

三并环类衍生物抑制剂、其制备方法和应用

技术领域

5 本发明属于生物医药领域，具体涉及一种三并环类衍生物抑制剂及其制备方法和应用。

背景技术

MALT1(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1，
10 粘膜相关淋巴组织淋巴瘤易位蛋白 1)，是一种蛋白酶和支架蛋白，为胞内信号分子，在免疫和炎症上起重要作用。参与 B 细胞和 T 细胞受体(BCR, TCR)下游 NF- κ B 的信号转导。MALT1 与 CARM1 和 BCL10 组成 CBM 复合体，这些基因的突变能引起 NF- κ B 信号通路组成型激活。

ABC-DLBCL 的生长对于 NF- κ B 信号通路的持续性活化有强烈的依赖性。
占中国淋巴瘤发病率的 16%，占中国 DLBCL 的 40%。MALT 淋巴瘤由 MALT1
15 和 BCL10 基因易位重排导致，占中国淋巴瘤发病率的 9%。另外 MALT 抑制剂也有望用于 BTK 抑制剂耐药的 CLL 病人。

目前全球仅强生的化合物 JNJ-67856633 进入临床 I。2019 年 4 月的
NCT03900598 试验为临床 I 期，2020 年 12 月的 NCT04657224 试验为临床 Ib
期，采用和 BTK 抑制剂的联用。

20 现已公开的 MALT1 抑制剂专利申请包括：

强生的专利化合物(WO2018119036, WO2019243964, WO2019243965,
WO2020208222); 诺华的 MLT-985 等(WO2015181747, WO2017081641); Lupin 的
LND-700110 等(WO2018020474); Medvir 的 cmpd A 等(WO2018226150); Takeda
的专利化合物(WO2020111087); 康奈尔大学的专利化合物(WO2014074815,
25 WO2018165385, WO2018085247)及 Toray 的专利化合物(WO2017057695,
WO2018021520, WO2018159650)。

MALT1 抑制剂作为药物在医药行业具有良好的应用前景，

其一：有望成为 ABC-DLBCL 的靶向疗法。目前的标准疗法为 R-Chop，预
后差。

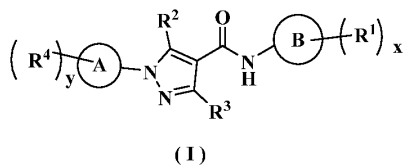
30 其二：有望成为 BTK 耐药后的 CLL 及 MCL 病人的后续治疗。

目前的抑制剂的主要问题：体外活性从酶活到细胞活性下降较多，化合物成
药性有待提高（半衰期较短等）。

发明内容

35 本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学

上可接受盐，其中通式(I)所示的化合物结构如下：



其中：

环 A 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选的可以进一步被取代；

环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选的可以进一步被取代；

R^1 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{CR}_{\text{cc}}=\text{CR}_{\text{dd}}(\text{CH}_2)_n\text{R}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{CR}_{\text{cc}}=\text{CR}_{\text{dd}}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-\text{CR}_{\text{cc}}=\text{CR}_{\text{dd}}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{ee}}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{CR}_{\text{cc}}=\text{CR}_{\text{dd}}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{ee}}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}})_n(\text{CH}_2)_m\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-\text{NR}_{\text{ee}}(\text{CH}_2)_n\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{SR}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{NR}_{\text{ee}})\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{ee}}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}_{\text{cc}}\text{R}_{\text{ee}}$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{ee}}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{\text{cc}}$ ，所述的烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代；

优选地， R^1 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{CR}_{\text{cc}}=\text{CR}_{\text{dd}}(\text{CH}_2)_n\text{R}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{CR}_{\text{cc}}=\text{CR}_{\text{dd}}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-\text{CR}_{\text{cc}}=\text{CR}_{\text{dd}}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{ee}}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{aa}}$ 、 $-\text{CR}_{\text{cc}}=\text{CR}_{\text{dd}}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{ee}}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}})_n(\text{CH}_2)_m\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-\text{NR}_{\text{ee}}(\text{CH}_2)_n\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{SR}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{NR}_{\text{ee}})\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{\text{cc}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{ee}}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{cc}}$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{ee}}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{\text{cc}}$ ，所述的烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代；

R^2 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代；

R^3 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、

卤代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代；

- R^4 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氧代基、硫代基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{CR}_{33}=\text{CR}_{44}(\text{CH}_2)_p\text{R}_{11}$ 、
 5 $-\text{CR}_{33}=\text{CR}_{44}(\text{CH}_2)_p\text{NR}_{11}\text{R}_{22}$ 、 $-\text{CR}_{33}=\text{CR}_{44}(\text{CH}_2)_p\text{NR}_{55}\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、
 $-\text{CR}_{33}=\text{CR}_{44}(\text{CH}_2)_p\text{NR}_{55}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{22}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{R}_{33}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{11}\text{R}_{22})_q(\text{CH}_2)_p\text{R}_{33}$ 、
 $-\text{NR}_{55}(\text{CH}_2)_p\text{R}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{R}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{SR}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}_{33}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(=\text{NR}_{55})\text{R}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{OR}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_q\text{R}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_{11}\text{R}_{22}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{22}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_{55}\text{C}(\text{O})\text{R}_{33}$ 或 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_{55}\text{S}(\text{O})_q\text{R}_{33}$ ，所述的烷基、
 10 烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的
 烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代，

或者，任意相邻或不相邻的两个 R^4 可以连接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选的可以进一步被取代；

- 15 R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、
 烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的
 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、氘代
 烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂
 环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代，

- 20 或者， R_{aa} 与 R_{bb} 同相邻的原子形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述
 环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代；

- $R_{cc}\sim R_{ee}$ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷
 基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取
 代的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、
 25 氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、
 杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代；

- R_{11} 和 R_{22} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、
 烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的
 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、氘代
 30 烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂
 环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代，

或者， R_{11} 与 R_{22} 同相邻的原子形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述
 环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代；

- $R_{33}\sim R_{55}$ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、
 35 烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的
 烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、氘代

烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代；

m 为 0、1、2 或 3；

n 为 0、1、2 或 3；

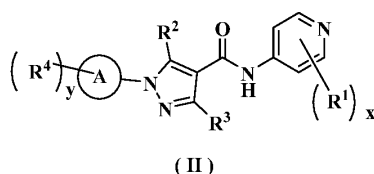
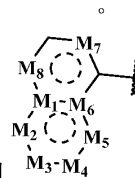
5 p 为 0、1、2 或 3；

q 为 0、1、2 或 3；

x 为 0、1、2、3 或 4；且

y 为 0~6 的整数。

在本发明的一个优选实施方案中，所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，进一步如通式(II)所示：



在本发明的一个优选实施方案中，环 A 选自

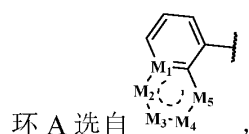
其中，M₁ 选自-N-或-C-，M₂ 选自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH₂-、-CH-、-O-或-S-，M₃ 选自-N-、-NH-、-CH-、-CH₂-、-C(O)-、-C(S)- 或-C(NH)-；
15 M₄ 选自-CH-、-CH₂-或-N-，M₆ 选自-N-、-CH-或-CH₂-，M₅ 或 M₇ 为-O-、-N-、-CH-、-CH=CH-、-CH₂-或不存在，M₈ 选自-N-、-NH-、-O-、-S-或-CH-

优选地，M₁ 选自-N-或-C-，M₂ 选自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH₂-、-CH-、-O-或-S-，M₃ 选自-N-、-NH-、-CH-、-C(O)-、-C(S)- 或-C(NH)-；
20 M₄ 选自-CH-、-CH₂-或-N-，M₆ 选自-N-或-CH-，M₅ 或 M₇ 为-CH-、-CH₂-或不存在，M₈ 选自-NH-、-O-、-S-或-CH-

任选地，环 A 进一步被 1-3 个 R⁴ 取代，任意两个 R⁴ 与相邻的原子形成 C₃₋₈ 环烷基、含 1-2 个选自氧、硫或氮原子的 3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或含 1-2 个选自氧、硫或氮原子的 3-8 元杂芳基，

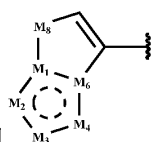
优选地，环 A 进一步被 1-3 个 R⁴ 取代，任意两个 R⁴ 与相邻的原子形成 C₃₋₈ 环烷基、含 1-2 个选自氧或氮原子的 3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或含 1-2 个选自氧或氮原子的 3-8 元杂芳基；
25

优选地，



M₁ 选自-N-或-C-, M₂ 选自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH₂-、-CH-、-O-或-S-, M₃ 选自-N-、-NH-、-CH-、-CH₂-、-C(O)-、-C(S)- 或-C(NH)-; M₄ 选自-CH-、-CH₂-或-N-, M₅ 为-O-、-N-、-CH-、-CH₂-或不存在,

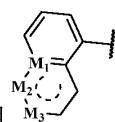
优选地, M₁ 选自-N-或-C-, M₂ 选自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH₂-、-CH-、-O-或-S-, M₃ 选自-N-、-NH-、-CH-、-C(O)-、-C(S)- 或-C(NH)-; M₄ 选自-CH-、-CH₂-或-N-, M₅ 为-CH-、-CH₂-或不存在,



或者, 环 A 选自

M₁ 选自-N-或-C-, M₂ 选自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-或-CH-, M₃ 选自-CH-或-N-, M₄ 选自-NH-或-CH-, M₆ 选自-NH-或-CH-, M₈ 选自-S-或-CH-, 任选地, 环 A 进一步被 1-2 个 R⁴ 取代, 任意两个 R⁴ 与相邻的原子形成 C₃₋₆ 环烷基或含 1-2 个选自氧或氮原子的 3-6 元杂环基;

更优选地,

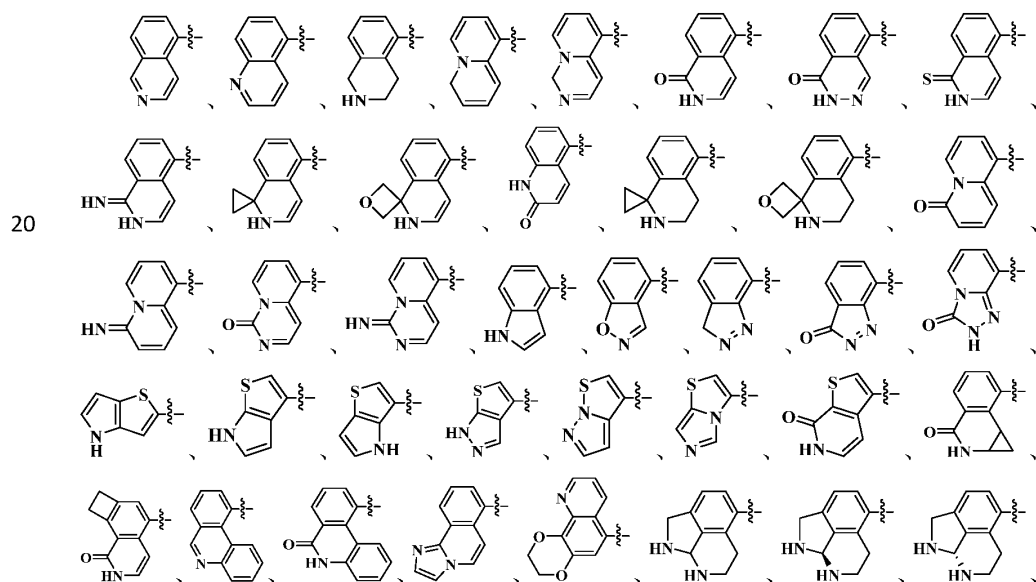


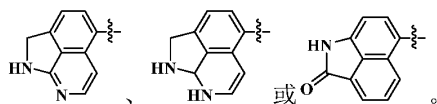
环 A 选自

M₁ 选自-N-或-C-, M₂ 选自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH₂-、-CH-、-O-或-S-, M₃ 选自-N-、-NH-、-CH-、-C(O)-、-C(S)- 或-C(NH)-,

任选地, 环 A 进一步被 1-2 个 R⁴ 取代, 任意两个 R⁴ 与相邻的原子形成 C₃₋₆ 环烷基或含 1-2 个选自氧或氮原子的 3-6 元杂环基。

在本发明的一个优选实施方案中, 环 A 选自如下基团:





在本发明的一个优选实施方案中， R^2 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

优选自氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，其中所述的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

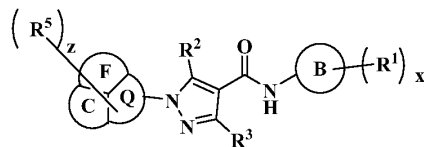
进一步优选氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、三氟甲基或环丙基。

在本发明的一个优选实施方案中， R^3 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

优选自氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，其中所述的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基或三氟甲基。

在本发明的一个优选实施方案中，所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，进一步如通式(I-A)所示：



(I-A)

5 其中：

环 B 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

优选地，环 B 选自 C₆₋₁₂ 芳基或含有 1-3 个氮原子、氧原子和/或硫原子的 5-14 元杂芳基，

更优选地，环 B 选自苯基、5-7 元含氮杂芳基、苯并 5-7 元含氮杂芳基、5-7 元含氮杂芳基并苯基、5-7 元杂芳基并 5-7 元杂芳基或三环杂芳基，

更进一步优选地，环 B 选自苯基、吡啶基或哒嗪基；

环 C 选自 C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基或 5-8 元杂芳基，

优选 C₅₋₆ 环烷基或 5-6 元杂环基，

更优选环戊基、环己基、含有 1-3 个氮原子、氧原子和/或硫原子的 5 元杂环基、含有 1-3 个氮原子、氧原子和/或硫原子的 6 元杂环基；

环 F 选自 C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，

优选 C₅₋₆ 环烷基、5-6 元杂环基、C₆₋₈ 芳基或 5-8 元杂芳基；

环 Q 选自 C₃₋₆ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，

优选 C₅₋₆ 环烷基、5-6 元杂环基、C₆₋₈ 芳基或 5-8 元杂芳基；

20 R¹ 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、-CR_{cc}=CR_{dd}(CH₂)_nR_{aa}、-CR_{cc}=CR_{dd}(CH₂)_nNR_{aa}R_{bb}、-CR_{cc}=CR_{dd}(CH₂)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}、-CR_{cc}=CR_{dd}(CH₂)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}、-O(CH₂)_nR_{cc}、-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH₂)_mR_{cc}、-NR_{ee}(CH₂)_nR_{cc}、-(CH₂)_n、-(CH₂)_nR_{cc}、-(CH₂)_nOR_{cc}、-(CH₂)_nSR_{cc}、-(CH₂)_nC(O)R_{cc}、-(CH₂)_nC(=NR_{ee})R_{cc}、-(CH₂)_nC(O)OR_{cc}、-(CH₂)_nS(O)_mR_{cc}、-(CH₂)_nNR_{aa}R_{bb}、-(CH₂)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}、-(CH₂)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}、-(CH₂)_nN=S(O)R_{cc}R_{ee}或-(CH₂)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤

代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R² 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、

5 C₃₋₈ 环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

R³ 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

R⁵ 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、-(CH₂)_{n2}C(O)R_a、-(CH₂)_{n2}C(O)OR_a、-(CH₂)_{n2}OR_a、-(CH₂)_{n2}R_a 或 -(CH₂)_{n2}S(O)_{m2}R_a，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、氧代基、硫代基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

20 优选地 R⁵ 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、-(CH₂)_{n2}C(O)R_a、-(CH₂)_{n2}C(O)OR_a、-(CH₂)_{n2}OR_a、-(CH₂)_{n2}R_a 或 -(CH₂)_{n2}S(O)_{m2}R_a，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

30 R_a 选自氢氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、

硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 5 R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、-O(CH₂)_{n1}R_{c1}、-OC(R_{a1}R_{b1})_{m1}(CH₂)_{n1}R_{c1}、-NR_{a1}(CH₂)_{n1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}-、
10 -(CH₂)_{n1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}OR_{c1}、-(CH₂)_{n1}SR_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{c1}、
-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}
和-(CH₂)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1} 的一个或多个取代基所取代，

- 或者，R_{aa} 与 R_{bb} 同相邻的原子形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，所述的 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基，
15 任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、
氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、
-O(CH₂)_{n1}R_{c1}、-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH₂)_{n1}R_{c1}、-NR_{a1}(CH₂)_{n1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_{n1}R_{c1}、
-(CH₂)_{n1}OR_{c1}、-(CH₂)_{n1}SR_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{c1}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}、
20 -(CH₂)_{n1}NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1} 和
-(CH₂)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1} 中的一个或多个取代基所取代；

- R_{cc} 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、
25 氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，
任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、-O(CH₂)_{n1}R_{c1}、
-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH₂)_{m1}R_{c1}、-NR_{a1}(CH₂)_{n1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_{n1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}OR_{c1}、
-(CH₂)_{n1}SR_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{c1}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}、
-(CH₂)_{n1}NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1} 和
30 -(CH₂)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1} 的一个或多个取代基所取代；

- R_{a1}、R_{b1} 和 R_{c1} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、
C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、
C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₁₂ 环烷基的一个或多个取代基所取代；

- 35 m 为 0、1、2 或 3；

m₁ 为 0、1、2 或 3；

m2 选自 1 或 2;

n 为 0、1、2 或 3;

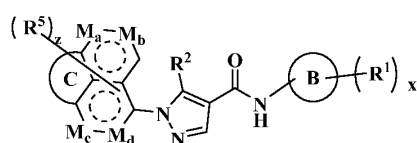
n1 为 0、1、2 或 3;

n2 选自 0、1、2 或 3;

5 x 选自 0、1、2、3 或 4; 且

z 选自 0、1、2 或 3。

在本发明的一个优选实施方案中,所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其特征在于,进一步如通式(III)所示:



(III)

10 其中:

M_a 、 M_b 、 M_c 或 M_d 各自独立地选自 -N-、-NH- 或 -CH-;

环 C 选自苯基、 C_{3-6} 环烷基、5-7 元杂环基或 5-7 元杂芳基;

15 优选含有 1-3 个氮原子和/或 1-2 个氧原子的 5 元杂环基、含有 1-3 个氮原子和/或 1-2 个氧原子的 6 元杂环基、含有 1-3 个氮原子的 5 元杂芳基或含有 1-3 个氮原子的 6 元杂芳基;

R^2 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基;

20 R^5 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基,所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基,任选的被氘、

25 卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

30 R^5 优选自氢、氘、氟、氯、溴、氨基、羟基、氰基、硝基、甲基、乙基、丙基、异丙基、氧代基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙基或环丁基;

z 选自 0、1、2 或 3。

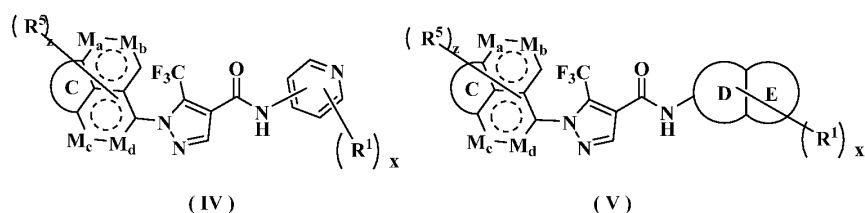
在本发明的一个优选实施方案中, 环 B 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基;

优选地, 环 B 选自 C₆₋₁₂ 芳基或含有 1-3 个氮原子, 1 个氧原子和/或 1 个硫原子的 5-14 元杂芳基;

- 5 更优选地, 环 B 选自苯基、5-7 元含氮杂芳基、苯并 5-7 元含氮杂芳基、5-7 元含氮杂芳基并苯基、5-7 元杂芳基并 5-7 元杂芳基或三环杂芳基;

更进一步优选地, 环 B 选自苯基、吡啶基或哒嗪基。

在本发明的一个优选实施方案中, 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 进一步如通式(IV)或(V)所示:



10

环 D 选自苯基、5 元杂芳基或 6 元杂芳基;

优选苯基、含有 1-3 个氮原子的 5 元杂芳基或含有 1-3 个氮原子的 6 元杂芳基;

更优选苯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基;

15

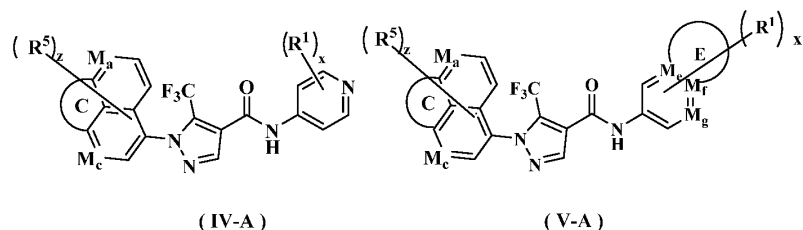
环 E 选自苯基、C₃₋₆ 环烷基、5-7 元杂环基或 5-7 元杂芳基;

优选苯基、C₅₋₆ 环烷基、含有 1-3 个氮原子和/或 1-2 个氧原子的 5 元杂环基、含有 1-3 个氮原子和/或 1-2 个氧原子的 6 元杂环基、含有 1-3 个氮原子的 5 元杂芳基或含有 1-3 个氮原子的 6 元杂芳基;

更优选苯基、环戊基、环己基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基。

20

在本发明的一个优选实施方案中, 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 进一步如通式(IV-A)或(V-A)所示:

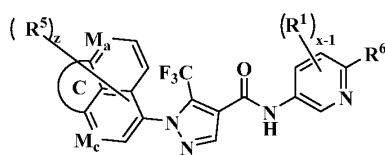


其中:

25

M_a、M_c、M_e、M_f 或 M_g 各自独立地选自 -N- 或 -CH-。

在本发明的一个优选实施方案中, 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 进一步如通式(IV-B)所示:



(IV-B)

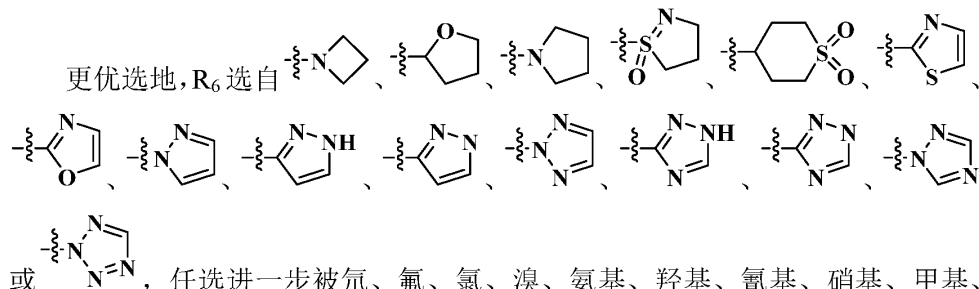
其中:

M_a 选自 -N- 或 -CH-;

M_c 选自 -N- 或 -CH-;

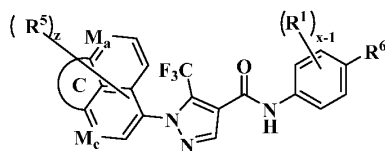
- 5 R_6 选自 3-7 元杂环基或 5-7 元杂芳基, 所述的 3-7 元杂环基和 5-7 元杂芳基任选进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代,

- 10 优选地, R_6 选自 4 元杂环基、5 元杂环基、6 元杂环基或 5 元杂芳基, 所述的 4 元杂环基、5 元杂环基、6 元杂环基和 5 元杂芳基任选进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代,
- 15



- 20 任选进一步被氘、氟、氯、溴、氨基、羟基、氰基、硝基、甲基、乙基、氧代基、硫代基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基和三氟甲氧基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明的一个优选实施方案中, 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 进一步如通式(IV-C)所示:



(IV-C)

其中:

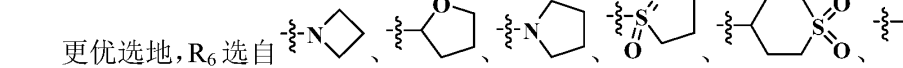
M₂选自-N-或-CH-;

M_c选自-N-或-CH-;

R₆选自3-7元杂环基或5-7元杂芳基,所述的3-7元杂环基和5-7元杂芳基任选进一步被氬、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、氧代基、硫代基、C₁₋₆氬代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、氰基取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基和5-12元杂芳基中的一个或多个取代基所取代,

优选地，R₆选自4元杂环基、5元杂环基、6元杂环基或5元杂芳基，所述的4元杂环基、5元杂环基、6元杂环基和5元杂芳基任选进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、氧代基、硫代基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃羟烷基、氰基取代的C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

更优选地，R₆选自



或



任选进一步被氘、氟、氯、溴、氨基、羟基、氰基、硝基、甲基、乙基、氧代基、硫代基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基和三氟甲氧基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明的一个优选实施方案中，选自，
所述的 M_a 、 M_b 、 M_c 、 M_d 、 R^5 、环 C 和 z 如上述任一实施方案中所定义；

优选自

R^7 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、
 氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、
 25 $-(CH_2)_n C(O)R_a$ 、 $-(CH_2)_n C(O)OR_a$ 、 $-(CH_2)_n OR_a$ 、 $-(CH_2)_n R_a$ 或 $-(CH_2)_n S(O)_m R_a$ ，
 所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3}

烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_a 选自氢氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

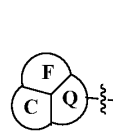
n₂ 选自 0、1、2 或 3；

m₂ 选自 1 或 2；

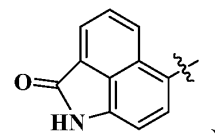
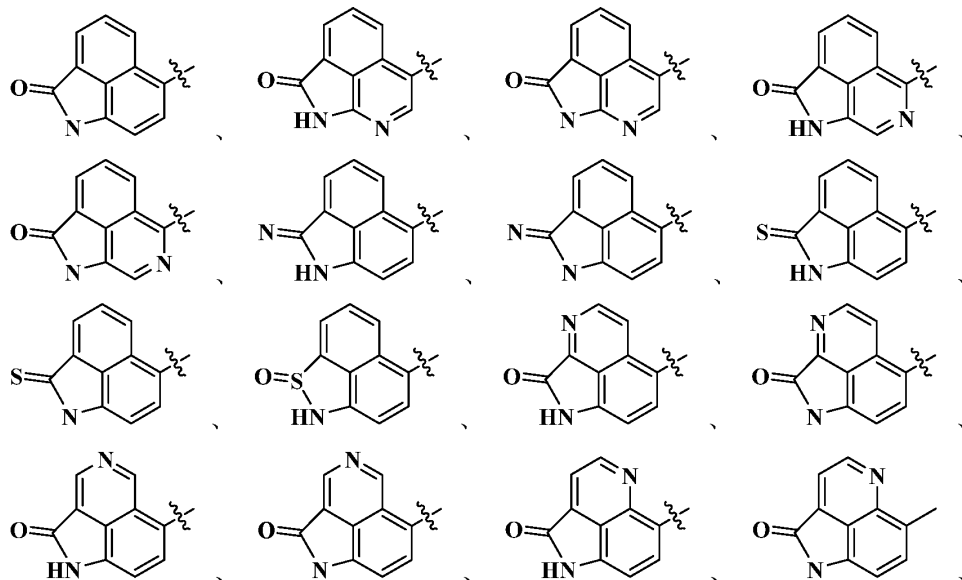
所述的 M_a 和 M_c 如上述任一实施方案中所定义。

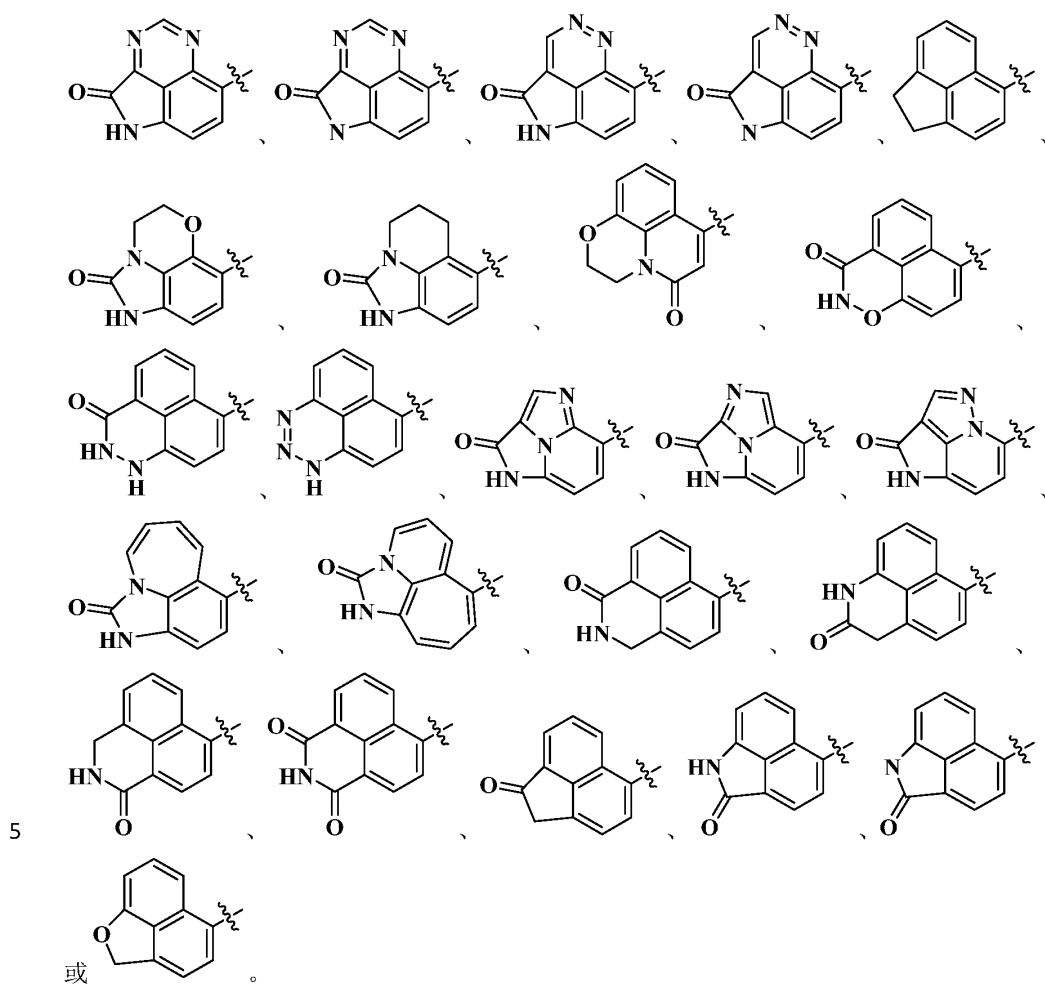
20

在本发明的一个优选实施方案中，

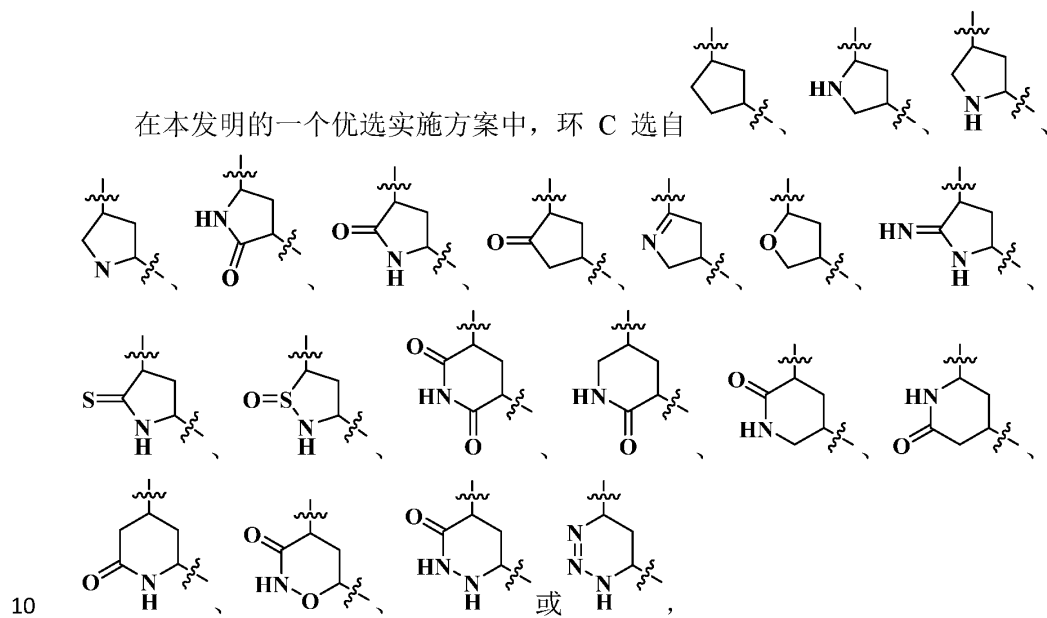


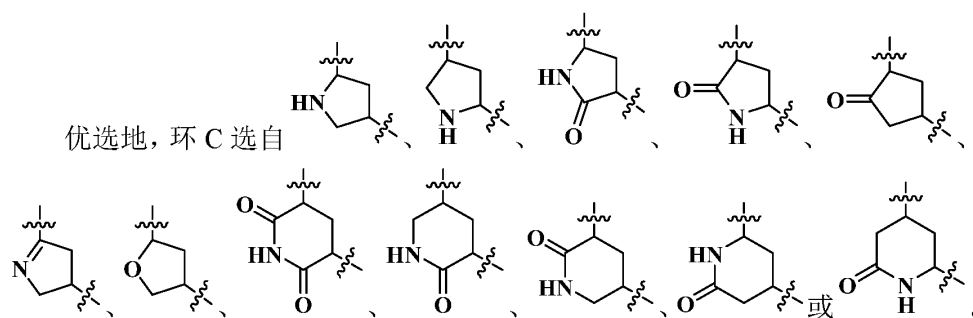
选自



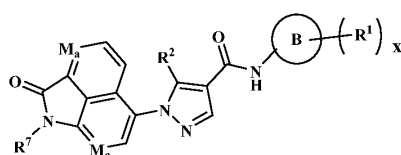


在本发明的一个优选实施方案中，环 C 选自





在本发明的一个优选实施方案中, 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 进一步如通式 (VI) 所示:



(VI)

5 R^7 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、
 10 氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、
 $-(CH_2)_{n2}C(O)R_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)OR_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}OR_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}R_a$ 或 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}R_a$,
 15 所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、
 氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基, 任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、
 硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、
 15 氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^7 优选自氢、氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基、苄基或对甲氧基苄基;

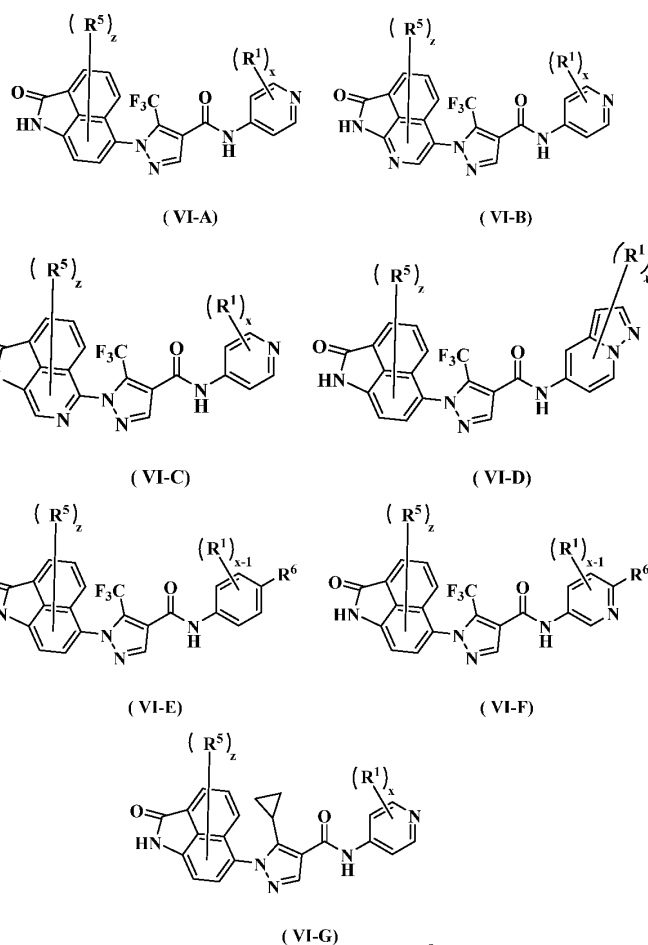
20 R_a 选自氢氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、
 氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基,
 所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、
 25 氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基, 任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、
 硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、
 氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6}

环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n₂ 选自 0、1、2 或 3；

m₂ 选自 1 或 2。

- 5 在本发明的一个优选实施方案中，所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，进一步如通式(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)、(VI-D)、(VI-E)、(VI-F)或(VI-G)所示：



10

- 在本发明的一个优选实施方案中，R¹ 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、
- 15 3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、-CR_{cc}=CR_{dd}(CH₂)_nR_{aa}、-CR_{cc}=CR_{dd}(CH₂)_nNR_{aa}R_{bb}、-CR_{cc}=CR_{dd}(CH₂)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}、-CR_{cc}=CR_{dd}(CH₂)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}、-O(CH₂)_nR_{cc}、-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH₂)_mR_{cc}、-NR_{ee}(CH₂)_nR_{cc}、-(CH₂)_n-、-(CH₂)_nR_{cc}、-(CH₂)_nOR_{cc}、-(CH₂)_nSR_{cc}、-(CH₂)_nC(O)R_{cc}、-(CH₂)_nC(=NR_{ee})R_{cc}、-(CH₂)_nC(O)OR_{cc}、-(CH₂)_nS(O)_mR_{cc}、-(CH₂)_nNR_{aa}R_{bb}、

$-(CH_2)_n C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_n NR_{ee}C(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n N=S(O)R_{cc}R_{ee}$ 或
 $-(CH_2)_n NR_{ee}S(O)R_{cc}$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷
 基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6}
 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基，任选的被氘、
 5 卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧代基、硫
 代基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、
 氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基
 中的一个或多个取代基所取代，

R^1 独立地优选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6}
 10 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、
 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12
 元杂芳基、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_n R_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_n NR_{aa}R_{bb}$ 、
 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_n NR_{ee}C(O)R_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_n NR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-O(CH_2)_n R_{cc}$ 、
 $-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_m R_{cc}$ 、 $-NR_{ee}(CH_2)_n R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n$ 、 $-(CH_2)_n R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n OR_{cc}$ 、
 15 $-(CH_2)_n SR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n C(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n C(=NR_{ee})R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n C(O)OR_{cc}$ 、
 $-(CH_2)_n S(O)_m R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_n C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_n NR_{ee}C(O)R_{cc}$ 或
 $-(CH_2)_n NR_{ee}S(O)_m R_{cc}$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷
 基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6}
 20 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基，任选的被氘、
 卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧代基、硫
 代基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、
 氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基
 中的一个或多个取代基所取代，

R^1 更优选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、
 25 C_{2-6} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟
 烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂
 芳基、 $-O(CH_2)_n R_{cc}$ 、 $-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_m R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n$ 、 $-(CH_2)_n R_{cc}$ 或 $-(CH_2)_n OR_{cc}$ ，
 所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3}
 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12
 30 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、
 硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤
 代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6}
 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取
 代；

35 R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6}
 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤

代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、-O(CH₂)_{n1}R_{c1}、-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH₂)_{n1}R_{c1}、-NR_{a1}(CH₂)_{n1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_{n1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}OR_{c1}、-(CH₂)_{n1}SR_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{c1}、
 5 -(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1} 和 -(CH₂)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1} 的一个或多个取代基所取代，

或者，R_{aa} 与 R_{bb} 同相邻的原子形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，所述的 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、
 10 氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、-O(CH₂)_{n1}R_{c1}、-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH₂)_{m1}R_{c1}、-NR_{a1}(CH₂)_{n1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_{n1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}OR_{c1}、-(CH₂)_{n1}SR_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{c1}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1} 和
 15 -(CH₂)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1} 中的一个或多个取代基所取代；

R_{cc} 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、
 氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，
 任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、-O(CH₂)_{n1}R_{c1}、
 20 -OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH₂)_{m1}R_{c1}、-NR_{a1}(CH₂)_{n1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_{n1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}OR_{c1}、
 -(CH₂)_{n1}SR_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{c1}、-(CH₂)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}、
 -(CH₂)_{n1}NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1} 和
 15 -(CH₂)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1} 的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}~R_{c1} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、
 25 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、
 氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，
 任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₁₂ 环烷基的一个或多个取代基所取代；

m₁ 为 0、1、2 或 3；且

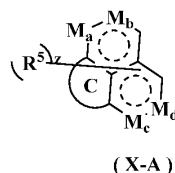
30 n₁ 为 0、1、2 或 3。

在本发明的进一步优选实施方案中，R¹ 选自氢、氘、氟、氯、溴、氨基、
 羟基、氰基、硝基、甲基、乙基、丙基、异丙基、氧代基、甲氧基、乙氧基、二
 氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基、氧杂环丁基、
 氮杂环丁基、三氮唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、吡咯基或噻唑基，所述环
 35 丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、三氮唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑

基、吡咯基和噻唑基，任选的被氘、氟、氯、溴、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基和氰基取代的 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代基所取代。

本发明还提供一种通式(X-A)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接

5 受盐：

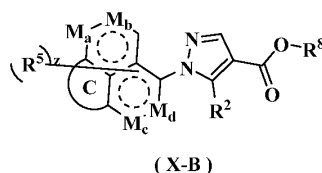


其中，

M_a 、 M_b 、 M_c 、 M_d 、 R^5 、环 C 和 z 如上述任一实施方案中所定义。

本发明还提供一种通式(X-B)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接

10 受盐：



其中，

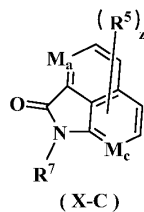
R^8 选自氢、氘、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基，所述的 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，

优选地， R^8 选自氢、氘、 C_{1-3} 烷基；

M_a 、 M_b 、 M_c 、 M_d 、 R^2 、 R^5 、环 C 和 z 如上述任一实施方案中所定义。

本发明还提供一种通式(X-C)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接

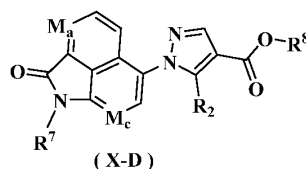
25 受盐：



其中,

M_a 、 M_c 、 R^5 、 R^7 和 z 如上述任一实施方案中所定义。

本发明还提供一种通式(X-D)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



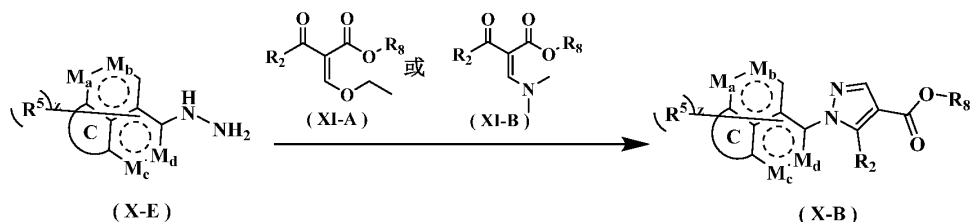
其中,

R^8 选自氢、氘、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-12} 芳基或5-12元杂芳基,所述的 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-12} 芳基和5-12元杂芳基,任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12元杂环基、 C_{6-12} 芳基和5-12元杂芳基中的一个或多个取代基所取代,

