一种三唑并嘧啶类衍生物、其制备方法和应用

本申请要求申请日为2024/1/15的中国专利申请2024100584923的优先权；申请日为2024/2/6的中国专利申请2024101721627的优先权；申请日为2024/2/18的中国专利申请2024101819911的优先权；申请日为2024/3/26的中国专利申请2024103556304的优先权；申请日为2024/4/30的中国专利申请2024105451218的优先权；申请日为2024/5/10的中国专利申请2024105806484的优先权；申请日为2024/5/14的中国专利申请2024105999241的优先权；申请日为2024/5/16的中国专利申请2024106135400的优先权；申请日为2024/6/12的中国专利申请2024107582914的优先权；申请日为2024/7/31的中国专利申请2024110465352的优先权；申请日为2024/11/7的中国专利申请2024115916705的优先权和申请日为2025/1/8的中国专利申请2025100334871的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本公开属于药物化学领域，具体涉及一种三唑并嘧啶类衍生物、其制备方法和应用。

背景技术

RecQ解旋酶亚家族是一类能解开核苷酸双链的酶，在细胞内它们参与DNA复制、修复、转录重组以及RNA接拼、核糖体组装、蛋白质翻译，端粒稳定。该家族最早是在原核生物中被发现的，RecQ家族成员从原核生物（RecQ）到酵母（sgs1）和人类（RECQ1、BLM、WRN、RECQ4和RECQ5五种RecQ解旋酶）都高度保守。WRN是DNA解旋酶RecQ家族的成员，由1432个氨基酸组成、分子质量为160KD。WRN主要定位于核仁，在DNA损伤后，它会迅速移动到其他核区域。WRN是人类RecQ解旋酶家族中唯一拥有3’→5’核酸外切酶活性的成员。其N端的核酸外切酶区域有利于WRN处理复杂的核酸结构，中间的解旋结构域能结合并水解ATP，从而供能解开双链DNA。C端的HRDC结构域可调节催化WRN与DNA结合的活性。

微卫星（microsatellite, MS）是指细胞基因组中以少数几个核苷酸（多为1~6个）为单位串联重复的DNA序列，又称短串联重复（short tandem repeat, STR）。在DNA错配修复（mismatch repair, NMR）功能出现异常时，微卫星出现的复制错误得不到纠正并不断累积，使得微卫星序列长度或碱基组成发生改变，称为微卫星不稳定性（microsatellite instability, MSI），同时导致基因组呈现高突变表型。在肿瘤中，由于MMR关键基因（MLH1、MSH2、MSH6及PMS2）及其相关基因的功能缺失突变或MLH1启动子区高度甲基化引起的MLH1表达缺失往往将导致DNA错配修复（MisMatch Repair，MMR）功能缺陷。根据肿瘤细胞的微卫星稳定性情况可将肿瘤分为微卫星不稳定性（MSI）肿瘤和微卫星稳定（microsatellite stability, MSS）肿瘤。MSI在癌症中普遍存在，其中发生率较高的实体瘤包括子宫内膜癌（约30%）、胃癌（约20%）和结直肠癌（约15%）等。

WRN和MSI-H之间存在合成致死关系：在MSI肿瘤细胞系中，敲除WRN将导致这类癌细胞具有基因组不稳定性、细胞周期阻滞、DNA双链断裂等特征，并最终导致癌细胞的死亡。因此，通过开发针对WRN的小分子抑制剂，有望实现对MSI-H肿瘤细胞的选择性杀伤，为MSI肿瘤患者提供个性化抗肿瘤治疗。

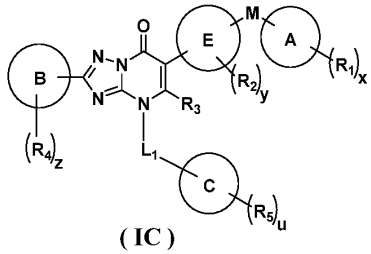
hERG基因编码的蛋白产物是心肌组织中关键的膜结合钾离子通道的内孔形成部分，受膜电位控制并以门控方式调节钾离子流出细胞。当化合物结合到hERG钾通道内，导致钾离子外流受阻，可延

长心肌细胞复极化时间，反映在心电图中即 QT 间期延长，进而可能诱发 TdP 的致命风险。因此 hERG 的抑制会导致严重的毒副作用，化合物的 IC_{50} 越大，其 hERG 抑制的风险会越低。

发明内容

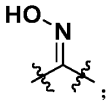
本公开的目的在于提供一种三唑并嘧啶类衍生物、其制备方法和应用。

本公开提供了一种式（IC）所示的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐：



（IC）

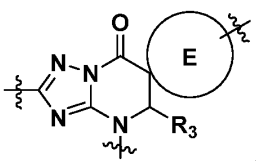
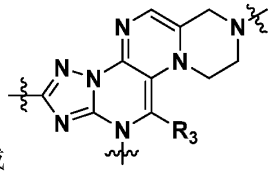
其中，

M 选自键、CO、-NHCO-、-C($R_{6-1}R_{6-2}$)-、  ；

环 A 选自 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

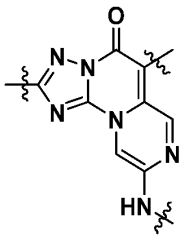
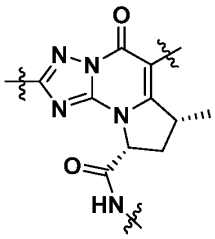
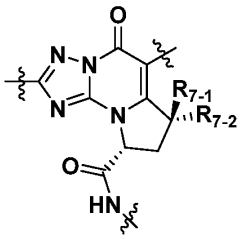
环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、C_{3-12} 环烯基、3-12 元杂环烷基、3-12 元杂环烯基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；或者，环 B 不存在，R_4 直接与母体结构相连；

环 C 选自 C_{3-12} 环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

环 E 选自 C_{3-12} 亚环烷基、C_{3-12} 亚环烯基、3-12 元亚杂环烷基、3-12 元亚杂环烯基、C_{6-14} 亚芳基或5-14 元亚杂芳基；或者环 E 直接与母体相连形成  或  ；

