

并环含氮化合物、其中间体、制备方法和应用

本申请要求申请日为 2022/10/28 的中国专利申请 2022113390715、申请日为 2023/1/12 的中国专利申请 2023100413978、申请日为 2023/1/31 的中国专利申请 2023100486339、申请日为 2023/2/20 的中国专利申请 2023101385833、申请日为 2023/5/31 的中国专利申请 2023106346553、申请日为 2023/7/11 的中国专利申请 2023108473638 和申请日为 2023/10/18 的中国专利申请 2023113518111 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种并环含氮化合物、其中间体、制备方法和应用。

背景技术

DNA 损伤是许多化疗药物发挥抗肿瘤作用的重要机制。DNA 双链断裂 (Double strand breaks, DSBs) 是细胞中一种最常见的损伤类型,可由电离辐射直接造成,也可以由紫外线、活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 或其他诱变剂诱导产生,如常见的化疗药物顺铂、5-FU、依托泊苷等。未修复的 DNA 损伤会导致细胞转录复制等功能阻滞,诱发细胞凋亡或坏死,被免疫细胞清除。肿瘤细胞中存在高效的损伤修复或替代修复途径,靶向 DNA 损伤修复途径关键蛋白,使未修复的 DNA 损伤不断累积,最终导致细胞死亡,是癌症治疗的重要策略之一。

DNA 双链断裂通常由非同源重组末端连接 (Non-homologous end joining, NHEJ)、同源重组 (homologous recombination, HR) 和替代性非同源重组末端连接 (Alt-NHEJ, 又称为微同源末端连接 MMEJ 或 TMEJ) 3 种方式进行修复。其中,HR 修复途径只发生在 G2 和 S 期,在姐妹染色单体存在的条件下,完成无错修复 (error free)。哺乳动物中,超过 90% 的 DSB 损伤由 NHEJ 途径修复。它是一种易错修复 (error prone),形成 <30bp 的缺失突变或 <5bp 的插入突变或 <2bp 的微同源序列。最新研究表明,当 HR 和/或 NHEJ 缺陷时,细胞高度依赖于第三种方式,即 MMEJ 修复断裂的 DNA。抑制 MMEJ 会导致细胞凋亡。MMEJ 也是一种易错修复途径,它依赖于 DNA 聚合酶 theta 连接微同源末端序列 (Theta mediated end joining, TMEJ),完成 DNA 双链断裂的修复。

DNA 聚合酶 theta (Polymerase theta, Pol theta 或 Pol θ) 是 MMEJ 修复途径的关键蛋白,它是一个独特的多功能聚合酶,由 N 端的解旋酶结构域 (helicase domain),中间区域 (central domain) 以及一个 C 端的聚合酶结构域 (polymerase domain) 组成。基础研究发现,聚合酶结构域对 DSB 损伤修复位点的 DNA 延伸是必须的,而解旋酶结构域和中间结构域则对 Pol θ 与底物的识别和结合起到关键作用。通过 Pol θ 能够解除 DNA 与损伤修复复合物的相互作用 (如与 RAD51 竞争性结合单链 DNA),抑制 HR 修复途径。此外,Pol θ 的解旋酶结构域还参与 DNA 复制阻滞,其功能缺失将导致肿瘤细胞复制压力增强而进入凋亡。

Pol θ 在正常组织细胞中不表达或表达水平低,但是在肺癌、乳腺癌、HR 缺陷型卵巢癌、胃癌、结肠癌等多种肿瘤中高表达,并且与较差的预后相关联。其中约有超过 70%的乳腺癌中 Pol θ 过表达。这些现象表明 Pol θ 在这些癌症中可能具有重要的作用,是潜在的肿瘤特异性靶点。

肿瘤细胞中敲降或敲除 Pol θ 的研究发现,Pol θ 缺陷能够使这些细胞对放射线增敏,诱导 DSB 的产生,增强复制叉不稳定性,使肿瘤细胞对诱变剂 (genotoxic agents) 敏感,可能增强放疗、化疗的效果,是潜在的药物靶点。研究还发现,Pol θ 与 HR 缺陷存在联合致死效应,其小分子抑制剂在体内外能够杀伤 HR 缺陷的肿瘤细胞。特别是在 HR 缺陷回复突变的 PARP 抑制剂 (Olaparib 等) 耐药性肿瘤中,Pol θ 抑制剂能够使细胞再度对 PARPi 增敏,提供宝贵的治疗机会。此外,鉴于 Pol θ 是 MMEJ 途径关键蛋白,其功能缺损也会导致癌细胞的基因组不稳定性增强,增加体细胞突变,利于产生肿瘤新抗原 (neoantigen),此外已经有报道显示 Pol θ 参与 cGAS-STING 介导的免疫激活,因此靶向 Pol θ 也具有增强免疫疗法的潜力。

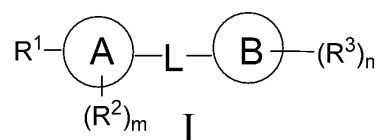
总之,Pol θ 是极具潜力的癌症治疗靶点,设计靶向 Pol θ 蛋白的 ATPase 活性抑制剂,抑制细胞内 MMEJ,单独用药或与其他化疗、放疗、抗体治疗、免疫疗法等联合试用,达到杀死肿瘤细胞的目的,在肺癌、乳腺癌、HR 缺陷型卵巢癌、胃癌、结肠癌、前列腺癌、胰腺癌等肿瘤的治疗中大有可为。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是克服现有技术中具有聚合酶 theta 抑制剂类化合物的结构较为单一,为此,本发明提供一种并环含氮化合物、其中间体、制备方法和应用。该类化合物的 ATPase 活性和对蛋白的抑制效果较现有技术有较大改善。

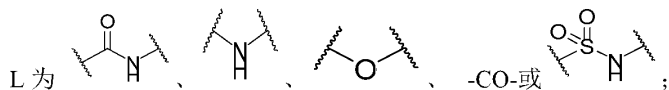
本发明通过以下技术方案解决上述技术问题。

本发明提供了一种如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其同位素化合物,



其中:

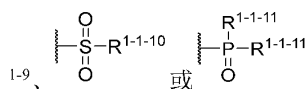
m 为 0、1、2 或 3; n 为 1、2 或 3;



环 A 为 6-12 元芳环或 5-12 元杂芳环; 所述 5-12 元杂芳环中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2 或 3 个;

R¹ 为未取代或被一个或多个 R¹⁻¹ 取代的 6-12 元芳基或未取代或被一个或多个 R¹⁻² 取代的 5-12 元杂芳基; 所述 5-12 元杂芳基中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2 或 3 个;

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为氘、卤素、氰基、氨基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_2 - C_6 烯基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-4} 取代的 C_2 - C_6 炔基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-5} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-6} 取代的 4-6 元杂环基、 $-COOR^{1-1-7}$ 、 $-C(O)R^{1-1-8}$ 、 $-C(O)NR^{1-1-9}R^{1-1-10}$ 、



；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子

个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 和 R^{1-1-6} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

各个 R^{1-1-7} 、 R^{1-1-8} 和 R^{1-1-9} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{1-1-10} 和 R^{1-1-11} 独立地为羟基或 C_1 - C_6 烷基；

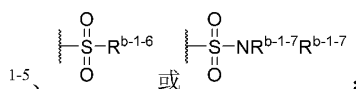
各个 R^2 独立地为 ---SF_5 、氘、卤素、氰基、氨基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1 -

C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 C_2 - C_6 烯基、未取代或被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_2 - C_6 炔基、未取代或被一个或多个 R^{2-5} 取代的 3-6 元环烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-6} 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 、 R^{2-5} 和 R^{2-6} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个，所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环，所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2、3 或 4 个；

各个 R^{b-1} 独立地为氘、氧代基(=O)、卤素、氰基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{b-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{b-1-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NR^{b-1-3}R^{b-1-4}$ 、 $-C(O)NR^{b-1-5}R^{b-1-6}$ 、 $-COOR^{b-1-7}$ 、



；

各个 R^{b-1-1} 和 R^{b-1-2} 独立地为羟基、卤素或 $-NR^{b-1-1-1}R^{b-1-1-2}$ ；

各个 R^{b-1-3} 、 R^{b-1-4} 、 R^{b-1-5} 和 R^{b-1-7} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{b-1-6} 独立地为羟基或 C_1 - C_6 烷基；

各个 $R^{b-1-1-1}$ 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 $-C(O)R^{b-1-1-1-1}$ ；

$R^{b-1-1-1-1}$ 为 C_1 - C_6 烷基；

R^3 为氢、 $\text{---S(=O)}_2\text{---}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-12 元环烷基、未取代或被一个或多个

R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-12 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或

多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、 $-NH(CH_2)_pR^5$ 、 $-O(CH_2)_qR^6$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-OR^7$ ；所述 4-12 元杂环基、4-12 元杂环烯基和 5-10 元杂芳基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

p 为 0、1、2 或 3；

q 为 1、2 或 3；

各个 R^{3-1} 、 R^{3-2} 、 R^{3-3} 、 R^{3-4} 、 R^{3-7} 和 R^{3-8} 独立地为氬、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氧代基(=O)、 $-C(O)NH_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-6 元环烷基、4-6 元杂环基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---S---}R^{3-5-1} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ \parallel \\ \text{---P---}R^{3-5-2} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ ；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2；

各个 R^{3-5} 和 R^{3-6} 独立地为氬、 ---SF_5 、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $-C(O)NH_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---S---}R^{3-5-1} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ \parallel \\ \text{---P---}R^{3-5-2} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ ；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2；

各个 R^{3-2-1} 和 R^{3-4-2} 独立地为氢、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、未取代或被一个或多个 $R^{3-2-1-1}$ 取代的 3-6 元环烷基或 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{3-2-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-2-3} 和 R^{3-5-1} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1-C_6 烷基或 1-10 元杂烷基，或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基；所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

各个 R^{3-6-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-2-2} 独立地为氬、羟基或卤素（例如各个 R^{3-2-2} 独立地为羟基或卤素）；

R^{3-4-1} 为羟基、氨基或 C_1-C_6 烷基；

R^{3-9} 为 C_1-C_6 烷基；

R^4 为未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{4-1} 独立地为羟基；

R^5 为未取代或被一个或多个 R^{5-1} 取代的 3-6 元环烷基、 $-S(O)_2R^{5-2}$ 、未取代或被一个或多个 R^{5-3} 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1

或 2;

R^{5-2} 为 C_1-C_6 烷基;

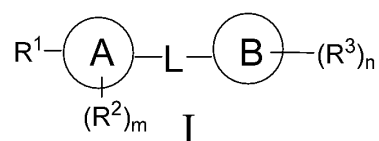
各个 R^{5-3} 独立地为 $-S(O)_2R^{5-3-1}$; 各个 R^{5-3-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基;

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

各个 R^{5-1} 和 R^{6-1} 独立地为羟基;

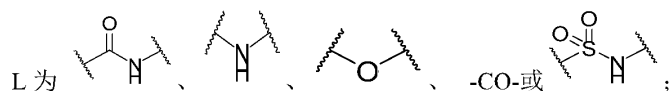
R^7 为 3-6 元环烷基。

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



其中:

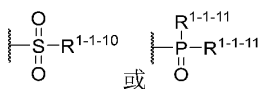
m 为 0、1、2 或 3; n 为 1、2 或 3;



环 A 为 6-12 元芳环或 5-12 元杂芳环; 所述 5-12 元杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2 或 3 个;

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-12 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-12 元杂芳基; 所述 5-12 元杂芳基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2 或 3 个;

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为氘、卤素、氰基、氨基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_2-C_6 烯基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-4} 取代的 C_2-C_6 炔基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-5} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-6} 取代的 4-6 元杂环基、 $-COOR^{1-1-7}$ 、 $-C(O)R^{1-1-8}$ 、 $-C(O)NR^{1-1-9}R^{1-1-10}$ 、 $-C(O)NR^{1-1-9}R^{1-1-11}$;

或 ; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

个数为 1 个、2 个或 3 个;

各个 R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 和 R^{1-1-6} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素;

各个 R^{1-1-7} 、 R^{1-1-8} 和 R^{1-1-9} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{1-1-10} 和 R^{1-1-11} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基;

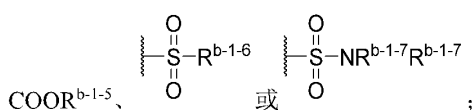
各个 R^2 独立地为氘、卤素、氰基、氨基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 C_2-C_6 烯基、未

取代或被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_2-C_6 炔基、未取代或被一个或多个 R^{2-5} 取代的 3-6 元环烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-6} 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 、 R^{2-5} 和 R^{2-6} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3、4、5 或 6 个，所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环，所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2、3 或 4 个；

各个 R^{b-1} 独立地为氘、氧代基(=O)、卤素、氰基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{b-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{b-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基、 $-NR^{b-1-3}R^{b-1-3}$ 、 $-C(O)NR^{b-1-4}R^{b-1-4}$ 、-



各个 R^{b-1-1} 和 R^{b-1-2} 独立地为羟基、卤素或 $-NR^{b-1-1-1}R^{b-1-1-1}$ ；

各个 R^{b-1-3} 、 R^{b-1-4} 、 R^{b-1-5} 和 R^{b-1-7} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{b-1-6} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{b-1-1-1}$ 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基或 $-C(O)R^{b-1-1-1-1}$ ；

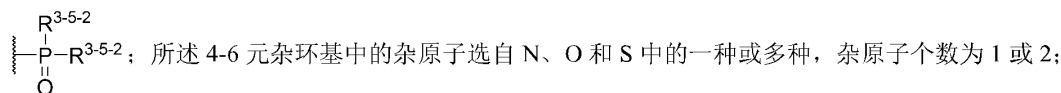
$R^{b-1-1-1-1}$ 为 C_1-C_6 烷基；

R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-12 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-12 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、 $-NH(CH_2)_pR^5$ 、 $-O(CH_2)_qR^6$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-OR^7$ ；所述 4-12 元杂环基、4-12 元杂环烯基和 5-10 元杂芳基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

p 为 0、1、2 或 3；

q 为 1、2 或 3；

各个 R^{3-1} 、 R^{3-2} 、 R^{3-3} 、 R^{3-4} 、 R^{3-7} 和 R^{3-8} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氧代基(=O)、 $-C(O)NH_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-6 元环烷基、4-6 元杂环基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---S---R}^{3-5-1} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 或



各个 R^{3-5} 和 R^{3-6} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $-C(O)NH_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-

6 元环烷基、4-6 元杂环基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3-4-1}$ 、 $-\text{NR}^{3-4-2}\text{R}^{3-4-2}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3-5-1}$ 或 $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^{3-5-2}$ ；所述 4-6 元杂环基

中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2；

各个 R^{3-2-1} 和 R^{3-4-2} 独立地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 R^{3-2-3} 、 R^{3-5-1} 和 R^{3-5-2} 独立地为羟基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 R^{3-2-2} 独立地为羟基或卤素；

R^{3-4-1} 为羟基、氨基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

R^4 为 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2 个；

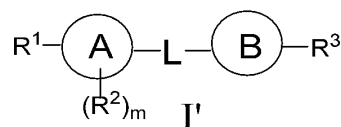
R^5 为未取代或被一个或多个 R^{5-1} 取代的 3-6 元环烷基；

R^6 为未取代或被一个或多个 R^{6-1} 取代的 3-6 元环烷基；

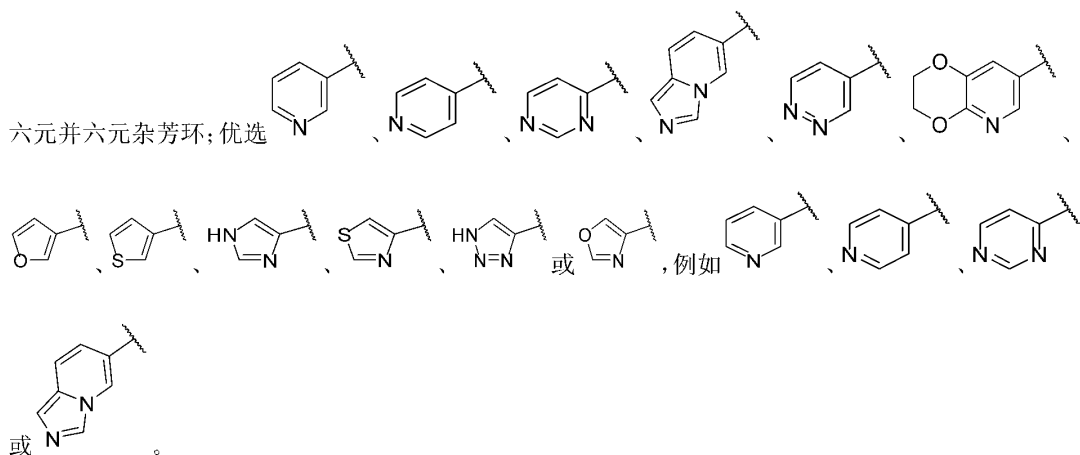
各个 R^{5-1} 和 R^{6-1} 独立地为羟基；

R^7 为 3-6 元环烷基。

在某一优选方案中，所述式 I' 所示的化合物为如式 I' 所示的化合物，

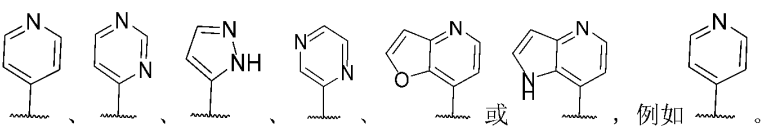
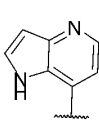
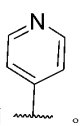


在某一优选方案中，环 A 中，所述 5-12 元杂芳环可为 5-10 元杂芳环，所述 5-10 元杂芳环中的杂原子可选自 N、O 和 S 中的一种或 2 种；所述 5-10 元杂芳环优选 5-6 元杂芳环、五元并六元杂芳环或



在某一优选方案中， R^1 中，所述 6-12 元芳基可为 6-10 元芳基，又可为苯基或萘基，例如苯基。

在某一优选方案中， R^1 中，所述 5-12 元杂芳基可为 5-10 元杂芳基，所述 5-10 元杂芳基中的杂原子可为 N 和/或 O，杂原子个数可为 1 或 2 个；所述 5-12 元杂芳基优选为 5-6 元杂芳基或五元并六元

杂芳基：更优选  或 ，例如 。

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

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

在某一优选方案中，各个 R^{1-1} 中，所述 C_1-C_6 烷氧基可为 C_1-C_4 烷氧基，又可为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，例如甲氧基。

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

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

在某一优选方案中，各个 R^{1-2} 中，所述 C_1-C_6 烷氧基可为 C_1-C_4 烷氧基，又可为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，例如甲氧基。

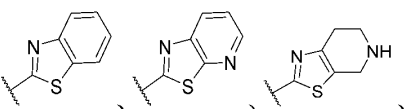
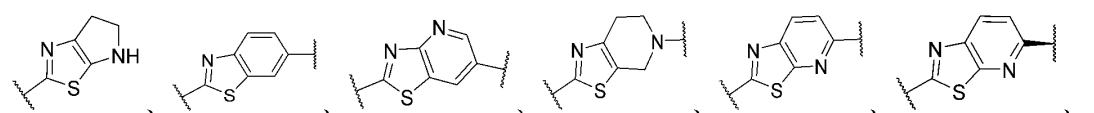
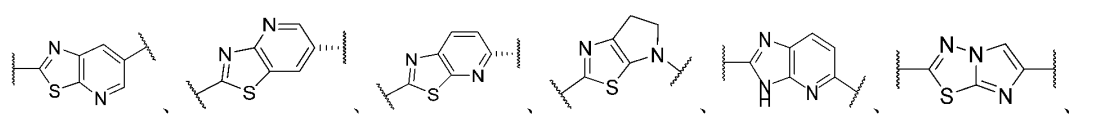
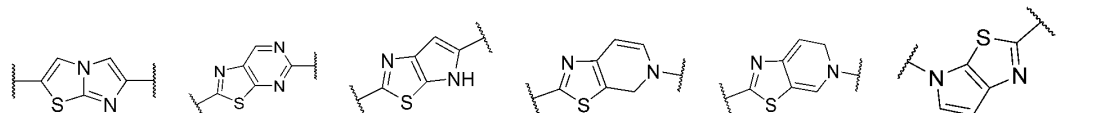
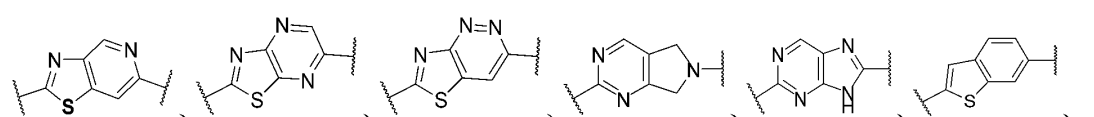
在某一优选方案中，各个 R^{1-1-1} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，优选氟。

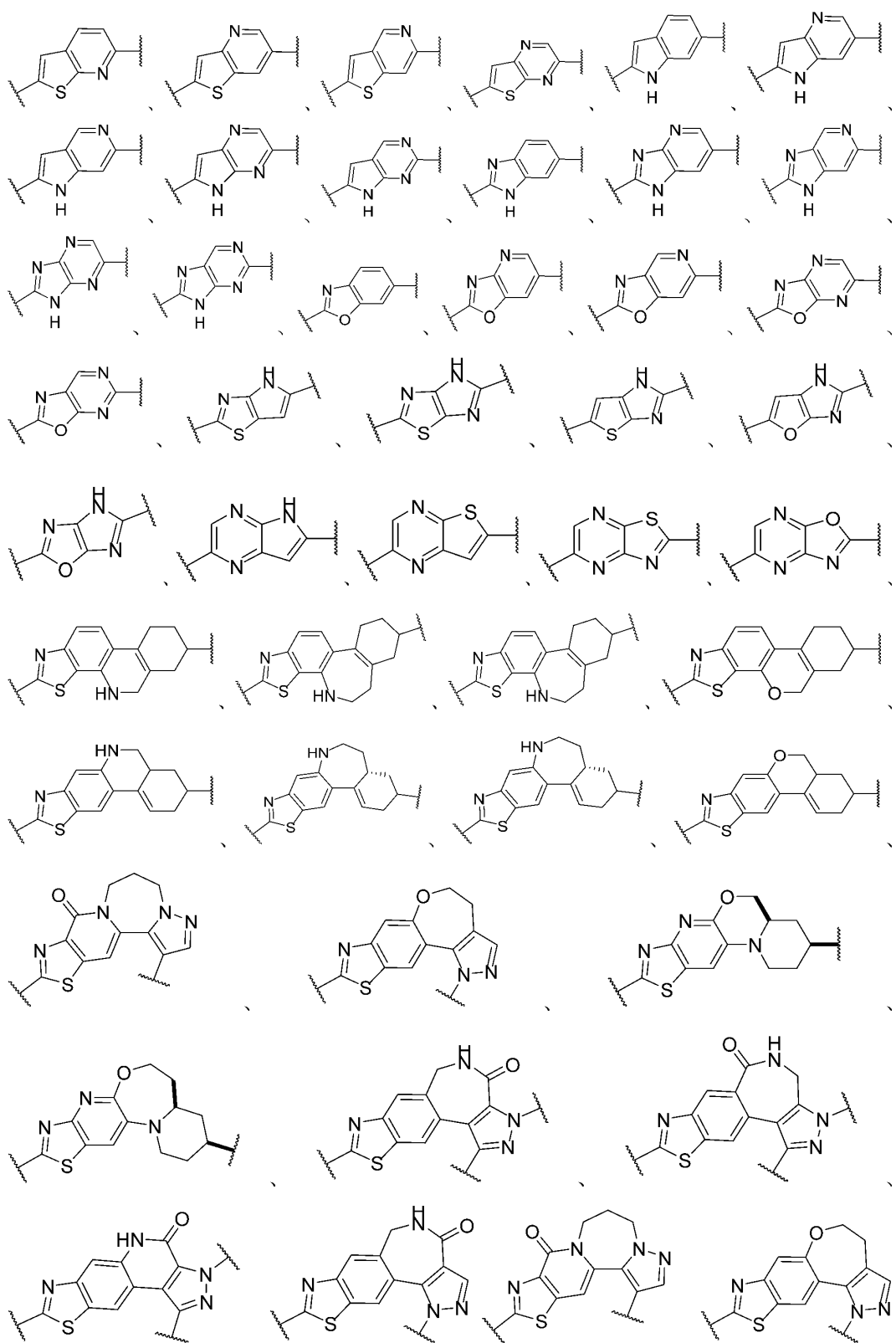
在某一优选方案中，各个 R^{1-1-2} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

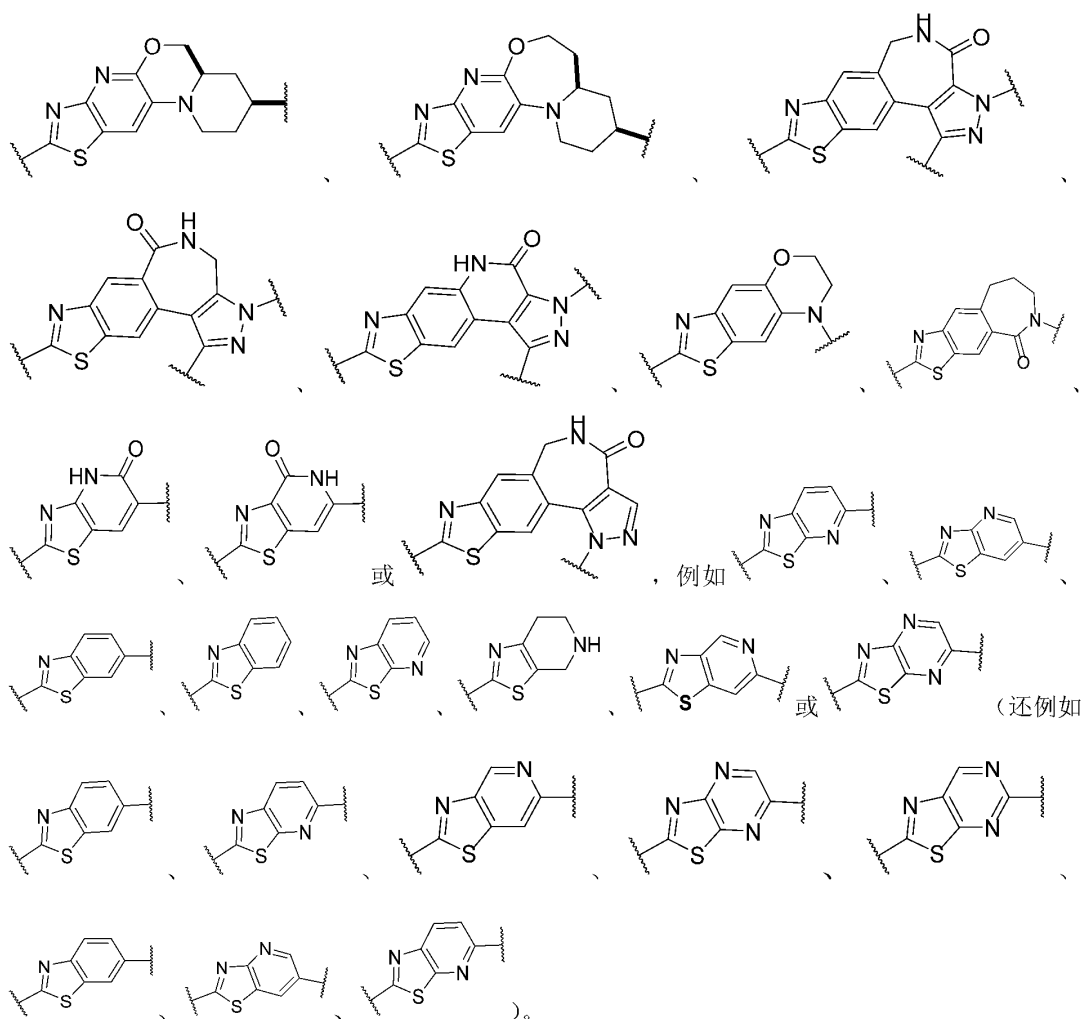
在某一优选方案中，各个 R^2 中，所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一优选方案中，各个 R^2 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，环 B 中，所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子个数可为 1、2、3 或 4 个；所述 5-20 元并环杂芳环优选为五元并五元杂芳环、五元并六元杂芳环、六元并六元杂芳环、五元并六元

并六元并六元杂芳环或五元并六元并七元并六元杂芳环，更优选 、、、、。





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

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

在某一优选方案中, 各个 R^{b-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷氧基可为 C_1-C_4 烷氧基, 又可为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 例如甲氧基或乙氧基。

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

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

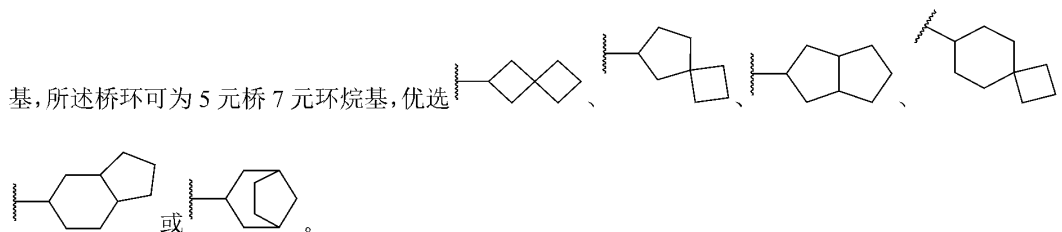
在某一优选方案中, 各个 $R^{b-1-2-1}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基。

在某一优选方案中, 各个 R^{b-1-4} 和 R^{b-1-5} 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基。

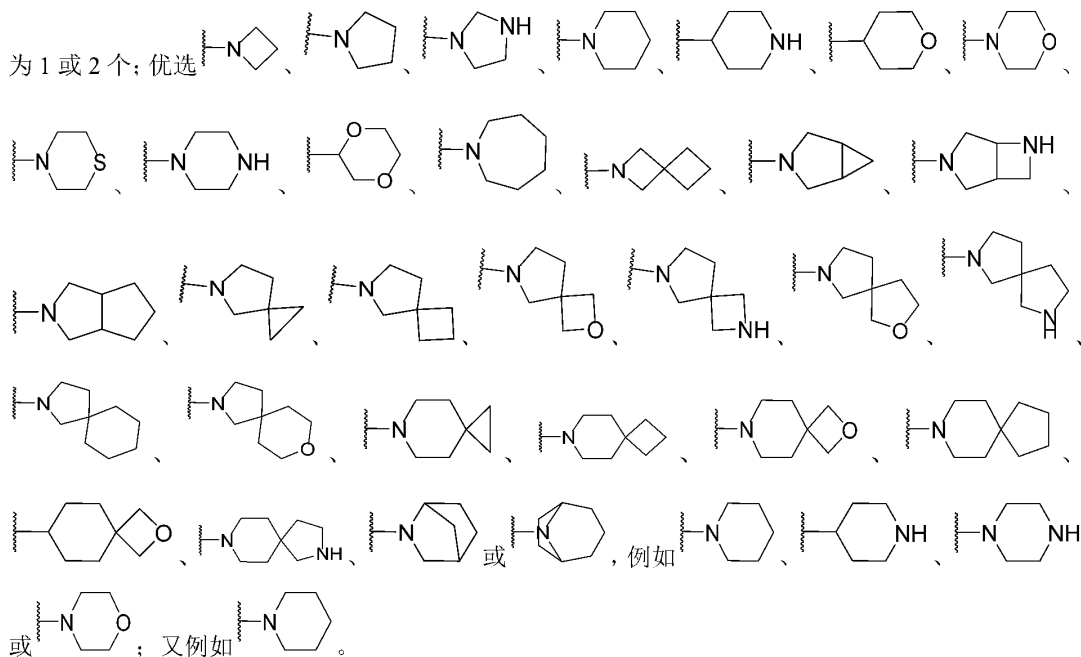
在某一优选方案中, R^3 中, 所述 3-12 元环烷基可为 3-6 元环烷基, 又可为环丙基、环丁基、环戊

基或环己基，优选环丁基或环己基，例如环己基。

在某一优选方案中， R^3 中，所述3-12元环烷基为7-10元环烷基，所述7-10元环烷基中的环可为单环、螺环、并环或桥环，所述螺环、并环或桥环中的环的数量可为2个，所述螺环可为4元螺4元环烷基、4元螺5元环烷基或4元螺6元环烷基，所述并环可为5元并5元环烷基或5元并6元环烷基，所述桥环可为5元桥7元环烷基，优选

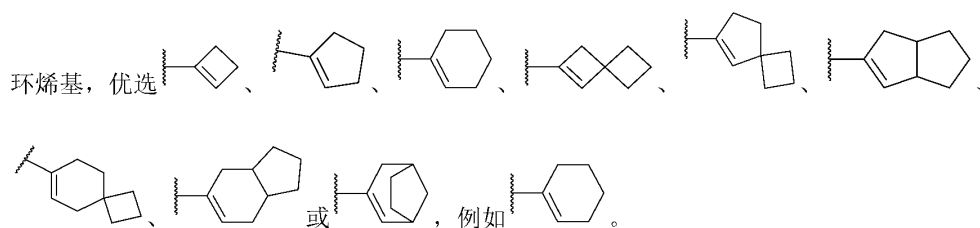


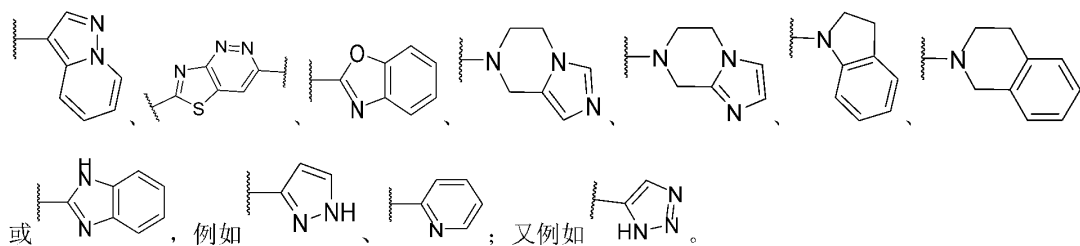
在某一优选方案中， R^3 中，所述4-12元杂环基中的环可为单环、螺环、并环或桥环，所述螺环、并环或桥环中的环的数量可为2个，所述螺环可为3元螺5元杂环基、3元螺6元杂环基、4元螺5元杂环基、4元螺6元杂环基、4元螺4元杂环基、4元螺7元杂环基、5元螺4元杂环基、5元螺7元杂环基、5元螺5元杂环基或5元螺6元杂环基，所述并环可为3元并5元杂环基、4元并5元杂环基或5元并5元杂环基，所述桥环可为5元桥6元杂环基，所述4-12元杂环基中的杂原子个数可为1或2个；优选



在某一优选方案中， R^3 中，所述4-12元杂环基中，所述单环优选为4-7元杂环基，杂原子个数可为1或2个；杂原子优选为N和/或O。

在某一优选方案中， R^3 中，所述4-10元环烯基中的环可为单环、螺环、并环或桥环，所述螺环、并环或桥环中的环的数量可为2个，所述螺环可为4元螺4元环烯基、4元螺5元环烯基或4元螺6元环烯基，所述并环可为5元并5元环烯基或5元并6元环烯基，所述桥环可为5元桥7元





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

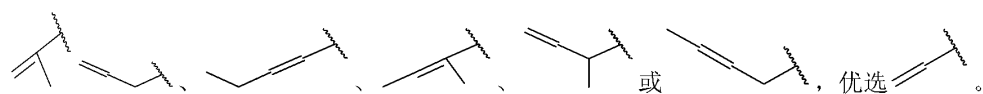
在某一优选方案中, 各个 R^{3-1} 中, 所述卤素可为氟、氯、溴或碘, 优选氟。

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

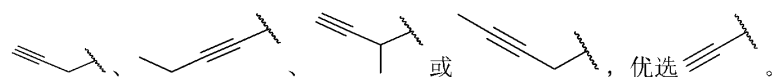
在某一优选方案中, 各个 R^{3-2} 中, 所述卤素可为氟、氯、溴或碘, 例如氟。

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

在某一优选方案中, 各个 R^{3-2} 中, 所述 C_2-C_6 烯基可为 C_2-C_4 烯基, 又可为 、 、

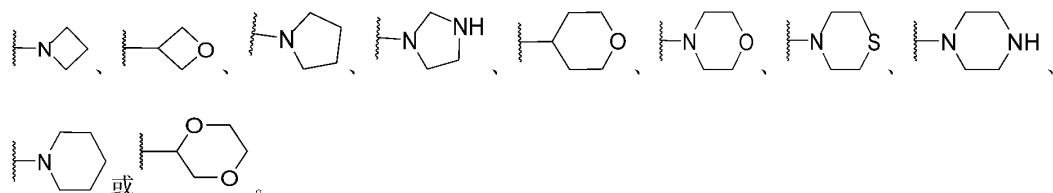


在某一优选方案中, 各个 R^{3-2} 中, 所述 C_2-C_6 炔基可为 C_2-C_4 炔基, 又可为 、 、



在某一优选方案中, 各个 R^{3-2} 中, 所述 3-6 元环烷基可为环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 优选环丁基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-2} 中, 所述 4-6 元杂环基中杂原子个数可为 1 或 2 个, 优选



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

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

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

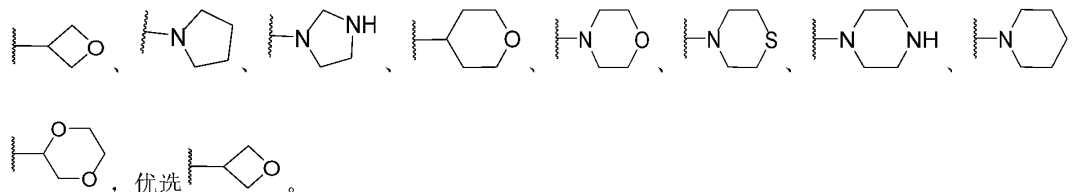
在某一优选方案中, 各个 R^{3-2-3} 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基。

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

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

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

在某一优选方案中, 各个 R^{3-4} 中, 所述 4-6 元杂环基中的杂原子个数可为 1 或 2 个, 又可为 、



在某一优选方案中, R^{3-4-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基。

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

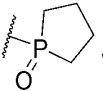
在某一优选方案中, R^{3-5-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基。

在某一优选方案中, R^{3-5-2} 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基或乙基。

在某一优选方案中, R^{3-5-2} 中, 所述 1-10 元杂烷基可为 1-4 元杂烷基。

在某一优选方案中, R^{3-5-2} 中, 所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N 和/或 O。

在某一优选方案中, R^{3-5-2} 中, 所述 1-10 元杂烷基的杂原子个数为 3。

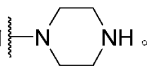
在某一优选方案中, R^{3-5-2} 中, 所述 4-10 元杂环基可为 4-8 元杂烷基, 例如 .

在某一优选方案中, R^{3-5-2} 中, 所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N 和/或 O。

在某一优选方案中, R^{3-5-2} 中, 所述 4-10 元杂环基的杂原子个数为 1 个或 3。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-6} 中, 所述卤素可为氟、氯、溴或碘, 优选氯。

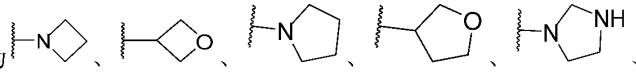
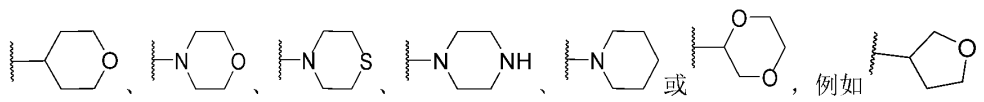
在某一优选方案中, 各个 R^{3-6} 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-6} 中, 所述 4-6 元杂环基中的杂原子可选自 N, 杂原子个数可为 1 或 2 个, 例如 .

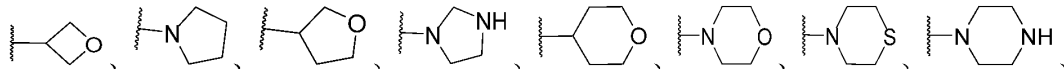
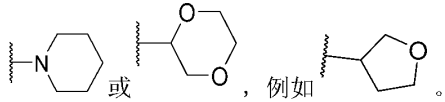
在某一优选方案中, 各个 R^{3-6} 中, 所述 3-6 元环烷基可为环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 优选环丙基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-6-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基。

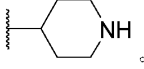
在某一优选方案中, 各个 R^{3-7} 中, 所述卤素可为氟、氯、溴或碘。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-7} 中, 所述 4-6 元杂环基中的杂原子可选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数可为 1 或 2 个, 又可为 , .

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

在某一优选方案中, R^4 中, 所述 4-6 元杂环基中的杂原子个数可为 1 或 2 个, 又可为 , , .

在某一优选方案中, R^5 中, 所述 3-6 元环烷基可为环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 优选环丁基。

在某一优选方案中, R^5 中, 所述 4-6 元杂环基中的杂原子可选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数可为 1 或 2 个, 例如 .

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

在某一优选方案中, 各个 R^{5-3-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基。

在某一优选方案中, R^6 中, 所述 4-6 元杂环基中的杂原子个数可为 1 或 2 个。

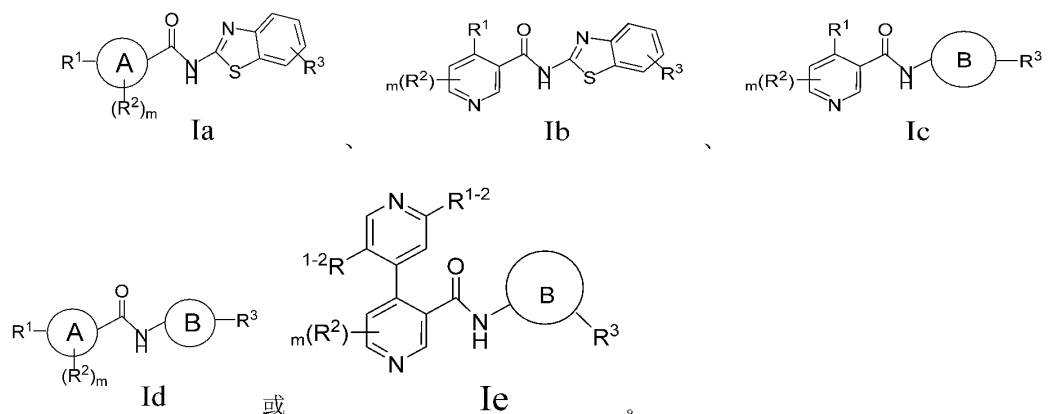
在某一优选方案中, R^6 中, 所述 3-6 元环烷基可为环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 优选环己基。

在某一优选方案中, R^7 中, 所述 3-6 元环烷基可为环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 优选环己基。

某一优选方案中, 所述药学上可接受的盐可为三氟盐酸盐。

某一优选方案中, 所述药学上可接受的盐可为三氟乙酸盐或甲酸盐。

某一优选方案中, 所述如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其同位素化合物为如式 Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 所示的化合物



某一优选方案中, 环 A 为 5-12 元杂芳环; 所述 5-12 元杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2 或 3 个。

某一优选方案中, 各个 R^{1-1} 独立地为氘、卤素、氰基、氨基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基。

某一优选方案中, 各个 R^{1-2} 独立地为氘、卤素、氰基、氨基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基。

某一优选方案中, 各个 R^{1-2} 独立地为氘、卤素、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基。

某一优选方案中, 各个 R^{1-1-1} 独立地为氘或卤素。

某一优选方案中, 各个 R^{1-1-2} 独立地为氘或卤素。

某一优选方案中, 各个 R^2 独立地为氘或未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中, 各个 R^2 独立地为氘或 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中, 各个 R^2 独立地为未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷。

某一优选方案中, 各个 R^{2-1} 独立地为氘。

某一优选方案中, m 为 0、1、2 或 3。

某一优选方案中, 各个 R^{b-1} 独立地为氘、氧代基(=O)、卤素、氰基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{b-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{b-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基。

某一优选方案中, 各个 R^{b-1-1} 独立地为羟基、卤素或未取代或被 1 个或 2 个 $R^{b-1-2-1}$ 取代的氨基。

某一优选方案中, 各个 R^{b-1-2} 独立地为羟基、卤素或未取代或被 1 个或 2 个 $R^{b-1-2-1}$ 取代的氨基。

某一优选方案中, 各个 $R^{b-1-2-1}$ 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中, R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-10 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-10 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、 $-NH(CH_2)_pR^5$ 、 $-O(CH_2)_qR^6$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-OR^7$; 所述 4-12 元杂环基、4-10 元杂环烯基或 5-10 元杂芳基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个。

某一优选方案中, 各个 R^{3-1} 独立地为氘、羟基、卤素或 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中, 各个 R^{3-1} 独立地为羟基或氘。

某一优选方案中, 各个 R^{3-2} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氧代基(=O)、 $-C(O)NH_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-6 元环烷基或 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 或 2。

某一优选方案中, 各个 R^{3-2} 独立地为羟基、氘或 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中, R^{3-2-1} 为 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中, 各个 R^{3-2-2} 独立地为羟基或卤素。

某一优选方案中, 各个 R^{3-2-2} 独立地为氘、羟基或卤素。

某一优选方案中, 各个 R^{3-2-2} 独立地为氘。

某一优选方案中, 各个 R^{3-2-3} 独立地为 C_1-C_6 烷基或羟基。

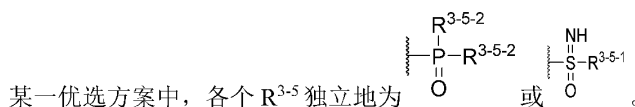
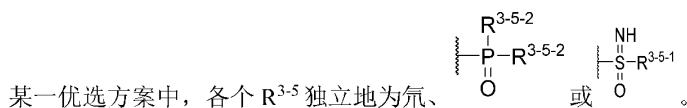
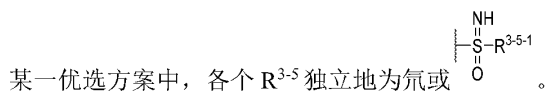
某一优选方案中, 各个 R^{3-3} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 或 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 。

某一优选方案中, 各个 R^{3-3} 独立地为羟基或氘。

某一优选方案中, 各个 R^{3-4} 独立地为氘、羟基、 C_1-C_6 烷基、氧代基(=O)、氰基、卤素、4-6 元杂环基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 或 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 。

某一优选方案中, R^{3-4-1} 为 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中, 各个 R^{3-4-2} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基。



某一优选方案中, R^{3-5-1} 为 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中, R^{3-5-1} 和 R^{3-5-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中, 各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素或 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中, 各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中, 各个 R^{3-7} 独立地为氘、羟基、卤素或 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O, 杂原子个数为 1 个。

某一优选方案中, R^{3-8} 为羟基。

某一优选方案中, R^5 为被一个或多个 R^{5-1} 取代的 3-6 元环烷基。

某一优选方案中, R^6 为被一个或多个 R^{6-1} 取代的 3-6 元环烷基。

某一优选方案中, 环 A 为 5-10 元杂芳环; 所述 5-10 元杂芳环中的杂原子选自 N、O 或 S 中的一种或两种, 杂原子个数为 1 或 2 个。

某一优选方案中, R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的苯基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 或 2 个。

某一优选方案中, 各个 R^{1-1} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基。

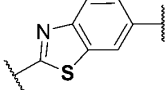
某一优选方案中, 各个 R^{1-2} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基。

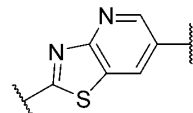
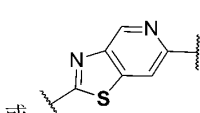
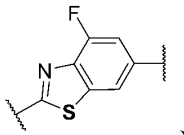
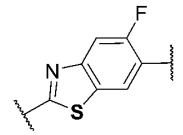
某一优选方案中, 各个 R^{1-1-2} 独立地为卤素。

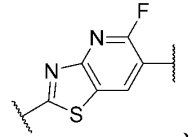
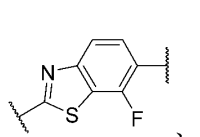
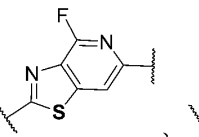
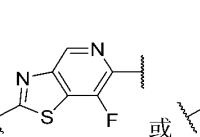
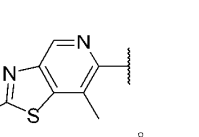
某一优选方案中, 各个 R^2 独立地为 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中, m 为 0 或 1。

某一优选方案中, 环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环; 所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个, 所述 5-12 元并环杂芳环中的单个

杂芳基环为 5-7 元杂芳环, 所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个, 优选为 、

 或 ; 优选地, 环 B 为 、、

、、、 或 。

某一优选方案中, 各个 R^{b-1} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中, R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-6 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 或未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基; 所述 4-6 元杂环基、

4-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个。

某一优选方案中， R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-6 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 或未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基；所述 4-6 元杂环基、4-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1、2 个或 3 个。

某一优选方案中， R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-6 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 或未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基；所述 4-6 元杂环基或 4-6 元杂环烯基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；或所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1、2 个或 3 个。

某一优选方案中，各个 R^{3-1} 独立地为羟基。

某一优选方案中，各个 R^{3-2} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中，各个 R^{3-3} 独立地为羟基。

某一优选方案中，各个 R^{3-4} 独立地为 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中，各个 R^{3-5} 独立地为 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---S---}R^{3-5-1} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 。

某一优选方案中，各个 R^{3-6} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中，各个 R^{3-7} 独立地为 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个。

某一优选方案中， R^4 为 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个。

某一优选方案中，环 A 为 6-12 元芳环或 5-6 元杂芳环；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1、2 或 3 个。

某一优选方案中， R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-12 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1、2 或 3 个。

某一优选方案中，各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷氧基。

某一优选方案中，环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个，所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环，所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 3 或 4 个。

某一优选方案中，各个 R^{b-1} 独立地为氘、氰基、卤素或未取代或被一个或多个 R^{b-1-1} 取代 C_1-C_6 烷基。



某一优选方案中, R^3 为氢、、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-9 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 或未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基; 所述 4-6 元杂环烯基和 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 或 2 个; 所述 4-9 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种, 杂原子个数为 1 或 2 个。

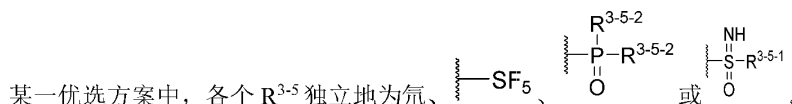
某一优选方案中, 各个 R^{3-2} 独立地为氘、氧代、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、羟基或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中, 各个 R^{3-3} 独立地为氘、氧代、氨基或羟基。

某一优选方案中, 各个 R^{3-4} 独立地为氘、氧代或 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中, R^{3-4-1} 为 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中, 各个 R^{3-4-2} 独立地为 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、氢或 C_1-C_6 烷基。



某一优选方案中, 各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1-C_6 烷基或 1-10 元杂烷基, 或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基; 所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4; 所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4。

某一优选方案中, 各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种, 杂原子个数为 1 或 2 个。

某一优选方案中, 各个 R^{3-6-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基。

某一优选方案中, 各个 R^{3-2-2} 独立地为氘或羟基。

某一优选方案中, 各个 R^{3-7} 独立地为氘、羟基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O, 杂原子个数为 1 个。



某一优选方案中, R^3 为氢、、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-9 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 或未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基; 所述 4-6 元杂环烯基和 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1、2 个或 3 个; 所述 4-9 元

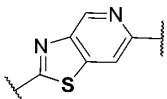
杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1 或 2 个。

某一优选方案中， R^3 为氢、、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-9 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 或未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基；所述 4-6 元杂环烯基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；所述 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1、2 个或 3 个；所述 4-9 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1 或 2 个。

某一优选方案中， R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-10 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-10 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-OR^7$ ；所述 4-12 元杂环基或 4-10 元杂环烯基中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、或 2 个；所述 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个。

某一优选方案中，环 B 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个，所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环，所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2、3 或 4 个。

某一优选方案中，环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个，所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环，所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2、

3 或 4 个，所述未取代的 5-20 元并环杂芳环为 。

某一优选方案中，环 A 为 5-12 元杂芳环；所述 5-12 元杂芳环中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2 或 3 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-12 元杂芳基；所述 5-12 元杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1、2 或 3 个；

R^3 为氢、、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-12 元环烷基、被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-12 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6}

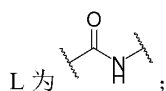
取代的 5-10 元杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{R}^5$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{R}^6$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-\text{OR}^7$ ；所述 4-12 元杂环基、4-12 元杂环烯基和 5-10 元杂芳基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

各个 R^{3-5} 和 R^{3-6} 独立地为氘、 $-\text{SF}_5$ 、羟基、氨基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{3-2-1}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-

6 元杂环基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3-4-1}$ 、 $-\text{NR}^{3-4-2}\text{R}^{3-4-2}$ 、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{S}-\text{R}^{3-5-1} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{R}^{3-5-2} \\ | \\ \text{P}-\text{R}^{3-5-2} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、

O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2。

某一方案中，



环 A 为 5-12 元杂芳环；所述 5-12 元杂芳环中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2 或 3 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-12 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-12 元杂芳基；所述 5-12 元杂芳基中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2 或 3 个；

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为氘、卤素、氰基、氨基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基；

各个 R^{1-1-1} 和 R^{1-1-2} 独立地为氘或卤素；

各个 R^2 独立地为氘或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

m 为 0、1、2 或 3；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3、4、5 或 6 个，所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳基环为 5-7 元杂芳环，所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2、3 或 4 个；

各个 R^{b-1} 独立地为氘、氧代基(=O)、卤素、氰基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{b-1-1} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或未取代或被一个或多个 R^{b-1-2} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基；

各个 R^{b-1-1} 和 R^{b-1-2} 独立地为羟基、卤素或未取代或被 1 个或 2 个 $\text{R}^{b-1-2-1}$ 取代的氨基；

各个 $\text{R}^{b-1-2-1}$ 独立地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-10 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-10 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{R}^5$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{R}^6$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-\text{OR}^7$ ；所述 4-12 元杂环基、4-10 元杂环烯基或 5-10 元杂芳基

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

p 为 0、1、2 或 3；

q 为 1、2 或 3；

各个 R^{3-1} 独立地为氘、羟基、卤素或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-2} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氧代基(=O)、 $-C(O)NH_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-6 元环烷基或 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2；

R^{3-2-1} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-2-2} 独立地为羟基或卤素；

各个 R^{3-2-3} 独立地为 C_1-C_6 烷基或羟基；

各个 R^{3-3} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 或 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ ；

各个 R^{3-4} 独立地为氘、羟基、 C_1-C_6 烷基、氧代基(=O)、氰基、卤素、4-6 元杂环基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 或 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ ；

R^{3-4-1} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-4-2} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-5} 独立地为氘或 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{S}-R^{3-5-1} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ ；

R^{3-5-1} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-7} 独立地为氘、羟基、卤素或 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

R^{3-8} 为羟基；

R^4 为 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2 个；

R^5 为未取代或被一个或多个 R^{5-1} 取代的 3-6 元环烷基；

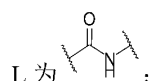
各个 R^{5-1} 独立地为羟基；

R^6 为未取代或被一个或多个 R^{6-1} 取代的 3-6 元环烷基；

各个 R^{6-1} 独立地为羟基；

R^7 为 3-6 元环烷基。

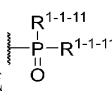
某一方案中，



环 A 为 5-10 元杂芳环；所述 5-10 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 或 2 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；

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

被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基或  ;

各个 R^{1-1-1} 和 R^{1-1-2} 独立地为卤素；

各个 R^{1-1-11} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基；

R^2 独立地为氘或未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-1} 独立地为卤素或氘；

m 为 0 或 1；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环；所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个，所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个；

各个 R^{b-1} 独立地为氘、氰基、卤素或未取代或被一个或多个 R^{b-1-1} 取代 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{b-1-1} 独立地为卤素；

R^3 为氢、、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个

R^{3-2} 取代的 4-9 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 或未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基；所述 4-6 元杂环烯基和 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；所述 4-9 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-1} 独立地为氘或羟基；

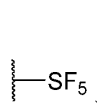
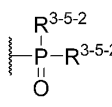
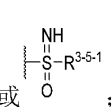
各个 R^{3-2} 独立地为氘、氧代、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、羟基或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-3} 独立地为氘、氧代、氨基或羟基；

各个 R^{3-4} 独立地为氘、氧代或 C_1-C_6 烷基；

R^{3-4-1} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-4-2} 独立地为 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、氢或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-5} 独立地为氘、、 或  ;

R^{3-5-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1-C_6 烷基或 1-10 元杂烷基，或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基；所

述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-6-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘或羟基；

各个 R^{3-7} 独立地为氘、羟基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

R^4 为 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个； R^4 为 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2 个；

R^5 为未取代或被一个或多个 R^{5-1} 取代的 3-6 元环烷基；

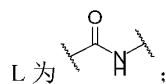
各个 R^{5-1} 独立地为羟基；

R^6 为未取代或被一个或多个 R^{6-1} 取代的 3-6 元环烷基；

各个 R^{6-1} 独立地为羟基；

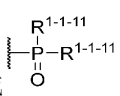
R^7 为 3-6 元环烷基。

某一方案中，



环 A 为 5-10 元杂芳环；所述 5-10 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 或 2 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；

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

各个 R^{1-1-1} 和 R^{1-1-2} 独立地为卤素；

各个 R^{1-1-1} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基；

R^2 独立地为氘或未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-1} 独立地为卤素；

m 为 0 或 1；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环；所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个，所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个；

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

各个 R^{b-1-1} 独立地为卤素；

R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-6 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 或未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基；所述 4-6 元杂环基、4-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-1} 独立地为氘或羟基；

各个 R^{3-2} 独立地为氘、羟基或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-3} 独立地为氘或羟基；

各个 R^{3-4} 独立地为氘或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-5} 独立地为氘或 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{S}-R^{3-5-1} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ；

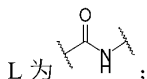
R^{3-5-1} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-7} 独立地为氘、4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

R^4 为 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个。

某一方案中，



环 A 为 5-10 元杂芳环；所述 5-10 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 或 2 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；

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

被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基或 $\begin{array}{c} R^{1-1-1} \\ | \\ \text{P}-R^{1-1-1} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ；

各个 R^{1-1-1} 和 R^{1-1-2} 独立地为卤素或氘；

各个 R^{1-1-1} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基；

R^2 独立地为氘或未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-1} 独立地为卤素或氘；

m 为 0 或 1；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环；所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个，所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个；

各个 R^{b-1} 独立地为氘、氰基、卤素或未取代或被一个或多个 R^{b-1-1} 取代 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{b-1-1} 独立地为卤素；

R^3 为氢、 $\text{---}\text{S}(=\text{O})_2\text{---}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2}

取代的 4-9 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 或未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基；所述 4-6 元杂环烯基或 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；所述 4-9 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-1} 独立地为氘或羟基；

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

各个 R^{3-3} 独立地为氘、氧代、氨基或羟基；

各个 R^{3-4} 独立地为氘、氧代或 C_1-C_6 烷基；

R^{3-4-1} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-4-2} 独立地为 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3-4-1}$ 、氢或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-5} 独立地为氘、 $\text{---}\text{SF}_5$ 、 $\text{---}\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{3-5-2})\text{---}$ 或 $\text{---}\text{S}(=\text{O})(\text{NH})\text{---}$ ；

R^{3-5-1} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1-C_6 烷基或 1-10 元杂烷基，或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基；所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

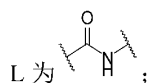
各个 R^{3-6-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘或羟基；

各个 R^{3-7} 独立地为氘、羟基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3-4-1}$ 、4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

R^4 为 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个。

某一方案中，



环 A 为 5-10 元杂芳环；所述 5-10 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 或 2 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；

各个 R^{1-1-2} 独立地为卤素；

R^2 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

m 为 0 或 1；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环；所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个，所述 5-12 元并环杂芳环中的单个杂芳基环为 5-7 元杂芳环，所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个；

各个 R^{b-1} 独立地为卤素；

R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-6 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基或 $-C(O)R^4$ ；所述 4-6 元杂环基、4-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-1} 独立地为羟基；

各个 R^{3-2} 独立地为羟基或 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{3-3} 独立地为羟基；

各个 R^{3-4} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

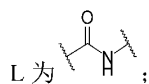
各个 R^{3-5} 独立地为  ;

R^{3-5-1} 为 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{3-6} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷基；

R^4 为 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个。

某一方案中，



环 A 为 5-10 元杂芳环；所述 5-10 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 或 2 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基;

各个 R^{1-1-2} 独立地为氘或卤素;

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

各个 R^{2-1} 独立地为氘;

m 为 0 或 1;

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环; 所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个, 所述 5-12 元并环杂芳环中的单个杂芳基环为 5-7 元杂芳环, 所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个;

各个 R^{b-1} 独立地为卤素;

R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-6 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基或 $-C(O)R^4$; 所述 4-6 元杂环基、4-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 或 2 个;

各个 R^{3-1} 独立地为羟基或氘;

各个 R^{3-2} 独立地为羟基、氘或 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-3} 独立地为羟基或氘;

各个 R^{3-4} 独立地为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-5} 独立地为 ---SF_5 、 $\text{---P}(\text{O})(\text{R}^{3-5-2})\text{---}$ 或 $\text{---S}(\text{NH})(\text{R}^{3-5-1})\text{---}$;

R^{3-5-1} 为 C_1-C_6 烷基;

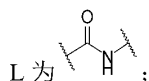
各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1-C_6 烷基或 1-10 元杂烷基, 或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基; 所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4; 所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4;

各个 R^{3-6} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代;

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘;

R^4 为 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O, 杂原子个数为 1 个。

某一方案中,



环 A 为 5-6 元杂芳环; 所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 或 2 个;

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的苯基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基;

所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 R^{1-1-2} 独立地为卤素；

R^2 独立地为 C_1-C_6 烷基；

m 为 0 或 1；

环 B 为五元并六元杂芳环（五元和六元都为芳香环）；所述五元并六元杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1、2 或 3 个；

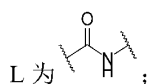
R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-6 元杂环基或未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-1} 独立地为羟基；

各个 R^{3-2} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-3} 独立地为羟基。

某一方案中，



环 A 为 5-6 元杂芳环；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的苯基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 R^{1-1-2} 独立地为卤素或氟；

R^2 独立地为未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷；

各个 R^{2-1} 独立地为氟；

m 为 0 或 1；

环 B 为五元并六元环杂芳环；所述五元并六元杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1、2、3 个或 4 个；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基或未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 2 个；

各个 R^{3-1} 独立地为羟基；

各个 R^{3-3} 独立地为羟基；

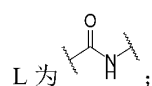
各个 R^{3-5} 独立地为 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ | \\ \text{---P---} \\ || \\ O \end{array} R^{3-5-2}$ 或 $\begin{array}{c} NH \\ || \\ \text{---S---} \\ || \\ O \end{array} R^{3-5-1}$;

R^{3-5-1} 和 R^{3-5-2} 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

各个 R^{3-6} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代;

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘。

某一方案中,



环 A 为 5-6 元杂芳环; 所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个;

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的苯基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基;

所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个;

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基;

各个 R^{1-1-2} 独立地为卤素;

R^2 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

m 为 0 或 1;

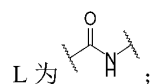
环 B 为五元并六元环杂芳环; 所述五元并六元杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 1、2 或 3 个;

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基;

各个 R^{3-1} 独立地为羟基;

各个 R^{3-3} 独立地为羟基。

某一方案中,



环 A 为 5-6 元杂芳环; 所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个;

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的苯基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基;

所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个;

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基;

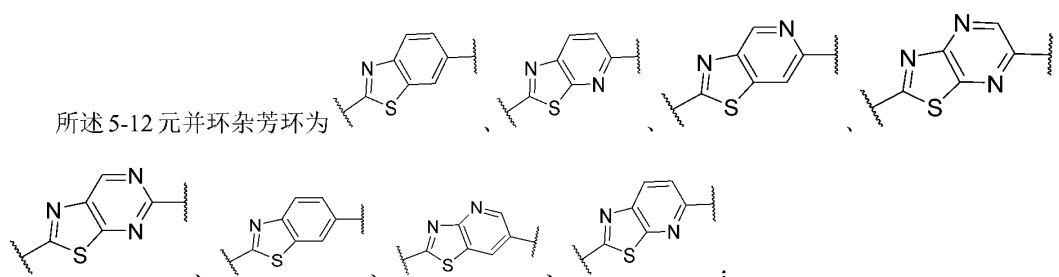
各个 R^{1-1-2} 独立地为卤素或氘;

R^2 独立地为未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1 - C_6 烷;

各个 R^{2-1} 独立地为氘;

m 为 0 或 1;

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环；



各个 R^{b-1} 独立地为卤素；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基或未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 2 个；

各个 R^{3-1} 独立地为羟基；

各个 R^{3-3} 独立地为羟基

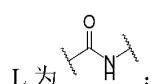
各个 R^{3-5} 独立地为 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ | \\ \text{P} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{S} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ R^{3-5-1} ；

R^{3-5-1} 和 R^{3-5-2} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{3-6} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代；

各个 R^{3-2-2} 独立地为氧。

某一方案中，



环 A 为 6-12 元芳环或 5-6 元杂芳环；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1、2 或 3 个；

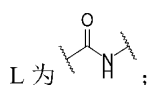
R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-12 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1、2 或 3 个；

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷氧基；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个，所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环，所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 3 或 4 个；

R^3 为氢。

某一方案中,



环 A 为 5-10 元杂芳环; 所述 5-10 元杂芳环中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 或 2 个;

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个或 2 个;

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



各个 R^{1-1-1} 和 R^{1-1-2} 独立地为卤素或氘;

各个 R^{1-1-1} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基;

R^2 独立地为氘或未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{2-1} 独立地为卤素或氘;

m 为 0 或 1;

环 B 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环; 所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个, 所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个;

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

各个 R^{b-1-1} 独立地为卤素;

R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-10 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-10 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-OR^7$; 所述 4-12 元杂环基或 4-10 元杂环烯基中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、或 2 个; 所述 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个;

各个 R^{3-1} 独立地为氘或羟基;

各个 R^{3-2} 独立地为氘、氧代、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、羟基或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-3} 独立地为氘、氧代、氨基或羟基;

各个 R^{3-4} 独立地为氘、氧代或 C_1-C_6 烷基;

R^{3-4-1} 为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-4-2} 独立地为 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、氢或 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-5} 独立地为氘、 $-\text{SF}_5$ 、 $\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{3-5-2})_2$ 或 $\text{S}(=\text{O})(\text{R}^{3-5-1})_2$ ；

R^{3-5-1} 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 1-10 元杂烷基，或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基；所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

各个 R^{3-6-1} 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘或羟基；

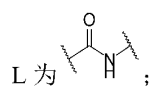
各个 R^{3-7} 独立地为氘、羟基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3-4-1}$ 、4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

各个 R^{3-8} 独立地为氘或羟基；

R^4 为 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

R^7 为 3-6 元环烷基。

某一方案中，



环 A 为 5-10 元杂芳环；所述 5-10 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 或 2 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为氘、卤素、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基；

各个 R^{1-1-1} 和 R^{1-1-2} 独立地为卤素或氘；

各个 R^{1-1-1} 独立地为羟基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

R^2 独立地为氘或未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 R^{2-1} 独立地为卤素或氘；

m 为 0 或 1；

环 B 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环；所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个，所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个；

各个 R^{b-1} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{b-1-1} 取代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 R^{b-1-1} 独立地为卤素；

R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-10 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-10 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-OR^7$ ；所述 4-12 元杂环基或 4-10 元杂环烯基中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、或 2 个；所述 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个；

各个 R^{3-1} 独立地为氘或羟基；

各个 R^{3-2} 独立地为氘、氧代、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、羟基或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-3} 独立地为氘、氧代、氨基或羟基；

各个 R^{3-4} 独立地为氘、氧代或 C_1-C_6 烷基；

R^{3-4-1} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-4-2} 独立地为 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、氢或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-5} 独立地为氘、 $-\text{SF}_5$ 、 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ | \\ \text{P} \\ || \\ O \end{array} - R^{3-5-2}$ 或 $\begin{array}{c} NH \\ || \\ S \\ || \\ O \end{array} - R^{3-5-1}$ ；

R^{3-5-1} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1-C_6 烷基或 1-10 元杂烷基，或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基；所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

各个 R^{3-6-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘或羟基；

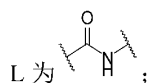
各个 R^{3-7} 独立地为氘、羟基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

各个 R^{3-8} 独立地为氘或羟基；

R^4 为 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

R^7 为 3-6 元环烷基。

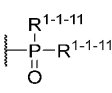
某一方案中，



环 A 为 5-6 元杂芳环；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；

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

或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基或  ;

各个 R^{1-1-1} 和 R^{1-1-2} 独立地为卤素或氘；

各个 R^{1-1-11} 独立地为羟基或 C_1 - C_6 烷基；

R^2 独立地为氘或未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{2-1} 独立地为卤素或氘；

m 为 0 或 1；

环 B 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环；所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个，所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个；

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

各个 R^{b-1-1} 独立地为卤素；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-9 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、或未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 4-9 元杂环基或 4-6 元杂环烯基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；所述 5-10 元杂芳基中的杂原子选自 N，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个；

各个 R^{3-1} 独立地为氘或羟基；

各个 R^{3-2} 独立地为氘、氧代、卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、羟基或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{3-3} 独立地为氘、氧代、氨基或羟基；

各个 R^{3-4} 独立地为氘、氧代或 C_1 - C_6 烷基；

R^{3-4-1} 为 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{3-4-2} 独立地为 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、氢或 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{3-5} 独立地为氘、、 或  ;

R^{3-5-1} 为 C_1 - C_6 烷基；

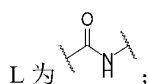
各个 R^{3-6} 独立地为氬、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1-C_6 烷基或 1-10 元杂烷基，或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基；所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

各个 R^{3-6-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-2-2} 独立地为氬或羟基。

某一方案中，



环 A 为 5-6 元杂芳环；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；

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

各个 R^{1-1-1} 和 R^{1-1-2} 独立地为卤素或氬；

各个 R^{1-1-1} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基；

R^2 独立地为氬或未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-1} 独立地为卤素或氬；

m 为 0 或 1；

环 B 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环；所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个，所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个；

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

各个 R^{b-1-1} 独立地为卤素；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-9 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、或未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 4-9 元杂环基或 4-6 元杂环烯基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；所述 5-10 元杂芳基中的杂原子选自 N，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个；

各个 R^{3-1} 独立地为氬或羟基；

各个 R^{3-2} 独立地为氬、氧代、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、羟基或未取代或被

一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-3} 独立地为氬、氧代、氨基或羟基;

各个 R^{3-4} 独立地为氬、氧代或 C_1-C_6 烷基;

R^{3-4-1} 为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-4-2} 独立地为 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、氢或 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-5} 独立地为氬、 ---SF_5 、 $\text{---P}(\text{O})(\text{R}^{3-5-2})\text{---}$ 或 $\text{---S}(\text{NH})\text{---R}^{3-5-1}$;

R^{3-5-1} 为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-6} 独立地为氬、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种, 杂原子个数为 1 或 2 个;

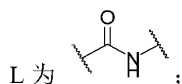
各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1-C_6 烷基或 1-10 元杂烷基, 或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基; 所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4; 所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4;

各个 R^{3-6-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-2-2} 独立地为氬或羟基。

在某一方案中,

m 为 0 或 1; n 为 1;



环 A 为 5-6 元杂芳环; 所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个;

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1、2 或 3 个;

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

各个 R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 和 R^{1-1-4} 独立地为氬、羟基、氰基或卤素;

各个 R^2 独立地为氬、卤素、氰基、氨基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 C_2-C_6 烯基、未取代或被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_2-C_6 炔基、未取代或被一个或多个 R^{2-5} 取代的 3-6 元环烷基、或未取代或被一个或多个 R^{2-6} 取代的 4-6 元杂环基; 所述 4-12 元杂环基中的杂原子选自 N, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

各个 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 、 R^{2-5} 和 R^{2-6} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个，所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环，所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2 或 3 个；且当所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2 时，所述环 B 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；

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

各个 R^{b-1-1} 独立地为羟基或卤素；

R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-12 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-12 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基、或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-OR^7$ ；所述 4-12 元杂环基、4-12 元杂环烯基和 5-10 元杂芳基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

各个 R^{3-1} 、 R^{3-2} 、 R^{3-3} 和 R^{3-4} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氧代基(=O)、 $-C(O)NH_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-6 元环烷基、4-6 元杂环基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---S---}R^{3-5-1} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ \parallel \\ \text{---P---}R^{3-5-2} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ ；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2；

所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-7} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基或氨基；

各个 R^{3-8} 独立地为羟基或 4-6 元杂环基；

各个 R^{3-5} 和 R^{3-6} 独立地为氘、 ---SF_5 、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $-C(O)NH_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---S---}R^{3-5-1} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ \parallel \\ \text{---P---}R^{3-5-2} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ ；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2；

各个 R^{3-2-1} 和 R^{3-4-2} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-2-3} 和 R^{3-5-1} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1-C_6 烷基或 1-10 元杂烷基，或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基；所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

各个 R^{3-6-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘、羟基或卤素；

R^{3-4-1} 为羟基、氨基或 C_1-C_6 烷基；

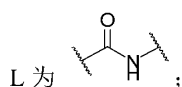
R^4 为未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{4-1} 独立地为羟基；

R^7 为 3-6 元环烷基。

某一方案中，

m 为 0 或 1；n 为 1；



环 A 为 5-6 元杂芳环；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

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

各个 R^{1-1-2} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

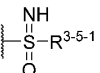
各个 R^2 独立地为氘、或未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

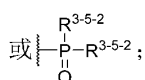
各个 R^{2-1} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个，所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环，所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2 或 3 个；且当所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2 时，所述环 B 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；

各个 R^{b-1} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-12 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-OR^7$ ；所述 4-12 元杂环基、4-12 元杂环烯基和 5-10 元杂芳基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

各个 R^{3-1} 、 R^{3-2} 、 R^{3-3} 和 R^{3-4} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氧代基(=O)、



各个 R^{3-8} 独立地为羟基或 4-6 元杂环基；

各个 R^{3-5} 和 R^{3-6} 独立地为氘、 $-\text{SF}_5$ 、羟基、卤素、氰基、氨基、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基、 $-\text{S}(\text{NH})-\text{R}^{3-5-1}$ 或 $-\text{P}(\text{R}^{3-5-2})-\text{R}^{3-5-2}$ ；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2；

各个 R^{3-2-1} 独立地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 R^{3-2-3} 和 R^{3-5-1} 独立地为羟基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 1-10 元杂烷基，或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基；所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

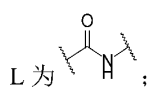
各个 R^{3-6-1} 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘、羟基或卤素；

R^7 为 3-6 元环烷基。

某一方案中，

m 为 0 或 1；n 为 1；



环 A 为 5-6 元杂芳环；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

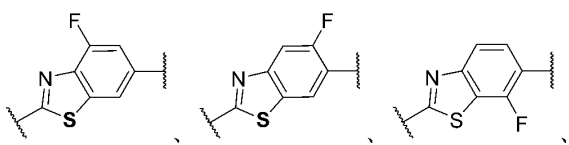
各个 R^{1-2} 独立地为氘、卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基；

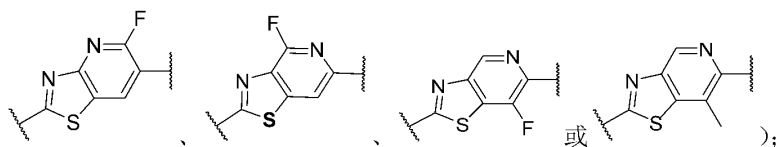
各个 R^{1-1-2} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

各个 R^2 独立地为氘、或未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 R^{2-1} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

环 B 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环，所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子选自 N

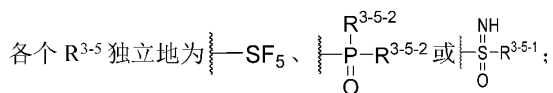
和 S，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个；（例如 



各个 R^{b-1} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基（例如氟或甲基）；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-6 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、或未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 4-6 元杂环基或 4-6 元杂环烯基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1、2 或 3 个；

各个 R^{3-1} 、 R^{3-2} 、 R^{3-3} 和 R^{3-4} 独立地为氘、羟基或 C_1-C_6 烷基；



R^{3-5-1} 为 C_1-C_6 烷基；

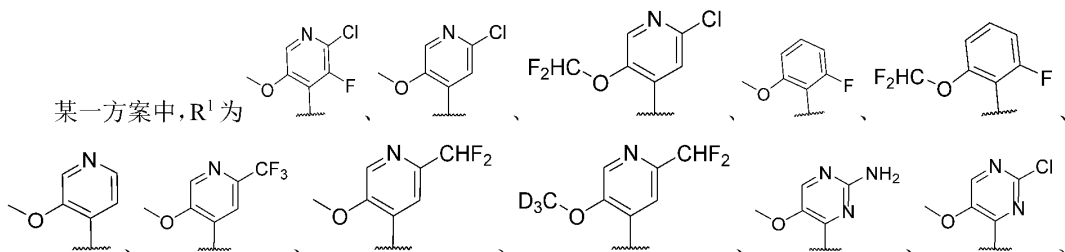
各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基；

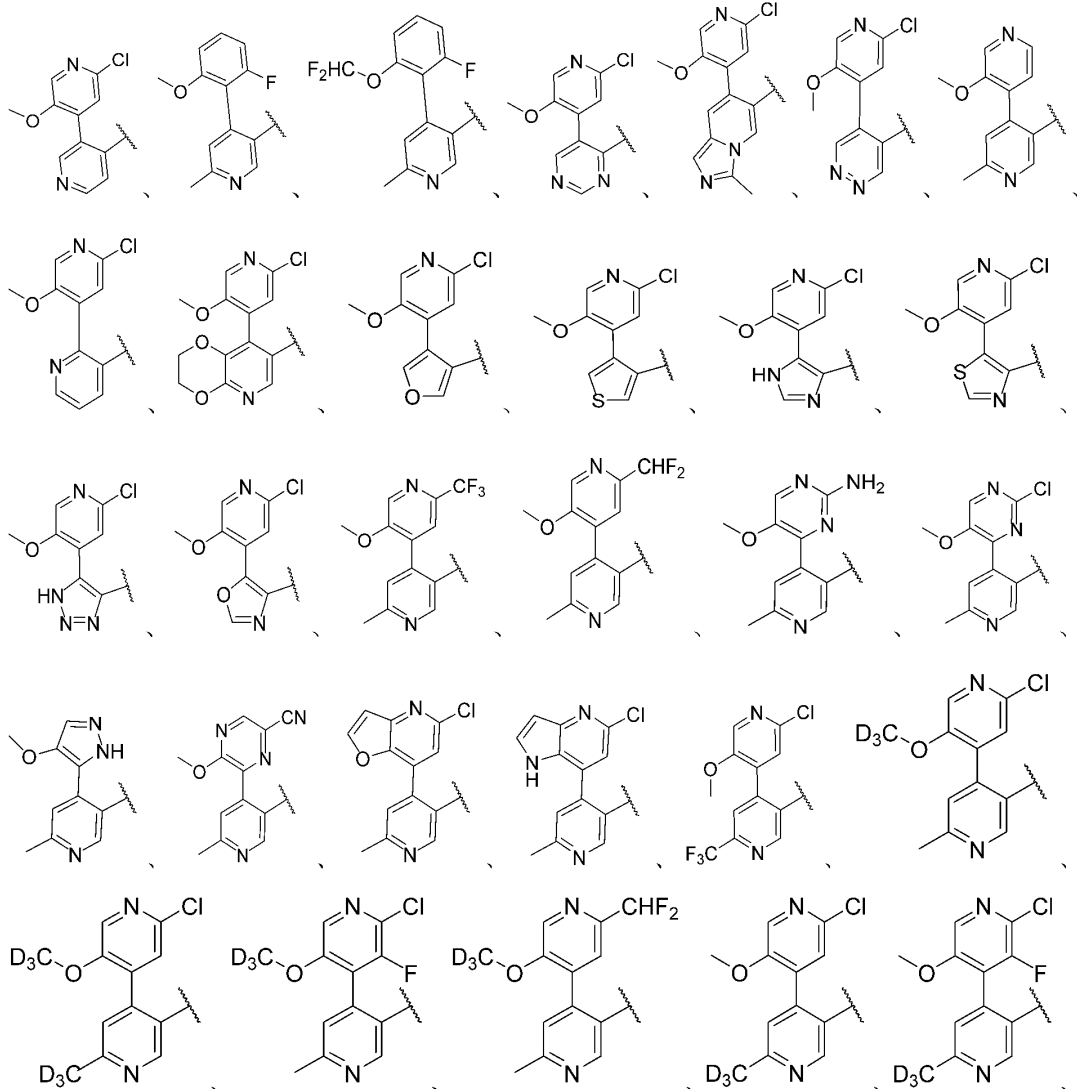
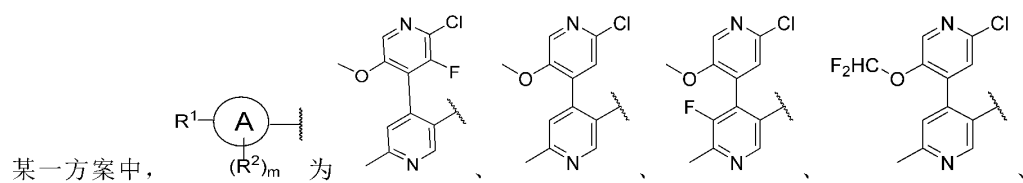
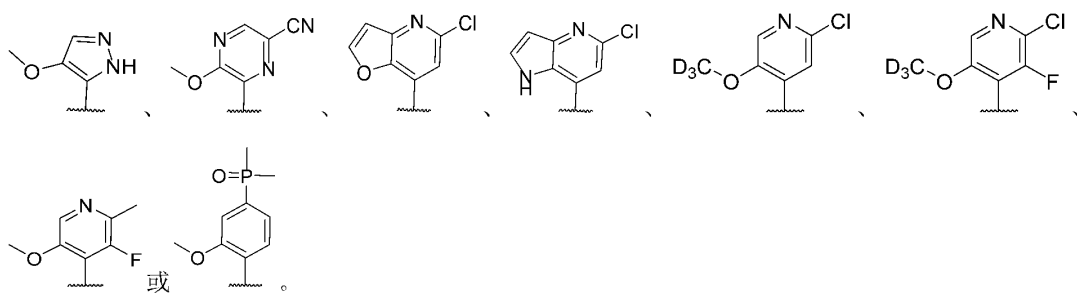
各个 R^{3-6} 独立地为卤素、或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

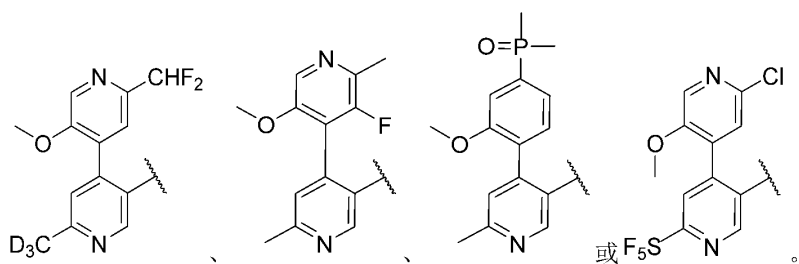
各个 R^{3-2-2} 独立地为氘。

某一方案中， R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-10 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-10 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ；所述 4-12 元杂环基、4-10 元杂环烯基或 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个。

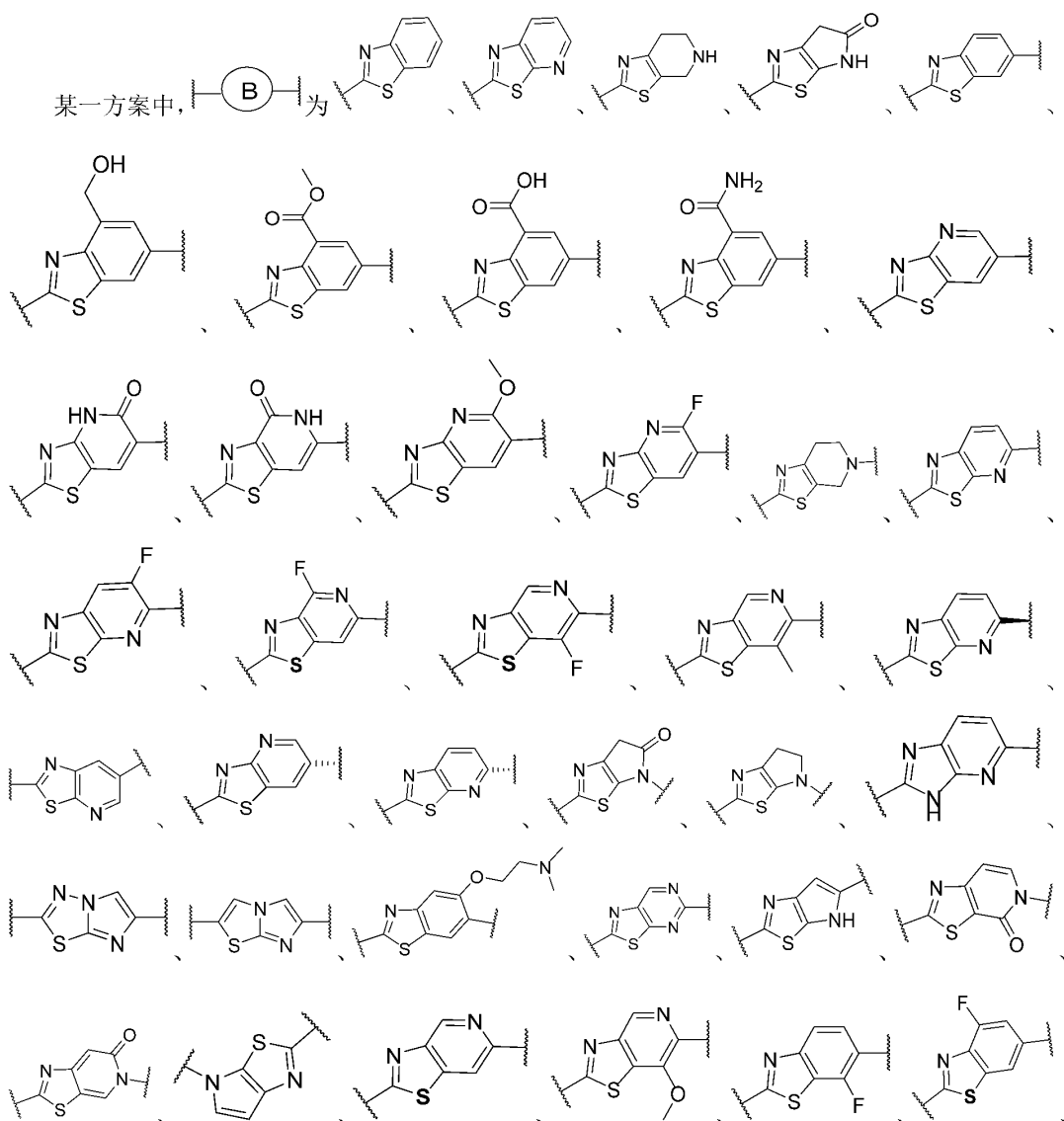
某一方案中， R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-10 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-10 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{R}^5$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{R}^6$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-\text{OR}^7$ ；所述 4-12 元杂环基、4-10 元杂环烯基或 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个。