优选地, R^8 选自氢、氘、 C_{1-3} 烷基;

M_a 、 M_c 和 R^7 如上述任一实施方案中所定义。

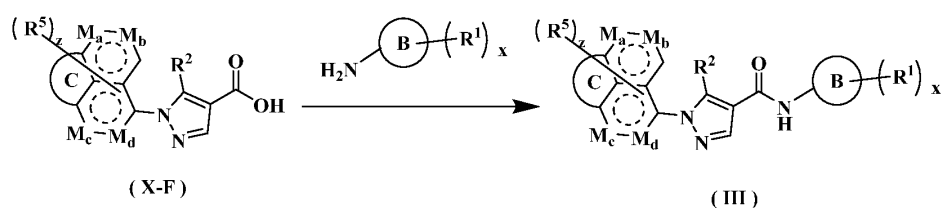
本发明进一步涉及制备通式(X-B)所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐的方法,包括如下步骤:



通式(X-E)化合物与 (XI-A) 或 (XI-B) 反应得到通式(X-B)化合物;

M_a 、 M_b 、 M_c 、 M_d 、 R^2 、 R^5 、 R^8 、环C和 z 如上述任一实施方案中所定义。

本发明进一步涉及制备通式(III)所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐的方法,包括如下步骤:

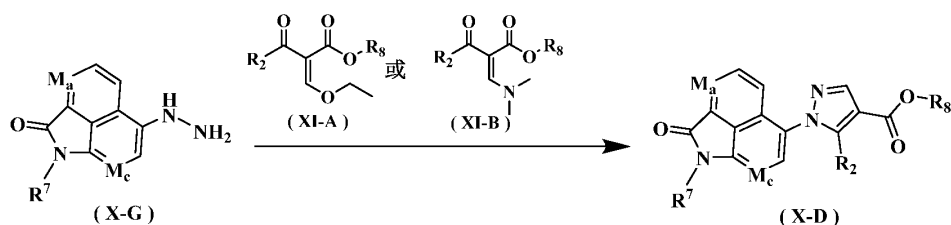


通式(X-F)化合物在缩合剂存在条件下进行酰胺缩合得到通式(III)化合物;

所述缩合剂选自三氯氧磷、二氯亚砷、草酰氯、偶氮二甲酸二异丙酯、偶氮二碳酸二乙酯、碳二亚胺盐酸盐、N,N'-二异丙基碳二亚胺、二环己基碳二亚胺、HATU、HBTU、HOBT、TCFH、PyBop 或 PyClock;

M_a 、 M_b 、 M_c 、 M_d 、 R^2 、 R^5 、 R^1 、环B、环C、x和z如上述任一实施方案中所定义。

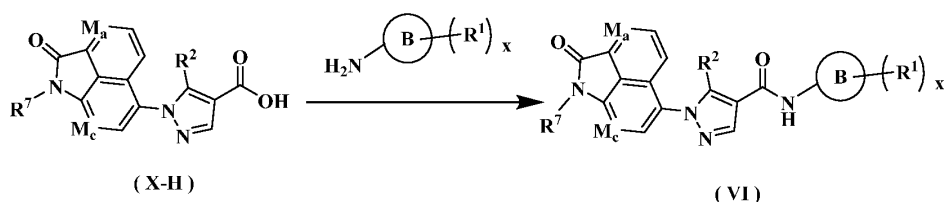
本发明进一步涉及制备通式(X-D)所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐的方法,包括如下步骤:



通式(X-G)化合物与 (XI-A) 或 (XI-B) 反应得到通式(X-D)化合物;

M_a 、 M_c 、 R^2 、 R^5 、 R^8 和 R^7 如上述任一实施方案中所定义。

本发明进一步涉及制备通式(VI)所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐的方法,包括如下步骤:



通式(X-H)化合物在缩合剂存在条件下进行酰胺缩合得到通式(VI)化合物;

所述缩合剂选自三氯氧磷、二氯亚砷、草酰氯、偶氮二甲酸二异丙酯、偶氮二碳酸二乙酯、碳二亚胺盐酸盐、N,N'-二异丙基碳二亚胺、二环己基碳二亚胺、HATU、HBTU、HOBT、TCFH、PyBop 或 PyClock;

M_a 、 M_c 、 R^2 、 R^7 、 R^1 、环 B 和 x 如上述任一实施方案中所定义。

本发明进一步涉及一种药用组合物，其包括治疗有效剂量的通式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

5 本发明进一步涉及所述的通式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或所述的药物组合物在制备 MALT1 抑制剂药物中的应用。

本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在制备治疗癌症或自身免疫性疾病中的药物中的应用。

本发明还包含一种治疗癌症或自身免疫性疾病的方法。

10 本发明所述癌症或自身免疫性疾病是选自 B 细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、粘膜相关淋巴组织淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、牛皮癣、溃疡性结肠炎、克罗恩病、系统性红斑狼疮、哮喘和慢性阻塞性肺病。

本文提供的治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的化合物。在一个实施方案中，本发明提供了治疗哺乳动物中包括癌症或自身免疫性疾病的方法。
15 该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物，或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。

发明的详细说明

20 除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

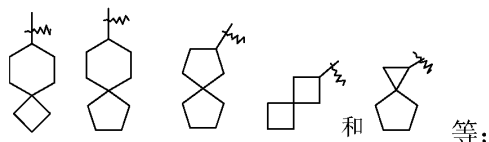
术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷基，最优选 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实例
35 包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、

3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基，本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氰代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

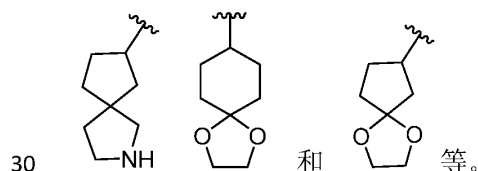
术语“亚烷基”是指烷基的一个氢原子进一步被取代，例如：“亚甲基”指-CH₂-、“亚乙基”指-(CH₂)₂-、“亚丙基”指-(CH₂)₃-、“亚丁基”指-(CH₂)₄-等。术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或 3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基，优选环丙基、环丁基、环己基、环戊基和环庚基。

术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 3 元/6 元、3 元/5 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：

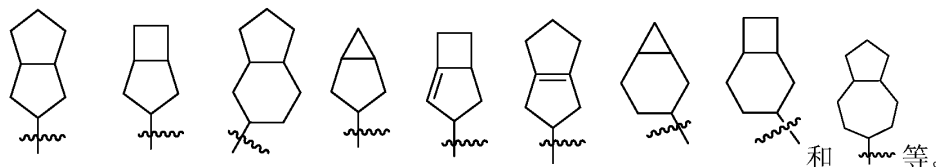


也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基，非限制性实例包括：

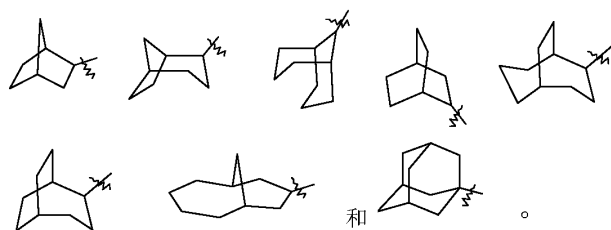


术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。

根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：



所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。

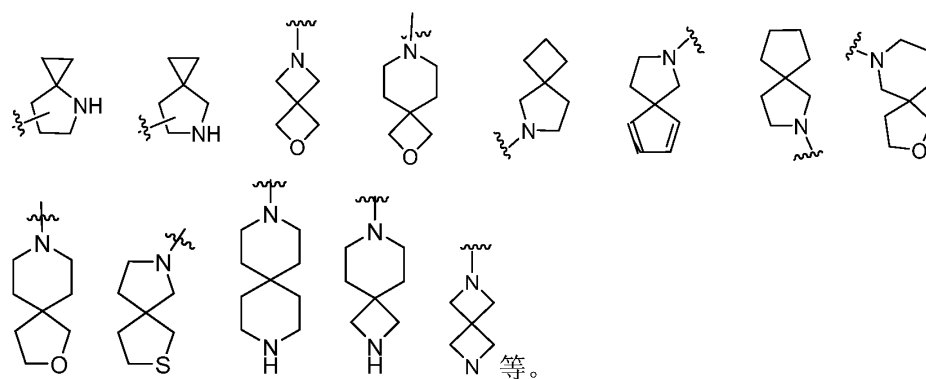
环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 8 个环原子；进一步优选包含 1-3 氮原子的 3-8 元杂环基，任选地，被 1-2 个氧原子、硫原子、氧代基取代，包括含氮单环杂环基、含氮螺杂环基或含氮稠杂环基；更进一步优选包含 3 至 7 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；在一个实施方式中，杂环基包含 3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或 8 个环原子。

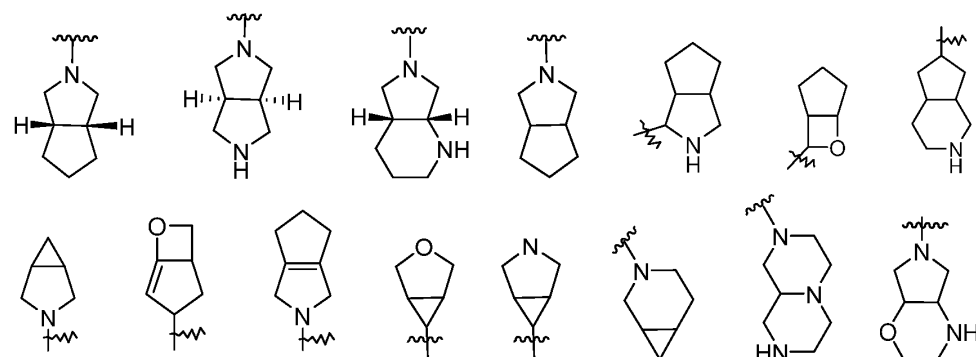
单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、

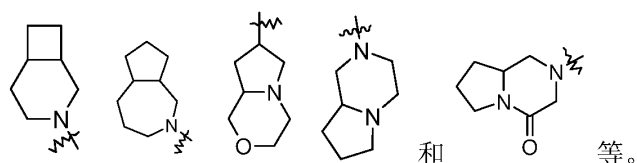
吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡啶基、1,4-二氮杂环庚基、吡喃基等，优选吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、吡啶基、1,4-二氮杂环庚基和哌嗪基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

术语“螺杂环基”指5至20元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团, 其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(O)_m(其中m是整数0至2)的杂原子, 其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元, 更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基, 优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括:

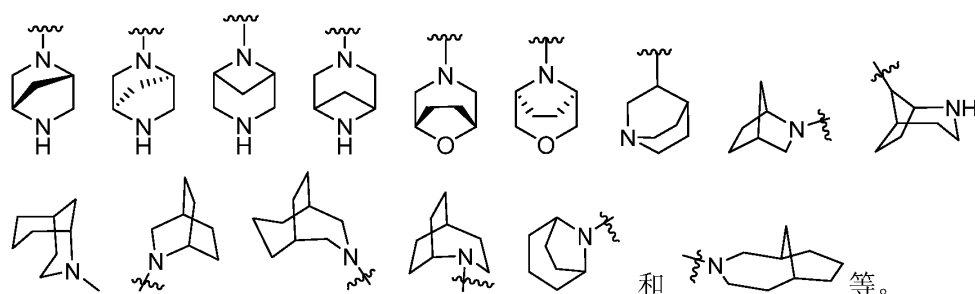


15 术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 S(O)_m(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环
20 基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：

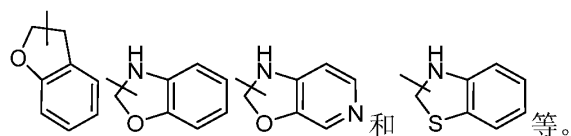




术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子或多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：



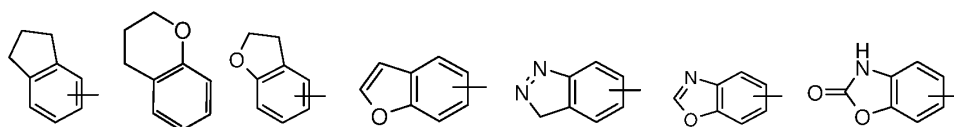
所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：

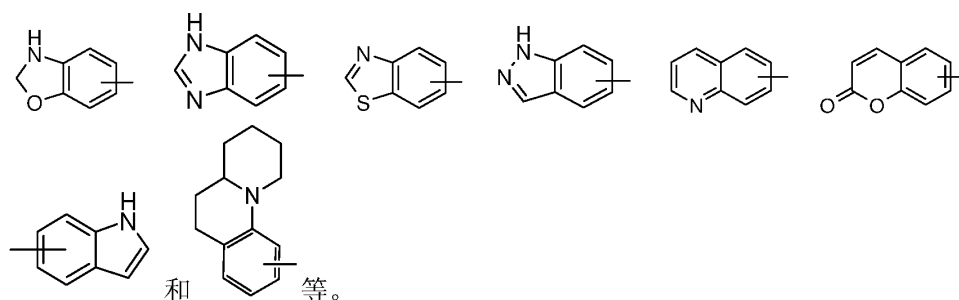


杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 12 元，例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，包括苯并 5-10 元杂芳基、苯并 3-8 元环烷基和苯并 3-8 元杂烷基，优选苯并 5-6 元杂芳基、苯并 3-6 元环烷基和苯并 3-6 元杂烷基，其中杂环基为含 1-3 氮原子、氧原子、硫原子的杂环基；或者还包含含苯环的三元含氮稠环。

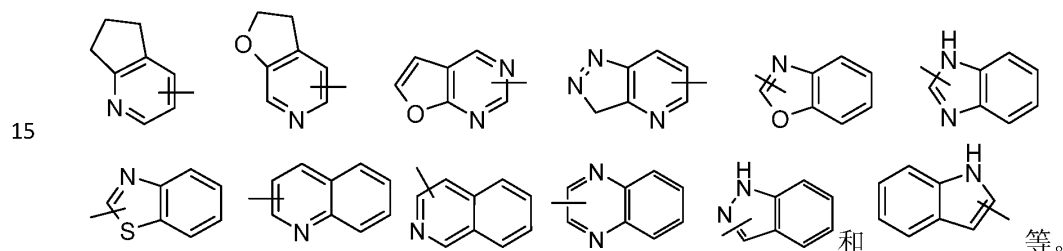
其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：





芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 12 元，更优选为 5 至 8 元，进一步优选为 5 至 7 元，更进一步优选为 5 元或 6 元，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选为三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基或噻唑基；更优选吡唑基、吡咯基、咪唑基、三氮唑基、噁唑基或吡啶基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“烯基”指链烯基，又称烯烃基，其中所述的烯基可以进一步被其他相关基团取代，

5 例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“炔基”指 ($\text{CH}=\text{C}-$)，其中所述的炔基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、
10 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烯基羰基”指 -C(O)- (烯基)，其中烯基的定义如上所述。烯基羰基的非限制性实例包括：乙烯基羰基、丙烯基羰基、丁烯基羰基。烯基羰基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地
15 选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“羟基”指 -OH 基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

20 “氨基”指 -NH_2 。

“氰基”指 -CN 。

“硝基”指 -NO_2 。

“羰基”指 -C(O)- 。

“羧基”指 -C(O)OH 。

25 “THF”指四氢呋喃。

“EtOAc”指乙酸乙酯。

“MeOH”指甲醇。

“DMF”指 N,N -二甲基甲酰胺。

“DIPEA”指二异丙基乙胺。

30 “TFA”指三氟乙酸。

“MeCN”指乙腈。

“DMA”指 N,N -二甲基乙酰胺。

“ Et_2O ”指乙醚。

“DCE”指 1,2 二氯乙烷。

35 “DIPEA”指 N,N -二异丙基乙胺。

“NBS”指 N -溴代琥珀酰亚胺。

“NIS”指 N-碘代丁二酰亚胺。

“Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。

“Pd₂(dba)₃”指三(二亚苄基丙酮)二钯。

“Dppf”指 1,1'-双二苯基膦二茂铁。

5 “HATU”指 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。

“KHMDs”指六甲基二硅基胺基钾。

“LiHMDs”指双三甲基硅基胺基锂。

“MeLi”指甲基锂。

“n-BuLi”指正丁基锂。

10 “NaBH(OAc)₃”指三乙酰氧基硼氢化钠。

“NaOH”指氢氧化钠。

“Boc”指叔丁氧羰基。

15 “X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一种或几种。

本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。

20 “任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

25 “取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

30 “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

具体实施方式

35 以下结合实施例进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

本发明的化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6), 氘代氯仿($CDCl_3$), 氘代甲醇(CD_3OD), 内标为四甲基硅烷(TMS)。

- 5 MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI) 质谱仪(生产商: Thermo, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX)。

HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150 $\times$ 4.6mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150 $\times$ 4.6mm 色谱柱)。

激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

- 10 薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm $\sim$ 0.2 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm $\sim$ 0.5 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200 $\sim$ 300 目硅胶为载体。

- 15 本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例若无特殊说明, 反应能够均在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

- 20 加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例若无特殊说明, 溶液是指水溶液。

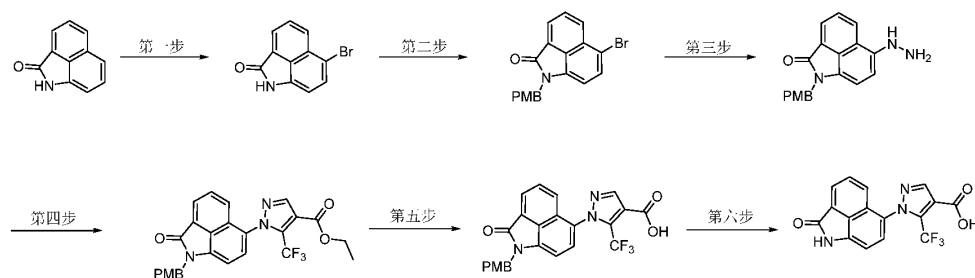
- 25 实施例若无特殊说明, 反应的温度为室温, 为 20 $^{\circ}C$ $\sim$ 30 $^{\circ}C$ 。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC), 反应所使用的展开剂的体系有: A: 二氯甲烷和甲醇体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, C: 石油醚和乙酸乙酯体系, D: 丙酮, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

- 30 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括: A: 正己烷和乙酸乙酯体系, B: 正己烷和四氢呋喃体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

中间体 1

1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-羧酸



第一步

6-溴苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮

将苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮(20 g, 118.2 mmol)溶解于 150 mL 冰醋酸中, 冰浴下将液溴(37.8 g, 236.5 mmol)逐滴加入反应液中, 室温下搅拌反应 16 小时。将反应液减压浓缩得到标题产物 6-溴苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮(18.7 g), 产率: 63.8%。
MS m/z (ESI): 248 [M+1].

第二步

6-溴-1-(4-甲氧苄基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮

将 6-溴苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮(10 g, 40.3 mmol)溶解于 200 mL 二甲基甲酰胺中, 加入 4-甲氧苄基溴(12.2 g, 61.5 mmol)与碳酸钾(11.3 g, 82 mmol), 室温下搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 6-溴-1-(4-甲氧苄基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮(10.7 g), 产率: 72.1%。
MS m/z (ESI): 368 [M+1].

第三步

6-肼基-1-(4-甲氧苄基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮

将氯化钯(π -肉桂基)二聚物(229.4 mg, 0.44 mmol)与 *N*-[2-二(1-金刚烷)膦苯基]吗啉(415.5 mg, 0.89 mmol)溶解于 5 mL 二氧六环中, 室温搅拌反应 15 分钟。
将 6-溴-1-(4-甲氧苄基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮(3.3 g, 8.96 mmol)与叔丁醇钠(1.72 g, 17.90 mmol)溶解于 50 mL 二氧六环中加入反应液, 室温搅拌反应 5 分钟。将水合肼(897.3 mg, 17.92 mmol)加入反应液中, 50 °C 搅拌反应 2 小时。反应液过滤, 用 20 mL 乙酸乙酯洗涤滤渣, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 6-肼基-1-(4-甲氧苄基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮(2.66 g), 产率: 93.0%。
MS m/z (ESI): 319 [M+1].

第四步

1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-羧酸乙酯

将 6-肼基-1-(4-甲氧苄基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮(2.66 g, 8.33 mmol), 碳酸钾(2.3 g, 16.7 mmol)与乙氧基-2-亚甲基三氟乙酰乙酸乙酯(4 g, 16.7 mmol)溶解

于 50 mL 乙醇中, 在 80 °C 下搅拌反应 3 小时。将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(880 mg), 产率: 21.3%。

5 MS m/z (ESI): 496 [M+1].

第五步

1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-羧酸

将 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(880 mg, 1.78 mmol)与氢氧化钠(350 mg, 8.9 mmol)溶解于 2 mL 四氢呋喃与 1 mL 水中, 在 60 °C 搅拌反应 16 小时。向反应液中加入 2M 盐酸调节 pH 小于 7, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用水(50 mL×1)、饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×1), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-羧酸(770 mg), 产率: 93%。

15 MS m/z (ESI): 468 [M+1]

第六步

1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-羧酸

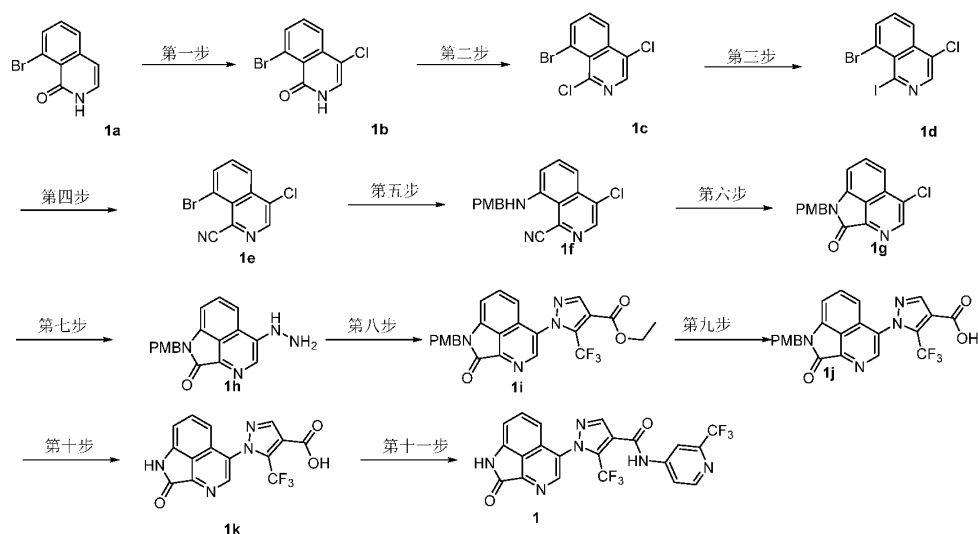
将 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-羧酸(770 mg, 1.65 mmol)溶解于 20 mL 三氟乙酸中, 在 90 °C 下搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题中间体 1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-羧酸(450 mg), 产率: 78.5%。

MS m/z (ESI): 348 [M+1]

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.08 (d, 1H).

实施例 1

1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



第一步

8-溴-4-氯异喹啉-1(2H)-酮

将 8-溴异喹啉-1(2H)-酮 **1a** (5.00 g, 22.32 mmol) 溶解于 50 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 冰浴下将 *N*-氯代丁二酰亚胺 (3.15 g, 23.59 mmol) 加入反应液中, 室温下搅拌反应 12 小时。用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 依次用水 (50 mL×1)、饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×1), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到 8-溴-4-氯异喹啉-1(2H)-酮 **1b** (4.70 g), 产率: 81.5 %。

MS *m/z* (ESI): 258 [*M*+1]

第二步

8-溴-1,4-二氯异喹啉

将 8-溴-4-氯异喹啉-1(2H)-酮 **1b** (4.70 g, 18.18 mmol) 溶解于 50 mL 三氯氧磷中, 100 °C 下搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 8-溴-1,4-二氯异喹啉 **1c** (4.50 g), 产率: 89.3%。

MS *m/z* (ESI): 276 [*M*+1]

第三步

8-溴-4-氯-1-碘异喹啉

将 8-溴-1,4-二氯异喹啉 **1c** (4.50 g, 16.25 mmol) 与碘化钠 (4.90 g, 32.69 mmol) 溶解于 50 mL 乙腈中加入反应液, 室温搅拌反应 5 分钟。将三甲基氯硅烷 (3.30 mg, 30.37 mmol) 加入反应液中, 80 °C 搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 8-溴-4-氯-1-碘异喹啉 **1d** (3.50 g), 产率: 58.6 %。

MS m/z (ESI): 368 [M+1]

第四步

8-溴-4-氯-1-氰基异喹啉

将 8-溴-4-氯-1-碘异喹啉 **1d** (3.50 g, 9.50 mmol), 氰化锌(700 mg, 5.96 mmol)
5 与四(三苯基膦)钯(550 mg, 0.48 mmol)溶解于 50 mL 二甲基甲酰胺中, 在 80 °C
下搅拌反应 13 小时。用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用水(50 mL×1)、
饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×1), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用
硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 8-溴-4-氯-1-氰基异
喹啉 **1e** (2.00 g), 产率: 79.1%。

10 MS m/z (ESI): 267 [M+1]

第五步

4-氯-8-(4-甲氧苄基)氨基-1-氰基异喹啉

将 8-溴-4-氯-1-氰基异喹啉 **1e** (2.00 g, 7.48 mmol)与 4-甲氧苄胺(1.10 g, 8.02
mmol)溶解于 10 mL 二氧六环中, 加入碳酸铯(4.9 g, 15.04 mmol), 双(二亚苄基
15 丙酮)钯(430 mg, 0.76 mmol), 然后在 90 °C 搅拌反应 16 小时。用乙酸乙酯萃取
(50 mL×3), 合并有机相, 依次用水(50 mL×1)、饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×1),
用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯
化所得残余物得到标题产物 4-氯-8-(4-甲氧苄基)氨基-1-氰基异喹啉 **1f** (2.10 g),
产率: 86.2%。

20 MS m/z (ESI): 324 [M+1]

第六步

5-氯-1-(4-甲氧苄基)吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-2(1*H*)-酮

将 4-氯-8-(4-甲氧苄基)氨基异喹啉-1-甲腈 **1f** (2.10 g, 6.48 mmol)溶解于 20
mL 浓硫酸中, 在 100 °C 下搅拌反应 16 小时。将反应液加入冰水中, 过滤得到
25 标题产物 5-氯-1-(4-甲氧苄基)吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-2(1*H*)-酮 **1g** (450 mg), 产率:
21.3%。

MS m/z (ESI): 325 [M+1]

第七步

5-胍基-1-(4-甲氧苄基)吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-2(1*H*)-酮

30 将氯化钯(π -肉桂基)二聚物(35 mg, 0.068 mmol)与 *N*-[2-二(1-金刚烷)膦苯基]
吗啉(64 mg, 0.14 mmol)溶解于 5 mL 二氧六环中, 室温搅拌反应 15 分钟。将 5-
氯-1-(4-甲氧苄基)吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-2(1*H*)-酮 **1g** (450 mg, 1.38 mmol)与叔丁
醇钠(265 mg, 2.76 mmol)溶解于 50 mL 二氧六环中加入反应液, 室温搅拌反应 5
分钟。将水合肼(897 mg, 17.92 mmol)加入反应液中, 50 °C 搅拌反应 2 小时。将
35 反应液过滤后用乙酸乙酯(20 mL)洗涤滤渣, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 5-胍

基-1-(4-甲氧苄基)吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-2(1*H*)-酮 **1h** (500 mg), 粗品。

MS *m/z* (ESI): 320 [M+1]

第八步

1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-
吡咯-3-羧酸乙酯

5

将 5-胍基-1-(4-甲氧苄基)吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-2(1*H*)-酮 **1h** (500 mg, 1.56 mmol)与乙氧基-2-亚甲基三氟乙酰乙酸乙酯(750 mg, 3.12 mmol)溶解于 10 mL 乙醇中, 在 80 °C 下搅拌反应 3 小时。将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 **1i** (200 mg), 产率: 25.9%。

10

MS *m/z* (ESI): 496 [M+1]

第九步

1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-
吡咯-3-羧酸

15

将 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 **1i** (200 mg, 0.40 mmol)与氢氧化钠(350 mg, 8.75 mmol)溶解于 4 mL 四氢呋喃与 2 mL 水中, 30 °C 搅拌反应 16 小时。向反应液中加入 2M 盐酸调节 pH 小于 7, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用水(50 mL×1)、饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×1), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸 **1j** (100 mg), 产率: 53.0%。

20

MS *m/z* (ESI): 468 [M+1]

第十步

1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸

25

将 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸 **1j** (100 mg, 0.21 mmol)溶解于 10 mL 三氟乙酸中, 在 90 °C 下搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题化合物 1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸 **1k** (75 mg), 产率: 65.7%。

30

MS *m/z* (ESI): 348 [M+1]

第十一步

1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-5-基)-2-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺

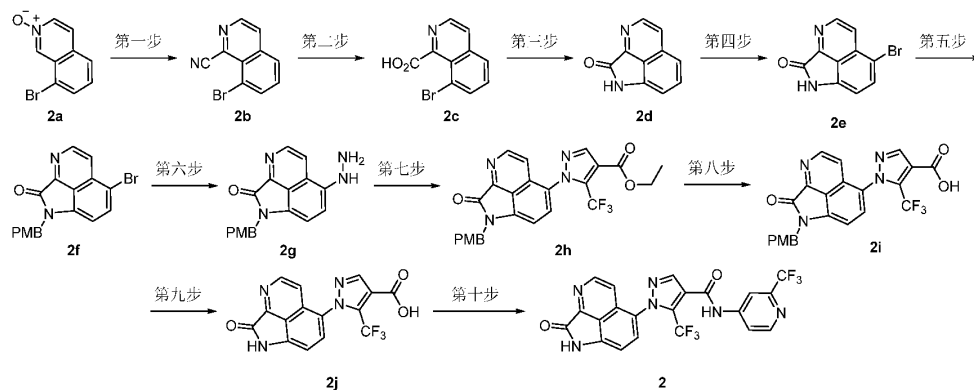
35

将 1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-甲

酸 **1k** (70 mg, 0.20 mmol), 2-三氟甲基-4-氨基吡啶(31 mg, 0.19 mmol), 吡啶(76 mg, 0.96 mmol)与三氯氧磷(73 mg, 0.48 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 室温搅拌反应 2 小时。向反应液中加入二氯甲烷(50 mL), 依次用水(50 mL×1)、饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×1), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-5-基)-2-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺 **1** (80 mg), 产率: 81.24%。
MS m/z (ESI): 492 [M+1].

实施例 2

10 1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



第一步

15 1-氰基-8-溴异喹啉

将氧化-8-溴异喹啉 **2a** (22.50 g, 0.10 mol, 采用公知的方法“专利 WO2004002992”制备而得)溶解于 500 mL 1,4-二氧六环中, 加入 1,8-二氮杂二环 [5.4.0]-7-十一烯(33.0 mL, 0.22 mol)和氰化三甲硅烷(22.5 mL, 0.18 mol), 120 °C 搅拌反应 18 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 E (PE/THF=1:1)纯化所得残余物, 得到标题产物 1-氰基-8-溴异喹啉 **2b** (9.90 g), 产率: 42.3%。

MS m/z (ESI): 233, 235 [M+1]

第二步

8-溴异喹啉-1-甲酸

25 将 1-氰基-8-溴异喹啉 **2b** (9.90 g, 42.48 mmol)分散于 50 mL 水中, 加入氢氧化钠(10 g, 0.25 mol), 85°C 搅拌反应 6 小时。向反应液中加入 15 mL 浓盐酸淬灭, 用乙酸乙酯萃取(100 mL×2), 合并有机相, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(100 mL×2),

饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL×2), 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题产物 8-溴异喹啉-1-甲酸 **2c** (10.50 g), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 252, 254 [M+1]

- 5 参考“专利 US2016/0240789A1”的合成方法, 通过粗品 8-溴异喹啉-1-甲酸 **2c** (10.50 g, 41.66 mmol), 得到标题产物吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-2(1H)-酮 **2d** (4.00 g), 产率: 56.4%。

MS m/z (ESI): 171 [M+1]

- 参考实施例1第一步的合成方法, 通过吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-2(1H)-酮 **2d**
10 (4.00 g, 23.51 mmol), 得到6-溴吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-2(1H)-酮 **2e** (5.40 g), 产率: 92.3%。

MS m/z (ESI): 249, 251 [M+1]

第五步

6-溴-1-(4-甲氧基苄基)吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-2(1H)-酮

- 15 将 6-溴吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-2(1H)-酮 **2e** (5.40 g, 21.68 mmol)溶解于 200 mL 二甲基甲酰胺中, 加入 4-甲氧苄基溴(12.90 g, 64.16 mmol)与碳酸钾(8.96 g, 64.83 mmol), 80 °C 搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 6-溴-1-(4-甲氧基苄基)吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-2(1H)-酮 **2f** (6.49 g), 产率: 81.0%。

- 20 MS m/z (ESI): 369, 371 [M+1]

第六步至第十步

1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

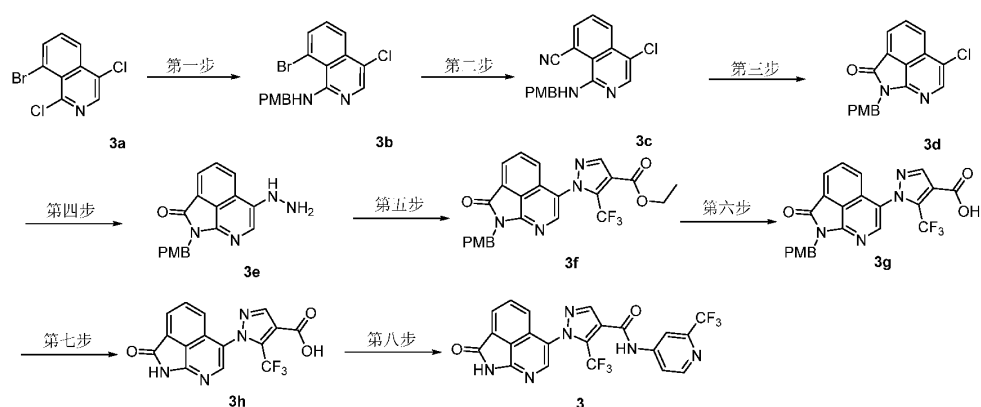
- 参考实施例 1 第七步至第十一步的合成方法, 通过 1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯并
25 [2,3,4-*ij*]异喹啉-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸 **2f** (1.00 g, 2.71 mmol), 得到标题产物 1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-*ij*]异喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **2** (32 mg), 产率: 2.4%。

MS m/z (ESI): 493.1 [M+1]

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.22 (broad s, 1H), 10.98 (broad s, 1H), 8.86 (d,
30 1H), 8.79 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 6.52 (s, 1H).

实施例 3

1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



第一步

8-溴-4-氯-N-(4-甲氧苄基)异喹啉-1-胺

将 8-溴-1,4-二氯异喹啉 **3a** (5.00 g, 18.05 mmol) 溶解于 50 mL 乙腈中, 再 4-甲氧基苄胺 (4.90 g, 35.72 mmol) 加入反应液中, 80 °C 下搅拌反应 12 小时。用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 依次用水 (50 mL×1)、饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×1), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到 8-溴-4-氯-N-(4-甲氧苄基)异喹啉-1-胺 **3b** (4.7 g), 产率: 68.9%。

MS m/z (ESI): 377 [M+1]

依次参考实施例 1 第四步、第六步到第十一步的合成方法, 由 8-溴-4-氯-N-(4-甲氧苄基)异喹啉-1-胺 **3b** (4.70 g, 12.44 mmol) 得到 1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并 [4,3,2-ij] 异喹啉-6-基)-5-三氟甲基-N-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **3** (10 mg), 产率: 0.2%。

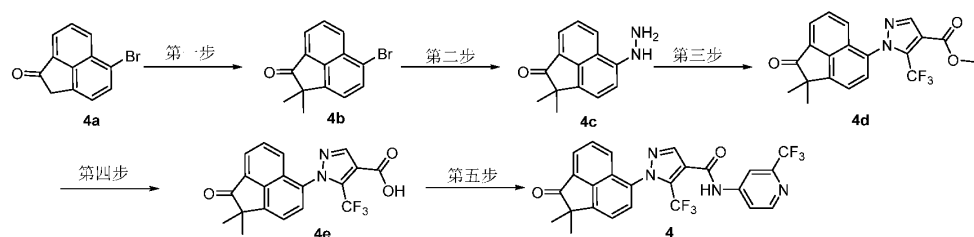
MS m/z (ESI): 492 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

20

实施例 4

1-(2,2-二甲基-1-羰基-1,2-二氢萘-5-基)-5-三氟甲基-N-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



第一步

5-溴-2,2-二甲基茚烯-1(2H)-酮

- 5 将 5-溴-茚烯-1(2H)-酮 **4a** (200 mg, 0.81 mmol, 采用公知的方法“专利 US6667303 B1”合成)溶解于 4 mL 四氢呋喃与 1 mL 二甲基甲酰胺中, 冰浴下多次少量的加入氢化钠(97.12 mg, 60% purity, 2.43 mmol)。量取碘甲烷(230 mg, 1.62 mmol)在 60 °C 搅拌反应 4 小时。冰浴下向反应液中加入 50 mL 水淬灭氢化钠, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(50 mL×1)洗涤,
- 10 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 5-溴-2,2-二甲基茚烯-1(2H)-酮 **4b** (210 mg), 产率: 94.3%。

MS m/z (ESI): 276 [M+1]

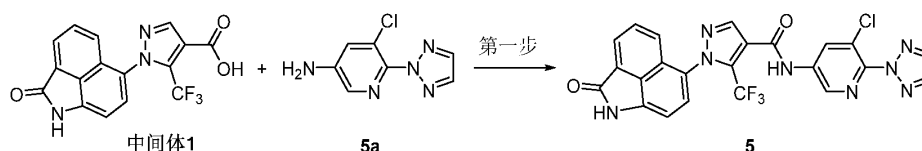
- 依次参考实施例 1 第七步至第九步、第十一步的合成方法得到 1-(2,2-二甲基-1-羰基-1,2-二氢茚烯-5-基)-5-三氟甲基-N-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **4** (8.3 mg), 产率: 2.1%。

MS m/z (ESI): 518 [M+1]

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.37 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (dd, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 1.48 (s, 6H).
- 20

实施例 5

N-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺



- 25 参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过中间体 **1** (18 mg, 0.052 mmol)和 6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-氨基-5-氯吡啶 **5a** (10 mg, 0.052 mmol, 采用公知的方法“专利 US20180170909A1”合成得到), 得到标题产物 *N*-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-

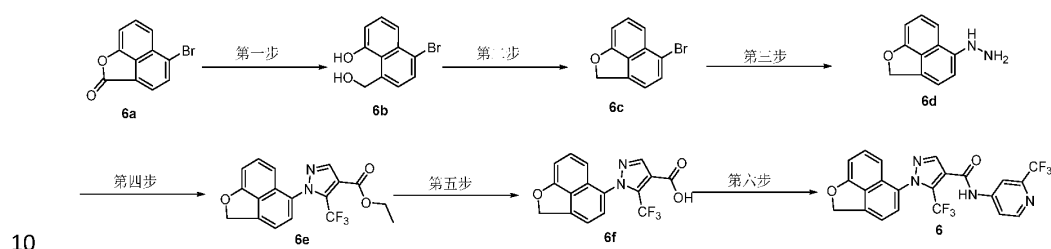
氯吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]呋喃-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **5** (16 mg), 产率 58.6%。

MS *m/z* (ESI): 525, 527 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.3 (broad s, 1H), 11.0 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.13 (d, 1H).

实施例 6

1-(2*H*-萘[1,8-*bc*]并呋喃-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



第一步

5-溴-8-羟甲基-萘-1-酚

将 5-溴-2*H*-萘[1,8-*bc*]并呋喃-2-酮 **6a** (2.48 g, 10 mmol) 溶解于 30 mL 四氢呋喃中。0 °C 下, 加入氢化铝锂 (760 mg, 20 mmol)。室温下反应 2 小时。依次加入 0.76 mL 水, 0.76 mL 15% 氢氧化钠溶液和 2.28 mL 水。过滤, 滤液用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 经硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得标题产物 5-溴-8-羟甲基-萘-1-酚 **6b** (2.05 g), 产率: 81.3%。

第二步

5-溴-2*H*-萘[1,8-*bc*]并呋喃

将 5-溴-8-羟甲基-萘-1-酚 **6b** (1.50 g, 5.93 mmol) 溶解于 30 mL 四氢呋喃中。0 °C 下, 加入三苯基膦 (1.57 g, 6 mmol) 和偶氮二甲酸二异丙酯 (1.21 g, 6 mmol), 室温下反应 2 小时。反应液浓缩得粗产品, 经硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得标题产物 5-溴-2*H*-萘[1,8-*bc*]并呋喃 **6c** (1.05 g), 产率: 70.0%。

依次参考实施例 1 第七步、第九步至第十一步的合成方法, 通过 5-溴-2*H*-萘[1,8-*bc*]并呋喃 **6c** (200 mg, 0.85 mmol) 反应得到 1-(2*H*-萘[1,8-*bc*]并呋喃-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **6** (50 mg), 产率: 12.3%。

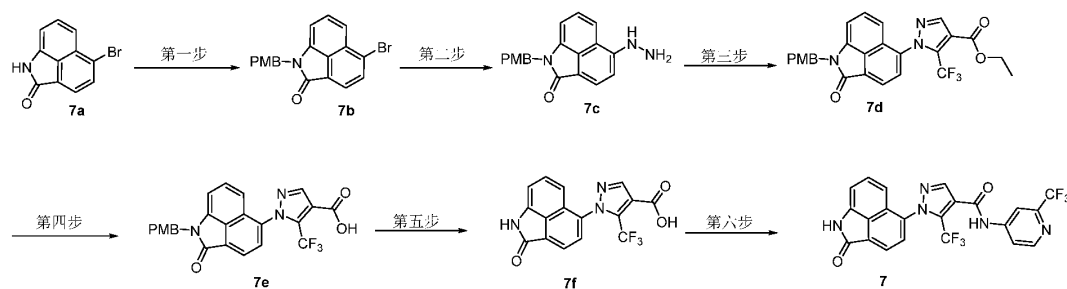
MS *m/z* (ESI): 479 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 – 8.01 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.34 – 6.27 (m, 1H), 4.98 (d,

1H), 3.12 (s, 2H).