L_1 选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-6} 亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6} 亚烷基-NH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-C_{1-6} 亚烷基、-C_{1-6} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-6} 亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-6} 亚烷基-CO-、-C_{1-6} 亚烷基-C(=N-OH)NH-、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、C_{1-6} 氘代亚烷基、C_{1-6} 卤代亚烷基、C_{1-6} 亚羟烷基、C_{1-6} 亚烷氧基、C_{1-6} 亚烷硫基、C_{1-6} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、3-8 元亚杂环烯基、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烯基-、-C_{1-6} 亚烷基-C_{6-14} 亚芳基-、C_{6-14} 亚芳基、-C_{1-6} 亚烷基-5-14 元亚杂芳基-或 5-14 元亚杂芳基，所述的亚氨基、C_{1-6} 亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6} 亚烷基-NH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-C_{1-6} 亚烷基、-C_{1-6} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-6} 亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-6} 亚烷基-CO-、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、C_{1-6} 氘代亚烷基、C_{1-6} 卤代亚烷基、C_{1-6} 亚羟烷基、C_{1-6} 亚烷氧基、C_{1-6} 亚烷硫基、C_{1-6} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、3-8 元亚杂环烯基、- C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烯基-、-C_{1-6} 亚烷基-C_{6-14} 亚芳基-、C_{6-14} 亚芳基、-C_{1-6} 亚烷基-5-14 元亚杂芳基-或 5-14 元亚杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多

个取代基所取代；

或者，L_1、R_3 和母体形成片段  、  、  ；

R_1 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{1a} 取代；所述的 R_{1a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_2 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{2a} 取代；所述的 R_{2a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，两个 R_2 相互连接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基，所述的 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，其中一个 R_2 和 R_3 连接形成 5-8 元杂环烯基，所述的 5-8 元杂环烯基任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_3选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{3a}取代；所述的R_{3a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

L_1和R_3连接形成3-8元杂环烯基、5-10元杂芳基；所述的3-8元杂环烯基、5-10元杂芳基任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_4独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基、$-COR_{4-1}$、$-COOR_{4-1}$、$-OC(=O)R_{4-1}$、$-SO_2R_{4-2}$或$-OR_{4-3}$，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{4a}取代；所述的R_{4a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；或者，两个R_{4a}连接形成3-8元杂环烷基或3-8元杂环烯基；

R_{4-1}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-2}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷

基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-3}选自氢、氘、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_5独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、$-SO_2-C_{1-6}$烷基、$-SF_5$、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{5a}取代；所述的R_{5a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{6-1}和R_{6-2}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{5a}取代；所述的R_{5a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R_{6-1}、R_{6-2}和它们之间的碳连接形成C_{3-8}环烷基或3-8元杂环烷基；

R_{7-1}和R_{7-2}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基；

或者，R_{7-1}和R_{7-2}连接形成C_{3-8}环烷基；

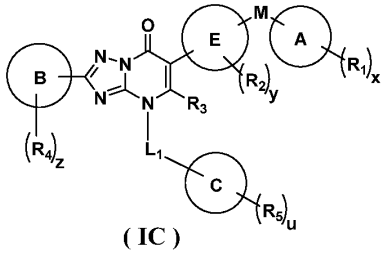
x选自0、1、2或3；

y 选自 0、1、2、3 或 4；

z 选自 0、1、2、3 或 4；

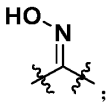
u 选自 0、1、2、3 或 4。

本公开提供了一种式（IC）所示的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐：



(IC)

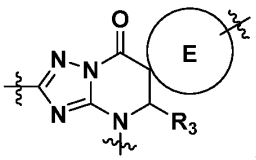
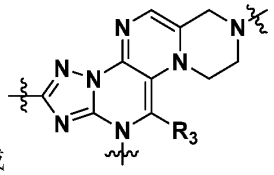
其中，

M 选自键、CO、-NHCO-、-C($R_{6-1}R_{6-2}$)-、  ；

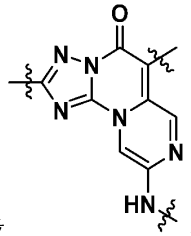
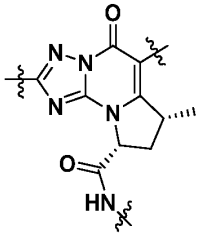
环 A 选自 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、C_{3-12} 环烯基、3-12 元杂环烷基、3-12 元杂环烯基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；或者，环 B 不存在，R_4 直接与母体结构相连；

环 C 选自 C_{3-12} 环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

环 E 选自 C_{3-12} 亚环烷基、C_{3-12} 亚环烯基、3-12 元亚杂环烷基、3-12 元亚杂环烯基、C_{6-14} 亚芳基或5-14 元亚杂芳基；或者环 E 直接与母体相连形成  或  ；

L_1 选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-6} 亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6} 亚烷基-NH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-C_{1-6} 亚烷基、-C_{1-6} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-6} 亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-6} 亚烷基-CO-、-C_{1-6} 亚烷基-C(=N-OH)NH-、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、C_{1-6} 氘代亚烷基、C_{1-6} 卤代亚烷基、C_{1-6} 亚羟烷基、C_{1-6} 亚烷氧基、C_{1-6} 亚烷硫基、C_{1-6} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、3-8 元亚杂环烯基、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烯基-、-C_{1-6} 亚烷基-C_{6-14} 亚芳基-、C_{6-14} 亚芳基、-C_{1-6} 亚烷基-5-14 元亚杂芳基-或 5-14 元亚杂芳基，所述的亚氨基、C_{1-6} 亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6} 亚烷基-NH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-C_{1-6} 亚烷基、-C_{1-6} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-6} 亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-6} 亚烷基-CO-、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、C_{1-6} 氘代亚烷基、C_{1-6} 卤代亚烷基、C_{1-6} 亚羟烷基、C_{1-6} 亚烷氧基、C_{1-6} 亚烷硫基、C_{1-6} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、3-8 元亚杂环烯基、- C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烯基-、-C_{1-6} 亚烷基-C_{6-14} 亚芳基-、C_{6-14} 亚芳基、-C_{1-6} 亚烷基-5-14 元亚杂芳基-或 5-14 元亚杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，L_1、R_3和母体形成片段  、  ；