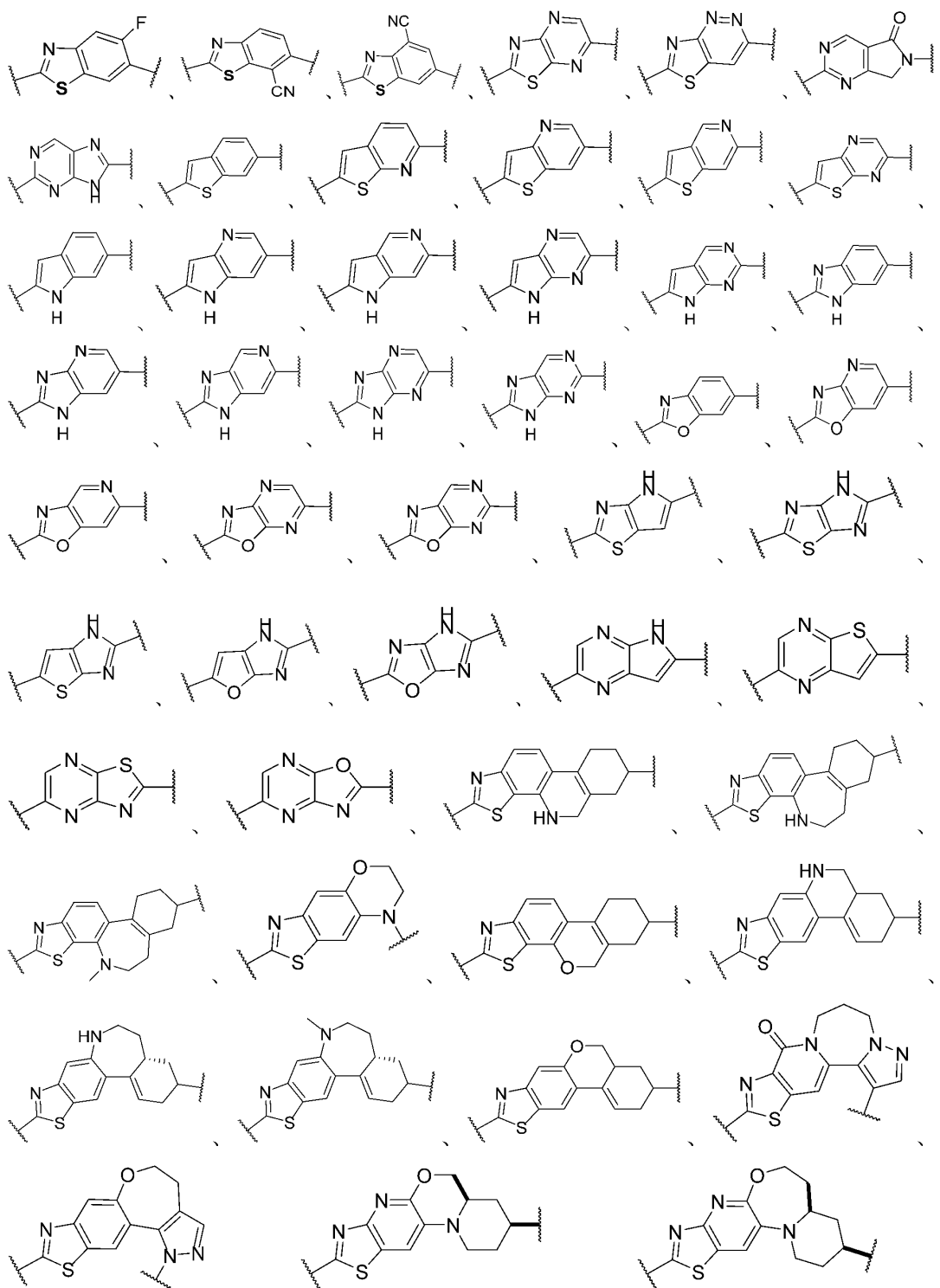


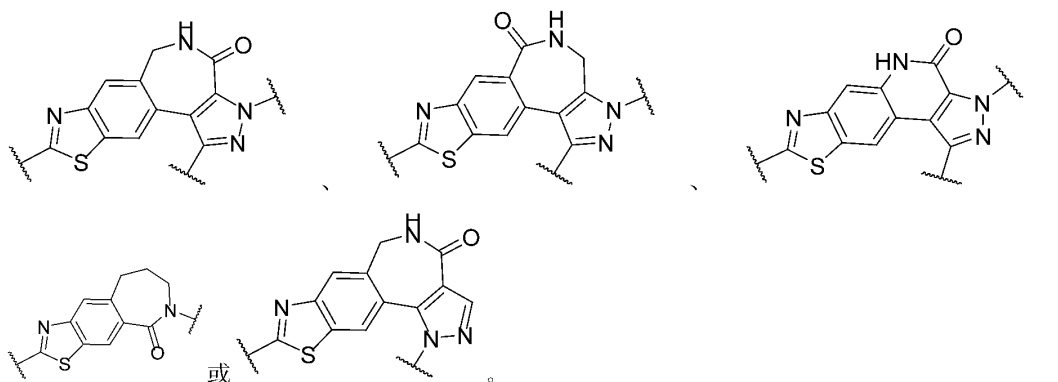




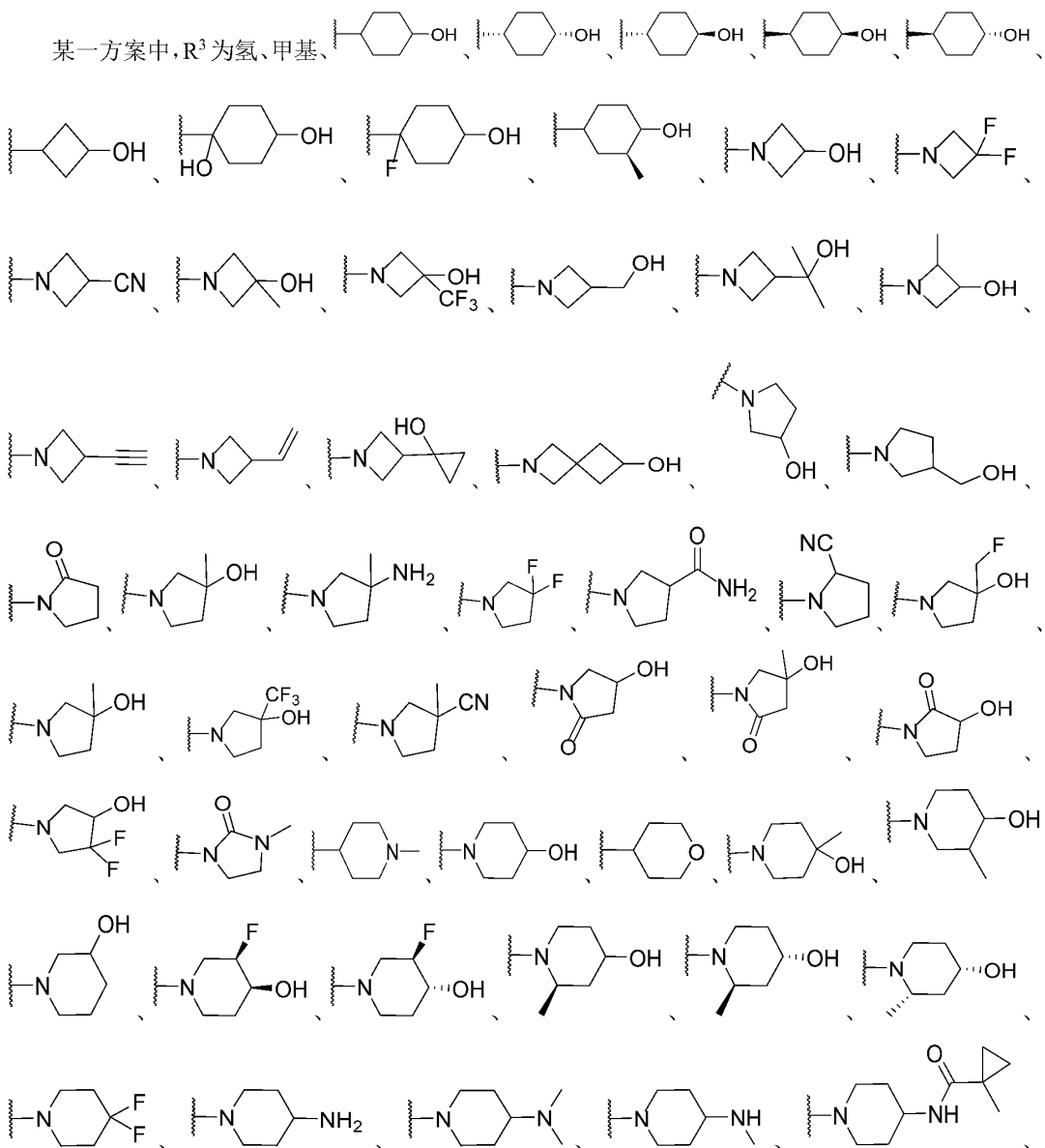
某一方案中, L 为

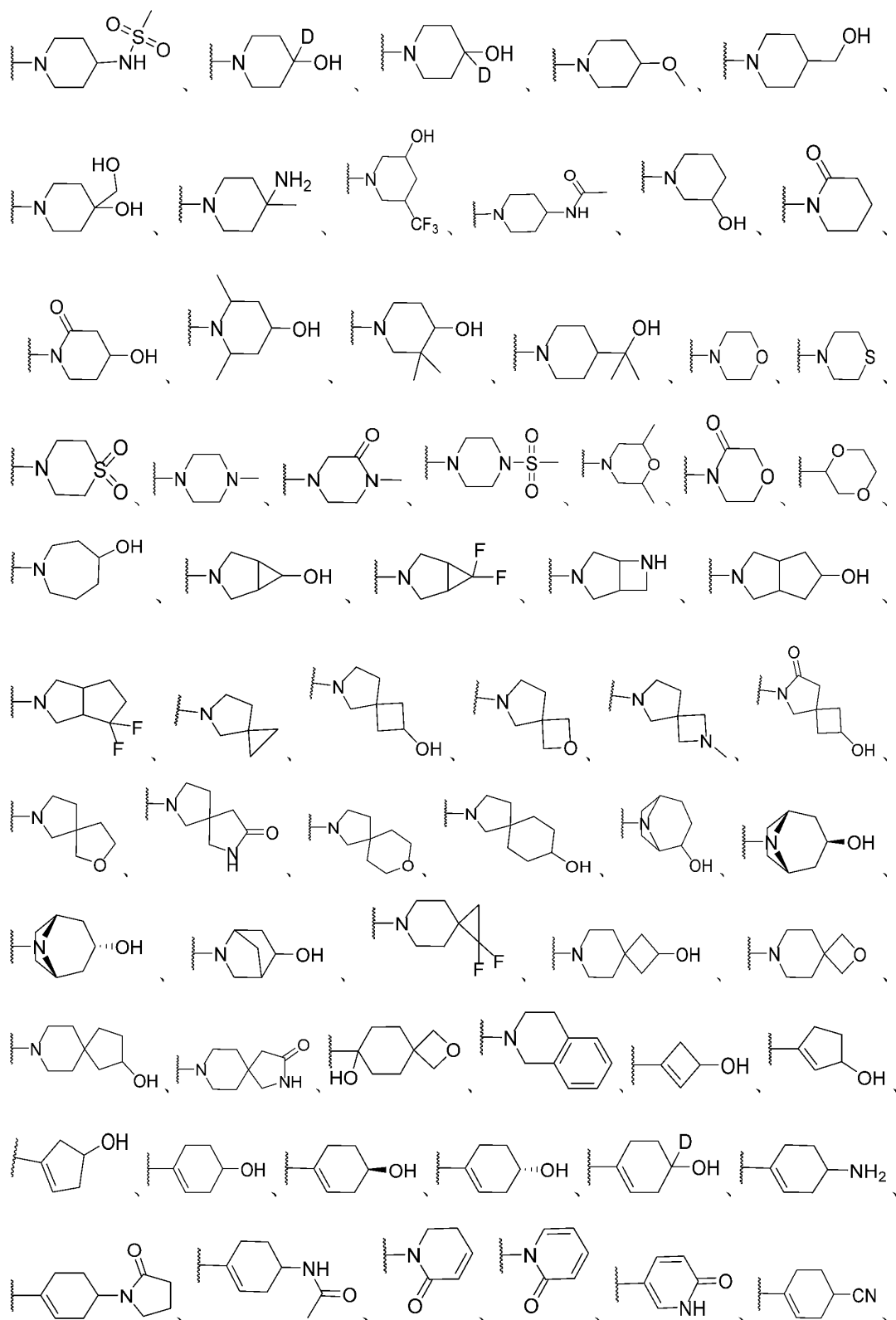


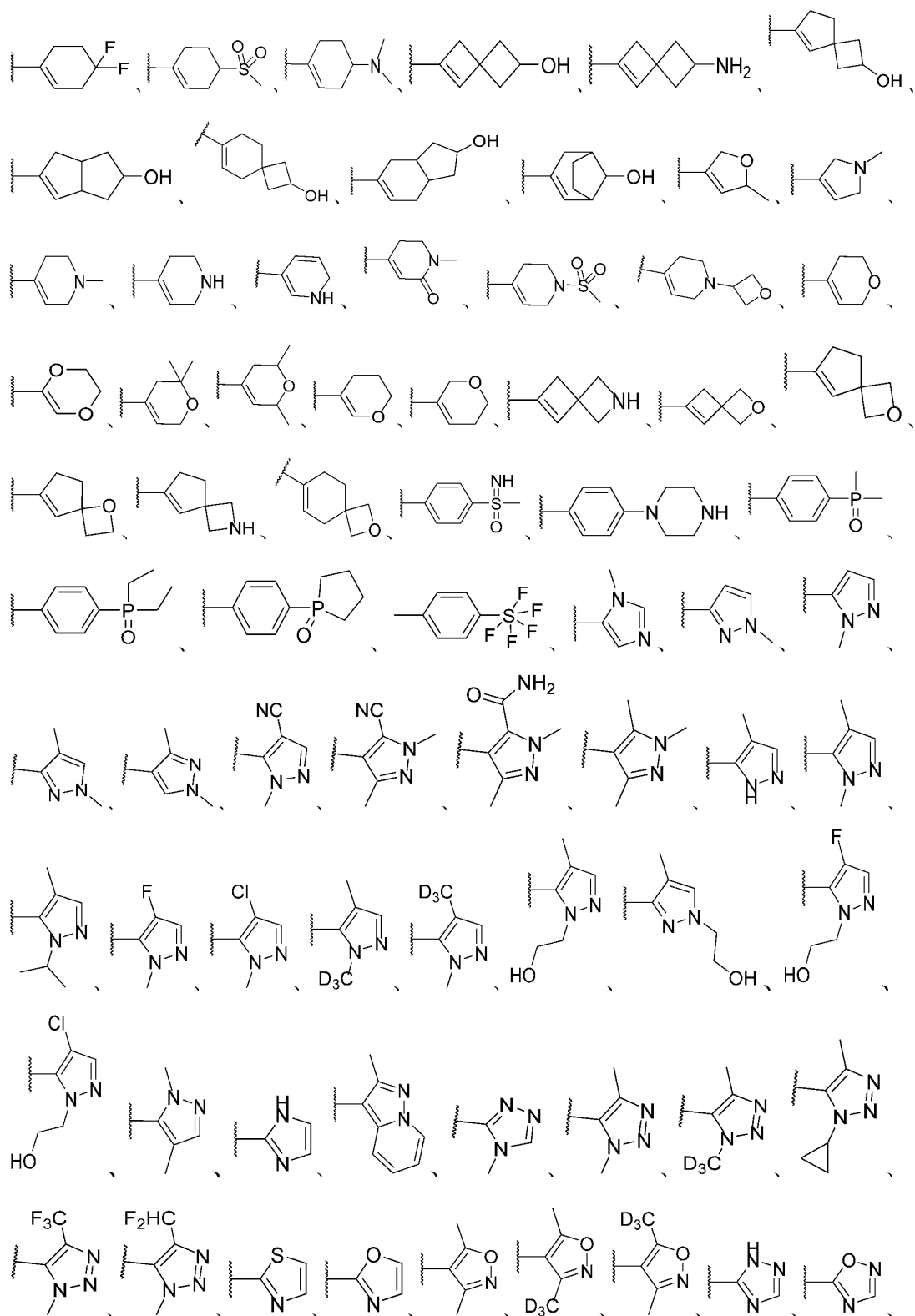


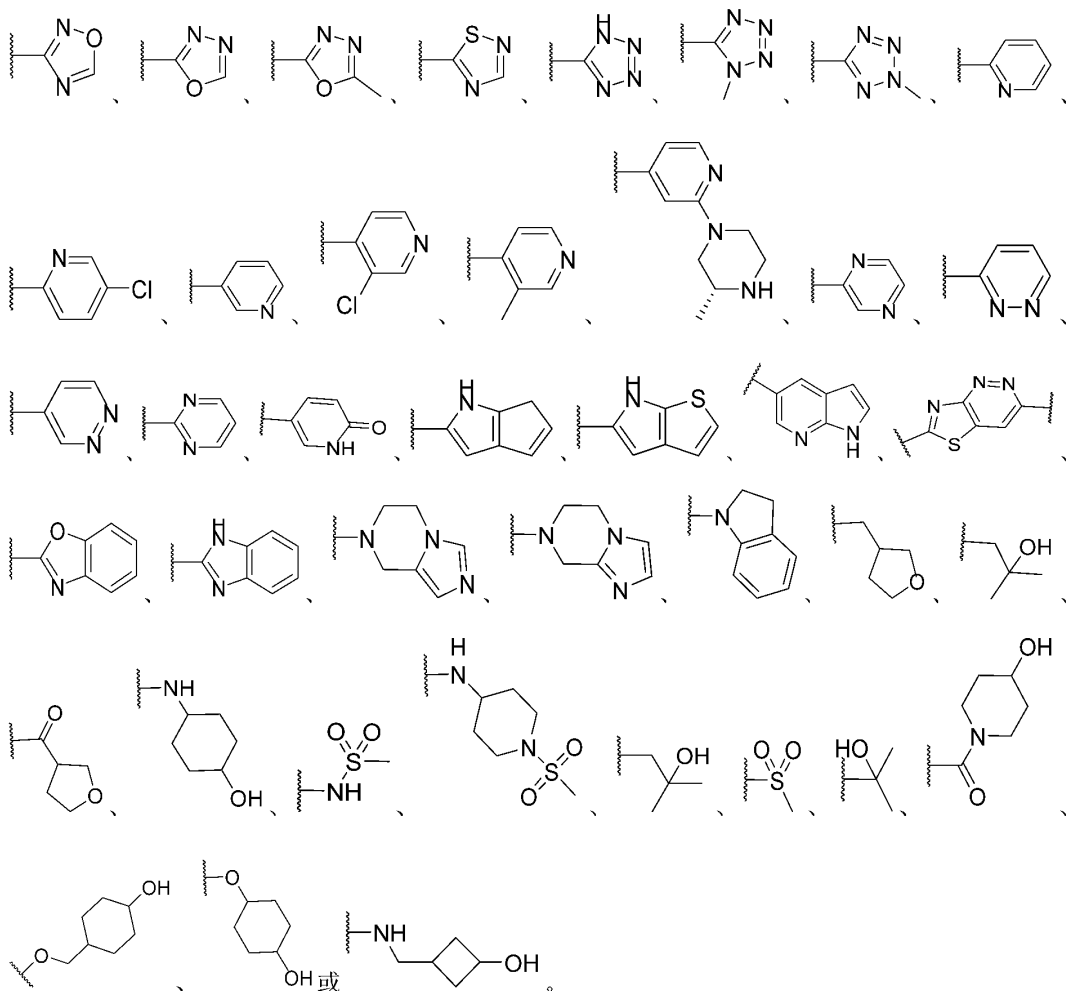


某一方案中, R^3 为氢、甲基、

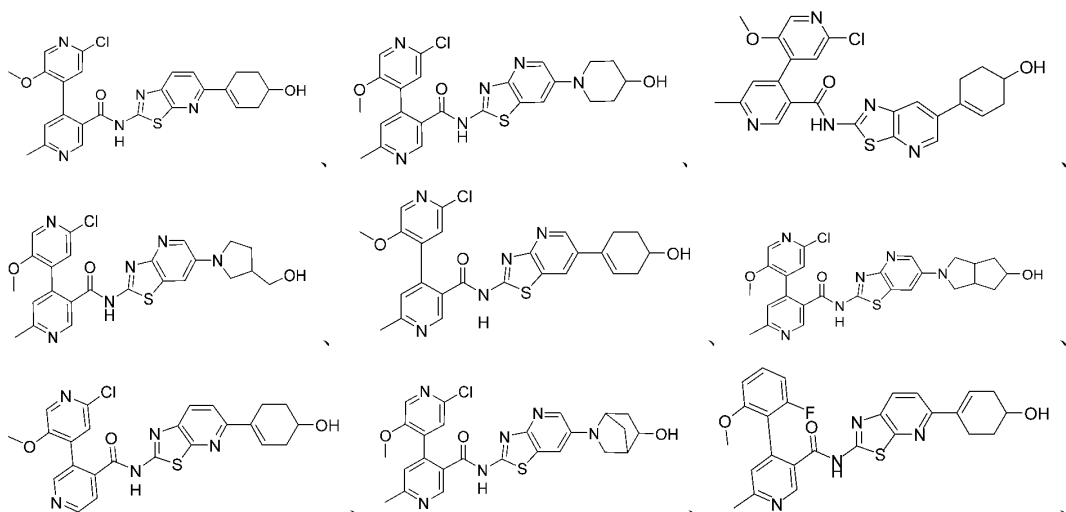


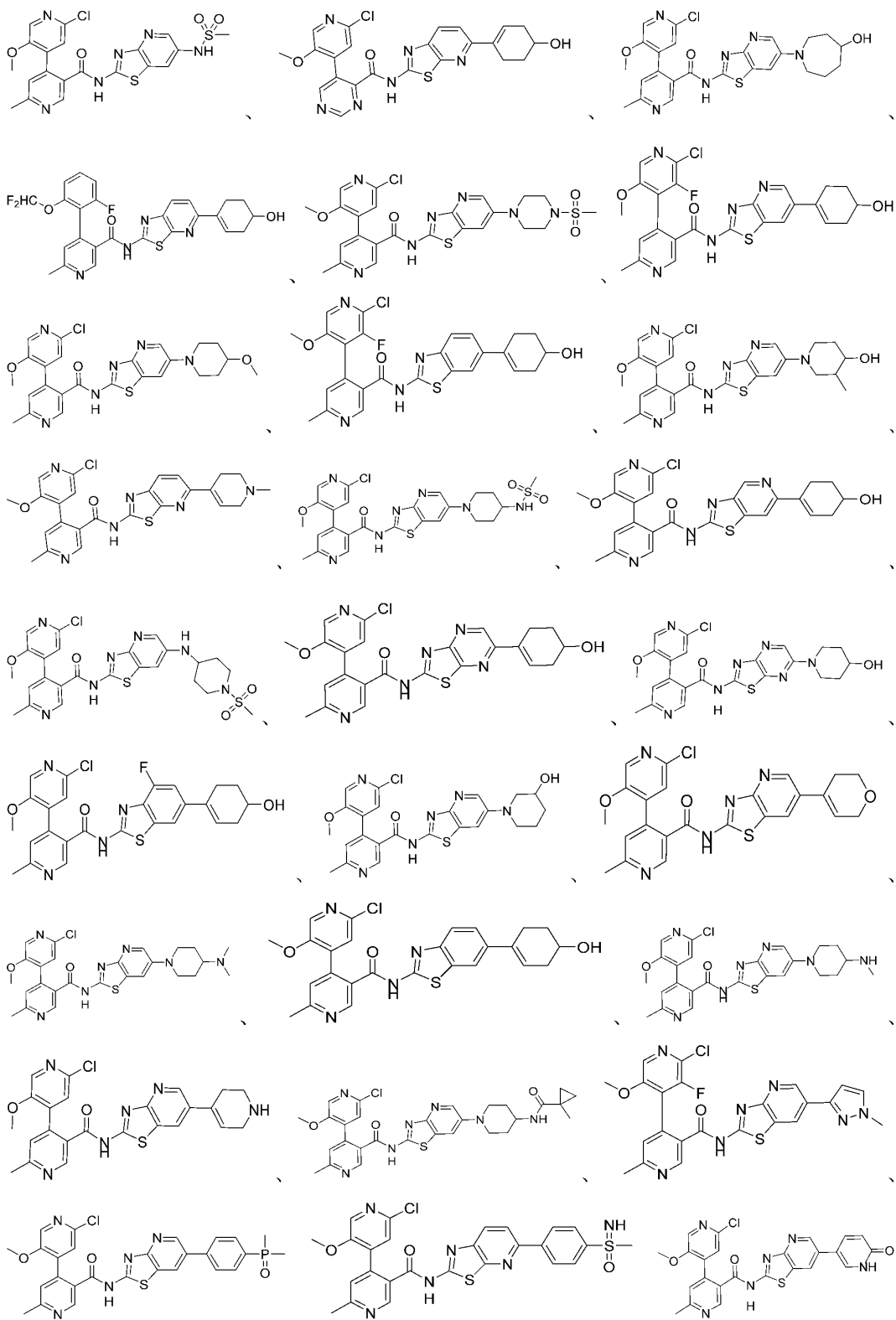


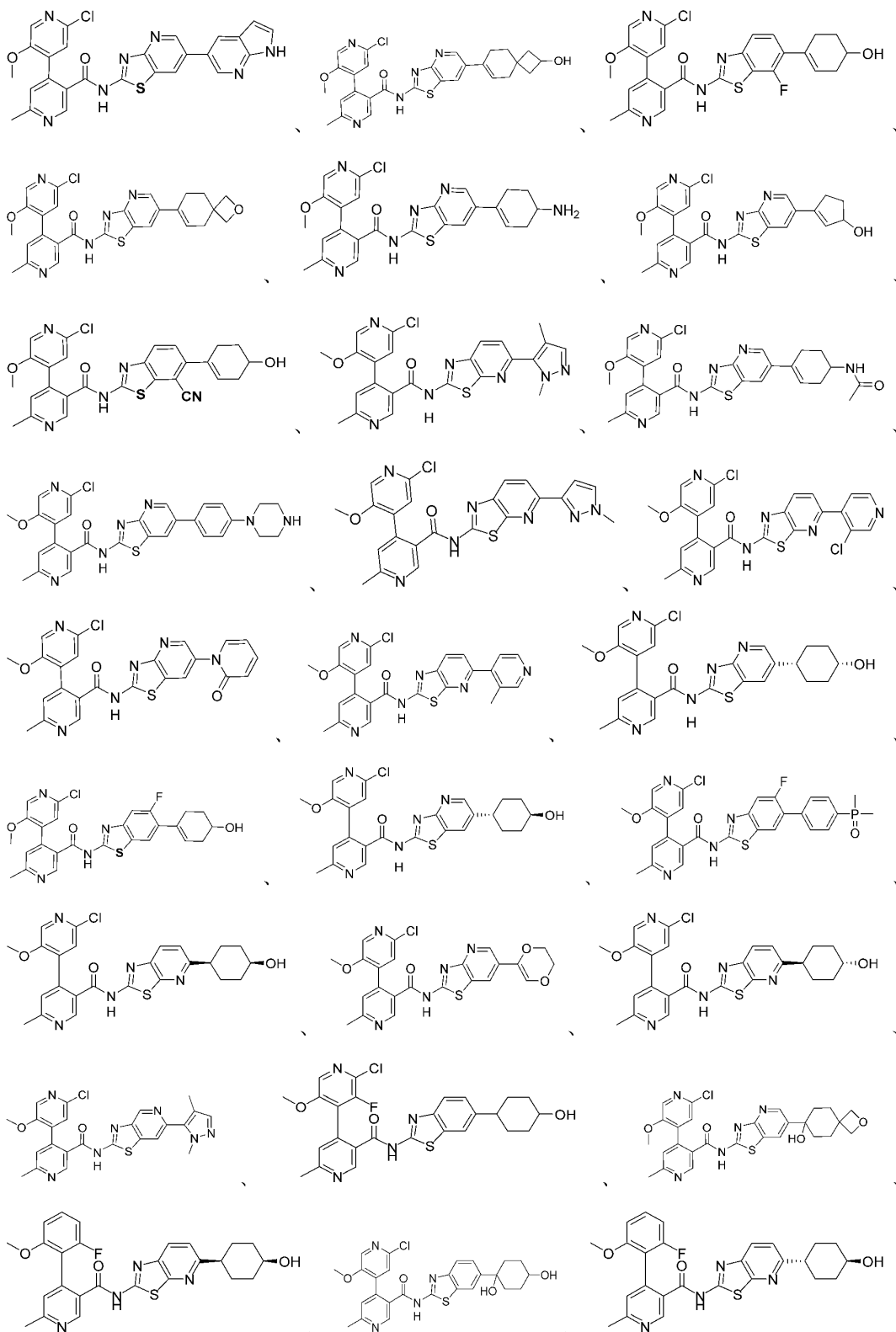


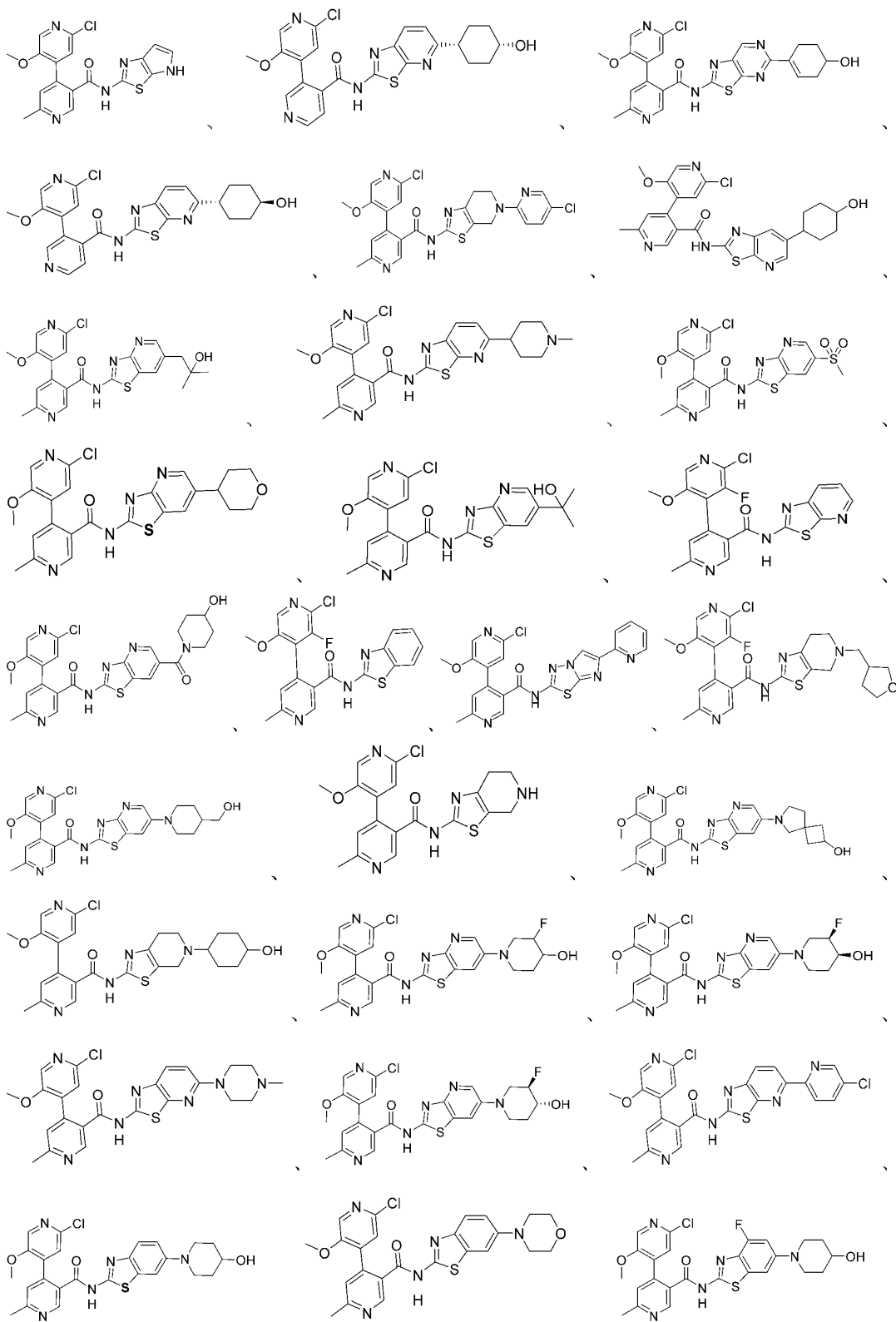


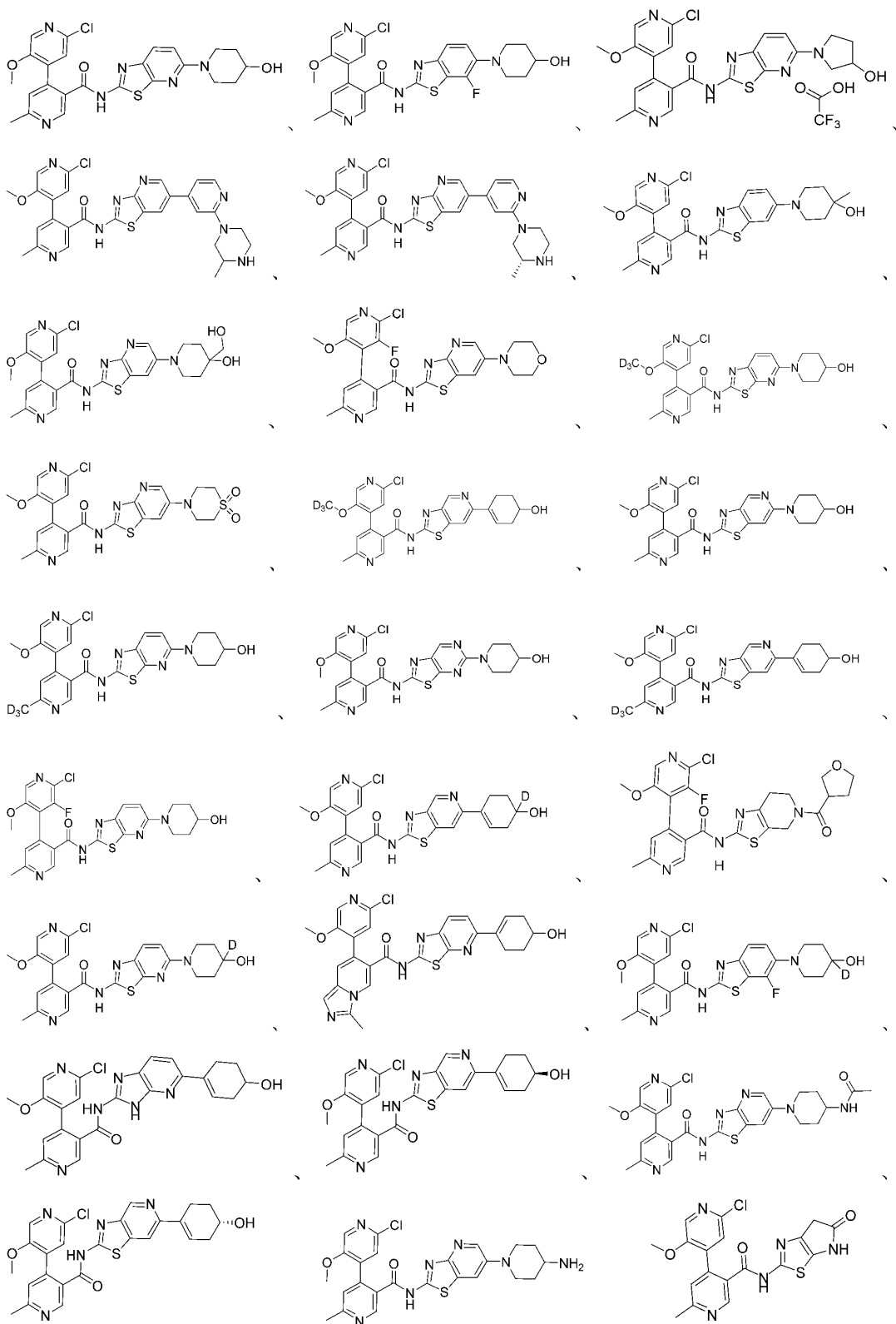
在某一方案中，所述式 I 所示的化合物为如下任一化合物：

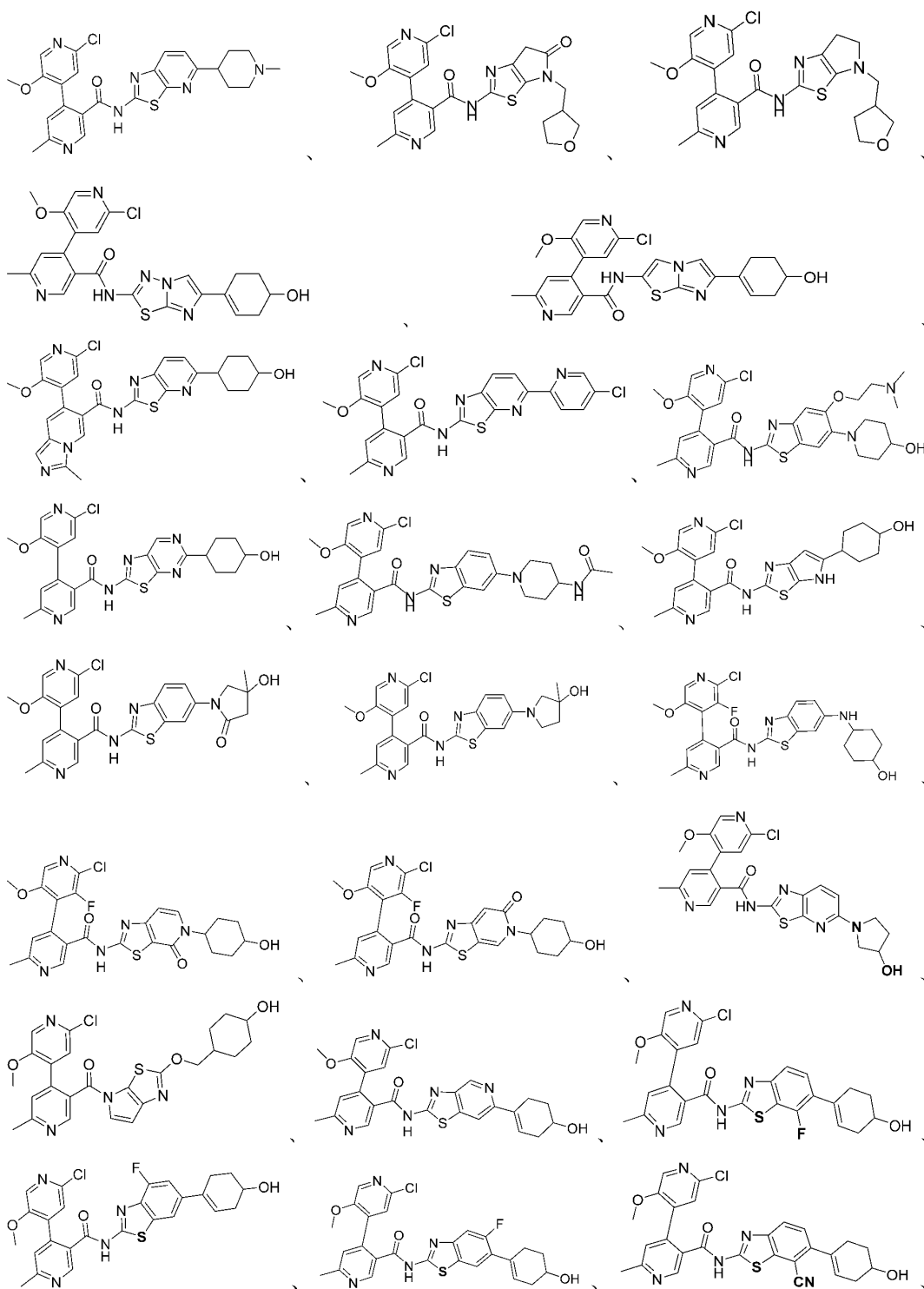


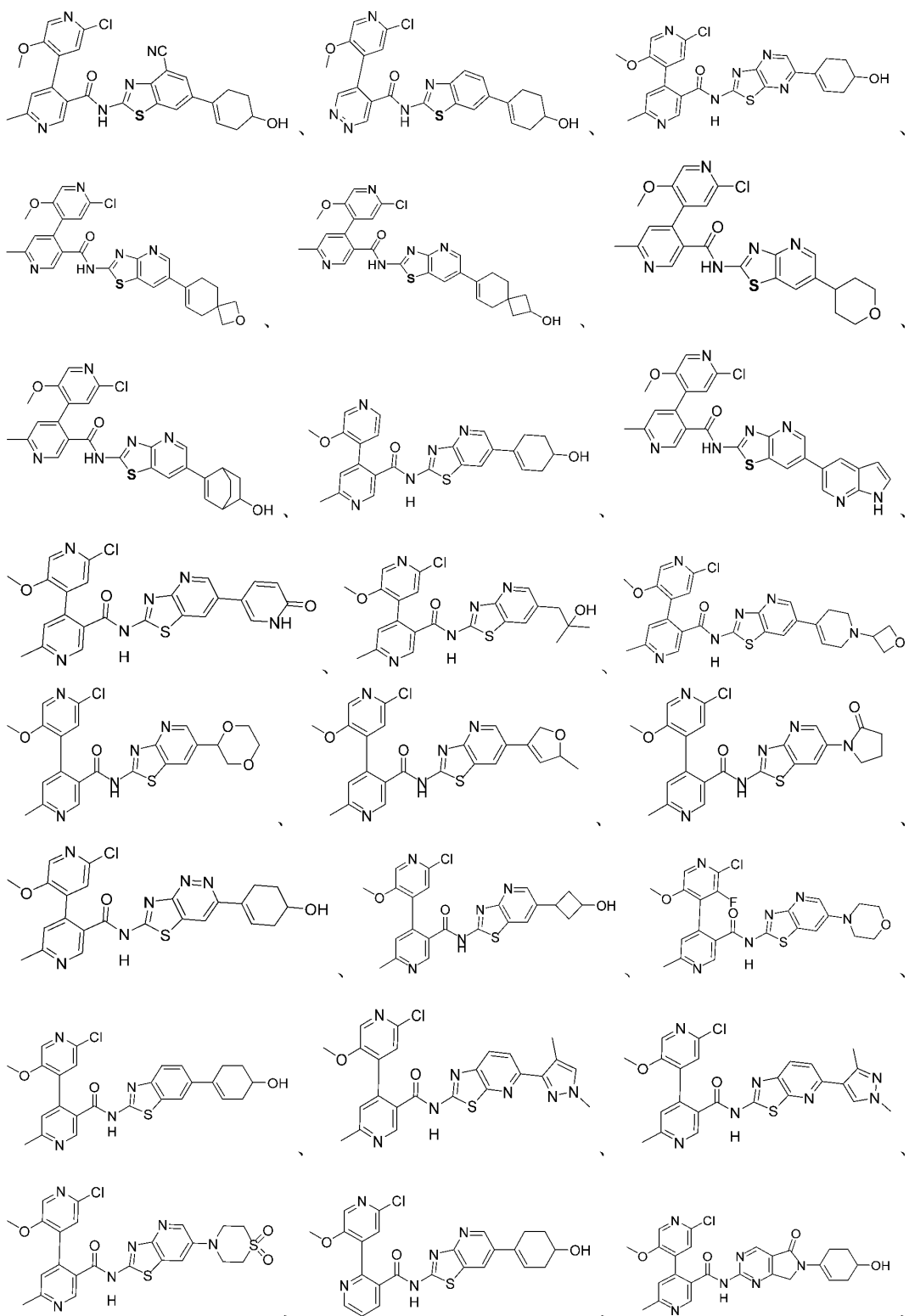


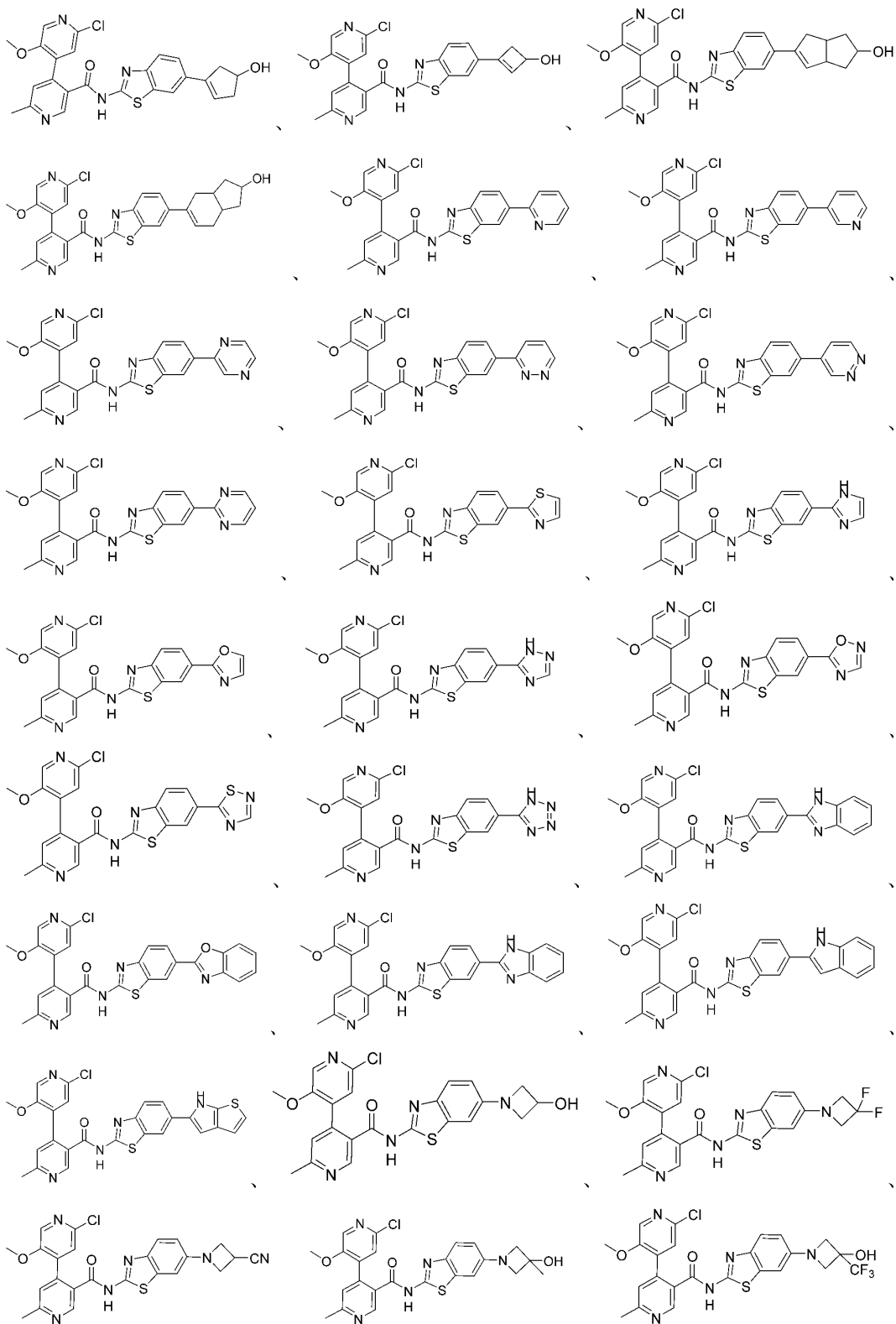


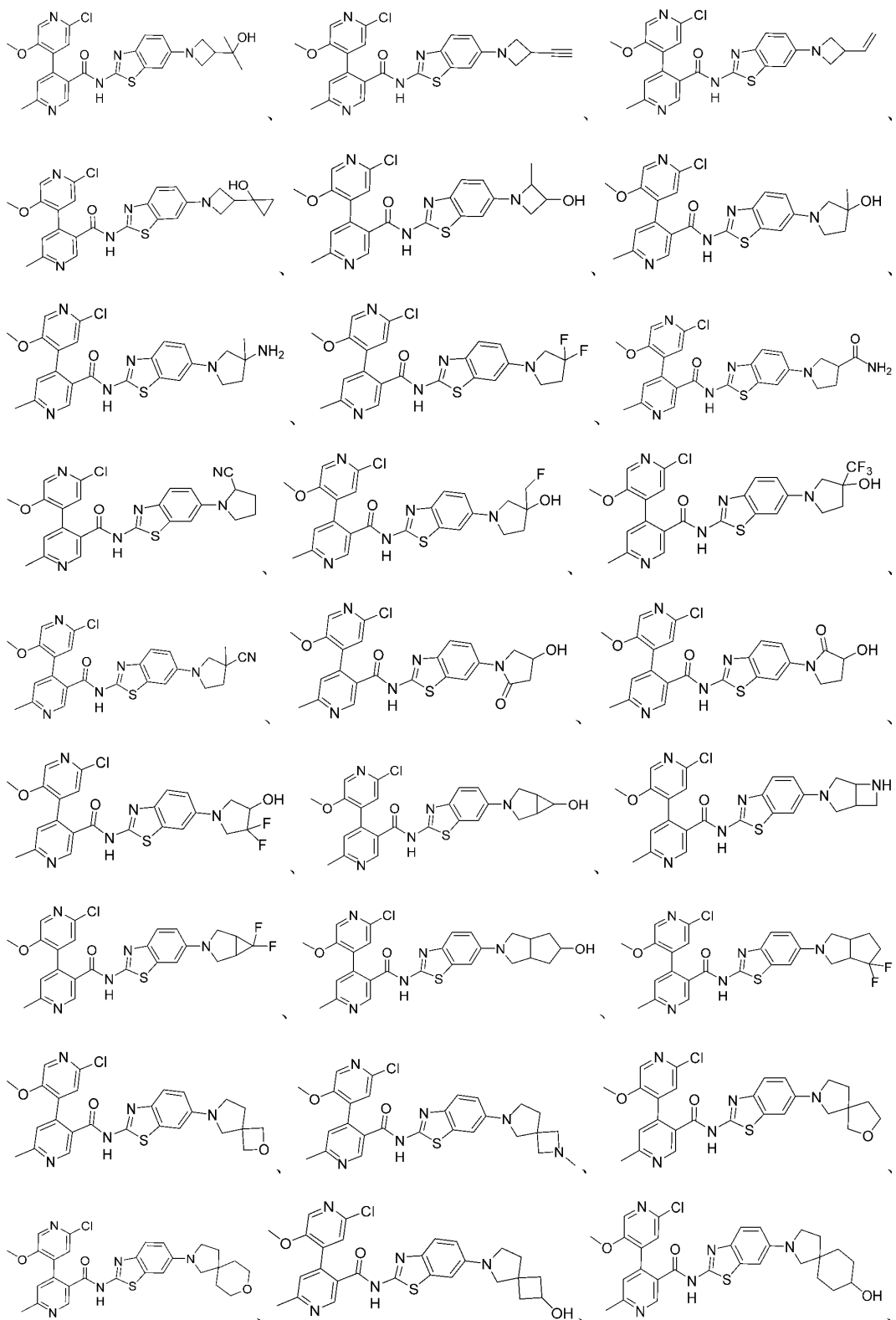


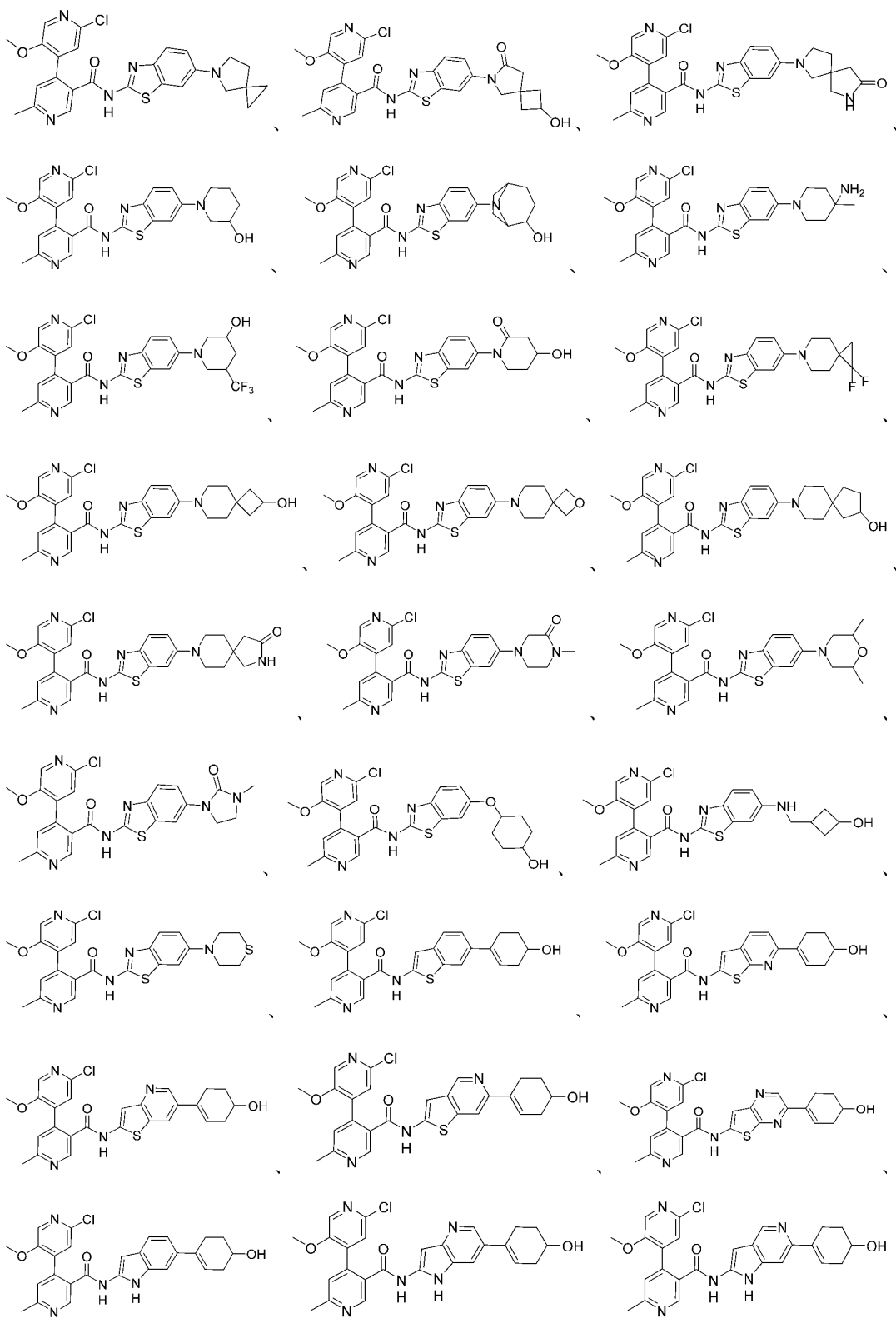


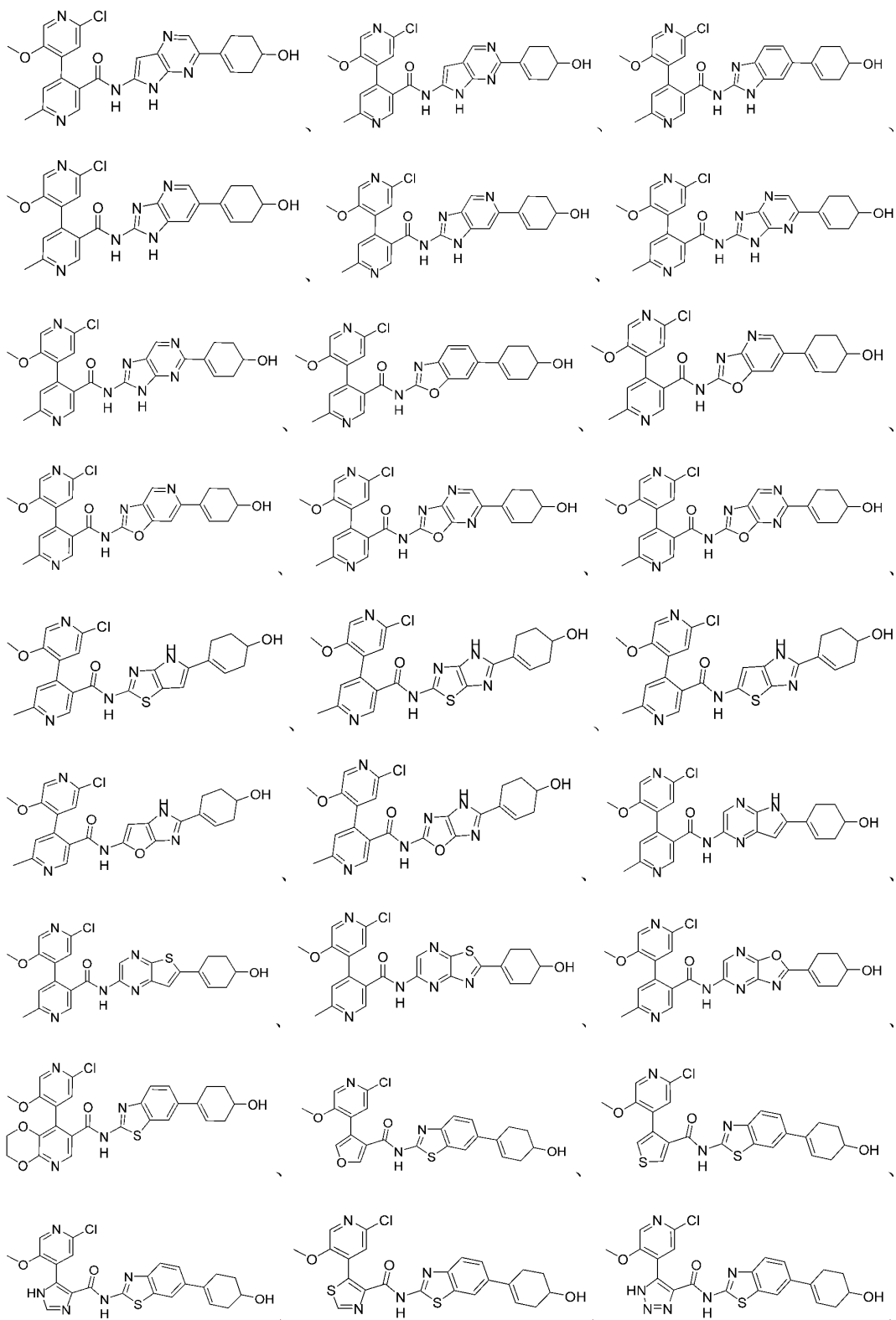


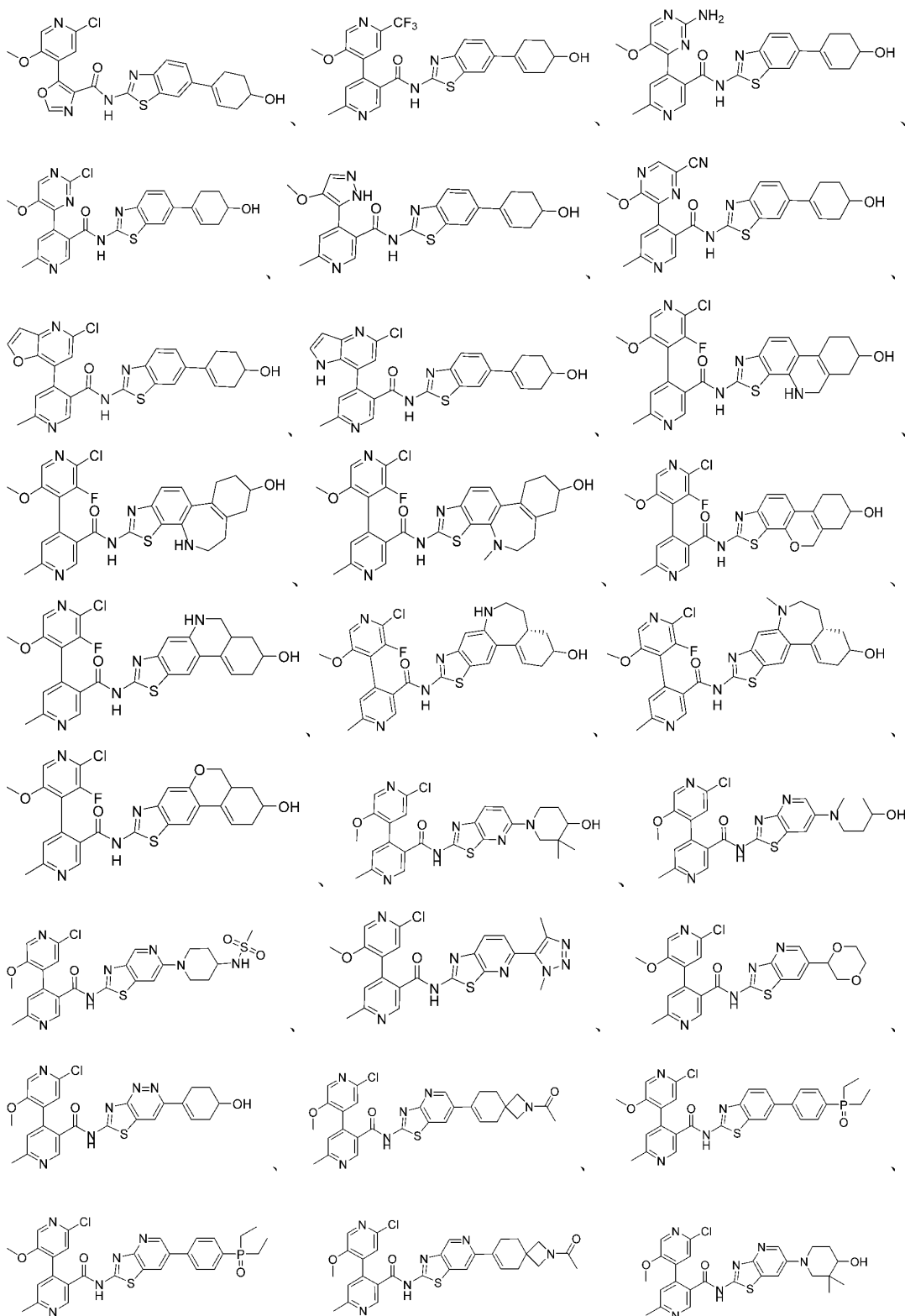


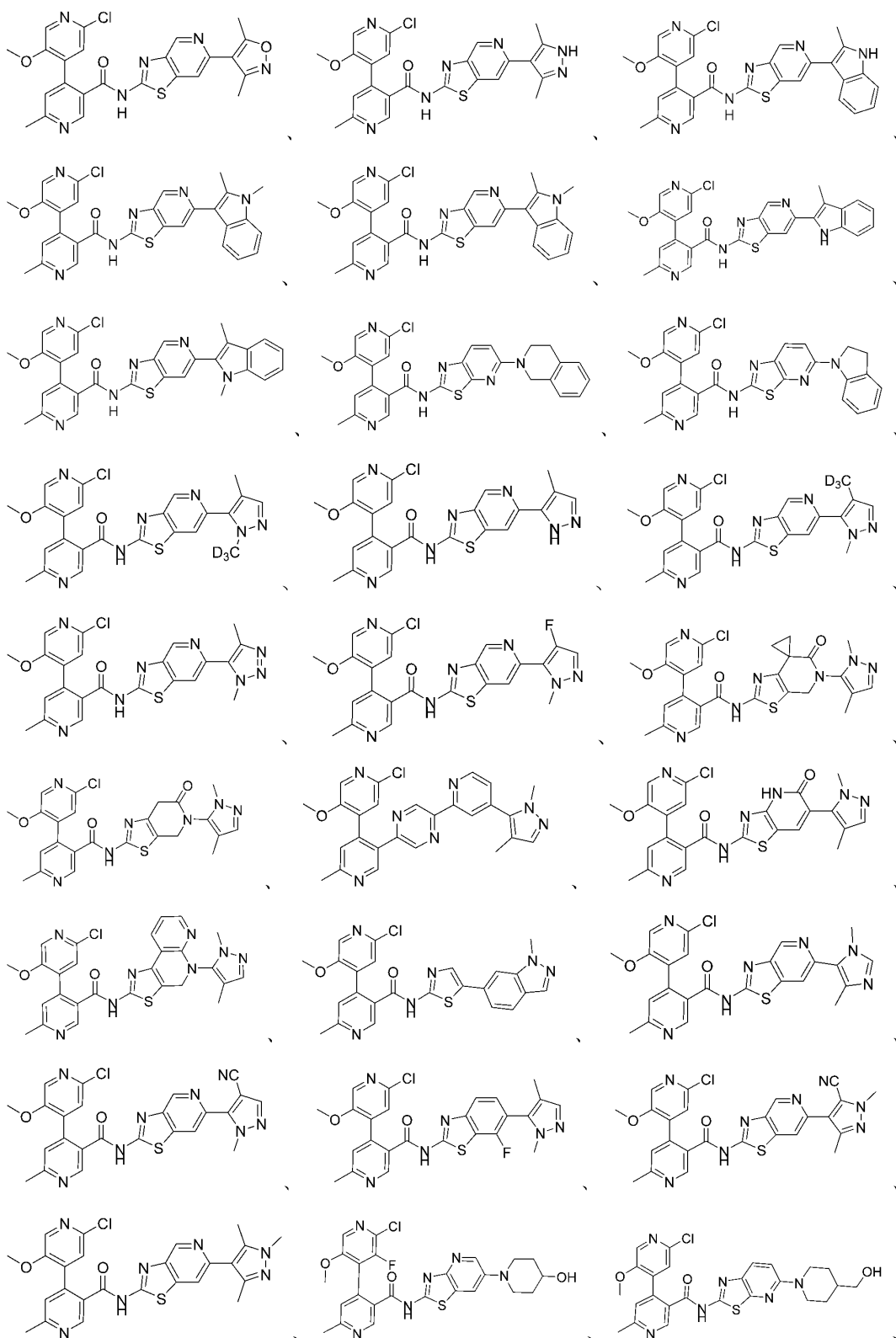


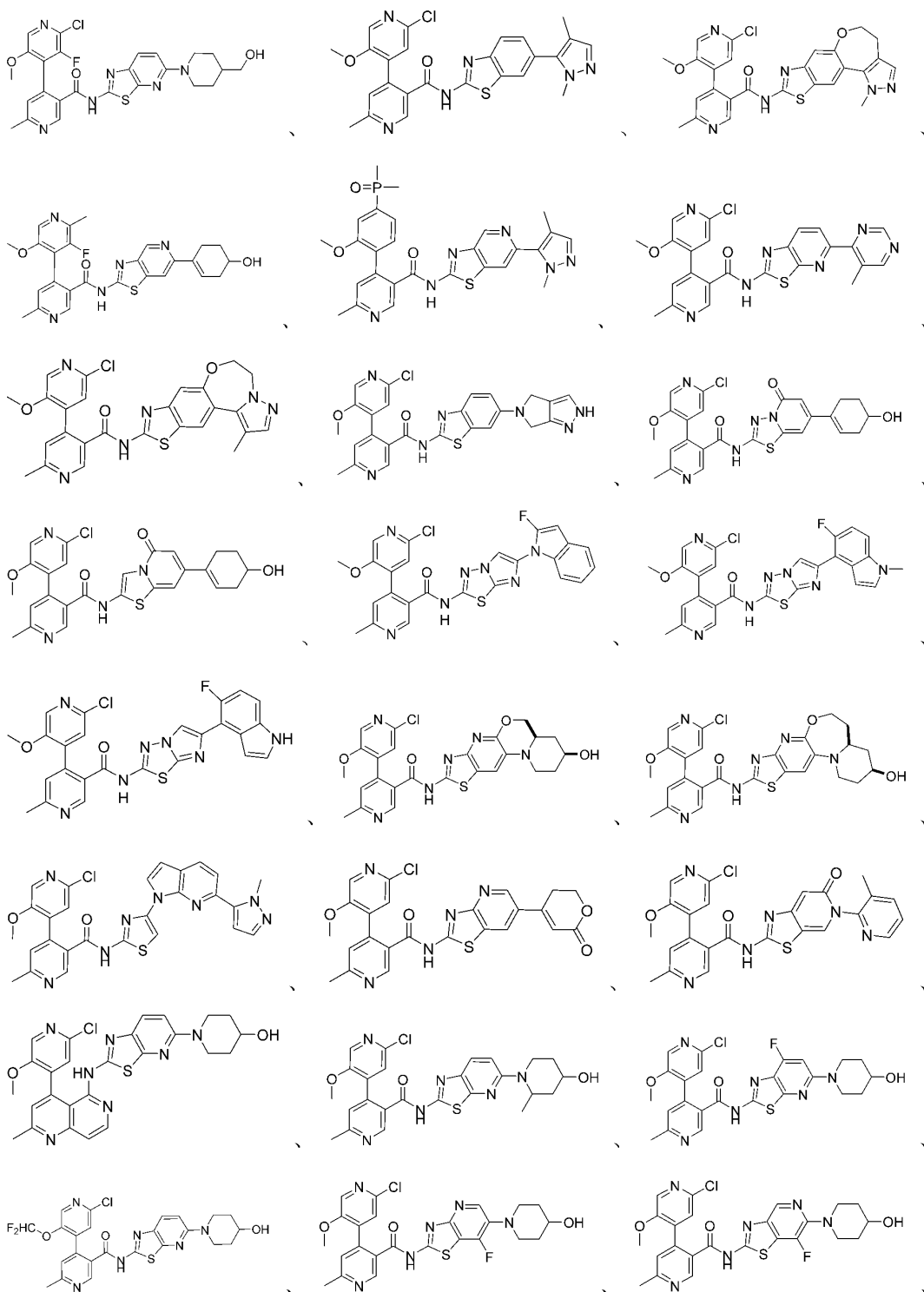


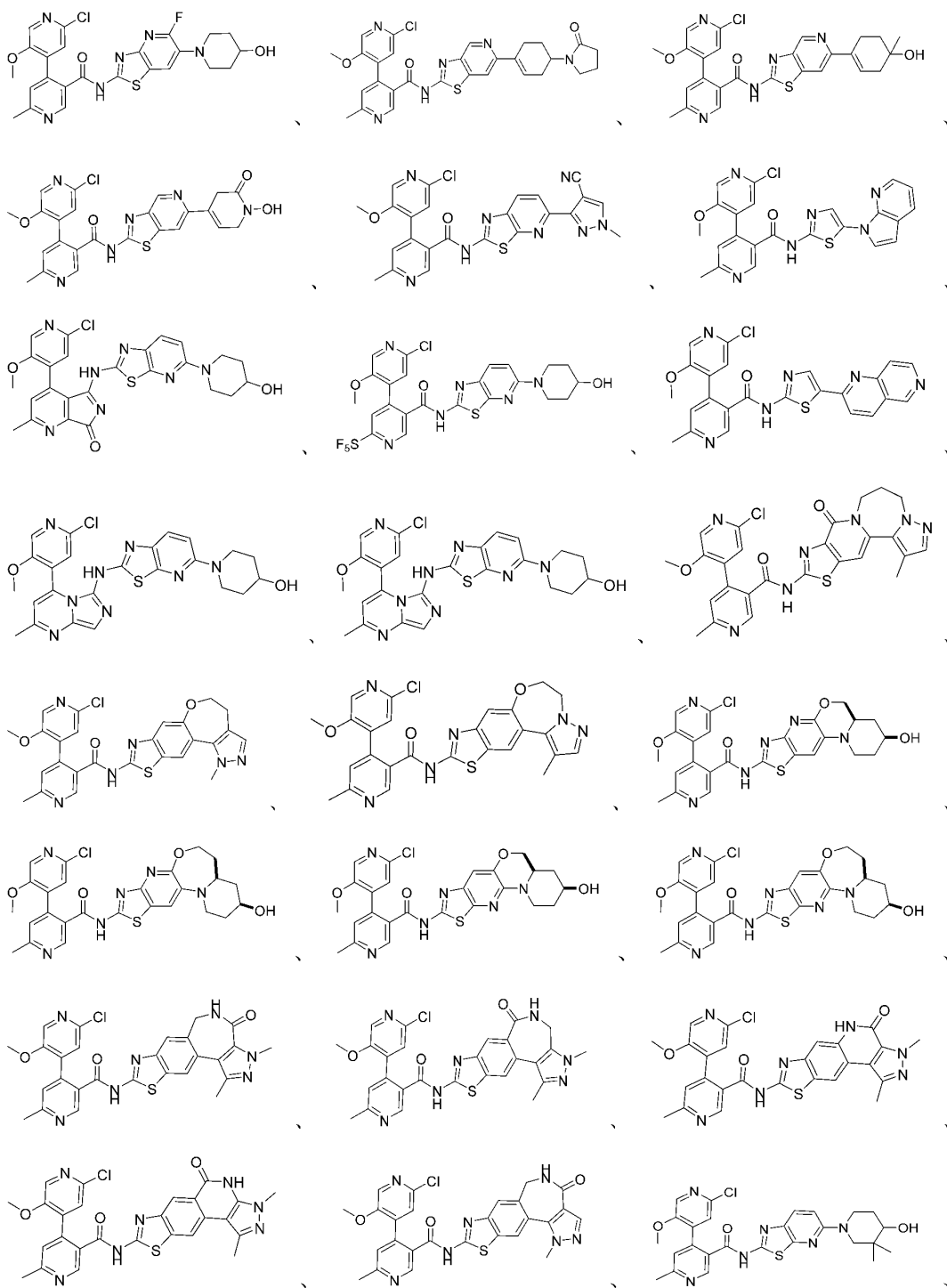


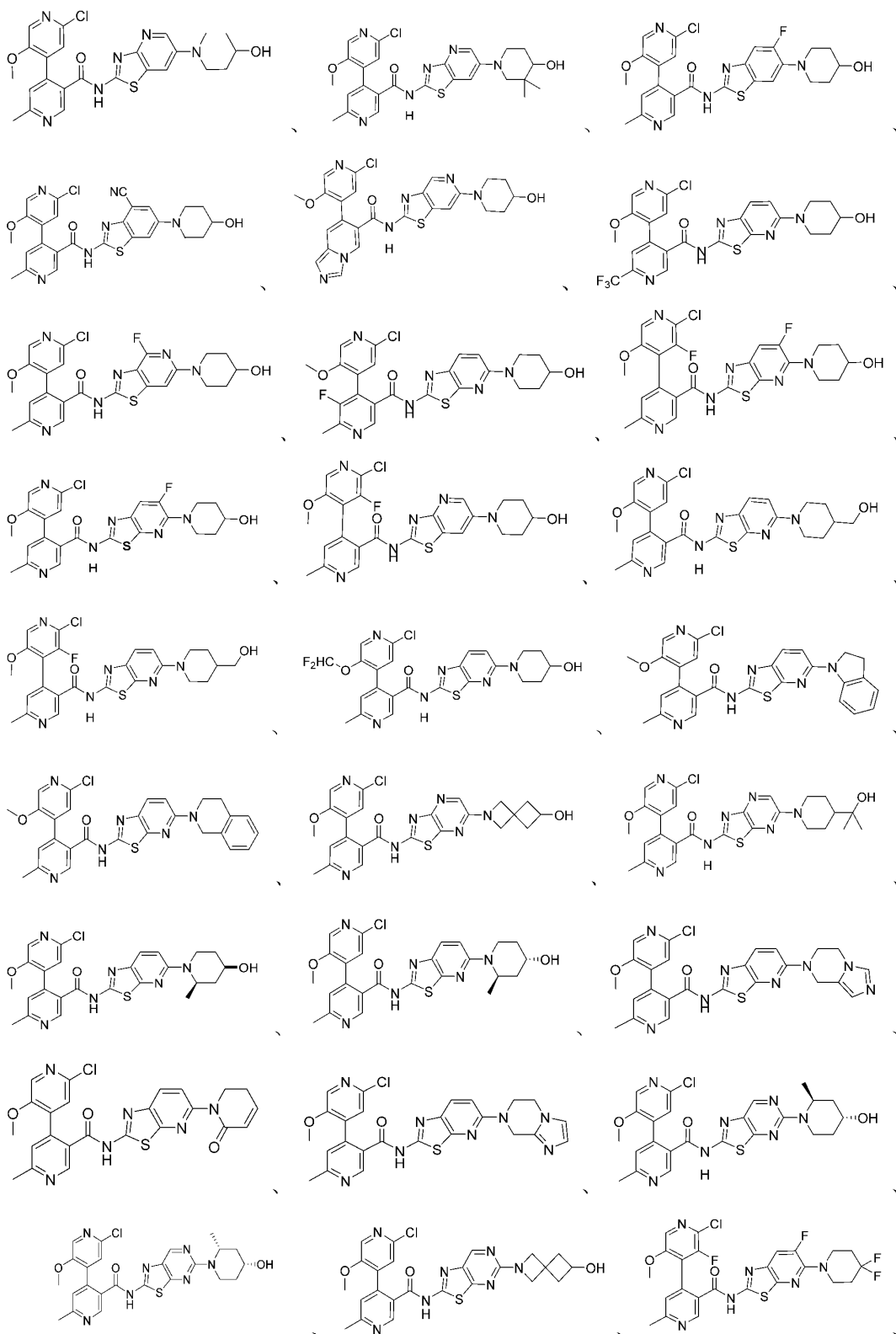


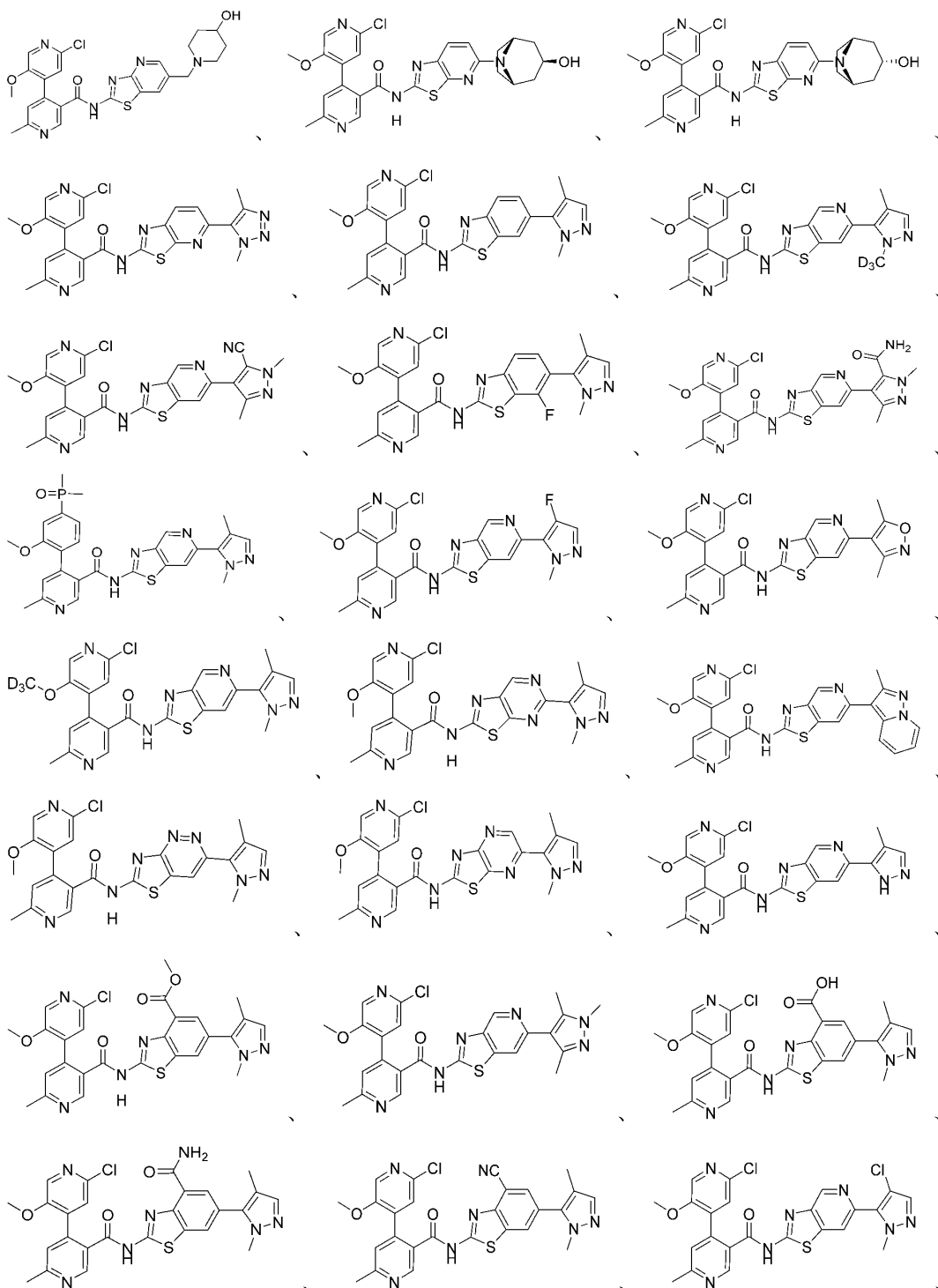


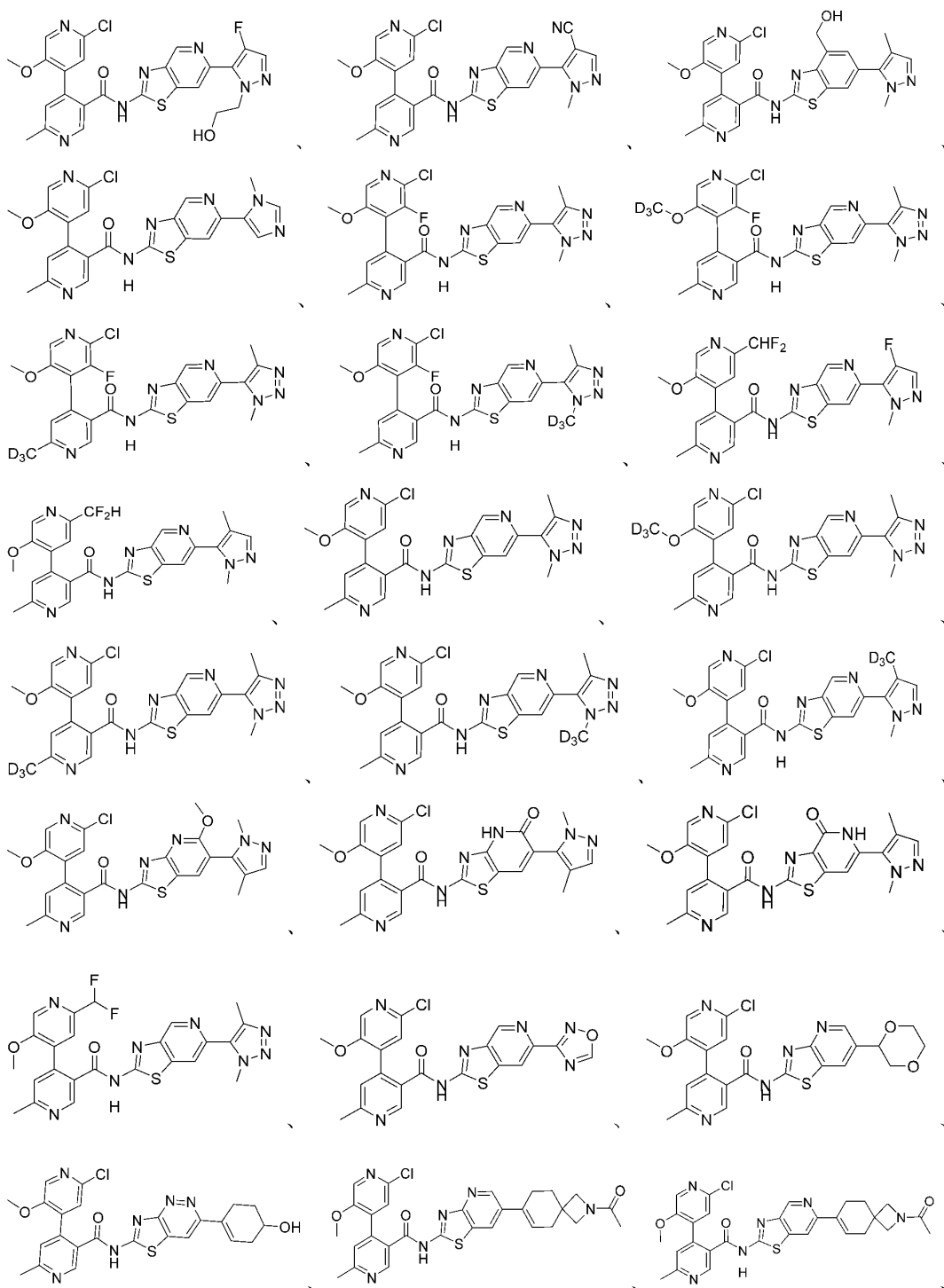


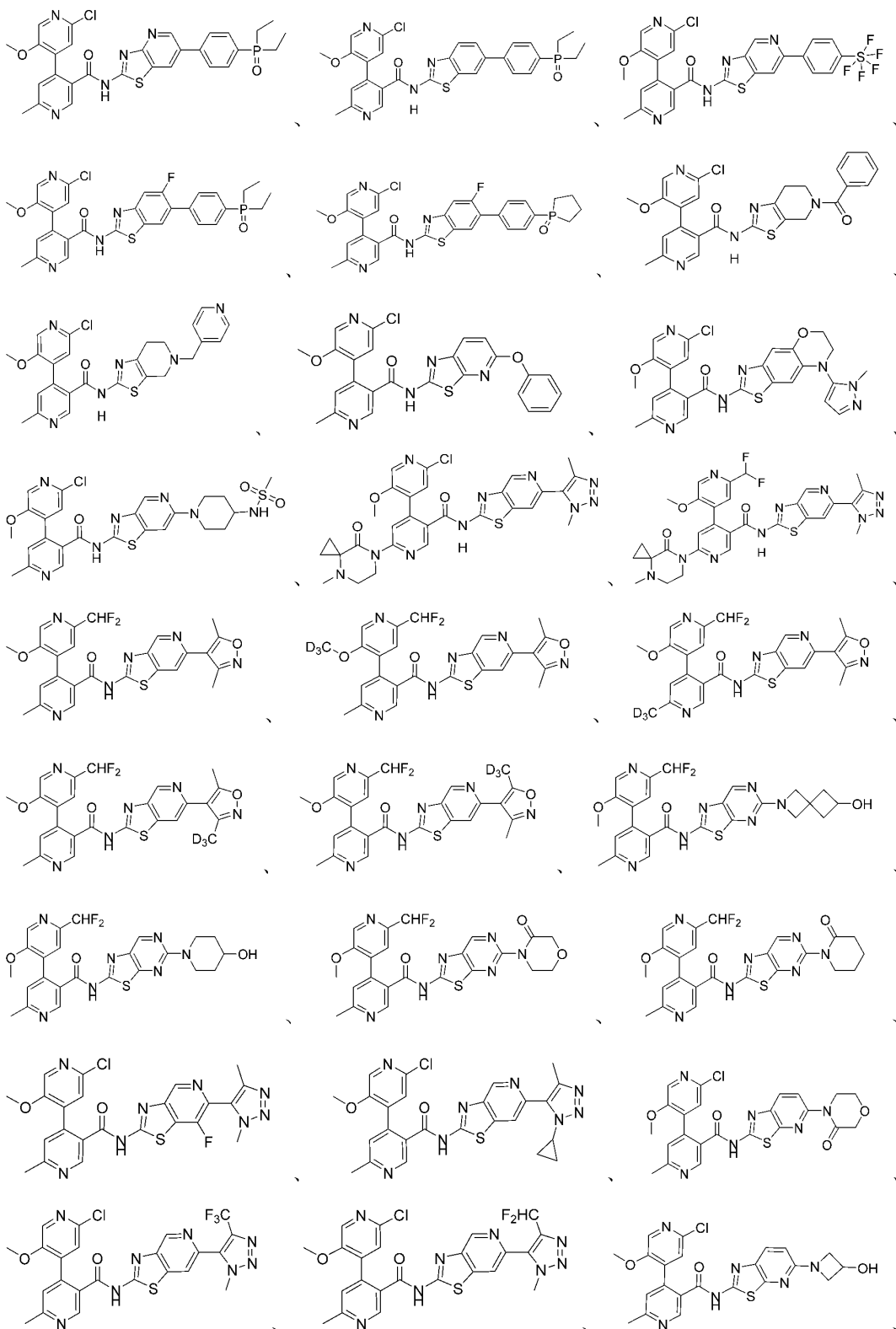


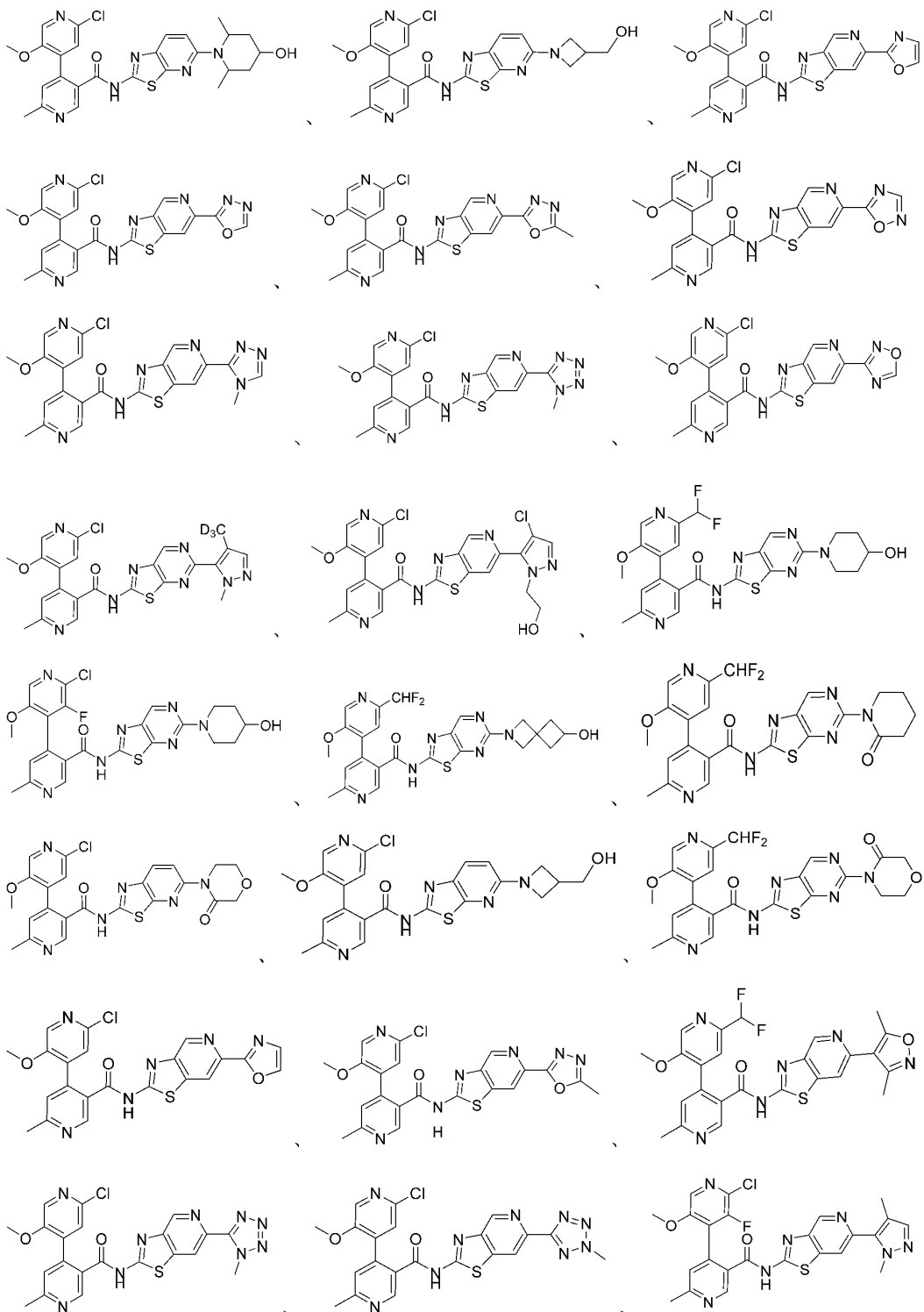


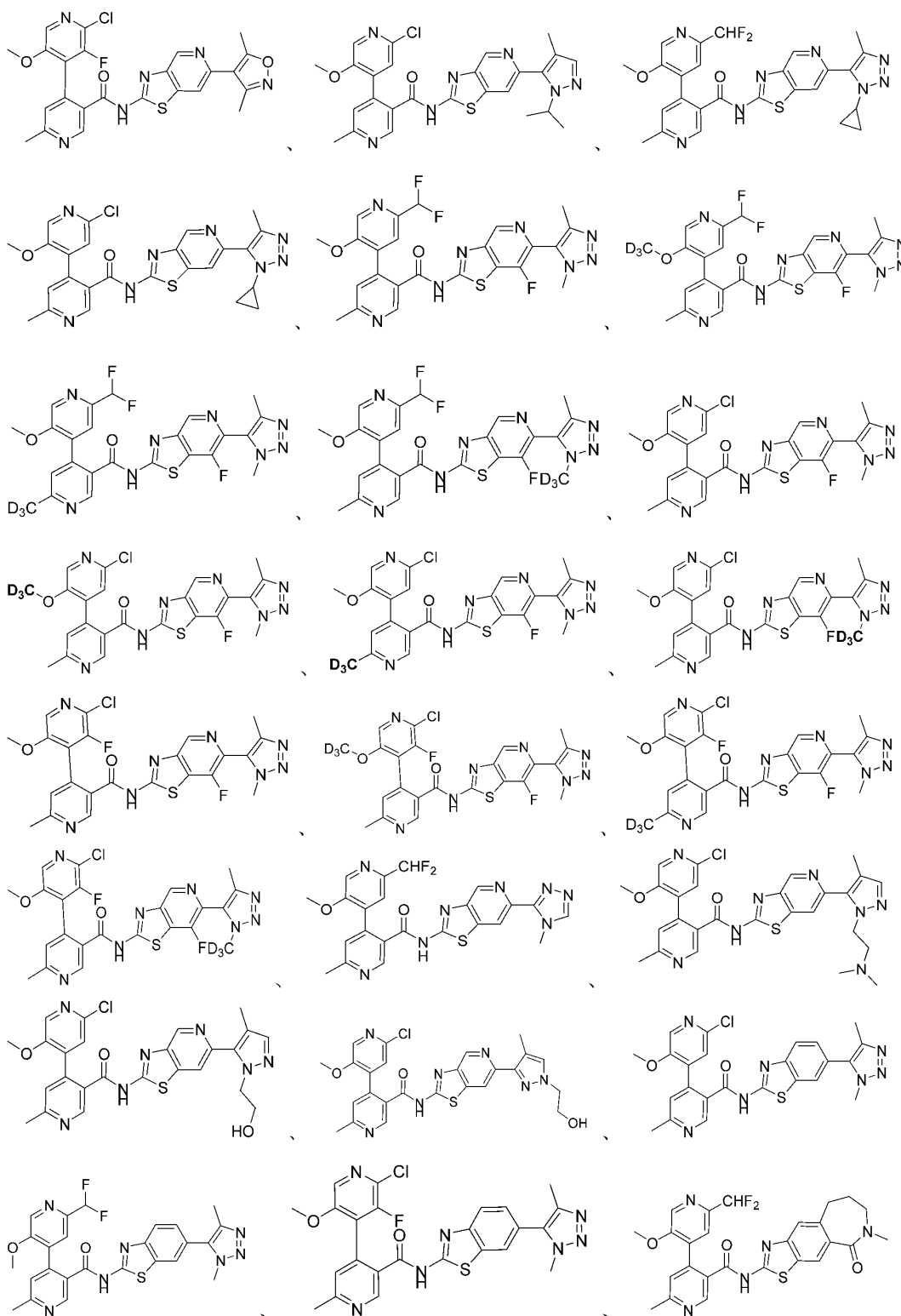


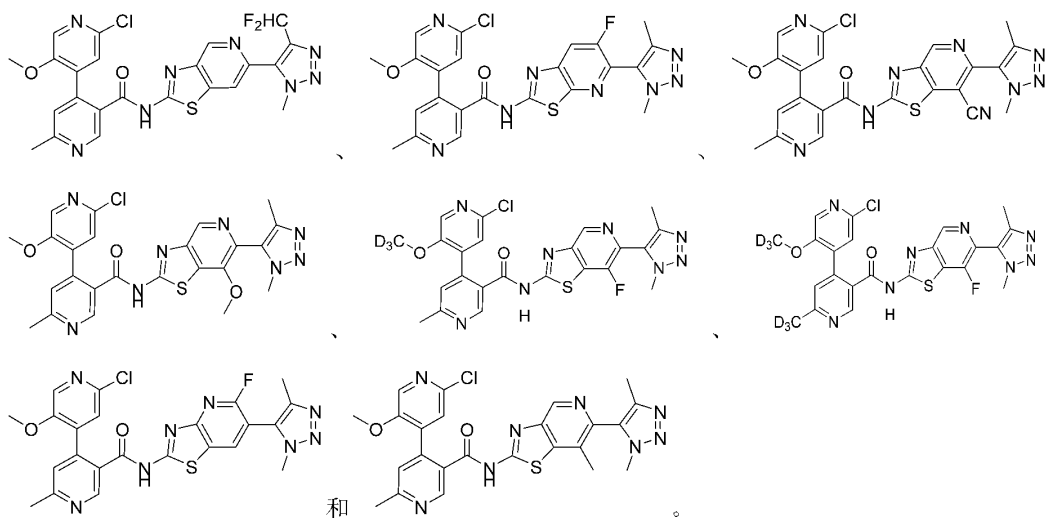






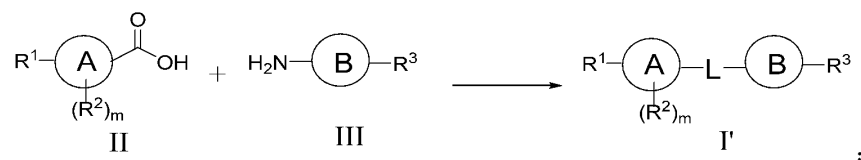




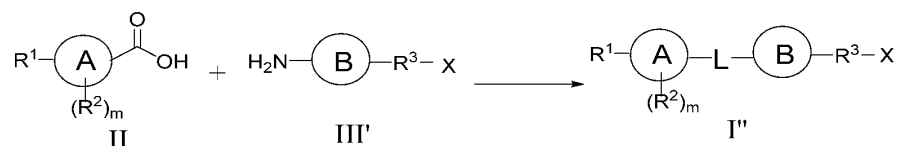


本发明提供了一种如式 I' 所示化合物的制备方法，其包括方案 a、方案 b 或方案 c：

所述的方案 a 包括如下步骤：溶剂中，将式 II 化合物与式 III 化合物进行如下所示的缩合反应，得到所述的式 I' 化合物，即可，

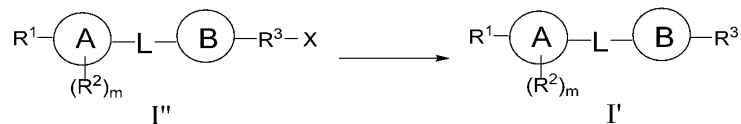


所述方案 b 包括如下步骤：(a) 溶剂中，将式 II 化合物与式 III' 化合物进行如下所示的缩合反应，得到如下所示的式 I'' 化合物，

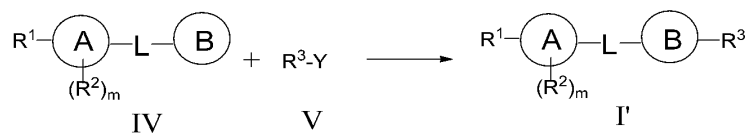


其中，X 为二甲基叔丁基硅醚基 (OTBS) 或叔丁氧羰基 (Boc)；

(b) 溶剂中，在酸的存在下，将由步骤 (a) 制得的式 I'' 化合物进行如下所示的脱保护反应，得到所述的式 I' 化合物，即可，



所述的方案 c 包括如下步骤：溶剂中，在缩合剂的存在下，将式 IV 化合物与式 V 化合物进行如下所示的缩合反应，得到所述的式 I' 化合物，即可，



Y 为氢或羰基；

其中， R^1 、 R^2 、 m 、环 A、L、环 B 和 R^3 如前所述。

方案 a 或 b 中，所述缩合反应中，所述式 II 化合物与式 III 化合物的摩尔比可为 1: (0.5~1.5)，例如 1:1、1:1.35 或 1:0.83。

