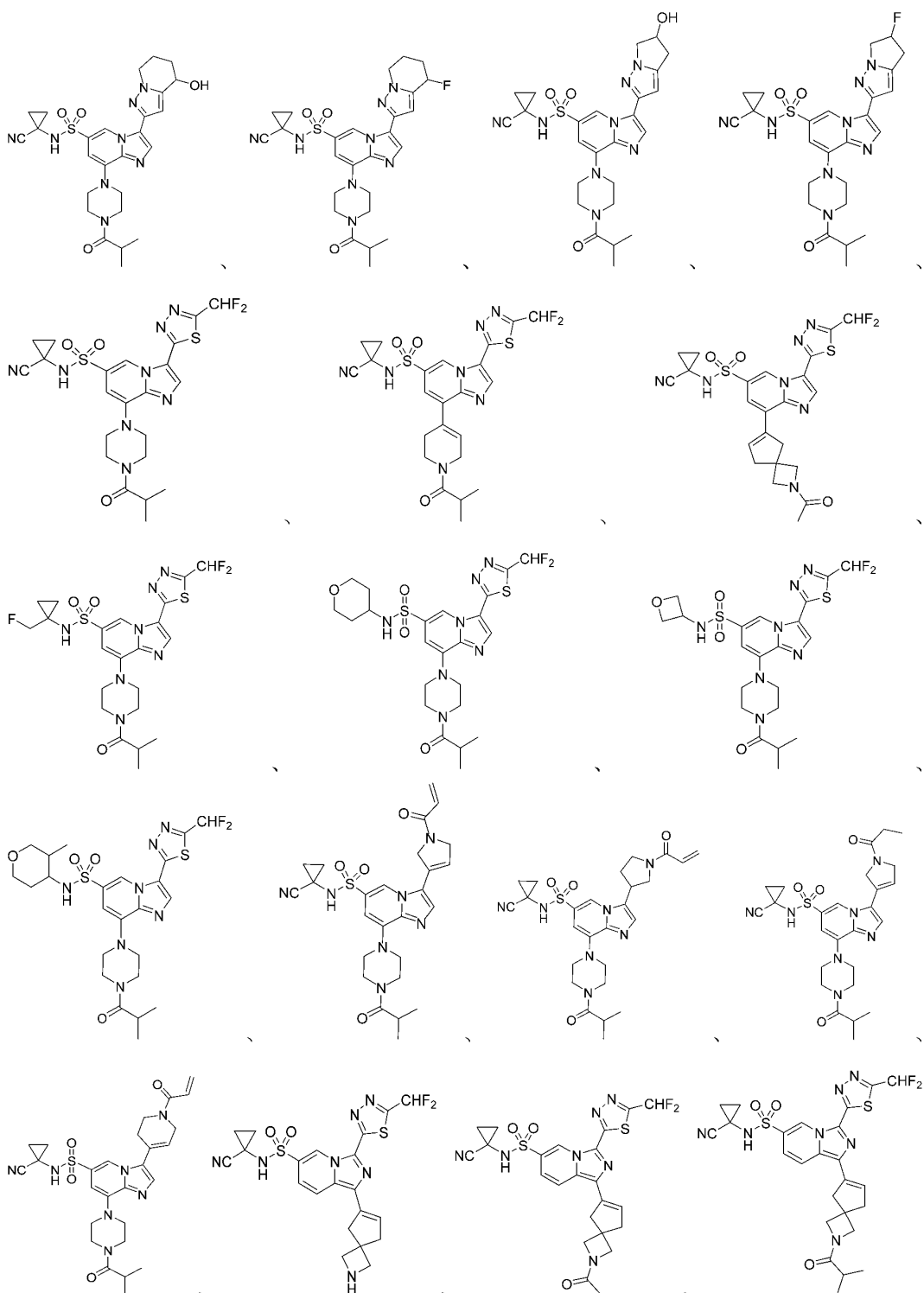


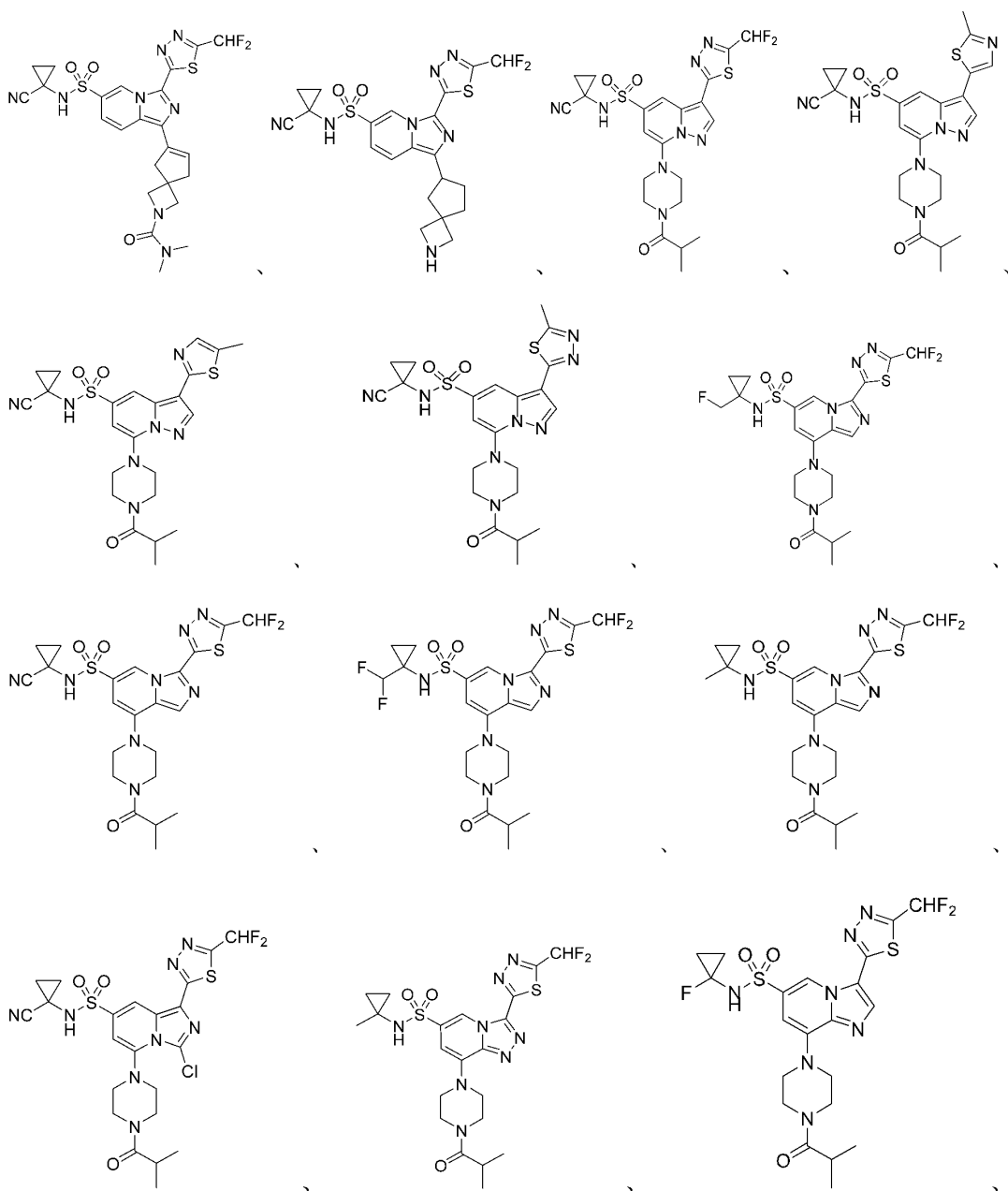
20. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；其特征在