R_1独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{1a}取代；所述的R_{1a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_2独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{2a}取代；所述的R_{2a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，两个R_2相互连接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基，所述的C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，其中一个R_2和R_3连接形成5-8元杂环烯基，所述的5-8元杂环烯基任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_3选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}

卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{3a}取代；所述的R_{3a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

L_1和R_3连接形成3-8元杂环烯基、5-10元杂芳基；所述的3-8元杂环烯基、5-10元杂芳基任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_4独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基、-COR_{4-1}、-$COOR_{4-1}$、-$OC(=O)R_{4-1}$、-SO_2R_{4-2}或-OR_{4-3}，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{4a}取代；所述的R_{4a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；或者，两个R_{4a}连接形成3-8元杂环烷基或3-8元杂环烯基；

R_{4-1}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-2}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基

或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-3} 选自氢、氘、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_5 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、$-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、$-SF_5$、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{5a} 取代；所述的 R_{5a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{6-1} 和 R_{6-2} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{5a} 取代；所述的 R_{5a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R_{6-1}、R_{6-2} 和它们之间的碳连接形成 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环烷基；

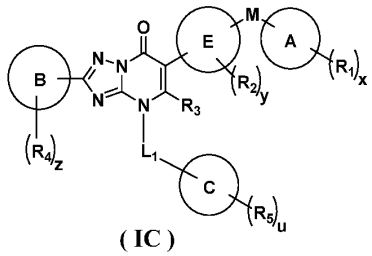
x 选自 0、1、2 或 3；

y 选自 0、1、2、3 或 4；

z 选自 0、1、2、3 或 4；

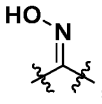
u 选自 0、1、2、3 或 4。

本公开提供了一种式（IC）所示的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐：



(IC)

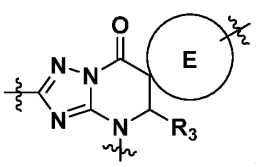
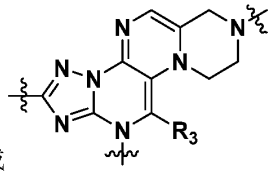
其中，

M 选自键、CO、-NHCO-、-C($R_{6-1}R_{6-2}$)-、  ；

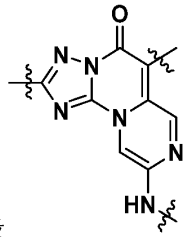
环 A 选自 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、C_{3-12} 环烯基、3-12 元杂环烷基、3-12 元杂环烯基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；或者，环 B 不存在，R_4 直接与母体结构相连；

环 C 选自 C_{3-12} 环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

环 E 选自 C_{3-12} 亚环烷基、C_{3-12} 亚环烯基、3-12 元亚杂环烷基、3-12 元亚杂环烯基、C_{6-14} 亚芳基或 5-14 元亚杂芳基；或者环 E 直接与母体相连形成  或  ；

L_1 选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-6} 亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6} 亚烷基-NH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-C_{1-6} 亚烷基、-C_{1-6} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-6} 亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-6} 亚烷基-CO-、-C_{1-6} 亚烷基-C(=N-OH)NH-、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、C_{1-6} 氘代亚烷基、C_{1-6} 卤代亚烷基、C_{1-6} 亚羟烷基、C_{1-6} 亚烷氧基、C_{1-6} 亚烷硫基、C_{1-6} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、3-8 元亚杂环烯基、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烯基-、-C_{1-6} 亚烷基-C_{6-14} 亚芳基-、C_{6-14} 亚芳基、-C_{1-6} 亚烷基-5-14 元亚杂芳基-或 5-14 元亚杂芳基，所述的亚氨基、C_{1-6} 亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6} 亚烷基-NH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-C_{1-6} 亚烷基、-C_{1-6} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-6} 亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-6} 亚烷基-CO-、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、C_{1-6} 氘代亚烷基、C_{1-6} 卤代亚烷基、C_{1-6} 亚羟烷基、C_{1-6} 亚烷氧基、C_{1-6} 亚烷硫基、C_{1-6} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、3-8 元亚杂环烯基、- C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烯基-、-C_{1-6} 亚烷基-C_{6-14} 亚芳基-、C_{6-14} 亚芳基、-C_{1-6} 亚烷基-5-14 元亚杂芳基-或 5-14 元亚杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，L_1、R_3 和母体形成片段  ；

R_1独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{1a}取代；所述的R_{1a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_2独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{2a}取代；所述的R_{2a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，两个R_2相互连接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基，所述的C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，其中一个R_2和R_3连接形成5-8元杂环烯基，所述的5-8元杂环烯基任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_3选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{3a}取代；所述的R_{3a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、

C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

L_1和R_3连接形成3-8元杂环烯基、5-10元杂芳基；所述的3-8元杂环烯基、5-10元杂芳基任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_4独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基、$-COR_{4-1}$、$-COOR_{4-1}$、$-OC(=O)R_{4-1}$、$-SO_2R_{4-2}$或$-OR_{4-3}$，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{4a}取代；所述的R_{4a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；或者，两个R_{4a}连接形成3-8元杂环烷基或3-8元杂环烯基；

R_{4-1}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-2}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-3}选自氢、氘、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任

选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_5独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{5a}取代；所述的R_{5a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{6-1}和R_{6-2}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{5a}取代；所述的R_{5a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R_{6-1}、R_{6-2}和它们之间的碳连接形成C_{3-8}环烷基或3-8元杂环烷基；

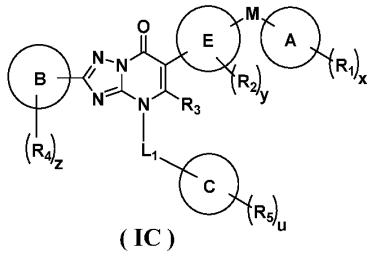
x选自0、1、2或3；

y选自0、1、2、3或4；

z选自0、1、2、3或4；

u选自0、1、2、3或4。

本公开提供了一种式（IC）所示的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐：



（IC）

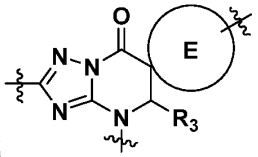
其中，

M 选自键、CO、-NHCO-、-C($R_{6-1}R_{6-2}$)-；

环 A 选自 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、C_{3-12} 环烯基、3-12 元杂环烷基、3-12 元杂环烯基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；或者，环 B 不存在，R_4 直接与母体结构相连；