方案 a 或 b 中，所述缩合反应中，所述式 II 化合物与式 III 化合物的摩尔比可为 1: (0.5~1.5)，例如 1:1 或 0.67。

方案 a 或 b 中，所述缩合反应中，所述溶剂为本领域常规的有机溶剂，优选酰胺类溶剂和/或氰类溶剂；所述酰胺类溶剂优选 N,N-二甲基甲酰胺；所述氰类溶剂优选乙腈。

方案 a 或 b 中，所述缩合反应中，所述缩合剂为本领域常规的缩合剂，例如 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐和 N-甲基咪唑。

方案 a 或 b 中，所述缩合反应中，所述式 II 化合物与缩合剂的摩尔比可为 1: (2~5)，例如 1:4 或 1:4.3、1:3.7 或 1:4.1。

方案 a 或 b 中，所述缩合反应中，所述缩合反应的反应温度为本领域此类反应的常规温度，例如室温。

方案 a 或 b 中，所述缩合反应还可包括后处理，所述后处理步骤为本领域常规的有机反应的后处理步骤，其可以包括以下步骤：浓缩、水洗、萃取、干燥、柱层析和制备色谱中的一种或多种。

方案 c 中，所述缩合反应中，当 Y 为羰基时，所述式 IV 化合物与式 V 化合物的摩尔比可为 1: (0.3~0.6)，例如 1:0.46。

方案 c 中，所述缩合反应中，当 Y 为羰基时，所述溶剂为本领域常规的有机溶剂，优选醇类溶剂，例如甲醇。

方案 c 中，所述缩合反应中，当 Y 为羰基时，所述缩合剂为本领域常规的缩合剂，例如氰基硼氢化钠和钛酸四乙酯。

方案 c 中，所述缩合反应中，当 Y 为羰基时，所述式 IV 化合物与缩合剂的摩尔比可为 1: (2~5)，例如 1:3.2。

方案 c 中，所述缩合反应中，当 Y 为羰基时，所述缩合反应的反应温度为本领域此类反应的常规温度，例如室温。

方案 c 中，所述缩合反应中，当 Y 为羰基时，所述缩合反应还可包括后处理，所述后处理步骤可为本领域常规的有机反应的后处理步骤，其可以包括以下步骤：过滤、浓缩和制备色谱中的一种或多种。

方案 c 中，所述缩合反应中，当 Y 为氢时，所述式 IV 化合物与式 V 化合物的摩尔比可为 1: (1~1.5)，例如 1:1.49。

方案 c 中, 所述缩合反应中, 当 Y 为氢时, 所述溶剂为本领域常规的有机溶剂, 优选酰胺类溶剂和/或氰类溶剂; 所述酰胺类溶剂优选 N,N-二甲基甲酰胺; 所述氰类溶剂优选乙腈。

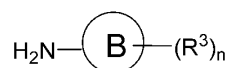
方案 c 中, 所述缩合反应中, 当 Y 为氢时, 所述缩合剂为本领域常规的缩合剂, 例如 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐和 N-甲基咪唑。

方案 c 中, 所述缩合反应中, 当 Y 为氢时, 所述式 IV 化合物与缩合剂的摩尔比可为 1: (2~5), 例如 1:4.2。

方案 c 中, 所述缩合反应中, 当 Y 为氢时, 所述缩合反应的反应温度为本领域此类反应的常规温度, 例如室温。

方案 c 中, 所述缩合反应中, 当 Y 为氢时, 所述缩合反应还可包括后处理, 所述后处理步骤可为本领域常规的有机反应的后处理步骤, 其可以包括以下步骤: 萃取、干燥、浓缩和制备色谱中的一种或多种。

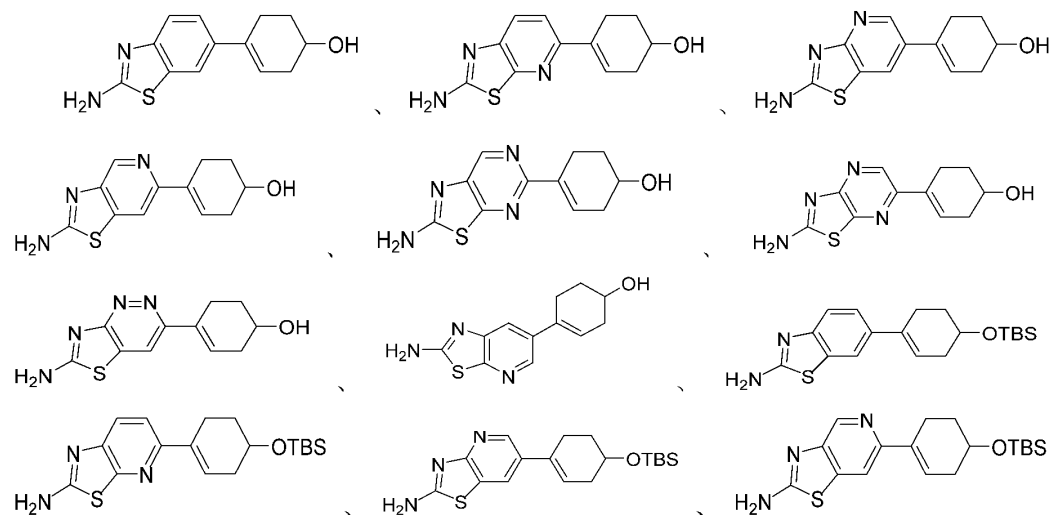
本发明还提供了一种如式 VI 下所示的化合物

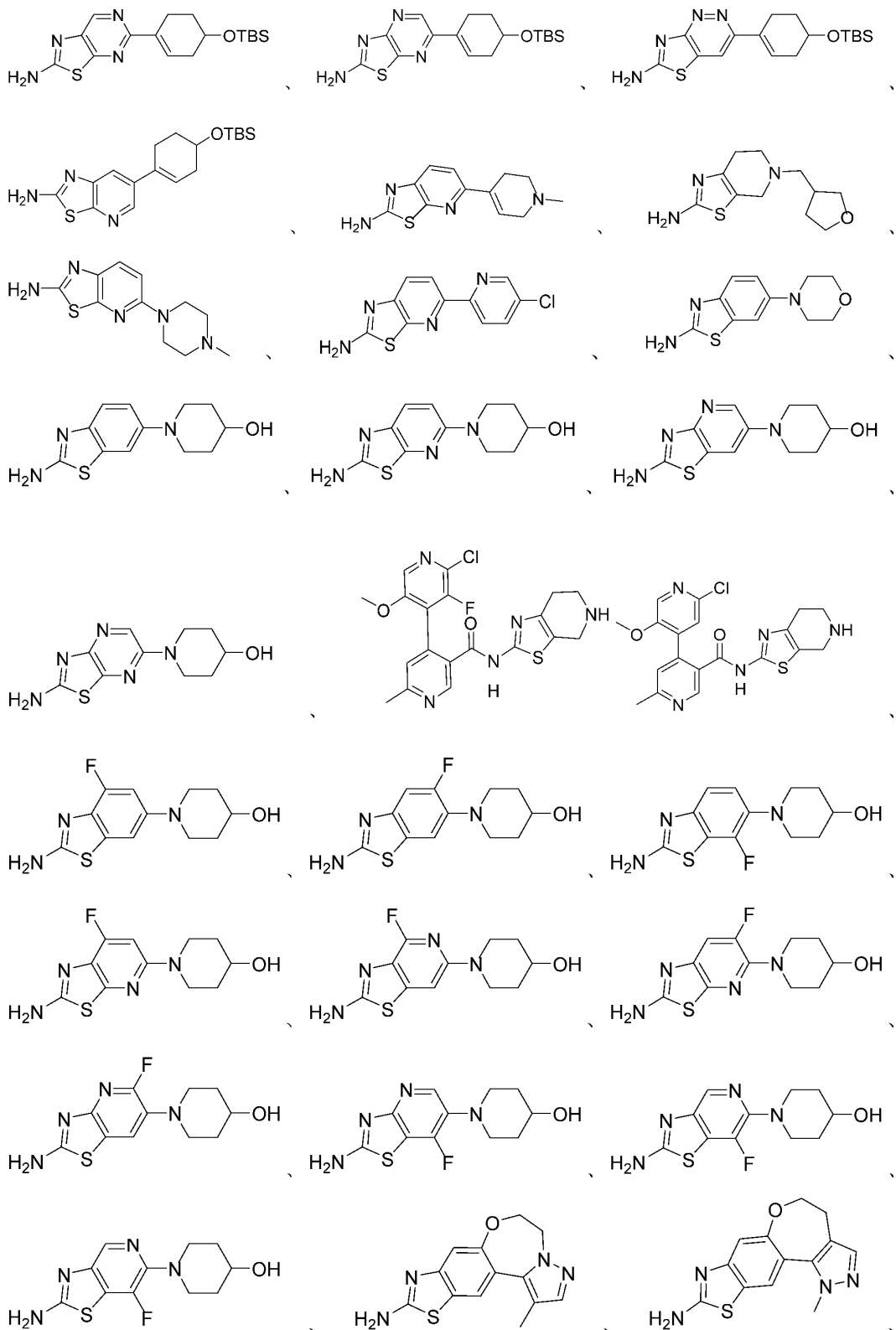


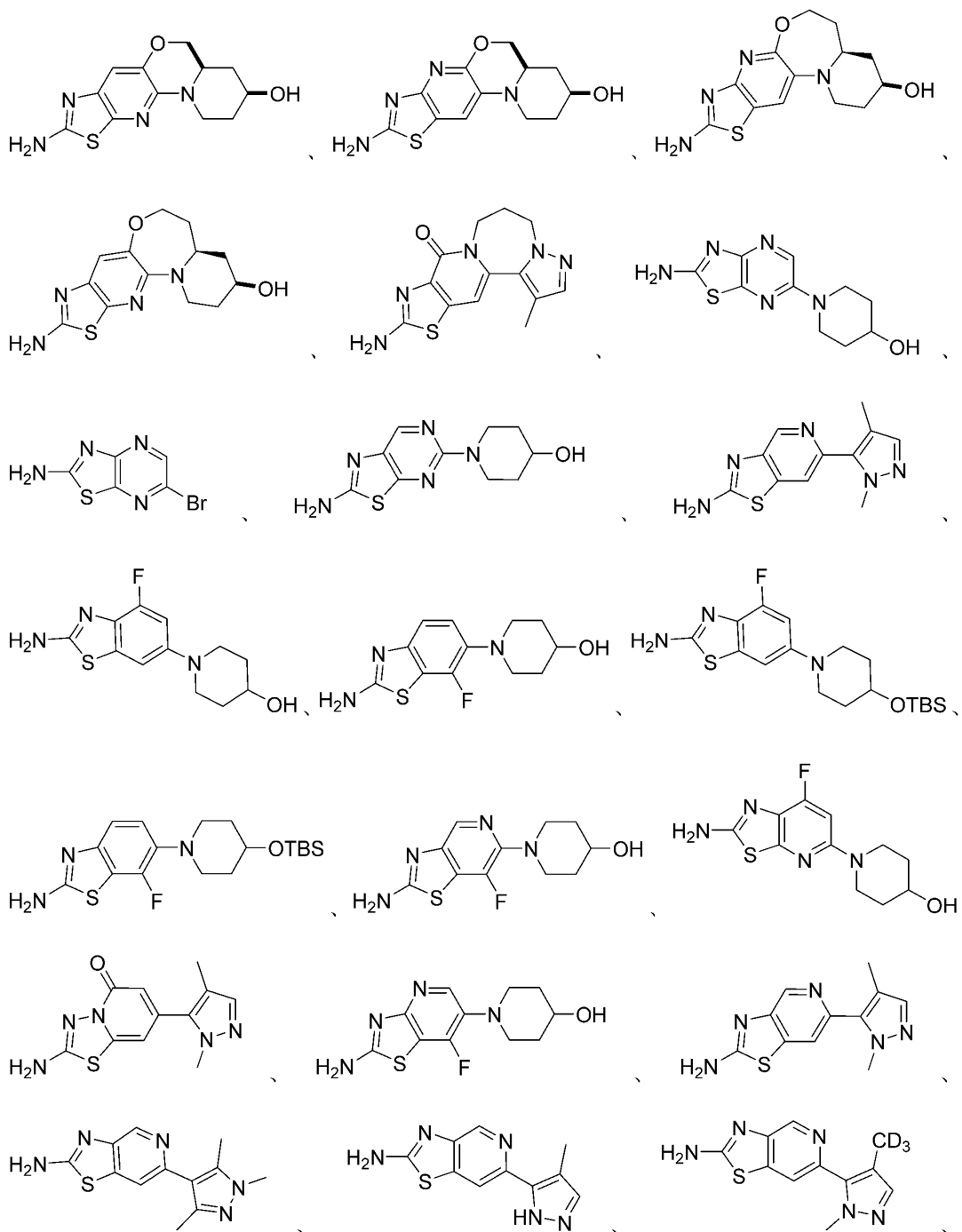
VI

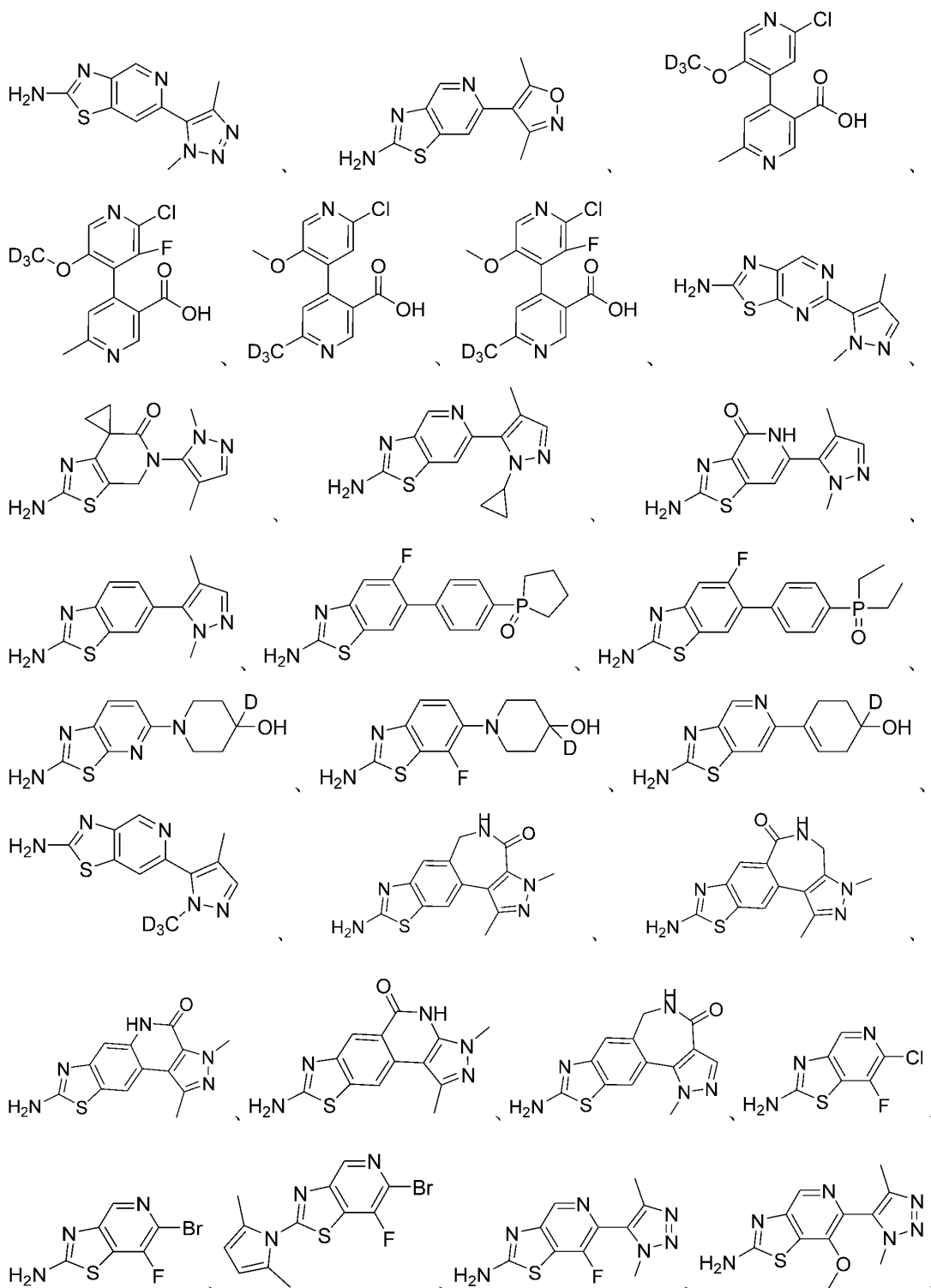
环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环; 所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3、4、5 或 6 个, 所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环, 所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 3 或 4 个; R^3 和 n 如前所述。

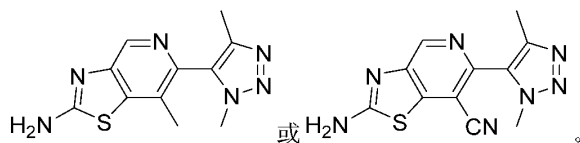
本发明还提供了如下所示的化合物











本发明提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含：

(1) (治疗有效量的) 物质 **A**，所述物质 **A** 为如前所述的式 **I** 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物，及

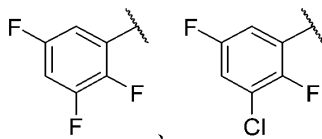
(2) 药学可接受的辅料。

本发明提供了一种物质 **A** 在制备聚合酶 θ 抑制剂的应用，所述物质 **A** 为如前所述的式 **I** 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

本发明提供了一种物质 **A** 在制备药物中的应用，所述物质 **A** 为如前所述的式 **I** 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；所述药物可用于治疗肺癌、乳腺癌、HR 缺陷型卵巢癌、胃癌、前列腺癌、胰腺癌或结肠癌。

术语解释

术语“未取代或被多个基团 **A** 取代的基团 **B**”是指基团 **B** 中的一个或多个氢原子独立地被基团 **A** 替代或 **B** 未被取代。当同时出现多个 **A** 基团时，如无特别说明，它们的定义互相独立、互不影响。例如，“被 3 个卤素取代的 C_6 - C_{10} 芳基”是指 C_6 - C_{10} 芳基会被 3 个卤素取代，3 个卤素的定义互相独立、互不影响，包括但不限于：



立、互不影响，包括但不限于：

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

术语“药学上可接受”是指相对无毒、安全、适合于患者使用。

术语“药学上可接受的盐”是指化合物与药学上可接受的酸或碱反应得到的盐。当化合物中含有相对酸性的官能团时，可以通过在合适的惰性溶剂中用足量的药学上可接受的碱与化合物接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括但不限于：钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐、铋盐、铵盐等。当化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在合适的惰性溶剂中用足量的药学上可接受的酸与化合物接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐包括但不限于：盐酸盐、硫酸盐、三氟乙酸盐、甲酸盐、甲磺酸盐等。具体可参见 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth, 2011, 2nd Revised Edition)。

基团中的“-”是指该基团通过该位点与分子其余部分相连。例如， $CH_3-C(=O)-$ 是指乙酰基。

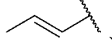
术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。本发明中的卤素取代包括但不限于，被一个卤素取代、被两个卤素取代，被三个卤素取代，通常多个取代发生在用一个碳原子上。

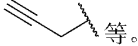
术语“氧代”是指=O，氧原子替代同一碳原子上的两个氢，也即，以羰基替代亚甲基。

术语“烷基”是指具有指定碳原子数（例如， C_1 - C_6 ）的、直链或支链的、饱和的一价烃基。烷基

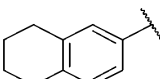
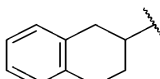
包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。

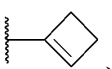
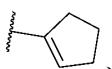
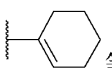
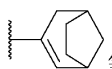
术语“烷氧基”是指基团 R^X-O- ， R^X 的定义同术语“烷基”。烷氧基包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基等。

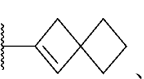
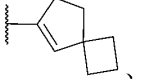
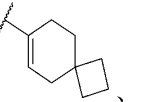
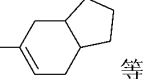
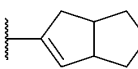
术语“烯基”是指具有指定碳原子数（例如， $C_2 \sim C_6$ ）的、直链或支链的、不饱和的一价烃基，其具有一个或多个（例如，1 个、2 个或 3 个）碳-碳 sp^2 双键。烯基包括但不限于：乙烯基、、 等。

术语“炔基”是指具有指定碳原子数（例如， $C_2 \sim C_6$ ）的、直链或支链的、不饱和的一价烃基，其具有一个或多个（例如，1 个、2 个或 3 个）碳-碳 sp^3 三键。炔基包括但不限于：乙炔基、、 等。

如本发明中未做特别说明，术语“环烷基”是指具有指定碳原子数（例如，3~10 元）的、环状的、饱和的一价烃基，其为单环。单环包括但不限于：、、、 等。

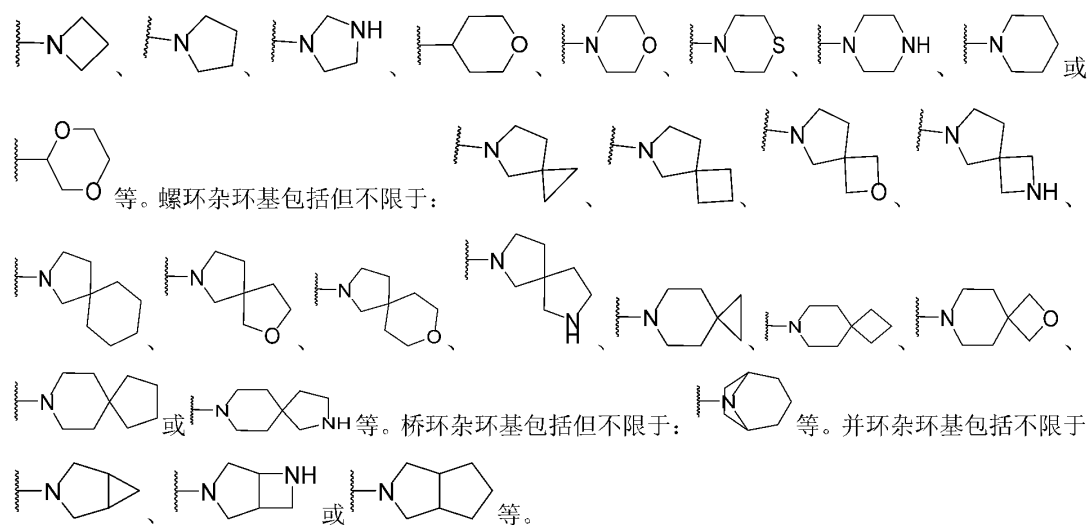
如本发明中未做特别说明，术语“芳基”是指具有指定碳原子数（例如，6~10 元）的、环状的、不饱和的一价烃基，其为单环或多环（例如，2 个或 3 个），为多环时，单环之间共用两个原子和一根键，且（至少一个环/每个环均）具有芳香性。芳基通过具有芳香性的环或不具有芳香性的环与分子其余部分相连。芳基包括但不限于：苯基、萘基、、 等。

如本发明中未做特别说明，术语“环烯基”是指具有指定碳原子数（例如，4~10 元）的、环状的、不饱和的一价烃基，其为单环或多环（例如，2 个或 3 个，桥环，螺环，并环）。单环环烯基包括但不限于：、、 等。桥环环烯基包括但不限于： 等。螺环环烯基包

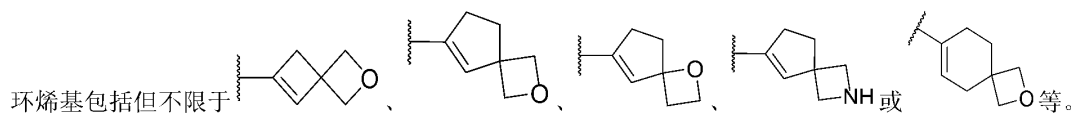
括但不限于：、、、 等。并环环烯基包括但不限于： 等。

如本发明中未做特别说明，术语“杂环基”是指具有指定环原子数（例如，3~10 元）的、指定杂

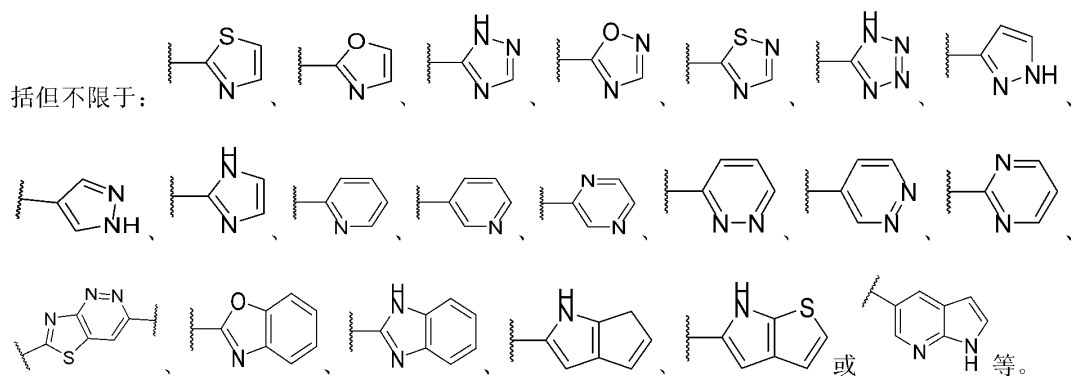
原子数（例如，1个、2个或3个）的、指定杂原子种类（N、O和S中的一种或多种）的单环，桥环，螺环，并环。单环杂环基通过碳原子或杂原子与分子其余部分相连。单环杂环基包括但不限于：



如本发明中未做特别说明，术语“杂环烯基”是指是指具有指定环原子数（例如，5~10元）的、指定杂原子数（例如，1个、2个或3个）的、指定杂原子种类（N、O和S中的一种或多种）的、环状的、不饱和的一价基团，其为单环或多环，（例如，2个或3个，螺环）。单环杂环烯基包括但不限于：



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



如本发明中未做特别说明，术语“并环杂芳环”是指“杂芳环”与其他环形成并环，“并环杂芳环”中至少包含两个环，其中至少一个为杂芳环。其中，“杂芳环”其余定义与“杂芳基”的定义相同。

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

本发明中，“室温”指“20~40℃”。

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

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明化合物的 ATPase 活性和对蛋白的抑制效果较现有技术有较大改善。

具体实施方式

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

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

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

示例

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

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

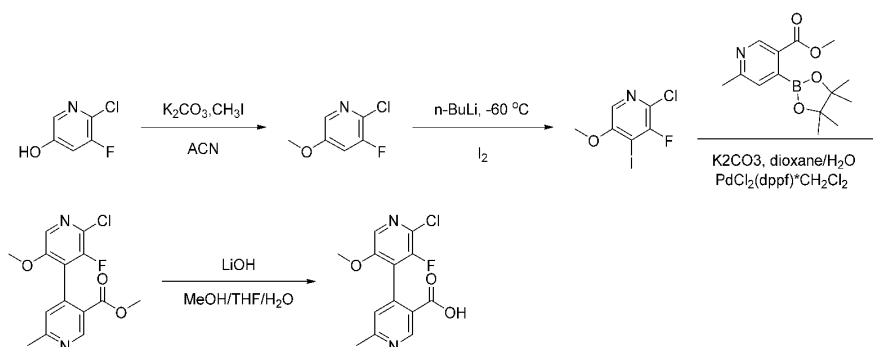
缩略语列表

缩写	全名	缩写	全名
MS	质谱	NMR	核磁共振
TLC	薄层色谱法	HPLC	高效液相色谱法
LCMS	液相色谱-质谱	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DCE	1,2-二氯乙烷	PE	石油醚
DCM	二氯甲烷	DMSO	二甲基亚砷
IPA	异丙醇	DEA	N,N-二乙基苯胺
MTBE	甲基叔丁基醚	THF	四氢呋喃
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-二（二苯基膦）-二茂铁]二氯化钯（II）	HATU	2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯
TFA	三氟乙酸	TEA	三乙胺
LiHMDS	双三甲基硅基胺基锂	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMAP	4-二甲氨基吡啶	TsOH	对甲苯磺酸
NCS	N-氯代丁二酰亚胺	DMF-DMA	N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛
NBS	N-溴代丁二酰亚胺	LDA	二异丙基氨基锂
Xantphos	4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽	Pd ₂ (dba) ₃	三（二亚苄基丙酮）二钯

SEMC1	2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯	TBAF	四丁基氟化铵
MsCl	甲基磺酰氯	Ruphos	2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯
Ruphos PG3	甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)	rt	室温
EA	乙酸乙酯	T ₃ P	1-丙基磷酸酐
LiOH	氢氧化锂	K ₂ CO ₃	碳酸钾
CH ₃ I	碘甲烷	nBuLi	正丁基锂
I ₂	碘单质	TBSCl	叔丁基二甲基氯硅烷
LiAlH ₄	氢化铝锂	NaH	氢化钠
CS ₂	二硫化碳	BrCN	溴化氰
PhNTf ₂	N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺	TCFH	N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐
NMI	N-甲基咪唑	Ac ₂ O	醋酸酐
PtO ₂	二氧化铂	ACN	乙腈
Raney Ni	雷尼镍	K ₃ PO ₄	磷酸钾
CuI	碘化亚铜	PPh ₃	三苯基磷
Cs ₂ CO ₃	碳酸铯	NaIO ₄	高碘酸钠
K ₂ OsO ₄	锇酸钾	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
<i>t</i> -BuOK	叔丁醇钾	Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯
EtONa	乙醇钠	NaBH ₄	硼氢化钠
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基磷)钯	TsCl	对甲苯磺酰氯

Pd/C	钯碳	NaBH ₃ CN	氰基硼氢化钠
Tf ₂ O	三氟甲磺酸酐	Py	吡啶
BnNH ₂	苄胺	NIS	N-碘代丁二酰亚胺
<i>t</i> -BuONa	叔丁醇钠		

中间体 1: 2'-氯-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸



步骤 1: 2-氯-3-氟-5-甲氧基吡啶

将 6-氯-5-氟吡啶-3-醇 (10 g, 67.8 mmol) 溶于乙腈 (100 mL), 加入碳酸钾 (32.7 g, 237 mmol), 然后加入碘甲烷 (33.7 g, 237 mmol), 混合物室温下反应 18 小时。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 10%-40% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (无色液体, 7.1 g, 产率 64.8%)。LC/MS (ESI) m/z: 161.8 [M+H]⁺.

步骤 2: 2-氯-3-氟-4-碘-5-甲氧基吡啶

氮气保护下, 将 2-氯-3-氟-5-甲氧基吡啶 (11 g, 68.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL), 降温至 -60℃, 控温 -60℃ 以下缓慢加入正丁基锂的正己烷溶液 (2.5 mol/L, 40.8 mL, 102.1 mmol), 保持 -60℃ 反应半小时后加入碘单质 (19.0 g, 74.9 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液, 混合物 -60℃ 反应 1 小时。反应完全后, 缓慢加入饱和氯化铵淬灭, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 10%-40% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 12.5 g, 产率 6.4%)。LC/MS (ESI) m/z: 288.1 [M+H]⁺。

步骤3: 2'-氯-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸甲酯

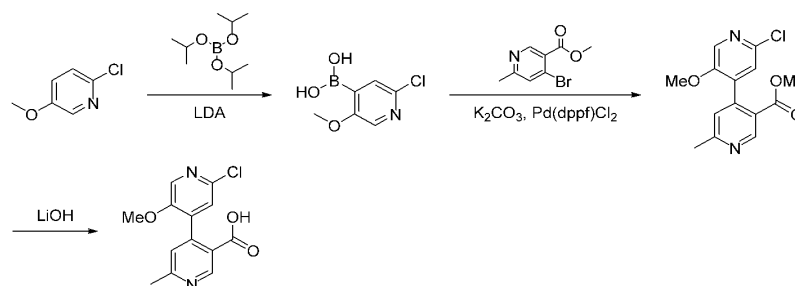
氮气保护下, 将 2-氯-3-氟-4-碘-5-甲氧基吡啶(288 mg, 1.0 mmol), 6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼酸-2-基)烟酸甲酯(277 mg, 1.0 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(164 mg, 0.20 mmol), 碳酸钾(415 mg, 3.0 mmol), 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水(2 mL) 的混合溶剂中。混合液在氮气保护下 65℃搅拌反应 2 小时。加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水

硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩。残余物经柱色谱（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯，梯度：20%-50% 乙酸乙酯）纯化得到标题化合物（白色固体，50 mg，产率 16.1%）。LC/MS (ESI) m/z : 311.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 2'-氯-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸

将 2'-氯-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸甲酯（500 mg，1.60 mmol）溶于四氢呋喃（5 mL），甲醇（5 mL）和水（5 mL）的混合溶剂中，加入氢氧化锂单水合物（67 mg，1.60 mmol）。混合物室温反应 5 小时，减压浓缩得到标题化合物（白色固体，445 mg，产率 93.1%）。LC/MS (ESI) m/z : 296.9 $[M+H]^+$ 。

中间体 2: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸



步骤 1: (2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基) 硼酸

将 2-氯-5-甲氧基吡啶(10.0 g, 69.5 mmol)溶于 250 mL 四氢呋喃中，氮气保护下冷却至 65°C，保持温度低于 -60°C 缓慢滴加 2 mol/L 二异丙基氨基锂(70 mL)。加完后，保持上述低温反应 2 小时。然后在 -65°C 缓慢滴加硼酸三异丙酯(26.2 g, 139 mmol)，继续保持 -65°C 搅拌 1 小时，然后升温至室温过夜。反应液在冰水浴下小心加入 100 mL 水进行淬灭，得到的水溶液用乙酸乙酯萃取两边，有机相舍弃，水相用 2M 盐酸水溶液调节 pH 至 5-6，有大量固体析出，减压过滤并干燥固相得到标题化合物（11.4 g，白色固体，产率：88.1%）。LC/MS (ESI) m/z : 188.0 $[M+H]^+$ 。

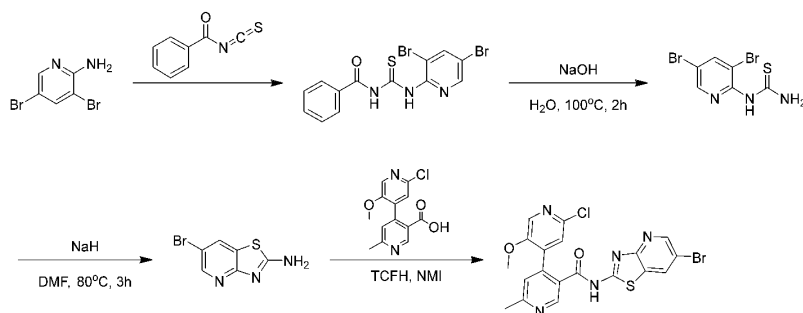
步骤 2: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸甲酯

将 4-溴-6-甲基烟酸甲酯(5 g, 21.7 mmol)、(2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(4.07 g, 21.7 mmol)、碳酸钾(9 g, 65.2 mmol)溶于 180 mL 1,4-二氧六环与 36 mL 水的混合溶液中，氮气保护下加入双(三苯基膦)二氯化钯(1.59 g, 2.17 mmol)，加热至 80°C 反应 2 小时。反应液冷却至常温，过滤后用水与乙酸乙酯分液萃取，有机相浓缩后用硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯体系：0-50% 乙酸乙酯)纯化得到标题化合物（5.20 g，白色固体，产率：81.7%）。LC/MS (ESI) m/z : 293.0 $[M+1]^+$ 。

步骤 3: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸

将 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸甲酯(5.2 g, 17.7 mmol)溶于 50 mL 四氢呋喃和 50 mL 水中，加入氢氧化锂（0.64 g，26.6 mmol），常温搅拌过夜，减压浓缩除去四氢呋喃后，用氯化氢调节 pH 至 5-6，有大量白色固体析出，减压抽滤，所得滤饼干燥后得到标题化合物（4.82 g，白色固体，产率：96.7%）。LC/MS (ESI) m/z : 279.1 $[M+H]^+$ 。

中间体 3: 6-溴噻唑[4,5-b]吡啶-2-胺



步骤 1: *N*-((3,5-二溴吡啶-2-基)氨基甲硫基)苯甲酰胺

向 3,5-二溴吡啶-2-胺 (100 g, 397 mmol) 的丙酮 (1.2 L) 溶液中加入异硫氰酸苯甲酰酯 (130 g, 794 mmol)。然后将混合物在室温下搅拌 16 小时。反应完全后, 过滤, 滤饼用丙酮洗涤, 干燥得到标题化合物 (淡黄色固体, 149 g, 产率: 90.4%)。

步骤 2: 1-(3,5-二溴吡啶-2-基)硫脲

将 *N*-((3,5-二溴吡啶-2-基)氨基甲硫基)苯甲酰胺 (149 g, 359 mmol) 溶于氢氧化钠 (598 mL, 3 M) 水溶液, 在 100 °C 下反应 2 小时。反应完全后, 过滤, 滤饼用水和乙醇洗涤, 干燥得到标题化合物 (黄色固体, 101 g, 产率 90.5%)。

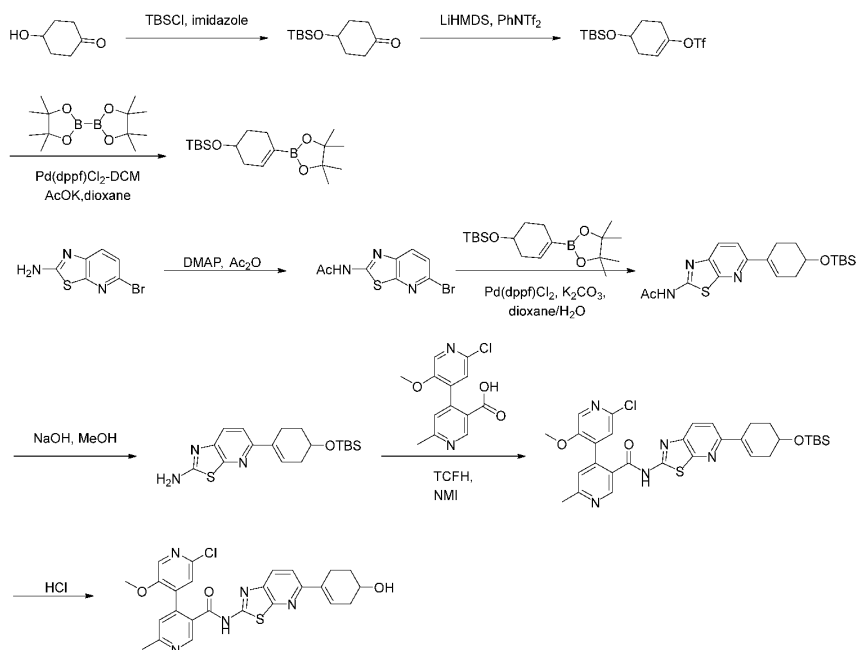
步骤 3: 6-溴噻唑[4,5-*b*]吡啶-2-胺

向 1-(3,5-二溴吡啶-2-基)硫脲 (101 g, 325 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (600 mL) 溶液中加入 60% 氢氧化钠 (26 g, 650 mmol)。反应混合物在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 缓慢加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 过滤, 滤饼用水和乙醇洗涤。干燥得到标题化合物 (棕色固体, 56 g, 产率 74.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (s, 2H)。LC/MS (ESI) *m/z*: 229.9 [M+H]⁺。

步骤 4: *N*-(6-溴噻唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 6-溴噻唑并[4, 5-*b*]吡啶-2-胺 (10 g, 43.4 mmol) 和 2-氯-5-甲氧基-6-甲基-4, 4'-联吡啶-3-羧酸 (13.3 g, 47.8 mmol) 溶于 300 mL 乙腈和 180 mL DMF 中, 加入 *N*-甲基咪唑 (10.4 mL, 130.4 mmol), 升温至 75 °C 搅拌 30 分钟后加入 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (12.2 g, 43.4 mmol), 保持温度 75 °C 反应 3 小时。向反应液中加入乙酸乙酯和水, 分层, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 3% - 5% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (淡黄色固体, 8 g, 产率 37.5%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 491 [M+H]⁺。

实施例 1: 2'-氯-*N*-(5-((1*r*,4*r*)-4-羟基环己基)噻唑[5,4-*b*]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺和 2'-氯-*N*-(5-((1*s*,4*s*)-4-羟基环己基)噻唑[5,4-*b*]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 4-(叔丁基二甲基硅氧基)环己烷-1-酮

将 4-羟基环己酮 (25.0 g, 219 mmol) 溶于 450 mL 二氯甲烷中, 加入咪唑 (14.9 g, 219 mmol)、叔丁基二甲基氯硅烷 (33.0 g, 219 mmol), 室温反应 18 小时。反应液用水和饱和食盐水洗涤, 旋蒸除去二氯甲烷, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=20/1, *V/V*) 纯化得到 4-(叔丁基二甲基硅氧基)环己烷-1-酮 (42.0 g, 无色油状液体, 产率 84%)。

步骤 2: 4-(叔丁基二甲基硅氧基)环己-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯

将 4-(叔丁基二甲基硅氧基)环己烷-1-酮 (20.0 g, 87.6 mmol) 溶于 400 mL 无水四氢呋喃中, 氮气保护下进行无水操作, 冷却至 -65°C, 缓慢滴加 1 mol/L 双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (175 mL, 175 mmol), 加完后在 -65°C 反应一小时。随后在 -65°C 下滴加 200 mL N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺的四氢呋喃溶液 (62.6 g, 175 mmol), 将反应液缓慢升至 -20°C, 用时一小时。之后向反应中加入饱和食盐水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 旋蒸除去溶剂, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=30/1, *V/V*) 纯化得到 4-(叔丁基二甲基硅氧基)环己-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯 (24.0 g, 黄色固体, 产率 76.1%)。

步骤 3: 叔丁基二甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)环己基-3-烯-1-基)氧基硅烷

将 4-(叔丁基二甲基硅氧基)环己-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯 (22.0 g, 61.0 mmol)、联硼酸频那醇酯 (18.6 g, 73.2 mmol) 溶于 286 mL 无水 1,4-二氧六环中, 加入乙酸钾 (44.9 g, 458 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (1.50 g, 1.83 mmol), 氮气保护下进行无水操作, 升温至 80°C, 反应 18 小时。反应液降温至室温, 旋蒸除去 1,4-二氧六环, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用水和饱和食盐水洗涤, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=50/1, *V/V*) 纯化得到叔丁基二甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)环己基-3-烯-1-基)氧基硅烷 (7.60 g, 黄色油状液体, 产率 79.0%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.45 - 6.41 (m, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 1H), 2.41 - 2.24 (m, 2H), 2.19 -

1.99 (m, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 1H), 1.58 – 1.45 (m, 1H), 1.25 (s, 12H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

步骤 4: 5-溴噻唑并[5, 4-b]吡啶-2-基乙酰胺

向 100 mL 的反应瓶中加入 5-溴-2-氨基噻唑[5,4-B]并吡啶 (1.40 g, 6.09 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (850 mg, 7.00 mmol)、乙酸酐 (710 mg, 7.00 mmol) 和 20 mL 二氯甲烷, 室温反应 18 小时, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=30/1, V/V)纯化得到 5-溴噻唑并[5, 4-b]吡啶-2-基乙酰胺 (800 mg, 黄色固体, 产率 48.3%)。LC/MS (ESI) m/z: 272.2 [M+H]⁺。

步骤 5: N-(5-(4-(叔丁基二甲基硅氧基)环己基-1-烯-1-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺

将 5-溴噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基乙酰胺 (300 mg, 1.10 mmol)、叔丁基二甲基 (4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)环己基-3-烯-1-基)氧基硅烷 (410 mg, 1.21 mmol) 溶于 27 mL 1,4-二氧六环和 9 mL 水中, 加入碳酸钾 (305 mg, 2.21 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (80.7 mg, 0.110 mmol), 氮气保护下进行无水操作, 升温至 90 °C, 反应 2 小时。反应液降温至室温, 旋蒸除去 1,4-二氧六环, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用水和饱和食盐水洗涤, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=30/1, V/V) 纯化得到 N-(5-(4-(叔丁基二甲基硅氧基)环己基-1-烯-1-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺 (380 mg, 黄色固体, 产率 85.4%)。LC/MS (ESI) m/z: 404.2 [M+H]⁺。

步骤 6: 5-(4-(叔丁基二甲基硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-胺

将 N-(5-(4-(叔丁基二甲基硅氧基)环己基-1-烯-1-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺 (380 mg, 0.941 mmol)、氢氧化钠 (377 mg, 9.42 mmol) 溶于 15 mL 甲醇和 5 mL 水中, 85°C 反应三小时。反应液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, V/V) 纯化得到 5-(4-(叔丁基二甲基硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-胺 (220 mg, 黄色固体, 产率 65%)。LC/MS (ESI) m/z: 362.2 [M+H]⁺。

步骤 7: N-(5-(4-(叔丁基二甲基硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 5-(4-(叔丁基二甲基硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-胺 (120 mg, 0.332 mmol)、2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (92.5 mg, 0.332 mmol)、甲基咪唑 (81.8 mg, 0.996 mmol) 溶于 5 mL 乙腈和 2 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 滴加 1 mL 的 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐的乙腈溶液 (93.1 mg, 0.332 mmol), 室温反应 18 小时。反应液减压浓缩, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1, V/V) 纯化得到 N-(5-(4-(叔丁基二甲基硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (80.2 mg, 黄色固体, 产率 38.7%)。LC/MS (ESI) m/z: 622.2 [M+H]⁺。

步骤 8: 2'-氯-N-(5-(4-羟基环己-1-烯-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 N-(5-(4-(叔丁基二甲基硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (80.1 mg, 0.129 mmol) 溶于 3 mL 二氯甲烷和 3 mL 三氟乙酸中, 室温反应 18 小时。反应液减压浓缩, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 乙酸乙酯萃取, 分层, 减压浓缩得到残余物, 经

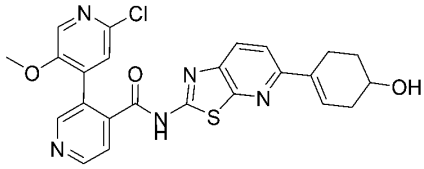
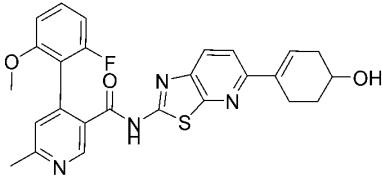
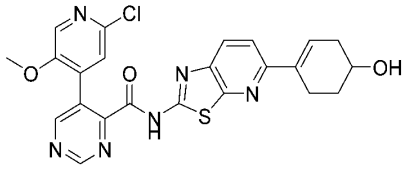
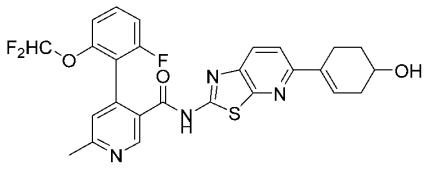
prep-HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1%的甲酸水溶液=25%~90%, *V/V*) 纯化得到 2'-氯-N-(5-(4-羟基环己-1-烯-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (40.1 mg, 黄色固体, 产率 61.3%)。

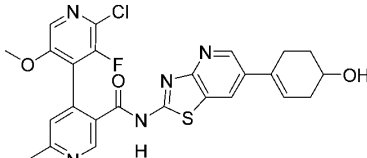
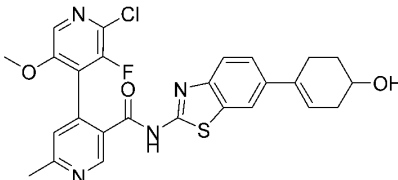
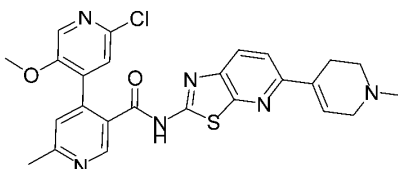
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.02 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.66 - 6.60 (m, 1H), 4.71 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.54 - 2.50 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.65 - 1.58 (m, 1H). LC/MS (ESI) *m/z*: 508.2 [M+H]⁺.

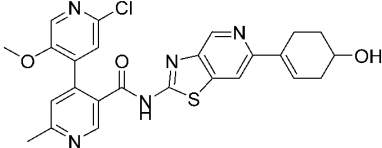
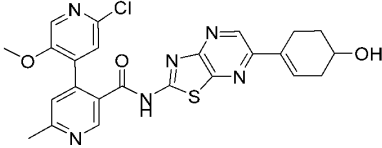
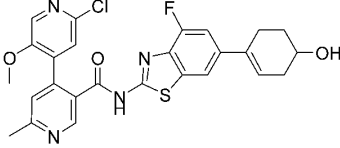
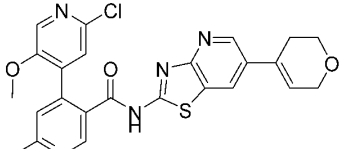
以市售原料参照实施例 1 的合成步骤合成表 1 中实施例化合物。

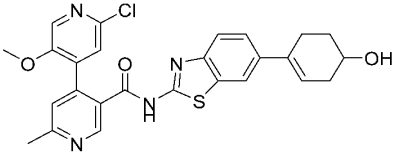
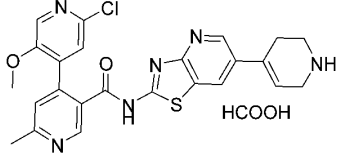
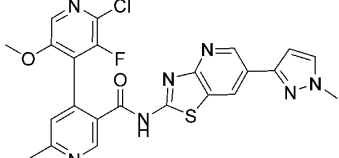
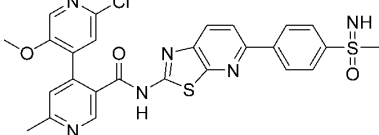
表 1:

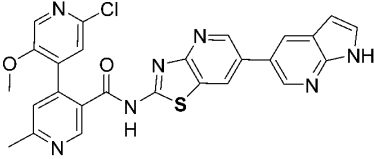
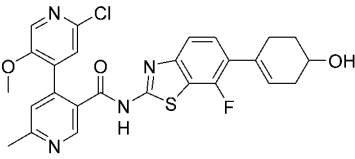
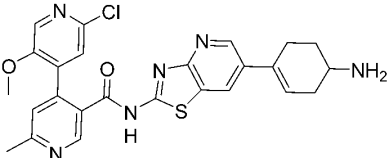
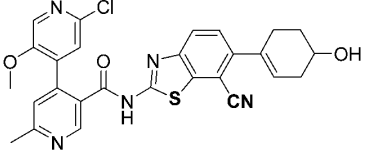
实施例	化学结构	LC/MS(ESI) <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H NMR
2		508.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.08 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.23 - 6.18 (m, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H)。
3		508.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.19 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.18 - 6.14 (m, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.57 - 2.40 (m, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 1H).

4		494.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.06 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.63 - 6.58 (m, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.67 - 1.54 (m, 1H).
5		491.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.94 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.23 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.59 - 6.55 (m, 1H), 4.09 - 3.87 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.86 - 2.70 (m, 4H), 2.65 - 2.51 (m, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 1H).
6		495.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.22 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.65 - 6.61 (m, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H).
7		527.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 15.2, 8.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H).

			7.24 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 72.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.63 - 6.59 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H).
8		526.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.33 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.17 - 6.13 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.68 - 1.63 (m, 1H).
9		485.0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.73 - 6.65 (m, 2H), 5.29 - 5.23 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.84 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 1H), 1.29 - 1.17 (m, 1H), 1.03 - 0.91 (m, 1H).
10		507.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.71 - 6.69 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.17 - 3.13 (m, 3H), 2.68 - 2.55 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

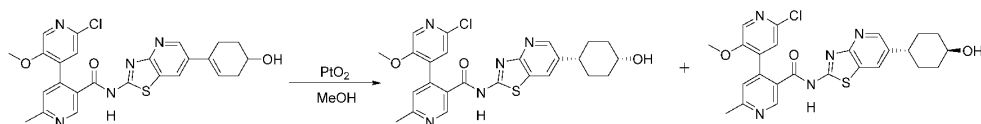
11		508.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.07 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.67 – 6.63 (m, 1H), 4.74 – 4.62 (m, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.72 – 2.65 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 2H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 1H).
12		509.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.39 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.75 – 6.71 (m, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.77 – 2.63 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.68 – 1.59 (m, 1H).
13		525.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 6.17 – 6.14 (m, 1H), 4.69 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.67 – 1.56 (m, 1H).
14		494.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.21 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.40 – 6.36 (m, 1H), 4.27 – 4.24 (m, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 5.3

			Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.56 – 2.52 (m, 2H).
15		507.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.90 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.10 – 6.05 (m, 1H), 4.74 – 4.62 (m, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.56 – 2.52 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.67 – 1.56 (m, 1H).
16		493.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.26 – 6.23 (m, 1H), 3.65 – 3.63 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.20 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.65 – 2.59 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).
17		510.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.36 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).
18		564.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.18 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 2H), 8.23 – 8.15 (m, 3H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

19		528.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.25 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.93 - 8.88 (m, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.55 - 6.51 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).
20		525.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 5.89 - 5.83 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.41 - 2.47 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.24 (s, 1H).
21		507.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.08 - 6.03 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.27 - 1.21 (m, 1H).
22		532.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.31 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.97 - 5.93 (m, 1H), 4.79 - 4.75 (m, 1H), 3.86 - 3.83 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.46 - 2.41 (m, 3H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.69 - 1.64 (m, 1H).

23		549.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.19 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.23 - 6.18 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.55 - 2.53 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.68 - 1.59 (m, 1H).
24		492.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.09 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).
25		505.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.36 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 6.38 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

实施例 26 和实施例 27: 2'-氯-N-(6-((1s, 4s)-4-羟基环己基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 和 2'-氯-N-(6-((1r, 4r)-4-羟基环己基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



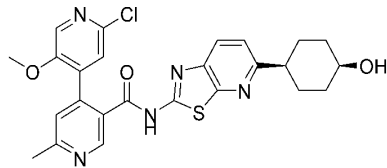
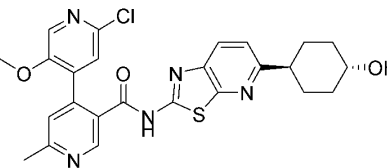
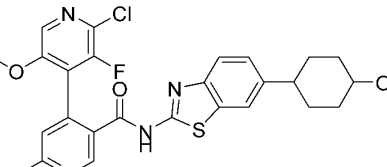
步骤 1: 2'-氯-N-(6-((1s, 4s)-4-羟基环己基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 和 2'-氯-N-(6-((1r, 4r)-4-羟基环己基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

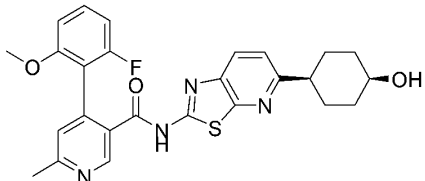
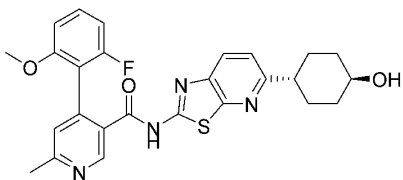
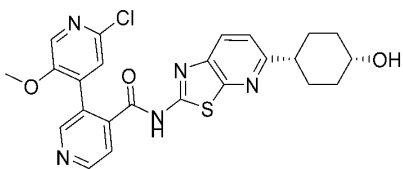
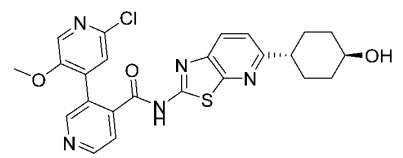
将 2'-氯-N-(6-(4-羟基环己-1-烯-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-

甲酰胺 (40 mg, 78.7 μmol) 溶于甲醇 (10 mL), 加入氧化铂 (40 mg, 176 μmol), 在氢气球下反应 6 小时, 过滤, 滤液减压浓缩, 经制备 HPLC 后得到两个异构体, 分别冻干后得到 2'-氯-N-(6-((1s, 4s)-4-羟基环己基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(白色粉末, 2.8 mg, 产率 7.0%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 - 3.64 (m, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.43 - 1.45 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z : 510.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 以及 2'-氯-N-(6-((1r, 4r)-4-羟基环己基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(白色粉末, 5.6 mg, 产率 13.9%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.11 - 4.07 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.78 - 2.74 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 4H), 1.78 - 1.68 (m, 4H). LC/MS (ESI) m/z : 510.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参照实施例 26 和 27 的合成步骤合成表 2 中实施例化合物。

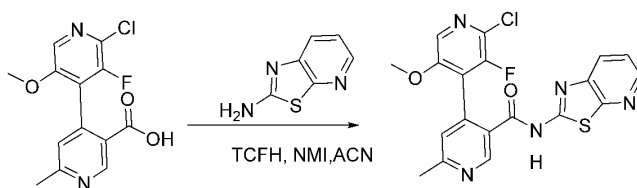
表 2:

实施例	化学结构	LC/MS(ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	^1H NMR
28		510.2	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 4H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.38 - 1.22 (m, 2H).
29		510.2	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.97 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.83 - 2.77 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 4H).
30		527.3	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.00 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 4.4$ Hz,

			1H), 3.70 (s, 3H), 3.52 – 3.41 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.57 – 2.54 (m, 1H), 1.94 – 1.91 (m, 2H), 1.82 – 1.78 (m, 2H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.34 – 1.26 (m, 2H)
31		493.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.93 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.95 – 6.80 (m, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 4H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.50 – 1.37 (m, 2H).
32		493.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 6.95 – 6.85 (m, 2H), 4.08 – 4.03 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.16 – 2.00 (m, 2H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 4H).
33		496.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.59 – 4.53 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 1.95 – 1.89 (m, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 2H), 1.34 – 1.20 (m, 2H).
34		496.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.82 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.16 – 4.12 (m, 1H), 3.72 (s,

			3H), 2.90 – 2.78 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.84 – 1.66 (m, 4H).
35		510.2	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.92 – 3.88 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.67 – 2.59(m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.80 - 1.72(m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 4H)。
36		509	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.27 - 2.13 (m, 4H)
37		496.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.78 - 1.72 (m, 4H).

实施例 38: 2'-氯-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-N-(噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2'-氯-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-N-(噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

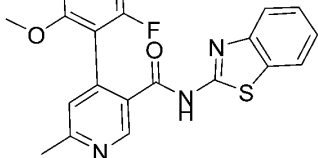
将 4-(2-氯-3-氟-5-甲氧基吡啶-4-基)-6-甲基吡啶-3-羧酸 (40.0 mg, 0.135 mmol) 与苯并[d][1,3]噻唑-2-胺 (20.4 mg, 0.135 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中。加入 N-甲基咪唑 (33.21 mg, 0.404 mmol), 搅拌下 N,N,N',N'-四甲基氯甲基六氟磷酸盐 (37.83 mg, 0.135 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 于室温条件下反应 1 小时。反应液减压浓缩, 得到的残留物用反相 C18 柱层析得到 2'-氯-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-N-(噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.22 (s, 1H), 9.03 (s, 1H),

8.48 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

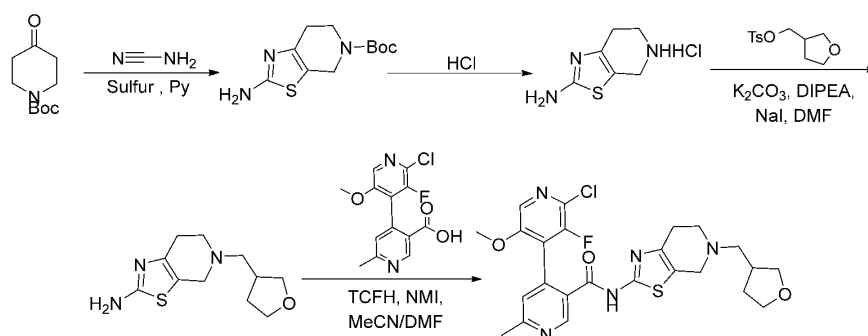
LC/MS (ESI) m/z : 430.1 $[M+H]^+$.

以市售原料参照实施例 38 的合成步骤合成表 3 中实施例化合物.

表 3:

实施例	化学结构	LC/MS(ESI) m/z $[M+H]^+$	1H NMR
39		429.0	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)

实施例 40: 2'-氯-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-N-(5-((四氢呋喃-3-基)甲基)-4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯

将 N-叔丁氧羰基-4-哌啶酮(2 g, 10.1 mmol)、肼(844 mg, 20.2 mmol)、硫粉(684 mg, 20.2 mmol)溶于 10 mL 吡啶中, 加热至 130°C 反应 2 小时。反应液冷却至常温, 过滤后用水与乙酸乙酯萃取, 旋干有机相得到标题化合物 (2.11 g, 黑褐色固体, 产率: 82.3%)。LC/MS (ESI) m/z : 256.1 $[M+H]^+$.

步骤 2: 4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-胺盐酸盐

将 2-氨基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯(2 g, 7.83 mmol)、4mol/L 氯化氢 1,4-二氧六环溶液(20 mL)溶于 10 mL 的 1,4 二氧六环中, 常温反应 2 小时。反应液减压过滤, 用乙酸乙酯洗涤固相并减压干燥后得到标题化合物 (1.5 g, 白色固体, 产率: 100%)。LC/MS (ESI) m/z : 156.1 $[M+H]^+$.

步骤 3: 5-((四氢呋喃-3-基)甲基)-4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-胺

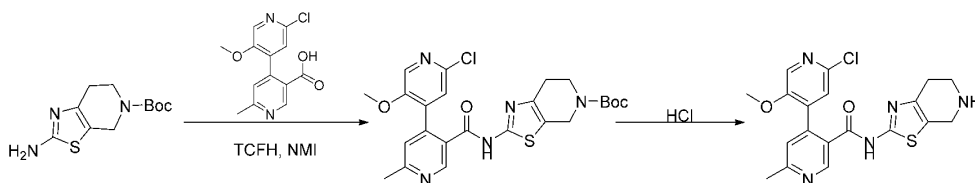
将 4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-胺盐酸盐(500 mg, 2.61 mmol)溶于 10 mL 甲醇中, 滴入氨水使其游离, 减压旋干溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 随后依次加入 (四氢呋喃-3-基)甲基-4-甲苯磺酸酯(668 mg, 2.61 mmol)、碳酸钾(1.08 g, 7.82 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(674 mg, 5.22 mmol)、碘化钠

(78.2 mg, 0.522 mmol)。混合液升温至 60°C 反应 24 小时。反应液过滤后减压浓缩，滤液浓缩，残余物用硅胶柱层析法(二氯甲烷/甲醇体系，梯度：0 - 5% 甲醇)纯化得到标题化合物 (133 mg，白色固体，产率：26.7%)。LC/MS (ESI) m/z : 240.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 2'-氯-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-N-(5-((四氢呋喃-3-基)甲基)-4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 5-((四氢呋喃-3-基)甲基)-4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-胺(80 mg, 0.270 mmol)，2'-氯-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (70.1 mg, 0.2 mmol)，N-甲基咪唑 (44.1 mg, 0.539 mmol)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (90.1 mg, 0.324 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 混合溶剂中，常温搅拌反应 24 小时。反应液用少量水洗，乙酸乙酯萃取后，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后，滤液浓缩旋干，残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (30 mg，淡黄色固体，产率：20%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.38 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.52 - 4.40(m, 2H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.27 - 3.24 (m, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.26 - 2.23 (m, 1H), 1.75 - 1.71 (m, 1H)。LC/MS (ESI) m/z : 518.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 41: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2-(2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺基)-6,7-二氢噻唑[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯

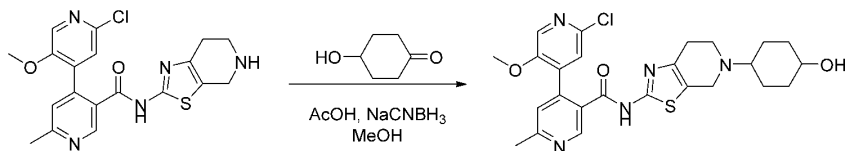
将 2-氨基-6,7-二氢噻唑[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯 (200 mg, 0.783 mmol) 和 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (190 mg, 0.783 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中，在氮气保护下加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (219 mg, 0.783 mmol) 和 N-甲基咪唑 (193 mg, 2.35 mmol)，于室温条件下反应 16 小时。反应液减压浓缩，得到的残留物用硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯体系) 得到 2-(2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺基)-6,7-二氢噻唑[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯 (100 mg，黄色油状)，产率：28.4%。LC/MS m/z (ESI): 244.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 2-(2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺基)-6,7-二氢噻唑[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯 (100 mg, 0.194 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中加入 2 mol/L 盐酸乙酸乙酯溶液 (1 mL)，于室温条件下搅拌 2 小时。反应液减压浓缩，得到的残留物用反相 C18 柱层析得到 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (16.9 mg，白色固体，产率：21.0%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.68 (s, 3H),

3.48 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H). LC/MS m/z (ESI): 290.2 $[M+H]^+$.

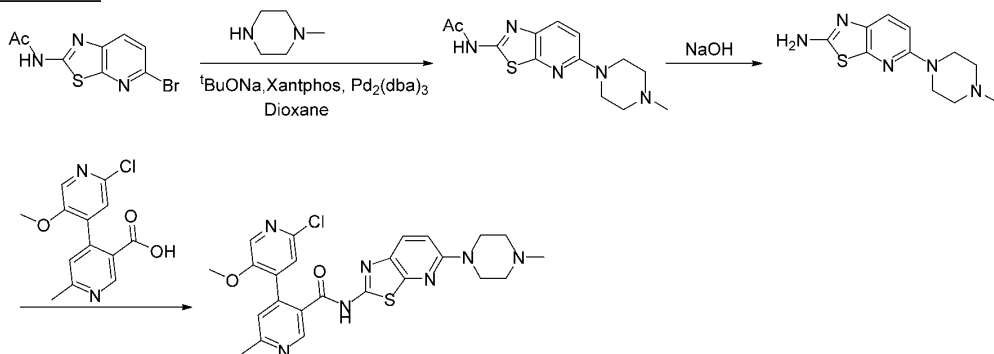
实施例 42: 2'-氯-N-(5-(4-羟基环己基)-4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2'-氯-N-(5-(4-羟基环己基)-4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (170 mg, 0.447 mmol) 和钛酸四乙酯 (0.043 mL, 0.205 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中后加入 (4-羟基环己基)-1-酮 (0.043 mL, 0.205 mmol), 在室温下搅拌半小时。后将氰基硼氢化钠 (77.2 mg, 1.23 mmol) 加入并在室温下反应 16 小时。将反应液过滤, 母液减压浓缩, 得到残余物用反相 C18 柱反相制备 (乙腈水体系) 得到 2'-氯-N-(5-(4-羟基环己基)-4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (3.5 mg, 白色固体), 产率: 1.6%。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.20 - 3.16 (m, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.85 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H). LC/MS m/z (ESI): 559.8 $[M+H]^+$.

实施例 43: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺

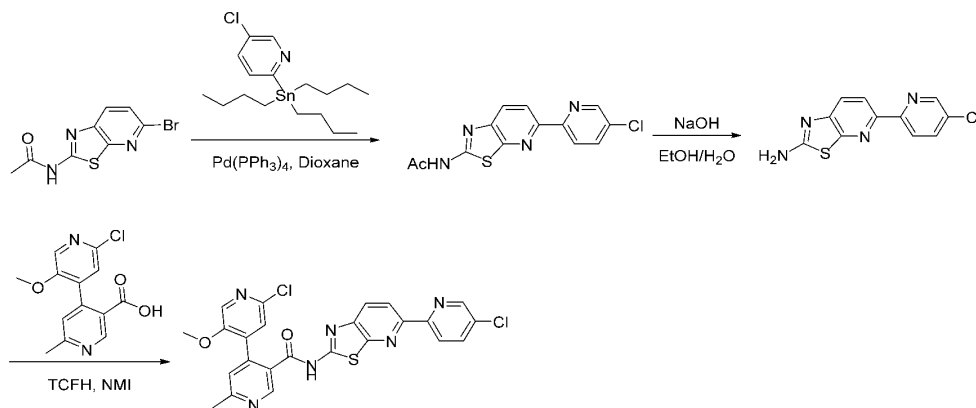
将 N-(5-溴噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺 (100 mg, 0.367 mmol) 和 1-甲基哌嗪 (55 mg, 0.551 mmol), 叔丁醇钠 (106 mg, 1.101 mmol) 溶于二氧六环 (8 mL) 中, 在氮气保护下加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (34 mg, 0.037 mmol) 和 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (42 mg, 0.073 mmol), 在氮气保护下加热至 100°C 反应 10 小时。反应完全后, 过滤反应液, 滤液浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 10% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (黄色油状, 70 mg, 产率: 65.5%)。LC/MS (ESI) m/z : 292 $[M+H]^+$.

步骤 2: 5-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-胺

将 N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺 (65 mg, 0.223 mmol) 溶于乙醇 (3 mL) 和水 (3 mL) 中, 向混合物中加入氢氧化钠 (18 mg, 0.446 mmol), 于 60°C 条件下搅拌 10 小时。反应液冷却至室温, 用 1N 盐酸酸化至 pH~7, 得到的残留物用反相 C18 柱层析纯化得到标题化合物 (黄色固体, 40 mg, 产率 70.9%)。LC/MS (ESI) m/z: 250 [M+H]⁺。

步骤 3: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 5-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-胺 (40 mg, 0.161 mmol) 和 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (54 mg, 0.193 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 在氮气保护下加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (68 mg, 0.241 mmol) 和 N-甲基咪唑 (40 mg, 0.481 mmol), 于室温条件下反应 10 小时。反应液减压浓缩, 残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 11 mg, 产率 13.5%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.56 - 4.53 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.62 - 3.60 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z: 510.1 [M+H]⁺。

实施例 44: 2'-氯-N-(5-(5-氯吡啶-2-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺**步骤 1: N-(5-(5-氯吡啶-2-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺**

将 N-(5-溴噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺 (100 mg, 0.367 mmol) 和 5-氯-2-(三丁基锡基)吡啶 (148 mg, 0.367 mmol) 溶于二氧六环 (8 mL) 中, 在氮气保护下加入四(三苯基膦)钯 (42 mg, 0.037 mmol), 于 120°C 条件下反应 10 小时。反应完全后, 过滤反应液, 滤液浓缩。残余物经反相 C18 柱层析纯化得到标题化合物 (黄色固体, 80 mg, 产率: 71.4%)。LC/MS (ESI) m/z: 305 [M+H]⁺。

步骤 2: 5-(5-氯吡啶-2-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-胺

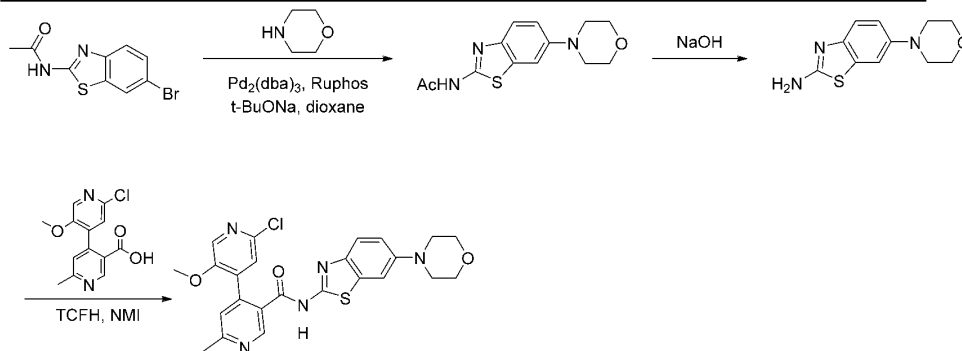
向 N-(5-(5-氯吡啶-2-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺 (80 mg, 0.263 mmol) 溶于乙醇 (3 mL) 和水 (3 mL) 的混合物中加入氢氧化钠 (21 mg, 0.526 mmol), 于 60°C 条件下搅拌 10 小时。将混合物用 1N 盐酸酸化至 pH~7, 得到的残留物用反相 C18 柱层析纯化得到标题化合物 (黄色固体, 50 mg, 产

率 72.5%)。LC/MS (ESI) m/z : 263 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 2'-氯-N-(5-(5-氯吡啶-2-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 5-(5-氯吡啶-2-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-胺 (50 mg, 0.191 mmol) 和 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (64 mg, 0.228 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 和 N,N -二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 在氮气保护下加入 N,N,N',N' -四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (80 mg, 0.285 mmol) 和 N -甲基咪唑 (47 mg, 0.571 mmol), 于室温条件下反应 10 小时。反应液减压浓缩, 残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 10 mg, 产率 10.0%)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.23 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z : 523 $[M+H]^+$ 。

实施例 45: 2-氯-5-甲氧基-6-甲基-N-(6-吗啉基苯并噻唑-2-基)-4, 4'-联吡啶-3-甲酰胺



步骤 1: N-(6-吗啉基苯并噻唑-2-基)乙酰胺

将 6-溴-2-乙酰胺基苯并噻唑 (500 mg, 1.84 mmol)、吗啉 (0.18 mL, 2.03 mmol)、叔丁醇钠 (354 mg, 3.69 mmol)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (86.1 mg, 0.18 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (84.4 mg, 0.09 mmol) 溶于 10 mL 无水 1,4-二氧六环中, 混合液用氮气置换三次, 在氮气保护下, 升温至 100°C 反应 3 小时。反应液冷却到室温后减压浓缩, 得到的残留物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 3% - 5% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 360 mg, 产率 70.4%)。LC/MS (ESI) m/z : 278.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 6-吗啉基苯并[d]噻唑-2-胺

将得到 N-(6-吗啉基苯并噻唑-2-基)乙酰胺 (360 mg, 1.3 mmol) 溶于 3 mL 水和 9 mL 甲醇中, 加入氢氧化钠 (519 mg, 13.0 mmol), 升温至 90°C 反应 3 小时, 反应液减压浓缩。反应液减压下浓缩, 得到的残留物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 3% - 5% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 240 mg, 产率: 78.5%)。LC/MS (ESI) m/z : 236.0 $[M+H]^+$ 。

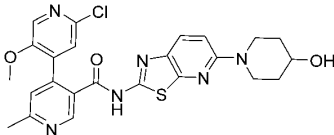
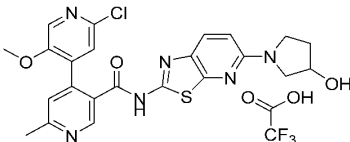
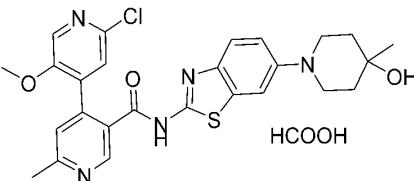
步骤 3: 5-(2, 7-二氮杂螺[3.5]壬二烯-2-基)-1, 3, 4-噻二唑-2-基-2-氯-5-甲氧基-6-甲基-4, 4'-联吡啶-3-甲酰胺

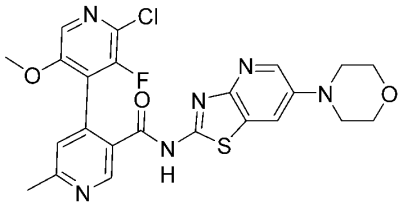
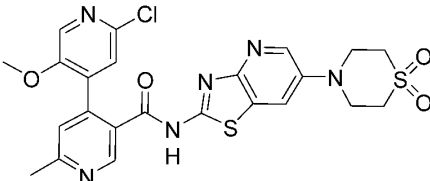
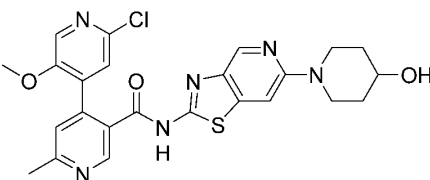
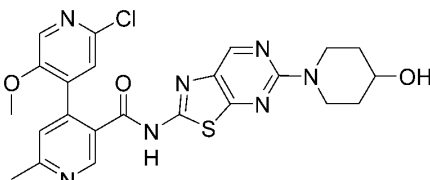
将 6-吗啉基苯并[d]噻唑-2-胺 (240 mg, 1.02 mmol) 和 2-氯-5-甲氧基-6-甲基-4, 4'-联吡啶-3-羧酸 (284 mg, 1.02 mmol) 溶于 10 mL 乙腈和 3 mL DMF 中, 加入 N -甲基咪唑 (0.24 mL, 3.06 mmol), 搅

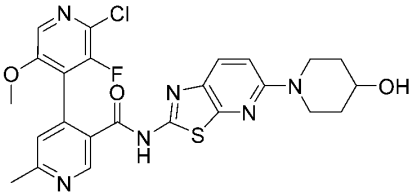
拌 10 分钟后加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (286 mg, 1.02 mmol), 室温反应 18 小时。向反应液中加入乙酸乙酯和水, 分层, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物经制备 HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1% 的甲酸水溶液, 梯度: 25%~90%) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 175 mg, 产率: 34.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.74 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 3.78 – 3.75 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.15 – 3.12 (m, 4H), 2.60 (s, 3H)。LC/MS (ESI) *m/z*: 496.1 [M+H]⁺。

以市售原料参照实施例 45 合成步骤合成表 4 中实施例化合物。

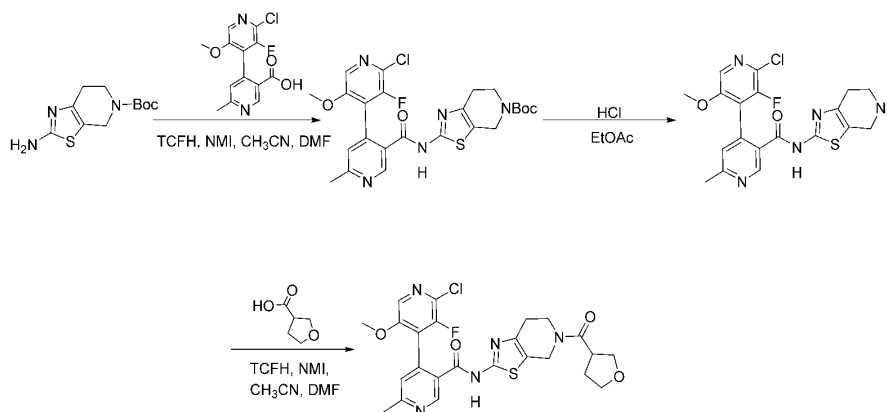
表 4:

实施 例	化学结构	LC/MS(ESI) <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H NMR
46		511.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.67 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.19 – 3.08 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.44 – 1.31 (m, 2H).
47		497.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.66 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.57 – 3.42 (m, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.90 (m, 1H).
48		524.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.60 8.40 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.49 -

			3.43 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.30 - 2.10 (m, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.26 (s, 3H).
49		515.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.16 - 3.10 (m, 4H), 2.57 (s, 3H).
50		545.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.02 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.24 - 3.18 (m, 4H), 2.60 (s, 3H).
51		511.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.80 - 4.50 (m, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.09 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.43 - 1.35 (m, 2H).
52		512.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.75 - 4.70 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 1H),

			3.30 - 3.27 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 2H).
53		529.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.81 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.15 - 2.05 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.45 - 1.30 (m, 2H).

实施例 54: 2'-氯-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-N-(5-(四氢呋喃-3-羰基)-4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2-(2'-氯-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺基)-6,7-二氢噻唑[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯

向 2-氨基-6,7-二氢噻唑[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯 (50 mg, 0.196 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 和乙腈 (1 mL) 混合溶液中依次加入 2'-氯-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (58 mg, 0.195 mmol), N-甲基咪唑 (48 mg, 0.585 mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基胍六氟磷酸盐 (66 mg, 0.235 mmol)。然后将混合物在室温下搅拌 16 小时。反应完全后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 100% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (淡黄色油状, 20 mg, 产率 19.1%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 534.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 2'-氯-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-N-(4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

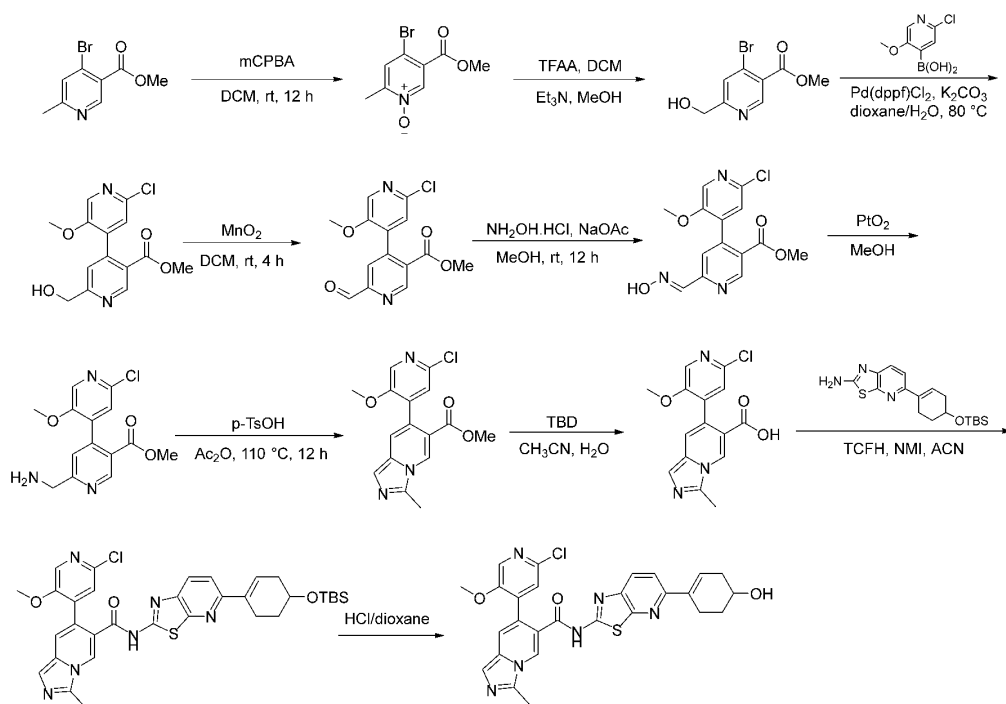
向 2-(2'-氯-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺基)-6,7-二氢噻唑[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸

叔丁酯 (20 mg, 0.037 mmol) 的乙酸乙酯 (1 mL) 溶液中加入 4M 盐酸乙酸乙酯溶液 (1 mL)。反应混合物在室温下搅拌反应 1 小时。反应完全后, 将混合物减压浓缩得到标题化合物 (淡黄色油状, 16 mg, 产率 100.0%)。该产物不经纯化直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) m/z : 434.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 2'-氯-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-N-(5-(四氢呋喃-3-羰基)-4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

向 2'-氯-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-N-(4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (16 mg, 0.037 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 和乙腈 (1 mL) 混合溶液中依次加入 3-四氢呋喃甲酸 (6 mg, 0.055 mmol), N-甲基咪唑 (9 mg, 0.111 mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (12 mg, 0.044 mmol)。然后将混合物在室温下搅拌 16 小时。反应完全后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (白色固体, 4.4 mg, 产率 23.9%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.76 - 4.52 (m, 2H), 3.94 - 3.78 (m, 3H), 3.74 - 3.64 (m, 6H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 2.76 - 2.72 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.11 - 1.92 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z : 532.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 55: 7-(2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-N-(5-(4-羟基环己-1-烯-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-3-甲基咪唑[1,5-a]吡啶-6-甲酰胺



步骤 1: 4-溴-5-(甲氧羰基)-2-甲基吡啶-1-氧化物

在 0 °C 向 4-溴-6-甲基吡啶-3-羧酸甲酯 (2.00 g, 8.69 mmol) 存于二氯甲烷 (30 mL) 中的溶液中添加 3-氯苯过氧苯甲酸 (2.65 g, 13.0 mmol)。然后将反应混合物在 50 °C 下搅拌 2 小时。反应完全后,

冷却至室温。通过硅藻土过滤，用饱和碳酸氢钠水溶液（100 mL×2）和盐水（100 mL）洗涤溶液。合并的有机相用无水硫酸钠上干燥，并在旋转蒸发器上浓缩。残余物经柱色谱（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯，梯度：0-80% 乙酸乙酯）纯化得到标题化合物（白色固体，1.60 g，产率：74.8%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

步骤 2: 4-溴-6-(羟甲基)烟酸甲酯

在 0°C 下向 4-溴-5-(甲氧羰基)-2-甲基吡啶 1-氧化物（1.6 g, 6.50 mmol）存于二氯甲烷（30 mL）中的溶液中添加三氟乙酸酐（3.41 g, 16.3 mmol）。在回流条件下搅拌溶液。在完成 TLC 监测的反应后（PE:EA=1:1），将溶液浓缩在旋转蒸发器上。将残留物溶解在甲醇（30 mL）中，向其中逐滴添加三乙胺，直到溶液呈中性，并将溶液在室温下搅拌 4 小时。甲醇、三氟乙酸甲酯、三氟醋酸和三乙胺均通过旋转蒸发去除。通过快速色谱法（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯，梯度：0-50% 乙酸乙酯）纯化得到标题化合物（黄色固体 1.35 g, 84.4%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.18 (s, 1H)。

步骤 3: 2'-氯-6-(羟甲基)-5'-甲氧基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸甲酯

向 4-溴-6-(羟甲基)吡啶-3-羧基甲酸甲酯（1.35 g, 5.49 mmol）和（2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基）硼二醇（1.08 g, 5.76 mmol）溶解于二氧六环/水（24 mL）（V:V=5:1）中的溶液中加入碳酸钾（2.27 g, 16.5 mmol）和 Pd (dppf) Cl₂（0.20 g, 0.274 mmol），反应混合物在氮气保护下 80°C 搅拌 1 小时。反应完成后，将反应混合物冷却至室温并在真空中浓缩，以去除大部分溶剂。将残余物倒入水中（10 mL），并用乙酸乙酯（20 mL）萃取。通过无水硫酸钠干燥有机层，过滤并浓缩。通过快速色谱法（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯，梯度：0-40% 乙酸乙酯）纯化得到标题化合物（黄色固体，1.50 g, 88.6%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.42 (s, 1H)。

步骤 4: 2'-氯-6-甲酰基-5'-甲氧基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸甲酯

在室温下向 4-(2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-6-(羟甲基)吡啶-3-羧酸甲酯（1.5 g, 4.859 mmol）存于二氯甲烷（30 mL）中的溶液中添加活性二氧化锰（0.841 mL, 48.6 mmol）并在 50°C 下搅拌 1 小时。反应完成后，过滤反应混合物并浓缩滤液。通过快速色谱法（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯，梯度：0-30% 乙酸乙酯）纯化得到标题化合物（白色固体，1.20 g, 3.91 mmol, 80.5%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.16 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。

步骤 5: 甲基(E)-2'-氯-6-((羟基亚氨基)甲基)-5'-甲氧基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸盐

在室温下将乙酸钠（0.960 g, 11.7 mmol）溶于甲醇（20 mL）中加入盐酸羟胺（0.820 g, 11.7 mmol），混合物搅拌 0.5 小时。通过过滤除去形成的沉淀物，并将滤液滴入存于甲醇（20 mL）中的 4-溴-6-甲酰基吡啶-3-羧酸甲酯（135 mg, 0.553 mmol）溶液中。然后在室温下将反应混合物搅拌 1 小时。将反应混合物浓缩并溶解在乙酸乙酯（60 mL）中。然后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到标题化合物（白色固体，1.10 g, 87.4%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)。

步骤 6: 6-(氨基甲基)-2-氯-5'-甲氧基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸甲酯

在室温下向 4-(2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-6-[(E)-(羟基亚氨基)甲基]吡啶-3-羧酸甲酯 (1 g, 3.108 mmol) 溶于甲醇 (30 mL) 中的, 加入二氧化铂 (0.021 mL, 0.932 mmol)。然后在室温下将混合物用氢气气球置换三次, 在氢气下搅拌 4 小时。反应完成后, 过滤反应混合物并浓缩滤液, 得到标题化合物 (黄色固体, 950 mg, 99.32%)。LC/MS (ESI) m/z: 308 [M+H]⁺。

步骤 7: 7-(2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲酯

在室温下向 6-(氨基甲基)-4-(2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)吡啶-3-羧酸甲酯 (0.95 g, 3.09 mmol) 存于乙酸酐 (20 mL) 中的溶液中添加 4-甲基苯磺酸 (0.497 mL, 3.087 mmol)。然后将反应混合物在 110°C 下搅拌 12 小时。反应完成后, 反应液浓缩。通过快速色谱法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 60% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 680 mg, 66.4%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.76 (s, 3H)。

步骤 8: 7-(2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸

在室温下向 7-(2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸甲酯 (280 mg, 0.844 mmol) 存于乙腈 (9 mL) 和水 (3 mL) 的溶液中添加 1,3,4,6,7,8-六氢-2H-嘧啶[1,2-a]嘧啶 (235 mg, 1.69 mmol)。然后在 50°C 搅拌 1 小时。反应完成后, 浓缩反应混合物。通过快速色谱法 (洗脱剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯 (乙酸乙酯中加入 0.3% 的醋酸), 梯度: 0 - 80% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 160 mg, 59.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.49 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)。

步骤 9: N-(5-(4-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-7-(2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基咪唑[1,5-a]吡啶-6-甲酰胺

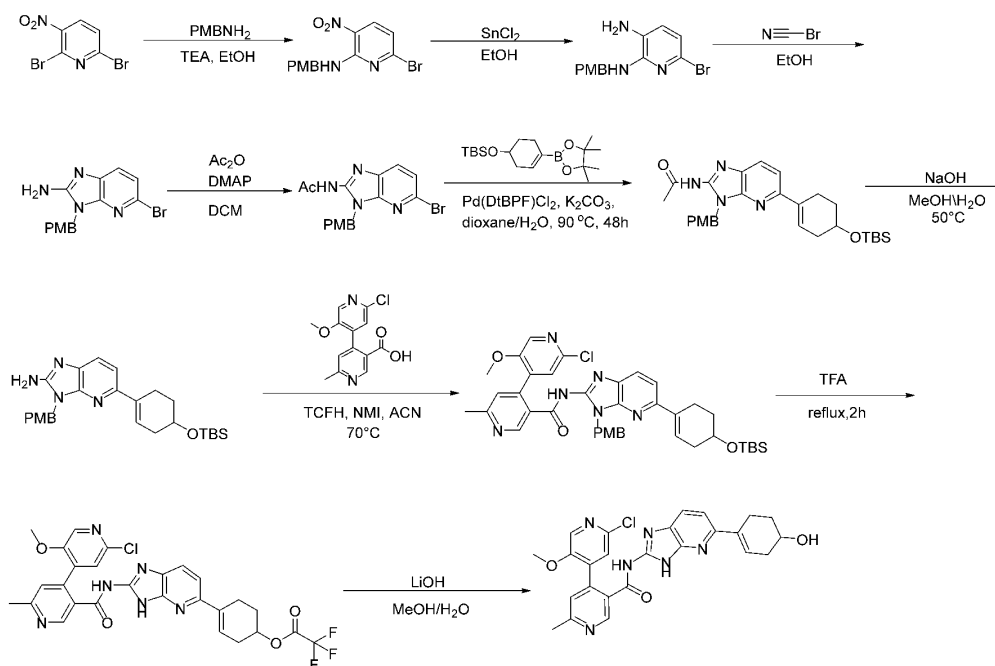
将 7-(2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-羧酸 (80 mg, 0.252 mmol) 和 5-(4-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-胺 (91 mg, 0.252 mmol) 和 N-甲基咪唑 (62.1 mg, 0.756 mmol) 溶于乙腈 (5 mL), 40°C 下搅拌 5 分钟, 最后加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (77.7 mg, 0.277 mmol) 溶于乙腈 (2 mL)。混合液在氮气保护下 40°C 搅拌反应 1 小时。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0% - 8% 甲醇) 纯化得到标题化合物目标化合物 (白色粉末, 56 mg, 产率 33.6%)。LC/MS (ESI) m/z: 661.3 [M+H]⁺。

步骤 10: 7-(2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-N-(5-(4-羟基环己-1-烯-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-3-甲基咪唑[1,5-a]吡啶-6-甲酰胺

将 N-(5-(4-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-7-(2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基咪唑[1,5-a]吡啶-6-甲酰胺 (40 mg, 0.061 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL), 缓慢加入 4M 盐酸 1,4-二氧六环溶液 (2 mL), 室温反应一小时后 减压浓缩, 残留物加入饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩残余物经制备 HPLC 后冻干得到目标化合物 (白色粉末, 12 mg, 产率 36.3%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.07 (s, 1H),

7.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.62 - 6.57 (m, 1H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H). LC/MS (ESI) m/z : 547.2 $[M+H]^+$.