实施例 7

1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



5

依次参考实施例 2 第五步、实施例 1 第七步至第十一步的合成方法, 通过 5-溴-苯并[*cd*]吡啶-2(1H)-酮 **7a** (400 mg, 1.61 mmol, 采用公知的方法“专利 US2016/0240789A1”制备而得), 得到 1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **7** (23 mg), 产率: 2.9%。

10

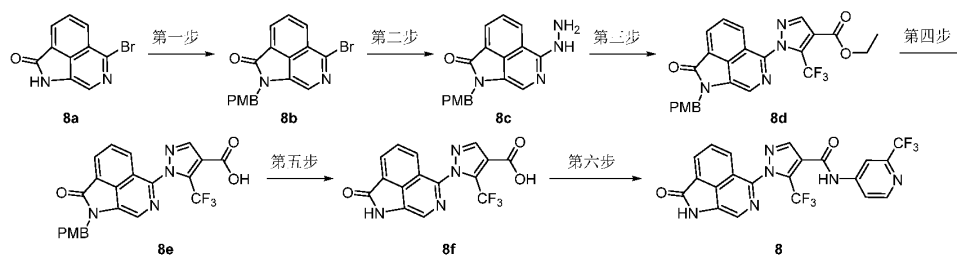
MS *m/z* (ESI): 492 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.28 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.01 (d, 1H).

15

实施例 8

1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-*de*]异喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



依次参考实施例 2 第五步、实施例 1 第七步至第十一步的合成方法, 通过 6-溴吡咯并[2,3,4-*de*]异喹啉-2(1H)-酮 **8a** (1.0 g, 4.01 mmol), 得到 1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-*de*]异喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **8** (18 mg), 产率: 0.9%。

20

MS *m/z* (ESI): 493.1 [*M*+1]

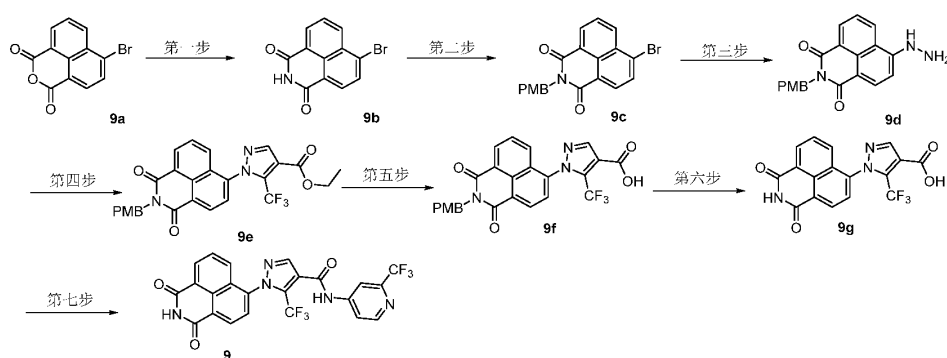
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.30 (broad s, 1H), 10.91 (broad s, 1H), 8.82 (d,

1H), 8.76 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 6.66 (s, 1H).

实施例 9

1-(1,3-二羰基-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-6-基)-2-三氟甲基-N-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

5



第一步

6-溴-1H-苯并[de]异喹啉-1,3(2H)-二酮

将 6-溴-1H,3H-苯并[de]异色烯-1,3-二酮 **9a** (5.00 g, 18.04 mmol) 溶解于 50 mL 氨水中, 100 °C 下搅拌反应 12 小时。用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用水(50 mL×1)、饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×1), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到 6-溴-1H-苯并[de]异喹啉-1,3(2H)-二酮 **9b** (4.50 g), 产率: 90.6 %。

MS m/z (ESI): 276 [M+1]

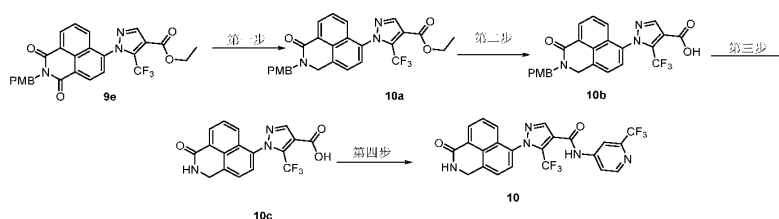
依次参考实施例 2 第五步、实施例 1 第七步至第十一步的合成方法, 通过 6-溴-1H-苯并[de]异喹啉-1,3(2H)-二酮 **9b** (4.50 g, 16.30 mmol), 得到 1-(1,3-二羰基-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-6-基)-2-三氟甲基-N-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 **9** (18 mg), 产率: 0.2%。

MS m/z (ESI): 519 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.32 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 – 8.19 (m, 2H), 8.06 – 7.93 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H).

实施例 10

1-(1-羰基-2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉-6-基)-2-三氟甲基-N-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



第一步

1-(2-(4-甲氧苄基)-1-羰基-2,3-二氢-1*H*-苯并[*de*]异噻啉-6-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯

- 5 将 1-(2-(4-甲氧苄基)-1,3-二氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*de*]异噻啉-6-基)-2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 **9e** (500 mg, 0.96 mmol) 溶解于四氢呋喃溶液 (20 mL) 中, 在 0 °C 下搅拌下加入硼烷的四氢呋喃溶液 (1M, 1.5 mL) 然后在 20 °C 加入反应 2 小时。用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 依次用水 (50 mL×1)、饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×1), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到 1-(2-(4-甲氧苄基)-1-羰基-2,3-二氢-1*H*-苯并[*de*]异噻啉-6-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 **10a** (300 mg), 产率: 61.6 %。

MS *m/z* (ESI): 509 [M+1]

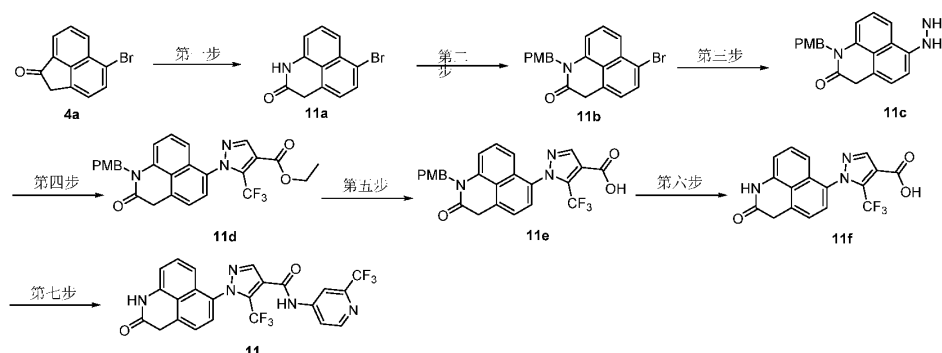
- 参考实施例 1 第九步至第十一步的合成方法, 通过 1-(2-(4-甲氧苄基)-1-羰基-2,3-二氢-1*H*-苯并[*de*]异噻啉-6-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 **10a** (300 mg, 0.59 mmol), 得到 1-(1-羰基-2,3-二氢-1*H*-苯并[*de*]异噻啉-6-基)-2-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺 **10** (4 mg), 产率: 1.3 %。

MS *m/z* (ESI): 505 [M+1].

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.32 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 – 8.16 (m, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 – 6.98 (m, 2H), 5.06 (s, 2H).

实施例 11

1-(2-羰基-2,3-二氢-1*H*-苯并[*de*]异噻啉-6-基)-2-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-3-甲酰胺



第一步

6-溴-1*H*-苯并[*de*]喹啉-2(3*H*)-酮

将 5-溴茚烯-1(2*H*)-酮 **4a** (5.00 g, 20.23 mmol, 采用公知的方法“专利
5 US6667303 B1”合成)溶解于 20 mL 多聚磷酸溶液中, 在 55℃下搅拌下加入叠氮
化钠(1.90 g, 29.23 mmol), 55℃反应 2 小时。用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并
有机相, 依次用水(50 mL×1)、饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×1), 用无水硫酸钠干
燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 6-溴-1*H*-苯并[*de*]喹啉-2(3*H*)-酮 **11a**(3 g), 产率:
56.7%。

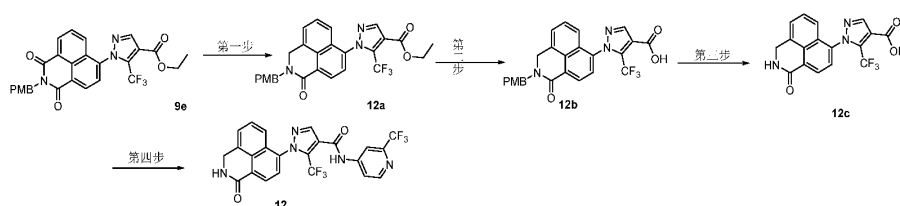
10 MS *m/z* (ESI): 262 [M+1]

依次参考实施例 2 第五步、实施例 1 第七步至第十一步的合成方法, 通过 6-
溴-1*H*-苯并[*de*]喹啉-2(3*H*)-酮 **11a** (1.05 g, 4.01 mmol), 得到 1-(2-羰基-2,3-二氢
-1*H*-苯并[*de*]喹啉-6-基)-2-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺
11 (20 mg), 产率: 1.0%。

15 MS *m/z* (ESI): 505 [M+1].

实施例 12

1-(3-羰基-2,3-二氢-1*H*-苯并[*de*]异喹啉-6-基)-2-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺



20 依次参考实施例 10 第一步、实施例 1 第九步至第十一步的合成方法, 通过
1-(2-(4-甲氧苄基)-1,3-二羰基-2,3-二氢-1*H*-苯并[*de*]异喹啉-6-基)-2-(三氟甲
基)-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 **9e** (500 mg, 0.96 mmol) 得到 1-(3-羰基-2,3-二氢-1*H*-苯
并[*de*]异喹啉-6-基)-2-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲酰胺 **12** (4
mg), 产率: 0.8%。

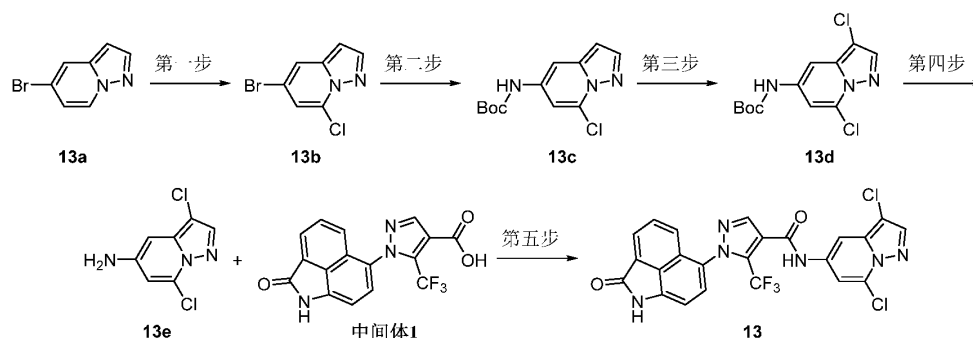
MS m/z (ESI): 505 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.45 – 8.31 (m, 2H), 8.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.58 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H).

5

实施例 13

N-(3,7-二氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



10

第一步

5-溴-7-氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶

将5-溴-吡唑并[1,5-*a*]吡啶**13a** (1.0 g, 5.08 mmol)溶解于15 mL无水四氢呋喃中, -78℃下滴加2 M二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液(3 mL, 6 mmol), -78℃搅拌反应1小时后, -78℃下滴加1 M六氯乙烷的无水四氢呋喃 (6 mL, 6 mmol)溶液, -78℃搅拌反应1小时。向反应液中加入200 mL饱和氯化铵溶液, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×2), 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物, 得到标题产物5-溴-7-氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶**13b** (750 mg), 产率: 63.5%。

MS m/z (ESI): 231 [M+1]

第二步

N-(7-氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-氨基甲酸叔丁酯

将5-溴-7-氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶**13b** (750 mg, 3.24 mmol)溶解于10 mL 1,4-二氧六环中, 加入三(二亚苄基丙酮)二钯(149 mg, 0.16 mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(184 mg, 0.32 mmol)、碳酸铯(3.16 g, 9.70 mmol)和氨基甲酸叔丁酯 (756 mg, 6.45 mmol), 100 °C搅拌反应1小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物, 得到标题产物(7-氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-氨基甲酸叔丁酯**13c** (750 mg), 产率: 86.5%。

MS m/z (ESI): 268 [M+1]

第三步

N-(3,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-氨基甲酸叔丁酯

参考实施例1第一步的合成方法, 通过(7-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-氨基甲酸叔丁酯**13c** (750 mg, 2.79 mmol), 得到 (3,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-氨基甲酸叔丁酯**13d** (400 mg), 产率: 47.5%。

MS m/z (ESI): 302, 304 [M+1]

第四步

5-氨基-3,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶

将(3,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-氨基甲酸叔丁酯**13d** (400 mg, 1.32 mmol) 溶解于5 mL 4 M氯化氢的1,4-二氧六环溶液中, 60 °C搅拌反应3小时。反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物5-氨基-3,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶**13e** (366 mg), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 202, 204 [M+1].

参考实施例1的第十一步的合成方法, 通过中间体**1** (31 mg, 0.089 mmol)和粗品5-氨基-3,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶**13e** (18 mg, 0.089 mmol), 得到N-(3,7-二氯吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺**13** (16 mg), 产率: 33.8%。

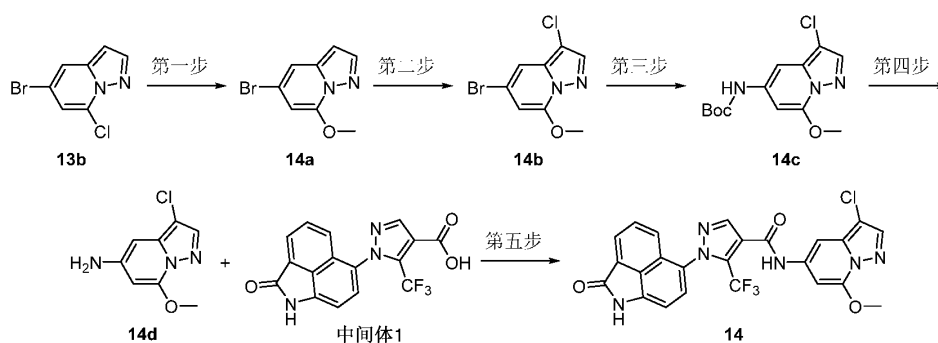
MS m/z (ESI): 531, 533 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (broad s, 1H), 11.03 (broad s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.12 (d, 1H).

实施例 14

N-(7-甲基-3-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

25



第一步

5-溴-7-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶

将 5-溴-7-氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶 **13b** (320 mg, 1.38 mmol) 溶解于 10 mL 甲醇中, 加入甲醇钠(375 mg, 6.95 mmol), 回流搅拌反应 5 小时, 反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 5-溴-7-甲氧基吡唑并[1,5-*a*]吡啶 **14a** (292 mg), 产率: 93.2%。

5 MS m/z (ESI): 227 [M+1]

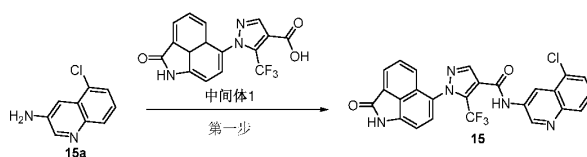
依次参考实施例 1 第一步、实施例 13 第二步与第四步、实施例 1 第十一步的合成方法, 通过 5-溴-7-甲氧基吡唑并[1,5-*a*]吡啶 **14a** (292 mg, 1.29 mmol), 得到 *N*-(3,7-二氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]呋喃-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **14** (30 mg), 产率 4.4%。

10 MS m/z (ESI): 527, 529 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.13 (broad s, 1H), 11.06 (broad s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.35 (s, 3H).

实施例 15

15 1-(2*H*-萘[1,8-*bc*]并呋喃-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



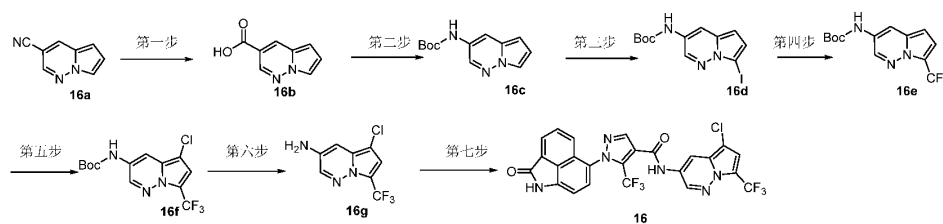
参考实施例 1 第十一步的合成方法, 通过 5-氯喹啉-3-胺 **15a** (20 mg, 0.11 mmol) 反应得到 1-(2*H*-萘[1,8-*bc*]并呋喃-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **15** (23 mg), 产率: 41.0%。

20 MS m/z (ESI): 508 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.21 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.23 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.13 (d, 1H).

25 实施例 16

N-(5-氯-7-(三氟甲基)吡咯并[1,2-*b*]呋喃-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]呋喃-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



第一步

吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-3-羧酸

将 **16a** (2.00 g, 14.0 mmol, 采用公知的方法“专利 US6667303B1”合成得到)
 5 溶解于 10 mL 浓硫酸中, 60 °C 搅拌反应 12 小时。冰浴下向反应液中加入 50 mL 水淬灭氢氧化钠, 过滤, 得到标题产物吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-3-羧酸 **16b** (1.20 g), 产率: 53.0%。

MS *m/z* (ESI): 163 [*M*+1]

第二步

吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-3-氨基甲酸叔丁酯

将吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-3-羧酸 **16b** (1.20 g, 7.40 mmol) 溶解于 10 mL 叔丁醇中, 再加入三乙胺(2.20 g, 21.74 mmol)与叠氮磷酸二苯酯(2.20 g, 7.99 mmol), 100 °C 搅拌反应 2 小时。用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用水(50 mL×1)、饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×1), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用
 15 硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-3-基氨基甲酸叔丁酯 **16c** (800 mg), 产率: 46.3%。

MS *m/z* (ESI): 234 [*M*+1]

第三步

7-碘吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-3-氨基甲酸叔丁酯

20 将吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-3-基氨基甲酸叔丁酯 **16c** (800 mg, 3.43 mmol) 溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 加入 *N*-碘代二丁酰亚胺(1.67 g, 7.42 mmol), 在 100 °C 搅拌反应 2 小时。用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用水(50 mL×1)、饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×1), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 7-碘吡咯并[1,2-*b*]
 25 哒嗪-3-氨基甲酸叔丁酯 **16d** (800 mg), 产率: 65.0%。

MS *m/z* (ESI): 360 [*M*+1]

第四步

7-三氟甲基吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-3-氨基甲酸叔丁酯

向三口瓶中加入 7-碘吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-3-氨基甲酸叔丁酯 **16d** (800 mg, 2.23 mmol), 碘化亚铜 (850 mg, 4.46 mmol), 氟磺酰基二氟乙酸甲酯 (865 mg, 4.50 mmol), 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺, 在氮气保护下, 在 80 °C 下加热反应 12 小时。
 30

用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 5-三氟甲基吡唑[1,2-*b*]哒嗪-3-氨基甲酸叔丁酯 **16e** (100 mg), 产率: 14.9%。

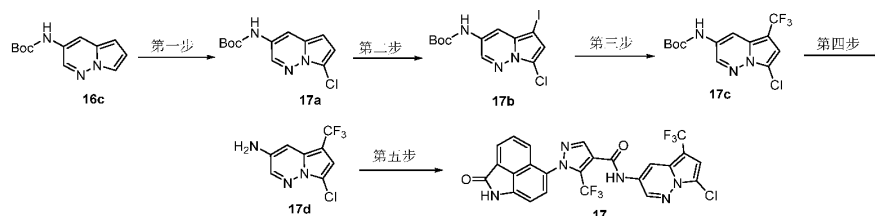
MS *m/z* (ESI): 302 [M+1]。

依次参考实施例 13 第二步与第四步、实施例 1 第十一步的合成方法, 通过 5-三氟甲基吡唑[1,2-*b*]哒嗪-3-氨基甲酸叔丁酯 **16e** (100 mg, 0.33 mmol), 得到 *N*-(5-氯-7-(三氟甲基)吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **16** (5 mg), 产率: 2.7%。

MS *m/z* (ESI): 565 [M+1]。

实施例 17

N-(7-氯-5-(三氟甲基)吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)-1-(2-羰基-1,2,2*a*,5*a*-四氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

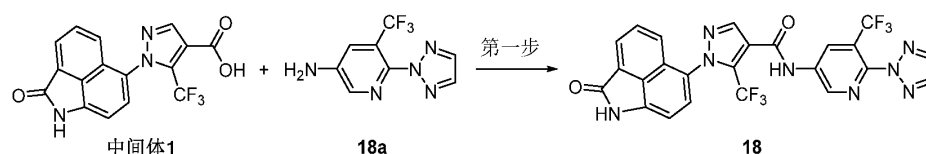


依次参考实施例 1 第一步、实施例 16 第三步至第四步、实施例 13 第四步、实施例 1 第十一步的合成方法, 通过 (7-氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-氨基甲酸叔丁酯 **16c** (750 mg, 3.22 mmol), 得到 *N*-(7-氯-5-(三氟甲基)吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)-1-(2-羰基-1,2,2*a*,5*a*-四氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **17** (11 mg), 产率: 6.0%。

MS *m/z* (ESI): 565 [M+1]。

实施例 18

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



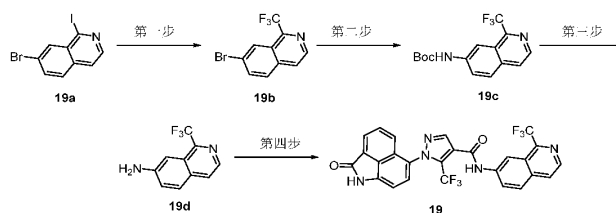
参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过中间体 **1** (18 mg, 0.052 mmol) 和 6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-氨基-5-三氟甲基吡啶 **18a** (12 mg, 0.052 mmol, 采用公知的方法“专利 US20180170909A1”合成得到), 得到标题产物 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **18** (16 mg), 产率 55.1%。

MS *m/z* (ESI): 559 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.4 (broad s, 1H), 11.1 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.15 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.12 (d, 1H).

实施例 19

- 5 1-(2-羰基-1,2,2a1,5a-四氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(1-(三氟甲基)异喹啉-7-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



第一步

7-溴-1-(三氟甲基)异喹啉

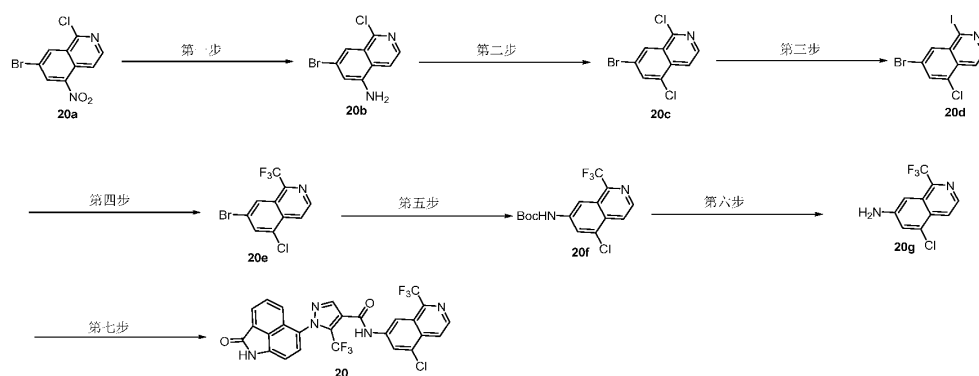
- 10 依次参考实施例 16 第四步、实施例 13 第二步与第四步、实施例 1 第十一步，通过 7-溴-1-碘异喹啉 **19a** (1.00 g, 2.99 mmol)，得到标题产物 1-(2-羰基-1,2,2a1,5a-四氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(1-(三氟甲基)异喹啉-7-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **19** (0.11 g)，产率：6.8%。

MS m/z (ESI): 544.4 [$M+1$]

- 15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.33 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.23 (m, 1H).

实施例 20

- 20 *N*-(5-氯-1-三氟甲基异喹啉-7-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酰胺



第一步

7-溴-1-氯异喹啉-5-胺

将 7-溴-1-氯-5-硝基异喹啉 **20a** (3.50 g, 12.2 mmol) 溶解于 30 mL 乙醇和 10 mL 水中。加入铁粉(6.83 g, 122 mmol)和氯化铵(6.81 g, 127.31 mmol), 60 °C 下反应 2 小时。反应液冷却至室温, 过滤。滤液用二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品 7-溴-1-氯异喹啉-5-胺 **20b** (2.51 g), 产率, 80.1%。

MS m/z (ESI): 257 [M+1]

第二步

7-溴-1,5-二氯异喹啉

将 7-溴-1-氯异喹啉-5-胺 **20b** (2.51 g, 9.81 mmol) 溶解于 30 mL 浓盐酸中。0 °C 下加入亚硝酸钠(1.35 g, 19.62 mmol)。0 °C 下反应 1 小时。加入氯化亚铜(1.94 g, 19.62 mmol)。室温下反应 2 小时。过滤, 滤液用 10 M 氢氧化钠溶液调节 pH 至 7。二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题产物 7-溴-1,5-二氯异喹啉 **20c** (1.1 g), 产率, 40.7%。

MS m/z (ESI): 276 [M+1]

依次参考实施例 1 第三步、实施例 16 第四步、实施例 14 第三步至第四步、实施例 1 第十一步的合成方法, 通过 7-溴-1,5-二氯异喹啉 **20c** (500 mg, 1.81 mmol) 反应得到 *N*-(5-氯-1-三氟甲基异喹啉-7-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **20** (45 mg), 产率: 4.3%。

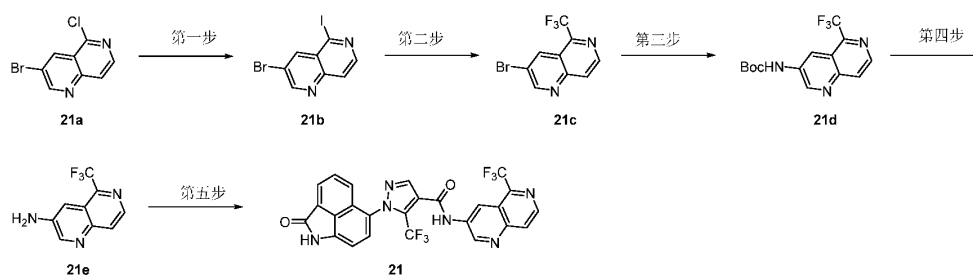
MS m/z (ESI): 576 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.41 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 7.13 (d, 1H).

25

实施例 21

1-(2-羰基-1,2,2a,5a-四氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(5-(三氟甲基)-4a,8a-二氢-1,6-二氮杂萘-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

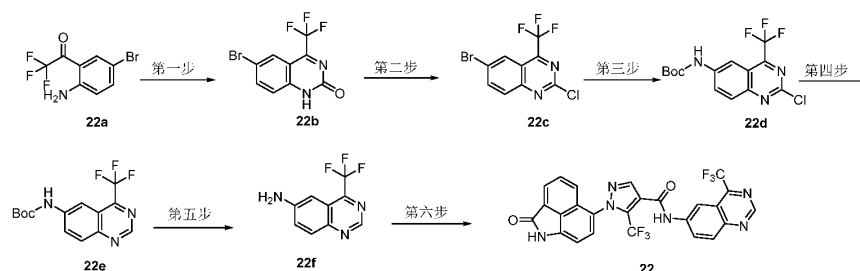


依次参考实施例 1 第三步、实施例 16 第四步、实施例 14 第三步至第四步、实施例 1 第十一步的合成方法，通过 3-溴-5-氯-1,6-萘啶 **21a** (1.00 g, 4.11 mmol) 反应得到 1-(2-羰基-1,2,2a1,5a-四氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(5-(三氟甲基)-4a,8a-二氢-1,6-二氮杂萘-3-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **21** (101 mg), 产率: 4.5%。

5 MS m/z (ESI): 547 [M+1].

实施例 22

1-(2-羰基-1,2,2a1,5a-四氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(4-(三氟甲基)喹啉-6-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



10

第一步

6-溴-4-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮

冰浴下将 4-溴-2-三氟乙酰基苯胺 **22a** (1 g, 3.73 mmol), 采用公知的方法“专利 US20140107096”合成)与氰酸钾(605 mg, 7.46 mmol)溶解于 1 mL 醋酸与 10 mL 水的混合溶剂之中, 室温搅拌反应 16 小时。将反应液倒入 100 mL 水中, 过滤取滤渣并干燥。将滤渣溶于甲苯之中, 加热回流 4 小时并用分水器将反应液中的水除去。反应液旋干后, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 6-溴-4-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮 **22b** (566 mg), 产率: 51.7%。

MS m/z (ESI): 293 [M+1]

第二步

20

6-溴-2-氯-4-三氟甲基喹啉

将 6-溴-4-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮 **22b** (566 mg, 1.93 mmol)溶解于 10 mL 三氯氧磷中, 在 105°C 反应 16 小时。将反应液在无水的条件下减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 6-溴-2-氯-4-(三氟甲基)喹啉 **22c** (573 mg), 产率: 95.3%。

25 MS m/z (ESI): 311 [M+1]

参考实施例 14 第三步的合成方法, 通过 6-溴-2-氯-4-(三氟甲基)喹啉 **22c** (573 mg, 1.84 mmol), 得到 2-氯-4-三氟甲基-6-氨基甲酸叔丁酯 **22d** (321 mg), 产率 50.2%。

MS m/z (ESI): 348 [M+1].

第四步

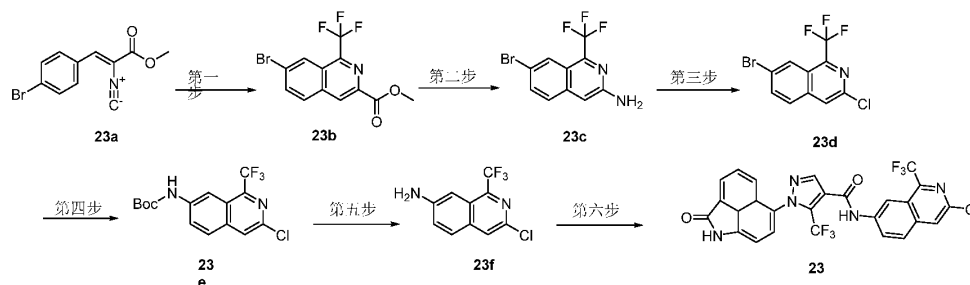
4-三氟甲基喹啉-6-氨基甲酸叔丁酯

将 2-氯-4-三氟甲基-6-氨基甲酸叔丁酯 **22d** (321 mg, 0.92 mmol) 溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 氮气保护下加入钯碳(约 1 g, 10%纯度)在室温下反应 1 小时。将反应液用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 4-三氟甲基-6-氨基甲酸叔丁酯 **22e** (220 mg), 产率: 76.1%。
MS m/z (ESI): 314 [M+1].

依次参考实施例 13 第四步、实施例 1 第十一步的合成方法, 通过 4-三氟甲基喹啉-6-氨基甲酸叔丁酯 **22e** (220 mg, 0.70 mmol), 得到 1-(2-羰基-1,2,2a1,5a-四氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(4-(三氟甲基)喹啉-6-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **22** (8.3 mg), 产率: 2.2%。
MS m/z (ESI): 545 [M+1].

实施例 23

N-(3-氯-1-(三氟甲基)异喹啉-7-基)-1-(2-羰基-1,2,2a1,5a-四氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



第一步

甲基 7-溴-1-(三氟甲基)异喹啉-3-羧酸酯

将甲基 (Z)-3-(4-溴苯基)-2-异氰基丙烯酸酯 **23a** (1 g, 3.77 mmol, 采用公知的方法“Wang, Hao; et al Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom) (2014), 50(88), 13485-13488”合成), S-(三氟甲基)二苯并噻吩喹四氟硼酸盐 (1.92 g, 5.66 mmol), (4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶)双[(2-吡啶基)苯基]铱(III)六氟磷酸盐 (36 mg, 0.04 mmol) 与磷酸氢二钠 (0.8 g, 5.66 mmol) 溶解于 10 mL 乙醇之中, 在室温下经 13W 白色 LED 灯照射下反应 3 小时。将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物得到标题产物 7-溴-3-(三氟甲基)异喹啉-1(2H)-酮 **23b** (463 mg), 产率: 36.9%。
MS m/z (ESI): 334 [M+1]

参考实施例 16 第二步的合成方法, 通过甲基 7-溴-1-(三氟甲基)异喹啉-3-羧酸酯 **23b** (463 mg, 1.39 mmol) 得到 7-溴-1-(三氟甲基)异喹啉-3-胺 **23c** (238 mg),

产率：59.1%。

MS m/z (ESI): 291 [M+1].

第三步

7-溴-3-氯-1-(三氟甲基)异喹啉

5 冰浴下将 7-溴-1-(三氟甲基)异喹啉-3-胺 **23c** (238 mg, 0.82 mmol) 溶解于 3 mL 2 M 盐酸之中, 将亚硝酸钠 (67 mg, 0.98 mmol) 溶解于 2 mL 水中加入反应液中, 在室温下搅拌反应 1 小时。将氯化亚铜 (162 mg, 1.64 mmol) 溶解于 2 mL 水中加入反应液中, 在 65℃ 下加热搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物得到标题产物 7-溴-3-氯-1-(三氟甲基)异喹啉 **23d** (114 mg), 产率: 36.9%。

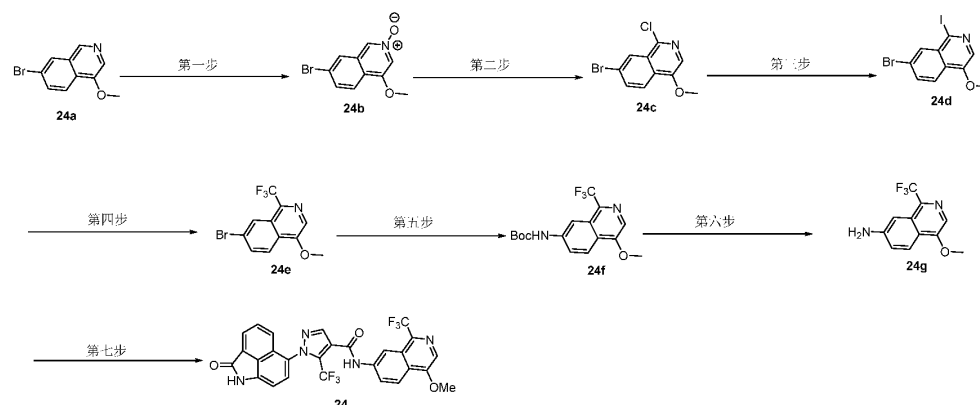
MS m/z (ESI): 310 [M+1]

依次参考实施例 13 第二步与第四步、实施例 1 第十一步的合成方法, 通过 7-溴-3-氯-1-(三氟甲基)异喹啉 **23d** (114 mg, 0.37 mmol), 得到 *N*-(3-氯-1-(三氟甲基)异喹啉-7-基)-1-(2-羰基-1,2,2a,5a-四氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **23** (12 mg), 产率: 5.6%。

MS m/z (ESI): 578 [M+1].

实施例 24

N-(4-甲氧基-1-三氟甲基异喹啉-7-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



20

第一步

7-溴-4-甲氧基异喹啉-*N*-氧化物

25 将 7-溴-4-甲氧基异喹啉 **24a** (1 g, 4.20 mmol) 溶解于 30 mL 二氯甲烷中。加入间氯过氧苯甲酸 (860 mg, 5 mmol), 室温反应 2 小时。反应液用饱和碳酸钠溶液洗 (50 mL×2) 和氯化钠溶液 (50 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗

产品，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得标题产物 7-溴-4-甲氧基异喹啉-*N*-氧化物 **24b** (900 mg)，产率：84.3%。

MS *m/z* (ESI): 254 [M+1]

第二步

5

7-溴-1-氯-4-甲氧基异喹啉

将 7-溴-4-甲氧基异喹啉-*N*-氧化物 **24b** (900 mg, 3.60 mmol) 溶解于 10 mL 三氯氧磷中，100 °C 下反应 2 小时。反应液浓缩至干，残留物倾入 50 mL 冰水中。10 *N* 氢氧化钠溶液调节 pH 至 7，过滤得粗产品，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得标题产物 7-溴-1-氯-4-甲氧基异喹啉 **24c** (650 mg)，产率：67.3%。

10

MS *m/z* (ESI): 272 [M+1]

依次参考实施例 1 第三步、实施例 16 第四步、实施例 14 第三步至第四步、实施例 1 第十一步的合成方法，通过 7-溴-1-氯-4-甲氧基异喹啉 **24c** (500 mg, 1.83 mmol) 反应得到 *N*-(5-氯-1-三氟甲基异喹啉-7-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **24** (55 mg)，产率：5.3%。

15

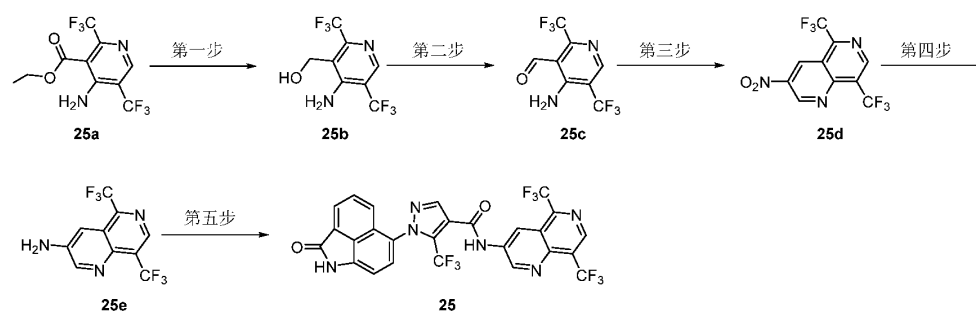
MS *m/z* (ESI): 572 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.01–7.85 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.52–7.33 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 4.13 (s, 3H)。

20

实施例 25

N-(5,8-二(三氟甲基)-1,6-二氮杂萘-3-基)-1-(2-羰基-1,2,2*a*¹,5*a*-四氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



25

第一步

(4-氨基-2,5-二(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇

将 4-氨基-2,5-二(三氟甲基)尼古丁酸乙酯 **25a** (1.00 g, 3.31 mmol) 溶解于 10 mL 四氢呋喃中，抽换氮气三次，体系冰水浴冷却至 0 °C，向反应体系中滴加四氢铝锂的四氢呋喃溶液 (6.62 mL, 6.62 mmol)，反应体系在 0 °C 下搅拌反应 1 小

时。加入 20%氢氧化钠水溶液 0.5 mL 淬灭反应，将反应液过滤，滤液旋干，滤渣用水(20 mL×2)洗涤，将滤渣滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物(4-氨基-2,5-二(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇 **25b** (0.45 g)，产率：52.3%。

5 MS m/z (ESI): 261.1 [M+1]

第二步

4-氨基-2,5-二(三氟甲基)尼古丁醛

将(4-氨基-2,5-二(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇 **25b** (0.45 g, 1.73 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中，加入二氧化锰(1.50 g, 17.30 mmol)，搅拌反应 2 小时。反应液
10 过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 4-氨基-2,5-二(三氟甲基)尼古丁醛 **25c** (0.33g)，
产率：73.9%。

MS m/z (ESI): 259.2 [M+1]

第三步

3-硝基-5,8-二(三氟甲基)-1,6-二氮杂萘

15 在反应瓶中加入 10 M 氢氧化钠溶液(3.0 mL, 30 mmol)，冰水浴冷却至 0 °C，
滴加硝基甲烷(0.5 mL, 9.25 mmol)，体系在 0 °C 下搅拌反应 15 分钟，再在室温
下反应 20 分钟，反应体系置于室温水浴中，向体系中缓慢滴加硝基甲烷 (0.5 mL，
9.25 mmol)，体系在室温下搅拌反应 25 分钟，倒入 50 mL 冰水中，加入 3 mL 浓
盐酸和 50 mL 乙醚，体系搅拌至冰块融化，分液，无水硫酸钠干燥，过滤。将
20 滤出物、25 mL 冰水和 5 mL 5 M 盐酸混合，将 4-氨基-2,5-二(三氟甲基)尼古丁醛
25c (0.32 g, 1.24 mmol)溶于乙醇 35 mL、30 mL 水和 1 mL 5 M 盐酸的混合溶剂
中，然后滴加至反应体系中，加完后反应升温至 50 °C 并搅拌反应 16 小时。反应
液减压浓缩至 20 mL，用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠
25 溶液洗涤(20 mL×1)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法
以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 3-硝基-5,8-二(三氟甲基)-1,6-
二氮杂萘 **25d** (0.18 g)，产率：46.7%。

MS m/z (ESI): 312.4 [M+1]

第四步

5,8-二(三氟甲基)-1,6-二氮杂萘-3-胺

30 将 3-硝基-5,8-二(三氟甲基)-1,6-二氮杂萘 **25d** (0.18 g, 0.58 mmol)，铁粉(0.16
g, 2.89 mmol)和氯化铵(0.15 g, 2.89 mmol)溶解于 3 mL 乙醇、3 mL 四氢呋喃和
2 mL 水的混合溶剂中，80 °C 搅拌反应 2 小时。反应液过滤，浓缩，得到标题产
物 5,8-二(三氟甲基)-1,6-二氮杂萘-3-胺 **25e** (110 mg)，产率：67.5%。

MS m/z (ESI): 282.1 [M+1]

35 参考实施例 1 第十一步的合成方法，通过 5,8-二(三氟甲基)-1,6-二氮杂萘-3-

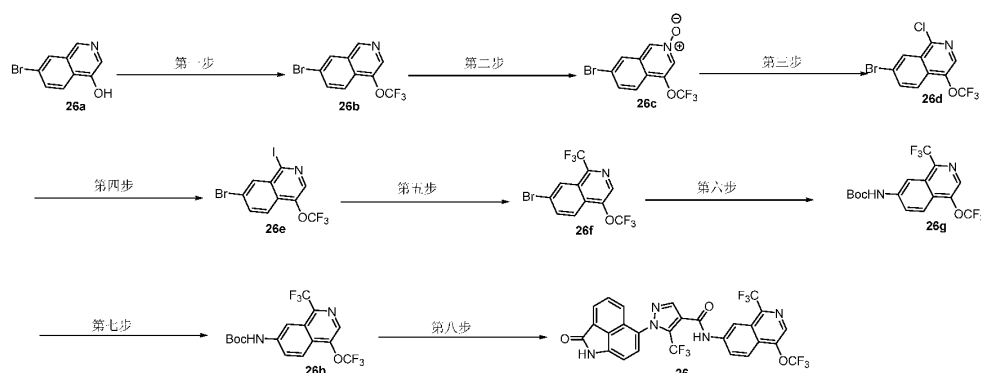
胺 **25e** (60 mg, 0.21 mmol), 得到 *N*-(5,8-二(三氟甲基)-1,6-二氮杂萘-3-基)-1-(2-羰基-1,2,2a¹,5a-四氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 **25** (36 mg), 产率: 28.0%。

MS *m/z* (ESI): 613.1 [M+1]

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.28 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.47 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 2H).