环 C 选自 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

环 E 选自 C_{3-12} 亚环烷基、C_{3-12} 亚环烯基、3-12 元亚杂环烷基、3-12 元亚杂环烯基、C_{6-14} 亚芳基或 5-14 元亚杂芳基；或者环 E 直接与母体相连形成 

；

L_1 选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-6} 亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6} 亚烷基-NH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-C_{1-6} 亚烷基、-C_{1-6} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-6} 亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-6} 亚烷基-CO-、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、C_{1-6} 氘代亚烷基、C_{1-6} 卤代亚烷基、C_{1-6} 亚羟烷基、C_{1-6} 亚烷氧基、C_{1-6} 亚烷硫基、C_{1-6} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、3-8 元亚杂环烯基、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烯基-、-C_{1-6} 亚烷基-C_{6-14} 亚芳基-、C_{6-14} 亚芳基、-C_{1-6} 亚烷基-5-14 元亚杂芳基-或 5-14 元亚杂芳基，所述的亚氨基、C_{1-6} 亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6} 亚烷基-NH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-C_{1-6} 亚烷基、-C_{1-6} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-6} 亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-6} 亚烷基-CO-、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、C_{1-6} 氘代亚烷基、C_{1-6} 卤代亚烷基、C_{1-6} 亚羟烷基、C_{1-6} 亚烷氧基、C_{1-6} 亚烷硫基、C_{1-6} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、3-8 元亚杂环烯基、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烯基-、-C_{1-6} 亚烷基-C_{6-14} 亚芳基-、C_{6-14} 亚芳基、-C_{1-6} 亚烷基-5-14 元亚杂芳基-或 5-14 元亚杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_1 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{1a} 取代；所述的 R_{1a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_2 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、

C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{2a}取代；所述的R_{2a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，两个R_2相互连接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基，所述的C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，其中一个R_2和R_3连接形成5-8元杂环烯基，所述的5-8元杂环烯基任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_3选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{3a}取代；所述的R_{3a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

L_1和R_3连接形成3-8元杂环烯基、5-10元杂芳基；所述的3-8元杂环烯基、5-10元杂芳基任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_4独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基、$-COR_{4-1}$、$-COOR_{4-1}$、$-OC(=O)R_{4-1}$、$-SO_2R_{4-2}$或$-OR_{4-3}$，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个

R_{4a}取代；所述的R_{4a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；或者，两个R_{4a}连接形成3-8元杂环烷基或3-8元杂环烯基；

R_{4-1}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-2}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-3}选自氢、氘、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_5独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{5a}取代；所述的R_{5a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一

个或多个取代基所取代；

R_{6-1} 和 R_{6-2} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{5a} 取代；所述的 R_{5a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R_{6-1}、R_{6-2} 和它们之间的碳连接形成 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环烷基；

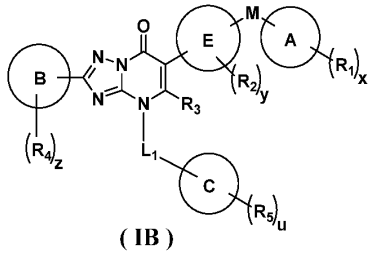
x 选自 0、1、2 或 3；

y 选自 0、1、2、3 或 4；

z 选自 0、1、2、3 或 4；

u 选自 0、1、2、3 或 4。

本公开提供了一种式（IB）所示的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐：



(IB)

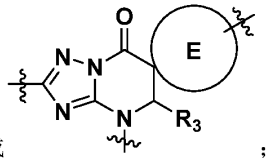
其中，

M 选自键或 CO；

环 A 选自 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、C_{3-12} 环烯基、3-12 元杂环烷基、3-12 元杂环烯基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；或者，环 B 不存在，R_4 直接与母体结构相连；

环 C 选自 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

环 E 选自 C_{3-12} 亚环烷基、C_{3-12} 亚环烯基、3-12 元亚杂环烷基、3-12 元亚杂环烯基、C_{6-14} 亚芳基或 5-14 元亚杂芳基；或者环 E 直接与母体相连形成  ；

L_1 选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-6} 亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6} 亚烷基-NH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-、-C_{1-6} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-6} 亚烷基-NHSO_2-、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、C_{1-6} 氘代亚烷基、C_{1-6} 卤代亚烷基、C_{1-6} 亚羟烷基、C_{1-6} 亚烷氧基、C_{1-6} 亚烷硫基、C_{1-}

$_6$卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、3-8元亚杂环烯基、-亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、C_{6-14}亚芳基或5-14元亚杂芳基，所述的亚氨基、C_{1-6}亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6}亚烷基-NH-、-C_{1-6}亚烷基-CONH-、-C_{1-6}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6}亚烷基-NHCO-、-C_{1-6}亚烷基-$NHSO_2$-、C_{2-6}亚烯基、C_{2-6}亚炔基、C_{1-6}氘代亚烷基、C_{1-6}卤代亚烷基、C_{1-6}亚羟烷基、C_{1-6}亚烷氧基、C_{1-6}亚烷硫基、C_{1-6}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、3-8元亚杂环烯基、-亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、C_{6-14}亚芳基或5-14元亚杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_1独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{1a}取代；所述的R_{1a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_2独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{2a}取代；所述的R_{2a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，两个R_2相互连接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基，所述的C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，其中一个R_2和R_3连接形成5-8元杂环烯基，所述的5-8元杂环烯基任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多

个取代基所取代；

R_3选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{3a}取代；所述的R_{3a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

L_1和R_3连接形成3-8元杂环烯基、5-10元杂芳基；所述的3-8元杂环烯基、5-10元杂芳基任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_4独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基、$-COR_{4-1}$、$-SO_2R_{4-2}$，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{4a}取代；所述的R_{4a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-1}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-2}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷

基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_5独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{5a}取代；所述的R_{5a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

x选自0、1、2或3；

y选自0、1、2、3或4；

z选自0、1、2、3或4；

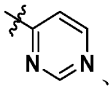
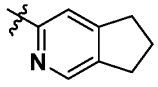
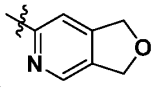
u选自0、1、2、3或4。