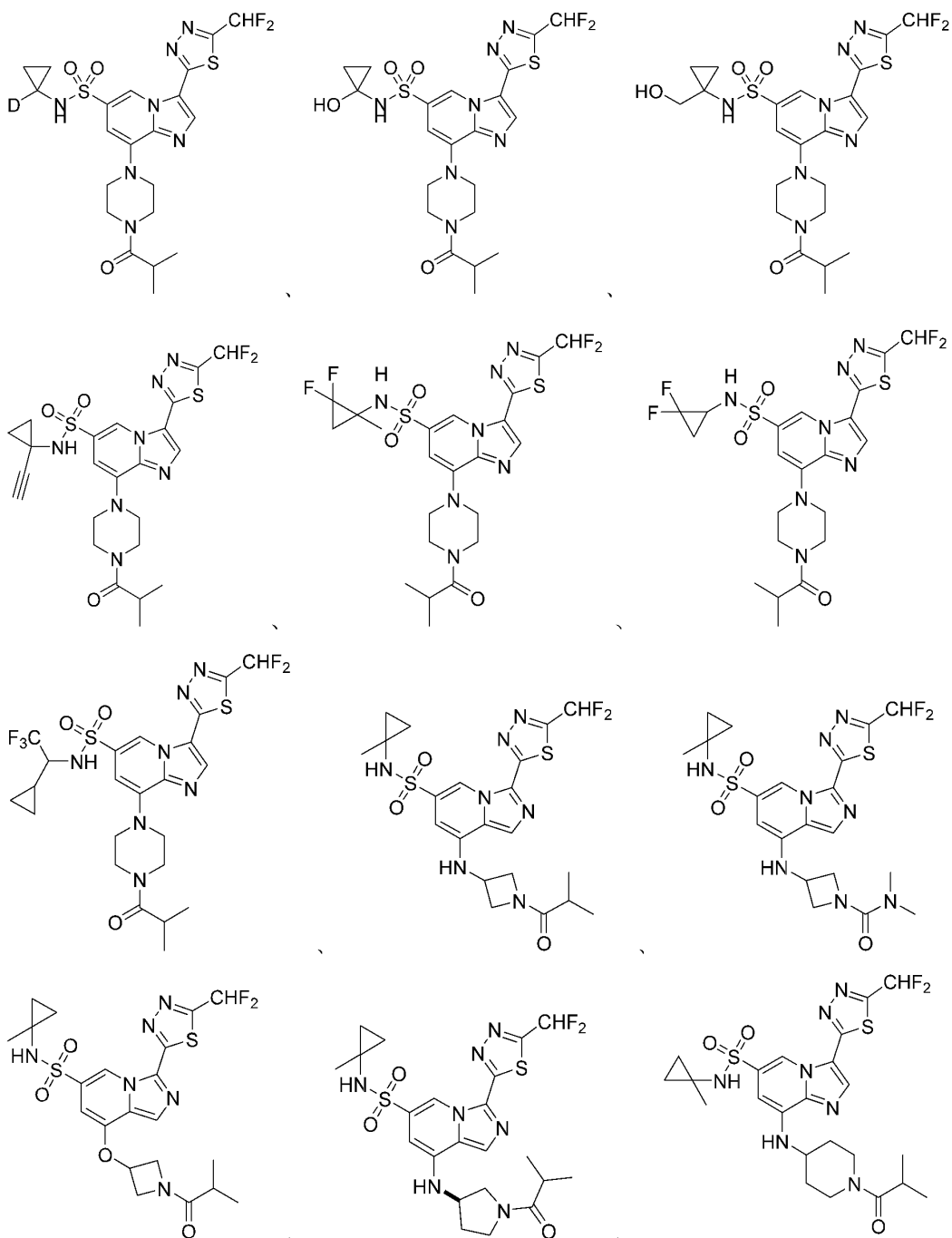


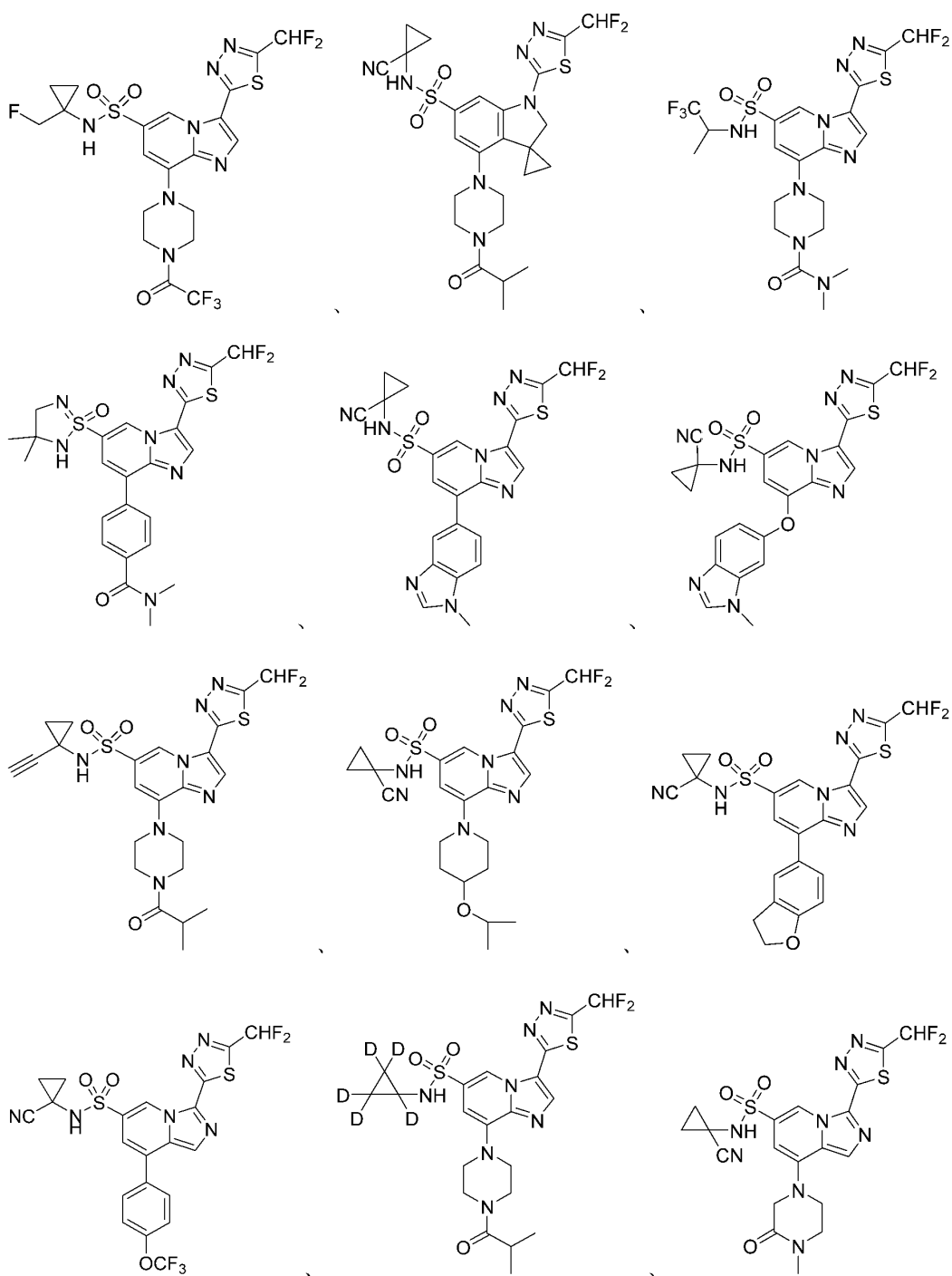
于，所述如式 I 所示的化合物为如下任一化合物：

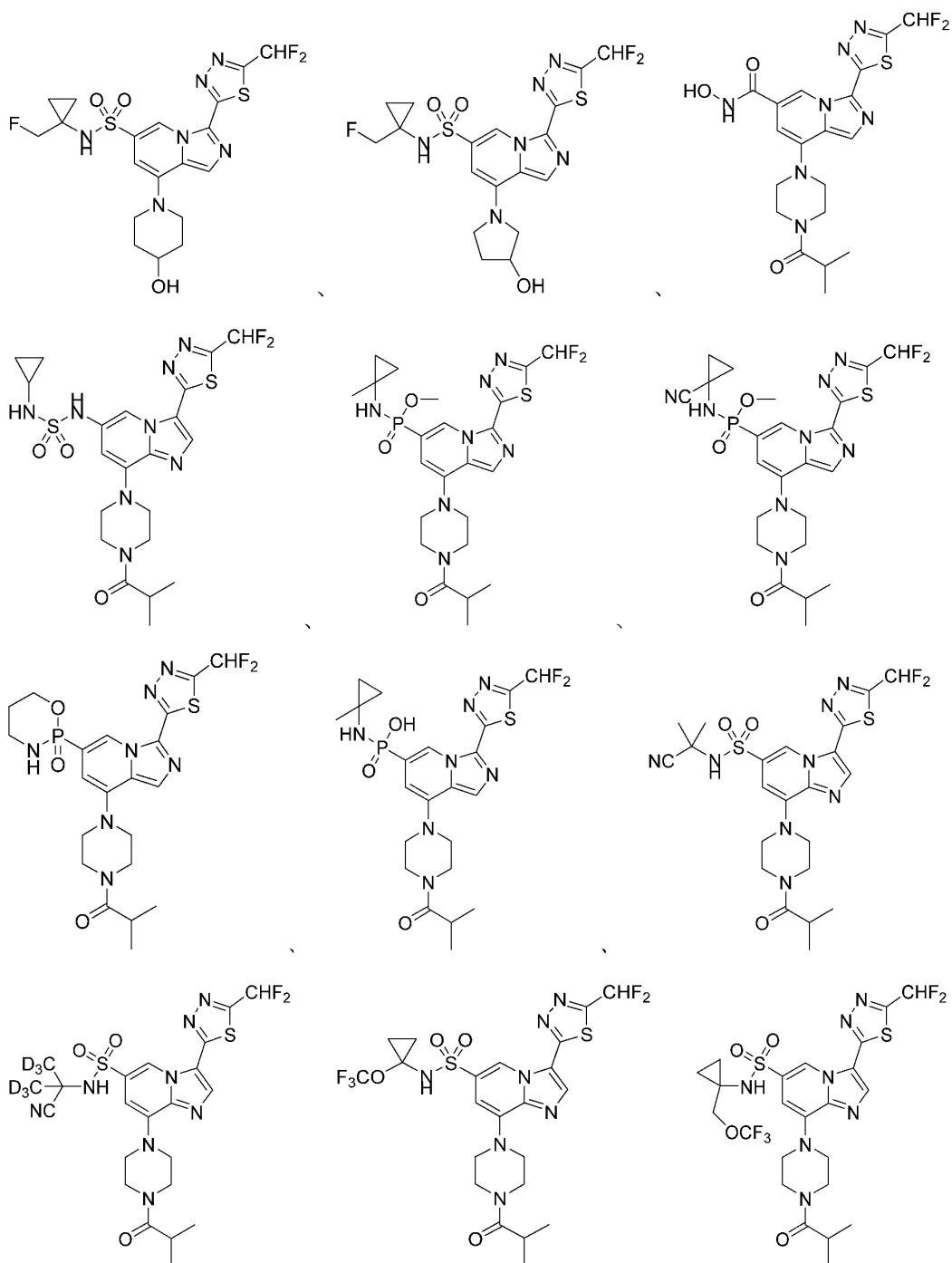


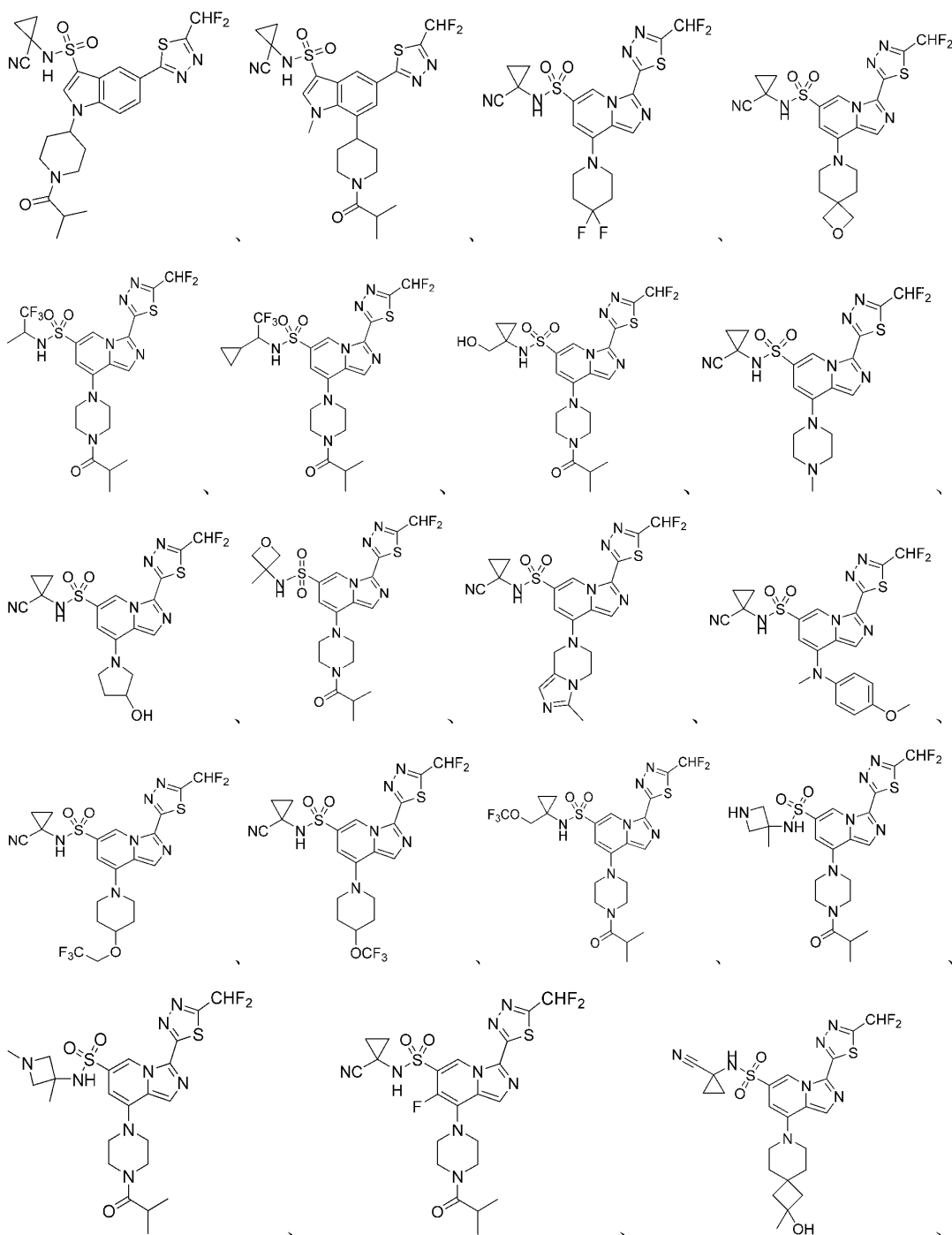