实施例 56: 2'-氯-N-(5-(4-羟基环己-1-烯-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 6-溴-N-(4-甲氧基苄基)-3-硝基吡啶-2-胺

将 2,6-二溴-3-硝基吡啶 (1.0 g, 3.55 mmol) 溶于乙醇 (15 mL), 加入三乙胺 (0.718 g, 7.09 mmol), 然后加入对甲氧基苄胺 (0.487 g, 3.55 mmol), 混合物室温下反应 18 小时。反应完全后, 减压浓缩, 固体用乙酸乙酯洗涤, 得到标题化合物 (黄色固体, 0.58 g, 产率 48.3%)。LC/MS (ESI) m/z : 338 $[M+H]^+$.

步骤 2: 6-溴-N²-(4-甲氧基苄基)吡啶-2,3-二胺

将 6-溴-N-(4-甲氧基苄基)-3-硝基吡啶-2-胺 (4.8 g, 14.19 mmol) 溶于乙醇 (50 mL), 加入氯化亚锡二水合物 (16.0 g, 70.95 mmol), 混合物在 50°C 下反应 3 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入 10% 的碳酸氢钠溶液后出现大量白色固体, 直至固体不再增加, 过滤并用乙醇洗涤, 减压浓缩滤液, 并加入硅藻土过滤, 并用乙醇洗涤, 再次减压浓缩滤液, 得到标题化合物 (深黄色固体, 1.2 g, 产率 27.5%)。LC/MS (ESI) m/z : 308 $[M+H]^+$.

步骤 3: 5-溴-3-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺

将 6-溴-N²-(4-甲氧基苄基)吡啶-2,3-二胺 (1.2 g, 3.89 mmol) 溶于乙醇 (20 mL), 加入溴化脒二氯甲烷溶液 (0.493 g, 4.65 mmol), 混合物在室温下反应过夜。反应完全后, 反应液用氨的甲醇溶液

调至碱性,然后减压浓缩拌样过柱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=5/1, V/V)得到标题化合物(淡黄色固体,720 mg, 产率 55.4%)。LC/MS (ESI) m/z: 333 [M+H]⁺。

步骤 4: N-(5-溴-3-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基) 乙酰胺

向 100 mL 的反应瓶中加入 5-溴-3-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺 (0.72 g, 2.16 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (290 mg, 2.38 mmol)、乙酸酐 (243 mg, 2.38 mmol) 和 20 mL 二氯甲烷, 室温反应 18 小时, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=30/1, V/V)纯化得到 N-(5-溴-3-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基) 乙酰胺 (600 mg, 黄色固体, 产率 74.0%)。LC/MS (ESI) m/z: 375 [M+H]⁺。

步骤 5: N-(5-(4-(叔丁基二甲基甲硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)-3-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基) 乙酰胺

将 N-(5-溴-3-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基) 乙酰胺 (600 mg, 1.60 mmol)、叔丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)环己-3-烯-1-基)氧基)硅烷 (812.1 mg, 2.40 mmol) 溶于 27 mL 1,4-二氧六环和 9 mL 水中, 加入碳酸钾 (663.4 mg, 4.80 mmol)、1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁二氯化钨 (51.7 mg, 0.08 mmol), 氮气保护下, 升温至 90°C, 反应 3 小时。反应液降温至室温, 旋蒸除去 1,4-二氧六环, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用水和饱和食盐水洗涤, 有机相减压浓缩得到粗品 N-(5-(4-(叔丁基二甲基甲硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)-3-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基) 乙酰胺 (1.0 g, 黄色固体)直接投下一步。LC/MS (ESI) m/z: 507 [M+H]⁺。

步骤 6: 5-(4-(叔丁基二甲基甲硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)-3-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺

将粗品 N-(5-(4-(叔丁基二甲基甲硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)-3-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基) 乙酰胺 (1.0 g)、氢氧化钠 (400 mg, 10 mmol) 溶于 15 mL 甲醇和 5 mL 水中, 50°C 反应三小时。反应液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, V/V) 纯化得到粗品 5-(4-(叔丁基二甲基甲硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)-3-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(600 mg, 黄色固体)。LC/MS (ESI) m/z: 465 [M+H]⁺。

步骤 7: N-(5-(4-(叔丁基二甲基甲硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)-3-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 5-(4-(叔丁基二甲基甲硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)-3-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺 (200 mg, 0.430 mmol)、2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (179.8 mg, 0.645 mmol)、甲基咪唑 (105.8 mg, 1.29 mmol) 溶于 10 mL 乙腈并在 70°C 下搅拌 10 分钟, 然后加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (361.9 mg, 1.29 mmol), 70°C 反应 18 小时。反应液减压浓缩, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 残余物经硅胶柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3/1, V/V) 纯化得到 N-(5-(4-(叔丁基二甲基甲硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)-3-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (200 mg, 黄色固体, 产率 64.1%)。LC/MS (ESI) m/z: 725 [M+H]⁺。

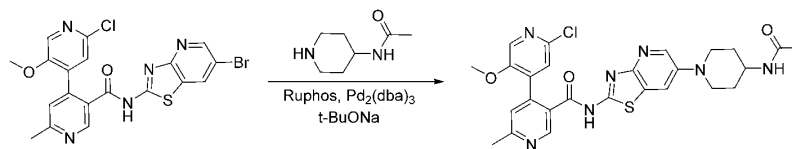
步骤 8: 4-(2-(2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基) 环

己-3-烯-1-基 2,2,2-三氟乙酸酯

将 *N*-(5-(4-(叔丁基二甲基甲硅基)氧基)环己-1-烯-1-基)-3-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (150 mg, 0.207 mmol) 溶于 5 mL 三氟乙酸中, 75°C 反应 2 小时。反应液减压浓缩, 加入二氯甲烷并浓缩, 反复 3 次得到粗品 4-(2-(2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)环己-3-烯-1-基 2,2,2-三氟乙酸酯 (121.5 mg, 黄色固体, 产率 100%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 587 [M+H]⁺。

步骤 9: 2'-氯-*N*-(5-(4-羟基环己-1-烯-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将粗品 4-(2-(2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)环己-3-烯-1-基 2,2,2-三氟乙酸酯 (121.5 mg, 0.207 mmol) 溶于 3 mL 甲醇和 1 mL 氢氧化锂 (49.6 mg, 2.07 mmol) 的水溶液中, 室温反应 10 分钟。反应液加入 5 mL 水, 并用乙酸乙酯萃取, 分层, 减压浓缩得到残余物, 经 prep-HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1% 的甲酸水溶液=0%~70%, *V/V*) 纯化得到 2'-氯-*N*-(5-(4-羟基环己-1-烯-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (63.9 mg, 灰白色固体, 产率 62.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.50–12.05 (m, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.50–6.44 (m, 1H), 4.70–4.63 (m, 1H), 3.85–3.75 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.76–2.65 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.49–2.41 (m, 2H), 2.15–2.05 (m, 1H), 1.95–1.85 (m, 1H), 1.68–1.51 (m, 1H)。LC/MS (ESI) *m/z*: 491.2 [M+H]⁺。

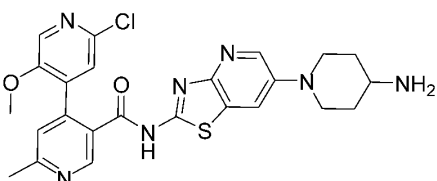
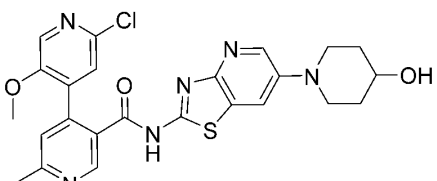
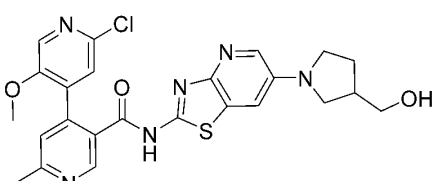
实施例 57: *N*-(6-(4-乙酰氨基哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺**步骤 1: *N*-(6-(4-乙酰氨基哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺**

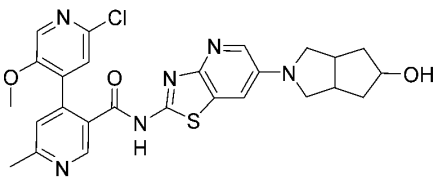
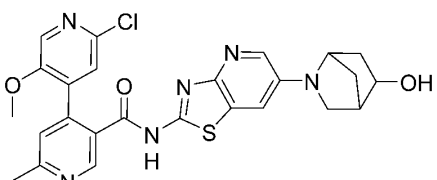
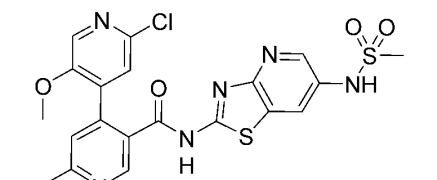
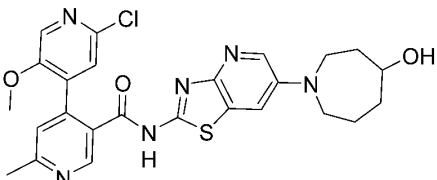
氮气保护下, 将 *N*-(6-溴噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (120 mg, 0.245 mmol), *N*-(哌啶-4-基)乙酰胺 (34.8 mg, 0.245 mmol), 叔丁醇钠 (66 mg, 0.735 mmol), 2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯 (69 mg, 0.15 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (137 mg, 0.15 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL) 溶剂中。氮气保护下 100°C 反应 2 小时。反应完全后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。得到的残留物用残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷, 甲醇, 梯度: 0%-8% 甲醇) 纯化得到标题化合物粗品, 将粗品送制备 HPLC 后冻干得到目标化合物 (黄色固体, 15 mg, 产率 24%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.97 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.77

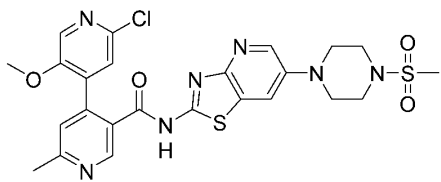
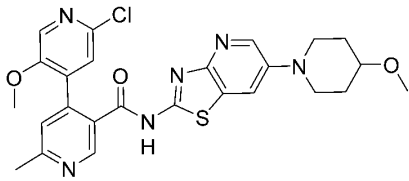
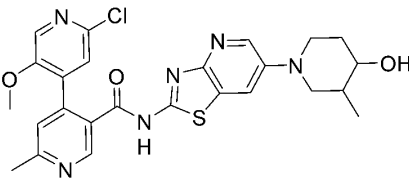
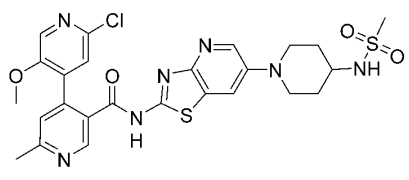
- 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.65(m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.87 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.88 - 1.84 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.55 - 1.45 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 552.2 [M+H]⁺.

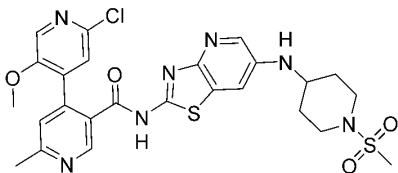
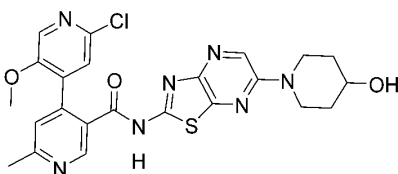
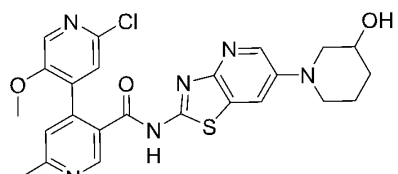
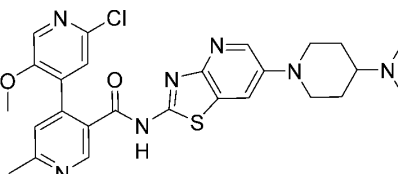
以市售原料参照实施例 57 合成步骤合成表 5 中实施例化合物。

表 5:

实施 例	化学结构	LC/MS(ESI) m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
58		510.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H).
59		511.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.95 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.71 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.69 - 3.64 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.58 - 3.54 (m, 2H), 2.93 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 2H).
60		511.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.48 - 3.38 (m, 4H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.80 - 1.75 (m, 1H).

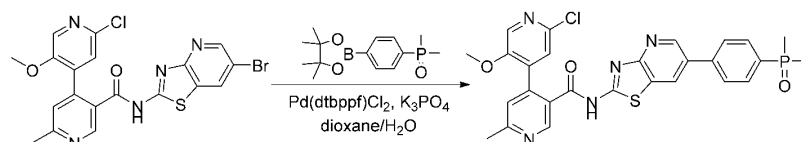
61		537.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.95 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.12 – 4.06 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.43 – 3.37 (m, 3H), 3.31 – 3.25 (m, 2H), 2.75 – 2.70 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.14 – 2.05 (m, 2H), 1.45 – 1.37 (m, 2H).
62		523.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.67 - 1.61 (m, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 1H).
63		505.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.20 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).
64		525.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.00 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H).

65		574.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.09 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.32 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 8H), 2.95 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).
66		525.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.97 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 2H).
67		525.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 - 3.53 (m, 1H), 3.44 - 3.18 (m, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.97 - 1.92 (m, 1H), 1.13 - 1.03 (m, 3H).
68		588.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.87 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 2H).

69		588.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.98 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.54 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 5H), 2.60 (s, 3H), 2.03 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.39 (m, 2H).
70		512.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.95 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 4.14 - 3.95 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 2H).
71		511.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.16 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 2H).
72		538.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.73 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.88 - 1.85 (m, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H).

73		524.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.68 – 3.65 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.83 – 2.70 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.99 – 1.96 (m, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 2H).
74		592.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.89 – 3.78 (m, 1H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.91 – 2.78 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.98 – 0.91 (m, 2H), 0.52 – 0.44 (m, 2H).

实施例 75: 2'-氯-N-(6-(4-(二甲基磷酰基)苯基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2'-氯-N-(6-(4-(二甲基磷酰基)苯基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

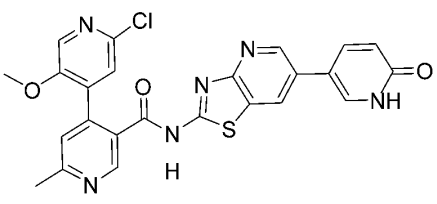
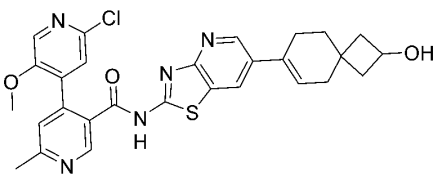
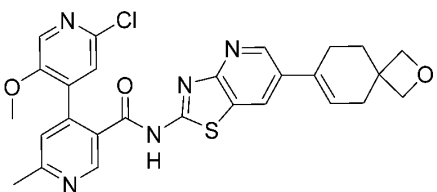
将 *N*-(6-溴噻唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (150 mg, 0.306 mmol), 二甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)氧化膦(85.6 mg, 0.306 mmol), 二氯[1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁钯(II)] (19.9 mg, 0.031 mmol)和磷酸钾(194 mg, 0.917 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL)中, 氮气保护下 90°C反应 2 小时。反应结束后, 向反应液中加入水并用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物用硅胶层析法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 50 - 70% 乙酸乙酯)纯化, 得到 2'-氯-*N*-(6-(4-(二甲基磷酰基)苯基)噻唑[4,5-*b*]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(白色固体, 50 mg, 产率: 29.0%)。

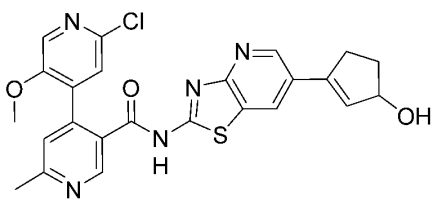
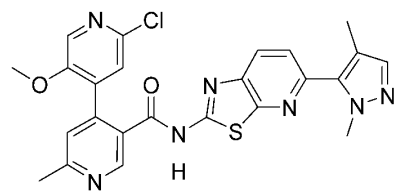
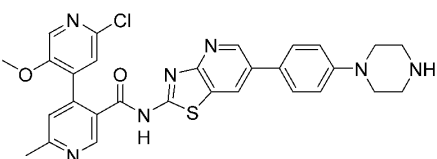
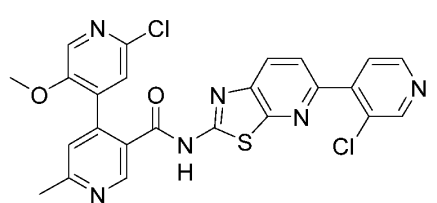
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.31 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 18.9 Hz, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 –

7.85 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.68 (s, 3H). LC/MS (ESI) m/z: 564.2 [M+H]⁺.

以市售原料参照实施例 75 合成步骤合成表 6 中实施例化合物。

表 6:

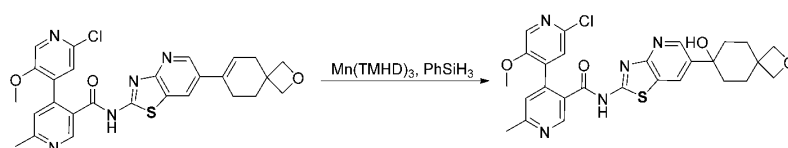
实施 例	化学结构	LC/MS(ESI) m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
76		505.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.17 – 8.09 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).
77		548.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.18 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.22 – 6.18 (m, 1H), 4.91 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.24 – 4.12 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.47 – 2.42 (m, 2H), 2.26 – 2.22 (m, 2H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 4H).
78		534.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.23 – 6.20 (m, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.53 (s, 4H), 2.04 – 1.99 (m, 2H).

79		494.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.22 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.40 – 6.37(m, 1H), 4.90 - 4.80 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 4H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 1H).
80		506.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
81		572.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.24 (s, 1H), 9.04 - 8.97 (m, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.47 - 3.43 (m, 4H), 3.27 - 3.22 (m, 4H), 2.62 (s, 3H)
82		523.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.24 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.68 - 8.62 (m, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

83		503.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.18 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 - 8.49 (m, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
84		525.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.00 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.85 - 5.81 (m, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H).
85		581.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.09 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.77 - 7.69 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).
86		496.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

87		506	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.29 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
----	--	-----	---

实施例 88: 2'-氯-N-(6-(7-羟基-2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2'-氯-N-(6-(7-羟基-2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

在氧气和 0°C 条件下, 向 N-(6-(2-氧杂螺[3.5]壬-6-烯-7-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (100 mg, 0.19 mmol) 在异丙醇 (18 mL) 和二氯甲烷 (2 mL) 的溶液中加入三(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚烯酸)锰 (34 mg, 0.06 mmol), 保持在 0°C 的条件下, 反应 10 min, 再向反应液中滴加苯基硅烷 (0.1 mL, 0.94 mmol), 然后保持在 0°C 的条件下, 反应 3 小时, 通过 LCMS 检测, 反应结束后。加入水和二氯甲烷, 然后浓缩有机相, 得到粗产物。粗产物通过制备的到标题化合物 (白色固体, 11.7 mg, 11.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.98 - 1.88 (m, 4H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.67 - 1.64 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 552.2 [M+H]⁺.

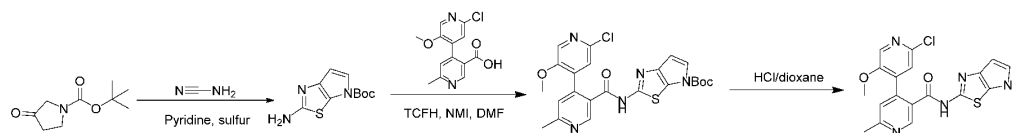
以市售原料参照实施例 88 合成步骤合成表 7 中实施例化合物。

表 7:

实施例	化学结构	LC/MS(ESI) m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
89		525.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.55 - 1.35 (m, 4H).

--	--	--	--

实施例 90: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2-氨基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-羧酸叔丁酯

将 1-叔丁氧羰基-3-吡咯烷酮 (5.00 g, 27.0 mmol), 氰胺(2.27 g, 54.0 mmol), 硫磺(1.84 g, 54.0 mmol)溶于吡啶(50 mL)中, 氮气保护下 100°C反应 2 小时。反应结束, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(200 mL)并用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物用硅胶层析法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 40- 60% 乙酸乙酯)纯化, 得到 2-氨基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-羧酸叔丁酯(黄色固体, 1.80 g, 产率: 27.9%)。LC/MS (ESI) m/z: 240.1 [M+H]⁺。

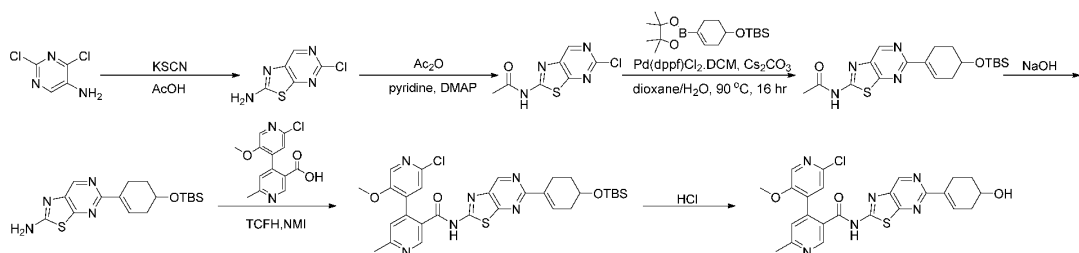
步骤 2: 2-(2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-羧酸叔丁酯

将 2-氨基-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-羧酸叔丁酯(100 mg, 0.418 mmol), 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸(116 mg, 0.418 mmol), N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(117 mg, 0.418 mmol)和 N-甲基咪唑(103 mg, 1.25 mmol)溶于 DMF(10 mL)中, 室温反应 12 小时。反应结束后, 向反应液中加入水并用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物用硅胶层析法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 50 - 70% 乙酸乙酯)纯化, 得到 2-(2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-羧酸叔丁酯(白色固体, 70 mg, 产率: 33.5%)。LC/MS (ESI) m/z: 500.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

向 2-(2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-羧酸叔丁酯(70 mg, 0.140 mmol)中加入盐酸二氧六环溶液(4.0 M, 10 mL), 室温反应 3 小时。反应液减压浓缩, 得到的残留物用 prep-HPLC(SilaSep™ C18 silica flash cartridge, 25%-85% MeCN in H₂O with 0.01% FA)纯化得到 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(白色固体, 20 mg, 产率: 35.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.44 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 2.9, 1.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z: 400.0 [M+H]⁺。

实施例 91: 2'-氯-N-(5-(4-羟基环己-1-烯-1-基) 噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 5-氯嘧唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺

向 2,4-二氯嘧啶-5-胺 (5 g, 30.5 mmol) 的醋酸 (30 mL) 溶液中加入硫氰化钾 (3.11 g, 32.0 mmol)。然后将混合物在 110°C 下搅拌 3 小时。反应完全后, 加水过滤, 滤饼用水和冷乙醚洗涤, 干燥得到标题化合物 (橙色固体, 5 g, 产率 87.9%)。LC/MS (ESI) m/z : 187.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: N-(5-氯嘧唑并[5,4-d]嘧啶-2-基) 乙酰胺

向 5-氯嘧唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺 (4.6 g, 24.6 mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (50 mL) 溶液中加入醋酸酐 (3.5 mL, 37.3 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (0.60 g, 4.93 mmol)。然后将混合物 80°C 下反应 5 小时。反应完全后, 加入甲醇过滤, 用 10% 甲醇打浆, 干燥得到标题化合物 (白色固体, 5.2 g, 产率 92.3%)。LC/MS (ESI) m/z : 229.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: N-(5-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 环己-1-烯-1-基) 嘧唑并[5,4-d]嘧啶-2-基) 乙酰胺

向 N-(5-氯嘧唑并[5,4-d]嘧啶-2-基) 乙酰胺 (1 g, 4.37 mmol) 的 1,4-二氧六环 (100 mL) 和水 (25 mL) 的混合溶液中加入叔丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 环己-3-烯-1-基) 氧基) 硅烷 (4.44 g, 13.1 mmol), 碳酸铯 (1.71 g, 5.25 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.71 g, 0.875 mmol)。反应混合物在氮气保护下 90°C 搅拌反应 16 小时。反应完全后, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 900 mg, 产率 50.9%)。LC/MS (ESI) m/z : 405.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 5-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 环己-1-烯-1-基) 嘧唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺

向 N-(5-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 环己-1-烯-1-基) 嘧唑并[5,4-d]嘧啶-2-基) 乙酰胺 (900 mg, 2.22 mmol) 的甲醇 (12 mL) 和水 (4 mL) 的混合溶液中加入氢氧化钠 (890 mg, 22.3 mmol)。反应混合物在 80°C 下搅拌反应 3 小时。反应完全后, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 70% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 220 mg, 产率: 27.3%)。LC/MS (ESI) m/z : 363.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: N-(5-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 环己-1-烯-1-基) 嘧唑并[5,4-d]嘧啶-2-基) -2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

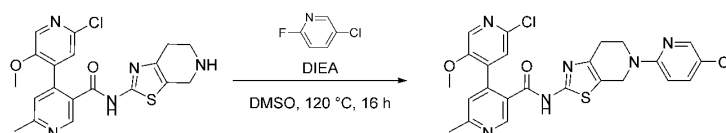
向 5-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 环己-1-烯-1-基) 嘧唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺 (220 mg, 0.607 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 和乙腈 (5 mL) 混合溶液中依次加入 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (254 mg, 0.911 mmol) 和 N-甲基咪唑 (149 mg, 1.82 mmol)。然后在 70°C 下向混合物中加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (187 mg, 0.666 mmol)。将混合物在 70°C 下搅拌 2 小

时。反应完全后,加入水,用乙酸乙酯萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物经柱色谱(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯,梯度:0-70% 乙酸乙酯)纯化得到标题化合物(白色固体,200 mg,产率 52.9%)。LC/MS (ESI) m/z : 623.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 6: 2'-氯-N-(5-(4-羟基环己-1-烯-1-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

向 N-(5-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (100 mg, 0.160 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中加入 4M 盐酸二氧六环溶液 (2 mL)。反应混合物在室温下搅拌反应 1 小时。反应完全后,将混合物减压浓缩,残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物(白色固体,35.1 mg,产率 43.0%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.27 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 4.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.57 - 2.53 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 1H)。LC/MS (ESI) m/z : 509.2 $[M+H]^+$ 。

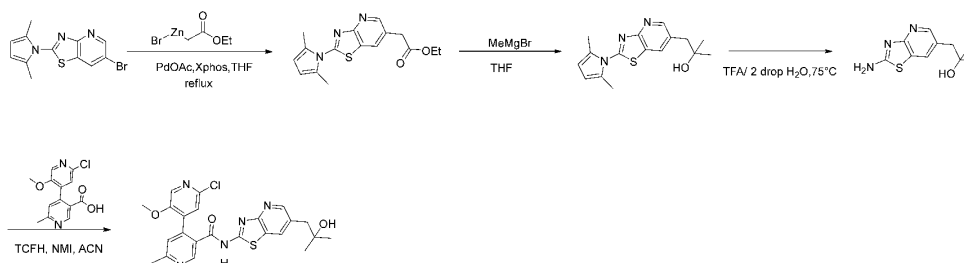
实施例 92: 2'-氯-N-(5-(5-氯吡啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2'-氯-N-(5-(5-氯吡啶-2-基)-4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

向 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (480 mg, 1.154 mmol) 和 5-氯-2-氟吡啶 (455.41 mg, 3.462 mmol) 的二甲基亚砜 (5 mL) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.572 mL, 3.462 mmol), 反应液在 120°C 下搅拌 16 小时。反应完全后,将混合物过滤,过滤后的母液用制备 HPLC 纯化得到标题化合物(黄色固体,75 mg,产率 12.3%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.60 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.20 - 8.00 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.58 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z : 527 $[M+H]^+$ 。

实施例 93: 2'-氯-N-(6-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶-6-基)乙酸乙酯

将 6-溴-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶 (500 mg, 1.62 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL), 加入醋酸钨 (27.0 mg, 0.16 mmol) 和 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (77.3 mg, 0.16 mmol) 然后加入 (2-乙氧基-2-氧乙基) 溴化锌 (II) (15 mL, 16.22 mmol), 在氮气保护下混合物回流反应 18 小时。反应完全后, 在反应液中缓慢加入饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯萃取, 减压浓缩, 过柱 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/8, V/V), 得到标题化合物 (白色固体, 500 mg, 产率 97.7%)。LC/MS (ESI) m/z: 316.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 1-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶-6-基)-2-甲基丙-2-醇

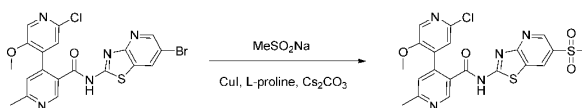
将 2-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶-6-基)乙酸乙酯 (500 mg, 1.59 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10 mL), 氮气保护下, 在冰浴下滴加 1M 甲基溴化镁 (16 mL, 16 mmol), 混合物在室温下反应 18 小时。在反应液中缓慢加入饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯萃取, 减压浓缩, 过柱 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=1/20, V/V), 得到粗品标题化合物 (黄色固体, 250 mg, 产率 52.3%)。LC/MS (ESI) m/z: 302.2[M+H]⁺。

步骤 3: 1-(2-氨基噻唑[4,5-b]吡啶-6-基)-2-甲基丙-2-醇

将粗品 1-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶-6-基)-2-甲基丙-2-醇 (250 mg, 0.83 mmol) 溶于三氟乙酸 (10 mL), 加入 2 滴水, 混合物回流反应 2h。反应完全后, 直接旋干, 加入二氯甲烷, 并旋干反复三次直接得到粗品标题化合物 (黄色油状物, 250 mg)。LC/MS (ESI) m/z: 224.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 2'-氯-N-(6-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

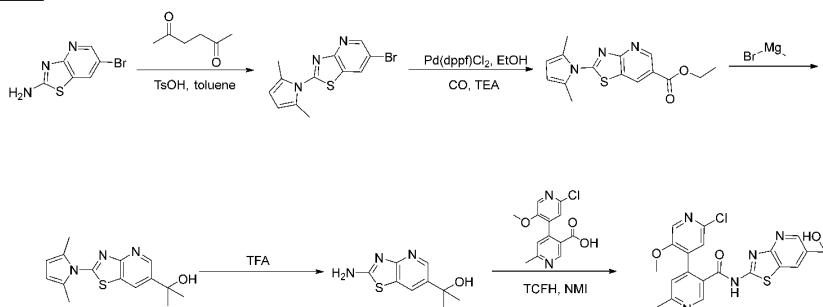
将粗品 1-(2-氨基噻唑[4,5-b]吡啶-6-基)-2-甲基丙-2-醇 (125 mg, 0.56 mmol)、2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (171.7 mg, 8.4 mmol)、甲基咪唑 (229.9 mg, 2.8 mmol) 溶于 10 mL 乙腈并在室温下搅拌 10 分钟, 然后加入 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (0.785 g, 2.8 mmol), 室温反应 5 小时。反应液减压浓缩, 经 prep-HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1%的甲酸水溶液=0%~70%, V/V) 纯化得到 2'-氯-N-(6-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (3.7 mg, 白色固体, 产率 1.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.09 (s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z: 484.2 [M+H]⁺。

实施例 94: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-(甲基磺酰基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺**步骤 1: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-(甲基磺酰基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺**

向 N-(6-溴噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (200 mg, 0.408

mmol) 的二甲基亚砜 (10 mL) 溶液中依次加入甲磺酸钠 (166 mg, 0.816 mmol), L-脯氨酸 (94 mg, 0.816 mmol), 碘化亚铜 (116 mg, 0.609 mmol) 和碳酸铯 (266 mg, 0.816 mmol)。然后将混合物在 100°C 下搅拌 16 小时。反应完全后, 加入水, 用 10% 的甲醇/二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (淡黄色固体, 74.2 mg, 产率 37.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.58 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z: 490.1 [M+H]⁺。

实施例 95: 2'-氯-N-(6-(2-羟基丙烷-2-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 6-溴-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶

将 6-溴噻唑[4,5-b]吡啶-2-胺 (2.0 g, 8.69 mmol) 溶于无水甲苯 (15 mL), 加入己烷-2,5-二酮 (2.04 mL) 和对甲苯磺酸 (165 mg, 0.958 mmol) 然后在氮气保护下混合物 120°C 反应 24 小时。冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠并过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 减压浓缩, 过柱 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/5, V/V), 得到标题化合物 (白色固体, 1.3 g, 产率 48.5%)。LC/MS (ESI) m/z: 308.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸乙酯

将 6-溴-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶 (500 mg, 1.62 mmol) 溶于无水二甲基甲酰胺 (15 mL) / 无水乙醇 (5 mL), 加入 [1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (II) (116.1 mg, 0.16 mmol) 和三乙胺 (491.8 mg, 4.86 mmol) 然后在二氧化碳保护下混合物 100°C 反应 24 小时。冷却至室温, 在反应液中缓慢加入饱和氯化铵, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 减压浓缩, 过柱 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/5, V/V), 得到标题化合物 (白色固体, 300 mg, 产率 61.4%)。LC/MS (ESI) m/z: 302.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 2-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)丙-2-醇

将 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸乙酯 (300 mg, 0.995 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10 mL), 氮气保护下, 在冰浴下滴加甲基溴化镁 (10 mL, 9.95 mmol), 混合物在室温下反应 18 小时。在反应液中缓慢加入饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯萃取, 减压浓缩, 过柱 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=1/20, V/V), 得到粗品标题化合物 (黄色固体, 100 mg, 产率 35.0%)。LC/MS (ESI) m/z: 288.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 2-(2-氨基噻唑[4,5-b]吡啶-6-基)丙-2-醇

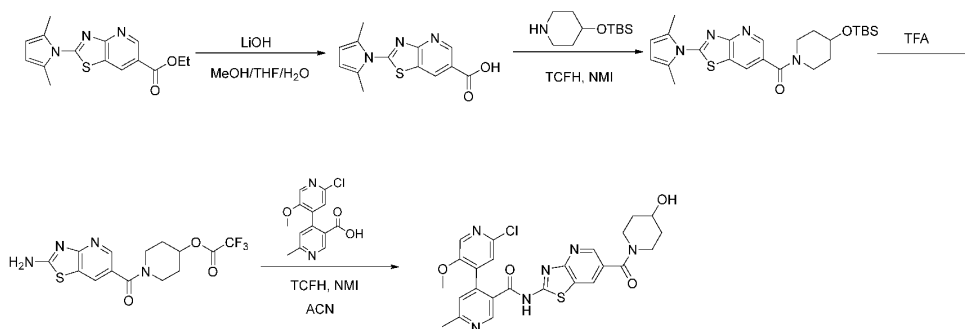
将 2-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)丙-2-醇 (100 mg, 0.478 mmol) 溶于三

氟乙酸 (10 mL), 加入 2 滴水, 混合物回流反应 2 小时。反应完全后, 直接旋干, 加入二氯甲烷, 并旋干反复三次直接得到粗品标题化合物 (黄色油状物, 263.2 mg)。LC/MS (ESI) m/z : 210.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 2'-氯-N-(6-(2-羟基丙烷-2-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将粗品 2-(2-氨基噻唑[4,5-b]吡啶-6-基)丙-2-醇 (263.2 mg, 0.56 mmol)、2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (171.7 mg, 8.4 mmol)、甲基咪唑 (229.9 mg, 2.8 mmol) 溶于 10 mL 乙腈并在室温下搅拌 10 分钟, 然后加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (0.785 g, 2.8 mmol), 室温反应 5 小时。反应液减压浓缩, 经 prep-HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1% 的三氟乙酸水溶液=0%~70%, V/V) 纯化得到 2'-氯-N-(6-(2-羟基丙烷-2-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (13.9 mg, 黄色固体, 产率 2.4%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.25 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.04 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.52 (s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z : 470.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 96: 2'-氯-N-(6-(4-羟基哌啶-1-羰基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸

将 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸乙酯 (160 mg, 0.531 mmol) 溶于甲醇 (3 mL)/四氢呋喃 (3 mL)/水 (3 mL), 加入一水合氢氧化锂 (111.4 mg, 2.65 mmol) 在 30°C 下反应 3 小时。反应完全后, 在反应液中加入饱和氯化铵淬灭至中性, 直接旋干得到粗品标题化合物 (黄色固体, 300 mg)。LC/MS (ESI) m/z : 274.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: (4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)哌啶-1-基)(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)甲酮

将粗品 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸 (300 mg, 按 0.531 mmol 计)、4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)哌啶 (228.8 mg, 1.06 mmol)、甲基咪唑 (229.9 mg, 2.8 mmol) 溶于 10 mL 乙腈并在室温下搅拌 10 分钟, 然后加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (0.785 g, 2.8 mmol), 室温反应 5 小时。反应液减压浓缩, 拌样过柱 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=1/10, V/V) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 150 mg, 产率 60.0%)。LC/MS (ESI) m/z : 471.2 $[M+H]^+$ 。

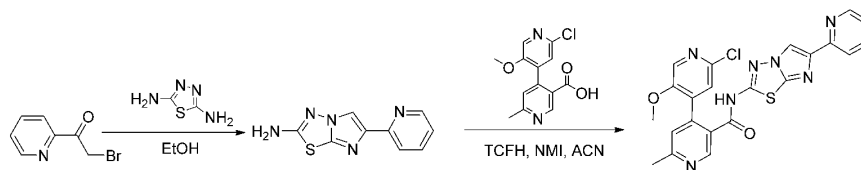
步骤 3: 1-(2-氨基噻唑[4,5-b]吡啶-6-羰基)哌啶-4-基 2,2,2-三氟乙酸盐

将 (4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)哌啶-1-基)(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)甲酮 (150 mg, 0.319 mmol) 溶于三氟乙酸 (10 mL), 加入 2 滴水, 混合物回流反应 2 小时。反应完全后, 直接旋干, 加入二氯甲烷, 并旋干反复三次, 直接得到粗品标题化合物 (黄色油状物, 150 mg)。LC/MS (ESI) m/z: 375.2[M+H]⁺。

步骤 4: 2'-氯-N-(6-(4-羟基哌啶-1-羰基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将粗品 1-(2-氨基噻唑[4,5-b]吡啶-6-羰基)哌啶-4-基 2,2,2-三氟乙酸盐 (150 mg, 0.401 mmol)、2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (55.7 mg, 2.00 mmol)、甲基咪唑 (164.2 mg, 2.00 mmol) 溶于 10 mL 乙腈并在室温下搅拌 10 分钟, 然后加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (560.7 mg, 2.0 mmol), 室温反应 5 小时。反应液减压浓缩, 拌样过柱 (洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=1/10, V/V) 纯化得到粗品标题化合物, 后经 prep-HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1%的甲酸水溶液=0%~70%, V/V) 纯化得到 2'-氯-N-(6-(4-羟基哌啶-1-羰基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (34.3 mg, 白色固体, 产率 15.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.30 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.85–4.77 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.87 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.40 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 539.2 [M+H]⁺。

实施例 97: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-(吡啶-2-基)咪唑[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 6-(吡啶-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-胺

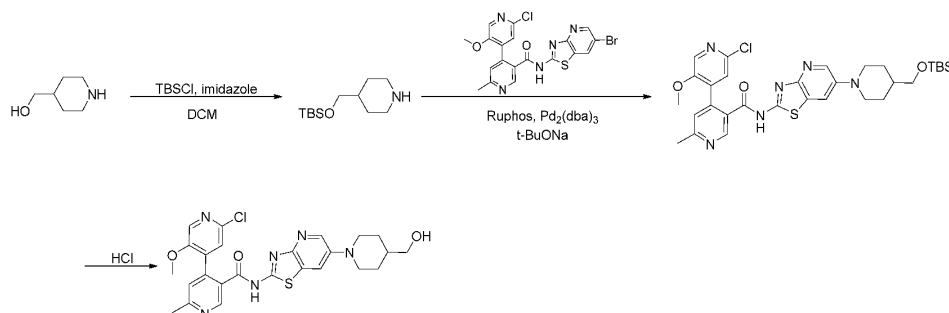
将 2-溴-1-(2-吡啶基)-1-乙酮 氢溴酸 (200 mg, 0.712 mmol) 和 2,5-二氨基-1,3,4-噻二唑 (82.5 mg, 0.712 mmol) 溶于无水乙醇 (10 mL), 混合物在氮气保护下搅拌回流过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后, 残余物用水溶解, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 PH 至碱性。用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥过滤后旋干, 残余物经柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇体系) 得到粗品标题化合物 (黄色固体, 100 mg)。LC/MS (ESI) m/z: 218.0 [M+H]⁺。

步骤 2: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-(吡啶-2-基)咪唑[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸 (141 mg, 0.507 mmol)、6-(吡啶-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-胺 (100 mg, 0.46 mmol)、甲基咪唑 (188 mg, 2.3 mmol) 溶于 10 mL 乙腈并在 70°C 下搅拌 5 分钟, 然后加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (142 mg, 0.507 mmol)。混合液在 70°C 反应 2 小时。反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 所得有机相用无水硫酸钠干燥后过滤旋干。残余物直接用反相 HPLC 制备 (乙腈水体系) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 3.4 mg, 产率 1.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.31 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H),

8.20 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.61 (s, 3H). LC/MS (ESI) m/z: 478.1 [M+H]⁺.

实施例 98: 2'-氯-N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶

向哌啶-4-基甲醇 (1 g, 8.68 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入咪唑 (1.77 g, 26.0 mmol) 和叔丁基二甲基氯硅烷 (1.31 g, 8.68 mmol)。然后将混合物在室温下搅拌 16 小时。反应完全后, 加水, 用二氯甲烷萃取, 有机相用水反复洗涤直至咪唑完全去除, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (淡黄色油状, 1.35 g, 产率 67.8%)。LC/MS (ESI) m/z: 230.3 [M+H]⁺。

步骤 2: N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

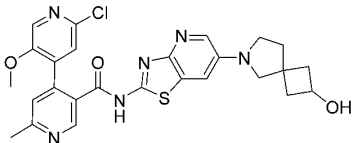
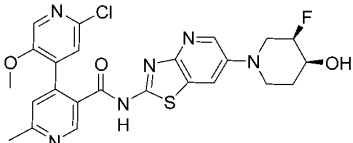
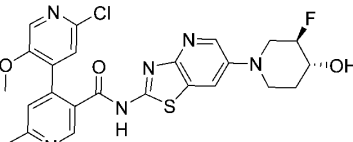
向 N-(6-溴噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (300 mg, 0.611 mmol) 的 1,4-二氧六环 (30 mL) 溶液中依次加入 4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶 (285 mg, 1.22 mmol), 叔丁醇钠 (117 mg, 1.22 mmol), 2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯 (57 mg, 0.122 mmol) 和三二亚苄基丙酮二钯 (112 mg, 0.122 mmol)。反应混合物在氮气保护下 90°C 搅拌反应 2 小时。反应完全后, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 5% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 190 mg, 产率 28.0%)。LC/MS (ESI) m/z: 639.3 [M+H]⁺。

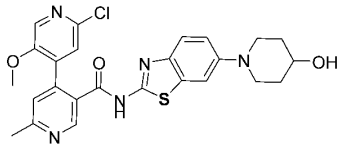
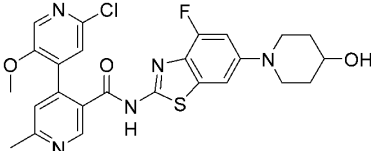
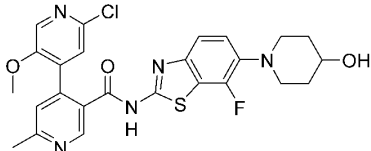
步骤 3: 2'-氯-N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

向 N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (190 mg, 0.297 mmol) 中加入 4mol/L 盐酸二氧六环溶液 (2 mL)。反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时。反应完全后, 将混合物减压浓缩, 残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 30.2 mg, 产率 19.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.95 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.49 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.75 - 3.72 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 1H), 1.36 - 1.22 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 525.3 [M+H]⁺。

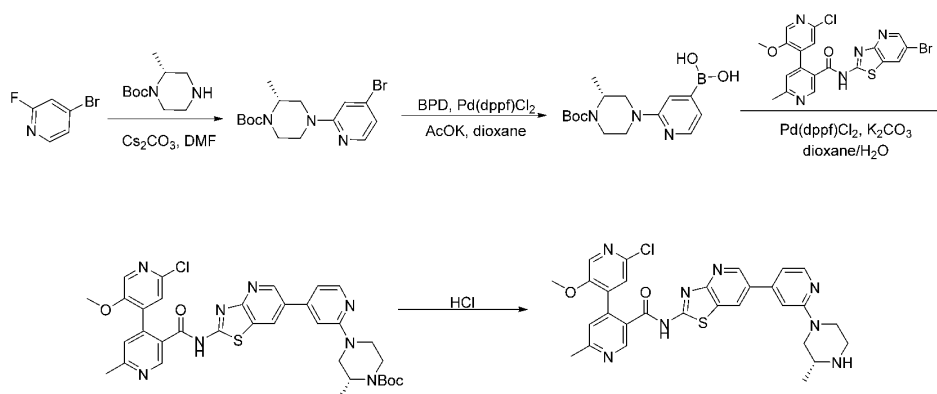
以市售原料参照实施例 98 合成步骤合成表 8 中实施例化合物。

表 8:

实 施 例	化学结构	LC/MS (ESI) m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
99		537.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 5.06 - 5.03 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.30 - 3.28 (m, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 2.00 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 2H).
100		529.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.10 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 1H).
101		529.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.08 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.83 - 4.65 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H).

102		510.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.71 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 – 7.44(m, 2H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57 – 3.49 (m, 2H), 2.92 – 2.81 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 2H).
103		528.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.91 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 3.70 – 3.51 (m, 6H), 2.95 – 2.86 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 2H).
104		528.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.03 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.88 – 1.85 (m, 2H), 1.61 – 1.53 (m, 2H).

实施例 105: (R)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: (R)-4-(4-溴吡啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

将 4-溴-2-氟吡啶 (1.00 g, 5.68 mmol)、(R)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1.71 g, 8.52 mmol) 和碳酸钾 (2.36 g, 17.0 mmol) 溶于二甲亚砜 (8 mL) 中, 室温下搅拌反应 3 小时。反应完全后, 反应液用水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 然后将有机相用饱和食盐水洗涤, 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0%- 10% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (1.6 g, 白色固体), 产率: 79.0%。LC/MS (ESI) m/z: 356.2 [M+H]⁺。

步骤 2: (R)-(2-(4-(叔丁氧基羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基)硼酸

将 (R)-4-(4-溴吡啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1.00 g, 2.807 mmol)、乙酸钾 (1.10 g, 11.2 mmol)、联硼酸频那醇酯 (2.14 g, 8.42 mmol) 和 DPPF 二氯化钯络合物 (0.410 g, 0.561 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (25 mL) 中, 混合物 85°C 下反应 2 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0%- 10% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (300 mg, 棕色固体), 产率: 33.3%。LC/MS (ESI) m/z: 322.1 [M+H]⁺。

步骤 3: (R)-4-(4-(2-(2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺)噻唑[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

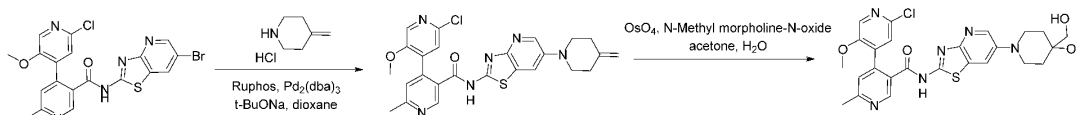
将 (R)-(2-(4-(叔丁氧基羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基)硼酸 (235.60 mg, 0.734 mmol)、N-(6-溴噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (360 mg, 0.734 mmol)、碳酸钾 (304.13 mg, 2.201 mmol) 和 DPPF 二氯化钯络合物 (107.35 mg, 0.147 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (6 mL) 和水 (2 mL) 中, 在氮气保护下, 加热至 85°C 下反应 3 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0%- 10% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (110 mg, 棕色固体), 产率: 3.3%。LC/MS (ESI) m/z: 687.4 [M+H]⁺。

步骤 4: (R)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-(2-(3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 (R)-4-(4-(2-(2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺)噻唑[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶-2-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (110 mg, 0.205 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 加入盐酸-二氧六环溶液 (3 mL), 室温下反应 3 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 残余物经反相制备纯化得到标题化合物 (25 mg, 淡黄色固体), 产率: 29.3%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.85

(s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.21 - 8.18 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z : 587.3 $[M+H]^+$.

实施例 106: 2'-氯-N-(6-(4-羟基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



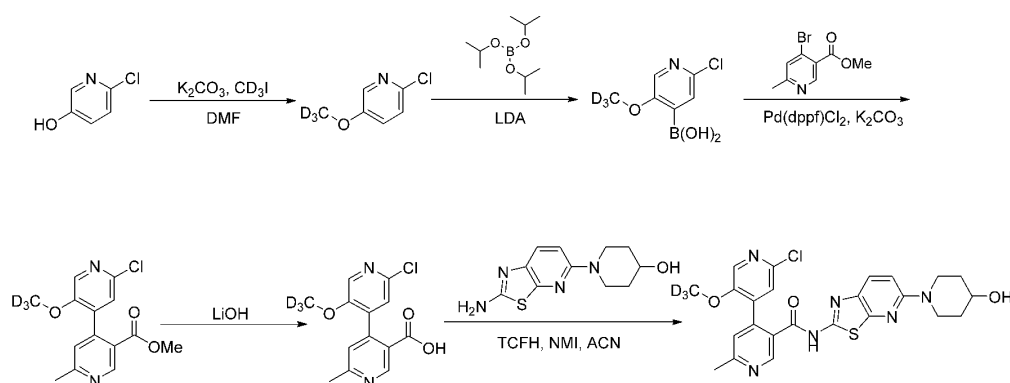
步骤 1: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-(4-甲氧基-哌啶-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 N-(6-溴噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(500 mg, 1.02 mmol), 4-亚甲基哌啶盐酸盐(136 mg, 1.02 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(93.3 mg, 0.102 mmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(95.1 mg, 0.204 mmol)和叔丁醇钠(391 mg, 4.08 mmol)溶于 1,4-二氧六环(20 mL)中, 氮气保护下 100°C 反应 4 小时。反应结束后, 向反应液中加入水并用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物用硅胶层析法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 50 - 70% 乙酸乙酯)纯化, 得到 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-(4-甲氧基-哌啶-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(黄色固体, 110 mg, 产率: 21.3%)。LC/MS (ESI) m/z : 507.0 $[M+H]^+$.

步骤 2: 2'-氯-N-(6-(4-羟基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-(4-甲氧基-哌啶-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(100 mg, 0.197 mmol), 四氧化锇(0.50 mg, 0.002 mmol) (0.25 mL of a 4% aqueous solution, 0.04 mmol) 和 N-甲基吗啉氧化物(69.3 mg, 0.592 mmol)溶于丙酮(4 mL)和水(1 mL)中, 室温反应 12 小时。反应液减压浓缩, 得到的残留物用 prep-HPLC(SilaSep™ C18 silica flash cartridge, 25%-85% MeCN in H₂O with 0.01% FA)纯化得到 2'-氯-N-(6-(4-羟基-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)噻唑[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(黄色固体, 28.0 mg, 产率: 26.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.10 (t, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.45 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H). LC/MS (ESI) m/z : 541.2 $[M+H]^+$.

实施例 107: 2'-氯-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-5'-氘代甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2-氯-5-氘代甲氧基吡啶

将 6-氯吡啶-3-醇(1 g, 7.72 mmol)和碳酸钾(2.13 g, 15.4 mmol)溶于 40 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 滴加氘代碘甲烷(1.34 g, 9.26 mmol), 常温反应 18 小时后, 反应液用乙酸乙酯和水进行萃取, 有机相用硅胶柱层析法(石油醚乙酸乙酯体系: 0-25% 乙酸乙酯)纯化得到标题化合物(670 mg, 白色固体, 产率: 59.3%)。LC/MS (ESI) m/z: 147.2 [M+H]⁺。

步骤 2: (2-氯-5-氘代甲氧基吡啶-4-基)硼酸

将 2-氯-5-氘代甲氧基吡啶(670 mg, 4.57 mmol)溶于 15 mL 四氢呋喃中, 氮气保护下冷却至 -65°C 后缓慢滴加二异丙基氨基锂(4.57 mL, 2 mol/L), 保持上述低温反应 2 小时后缓慢滴加硼酸三异丙酯(1.72 g, 9.14 mmol), 继续保持低温搅拌 1 小时, 然后缓慢升温至室温过夜。反应液在冰水浴下加入 15 mL 水进行淬灭, 乙酸乙酯洗涤后用 1M 稀盐酸水溶液调节水相 pH 至 (5~6), 减压过滤并干燥固相后得到标题化合物(740 mg, 白色固体, 产率: 85.1%)。LC/MS (ESI) m/z: 191.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 2'-氯-5'-氘代甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸甲酯

将 4-溴-6-甲基烟酸甲酯(700 mg, 3.04 mmol)、(2-氯-5-氘代甲氧基吡啶-4-基)硼酸(579 mg, 3.04 mmol)、碳酸钾(1.26 g, 9.12 mmol)溶于 30 mL 1,4-二氧六环与 6 mL 水的混合溶液中, 氮气保护下加入催化剂双(三苯基膦)二氯化钯(111.3 mg, 0.152 mmol), 加热至 80°C 反应 2 小时。反应液冷却至常温, 过滤后用水与乙酸乙酯萃取, 有机相用硅胶柱层析法(石油醚乙酸乙酯体系: 0-50% 乙酸乙酯)纯化得到标题化合物(720 mg, 白色固体, 产率: 80%)。LC/MS (ESI) m/z: 296.1 [M+H]⁺。

步骤 4: 2'-氯-5'-氘代甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸

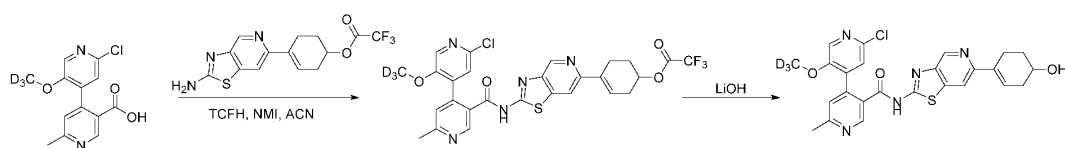
将 2'-氯-5'-氘代甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸甲酯(720 mg, 2.44 mmol)溶于 10 mL 四氢呋喃和 10 mL 水中, 加入氢氧化锂(87.5 mg, 3.65 mmol), 常温搅拌过夜, 反应液旋蒸除去大部分四氢呋喃后用乙酸乙酯萃取, 水相用 1M 盐酸溶液调节 pH 至 5~6, 有白色固体析出, 减压过滤并干燥滤饼得到标题化合物(420 mg, 白色固体, 产率: 60.9%)。LC/MS (ESI) m/z: 282.1 [M+H]⁺。

步骤 5: 2'-氯-N-(5-(4-羟基吡啶-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-5'-氘代甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 2'-氯-5'-氘代甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸(100 mg, 0.355 mmol), 1-(2-氨基噻唑[5,4-b]吡啶-5-基)吡啶-4-醇(88.8 mg, 0.355 mmol)和 N-甲基咪唑(87.4 mg, 1.07 mmol)溶于 5 mL 乙腈和 1 mL

N, N-二甲基甲酰胺中, 在 70°C 下搅拌 15 分钟后, 加入 N,N,N,N-四甲基氯代脲六氟磷酸酯(99.6 mg, 0.355 mmol), 保持上述温度搅拌回流 2 小时, 反应液用水和乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩后经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (71 mg, 黄色固体, 产率: 31.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.68 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 2H). LC/MS (ESI) *m/z*: 514.2 [M+H]⁺.

实施例 108: 2'-氯-N-(6-(4-羟基环己-1-烯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-氘代甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



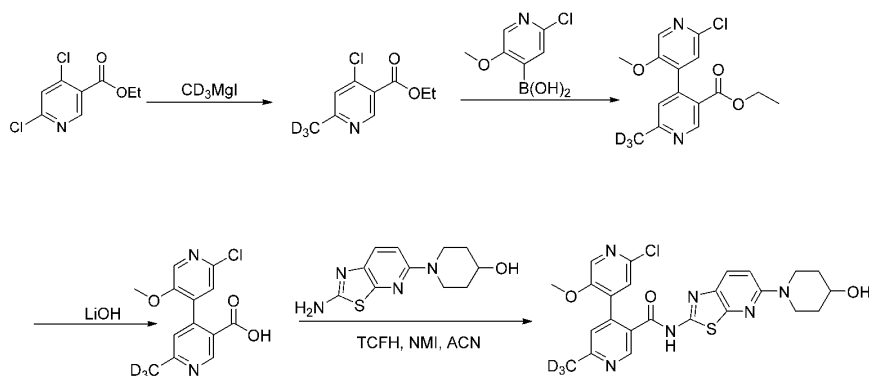
步骤 1: 4-(2-(2'-氯-5'-氘代甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺基)噻唑[4,5-c]吡啶-6-基)环己-3-烯-1-基 2,2,2-三氟乙酸酯

将 2'-氯-5'-氘代甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸(200 mg, 0.71 mmol), 4-(2-氨基噻唑[4,5-c]吡啶-6-基)环己-3-烯-1-基 2,2,2-三氟乙酸酯(243 mg, 0.355 mmol)和 N-甲基咪唑(174 mg, 2.13 mmol)溶于 7 mL 乙腈和 2 mL N, N-二甲基甲酰胺中, 在 70°C 下搅拌 15 分钟后, 加入 N,N,N,N-四甲基氯代脲六氟磷酸酯(199 mg, 0.71 mmol), 保持上述温度搅拌回流 2 小时, 反应液用水和乙酸乙酯萃取, 有机相旋干得到粗品标题化合物 (200 mg, 黄色固体, 产率: 27.8%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 607.2 [M+H]⁺.

步骤 2: 2'-氯-N-(6-(4-羟基环己-1-烯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-氘代甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 4-(2-(2'-氯-5'-氘代甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺基)噻唑[4,5-c]吡啶-6-基)环己-3-烯-1-基 2,2,2-三氟乙酸酯(200 mg, 0.329 mmol), 氢氧化锂(138 mg, 3.29 mmol)溶于 7 mL 甲醇中, 常温搅拌 30 分钟后, 反应液经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (34.2 mg, 黄色固体, 产率: 21.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.19 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.60 - 2.57 (m, 1H), 2.54 - 2.49 (m, 1H), 2.23 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 1H). LC/MS (ESI) *m/z*: 511.2 [M+H]⁺.

实施例 109: 2-氯-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-氘代甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 4-氯-6-氘代甲基烟酸乙酯

将 4, 6-二氯烟酸乙酯 (2 g, 9.1 mmol)、乙酰丙酮铁 (320 mg, 0.91 mmol) 溶于 30mL 无水四氢呋喃中, 氮气保护下, 控室温下, 缓慢滴入 1 mol/L 氘代甲基碘化镁 (10.5 mL, 10.5mmol)。室温反应 1 小时。反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 水洗, 饱和食盐水反洗, 无水硫酸钠干燥, 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 17% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (淡黄色固体, 410 mg, 产率: 22.3%)。LC/MS (ESI) m/z: 203.0 [M+H]⁺。

步骤 2: 2-氯-5-甲氧基-6-氘代甲基-[4, 4'-联吡啶]-3-羧酸乙酯

将 4-氯-6-氘代甲基烟酸乙酯 (410 mg, 2.02 mmol)、2-氯-5-甲氧基吡啶-4-硼酸 (380 mg, 2.02 mmol)、碳酸钾 (838 mg, 6.06 mmol) 溶于 10 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 水中, 再加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (148 mg, 0.2 mmol), 氮气保护下, 升温至 80°C 反应 1 小时。反应液通过硅藻土过滤, 用甲醇洗涤滤饼, 滤液减压浓缩, 得到的残留物经柱色谱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 10% - 40% 乙酸乙酯)纯化, 得到标题化合物 (黄色固体, 175 mg, 产率: 27.7%)。LC/MS (ESI) m/z: 631.0 [M+H]⁺。

步骤 3: 2-氯-5-甲氧基-6-氘代甲基-[4, 4'-联吡啶]-3-羧酸

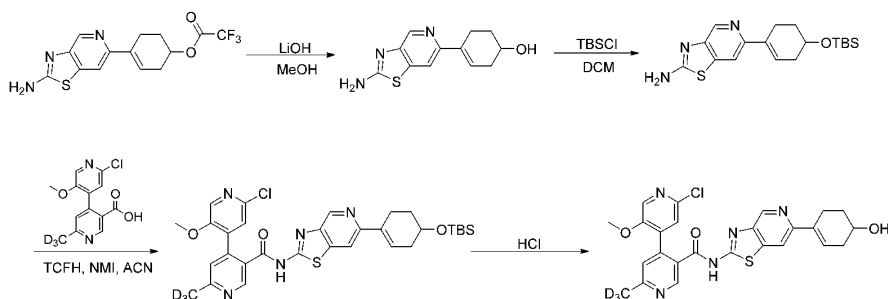
将 2-氯-5-甲氧基-6-氘代甲基-[4, 4'-联吡啶]-3-羧酸乙酯 (175 mg, 0.56 mmol) 溶于 2 mL 水和 2 mL 四氢呋喃中, 加入氢氧化锂 (34 mg, 0.84 mmol), 室温反应 16 小时。反应液减压浓缩, 残留物用 2N 盐酸调 pH 到 4~5, 有固体析出, 过滤后, 固体减压干燥除水得标题化合物 (白色固体, 140 mg, 产率: 87.5%)。LC/MS (ESI) m/z: 282.0 [M+H]⁺。

步骤 4: 2-氯-N-(5-(4-羟基吡啶-1-基)噻唑并[5, 4-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-氘代甲基-[4, 4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 2-氯-5-甲氧基-6-氘代甲基-[4, 4'-联吡啶]-3-羧酸 (20 mg, 0.07 mmol) 和 1-(2-氨基噻唑并[5, 4-b]吡啶-5-基)吡啶-4-醇 (19 mg, 0.07 mmol) 溶于 5 mL 乙腈和 3 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入 N-甲基咪唑 (17 mg, 0.21 mmol), 搅拌 20 分钟后加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (20 mg, 0.07 mmol), 室温反应 2 小时。向反应液中加入乙酸乙酯和水, 分层, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物经柱色谱反应液减压浓缩, 残留物经制备 HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1% 的甲酸水溶液, 梯度: 25%~90%) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 12.7

mg, 产率: 34.8%)。¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.66 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H)。LC/MS (ESI) *m/z*: 514.2 [M+H]⁺。

实施例 110: 2'-氯-N-(6-(4-羟基环己-1-烯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-(甲基-d₃)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 4-(2-氨基噻唑[4,5-c]吡啶-6-基)环己-3-烯-1-醇

将 4-(2-氨基噻唑[4,5-c]吡啶-6-基)环己-3-烯-1-基 2,2,2-三氟乙酸酯(500 mg, 1.46 mmol) 溶于无水甲醇 (10 mL), 加入氢氧化锂 (35 mg, 1.46 mmol), 室温下反应 18 小时。反应完全后, 减压浓缩得到纯化得到标题化合物目标化合物(白色粉末, 350 mg, 产率 97%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 247.9 [M+H]⁺。

步骤 2: 6-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺

将 4-(2-氨基噻唑[4,5-c]吡啶-6-基)环己-3-烯-1-醇 (350 mg, 1.42 mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL), 依次加入咪唑(483 mg, 7.1 mmol), 叔丁基二甲基氯硅烷(642 mg, 4.26 mmol)。混合物室温反应过夜。往反应液中加入饱和氯化铵溶液, 用二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后过滤浓缩, 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0%-10% 甲醇)得到目标化合物 (白色粉末, 350 mg, 产率 68.4%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 362.1 [M+H]⁺。

步骤 3: N-(6-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-(甲基-d₃)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

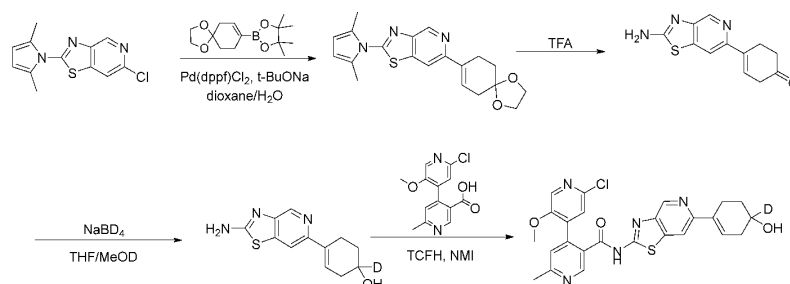
将 6-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环己-1-烯-1-基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺 (50 mg, 0.14 mmol) 和 2'-氯-5'-甲氧基-6-(甲基-d₃)-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (39 mg, 0.14 mmol) 溶于 3 mL 乙腈和 1 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入 N-甲基咪唑 (43 mg, 0.52 mmol), 搅拌 10 分钟后加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (39 mg, 0.14 mmol), 室温反应 18 小时。向反应液中加入乙酸乙酯和水, 分层, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物经柱色谱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 30%~50%乙酸乙酯)纯化得到标题化合物 (白色固体, 35 mg, 产率: 40.5%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 625.3 [M+H]⁺。

步骤 4: 2-氯-6-(4-羟基环己基-1-烯-1-基)噻唑并吡啶-5,4-b-吡啶-2-基-5'-甲氧基-6-甲基-4,4'-联吡啶-3-甲酰胺

将 N-(6-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲

氧基-6-(甲基-d3)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (40 mg, 0.064 mmol) 溶于 2 mL 二氧六环, 加入 2 mL 4 M 盐酸二氧六环溶液, 室温反应 3 小时。反应液减压浓缩, 残留物经制备 HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1% 的甲酸水溶液, 梯度: 25%~90%) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 25 mg, 产率: 76.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.08 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.67 - 6.63 (m, 1H), 4.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 1H)。LC/MS (ESI) *m/z*: 511.2 [M+H]⁺。

实施例 111: 2'-氯-N-(6-(4-羟基环己-1-烯-1-基-4-d) 噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-(1,4-二氧乙酰基[4.5]癸-7-烯-8-基)噻唑[4,5-c]吡啶

将 6-氯-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶 (1.7 g, 6.45 mmol) 溶于 1, 4-二氧六环 (20 mL) / 水 (4 mL), 加入 4,4,5,5-四甲基-2-(1,4-二氧噻唑[4.5]癸-7-烯-8-基)-1,3,2-二氧杂硼烷 (2.57 g, 9.68 mmol), [1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (II) (94.4 mg, 0.129 mmol) 和叔丁醇钠 (1.86 g, 19.35 mmol) 然后在氮气保护下混合物 95°C 反应 3 小时。冷却至室温, 在反应液中缓慢加入饱和氯化铵, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 减压浓缩, 过柱 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚=1/1, V/V), 得到标题化合物 (黄色固体, 1.2 g, 产率 50.6%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 368.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 4-(2-氨基噻唑[4,5-c]吡啶-6-基)环己-3-烯-1-酮

将 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-(1,4-二氧乙酰基[4.5]癸-7-烯-8-基)噻唑[4,5-c]吡啶 (1.2 g, 3.27 mmol) 溶于三氟乙酸 (15 mL), 加入 2 滴水, 混合物回流反应 30 分钟。反应完全后, 直接旋干, 过反相 (洗脱剂: 乙腈/水=1/1, V/V) 得到标题化合物 (黄色固体, 500 mg, 产率 62.5%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 246.1 [M+H]⁺。

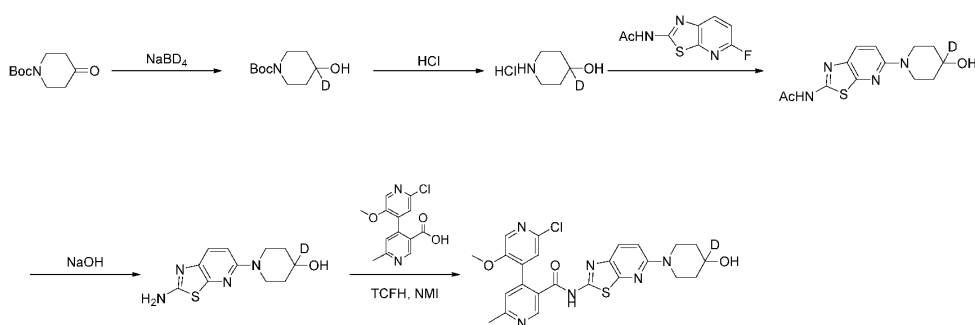
步骤 3: 4-(2-氨基噻唑[4,5-c]吡啶-6-基)环己-3-烯-1-羧-1-醇

将 4-(2-氨基噻唑[4,5-c]吡啶-6-基)环己-3-烯-1-酮 (250 mg, 1.02 mmol) 溶于氘代甲醇 (1 mL), 加入 5 mL 四氢呋喃, 混合物在冰浴下搅拌 5 分钟后加入硼氢化钠 (51.4 mg, 1.22 mmol), 室温反应 30 分钟。反应完全后, 加入饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和氯化钠洗涤, 干燥, 直接旋干得到粗品标题化合物 (黄色固体, 50 mg)。LC/MS (ESI) *m/z*: 249.1 [M+H]⁺。

步骤 4: 2'-氯-N-(6-(4-羟基环己-1-烯-1-基-4-d) 噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将粗品 4-(2-氨基噻唑[4,5-c]吡啶-6-基)环己-3-烯-1-基-1-醇 (50 mg, 0.20 mmol)、2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (84.2 mg, 0.30 mmol)、甲基咪唑 (0.5 mL) 溶于 10 mL 乙腈并在室温下搅拌 10 分钟, 然后加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (280.6 mg, 1.0 mmol), 室温反应 1 小时。加入饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩, 经 prep-HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1% 的三氟乙酸水溶液=0%~70%, V/V) 纯化得到标题化合物 (1.7 mg, 白色固体, 产率 1.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.18 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.67 - 6.63 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 1H). LC/MS (ESI) m/z: 509.3 [M+H]⁺.

实施例 112: 2'-氯-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基-4-氘)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯-4-氘

将 N-叔丁氧羰基-4-哌啶酮 (5 g, 25.1 mmol) 溶于 50 mL 甲醇中, 氮气保护, 冷却至 0~10°C, 分批加入硼氘化钠 (1.58 g, 37.6 mmol), 加完撤冰浴, 室温搅拌两个小时。水淬灭反应, 将反应液减压浓缩干, 加水 and 二氯甲烷, 分层, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩干得到 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯-4-氘 (4.5 g, 黄色液体, 产率 88.6%)。LC/MS (ESI) m/z: 203.1 [M+H]⁺.

步骤 2: 哌啶-4-氘-4-醇盐酸盐

将 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯-4-氘 (4.5 g, 22.2 mmol) 溶于 20 mL 乙酸乙酯中, 加入盐酸乙酸乙酯 (30 mL, 60.0 mmol), 室温搅拌 18 小时。将反应液过滤, 乙酸乙酯淋洗, 50°C 真空干燥一小时得到哌啶-4-氘-4-醇盐酸盐 (3 g, 白色固体, 产率 38.9%)。LC/MS (ESI) m/z: 103.1 [M+H]⁺.

步骤 3: N-(5-(4-羟基哌啶-1-基-4-氘)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺

将 N-(5-氟噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺 (250 mg, 1.18 mmol)、哌啶-4-氘-4-醇盐酸盐 (328 mg, 2.37 mmol) 溶于 7 mL N-甲基吡咯烷酮中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (765 mg, 5.92 mmol), 120°C 搅拌 48 小时。反应液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1, V/V) 纯化得到 N-(5-(4-羟基哌啶-1-基-4-氘)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺 (135 mg, 黄色固体, 产率 38.9%)。LC/MS (ESI) m/z: 294.2 [M+H]⁺.

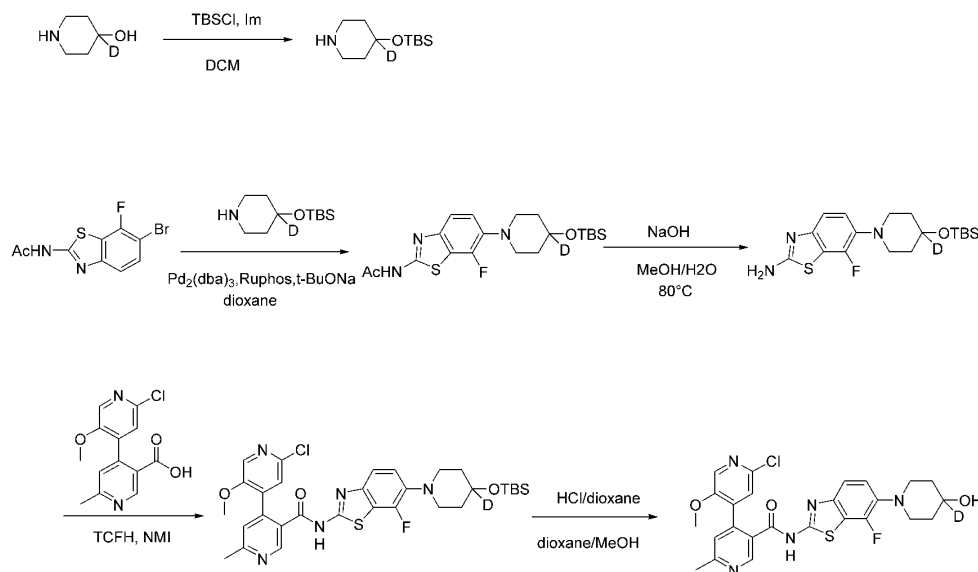
步骤 4: 1-(2-氨基噻唑[5,4-b]吡啶-5-基)哌啶-4-氘-4-醇

将 1-(2-氨基噻唑[5,4-b]吡啶-5-基)哌啶-4-氘-4-醇 (135 mg, 0.460 mmol)、氢氧化钠 (184 mg, 4.60 mmol) 溶于 6 mL 甲醇和 2 mL 水中, 80°C 搅拌三小时。反应液冷却至 0°C, 用 1N 的盐酸调 pH 至 8~9, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=15/1, *V/V*) 纯化得到 1-(2-氨基噻唑[5,4-b]吡啶-5-基)哌啶-4-氘-4-醇 (100 mg, 黄色固体, 产率 86.5%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 252.2 [M+H]⁺。

步骤 5: 2'-氯-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基-4-氘)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 1-(2-氨基噻唑[5,4-b]吡啶-5-基)哌啶-4-氘-4-醇 (100 mg, 0.398 mmol)、2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (111 mg, 0.398 mmol)、甲基咪唑 (98.1 mg, 1.20 mmol) 溶于 16 mL 乙腈和 4 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 70°C 搅拌 20 分钟, 滴加 4 mL 的 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐的乙腈溶液 (112 mg, 0.398 mmol), 70°C 搅拌两小时。反应液减压浓缩, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相水洗盐水洗, 减压浓缩, 残余物经 prep-HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1% 的甲酸水溶液=25%~90%, *V/V*) 纯化得到 2'-氯-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基-4-氘)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (100 mg, 黄色固体, 产率 49.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.68 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.22 - 3.06 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.45 - 1.32 (m, 2H)。LC/MS (ESI) *m/z*: 512.1 [M+H]⁺。

实施例 113: 2'-氯-N-(7-氟-6-(4-羟基哌啶-1-基-4-氘)苯并[d]噻唑-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)哌啶-4-氘

将哌啶-4-氘-4-醇 (300 mg, 2.94 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 室温下加入咪唑 (600.0 mg, 8.81 mmol) 和叔丁基二甲基氯硅烷 (443.1 mg, 2.94 mmol), 室温搅拌 18 小时。加入 200 mL 二氯甲烷, 然后用水反复洗涤 8 次, 将有机相干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (350 mg, 无色油状物, 产率 55.1%)。

LC/MS (ESI) m/z: 217.1 [M+H]⁺.

步骤 2: N-(6-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)哌啶-1-基-4-氘)-7-氟苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺

在室温下,将 4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)哌啶-4-氘(250 mg, 1.16 mmol), N-(6-溴-7-氟苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺 (400.8 mg, 1.39 mmol), 双(二亚苄基丙酮)钯(II) (106.2 mg, 0.116 mmol), 2,2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(108.3 mg, 0.232 mmol), 叔丁醇钠 (334.4 mg, 3.48 mmol) 溶于无水 1,4-二氧六环 (20 mL) 溶液中并氮气置换 3 次,在 100°C 下搅拌 1 小时。反应完后直接减压浓缩柱层析(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=1/1, V/V)得到标题化合物(淡黄色固体,380 mg, 产率 77.5%)。

LC/MS (ESI) m/z: 425.1 [M+H]⁺.

步骤 3: 6-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)哌啶-1-基-4-氘)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺

将 N-(6-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)哌啶-1-基-4-氘)-7-氟苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺(380 mg, 0.895 mmol)、氢氧化钠 (179 mg, 4.47 mmol) 溶于 20 mL 甲醇和 8 mL 水中, 80°C 搅拌三小时。加入 100 mL 乙酸乙酯,用水洗涤 2 次,有机相干燥,减压浓缩得到标题化合物(300 mg, 黄色固体, 产率 88.7%)。LC/MS (ESI) m/z: 383.2 [M+H]⁺.

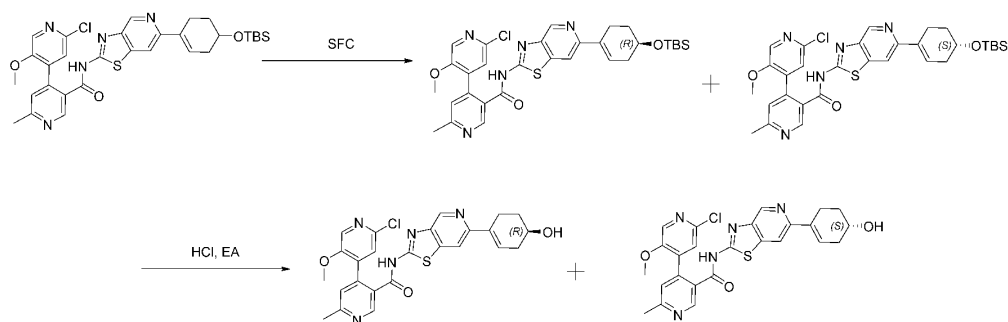
步骤 4: N-(6-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)哌啶-1-基-4-氘)-7-氟苯并[d]噻唑-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 6-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)哌啶-1-基-4-氘)-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(300 mg, 0.784 mmol)、2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (327.8 mg, 1.18 mmol)、甲基咪唑 (321.8 mg, 3.92 mmol)溶于 16 mL 乙腈和 2 mL N,N'-二甲基甲酰胺中, 75°C 搅拌 5 分钟,加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲胍六氟磷酸盐(1.1 g, 3.92 mmol), 75°C 搅拌 30 分钟。加入饱和氯化铵,用乙酸乙酯萃取,有机相水洗,盐水洗,减压浓缩柱层析(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=10/1, V/V)得到标题化合物(淡黄色固体,300 mg, 产率 59.5%)。LC/MS (ESI) m/z: 643.2 [M+H]⁺.

步骤 5: 2'-氯-N-(7-氟-6-(4-羟基哌啶-1-基-4-氘)苯并[d]噻唑-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 N-(6-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)哌啶-1-基-4-氘)-7-氟苯并[d]噻唑-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(300 mg, 0.466 mmol)溶于 2 mL 甲醇,冰浴下加入 4M 的盐酸-1,4-二氧六环溶液(10 mL)并在室温下搅拌 30 分钟,反应完全后浓缩,残余物经 prep-HPLC(洗脱剂:乙腈/0.1%的甲酸水溶液=20%~90%, V/V)纯化得到 2'-氯-N-(7-氟-6-(4-羟基哌啶-1-基-4-氘)苯并[d]噻唑-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(100 mg, 淡黄色固体, 产率 40.5%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.02 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 2.83 (t, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.61 – 1.50 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 529.2 [M+H]⁺.

实施例 114 和实施例 115: (R) -2'-氯-N-(6-(4-羟基环己-1-烯-1-基)噻唑[4,5-*c*]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(实施例 114)和 (S) -2'-氯-N-(6-(4-羟基环己-1-烯-1-基)噻唑[4,5-*c*]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(实施例 115)

噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (实施例 115)

步骤 1: (R) -N-(6-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺和 (S) -N-(6-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 N-(6-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(160 mg, 0.257 mmol)通过手性拆分(OX 色谱柱, 30%甲醇(含 0.05%二乙基胺:70%超临界二氧化碳, 8 分钟)分开, 分别浓缩得到 (R) -N-(6-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(60 mg, 0.193 mmol, Rt=4.046 min, 产率 37.5%) LC/MS (ESI) m/z: 623.2 [M+H]⁺和 (S) -N-(6-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(60 mg, 0.193 mmol, Rt=4.789 min, 产率 37.5%) LC/MS (ESI) m/z: 623.2 [M+H]⁺.

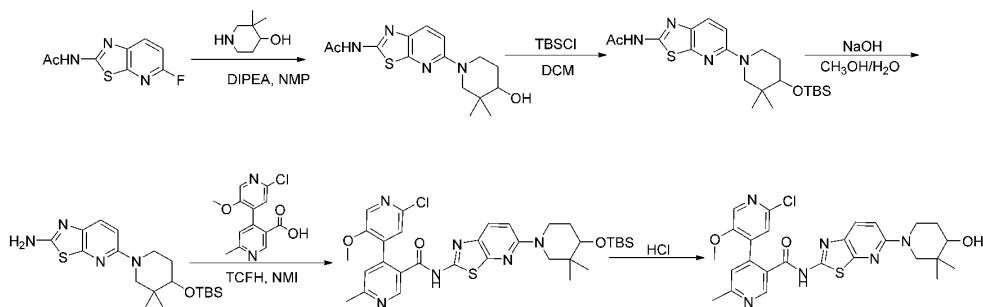
步骤 2: (R) -2'-氯-N-(6-(4-羟基环己-1-烯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺和 (S) -2'-氯-N-(6-(4-羟基环己-1-烯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 (R) -N-(6-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (50 mg, 0.18 mmol) 溶于 2 mL 乙腈, 加入 2 mL 乙酸乙酯-盐酸溶液, 室温搅拌 3 小时。反应液减压浓缩, 残留物经制备 HPLC (洗脱剂:乙腈/0.1%的甲酸水溶液, 梯度: 25%~90%) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 25 mg, 产率: 61.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.08 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.66 – 6.62 (m, 1H), 4.74 – 4.62 (m, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.72 – 2.65 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 1H). LC/MS (ESI) m/z: 508.2 [M+H]⁺.

将 (S) -N-(6-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (50 mg, 0.18 mmol) 溶于 2 mL 乙腈, 加入 2 mL 乙酸乙酯-盐酸溶液, 室温搅拌 3 小时。反应液减压浓缩, 残留物经制备 HPLC (洗脱剂:乙腈/0.1%的甲酸水溶液, 梯度: 25%~90%) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 25 mg, 产率: 61.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.07 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.67

– 6.63 (m, 1H), 4.73 – 4.62 (m, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.72 – 2.65 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.67 – 1.57 (m, 1H). LC/MS (ESI) m/z : 508.2 $[M+H]^+$.

实施例 116: 2'-氯-N-(5-(4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: N-(5-(4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺

将 N-(5-氟噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺 (500 mg, 2.37 mmol) 和 3,3-二甲基哌啶-4-醇 (459 mg, 3.55 mmol) 溶于 1-甲基-2-吡咯烷酮 (10 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (2.14 g, 16.6 mmol), 混合物在 120°C 下反应 48 小时。反应完全后, 反应液用水和乙酸乙酯萃取, 然后将有机相用饱和食盐水洗涤, 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0%-10% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (400 mg, 白色固体), 产率: 52.6%。LC/MS (ESI) m/z : 321.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: N-(5-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺

将 N-(5-(4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺 (300 mg, 0.936 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入咪唑 (637 mg, 9.36 mmol) 和叔丁基二甲基氯硅烷 (1.13 g, 7.49 mmol), 混合物在室温下搅拌 12 小时。反应完全后, 反应液用水和乙酸乙酯萃取, 然后将有机相用饱和食盐水洗涤, 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 10%-50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (200 mg, 白色固体), 产率: 49.1%。LC/MS (ESI) m/z : 435.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 5-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺

将 N-(5-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)乙酰胺 (200 mg, 0.460 mmol) 和氢氧化钠 (184 mg, 4.60 mmol) 溶于甲醇/水 (6/2 mL), 加热至 80°C 下反应 2 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0%-10% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (150 mg, 白色固体), 产率: 83.0%。LC/MS (ESI) m/z : 393.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: N-(5-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (17.2 mg, 0.062 mmol)、5-(4-((叔丁基二甲基甲

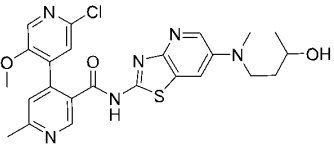
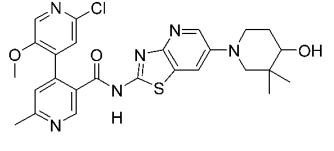
硅烷基)氧基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺(29.0 mg, 0.074 mmol)和 1-甲基咪唑(22.2 mg, 0.277 mmol)溶于乙腈/*N,N*-二甲基甲酰胺(3/0.5 mL)中, 75℃下搅拌 15 分钟。然后, 加入溶于乙腈(0.5 mL)中的 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(25.9 mg, 0.092 mmol), 混合物 75℃下搅拌 1 小时。反应完全后, 加入水、乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩。残余物经柱色谱((洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0%- 10% 甲醇)纯化得到标题化合物(30 mg, 黄色固体), 产率: 74.6%。LC/MS (ESI) *m/z*: 653.3 [M+H]⁺。

步骤 4: 2'-氯-3'-氟-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

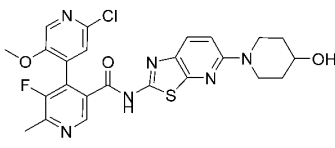
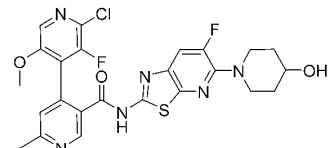
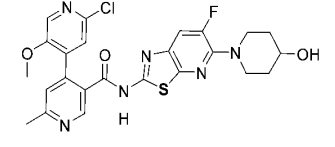
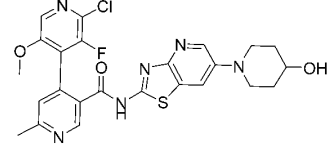
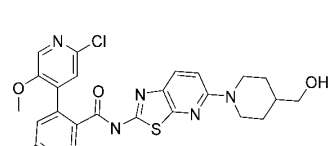
将 N-(5-(4-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(30 mg, 0.046 mmol)溶于盐酸的二氧六环溶液(3 mL)中, 混合物室温下反应 2 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 残余物经反相制备纯化得到标题化合物(18 mg, 黄色固体), 产率: 72.7%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.64 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 4.66 - 4.62 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。LC/MS (ESI) *m/z*: 539.2 [M+H]⁺。

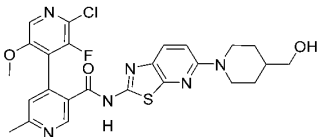
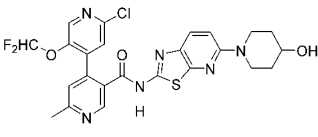
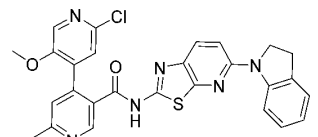
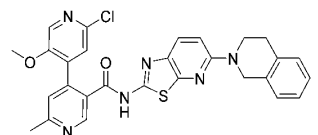
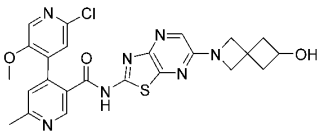
以市售原料参照实施例 116 合成步骤合成表 9 中实施例化合物。

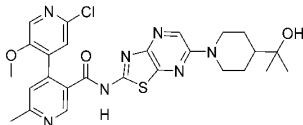
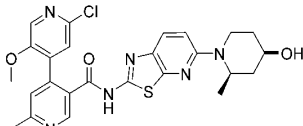
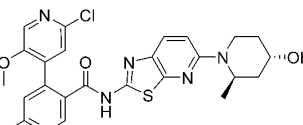
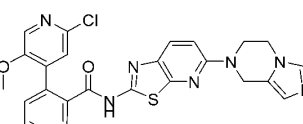
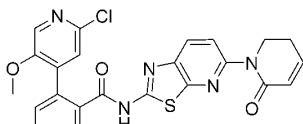
表 9:

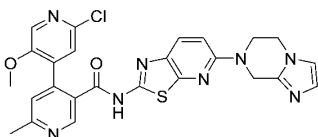
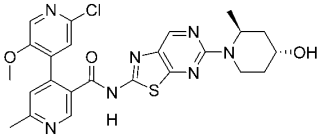
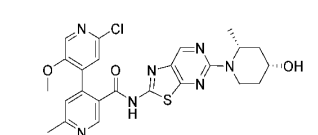
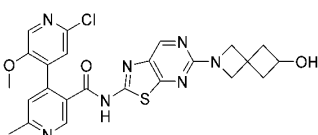
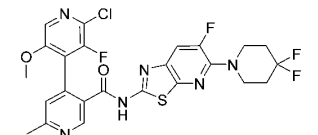
	化学结构	LC/MS(ESI) <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H NMR
117		513	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.50-3.39 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 1H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H).
118		539.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.94 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 1H),

			1.71 – 1.58 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).
119		528.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 2.72 - 2.68 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.88 - 1.84 (m, 2H), 1.59 - 1.55 (m, 2H).
120		535.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.21 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.59 - 3.56 (m, 1H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 2H).
121		536.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.66 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.78 - 4.62 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.76 - 3.67 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 2H).
122		565.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.94 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 1.83 - 1.79 (m, 2H), 1.45 - 1.32 (m, 2H).
123		529.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.01 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 2H).