在本公开的某些实施方案中，M选自CO；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

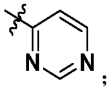
在本公开的某些实施方案中，M选自CO；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环A选自5-6元杂芳基、5-6元杂芳基并C_{3-6}环烯基、5-6元杂芳基并5-6元杂芳基、5-6元杂芳基并3-6元杂环烯基、或5-6元杂芳基并苯基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

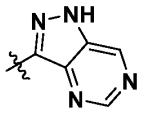
在本公开的某些实施方案中，环A选自5-6元杂芳基、5-6元杂芳基并C_{3-6}环烯基、5-6元杂芳基并5-6元杂芳基、或5-6元杂芳基并3-6元杂环烯基；

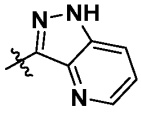
优选地，环A选自  、  或  ；

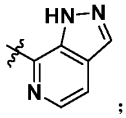
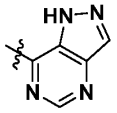
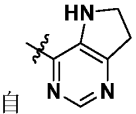
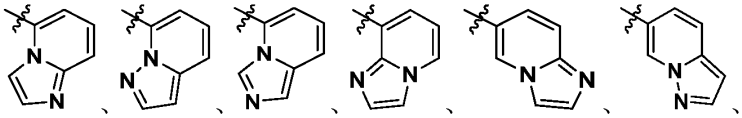
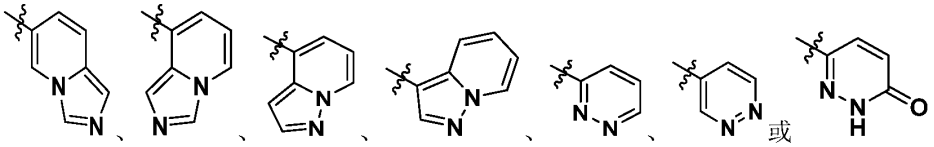
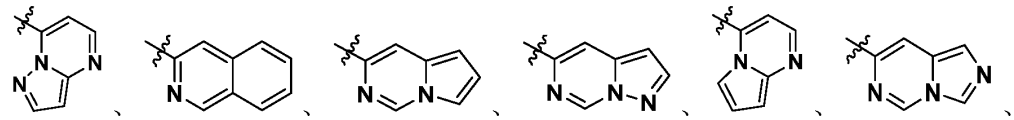
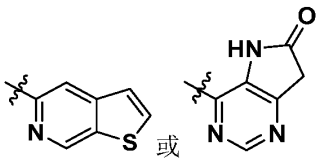
其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环A选自5-6元杂芳基，优选  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环A选自5-6元杂芳基并5-6元杂芳基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环A选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 A 选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 A 选自  ；或者，环 A 选自  ；或者，环 A 选自  ；或者，环 A 选自  、  或 ；或者，环 A 选自  、  或 ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 B 选自 C_{3-10} 环烯基螺 3-10 元杂环烷基、3-10 元杂环烯基、5-6 元杂芳基并 3-10 元杂环烯基、3-10 元杂环烯基并 5-6 元杂芳基、3-10 元杂环烯基螺 3-10 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、苯基并 C_{3-10} 环烯基、苯基并 3-10 元杂环烯基、C_{3-10} 环烯基、3-10 元杂环烯基并苯基、5-6 元杂芳基、3-10 元杂环烯基螺 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烯基并 3-10 元杂环烷基、苯基并 5-6 元杂芳基、C_{3-10} 环烯基螺 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烯基并 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

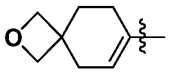
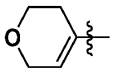
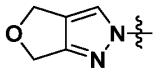
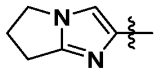
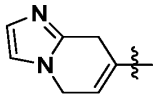
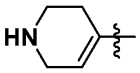
在本公开的某些实施方案中，环 B 选自 C_{3-10} 环烯基螺 3-10 元杂环烷基、3-10 元杂环烯基、5-6 元杂芳基并 3-10 元杂环烯基、3-10 元杂环烯基并 5-6 元杂芳基、3-10 元杂环烯基螺 3-10 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、苯基并 C_{3-10} 环烯基、苯基并 3-10 元杂环烯基、C_{3-10} 环烯基、3-10 元杂环烯基并苯基、5-6 元杂芳基、3-10 元杂环烯基螺 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烯基并 3-10 元杂环烷基、苯基并 5-6 元杂芳基、C_{3-10} 环烯基螺 C_{3-10} 环烷基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 B 选自 C_{3-6} 环烯基螺 3-6 元杂环烷基、3-8 元杂环烯基、5-6 元杂芳基并 3-6 元杂环烯基、3-6 元杂环烯基并 5-6 元杂芳基、3-6 元杂环烯基螺 3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、苯基并 C_{3-6} 环烯基、苯基并 3-6 元杂环烯基、C_{3-8} 环烯基、3-6 元杂环烯基并苯基、5-6 元杂芳基、3-6 元杂环烯基螺 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烯基并 3-6 元杂环烷基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

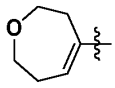
在本公开的某些实施方案中，环 B 选自 C_{3-6} 环烯基螺 3-6 元杂环烷基、3-8 元杂环烯基、5-6 元杂芳基并 3-6 元杂环烯基、3-6 元杂环烯基并 5-6 元杂芳基、3-6 元杂环烯基螺 3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、苯基并 C_{3-6} 环烯基、或苯基并 3-6 元杂环烯基；

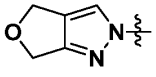
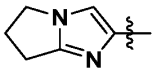
其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

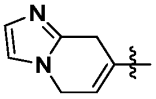
在本公开的某些实施方案中，环 B 选自 C_{3-6} 环烯基螺 3-6 元杂环烷基、3-6 元杂环烯基、5-6 元杂芳基并 3-6 元杂环烯基、3-6 元杂环烯基并 5-6 元杂芳基、3-6 元杂环烯基螺 3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、苯基并 C_{3-6} 环烯基、或苯基并 3-6 元杂环烯基；