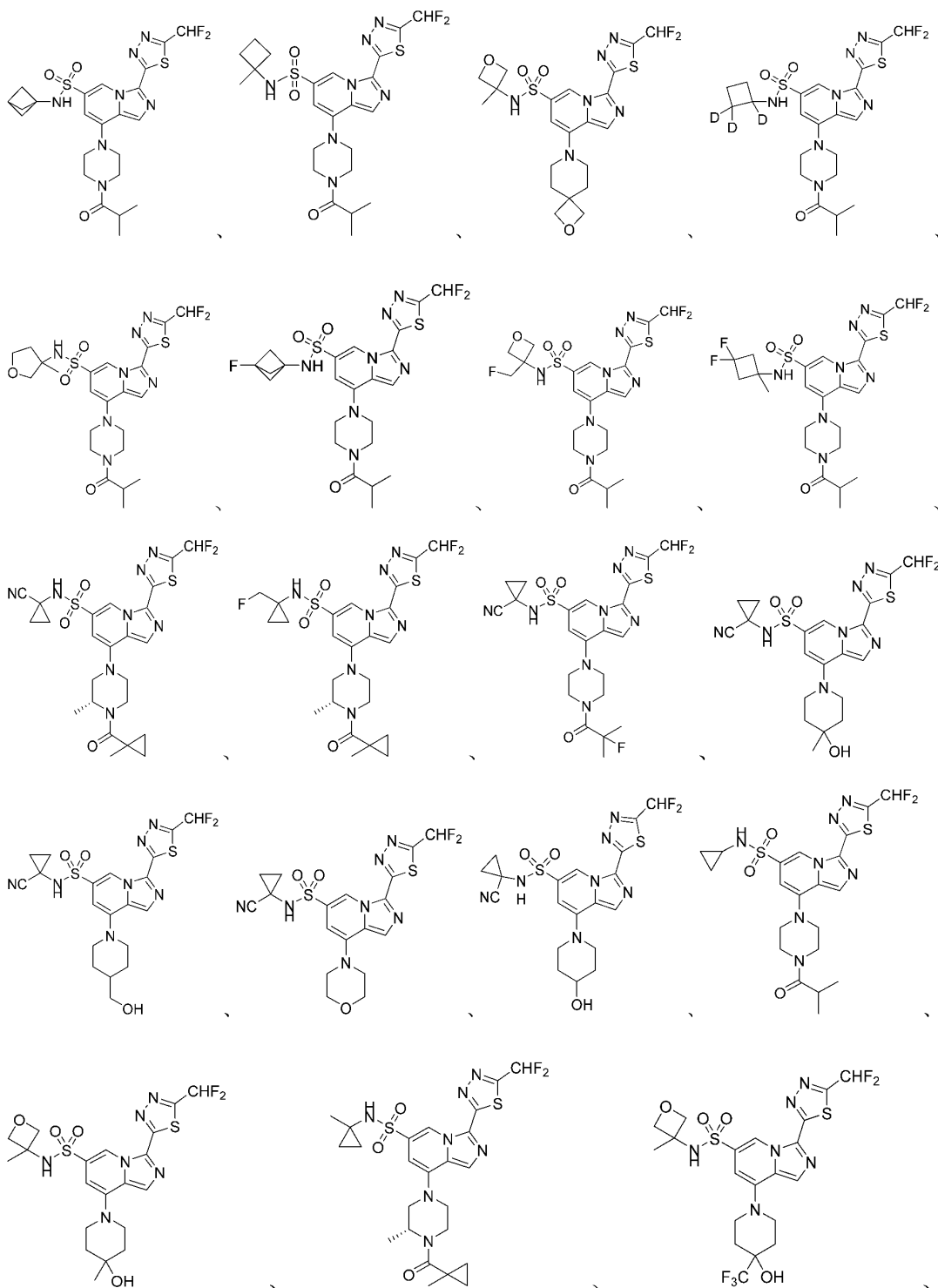




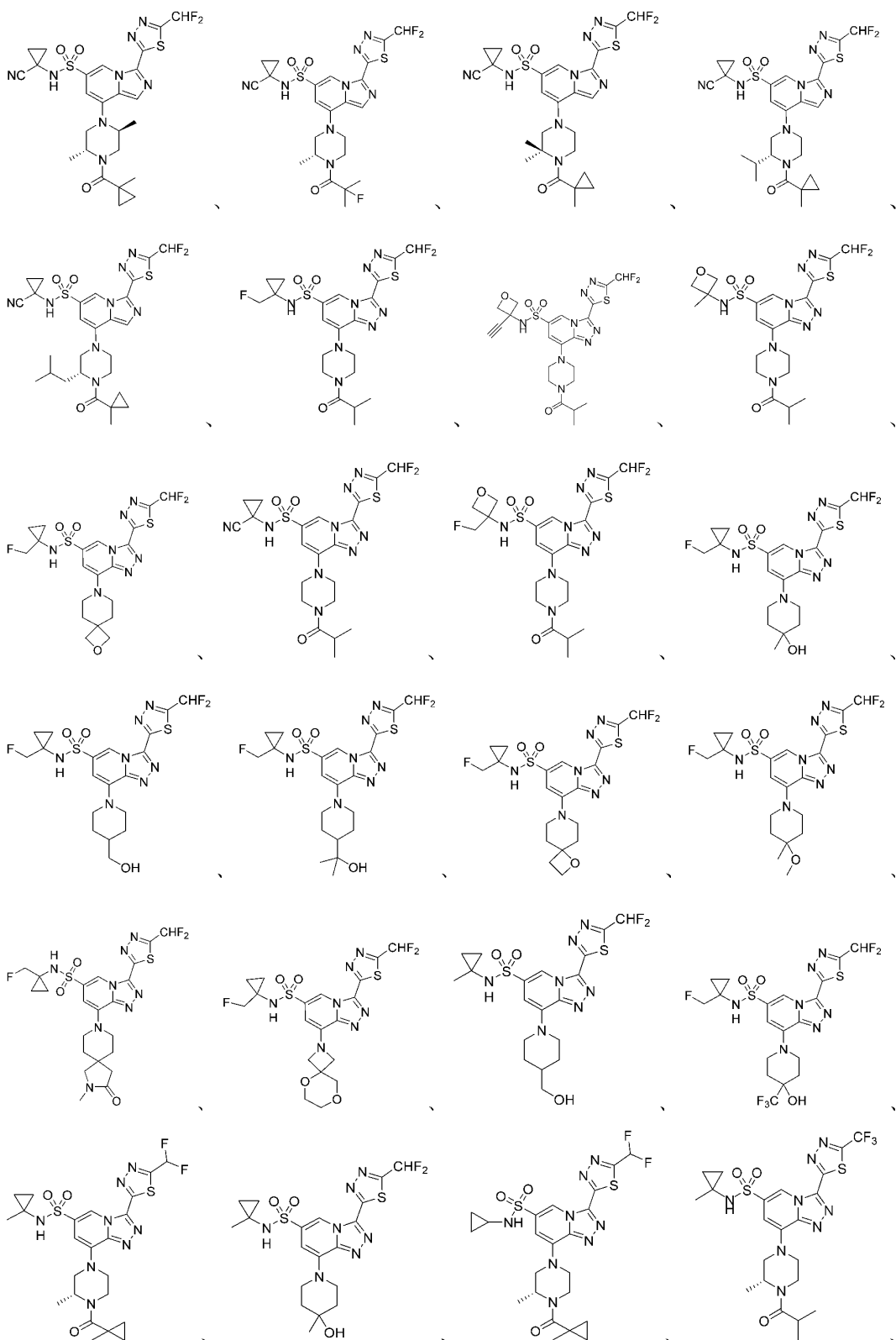


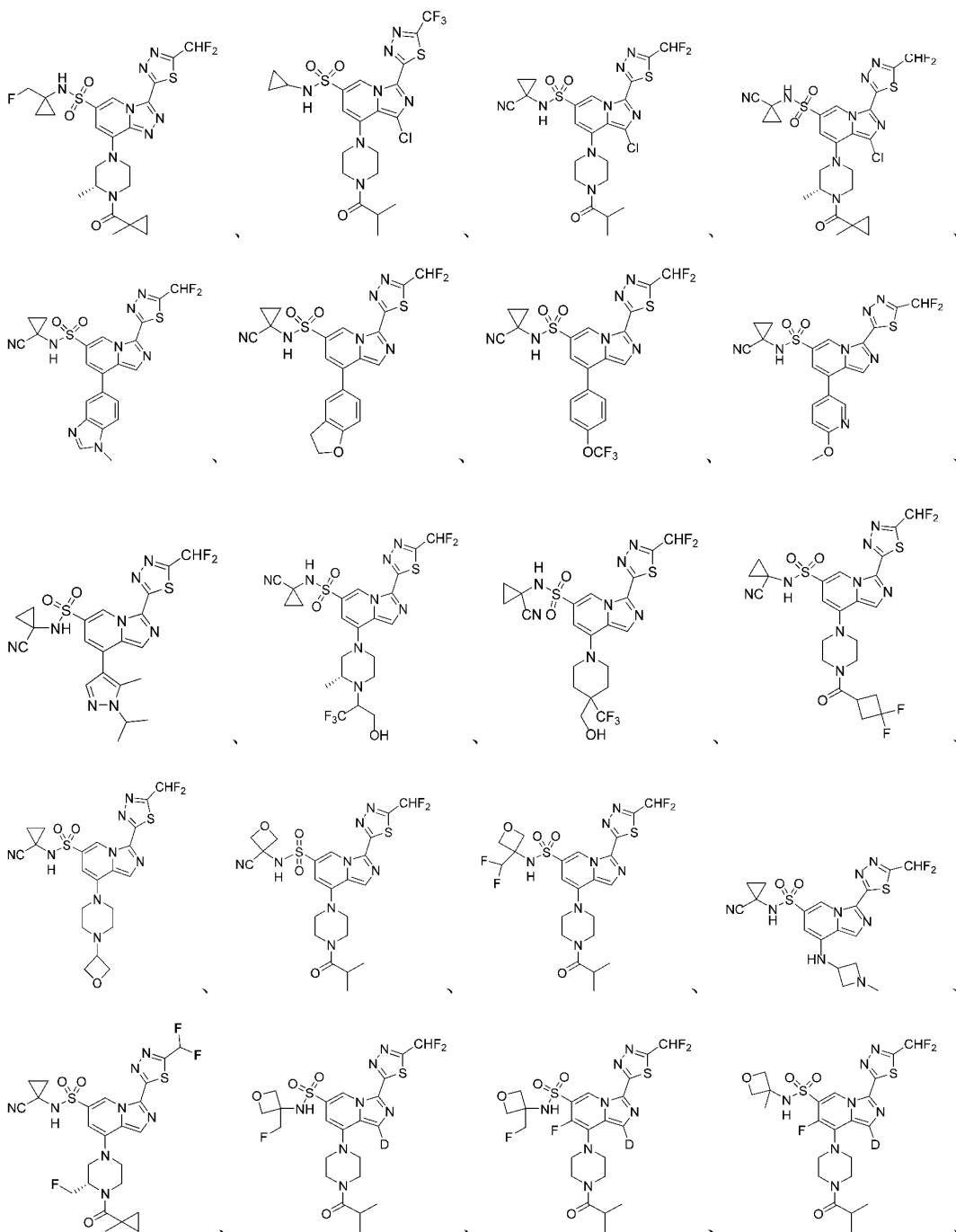