124		529.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 2.59 - 2.57 (m, 3H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 2H).
125		547.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.73 - 4.68 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 3H), 3.05 - 2.98 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H).
126		529.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.09 - 2.99 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 2H).
127		529.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.07 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 - 3.61 (s, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.88 - 1.81 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 2H).
128		525.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.67 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.47 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.28 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.19 - 1.08 (m, 2H).

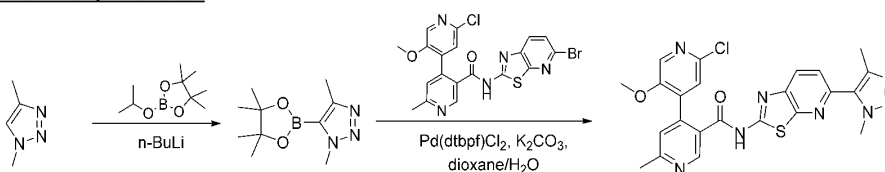
129		543.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.81 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.47 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.27 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.20 - 1.06 (m, 2H).
130		547.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 72.4 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 2H).
131		529.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.82 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.87 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.09 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.22 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H).
132		543.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.71 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 3H), 7.05 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.85 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.93 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H).
133		524.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 2H).

134		554.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.95 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.81 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 1.05 (s, 6H).
135		525.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.55 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.84 - 1.76 (s, 1H), 1.72 - 1.65 (s, 3H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
136		525.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.74 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.36 - 1.26 (m, 1H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
137		533.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.81 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.39 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 4.14 - 4.08 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).
138		507.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.99 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.04 - 6.81 (m, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.49 - 2.47 (m, 2H).

139		533.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.77 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.94 – 6.89 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.14 – 4.06 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)
140		526.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.11 – 5.03 (m, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.51 – 3.46 (m, 1H), 3.04 – 2.95 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.85 – 1.78 (m, 1H), 1.47 – 1.38 (m, 1H), 1.28 – 1.21 (m, 1H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
141		526.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.93 – 4.83 (m, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.40 – 4.41 (m, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.31 – 3.25 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.78 – 1.58 (m, 4H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
142		524.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.02 – 4.98 (m, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 1H), 3.80 – 3.72 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.52 – 3.46 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 1.88 – 1.82 (m, 1H), 1.70 – 1.64 (m, 1H).
143		567.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.06 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 – 3.47 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.16 – 2.05 (m, 4H).

144		525.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.38 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.68 (dd, <i>J</i> = 16.5, 2.0 Hz, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.44 – 3.36 (m, 2H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.92 - 1.94 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.59 - 1.51 (m, 1H).
145		537.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.65 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.54-4.48 (m, 2H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 4H), 1.50-1.44 (m, 2H)
146		537.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.66 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 4H), 1.50-1.44 (m, 2H).

实施例 147: 2'-氯-N-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 1,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-1,2,3-三唑

在-78℃条件下向1, 4-二甲基-1, 2, 3-三唑(100 mg, 1.030 mmol)的THF(10 mL)溶液中加入2.5M正丁基锂的正己烷溶液(0.5 mL), 将反应保持在-78℃下搅拌1小时。将4, 4, 5, 5-四甲基-2-(丙-2-基氧基)-1, 3, 2-二氧杂硼烷(210 mg, 1.13 mmol)在-78℃下加入反应溶液中, 将反应物在25℃下搅拌过夜。缓慢加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 得到的混合液用乙酸乙酯萃取三遍, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩, 得到的粗品(粗品棕色油状物, 100 mg, 产率43.54%)

直接进行下一步反应。

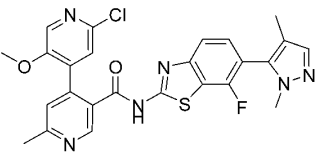
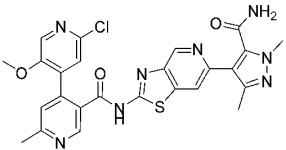
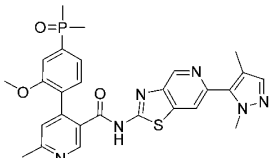
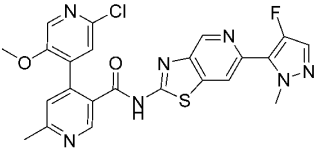
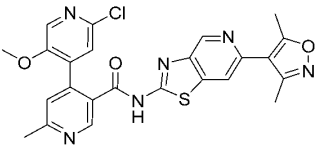
步骤 2: 2'-氯-N-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

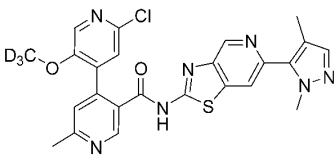
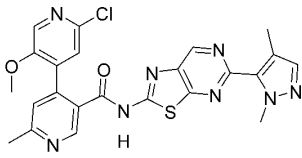
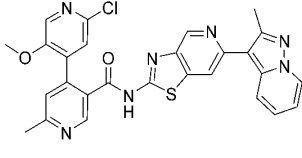
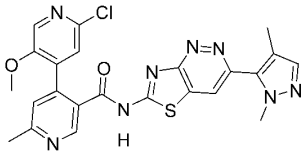
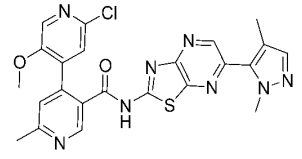
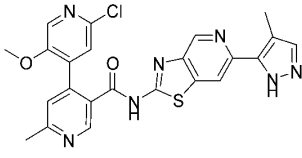
向 1, 4-二甲基-5-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)-1, 2, 3-三唑 (100 mg, 0.448 mmol) 和 N-(5-溴[1,3]噻唑并[5, 4-b]吡啶-2-基)-4-(2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基)-6-甲基吡啶-3-甲酰胺 (220.0 mg, 0.448 mmol) 在 1,4-二氧六环 (30 mL) 和 H₂O (6 mL) 中的混合溶液中加入 K₂CO₃ (186 mg, 1.35 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0.045 mmol)。混合物在氮气保护下升温至 90℃ 搅拌反应 3h。反应完全后, 向反应液中加入水淬灭, 用乙酸乙酯萃取三遍。浓缩有机相得到粗产物, 粗产物通过反向制备分离纯化 (乙腈/水体系), 得到标题化合物 (白色固体, 3 mg, 产率 1.32%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.21 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。LC/MS (ESI) *m/z*: 507.2 [M+H]⁺。

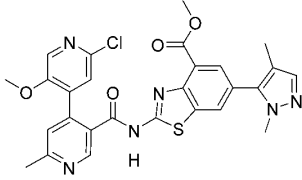
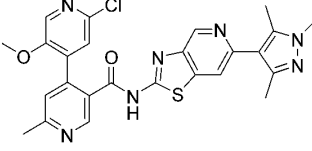
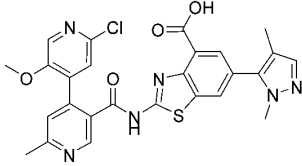
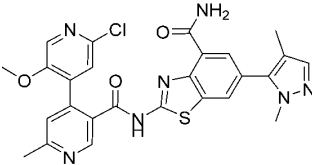
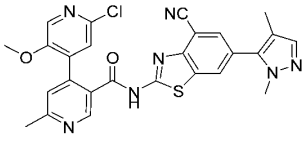
以市售原料参照实施例 147 合成步骤合成表 10 中实施例化合物。

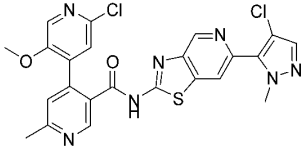
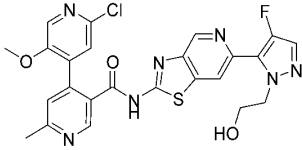
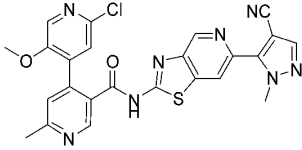
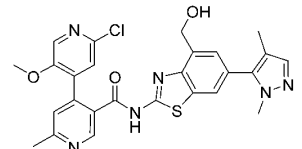
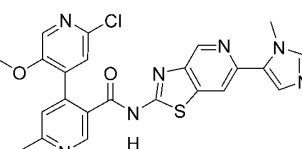
表 10:

实施例	化学结构	LC/MS(ESI) <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H NMR
148		505.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.03 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).
149		509.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.27 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).
150		531.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.25 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

151		523.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.32 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).
152		549.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.21 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).
153		547.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.21 (s, 1H), 9.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).
154		510.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.29 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).
155		507	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.22 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

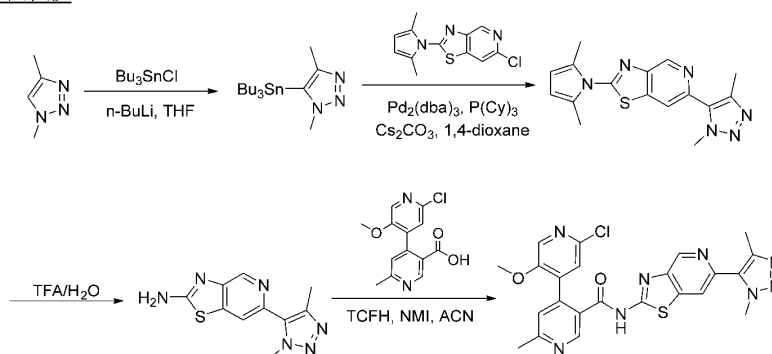
156		509.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.26 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)
157		507.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.41 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
158		542.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.12 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.67 - 8.63 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).
159		507.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.66 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).
160		507.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.56 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).
161		492.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.13 (s, 1H), 12.78 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H),

			7.53 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).
162		563.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.40 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).
163		520.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.34 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).
164		549.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.46 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).
165		548.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.33 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).
166		530.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.59 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48

			(s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).
167		526.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.32 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).
168		540.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.29 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.54 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.67 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).
169		517.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.38 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).
170		535.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.18 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.32 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.99 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).
171		492.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.37 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (s,

			1H), 4.11 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)
172		525.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.44 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
173		526.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.32 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.15 - 6.87 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).
174		522.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.28 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 - 8.24 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.00 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)

实施例 175: 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 1,4-二甲基-5-(三丁基锡基)-1H-1,2,3-三唑

在-78 °C下, 向 1,4-二甲基-1H-1,2,3-三氮唑 (300 mg, 3.09 mmol) 的四氢呋喃 (30 mL) 溶液中缓慢滴加正丁基锂 (2.3 mL, 3.71 mmol, 1.6 mol/L)。反应混合物在氮气保护下-78 °C搅拌 1 小时后加入三丁基氯化锡(0.922 mL, 3.40 mmol)。反应混合物在氮气保护下-78 °C搅拌 0.5 小时。反应完全后, 将

反应混合物恢复至室温，加入饱和氯化铵溶液，乙酸乙酯萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用硅胶层析法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 10% 乙酸乙酯)纯化, 得到 1,4-二甲基-5-(三丁基锡基)-1H-1,2,3-三唑 (黄色油状物, 1100 mg, 产率: 92.2%)。LC/MS (ESI) m/z : 388.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶

向 1,4-二甲基-5-(三丁基锡基)-1H-1,2,3-三唑 (1000 mg, 2.59 mmol) 和 6-氯-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶 (683 mg, 2.59 mmol) 的 1,4-二氧六环 (30 mL) 溶液中加入三(二亚苄基丙酮)二钼 (355.7 mg, 0.39 mmol), 三环己基膦 (217.9 mg, 0.78 mmol) 和碳酸铯 (1687 mg, 5.18 mmol)。反应混合物在氮气保护下 110 °C 搅拌反应 5 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用硅胶层析法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯)纯化, 得到 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶(黄色固体, 140 mg, 产率: 16.7%)。LC/MS (ESI) m/z : 325.1 $[M+H]^+$ 。

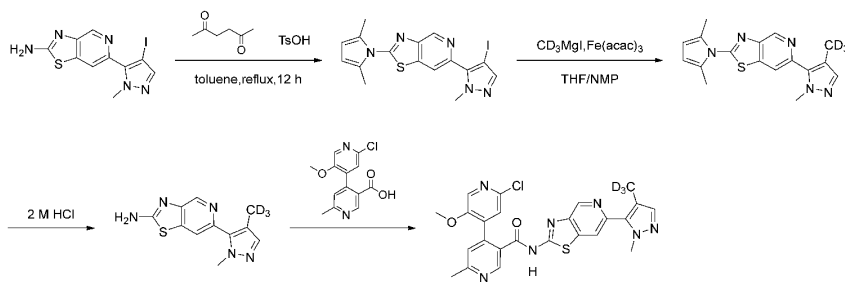
步骤 3: 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-胺

向 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶 (140 mg, 0.432 mmol) 中加入三氟乙酸 (5.0 mL) 和水 (one drop), 70 °C 搅拌反应 1 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 得到的粗产物 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-胺(黄色固体, 43.0 mg, 产率: 40.5%)直接用于下一步。LC/MS (ESI) m/z : 247.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-胺 (30.0 mg, 0.12 mmol), 2'-氯-5'-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-4-羧酸 (34.0 mg, 0.12 mmol), N,N,N',N' -四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (34.2 mg, 0.12 mmol) 和 N-甲基咪唑 (30.0 mg, 0.36 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 反应混合物在 70 °C 搅拌反应 4 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩, 得到的残留物用制备 HPLC 纯化得到 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (白色固体, 12.2 mg, 产率: 19.8%)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.30 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z : 507.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 176: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-(1-甲基-4-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噻唑[4,5-c]吡啶

将 6-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺 (602 mg, 1.69 mmol)、丙酮基丙酮 (482 mg, 4.2 mmol)、对甲苯磺酸 (58.1 mg, 3.4 mmol) 溶于 10 mL 无水甲苯中, 120℃ 反应 18 小时。反应液减压下浓缩, 得到的残留物残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 5%-25% 乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物 (棕色固体, 440 mg, 产率: 60%)。LC/MS (ESI) m/z : 436.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-(1-甲基-4-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶

将 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-(4-碘-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噻唑[4,5-c]吡啶 (350 mg, 0.80 mmol) 溶于 10 mL 四氢呋喃和 1 mL *N*-甲基吡咯烷酮中, 氮气保护下, 加入乙酰丙酮铁 (56.5 mg, 0.16 mmol), 然后缓慢滴加 1M/L 氘代甲基碘化镁 (2.4 mL)。室温反应 2 小时。加入饱和氯化铵溶液淬灭, 反应液用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到的残留物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 5%~30% 乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物粗品 (棕色固体, 50 mg, 产率: 15.2%)。LC/MS (ESI) m/z : 327.1 $[M+H]^+$ 。

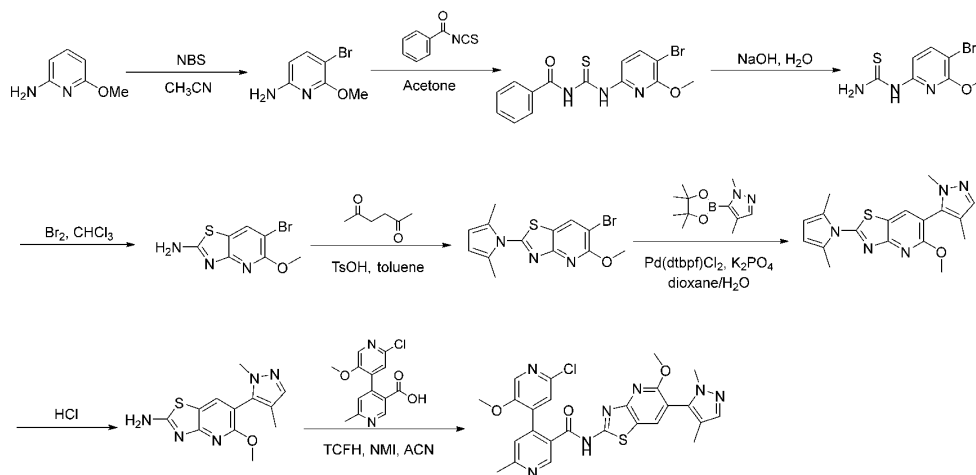
步骤 3: 6-(1-甲基-4-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-胺

将 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-(1-甲基-4-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶 (40 mg, 0.12 mmol) 溶于 2M 盐酸溶液中, 80℃ 反应 1 小时。反应完全后反应液减压浓缩得到标题化合物 (白色固体, 30 mg, 产率: 99%)。LC/MS (ESI) m/z : 248.8 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-(1-甲基-4-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 6-(1-甲基-4-(甲基-d3)-1H-吡唑-5-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-胺 (30 mg, 0.12 mmol) 和 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (34 mg, 0.12 mmol) 溶于 5 mL 乙腈和 1 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入 *N*-甲基咪唑 (39 mg, 0.48 mmol), 搅 70℃ 拌 10 分钟后加入 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲胍六氟磷酸盐 (50 mg, 0.18 mmol), 70 摄氏度反应 1 小时。向反应液中加入乙酸乙酯和水, 分层, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物经残留物经制备 HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1% 的甲酸水溶液, 梯度: 25%~90%) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 5.1 mg, 产率: 8.3%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z : 509.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 177: 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-甲氧基噻唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 5-溴-6-甲氧基吡啶-2-胺

向 2-氨基-6-甲氧基吡啶 (10.0 g, 80.55 mmol) 的乙腈 (80 mL) 溶液中加入 N-溴代丁二酰亚胺 (7.17 g, 40.28 mmol), 反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。再次向反应混合物中加入 N-溴代丁二酰亚胺 (7.17 g, 40.278 mmol) 的乙腈 (80 mL) 溶液, 反应混合物在室温下继续搅拌 1.5 小时。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用硅胶层析法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 10% 乙酸乙酯)纯化, 得到 5-溴-6-甲氧基吡啶-2-胺 (黄色固体, 7.5 g, 产率: 45.8%)。LC/MS (ESI) m/z : 203.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: N-((5-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)氨基甲硫基)苯甲酰胺

向 5-溴-6-甲氧基吡啶-2-胺 (7.50 g, 36.94 mmol) 的丙酮 (80 mL) 溶液中加入氧苯甲酰基异硫氰酸酯 (9.04 g, 55.41 mmol)。混合液在氮气保护下室温搅拌 2 小时。反应完全后, 反应液过滤, 滤饼经丙酮洗涤后得到 N-((5-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)氨基甲硫基)苯甲酰胺 (黄色固体, 12.6 g, 产率: 93.1%)。LC/MS (ESI) m/z : 366.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 1-(5-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)硫脲

向氢氧化钠 (6.88 g, 172.0 mmol) 的水 (86 mL) 溶液中加入 N-((5-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)氨基甲硫基)苯甲酰胺 (12.6 g, 34.40 mmol)。混合液在 100 °C 下搅拌 2 小时。反应完全后, 反应液过滤, 滤饼经水洗后得到 1-(5-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)硫脲 (黄色固体, 9.0 g, 产率: 99.8%)。LC/MS (ESI) m/z : 262.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 6-溴-5-甲氧基噻唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

向 1-(5-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)硫脲 (9.00 g, 34.33 mmol) 的氯仿 (90 mL) 溶液中加入液溴 (3.5 mL, 68.66 mmol)。混合液在 60 °C 下搅拌 12 小时。反应完全后, 混合液减压浓缩。残余物经二氯甲烷打浆后得到 6-溴-5-甲氧基噻唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺 (黄色固体, 6.0 g, 产率: 67.2%)。LC/MS (ESI) m/z : 260.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 6-溴-2-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)-5-甲氧基噻唑并[4,5-*b*]吡啶

向 6-溴-5-甲氧基噻唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺 (3.00 g, 11.53 mmol) 的甲苯 (80 mL) 溶液中加入 2,5-己二酮 (2.63 g, 23.07 mmol) 和对甲苯磺酸 (0.20 g, 1.15 mmol), 反应混合物在 120 °C 下搅拌 12 小时。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用硅胶层析法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯)纯化, 得到 6-溴-2-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)-5-甲氧基噻唑并[4,5-*b*]吡啶 (白色固体, 0.5 g, 产率: 12.8%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 338.1 [M+H]⁺。

步骤 6: 6-(1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)-5-甲氧基噻唑并[4,5-*b*]吡啶

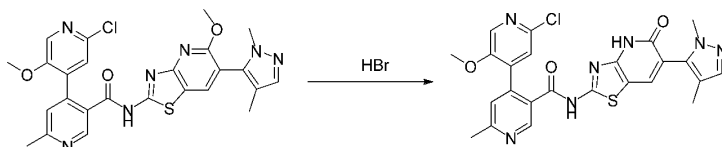
向 6-溴-2-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)-5-甲氧基噻唑并[4,5-*b*]吡啶 (500.0 mg, 1.48 mmol) 和 1,4-二甲基吡唑-5-硼酸频哪醇酯 (393.9 mg, 1.77 mmol) 的 1,4-二氧六环/水 (50 mL/10 mL) 溶液中加入 [1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯 (95.5 mg, 0.15 mmol) 和磷酸钾 (941.4 mg, 4.44 mmol)。反应混合物在氮气保护下 90 °C 搅拌反应 4 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用硅胶层析法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 20 - 60% 乙酸乙酯)纯化, 得到 6-(1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)-5-甲氧基噻唑并[4,5-*b*]吡啶 (黄色固体, 330.0 mg, 产率: 63.2%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 354.2 [M+H]⁺。

步骤 7: 6-(1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-甲氧基噻唑[4,5-*b*]吡啶-2-胺

向 6-(1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)-5-甲氧基噻唑并[4,5-*b*]吡啶 (200 mg, 0.566 mmol) 中加入盐酸溶液 (2.0 M, 10 mL), 90 °C 搅拌 1 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 得到的粗产物 6-(1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-甲氧基噻唑[4,5-*b*]吡啶-2-胺 (黄色固体, 150.0 mg, 产率: 96.3%) 直接用于下一步。LC/MS (ESI) *m/z*: 276.1 [M+H]⁺。

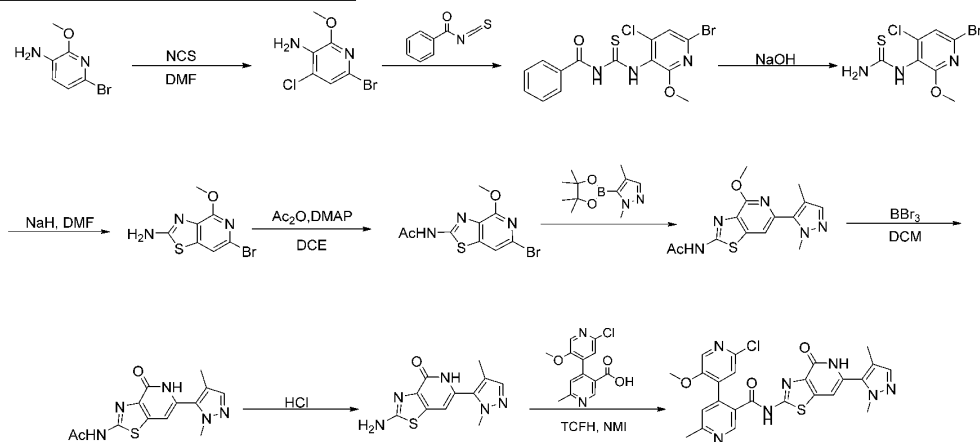
步骤 8: 2'-氯-*N*-(6-(1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-甲氧基噻唑[4,5-*b*]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 6-(1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-甲氧基噻唑[4,5-*b*]吡啶-2-胺 (150 mg, 0.545 mmol), 2'-氯-5'-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-4-羧酸 (151.83 mg, 0.545 mmol), *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (152.86 mg, 0.545 mmol) 和 *N*-甲基咪唑 (134.20 mg, 1.634 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 反应混合物在 70 °C 搅拌反应 4 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩, 得到的残留物用制备 HPLC 纯化得到 2'-氯-*N*-(6-(1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-甲氧基噻唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (白色固体, 193.6 mg, 产率: 66.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.16 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。LC/MS (ESI) *m/z*: 536.1 [M+H]⁺。

实施例 178: 2'-氯-*N*-(6-(1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-氧代-4,5-二氢噻唑[4,5-*b*]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

向 2'-氯-*N*-(6-(1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-甲氧基噻唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (100 mg, 0.187 mmol)中加入溴化氢溶液(10 mL, 33% wt. in acetic acid), 50 °C搅拌 2 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 得到的残留物用制备 HPLC 纯化得到 2'-氯-*N*-(6-(1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-基)-5-氧代-4,5-二氢噻唑[4,5-*b*]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(白色固体, 60.0 mg, 产率: 61.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.35 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). LC/MS (ESI) m/z: 522.1 [M+H]⁺.

实施例 179: 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氧代-4,5-二氢噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-
甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 6-溴-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-胺

将 6-溴-2-甲氧基吡啶-3-胺 (10 g, 49.2 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL), 加入 N-氯代丁二酰亚胺 (6.58 g, 49.2 mmol), 室温下搅拌 3 小时。反应完全后, 用水、乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩, 残余物经柱色谱得到标题化合物 (8.4 g, 米白色固体), 产率: 71.8%。LC/MS (ESI) m/z: 239.0 [M+H]⁺。

步骤2: N-((6-溴-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲硫基)苯甲酰胺

将 6-溴-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-胺 (7.30 g, 30.7 mmol) 溶于丙酮 (50 mL) 中, 加入异硫氰酸苯甲酰酯 (7.52 g, 46.1 mmol), 混合物在室温下搅拌 3 小时。反应完全后, 过滤洗涤干燥得到标题化合物 (8.9 g, 白色固体), 产率: 72.3%。LC/MS (ESI) m/z : 400.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 1-(6-溴-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-基) 硫脲

将 N-((6-溴-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲硫基)苯甲酰胺 (8.70 g, 32.1 mmol) 溶于甲醇/水 (30/30 mL) 中, 加入氢氧化钠 (6.41 g, 160 mmol), 混合物在 60 °C 下搅拌 2 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 残余物调节 pH=5, 过滤洗涤干燥得到标题化合物 (6.0 g, 粉色固体), 产率: 93.3%。LC/MS (ESI) m/z: 296.0 [M+H]⁺。

步骤 4: 6-溴-4-甲氧基嘧啶并[4,5-c]吡啶-2-胺

将 1-(6-溴-4-氯-2-甲氧基吡啶-3-基)硫脲 (3.00 g, 10.1 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入氢化钠 (4.22 g, 29.1 mmol), 混合物在 60℃ 下搅拌 2 小时。反应完全后, 过滤干燥洗涤纯化得到标题化合物 (2.0 g, 粉色固体), 产率: 76.0 %。LC/MS (ESI) m/z: 260.0 [M+H]⁺。

步骤 5: N-(6-溴-4-甲氧基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 乙酰胺

将 6-溴-4-甲氧基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺 (2 g, 7.69 mmol) 溶于二氯乙烷 (15 mL) 中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (0.190 g, 1.54 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (1.18 g, 11.5 mmol), 加热至 50℃ 下搅拌 2 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 30%-70% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (1.3 g, 粉色固体), 产率: 55.9 %。LC/MS (ESI) m/z: 302.0 [M+H]⁺。

步骤 5: N-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-4-甲氧基噻唑[4,5-c]吡啶-2-基) 乙酰胺

将 N-(6-溴-4-甲氧基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 乙酰胺 (500 mg, 1.65 mmol)、1,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑 (404 mg, 1.82 mmol)、碳酸钾 (915 mg, 6.62 mmol) 和二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯 (242 mg, 0.331 mmol) 溶于 1,4-二氧六环/水 (15/3 mL) 中, 氮气保护下加热至 95℃ 下反应 2 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0%-10% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (120 mg, 白色固体), 产率: 47.6 %。LC/MS (ESI) m/z: 318.2 [M+H]⁺。

步骤 6: N-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氧代-4,5-二氢噻唑[4,5-c]吡啶-2-基) 乙酰胺

将 N-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-4-甲氧基噻唑[4,5-c]吡啶-2-基) 乙酰胺 (100 mg, 0.379 mmol) 溶于氢溴酸的醋酸溶液 (5 mL) 中, 加热至 100℃ 下搅拌 4 小时。反应完全后, 反应液过滤洗涤干燥得到标题化合物 (70 mg, 黄色固体), 产率: 53.4 %。LC/MS (ESI) m/z: 304.1 [M+H]⁺。

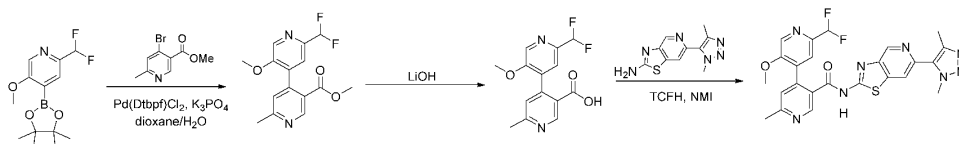
步骤 7: 2-氨基-6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基) 噻唑[4,5-c]吡啶-4(5H) -酮

将 N-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氧代-4,5-二氢噻唑[4,5-c]吡啶-2-基) 乙酰胺 (170 mg, 0.231 mmol) 溶于溶于甲醇/水 (3/1 mL) 中, 加入氢氧化钠 (46.2 mg, 1.15 mmol), 加热至 60℃ 下搅拌 2 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0%-10% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (30 mg, 白色固体), 产率: 49.8 %。LC/MS (ESI) m/z: 262.2 [M+H]⁺。

步骤 8: 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-4-氧代-4,5-二氢噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (30 mg, 0.108 mmol)、2-氨基-6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基) 噻唑[4,5-c]吡啶-4(5H) -酮 (28.1 mg, 0.108 mmol) 和 1-甲基咪唑 (35.4 mg, 0.431 mmol) 溶于乙腈/N,N-二甲基甲酰胺 (4/1 mL) 中, 75℃ 下搅拌 15 分钟。然后, 加入溶于乙腈 (1 mL) 中的 N, N, N', N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (33.2 mg, 0.118 mmol), 混合物 75℃ 下搅拌 1 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 残余物经反相制备纯化得到标题化合物 (4 mg, 白色固体), 产率: 7.1 %。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.23 (s, 1H), 11.70 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z: 522.2 [M+H]⁺。

实施例 180: 2'-(二氟甲基)-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2-二氟甲基-5-甲氧基-6-甲基-3-羧酸甲酯

将 4-溴-6-甲基烟酸甲酯 (500 mg, 2.17 mmol)、2-二氟甲基-5-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼喃-2-基)吡啶 (681.6 mg, 2.39 mmol)、磷酸三钾 (1.4 g, 6.52 mmol)、[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯 (140.3 mg, 0.22 mmol) 溶于 4 mL 水和 20 mL 1,4-二氧六环中, 在氮气保护下升温至 90℃ 搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加水淬灭反应。混合液用乙酸乙酯萃取三遍, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 60% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 600 mg, 产率 89.6%)。LC/MS (ESI) m/z: 309 [M+H]⁺。

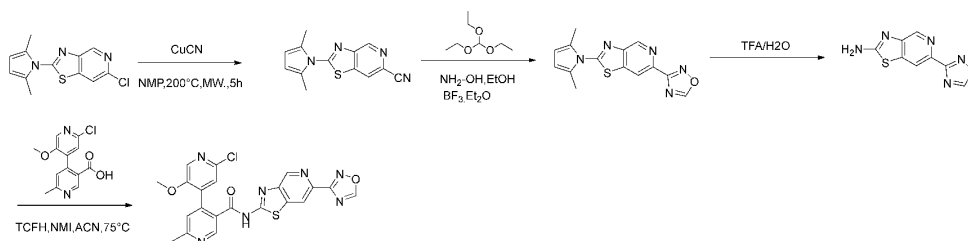
步骤 2: 2-二氟甲基-5-甲氧基-6-甲基-4,4'-联吡啶-3-羧酸

将 2-二氟甲基-5-甲氧基-6-甲基-3-羧酸甲酯 (400 mg, 1.3 mmol) 溶于 5 mL 水和 5 mL 四氢呋喃中, 加入氢氧化锂 (77.9 mg, 1.95 mmol), 室温反应 16 小时。反应液减压浓缩, 残留物用 2N 盐酸调 pH 到 4~5, 有固体析出, 过滤后, 固体减压干燥除水得标题化合物 (白色固体, 200 mg, 产率: 52.4%)。LC/MS (ESI) m/z: 295 [M+H]⁺。

步骤 3: 2'-(二氟甲基)-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺 (50 mg, 0.2 mmol) 和 2-二氟甲基-5-甲氧基-6-甲基-4,4'-联吡啶-3-羧酸 (59.7 mg, 0.2 mmol) 溶于 5 mL 乙腈, 加入 N-甲基咪唑 (50 mg, 0.61 mmol), 升温至 75℃ 搅拌 20 分钟后加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (113.9 mg, 0.41 mmol)。将所得混合液升温至 75℃ 搅拌 2 小时。向反应液中加入水淬灭反应, 混合液用乙酸乙酯萃取三遍, 合并有机相。有机相用无水硫酸钠干燥后过滤减压浓缩, 残留物经反相制备 (洗脱剂: 乙腈/0.1% 的甲酸水溶液, 梯度: 25%~90%) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 7 mg, 产率: 6.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.34 (s, 1H), 9.20 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.01 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z: 523.2 [M+H]⁺。

实施例 181: N-(6-(1,2,4-恶二唑-3-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-6-腈

在室温下, 将 6-氯-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶(1.0 g, 3.79 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮(10 mL), 加入氰化亚铜(0.68 g, 7.58 mmol), 在微波 200℃下反应 5 小时。反应完后加水, 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 有机相直接减压浓缩拌样过柱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/1, V/V) 得到标题化合物(淡黄色固体, 500 mg, 产率 46.7%)。LC/MS (ESI) m/z: 255.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 3-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1,2,4-恶二唑

在室温下, 将 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-6-腈(170 mg, 0.668 mmol) 溶于乙醇(2 mL), 加入羟胺(4 mL), 回流 2 小时, 直接旋干, 然后加入无水二氯甲烷, 原甲酸三乙酯(396 mg, 2.67 mmol), 在氮气保护下加入三氟化硼乙醚溶液(9.49 mg, 0.067 mmol) 并在室温下继续反应 2 小时, 反应完后加水, 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 有机相直接减压浓缩拌样过柱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=10/1, V/V) 得到标题化合物(淡黄色固体, 150 mg, 产率 75.5%)。LC/MS (ESI) m/z: 298.1 [M+H]⁺。

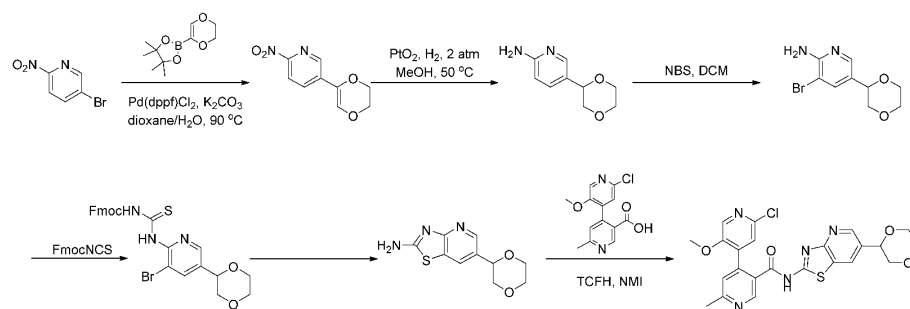
步骤 3: 三乙氧基甲烷 6-(1,2,4-恶二唑-3-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-胺

将 3-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1,2,4-恶二唑(50 mg, 0.106 mmol) 溶于 5 mL 三氟乙酸和 1 mL 水中, 75℃反应 1 小时。反应液减压浓缩, 加入二氯甲烷并浓缩, 反复 3 次得到粗品标题化合物(50 mg, 黄色油状物)。LC/MS (ESI) m/z: 220.0 [M+H]⁺。

步骤 4: N-(6-(1,2,4-恶二唑-3-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将三乙氧基甲烷 6-(1,2,4-恶二唑-3-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-胺(50 mg, 0.228 mmol)、2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸(95.3 mg, 0.342 mmol)、甲基咪唑(56.2 mg, 0.684 mmol)溶于 20 mL 乙腈和 1 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 75℃反应 5 分钟, 加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(96.0 mg, 0.342 mmol), 75℃反应 60 分钟。加入饱和氯化铵, 用乙酸乙酯萃取, 有机相水洗, 盐水洗, 减压浓缩, 残余物经 prep-HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1%的甲酸水溶液=20%~90%, V/V) 纯化得到 N-(6-(1,2,4-恶二唑-3-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺(7.5 mg, 白色固体, 产率 6.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.39 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z: 480.1 [M+H]⁺。

实施例 182: N-(6-(1,4-二恶烷-2-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 5-(5,6-二氢-1,4-二氧代-2-基)-2-硝基吡啶

将 5-溴-2-硝基吡啶 (500 mg, 2.46 mmol), 2-(5,6-二氢-1,4-二氧代-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷, 碳酸钾 (1021 mg, 7.39 mmol) 溶于 25 mL 1,4-二氧六环和 5 mL 水中, 加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钾 (180 mg, 0.246 mmol), 氮气保护, 90 °C 搅拌三小时。反应液减压浓缩, 加入乙酸乙酯和水, 分层, 水相用乙酸乙酯萃取, 有机相水洗、盐水洗, 减压浓缩得到残余物, 经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=20, *V/V*) 纯化得到 5-(5,6-二氢-1,4-二氧代-2-基)-2-硝基吡啶 (550 mg 粗品, 黄色固体, 产率 107%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 209.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 5-(1,4-二恶烷-2-基)吡啶-2-胺

将 5-(5,6-二氢-1,4-二氧代-2-基)-2-硝基吡啶 (600 mg, 2.88 mmol) 溶于 50 mL 甲醇中, 加入二氧化铂 (300 mg, 0.096 mmol), 氢气球保护下, 50 °C 搅拌过夜。反应液冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 滤饼用甲醇淋洗, 滤液减压浓缩得到 5-(1,4-二恶烷-2-基)吡啶-2-胺 (500 mg, 黄色油状物, 产率 96.3%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 181.3 [M+H]⁺。

步骤 3: 3-溴-5-(1,4-二恶烷-2-基)吡啶-2-胺

将 5-(1,4-二恶烷-2-基)吡啶-2-胺 (400 mg, 2.22 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (435 mg, 2.44 mmol), 室温搅拌半小时。将反应液减压浓缩得到残余物, 经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=50, *V/V*) 纯化得到 3-溴-5-(1,4-二恶烷-2-基)吡啶-2-胺 (420 mg, 黄色固体, 产率 73%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 261.1 [M+H]⁺。

步骤 4: 2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)硫脲基)-3-溴-5-(1,4-二恶烷-2-基)吡啶

将 3-溴-5-(1,4-二恶烷-2-基)吡啶-2-胺 (420 mg, 1.62 mmol) 溶于 50 mL 丙酮中, 加入 9-芴甲氧基羰基异硫氰酸酯 (684 mg, 2.43 mmol), 室温搅拌过夜。将反应液减压浓缩得到残余物, 经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=30, *V/V*) 纯化得到 2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)硫脲基)-3-溴-5-(1,4-二恶烷-2-基)吡啶 (430 mg, 黄色固体, 产率 30.4%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 540.1 [M+H]⁺。

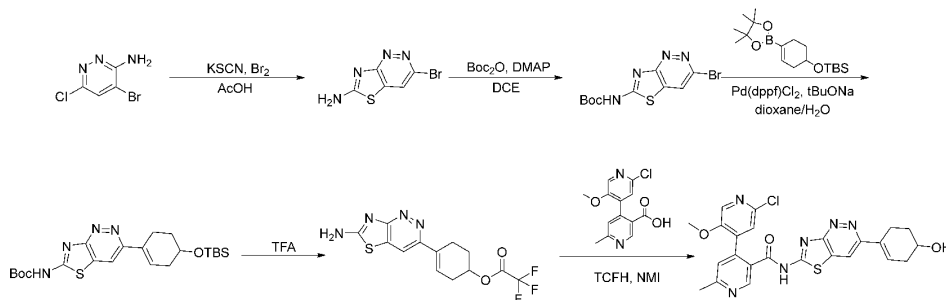
步骤 5: 6-(1,4-二恶烷-2-基)噻唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

将 2-(3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)硫脲基)-3-溴-5-(1,4-二恶烷-2-基)吡啶 (420 mg, 0.777 mmol)、L-脯氨酸 (89.5 mg, 0.777 mmol)、碳酸钾 (322 mg, 2.33 mmol) 溶于 50 mL 无水 1,4-二氧六环中, 加入碘化亚铜 (74.00 mg, 0.389 mmol), 氮气保护, 80 °C 搅拌三小时。反应液减压浓缩得到残余物, 经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=10, *V/V*) 纯化得到 6-(1,4-二恶烷-2-基)噻唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺 (50 mg, 黄色固体, 产率 27.1%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 238.3 [M+H]⁺。

步骤 6: N-(6-(1,4-二恶烷-2-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 6-(1,4-二恶烷-2-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺 (50 mg, 0.211 mmol)、2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (64.6 mg, 0.232 mmol)、甲基咪唑 (51.9 mg, 0.632 mmol) 溶于 4 mL 乙腈和 1 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 70 °C 搅拌五分钟, 滴加 1 mL 的 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐的乙腈溶液 (65 mg, 0.232 mmol), 70 °C 搅拌一小时。将反应液经 prep-HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1%的甲酸水溶液=0 ~ 50, V/V) 纯化得到 N-(6-(1,4-二恶烷-2-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (60 mg, 白色固体, 产率 57.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.24 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.78 - 4.75 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 2.61 (s, 3H). LC/MS (ESI) *m/z*: 498.4 [M+H]⁺.

实施例 183: 2'-氯-N-(3-(4-羟基环己基-1-烯-1-基)噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 3-溴噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-胺

向 4-溴-6-氯哒嗪-3-胺 (5 g, 24.0 mmol) 的醋酸 (50 mL) 溶液中加入硫氰化钾 (23.3 g, 240 mmol) 和液溴 (3.1 mL, 60.5 mmol)。然后将混合物在 70 °C 下搅拌 64 小时。反应完全后, 过滤, 滤饼用 50% 甲醇冲洗, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (橙黄色固体, 2.5 g, 产率 45.1%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 231.0 [M+H]⁺.

步骤 2: (3-溴噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)氨基甲酸叔丁酯

向 3-溴噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-胺 (2.5 g, 10.8 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (4.72 g, 21.6 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (0.26 g, 2.16 mmol)。然后将混合物室温下反应 2 小时。反应完全后, 减压浓缩, 残余物经反相 (洗脱剂: 水/乙腈, 梯度: 0 - 100% 乙腈) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 800 mg, 产率 22.4%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 333.0 (M+2H)⁺.

步骤 3: 叔丁基(3-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)氨基甲酸酯

向 (3-溴噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)氨基甲酸叔丁酯 (100 mg, 0.302 mmol) 的 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合溶液中依次加入叔丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)环己-3-烯-1-基)氧基)硅烷 (123 mg, 0.364 mmol), 叔丁醇钠 (116 mg, 1.21 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)]

二茂铁]二氯化钨 (44 mg, 0.060 mmol)。然后将混合物在氮气下 95 °C 搅拌 2 小时。反应完全后, 过滤后减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 5% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (淡黄色固体, 75 mg, 产率 53.7%)。LC/MS (ESI) m/z: 463.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 4-(6-氨基噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)环己-3-烯-1-基 2,2,2-三氟乙酸盐

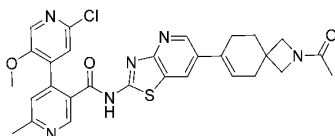
向叔丁基(3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己-1-烯-1-基)噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)氨基甲酸酯 (75 mg, 0.162 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2 mL, 26.1 mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时。反应完全后, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 5% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (淡黄色固体, 55 mg, 产率 98.5%)。LC/MS (ESI) m/z: 345.1 [M+H]⁺。

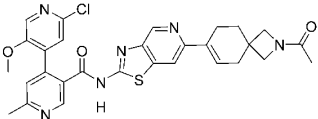
步骤 5: 2'-氯-N-(3-(4-羟基环己基-1-烯-1-基)噻唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

向 4-(6-氨基噻唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)环己-3-烯-1-基 2,2,2-三氟乙酸盐 (55 mg, 0.16 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 和乙腈 (5 mL) 混合溶液中依次加入 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (67 mg, 0.240 mmol) 和 N-甲基咪唑 (39 mg, 0.475 mmol)。然后在 70 °C 下向混合物中加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (54 mg, 0.192 mmol)。将混合物在 70 °C 下搅拌 2 小时。反应完全后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (白色固体, 10.9 mg, 产率 13.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.51 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.64 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 1H)。LC/MS (ESI) m/z: 509.2 [M+H]⁺。

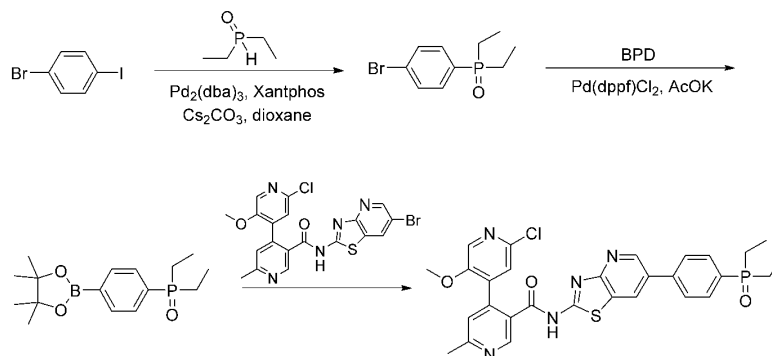
以市售原料参照实施例 183 合成步骤合成表 11 中实施例化合物。

表 11:

实施 例	化学结构	LC/MS(ESI) m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
184		575.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.23 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.64 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.49 -

			2.44 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.76 (s, 3H).
185		575.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.72 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.80 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.63 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.76 (s, 3H).

实施例 186: 2-氯-N-(6-(4-(二乙基磷酸基)苯基)噻唑并[4, 5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4, 4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: (4-溴苯基)二乙基氧化膦

将对溴碘苯(1g, 3.55mmol)、氧化二乙基膦(450mg, 4.24mmol)、碳酸铯(1.6g, 4.95mmol)、4,5-二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(150mg, 0.27mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(80 mg, 0.09 mmol)溶于 50 mL 无水 1,4-二氧六环中, 在氮气保护下升温至 105℃搅拌 2~2.5 小时。反应液冷却至室温, 加水淬灭反应。混合液用乙酸乙酯萃取三遍, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 7% 甲醇, 220nm 监测吸收峰) 纯化得到标题化合物(黄色固体, 900 mg, 产率 97.5%)。LC/MS (ESI) m/z: 262.2 [M+H]⁺.

步骤 2: 二乙基 (4- (4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基) 苯基) 氧化膦

将(4-溴苯基)二乙基氧化膦(850mg, 3.26 mmol)、联硼酸频那醇酯(1.65g, 6.51 mmol)、乙酸

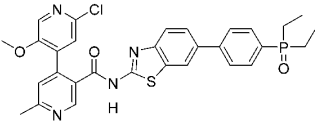
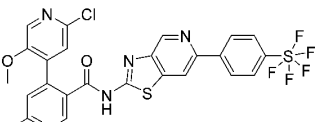
钾 (638.9mg, 6.51 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (285.9mg, 0.39 mmol) 溶于 40 mL 无水 1,4-二氧六环中, 在氮气保护下升温至 100℃ 搅拌 3 小时。反应液冷却至室温, 加水淬灭反应。混合液用乙酸乙酯萃取三遍, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 5% 甲醇, 220nm 监测吸收峰) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 550 mg, 产率: 55%)。LC/MS (ESI) m/z : 309.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 2-氯-N-(6-(4-(二乙基磷酸基)苯基)噻唑并[4, 5-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4, 4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 N-(6-溴噻唑并[4, 5-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4, 4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (100 mg, 0.2 mmol)、二乙基 (4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基) 苯基) 氧化膦 (69 mg, 0.22 mmol)、磷酸三钾 (129 mg, 0.60 mmol)、[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯 (13.1 mg, 0.02 mmol) 溶于 2 mL 水和 10 mL 1,4-二氧六环中, 在氮气保护下升温至 100℃ 搅拌 3 小时。反应液冷却至室温, 加水淬灭反应。混合液用乙酸乙酯萃取三遍, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤浓缩。残留物经反相制备 (洗脱剂: 乙腈/0.1% 的甲酸水溶液, 梯度: 25%~90%) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 42 mg, 产率: 34.8%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.29 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.01 - 0.92 (m, 6H)。LC/MS (ESI) m/z : 592.4 $[M+H]^+$ 。

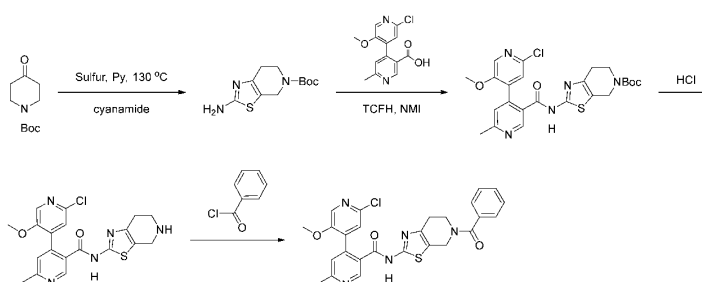
以市售原料参照实施例 186 合成步骤合成表 12 中实施例化合物。

表 12:

实施例	化学结构	LC/MS(ESI) m/z $[M+H]^+$	$^1\text{H NMR}$
187		591.8	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.02 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.86 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 2H), 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.05 - 1.85 (m, 4H), 1.01 - 0.93 (m, 6H)
188		614.1	$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.30 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

189		609.3	¹ HNMR(400MHz,DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.10(s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 4H), 1.03 - 0.93 (m, 6H)
190		607.2	¹ HNMR(400MHz,DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.11 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 4H), 1.99 - 1.85 (m, 4H)

实施例 191: *N*-(5-苯甲酰基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2-氨基-6,7-二氢噻唑[5,4]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯

向 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (5 g, 25.1 mmol) 的吡啶 (40 mL) 溶液中加入氰胺 (2.11 g, 50.2 mmol) 和硫磺粉 (1.61 g, 6.27 mmol)。反应混合物在 130 °C 下搅拌反应 1.5 小时。反应完全后, 过滤, 滤饼用少量乙酸乙酯冲洗得到标题化合物 (白色固体, 1.34 g, 产率 20.9%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 256.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 2-(2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯

向 2-氨基-6,7-二氢噻唑[5,4]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯 (500 mg, 1.96 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (12 mL) 和乙腈 (20 mL) 混合溶液中依次加入 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (655 mg, 2.35 mmol) 和 *N*-甲基咪唑 (482 mg, 5.87 mmol)。然后在 70 °C 下向混合物中加入 *N,N,N',N'*-四甲基氯

甲脒六氟磷酸盐 (659 mg, 2.35 mmol)。将混合物在 70°C 下搅拌 2 小时。反应完全后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 10% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (淡黄色固体, 1 g, 产率 99.0%)。LC/MS (ESI) m/z : 516.3 $[M+H]^+$ 。

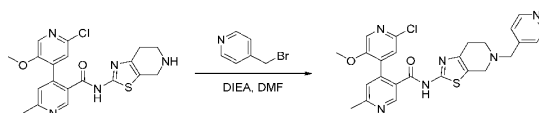
步骤 3: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 2-(2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯 (1 g, 1.938 mmol) 的盐酸二氧六环 (10 mL, 4 M) 的溶液在室温搅拌反应 2 小时。反应完全后, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 800 mg, 产率 99.3%)。LC/MS (ESI) m/z : 416.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: N-(5-苯甲酰基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

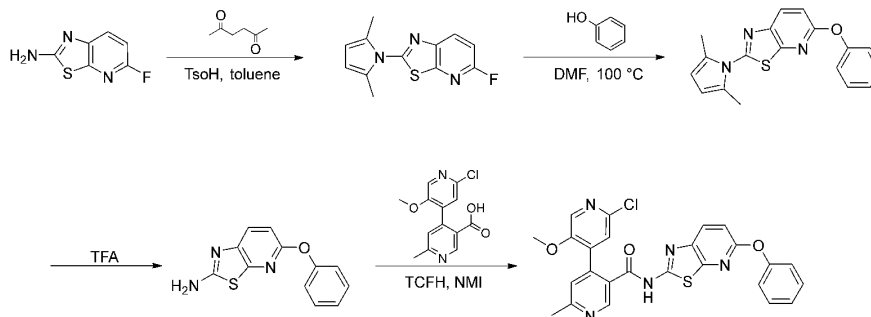
向 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (100 mg, 0.240 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入三乙胺 (0.1 mL, 0.721 mmol), 然后在 0 °C 下向混合物中加入苯甲酰氯 (51 mg, 0.363 mmol)。将混合物在 0 °C 下搅拌 1 小时。反应完全后, 加入水, 用二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (白色固体, 106.7 mg, 产率 85.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.63 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 4.88 - 4.48 (m, 2H), 4.10 - 3.62 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.58 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z : 520.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 192: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(5-(吡啶-4-基甲基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(5-(吡啶-4-基甲基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

向 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (100 mg, 0.240 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 的溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (186 mg, 1.44 mmol) 和 4-(溴甲基)吡啶盐酸盐 (62 mg, 0.360 mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应 5 小时。反应完全后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 8.2 mg, 产率 6.83%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.54 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.71 - 2.66 (m, 2H), 2.58 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z : 507.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 193: 2'-氯-N-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-**联吡啶]-3-甲酰胺****步骤 1: 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟噻唑并[5,4-b]吡啶**

氮气氛围下, 向 5-氟噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺 (2 g, 11.8 mmol) 和 2,5-己二酮 (2.77 mL, 23.6 mmol) 的干燥甲苯 (10 mL) 溶液中加入对甲苯磺酸 (0.20 g, 1.18 mmol), 反应液在分水器等下 120 °C 搅拌 16 小时。反应完全后, 反应液冷却至室温, 加入碳酸氢钠, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 10% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (棕色油状, 2.1 g, 产率 71.8%)。LC/MS (ESI) m/z : 248 $[M+H]^+$

步骤 2: 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-5-苯氧基噻唑并[5,4-b]吡啶

向 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟噻唑并[5,4-b]吡啶 (0.50 g, 2.02 mmol) 和碳酸铯 (1.98 g, 6.07 mmol) 的 N-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 溶液中加入苯酚 (0.27 mL, 3.03 mmol), 反应液在 100 °C 下搅拌 4 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 10% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (无色油状, 600 mg, 产率 92.3%)。LC/MS (ESI) m/z : 322 $[M+H]^+$

步骤 3: 6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺

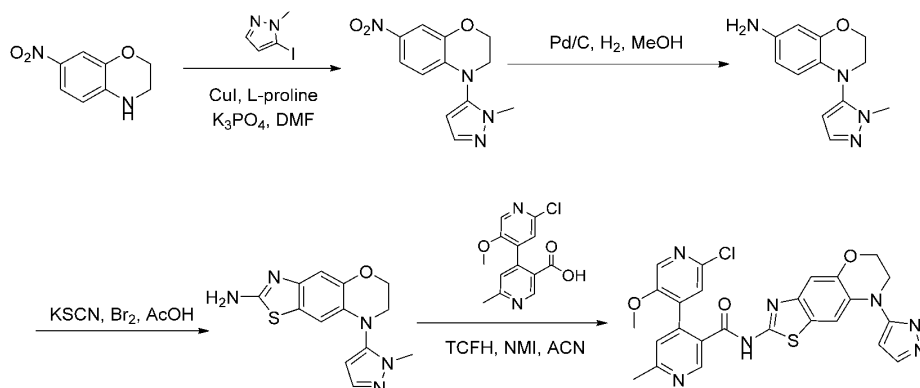
向 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-5-苯氧基噻唑并[5,4-b]吡啶 (600 mg, 1.867 mmol) 的水 (3 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3 mL)。混合液在 80 °C 搅拌反应 2 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 30 - 60% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (棕色固体, 400 mg, 产率 88.0%)。LC/MS (ESI) m/z : 244 $[M+H]^+$

步骤 4: 2'-氯-N-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

向 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (230 mg, 0.825 mmol) 和 5-苯氧基噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺 (200.78 mg, 0.825 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液中加入 N-甲基咪唑 (203 mg, 2.48 mmol), 反应混合物在 70 °C 下搅拌 10 分钟。而后将 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (232 mg, 0.83 mmol) 加入到反应液中, 在 70 °C 下搅拌 16 小时。反应完全后, 反应液冷却至室温, 将反应液减压浓缩。

残余物经 C18 制备纯化得到标题化合物 (白色固体, 69.3 mg, 产率 16.7%)。LC/MS (ESI) m/z : 504 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

实施例 194: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(8-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7,8-二氢-6H-噻唑并[5',4':4,5]苯并[1,2-b][1,4]噻嗪-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪

向 7-硝基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并异噻嗪 (1.00 g, 5.55 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液中加入碘化亚铜 (0.53 g, 2.78 mmol), L-脯氨酸 (0.64 g, 5.55 mmol) 和磷酸钾 (3.53 g, 16.65 mmol)。反应混合物在氮气保护下 120 °C 搅拌反应 12 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用硅胶层析法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化, 得到 4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪 (黄色固体, 0.60 g, 产率: 41.7%)。LC/MS (ESI) m/z : 261.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-胺

向 4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪 (600.0 mg, 2.31 mmol) 的甲醇溶液中加入钯碳 (490.7 mg, 0.46 mmol), 反应混合物在氢气氛围下室温搅拌 5 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 得到的粗产物 4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-胺 (黄色固体, 470.0 mg, 产率: 88.5%) 直接用于下一步。LC/MS (ESI) m/z : 231.1 $[M+H]^+$ 。

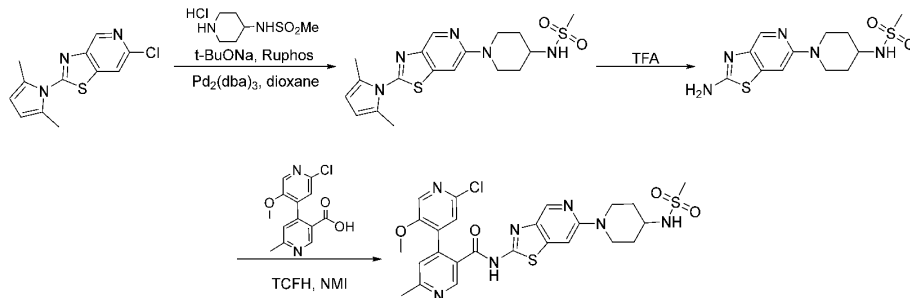
步骤 3: 8-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7,8-二氢-6H-噻唑[5',4':4,5]苯并[1,2-b][1,4]噻嗪-2-胺

在 0 °C 下, 向硫氰酸钾 (211.0 mg, 2.17 mmol) 的醋酸 (5 mL) 溶液中加入 4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-7-胺 (100 mg, 0.43 mmol) 后缓慢滴加液溴 (138.8 mg, 0.87 mmol) 的醋酸 (5 mL) 溶液。反应混合物在室温下搅拌 12 小时。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用硅胶层析法 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 10 - 30% 甲醇) 纯化, 得到 8-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7,8-二氢-6H-噻唑[5',4':4,5]苯并[1,2-b][1,4]噻嗪-2-胺 (黄色固体, 60.0 mg, 产率: 48.1%)。LC/MS (ESI) m/z : 288.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(8-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7,8-二氢-6H-噻唑并[5',4':4,5]苯并[1,2-b][1,4]噻嗪-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

[1,2-b][1,4]噁嗪-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 8-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-7,8-二氢-6*H*-噻唑并[5',4':4,5]苯并[1,2-*b*][1,4]噁嗪-2-胺 (50.0 mg, 0.17 mmol), 2'-氯-5'-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-4-羧酸 (48.5 mg, 0.17 mmol), N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (48.8 mg, 0.17 mmol) 和 N-甲基咪唑 (42.8 mg, 0.52 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 反应混合物在 70 °C 搅拌反应 4 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩, 得到的残留物用制备 HPLC 纯化得到 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(8-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-7,8-二氢-6*H*-噻唑并[5',4':4,5]苯并[1,2-*b*][1,4]噁嗪-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (白色固体, 22.6 mg, 产率: 23.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.69 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.41 – 4.33 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.64 – 3.59 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.59 (s, 3H). LC/MS (ESI) *m/z*: 548.1 [M+H]⁺.

实施例 195: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-(4-(甲基磺酰胺基)哌啶-1-基)噻唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺**步骤 1: N-(1-(2-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基)哌啶-4-基)甲磺酰胺**

向 6-氯-2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)[1,3]噻唑并[4,5-*c*]吡啶 (200 mg, 0.758 mmol) 和 N-(六氢吡啶-4-基)甲磺酰胺 (270.4 mg, 1.517 mmol) 的 1,4-二氧六环 (60 mL) 溶液中加入 Pd₂(dba)₃ (138.9 mg, 0.152 mmol), Ruphos (142 mg, 0.303 mmol) 和叔丁醇钠 (364 mg, 3.79 mmol), 反应在 100 °C 下搅拌 3 小时。反应完全后, 浓缩反应液得到粗产物。粗品柱层析色谱法(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0%- 50% 甲醇)纯化得到标题化合物 (棕色固体, 350mg, 产率 91.1%)。

步骤 2: N-(1-(2-氨基噻唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基)哌啶-4-基)甲磺酰胺

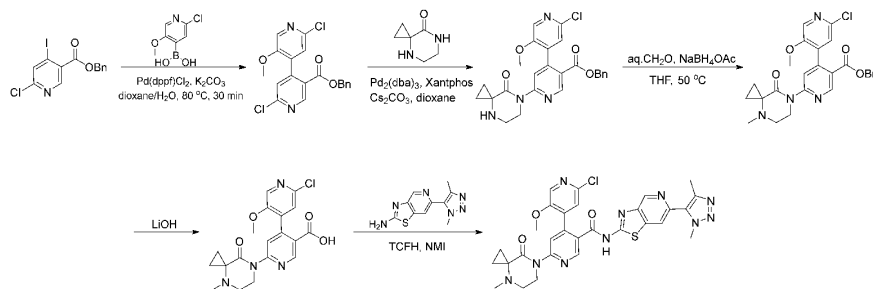
向 N-(1-(2-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基)哌啶-4-基)甲磺酰胺 (100 mg, 0.247 mmol) 的溶液中加入三氟乙酸 (5 mL) 和 H₂O (5 mL), 反应在 80 °C 下搅拌 2 小时。反应完全后, 浓缩反应液得到粗产物, 将粗产物溶解在甲醇中加入三乙胺, 并浓缩得到粗产物。粗产物通过硅胶色谱法(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0%- 50% 甲醇)纯化, 得到标题化合物 (棕色固体, 70 mg, 产率 86.7%)。

步骤 3: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-(4-(甲基磺酰胺基)哌啶-1-基)噻唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

向 N-(1-(2-氨基噻唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基)哌啶-4-基)甲磺酰胺 (70 mg, 0.214 mmol) 和 4-(2'-氯-5'-甲氧基吡啶-4-基)-6-甲基吡啶-3-羧酸 (65.5 mg, 0.235 mmol) 在乙腈 (5 mL) 和 DMF (3

mL) 中的溶液中加入 1-甲基咪唑 (52.7 mg, 0.641 mmol), 将反应在 70℃ 下搅拌 5 分钟, 再加入 TCFH (60 mg, 0.214 mmol), 将反应在 70℃ 下搅拌过夜。反应完全后, 加入水、乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩, 得到的残留物用反相制备纯化 (乙腈/水体系) 得到标题化合物 (黄色固体, 10 mg, 产率 8.0%)。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.84 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 3.01 – 2.93 (m, 5H), 2.60 (s, 3H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.51 – 1.39 (m, 2H). LC/MS (ESI) *m/z*: 588.2 [M+H]⁺.

实施例 196: 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-(4-甲基-8-氧代-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2', 6-二氯-5'-甲氧基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸苄酯

向 6-氯-4-碘烟酸苄酯 (1.10 g, 2.94 mmol) 的 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (4 mL) 的混合溶液中依次加入 (2-氯-5-甲氧基吡啶-4-基) 硼酸 (552 mg, 2.94 mmol), 碳酸钾 (1.22 g, 8.82 mmol) 和 1,1'-二苯基膦二茂铁二氯化钯 (215 mg, 0.294 mmol)。反应混合物在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 800 mg, 产率 69.6%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 389.1 [M+H]⁺.

步骤 2: 2'-氯-5'-甲氧基-6-(8-氧代-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸苄酯

向 2', 6-二氯-5'-甲氧基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸苄酯 (250 mg, 0.642 mmol) 的 1,4-二氧六环 (10 mL) 溶液中依次加入 4,7-二氮杂螺[2.5]辛-8-酮 (81 mg, 0.642 mmol), 碳酸铯 (628 mg, 1.927 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (37 mg, 0.064 mmol) 和三二亚苄基丙酮二钯 (59 mg, 0.064 mmol)。反应混合物在氮气保护下 100 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 100% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 150 mg, 产率 48.8%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 479.2 [M+H]⁺.

步骤 3: 2'-氯-5'-甲氧基-6-(4-甲基-8-氧代-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸苄酯

向 2'-氯-5'-甲氧基-6-(8-氧代-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸苄酯 (150 mg, 0.313 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中依次加入甲醛水溶液 (0.23 mL, 6.24 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (198 mg, 0.939 mmol)。反应混合物在 50 °C 下搅拌反应 2 小时。原料剩余, 然后继续补加甲醛水溶液 (0.23 mL, 6.24 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (198 mg, 0.939 mmol), 反应混合物在 50 °C 下继续搅拌反

应 2 小时。反应完全后，加入碳酸氢钠饱和水溶液，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯，梯度：0 - 100% 乙酸乙酯）纯化得到标题化合物（淡黄色油状，100 mg，产率 64.8%）。LC/MS (ESI) m/z : 493.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 2'-氯-5'-甲氧基-6-(4-甲基-8-氧代-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸

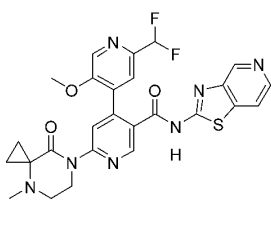
向 2'-氯-5'-甲氧基-6-(4-甲基-8-氧代-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸苯酯 (100 mg, 0.203 mmol) 的四氢呋喃 (3 mL)，甲醇 (1 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中加入氢氧化锂 (17 mg, 0.405 mmol)。反应混合物在 40 °C 下搅拌反应 2 小时。反应完全后，减压浓缩得到标题化合物（白色固体，80 mg，产率 97.9%），无须纯化直接进行下一步。LC/MS (ESI) m/z : 403.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-(4-甲基-8-氧代-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

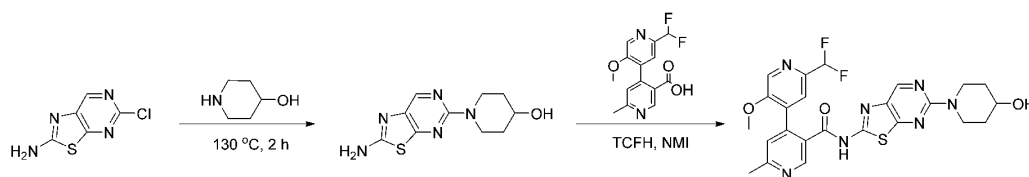
向 2'-氯-5'-甲氧基-6-(4-甲基-8-氧代-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基)-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (80 mg, 0.199 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5 mL) 和乙腈 (2.5 mL) 混合溶液中依次加入 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-胺 (59 mg, 0.240 mmol) 和 N-甲基咪唑 (49 mg, 0.597 mmol)。然后在 70 °C 下向混合物中加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲基六氟磷酸盐 (84 mg, 0.299 mmol)。将混合物在 70 °C 下搅拌 2 小时。反应完全后，加入水，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物（白色固体，11.4 mg，产率 9.10%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.36 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.27 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.46 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.36 - 1.29 (m, 2H), 1.17 - 1.05 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z : 631.4 $[M+H]^+$ 。

以市售原料参照实施例 196 合成步骤合成表 13 中实施例化合物。

表 13:

实施 例	化学结构	LC/MS(ESI) m/z $[M+H]^+$	¹ H NMR
197		647.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.37 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.02 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.35 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.34 - 1.26 (m, 2H), 1.13 - 0.94 (m, 2H).

实施例 198: 2'-(二氟甲基)-N-(5-(4-羟基吡啶-1-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 1-(2-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)哌啶-4-醇

将 5-氯噻唑[5,4-d]嘧啶-2-胺 (2 g, 10.7 mmol) 和哌啶-4-醇 (3.25 g, 32.2 mmol) 的混合物在 130 °C 下搅拌 2 小时。反应完全后, 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇, 梯度: 0 - 10% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (淡黄色固体, 1.15 g, 产率 42.7%)。LC/MS (ESI) m/z : 252.2 $[M+H]^+$ 。

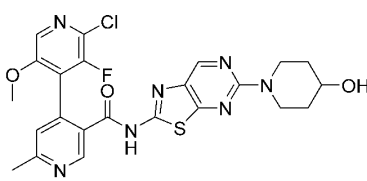
步骤 2: 2'-(二氟甲基)-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-5-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

向 1-(2-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)哌啶-4-醇 (100 mg, 0.398 mmol) 的 N,N -二甲基甲酰胺 (3 mL) 和乙腈 (5 mL) 的混合溶液中依次加入 2'-(二氟甲基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (117 mg, 0.398 mmol) 和 N -甲基咪唑 (98 mg, 1.19 mmol)。然后在 70 °C 下向混合物中加入 N,N,N',N' -四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (167 mg, 0.595 mmol)。将混合物在 70 °C 下搅拌 2 小时。反应完全后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 46.3 mg, 产率 22.1%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.89 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.99 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.39 - 1.31 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z : 528.2 $[M+H]^+$ 。

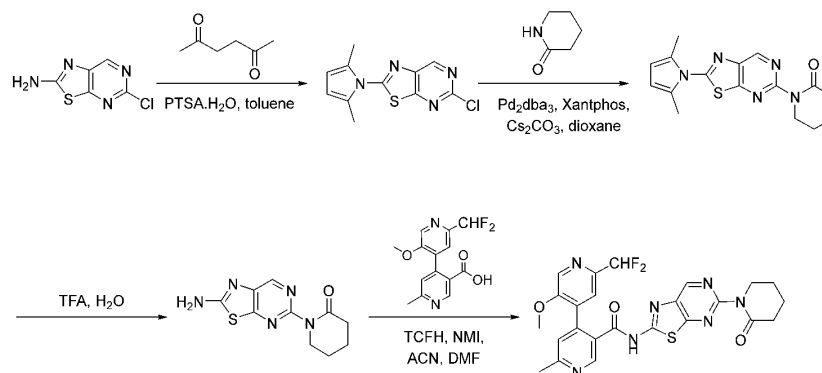
以市售原料参照实施例 198 合成步骤合成表 14 中实施例化合物。

表 14:

实施 例	化学结构	LC/MS(ESI) m/z $[M+H]^+$	1H NMR
199		540.3	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.93 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.99 (t, $J = 55.1$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 2H).

200		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.36 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 2H).
-----	---	---

实施例 201: 2'-(二氟甲基)-5'-甲氧基-6-甲基-N-(5-(2-氧代哌啶-1-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 5-氯-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶

向 5-氯[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-胺 (5 g, 26.8 mmol), 丙酮基丙酮 (6.12 g, 53.6 mmol) 的甲苯 (150 mL) 溶液中加入对甲苯磺酸水合物 (1.02 g, 5.36 mmol), 然后将混合物在 120 °C 下搅拌分水过夜。将混合物过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。滤液用碳酸氢钠水溶液洗涤, 饱和食盐水洗涤, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=10, *V/V*) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 2.7 g, 产率 38.1%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 265.2 [*M*+H]⁺。

步骤 2: 1-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)哌啶-2-酮

向 5-氯-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶 (500 mg, 1.89 mmol), 2-哌啶酮 (374 mg, 3.78 mmol), 碳酸铯 (1.85 g, 5.67 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (109 mg, 0.189 mmol) 的 1,4-二氧六环 (30 mL) 溶液加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (173 mg, 0.189 mmol), 混合液在氮气保护下 100 °C 搅拌两小时。将混合物减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=30, *V/V*) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 500 mg, 产率 80.9%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 328.4 [*M*+H]⁺。

步骤 3: 1-(2-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)哌啶-2-酮

将 1-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)哌啶-2-酮 (450 mg, 1.37 mmol) 溶于三

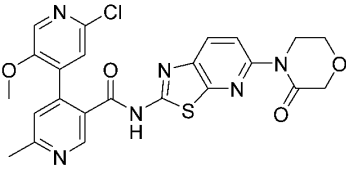
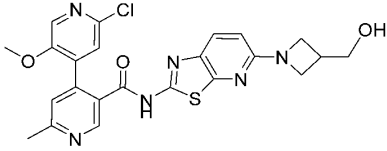
氟乙酸 (18 mL) 和水 (0.18 mL) 中, 反应混合物在 70 °C 下搅拌两小时。将混合物减压浓缩得到残余物, 再溶解于乙腈中, 用氨水中和。将混合物减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/0.1% 的氨水甲醇=10, V/V) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 150 mg, 产率 43.8%)。LC/MS (ESI) m/z: 250.0 [M+H]⁺。

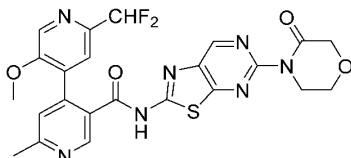
步骤 4: 2'-(二氟甲基)-5'-甲氧基-6-甲基-N-(5-(2-氧代哌啶-1-基)噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 1-(2-氨基噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基)哌啶-2-酮 (120 mg, 0.481 mmol)、2'-(二氟甲基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (156 mg, 0.530 mmol)、甲基咪唑 (237 mg, 2.89 mmol) 溶于乙腈(9 mL)和 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL) 中, 70 °C 搅拌五分钟, 滴加 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (270 mg, 0.963 mmol) 的乙腈溶液 (1 mL), 70 °C 搅拌两小时。补加甲基咪唑 (118 mg, 1.44 mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (135 mg, 0.481 mmol)的乙腈溶液 (1 mL), 70 °C 搅拌两小时。将反应液减压浓缩得到残余物, 用乙酸乙酯溶解, 有机相水洗、盐水洗, 减压浓缩得到产物粗品, 粗品经 prep-HPLC (洗脱剂: 甲醇/0.1%的甲酸水溶液=0 ~ 50, V/V) 纯化得到标题化合物 (50 mg, 白色固体, 产率 19.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.39 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.00 (t, *J* = 55.1 Hz, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.47 - 2.44 (m, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 4H)。LC/MS (ESI) m/z: 526.2 [M+H]⁺。

以市售原料参照实施例 201 合成步骤合成表 15 中实施例化合物。

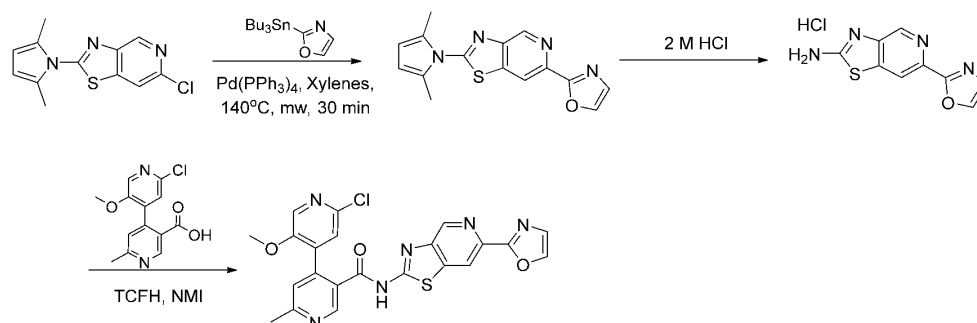
表 15:

实施 例	化学结构	LC/MS(ESI) m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
202		511.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.05 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.61 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).
203		497.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.36 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.55 - 3.53 (m, 2H), 3.37 - 3.20 (m,

			2H), 2.61 (s, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 1H).
204		528.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.40 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 55.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.04 - 3.91 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

实施例 205: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-(恶唑-2-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

3-甲酰胺



步骤 1: 2-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)恶唑

氮气保护下, 将 6-氯-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶 (200 mg, 0.79 mmol), 2-(三丁基锡基)恶唑 (299 mg, 0.83 mmol), 四三苯基膦钯 (96 mg, 0.08 mmol) 溶于二甲苯 (5 mL) 溶剂中。氮气保护下微波 140 °C 反应 30 分钟。反应完全后, 加入饱和氟化钾溶液搅拌一小时, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。得到的残留物用残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚, 乙酸乙酯, 梯度: 20%-80%乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 160 mg, 产率 71.2%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 296.9 [M+H]⁺。

步骤 2: 6-(恶唑-2-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐

将 2-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)恶唑 (120 mg, 0.40 mmol) 溶于 2M 盐酸 (5 mL) 溶剂中。70 °C 反应 1 小时。反应完全后, 减压浓缩, 加入二氯甲烷 (10 mL) 洗涤, 固体旋干得到标题化合物 (棕色固体, 66 mg, 产率 58.4%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 219.1 [M+H]⁺。

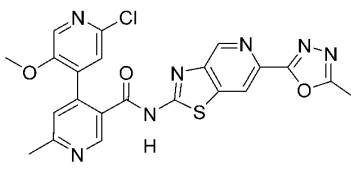
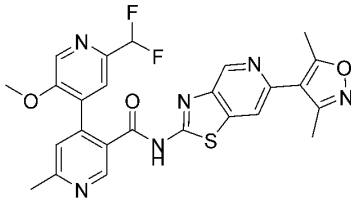
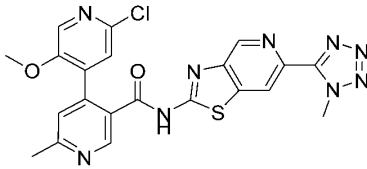
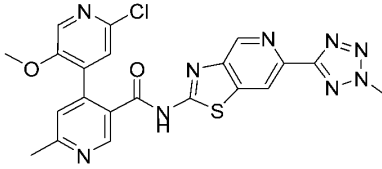
步骤 3: 2'-氯-N-(5-(4,4-二氟吡啶-1-基)-6-氟噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-3'-氟-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 6-(恶唑-2-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐 (46 mg, 0.18 mmol) 和 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (50 mg, 0.18 mmol) 溶于 5 mL 乙腈和 1 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入 N-甲基咪唑 (59.1 mg, 0.72 mmol), 搅 70 °C 拌 10 分钟后加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (76 mg,

0.27 mmol), 70 摄氏度反应 1 小时。向反应液中加入乙酸乙酯和水, 分层, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物经制备 HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1% 的甲酸水溶液, 梯度: 25%~90%) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 25 mg, 产率: 29%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.34 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z: 479.1 [M+H]⁺。

以市售原料参照实施例 205 合成步骤合成表 16 中实施例化合物。

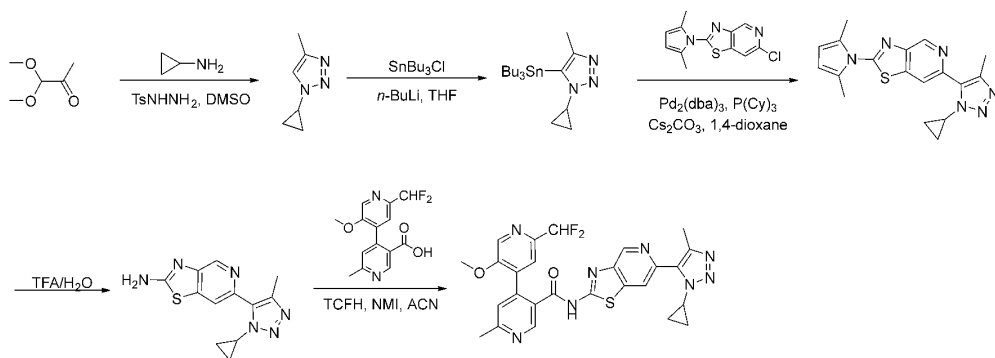
表 16:

实施 例	化学结构	LC/MS(ESI) m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
206		494.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.40 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).
207		523.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.25 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 55.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
208		494.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.40 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).
209		494.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.35 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.46 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

210		524.1	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.42 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).
211		525.2	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.35 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
212		534.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.26 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.80-4.88 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 6H).

实施例 213: *N*-(6-(1-环丙基-4-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)噻唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-2'-(二氟甲基)-5'-

甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 1-环丙基-4-甲基-1,2,3-三氮唑

将 1,1-二甲氧基丙酮 (3.00 g, 25.40 mmol) 和对甲苯磺酰肼 (4.73 g, 25.40 mmol) 溶于二甲基亚砜 (30 mL) 中, 反应混合物在室温搅拌 1 小时后加入环丙胺 (1.52 g, 26.7 mmol), 反应混合物在 80 °C 搅拌 1 小时。反应完全后, 向反应混合物加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。得到的标题化合物 (黄色油状物, 1.00 g, 产率: 31.9%) 粗品, 直接用于下一步反应。LC/MS (ESI) *m/z*: 124.2 [*M*+*H*]⁺。

步骤 2: 1-环丙基-4-甲基-5-(三丁基锡基)-1*H*-1,2,3-三唑

在-78 °C下, 向 1-环丙基-4-甲基-1,2,3-三氮唑 (1.0 g, 8.12 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中缓慢滴加正丁基锂 (6.1 mL, 9.74 mmol, 1.6 mol/L)。反应混合物在氮气保护下-78 °C搅拌 1 小时后加入三丁基氯化锡 (2.4 mL, 8.93 mmol)。反应混合物在氮气保护下-78 °C搅拌 0.5 小时。反应完全后, 将反应混合物恢复至室温, 加入饱和氯化铵溶液, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用硅胶层析法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯)纯化, 得到标题化合物 (黄色油状物, 300 mg, 产率: 9.0%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 414.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 6-(1-环丙基-4-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-*c*]吡啶

向 1-环丙基-4-甲基-5-(三丁基锡基)-1*H*-1,2,3-三唑 (250 mg, 0.61 mmol) 和 6-氯-2-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-*c*]吡啶 (160 mg, 0.61 mmol) 的 1,4-二氧六环 (10 mL) 溶液中加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (83.3 mg, 0.91 mmol), 三环己基膦 (51.0 mg, 0.18 mmol) 和碳酸铯 (494 mg, 1.52 mmol)。反应混合物在氮气保护下 118 °C搅拌反应 16 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用硅胶层析法(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 20 - 50% 乙酸乙酯)纯化, 得到标题化合物(黄色固体, 50 mg, 产率: 23.5%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 351.1 [M+H]⁺。

步骤 4: 6-(1-环丙基-4-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)噻唑[4,5-*c*]吡啶-2-胺

向 6-(1-环丙基-4-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-*c*]吡啶 (50.0 mg, 0.14 mmol) 中加入三氟乙酸 (1.0 mL) 和水 (1 滴), 70 °C搅拌反应 4 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 得到标题化合物(黄色固体, 30.0 mg, 产率: 77.2%)粗品直接用于下一步。LC/MS (ESI) *m/z*: 273.1 [M+H]⁺。

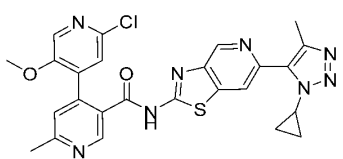
步骤 5: *N*-(6-(1-环丙基-4-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)噻唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)-2'-(二氟甲基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 6-(1-环丙基-4-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)噻唑[4,5-*c*]吡啶-2-胺 (30.0 mg, 0.11 mmol), 2'-二氟甲基-5'-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-4-羧酸 (32.4 mg, 0.11 mmol), *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (46.4 mg, 0.17 mmol) 和 *N*-甲基咪唑 (27.1 mg, 0.33 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 反应混合物在 70 °C搅拌反应 12 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩, 得到的残留物用制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (白色固体, 10.0 mg, 产率: 16.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.33 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.00 (t, *J* = 55.1 Hz, 1H), 4.16 – 4.04 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.12 – 1.00 (m, 4H)。LC/MS (ESI) *m/z*: 549.2 [M+H]⁺。

以市售原料参照实施例 213 合成步骤合成表 17 中实施例化合物。

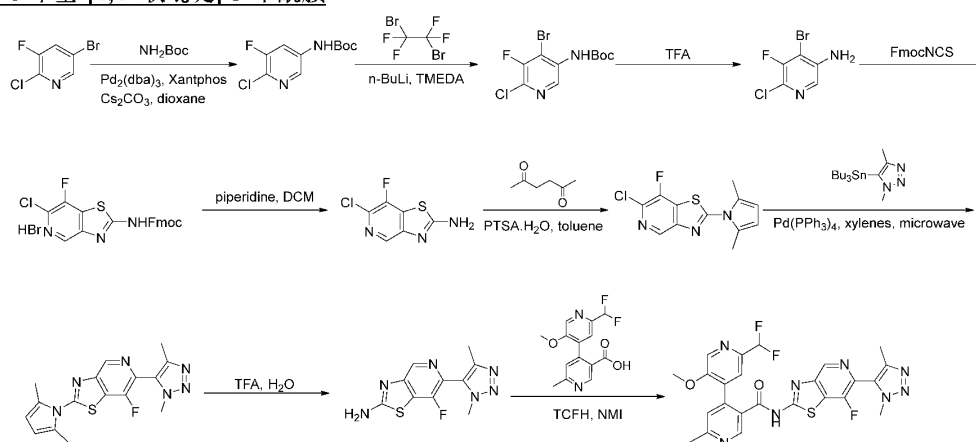
表 17:

实施 例	化学结构	LC/MS(ESI) <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H NMR
---------	------	---	--------------------

214		533.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.32 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.12 - 0.99 (m, 4H).
-----	---	-------	---

实施例 215: 2'-(二氟甲基)-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-

甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: (6-氯-5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

向 2-氯-3-氟-5-溴吡啶 (1.00 g, 4.75 mmol), 氨基甲酸叔丁酯 (610 mg, 5.23 mmol), 碳酸铯 (3.10 g, 9.50 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (110 mg, 0.190 mmol) 的 1,4-二氧六环 (20 mL) 溶液加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (130 mg, 0.143 mmol), 混合液在氮气保护下 85 °C 搅拌 20 小时。将混合物减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=4, V/V) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 920 mg, 产率 78.5%)。LC/MS (ESI) m/z: 246.9 [M+H]⁺。

步骤 2: (4-溴-6-氯-5-氟吡啶)-3-氨基甲酸叔丁酯

将 (6-氯-5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (920 mg, 3.73 mmol), N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (1.3 g, 11.2 mmol) 溶解于乙醚 (20 mL) 中。氮气保护下, 将反应液冷却至 -60 °C, 滴加 1.6 M 正丁基锂 (6.99 mL, 11.2 mmol), 滴加完, 将混合液升至 -20 °C, 搅拌 1.5 小时。将反应液冷却至 -60 °C, 滴加 1,2-二溴四氟乙烷 (3004 mg, 11.6 mmol), 滴加完, 将混合物缓慢升温至室温, 耗时一小时。用 1 N HCl (9.2 ml) 淬灭反应, 混合液用乙酸乙酯萃取, 有机相水洗、盐水洗, 无水硫酸钠干燥、过滤。混合物减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 1.1 g, 产率 90.6%)。LC/MS (ESI) m/z: 270.1 (M-56)⁺。

步骤 3: 4-溴-6-氯-5-氟吡啶-3-胺

将 (4-溴-6-氯-5-氟吡啶)-3-氨基甲酸叔丁酯 (1.1 g, 3.38 mmol) 溶于三氟乙酸 (15 mL) 和水 (7.5

mL) 中, 反应混合物在室温下搅拌一小时。将混合物减压浓缩得到残余物, 再溶解于乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 混合液用乙酸乙酯萃取, 有机相水洗、盐水洗, 无水硫酸钠干燥、过滤。混合物减压浓缩得到标题化合物 (黄色油状物, 800 mg, 产率 105%)。LC/MS (ESI) m/z : 226.8 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: (9H-苈-9-基)甲基(6-氯-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)氨基甲酸酯氢溴酸盐

将 4-溴-6-氯-5-氟吡啶-3-胺 (800 mg, 3.55 mmol) 溶于丙酮 (10 mL) 中, 加入 O-((9H-苈-9-基)甲基)碳酸异硫氰酸酯 (1200 mg, 4.26 mmol)。50 °C 搅拌过夜, 反应液冷却至室温, 过滤, 滤饼用丙酮淋洗, 固体减压干燥得到标题化合物 (1 g, 白色固体, 产率 55.6%)。LC/MS (ESI) m/z : 425.9 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 6-氯-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺

向(9H-苈-9-基)甲基(6-氯-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)氨基甲酸酯氢溴酸盐 (900 mg, 1.78 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中加入哌啶 (1.51 g, 17.8 mmol), 然后将混合物在室温下搅拌一小时。将混合物减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=30, V/V) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 360 mg, 产率 99.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 2H)。LC/MS (ESI) m/z : 203.8 $[M+H]^+$ 。

步骤 6: 6-氯-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶

向 6-氯-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺 (360 mg, 1.77 mmol), 丙酮基丙酮 (404 mg, 3.54 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入对甲苯磺酸水合物 (67.3 mg, 0.354 mmol), 然后将混合物在 130 °C 下回流分水两小时。反应液冷却至室温, 加入乙酸乙酯, 用碳酸氢钠水溶液洗涤, 饱和食盐水洗涤, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=10, V/V) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 300 mg, 产率 60.2%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 2.41 (s, 6H)。LC/MS (ESI) m/z : 282.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶

向 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶 (250 mg, 0.887 mmol), 1,4-二甲基-5-(三丁基锡基)-1H-1,2,3-三唑 (514 mg, 1.33 mmol) 的二甲苯 (10 mL) 溶液加入四三苯基磷钼 (308 mg, 0.266 mmol), 混合液在氮气保护下 140 °C 微波反应半小时。将混合物减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=3, V/V) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 290 mg, 产率 95.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.29 (d, J = 2.0 Hz, 3H)。LC/MS (ESI) m/z : 343.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 8: 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺

将 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶 (270 mg, 0.789 mmol) 溶于三氟乙酸 (15 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 反应混合物在 70 °C 下搅拌三小时。将混合物减压浓缩得到残余物, 再溶解于乙腈中, 用氨水中和。将混合物减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/0.1%的氨水甲醇=10, V/V) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 130 mg, 产率 62.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 5H), 4.01 (s, 3H), 2.25 (d, J = 1.8 Hz, 3H)。LC/MS (ESI) m/z : 265.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 9: 2'-(二氟甲基)-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

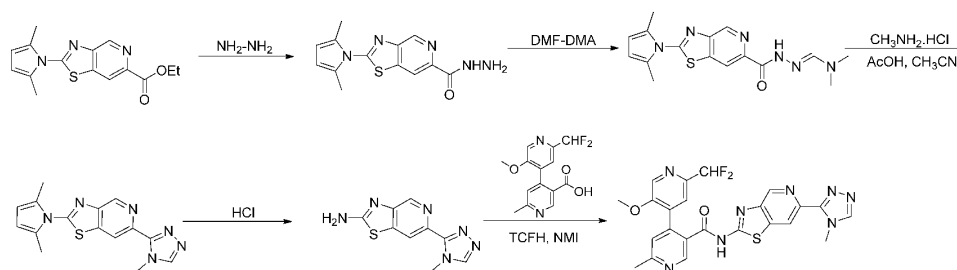
将 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺 (50 mg, 0.189 mmol)、2'-(二氟甲基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (61.2 mg, 0.208 mmol)、甲基咪唑 (93.2 mg, 1.14 mmol) 溶于乙腈 (4 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 70 °C 搅拌五分钟, 滴加 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (106 mg, 0.378 mmol) 的乙腈溶液 (1 mL), 70 °C 搅拌两小时。将反应液减压浓缩得到残余物, 用乙酸乙酯溶解, 有机相水洗、盐水洗, 减压浓缩得到产物粗品, 粗品经 prep-HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1% 的甲酸水溶液=0 ~ 50, V/V) 纯化得到标题化合物 (11 mg, 白色固体, 产率 10.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.65 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.01 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). LC/MS (ESI) *m/z*: 541.2 [M+H]⁺.