实施例 26

10 *N*-(4-三氟甲氧基-1-三氟甲基异喹啉-7-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺



第一步

7-溴-4-三氟甲氧基异喹啉

- 15 将 7-溴-4-羟基异喹啉 **26a** (2 g, 8.91 mmol) 溶解于 20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中。加入氟化钾 (1.09 g, 18.82 mmol), 碘化亚铜 (3.97 g, 20.89 mmol) 和 1-三氟甲基-1,2-苯碘酰-3(1*H*)-酮 (11.3 g, 35.60 mmol), 90 °C 反应 16 小时。反应液冷却至室温, 倾入 200 mL 水中。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用
- 20 硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题产物 7-溴-4-三氟甲氧基异喹啉 **26b** (1.20 g), 产率: 46.2%。

MS *m/z* (ESI): 292 [M+1]

- 依次参考实施例 24 第一步至第二步、实施例 1 第三步、实施例 16 第四步、实施例 14 第三步至第四步、实施例 1 第十一步的合成方法, 通过 7-溴-4-三氟甲氧基异喹啉 **26b** (1.20 g, 4.11 mmol), 得到 *N*-(4-三氟甲氧基-1-三氟甲基异喹啉-7-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 **26** (45 mg), 产率: 1.8%。

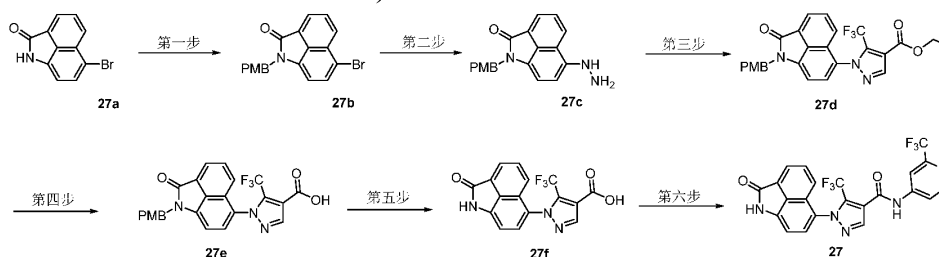
MS m/z (ESI): 626 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.31 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.47 (d, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.21 – 7.95 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.52 – 7.33 (m, 2H), 7.03 (d, 1H).

5

实施例 27

1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



第一步

10

6-溴-1-(4-甲氧苄基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮

将 6-溴苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮 (1 g, 4.10 mmol) 溶解于 20 ml 乙腈中, 加入 4-甲氧苄基溴 (1.22 g, 6.15 mmol) 与碳酸钾 (1.13 g, 8.2 mmol), 室温下搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 6-溴-1-(4-甲氧苄基)苯并[cd]吡啶-2(1H)-酮 **27b** (1.07 g), 产率: 71.0%。

15

MS m/z (ESI): 368 [M+1].

参考实施例 1 的第七步至第十一步的合成方法得到 1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **27** (20 mg)。

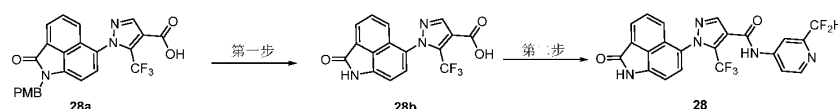
20

MS m/z (ESI): 492 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.27 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.12 (d, 1H).

实施例 28

25 N-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

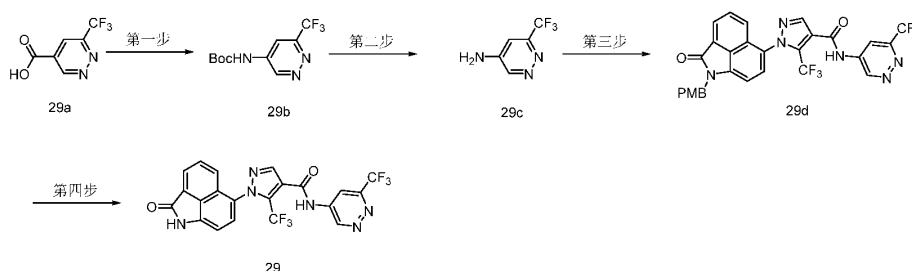


参考实施例 27 的第五步至第六步的合成方法由 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 **28a** (50 mg, 0.107 mmol) 得到 N-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **28** (5 mg), 产率: 9.9%。

5 MS m/z (ESI): 474[M+1].

实施例 29

1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(6-(三氟甲基)哒嗪-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



10

第一步

6-(三氟甲基)哒嗪-4-氨基甲酸叔丁酯

将甲基 6-(三氟甲基)哒嗪-4-甲酸 **29a** (200 mg, 1.04 mmol, 采用公知方法专利“US20200347052”得到) 溶解于 10 mL 叔丁醇中。加入叠氮磷酸二苯酯(573 mg, 2.08 mmol)和三乙胺(210 mg, 2.08 mmol)后在 100℃反应 2 小时。反应液冷却至室温, 旋干溶剂。加入 20 mL 并用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题 6-(三氟甲基)哒嗪-4-氨基甲酸叔丁酯 **29b** (40 mg), 产率: 14.6%。

15

MS m/z (ESI): 264 [M+1]

20

第二步

6-(三氟甲基)哒嗪-4-胺

将 6-(三氟甲基)哒嗪-4-氨基甲酸叔丁酯 **29b** (40 mg, 0.15 mmol) 溶解于 2 mL 乙醇和 1 mL (4M) 盐酸中后在 20℃反应 2 小时。浓缩得标题产物 6-(三氟甲基)哒嗪-4-胺 **29c** (20 mg), 产率: 80.7%。

25 MS m/z (ESI): 164 [M+1]

第三步

1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(6-(三氟甲基)哒嗪-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺

将 6-(三氟甲基)哒嗪-4-胺 **29c** (20 mg, 0.123 mmol) 和 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-

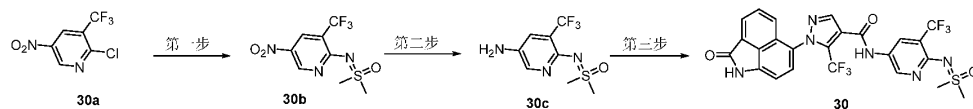
- 羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(60 mg, 0.13 mmol)溶解 10 mL 二氯甲烷中。加入三氯氧磷(60 mg, 0.391 mmol)和吡啶(30 mg, 0.379 mmol)后在 20℃ 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 旋干溶剂。加入 20 mL 并用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(6-(三氟甲基)哒嗪-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **29d** (4 mg), 产率: 5.3%。
MS m/z (ESI): 613 [M+1]。

第四步

- 10 1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(6-(三氟甲基)哒嗪-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺
- 将 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(6-(三氟甲基)哒嗪-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **29d** (4 mg, 0.0065 mmol)溶解 3 mL 三氟乙酸中后在 100℃ 反应 12 小时。反应液冷却至室温, 旋干溶剂。加入 20 mL 并用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(6-(三氟甲基)哒嗪-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **29** (2 mg), 产率: 62.2%。
MS m/z (ESI): 493 [M+1]
1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.27 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.12 (d, 1H).

实施例 30

- 25 N-(6-((二甲基(羰基)-6-硫烷亚基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



第一步

二甲基((5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)亚氨基)-6-磺胺酮

- 30 将 2-氯-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 30a (150 mg, 0.66 mmol), 二甲基亚磺酰亚胺(67 mg, 0.73 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(60 mg, 0.06 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(38 mg, 0.06 mmol)与碳酸铯(323 mg, 0.99 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃之中, 在氮气保护下, 在 60℃ 下加热反应 16 小时。将反应液减压

浓缩，，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 二甲基((5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)亚氨基)-6-磺胺酮 **30b** (100 mg)，产率：53.3%。
MS m/z (ESI): 284 [M+1]

第二步

5 二甲基((5-氨基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)亚氨基)-6-磺胺酮

将二甲基((5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)亚氨基)-6-磺胺酮 **30b**(100 mg, 0.35 mmol)，溶解于 5 mL 四氢呋喃之中，在氮气保护下加入 5%钯碳(375 mg)，氢气环境在室温下搅拌反应 1 小时。将反应液过滤，取滤液减压浓缩得到标题产物二甲基((5-氨基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)亚氨基)-6-磺胺酮 **30c** (79 mg)，产率：88.9%。

10 MS m/z (ESI): 254 [M+1]

参考实施例 1 第十一步的合成方法，通过二甲基((5-氨基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)亚氨基)-6-磺胺酮 **30c**(38 mg, 0.15 mmol)，得到 N-(6-((二甲基(羰基)-6-磺胺亚基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **30**(27 mg)，产率：31.1%。

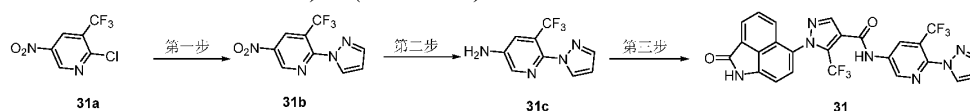
15 MS m/z (ESI): 583.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.44 (s, 6H).

20

实施例 31

N-(6-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



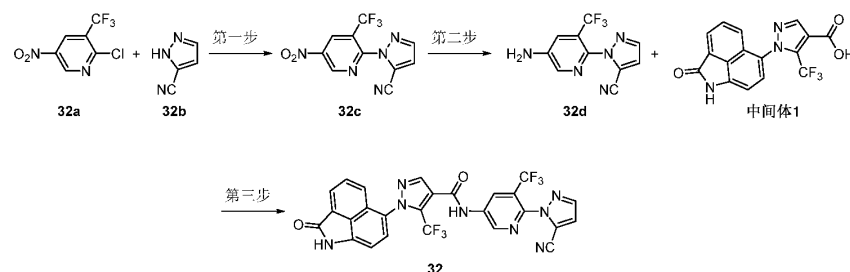
依次参考实施例 30 第一步至第二步、实施例 1 第十一步的合成方法，通过 2-氯-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 **31a**(150 mg, 0.66 mmol)反应得到 N-(6-(1H-吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **31** (27 mg)，产率：7.3%。

MS m/z (ESI): 558 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 9.0, 6.5, 1.6 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.3, 5.8 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H).

实施例 32

N-(6-(5-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-(5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]咪唑-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



5

第一步

1-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-5-氰基-1*H*-吡唑

将 2-氯-5-硝基 3-三氟甲基吡啶 **32a** (2.26 g, 10 mmol) 溶解于 25 mL 乙腈中，加入 5-氰基-1*H*-吡唑 **32b** (0.8 mL, 11 mmol) 和碳酸钾 (1.79 g, 13 mmol)，40℃ 搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A (PE/EA=2:1) 纯化所得残余物，得到标题产物 1-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-5-氰基-1*H*-吡唑 **32c** (1.15 g)，产率：40.6%。

MS *m/z* (ESI): 284 [M+1]

第二步

1-(5-氨基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-5-氰基-1*H*-吡唑

将 1-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-5-氰基-1*H*-吡唑 **32c** (1.15 g, 4.06 mmol) 分散于 18 mL 乙醇和 3 mL 水的混合溶剂中，加入铁粉 (1.36 g, 24.36 mmol) 和氯化铵 (1.30 g, 24.36 mmol)，80℃ 搅拌反应 1 小时。冷却至室温，反应液减压浓缩，向所得残余物中加入 30 mL 乙酸乙酯充分溶解，过滤，滤出液减压浓缩，得到标题产物 1-(5-氨基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-5-氰基-1*H*-吡唑 **32d** 粗品 (0.88 g)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 254 [M+1]

第三步

N-(6-(5-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-(5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]咪唑-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

参考实施例 1 第十一步的合成方法，通过粗品 1-(5-氨基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-5-氰基-1*H*-吡唑 **32d** (40 mg, 0.16 mmol) 和中间体 **1** (56 mg, 0.16 mmol)，得到标题产物 *N*-(6-(5-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-(5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]咪唑-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 (10 mg)，产率：10.7%。

MS *m/z* (ESI): 583 [M+1]

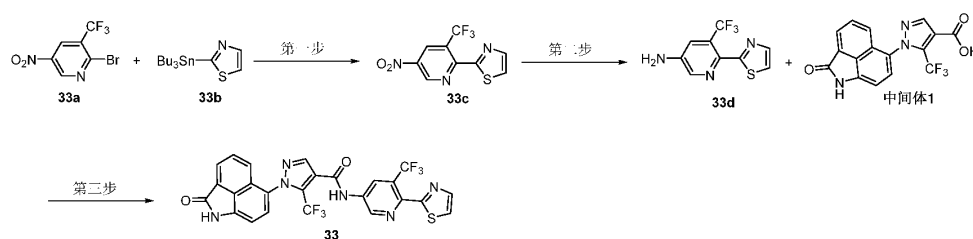
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.44 (br. s, 1H), 11.14 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.88

(d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.13 (t, 1H).

实施例 33

1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-*N*-(6-(噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

5



第一步

2-(5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑

将 2-溴-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 **33a** (1 g, 3.70 mmol) 和 2-(三正丁基甲锡烷)噻唑 **33b** (1.87 g, 4.99 mmol) 溶解于 10 mL 甲苯中, 加入四(三苯基膦)钯 (577 mg, 0.50 mmol), 100°C 搅拌反应 2 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 2-(5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑 **33c** (510 mg), 产率: 49.8%。

MS *m/z* (ESI): 276 [M+1].

参考实施例 25 的第四步和实施例 1 的第十一步的合成方法由 2-(5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑 **33c** (510 mg, 1.85 mmol) 得到 1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-*N*-(6-(噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **33** (31 mg), 产率: 2.9%。

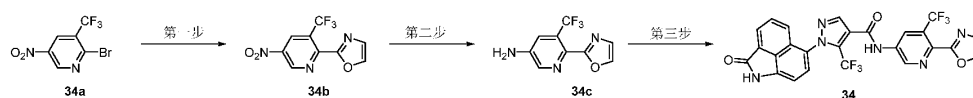
MS *m/z* (ESI): 575 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.31 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

实施例 34

N-(6-(噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

25



第一步

2-(5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑

将 2-溴-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 **34a** (302 mg, 1.12 mmol) 溶于 10 mL 甲苯中, 加入三丁基(噁唑-2-基)锡烷 (0.20 g, 0.56 mmol, 0.1 mL) 和四三苯基膦钯 (64 mg, 0.056 mmol), 抽换氮气三次, 反应加热至 110°C 反应 15 小时。反应冷却至室温, 5 浓缩。残余物加入水 10 mL, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液洗涤 (30 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物得到标题产物 2-(5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑 **34b** (20 mg), 产率: 13.8 %。

MS m/z (ESI): 260 [M+1]

10

第二步

6-(噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

将 2-(5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑 **34b** (0.20 g, 0.77 mmol) 溶于 (5 mL) 乙醇和 (2 mL) 水中, 加入铁粉 (215 mg, 3.85 mmol) 和氯化铵 (199 mg, 3.85 mmol) 抽换氮气三次, 反应加热至 70°C 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 过滤, 滤饼 15 用乙醇洗涤 (10 mL×3), 滤液浓缩。残余物溶于 (DCM/MeOH = 10/1, 30 mL), 搅拌 1 小时, 过滤, 浓缩得到标题产物 6-(噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **34c** (50 mg), 产率: 28.3%。

MS m/z (ESI): 230 [M+1]

第三步

20 *N*-(6-(噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

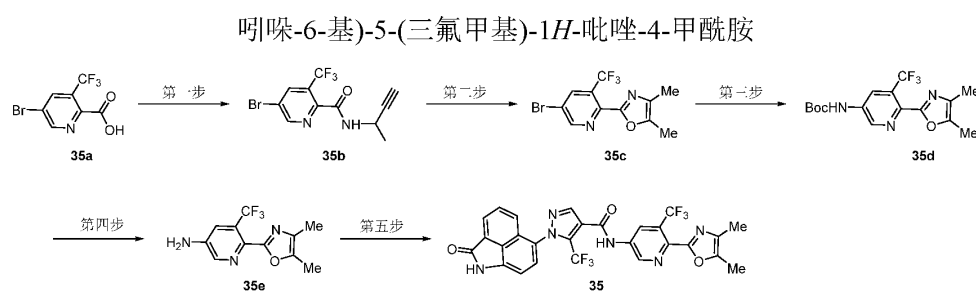
将 1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-羧酸 (20 mg, 0.058 mmol), 6-(噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **34c** (16 mg, 0.069 mmol) 和 DMAP (3 mg, 0.024 mmol) 溶于 5 mL 二氯甲烷中, 抽换氮气三次, 冷却至 0°C, 25 加入吡啶 (14 mg, 0.17 mmol) 和三氯氧磷 (26 mg, 0.17 mmol), 反应升温至 25°C 反应 2 小时。反应加入水淬灭, 浓缩。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-(6-(噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **34** (1.8 mg), 产率: 5.2%。

MS m/z (ESI): 559 [M+1]

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.34 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.27 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

实施例 35

35 *N*-(6-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]



第一步

5-溴-N-(丁-3-炔-2-基)-3-(三氟甲基)甲基吡啶酰胺

- 5 将 5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸 **35a**(0.60 g, 2.22 mmol), HATU(1.68 g, 4.44 mmol), 丁-3-炔-2-胺(307 mg, 4.44 mmol)溶于 10 mL 乙腈中, 抽换氮气三次, 加入三乙胺(675 mg, 6.67 mmol, 0.93 mL), 反应在 25℃反应 1 小时。反应加入水淬灭, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液洗涤(30 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 5-溴-N-(丁-3-炔-2-基)-3-(三氟甲基)甲基吡啶酰胺 **35b** (0.65 g),
- 10 产率: 91.1%。

MS m/z (ESI): 322 [M+1]

第二步

2-(5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4,5-二甲基噁唑

- 15 向微波反应管中加入 5-溴-N-(丁-3-炔-2-基)-3-(三氟甲基)甲基吡啶酰胺 **35b**(0.65 g, 2.02 mmol), 乙腈(5 mL)和三乙胺(205 mg, 2.02 mmol), 通入氮气 3 分钟, 再快速加入三氯化金(184 mg, 0.61 mmol), 封好。反应在微波反应器中 80℃反应 4 小时。反应加入水淬灭, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液洗涤(30 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 2-(5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4,5-二甲基噁唑 **35c**(0.32 g), 产率: 49.2%。
- 20

MS m/z (ESI): 322 [M+1]

第三步

(6-(4,5-二甲基噁唑-2-基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸丁酯

- 25 将 2-(5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4,5-二甲基噁唑 **35c**(0.32 g, 1.00 mmol)和 5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(58 mg, 0.10 mmol)溶于 1, 4-二氧六环 10 mL, 抽换氮气三次, 加入(二亚苄基丙酮)钯(57 mg, 0.10 mmol), 反应升温至 100℃反应 2 小时。体系降至室温, 通大气淬灭反应, 反应液过滤, 浓缩旋干。残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物(6-(4,5-二甲基噁唑-2-基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸丁酯 **35d**(0.14 g), 产率: 39.3%。
- 30

MS m/z (ESI): 358 [M+1]

第四步

6-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

将(6-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸丁酯 **35d** (130 mg, 0.36 mmol) 溶于 5 mL 4 M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液中, 反应体系在 25°C 反应 1 小时。将反应液浓缩得到标题产物 6-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **35e** (80 mg), 产率: 85.1%。

MS m/z (ESI): 258 [M+1]

第五步

N-(6-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

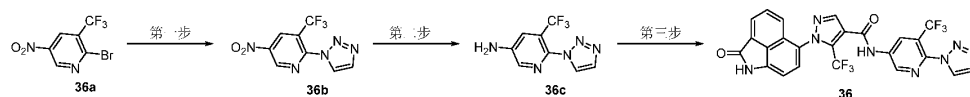
参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过中间体 **1** (35 mg, 0.10 mmol) 和 6-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **35e** (52 mg, 0.20 mmol), 采用公知的方法“专利 US20180170909A1”合成得到, 得到标题产物 *N*-(6-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **35** (24 mg), 产率 40.1%。

MS m/z (ESI): 587 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.29 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

实施例 36

N-(6-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



第一步

5-硝基-2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶

将向单口瓶中加入 2-溴-3-三氟甲基-5-硝基-吡啶 **36a** (1.40 g, 5.18 mmol) 和碳酸钾 (1.43 g, 10.36 mmol) 溶于 10 mL 乙腈中, 再加入 1,2,3-三氮唑 (537 mg, 7.77 mmol), 体系抽换氮气三次, 反应加热至 40°C 搅拌反应 2 小时。冷却至室温, 过滤, 浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 5-硝基-2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶 **36b** (0.50 g), 产率: 42.7%。

MS m/z (ESI): 226 [M+1]

第二步

6-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

将 5-硝基-2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶 **36b**(0.25 g, 1.11 mmol), 还原铁粉 (309 mg, 5.54 mmol), 氯化铵(285 mg, 5.54 mmol)溶于乙醇 10 mL 和水 5 mL, 抽换氮气三次, 反应加热至 70°C 反应 1 小时。反应液冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙醇 (10 mL×3), 浓缩。残渣溶于(DCM/MeOH = 10/1 30 mL), 搅拌 1 小时, 过滤, 浓缩得到标题产物 6-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **36c**(150 mg) 产率: 69.4%。

MS *m/z* (ESI): 196 [M+1]

第三步

N-(6-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-甲酰胺

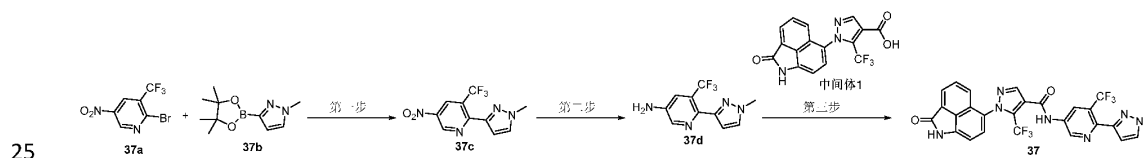
参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过中间体 **1**(80 mg, 0.23 mmol)和 6-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **36c**(64 mg, 0.27 mmol, 采用公知的方法“专利 US20180170909A1”合成得到), 得到标题产物 6-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 **36**(21 mg), 产率: 16.4%。

MS *m/z* (ESI): 559 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.40 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H)。

实施例 37

N-(6-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-甲酰胺



第一步

2-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶

将 2-溴-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 **37a**(1 g, 3.70 mmol)和 1-甲基-1*H*-吡啶-5-硼酸频哪醇酯 **37b**(1.04 g, 5 mmol)溶解于 10 mL 甲苯和 2 mL 水中, 加入四(三苯基膦)钯(577 mg, 0.50 mmol)和碳酸钾(1.38 g, 10 mmol), 100°C 搅拌反应 1 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得

残余物得到标题产物 2-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 **37c**(620 mg), 产率: 61.1%。

MS *m/z*(ESI): 273 [M+1].

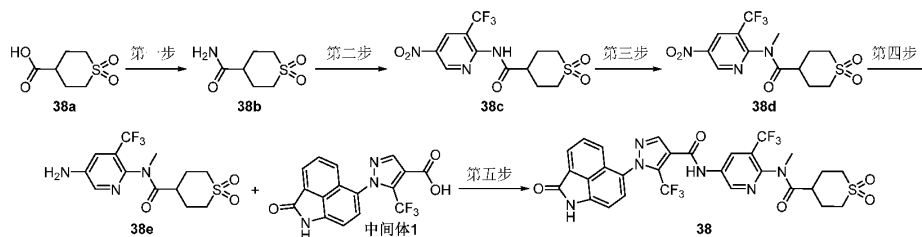
参考实施例 25 的第四步和实施例 1 的第十一步的合成方法由 2-(1-甲基-1*H*-
5 吡唑-3-基)-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 **37c**(620 mg, 2.27 mmol)得到 *N*-(6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **37**(30 mg), 产率: 2.3%。

MS *m/z*(ESI): 572 [M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.13(d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 9.15(d, *J* = 2.1 Hz, 1H),
10 8.68(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.15(d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.91(dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.79(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.72(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.12(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.65(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.92(s, 3H).

实施例 38

N-(6-*N*-甲基-1,1-二氧化四氢-2*H*-噻喃-4-甲酰胺基)-5-(三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-
15 氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



第一步

四氢-2*H*-噻喃-4-甲酰胺 1,1-二氧化物

将四氢-2*H*-噻喃-4-甲酸 1,1-二氧化物 **38a** (1.59 g, 8.92 mmol)溶解于 25 mL
20 二氯甲烷中, 加入 0.1 mL *N,N*-二甲基甲酰胺和草酰氯(4.5 mL, 53.53 mmol), 室
温搅拌反应 0.5 小时。反应液减压浓缩, 向所得残余物中加入 5 mL 氨水, 过滤,
滤出物用水洗涤两次(5 mL $\times$ 2), 干燥, 得到标题产物四氢-2*H*-噻喃-4-甲酰胺 1,1-
二氧化物 **38b** (900 mg), 产率: 56.9%。

MS *m/z* (ESI): 178 [M+1]

25 第二步

N-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-四氢-2*H*-噻喃-4-甲酰胺 1,1-二氧化物

将氢化钠(320 mg, 13.33 mmol)分散于 15 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入四
氢-2*H*-噻喃-4-甲酰胺 1,1-二氧化物 **38b** (704 mg, 3.97 mmol), 0°C 搅拌反应 1 小
20 时后, 加入 2-氯-5-硝基-3-三氟甲基吡啶(900 mg, 3.97 mmol), 室温搅拌反应 12
30 小时。向反应液中加入 5 mL 饱和氯化铵溶液, 用乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3), 合并

有机相，用饱和氯化钠水溶液洗涤(25 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 *N*-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-四氢-2*H*-噻喃-4-甲酰胺 1,1-二氧化物 **38c** (219 mg)，产率：15.0%。

5 MS m/z (ESI): 368 [M+1]

第三步

N-甲基-*N*-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-四氢-2*H*-噻喃-4-甲酰胺 1,1-二氧化物
将 *N*-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-四氢-2*H*-噻喃-4-甲酰胺 1,1-二氧化物 **38c** (219 mg, 0.60 mmol) 溶解于 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入碳酸钾(248 mg, 1.80 mmol)和碘甲烷(256 mg, 1.80 mmol)，室温搅拌反应 3 小时。向反应液中加入 5 mL 饱和氯化铵溶液，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液洗涤(25 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 *N*-甲基-*N*-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-四氢-2*H*-噻喃-4-甲酰胺 1,1-二氧化物 **38d** (66 mg)，产率：29.0%。

15 MS m/z (ESI): 382 [M+1]

第四步至第五步

N-(6-*N*-甲基-1,1-二氧化四氢-2*H*-噻喃-4-甲酰胺基)-5-(三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]呋喃-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺
依次参考实施例32第二步、实施例1第十一步的合成方法，通过*N*-甲基-*N*-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-四氢-2*H*-噻喃-4-甲酰胺 1,1-二氧化物**38d** (66 mg, 0.17 mmol)，得到标题产物*N*-(6-*N*-甲基-1,1-二氧化四氢-2*H*-噻喃-4-甲酰胺基)-5-(三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]呋喃-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺**38** (20 mg)，产率：17.0%。

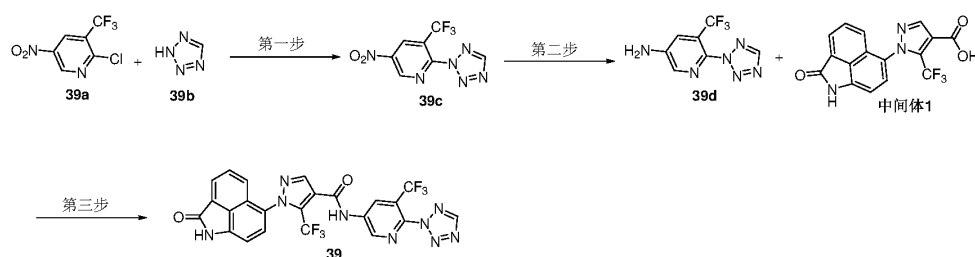
MS m/z (ESI): 681 [M+1]

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.47-11.02 (br. s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.05-2.87 (m, 3H), 2.40-1.73 (m, 6H).

实施例 39

N-(6-(2*H*-四氮唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2,1,2-二氢苯并[*cd*]呋喃-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

30



第一步

5-硝基-2-(2H-四氮唑-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶

将 2-氯-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 **39a** (1 g, 4.42 mmol) 和四氮唑 (350 mg, 5 mmol) 溶解于 20 mL 乙腈中, 加入三乙胺 (1 g, 10 mmol), 室温下搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 5-硝基-2-(2H-四氮唑-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶 **39b** (420 mg), 产率: 36.0%。

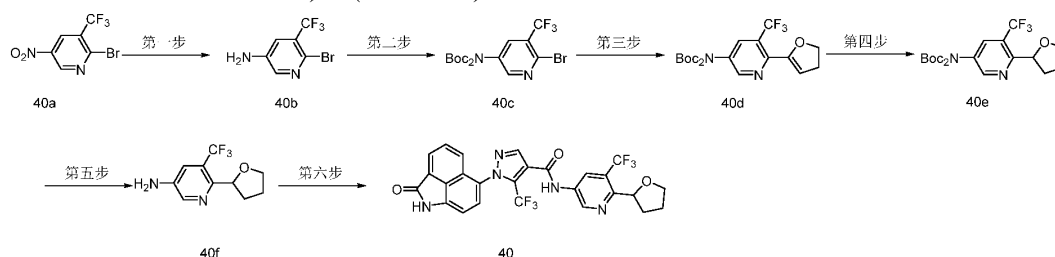
MS m/z (ESI): 261 [M+1].

参考实施例 25 的第四步和实施例 1 的第十一步的合成方法由 5-硝基-2-(2H-四氮唑-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶 **39b** (420 mg, 1.62 mmol) 得到得到 *N*-(6-(2H-四氮唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2,1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **39** (20 mg), 产率: 2.3%。

MS m/z (ESI): 560 [M+1]

15

实施例 40

1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-*N*-(6-(四氢呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

第一步

6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

将 2-溴-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 **40a** (2 g, 7.38 mmol) 溶解于 20 mL 乙醇和 5 mL 水中。加入氯化铵 (1 g, 18.7 mmol) 和还原铁粉 (1 g, 17.9 mmol) 后在 80°C 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 倾入 50 mL 水中。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题

产物 6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **40b** (1.4 g), 产率: 78.7%。

MS m/z (ESI): 242 [M+1]

第二步

N-[6-溴-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯

5 将 6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **40b** (1.4 g, 5.8 mmol), 二碳酸二叔丁酯(3 g, 13.7 mmol)溶解于 20 ml 二氯甲烷中。加入三乙胺(2 g, 19.7 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(100 mg, 0.82 mmol)后在 20℃反应 12 小时。反应液冷却至室温, 倾入 200 mL 水中。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题产物 N-[6-溴-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯 **40c** (2.4 g), 产率: 93.6%。

MS m/z (ESI): 442 [M+1]

第三步

N-叔丁氧基羰基-N-[6-(2,3-二氢呋喃-5-基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯

15 将 N-[6-溴-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯 **40c** (2.4 g, 5.40 mmol), 碳酸钾(1.5 g, 10.8 mmol), 醋酸钯 (122 mg, 0.54 mmol), 2,3-二氢呋喃 (760 mg, 10.8 mmol) 溶解于 15 mL N,N-二甲基甲酰胺中。在加入三苯基膦(283 mg, 1.08mmol) 在 110℃反应 2 小时。反应液冷却至室温, 加入 20 mL 水。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题产物 N-叔丁氧基羰基-N-[6-(2,3-二氢呋喃-5-基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯 **40d** (200 mg), 产率: 8.5%。

MS m/z (ESI): 431 [M+1].

第四步

N-叔丁氧基羰基-N-[6-四氢呋喃-2-基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯

25 将 N-叔丁氧基羰基-N-[6-(2,3-二氢呋喃-5-基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯 **40d** (200 mg, 0.47 mmol) 溶解于 10 mL 四氢呋喃中。加入 Pd/C(200 mg) 在氢气(15psi)氛围中 20℃反应 12 小时。反应液冷却至室温, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题 N-叔丁氧基羰基-N-[6-四氢呋喃-2-基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯 **40e** (60 mg), 产率: 29.8%。

MS m/z (ESI): 433 [M+1].

35 参考实施例 29 的第五步和第六步的合成方法由 N-叔丁氧基羰基-N-[6-四氢

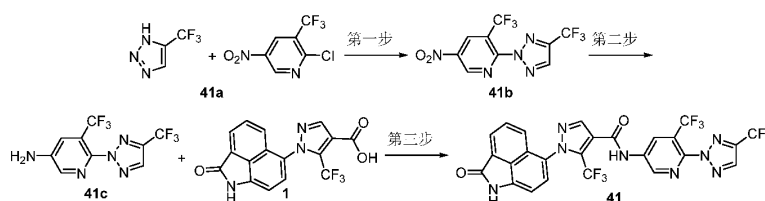
呋喃-2-基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯 **40e** (60 mg, 0.139 mmol) 得到 1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-*N*-(6-(4-三氟甲基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 **40** (10 mg), 产率: 12.8%。

MS *m/z* (ESI): 562[M+1].

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.9, 6.3 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.38 – 5.23 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.97 (td, *J* = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 2.32 (td, *J* = 7.5, 4.0 Hz, 1H), 2.26 – 1.96 (m, 3H).

实施例 41

- 10 1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲酰胺



第一步至第三步

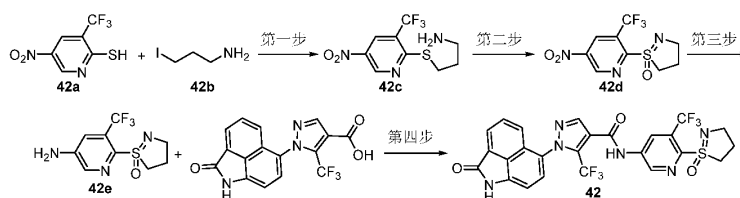
- 15 1-(2-氧化-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲酰胺

- 依次参考实施例32第一步至第二步、实施例1第十一步的合成方法, 通过5-三氟甲基-1*H*-1,2,3-三唑 (137 mg, 1 mmol, 采用公知的方法“专利 US2020/102311A1”制备而得) 和 2-氯-5-硝基-3-三氟甲基吡啶 (230 mg, 1 mmol), 得到标题产物 1-(2-氧化-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基)-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 (11 mg), 产率: 1.8%。

MS *m/z* (ESI): 627 [M+1]

实施例 42

- 25 *N*-(6-(1-氧化-4,5-二氢-3*H*-1 λ^6 -异噻唑-1-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-氧化-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺



第一步

3-((5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)硫)-1-丙胺

将 5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-硫酚 **42a** (2.24 g, 10 mmol) 溶解于 25 mL 乙腈中, 加入碳酸钾 (1.52 g, 11.02 mmol) 和 3-碘-1-丙胺 **42b** (2.41 g, 12.11 mmol, 采用公知的方法“*Chemistry - A European Journal*, 2021, 27(63), 15716-15721”制备而得), 室温搅拌反应 12 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 3-((5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)硫)-1-丙胺 **42c** (1.81 g), 产率: 64.3%。

MS m/z (ESI): 282 [M+1]

第二步

1-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-1-氧代-3H-4,5-二氢异噻唑

将 3-((5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)硫)-1-丙胺 **42c** (1.81 g, 6.44 mmol) 溶解于 25 mL 甲醇中, 加入甲酸铵 (1.22 g, 19.30 mmol) 和醋酸碘苯 (6.21 g, 19.30 mmol), 室温搅拌反应 12 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 1-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-1-氧代-3H-4,5-二氢异噻唑 **42d** (0.45 g), 产率: 23.7%。

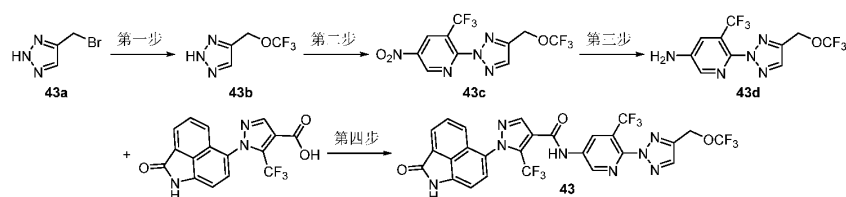
MS m/z (ESI): 296 [M+1]

第三步至第四步

依次参考实施例 32 第二步、实施例 1 第十一步的合成方法, 通过 1-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-1-氧代-3H-4,5-二氢异噻唑 **42d** (0.15 g, 0.51 mmol), 得到标题产物 *N*-(6-(1-氧化-4,5-二氢-3H-1λ⁶-异噻唑-1-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酰胺 **42** (31 mg), 产率: 10.0%。

MS m/z (ESI): 595 [M+1]

实施例 43

1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-*N*-(6-(4-三氟甲氧基甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酰胺

第一步

4-三氟甲氧基甲基-2H-1,2,3-三唑

将 4-溴甲基-2H-1,2,3-三唑 **43a** (1.62 g, 10 mmol, 采用公知的方法“*Tetrahedron*, 2005, 61(21), 4983-4987”制备而得) 溶解于 25 mL 乙腈中, 加入三氟甲磺酸三氟甲

酯(4.4 g, 20 mmol)和三氟甲磺酸银(5.14 g, 20 mmol), 室温搅拌反应 12 小时。过滤, 反应液减压浓缩, 得到粗品标题产物 4-三氟甲氧基甲基-2*H*-1,2,3-三唑 **43b** (1.81 g), 产物不经纯化直接投入下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 167 [M+1]

5

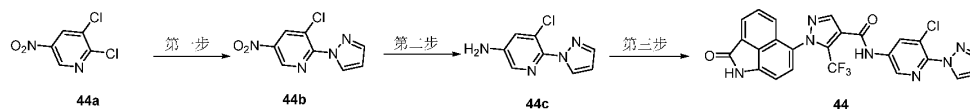
第二步至第四步

依次参考实施例**32**第一步至第二步、实施例**1**第十一步的合成方法, 通过粗品 4-三氟甲氧基甲基-2*H*-1,2,3-三唑**43b** (0.49 g, 3 mmol), 得到标题产物 1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-*N*-(6-(4-三氟甲氧基甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡啶-4-甲酰胺(15 mg), 产率: 0.8%。

10 MS *m/z* (ESI): 657 [M+1]

实施例 44

N-(5-氯-6-(1*H*-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-甲酰胺



15 参考实施例 30 第一步的合成方法, 通过 2,3-二氯-5-硝基吡啶 **44a** (150 mg, 0.79 mmol) 反应得到 3-氯-5-硝基-2-(1*H*-吡啶-1-基)吡啶 **44b** (110 mg), 产率: 62.0%。

MS *m/z* (ESI): 225 [M+1].

第二步

20

3-氯-5-氨基-2-(1*H*-吡啶-1-基)吡啶

将 3-氯-5-硝基-2-(1*H*-吡啶-1-基)吡啶 **44b**(110 mg, 0.49 mmol), 溶解于 5 mL 乙醇与 5 mL 水之中, 加入铁粉(82 mg, 1.47 mmol) 与氯化铵(261 mg, 4.90 mmol), 在 85°C 下加热搅拌反应 1 小时。将反应液过滤, 取滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物得到标题产物 3-氯-5-氨基-2-(1*H*-吡啶-1-基)吡啶 **44c** (89 mg), 产率: 93.4%。

25

MS *m/z* (ESI): 195 [M+1]

参考实施例 **1** 第十一步的合成方法, 通过 3-氯-5-氨基-2-(1*H*-吡啶-1-基)吡啶 **44c**(89 mg, 0.45 mmol)反应得到 *N*-(5-氯-6-(1*H*-吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 **44** (21 mg), 产率:

30

8.9%。

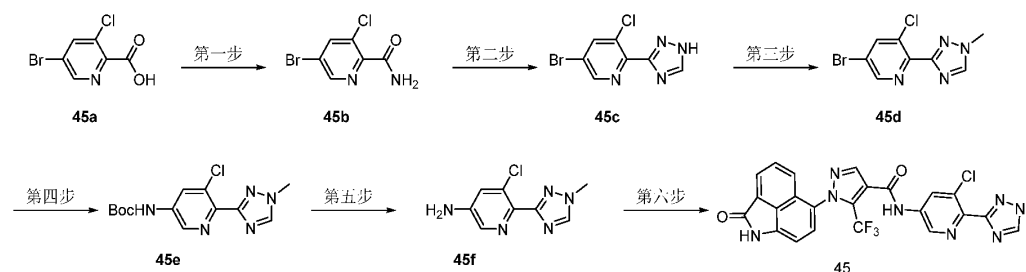
MS *m/z* (ESI): 524 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.15 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 8.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H),

7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 2.2 Hz, 1H).

实施例 45

N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]咪唑-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



5

第一步

5-溴-3-氯甲基吡啶酰胺

将 5-溴-3-氯邻吡啶甲酸 **45a** (5 g, 21.15 mmol), 氯化铵 (2 g, 37.4 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (8.40 g, 22.08 mmol) 溶解于 30 mL N,N-二甲基甲酰胺中后加入三乙胺 (4 g, 39.53 mmol) 在 20℃ 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 倾入 50 mL 水中。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题产物 5-溴-3-氯甲基吡啶酰胺 **45b** (3 g), 产率: 60.2%。

15

MS m/z (ESI): 236 [M+1]

第二步

5-溴-3-氯-2-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶

将 5-溴-3-氯甲基吡啶酰胺 **45b** (3 g, 12.74 mmol) 溶于 20 mL N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛中后在 100℃ 反应 2 小时。旋干加入水合肼 (1 g, 20 mmol) 和 50 mL 醋酸后在 90℃ 反应 12 小时。反应液冷却至室温, 倾入 100 mL 水中。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题产物 5-溴-3-氯-2-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶 **45c** (1 g), 产率: 30.2%。

25

MS m/z (ESI): 260 [M+1].

第三步

5-溴-3-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶

将 5-溴-3-氯-2-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶 **45c** (1 g, 3.85 mmol) 溶于 20 mL

N,N-二甲基甲酰胺中后加入碳酸铯(1.40 g, 4.30 mmol)和碘甲烷(540 mg, 3.80 mmol), 在 20℃反应 2 小时。反应液冷却至室温, 倾入 30 mL 水中。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题产物 5-溴-3-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶 **45d** (500 mg), 产率: 47.4%。

MS m/z (ESI): 274 [M+1].