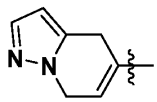
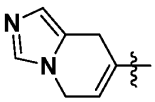
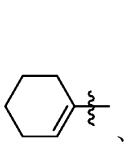
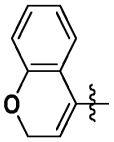
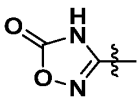
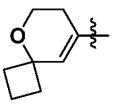
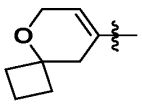
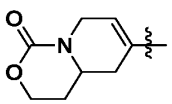
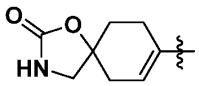
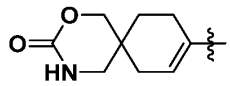
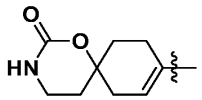
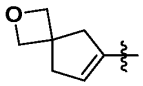
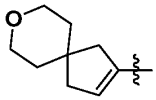
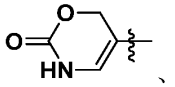
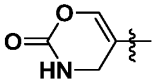
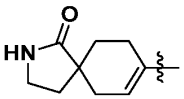
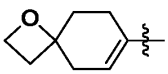
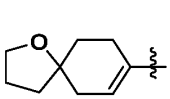
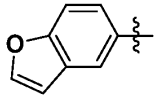
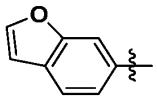
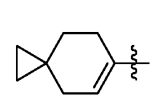
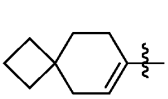
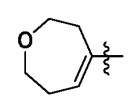
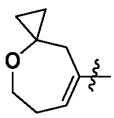
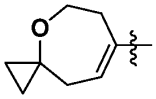
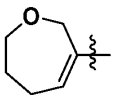
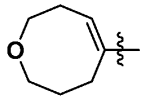
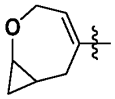
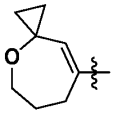
优选地，环 B 选自  、  、  、  、  或  ；

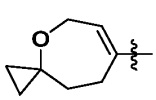
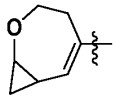
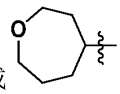
其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

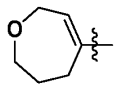
在本公开的某些实施方案中，环 B 选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 B 选自 5-6 元杂芳基并 3-6 元杂环烯基，优选  ，或者优选  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 B 选自 3-6 元杂环烯基并 5-6 元杂芳基，优选  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 B 选自  ；或者，环 B 选自  ；或者，环 B 选自  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ；或者，环 B 选自  、  、  、  、  、  、  、  或  ；或者，环 B 选自  、  、  、  、

 、  或  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

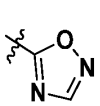
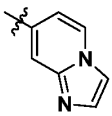
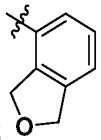
在本公开的某些实施方案中，环 B 选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 C 选自 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、苯基并 5-6 元杂芳基、苯基并 3-6 元杂环烯基、5-6 元杂芳基并苯基、3-6 元杂环烯基并苯基、5-6 元杂芳基并 C_{3-6} 环烯基、或 C_{3-8} 环烷基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 C 选自 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、苯基并 5-6 元杂芳基、苯基并 3-6 元杂环烯基、5-6 元杂芳基并苯基、3-6 元杂环烯基并苯基、或 5-6 元杂芳基并 C_{3-6} 环烯基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

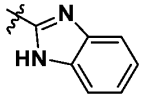
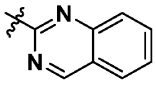
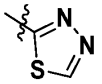
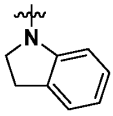
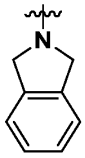
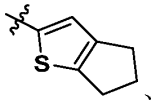
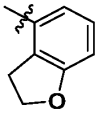
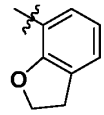
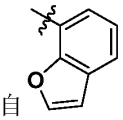
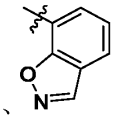
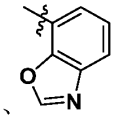
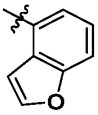
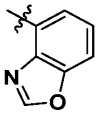
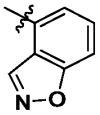
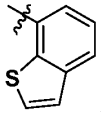
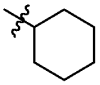
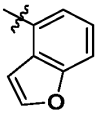
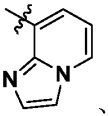
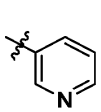
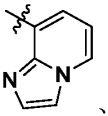
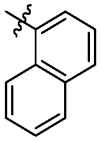
在本公开的某些实施方案中，环 C 选自 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、苯基并 5-6 元杂芳基、苯基并 3-6 元杂环烯基、或 5-6 元杂芳基并苯基。

在本公开的某些实施方案中，环 C 选自 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、苯基并 5-6 元杂芳基、或苯基并 3-6 元杂环烯基；

优选地，环 C 选自苯基、  、  或  ；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 C 选自 C_{6-10} 芳基，优选苯基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 C 选自  ；或者，环 C 选自  ；或者，环 C 选自  ；或者，环 C 选自  ；或者，环 C 选自  ；或者，环 C 选自  、  、  、  、  、  或  ；或者，环 C 选自  、  或  ；或者，环 C 选自  、  、  、  、  、  、  、  或  ；或者，环 C 选自  、  、  、  或  ；

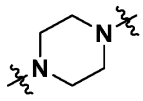
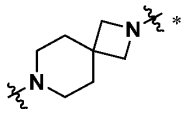
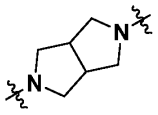
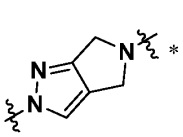
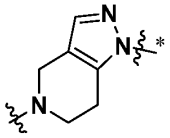
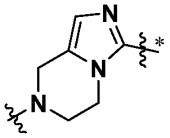
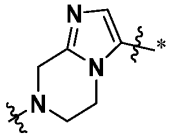
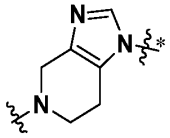
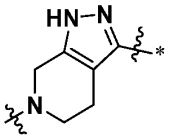
其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