以市售原料参照实施例 215 合成步骤合成表 18 中实施例化合物。

表 18:

实 施 例	化学结构	LC/MS(ESI) <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H NMR
216		525.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.64 (s, 1H), 9.14 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.27 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 3H).
217		543.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.76 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

实施例 218: 2'-(二氟甲基)-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酰肼

将 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (1.5 g, 4.98 mmol), 溶于乙醇 (20 mL) 溶剂中。加入 80% 水合肼 (2 mL)。85℃ 反应 2 小时。反应完全后, 将反应液过滤, 滤饼用乙醇 (10 mL) 洗涤, 烘干得到的得到标题化合物 (白色固体, 1.2 g, 产率 83.9%)。LC/MS (ESI) m/z : 288.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: N'-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-N,N-二甲基甲酰胺

将 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酰肼 (1.2 g, 4.18 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (5 mL) 和 二氯甲烷 (10 mL) 混合溶剂中。40℃ 反应 2 小时。反应完全后, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯 (20 mL), 搅拌半小时。减压过滤, 滤饼浓缩蒸干得到标题化合物 (白色固体, 1.1 g, 产率 76.9%)。LC/MS (ESI) m/z : 343.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)噻唑[4,5-c]吡啶

将 N'-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-N,N-二甲基甲酰胺 (1.1 g, 3.21 mmol) 溶于 10 mL 乙腈和 1 mL 乙酸混合溶剂中, 加入甲胺盐酸盐 (433 mg, 6.42 mmol), 60 摄氏度反应 2 小时。反应完全后, 向反应液中加入乙酸乙酯和水, 分层, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷, 甲醇, 梯度: 0%-10% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 650 mg, 产率 65.1%)。LC/MS (ESI) m/z : 311.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)噻唑[4,5-c]吡啶盐酸盐

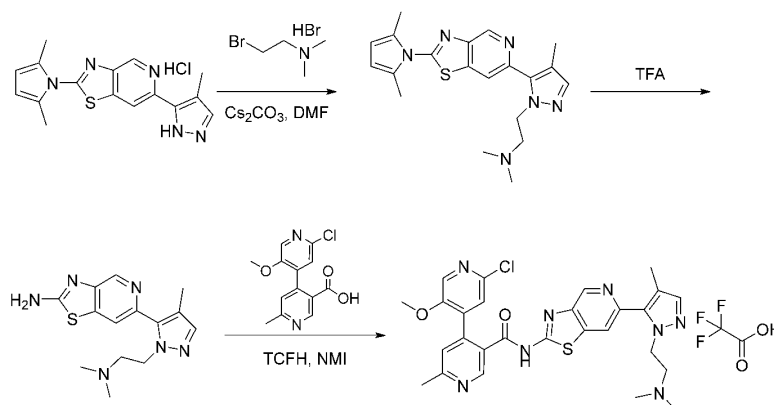
将 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)噻唑[4,5-c]吡啶 (1.1 g, 3.21 mmol) 溶于 10 mL 2 M 盐酸中, 70 摄氏度反应 30 分钟。反应完全后减压浓缩, 加入 5 mL 二氯甲烷, 搅拌半小时后过滤, 滤饼减压蒸干得到标题化合物 (黄色固体, 200 mg, 产率 77.1%)。LC/MS (ESI) m/z : 233.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 2'-(二氟甲基)-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)噻唑[4,5-c]吡啶盐酸盐 (75 mg, 0.28 mmol) 和 2'-(二氟甲基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (3982 mg, 0.28 mmol) 溶于 5 mL 乙腈和 1 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入 N-甲基咪唑 (92 mg, 1.12 mmol), 搅 70℃ 拌 10 分钟后加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (118 mg, 0.42 mmol), 70 摄氏度反应 1 小时。向反

应液中加入乙酸乙酯和水, 分层, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的残留物制备 HPLC 标题化合物 (白色固体, 35 mg, 产率 24.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.33 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.00 (t, $J = 55.1$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). LC/MS (ESI) m/z : 509.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 219: 2'-氯-N-(6-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺三氟乙酸盐



步骤 1: 2-(5-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙烷-1-胺

向 2-(5-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶)盐酸盐 (330 mg, 0.954 mmol), N,N-二甲基氨基溴乙烷氢溴酸盐 (289 mg, 1.24 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中加入碳酸铯 Cs_2CO_3 (1.55 g, 4.77 mmol), 然后将混合物在 100 °C 下搅拌三小时。将混合物减压浓缩, 加入乙酸乙酯, 用水洗涤, 饱和食盐水洗涤, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 = 10, V/V) 纯化得到粗产物, 粗品经 prep-HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1% 的三氟乙酸水溶液 = 0 ~ 50, V/V) 纯化得到标题化合物 (20 mg, 黄色固体, 产率 5.25%)。LC/MS (ESI) m/z : 381.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 6-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺

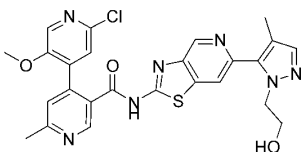
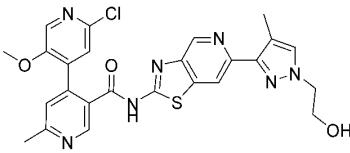
将 2-(5-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-4-甲基-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙烷-1-胺 (20 mg, 0.053 mmol) 溶于三氟乙酸 (2 mL) 中, 加入水 (0.04 mL)。70 °C 搅拌两小时。反应液减压浓缩干得残余物, 再溶解于乙腈中, 氨水中和, 减压浓缩, 残余物经反相色谱柱 (C18, 洗脱剂: 乙腈/0.1% 的甲酸水溶液 = 0 ~ 30, V/V) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 10 mg, 产率 62.9%)。LC/MS (ESI) m/z : 303.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 2'-氯-N-(6-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺三氟乙酸盐

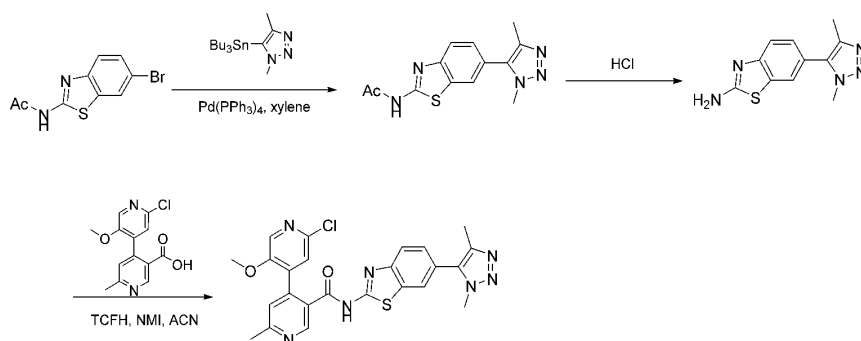
将 6-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-甲基-1H-吡唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺 (10 mg, 0.033 mmol)、2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (10.1 mg, 0.036 mmol)、甲基咪唑 (16.3 mg, 0.198 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 70 °C 搅拌五分钟, 滴加 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (27.8 mg, 0.099 mmol) 的乙腈溶液 (1 mL), 70 °C 搅拌四小时。将反应液减压浓缩得到残余物, 用乙酸乙酯溶解, 有机相水洗、盐水洗, 减压浓缩得到产物粗品, 粗品经 prep-HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1%的三氟乙酸水溶液=0~50, V/V) 纯化得到标题化合物 (2 mg, 灰色固体, 产率 10.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.30 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.64 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.64 – 3.55 (m, 5H), 2.84 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). LC/MS (ESI) *m/z*: 563.2 [M+H]⁺.

以市售原料参照实施例 219 合成步骤合成表 19 中实施例化合物。

表 19:

实施 例	化学结构	LC/MS(ESI) <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H NMR
220		536.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.27 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.84 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.68 – 3.63 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).
221		536.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.14 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.92 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.14 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (q, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

实施例 222: 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: *N*-(6-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺

向 *N*-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺 (500 mg, 1.84 mmol) 和 1,4-二甲基-5-(三丁基锡基)-1*H*-1,2,3-三唑 (854 mg, 2.21 mmol) 的二甲苯 (10 mL) 溶液中加入四三苯基膦钯 (639 mg, 0.55 mmol)。反应混合物在微波反应器中 160 °C 搅拌 2 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用硅胶层析法 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 30 - 70% 乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物 (黄色固体, 180 mg, 产率: 34.0%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 288.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 6-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-胺

向 *N*-(6-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺 (180 mg, 0.63 mmol) 中加入盐酸溶液 (6.0 M, 10 mL), 100 °C 搅拌 2 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 残余物经打浆纯化得到标题化合物 (黄色固体, 120 mg, 产率: 78.1%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 246.1 [M+H]⁺。

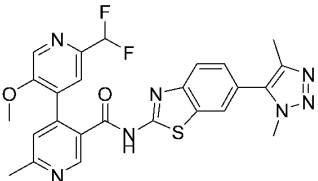
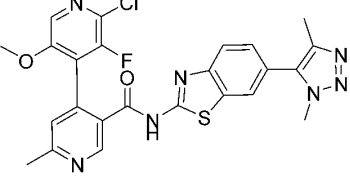
步骤 3: 2'-氯-*N*-(6-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 6-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-胺 (50.0 mg, 0.20 mmol), 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (56.8 mg, 0.20 mmol), N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (85.8 mg, 0.31 mmol) 和 N-甲基咪唑 (50.2 mg, 0.61 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 反应混合物在 70 °C 搅拌 4 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩, 得到的残留物用制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (白色固体, 12.0 mg, 产率: 11.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.08 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。LC/MS (ESI) *m/z*: 506.1 [M+H]⁺。

以市售原料参照实施例 222 合成步骤合成表 20 中实施例化合物。

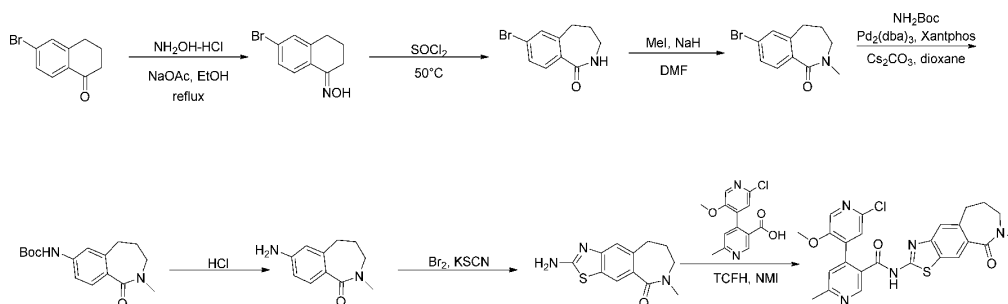
表 20:

实施 例	化学结构	LC/MS(ESI) <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H NMR
---------	------	---	--------------------

223		522.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.11 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 55.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
224		524.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.22 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

实施例 225: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-甲基-5-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-噻唑并[4', 5':4,5]苯并

[1, 2-c]氮杂-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 6-溴-3,4-二氢萘-1(2H)-酮肟

在室温下, 将盐酸羟胺(1.16 g, 16.7 mmol) 溶于无水乙醇(25 mL), 加入醋酸钠(1.37 g, 16.7 mmol) 和 6-溴-3,4-二氢萘-1(2H)-酮(2.5 g, 11.1 mmol), 混合液加热回流 3 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加水, 过滤, 滤饼用少量水洗涤, 干燥固体得到标题化合物(淡黄色固体, 2.6 g, 产率: 97.5%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 240.0 [M+H]⁺。

步骤 2: 7-溴-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂-1-酮

在室温下, 将 6-溴-3,4-二氢萘-1(2H)-酮肟(2.6 g, 10.8 mmol) 溶于氯化亚砷(25 mL), 混合液加热至 50°C 搅拌 2 小时。反应完后, 直接旋干, 用乙酸乙酯稀释后倒入饱和碳酸氢钠溶液中, 至弱碱性, 并用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 有机相直接减压浓缩拌样过柱(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=10/1, V/V) 得到标题化合物(淡绿色固体, 1.5 g, 产率: 57.7%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 239.9 [M+H]⁺。

步骤 3: 7-溴-2-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂-1-酮

将 7-溴-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂-1-酮(1.4 g, 5.83 mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL), 氮气保护下, 在冰浴下分批加入 60%钠氢(0.47 g, 11.7 mmol), 并一直保持此温度搅拌 30 min, 然后在此温度下缓慢滴加碘甲烷(1.24 g, 8.75 mmol), 滴加完毕后恢复至室温继续反应 2 小时。反应完后, 反应液用饱和氯化铵淬灭并用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 有机相直接减压浓缩拌样过柱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/1, V/V)得到标题化合物(白色固体, 1.2 g, 产率: 81.0%)。LC/MS (ESI) m/z: 254.0 [M+H]⁺。

步骤 4: (2-甲基-1-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂-7-基) 氨基甲酸叔丁酯

在室温下, 将 7-溴-2-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂-1-酮(100 mg, 0.393 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(15 mL), 加入氨基甲酸叔丁酯(69.2 mg, 0.59 mmol), 碳酸铯(385 mg, 1.18 mmol), 双(二亚苄基丙酮) 钼(II) (18.0 mg, 0.02 mmol)和 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(23 mg, 0.039 mmol), 在氮气保护下, 95℃搅拌 16 小时。反应完后加入饱和氯化铵, 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 有机相直接减压浓缩拌样过柱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/1, V/V)得到标题化合物(淡黄色固体, 100 mg, 产率: 87.5%)。LC/MS (ESI) m/z: 291.2 [M+H]⁺。

步骤 5: 7-氨基-2-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂-1-酮

在冰浴下, 将 (2-甲基-1-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂-7-基) 氨基甲酸叔丁酯 (100 mg, 0.344 mmol) 溶于 2M 盐酸乙酸乙酯溶液(10 mL), 室温反应 16 小时。反应完后直接减压浓缩得到标题化合物(淡黄色固体, 64 mg, 产率: 98%)。LC/MS (ESI) m/z: 191.2 [M+H]⁺。

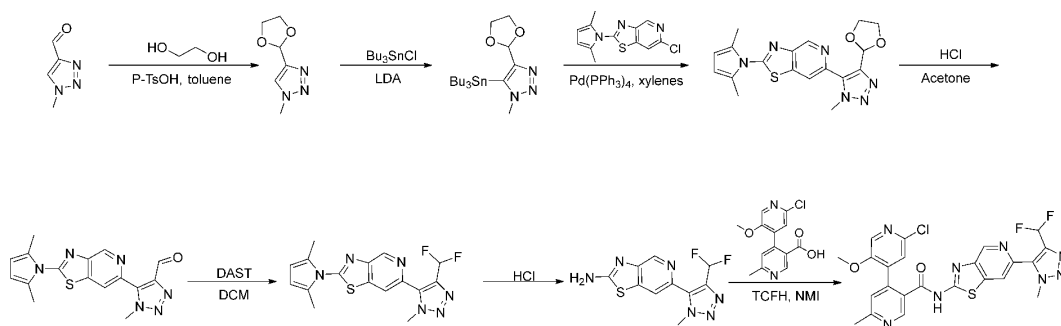
步骤 6: 2-氨基-6-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-噻唑并[4', 5':4,5]苯并[1,2-c]氮杂啉-5-酮

将 7-氨基-2-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂-1-酮 (300 mg, 1.58 mmol)溶于 10 ml 醋酸中, 在室温下加入硫氰酸钾(613 mg, 6.31 mmol), 然后在室温下滴加溶于醋酸的液溴(252 mg, 1.58 mmol)滴完后继续室温反应 2 小时。反应完后加入饱和碳酸氢钠淬灭, 并调节 pH 至弱碱性, 加入乙酸乙酯萃取, 旋干有机相, 残余物经 prep-HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1%的甲酸水溶液=20% ~ 90%, V/V)得到标题化合物(70 mg, 白色固体, 产率 17.9%)。LC/MS (ESI) m/z: 248.1 [M+H]⁺。

步骤 7: 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-N-(6-甲基-5-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-噻唑并[4', 5':4,5]苯并[1,2-c]氮杂啉-2-基)-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

将 2-氨基-6-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-噻唑并[4', 5':4,5]苯并[1,2-c]氮杂啉-5-酮(30 mg, 0.121 mmol)、2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (37.2 mg, 0.133 mmol)、甲基咪唑 (29.9 mg, 0.364 mmol)溶于 16 mL 乙腈和 1 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 75 °C 反应 5 分钟, 加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(170 mg, 0.607 mmol), 75 °C 反应 60 分钟。加入饱和氯化铵, 用乙酸乙酯萃取, 有机相直接旋干浓缩, 残余物经 prep-HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1%的甲酸水溶液=20% ~ 90%, V/V)得到两个标题化合物 (13 mg, 淡黄色固体, 产率 21.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.02 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.17 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.80 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.10 – 1.92 (m, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 508.2 [M+H]⁺。

实施例 226: 2'-氯-N-(6-(4-(二氯甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-

甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺**步骤 1: 4-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑**

向 1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛 (2 g, 18.0 mmol) 的甲苯 (20 mL) 溶液中加入乙二醇 (2 mL, 35.9 mmol) 和对甲苯磺酸 (0.62 g, 3.60 mmol)。反应混合物在 120 °C 下搅拌反应 5 小时。反应完全后, 减压浓缩, 加入碳酸氢钠饱和溶液, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 100% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 960 mg, 产率 34.4%)。LC/MS (ESI) m/z : 156.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 4-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-5-(三丁基锡基)-1H-1,2,3-三唑

在 -78 °C 下, 向 4-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑 (750 mg, 4.83 mmol) 的四氢呋喃 (15 mL) 溶液中缓慢滴加二异丙基氨基锂 (2.9 mL, 5.80 mmol, 2 M)。反应混合物在氮气保护下 -78 °C 搅拌反应 1 小时。然后向反应液中加入三丁基氯化锡 (1.4 mL, 5.16 mmol), 搅拌反应半小时。反应完全后, 加氯化铵饱和溶液, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色油状, 660 mg, 产率 30.7%)。LC/MS (ESI) m/z : 446.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 6-(4-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶

向 6-氯-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶 (350 mg, 1.33 mmol) 的二甲苯 (5 mL) 溶液中加入 4-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-5-(三丁基锡基)-1H-1,2,3-三唑 (660 mg, 1.49 mmol) 和四三苯基膦钯 (460 mg, 0.398 mmol)。反应混合物在氮气保护下 160 °C 微波反应半小时。反应完全后, 反应完全后, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 100% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色油状, 175 mg, 产率 34.5%)。LC/MS (ESI) m/z : 383.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 5-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛

向 6-(4-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶 (150 mg, 0.392 mmol) 的丙酮 (5 mL) 溶液中加入 1 N 盐酸水溶液 (1.6 mL)。反应混合物在室温下搅拌反应半小时。反应完全后, 加入碳酸氢钠饱和溶液, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 40% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 120 mg, 产率 33.3%)。LC/MS (ESI) m/z : 368.2 $[M+H]^+$ 。

酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 85 mg, 产率 64.0%)。LC/MS (ESI) m/z : 339.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 6-(4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶

在 0 °C 下, 向 5-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛 (85 mg, 0.251 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入二乙氨基三氟化硫 (121 mg, 0.751 mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应 2 小时。反应完全后, 反应混合物倒入碳酸氢钠的冰水中, 用二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 20% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 20 mg, 产率 22.2%)。LC/MS (ESI) m/z : 361.1 $[M+H]^+$ 。

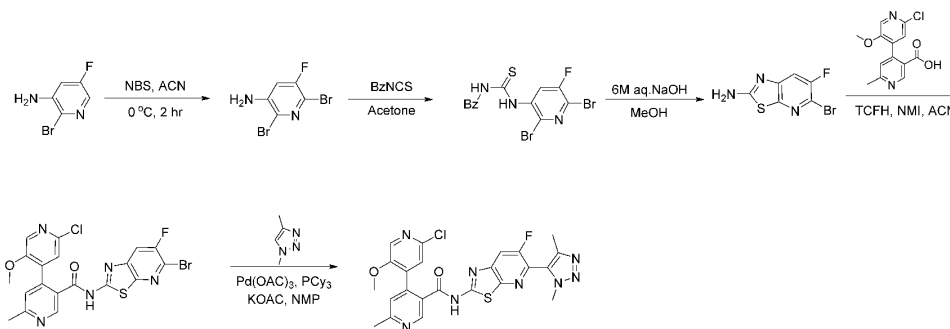
步骤 6: 6-(4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-胺

将 6-(4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑[4,5-c]吡啶 (20 mg, 0.055 mmol) 的 2 N 盐酸水溶液 (2 mL) 在 80 °C 下搅拌反应 2 小时。反应完全后, 减压浓缩得到标题化合物 (淡黄色固体, 15 mg, 产率 95.8%)。LC/MS (ESI) m/z : 283.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 2'-氯-N-(6-(4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

向 6-(4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑[4,5-c]吡啶-2-胺 (15 mg, 0.053 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.6 mL) 和乙腈 (1 mL) 混合溶液中依次加入 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (16 mg, 0.057 mmol) 和 *N*-甲基咪唑 (22 mg, 0.268 mmol)。然后在 70 °C 下向混合物中加入 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (30 mg, 0.107 mmol)。将混合物在 70 °C 下搅拌 2 小时。反应完全后, 加水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物 prep-HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1% 的甲酸水溶液=20 ~ 95%, *V/V*) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 3.2 mg, 产率 11.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.39 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z : 543.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 227: 2'-氯-N-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-6-氟噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 2,6-二溴-5-氟吡啶-3-胺

在氮气保护下, 将 2-溴-5-氟吡啶-3-胺 (2 g, 10.5 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 冰浴下缓慢加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (2.05 g, 11.5 mmol), 反应液在室温下搅拌反应 2 小时。反应结束后, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 15%-50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (棕色固体, 2.6 g, 产率 92%)。LC/MS (ESI) m/z: 269 [M+H]⁺。

步骤 2: N-((2,6-二溴-5-氟吡啶-3-基)氨基甲硫基)苯甲酰胺

在室温下, 将 2,6-二溴-5-氟吡啶-3-胺 (2.6 g, 9.7 mmol) 溶于丙酮 (20 mL) 中, 缓慢分批加入异硫氰酸苯甲酰胺 (2.4 g, 14.5 mmol), 反应液在 60 °C 下搅拌反应 4 小时。反应结束后, 将反应液冷却至 0 °C, 过滤, 滤饼用丙酮洗涤。滤饼减压干燥得到标题化合物 (白色固体, 3.5 g, 产率 83.5%)。LC/MS (ESI) m/z: 432 [M+H]⁺。

步骤 3: 5-溴-6-氟噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺

在室温下, 将 N-((2,6-二溴-5-氟吡啶-3-基)氨基甲硫基)苯甲酰胺 (3.5 g, 8.1 mmol) 溶于 6 M 氢氧化钠水溶液 (15 mL) 和 甲醇 (15 mL) 中, 混合液在 70 °C 下搅拌反应 5 小时。反应结束后, 将反应液冷却至 0 °C, 过滤, 滤饼用水洗涤。滤饼减压干燥得到标题化合物 (白色固体, 1.7 g, 产率 84.8%)。LC/MS (ESI) m/z: 248 [M+H]⁺。

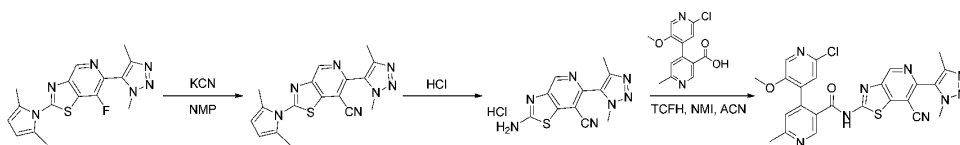
步骤 4: N-(5-溴-6-氟噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

在室温氮气保护下, 将 5-溴-6-氟噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺 (142.4 mg, 0.6 mmol) 和 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (80 mg, 0.3 mmol) 溶于乙腈 (2 mL), 加入 N-甲基咪唑 (94.3 mg, 1.1 mmol), 混合液在 70 °C 搅拌 10 分钟后加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (88.6 mg, 0.3 mmol), 反应液在 70 °C 下继续搅拌反应 1 小时。向反应液中加入乙酸乙酯和水, 分层, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇梯度: 1% - 10% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 40 mg, 产率 27.4%)。LC/MS (ESI) m/z: 508 [M+H]⁺。

步骤 5: 2'-氯-N-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-6-氟噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

在氮气保护下, 将 N-(5-溴-6-氟噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺 (40 mg, 0.08 mmol), 1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑 (15.3 mg, 0.16 mmol), 醋酸钾 (15.4 mg, 0.16 mmol), 三环己基膦 (8.8 mg, 0.03 mmol) 和 醋酸钯 (3.5 mg, 0.02 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (2 mL) 溶剂中。混合液用氮气置换三次, 在氮气保护下 120 °C 搅拌反应 12 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (白色固体, 2.47 mg, 产率: 6.0 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.36 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H)。LC/MS (ESI) m/z: 525 [M+H]⁺。

实施例 228: 2'-氯-N-(7-氰基-6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-7-腈

在室温下,向 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶 (500 mg, 1.46 mmol) 的 N-甲基吡咯烷酮 (5 mL) 溶液中加入氰化钾 (105 mg, 1.61 mmol), 然后将混合物在 100 °C 搅拌反应 4 小时。将反应液冷却至室温,加入乙酸乙酯,依次用水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0-5% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 25 mg, 产率 4.9%)。LC/MS (ESI) m/z: 350.2 [M+H]⁺。

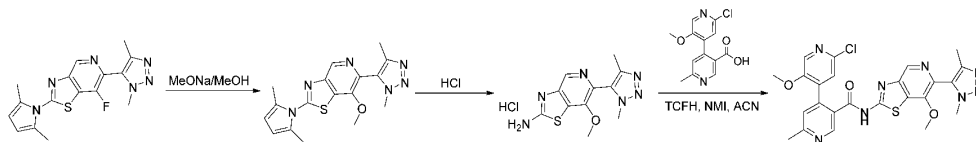
步骤 2: 2-氨基-6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-7-腈盐酸盐

在室温下,将 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-7-腈 (25 mg, 0.072 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 和 4 N 盐酸 (2 mL) 中,反应混合物在 80 °C 下搅拌反应 2 小时。将混合物减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 8 mg, 产率 36.1%)。LC/MS (ESI) m/z: 272.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 2'-氯-N-(7-氨基-6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

在室温下,将 2-氨基-6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)噻唑并[4,5-c]吡啶-7-腈盐酸盐 (8 mg, 0.026 mmol), 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (8 mg, 0.029 mmol), N-甲基咪唑 (12.8 mg, 0.16 mmol) 溶于乙腈 (1 mL) 中,混合液在 70 °C 搅拌五分钟后, N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (14.6 mg, 0.052 mmol) 的乙腈 (1 mL) 溶液加入到上述溶液中,反应液在 70 °C 搅拌反应 2 小时。混合液过滤后经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (2.3 mg, 白色固体, 产率 16.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.75 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z: 532.1 [M+H]⁺。

实施例 229: 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-甲氧基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-7-甲氧基噻唑并[4,5-c]吡啶

在室温下,向 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶 (1 g, 2.92 mmol) 的甲醇 (10 mL) 溶液中加入 30% 甲醇钠甲醇溶液 (10 mL), 混合物在 80 °C 搅拌

反应两小时。将反应液减压浓缩，残余物经硅胶柱层析（洗脱剂：二氯甲烷/甲醇，梯度：0 - 5% 甲醇）纯化得到标题化合物（黄色固体，920 mg，产率 88.9%）。LC/MS (ESI) m/z : 355.0 $[M+H]^+$ 。

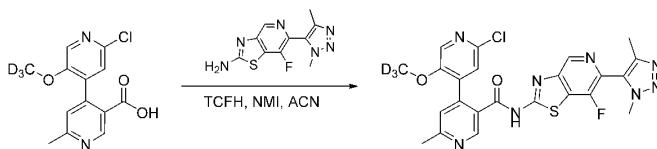
步骤 2: 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-甲氧基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐

在室温下，将 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-7-甲氧基噻唑并[4,5-c]吡啶 (920 mg, 2.596 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL) 和 4 N 盐酸 (15 mL) 中，反应混合物在 80 °C 下搅拌反应一小时。将反应液减压浓缩，残余物用乙腈打浆，减压干燥得到标题化合物（黄色固体，420 mg，产率 51.7%）。LC/MS (ESI) m/z : 276.9 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-甲氧基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-(甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

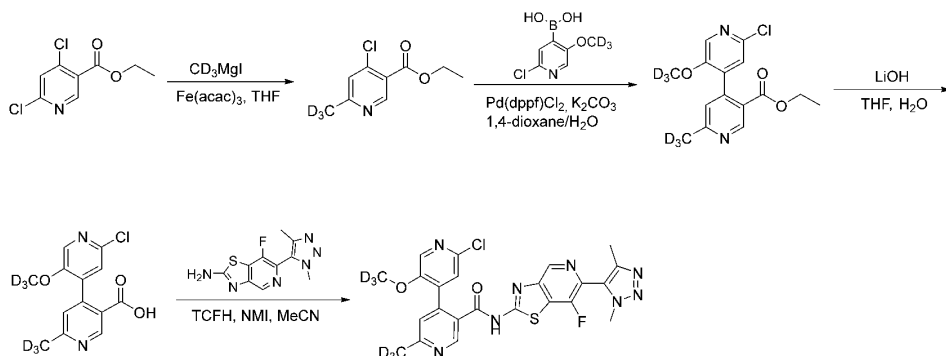
在室温下，将 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-甲氧基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺盐酸盐 (100 mg, 0.32 mmol)，2'-氯-5'-(甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (98 mg, 0.35 mmol)，N-甲基咪唑 (158 mg, 1.92 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中，混合液在 70 °C 搅拌五分钟后，向反应液中加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (153 mg, 0.54 mmol) 的乙腈 (1 mL) 溶液，反应液在 70 °C 搅拌反应 1 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释，依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物（白色固体，60 mg，产率 35%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.44 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z : 537.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 230: 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-(甲氧基-d3)-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



在室温下，将 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺 (11 mg, 0.04 mol)，2'-氯-5'-(甲氧基-d3)-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (12.8 mg, 0.045 mol)，N-甲基咪唑 (16.5 mg, 0.2 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中，混合液在 70 °C 搅拌五分钟后，加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (22.4 mg, 0.08 mol)，反应液在 70 °C 下搅拌反应 2 小时。将反应液冷却至室温并用水稀释，水相用乙酸乙酯萃取两次，合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩，残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物（淡黄色固体，2.2 mg，产率 11%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.25 (d, J = 1.7 Hz, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 528 $[M+H]^+$ 。

实施例 231: 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-(甲氧基-d3)-6-(甲基-d3)-[4,4'-联吡啶]-3-羧酰胺



步骤 1: 4-氯-6-(甲基-d3)烟酸乙酯

在氮气保护下, 将 4,6-二氯吡啶-3-羧酸乙酯 (2 g, 9.09 mmol), 乙酰丙酮铁 (320 mg, 0.91 mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (30 mL) 中, 在室温下, 缓慢滴入 1 M 氘代甲基碘化镁 (10 mL, 9.99 mmol) 溶液。反应液在室温搅拌反应 1 小时。反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取。有机相依次用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 15% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄绿色油状物, 440 mg, 产率 23.8%)。LC/MS (ESI) m/z: 203.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 2'-氯-5'-(甲氧基-d3)-6-(甲基-d3)-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸乙酯

在室温氮气保护下, 将 4-氯-6-氘代甲基烟酸乙酯 (410 mg, 2.02 mmol), (2-氯-5-(甲氧基-d3)吡啶-4-基)硼酸 (380 mg, 2.02 mmol), 碳酸钾 (838 mg, 6.06 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (4 mL) 中, 再加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (148 mg, 0.2 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下, 80 °C 搅拌反应 1 小时。反应液通过硅藻土过滤, 用甲醇洗涤滤饼, 滤液减压浓缩, 残留物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 10% - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 350 mg, 产率 45.3%)。LC/MS (ESI) m/z: 313.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 2'-氯-5'-(甲氧基-d3)-6-(甲基-d3)-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸

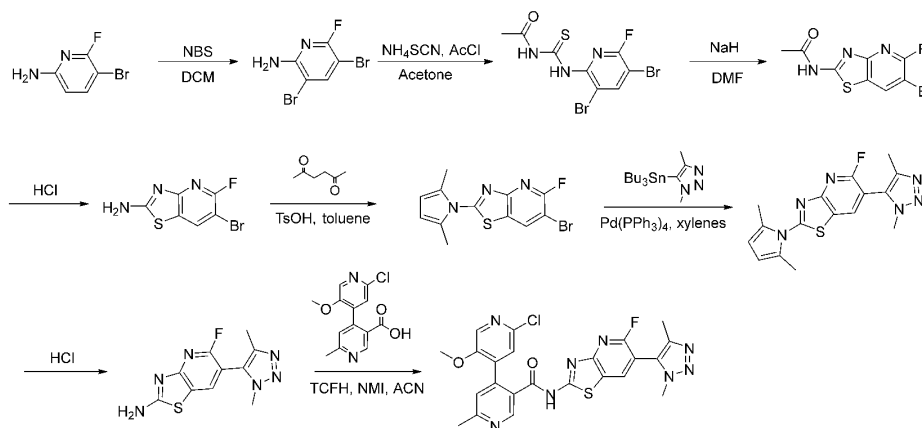
在室温下, 将 2'-氯-5'-(甲氧基-d3)-6-(甲基-d3)-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸乙酯 (350 mg, 1.12 mmol) 溶于水 (5 mL) 和四氢呋喃 (5 mL) 中, 然后加入氢氧化锂 (94 mg, 2.24 mmol), 反应液在室温下搅拌反应 16 小时。将反应液减压浓缩除去四氢呋喃, 残留水相用 2N 盐酸调 pH 到 4~5, 有固体析出, 过滤, 滤饼减压干燥得标题化合物 (白色固体, 280 mg, 产率 87.8%)。LC/MS (ESI) m/z: 285.0 [M+H]⁺。

步骤 4: 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-氟噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-(甲氧基-d3)-6-(甲基-d3)-[4,4'-联吡啶]-3-羧酰胺

在室温下, 将 2'-氯-5'-(甲氧基-d3)-6-(甲基-d3)-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (280 mg, 0.98 mmol) 和 6-(3,5-二甲基-1,2,3-三唑-4-基)-7-氟[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺 (19 mg, 0.07 mmol) 溶于 10 mL 乙腈中, 加入 N-甲基咪唑 (726.6 mg, 8.85 mmol), 升温至 70 °C 搅拌 5 分钟后加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (827.7 mg, 2.95 mmol), 将反应液在 70 °C 继续搅拌反应 16 小时。向反应液中加入乙酸乙酯和水, 分层, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残留物经制备 HPLC (洗脱剂: 乙腈/0.1% 的甲酸水溶液, 梯度: 25% ~90%) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 73.19 mg, 产率

14.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.64 (s, 1H), 9.15 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). LC/MS (ESI) *m/z*: 531 [M+H]⁺.

实施例 232: 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-氟噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-5-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 3,5-二溴-6-氟吡啶-2-胺

将 5-溴-6-氟吡啶-2-胺 (3 g, 15.7 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (3.08 g, 17.3 mmol), 反应液在室温下搅拌反应 2 小时。混合液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 10 - 20% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 3.7 g, 产率 87.3%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 270.9 [M+H]⁺.

步骤 2: N-((3,5-二溴-6-氟吡啶-2-基)氨基甲硫基)乙酰胺

将硫氰酸铵 (0.85 g, 11.1 mmol) 溶解于丙酮 (20 mL) 中, 加入乙酰氯 (0.8 mL, 11.3 mmol), 将反应液在 50 °C 下搅拌半小时。将 3,5-二溴-6-氟吡啶-2-胺 (2.5 g, 9.26 mmol) 在 50 °C 下缓慢加入到上述反应液中, 将反应液在 50 °C 下继续搅拌反应 16 小时。混合液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 600 mg, 产率 17.4%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 369.9 [M+H]⁺.

步骤 3: N-(6-溴-5-氟噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)乙酰胺

在室温氮气保护下, 将 N-((3,5-二溴-6-氟吡啶-2-基)氨基甲硫基)乙酰胺 (600 mg, 1.62 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入 60% 氢化钠 (129 mg, 3.23 mmol), 将反应液在 80 °C 下搅拌反应 3 小时。反应液在 0 °C 下用饱和氯化铵溶液淬灭, 产物从混合液中析出, 过滤, 滤饼经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 10 - 15% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 130 mg, 产率 27.7%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 290.0 [M+H]⁺.

步骤 4: 6-溴-5-氟噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺盐酸盐

在室温下, 将 N-(6-溴-5-氟噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)乙酰胺 (130 mg, 0.448 mmol) 溶于 6 N 盐酸 (5 mL) 溶液中, 反应液在 120 °C 下搅拌反应 2 小时。将反应液冷却至室温, 析出固体, 过滤, 滤饼用乙腈打浆得到标题化合物 (100 mg, 棕色固体, 产率 90%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 248.0 [M+H]⁺.

步骤 5: 6-溴-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟噻唑并[4,5-b]吡啶

在室温下, 向 6-溴-5-氟噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺盐酸盐 (80 mg, 0.281 mmol) 的甲苯 (5 mL) 溶液中依次加入 2,5-己二酮 (64 mg, 0.562 mmol) 和对甲苯磺酸水合物 (10 mg, 0.056 mmol), 然后将混合物在 120 °C 下搅拌反应 16 小时。将反应液冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 依次用碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 10% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (粉色固体, 40 mg, 产率 43.6%)。LC/MS (ESI) m/z: 326.0 [M+H]⁺。

步骤 6: 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟噻唑并[4,5-b]吡啶

在室温氮气保护下, 向 6-溴-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟噻唑并[4,5-b]吡啶 (40 mg, 0.123 mmol), 1,4-二甲基-5-(三丁基锡基)-1H-1,2,3-三唑 (71 mg, 0.184 mmol) 的二甲苯 (3 mL) 溶液中加入四三苯基膦钯 (43 mg, 0.037 mmol), 将混合液用氮气置换三次, 在氮气保护下 150 °C 搅拌反应 3 小时。将混合物减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 90 - 100% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (淡黄色固体, 35 mg, 产率 83.4%)。LC/MS (ESI) m/z: 343.2 [M+H]⁺。

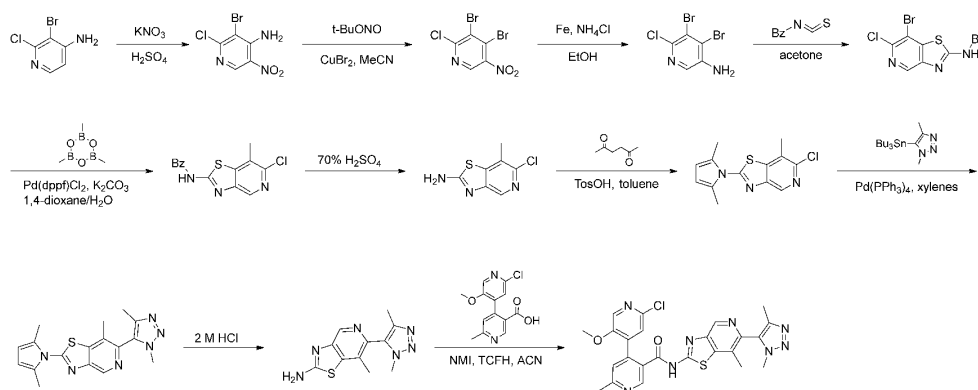
步骤 7: 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-氟噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺盐酸盐

在室温下, 将 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟噻唑并[4,5-b]吡啶 (35 mg, 0.102 mmol) 溶于 2 N 盐酸 (3 mL) 中, 反应混合物在 80 °C 下搅拌反应两小时。将反应液减压浓缩, 残余物用乙腈打浆得到标题化合物 (棕色固体, 20 mg, 产率 65.2%)。LC/MS (ESI) m/z: 265.2 [M+H]⁺。

步骤 8: 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-氟噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-5-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

在室温下, 将 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-氟噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺盐酸盐 (20 mg, 0.067 mmol), 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (21 mg, 0.073 mmol), N-甲基咪唑 (22 mg, 0.268 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 在 70 °C 搅拌五分钟后, 向反应液中加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲基六氟磷酸盐 (28 mg, 0.10 mmol), 反应液基本溶清, 然后反应液在 70 °C 搅拌反应 2 小时。反应液过滤, 滤液经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (16.63 mg, 白色固体, 产率 41.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.53 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z: 525.2 [M+H]⁺。

实施例 233: 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-甲基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺



步骤 1: 3-溴-2-氯-5-硝基吡啶-4-胺

在氮气保护下, 将 3-溴-2-氯吡啶-4-胺 (5 g, 24.1 mmol) 溶解于浓硫酸 (50 mL) 中, 将反应液冷却至 0 °C, 分批加入硝酸钾 (4.9 g, 48.5 mmol), 反应液在 90 °C 下继续搅拌 3 小时。将反应液在降到室温, 缓慢倒入冰块中, 析出的黄色固体, 过滤。将滤饼减压干燥得到标题化合物 (黄色固体, 4.6 g, 产率 75.6%)。LC/MS (ESI) m/z: 252/254 [M+H]⁺。

步骤 2: 3,4-二溴-2-氯-5-硝基吡啶

在氮气保护下, 将 3-溴-2-氯-5-硝基吡啶-4-胺 (3.4 g, 13.5 mmol), 溴化铜 (4.5 g, 20.1 mmol) 溶解于乙腈 (50 mL) 中, 将反应液冷却至 0 °C, 缓慢滴加亚硝基叔丁酯 (2.0 g, 19.6 mmol), 反应液在氮气保护下 65 °C 继续搅拌反应 1 小时。将反应液在 0 °C 下用饱和硫代硫酸钠溶液 (100 mL) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯萃取两次, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。将滤液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 3 - 10% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 2.6 g, 产率 61%)。LC/MS (ESI) m/z: 316/318 [M+H]⁺。

步骤 3: 4,5-二溴-6-氯吡啶-3-胺

在氮气保护下, 将 3,4-二溴-2-氯-5-硝基吡啶 (2.6 g, 8.2 mmol) 溶解于乙醇 (30 mL) 和饱和氯化铵 (5 mL) 中, 加入铁粉 (1.0 g, 17.8 mmol), 混合液在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 2 小时。将反应液用硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 3 - 20% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 1.9 g, 产率 80.7%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H), 4.30 (s, 2H)。LC/MS (ESI) m/z: 286 [M+H]⁺。

步骤 4: N-(7-溴-6-氯噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯甲酰胺氢溴酸盐

在室温下, 向 4,5-二溴-6-氯吡啶-3-胺 (1.9 g, 6.6 mmol) 的丙酮 (30 mL) 溶液中, 分批加入苯甲酰基异硫氰酸酯 (2.2 g, 13.5 mmol), 将反应液在 50 °C 下搅拌反应 3 小时。将反应液冷却至室温, 过滤。滤饼用丙酮洗涤后, 减压干燥得到标题化合物 (2.0 g, 黄色固体, 产率 81.8%)。LC/MS (ESI) m/z: 368/370 [M+H]⁺。

步骤 5: N-(6-氯-7-甲基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯甲酰胺

在室温氮气保护下, 向 N-(7-溴-6-氯噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯甲酰胺氢溴酸盐 (500 mg, 1.4 mmol), 三甲基环三硼氧烷 (0.6 mL, 2.1 mol, 3.5 M 四氢呋喃溶液), 碳酸钾 (560 mg, 4.2 mol) 的 1,4-二氧六环

(10 mL) 和 (2 mL) 溶液中加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (75 mg, 0.1 mol), 混合液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 3 小时。将反应液冷却至室温后, 用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤两次。滤液依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 3 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 170 mg, 产率 41.3%)。LC/MS (ESI) m/z: 304 [M+H]⁺。

步骤 6: 6-氯-7-甲基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺

在室温下, 将 N-(6-氯-7-甲基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)苯甲酰胺 (170 mg, 0.55 mol), 加入到 70% H₂SO₄ (10 mL) 中, 反应液在 110 °C 搅拌反应 3 小时, 反应液先逐渐溶清, 后又慢慢析出固体。将反应液冷却至 0 °C, 用 6M 氢氧化钠水溶液将反应液中和至中性。将混合液过滤, 滤饼分别用水和甲醇洗涤两次, 减压干燥得到标题化合物 (90 mg, 黄色固体, 产率 80.5%)。LC/MS (ESI) m/z: 200 [M+H]⁺。

步骤 7: 6-氯-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-7-甲基噻唑并[4,5-c]吡啶

在室温下, 向 6-氯-7-甲基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺 (90 mg, 0.45 mol) 的甲苯 (5 mL) 溶液中依次加入丙酮基丙酮 (0.5 mL, 5.0 mol) 和对甲苯磺酸水合物 (30 mg, 0.2 mol), 然后将混合物在 140 °C 搅拌反应 5 小时。将反应液冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤两次。将滤液依次用碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 5 - 20% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 50 mg, 产率 39.9%)。LC/MS (ESI) m/z: 278 [M+H]⁺。

步骤 8: 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-7-甲基噻唑并[4,5-c]吡啶

在室温氮气保护下, 向 6-氯-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-7-甲基噻唑并[4,5-c]吡啶 (50 mg, 0.2 mol), 1,4-二甲基-5-(三丁基锡基)-1H-1,2,3-三唑 (300 mg, 0.8 mol) 的二甲苯 (5 mL) 溶液中加入四三苯基膦钯 (15 mg, 0.1 mmol), 将混合液用氮气置换三次, 在氮气保护下 140 °C 搅拌反应四小时。将混合物减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 1 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 30 mg, 产率 49.2%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 6H), 2.30 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z: 339.0 [M+H]⁺。

步骤 9: 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-甲基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺

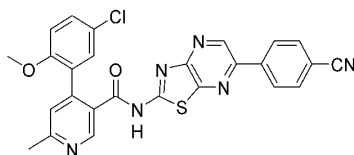
在室温下, 将 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-7-甲基噻唑并[4,5-c]吡啶 (30 mg, 0.1 mol) 溶于 2 N 盐酸 (5 mL) 中, 反应混合物在 80 °C 下搅拌反应两小时。将混合物减压浓缩, 残余物用饱和碳酸氢钠洗涤, 二氯甲烷萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (淡黄色固体, 20 mg, 产率 80%)。LC/MS (ESI) m/z: 261 [M+H]⁺。

步骤 10: 2'-氯-N-(6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-甲基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺

在室温下, 将 6-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-7-甲基噻唑并[4,5-c]吡啶-2-胺 (20 mg, 0.08 mol), 2'-氯-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-羧酸 (35 mg, 0.1 mol), N-甲基咪唑 (250 mg, 3.0 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 在 70 °C 搅拌五分钟后, 向反应液中加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲基六氟磷酸盐 (65 mg,

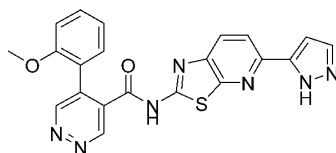
0.24 mmol), 反应液基本溶清, 然后反应液在 70 °C 搅拌反应 3 小时。反应液过滤后经制备 HPLC 分离, 冻干后得到标题化合物 (0.72 mg, 白色固体, 产率 1.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.37 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). LC/MS (ESI) *m/z*: 521 [M+H]⁺.

对比实施例 1:



对比实施例 1 参照专利 WO2023134739 中实施例 23 的合成方法合成。

对比实施例 2:



对比实施例 2 参照专利 WO2023134708 中 Example 47 的合成方法合成。

效果实施例

实验方法:

1. Pol θ 抑制剂生化活性检测 (ADP Glo assay)

Pol θ 蛋白 N 端包含一个解旋酶结构域, 具有 ATPase 活性, 能够将 ATP 水解为 ADP, 可通过 ADP-Glo 检测试剂盒 (ADP-Glo™ Kinase Assay, Promega, V9102) 分析 Pol θ 蛋白的 ATPase 活性及小分子化合物对蛋白的抑制作用。具体检测方法如下:

1) 使用昆虫系统纯化 Pol θ 蛋白的解旋酶结构域, 获得纯度>90%的蛋白。订购 ssDNA (5'-CCAGTGAATTGTTGCTCGGTACCTGCTAAC-3', 杭州友康生物科技有限公司) 作为 Pol θ 蛋白的底物; 配置含有 10mM DTT (Dithiothreitol, 二硫苏糖醇), 20mM MgCl₂, Tris-HCl pH7.5 的反应缓冲液;

2) 配置 2x ssDNA-Pol θ 预混液, 在 384 孔板中进行反应, 设置只有缓冲液的对照组, 其余各组加入预混液。用自动移液器 (Thermo, Multidrop 8) 添加化合物, 以 10μM 为起始浓度, 1/3 稀释比例进行稀释, 共设置 9 个检测点, 每组 2 个重复;

3) 配置 2xATP 溶液, 所有孔加入等体积 2xATP 溶液, 室温静置 60min;

4) 按照 Promega 试剂说明书, 反应体系加入 ADP-Glo Detection Reagent, 室温静置 60min;

5) 按照 Promega 试剂说明书, 反应体系加入 Kinase Detection Reagent, 室温静置 60min, 使用酶标仪 (Thermo, VarioskanLUX) 检测化学发光信号, 每孔读数时间间隔设置为 1000ms;

对测量结果进行数据分析: 对照组检测结果的 CV%应小于 10%, z' 值应大于 0.5。满足以上质

控结果的数据进行化合物的抑制率计算（抑制率（%）=100*（对照组平均值-实验组）/（对照组平均值-缓冲液对照组平均值）。使用 GraphPad Prism8 进行非线性回归拟合化合物的抑制率曲线并得出 IC50 值。

2. Pol θ 抑制剂细胞存活检测（Cell viability assay）

使用 CellTiter Glo 试剂（Promega, G7573）对抑制剂的体外有效性进行了细胞存活检测试验，即常用的 CTG 检测。具体检测方法如下：

- 1）培养 DLD1 和 DLD1-/-细胞，检测开始前一天用胰酶（0.025% Trypsin-EDTA, Hyclone）消化细胞，1000rpm 离心 3min，收集细胞。用计数仪（上海萌薇生物医疗科技有限公司，SmartCell600A.SC1006）对细胞进行计数，按照合适的接种比例接种到 96 孔白色培养板中
- 2）细胞铺板后 24h 进行加药处理，记为 Day0，使用自动移液器（Thermo, Multidrop 8）进行化合物添加操作，将板设置为 96 孔板，起始浓度设置为 30μM，1/3 稀释比例进行稀释，共设置 9 个检测点，每组 2 个重复；细胞置于 37℃, 5% CO₂ 培养箱进行培养；
- 3）Day3 和 Day7 分别进行 2 次换液，并按照步骤 2）添加化合物；
- 4）Day10 取出细胞培养板，添加等体积的 CTG 试剂（需按照试剂说明书提前将 CTG 试剂恢复温度，进行预混），在恒温混匀仪（杭州奥盛仪器有限公司，MSC-100）上轻轻混匀 10min（speed 300），用酶标仪（Thermo, VarioskanLUX）进行化学发光检测；
- 5）对测量结果进行数据分析：对照组检测结果的 CV%应小于 20%，z’ 值应大于 0.5。满足以上质控结果的数据进行细胞存活计算（抑制率（%）=100*（对照组平均值-实验组）/（对照组平均值-培养液对照组平均值）。使用 GraphPad Prism8 进行非线性回归拟合化合物的抑制率曲线并得出 IC50 值。

数据列表：

生化实验：

++++≤50 nM，50 nM < +++ ≤200 nM，200 nM < ++ ≤500 nM，+ >500 nM；

细胞存活检测：

++++≤ 100 nM，100 nM < +++ ≤500 nM，500 nM < ++ ≤1 μM，+ >1 μM；

NT = 没有检测；

实 施 例	生 化 实 验 IC ₅₀ (nM)	细 胞 存 活 检 测 IC ₅₀ (nM)	实 施 例	生 化 实 验 IC ₅₀ (nM)	细 胞 存 活 检 测 IC ₅₀ (nM)
1	++++	++	59	++++	++++
2	+++	+	60	++++	+++
3	++++	++++	61	++++	+++
4	++++	++	62	++++	+++
5	+++	+++	63	++++	+

6	+++	++	64	++++	++
7	++++	++++	65	++++	++++
8	++++	++++	66	++++	+++
9	++++	++++	67	++++	++++
10	++++	+++	68	++++	+
11	++++	++++	69	++++	++++
12	++++	++++	70	++++	++++
13	++++	++++	71	++++	+++
14	++++	++++	72	++++	+++
15	++++	++++	73	++++	+++
16	++++	+	74	++++	+++
17	++++	+++	75	++++	++
18	++++	++++	76	++++	+
19	+++	+++	77	++++	++++
20	++++	++++	78	++++	++++
21	++++	++++	79	++++	++++
22	+++	+	80	++++	++++
23	++++	++++	81	++++	++++
24	++++	+++	82	++++	+++
25	++++	+++	83	++++	++++
26	++++	+++	84	++++	++++
27	++++	++	85	++++	++++
28	++++	+++	86	++++	++++
29	++++	+++	87	++++	++++
30	++++	++++	88	++++	++++
31	+++	+	89	++++	+++

32	+++	+	90	+	+
33	++++	+++	91	++++	++++
34	++++	+	92	+++	+++
35	++	+	93	++++	+++
36	++	++	94	++++	++
37	++++	++++	95	++++	+++
38	++++	+++	96	++++	+
39	++++	+++	97	++++	+
40	+++	+	98	++++	++++
41	+	+	99	++++	+++
42	++	+	100	++++	+++
43	+++	+++	101	++++	+++
44	++++	++++	102	++++	++++
45	++++	+++	103	++++	++++
46	++++	++++	104	++++	++++
47	+++	++	105	++++	+++
48	++++	+++	106	++++	+++
49	++++	++++	107	++++	++++
50	++++	++	108	++++	++++
51	++++	++++	109	++++	++++
52	++++	++++	110	++++	++++
53	++++	++++	111	++++	++++
54	++++	++	112	++++	++++
55	++++	+++	113	++++	++++
56	++	+	114	++++	++++
57	++++	+++	115	++++	++++

58	++++	+			
----	------	---	--	--	--

生化实验和细胞存活检测实验具体数据：

实 施 例	生 化 实 验 IC ₅₀ (nM)	细 胞 存 活 检 测 IC ₅₀ (nM)	实 施 例	生 化 实 验 IC ₅₀ (nM)	细 胞 存 活 检 测 IC ₅₀ (nM)
1	7.07	131	119	5.46	10.7
2	118	3162	120	5.93	14.2
3	2.51	13.6	121	51.9	2512
4	19.1	736	122	145	2712
5	81.5	153	123	10.5	24.2
6	193	794	124	163	584
7	26.4	73.6	125	10	3.98
8	1.09	24.2	126	7.35	9.26
9	1.96	3.83	127	3.52	15.8
10	33.1	446	128	9.69	39.8
11	3.11	11.2	129	8.06	9.68
12	2.41	15.3	130	6.91	11
13	2.89	5.84	131	149	736
14	2.74	31.6	132	163	158
15	3.55	14.7	133	6.92	26.1
16	13.5	2326	134	4.11	5.41
17	8.57	103	135	5.41	19.2
18	5.69	44.7	136	25.8	121
19	72.1	261	137	25.1	171
20	2.95	7.64	138	7.58	26.1
21	3.48	76.4	139	19.1	121
22	115	1585	140	15.8	68.1

23	2.84	15.3	141	8.23	21.5
24	15.2	192	142	4.49	104
25	3.94	138	143	23.6	43
26	5.69	158	144	36.7	2224
27	10.3	736	145	46.4	NT
28	12.1	178	146	49.4	NT
29	12.9	131	147	17.6	82.5
30	1.62	19.2	148	4.93	4.13
31	66.4	NT	149	2.29	3.54
32	196	7080	150	5.58	21.5
33	24.9	171	151	8.57	3.98
34	48.9	1995	152	3.02	17.2
35	251	3286	153	24.4	545
36	236	584	154	2.36	17.8
37	4.36	44.7	155	5.75	19.2
38	17.3	482	156	2.75	5.62
39	8.57	108	157	5.08	32.9
40	14.9	4467	158	6.31	4.64
41	1243	NT	159	2.75	1166
42	200	NT	160	5.75	82.5
43	51.9	293	161	3.41	121
44	5.81	9.26	162	63.1	233
45	25.4	141	163	2.51	3.41
46	8.31	60.7	164	8.32	NT
47	53.0	631	165	16.9	446
48	26.4	165	166	25.1	68.1

49	7.58	54.1	167	3.74	5.41
50	8.39	541	168	1.91	4.46
51	9.50	85.8	169	8.84	89.1
52	2.62	20.7	170	7.13	825
53	1.96	9.38	171	4.93	13.1
54	40.6	794	172	2.84	NT
55	28.7	112	173	2.93	NT
56	222	9623	174	2.93	NT
57	2.51	126	175	1.84	10
58	11	3415	176	4.64	4.29
59	3.63	82.5	177	13.6	121
60	9.89	501	178	1.63	35.5
61	10.5	141	179	2.43	562
62	16.9	631	180	1.63	5.62
63	5.58	1711	181	6.71	NT
64	25.4	681	182	2.08	39.8
65	2.72	42.2	183	3.41	1259
66	4.98	192	184	15.2	482
67	6.18	46.4	185	8.94	35.9
68	1.39	1122	186	5.58	1525
69	4.28	92.6	187	8.75	271
70	2.73	14.2	188	36.7	<1.52
71	4.46	142	189	8.06	12.9
72	3.15	190	190	5.08	3.28
73	1.67	209	191	29.3	521
74	6.44	383	192	103	4823

75	2.51	681	193	10.6	92.6
76	5.14	NT	194	22.9	65.6
77	3.94	7.36	195	6.18	34.2
78	2.89	8.21	196	11.7	3.83
79	3.35	92.6	197	8.57	NT
80	9.12	30.3	198	4.23	23.3
81	2.51	30.4	199	7.82	31.6
82	6.71	104	200	6.51	7.07
83	3.21	29.3	201	5.24	224
84	1.81	2.42	202	6.11	38.8
85	1.81	44.7	203	NT	NT
86	2.67	23.3	204	8.57	541
87	1.91	6.81	205	5.24	20.0
88	1.15	52.1	206	2.36	13.6
89	36.7	171	207	3.41	8.57
90	NT	NT	208	36.3	141
91	1.88	11.7	209	1.93	6.82
92	59.9	316	210	2.43	<1.52
93	5.93	355	211	2.51	3.28
94	6.98	631	212	3.48	2.23
95	8.94	383	213	3.63	4.13
96	5.58	7644	214	6.71	27
97	26.4	1212	215	3.11	2.92
98	2.96	10.6	216	3.31	<1.52
99	14.3	138	217	3.63	<1.52
100	2.95	207	218	31.1	656

101	3.78	389	219	3.31	63.1
102	8.06	178	220	2.51	22.2
103	2.67	22.4	221	4.78	1848
104	1.56	5.62	222	4.36	9.62
105	6.99	152	223	2.51	10.0
106	6.18	450	224	3.98	3.16
107	10.1	207	225	21.1	56.2
108	1.88	8.79	226	4.02	8.46
109	6.71	147	227	20.7	112
110	2.61	2.41	228	111	NT
111	3.78	13.1	229	36.7	NT
112	10	24.2	230	2.84	NT
113	4.36	4.82	231	3.08	NT
114	3.98	1.84	232	2.51	NT
115	3.21	2.61	233	8.58	NT
116	10.3	36.9	对 比 实 施 例 1	6.91	NT
117	7.28	799	对 比 实 施 例 2	307	NT
118	4.02	23			

3. 溶解度实验 (Solubility Assay)

1) 配置 0.1 M Na₂PO₄ 缓冲液 (pH 7.4):

在 1L 的 Mili-Q 水中加入 11g Na₂HPO₄ (FW: 141.96)和 3.5 g NaH₂PO₄·2H₂O (FW: 156.03), 用磷酸或氢氧化钠将 pH 调至 7.4;

2) 取 10 μL 的待测化合物 (浓度: 10 mM in DMSO), 加入到 990 μL 步骤 1 配置的 Na₂PO₄ 缓冲液 (最终 DMSO 浓度: 1%) ;

3) 在室温下摇动样管 2 小时(1000 rpm/分);

4) 校准曲线准备:

- a)制备 300 μM spiking 溶液(SS):
向 194 μL MeOH/ACN(4:1)中添加 6 μL (10mM in DMSO) 待测化合物储备液;
- b) 绘制标准曲线:

	MeOH:ACN(4:1)mixture (μL)	STD ID	STD Conc. (μM)
100 μL SS (300 μM)	400	STD 8	60
100 μL STD 8	200	STD 7	20
100 μL STD 7	100	STD 6	10
100 μL STD 6	150	STD 5	4
100 μL STD 5	400	STD 4	0.8
100 μL STD 4	300	STD 3	0.2
100 μL STD 3	100	STD 2	0.1
100 μL STD 2	400	STD 1	0.02

5) 样品进行离心(10 分钟, 12000 rpm)以沉淀不溶解的颗粒。用 0.22 μm 滤膜过滤上清液, 然后将上清液转移到一个新的离心管中。

- 6) 上清液用 100 mM 缓冲液稀释 10 倍
将上清液(10 μL)加入缓冲液 (100 mM , 90 μL) 中, 稀释 10 倍;
- 7) LC-MS/MS (API 4000) 检测样品制备

将 10 μL 样品(10 倍稀释)和标准曲线样品加入 400 μL (MeOH: ACN=1:1) 溶液中, 上机检测, 根据标准曲线计算溶解度值。

实验结果:

实施例	溶解度(μM)	实施例	溶解度(μM)
11	76.4	175	4.61
46	61.5	180	91.1
70	70.6	207	58.7
87	79.7	216	61.8
155	7.81	217	82.6
172	63.7	对比实施例 1	2.35

4.小鼠肝微粒体代谢稳定性实验 (Metabolic stability of mouse liver microsome Assay)

- 1) 实验试剂的配制
- a) 磷酸盐缓冲液 (PBS): 100 mM, pH=7.4 $\pm$ 0.1。

将 73.21 g 三水合磷酸氢二钾 $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (MW=228.22) 和 10.78 g 磷酸二氢钾 KH_2PO_4 (MW=136.09) 溶在 4000 mL 纯水中, 用磷酸或者氢氧化钾调 pH=7.4 $\pm$ 0.1。

- b) 微粒体工作液: 1.0 mg/mL。

购买的小鼠肝微粒体 (IPHASE, Cat. No.: 0121E1.01, Lot. No.: 22F001) 为 20 mg/mL (10 mg, 0.5 mL), 取 225 μ L 加入 4275 μ L PBS 溶液, 配成 1.0 mg/mL 微粒体工作液。

c) NADPH 再生体系工作液: 2 mM NADPH 溶液和 6 mM 氯化镁混合液

I、称取 6.8 mg NADPH (MW=833.35, 98%) 粉末, 加入 2000 μ L PBS 溶液, 即得到浓度为 40 mM 的 NADPH 储备液;

II、称取 24.64 mg 六水合氯化镁 (MV=203.3, 99%) 固体, 加入 10 mL PBS 溶液溶解, 配成浓度为 12 mM 的氯化镁储备液。(注意是否有析出)

III、取 200 μ L 40 mM 的 NADPH 储备液、2.0 mL 12 mM 的氯化镁储备液、1.80 mL PBS 溶液, 配成含 2 mM NADPH 溶液和 6 mM 氯化镁混合液的 NADPH 再生体系工作液。

d) 终止液: 含 200 ng/mL 的 Tolbutamide 乙腈溶液

I、称取 6.006 mg 甲苯磺丁脲 (MV=270.35, 99.9%) 固体, 加入 30 mL 乙腈, 即配成 200 μ g/mL 的甲苯磺丁脲储备液。

II、取 500 μ L 200 μ g/mL 的甲苯磺丁脲储备液, 加入 500 mL 乙腈, 即得浓度为 200 ng/mL 的 Tolbutamide 乙腈溶液。

e) 供试品/对照品工作液: 100 μ M 供试品/对照品工作液

I、够买的睾酮为 1.0 mg/mL 睾酮 (MV=288.42) 溶液 1 mL, 往其中加入 155.8 μ L ACN, 配成浓度为 3 mM 的睾酮储备液。

II、取 50 μ L 3 mM 的睾酮储备液, 加入 1450 μ L 乙腈, 配成含 100 μ M 的睾酮工作液。

III、称取 6.98 mg 盐酸普罗帕酮, 加入 1.8433 mL 乙腈溶解; 称取 5.67 mg 双氯芬酸钠, 加入 1.783 mL 乙腈溶解。分别配成 10 mM 的普罗帕酮、双氯芬酸的储备液。

IV、分别取 10 μ L 普罗帕酮、双氯芬酸的储备液, 加入 990 μ L 乙腈, 配成分别含 100 μ M 的普罗帕酮、双氯芬酸工作液。

2 实验步骤

a) 准备 8 块孵育板, 分别命名 T0、T5、T15、T30、T45、T60、Blank60 和 NCF60。

b) 在 T0、T5、T15、T30、T45、T60、Blank60 和 NCF60 中分别加入 100 μ L 微粒体工作液, 其中 T0、T5、T15、T30、T45、T60 和 NCF60 再分别加入 2 μ L 供试品 (对照品) 工作液, Blank60 中加入 2 μ L 乙腈。

c) 将 T5、T15、T30、T45、T60、Blank60 放入 37 $^{\circ}$ C 水浴锅中预孵育 10 分钟。

d) 在 T0 样品中加入 600 μ L 终止液以终止反应; NCF60 加入 98 μ L 磷酸盐缓冲液, 不包含 NADPH 发生系统的 NCF60 样品作为阴性对照。

e) 将上步终止后的 T0 样品中补加 98 μ L NADPH 再生体系工作液, T5、T15、T30、T45、T60、Blank60 预孵育结束后加入 98 μ L NADPH 再生体系工作液以启动反应。因此, 孵育体系共 200 μ L, 供试品 (对照品) 给药浓度 1 μ M, 微粒体浓度 0.5 mg/mL, NADPH 再生液浓度 1 mM。

f) 将上述 T5、T15、T30、T45、T60、Blank60 以及 NCF60 样品放入 37 $^{\circ}$ C 水浴锅中分别孵育

相应的时间即：5 min、15 min、30 min、45 min、60 min、60 min、60 min。

g) 孵育相应时间后，分别在 T5、T15、T30、T45、T60、Blank60 和 NCF60 样品后加入 600 μL 终止液以终止反应。

h) 终止后的 T0、T5、T15、T30、T45、T60、Blank60 和 NCF60 样品，摇匀后在 14000 rpm 4 ℃ 离心 5 min。分别取 100 μL 上清用 LC-MS/MS 分析。

3 数据处理：

(1) 半衰期计算公式如下：

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{-k_e} = \frac{0.693}{-k_e}$$
$$CL_{int(enz)} = \frac{0.693}{\ln 2 \cdot T_{1/2}} \cdot \frac{1}{\text{mg} \cdot \text{mL microsomal protein in reaction system}} \quad \mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$$
$$CL_{int(liver)} = CL_{int(enz)} \cdot \frac{\text{mg microsomes}}{\text{g liver}} \cdot \frac{\text{g liver}}{\text{kg body weight}} \quad \text{mL}/\text{min}/\text{kg}$$
$$CL_{int(liver)} = \frac{CL_{int(enz)} \cdot \text{Hepatic Blood Flow}}{CL_{int(liver)} - \text{Hepatic Blood Flow}} \quad \text{mL}/\text{min}/\text{kg}$$

实验结果：

实施例	半衰期(T _{1/2} ，分钟)	实施例	半衰期(T _{1/2} ，分钟)
11	225	175	630
46	474	180	∞
70	533	207	866
87	866	216	1733
155	693	217	∞
172	∞		

上表中“∞”表示无穷大。

5. 小鼠 PK 实验（Mouse PK Assay）

本实验的目的是受试化合物经口服给药对 ICR 小鼠（雄性, 18-22g, 4~6 周龄，北京维通利华）的药动学研究。实验过程如下：

- 1) 将化合物溶解在 5%DMSO+40%PEG+20%(10%TPGS) in water+35% water 中，浓度为 0.5 mg/mL，然后口服给药（5 mL/Kg）；
- 2) 采集血样，0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 小时各采集 0.03 mL，并加入 EDTA-K2。CD1 小鼠：每个时间点采集约 0.03 mL 血液。在 4℃离心机中 4000g 离心 5 分钟收集血浆。血浆样品分装至

干净的聚乙烯微量离心管中，然后置于-75±15℃ 冰箱保存直至分析；

- 3) 样品分析，血浆样品中的化合物浓度将使用 LC-MS/MS 方法进行分析。对血浆测定结果，将用 WinNonlin (Phoenix™, version 8.3)或其它类似软件进行药代动力学参数计算。

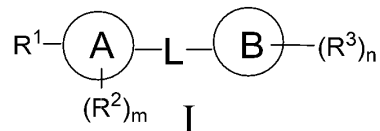
实验结果:

实施 例	给 药 剂 量 (mg/kg)	半衰期 (hr)	平均滞留 时间 (hr)	达 峰 时 间 (hr)	峰 浓 度 (ng/mL)	曲线下面积 (0-t ;hr*ng/mL)	生物利用 度 (%)
11	25	2.19	3.15	0.83	7407	26324	--
46	25	1.59	4.13	2.0	7217	46041	127
70	100	2.91	2.2	0.5	22767	60434	--
87	100	2.12	3.45	0.25	74833	300735	--
155	30	2.26	4.56	1.0	43083	321917	513
172	30	5.10	5.91	0.25	43555	429051	206
175	30	2.68	4.58	1.67	42933	293209	151
180	30	1.75	2.88	1.08	44133	176788	--
207	30	1.97	5.13	1.67	52444	581387	311
216	30	2.20	3.38	0.75	89917	385297	178
217	30	2.16	3.95	0.67	156130	852390	259

。

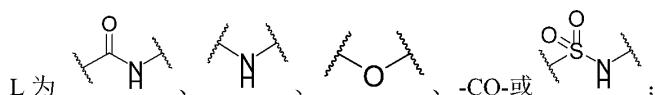
权利要求

1. 一种如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其同位素化合物，其特征在于，



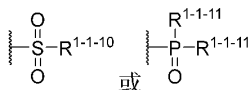
其中：

m 为 0、1、2 或 3；n 为 1、2 或 3；



环 A 为 6-12 元芳环或 5-12 元杂芳环；所述 5-12 元杂芳环中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2 或 3 个；

R¹ 为未取代或被一个或多个 R¹⁻¹ 取代的 6-12 元芳基或未取代或被一个或多个 R¹⁻² 取代的 5-12 元杂芳基；所述 5-12 元杂芳基中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2 或 3 个；

各个 R¹⁻¹ 和 R¹⁻² 独立地为氘、卤素、氰基、氨基、羟基、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹⁻² 取代的 C₁-C₆ 烷氧基、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹⁻³ 取代的 C₂-C₆ 烯基、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹⁻⁴ 取代的 C₂-C₆ 炔基、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹⁻⁵ 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹⁻⁶ 取代的 4-6 元杂环基、-COOR¹⁻¹⁻⁷、-C(O)R¹⁻¹⁻⁸、-C(O)NR¹⁻¹⁻⁹R¹⁻¹⁻¹⁰、；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R¹⁻¹⁻¹、R¹⁻¹⁻²、R¹⁻¹⁻³、R¹⁻¹⁻⁴、R¹⁻¹⁻⁵ 和 R¹⁻¹⁻⁶ 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

各个 R¹⁻¹⁻⁷、R¹⁻¹⁻⁸ 和 R¹⁻¹⁻⁹ 独立地为氢或 C₁-C₆ 烷基；

各个 R¹⁻¹⁻¹⁰ 和 R¹⁻¹⁻¹¹ 独立地为羟基或 C₁-C₆ 烷基；

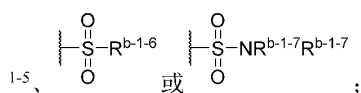
各个 R² 独立地为 、氘、卤素、氰基、氨基、羟基、未取代或被一个或多个 R²⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R²⁻² 取代的 C₁-C₆ 烷氧基、未取代或被一个或多个 R²⁻³ 取代的 C₂-C₆ 烯基、未取代或被一个或多个 R²⁻⁴ 取代的 C₂-C₆ 炔基、未取代或被一个或多个 R²⁻⁵ 取代的 3-6 元环烷基或未取代或被一个或多个 R²⁻⁶ 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R²⁻¹、R²⁻²、R²⁻³、R²⁻⁴、R²⁻⁵ 和 R²⁻⁶ 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个，所述 5-20 元并环杂

芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环, 所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2、3 或 4 个;

各个 R^{b-1} 独立地为氘、氧代基(=O)、卤素、氰基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{b-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{b-1-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NR^{b-1-3}R^{b-1-3}$ 、 $-C(O)NR^{b-1-4}R^{b-1-4}$ 、 $-COOR^{b-1-5}$ 、



各个 R^{b-1-1} 和 R^{b-1-2} 独立地为羟基、卤素或 $-NR^{b-1-1-1}R^{b-1-1-1}$;

各个 R^{b-1-3} 、 R^{b-1-4} 、 R^{b-1-5} 和 R^{b-1-7} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基;

各个 R^{b-1-6} 独立地为羟基或 C_1 - C_6 烷基;

各个 $R^{b-1-1-1}$ 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 $-C(O)R^{b-1-1-1-1}$;

$R^{b-1-1-1-1}$ 为 C_1 - C_6 烷基;

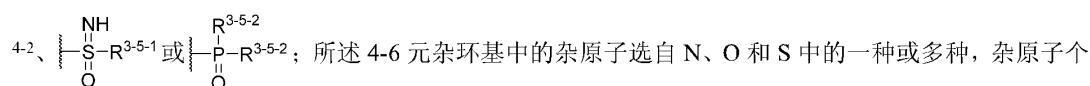
R^3 为氢、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---} \\ \text{O} \end{array}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-12 元环烷基、未取代或被一个或多个

R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-12 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、 $-NH(CH_2)_pR^5$ 、 $-O(CH_2)_qR^6$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1 - C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-OR^7$; 所述 4-12 元杂环基、4-12 元杂环烯基和 5-10 元杂芳基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4;

p 为 0、1、2 或 3;

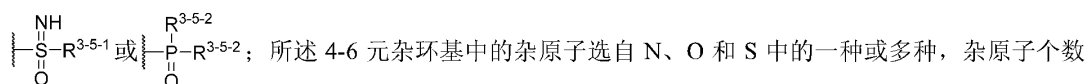
q 为 1、2 或 3;

各个 R^{3-1} 、 R^{3-2} 、 R^{3-3} 、 R^{3-4} 、 R^{3-7} 和 R^{3-8} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、氧代基(=O)、 $-C(O)NH_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-6 元环烷基、4-6 元杂环基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、



所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 或 2;

各个 R^{3-5} 和 R^{3-6} 独立地为氘、 ---SF_5 、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 $-C(O)NH_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、



所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 或 2;

为 1 或 2;

各个 R^{3-2-1} 和 R^{3-4-2} 独立地为氢、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、未取代或被一个或多个 $R^{3-2-1-1}$ 取代的 3-6 元环烷基或 C_1-C_6 烷基;

各个 $R^{3-2-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-2-3} 和 R^{3-5-1} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1-C_6 烷基、1-10 元杂烷基, 或者两个 R^{3-5-2} 与形成 5-10 元杂环基; 所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4; 所述 5-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4;

各个 R^{3-6-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-2-2} 独立地为氬、羟基或卤素 (例如各个 R^{3-2-2} 独立地为羟基或卤素);

R^{3-4-1} 为羟基、氨基或 C_1-C_6 烷基;

R^{3-9} 为 C_1-C_6 烷基;

R^4 为未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 或 2 个;

各个 R^{4-1} 独立地为羟基;

R^5 为未取代或被一个或多个 R^{5-1} 取代的 3-6 元环烷基、 $-S(O)_2R^{5-2}$ 、未取代或被一个或多个 R^{5-3} 取代的 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 或 2;

R^{5-2} 为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{5-3} 独立地为 $-S(O)_2R^{5-3-1}$; 各个 R^{5-3-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基;

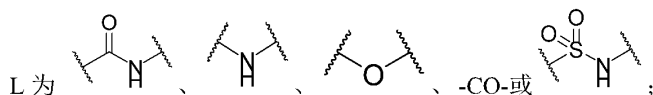
R^6 为未取代或被一个或多个 R^{6-1} 取代的 3-6 元环烷基;

各个 R^{5-1} 和 R^{6-1} 独立地为羟基;

R^7 为 3-6 元环烷基。

2. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其同位素化合物, 其特征在于, 其中:

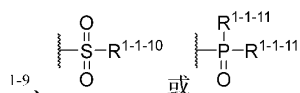
m 为 0、1、2 或 3; n 为 1、2 或 3;



环 A 为 6-12 元芳环或 5-12 元杂芳环; 所述 5-12 元杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2 或 3 个;

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-12 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-12 元杂芳基; 所述 5-12 元杂芳基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2 或 3 个;

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为氘、卤素、氰基、氨基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_2 - C_6 烯基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-4} 取代的 C_2 - C_6 炔基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-5} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-6} 取代的 4-6 元杂环基、 $-COOR^{1-1-7}$ 、 $-C(O)R^{1-1-8}$ 、 $-C(O)NR^{1-1-9}R^{1-1-10}$ 、



；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子

个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 和 R^{1-1-6} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

各个 R^{1-1-7} 、 R^{1-1-8} 和 R^{1-1-9} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基；

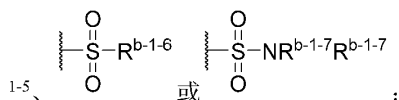
各个 R^{1-1-10} 和 R^{1-1-11} 独立地为羟基或 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^2 独立地为氘、卤素、氰基、氨基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 C_2 - C_6 烯基、未取代或被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_2 - C_6 炔基、未取代或被一个或多个 R^{2-5} 取代的 3-6 元环烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-6} 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 、 R^{2-5} 和 R^{2-6} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3、4、5 或 6 个，所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环，所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2、3 或 4 个；

各个 R^{b-1} 独立地为氘、氧代基(=O)、卤素、氰基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{b-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{b-1-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NR^{b-1-3}R^{b-1-4}$ 、 $-C(O)NR^{b-1-4}R^{b-1-5}$ 、 $-COOR^{b-1-6}$ 、



；

各个 R^{b-1-1} 和 R^{b-1-2} 独立地为羟基、卤素或 $-NR^{b-1-1-1}R^{b-1-1-1}$ ；

各个 R^{b-1-3} 、 R^{b-1-4} 、 R^{b-1-5} 和 R^{b-1-7} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{b-1-6} 独立地为羟基或 C_1 - C_6 烷基；

各个 $R^{b-1-1-1}$ 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 $-C(O)R^{b-1-1-1-1}$ ；

$R^{b-1-1-1-1}$ 为 C_1 - C_6 烷基；

R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-12 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-12 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、 $-NH(CH_2)_pR^5$ 、 $-O(CH_2)_qR^6$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1 - C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-OR^7$ ；所述 4-12 元杂环基、4-12 元杂环烯基和 5-10 元杂芳

基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

p 为 0、1、2 或 3；

q 为 1、2 或 3；

各个 R^{3-1} 、 R^{3-2} 、 R^{3-3} 、 R^{3-4} 、 R^{3-7} 和 R^{3-8} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、氧代基(=O)、 $-C(O)NH_2$ 、未取代

或被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-6 元环烷基、4-6 元杂环基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---S---}R^{3-5-1} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 或

$\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ \parallel \\ \text{---P---}R^{3-5-2} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ ；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2；

各个 R^{3-5} 和 R^{3-6} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 $-C(O)NH_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-

6 元环烷基、4-6 元杂环基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---S---}R^{3-5-1} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ \parallel \\ \text{---P---}R^{3-5-2} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ ；所述 4-6 元杂环基

中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2；

各个 R^{3-2-1} 和 R^{3-4-2} 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{3-2-3} 、 R^{3-5-1} 和 R^{3-5-2} 独立地为羟基或 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{3-2-2} 独立地为羟基或卤素；

R^{3-4-1} 为羟基、氨基或 C_1 - C_6 烷基；

R^4 为 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2 个；

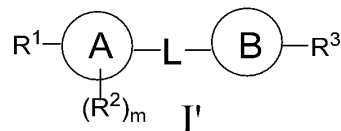
R^5 为未取代或被一个或多个 R^{5-1} 取代的 3-6 元环烷基；

R^6 为未取代或被一个或多个 R^{6-1} 取代的 3-6 元环烷基；

各个 R^{5-1} 和 R^{6-1} 独立地为羟基；

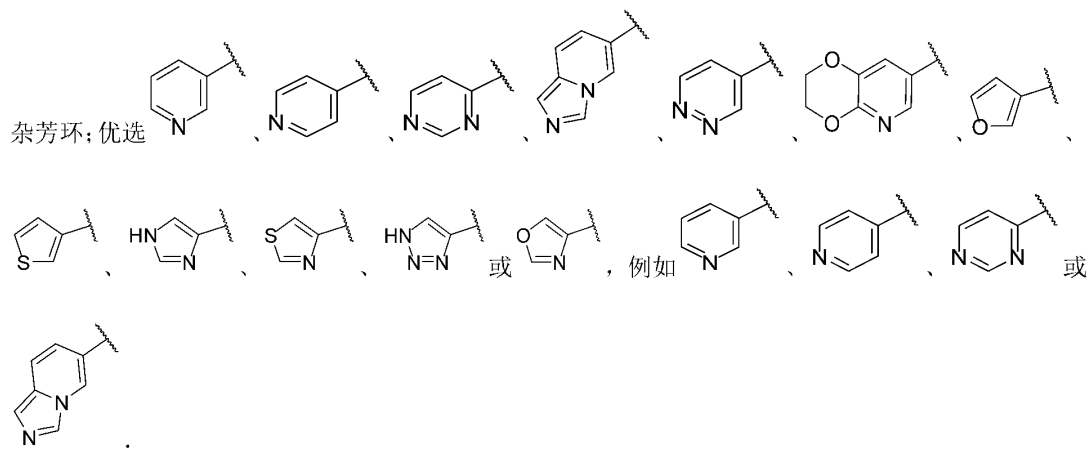
R^7 为 3-6 元环烷基。

3. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其同位素化合物，其特征在于，所述式 I 所示的化合物为如式 I' 所示的化合物，



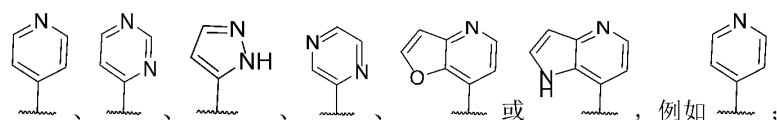
4. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其同位素化合物，其特征在于，所述的如式 I 所示的化合物满足如下条件中的一种或多种：

(1) 环 A 中, 所述 5-12 元杂芳环为 5-10 元杂芳环, 所述 5-10 元杂芳环中的杂原子可选自 N、O 或 S 中的一种或两种; 所述 5-10 元杂芳环优选为 5-6 元杂芳环、五元并六元杂芳环或六元并六元



(2) R^1 中, 所述 6-12 元芳基为 6-10 元芳基, 可为苯基或萘基, 例如苯基;

(3) R^1 中, 所述 5-12 元杂芳基为 5-10 元杂芳基, 所述 5-10 元杂芳基中的杂原子可为 N 和/或 O, 杂原子个数可为 1 或 2 个; 所述 5-12 元杂芳基优选为 5-6 元杂芳基或五元并六元杂芳基; 更优选



(4) 各个 R^{1-1} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(5) 各个 R^{1-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基;

(6) 各个 R^{1-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷氧基为 C_1-C_4 烷氧基, 可为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 例如甲氧基;

(7) 各个 R^{1-2} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟或氯;

(8) 各个 R^{1-2} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基;

(9) 各个 R^{1-2} 中, 所述 C_1-C_6 烷氧基为 C_1-C_4 烷氧基, 可为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 例如甲氧基;

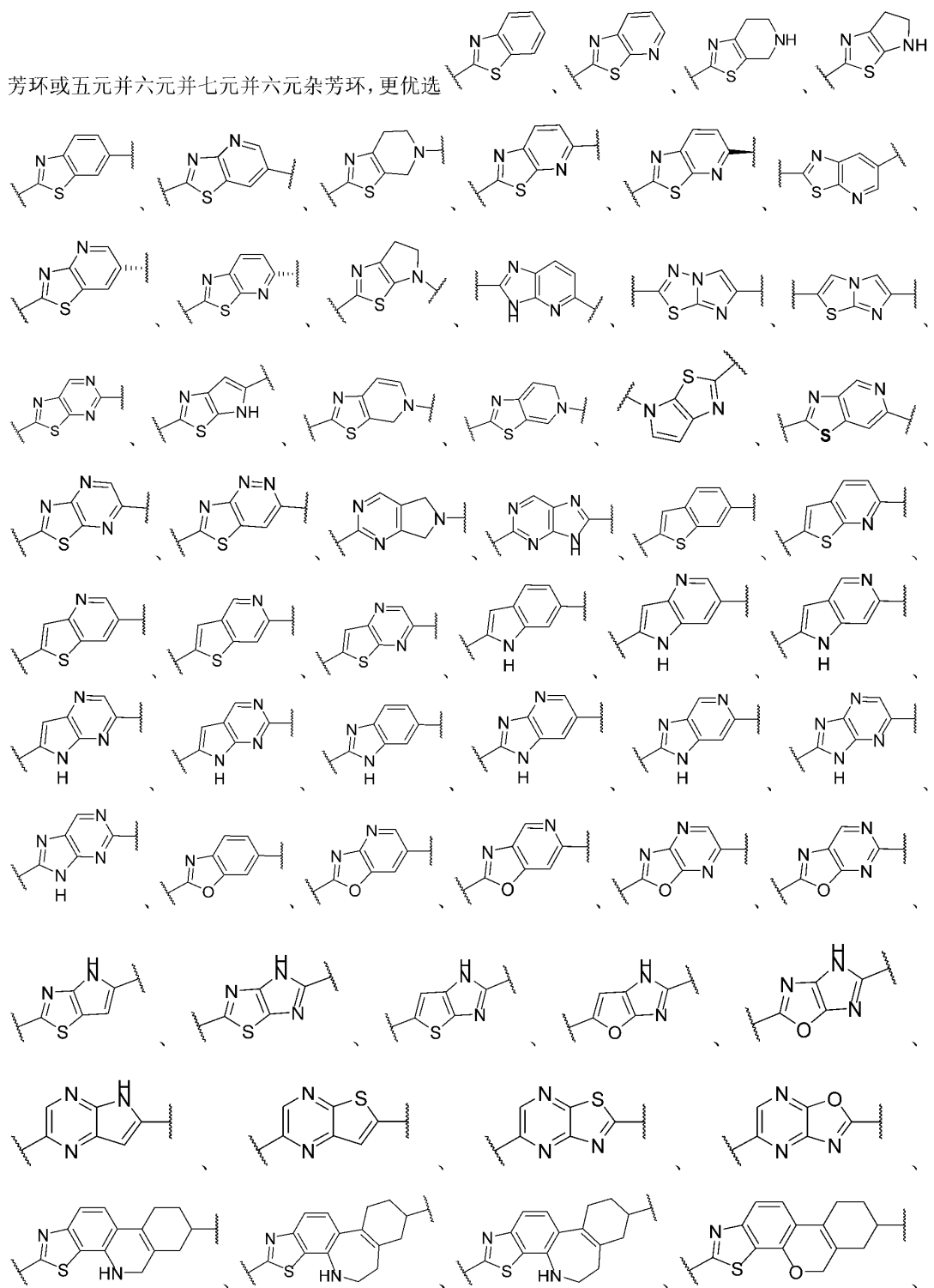
(10) 各个 R^{1-1-1} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 优选氟;

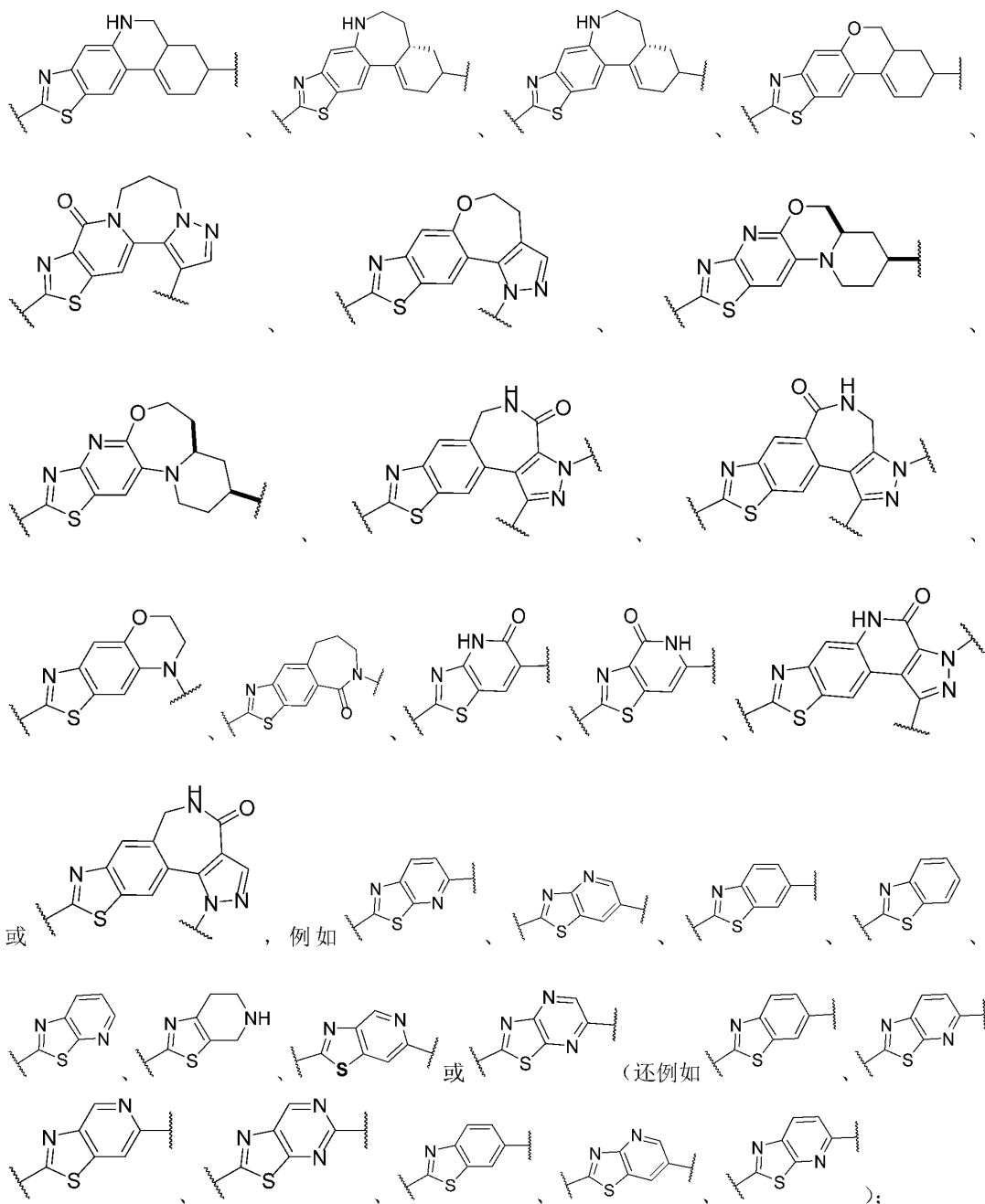
(11) 各个 R^{1-1-2} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(12) 各个 R^2 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基;

(13) 环 B 中, 所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子个数为 1、2、3 或 4 个; 所述 5-20 元并环杂芳环优选为五元并五元杂芳环、五元并六元杂芳环、六元并六元杂芳环、五元并六元并六元并六元杂

芳环或五元并六元并七元并六元杂芳环,更优选





(14) 各个 R^{b-1} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(15) 各个 R^{b-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基;

(16) 各个 R^{b-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷氧基为 C_1-C_4 烷氧基, 可为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 例如甲氧基或乙氧基;