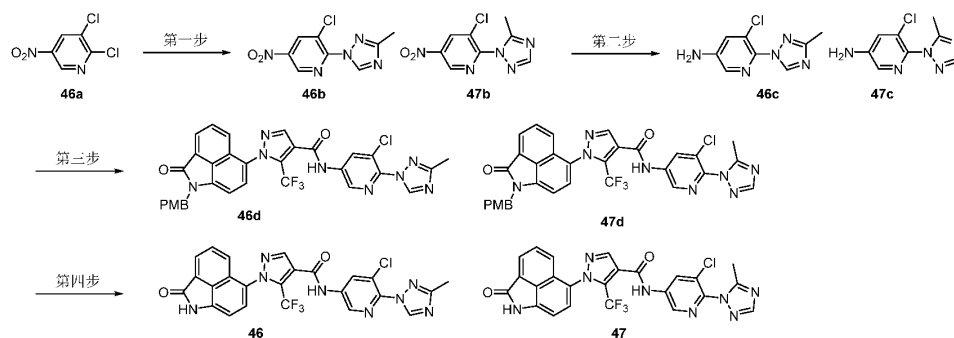
参考实施例 13 的第二步和实施例 29 的第五步和第六步的合成方法的合成方法由 5-溴-3-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶 **45d**(500 mg, 1.83 mmol)得到 N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **45** (20 mg), 产率: 2.0%。

MS m/z (ESI): 539 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9, 5.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

实施例 46 和 47

N-(5-氯-6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺和 N-(5-氯-6-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



第一步

3-氯-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基吡啶和 3-氯-2-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基吡啶

将 2,3-二氯-5-硝基吡啶 **46a** (3 g, 15.54 mmol), 碳酸铯(5 g, 15.34 mmol), 3-甲基-1H-1,2,4-三唑(1.3 g, 15.65 mmol) 溶解于 30 ml N,N-二甲基甲酰胺中后在 20℃反应 12 小时。反应液冷却至室温, 倾入 50 mL 水中。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2), 无水硫酸钠

干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题产物 3-氯-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基吡啶 **46b** 和 3-氯-2-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基吡啶 **47b** (2 g), 产率: 53.7%。

MS m/z (ESI): 240 [M+1]

- 5 参考实施例 40 的第一步和实施例 29 的第五步和第六步的合成方法的合成方法由 3-氯-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基吡啶 **46b** 和 3-氯-2-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基吡啶 **47b** (2 g, 8.35 mmol) 得到 N-(5-氯-6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **46** (20 mg), 产率: 0.4% 和 N-(5-氯-6-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **47** (10 mg), 产率: 0.2 %。

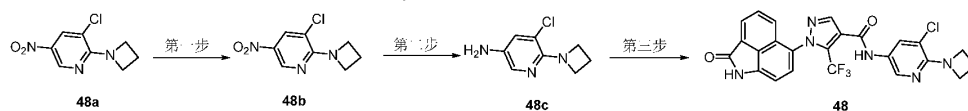
MS m/z (ESI): 539 [M+1].

- 实施例 46: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.30 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

- 实施例 47: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.15 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

实施例 48

N-(6-(吡啶-1-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



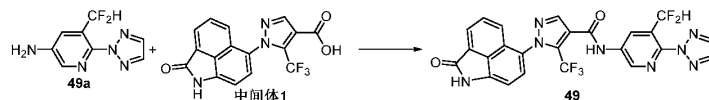
- 25 依次参考实施例 30 第一步的合成方法, 实施例 44 第二步、实施例 1 第十一步的合成方法, 通过 2,3-二氯-5-硝基吡啶 **48a** (150 mg, 0.70 mmol) 反应得到 N-(6-(吡啶-1-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **48** (5 mg), 产率: 1.4%。

MS m/z (ESI): 513 [M+1].

- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.32 – 2.20 (m, 2H).

实施例 49

N-(5-二氟甲基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



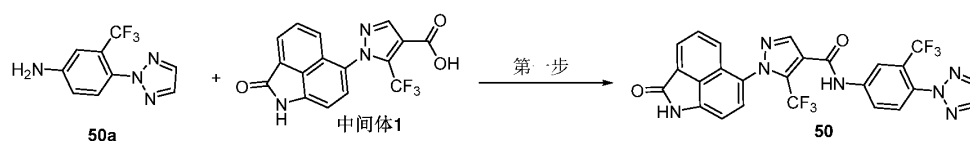
- 5 参考实施例1第十一步的合成方法，通过5-二氟甲基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(21 mg, 0.10 mmol，采用公知的方法“WO2018020474”制备而得)和中间体1 (34 mg, 0.10 mmol)，得到标题产物*N*-(5-二氟甲基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 (21 mg)，产率：38.8%。

- 10 MS *m/z* (ESI): 541 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.13 (bs, 2H), 9.07 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.16 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.13 (t, 1H).

实施例 50

- 15 *N*-(4-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



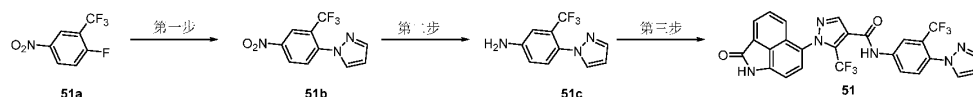
- 参考实施例 1 的第十一步的合成方法通过中间体 1(70 mg, 0.22 mmol)和4-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯胺 50a(100 mg, 0.44 mmol，采用公知的方法“专利WO2018020474 A1”合成得到)，得到标题产物*N*-(4-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 50(35 mg)，产率：28.5%。

MS *m/z*(ESI): 558 [M+1]

- 25 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 11.12(d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 8.54(s, 1H), 8.41(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.23(dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.17 – 8.12(m, 3H), 7.92(dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.82(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.12(d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

实施例 51

- 30 *N*-(4-(1*H*-吡唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



第一步

1-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑

向大微波管中加入 1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯 **51a** (1.00 g, 4.78 mmol), 碳酸钾 (661 mg, 4.78 mmol), 吡唑 (488 mg, 7.17 mmol) 和 DMF (3 mL), 反应在微波反应器加热至 100°C 反应 2 小时。反应过滤, 浓缩, 残渣用乙酸乙酯 100 mL 溶解, 水洗涂 (20 mL×2), 饱和氯化钠水溶液洗涤 (30 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 1-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑 **51b** (1.00 g), 产率: 81.3%。

MS m/z (ESI): 258 [M+1]

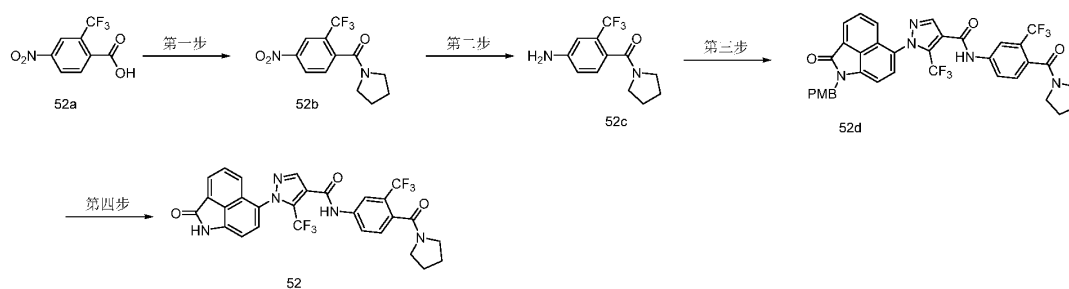
参考实施例 36 第二步至第三步的合成方法, 通过 1-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑 **51b** (0.30 g, 1.17 mmol), 得到 *N*-(4-(1H-吡唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **51** (29 mg), 产率: 32.5 %。

MS m/z (ESI): 558 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.12 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19–8.12 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.78–7.69 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 13.5, 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H).

20

实施例 52

1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-*N*-(4-(吡咯烷-1-羰基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

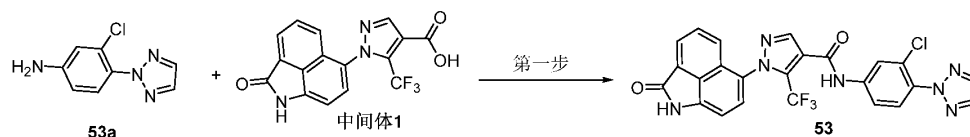
参考实施例 45 的第一步和实施例 46 的第二步到第四步的合成方法的合成方法由 4-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸 **52a** (2 g, 8.50 mmol) 得到 1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-*N*-(4-(吡咯烷-1-羰基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (20 mg), 产率: 0.4 %。

MS m/z (ESI): 588 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.2, 7.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.04 – 1.84 (m, 5H).

实施例 53

N-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



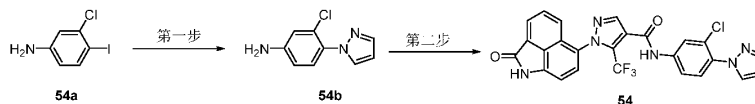
将中间体 **1** (70 mg, 0.22 mmol), 3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)苯胺 **53a** (85 mg, 0.44 mmol), 采用公知的方法“专利 WO2018020474 A1”合成得到), 吡啶(76 mg, 0.96 mmol)与三氯氧磷(73 mg, 0.48 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 室温搅拌反应 2 小时。向反应液中加入二氯甲烷(50 mL), 依次用水(50 mL×1)、饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×1), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)苯基)-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **53** (36 mg), 产率: 31.2%。

MS m/z(ESI): 524 [M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12(s, 1H), 11.00(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.19 – 8.13(m, 4H), 7.95 – 7.84(m, 2H), 7.77 – 7.69(m, 2H), 7.61(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12(d, J = 7.5 Hz, 1H).

实施例 54

N-(3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



第一步

3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯胺

将向三口瓶中加入 3-氯-4-碘-苯胺 **54a**(1.00 g, 3.95 mmol), 吡啶(564 mg, 8.29 mmol), 碳酸铯(2.44 g, 7.50 mmol), 碘化亚铜(75 mg, 0.39 mmol), (*1*R**,2*R*)-(-)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺(168 mg, 1.18 mmol), 抽换氮气三次, 再加入 10 mL DMF, 体系加热至 140°C 反应 3 小时。反应冷却至室温, 过滤, 浓缩, 残余物用乙酸乙酯

100 mL 溶解后,依次用水(20 mL×2),饱和氯化钠水溶液洗涤(30 mL×1),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物,得到标题产物 3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯胺 **54b**(650 mg),产率: 85.1%。

MS *m/z* (ESI):194 [M+1]

5

第二步

N-(3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

参考实施例 1 的第十一步的合成方法,通过中间体 **1**(30 mg, 0.09 mmol)和 6-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **54b**(35 mg, 0.18 mmol),采用公知的方法“专利 US20180170909A1”合成得到),得到标题产物 *N*-(3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **54**(15 mg),产率: 31.9%。

MS *m/z* (ESI):523 [M+1]

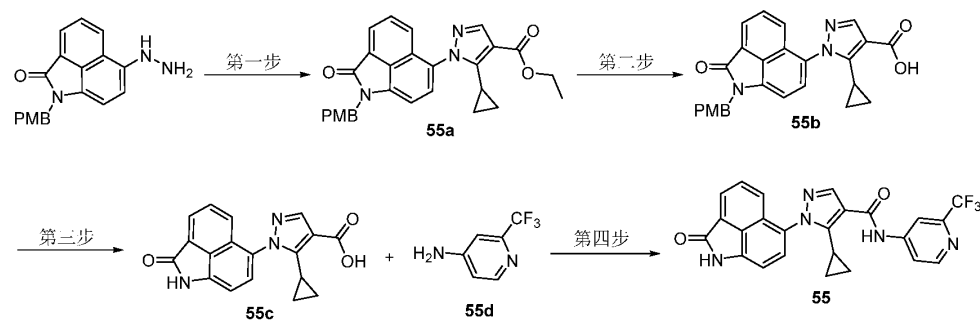
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.12 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19–8.12 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.78–7.69 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 13.5, 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H).

15

实施例 55

5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

20



第一步

5-环丙基-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯

25

将 6-胍基-1-[(4-甲氧苄基)苯并[*cd*]吡啶-2(1*H*)-酮(5.10 g, 15.99 mmol), 碳酸钾(4.14 g, 30 mmol)与 2-(环丙基)-3-(二甲氨基)丙烯酸乙酯(6.33 g, 30 mmol)溶解于 50 mL 乙醇中,在 80℃下搅拌反应 3 小时。将反应液减压浓缩,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 5-环丙基-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯 **55a** (1.60 g),

产率：21.4%。

MS m/z (ESI): 468 [M+1].

第二步

5-环丙基-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-1*H*-吡啶-4-羧酸
5 将 5-环丙基-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-1*H*-吡啶-4-羧酸乙酯 **55a** (1.6 g, 3.42 mmol) 与氢氧化钠 (673 mg, 17.11 mmol) 溶解于 10 mL 四氢呋喃与 5 mL 水中, 在 60 °C 搅拌反应 16 小时。向反应液中加入 2M 盐酸调节 pH 小于 7, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 依次用水 (50 mL×1)、饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×1), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 5-环丙基-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-1*H*-吡啶-4-羧酸 **55b** (1.45 g), 产率: 96.5%。

MS m/z (ESI): 440 [M+1]

第三步

5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-1*H*-吡啶-4-羧酸
15 将 5-环丙基-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-1*H*-吡啶-4-羧酸 **55b** (1.45 g, 3.30 mmol) 溶解于 20 mL 三氟乙酸中, 在 90 °C 下搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-1*H*-吡啶-4-羧酸 **55c** (794 mg), 产率: 75.2%。

20 MS m/z (ESI): 320 [M+1]

第四步

5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-甲酰胺

将 5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-1*H*-吡啶-4-羧酸 **55c** (64 mg, 0.20 mmol), 2-三氟甲基-4-氨基吡啶 (31 mg, 0.19 mmol), 吡啶 (76 mg, 0.96 mmol) 与三氯氧磷 (73 mg, 0.48 mmol) 溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 室温搅拌反应 2 小时。向反应液中加入二氯甲烷 (50 mL), 依次用水 (50 mL×1)、饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×1), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 **55** (32 mg), 产率: 34.4%。

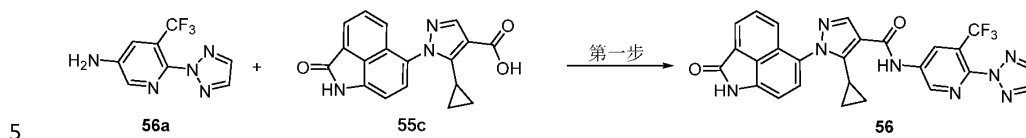
MS m/z (ESI): 464 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 5.6, 1.7 Hz, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.70 (dd, *J* = 24.2, 7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H),

2.01(td, $J = 8.6, 4.3$ Hz, 1H), 0.75 – 0.50(m, 4H).

实施例 56

N-(6-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]呋喃-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



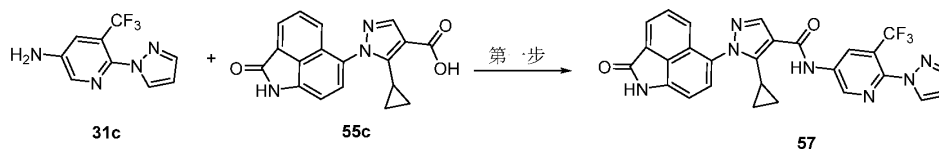
参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过 **55c**(70 mg, 0.22 mmol)和 6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-氨基-5-三氟甲基吡啶 **56a**(100 mg, 0.44 mmol, 采用公知的方法“专利 US20180170909A1”合成得到), 得到标题产物 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]呋喃-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **56**(31 mg), 产率 26.6%。

MS m/z (ESI): 531 [M+1]

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05(s, 1H), 10.74(s, 1H), 9.21(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.93(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.21(s, 2H), 8.13(d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.92 – 7.86(m, 1H), 7.72(dd, $J = 20.8, 7.9$ Hz, 2H), 7.12(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.10 – 1.98(m, 1H), 0.77 – 0.67(m, 2H), 0.66 – 0.54(m, 2H).

实施例 57

N-(6-(1*H*-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]呋喃-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

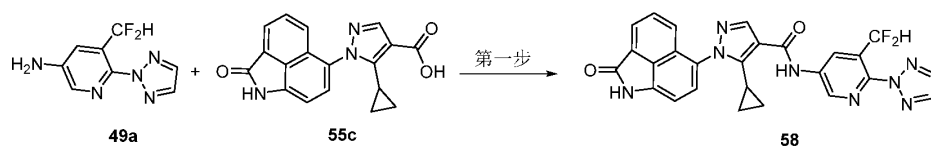


参考实施例 1 第十一步的合成方法, 通过 5-环丙基-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]呋喃-6-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸 **55c**(50 mg, 0.16 mmol)与 3-三氟甲基-5-氨基-2-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶 **31c**(35 mg, 0.16 mmol)反应得到 *N*-(6-(1*H*-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]呋喃-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **57**(23 mg), 产率: 25.6%。

25 MS m/z (ESI): 530 [M+1].

实施例 58

N-(6-(1*H*-吡唑-1-基)-5-(二氟甲基)吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]呋喃-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

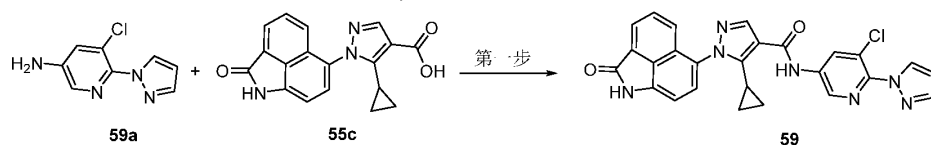


参考实施例 1 第十一步的合成方法, 通过 5-环丙基-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-1H-吡唑-4-羧酸 **55c** (50 mg, 0.16 mmol) 与 3-二氟甲基-5-氨基-2-(1H-吡唑-1-基)吡啶 **49a** (34 mg, 0.16 mmol) 反应得到 N-(6-(1H-吡唑-1-基)-5-(二氟甲基)吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **57** (17 mg), 产率: 20%。

MS m/z (ESI): 513 [M+1].

实施例 59

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

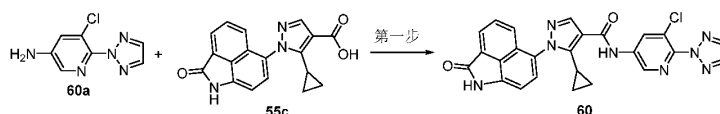


参考实施例 1 第十一步的合成方法, 通过 5-环丙基-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-1H-吡唑-4-羧酸 **55c** (50 mg, 0.16 mmol) 与 5-氯-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-胺 **59a** (31 mg, 0.16 mmol) 反应得到 N-(5-氯-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **59** (13 mg), 产率: 16.3%。

MS m/z (ESI): 496 [M+1].

实施例 60

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-氨基-5-氯吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过 **55c** (35 mg, 0.10 mmol) 和 6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-氨基-5-氯吡啶 **60a** (20 mg, 0.10 mmol, 采用公知的方法“专利 US20180170909A1”合成得到), 得到标题产物 N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **60** (25 mg), 产率 50.3%。

MS m/z (ESI): 497 [M+1]

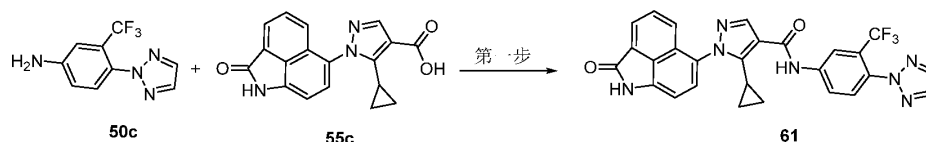
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.70 (d,

1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 2.02 (ddd, 1H), 0.77-0.68 (m, 2H), 0.64-0.55 (m, 2H).

实施例 61

N-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-环丙基-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺

5



参考实施例 1 第十一步的合成方法, 通过 5-环丙基-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-1H-吡啶-4-羧酸 **55c** (50 mg, 0.16 mmol) 与 3-氯-5-氨基-2-(1H-吡啶-1-基)吡啶 **50c** (36 mg, 0.16 mmol) 反应得到 N-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-环丙基-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **61** (21 mg), 产率: 24.8%。

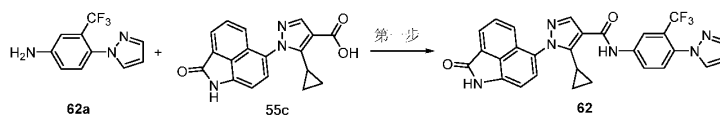
MS m/z (ESI): 530 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 7.88 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 0.76 – 0.68 (m, 2H), 0.63 – 0.55 (m, 2H).

15

实施例 62

N-(4-(1H-吡啶-1-基)-3-三氟甲基苯基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



20

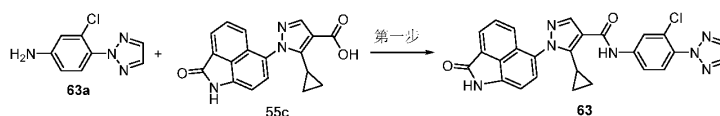
参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过 **55c** (35 mg, 0.10 mmol) 和 4-(1H-吡啶-1-基)-3-三氟甲基苯胺 **62a** (23 mg, 0.10 mmol), 采用公知的方法“专利 WO2006122806”合成得到, 得到标题产物 N-(4-(1H-吡啶-1-基)-3-三氟甲基苯基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **62** (18 mg), 产率 34.1%。

25

MS m/z (ESI): 529 [M+1]

实施例 63

N-(3-氯-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



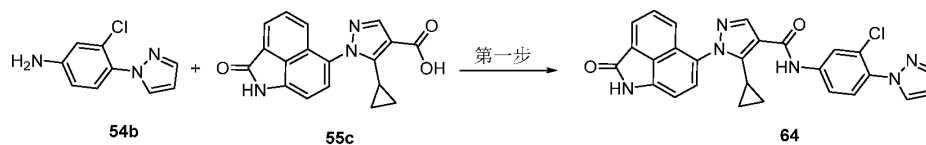
参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过 **55c** (35 mg, 0.10 mmol) 和 3-氯-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺 **63a** (19 mg, 0.10 mmol, 采用公知的方法“专利 WO2018020474A1”合成得到), 得到标题产物 *N*-(3-氯-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]咪唑-6-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **63** (19 mg), 产率 38.3%。

MS *m/z* (ESI): 496 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.67 (dd, 2H), 7.11 (d, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 0.75-0.66 (m, 2H), 0.65-0.54 (m, 2H).

实施例 64

N-(3-氯-4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-5-环丙基-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]咪唑-6-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



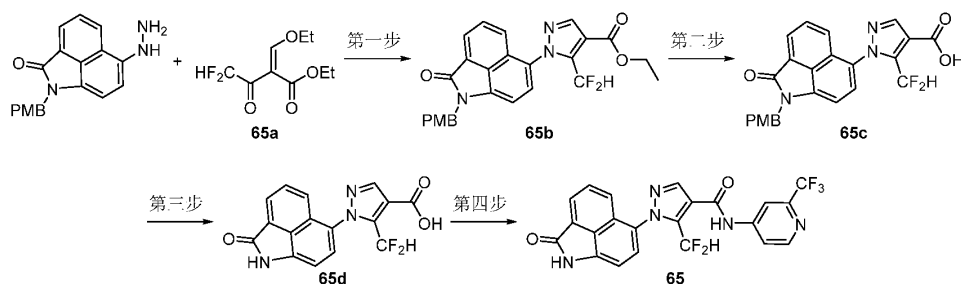
参考实施例 1 第十一步的合成方法, 通过 5-环丙基-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]咪唑-6-基)-1H-吡唑-4-羧酸 **55c** (50 mg, 0.16 mmol) 与 3-氯-4-(1H-吡唑-1-基)苯胺 **54b** (31 mg, 0.16 mmol) 反应得到 *N*-(3-氯-4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-5-环丙基-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]咪唑-6-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **64** (13 mg), 产率: 16.4%。

MS *m/z* (ESI): 495 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.63 – 8.54 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 – 8.05 (m, 2H), 7.93 – 7.83 (m, 3H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.62 – 6.54 (m, 1H), 2.04 (tt, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 0.77 – 0.66 (m, 2H), 0.64 – 0.55 (m, 2H).

实施例 65

5-二氟甲基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]咪唑-6-基)-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



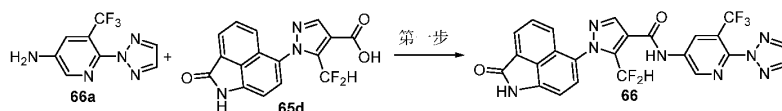
参考实施例 **1** 的第八步至第十一步的合成方法, 通过 6-胍基-1-[(4-甲氧苄基)苯并[*cd*]吡啶-2(*1H*)-酮(320 mg, 1 mmol)和(*Z*)-2-乙氧基亚甲基-4,4-双氟-3-氧代丁酸乙酯 **65a** (444 mg, 2 mmol, 采用公知的方法“专利 WO2019039429A1”合成得到), 得到标题产物 5-二氟甲基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **65** (19 mg), 产率 4.0%。

MS *m/z* (ESI): 474 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.50 (t, 1H).

实施例 66

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-5-二氟甲基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



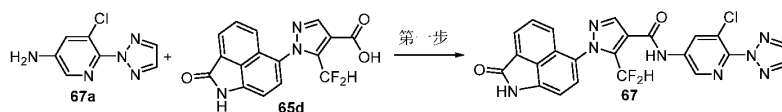
参考实施例 **1** 的第十一步的合成方法, 通过 **65d** (35 mg, 0.10 mmol)和 3-三氟甲基-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯胺 **66a** (23 mg, 0.10 mmol), 得到标题产物 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-5-二氟甲基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **66** (19 mg), 产率 35.1%。

MS *m/z* (ESI): 541 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 2H), 9.22 (d, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.14 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.12 (d, 1H).

实施例 67

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-5-二氟甲基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过 **65d** (35 mg, 0.10 mmol) 和 3-氯-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基) 苯胺 **67a** (20 mg, 0.10 mmol), 得到标题产物 *N*-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-5-二氟甲基-1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **67** (17 mg), 产率 38.3%。

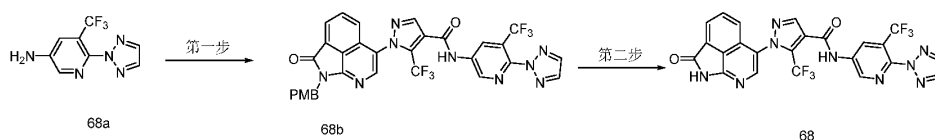
MS *m/z* (ESI): 507 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.11 (d, 1H).

10

实施例 68

N-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



参考实施例 3 的第十一步和第十二步的合成方法由 6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **68a** (50 mg, 0.22 mmol) 得到 *N*-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **68** (20 mg), 产率: 16.4%。

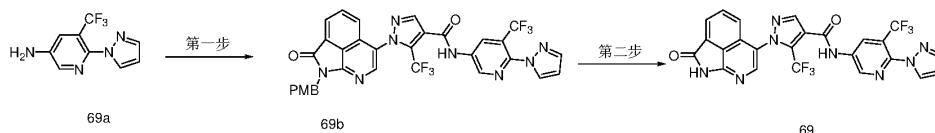
MS *m/z* (ESI): 560 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.2, 7.9 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

25

实施例 69

N-(6-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



参考实施例 3 的第十一步和第十二步的合成方法由 6-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **69a** (50 mg, 0.22 mmol) 得到 *N*-(6-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **69** (20 mg), 产率: 16.4%。

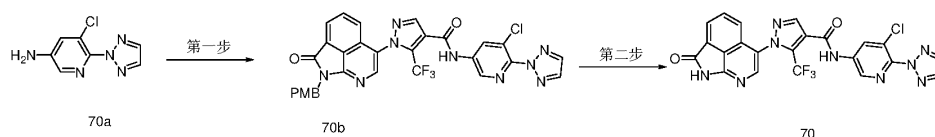
-4-甲酰胺 **69** (20 mg), 产率: 16.4 %。

MS m/z (ESI): 559 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H).

实施例 70

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



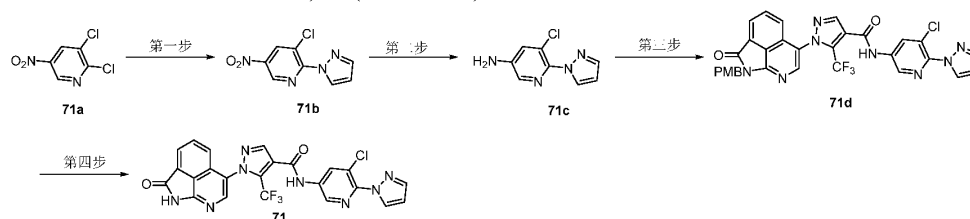
参考实施例 3 的第十一步和第十二步的合成方法由 5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺 **70a** (50 mg, 0.26 mmol) 得到 N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **70** (20 mg), 产率: 14.9 %。

MS m/z (ESI): 526 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.57 (s, 1H).

实施例 71

N-(5-氯-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

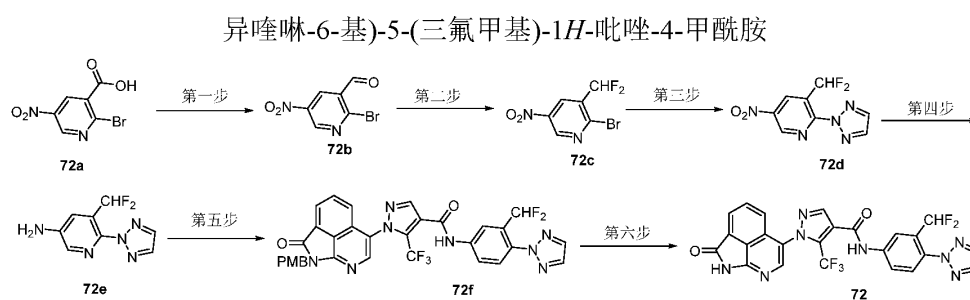


依次参考实施例 36 第一步至第二步, 实施例 73 的第三步至第四步, 通过 5-硝基-2,3-二氯吡啶 **71a** (1.00 g, 5.18 mmol), 得到 N-(5-氯-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **71** (13 mg), 产率: 0.5%。

MS m/z (ESI): 525 [M+1]

实施例 72

N-(3-(二氟甲基)-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-ij]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



第一步

2-溴-5-硝基尼古丁醛

- 5 将 2-溴-5-硝基尼古丁酸 **72a**(2.00 g, 8.10 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中,抽换氮气三次,冷却至-78°C,向体系中滴加二异丁基氢化铝(12.15 mL, 12.15 mmol, 1 M in hexane),加完后在-78°C下反应 2 小时。加入饱和氯化铵 10 mL 淬灭反应,用二氯甲烷(50 mL×3)萃取,合并有机相,饱和氯化钠水溶液洗涤(30 mL×1),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物,得到标题产物 2-溴-5-硝基尼古丁醛 **72b**(1.50 g),产率: 80.1%。
- 10 MS m/z (ESI): 232 [M+1]

第二步

2-溴-3-(二氟甲基)-5-硝基吡啶

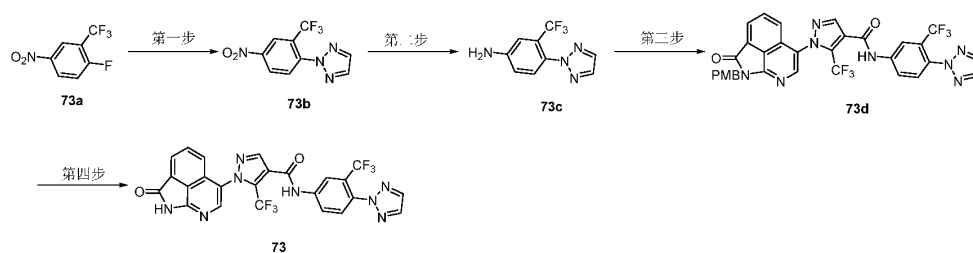
- 15 将 2-溴-5-硝基尼古丁醛 **72b**(1.20 g, 5.19 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中,抽换氮气三次,冷却至-78°C,向体系中滴加二乙胺基三氟化硫(1.67 g, 10.39 mmol, 1.4 mL),加完后,将体系自然升温至 25°C,搅拌反应 2 小时。加入碳酸钠水溶液淬灭反应,用二氯甲烷(50 mL×3)萃取,合并有机相,饱和氯化钠水溶液洗涤(30 mL),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物,得到标题产物 2-溴-3-(二氟甲基)-5-硝基吡啶 **72c** (1.10 g),产率: 83.7%。
- 20 MS m/z (ESI): 254 [M+1]

第三步至第六步

- 参考实施例 **73** 第一步至第四步的合成方法,通过 2-溴-3-(二氟甲基)-5-硝基吡啶 **72c**(1.10 g, 4.35 mmol),得到 *N*-(3-(二氟甲基)-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **72**(11 mg),产率: 0.5%。
- 25 MS m/z (ESI): 541 [M+1]

实施例 73

N-(4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



第一步

2-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)-2H-1,2,3-三唑

向反应瓶中加入 1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯 **73a** (3.00 g, 14.35 mmol), 碳酸钾 (5.95 g, 43.04 mmol), 1,2,3-三氮唑 (1.49 g, 21.52 mmol) 和 DMF (40 mL), 抽换氮气三次, 反应加热至 100°C 反应 2 小时。冷却至室温, 过滤, 浓缩, 残渣用乙酸乙酯 100 mL 溶解, 水洗涤 (20 mL×2), 饱和氯化钠水溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 2-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)-2H-1,2,3-三唑 **73b** (2.20 g), 产率: 59.4%。

MS m/z (ESI): 259 [M+1]

第二步

4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯胺

参考实施例 34 第二步的合成方法, 通过 2-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)-2H-1,2,3-三唑 **73b** (2.20 g, 8.52 mmol), 得到 4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯胺 **73c** (1.50 g), 产率: 77.1%。

MS m/z (ESI): 229 [M+1]

第三步

N-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3-*ij*]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

将 1-[2-[(4-甲氧苄基)甲基]-3-羰基-2,11-二氮杂三环[6.3.1.0^{4,12}]十二碳-1(11),4(12),5,7,9-五烯-9-基]-5-(三氟甲基)吡唑-4-羧酸 (80 mg, 0.17 mmol), 4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯胺 **73c** (77.94 mg, 0.34 mmol) 和 DMAP (4.17 mg, 0.034 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 溶解, 抽换氮气三次, 冷却至 -10°C, 加入吡啶 (68 mg, 0.85 mmol, 69 μL) 和三氯氧磷 (131 mg, 0.85 mmol, 80 μL), 反应升温至 25°C 反应 2 小时。反应加入水淬灭, 浓缩。用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠水溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3-*ij*]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **73d** (56 mg), 产率: 48.3%。

MS m/z (ESI): 679 [M+1]

第四步

N-(4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

将 *N*-(4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **73d** (56 mg, 0.082 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入硝酸铈铵 (88 mg, 0.17 mmol), 体系在 25°C 反应 1 小时。反应加入水淬灭, 浓缩。用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠水溶液洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物

N-(4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **73** (18 mg), 产率: 39.1%。

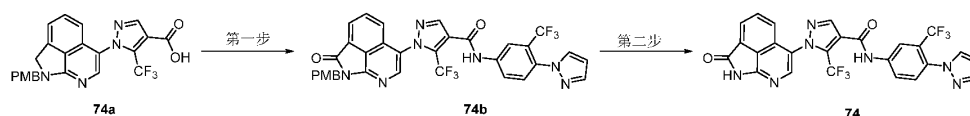
MS *m/z* (ESI): 559 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.74 (d, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.20 (m, 4H), 8.09 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.68 (d, 1H).

15

实施例 74

N-(4-(1*H*-吡唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



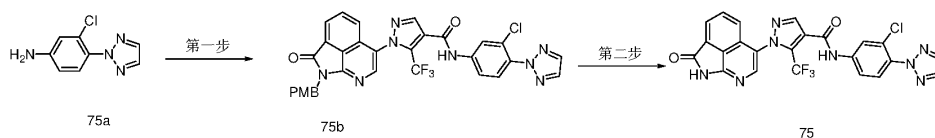
参考实施例 73 第一步至第二步, 通过 1-[2-[(4-甲氧苄基)甲基]-3-羰基-2,11-二氮杂三环[6.3.1.0^{4,12}]十二碳-1(11),4(12),5,7,9-五烯-9-基]-5-(三氟甲基)吡唑-4-羧酸 **74a** (50 mg, 0.11 mmol), 得到标题产物 *N*-(4-(1*H*-吡唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **74** (15 mg), 产率: 24.5%。

MS *m/z* (ESI): 558 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.13–8.07 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 14.3, 8.4 Hz, 2H), 6.53 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H).

实施例 75

N-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



参考实施例 3 的第十一步和第十二步的合成方法由 3-氯-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺 **75a** (50 mg, 0.26 mmol) 得到 N-(3-氯-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **75** (12 mg), 产率: 8.9%。

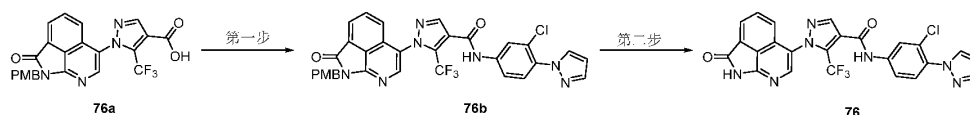
MS m/z (ESI): 525 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 8.23 – 8.12 (m, 2H), 8.06 (dd, $J = 8.2, 7.0$ Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.81 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

10

实施例 76

N-(3-氯-4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



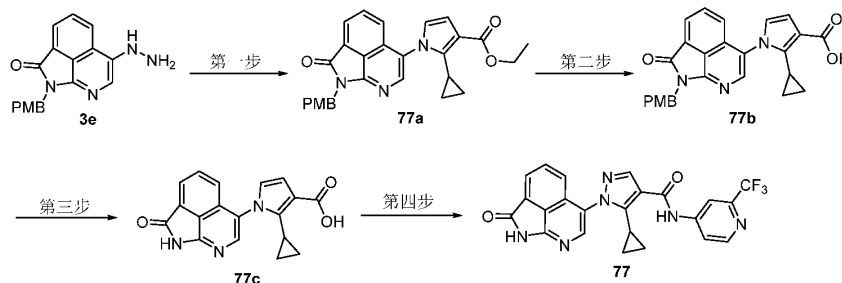
参考实施例 73 第一步至第二步, 通过 1-[2-[(4-甲氧苯基)甲基]-3-羰基-2,11-二氮杂三环[6.3.1.0^{4,12}]十二碳-1(11),4(12),5,7,9-五烯-9-基]-5-(三氟甲基)吡唑-4-羧酸 **76a** (50 mg, 0.11 mmol), 得到标题产物 N-(3-氯-4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **76** (13 mg), 产率: 21.2%。

MS m/z (ESI): 524 [M+1]

20

实施例 77

5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



参考实施例 55 的第一步、中间体 1 第五步、第六步和实施例 1 第十一步的合成方法, 通过 6-胍基-1-(4-甲氧苄基)吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-2(1H)-酮 **3e** (400 mg),

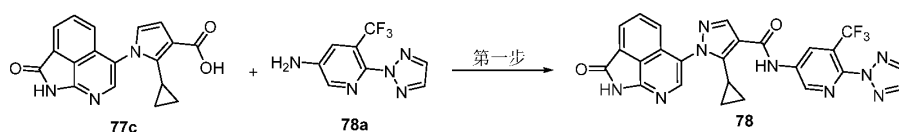
1.25 mmol)得到 5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **77**(51 mg), 产率 8.8%。

MS *m/z*(ESI): 465 [M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 11.64(s, 1H), 10.64(s, 1H), 8.67(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.28(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.17(d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.08 – 7.98(m, 2H), 7.81(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.13 – 2.03(m, 1H), 0.82 – 0.71(m, 2H), 0.62 – 0.53(m, 2H).

实施例 78

N-(6-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



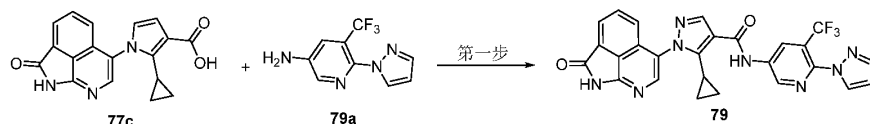
参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过 2-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-3-羧酸 **77c**(70 mg, 0.22 mmol)和 6-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)-3-氨基-5-三氟甲基吡啶 **78a**(100 mg, 0.44 mmol, 采用公知的方法“专利 US20180170909A1”合成得到), 得到标题产物 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **78**(41 mg), 产率 35.2%。

MS *m/z*(ESI): 531 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.21 – 8.15 (m, 3H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 0.85 – 0.72 (m, 2H), 0.66 – 0.55 (m, 2H).

实施例 79

N-(6-(1*H*-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过 2-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-3-羧酸 **77c**(70 mg, 0.22 mmol)和 6-(1*H*-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-氨基 **79a**(100 mg, 0.44 mmol, 采用公知的方法“专利

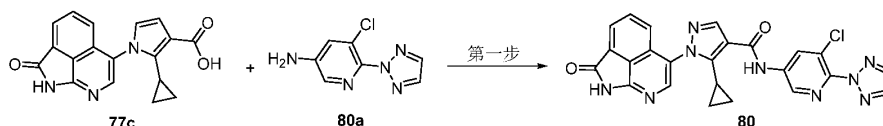
WO2018020474 A1”合成得到)得到标题产物 *N*-(6-(1*H*-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **79**(35 mg), 产率 30.1%。

MS *m/z*(ESI): 530 [M+1]

5

实施例 80

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

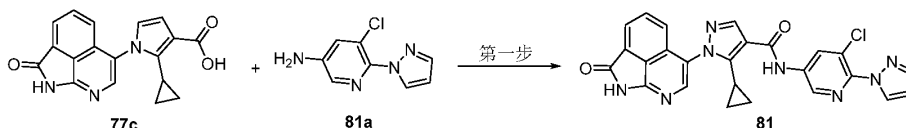


参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过 2-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-3-羧酸 **77c**(70 mg, 0.22 mmol)和 6-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)-3-氨基-5-氯吡啶 **80a**(86 mg, 0.44 mmol, 采用公知的方法“专利 US20180170909A1”合成得到)得到标题产物 *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **80**(36 mg), 产率 32.9%。

MS *m/z*(ESI): 498 [M+1]

实施例 81

N-(5-氯-6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

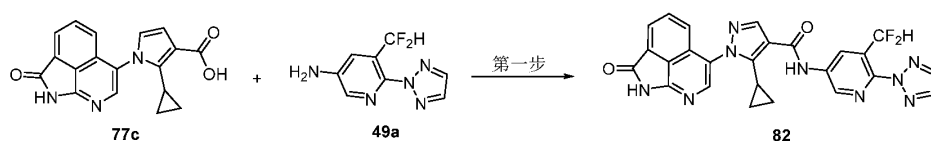


参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过 2-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-3-羧酸 **77c**(70 mg, 0.22 mmol)和 5-氯-6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-胺 **81a**(85 mg, 0.44 mmol, 采用公知的方法“专利 US20180170909 A1”合成得到)得到标题产物 *N*-(5-氯-6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **81**(35 mg), 产率 32.1%。

MS *m/z*(ESI): 497 [M+1]

实施例 82

5-环丙基-*N*-(5-(二氟甲基)-6-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

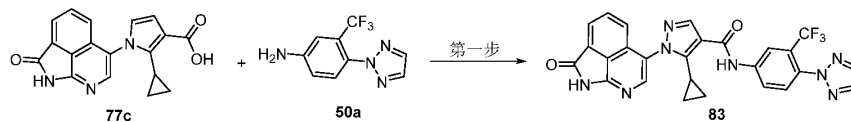


参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过 2-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡咯-3-羧酸 **77c**(70 mg, 0.22 mmol)和 5-(二氟甲基)-6-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)吡啶-3-胺 **49a**(93 mg, 0.44 mmol)得到标题产物 5-环丙基-*N*-(5-(二氟甲基)-6-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **82**(31 mg), 产率 27.5%。

MS *m/z*(ESI): 514 [M+1]

实施例 83

N-(4-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



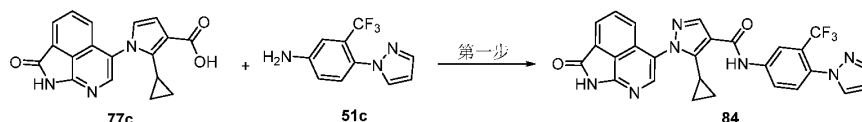
参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过 2-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡咯-3-羧酸 **77c**(70 mg, 0.22 mmol)和 4-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯胺 **50a**(100 mg, 0.44 mmol, 采用公知的方法“专利 WO2018020474 A1”合成得到), 得到标题产物 *N*-(4-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **83**(37 mg), 产率 31.7%。

MS *m/z*(ESI): 531 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 13.5 Hz, 3H), 7.88 (dd, *J* = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 0.76 – 0.68 (m, 2H), 0.63 – 0.55 (m, 2H).