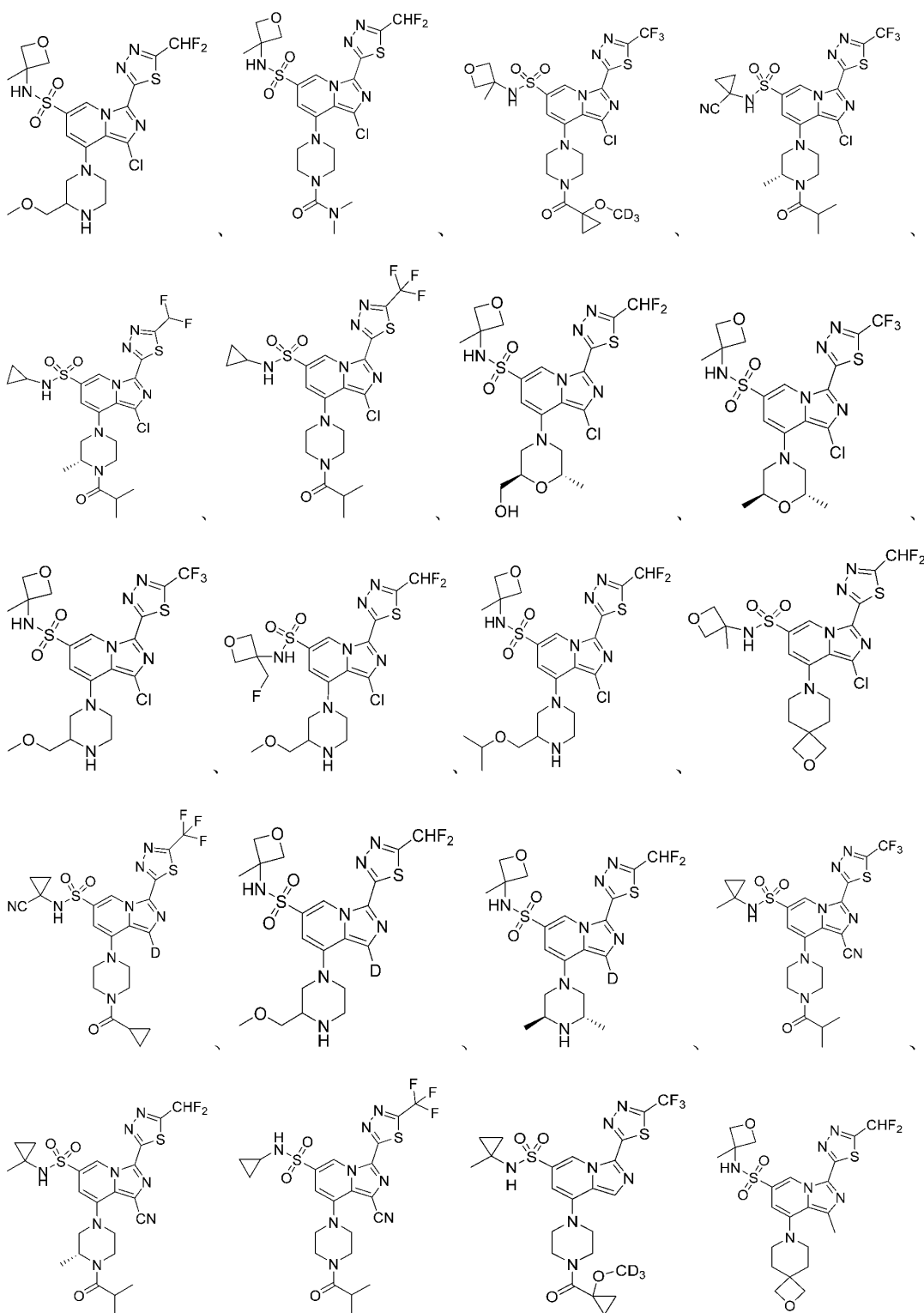




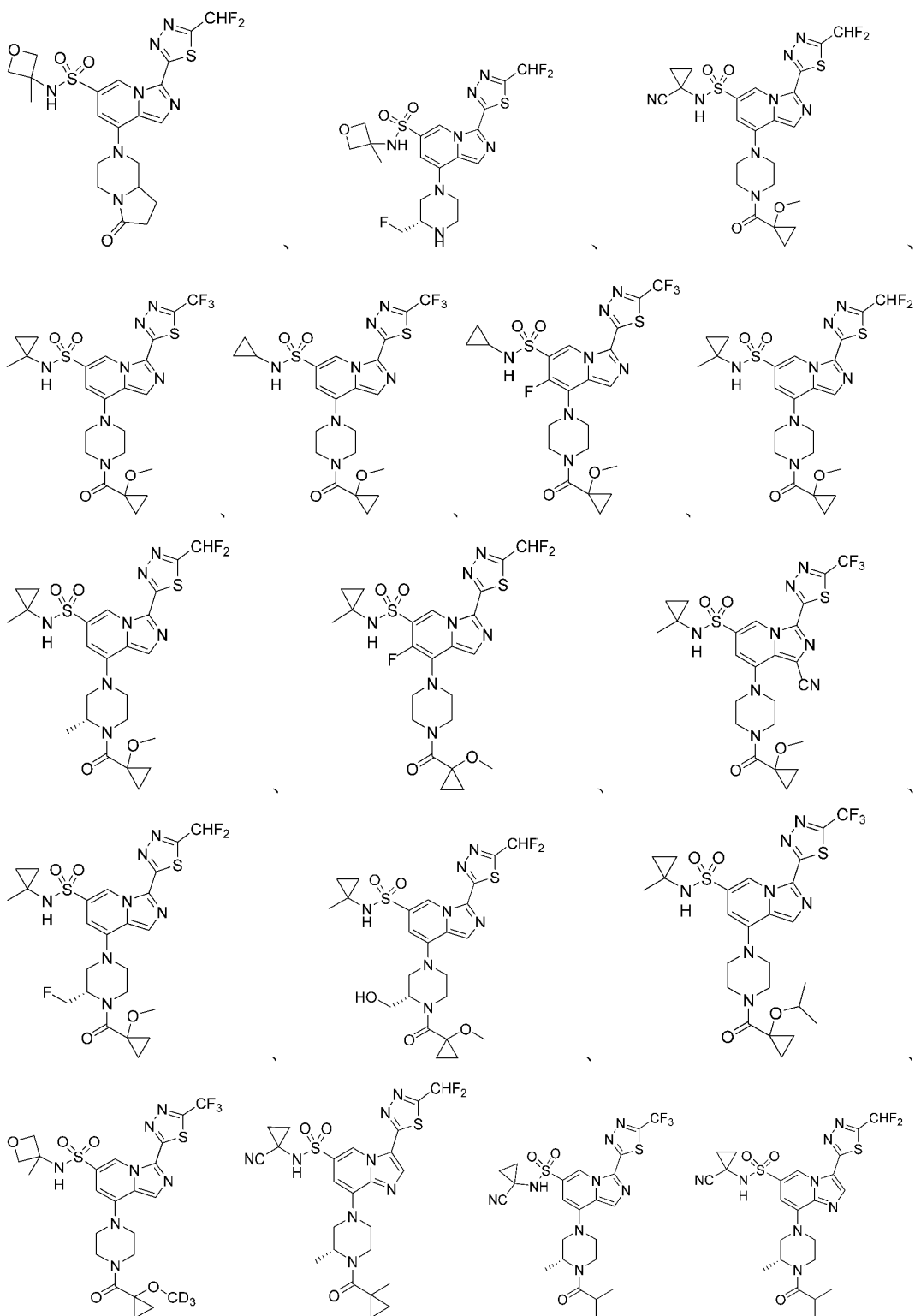




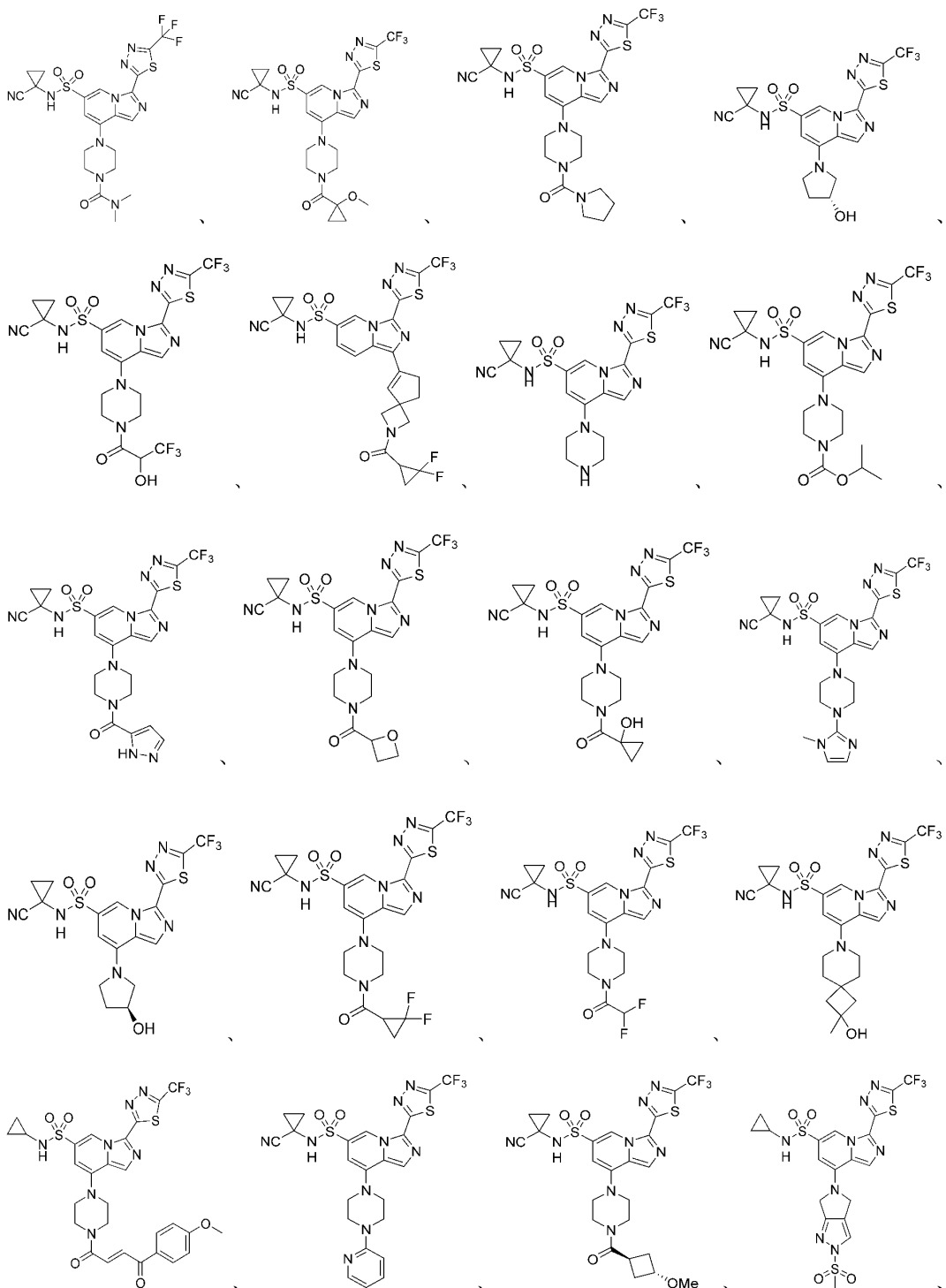


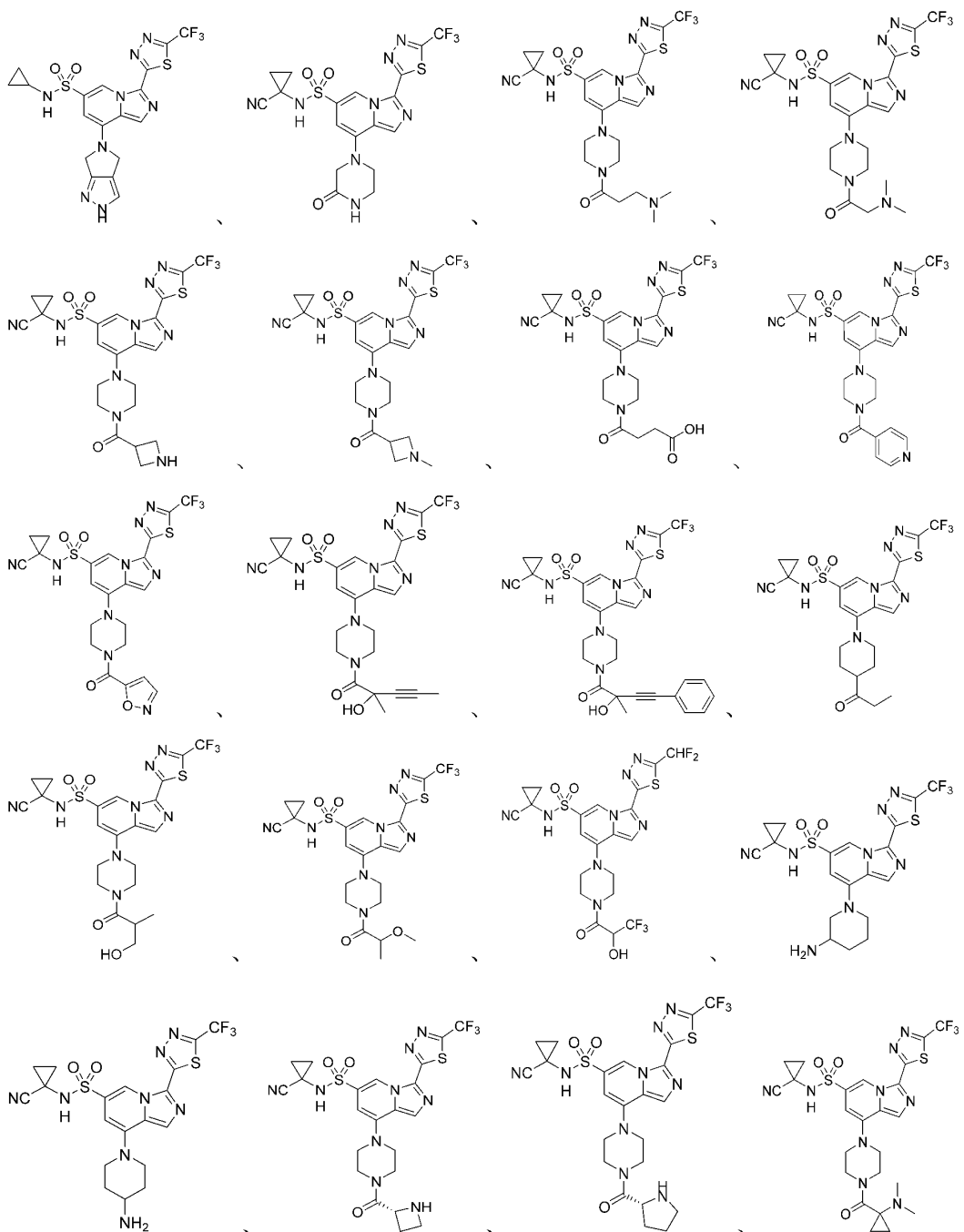