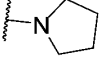
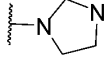
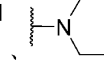
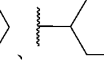
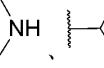
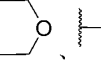
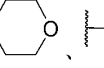
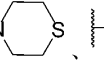
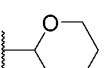
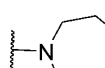
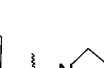
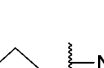
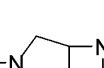
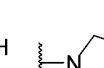
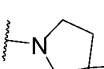
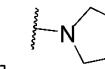
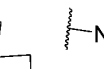
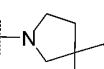
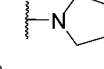
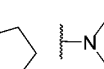
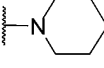
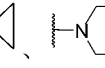
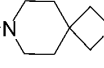
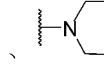
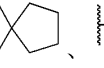
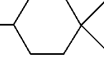
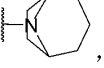
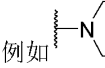
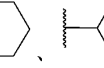
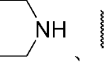
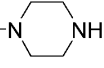
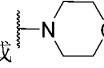
(17) 各个 R^{b-1-1} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘;

(18) 各个 R^{b-1-2} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘;

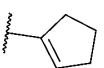
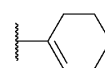
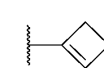
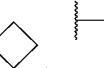
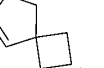
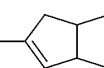
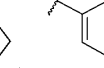
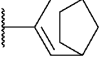
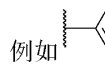
(19) 各个 $R^{b-1-2-1}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基;

(20) R^3 中, 所述 3-12 元环烷基为 3-6 元环烷基, 可为环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 优选环丁基或环己基, 例如环己基;

(21) R^3 中, 所述 4-12 元杂环基中的环为单环、螺环、并环或桥环, 所述螺环、并环或桥环中的环的数量可为 2 个, 所述螺环可为 3 元螺 5 元杂环基、3 元螺 6 元杂环基、4 元螺 5 元杂环基、4 元螺 6 元杂环基、4 元螺 4 元杂环基, 4 元螺 7 元杂环基, 5 元螺 4 元杂环基, 5 元螺 7 元杂环基、5 元螺 5 元杂环基或 5 元螺 6 元杂环基, 所述并环可为 3 元并 5 元杂环基、4 元并 5 元杂环基或 5 元并 5 元杂环基, 所述桥环可为 5 元桥 6 元杂环基, 所述 4-12 元杂环基中的杂原子个数可为 1 或 2 个; 所

述单环优选为 4-7 元杂环基, 杂原子个数可为 1 或 2 个; 杂原子优选为 N 和/或 O; 优选 、
、、、、、、、、
、、、、、、、
、、、、、、、
、、、、、、、
、例如 、、 或 ; 又例如 ;

(22) R^3 中, 所述 4-10 元环烯基中的环为单环、螺环、并环或桥环, 所述螺环、并环或桥环中的环的数量可为 2 个, 所述螺环可为 4 元螺 4 元环烯基、4 元螺 5 元环烯基或 4 元螺 6 元环烯基, 所述并环可为 5 元并 5 元环烯基或 5 元并 6 元环烯基, 所述桥环可为 5 元桥 7 元环烯基, 优选 、

、、、、、、 或 、
、例如 ;

(23) R^3 中, 所述 4-10 元杂环烯基中的环为单环或螺环, 所述螺环中的环的数量可为 2 个, 所述螺环可为 4 元螺 4 元杂环烯基、4 元螺 5 元杂环烯基或 4 元螺 6 元杂环烯基, 所述 4-10 元杂环烯基

中的杂原子个数可为 1 个；优选





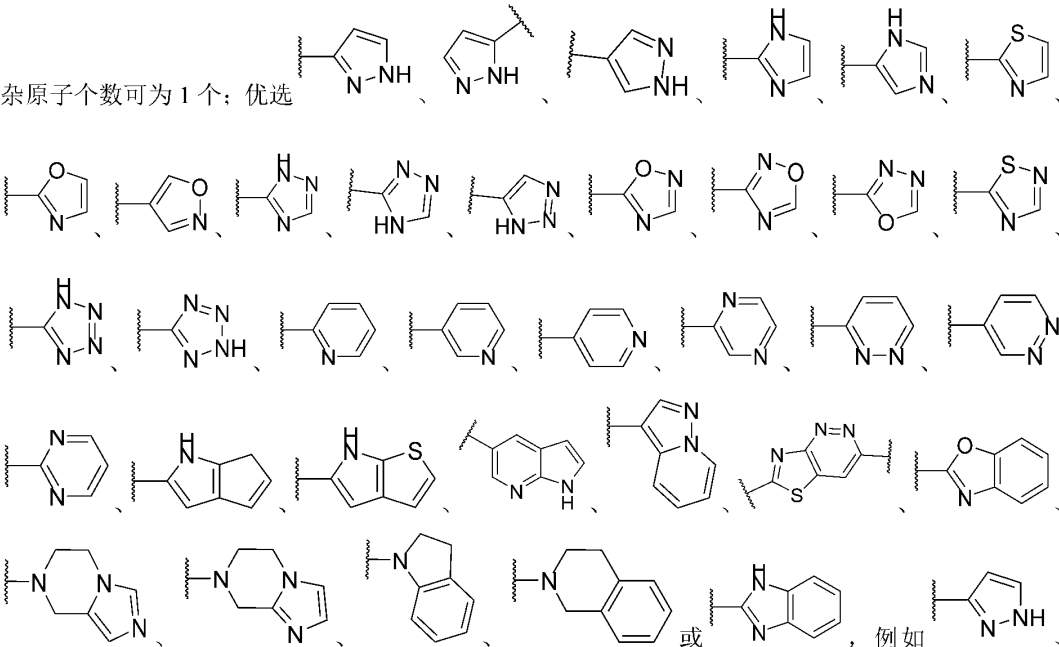


或 ；例如 ；

(24) R^3 中, 所述 6-10 元芳基为芳基或萘基, 优选芳基;

(25) R^3 中, 所述 5-10 元杂芳基为单环或并环的杂芳基, 所述并环中的环的数量可为 2 个, 所述并环可为 5 元并 5 元杂芳基或 5 元并 6 元杂芳基, 所述 5-10 元杂芳基中的杂原子可为 N 和/或 O,

杂原子个数可为 1 个；优选



或

例如

 ; 又例如  ;

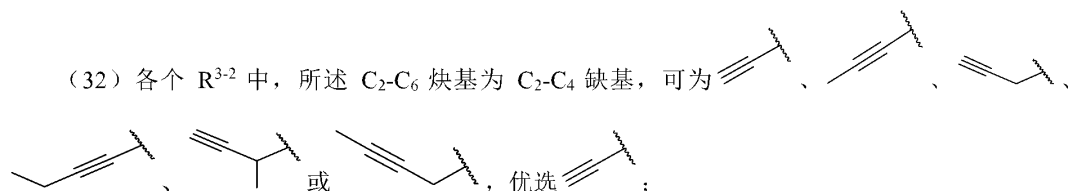
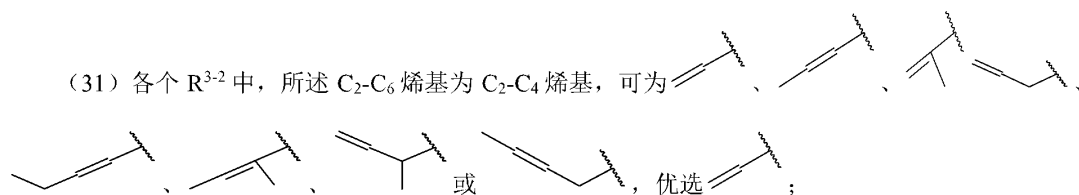
(26) R³中, 所述C₁-C₆烷基为C₁-C₄烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基或异丙基, 例如甲基;

(27) 各个 R^{3-1} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 优选氟;

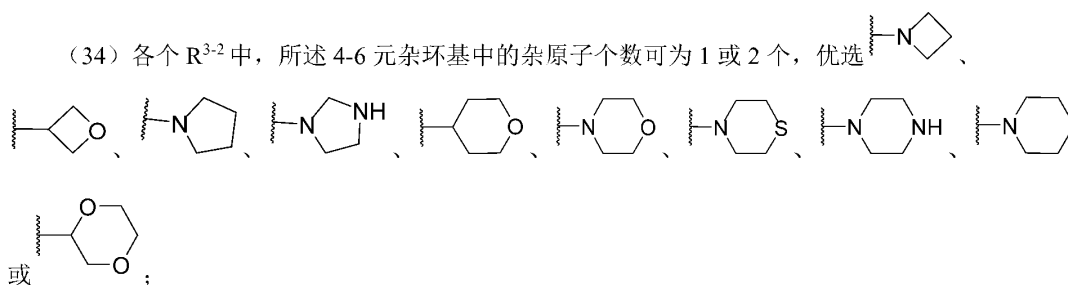
(28) 各个 R^{3-1} 中, 所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基;

(29) 各个 R^{3-2} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(30) 各个 R^{3-2} 中, 所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基或异丙基, 例如甲基;



(33) 各个 R^{3-2} 中, 所述 3-6 元环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 优选环丁基;



(35) R^{3-2-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基;

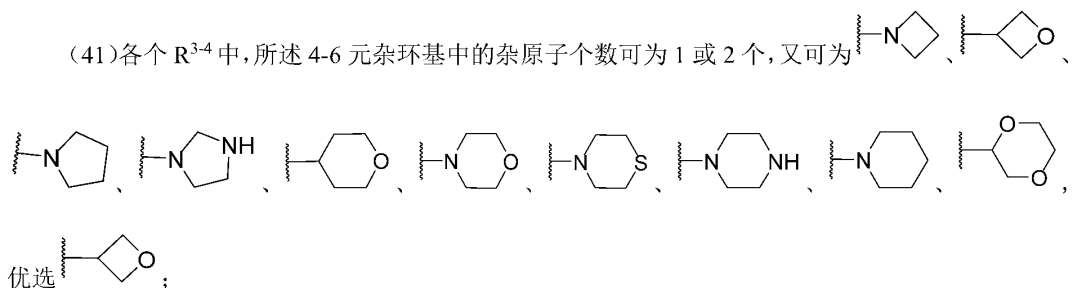
(36) 各个 R^{3-2-2} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 优选氟;

(37) 各个 R^{3-2-3} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基;

(38) 各个 R^{3-3} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 优选氟;

(39) 各个 R^{3-4} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基;

(40) 各个 R^{3-4} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘;



(42) R^{3-4-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异

丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，优选甲基；

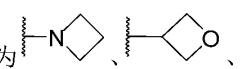
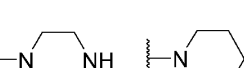
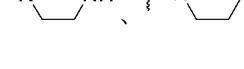
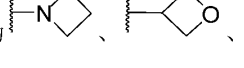
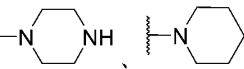
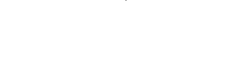
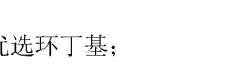
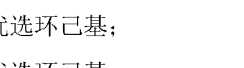
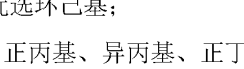
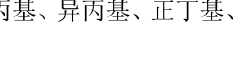
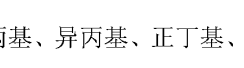
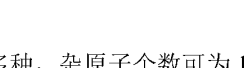
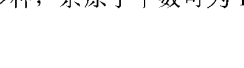
(43) 各个 R^{3-4-2} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，优选甲基；

(44) R^{3-5-1} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，优选甲基；

(45) 各个 R^{3-6} 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，优选氯；

(46) 各个 R^{3-6} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，优选甲基；

(47) 各个 R^{3-7} 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘；

(48) 各个 R^{3-7} 中，所述 4-6 元杂环基中的杂原子个数可为 1 或 2 个，又可为 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

(57) 各个 R^{5-2} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基;

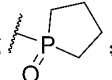
(58) 各个 R^{5-3-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基;

(59) R^{3-5-2} 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基或乙基;

(60) R^{3-5-2} 中, 所述 1-10 元杂烷基可为 1-4 元杂烷基;

(61) R^{3-5-2} 中, 所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N 和/或 O;

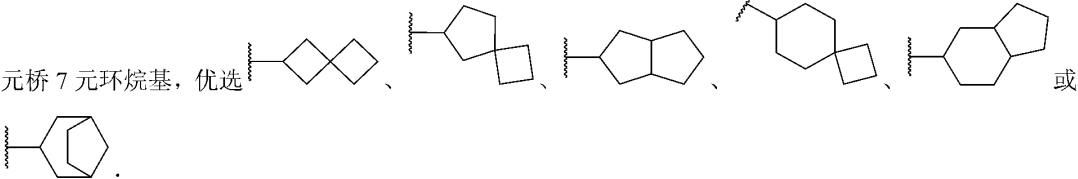
(62) R^{3-5-2} 中, 所述 1-10 元杂烷基的杂原子个数为 3;

(63) R^{3-5-2} 中, 所述 4-10 元杂环基可为 4-8 元杂烷基, 例如 ;

(64) R^{3-5-2} 中, 所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N 和/或 O;

(65) R^{3-5-2} 中, 所述 4-10 元杂环基的杂原子个数为 1 个或 3;

(66) R^3 中, 所述 3-12 元环烷基为 7-10 元环烷基, 所述 7-10 元环烷基中的环可为螺环、并环或桥环, 所述螺环、并环或桥环中的环的数量可为 2 个, 所述螺环可为 4 元螺 4 元环烷基、4 元螺 5 元环烷基或 4 元螺 6 元环烷基, 所述并环可为 5 元并 5 元环烷基或 5 元并 6 元环烷基, 所述桥环可为 5

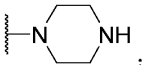
元桥 7 元环烷基, 优选 ;

(67) 所述药学上可接受的盐为三氟盐酸盐或甲酸盐;

(68) 各个 R^2 中, 所述卤素可为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(69) 各个 R^{b-1-4} 和 R^{b-1-5} 中, 所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 优选甲基;

(70) R^3 中, 所述 5-10 元杂芳基中的杂原子可为 N, 杂原子个数可为 1 个, 2 个或 3 个;

(71) 各个 R^{3-6} 中, 所述 4-6 元杂环基中的杂原子可选自 N, 杂原子个数可为 1 或 2 个, 例如 ;

和 (72) 各个 R^{3-6} 中, 所述 3-6 元环烷基可为环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 优选环丙基。

5. 如权利要求 1-4 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物; 其特征在于, 所述的如式 I 所示的化合物满足如下条件中的一种或多种:

(1) 环 A 为 5-12 元杂芳环; 优选地, 环 A 为 5-10 元杂芳环; 所述 5-10 元杂芳环中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 或 2 个;

(2) R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的苯基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；

(3) 各个 R^{1-1} 独立地为氘、卤素、氰基、氨基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；优选地，各个 R^{1-1} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

(4) 各个 R^{1-2} 独立地为氘、卤素、氰基、氨基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；优选地，各个 R^{1-2} 独立地为氘、卤素、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；更优选地，各个 R^{1-2} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

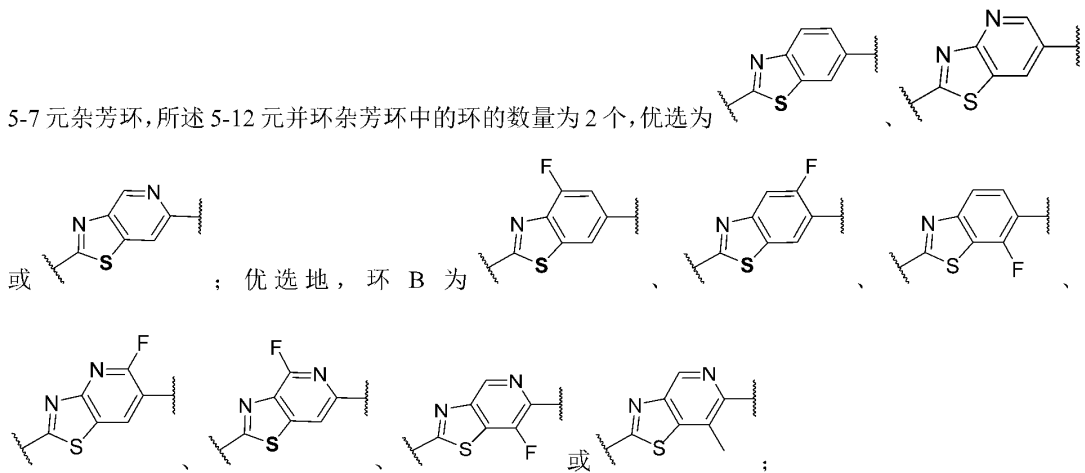
(5) 各个 R^{1-1-1} 独立地为氘或卤素；

(6) 各个 R^{1-1-2} 独立地为氘或卤素；优选地，各个 R^{1-1-2} 独立地为卤素；

(7) 各个 R^2 独立地为氘或未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷；优选地，各个 R^2 独立地为氘或 C_1-C_6 烷基，或为未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷；优选地，各个 R^2 独立地为 C_1-C_6 烷基；

(8) m 为 0 或 1；

(9) 环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环；所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个，所述 5-12 元并环杂芳环中的单个杂芳基环为



(10) 各个 R^{b-1} 独立地为氘、氧代基(=O)、卤素、氰基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{b-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{b-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；优选地，各个 R^{b-1} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基；

(11) 各个 R^{b-1-1} 独立地为羟基、卤素或未取代或被 1 个或 2 个 $R^{b-1-2-1}$ 取代的氨基；

(12) 各个 R^{b-1-2} 独立地为羟基、卤素或未取代或被 1 个或 2 个 $R^{b-1-2-1}$ 取代的氨基；

(13) 各个 $R^{b-1-2-1}$ 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

(14) R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取

代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-10 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-10 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、 $-NH(CH_2)_pR^5$ 、 $-O(CH_2)_qR^6$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1 - C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-OR^7$ ；所述 4-12 元杂环基、4-10 元杂环烯基或 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个；优选地， R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-6 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 或未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1 - C_6 烷基；所述 4-6 元杂环基、4-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；

(15) p 为 0、1、2 或 3； q 为 1、2 或 3；

(16) 各个 R^{3-1} 独立地为氘、羟基、卤素或 C_1 - C_6 烷基；优选地，各个 R^{3-1} 独立地为羟基或氘，例如各个 R^{3-1} 独立地为羟基；

(17) 各个 R^{3-2} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、氧代基(=O)、 $-C(O)NH_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-6 元环烷基或 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2；优选地，各个 R^{3-2} 独立地为羟基、氘或 C_1 - C_6 烷基，例如各个 R^{3-2} 独立地为羟基或 C_1 - C_6 烷基；

(18) R^{3-2-1} 为 C_1 - C_6 烷基；

(19) 各个 R^{3-2-2} 独立地为氘、羟基或卤素，优选地，各个 R^{3-2-2} 独立地为羟基或卤素；例如各个 R^{3-2-2} 独立地为氘；

(20) 各个 R^{3-2-3} 独立地为 C_1 - C_6 烷基或羟基；

(21) 各个 R^{3-3} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 或 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ ；优选地，各个 R^{3-3} 独立地为羟基或氘；例如各个 R^{3-3} 独立地为羟基；

(22) 各个 R^{3-4} 独立地为氘、羟基、 C_1 - C_6 烷基、氧代基(=O)、氰基、卤素、4-6 元杂环基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 或 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ ；优选地，各个 R^{3-4} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

(23) R^{3-4-1} 为 C_1 - C_6 烷基；

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

(25) 各个 R^{3-5} 独立地为氘、 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ | \\ \text{P} \\ || \\ O \end{array} - R^{3-5-2}$ 或 $\begin{array}{c} NH \\ | \\ \text{S} \\ || \\ O \end{array} - R^{3-5-1}$ ；优选地，各个 R^{3-5} 独立地为 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ | \\ \text{P} \\ || \\ O \end{array} - R^{3-5-2}$ 或 $\begin{array}{c} NH \\ | \\ \text{S} \\ || \\ O \end{array} - R^{3-5-1}$ ，或各个 R^{3-5} 独立地为氘或 $\begin{array}{c} NH \\ | \\ \text{S} \\ || \\ O \end{array} - R^{3-5-1}$ ；优选地，各个 R^{3-5} 独立地为 $\begin{array}{c} NH \\ | \\ \text{S} \\ || \\ O \end{array} - R^{3-5-1}$ ；

(26) R^{3-5-1} 和 R^{3-5-2} 独立地为 C_1 - C_6 烷基，优选地 R^{3-5-1} 为 C_1 - C_6 烷基；

(27) 各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代 C_1-C_6 烷基, 优选地各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素或 C_1-C_6 烷基; 例如, 各个 R^{3-6} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基;

(28) 各个 R^{3-7} 独立地为氘、羟基、卤素或 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O, 杂原子个数为 1 个; 优选地, 各个 R^{3-7} 独立地为 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O, 杂原子个数为 1 个;

(29) R^{3-8} 为羟基;

(30) R^4 为 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O, 杂原子个数为 1 个;

(31) R^5 为被一个或多个 R^{5-1} 取代的 3-6 元环烷基;

(32) R^6 为被一个或多个 R^{6-1} 取代的 3-6 元环烷基;

和 (33) 各个 R^{2-1} 独立地为氘。

6. 如权利要求 1-4 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物; 其特征在于, 所述的如式 I 所示的化合物满足如下条件中的一种或多种:

(1) 环 A 为 6-12 元芳环或 5-6 元杂芳环; 所述 5-6 元杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种, 杂原子个数为 1、2 或 3 个;

(2) R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-12 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种, 杂原子个数为 1、2 或 3 个;

(3) 各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷氧基;

(4) 环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环; 所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个, 所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环, 所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 3 或 4 个;

(5) 各个 R^{b-1} 独立地为氘、氰基、卤素或未取代或被一个或多个 R^{b-1-1} 取代 C_1-C_6 烷基;

(6) R^3 为氢、 R^{3-9} 、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个

R^{3-2} 取代的 4-9 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 或未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基; 所述 4-6 元杂环烯基和 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 或 2 个; 所述 4-9 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种, 杂原子个数为 1 或 2 个;

(7) 各个 R^{3-2} 独立地为氘、氧代、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、羟基或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基;

(8) 各个 R^{3-3} 独立地为氘、氧代、氨基或羟基;

(9) 各个 R^{3-4} 独立地为氘、氧代或 C_1-C_6 烷基;

(10) R^{3-4-1} 为 C_1-C_6 烷基;

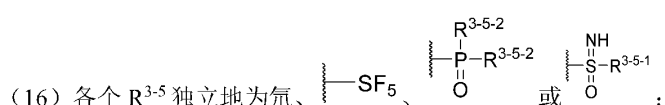
(11) 各个 R^{3-4-2} 独立地为 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、氢或 C_1-C_6 烷基;

(12) 各个 R^{3-6} 独立地为氟、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种, 杂原子个数为 1 或 2 个;

(13) 各个 R^{3-6-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基;

(14) 各个 R^{3-2-2} 独立地为氟或羟基;

(15) 各个 R^{3-7} 独立地为氟、羟基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O, 杂原子个数为 1 个;



和 (17) 各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1-C_6 烷基或 1-10 元杂烷基, 或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基; 所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4; 所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4。

7. 如权利要求 1-4 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物; 其特征在于, 所述的如式 I 所示的化合物中, R^3 满足如下条件中的一种:

(1) R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-6 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 或未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基; 所述 4-6 元杂环基、4-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1、2 个或 3 个;

(2) R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-6 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 或未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基; 所述 4-6 元杂环基或 4-6 元杂环烯基中的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 或 2 个; 或所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1、2 个或 3 个;



环烯基和 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1、2 个或 3 个；所述 4-9 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1 或 2 个；

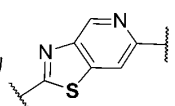
(4) R^3 为氢、、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或

多个 R^{3-2} 取代的 4-9 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 或未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基；所述 4-6 元杂环烯基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；所述 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1、2 个或 3 个；所述 4-9 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1 或 2 个；

和 (5) R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-10 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-10 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-OR^7$ ；所述 4-12 元杂环基或 4-10 元杂环烯基中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2 个；所述 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个。

8. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；其特征在于，所述的如式 I 所示的化合物满足如下条件中的一种或两种：

(1) 环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个，所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环，所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2、3 或 4 个，

所述未取代的 5-20 元并环杂芳环为 ；优选地，环 B 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20

元并环杂芳环；所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个，所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环，所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2、3 或 4 个；

(2) 环 A 为 5-12 元杂芳环；所述 5-12 元杂芳环中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2 或 3 个；

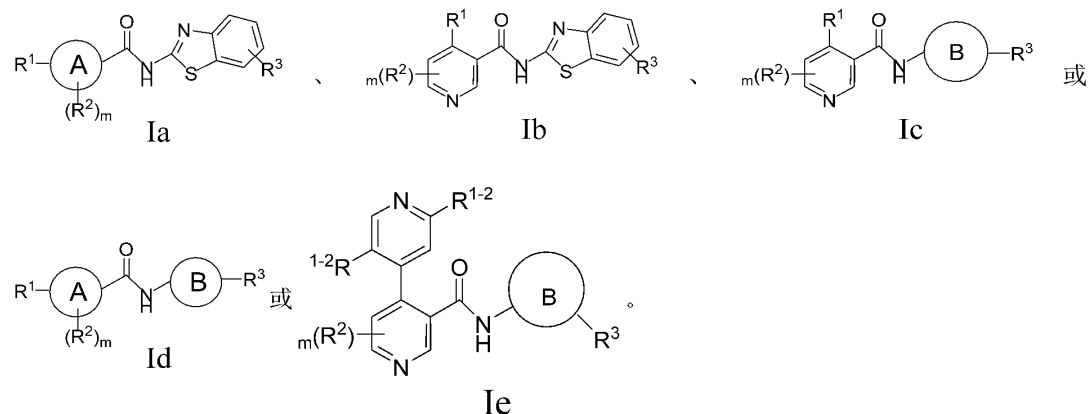
R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-12 元杂芳基；所述 5-12 元杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1、2 或 3 个；

R^3 为氢、、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-12 元环烷基、被一个或多个 R^{3-2} 取代

的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-12 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、 $-NH(CH_2)_pR^5$ 、 $-O(CH_2)_qR^6$ 、 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-OR^7$ ；所述 4-12 元杂环基、4-12 元杂环烯基和 5-10 元杂芳基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

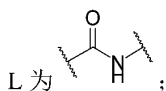
各个 R^{3-5} 和 R^{3-6} 独立地为氩、 $-\text{SF}_5$ 、羟基、氨基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $-C(O)NH_2$ 、被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ -\text{S}-R^{3-5-1} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ | \\ -\text{P}-R^{3-5-2} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2。

9. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；其特征在于，所述的如式 I 所示的化合物为如式 Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 所示的化合物，



10. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；其特征在于，所述的如式 I 所示的化合物为方案 1、方案 1'、方案 2、方案 2'、方案 3、方案 3'、方案 4、方案 4'、方案 5、方案 6、方案 7、方案 8、方案 8'、方案 9、方案 9'、方案 10、方案 11 或方案 12；

方案 1、



环 A 为 5-12 元杂芳环；所述 5-12 元杂芳环中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2 或 3 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-12 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-12 元杂芳基；所述 5-12 元杂芳基中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2 或 3 个；

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为氩、卤素、氰基、氨基、未取代或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷

基或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基;

各个 R^{1-1-1} 和 R^{1-1-2} 独立地为氘或卤素;

各个 R^2 独立地为氘或 C_1-C_6 烷基;

m 为 0、1、2 或 3;

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环; 所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3、4、5 或 6 个, 所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳基环为 5-7 元杂芳环, 所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2、3 或 4 个;

各个 R^{b-1} 独立地为氘、氧代基(=O)、卤素、氰基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{b-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{b-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基;

各个 R^{b-1-1} 和 R^{b-1-2} 独立地为羟基、卤素或未取代或被 1 个或 2 个 $R^{b-1-2-1}$ 取代的氨基;

各个 $R^{b-1-2-1}$ 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基;

R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-10 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-10 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、 $-NH(CH_2)_pR^5$ 、 $-O(CH_2)_qR^6$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-OR^7$; 所述 4-12 元杂环基、4-10 元杂环烯基或 5-10 元杂芳基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2 或 3 个;

p 为 0、1、2 或 3;

q 为 1、2 或 3;

各个 R^{3-1} 独立地为氘、羟基、卤素或 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-2} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氧代基(=O)、 $-C(O)NH_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-6 元环烷基或 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 或 2;

R^{3-2-1} 为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-2-2} 独立地为羟基或卤素;

各个 R^{3-2-3} 独立地为 C_1-C_6 烷基或羟基;

各个 R^{3-3} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 或 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$;

各个 R^{3-4} 独立地为氘、羟基、 C_1-C_6 烷基、氧代基(=O)、氰基、卤素、4-6 元杂环基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 或 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$;

R^{3-4-1} 为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-4-2} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-5} 独立地为氘或 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{S} - \text{R}^{3-5-1} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$;

R^{3-5-1} 为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素或 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-7} 独立地为氘、羟基、卤素或 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O, 杂原子个数为 1 个;

R^{3-8} 为羟基;

R^4 为 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 或 2 个;

R^5 为未取代或被一个或多个 R^{5-1} 取代的 3-6 元环烷基;

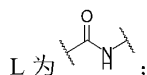
各个 R^{5-1} 独立地为羟基;

R^6 为未取代或被一个或多个 R^{6-1} 取代的 3-6 元环烷基;

各个 R^{6-1} 独立地为羟基;

R^7 为 3-6 元环烷基;

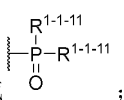
方案 1',



环 A 为 5-10 元杂芳环; 所述 5-10 元杂芳环中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 或 2 个;

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个或 2 个;

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

被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基或  ;

各个 R^{1-1-1} 和 R^{1-1-2} 独立地为卤素;

各个 R^{1-1-11} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基;

R^2 独立地为氘或未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{2-1} 独立地为卤素或氘;

m 为 0 或 1;

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环; 所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个, 所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个;

各个 R^{b-1} 独立地为氘、氰基、卤素或未取代或被一个或多个 R^{b-1-1} 取代 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{b-1-1} 独立地为卤素;

R^3 为氢、、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个

R^{3-2} 取代的 4-9 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个

R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 或未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基；所述 4-6 元杂环烯基和 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；所述 4-9 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-1} 独立地为氘或羟基；

各个 R^{3-2} 独立地为氘、氧代、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、羟基或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-3} 独立地为氘、氧代、氨基或羟基；

各个 R^{3-4} 独立地为氘、氧代或 C_1-C_6 烷基；

R^{3-4-1} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-4-2} 独立地为 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、氢或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-5} 独立地为氘、 $-\text{SF}_5$ 、 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ | \\ \text{P}-R^{3-5-2} \\ || \\ O \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} NH \\ || \\ \text{S}-R^{3-5-1} \\ || \\ O \end{array}$ ；

R^{3-5-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1-C_6 烷基或 1-10 元杂烷基，或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基；所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-6-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘或羟基；

各个 R^{3-7} 独立地为氘、羟基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

R^4 为 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个； R^4 为 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2 个；

R^5 为未取代或被一个或多个 R^{5-1} 取代的 3-6 元环烷基；

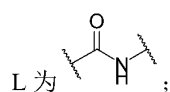
各个 R^{5-1} 独立地为羟基；

R^6 为未取代或被一个或多个 R^{6-1} 取代的 3-6 元环烷基；

各个 R^{6-1} 独立地为羟基；

R^7 为 3-6 元环烷基；

方案 2、



环 A 为 5-10 元杂芳环；所述 5-10 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 或 2 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；

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



各个 R^{1-1-1} 和 R^{1-1-2} 独立地为卤素；

各个 R^{1-1-11} 独立地为羟基或 C_1 - C_6 烷基；

R^2 独立地为氘或未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{2-1} 独立地为卤素；

m 为 0 或 1；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环；所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个，所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个；

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

各个 R^{b-1-1} 独立地为卤素；

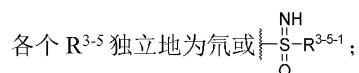
R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-6 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 或未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1 - C_6 烷基；所述 4-6 元杂环基、4-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-1} 独立地为氘或羟基；

各个 R^{3-2} 独立地为氘、羟基或 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{3-3} 独立地为氘或羟基；

各个 R^{3-4} 独立地为氘或 C_1 - C_6 烷基；



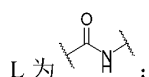
R^{3-5-1} 为 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素或 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{3-7} 独立地为氘、4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

R^4 为 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

方案 2'、



环 A 为 5-10 元杂芳环；所述 5-10 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 或 2 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；

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



各个 R^{1-1-1} 和 R^{1-1-2} 独立地为卤素或氘；

各个 R^{1-1-11} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基；

R^2 独立地为氘或未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

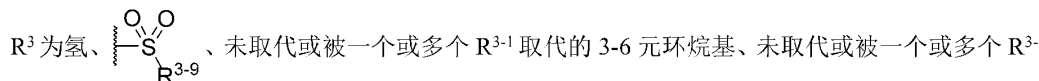
各个 R^{2-1} 独立地为卤素或氘；

m 为 0 或 1；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环；所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个，所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个；

各个 R^{b-1} 独立地为氘、氰基、卤素或未取代或被一个或多个 R^{b-1-1} 取代 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{b-1-1} 独立地为卤素；



R^{3-1} 取代的 4-9 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 或未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基；所述 4-6 元杂环烯基或 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；所述 4-9 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-1} 独立地为氘或羟基；

各个 R^{3-2} 独立地为氘、氧代、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、羟基或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-3} 独立地为氘、氧代、氨基或羟基；

各个 R^{3-4} 独立地为氘、氧代或 C_1-C_6 烷基；

R^{3-4-1} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-4-2} 独立地为 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、氢或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-5} 独立地为氘、 —SF_5 、 $\text{—P(=O)(R}^{3-5-2}\text{)—}$ 或 $\text{—S(=O)(NH—R}^{3-5-1}\text{)—}$;

R^{3-5-1} 为 C_1 - C_6 烷基;

各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1 - C_6 烷基或 1-10 元杂烷基, 或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基; 所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4; 所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4;

各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种, 杂原子个数为 1 或 2 个;

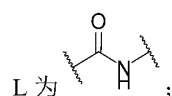
各个 R^{3-6-1} 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘或羟基;

各个 R^{3-7} 独立地为氘、羟基、 —S(O)_2R^{3-4-1} 、4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O, 杂原子个数为 1 个;

R^4 为 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O, 杂原子个数为 1 个;

方案 3、



环 A 为 5-10 元杂芳环; 所述 5-10 元杂芳环中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 或 2 个;

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个;

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基;

各个 R^{1-1-2} 独立地为卤素;

R^2 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

m 为 0 或 1;

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环; 所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个, 所述 5-12 元并环杂芳环中的单个杂芳基环为 5-7 元杂芳环, 所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个;

各个 R^{b-1} 独立地为卤素;

R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-6 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基或 —C(O)R^4 ; 所述 4-6 元杂环基、4-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O, 杂

原子个数为 1 或 2 个;

各个 R^{3-1} 独立地为羟基;

各个 R^{3-2} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-3} 独立地为羟基;

各个 R^{3-4} 独立地为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-5} 独立地为 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{S}-R^{3-5-1} \\ | \\ \text{O} \end{array}$;

R^{3-5-1} 为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-6} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基;

R^4 为 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O, 杂原子个数为 1 个;

方案 3'

L 为 ;

环 A 为 5-10 元杂芳环; 所述 5-10 元杂芳环中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 或 2 个;

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个;

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基;

各个 R^{1-1-2} 独立地为氘或卤素;

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

各个 R^{2-1} 独立地为氘;

m 为 0 或 1;

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环; 所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个, 所述 5-12 元并环杂芳环中的单个杂芳基环为 5-7 元杂芳环, 所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个;

各个 R^{b-1} 独立地为卤素;

R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-6 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基或 $-C(O)R^4$; 所述 4-6 元杂环基、4-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 或 2 个;

各个 R^{3-1} 独立地为羟基或氘;

各个 R^{3-2} 独立地为羟基、氘或 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-3} 独立地为羟基或氘;

各个 R^{3-4} 独立地为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-5} 独立地为 —SF_5 、 $\text{—P(=O)(R}^{3-5-2}\text{)—}$ 或 $\text{—S(=O)(NH—R}^{3-5-1}\text{)—}$;

R^{3-5-1} 为 C_1 - C_6 烷基;

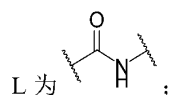
各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1 - C_6 烷基或 1-10 元杂烷基, 或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基; 所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4; 所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4;

各个 R^{3-6} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代;

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘;

R^4 为 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O, 杂原子个数为 1 个

方案 4、



环 A 为 5-6 元杂芳环; 所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 或 2 个;

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的苯基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个;

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基;

各个 R^{1-1-2} 独立地为卤素;

R^2 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

m 为 0 或 1;

环 B 为五元并六元杂芳环; 所述五元并六元杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 1、或 3 个;

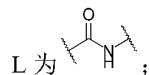
R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-6 元杂环基或未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 或 2 个;

各个 R^{3-1} 独立地为羟基;

各个 R^{3-2} 独立地为羟基或 C_1 - C_6 烷基;

各个 R^{3-3} 独立地为羟基;

方案 4'、



环 A 为 5-6 元杂芳环; 所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个;

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的苯基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基;

所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 R^{1-1-2} 独立地为卤素或氘；

R^2 独立地为未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷；

各个 R^{2-1} 独立地为氘；

m 为 0 或 1；

环 B 为五元并六元杂芳环；所述五元并六元杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1、2、3 个或 4 个；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基或未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 2 个；

各个 R^{3-1} 独立地为羟基；

各个 R^{3-3} 独立地为羟基；

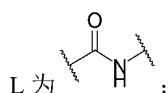
各个 R^{3-5} 独立地为 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ | \\ \text{P} - R^{3-5-2} \\ || \\ O \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} NH \\ || \\ \text{S} - R^{3-5-1} \\ || \\ O \end{array}$ ；

R^{3-5-1} 和 R^{3-5-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-6} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代；

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘；

方案 5、



环 A 为 5-6 元杂芳环；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的苯基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；

所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 R^{1-1-2} 独立地为卤素；

R^2 独立地为 C_1-C_6 烷基；

m 为 0 或 1；

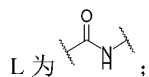
环 B 为五元并六元杂芳环；所述五元并六元杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1 或 3 个；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基；

各个 R^{3-1} 独立地为羟基；

各个 R^{3-3} 独立地为羟基；

方案 6、



环 A 为 5-6 元杂芳环；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的苯基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；

所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

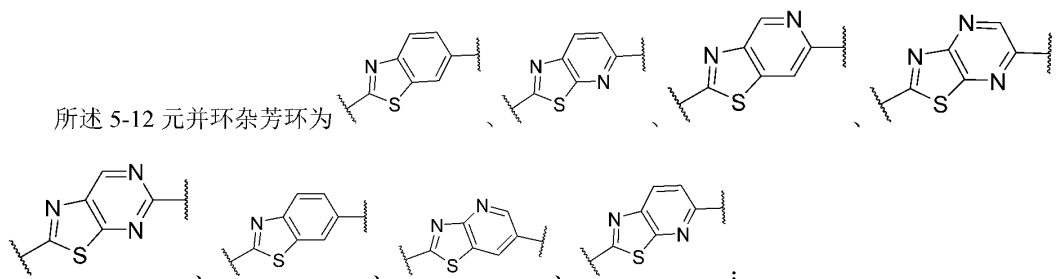
各个 R^{1-1-2} 独立地为卤素或氘；

R^2 独立地为未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷；

各个 R^{2-1} 独立地为氘；

m 为 0 或 1；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环；

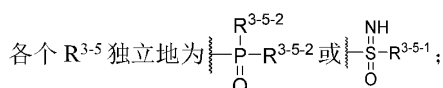


各个 R^{b-1} 独立地为卤素；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基或未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 2 个；

各个 R^{3-1} 独立地为羟基；

各个 R^{3-3} 独立地为羟基

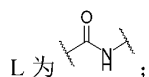


R^{3-5-1} 和 R^{3-5-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-6} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代；

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘；

方案 7、



环 A 为 6-12 元芳环或 5-6 元杂芳环；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1、2 或 3 个；

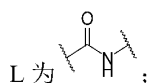
R¹ 为未取代或被一个或多个 R¹⁻¹ 取代的 6-12 元芳基或未取代或被一个或多个 R¹⁻² 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1、2 或 3 个；

各个 R¹⁻¹ 和 R¹⁻² 独立地为卤素或 C₁-C₆ 烷基；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个，所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环，所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 3 或 4 个；

R³ 为氢；

方案 8、



环 A 为 5-10 元杂芳环；所述 5-10 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 或 2 个；

R¹ 为未取代或被一个或多个 R¹⁻¹ 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R¹⁻² 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；

各个 R¹⁻¹ 和 R¹⁻² 独立地为氘、卤素、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、未取代或



各个 R¹⁻¹⁻¹ 和 R¹⁻¹⁻² 独立地为卤素或氘；

各个 R¹⁻¹⁻¹¹ 独立地为羟基或 C₁-C₆ 烷基；

R² 独立地为氘或未取代或被一个或多个 R²⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基；

各个 R²⁻¹ 独立地为卤素或氘；

m 为 0 或 1；

环 B 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环；所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个，所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个；

各个 R^{b-1} 独立地为卤素或未取代或被一个或多个 R^{b-1-1} 取代 C₁-C₆ 烷基；

各个 R^{b-1-1} 独立地为卤素；

R³ 为氢、未取代或被一个或多个 R³⁻¹ 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R³⁻² 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R³⁻³ 取代的 4-10 元环烯基、未取代或被一个或多个 R³⁻⁴ 取代的 4-10 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R³⁻⁵ 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R³⁻⁶ 取代

的 5-10 元杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-\text{OR}^7$ ；所述 4-12 元杂环基或 4-10 元杂环烯基中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、或 2 个；所述 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个；

各个 R^{3-1} 独立地为氘或羟基；

各个 R^{3-2} 独立地为氘、氧代、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $-\text{NR}^{3-4-2}\text{R}^{3-4-2}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3-4-1}$ 、羟基或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 R^{3-3} 独立地为氘、氧代、氨基或羟基；

各个 R^{3-4} 独立地为氘、氧代或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

R^{3-4-1} 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 R^{3-4-2} 独立地为 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3-4-1}$ 、氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 R^{3-5} 独立地为氘、 $-\text{SF}_5$ 、 $\begin{array}{c} \text{R}^{3-5-2} \\ | \\ \text{P} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{R}^{3-5-2} \\ | \\ \text{P} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ || \\ \text{S} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ；

R^{3-5-1} 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 1-10 元杂烷基，或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基；所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

各个 R^{3-6-1} 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘或羟基；

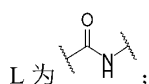
各个 R^{3-7} 独立地为氘、羟基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3-4-1}$ 、4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

各个 R^{3-8} 独立地为氘或羟基；

R^4 为 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

R^7 为 3-6 元环烷基；

方案 8'、



环 A 为 5-10 元杂芳环；所述 5-10 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 或 2 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 6-10 元芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元

杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；

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

各个 R^{1-1-1} 和 R^{1-1-2} 独立地为卤素或氘；

各个 R^{1-1-1} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基；

R^2 独立地为氘或未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-1} 独立地为卤素或氘；

m 为 0 或 1；

环 B 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环；所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个，所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个；

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

各个 R^{b-1-1} 独立地为卤素；

R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-10 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-10 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-OR^7$ ；所述 4-12 元杂环基或 4-10 元杂环烯基中的杂原子为 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、或 2 个；所述 5-10 元杂芳基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个；

各个 R^{3-1} 独立地为氘或羟基；

各个 R^{3-2} 独立地为氘、氧代、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、羟基或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-3} 独立地为氘、氧代、氨基或羟基；

各个 R^{3-4} 独立地为氘、氧代或 C_1-C_6 烷基；

R^{3-4-1} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-4-2} 独立地为 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、氢或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-5} 独立地为氘、 $-\text{SF}_5$ 、 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ | \\ \text{P} \\ || \\ \text{O} \end{array} - R^{3-5-2}$ 或 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ || \\ \text{S} \\ || \\ \text{O} \end{array} - R^{3-5-1}$ ；

R^{3-5-1} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1-C_6 烷基或 1-10 元杂烷基，或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基；所

述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

各个 R^{3-6-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-2-2} 独立地为氬或羟基；

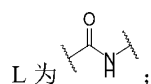
各个 R^{3-7} 独立地为氬、羟基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

各个 R^{3-8} 独立地为氬或羟基；

R^4 为 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

R^7 为 3-6 元环烷基；

方案 9、



环 A 为 5-6 元杂芳环；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；

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

或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基或

各个 R^{1-1-1} 和 R^{1-1-2} 独立地为卤素或氬；

各个 R^{1-1-1} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基；

R^2 独立地为氬或未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-1} 独立地为卤素或氬；

m 为 0 或 1；

环 B 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环；所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个，所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个；

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

各个 R^{b-1-1} 独立地为卤素；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-9 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、或未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 4-9 元杂环基或 4-6 元杂环基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；所述 5-10 元杂芳基中的杂原子选自 N，杂原子个数为 1、2、3 或 4 个；

各个 R^{3-1} 独立地为氘或羟基；

各个 R^{3-2} 独立地为氘、氧代、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、羟基或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-3} 独立地为氘、氧代、氨基或羟基；

各个 R^{3-4} 独立地为氘、氧代或 C_1-C_6 烷基；

R^{3-4-1} 为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-4-2} 独立地为 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、氢或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-5} 独立地为氘、 ---SF_5 、 $\text{---P}(\text{---R}^{3-5-2})_2\text{---}$ 或 $\text{---S}(\text{---R}^{3-5-1})_2\text{---}$ ；

R^{3-5-1} 为 C_1-C_6 烷基；

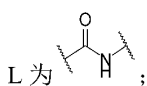
各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1-C_6 烷基或 1-10 元杂烷基，或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基；所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

各个 R^{3-6-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘或羟基；

方案 9'、



环 A 为 5-6 元杂芳环；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；

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

各个 R^{1-1-1} 和 R^{1-1-2} 独立地为卤素或氘；

各个 R^{1-1-1} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基；

R^2 独立地为氘或未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-1} 独立地为卤素或氘；

m 为 0 或 1；

环 B 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环；所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子为 N 和

/或 S, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个, 所述 5-12 元并环杂芳环中的环的数量为 2 个;

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

各个 R^{b-1-1} 独立地为卤素;

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-9 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、或未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基; 所述 4-9 元杂环基或 4-6 元杂环烯基中的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 或 2 个; 所述 5-10 元杂芳基中的杂原子选自 N, 杂原子个数为 1、2、3 或 4 个;

各个 R^{3-1} 独立地为氘或羟基;

各个 R^{3-2} 独立地为氘、氧代、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、羟基或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-3} 独立地为氘、氧代、氨基或羟基;

各个 R^{3-4} 独立地为氘、氧代或 C_1-C_6 烷基;

R^{3-4-1} 为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-4-2} 独立地为 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、氢或 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-5} 独立地为氘、 $-\text{SF}_5$ 、 $\text{P}(\text{R}^{3-5-2})_3$ 或 $\text{S}(\text{NH})_2\text{R}^{3-5-1}$;

R^{3-5-1} 为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-6} 独立地为氘、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基; 所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或两种, 杂原子个数为 1 或 2 个;

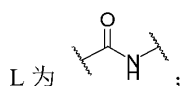
各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1-C_6 烷基或 1-10 元杂烷基, 或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基; 所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4; 所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1、2、3 或 4;

各个 R^{3-6-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基;

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘或羟基;

方案 10、

m 为 0 或 1; n 为 1;



环 A 为 5-6 元杂芳环; 所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个;

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N, 杂原

子个数为 1、2 或 3 个；

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

各个 R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 和 R^{1-1-4} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

各个 R^2 独立地为氘、卤素、氰基、氨基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 C_2-C_6 烯基、未取代或被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_2-C_6 炔基、未取代或被一个或多个 R^{2-5} 取代的 3-6 元环烷基、或未取代或被一个或多个 R^{2-6} 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-12 元杂环基中的杂原子选自 N，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 、 R^{2-5} 和 R^{2-6} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个，所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环，所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2 或 3 个；且当所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2 时，所述环 B 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；

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

各个 R^{b-1-1} 独立地为羟基或卤素；

R^3 为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-12 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-12 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、 $-C(O)R^4$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-7} 取代的 C_1-C_6 烷基、或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-OR^7$ ；所述 4-12 元杂环基、4-12 元杂环烯基和 5-10 元杂芳基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

各个 R^{3-1} 、 R^{3-2} 、 R^{3-3} 和 R^{3-4} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氧代基(=O)、 $-C(O)NH_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-6 元环烷基、4-6 元杂环基、 $-S(O)_2R^{3-4-1}$ 、 $-NR^{3-4-2}R^{3-4-2}$ 、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{S} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} R^{3-5-1}$

或 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ \parallel \\ \text{P} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} R^{3-5-2}$ ；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2；

所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{3-7} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基或氨基；

各个 R^{3-8} 独立地为羟基或 4-6 元杂环基；

各个 R^{3-5} 和 R^{3-6} 独立地为氘、 —SF_5 、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $-C(O)NH_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-3}

取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---S---}R^{3-5-1} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ | \\ \text{---P---}R^{3-5-2} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ；所

述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2；

各个 R^{3-2-1} 和 R^{3-4-2} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-2-3} 和 R^{3-5-1} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1-C_6 烷基或 1-10 元杂烷基，或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基；所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

各个 R^{3-6-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘、羟基或卤素；

R^{3-4-1} 为羟基、氨基或 C_1-C_6 烷基；

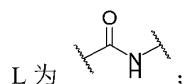
R^4 为未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 4-6 元杂环基；所述 4-6 元杂环基中的杂原子选自 N，杂原子个数为 1 或 2 个；

各个 R^{4-1} 独立地为羟基；

R^7 为 3-6 元环烷基；

方案 11、

m 为 0 或 1；n 为 1；



环 A 为 5-6 元杂芳环；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

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

各个 R^{1-1-2} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

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

各个 R^{2-1} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个，所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环，所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2 或 3 个；且当所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 2 时，所述环 B 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；

各个 R^{b-1} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-12 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-12 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-12 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-

12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 6-10 元芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-10 元杂芳基、或未取代或被一个或多个 R^{3-8} 取代的 $-OR^7$ ；所述 4-12 元杂环基、4-12 元杂环烯基和 5-10 元杂芳基中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

各个 R^{3-1} 、 R^{3-2} 、 R^{3-3} 和 R^{3-4} 独立地为氘、羟基、卤素、氰基、氨基、 $-NHC(O)R^{3-2-1}$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氧代基(=O)、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{---S---}R^{3-5-1} \\ || \\ \text{O} \end{array}$

或 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ | \\ \text{---P---}R^{3-5-2} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ；

各个 R^{3-8} 独立地为羟基或 4-6 元杂环基；

各个 R^{3-5} 和 R^{3-6} 独立地为氘、 ---SF_5 、羟基、卤素、氰基、氨基、未取代或被一个或多个 R^{3-2-2}

取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $-C(O)NH_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{3-2-3} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 4-6 元杂环基、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{---S---}R^{3-5-1} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} R^{3-5-2} \\ | \\ \text{---P---}R^{3-5-2} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ ；所述 4-6 元杂环基

中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 或 2；

各个 R^{3-2-1} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-2-3} 和 R^{3-5-1} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基、 C_1-C_6 烷基或 1-10 元杂烷基，或者两个 R^{3-5-2} 与形成 4-10 元杂环基；所述 1-10 元杂烷基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；所述 4-10 元杂环基中的杂原子除磷外还包括选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3 或 4；

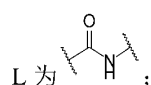
各个 R^{3-6-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-2-2} 独立地为氘、羟基或卤素；

R^7 为 3-6 元环烷基；

方案 12、

m 为 0 或 1；n 为 1；



环 A 为 5-6 元杂芳环；所述 5-6 元杂芳环中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

R^1 为未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个；

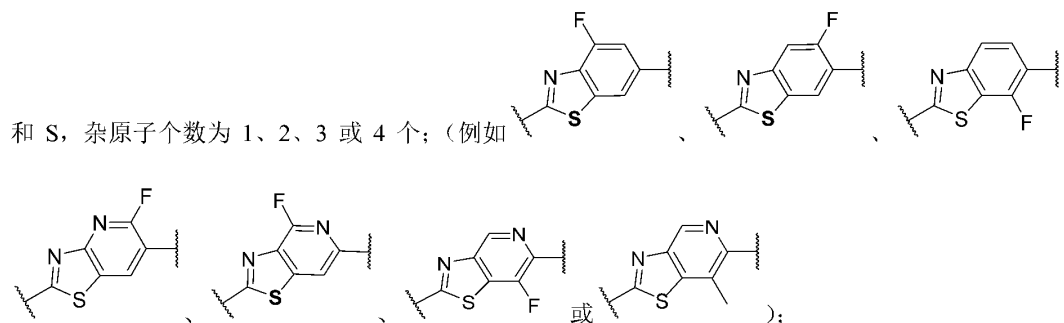
各个 R^{1-2} 独立地为氘、卤素或未取代或被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 R^{1-1-2} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

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

各个 R^{2-1} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

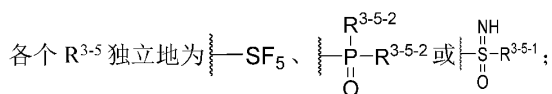
环 B 为被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-12 元并环杂芳环，所述 5-12 元并环杂芳环中的杂原子选自 N



各个 R^{b-1} 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基（例如氟或甲基）；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 3-6 元环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 4-6 元杂环基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 4-6 元环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 4-6 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的苯基、或未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-6 元杂芳基；所述 4-6 元杂环基或 4-6 元杂环烯基中的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 或 2 个；所述 5-6 元杂芳基中的杂原子为 N，杂原子个数为 1、2 或 3 个；

各个 R^{3-1} 、 R^{3-2} 、 R^{3-3} 和 R^{3-4} 独立地为氘、羟基或 C_1-C_6 烷基；



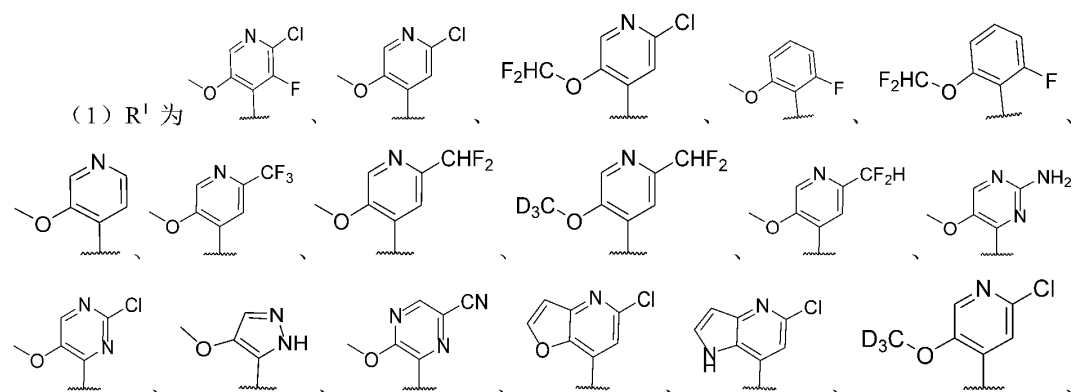
R^{3-5-1} 为 C_1-C_6 烷基；

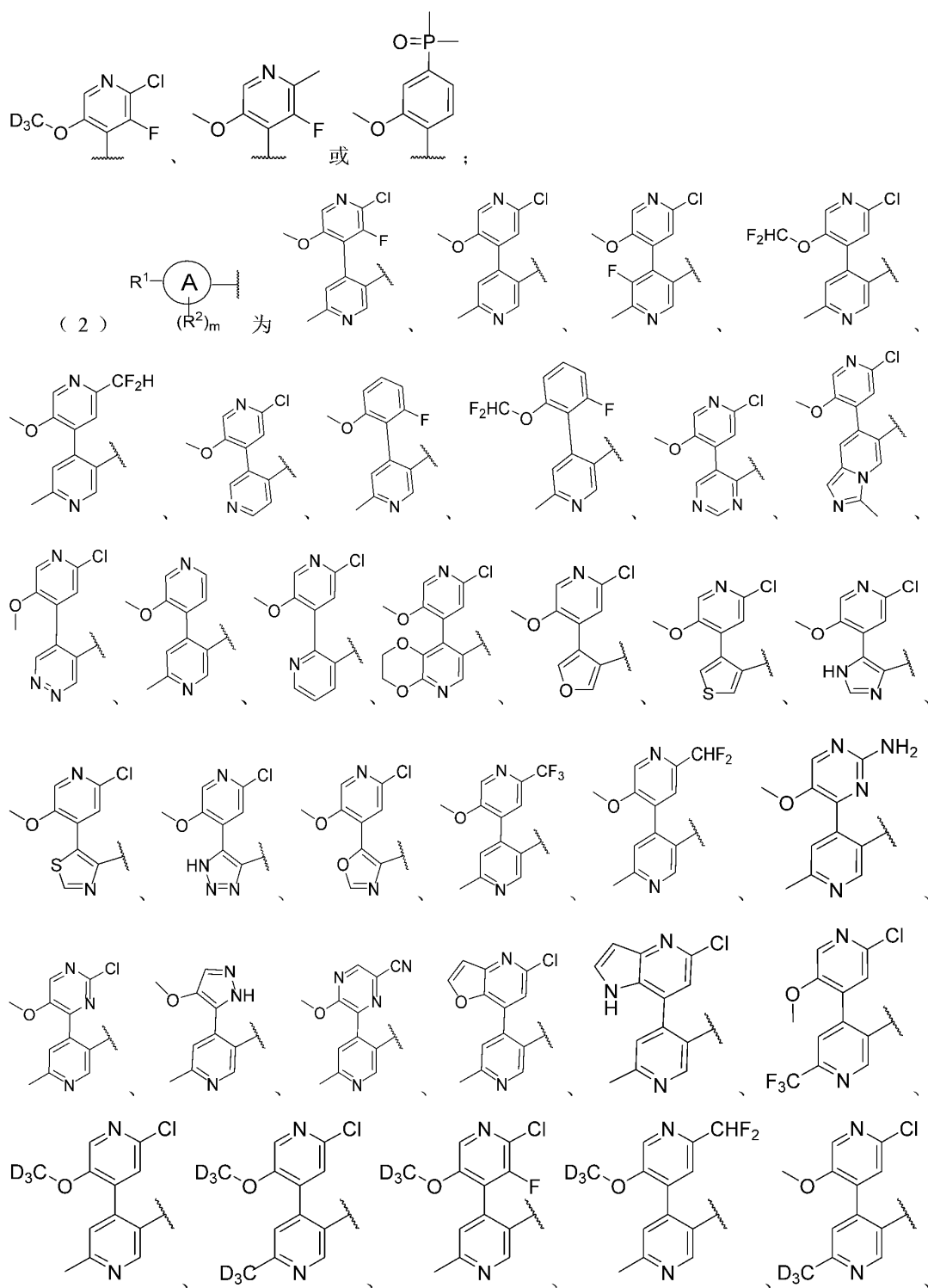
各个 R^{3-5-2} 独立地为羟基或 C_1-C_6 烷基；

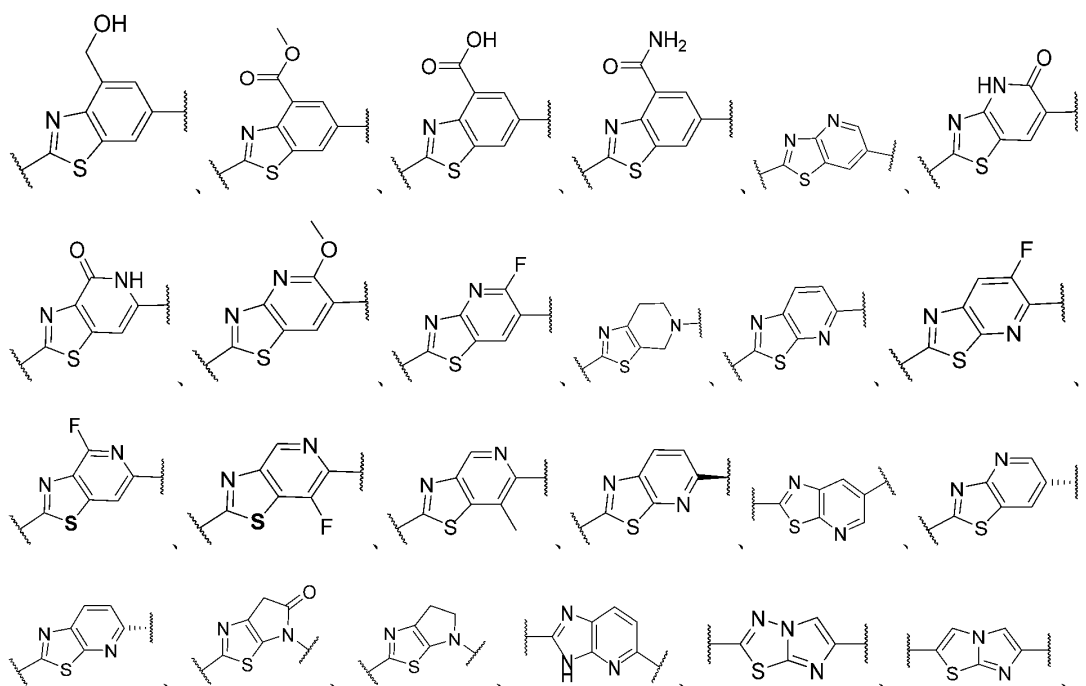
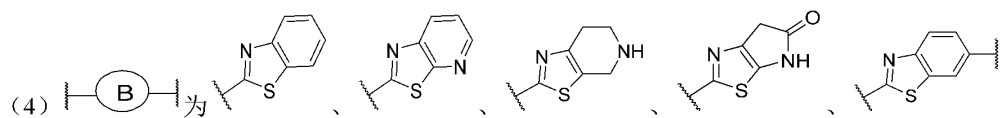
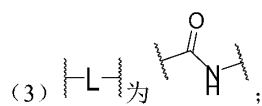
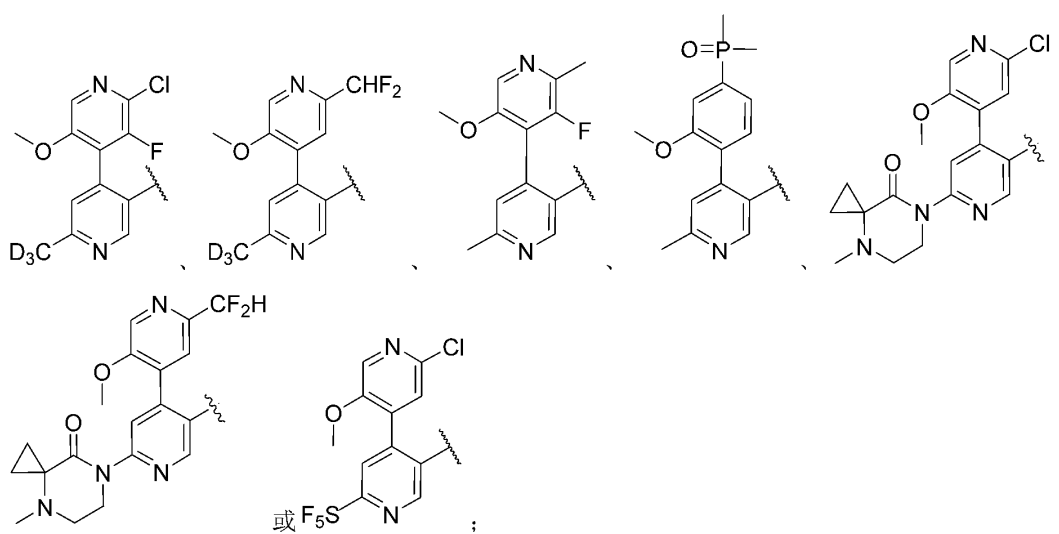
各个 R^{3-6} 独立地为卤素、或未取代或被一个或多个 R^{3-2-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

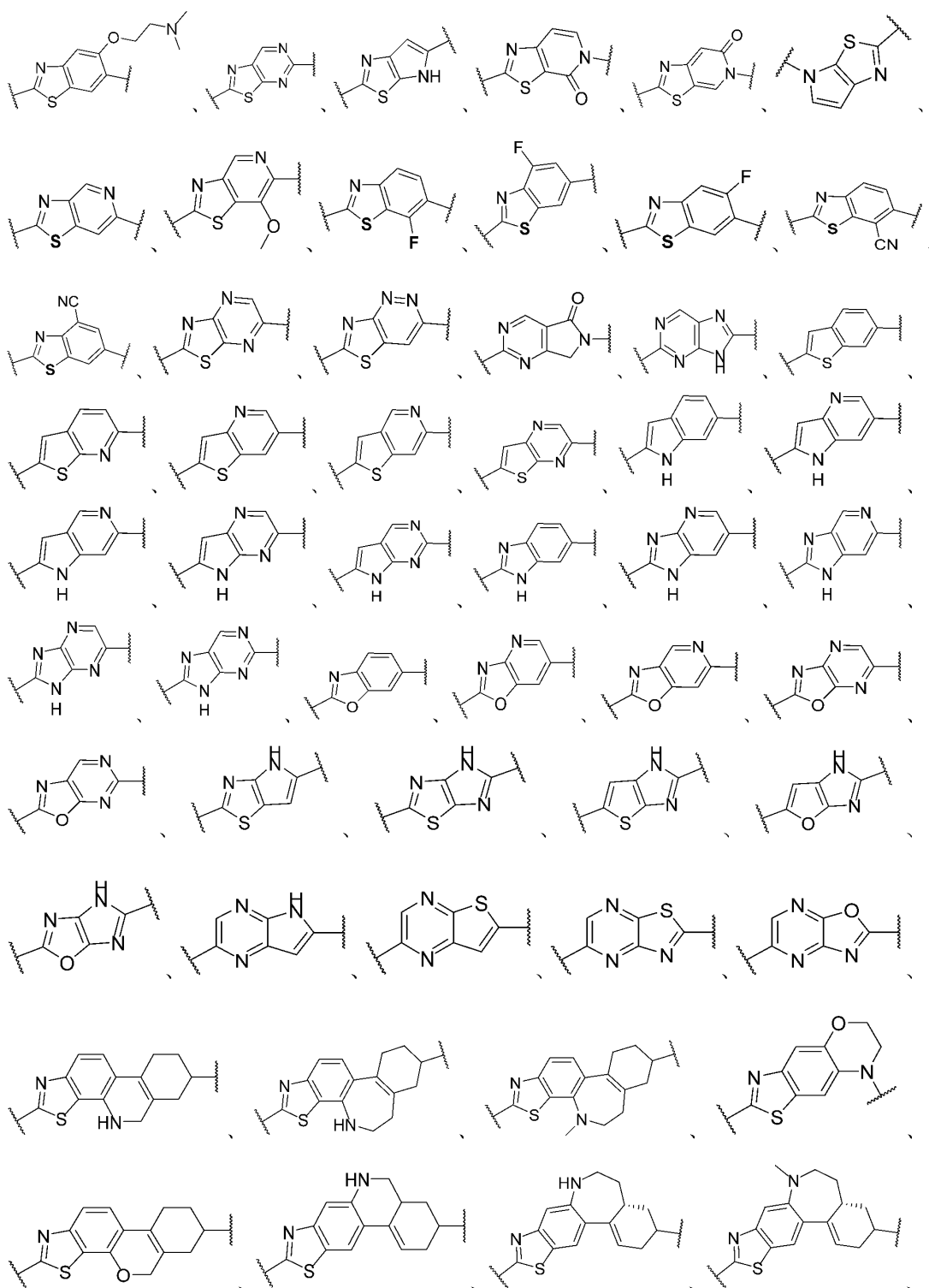
各个 R^{3-2-2} 独立地为氘。

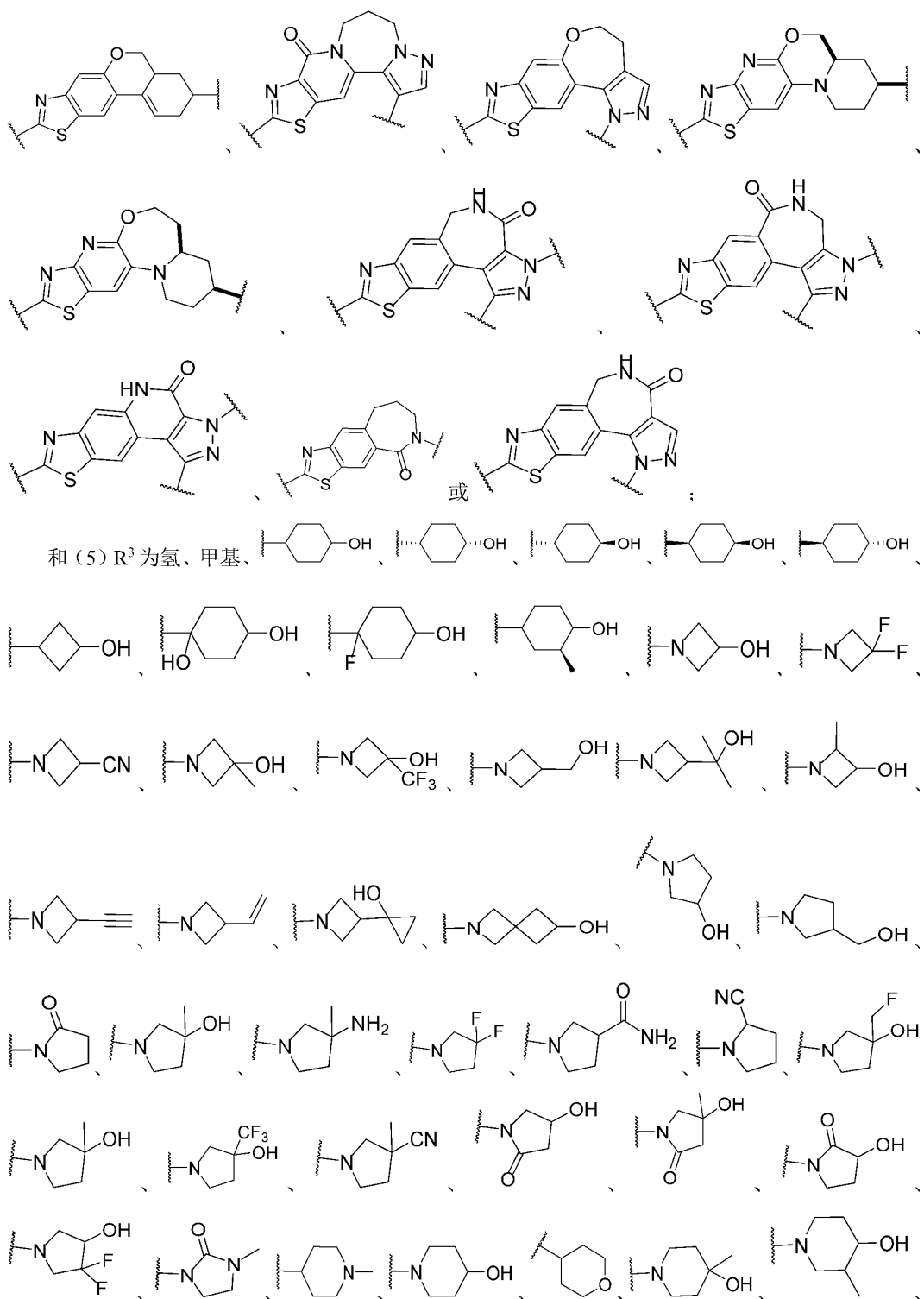
11. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；其特征在于，所述的如式 I 所示的化合物满足如下条件中的一种或多种：

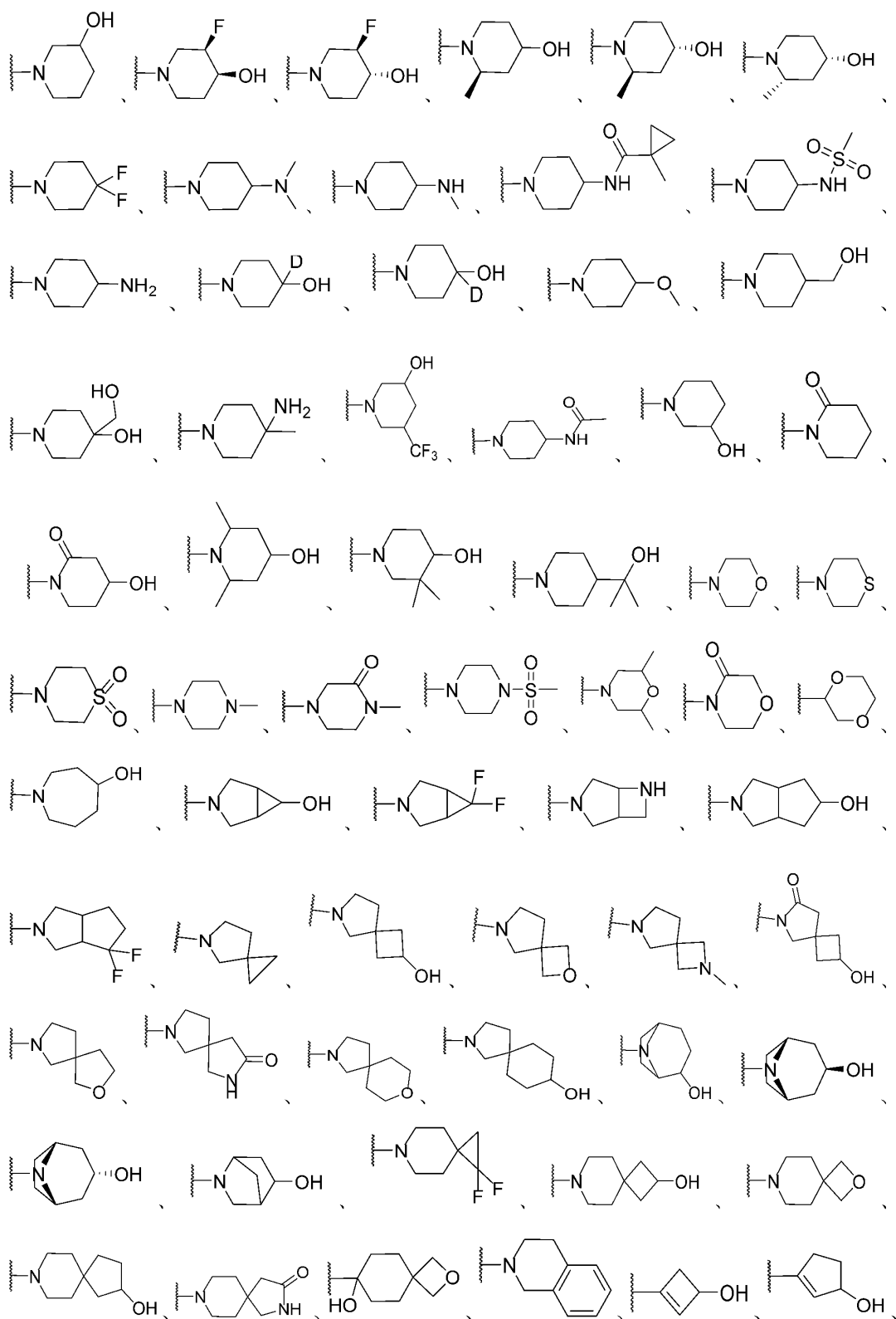


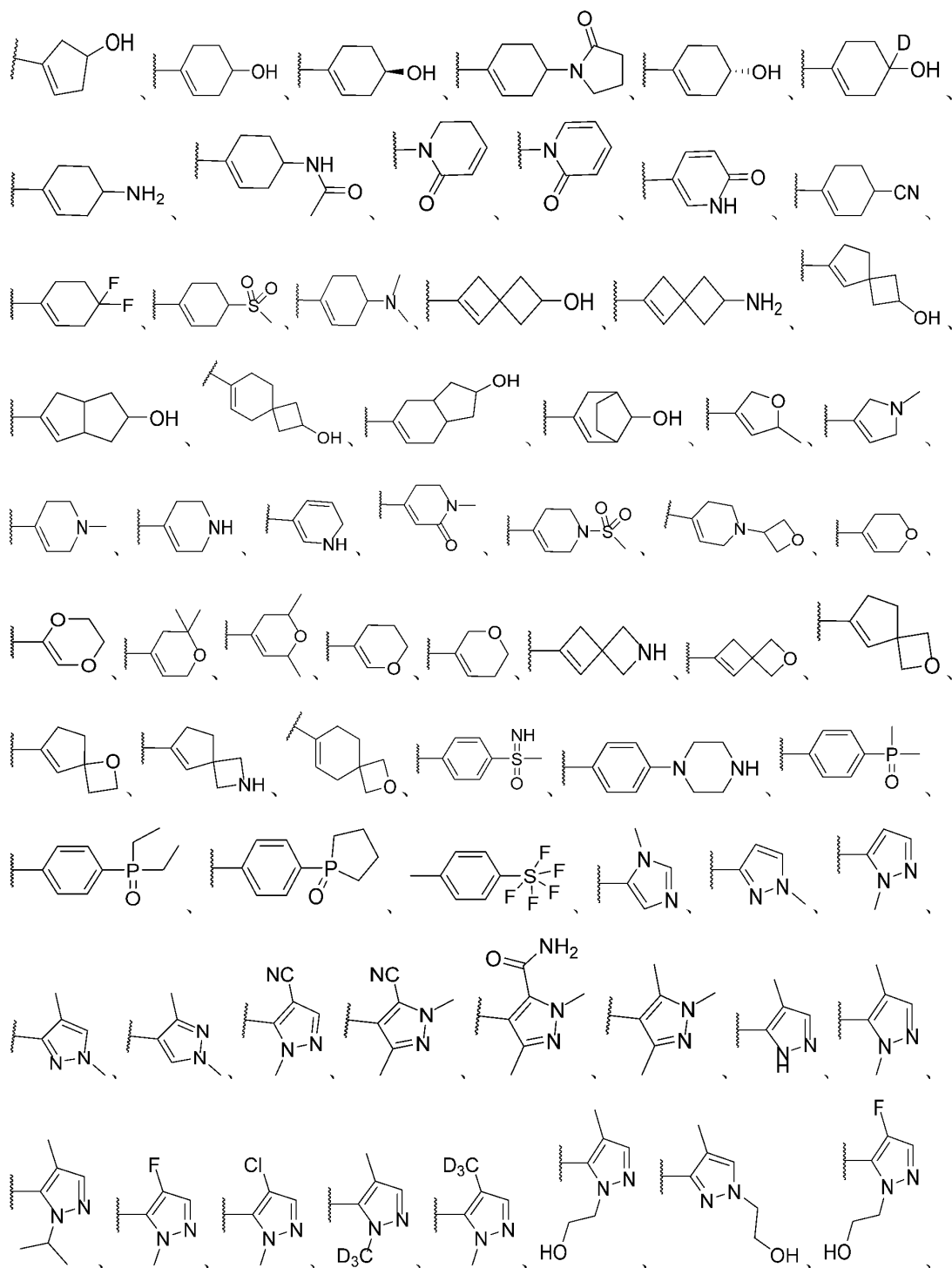


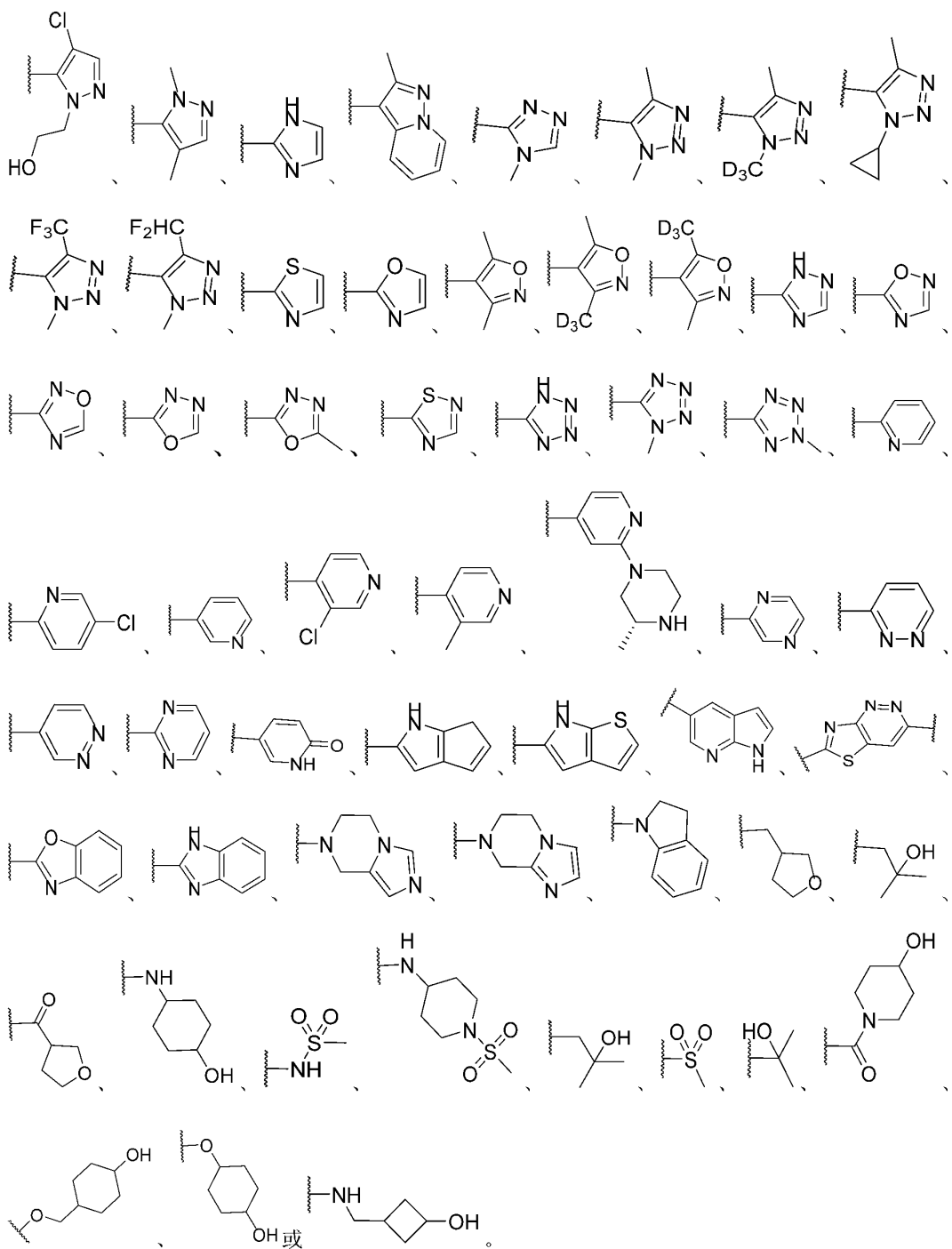




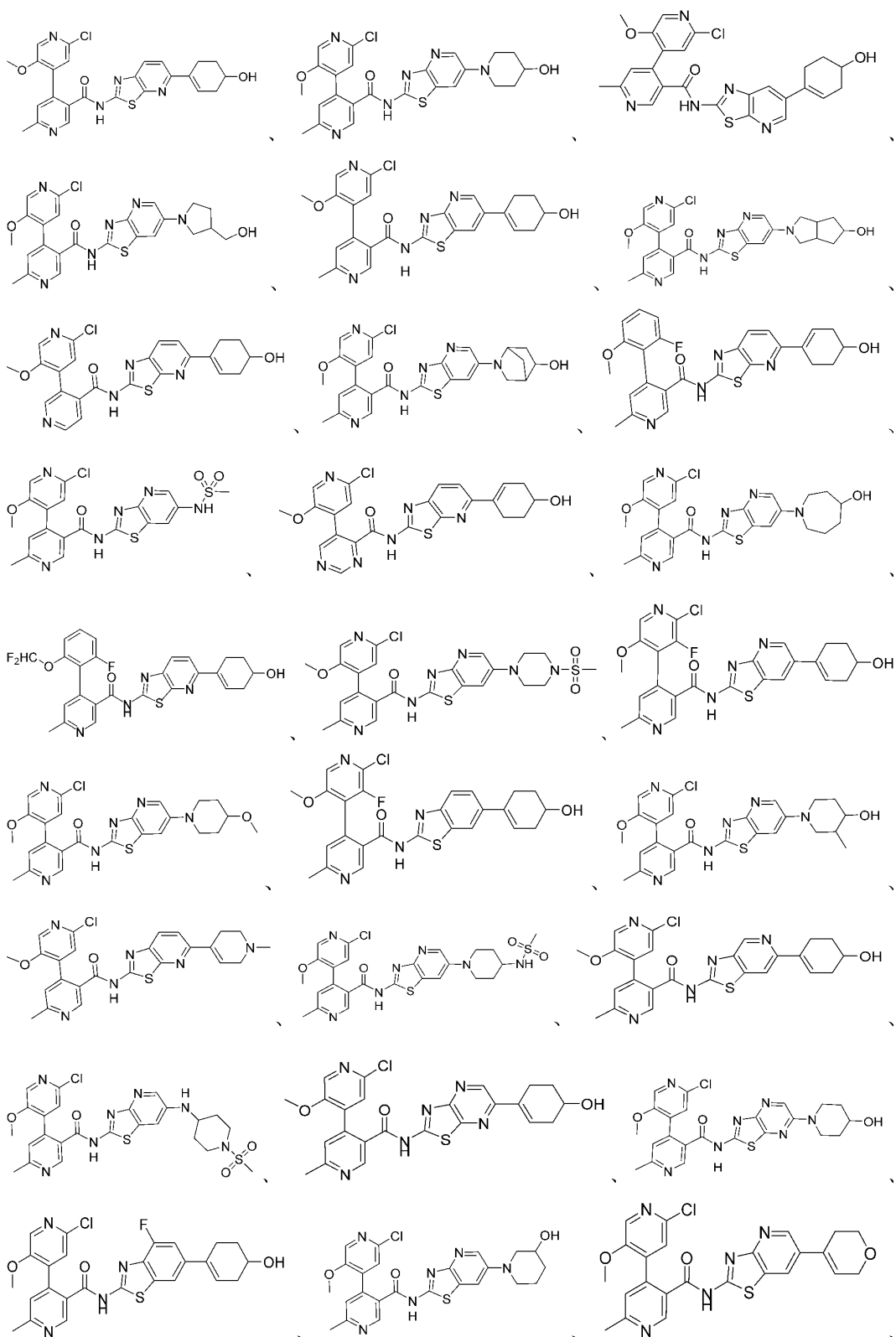


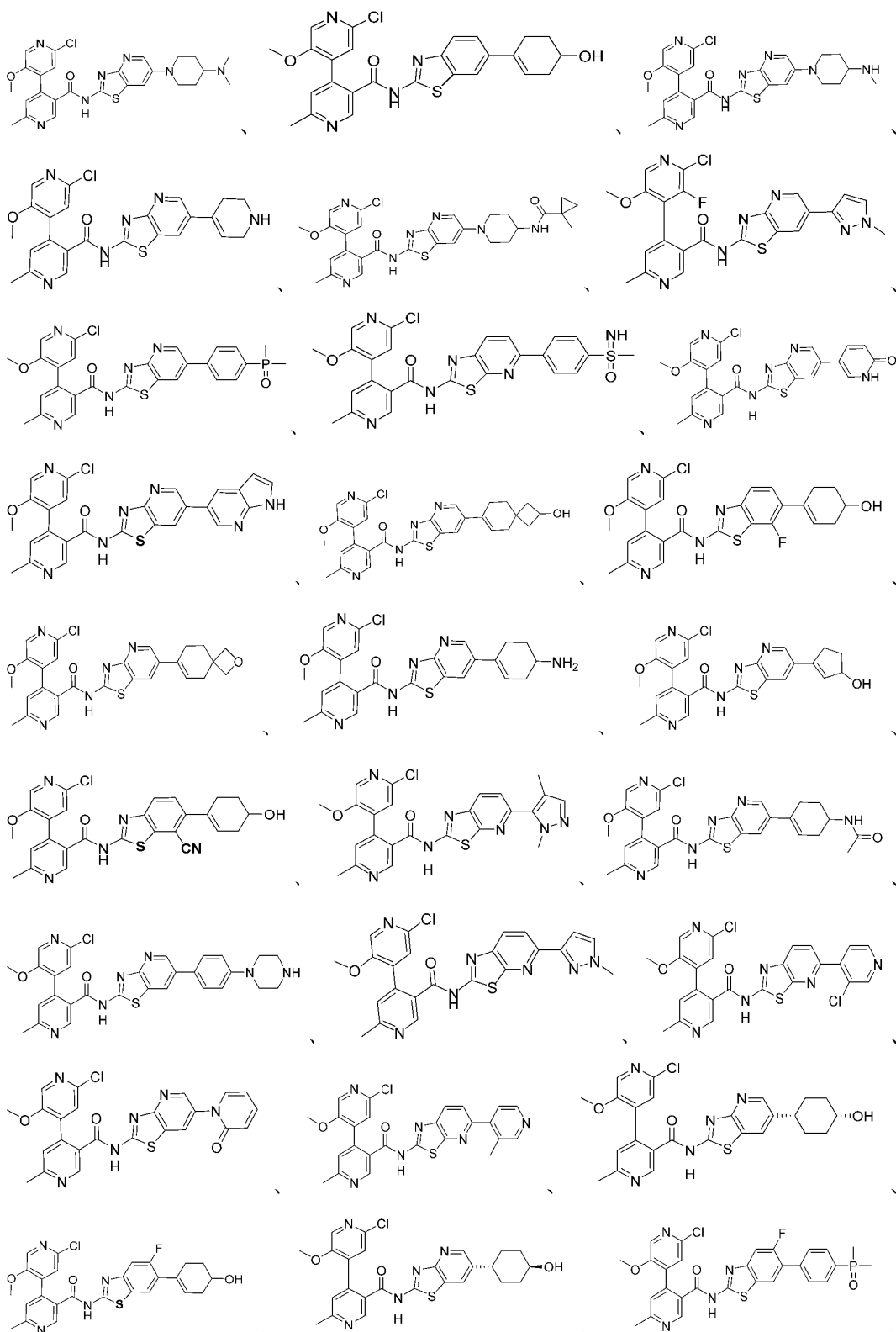


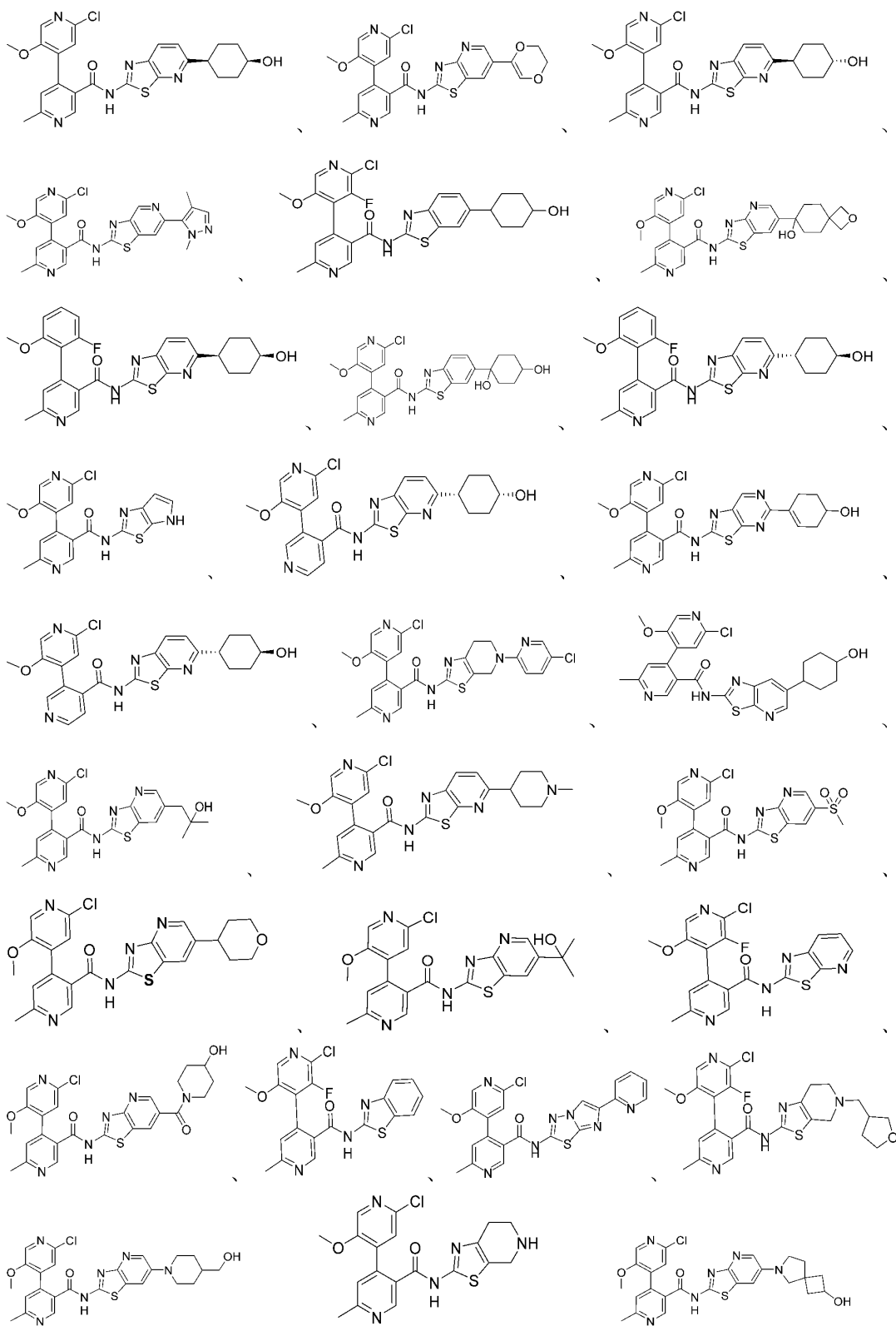


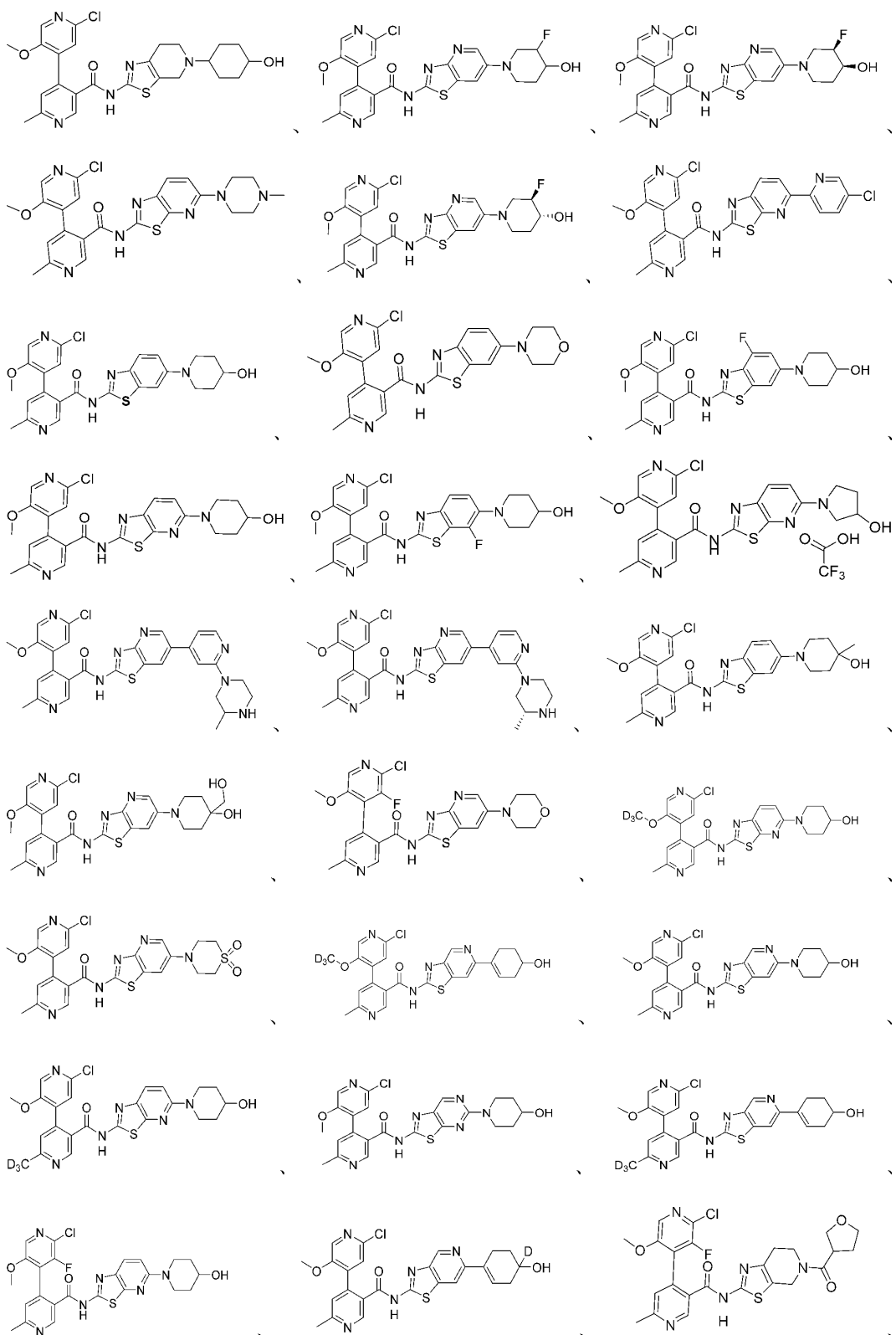


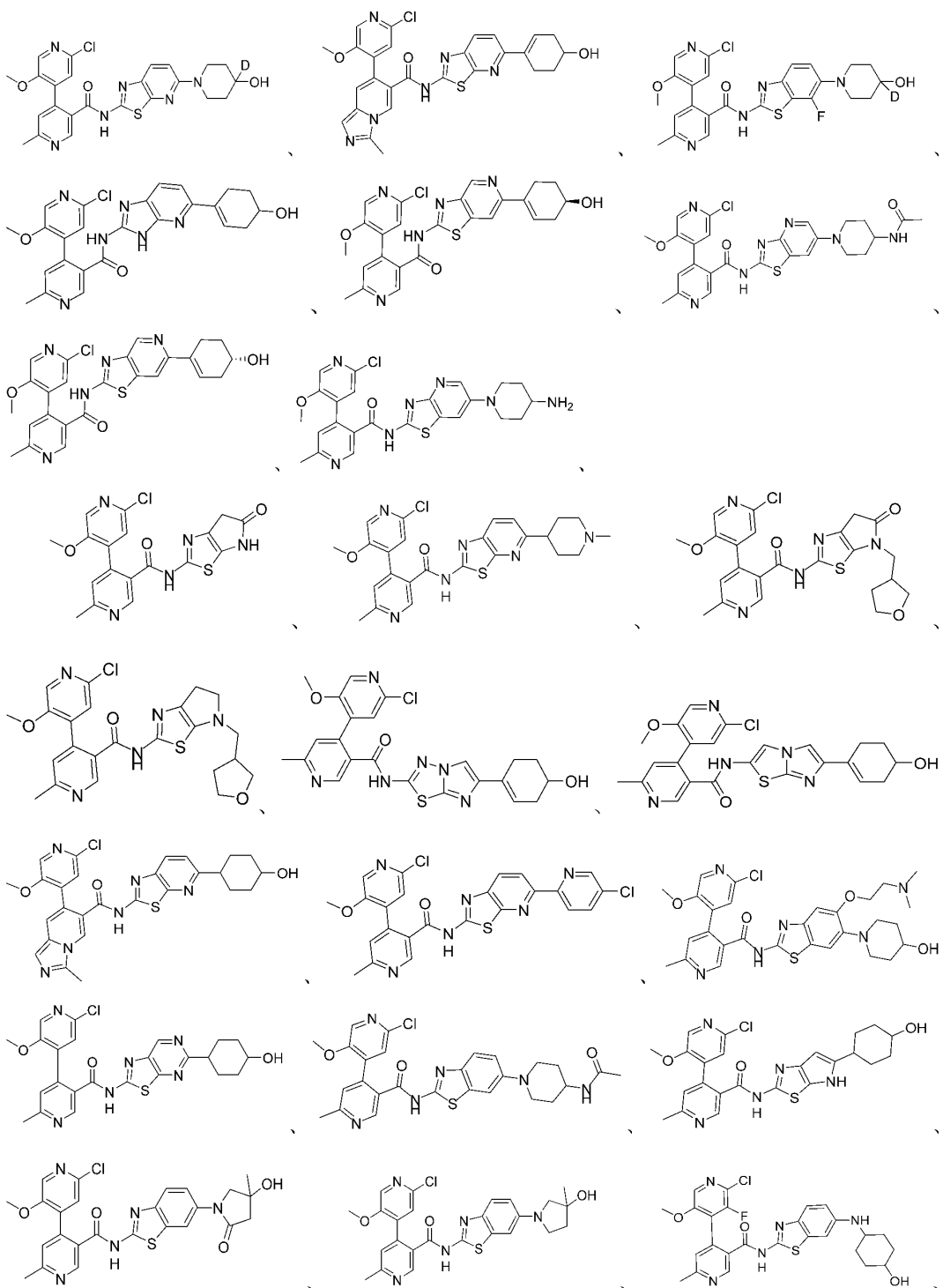
12. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；其特征在于，所述如式 I 所示的化合物为如下任一化合物：