实施例 84

N-(4-(1*H*-吡唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



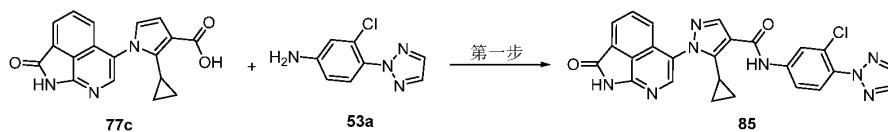
参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过 2-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡

咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡咯-3-羧酸 **77c**(70 mg, 0.22 mmol)和 4-(1*H*-吡唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯胺 **51c**(100 mg, 0.44 mmol)得到标题产物 *N*-(4-(1*H*-吡唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **84**(35 mg), 产率 30.1%。

5 MS *m/z*(ESI): 530 [M+1]

实施例 85

N-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)苯基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

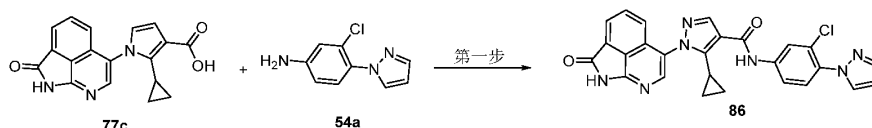


10 参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过 2-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡咯-3-羧酸 **77c**(70 mg, 0.22 mmol)和 3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)苯胺 **53a**(85 mg, 0.44 mmol)得到标题产物 *N*-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三氮唑-2-基)苯基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **85**(40 mg), 产率 34.4%。

15 MS *m/z*(ESI): 497 [M+1]

实施例 86

N-(3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



20 参考实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过 2-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡咯-3-羧酸 **77c**(70 mg, 0.22 mmol)和 3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯胺 **54a**(85 mg, 0.44 mmol)得到标题产物 *N*-(3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基)-5-环丙基-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **86**(45 mg), 产率 41.4%。

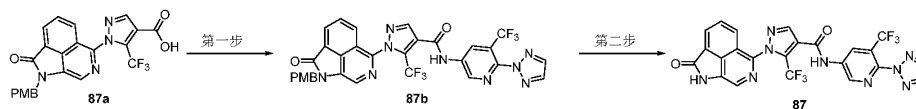
25 MS *m/z*(ESI): 496 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.63 – 8.54 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 – 8.05 (m, 2H), 7.93 – 7.83 (m, 2H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.62 – 6.54 (m, 1H), 2.04 (tt, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 0.77 – 0.66 (m, 2H), 0.64 – 0.55 (m, 2H).

30

实施例 87

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-脱]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



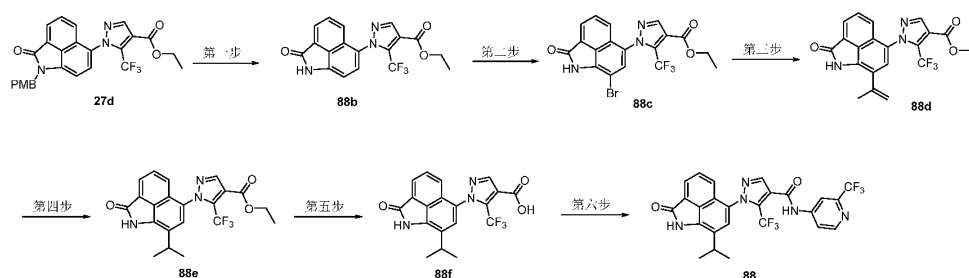
参考实施例 73 第三步至第四步的合成方法, 通过 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-脱]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **87a** (45 mg, 0.096 mmol), 得到标题产物 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[2,3,4-脱]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **87** (15 mg), 产率: 27.9%。

MS *m/z* (ESI): 560 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.47 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.9 Hz, 3H), 8.12–8.04 (m, 2H).

实施例 88

1-(8-异丙基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



参考实施例 1 第十步的合成方法, 通过乙基 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸酯 **27d** (2 g, 4.04 mmol) 反应得到乙基 1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸酯 **88b** (1.49 g), 产率: 98%。

MS *m/z* (ESI): 376 [M+1].

第二步

乙基 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸酯

25

将乙基 1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-羧酸酯 **88b** (200 mg, 0.53 mmol) 溶解于 5 mL 氯仿中, 冰浴下将液溴 (170 mg, 1.07 mmol) 逐滴加入反应液中, 室温下搅拌反应 16 小时。将反应液减压浓缩得标题产物乙

基 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 **88c** (240 mg), 产率: 99.2%。

MS m/z (ESI): 455 [M+1].

第三步

5 1-(8-异丙基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺

将乙基 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 **88c** (160 mg, 0.35 mmol), 异丙烯基硼酸频哪醇酯 (89 mg, 0.53 mmol), 四三苯基膦钯 (32 mg, 0.03 mmol), 磷酸钾 (149.55 mg, 0.70 mmol), 2,2-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (29 mg, 0.07 mmol) 溶解于 4 mL 二氧六环与 2 mL 水中, 氮气保护下微波 100°C 加热反应 2 小时。将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 1-(8-异丙基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **88d** (110 mg), 产率: 75.2%。

15 MS m/z (ESI): 416 [M+1].

第四步

乙基 1-(8-异丙基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯

20 将 1-(8-异丙基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **88d** (110 mg, 0.26 mmol), 溶解于 5 mL 四氢呋喃之中, 在氮气保护下加入 5% 钯碳 (56.3 mg, 0.03 mmol), 氢气环境在室温下搅拌反应 1 小时。将反应液过滤, 取滤液减压浓缩得到标题产物乙基 1-(8-异丙基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 **88e** (108 mg), 产率: 98.2%。

25 MS m/z (ESI): 418 [M+1].

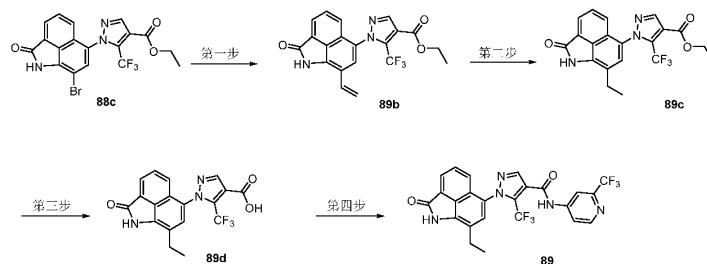
参考实施例 1 第九步和第十一步的合成方法, 通过 1-(8-异丙基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 **88e** (108 mg, 0.26 mmol), 得到 1-(8-异丙基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **30** (12 mg), 产率: 8.6%。

30 MS m/z (ESI): 534 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.26 (s, 2H), 8.72 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.39 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

实施例 89

1-(8-乙基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



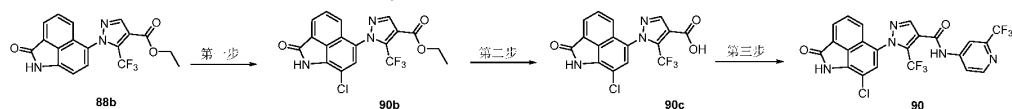
5 参考实施例 88 第三步至第四步与实施例 1 第九步和第十一步的合成方法，通过乙基 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 **88c** (100 mg, 0.22 mmol)，得到 1-(8-乙基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **89** (15 mg)，产率：13.2%。

10 MS m/z (ESI): 520 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 9.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.92 – 2.81 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

实施例 90

1-(8-氯-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



第一步

20 乙基 1-(8-氯-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯

25 将乙基 1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 **88b** (300 mg, 0.80 mmol) 溶解于 4 mL 羧酸中，冰浴下加入硫酰氯 (323 mg, 2.4 mmol) 在 60°C 下加热反应 3 小时。向反应液中加入少量甲醇淬灭多余的酰氯，反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物乙基 1-(8-氯-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 **90b** (320 mg)，产率：97.7%。

MS m/z (ESI): 410 [M+1].

参考实施例 1 第九步和第十一步的合成方法, 通过乙基 1-(8-氯-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 **90b** (80 mg, 0.20 mmol), 得到 1-(8-氯-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **90** (21 mg), 产率: 20.0%。

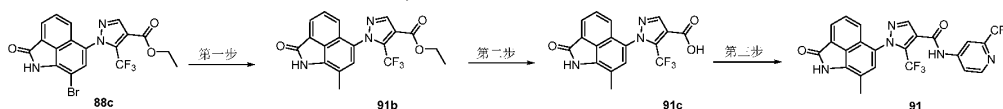
MS m/z (ESI): 526 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

10

实施例 91

1-(8-甲基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



15

第一步

乙基 1-(8-甲基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯

将乙基 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 **88c** (180 mg, 0.40 mmol) 与四三苯基磷钨(92 mg, 0.08 mmol) 溶解于 1 mL 四氢呋喃中, 冰浴下加入 2 mL 二甲基锌的四氢呋喃溶液(1 M), 让反应在 60°C 下加热反应 16 小时。向反应液中加入少量甲醇淬灭多余的二甲基锌, 反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物乙基 1-(8-甲基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 **91b** (100 mg), 产率: 64.8%。

MS m/z (ESI): 390 [M+1].

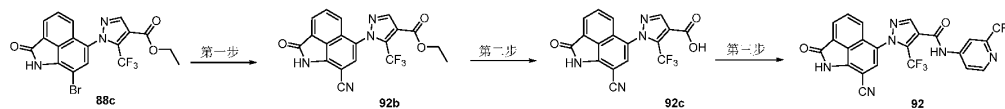
参考实施例 1 第九步和第十一步的合成方法, 通过乙基 1-(8-甲基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 **91b** (100 mg, 0.26 mmol), 得到 1-(8-甲基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **91** (8 mg), 产率: 6.1%。

MS m/z (ESI): 506 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.20 (s, 1H), 9.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.05 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

实施例 92

1-(8-甲基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



5

第一步

乙基 1-(8-氰基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯

将乙基 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 **88c** (100 mg, 0.22 mmol), 氰化锌 (31 mg, 0.26 mmol) 与四三苯基磷钼 (25 mg, 0.02 mmol) 溶解于 4 mL 二甲基甲酰胺中, 让反应在氮气保护下 60°C 微波加热反应 16 小时。将反应液倒入 50 mL 乙酸乙酯中并用饱和氯化钠水溶液 (50 mL×2) 洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物乙基 1-(8-氰基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 **92b** (60 mg), 产率: 68.1%。

15

MS m/z (ESI): 401 [M+1].

参考实施例 1 第九步和第十一步的合成方法, 通过乙基 1-(8-氰基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 **92b** (60 mg, 0.15 mmol), 得到 1-(8-氰基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **92** (6 mg), 产率: 8.0%。

20

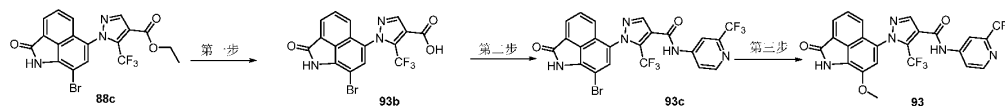
MS m/z (ESI): 517 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.21 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 – 8.20 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.06 – 7.97 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

25

实施例 93

1-(8-甲氧基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



30

参考实施例 1 第九步和第十一步的合成方法, 通过乙基 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 **88c** (210 mg, 0.20 mmol), 得到 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟

甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **93c** (108 mg), 产率: 41.1%。

MS m/z (ESI): 570 [M+1]

第三步

1-(8-甲氧基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺

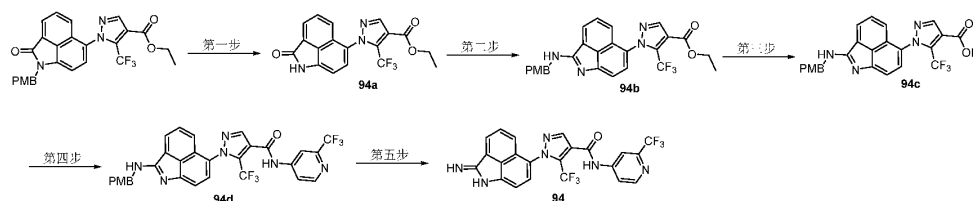
将乙基 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 **93c** (100 mg, 0.18 mmol), 甲醇钠 (96 mg, 1.79 mmol) 与氯化亚铜 (100 mg, 1.01 mmol) 溶解于 4 mL 二甲基甲酰胺与 2 mL 甲醇中, 让反应在氮气保护下 100°C 封管加热反应 16 小时。将反应液倒入 50 mL 乙酸乙酯中并用饱和氯化钠水溶液 (50 mL×2) 洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物得到标题产物 1-(8-甲氧基-2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **93** (6 mg), 产率: 6.6%。

MS m/z (ESI): 522 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.06 (d, *J* = 76.0 Hz, 2H), 8.71 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.98 (dt, *J* = 8.3, 5.8 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.15 (s, 3H).

实施例 94

1-(2-亚胺-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



第一步

1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯

将 1-(1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯 (2 g, 4.04 mmol) 溶解于 10 mL 三氟乙酸中, 70°C 下搅拌反应 16 小时。将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯 **94a** (1.50 g), 产率: 99.0%。

MS m/z (ESI): 376 [M+1]

第二步

1-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯

将 1-(2-氧代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯 **94a**(1.50 g, 4 mmol)和 4-甲氧基苄胺(822 mg, 6 mmol)溶解于 1 mL 三氯氧磷和 10 mL 甲苯中, 100°C下搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 1-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯 **94b**(900 mg), 产率: 45.5%。

MS *m/z*(ESI): 495 [M+1]

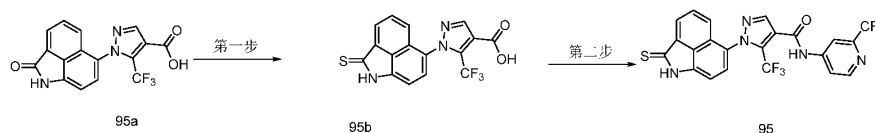
依次参考实施例 1 第九步、第十一步到第十步的合成方法, 由 1-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-甲酸乙酯 **94b**(300 mg, 0.61 mmol)得到 1-(2-亚胺-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 **94**(35 mg), 产率: 11.8%。

MS *m/z*(ESI): 491 [M+1].

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 11.29(s, 1H), 8.71(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.29 – 8.21(m, 2H), 8.17(d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.99(dd, *J* = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 7.79 – 7.70(m, 1H), 7.54(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.41(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.06(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.79 – 3.51(m, 1H).

实施例 95

1-(2-硫代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-甲酰胺



第一步

1-(2-硫代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧酸

将 1-(2-羰基-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧酸 **95a** (50 mg, 0.14 mmol), 劳森试剂(100 mg, 0.25 mmol) 溶解于 10 mL 甲苯中后在 100°C反应 1 小时(微波)。反应液冷却至室温, 倾入 10 mL 水中。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题产物 1-(2-硫代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧酸 **95b** (30 mg), 产率: 57.3%。

MS *m/z* (ESI): 364 [M+1]

参考实施例 1 的第十一步合成方法由 1-(2-硫代-1,2-二氢苯并[cd]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-4-羧酸 **95b** (30 mg, 0.083 mmol)得到 1-(2-硫代-1,2-二

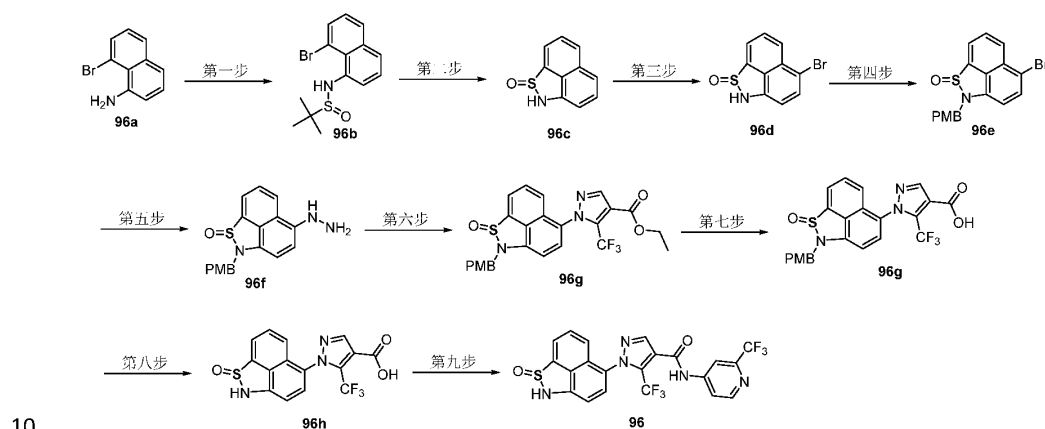
氢苯并[cd]呋喃-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **95** (8 mg), 产率: 19.1%。

MS m/z (ESI): 508 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 10.8, 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

实施例 96

1-(1-氧代-2H-萘并[1,8-cd]异噻唑-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



第一步

N-(8-溴萘-1-基)-叔丁基亚磺酰胺

将 8-溴-1-萘胺 **96a** (5 g, 22.62 mmol) 溶解于 50 mL 二氯甲烷中, 依次加入吡啶 (3.95 g, 50 mmol) 和叔丁基亚磺酰氯 (4.20 g, 30 mmol), 室温下搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 N-(8-溴萘-1-基)-叔丁基亚磺酰胺 **96b** (4 g), 产率: 54.4%。

MS m/z (ESI): 326 [M+1]

第二步

1-氧代-2H-萘并[1,8-cd]异噻唑

将 N-(8-溴萘-1-基)-叔丁基亚磺酰胺 **96b** (4 g, 12.31 mmol) 和偶氮二异丁腈 (2.46 g, 15 mmol) 溶解于 100 mL 甲苯中。90℃ 下滴加三正丁基氢锡 (4.41 g, 15 mmol), 90℃ 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 1-氧代-2H-萘并[1,8-cd]异噻唑 **96c** (1.20 g), 产率: 51.6%。

MS m/z (ESI): 190 [M+1]

依次参考中间体 **1** 第一步到第六步和实施例 **1** 第十一步的合成方法, 由 1-

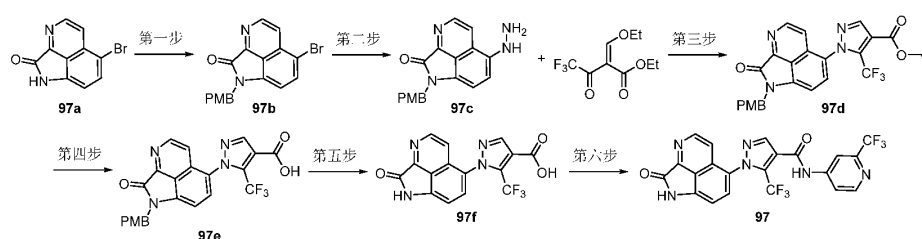
氧代-2*H*-萘并[1,8-*cd*]异噻唑 **96c** (1.20 g, 6.32 mmol) 得到 1-(1-氧代-2*H*-萘并[1,8-*cd*]异噻唑-5-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **96** (41 mg), 产率: 1.3%。

MS *m/z* (ESI): 512 [M+1].

5

实施例 97

1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



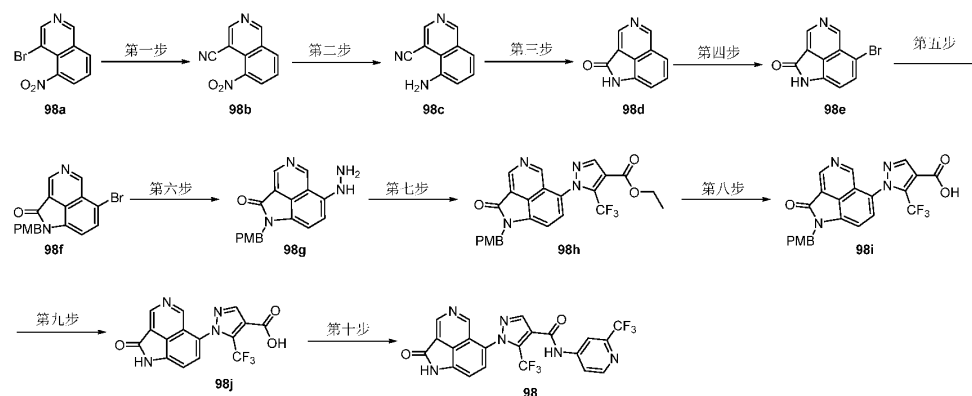
依次参考实施例 2 第五步、实施例 1 第七步到第十一步的合成方法, 由 6-
10 溴吡咯[2,3,4-*ij*]异喹啉-2(1*H*)-酮 **97a** (2.49 g, 10 mmol, 采用公知的方法“专利 WO2022081928A1”制备而得) 得到标题产物 1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*ij*]异喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **97** (126 mg), 产率: 2.6%。

MS *m/z* (ESI): 493 [M+1]

15

实施例 98

1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*de*]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



依次参考实施例 8 第一步, 实施例 34 第二步, 实施例 8 第四步, 中间体 1
20 第一步至第六步, 实施例 34 第三步的合成方法, 通过 4-溴-5-硝基异喹啉 **98a** (10.00 g, 39.68 mmol) 反应得到 1-(2-羰基-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*de*]异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **98** (6 mg), 产率: 4.3%。

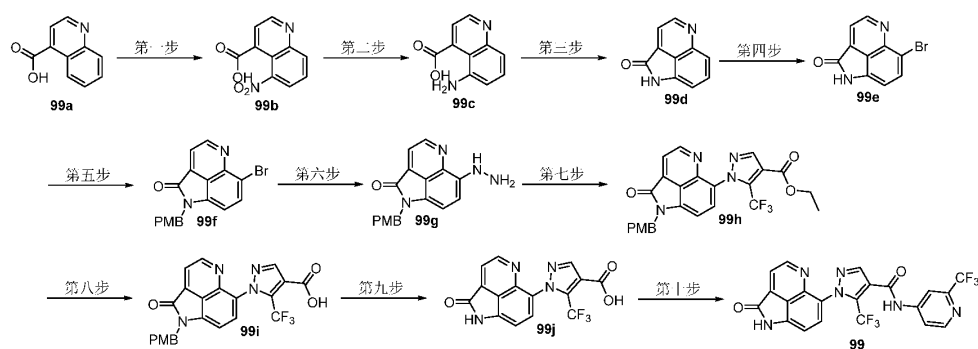
MS m/z (ESI): 493 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.36 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.12 (m, 2H), 6.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H).

5

实施例 99

1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-de]喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



第一步

10

5-硝基喹啉-4-甲酸

将 4-羧基喹啉 **99a** (10 g, 57.80 mmol) 溶解于 30 mL 浓硫酸中, 0℃ 下加入 10 mL 浓硝酸, 0℃ 下搅拌反应 1 小时。将反应液倒入 200 mL 碎冰中, 用 50% 氢氧化钠水溶液调节 pH 至 2, 过滤收集固体, 减压干燥得到标题产物 5-硝基喹啉-4-甲酸 **99b** (6 g), 产率: 47.6%。

15 MS m/z (ESI): 219 [M+1]

第二步

5-氨基喹啉-4-甲酸

将 5-硝基喹啉-4-甲酸 **99b** (6 g, 27.52 mmol) 溶解于 500 mL 甲醇中。加入 5% 钯碳 (1 g)。排除空气并通入氢气, 重复三次。40℃ 下搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到标题产物 5-氨基喹啉-4-甲酸 **99c** (3 g), 产率: 58.0%。

20 MS m/z (ESI): 189 [M+1]

第三步

2-氧代-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-de]喹啉

将 5-氨基喹啉-4-甲酸 **99c** (3 g, 15.96 mmol) 溶解于 50 mL 醋酸中。100℃ 下搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 2-氧代-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-de]喹啉 **99d** (600 mg), 产率: 22.1%。

MS m/z (ESI): 171 [M+1]

依次参考中间体 **1** 第一步到第六步和实施例 **1** 第十一步的合成方法, 由 2-氧代-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*de*]喹啉 **99d** (600 mg, 3.53 mmol) 得到 1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯并[4,3,2-*de*]喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **99** (21 mg), 产率: 1.2%。

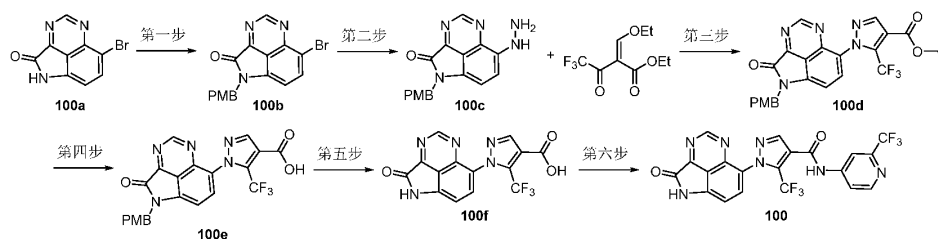
5 MS *m/z* (ESI): 493 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.37 (s, 2H), 9.25 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 9.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

10

实施例 100

1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*de*]喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



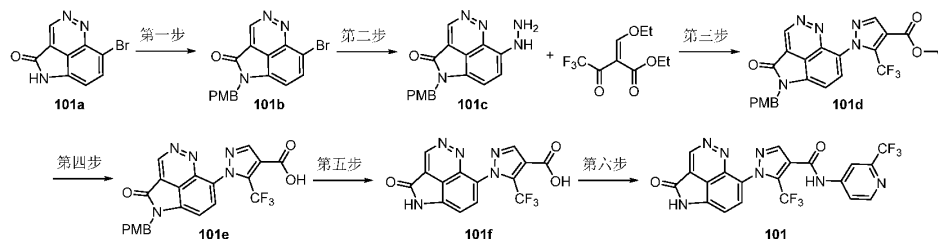
依次参考实施例 **2** 第五步、实施例 **1** 第七步到第十一步的合成方法, 由 6-溴吡咯[4,3,2-*de*]喹啉-2(1*H*)-酮 **100a** (2.50 g, 10.00 mmol, 采用公知的方法“专利 WO2022081928A1”制备而得) 得到标题产物 1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*de*]喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **100** (213 mg), 产率: 4.3 %。

MS *m/z* (ESI): 494 [M+1]

20

实施例 101

1-(4-氧代-4,5-二氢吡咯[4,3,2-*de*]喹啉-8-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



依次参考实施例 **2** 第五步、实施例 **1** 第七步到第十一步的合成方法, 由 8-溴吡咯[4,3,2-*de*]喹啉-4(5*H*)-酮 **101a** (2.50 g, 10 mmol, 采用公知的方法“专利

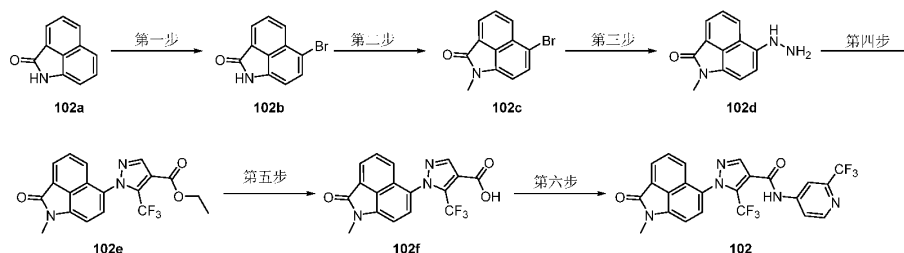
WO2022081928A1”制备而得)得到标题产物 1-(4-氧代-4,5-二氢吡咯[4,3,2-*de*]噌啉-8-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **101** (263 mg), 产率: 5.3 %。

MS *m/z* (ESI): 494 [M+1]

5

实施例 102

1-(1-甲基-2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



第一步

10

6-溴苯并[*cd*]吡啶-2(1*H*)-酮

参考中间体 1 第一步的合成方法, 通过苯并[*cd*]吡啶-2(1*H*)-酮 **102a** (5.00 g, 29.55 mmol), 得到标题产物 6-溴苯并[*cd*]吡啶-2(1*H*)-酮 **102b** (6.80 g), 产率: 93.2%。

MS *m/z* (ESI): 248 [M+1]

第二步

15

6-溴-1-甲基苯并[*cd*]吡啶-2(1*H*)-酮

将 6-溴苯并[*cd*]吡啶-2(1*H*)-酮 **102b** (3 g, 12.09 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL), 抽换氮气三次, 反应冷却至 0°C, 在氮气流下向体系加入钠氢 (967 mg, 24.19 mmol, 60% purity), 反应体系在 0°C 下搅拌 0.5 小时, 将碘甲烷 (2.06 g, 14.51 mmol) 滴加至反应体系中, 体系在 0°C 反应 3 小时。加入水 (5 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 6-溴-1-甲基苯并[*cd*]吡啶-2(1*H*)-酮 **102c** (2 g), 产率: 63.1%。

MS *m/z* (ESI): 263 [M+1]

第三步至第六步

25

依次参考中间体 1 第三步至第五步, 实施例 34 第三步的合成方法, 通过 6-溴-1-甲基苯并[*cd*]吡啶-2(1*H*)-酮 **102c** (2.00 g, 7.63 mmol) 反应得到 1-(1-甲基-2-羰基-1,2-二氢苯并[*cd*]吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **102** (41 mg), 产率: 1.1%。

MS *m/z* (ESI): 506 [M+1]

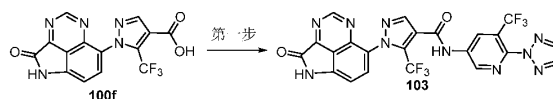
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.30 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H),

8.25 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 5.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.2, 7.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H).

实施例 103

- 5 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*de*]喹唑啉-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

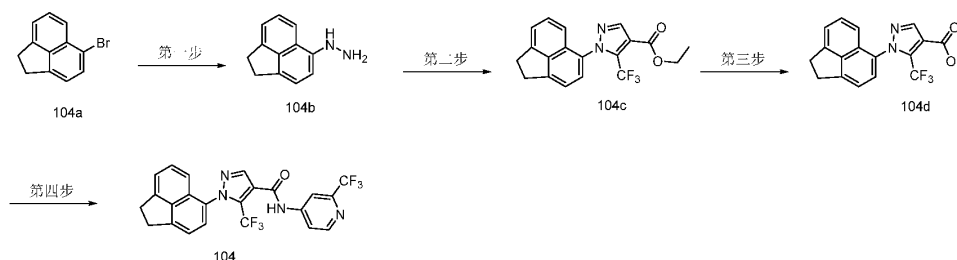


- 参考实施例 1 第十一步, 由 1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*de*]喹唑啉-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸 **100f** (35 mg, 0.10 mmol) 得到标题产物 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-氧代-1,2-二氢吡咯[4,3,2-*de*]喹唑啉-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **103** (23 mg), 产率: 41.0 %。

MS m/z (ESI): 561 [M+1]

实施例 104

- 15 1-(1,2-二氢茚烯-5-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



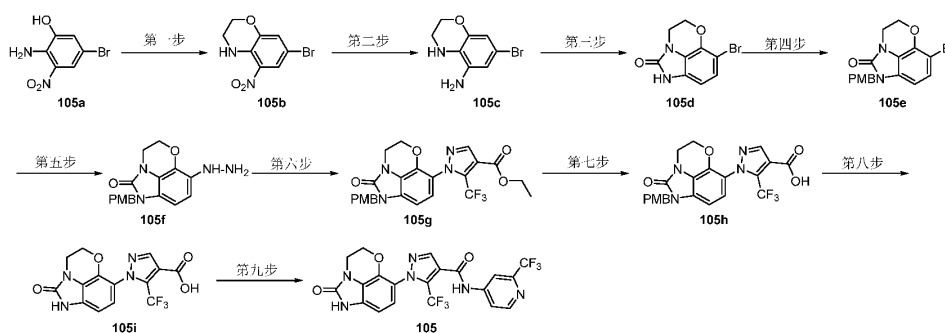
参考实施例 1 的第七步到第九步, 第十一步的合成方法由 5-溴-1,2-二氢茚烯 **104a** (2 g, 8.6 mmol) 得到 1-(1,2-二氢茚烯-5-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **104** (10 mg), 产率: 0.2 %。

- 20 MS m/z (ESI): 477 [M+1].

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.30 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 5.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.2, 3.7$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.48 (s, 4H).

- 25 实施例 105

1-(2-羰基-1,2,3,4-四氢-5-氧杂-1,2*a*-二氮杂茚烯-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



第一步

7-溴-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪

将 2-氨基-5-溴-3-硝基苯酚 **105a** (10 g, 42.91 mmol, 采用公知的方法
 5 “Charifson, Paul S.; et al Journal of Medicinal Chemistry, 2008, vol. 51, #17, p.5243-5263”合成)和碳酸钾(18.00 g, 130.43 mmol)溶于 DMF(100 mL), 抽换氮气
 三次, 向体系中滴加二溴乙烷(9.62 g, 51.72 mmol), 体系升温至 100°C 反应 5 小
 时。体系冷却至室温, 过滤, 浓缩, 残余物加入 200 mL 乙酸乙酯溶解, 依次用
 10 水洗(50 mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×1), 用无水硫酸钠干燥, 过滤,
 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到
 标题产物 7-溴-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪 **105b** (5.20 g), 产率: 46.8%。
 MS m/z (ESI): 260 [M+1]

第二步

7-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-胺

参考实施例 34 第二步的合成方法, 通过 7-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪
 15 -5-胺 **105b** (5.20 g, 20.07 mmol), 得到标题产物 7-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁
 嗪-5-胺 **105c** (3.81 g), 产率: 82.6%。
 MS m/z (ESI): 230 [M+1]

第三步

6-溴-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-2(1H)-酮

将 7-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-胺 **105c** (3.81 g, 16.63 mmol)溶于四
 氢呋喃(50 mL), 抽换氮气三次, 冰水浴冷却至 0°C, 向体系中滴加三乙胺(5.05 g,
 49.90 mmol), 将三光气(2.47 g, 8.32 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)滴加至体系中,
 加完后在 0°C 下反应 2 小时。加入碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 浓缩, 用乙酸乙
 25 酯萃取(80 mL×3), 依次用水洗涤(50 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×1), 用无
 水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C
 纯化所得残余物, 得到标题产物 6-溴-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-2(1H)-酮
105d (1.92 g), 产率: 45.3%。
 MS m/z (ESI): 256 [M+1]

第四步至第八步

1-(2-羰基-1,2,3,4-四氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

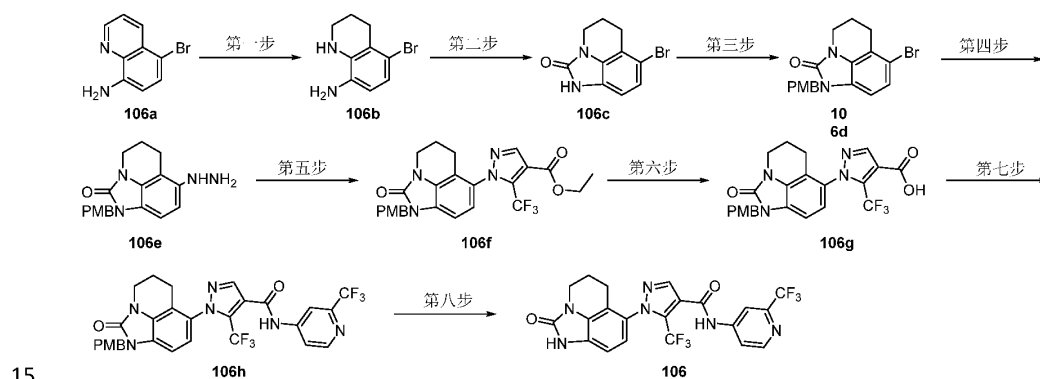
依次参考中间体 **1** 第二步至第六步， 实施例 **34** 第三步的合成方法， 通过
5 6-溴-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-2(1*H*)-酮 **105d** (1.80 g, 7.06 mmol) 反应得
到 1-(2-羰基-1,2,3,4-四氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲
基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **105** (12 mg)， 产率： 0.3%。

MS *m/z* (ESI): 499 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.41 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H),
10 8.25 (s, 1H), 7.68-7.43 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H),
3.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

实施例 106

1-(2-羰基-1,2,5,6-四氢-4*H*-咪唑并[4,5-*l*]-喹啉-7-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲
基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



第一步

5-溴-1,2,3,4-四氢喹啉-8-胺

将 5-溴喹啉-8-胺 **106a** (2.90 g, 13 mmol) 溶于乙酸 (30 mL)， 抽换氮气三次， 加入
二氧化铂 (295 mg, 1.30 mmol)， 抽换氢气三次， 体系在氢气 25°C 反应 24 小
20 时。反应通大气淬灭， 过滤， 浓缩， 残余物加入乙酸乙酯 100 mL 溶解， 加入 1 M
氢氧化钠溶液洗涤 (20 mL)， 饱和氯化钠水溶液洗涤 (30 mL)， 无水硫酸钠干燥，
过滤， 浓缩。得到标题产物 5-溴-1,2,3,4-四氢喹啉-8-胺 **106b** (2.51 g)， 产率： 85.1%。

MS *m/z* (ESI): 228 [M+1]

第二步

25 7-溴-5,6-二氢-4*H*-咪唑并[4,5-*l*]-喹啉-2(1*H*)-酮

将 5-溴-1,2,3,4-四氢喹啉-8-胺 **106b** (1.8 g, 7.93 mmol) 溶于四氢呋喃 (80 mL)，
抽换氮气三次， 体系冷却至 0°C， 向体系中加入三乙胺 (2.41 g, 23.78 mmol, 3.3 mL)

和三光气(1.65 g, 5.55 mmol), 体系在 0°C 反应 1 小时。加入 20 mL 水淬灭反应, 浓缩, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液, 浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 7-溴-5,6-二氢-4*H*-咪唑并[4,5-*l*-*ij*]喹啉-2(1*H*)-酮 **106c** (0.82 g), 产率: 39.8%。

MS *m/z* (ESI): 254 [M+1]

第三步至第八步

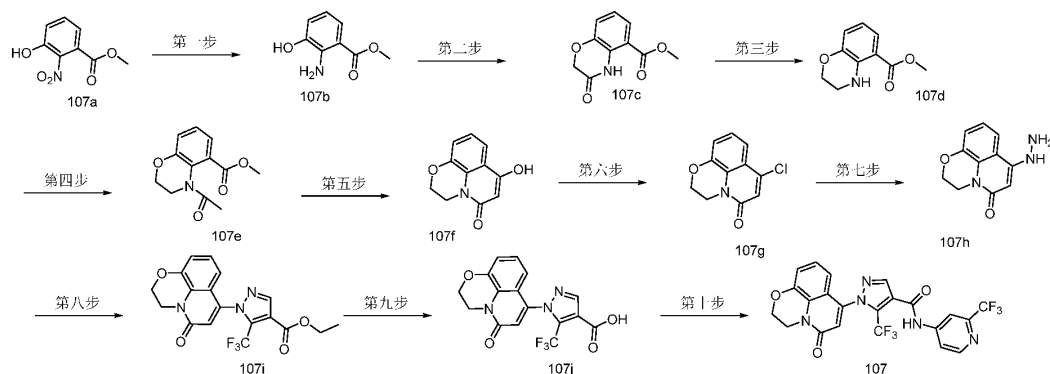
依次参考中间体 **1** 第二步至第五步, 实施例 **87** 第十一步至第十二步的合成方法, 通过 7-溴-5,6-二氢-4*H*-咪唑并[4,5-*l*-*ij*]喹啉-2(1*H*)-酮 **106c** (1.65 g, 6.52 mmol) 反应得到 1-(2-羰基-1,2,5,6-四氢-4*H*-咪唑并[4,5-*l*-*ij*]喹啉-7-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-甲酰胺 **106** (11 mg), 产率: 0.3%。

MS *m/z* (ESI): 497 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.56 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.25-7.06 (m, 2H), 3.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H)。

实施例 107

1-(5-羰基-2,3-二氢-5*H*-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-*ij*]喹啉-7-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-甲酰胺



第一步

2-氨基-3-羟基苯甲酸甲酯

将 3-羟基-2-硝基苯甲酸甲酯 **107a** (5 g, 25.36 mmol) 溶解于 20 mL 乙醇和 5 mL 水中。加入氯化铵(2 g, 37.39 mmol)和还原铁粉(2 g, 35.81 mmol)后在 80°C 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 倾入 50 mL 水中。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标

题产物 2-氨基-3-羟基苯甲酸甲酯 **107b** (3 g), 产率: 70.8%。

MS m/z (ESI): 168 [M+1]

第二步

3-羰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯

- 5 将 2-氨基-3-羟基苯甲酸甲酯 **107b** (3 g, 17.95 mmol) 溶解于 20 mL 乙腈中。加入三乙胺 (2 g, 19.76 mmol) 和氯乙酰氯 (2 g, 17.71 mmol) 后在 20℃ 反应 12 小时。反应液冷却至室温, 倾入 50 mL 水中。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题产物 3-羰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯 **107c** (1.5 g), 产率: 40.3%。

MS m/z (ESI): 208 [M+1]

第三步

3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯

- 15 将 3-羰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯 **107c** (1.5 g, 7.24 mmol) 溶解于 20 mL 四氢呋喃中。在 0℃ 下三氟化硼乙醚(2 g, 7.00 mmol, 50%), 在加入硼氢化钠(500 mg, 13.22 mmol) 后在 0℃ 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 倾入 50 mL 水中。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题产物 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯 **107d** (1 g), 产率: 71.5%。

MS m/z (ESI): 194 [M+1]

第四步

4-乙酰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯

- 25 将 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯 **107d** (1 g, 5.18 mmol) 溶解于 20 mL 乙腈中。在加入乙酰氯(500 mg, 6.37 mmol) 和三乙胺(700 mg, 6.92 mmol), 在 20℃ 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 倾入 50 mL 水中。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题产物 4-乙酰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯 **107e** (600 mg), 产率: 49.3%。

MS m/z (ESI): 236 [M+1]

第五步

7-羟基-2,3-二氢-5H-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮

- 35 将 4-乙酰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯 **107d** (600 mg, 2.55 mmol) 溶解于 20 mL 四氢呋喃中。在 0℃ 下加入双(三甲基硅基)氨基钠(2 mL, 2N),

随后在 0℃反应 2 小时。反应液冷却至室温，倾入 50 mL 水中。过滤，滤液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗产品，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得标题产物 7-羟基-2,3-二氢-5H-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮 **107f** (400 mg)，产率：77.1%。
MS m/z (ESI): 204 [M+1]

第六步

7-氯-2,3-二氢-5H-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮

将 7-羟基-2,3-二氢-5H-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮 **107f** (400 mg, 1.97 mmol)溶解于 20 mL 三氯氧磷中。在 100℃反应 2 小时。反应液冷却至室温，倾入 50 mL 水中。过滤，滤液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得粗产品，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得标题产物 7-氯-2,3-二氢-5H-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮 **107g** (250 mg)，产率：57.3%。
MS m/z (ESI): 222 [M+1]

第七步

7-胍基-2,3-二氢-5H-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮

将 7-氯-2,3-二氢-5H-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮 **107g** (250 mg, 1.13 mmol)溶解于 20 mL 水合肼中。在 100℃反应 2 小时。反应液冷却至室温，倾入 50 mL 水中。过滤，浓缩得标题产物 7-胍基-2,3-二氢-5H-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮 **107h** (200 mg)，产率：81.6%。
MS m/z (ESI): 218 [M+1]

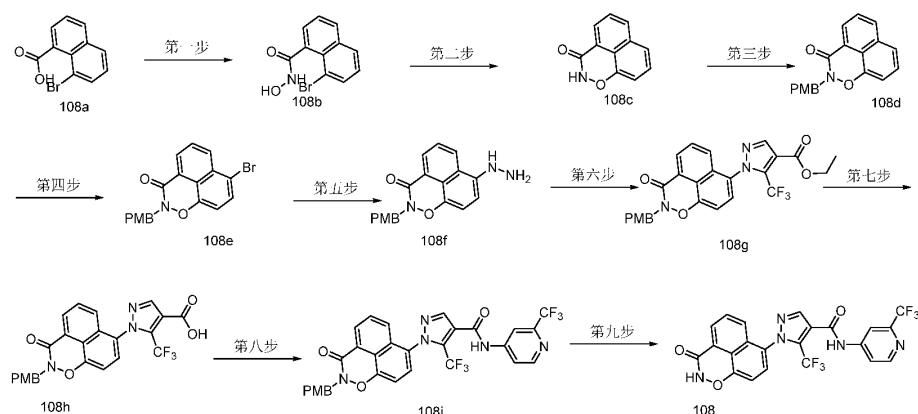
参考实施例 1 的第八步，第九步，第十一步的合成方法由 7-胍基-2,3-二氢-5H-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮 **107h** (200 mg, 0.92 mmol)得到 1-(5-羰基-2,3-二氢-5H-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-ij]喹啉-7-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **107** (20 mg)，产率：4.3 %。

MS m/z (ESI): 510 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 – 8.21 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.02 – 6.83 (m, 2H), 4.72 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H).