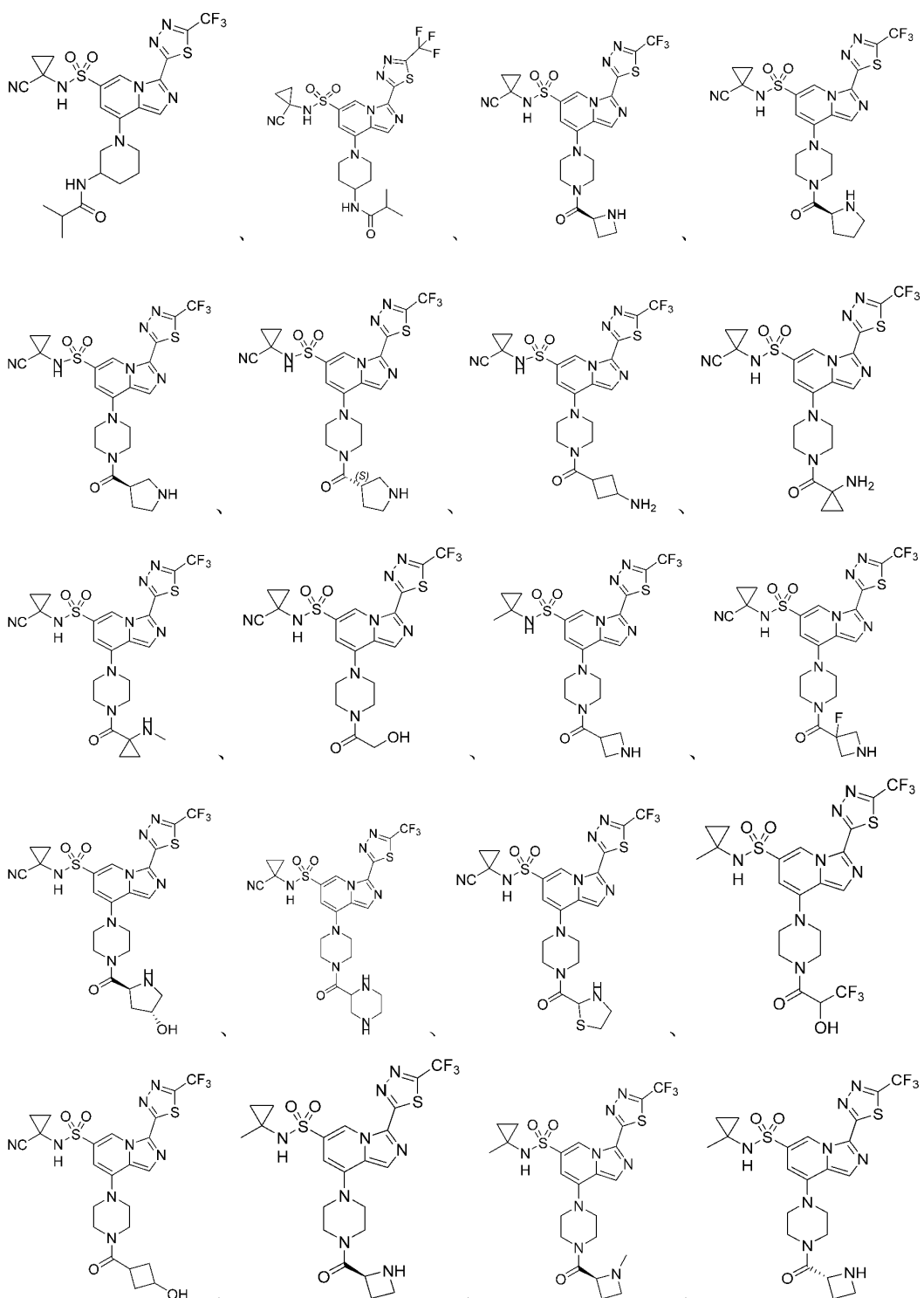


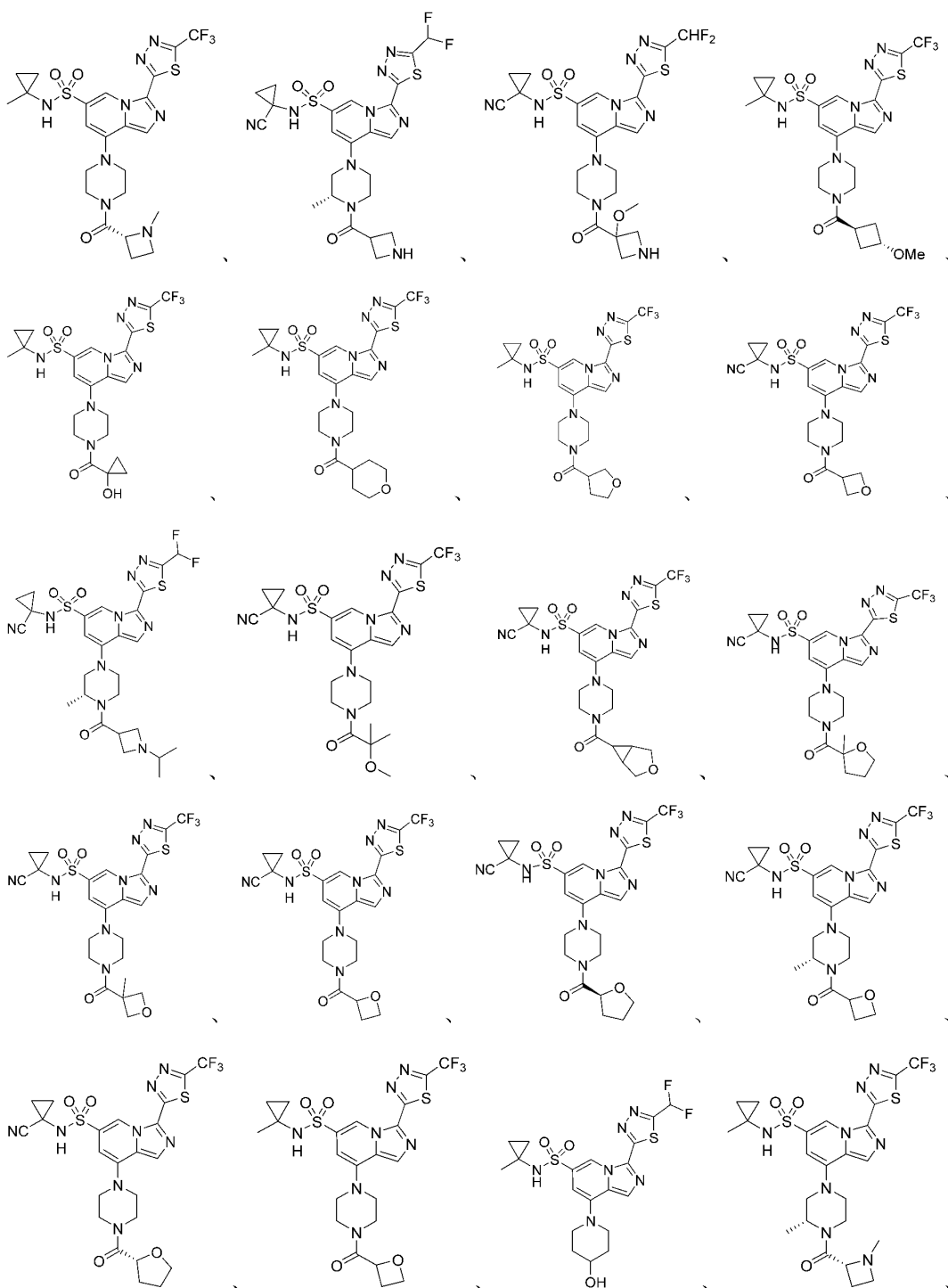


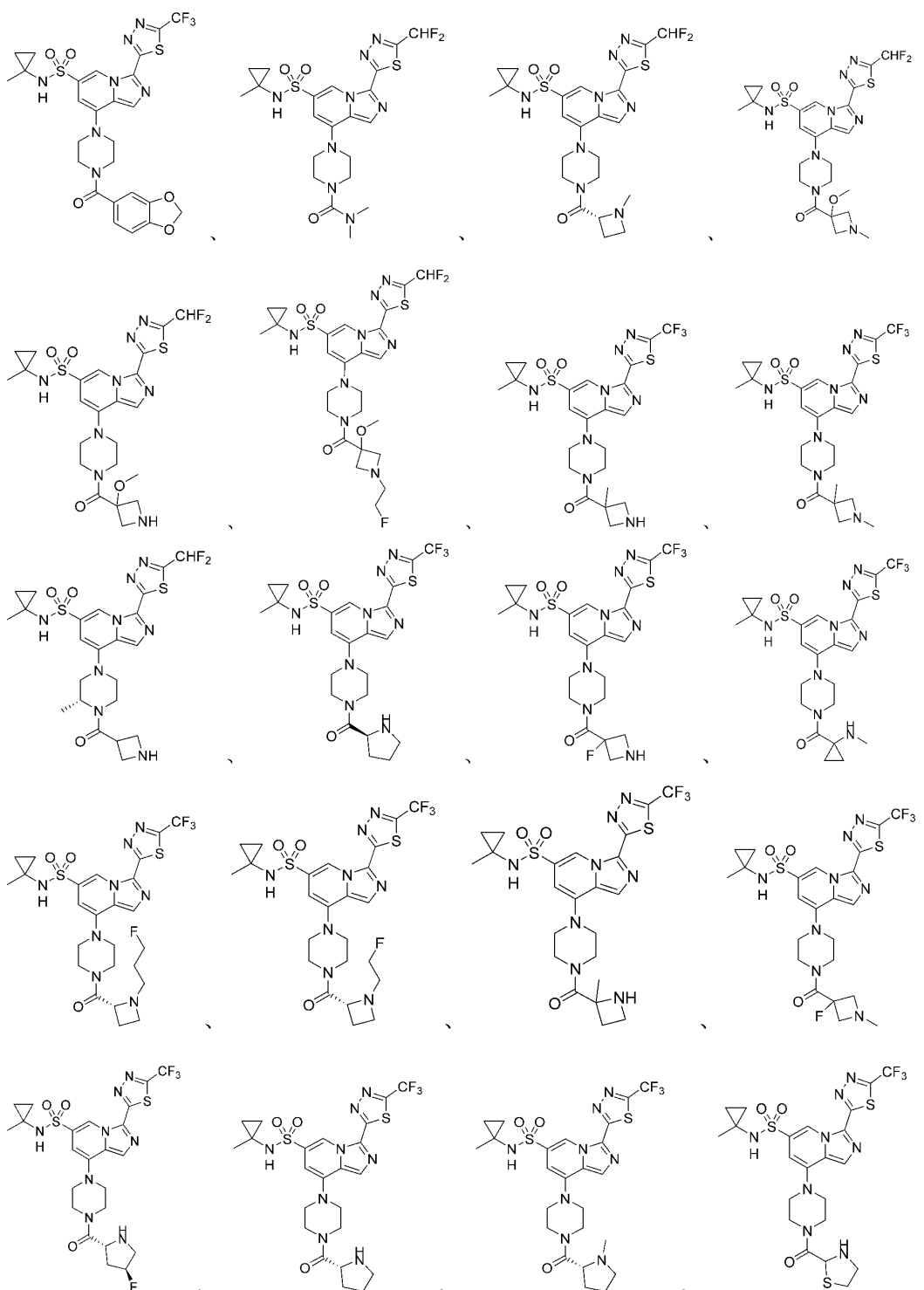


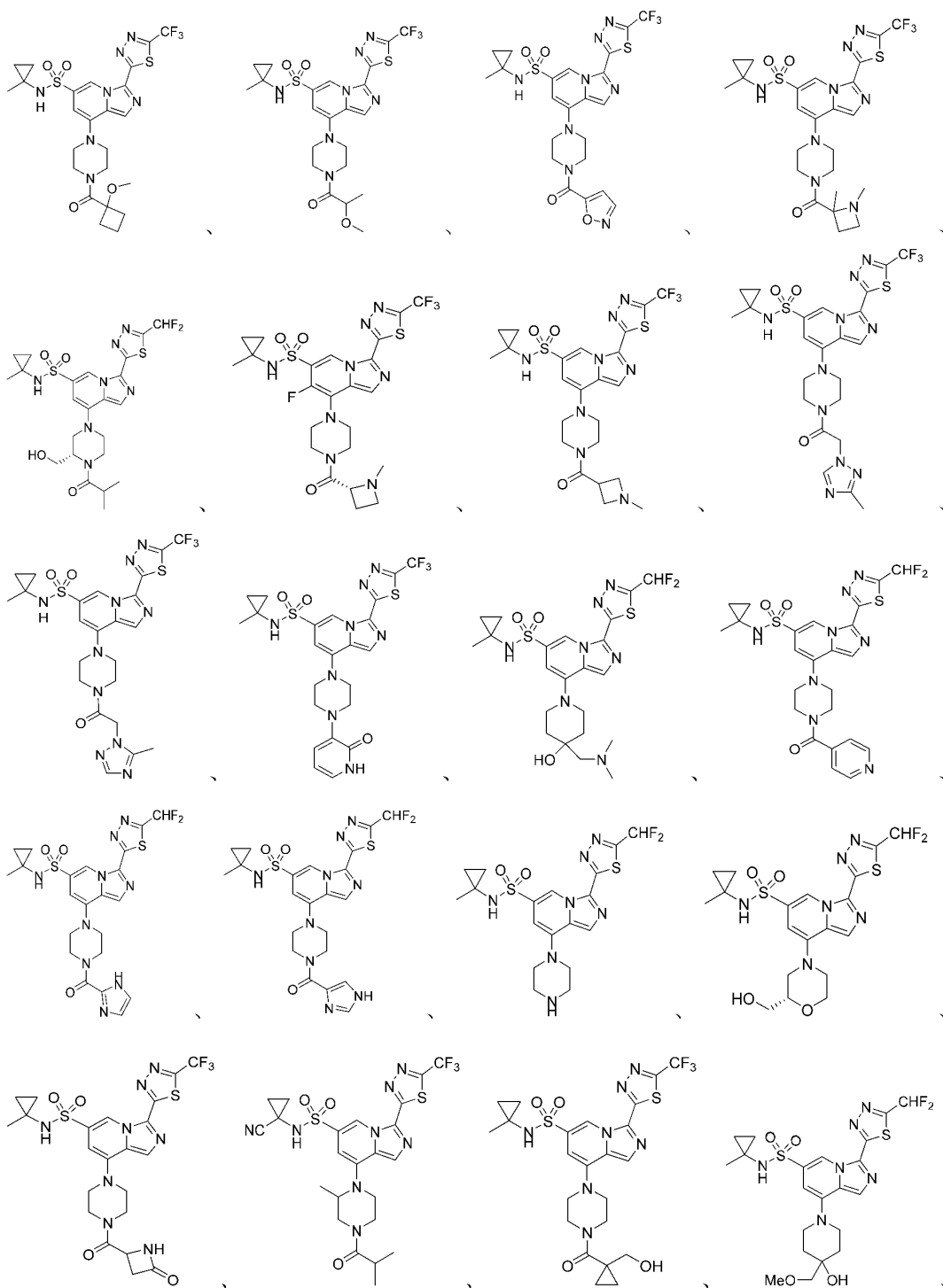


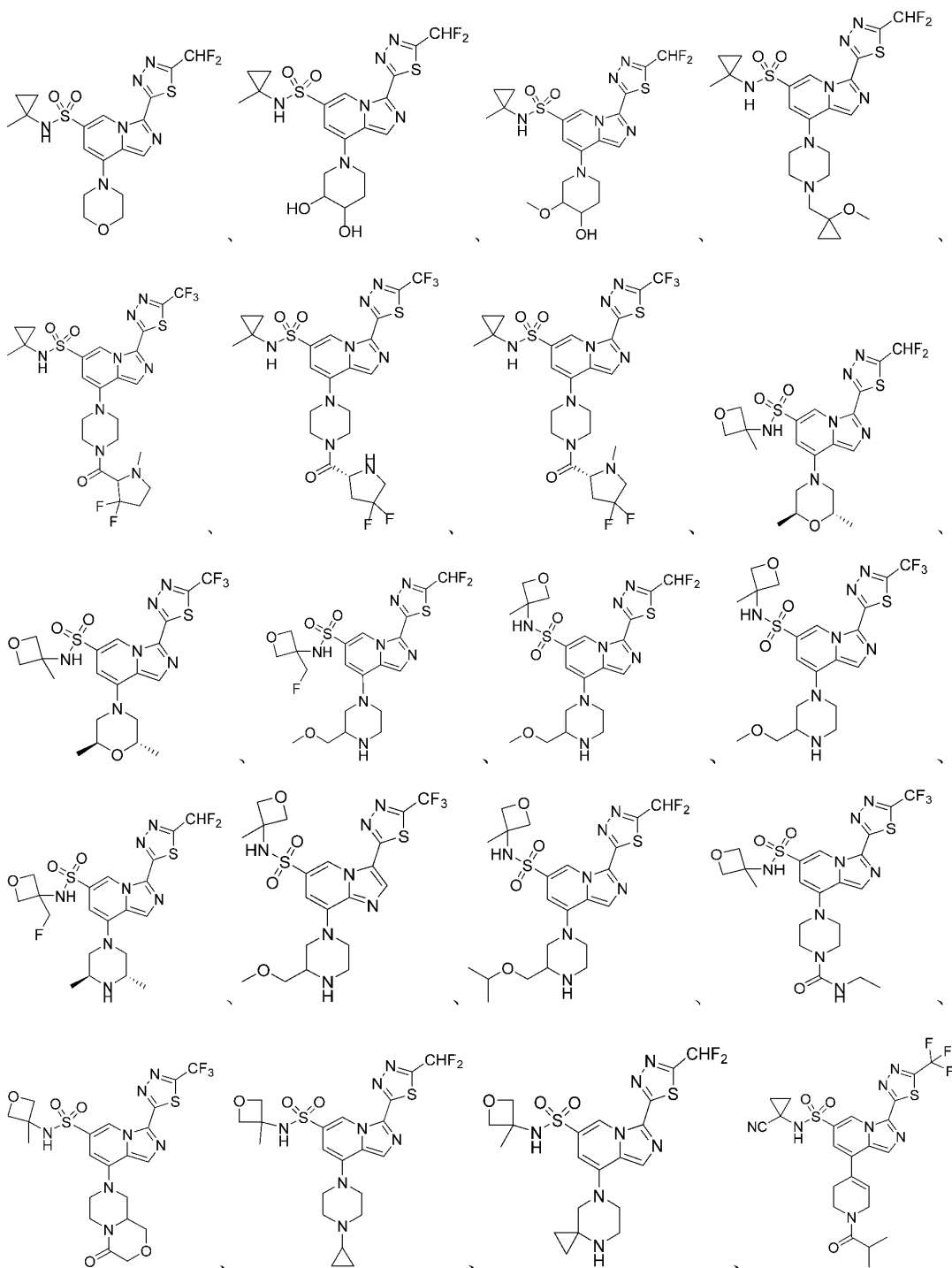