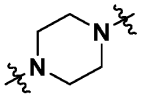
其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

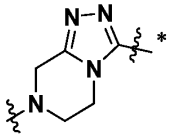
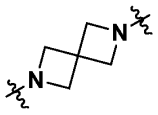
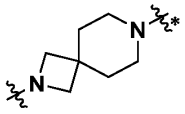
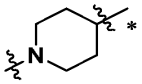
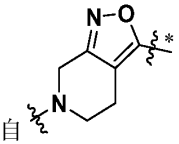
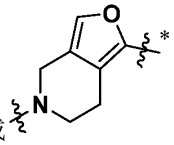
在本公开的某些实施方案中，环 C 选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

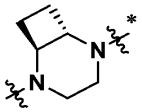
在本公开的某些实施方案中，环 E 选自 5-6 元亚杂环烷基、4-6 元亚杂环烷基螺 4-6 元亚杂环烷基、5-6 元亚杂环烷基并 5-6 元亚杂环烷基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环烯基、或 5-6 元亚杂环烷基并 C_{3-6} 亚环烷基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 E 选自 5-6 元亚杂环烷基、4-6 元亚杂环烷基螺 4-6 元亚杂环烷基、5-6 元亚杂环烷基并 5-6 元亚杂环烷基、或 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环烯基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

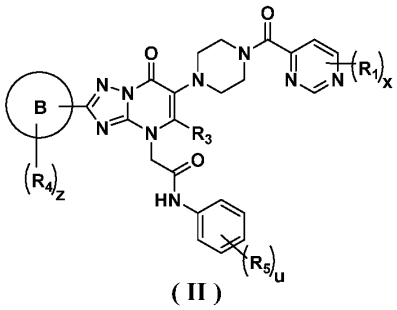
在本公开的某些实施方案中，环 E 选自  、  、  、  、  、  、  、  或  ，其中，带*端与 M 相连；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 E 选自  ，其中，带*端与 M 相连；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 E 选自  、  、  或  ；或者，环 E 选自  或  ；其中，带*端与 M 相连；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

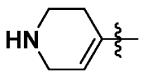
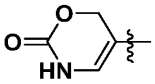
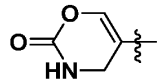
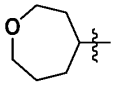
在本公开的某些实施方案中，环 E 选自  ，其中，带*端与 M 相连；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（II）所示，

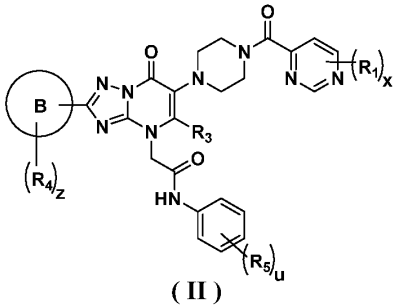


(II)

其中，

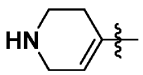
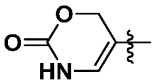
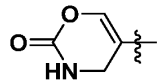
环 B 选自 C_{3-10} 环烯基螺 3-10 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 3-10 元杂环烯基、3-10 元杂环烯基并 5-6 元杂芳基、3-10 元杂环烯基螺 3-10 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、7-10 元杂环烯基、C_{3-10} 环烯基、3-10 元杂环烯基并苯基、5-6 元杂芳基、3-10 元杂环烯基螺 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烯基并 3-10 元杂环烷基、  、  、  、苯基并 5-6 元杂芳基、C_{3-10} 环烯基螺 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烯基并 C_{3-10} 环烷基、  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（II）所示，

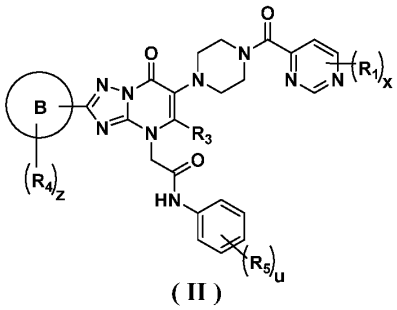


(II)

其中，

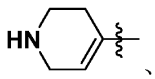
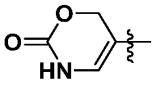
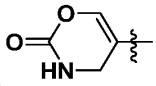
环 B 选自 C_{3-10} 环烯基螺 3-10 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 3-10 元杂环烯基、3-10 元杂环烯基并 5-6 元杂芳基、3-10 元杂环烯基螺 3-10 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、7-10 元杂环烯基、C_{3-10} 环烯基、3-10 元杂环烯基并苯基、5-6 元杂芳基、3-10 元杂环烯基螺 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烯基并 3-10 元杂环烷基、  、  、  、苯基并 5-6 元杂芳基、C_{3-10} 环烯基螺 C_{3-10} 环烷基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（II）所示，

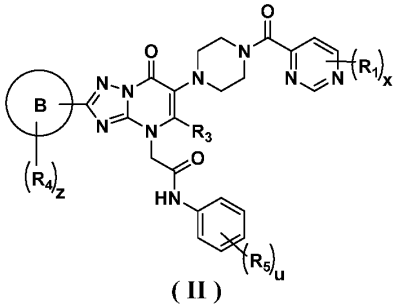


(II)

其中，

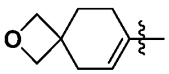
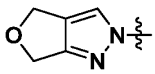
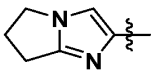
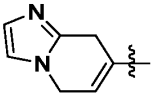
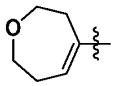
环 B 选自 C_{3-6} 环烯基螺 3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 3-6 元杂环烯基、3-6 元杂环烯基并 5-6 元杂芳基、3-6 元杂环烯基螺 3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、7-8 元杂环烯基、C_{3-8} 环烯基、3-6 元杂环烯基并苯基、5-6 元杂芳基、3-6 元杂环烯基螺 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烯基并 3-6 元杂环烷基、  、  或  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