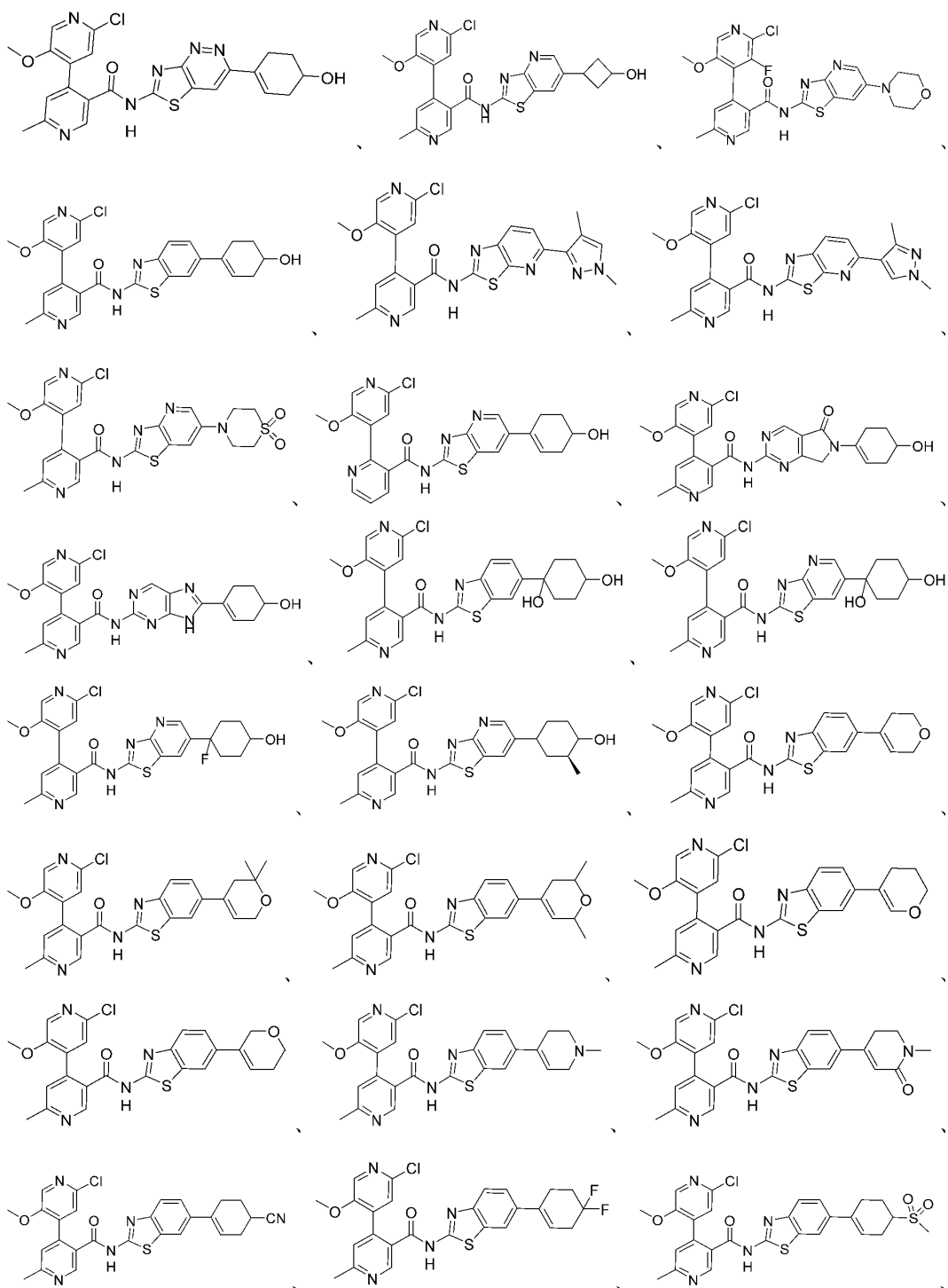


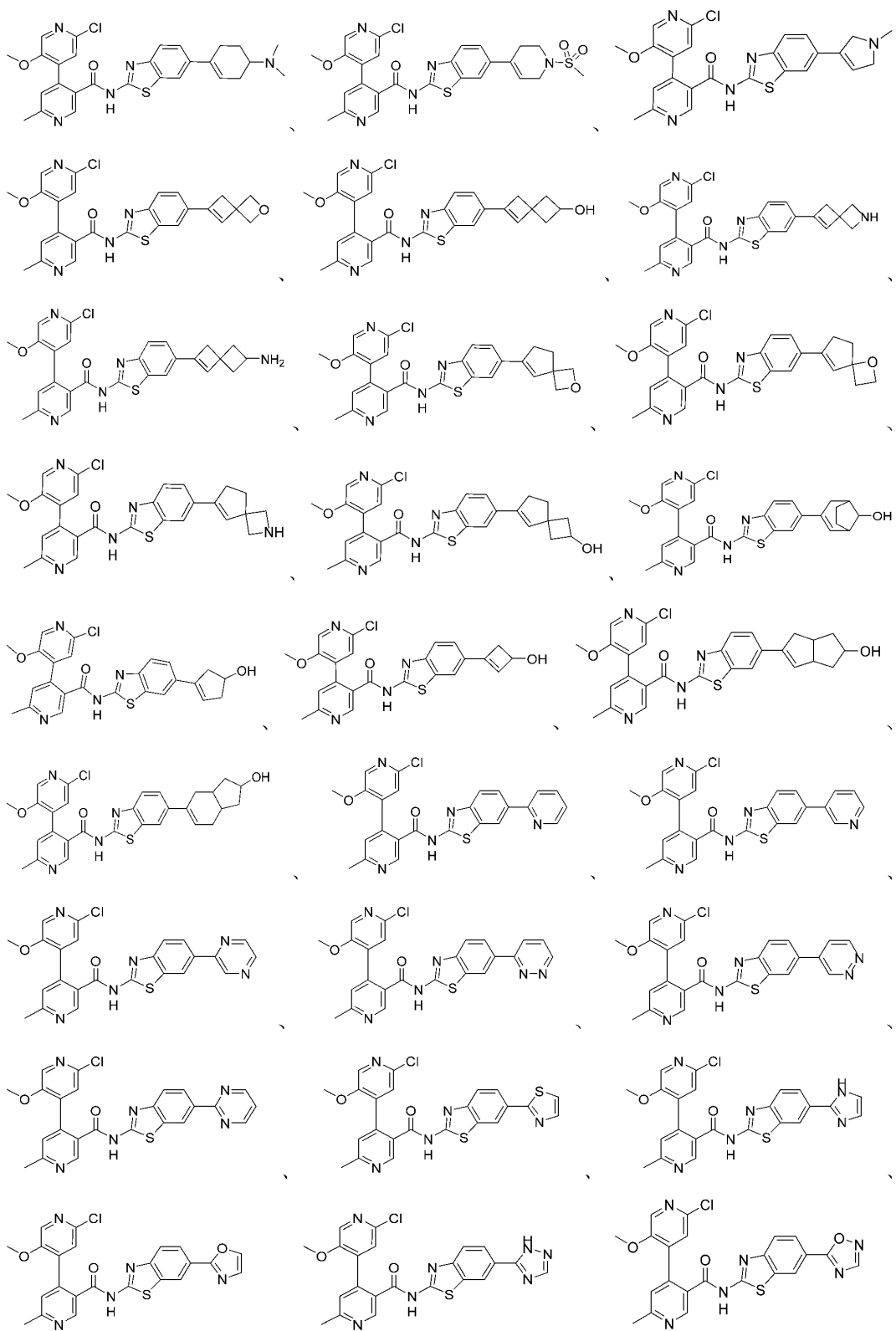


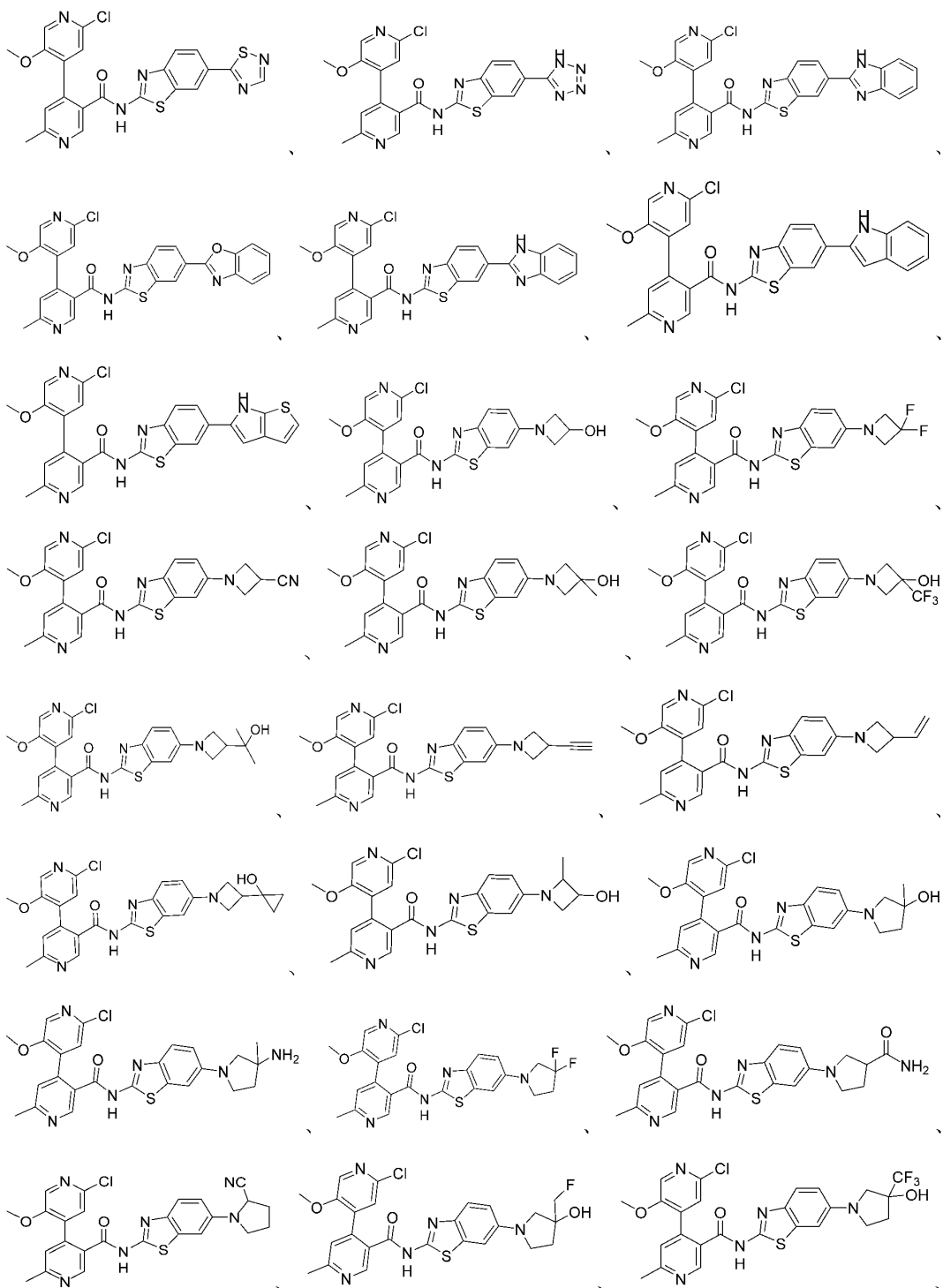


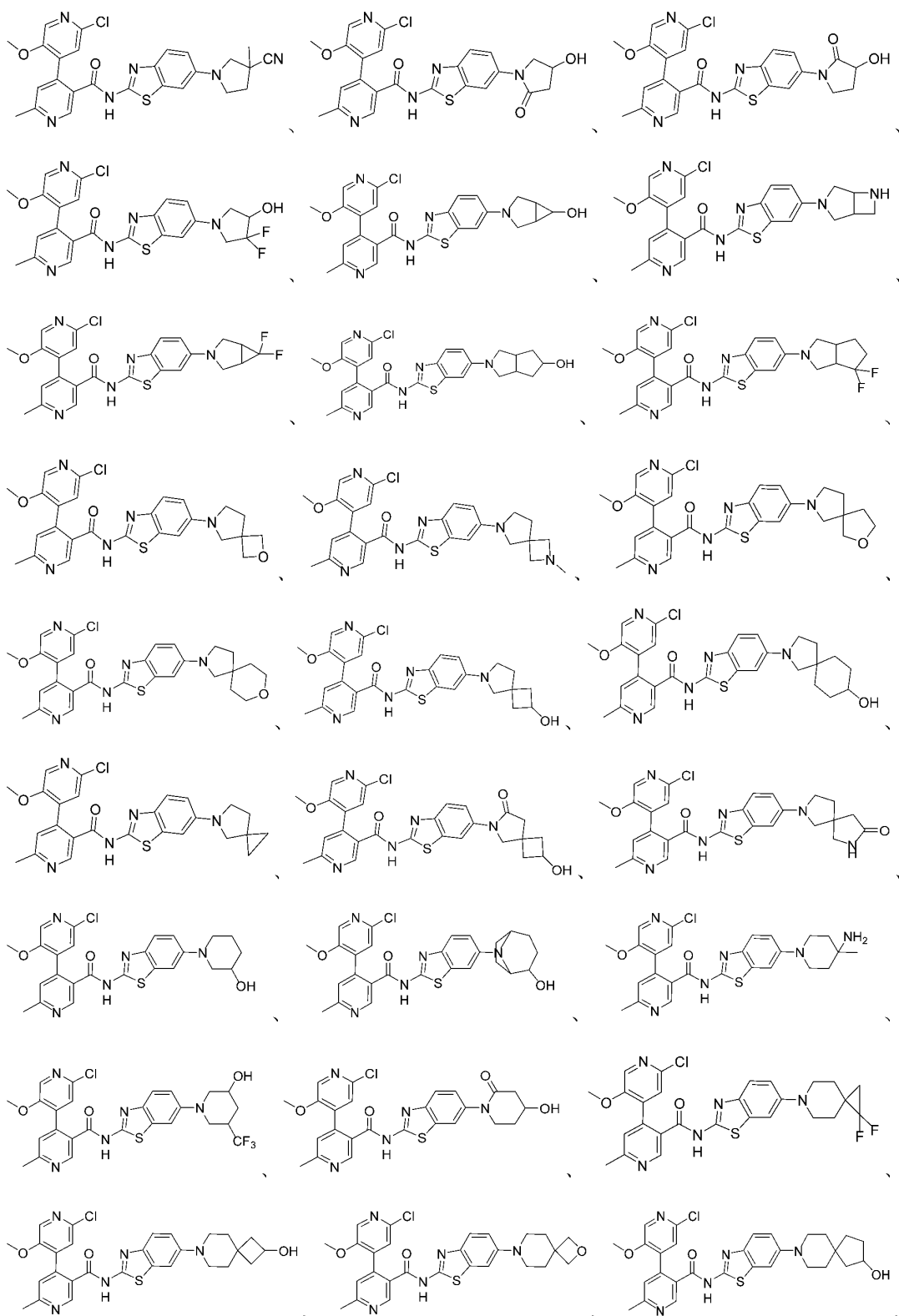


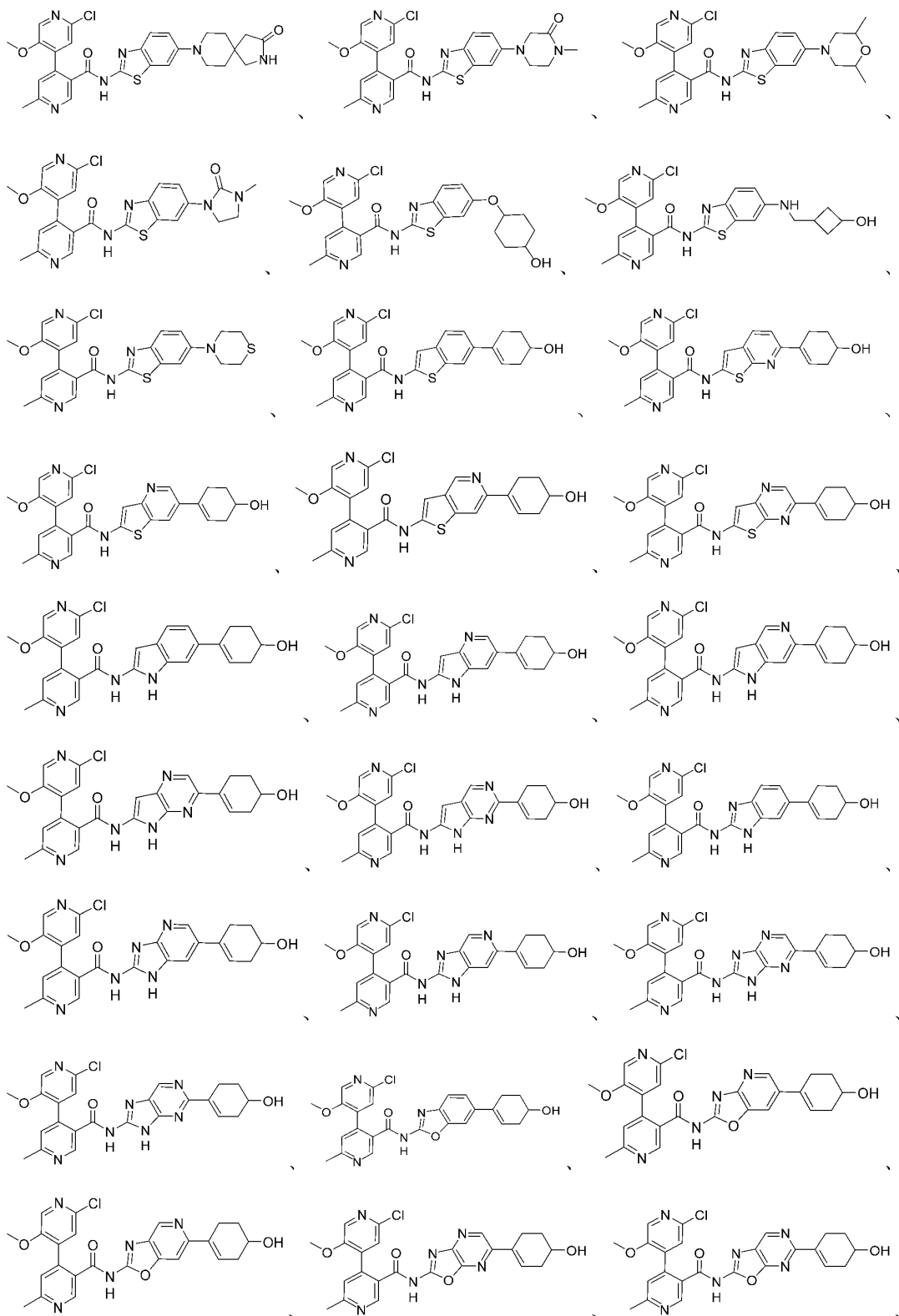


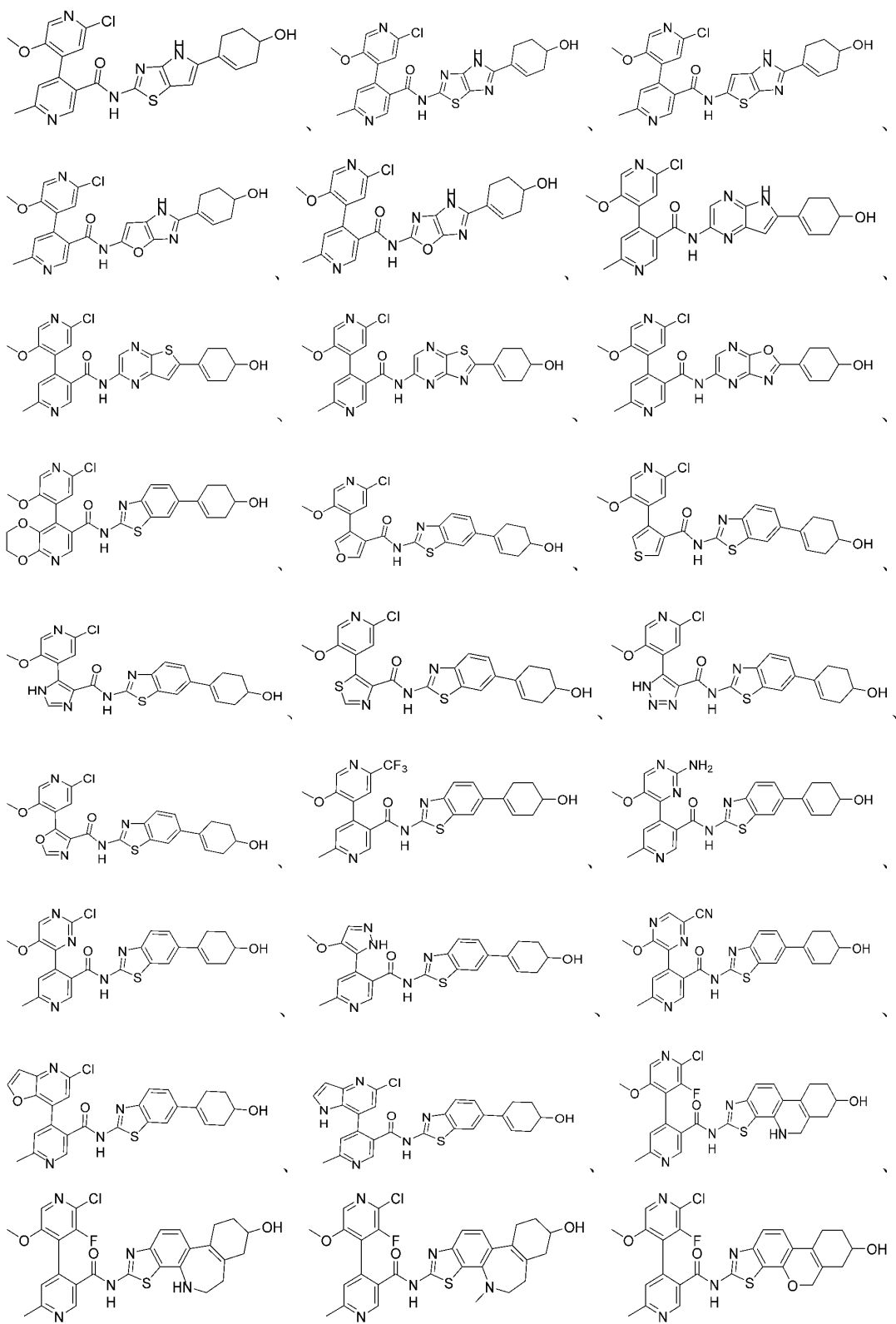


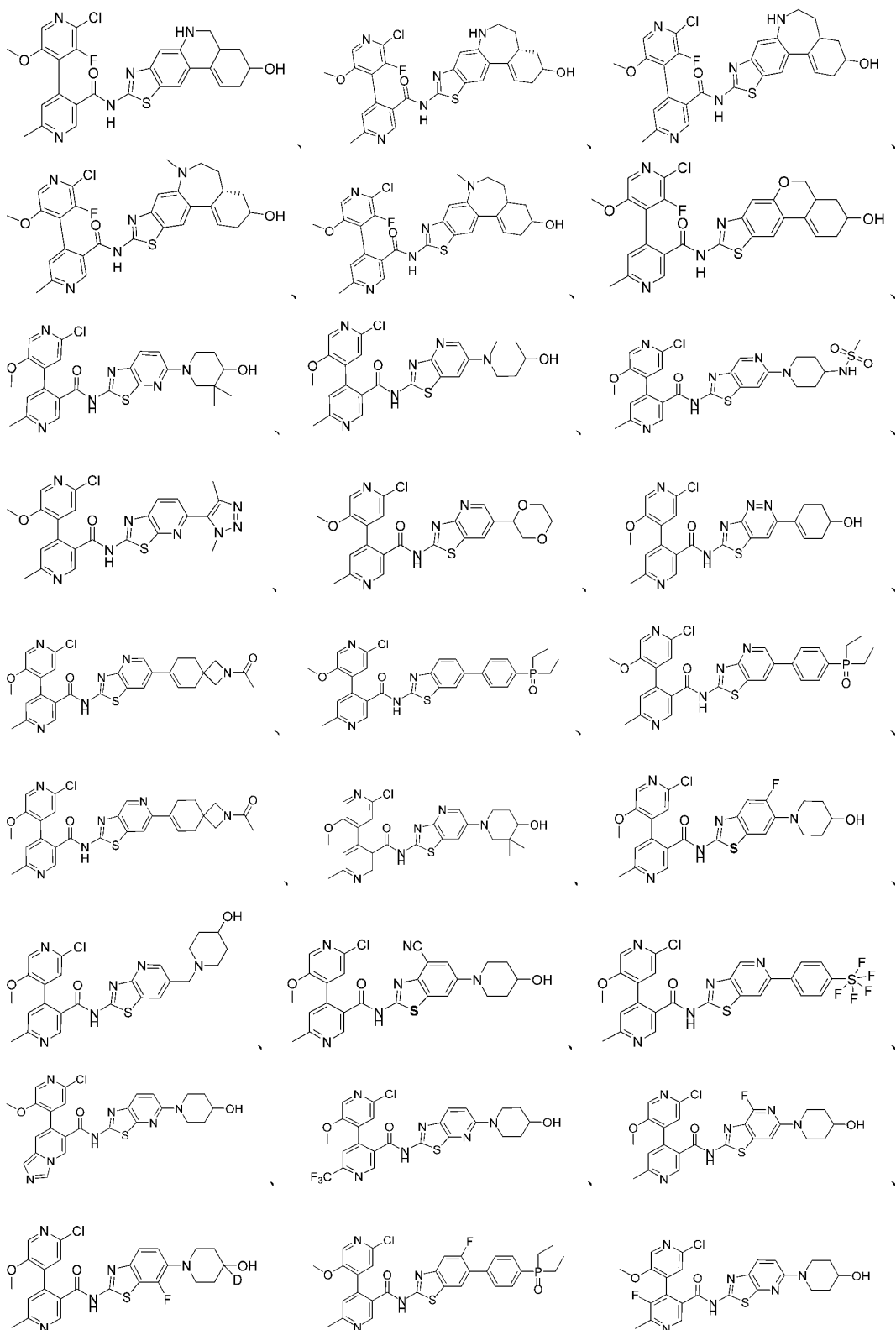


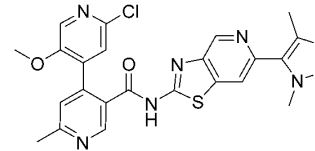
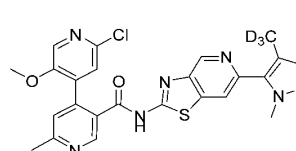
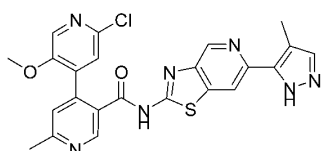
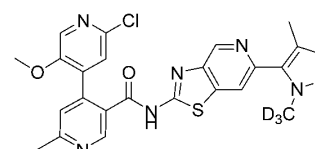
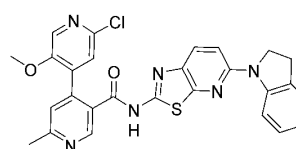
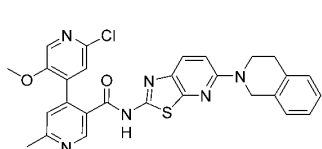
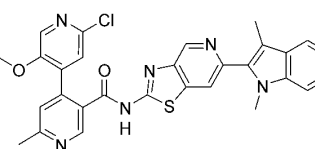
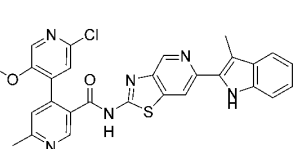
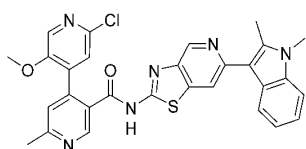
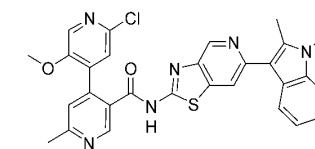
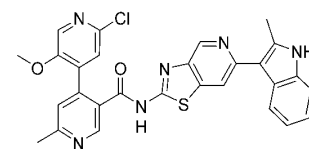
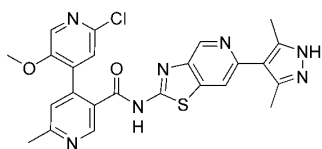
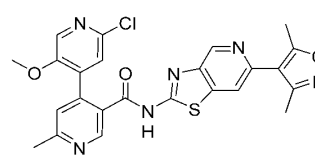
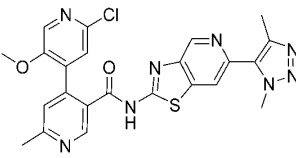
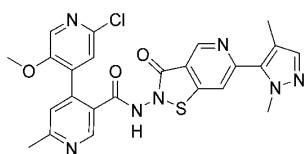
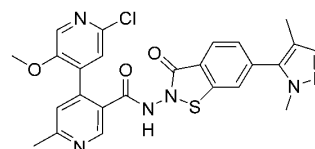
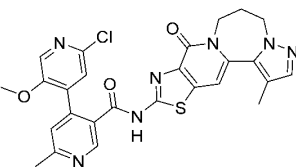
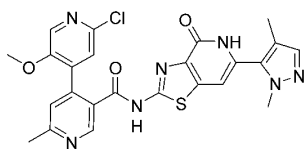
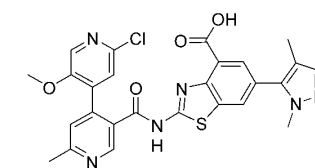
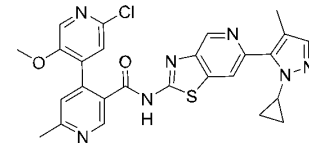
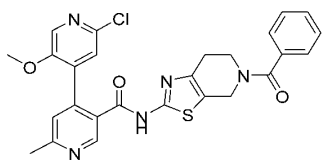
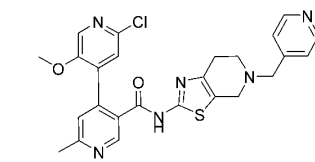
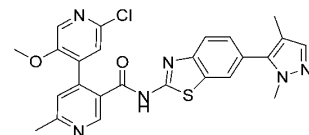
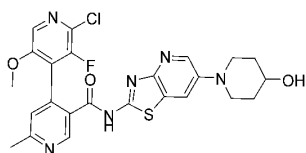
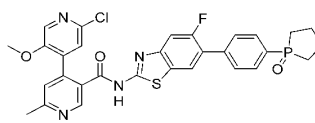
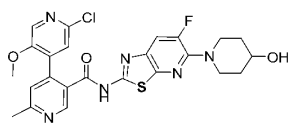
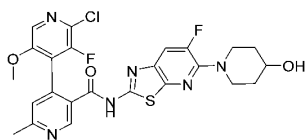


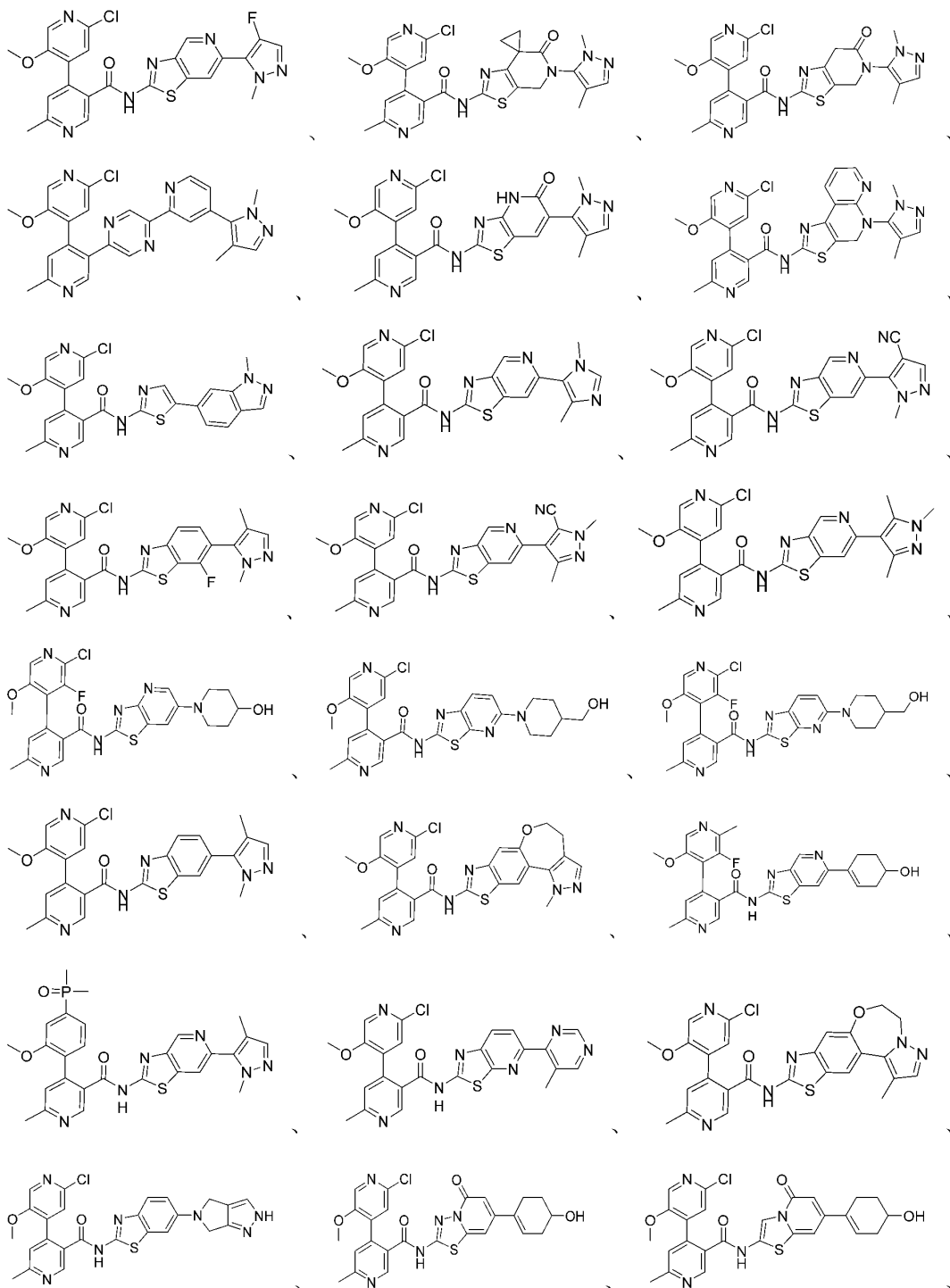


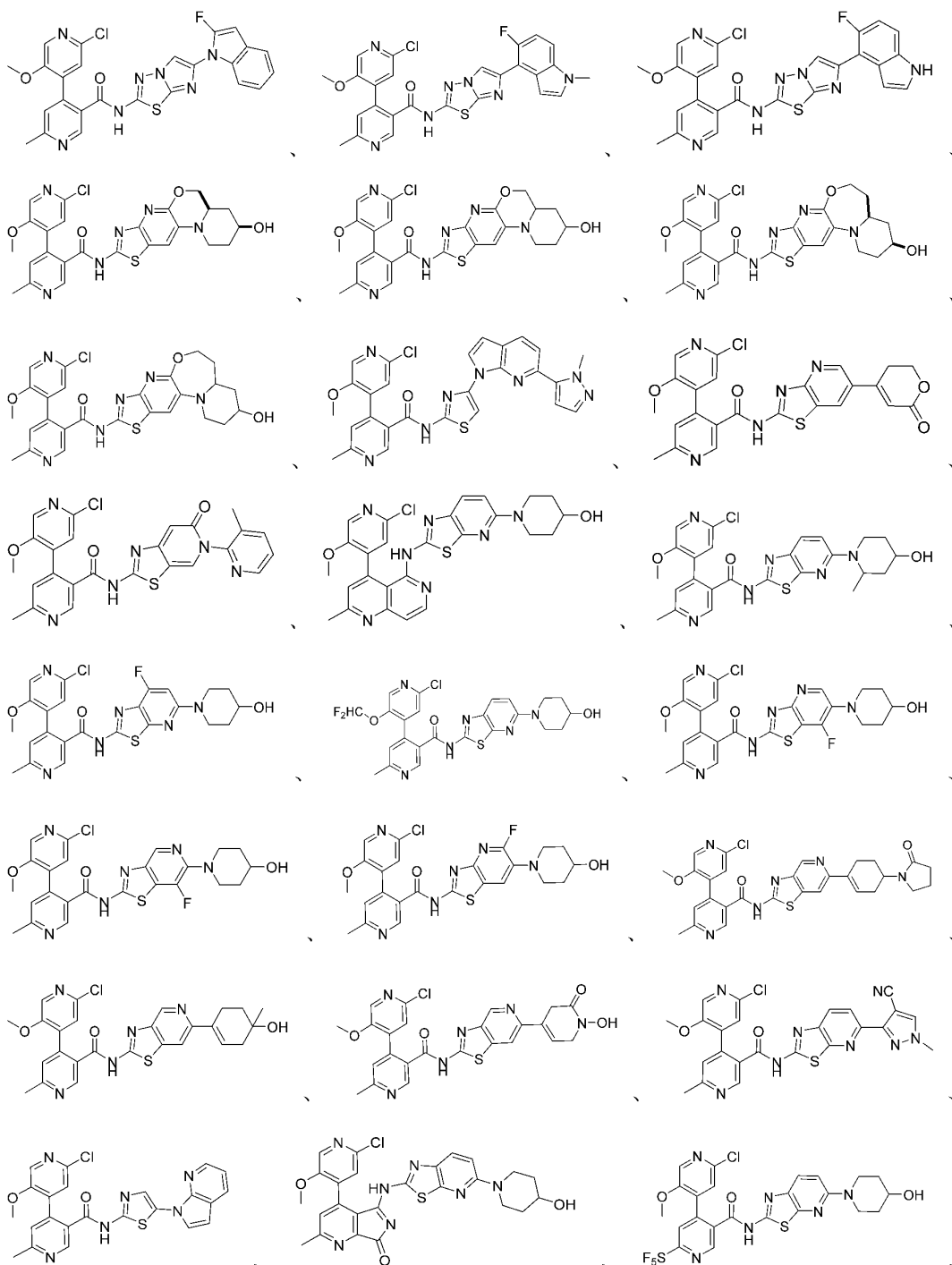


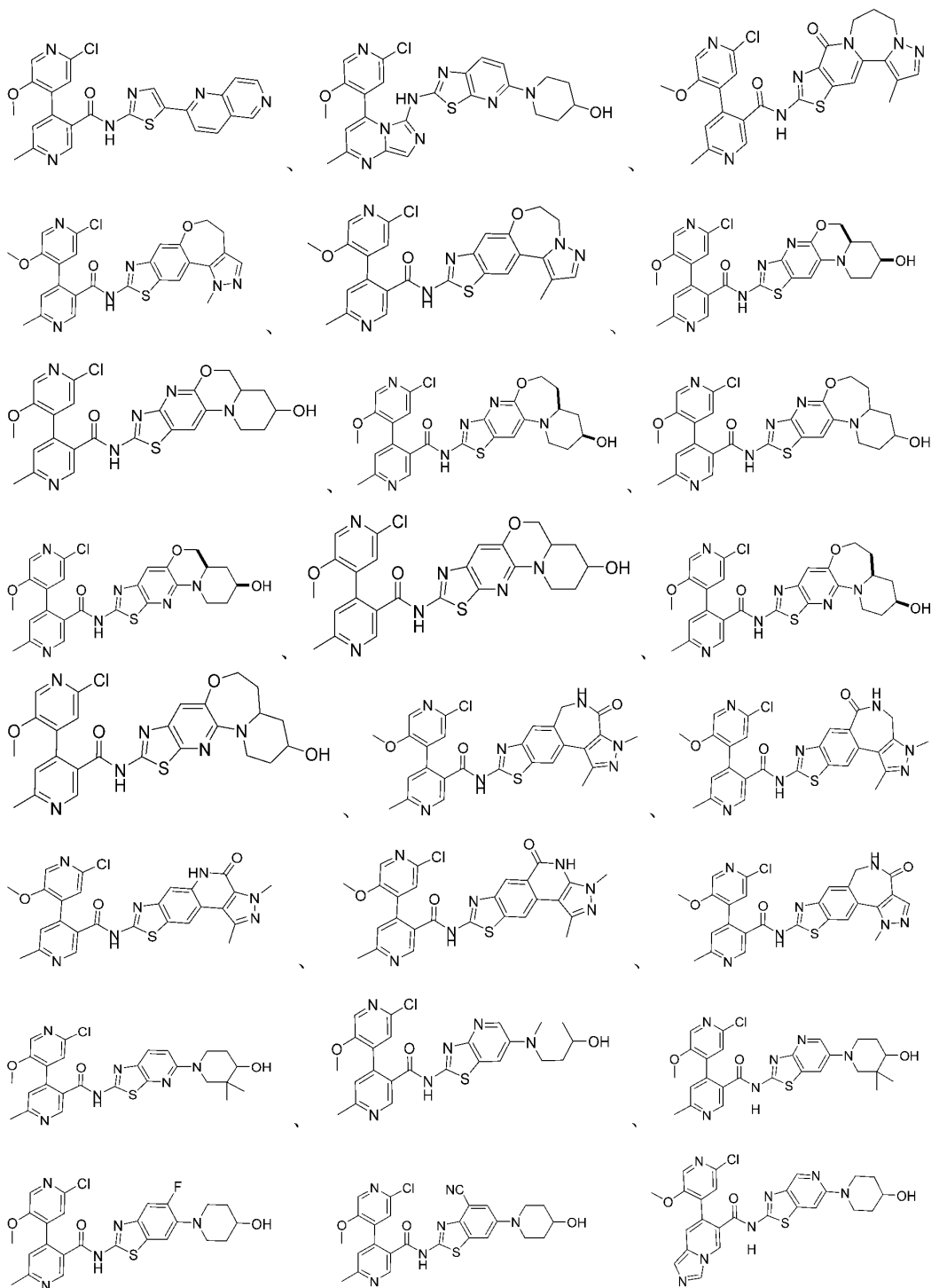


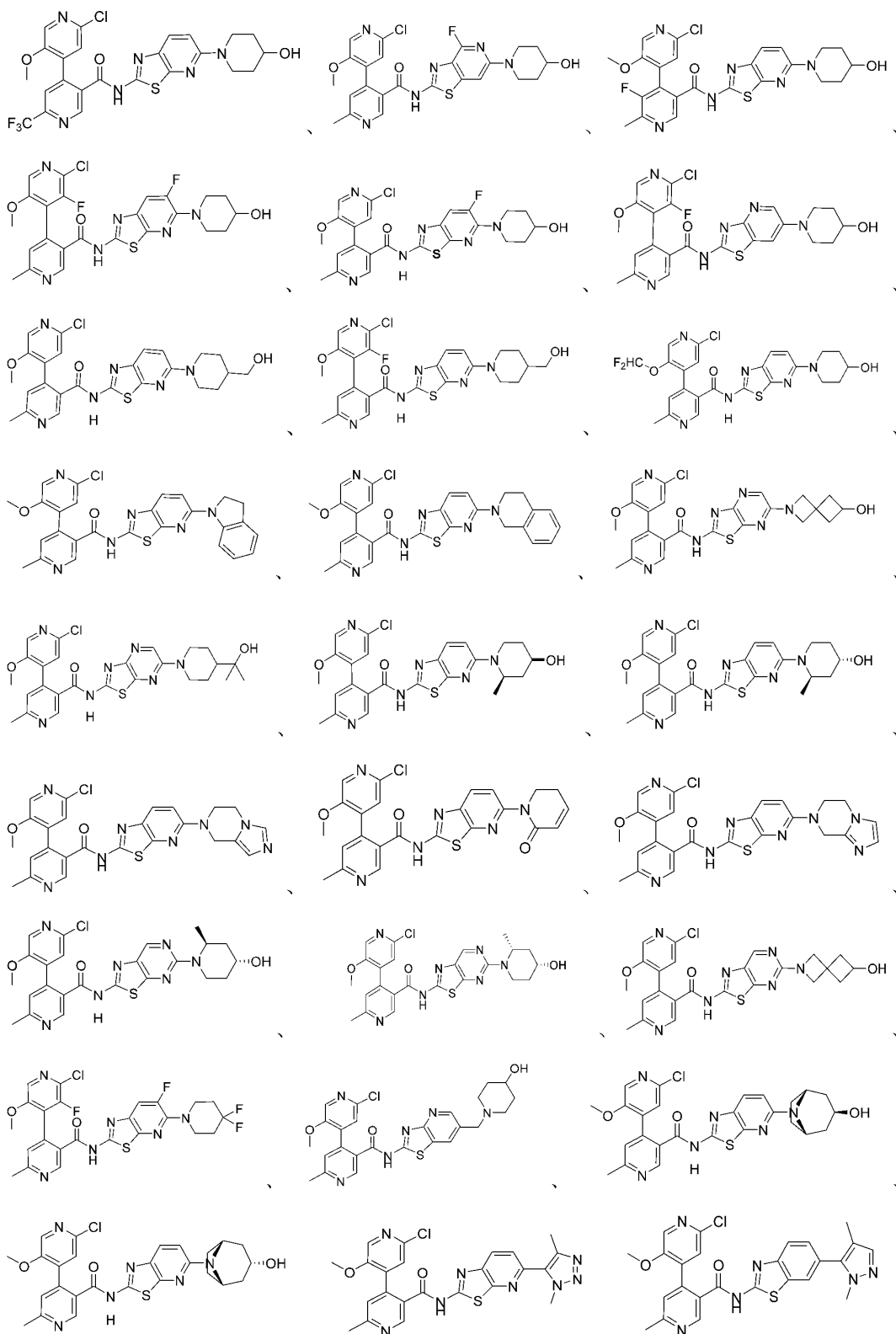


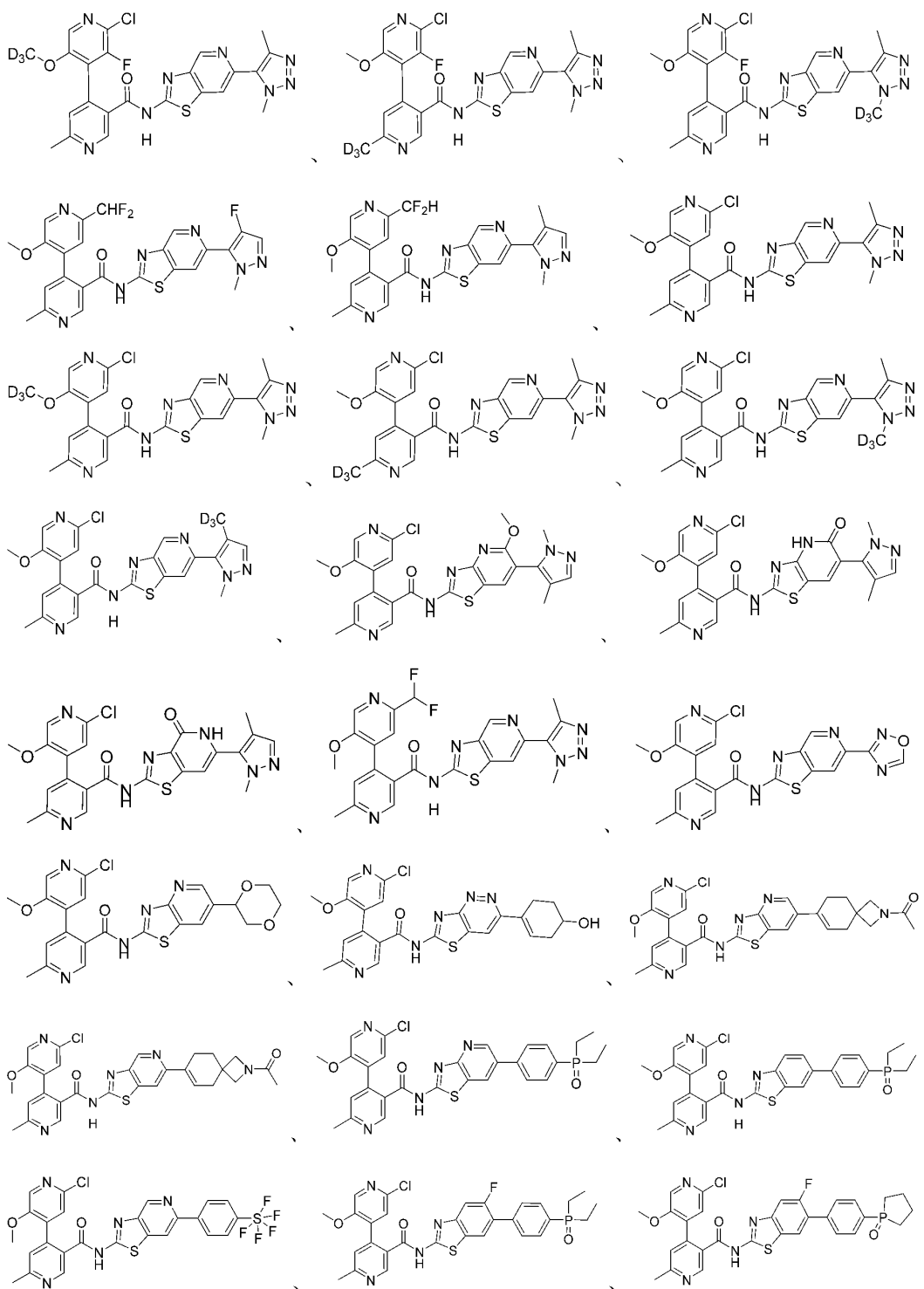


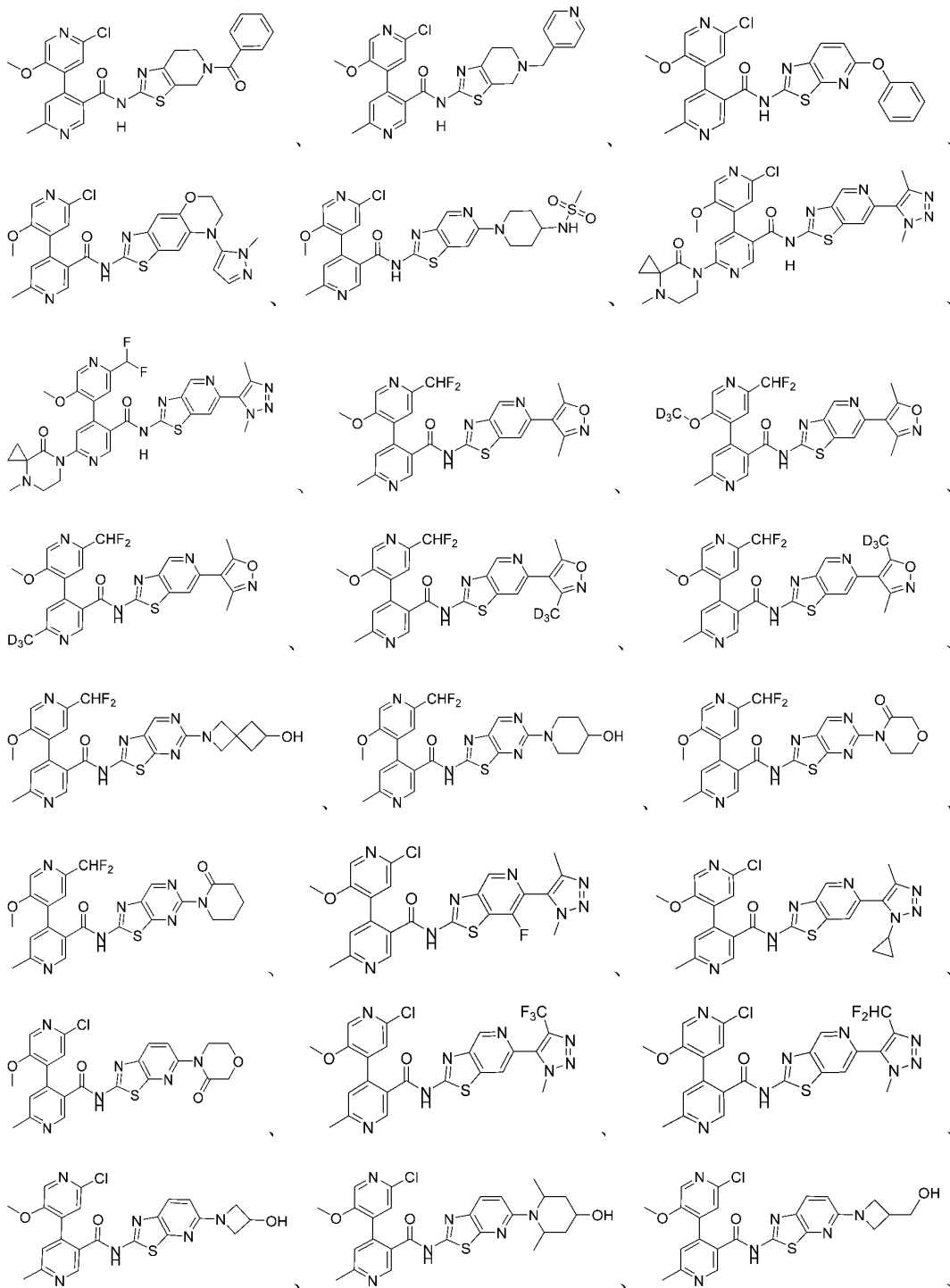


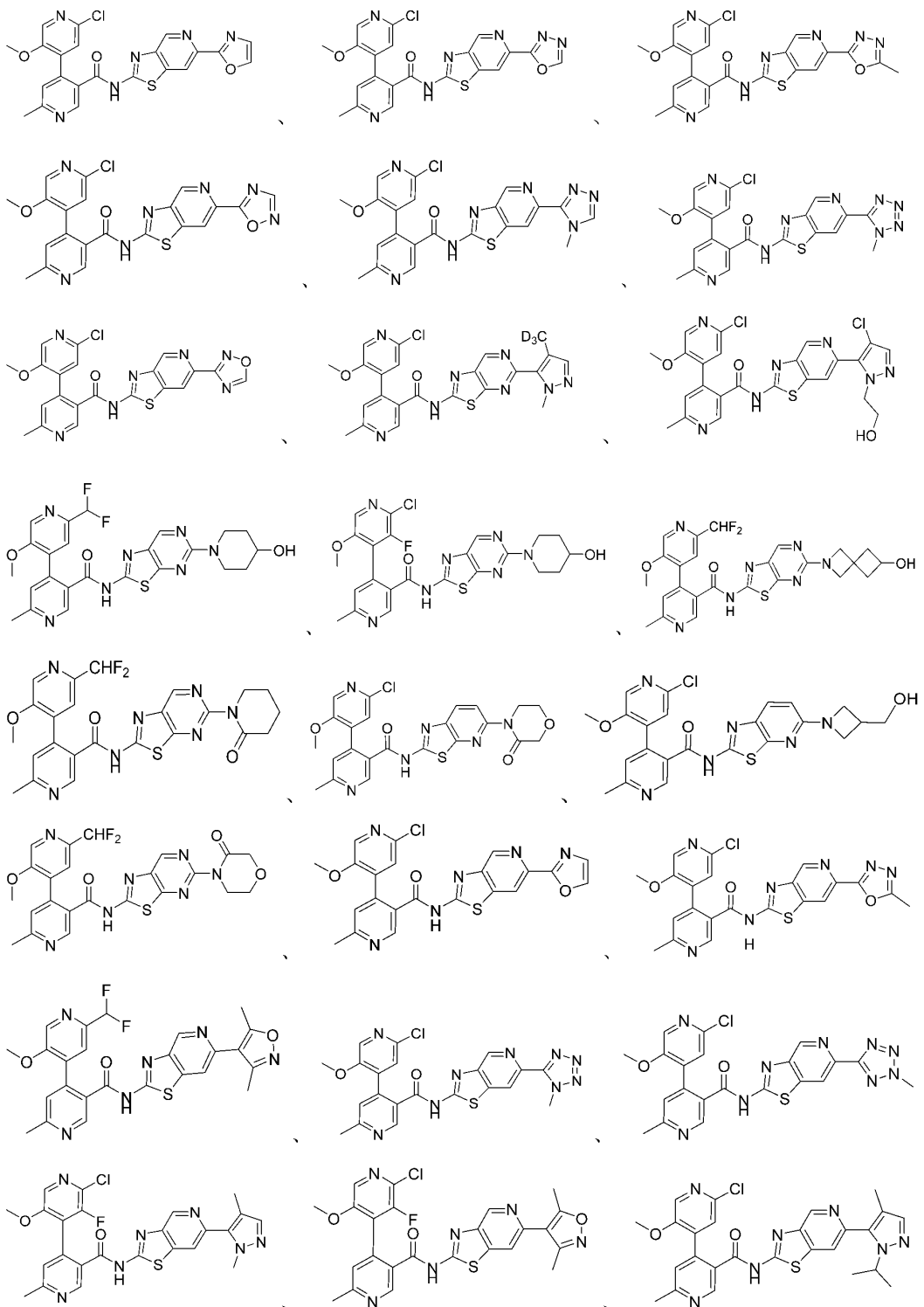


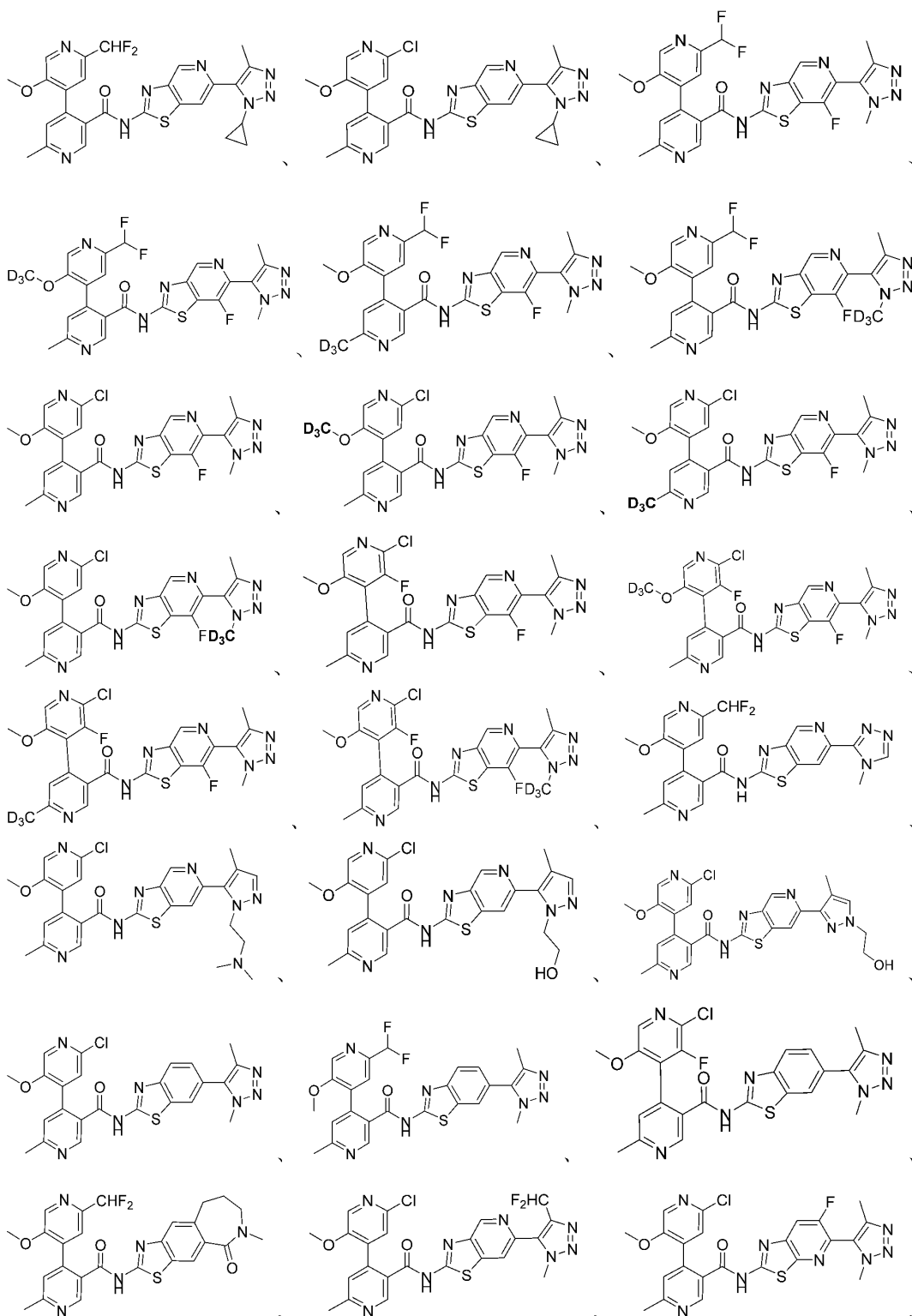


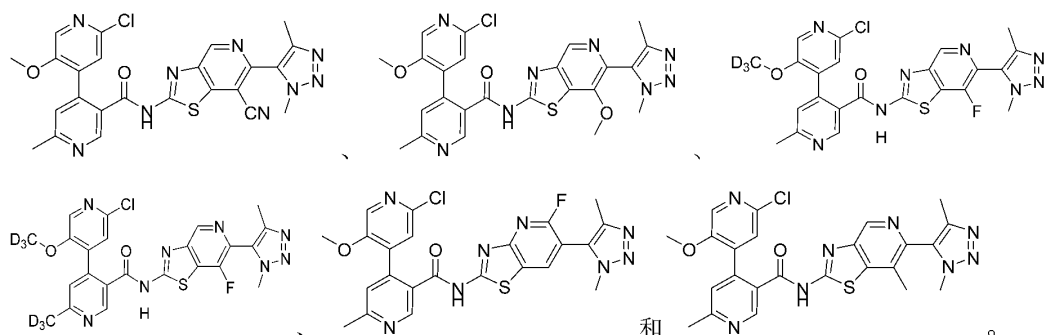






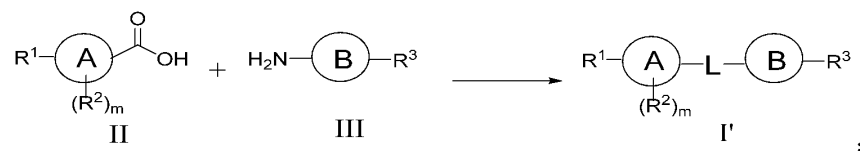




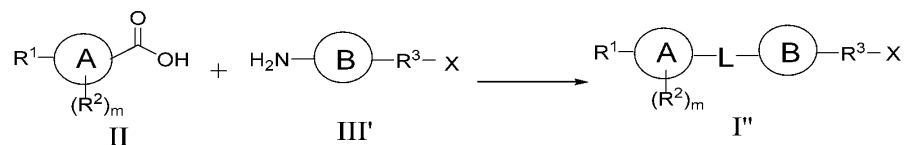


13. 一种如式 I' 所示化合物的制备方法, 其特征在于, 其包括方案 a、方案 b 或方案 c;

所述的方案 a 包括如下步骤: 溶剂中, 将式 II 化合物与式 III 化合物进行如下所示的缩合反应, 得到所述的式 I' 化合物, 即可,

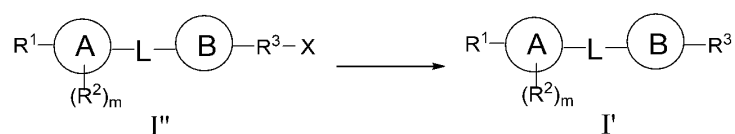


所述方案 b 包括如下步骤: (a) 溶剂中, 将式 II 化合物与式 III' 化合物进行如下所示的缩合反应, 得到如下所示的式 I'' 化合物,

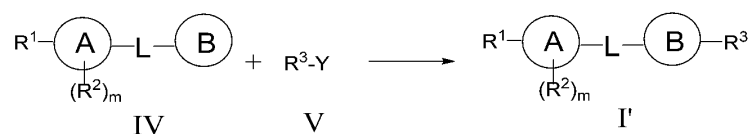


其中, X 为二甲基叔丁基硅醚基或叔丁氧羰基;

(b) 溶剂中, 在酸的存在下, 将由步骤 (a) 制得的式 I'' 化合物进行如下所示的脱保护反应, 得到所述的式 I' 化合物, 即可,



所述的方案 c 包括如下步骤: 溶剂中, 在缩合剂的存在下, 将式 IV 化合物与式 V 化合物进行如下所示的缩合反应, 得到所述的式 I' 化合物, 即可,



Y 为氢或羰基;

其中, R^1 、 R^2 、 m 、环 A、L、环 B 和 R^3 如权利要求 1-10 任一项所述;

较佳地, 所述如式 I 所示化合物的制备方法满足如下条件中的一种或多种:

(1) 方案 a 中, 所述缩合反应中, 所述式 II 化合物与式 III 化合物的摩尔比为 1: (0.5~1.5), 例如 1:1、1:1.35 或 1:0.83;

(2) 方案 b 中, 所述缩合反应中, 所述式 II 化合物与式 III 化合物的摩尔比为 1: (0.5~1.5), 例如 1:1 或 0.67;

(3) 方案 a 或 b 中, 所述缩合反应中, 所述溶剂为酰胺类溶剂和/或氰类溶剂; 所述酰胺类溶剂优选 N,N-二甲基甲酰胺; 所述氰类溶剂优选乙腈;

(4) 方案 a 或 b 中, 所述缩合反应中, 所述缩合剂为 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐和 N-甲基咪唑;

(5) 方案 a 或 b 中, 所述缩合反应中, 所述式 II 化合物与缩合剂的摩尔比为 1: (2~5), 例如 1:4 或 1:4.3、1:3.7 或 1:4.1;

(6) 方案 a 或 b 中, 所述缩合反应中, 所述缩合反应的反应温度为室温;

(7) 方案 a 或 b 中, 所述缩合反应还可包括后处理, 所述后处理步骤包括以下步骤: 浓缩、水洗、萃取、干燥、柱层析和制备色谱中的一种或多种;

(8) 方案 c 中, 所述缩合反应中, 当 Y 为羰基时, 所述式 IV 化合物与式 V 化合物的摩尔比为 1: (0.3~0.6), 例如 1:0.46;

(9) 方案 c 中, 所述缩合反应中, 当 Y 为羰基时, 所述溶剂为醇类溶剂, 例如甲醇;

(10) 方案 c 中, 所述缩合反应中, 当 Y 为羰基时, 所述缩合剂为氰基硼氢化钠和钛酸四乙酯;

(11) 方案 c 中, 所述缩合反应中, 当 Y 为羰基时, 所述式 IV 化合物与缩合剂的摩尔比为 1: (2~5), 例如 1:3.2;

(12) 方案 c 中, 所述缩合反应中, 当 Y 为羰基时, 所述缩合反应的反应温度为室温;

(13) 方案 c 中, 所述缩合反应中, 当 Y 为羰基时, 所述缩合反应还包括后处理, 所述后处理步骤包括以下步骤: 过滤、浓缩和制备色谱中的一种或多种;

(14) 方案 c 中, 所述缩合反应中, 当 Y 为氢时, 所述式 IV 化合物与式 V 化合物的摩尔比为 1: (1~1.5), 例如 1:1.49;

(15) 方案 c 中, 所述缩合反应中, 当 Y 为氢时, 所述溶剂为酰胺类溶剂和/或氰类溶剂; 所述酰胺类溶剂优选 N,N-二甲基甲酰胺; 所述氰类溶剂优选乙腈

(16) 方案 c 中, 所述缩合反应中, 当 Y 为氢时, 所述缩合剂为 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐和 N-甲基咪唑;

(17) 方案 c 中, 所述缩合反应中, 当 Y 为氢时, 所述式 IV 化合物与缩合剂的摩尔比为 1: (2~5), 例如 1:4.2;

(18) 方案 c 中, 所述缩合反应中, 当 Y 为氢时, 所述缩合反应的反应温度为室温;

和 (19) 方案 c 中, 所述缩合反应中, 当 Y 为氢时, 所述缩合反应还包括后处理, 所述后处理步

骤包括以下步骤：萃取、干燥、浓缩和制备色谱中的一种或多种。

14. 一种药物组合物，所述药物组合物包含：

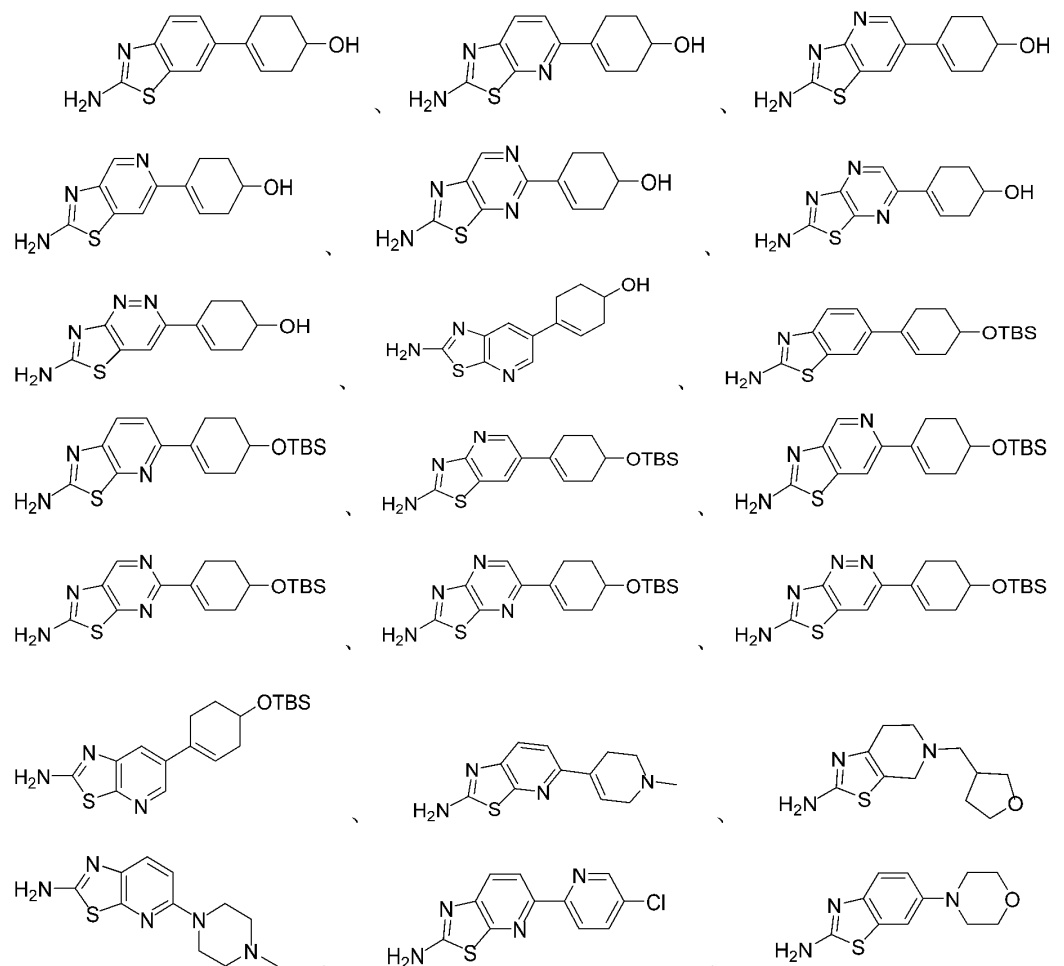
(1) (治疗有效量的) 物质 **A**，所述物质 **A** 为如权利要求 1-12 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物，及

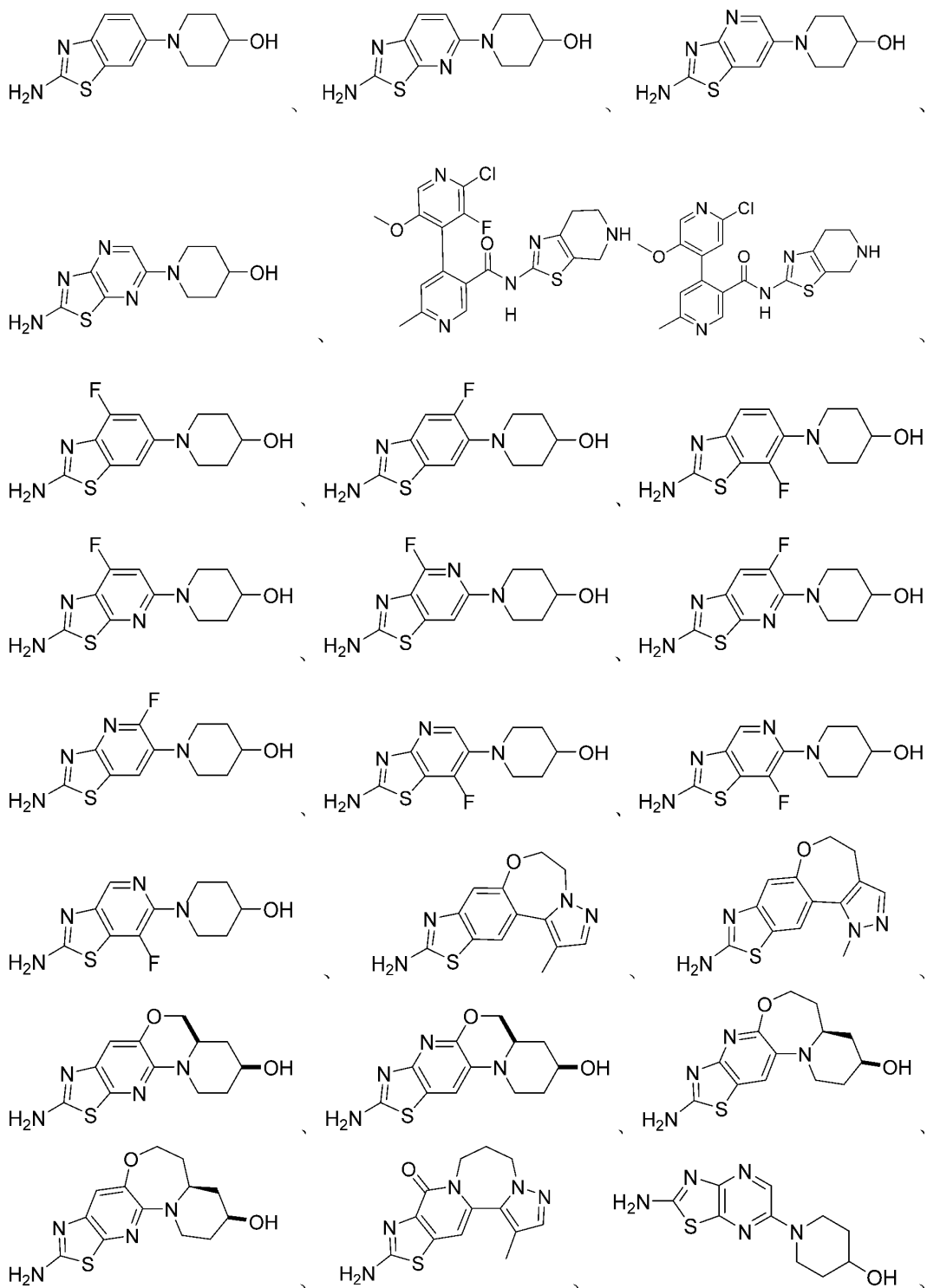
(2) 药学可接受的辅料。

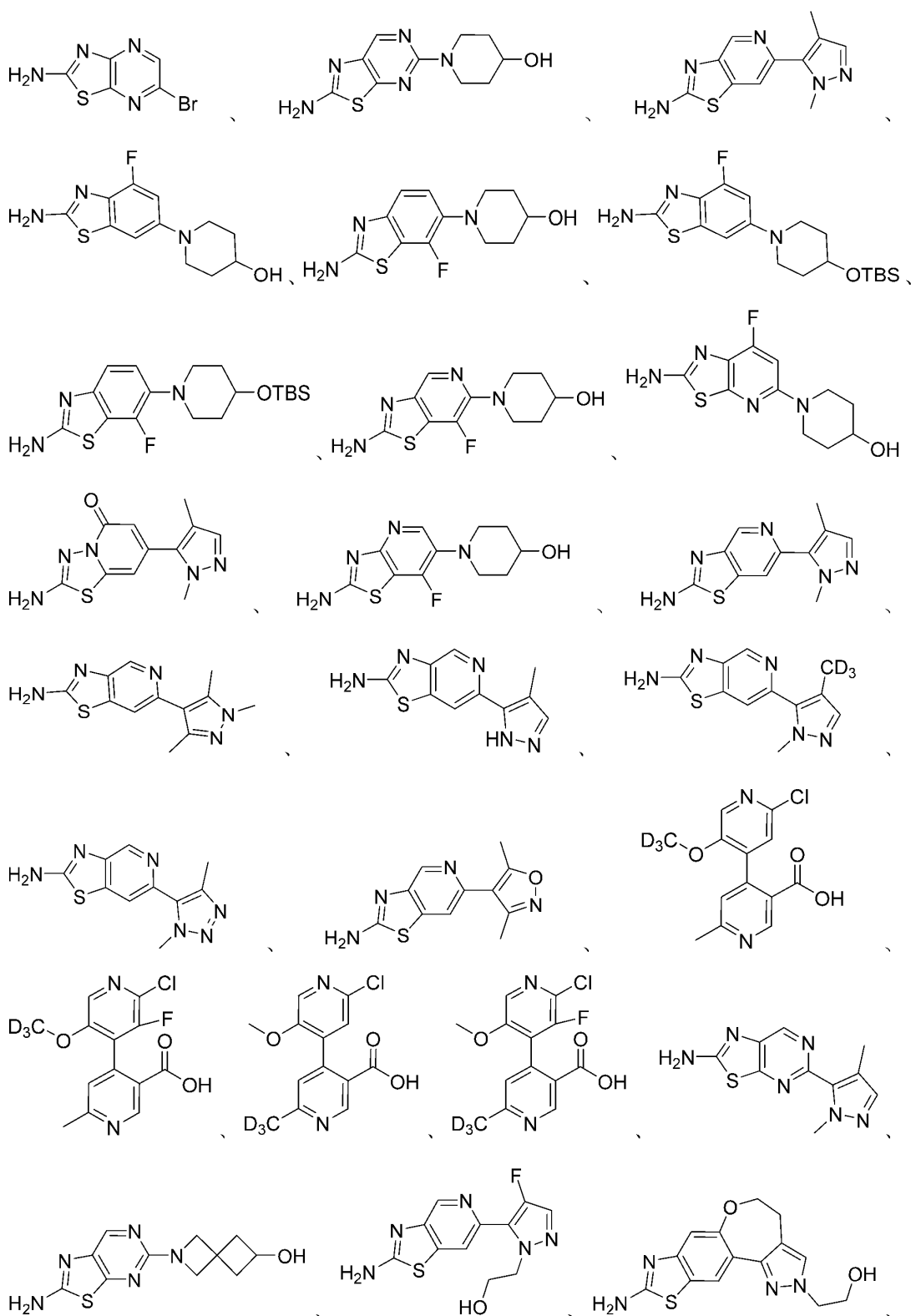
15. 一种物质 **A** 在制备聚合酶 θ 抑制剂的应用，所述物质 **A** 为如权利要求 1-12 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

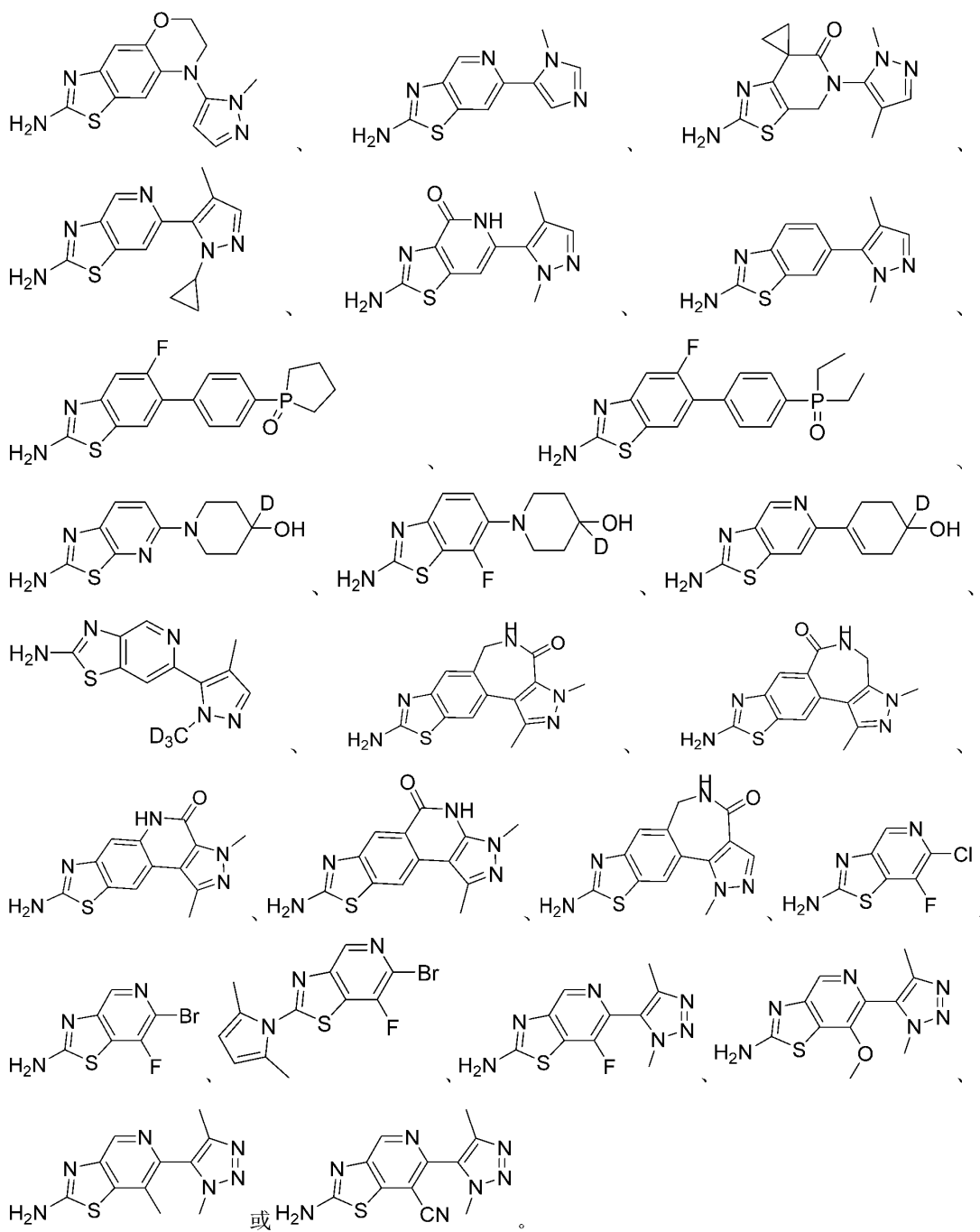
16. 一种物质 **A** 在制备药物中的应用，所述物质 **A** 为如权利要求 1-12 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；所述药物用于治疗肺癌、乳腺癌、HR 缺陷型卵巢癌、胃癌、前列腺癌、胰腺癌或结肠癌。

17. 一种如下任一所示的化合物，

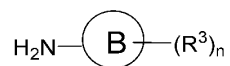








18. 一种如式 VI 下所示的化合物



VI

;

环 B 为未取代或被一个或多个 R^{b-1} 取代的 5-20 元并环杂芳环；所述 5-20 元并环杂芳环中的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个，所述 5-20 元并环杂芳环中的单个杂芳环为 5-7 元杂芳环，所述 5-20 元并环杂芳环中的环的数量为 3 或 4 个； R^3 和 n 如权利要求 1-11 任一项所述。