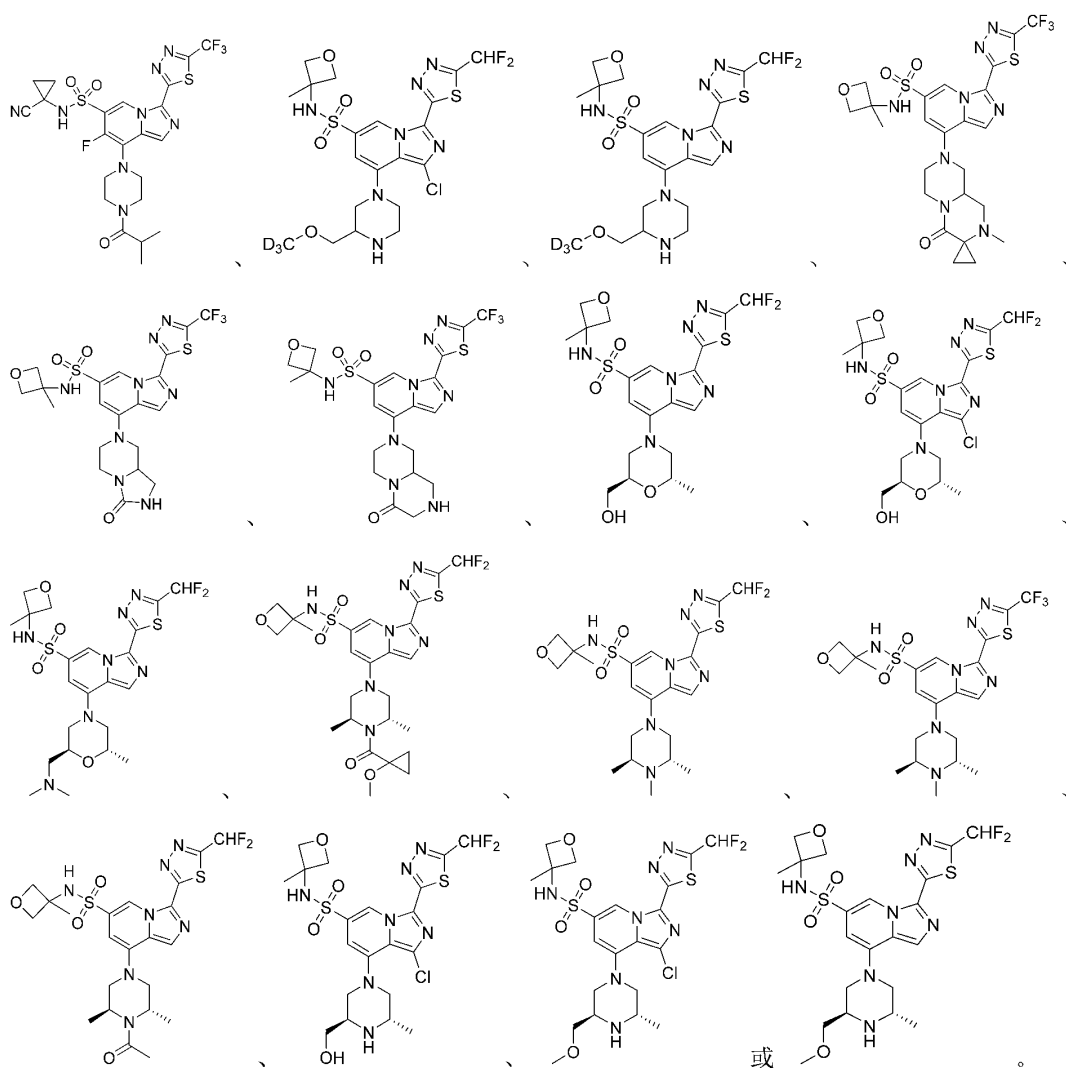










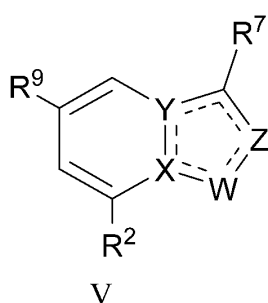
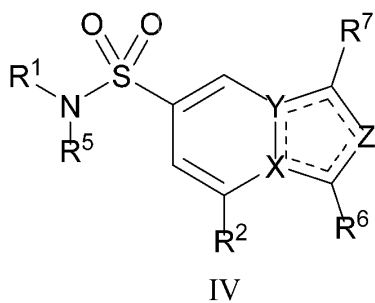
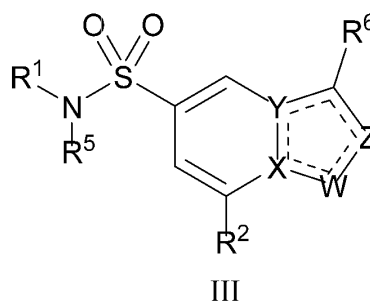
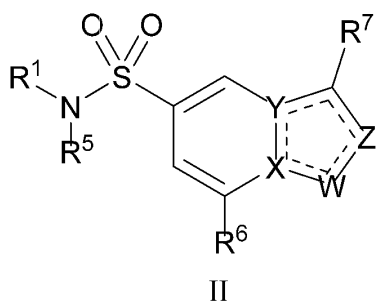


21. 一种药物组合物，其包含物质 Z 以及药用辅料，所述物质 Z 为如权利要求 1-20 任一一项所述的如式 I 所示化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