实施例 108

1-(3-羰基-2,3-二氢萘并[1,8-脱][1,2]噁嗪-7-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



第一步

8-溴-N-羟基-1-萘酰胺

将 8-溴-1-萘酸 **108a** (5 g, 19.91 mmol) 溶解于 20 mL 二氯甲烷中。加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (10 g, 26.30 mmol) 和三乙胺 (4 g, 39.53 mmol) 后在 20℃ 反应 1 小时后加入盐酸羟胺 (1.5 g, 21.58 mmol), 在 20℃ 反应 1 小时。反应液冷却至室温, 倾入 50 mL 水中。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题产物 8-溴-N-羟基-1-萘酰胺 **108b** (2 g), 产率: 37.7%。

MS m/z (ESI): 266 [M+1]

第二步

萘并[1,8-脱][1,2]噁嗪-3(2H)-酮

将 8-溴-N-羟基-1-萘酰胺 **108b** (2 g, 7.52 mmol) 溶解于 20 mL 二氧六环中。加入碳酸铯 (4 g, 12.28 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (500 mg, 0.86 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (500 mg, 0.55 mmol) 后在 110℃ 反应 12 小时。反应液冷却至室温, 倾入 50 mL 水中。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗产品, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得标题产物萘并[1,8-脱][1,2]噁嗪-3(2H)-酮 **108c** (900 mg), 产率: 64.7%。

MS m/z (ESI): 186 [M+1]

第三步

2-(4-甲氧苄基)萘并[1,8-脱][1,2]噁嗪-3(2H)-酮

将萘并[1,8-脱][1,2]噁嗪-3(2H)-酮 **108c** (900 mg, 4.86 mmol) 溶解于 20 mL 四氢呋喃中。加入碳酸铯 (4 g, 12.28 mmol) 和 4-甲氧基氯苄 (1 g, 6.38 mmol) 后在 100℃ 反应 12 小时。反应液冷却至室温, 倾入 50 mL 水中。过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×2), 无水硫酸

钠干燥，过滤，浓缩得粗产品，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得标题产物 2-(4-甲氧苄基)萘并[1,8-脱][1,2]噁嗪-3(2H)-酮 **108d** (1 g)，产率：67.3%。

MS m/z (ESI): 306 [M+1]

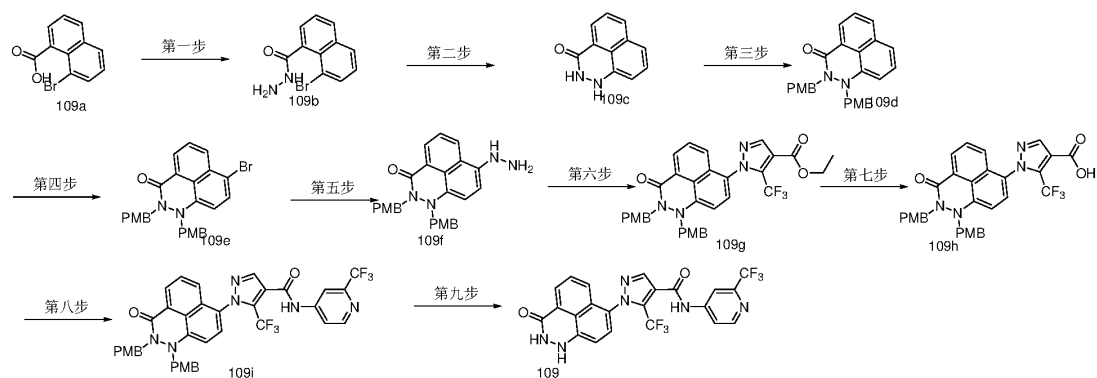
- 5 参考实施例 3 的第六步到第九步和第十一步到第十二步的合成方法由 2-(4-甲氧苄基)萘并[1,8-脱][1,2]噁嗪-3(2H)-酮 **108d** (1 g, 3.28 mmol) 得到 1-(3-羰基-2,3-二氢萘并[1,8-脱][1,2]噁嗪-7-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **108** (10 mg)，产率：0.6 %。

MS m/z (ESI): 508 [M+1].

10

实施例 109

1-(3-羰基-2,3-二氢-1H-萘并[脱]噁嗪-7-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺

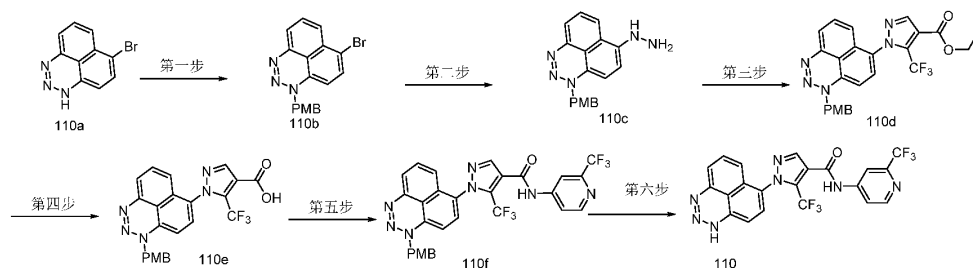


- 15 参考实施例 **108** 的合成方法由 8-溴-1-萘酸 **109a** (5 g, 19.91 mmol) 得到 1-(3-羰基-2,3-二氢-1H-萘并[脱]噁嗪-7-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 **109** (10 mg)，产率：0.1%。

MS m/z (ESI): 507 [M+1].

实施例 110

- 20 1-(1H-萘并[1,8-脱][1,2,3]三嗪-7-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺

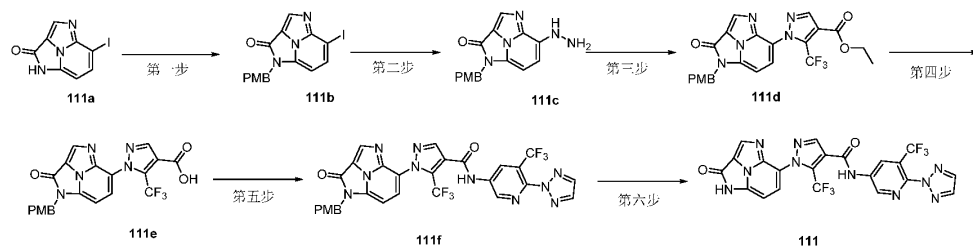


采用采用公知的方法“专利 WO2022081927A”制备 7-溴-1H-萘并[1,8-脱][1,2,3]三嗪, 参考实施例 108 的第五步到第九步合成方法由 7-溴-1H-萘并[1,8-脱][1,2,3]三嗪 **110a** (5 g, 20.15 mmol)得到 1-(1H-萘并[1,8-脱][1,2,3]三嗪-7-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **110** (10 mg), 产率: 0.1%。

MS m/z (ESI): 492 [M+1].

实施例 111

10 N-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢-1,2,4-三氮杂环戊二烯并[cd]茚-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

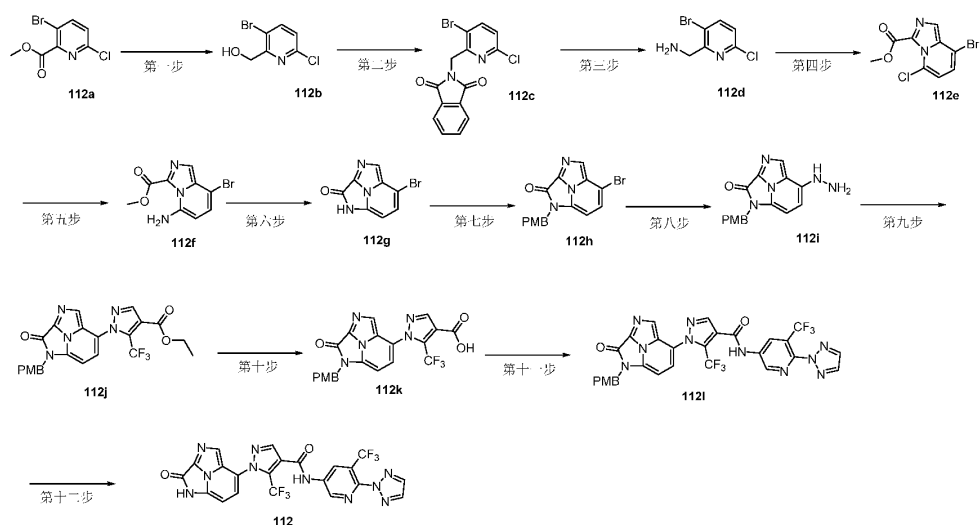


参考中间体 1 第二步与实施例 1 第七步至第十一步的合成方法, 通过 5-碘-1,2a1,4-三氮杂环戊二烯并[cd]茚-2(1H)-酮 **111a** (230 mg, 0.81 mmol, 采用公知的方法“专利 WO2022089406 A1”制备而得), 得到 N-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢-1,2,4-三氮杂环戊二烯并[cd]茚-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **111** (18 mg), 产率: 4.0%。

MS m/z (ESI): 549 [M+1]

实施例 112

20 N-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢-1,2a1,3-三
氮杂环戊二烯并[cd]茚-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺



第一步

(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲醇

将甲基 3-溴-6-氯-吡啶-2-羧酸酯 **112a** (2 g, 7.98 mmol) 溶解于 20 ml 甲醇中，冰浴下分批缓慢加入硼氢化钠 (1.51 g, 39.92 mmol) 让反应在室温下搅拌反应 16 小时。将反应液倒入 100 mL 饱和氯化钠水溶液中，用二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取，合并有机相后将其经无水硫酸钠干燥后减压浓缩得到标题产物 (3-溴-6-氯吡啶-2-基) 甲醇 **112b** (1.60 g)，产率：89.9%。

MS m/z (ESI): 223 [M+1].

10

第二步

2-((3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基)异二氢吡啶-1,3-二酮

将甲基 3-溴-6-氯-吡啶-2-羧酸酯 **112b** (1 g, 4.50 mmol) 与三苯基磷 (2.36 g, 8.99 mmol) 溶解于 20 ml 四氢呋喃中，冰浴下缓慢加入邻苯二甲酰亚胺 (727 mg, 4.94 mmol) 与偶氮二甲酸二乙酯 (1.72 g, 9.89 mmol)，让反应在室温下搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物得到标题产物 2-((3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基)异二氢吡啶-1,3-二酮 **112c** (1.31 g)，产率：82.3%。

MS m/z (ESI): 352 [M+1].

第三步

(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲胺

20

将 2-((3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基)异二氢吡啶-1,3-二酮 **112c** (800 mg, 2.28 mmol) 溶解于 20 mL 乙醇中，加入水合肼 (145 mg, 4.55 mmol, 98% 纯度)。让反应在室温下搅拌反应 1 小时。将反应液倒入 100 mL 水中，加入乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并有机相并将其用无水硫酸钠干燥，减压蒸馏得标题产物 (3-溴-6-氯吡啶

-2-基)甲胺 **112d** (480 mg), 产率: 95.2%。

MS m/z (ESI): 222 [M+1].

第四步

甲基 8-溴-5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸酯

5 将(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲胺 **112d** (400 mg, 1.81 mmol) 与草酰氯单乙酯(278 mg, 2.03 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 加入三乙胺(206 mg, 2.03 mmol)。让反应在室温下搅拌反应 6 小时。将反应液旋干后, 残渣溶于 6 mL 三氯氧磷中, 让反应在 105℃下加热反应 2 小时, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 甲基 8-溴-5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸酯 **112e** (510 mg), 产率: 93.1%。

MS m/z (ESI): 288 [M+1].

第五步

甲基 8-溴-5-氨基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸酯

15 将甲基 8-溴-5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸酯 **112e** (510 mg, 1.77 mmol)溶解于 10 mL 氨甲醇(7M)中, 让反应在 80℃下封管反应 16 小时。将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物得到标题产物 甲基 8-溴-5-氨基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸酯 **112f** (320 mg), 产率: 65.1%。

MS m/z (ESI): 270 [M+1].

第六步

5-溴-1,2,3-三氮杂环戊二烯并[cd]茚-2(1H)-酮

20 将甲基 8-溴-5-氨基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸酯 **112f** (320 mg, 1.19 mmol) 溶解于 10 mL 乙腈中, 加入 10 mL 25% 甲醇钠甲醇溶液, 让反应在 70℃下加热反应 16 小时。用 2M 盐酸将反应液 pH 调至酸性, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物得到标题产物 5-溴-1,2,3-三氮杂环戊二烯并[cd]茚-2(1H)-酮 **112g** (208 mg), 产率: 65.6%。

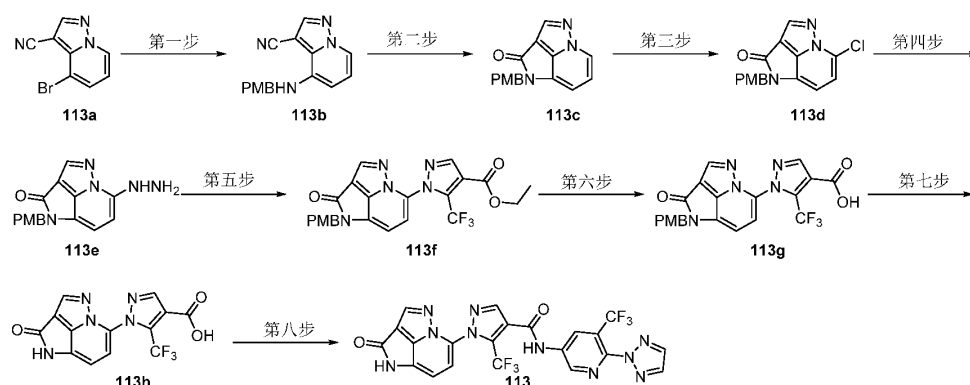
MS m/z (ESI): 238 [M+1].

30 参考中间体 1 第二步与实施例 1 第七步至第十一步的合成方法, 通过 5-溴-1,2,3-三氮杂环戊二烯并[cd]茚-2(1H)-酮 **112g** (208 mg, 0.88 mmol), 得到 N-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢-1,2a1,3-三氮杂环戊二烯并[cd]茚-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 **112** (9 mg), 产率: 1.8%。

MS m/z (ESI): 549 [M+1]

实施例 113

35 N-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢-1,4,4a-三氮杂环戊二烯并[cd]茚-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺



依次参考实施例 8 的第三步至第四步, 实施例 13 的第一步, 实施例 8 的第七步, 中间体 1 第四步至第六步, 实施例 1 的第十一步的合成方法, 通过 4-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 113a(15 g, 6.78 mmol)反应得到 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氢-1,4a-三氮杂环戊二烯并[*cd*]茚-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 113(8 mg), 产率: 0.2%。

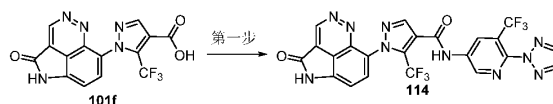
MS *m/z* (ESI): 549 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.10 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.26-8.12 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

10

实施例 114

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(4-氧代-4,5-二氢吡咯[4,3,2-*de*]喹唑啉-8-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺

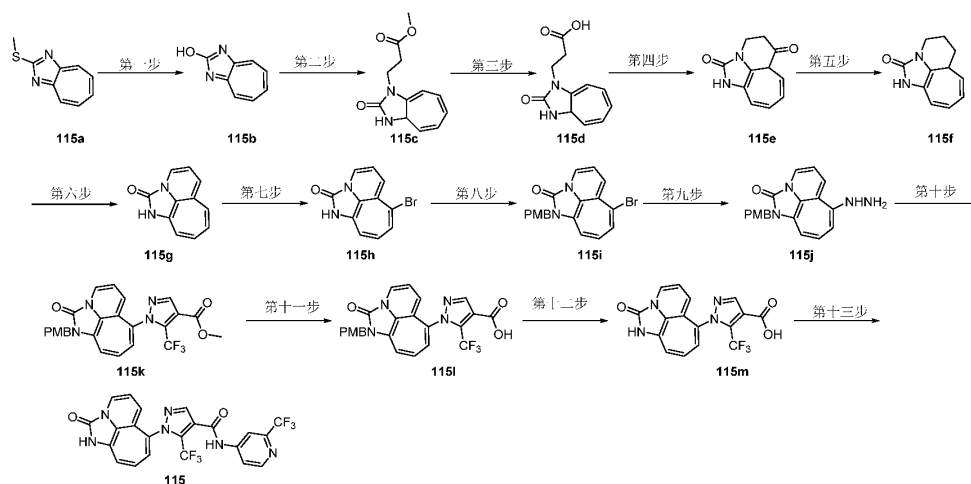


参考实施例 1 第十一步, 由 1-(4-氧代-4,5-二氢吡咯[4,3,2-*de*]喹唑啉-8-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 101f(35 mg, 0.10 mmol)得到标题产物 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(4-氧代-4,5-二氢吡咯[4,3,2-*de*]喹唑啉-8-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 114(21 mg), 产率: 37.4%。

MS *m/z* (ESI): 561 [M+1]

实施例 115

1-(2-羰基-1,2-二氢-1,2a-二氮杂苯并[*cd*]萘-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



第一步

环庚三烯并[d]咪唑-2-醇

将 2-(甲硫基)环庚三烯并[d]咪唑 **115a**(10g, 56.82 mmol, 采用公知的方法
 5 “Journal of the Americal Chemical Society, 1954, Vol. 76, p. 3352 - 3353”合成)溶于
 浓盐酸(50 mL)中, 加热回流 2 小时, 冷却至室温, 加入乙醇(80 mL), 在室温下
 搅拌 1 小时。过滤, 将滤渣溶于水(80 mL)中, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至
 7~8, 过滤, 滤饼加水洗涤(10 mL×2), 干燥。得到标题产物环庚三烯并[d]咪唑-2-
 醇 **115b**(6.51 g), 产率: 79.8%。

10 MS m/z (ESI): 147 [M+1]

第二步

甲基 3-(2-羰基-3,3a-二氢环庚三烯并[d]咪唑-1(2H)-基)丙酸酯

将环庚三烯并[d]咪唑-2-醇 **115b**(5 g, 34.21 mmol)溶于 DMF(50 mL)中, 加入
 碳酸钾(14.18 g, 102.63 mmol)和溴丙酸甲酯(11.43 g, 68.42 mmol), 抽换氮气三
 15 次, 加热至 80°C 反应 2 小时。冷却至室温, 过滤, 浓缩。残余物用硅胶柱色谱
 法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到标题产物甲基 3-(2-羰基-3,3a-二氢环
 庚三烯并[d]咪唑-1(2H)-基)丙酸酯 **115c**(7.20 g), 产率: 89.8%。

MS m/z (ESI): 235 [M+1]

第三步

3-(2-羰基-3,3a-二氢环庚三烯并[d]咪唑-1(2H)-基)丙酸

参考中间体 **1** 第五步的合成方法, 通过甲基 3-(2-羰基-3,3a-二氢环庚三烯并
 [d]咪唑-1(2H)-基)丙酸酯 **115c**(7.20 g, 30.74 mmol)反应得到 3-(2-羰基-3,3a-二氢
 环庚三烯并[d]咪唑-1(2H)-基)丙酸 **115d**(6.30 g), 产率: 93.2%。

MS m/z (ESI): 221 [M+1]

25

第四步

1,3,4,5a-四氢-1,2a-二氮杂苯并[cd]萸-2,5-二酮

将 3-(2-羰基-3,3a-二氢环庚三烯并[d]咪唑-1(2H)-基)丙酸 **115d**(6.20 g, 28.15 mmol)溶于二氯甲烷(70 mL)中,抽换氮气三次,体系冷却至 0°C,向体系中滴加氯化亚砷(6.70 g, 56.31 mmol),加完后,升温至 25°C 反应 2 小时。浓缩,残余物用氯甲烷(100 mL)溶解,加入三氯化铝(11.26 g, 84.45 mmol),体系在 40 °C 下反应 1 小时。加入碳酸氢钠溶液淬灭,用二氯甲烷萃取(200 mL×3),用饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液,浓缩,残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物,得到标题产物 1,3,4,5a-四氢-1,2a-二氮杂苯并[cd]萸-2,5-二酮 **115e**(3.60 g),产率: 63.2%。

MS m/z (ESI): 203 [M+1]

第五步

3,4,5,5a-四氢-1,2a-二氮杂苯并[cd]萸-2(1H)-酮

将 1,3,4,5a-四氢-1,2a-二氮杂苯并[cd]萸-2,5-二酮 **115e**(3.50 g, 17.31 mmol)溶于三氟乙酸(40 mL)中,抽换氮气三次,体系冷却至 0°C,向体系中滴加三乙基硅烷(2.42 g, 20.77 mmol),体系在 0°C 下反应 2 小时。浓缩,残余物加入水(30 mL),用乙酸乙酯萃取(80 mL×3),依次用碳酸氢钠溶液洗涤(50 mL×2),饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液,浓缩,残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物,得到标题产物 3,4,5,5a-四氢-1,2a-二氮杂苯并[cd]萸-2(1H)-酮 **115f**(2.81 g),产率: 86.3%。

MS m/z (ESI): 189 [M+1]

第六步

1,2a-二氮杂苯并[cd]萸-2(1H)-酮

将 3,4,5,5a-四氢-1,2a-二氮杂苯并[cd]萸-2(1H)-酮 **115f**(2.50 g, 13.28 mmol)溶于乙腈(40 mL)中,加入三乙胺(6.72 g, 66.41 mmol),体系在 70°C 下反应 12 小时。浓缩,残余物加入水(20 mL),用乙酸乙酯萃取(60 mL×3),饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×1),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液,浓缩,残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物,得到标题产物 1,2a-二氮杂苯并[cd]萸-2(1H)-酮 **115g**(1.80 g),产率: 73.6%。

MS m/z (ESI): 185 [M+1]

第七步至第十三步

1-(2-羰基-1,2-二氢-1,2a-二氮杂苯并[cd]萸-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

依次参考中间体 **1** 的第一步至第六步,实施例 **1** 的第十一步的合成方法,通过 1,2a-二氮杂苯并[cd]萸-2(1H)-酮 **115g**(7.80 g, 42.35 mmol)反应得到 1-(2-羰基-1,2-二氢-1,2a-二氮杂苯并[cd]萸-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-

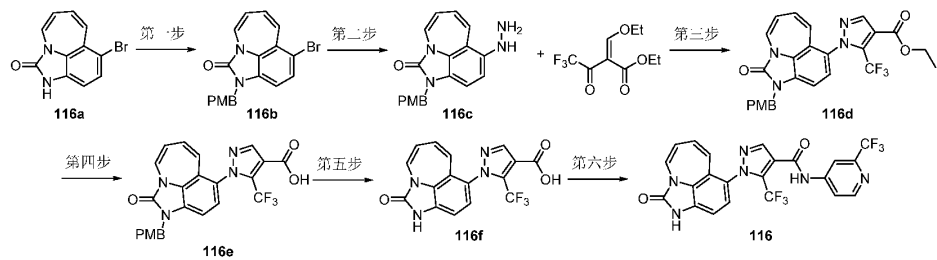
基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **115**(14 mg), 产率: 0.07%。

MS *m/z* (ESI): 507 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.21 (s, 1H), 9.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.92-6.63 (m, 4H), 6.22 (s, 1H).

实施例 116

1-(1-氧代-1,2-二氢-2,9*a*-二氮杂苯并[*cd*]萘-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺



依次参考实施例 2 第五步、实施例 1 第七步到第十一步的合成方法, 由 5-溴-2,9*a*-二氮杂苯并[*cd*]萘-1-(2*H*)-酮 **116a** (2.63 g, 10.00 mmol, 采用公知的方法“专利 WO2022081928A1”制备而得)得到标题产物 1-(1-氧代-1,2-二氢-2,9*a*-二氮杂苯并[*cd*]萘-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲酰胺 **116** (240 mg), 产率: 4.7 %。

MS *m/z* (ESI): 507 [M+1].

生物学测试评价

以下结合测试例进一步描述解释本发明, 但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

测试例 1、本发明化合物对 MALT1 酶活性抑制作用的测定

1.1 实验目的:

以Ac-LRSR-AMC为底物, 在其*K_m*浓度下测试化合物MALT1酶活抑制的IC₅₀。

1.2 实验仪器和试剂:

仪器:

仪器名称	厂家	规格型号
离心机	Eppendorf	5810R
微型离心机	大龙兴创实验仪器有限公司	D1008
酶标仪	Bio Tek	H1MFD

试剂:

试剂材料	厂家	货号
Recombinant human MALT1/MLT protein	Abcam	ab271604
Ac-LRSR-AMC	SM biochemicals	ab271604

1.3 实验方法:

以Ac-LRSR-AMC为底物，被MALT1酶切后的产物产生荧光，可在460nm检测到。化合物检测的最高浓度为1000 nM，3倍稀释，共11个浓度（1000 nM - 0.017 nM）。反应体系为10 nM FL MALT1 protein, 200 mM Ac-LRSR-AMC, 50 mM Tris pH 7.5, 0.6M Citrate, 1mM DTT, 1mM EDTA, 0.05% BSA and 1.5% DMSO。化合物和酶室温预孵育50分钟，随后加入底物进行反应4小时。

1.4 实验数据处理方法:

1、抑制率(%):

将原始数据（460nm 读值）按照以下公式进行计算，得到抑制率。

抑制率% = [(阳性对照孔平均值-样品孔值)/(阳性对照孔平均值-阴性对照孔平均值)]×100，其中阳性对照孔为无化合物酶反应孔，阴性对照孔为不加酶的反应孔。

2、曲线拟合:

使用 GraphPad Prism 6 中的 log(inhibitor) vs. response -- Variable slope (four parameters)对化合物浓度及对应的抑制率进行拟合方程分析，拟合曲线并得出化合物 IC₅₀ 值。

拟合计算方程为 $Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC_{50}-X)*HillSlope)})$

1.5 实验结论:

表1：化合物对MALT1酶活抑制活性的IC₅₀值

实施例编号	MALT1 IC ₅₀ (μM)
实施例 3	0.105
实施例 5	0.015
实施例 13	0.107
实施例 15	0.169
实施例 18	0.024
实施例 27	0.162
实施例 30	0.141
实施例 31	0.040
实施例 32	0.123
实施例 33	0.046

实施例 34	0.032
实施例 35	0.059
实施例 36	0.053
实施例 37	0.048
实施例 44	0.080
实施例 45	0.123
实施例 46	0.093
实施例 47	0.123
实施例 48	0.140
实施例 49	0.028
实施例 50	0.039
实施例 51	0.047
实施例 52	0.104
实施例 53	0.025
实施例 55	0.171
实施例 56	0.031
实施例 60	0.016
实施例 63	0.028
实施例 66	0.193
实施例 67	0.048
实施例 68	0.051
实施例 69	0.081
实施例 73	0.191
实施例 74	0.196
实施例 75	0.024
实施例 78	0.035
实施例 83	0.050
实施例 87	0.084
实施例 89	0.106
JNJ-67856633	0.531

1.6 实验结论

表中数据显示，本发明实施例化合物有良好的 MALT1 酶活抑制活性。

测试例 2、本发明化合物对 TMD8 和 OCI-Ly3 细胞的增殖抑制作用的测定

5 2.1 实验目的：

通过细胞增殖抑制实验评价化合物对 TMD8 和 OCI-Ly3 细胞的增殖抑制作用。

2.2 实验仪器和试剂:

仪器:

仪器名称	厂家	规格型号
全功能酶标仪	Bio Tek 美国伯腾	H1MFD
离心机	eppendorf	5702R
细胞计数仪	Life	Countess II
CO ₂ 培养箱	Thermo	311
生物安全柜	上海博讯实业	BSC-1300IIA2

5 试剂:

试剂材料	厂家	货号
RPMI 1640	GIBCO	22400-089
DMEM	GIBCO	11995-065
PBS	GIBCO	10010-023
FBS	GIBCO	10099-141C
胰酶 (TE)	GIBCO	25200-056
CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability 检测试剂盒 (CTG)	Promega	G7573
96V 型底板(Compoud plate)	Axygen	WIPP02280
96 孔板	Corning	3610

2.3 实验方法:

通过 CellTiter-Glo 的方法检测化合物对 TMD8 和 OCI-Ly3 细胞的增殖抑制作用, 化合物检测的最高浓度为 1000 nM, 3 倍稀释, 共 9 个浓度 (1000 nM - 0.15 nM)。细胞以适当密度铺板后, 第二天加入化合物, 孵育 96 小时后进行用 CellTiter-Glo Luminescebt 检测试剂盒进行检测。

2.4 实验数据处理方法:

1、抑制率(%):

抑制率%= [(阳性对照孔平均值-样品孔值)/(阳性对照孔平均值-阴性对照孔平均值)]×100, 其中阳性对照孔为无化合物孔, 阴性对照孔为 PBS 孔。

2、曲线拟合:

使用 GraphPad Prism 6 中的 log(inhibitor) vs. response -- Variable slope (four parameters)对化合物浓度及对应的抑制率进行拟合方程分析，拟合曲线并得出化合物 IC₅₀ 值。

拟合计算方程为 $Y=Bottom+(Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC_{50}-X)*HillSlope)})$

5 2.5 实验结论：

表2：化合物对OCI-Ly3细胞的增殖抑制活性的IC₅₀值

实施例编号	OCI-Ly3 细胞增殖抑制测试 IC ₅₀ (μM)
实施例 5	0.120
实施例 13	0.272
实施例 18	0.088
实施例 27	0.804
实施例 31	0.206
实施例 32	0.266
实施例 34	0.212
实施例 35	0.263
实施例 44	0.149
实施例 46	0.222
实施例 49	0.097
实施例 50	0.219
实施例 51	0.083
实施例 53	0.101
实施例 55	0.211
实施例 56	0.152
实施例 60	0.132
实施例 63	0.154
实施例 66	0.087
实施例 68	0.271
实施例 74	0.234
实施例 75	0.213
实施例 92	0.128

2.6 实验结论

表中数据显示，本发明实施例化合物有良好的TMD8和OCI-Ly3细胞的增殖抑制活性。

10 测试例3、细胞内MALT1蛋白酶活性检测实验

3.1 研究目的:

通过检测 TMD8 细胞内 MALT1 对底物 BCL-10 的剪切水平, 测试化合物在细胞环境中对 MALT1 蛋白酶活性抑制作用

3.2 实验仪器和试剂:

5 3.2.1 仪器:

仪器名称	厂家	规格型号
全功能酶标仪	Bio Tek 美国伯腾	H1MFD
离心机	eppendorf	5702R
细胞计数仪	Life	Countess II
CO ₂ 培养箱	Thermo	311
生物安全柜	上海博讯实业	BSC-1300IIA2

3.2.2 试剂:

试剂材料	厂家	货号
RPMI 1640	GIBCO	22400-089
Penicillin-Streptomycin	Hyclone	SV30010
PBS	GIBCO	10010-023
FBS	GIBCO	10099-141C
重组 Bcl10 抗体	Abcam	Ab33905
Bcl-10 抗体	Santacruz	Sc-5273HRP
重组人 Bcl10 蛋白	Abcam	ab124575
eBioscience cell stimulation cocktail (500X)	Invitrogen	00-4970-93
PhosSTOP™	Roche	04906837001
96V 型底板 (PS)	Corning	3894
Dimethyl sulfoxide	Sigma	D2650
cOmplete Tablets EDTA-free, EASYpack	Roche	0469312001
Cell Lysis Buffer (10X)	Cell Signaing	9803
96 孔检测板	Corning	3590
Blocker BSA(10%) in PBS	Thermo	37525
5×ELISA/ELISPOT diluent	Thermo	00-4202-56
ELISA wash buffer(20×)	CST	9801P2
TMB Substrate	CST	7004P6
STOP Solution	CST	7002P6

3.3 实验方法:

通过ELISA夹心法检测细胞内未被剪切的BCL-10蛋白含量,判定化合物对细胞内MALT1蛋白酶活性的抑制作用。化合物检测的最高浓度为10000 nM, 3倍稀释,共9个浓度(10000 nM – 1.5 nM)。细胞以适当密度铺板,先加入相应浓度的化合物作用30分钟,再加入eBioscience cell stimulation cocktail刺激细胞2小时后,收集细胞裂解。将细胞裂解液加入事先包被好重组BCL-10抗体 (Abcam, #Ab33905) 的检测板中4℃孵育过夜,第二天加入BCL-10检测抗体 (Santacruz, # Sc-5273HRP) 进行孵育2小时,使用TMB底物进行显色约30分钟后终止,并通过酶标仪进行检测。

3.4 实验数据处理方法:

1) 抑制率(%):
抑制率%= [(样品孔值-阴性对照孔平均值)/(阳性对照孔平均值-阴性对照孔平均值)]×100, 其中阳性对照孔为高浓度参比化合物孔, 阴性对照孔为 DMSO 孔。

2) 曲线拟合: 使用 GraphPad Prism 6 中的 log(inhibitor) vs. response -- Variable slope (four parameters)对化合物浓度及对应的抑制率进行拟合方程分析, 拟合曲线并得出化合物 IC₅₀ 值。

拟合计算方程为 $Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC_{50}-X)*HillSlope)})$

3.5 实验结论:

表3: 化合物细胞内对MALT1蛋白酶活性抑制作用的IC₅₀值

实施例编号	Bcl10 TMD8 IC ₅₀ (μM)
实施例 3	0.083
实施例 5	0.036
实施例 18	0.061
实施例 27	0.051
实施例 31	0.103
实施例 46	0.080
实施例 49	0.073
实施例 53	0.056
实施例 55	0.050
实施例 56	0.093
实施例 60	0.057
实施例 63	0.058
实施例 68	0.072
实施例 75	0.083

实施例 78	0.067
实施例 88	0.072

3.6 实验结论

表中数据显示，本发明实施例化合物有良好的 MALT1 蛋白酶活性。

测试例4、Balb/C小鼠口服给药药代动力学测定

5 4.1 研究目的：

以Balb/C小鼠为受试动物，研究化合物在30 mg/kg剂量下口服给药在小鼠体内血浆的药代动力学行为。

4.2 试验方案

4.2.1 试验药品：

10 本发明实施例化合物，自制。

4.2.2 试验动物：

Balb/C Mouse 3只（3只/实施例），雄性，上海杰思捷实验动物有限公司，动物生产许可证号(SCXK（沪）2013-0006 N0.311620400001794)。

4.2.3 给药：

15 Balb/C小鼠3只，雄性；禁食一夜后分别p.o.，剂量为30 mg/kg，给药体积10 mL/kg。

4.2.4 样品采集：

小鼠给药前和给药后，在0、0.5、1、2、4、6、8和24小时，采用眼眶采血0.1 mL，置于EDTA-K₂试管中，4 °C 6000 rpm 离心6 min分离血浆，于-80°C保存。

20 4.2.5 样品处理：

- 1) 血浆样品 40 uL 加入 160 uL 乙腈沉淀，混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟。
- 2) 取处理后上清溶液100 uL进行LC/MS/MS分析待测化合物的浓度。

4.2.6 液相分析：

- 液相条件：Shimadzu LC-20AD 泵
- 质谱条件：AB Sciex API 4000 质谱仪
- 色谱柱：phenomenex Gemi 5 um C18 50 × 4.6 mm
- 移动相：A 液为 0.1%甲酸水溶液，B 液为乙腈
- 流速：0.8 mL/min
- 洗脱时间：0-4.0 分钟，洗脱液如下：

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%

2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

4.3 试验结果与分析

药代动力学主要参数用WinNonlin 8.2计算得到，小鼠药代实验结果见下表

表 4：本发明化合物的小鼠口服给药药代动力学参数

实施例编号 (30 mg/kg, P.O.)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC 0-t (ng/mL*h)	AUC _{0-∞} (ng/mL*hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
实施例 3	4.0	23,733	330,088	341,390	4.7	7.4
实施例 5	2.0	7,177	64,062	64,102	2.1	5.2
实施例 13	4.0	4,380	62,663	67,797	6.2	9.4
实施例 18	2.0	22,933	221,792	221,855	1.9	5.4
实施例 27	4.0	71,267	1,130,746	1,584,433	13.1	18.7
实施例 31	2.0	25,867	196,904	196,956	1.9	4.7
实施例 49	2.0	15,267	104,907	104,960	2.1	4.3
实施例 50	8.0	3,023	54,382	NA	NA	NA
实施例 53	8.0	14,067	256,222	NA	NA	NA
实施例 55	4.0	28,267	400,925	471,673	8.6	12.2
实施例 68	0.5	2,670	10,168	10,388	1.2	2.6
实施例 75	2.0	1,293	12,178	12,239	3.0	5.5

5 5.4 实验结论

表中数据显示，本发明实施例化合物有良好的小鼠口服药代参数。

测试例6、本发明化合物渗透性测试

6.1 实验目的：

10 本试验目的是测试化合物穿过 Caco-2 细胞模型的双向渗透性，评估其是否被外排转运体转运。

6.2 实验仪器及材料：

液相质谱联用仪、离心机、涡旋仪、移液枪、96 孔测试板(HTS Transwell Plate)，加入内标的乙腈溶液、Caco-2 细胞 (ATCC)、汉克斯平衡液 (HBSS)、荧光黄 (LY)、二甲基亚砜 (DMSO)。

6.3 实验步骤：

1) 培养 Caco-2 单层细胞：选取状态良好的 Caco-2 细胞铺板，每隔 2~3 天更换培养基，培养 21~28 天，形成致密的细胞单层，测试。

2) 测试实施例化合物的渗透性：

20 a. A到B的给药端添加 108μL 转运缓冲液(含 10 μM 实施例化合物的 HBSS)

- b. A 到 B 的接收端添加 300μL 转运缓冲液（含 DMSO 的 HBSS）

c. B 到 A 的给药端添加 300μL 转运缓冲液(含 10μM 实施例化合物的 HBSS)

d. B 到 A 的接收端添加 108μL 转运缓冲液（含 DMSO 的 HBSS）

e. 孵育 90min。
- 5

d. 取样进行处理并用质谱检测。
- 6.4 色谱条件：
仪器：液相色谱；
色谱柱：Waters XSelect HSS T3 2.5 μm (2.1×50mm)；
流动相：A 相：0.1%甲酸的纯水；B 相：0.1%甲酸的乙腈。
- 10

6.5 质谱条件：
仪器：API6500+型液相色谱质谱联用仪；
离子源为电喷雾离子化源（ESI）；
检测方式为正离子检测；
扫描方式为选择反应监测（MRM）方式。
- 15

6.6 实验结果

表 6：实施例化合物渗透性实验测试

实施例编号	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1})$		$P_{app}(\text{B-A})/ P_{app}(\text{A-B})$
	A-B	B-A	
实施例 3	1.57	10.24	6.52
实施例 5	1.00	7.03	7.09
实施例 13	7.63	19.08	2.50
实施例 27	4.21	11.52	2.74
实施例 53	1.58	4.68	2.95
实施例 55	2.09	4.08	1.97

- 6.7 实验结论
- 表中数据显示，本发明实施例化合物有良好的渗透性，外排性质有显著改进。
- 20

测试例7、本发明化合物在人弥漫大B细胞淋巴瘤OCI-LY3细胞皮下异种移植肿瘤NOG小鼠模型上对肿瘤的抑制实验
- 7.1 实验目的：
评价受试药物在人弥漫大 B 细胞淋巴瘤 OCI-LY3 小鼠皮下瘤模型的药效
- 25

7.2 实验仪器与试剂：

7.2.1 仪器:

- 1、精密天平 (SECURA225D-1CN, Sartorius)
- 2、电子天平 (HZ2002A, 常州科源电子有限公司)
- 3、生物安全柜 (BSC1300L-II-A2, SHINVA)
- 5 4、游标卡尺 (CD-6"ASX(0-150)mm, Mitutoyo)
- 5、生物安全柜 (BSC-1604IIA2, AIRTECH)
- 6、离心机 (5910R, eppendorf)
- 7、CO₂培养箱 (HERAceII-240i, Thermo)

7.2.2 试剂:

- 10 1、羧甲基纤维素钠(CMC-Na) (C5678, SIGMA)
- 2、Kolliphor HS 15 (聚乙二醇12氢基硬脂酸酯) (42966, SIGMA)
- 3、RPMI1640 (22400-089, Gibco)
- 4、FBS (35-081-CV, Corning)
- 5、DPBS (21-031-CVC, Corning)
- 15 6、Matrigel Matrix (354234, Corning)
- 7、OCI-LY3细胞 (ACC-761, DSMZ)

7.3 实验操作及数据处理:

- 1、动物: NOG 小鼠, 雌性, 6-8 周龄, 体重 18-22 克, 共需 65 只。由北京维通利华实验动物技术有限公司或其他合格供应商。
- 20 2、细胞: 人弥漫大 B 细胞淋巴瘤 OCI-LY3 细胞体外单层培养, 一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80%-90%, 数量到达要求时, 收取细胞, 计数, 接种。
- 3、接种分组: 将细胞 (5×10^6 cells+ Matrigel/0.2 ml) 皮下接种于每只小鼠, 定期观察动物及移植瘤生长情况, 待瘤体积长到 150-200 mm³ 左右, 计算每只小鼠瘤体积, 并根据瘤体积和体重进行随机分组。肿瘤体积的计算公式为: $V = 0.5a \times b^2$, a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。
- 25 4、给药: 根据分组结果, 开始给予测试药物 (给药方式: 口服给药; 给药体积: 10 mL/kg; 给药频率: 2 次/天; 给药周期: 28 天; 溶媒: 10% solutol HS15-0.25% CMC-Na)。开始给予测试药物后每周两次量瘤、称重。
- 30 5、实验结束后安乐死动物
- 6、数据处理: 化合物的抑瘤疗效用 TGI(%)或相对肿瘤增殖率 T/C(%)评价。TGI(%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI(%)的计算: $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。
- 35 相对肿瘤增殖率 T/C (%): 计算公式如下: $T/C \% = TRTV / CRTV \times 100 \%$ (TRTV: 治疗组 RTV; CRTV: 阴性对照组 RTV)。根据肿瘤测量的结果计算出

相对肿瘤体积（relative tumor volume，RTV），计算公式为 $RTV = V_t / V_0$ ，其中 V_0 是分组给药时（即 d_0 ）测量所得平均肿瘤体积， V_t 为某一次测量时的平均肿瘤体积，TRTV 与 CRTV 取同一天数据。

在实验结束后检测肿瘤重量，并计算 T/Cweight 百分比，Tweight 和 Cweight 分别表示给药组和溶媒对照组的瘤重。

7.4 实验结果：表 7 实施例化合物对肿瘤的抑制实验

分组 (30 mg, BID × 4 weeks)	体重	肿瘤体积 (mm ³ , Mean ± SD)	ΔT/ΔC(%)	TGI (%)
	Day 28	Day 28	Day 28	Day 28
实施例 18	21.03±0.42	635±46 (1274±82)	43.82	62.73
实施例 27	20.34±0.78	230±50 (1274±82)	19.83	93.04
实施例 53	20.06±1.08	519±89 (1274±82)	41.76	67.23
实施例 55	21.15±0.72	287±25 (1274±82)	22.76	87.99

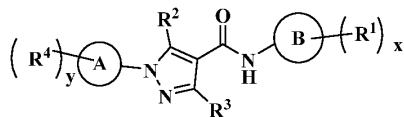
备注：括号中的数据表示，该实施例对应 Vehicle 组（即对照组）相应时间的肿瘤体积

7.5 实验结论：

表中实验结果显示，本发明实施例化合物有良好的抑瘤效果，毒性低，各组动物体重无显著变化。

权利要求书

1. 一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



5 其中:

环 A 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选的可以进一步被取代;

环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选的可以进一步被取代;

10 R^1 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-O(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$ 、 $-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{cc}$ 、
15 $-(CH_2)_nSR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nN=S(O)R_{cc}R_{ee}$ 或 $-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$, 所述的烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代;

20 优选地, R^1 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-O(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$ 、 $-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{cc}$ 、
25 $-(CH_2)_nSR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$ 或 $-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$, 所述的烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代;

30 R^2 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选的可以进一步被取代;

R^3 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

R^4 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氧代基、硫代基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{CR}_{33}=\text{CR}_{44}(\text{CH}_2)_p\text{R}_{11}$ 、 $-\text{CR}_{33}=\text{CR}_{44}(\text{CH}_2)_p\text{NR}_{11}\text{R}_{22}$ 、 $-\text{CR}_{33}=\text{CR}_{44}(\text{CH}_2)_p\text{NR}_{55}\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-\text{CR}_{33}=\text{CR}_{44}(\text{CH}_2)_p\text{NR}_{55}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{22}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{R}_{33}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{11}\text{R}_{22})_q(\text{CH}_2)_p\text{R}_{33}$ 、 $-\text{NR}_{55}(\text{CH}_2)_p\text{R}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{R}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{SR}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(=\text{NR}_{55})\text{R}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{OR}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_q\text{R}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_{11}\text{R}_{22}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{22}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_{55}\text{C}(\text{O})\text{R}_{33}$ 或 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_{55}\text{S}(\text{O})_q\text{R}_{33}$ ，所述的烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代；

或者，任意相邻或不相邻的两个 R^4 与相邻的原子连接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选的可以进一步被取代；

R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

或者， R_{aa} 与 R_{bb} 同相邻的原子形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代；

R_{cc} 、 R_{dd} 和 R_{ee} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

R_{11} 和 R_{22} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

或者， R_{11} 与 R_{22} 同相邻的原子形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述

环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选的可以进一步被取代；

- R_{33} 、 R_{44} 和 R_{55} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、
5 氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基取代的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选的可以进一步被取代；

m 为 0、1、2 或 3；

n 为 0、1、2 或 3；

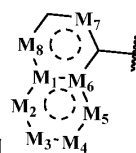
p 为 0、1、2 或 3；

- 10 q 为 0、1、2 或 3；

x 为 0、1、2、3 或 4；且

y 为 0~6 的整数。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其



- 15 特征在于，环 A 选自

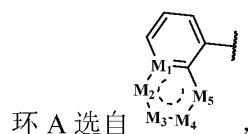
其中， M_1 选自-N-或-C-， M_2 选自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH₂-、-CH-、-O-或-S-， M_3 选自-N-、-NH-、-CH-、-CH₂-、-C(O)-、-C(S)-或-C(NH)-； M_4 选自-CH-、-CH₂-或-N-， M_6 选自-N-、-CH-或-CH₂-， M_5 或 M_7 为-O-、-N-、-CH-、-CH=CH-、-CH₂-或不存在， M_8 选自-N-、-NH-、-O-、-S-或-CH-，

- 20 优选地， M_1 选自-N-或-C-， M_2 选自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH₂-、-CH-、-O-或-S-， M_3 选自-N-、-NH-、-CH-、-C(O)-、-C(S)-或-C(NH)-； M_4 选自-CH-、-CH₂-或-N-， M_6 选自-N-或-CH-， M_5 或 M_7 为-CH-、-CH₂-或不存在， M_8 选自-NH-、-O-、-S-或-CH-；

- 任选地，环 A 进一步被 1-3 个 R^4 取代，任意两个 R^4 与相邻的原子形成 C₃₋₈
25 环烷基、含 1-2 个选自氧、硫或氮原子的 3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或含 1-2 个选自氧、硫或氮原子的 3-8 元杂芳基，

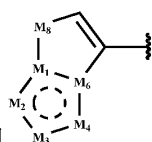
优选地，环 A 进一步被 1-3 个 R^4 取代，任意两个 R^4 与相邻的原子形成 C₃₋₈
环烷基、含 1-2 个选自氧或氮原子的 3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或含 1-2 个选自氧或氮原子的 3-8 元杂芳基；

- 30 优选地，



M₁ 选自-N-或-C-, M₂ 选自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH₂-、-CH-、-O-或-S-, M₃ 选自-N-、-NH-、-CH-、-CH₂-、-C(O)-、-C(S)- 或-C(NH)-; M₄ 选自-CH-、-CH₂-或-N-, M₅ 为-O-、-N-、-CH-、-CH₂-或不存在,

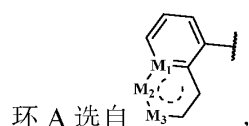
优选地, M₁ 选自-N-或-C-, M₂ 选自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH₂-、-CH-、-O-或-S-, M₃ 选自-N-、-NH-、-CH-、-C(O)-、-C(S)- 或-C(NH)-; M₄ 选自-CH-、-CH₂-或-N-, M₅ 为-CH-、-CH₂-或不存在,



或者, 环 A 选自

M₁ 选自-N-或-C-, M₂ 选自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-或-CH-, M₃ 选自-CH-或-N-, M₄ 选自-NH-或-CH-, M₆ 选自-NH-或-CH-, M₈ 选自-S-或-CH-, 任选地, 环 A 进一步被 1-2 个 R⁴ 取代, 任意两个 R⁴ 与相邻的原子形成 C₃₋₆ 环烷基或含 1-2 个选自氧或氮原子的 3-6 元杂环基;

更优选地,

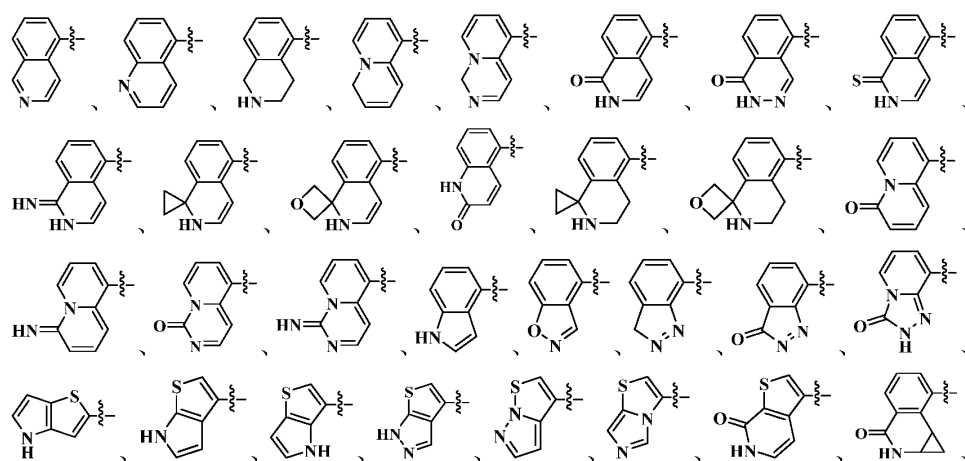


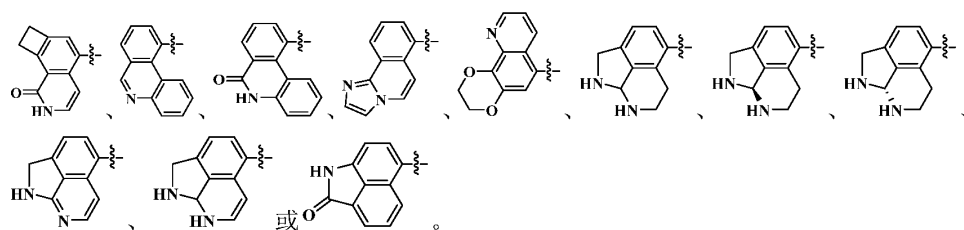
环 A 选自

M₁ 选自-N-或-C-, M₂ 选自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH₂-、-CH-、-O-或-S-, M₃ 选自-N-、-NH-、-CH-、-C(O)-、-C(S)-或-C(NH)-;

任选地, 环 A 进一步被 1-2 个 R⁴ 取代, 任意两个 R⁴ 与相邻的原子形成 C₃₋₆ 环烷基或含 1-2 个选自氧或氮原子的 3-6 元杂环基。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 环 A 选自如下基团:



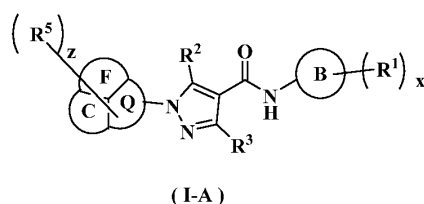


4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, R^2 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基, 任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;
- 15 优选自氢、氘、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基, 其中所述的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、3-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基, 任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;
- 20 进一步优选氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、三氟甲基或环丙基。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, R^3 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基, 任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代,
- 25
- 30

- 优选自氢、氘、卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基、3-12元杂环基或5-12元杂芳基，其中所述的C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基、3-12元杂环基或5-12元杂芳基，任选进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃羟烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基和5-12元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 进一步优选氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基或三氟甲基。

6. 根据权利要求1-5任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，进一步如通式(I-A)所示：



其中：

- 环B选自C₃₋₁₂环烷基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基；
- 优选地，环B选自C₆₋₁₂芳基或含有1-3个氮原子、氧原子和/或硫原子的5-14元杂芳基，
- 更优选地，环B选自苯基、5-7元含氮杂芳基、苯并5-7元含氮杂芳基、5-7元含氮杂芳基并苯基、5-7元杂芳基并5-7元杂芳基或三环杂芳基，
- 更进一步优选地，环B选自苯基、吡啶基或哒嗪基；
- 环C选自C₃₋₆环烷基、3-8元杂环基或5-8元杂芳基，
- 优选C₅₋₆环烷基或5-6元杂环基，
- 更优选环戊基、环己基、含有1-3个氮原子、氧原子和/或硫原子的5元杂环基、含有1-3个氮原子、氧原子和/或硫原子的6元杂环基；
- 环F选自C₃₋₆环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₂芳基或5-12元杂芳基，
- 优选C₅₋₆环烷基、5-6元杂环基、C₆₋₈芳基或5-8元杂芳基；
- 环Q选自C₃₋₆环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₂芳基或5-12元杂芳基，
- 优选C₅₋₆环烷基、5-6元杂环基、C₆₋₈芳基或5-8元杂芳基；
- R¹独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、氰基取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、-CR_{cc}=CR_{dd}(CH₂)_nR_{aa}、-CR_{cc}=CR_{dd}(CH₂)_nNR_{aa}R_{bb}、-CR_{cc}=CR_{dd}(CH₂)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}、-CR_{cc}=CR_{dd}(CH₂)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}、-O(CH₂)_nR_{cc}、-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH₂)_mR_{cc}、-NR_{ee}(CH₂)_nR_{cc}、-(CH₂)_n-、-(CH₂)_nR_{cc}、-(CH₂)_nOR_{cc}、

- $-(CH_2)_nSR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(=NR_{cc})R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$ 、
 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{cc}C(O)R_{cc}$ 、
 $-(CH_2)_nN=S(O)R_{cc}R_{cc}$ 或 $-(CH_2)_nNR_{cc}S(O)_mR_{cc}$ ，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、
 C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟
 5 烷基、氰基取代的 C₁₋₆烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂芳基和 5-12 元
 杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、
 C₂₋₆炔基、氧代基、硫代基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤
 代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、氰基取代的 C₁₋₆烷基、C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂
 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 10 R^2 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆
 炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、
 C₃₋₈环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄芳基或 5-14 元杂芳基；
- R^3 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆
 炔基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、
 15 C₃₋₈环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄芳基或 5-14 元杂芳基；
- R^5 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆
 炔基、氧代基、硫代基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷
 氧基、C₁₋₆羟烷基、氰基取代的 C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄芳
 基、5-14 元杂芳基、 $-(CH_2)_{n2}C(O)R_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)OR_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}OR_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}R_a$
 20 或 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}R_a$ ，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代基、
 C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、氰基取代的 C₁₋₆烷基、
 C₃₋₈环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄芳基和 5-14 元杂芳基，任选的被氘、卤素、
 氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、氧代基、硫代基、
 C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、氰基
 25 取代的 C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、3-14 元杂环基、C₆₋₁₄芳基和 5-14 元杂芳基中的
 一个或多个取代基所取代，
- 优选地 R^5 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯
 基、C₂₋₄炔基、氧代基、硫代基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃
 卤代烷氧基、C₁₋₃羟烷基、氰基取代的 C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基、3-12 元杂环基、
 30 C₆₋₁₂芳基、5-12 元杂芳基、 $-(CH_2)_{n2}C(O)R_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)OR_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}OR_a$ 、
 $-(CH_2)_{n2}R_a$ 或 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}R_a$ ，所述的氨基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃
 氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃羟烷基、氰基取代
 的 C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂芳基和 5-12 元杂芳基，任选的
 被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、氧代
 35 基、硫代基、C₁₋₃氘代烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃
 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂芳基和 5-12

元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_a 选自氢、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、
 5 氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基，
 所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、
 氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、
 硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、
 10 氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

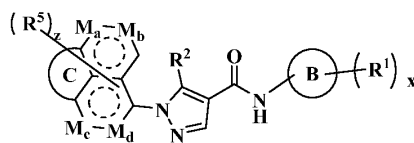
R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、
 15 氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、
 C_{3-12} 环烷基、 $-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{b1})_{m1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、
 $-(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$
 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 的一个或多个取代基所取代；

或者， R_{aa} 与 R_{bb} 同相邻的原子形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基，所述的 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基，
 任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、
 25 氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、
 $-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_{m1}R_{c1}$ 、 $-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$ 和
 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 中的一个或多个取代基所取代；

R_{cc} 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、
 30 氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基，
 任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、 $-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、
 $-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_{m1}R_{c1}$ 、 $-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$ 、
 $-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 、
 35 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$ 和
 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 的一个或多个取代基所取代；

- R_{a1} 、 R_{b1} 和 R_{c1} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-12} 环烷基的一个或多个取代基所取代；
- m 为 0、1、2 或 3；
- m1 为 0、1、2 或 3；
- m2 选自 1 或 2；
- n 为 0、1、2 或 3；
- n1 为 0、1、2 或 3；
- n2 选自 0、1、2 或 3；
- x 选自 0、1、2、3 或 4；且
- z 选自 0、1、2 或 3。

7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，进一步如通式(III)所示：



(III)

其中：

- M_a 、 M_b 、 M_c 或 M_d 各自独立地选自 -N-、-NH- 或 -CH-；
- 环 C 选自苯基、 C_{3-6} 环烷基、5-7 元杂环基或 5-7 元杂芳基；
- 优选含有 1-3 个氮原子和/或 1-2 个氧原子的 5 元杂环基、含有 1-3 个氮原子和/或 1-2 个氧原子的 6 元杂环基、含有 1-3 个氮原子的 5 元杂芳基或含有 1-3 个氮原子的 6 元杂芳基；
- R^2 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；
- R^5 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基，任选的被氘、

卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 5 R^5 优选自氢、氘、氟、氯、溴、氨基、羟基、氰基、硝基、甲基、乙基、丙基、异丙基、氧代基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙基或环丁基；

z 选自 0、1、2 或 3。

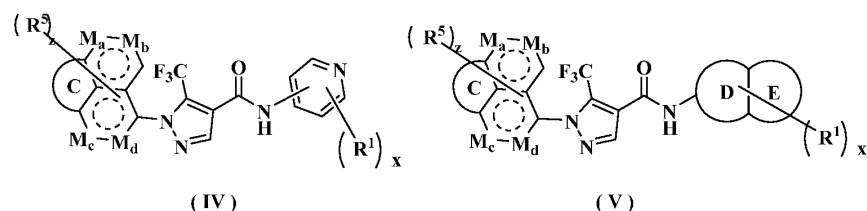
- 10 8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

优选地，环 B 选自 C_{6-12} 芳基或含有 1-3 个氮原子、1 个氧原子和/或 1 个硫原子的 5-14 元杂芳基；

- 15 更优选地，环 B 选自苯基、5-7 元含氮杂芳基、苯并 5-7 元含氮杂芳基、5-7 元含氮杂芳基并苯基、5-7 元杂芳基并 5-7 元杂芳基或三环杂芳基；

更进一步优选地，环 B 选自苯基、吡啶基或哒嗪基。

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，进一步如通式(IV)或(V)所示：



环 D 选自苯基、5 元杂芳基或 6 元杂芳基；

优选苯基、含有 1-3 个氮原子的 5 元杂芳基或含有 1-3 个氮原子的 6 元杂芳基；

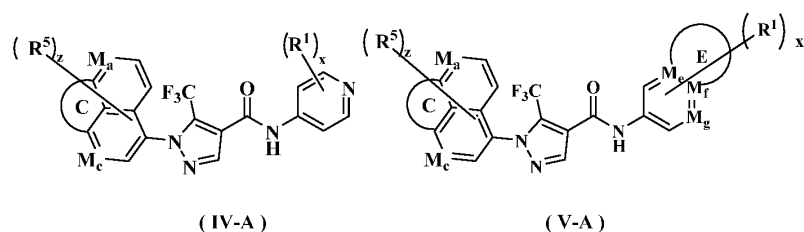
- 25 更优选苯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基；

环 E 选自苯基、 C_{3-6} 环烷基、5-7 元杂环基或 5-7 元杂芳基；

优选苯基、 C_{5-6} 环烷基、含有 1-3 个氮原子和/或 1-2 个氧原子的 5 元杂环基、含有 1-3 个氮原子和/或 1-2 个氧原子的 6 元杂环基、含有 1-3 个氮原子的 5 元杂芳基或含有 1-3 个氮原子的 6 元杂芳基；

- 30 更优选苯基、环戊基、环己基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基。

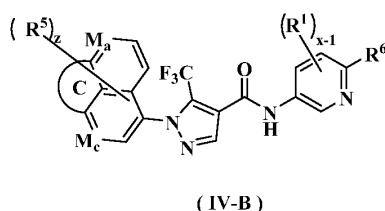
10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 进一步如通式(IV-A)或(V-A)所示:



其中:

5 M_a 、 M_c 、 M_e 、 M_f 或 M_g 各自独立地选自 -N- 或 -CH-。

11. 根据权利要求 1-9 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 进一步如通式(IV-B)所示:



其中:

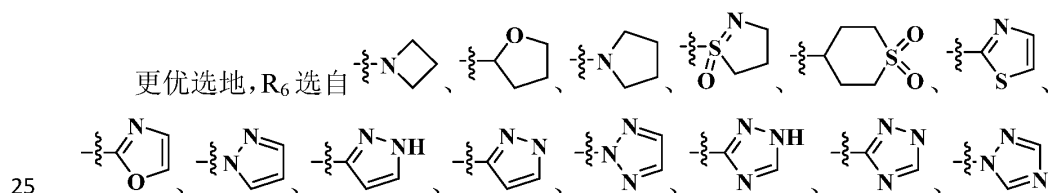
M_a 选自 -N- 或 -CH-;

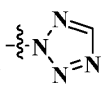
M_c 选自 -N- 或 -CH-;

R_6 选自 3-7 元杂环基或 5-7 元杂芳基, 所述的 3-7 元杂环基和 5-7 元杂芳基任选进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代,

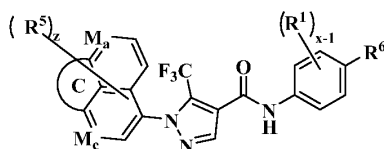
优选地, R_6 选自 4 元杂环基、5 元杂环基、6 元杂环基或 5 元杂芳基, 所述的 4 元杂环基、5 元杂环基、6 元杂环基和 5 元杂芳基任选进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代,

更优选地, R_6 选自



或 , 任选进一步被氘、氟、氯、溴、氨基、羟基、氰基、硝基、甲基、乙基、氧代基、硫代基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基和三氟甲氧基中的一个或多个取代基所取代。

- 5 12. 根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 进一步如通式(IV-C)所示:



(IV-C)

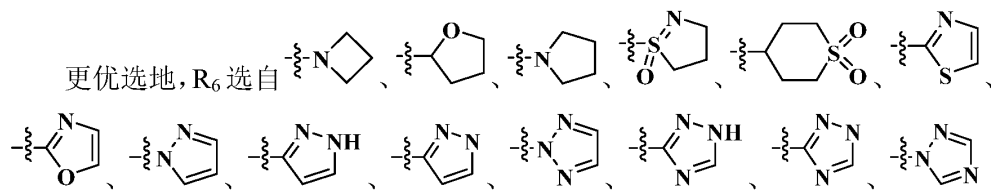
其中:

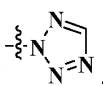
M_a 选自 -N- 或 -CH-;

- 10 M_c 选自 -N- 或 -CH-;

R_6 选自 3-7 元杂环基或 5-7 元杂芳基, 所述的 3-7 元杂环基和 5-7 元杂芳基任选进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代,

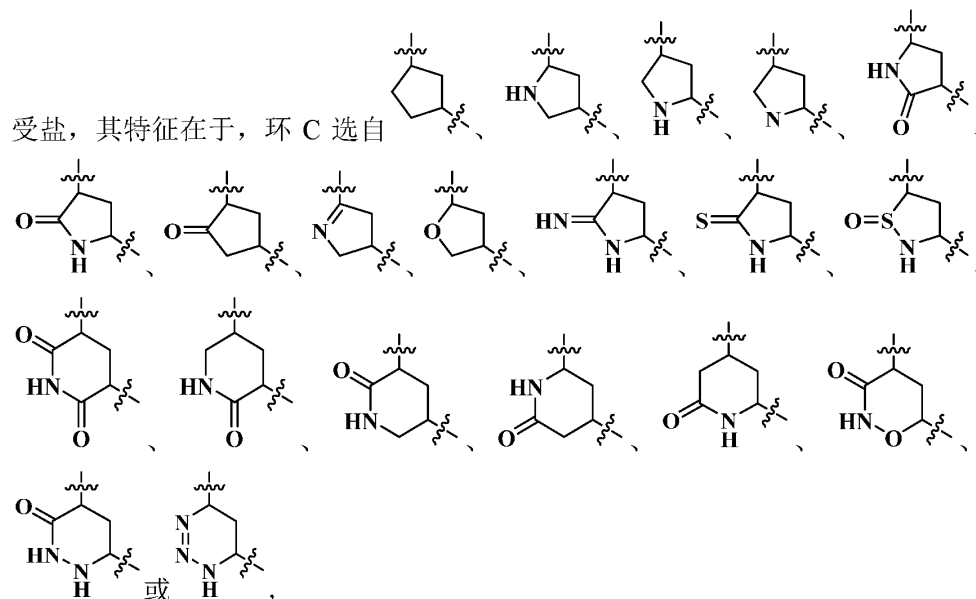
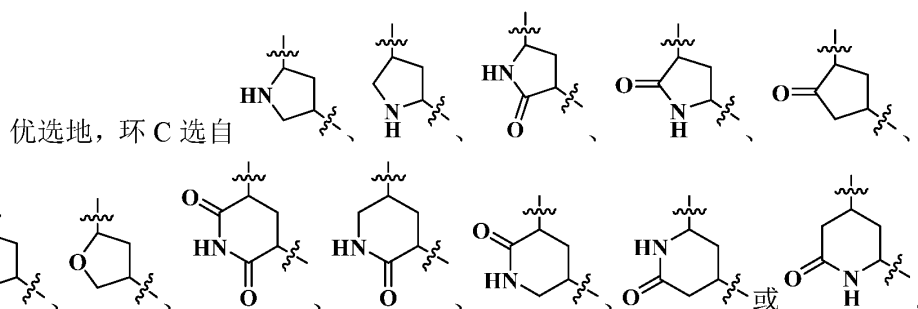
- 15 优选地, R_6 选自 4 元杂环基、5 元杂环基、6 元杂环基或 5 元杂芳基, 所述的 4 元杂环基、5 元杂环基、6 元杂环基和 5 元杂芳基任选进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代,



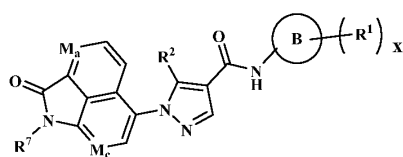
或 , 任选进一步被氘、氟、氯、溴、氨基、羟基、氰基、硝基、甲基、乙基、氧代基、硫代基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基和三氟甲氧基中的一个或多个取代基所取代。

- 25 乙基、氧代基、硫代基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基和三氟甲氧基中的一个或多个取代基所取代。

13. 根据权利要求 6-12 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接



14. 根据权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接
10 受盐，其特征在于，所述化合物进一步如通式(VI)所示：



(VI)

R^7 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、
15 氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、
 $-(CH_2)_{n2}C(O)R_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)OR_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}OR_a$ 、 $-(CH_2)_{n2}R_a$ 或 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}R_a$ ，
 所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、
 氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、

硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 5 R⁷ 优选自氢、氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基、苄基或对甲氧基苄基；

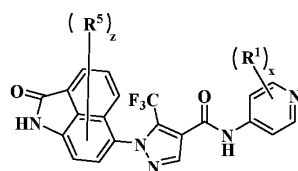
- R_a 选自氢氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、
 10 氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、
 15 氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、氧代基、硫代基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、
 20 氰基取代的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n₂ 选自 0、1、2 或 3；

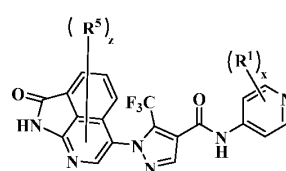
m₂ 选自 1 或 2。

20

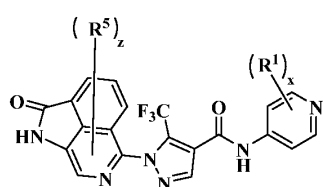
15. 根据权利要求 1-14 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述化合物进一步如通式 (VI-A)、(VI-B)、(VI-C)、(VI-D)、(VI-E)、(VI-F) 或 (VI-G) 所示：



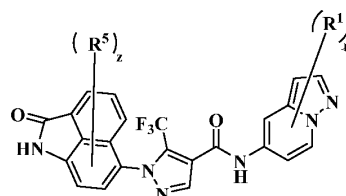
(VI-A)



(VI-B)

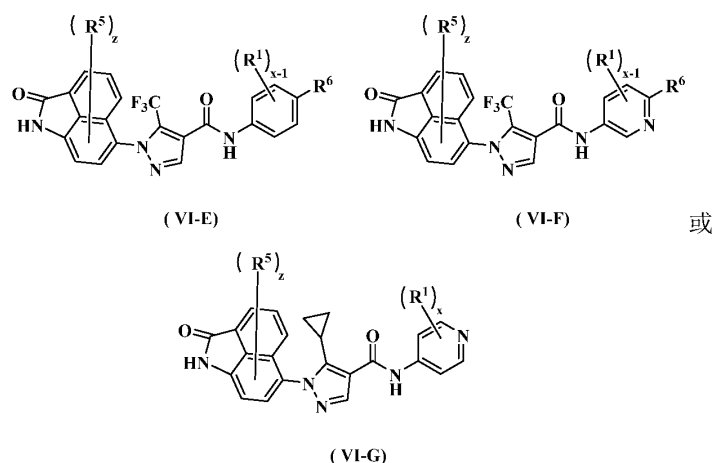


(VI-C)



(VI-D)

25



16. 根据权利要求 1-15 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于， R^1 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-O(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$ 、 $-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n$ 、 $-(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nSR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nN=S(O)R_{cc}R_{ee}$ 或 $-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代，
- R^1 独立地优选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$ 、 $-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-O(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$ 、 $-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n$ 、 $-(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nSR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$ 或

$-(CH_2)_nNR_{cc}S(O)_mR_{cc}$, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基, 任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代,

R^1 更优选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-O(CH_2)_nR_{cc}$ 、 $-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nR_{cc}$ 或 $-(CH_2)_nOR_{cc}$, 所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基, 任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R_{aa} 和 R_{bb} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基, 任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、 $-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{b1})_{m1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 的一个或多个取代基所取代,

或者, R_{aa} 与 R_{bb} 同相邻的原子形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基, 所述的 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基, 任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_{m1}R_{c1}$ 、 $-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 中的一个或多个取代基所取代;

R_{cc} 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}

炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、
 氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，
 任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、-O(CH₂)_{n1}R_{c1}、
 -OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH₂)_mR_{c1}、-NR_{a1}(CH₂)_{n1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_{n1}R_{c1}、-(CH₂)_{n1}OR_{c1}、
 5 -(CH₂)_{n1}SR_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)R_{c1}、-(CH₂)_{n1}C(O)OR_{c1}、-(CH₂)_{n1}S(O)_mR_{c1}、
 -(CH₂)_{n1}NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}、-(CH₂)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1} 和
 -(CH₂)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1} 的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{b1} 和 R_{c1} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、
 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆
 10 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、
 C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基，任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆
 烷基和 C₃₋₁₂ 环烷基的一个或多个取代基所取代；

m₁ 为 0、1、2 或 3；且

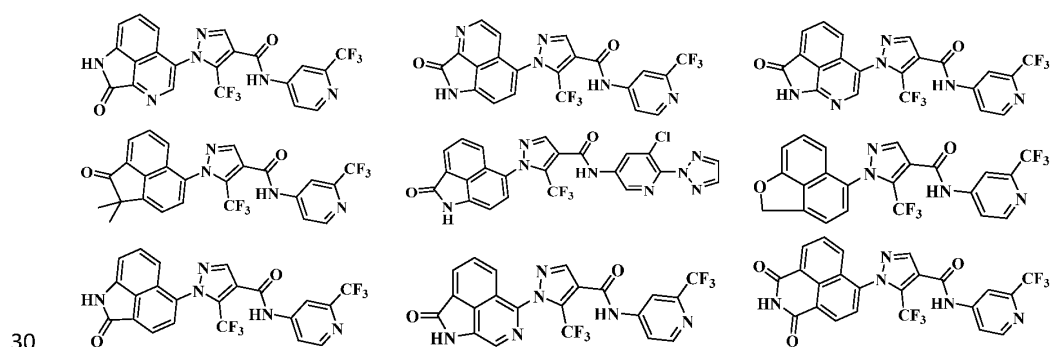
n₁ 为 0、1、2 或 3。

15

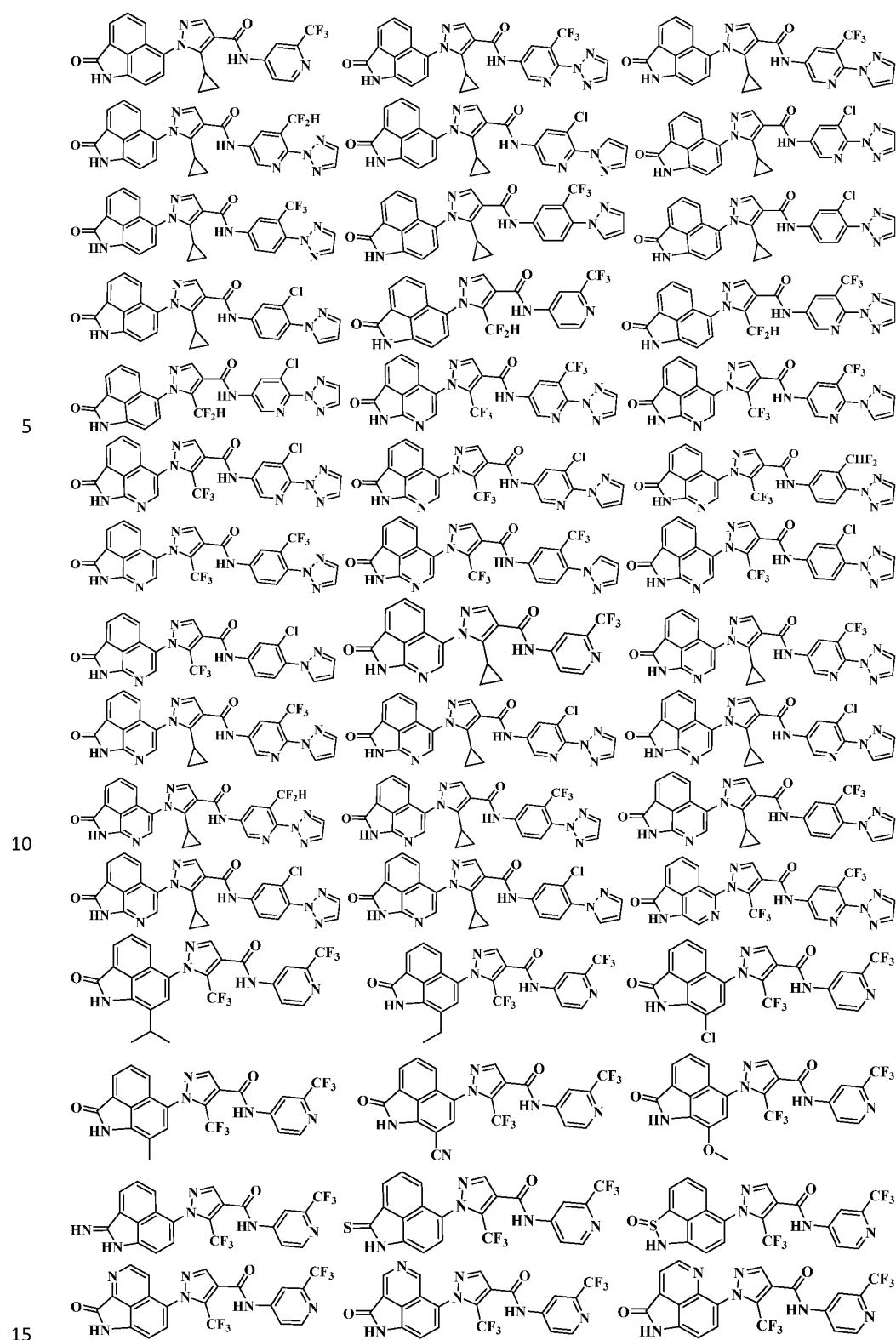
17. 根据权利要求 1-16 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接
 受盐，其特征在于，R¹ 选自氢、氘、氟、氯、溴、氨基、羟基、氰基、硝基、
 甲基、乙基、丙基、异丙基、氧代基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、
 二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、三氮唑
 20 基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、吡咯基或噻唑基，所述环丙基、环丁基、氧杂
 环丁基、氮杂环丁基、三氮唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、吡咯基和噻唑基，
 任选的被氘、氟、氯、溴、氨基、羟基、氰基、硝基、C₁₋₃ 烷基、氧代基、硫代
 基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基和
 氰基取代的 C₁₋₃ 烷基中的一个或多个取代基所取代。

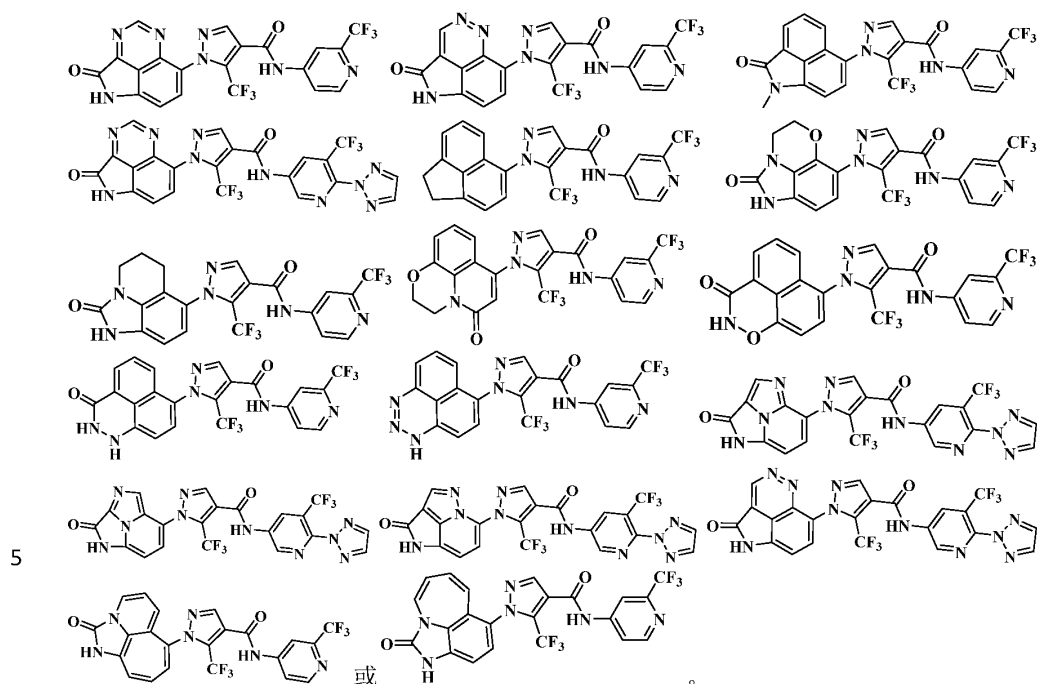
25

18. 根据权利要求 1-17 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接
 受的盐，其特征在于，所述化合物结构如下：

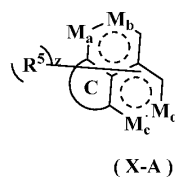








19. 一种通式(X-A)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:

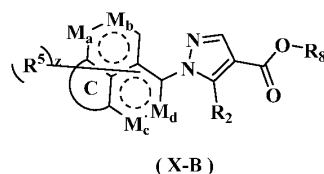


10

其中,

M_a 、 M_b 、 M_c 、 M_d 、 R^5 、环 C 和 z 如上述任一权利要求所定义。

20. 一种通式(X-B)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



15

其中,

R^8 选自氢、氘、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基, 所述的 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元

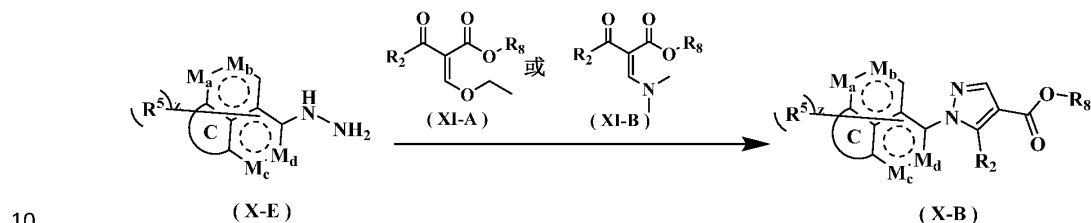
20

杂芳基, 任选的被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、氧代基、硫代基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代,

5 优选地, R^8 选自氢、氘、 C_{1-3} 烷基;

M_a 、 M_b 、 M_c 、 M_d 、 R^2 、 R^5 、环 C 和 z 如上述任一权利要求所定义。

21. 制备通式(X-B)所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐的方法, 包括如下步骤:

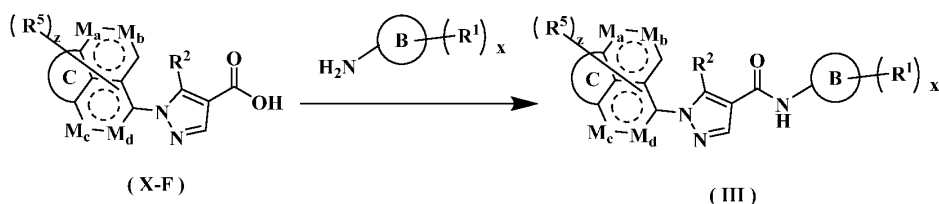


通式(X-E)化合物与 (XI-A) 或 (XI-B) 反应得到通式(X-B)化合物;

M_a 、 M_b 、 M_c 、 M_d 、 R^2 、 R^5 、 R^8 、环 C 和 z 如上述任一权利要求所定义。

15

22. 制备权利要求 7 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐的方法, 包括如下步骤:



20 通式(X-F)化合物在缩合剂存在条件下进行酰胺缩合得到通式(III)化合物;

所述缩合剂选自三氯氧磷、二氯亚砷、草酰氯、偶氮二甲酸二异丙酯、偶氮二碳酸二乙酯、碳二亚胺盐酸盐、N,N'-二异丙基碳二亚胺、二环己基碳二亚胺、HATU、HBTU、HOBT、TCFH、PyBop 或 PyClock;

25 M_a 、 M_b 、 M_c 、 M_d 、 R^2 、 R^5 、 R^1 、环 B、环 C、x 和 z 如上述任一权利要求所定义。

23. 一种药用组合物,其包括治疗有效剂量的权利要求 1-18 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

5 24. 根据权利要求 1-18 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐或权利要求 23 所述的药用组合物在制备 MALT1 抑制剂药物中的应用。

10 25. 根据权利要求 1-18 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐或权利要求 23 所述的药用组合物在制备治疗癌症或自身免疫性疾病中的应用;其中所述癌症或自身免疫性疾病是选自 B 细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、粘膜相关淋巴组织淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、牛皮癣、溃疡性结肠炎、克罗恩病、系统性红斑狼疮、哮喘和慢性阻塞性肺病。