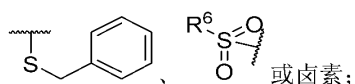
22. 一种物质 Z 在制备 PARG 抑制剂以及治疗和/或预防 PARG 相关疾病的药物的应用，所述物质 Z 为如式 I 所示化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；所述 PARG 相关疾病可为乳腺癌，例如三阴性乳腺癌。

23. 一种物质 Z 在制备治疗和/或预防乳腺癌的药物的应用，所述物质 Z 为如权利要求 1-20 任一一项所述的如式 I 所示化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物，所述乳腺癌可为三阴性乳腺癌。

24. 一种如式 II、III、IV 或 V 所示化合物或其盐，



其中, R⁵为氢或PMB; R⁶为卤素、氘; R⁷为R³、氢或; R⁸为氢或C₁-C₆烷基; R⁹为



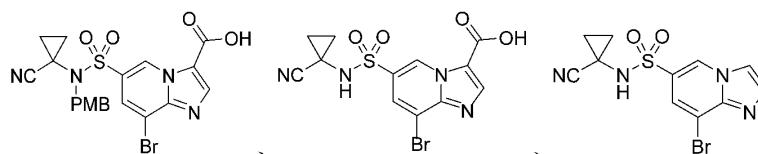
R¹、R²、R³、X、Y、Z 和 W 的定义如权利要求 1-19 任一项所述;

较佳地，R⁶中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氯或溴；

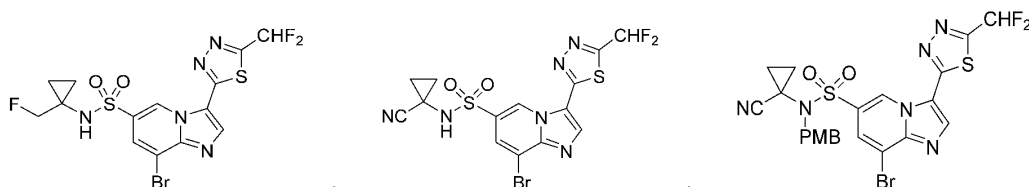
和/或, R^8 中, 所述 C_1 - C_6 烷基可为 C_1 - C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基或乙基;

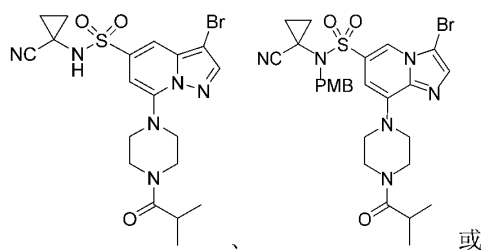
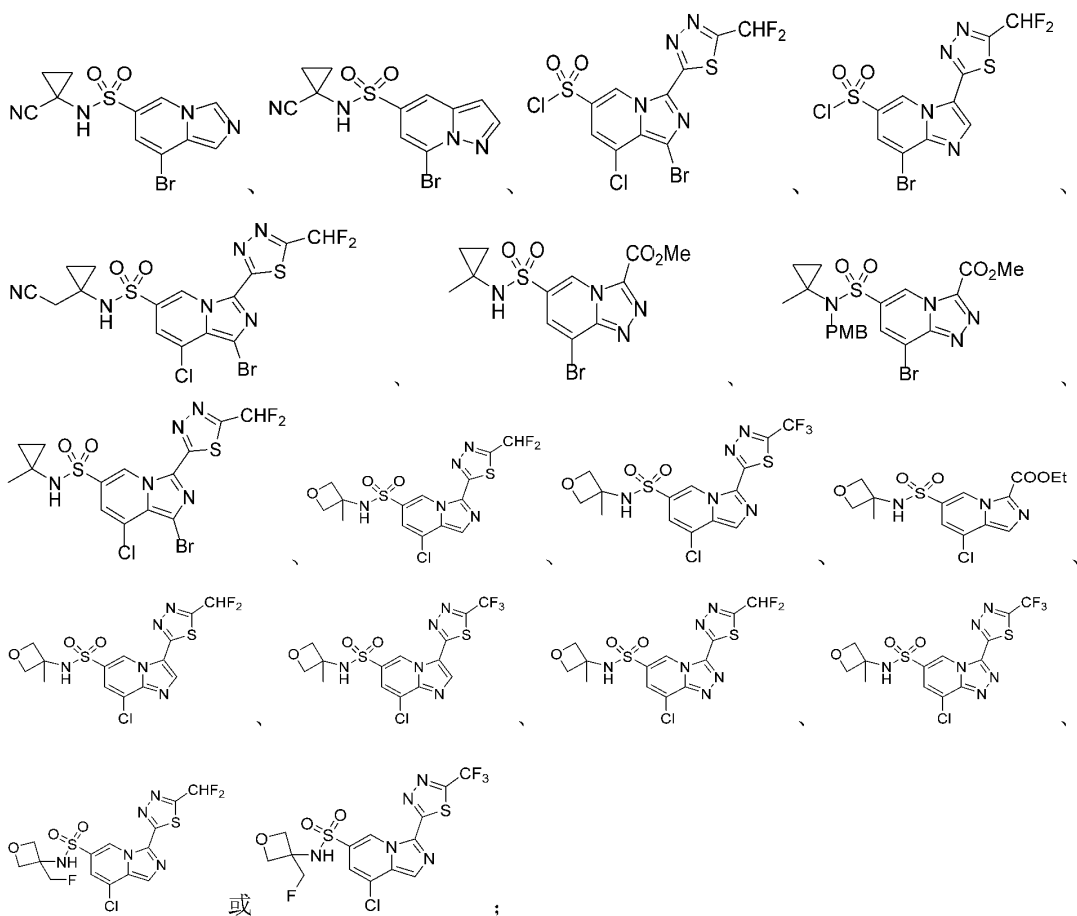
和/或，R⁹中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氯或溴。

25. 如权利要求 24 所述的如式 II、III、IV 或 V 所示化合物或其盐, 其特征在于, 所述如式 II 所

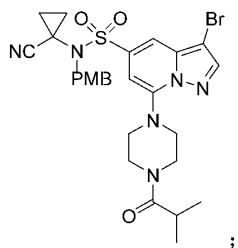


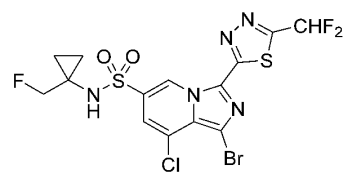
示化合物为如下任一结构:



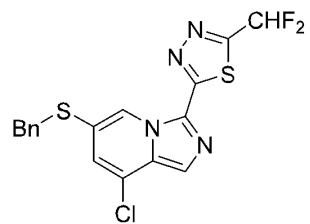
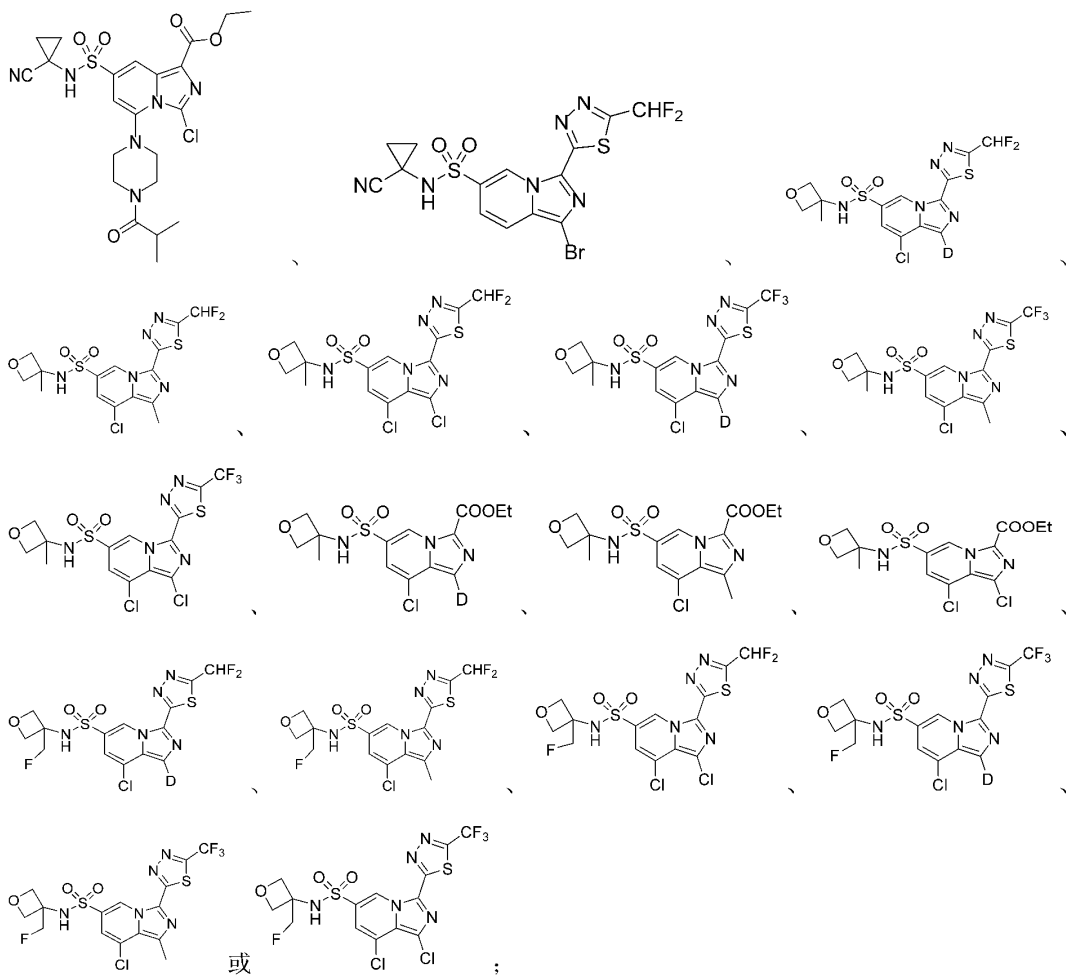


和/或，所述如式 III 所示化合物为如下任一结构：

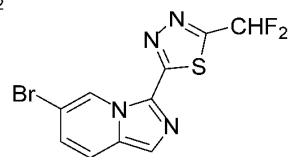
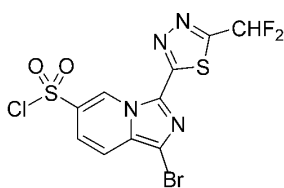
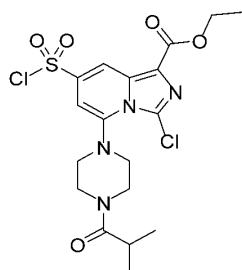




和/或，所述如式 IV 所示化合物为如下任一结构：



和/或，所述如式 V 所示化合物为如下任一结构：



或