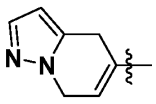
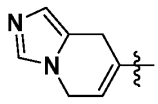
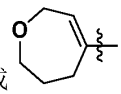
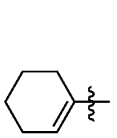
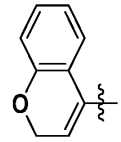
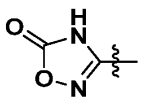
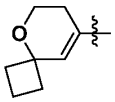
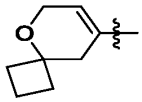
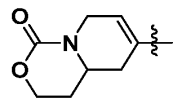
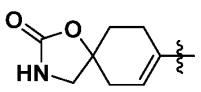
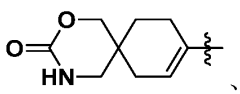
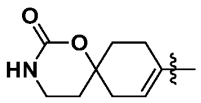
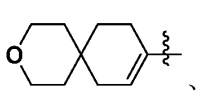
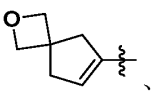
在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（II）所示，

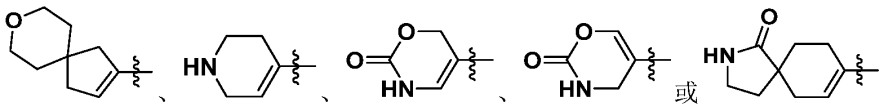


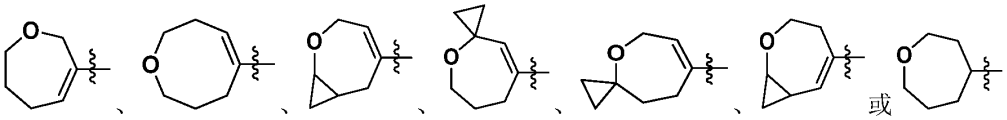
(II)

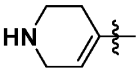
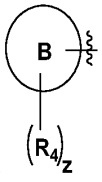
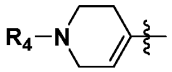
其中，

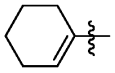
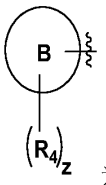
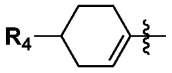
环 B 选自 C_{3-6} 环烯基螺 3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 3-6 元杂环烯基、3-6 元杂环烯基并 5-6 元杂芳基、3-6 元杂环烯基螺 3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、或 7-8 元杂环烯基；优选为  、  、  、  或  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 B 选自  、  或  ；或者，环 B 选自  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

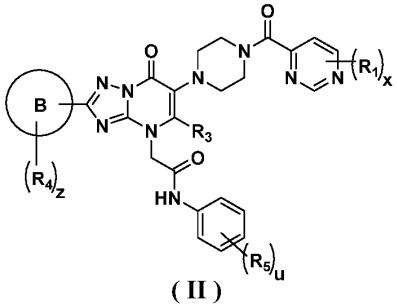

；或者，环 B 选自


；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，当环 B 为  时，结构片段  为  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

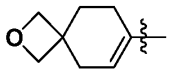
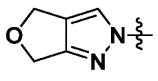
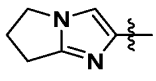
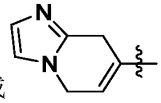
在本公开的某些实施方案中，当环 B 为  时，结构片段  为  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

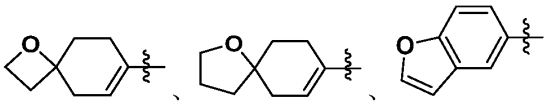
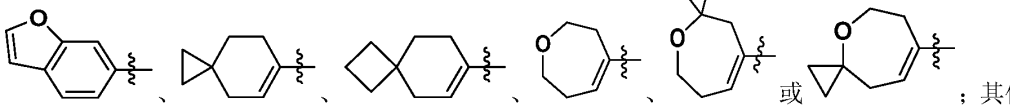
在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（II）所示，

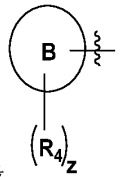
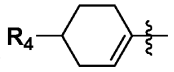


（II）

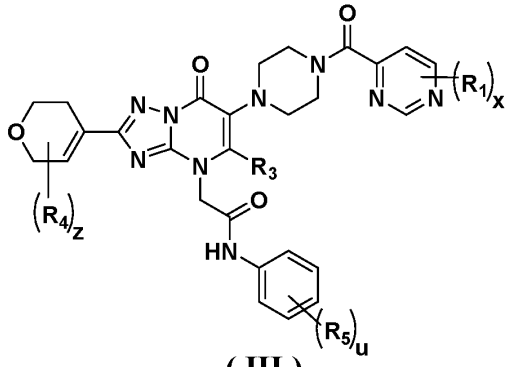
其中，

环 B 选自 C_{3-6} 环烯基螺 3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 3-6 元杂环烯基、3-6 元杂环烯基并 5-6 元杂芳基、3-6 元杂环烯基螺 3-6 元杂环烷基、或 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基；优选为  、  、  或  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 B 选自  、  或  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，结构片段  为  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（III）所示，



(III)

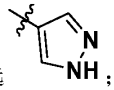
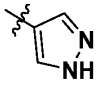
其中，R_3 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、甲基、C_{3-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{3-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{3a} 取代；所述的 R_{3a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；所述的甲基任选地进一步被一个或多个 R_{3a} 取代；所述的 R_{3a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{2-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{2-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{2-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

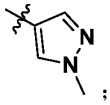
优选地，R_3 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、甲基、C_3 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_3 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、

C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{3a} 取代；所述的 R_{3a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；所述的甲基任选地进一步被一个或多个 R_{3a} 取代；所述的 R_{3a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{2-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{2-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{2-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

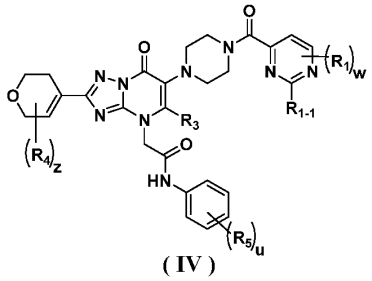
更优选地，R_3 选自三氟甲氧基、乙烯基、乙炔基、或氰基；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_3 选自 5-6 元杂芳基，优选  ；所述的 5-6 元杂芳基、  任选地被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_3 选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（IV）所示，



（IV）

R_{1-1} 选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{2-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{2-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基，任选地进一步被一个或多个 R_{1a} 取代；所述的 R_{1a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨

基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

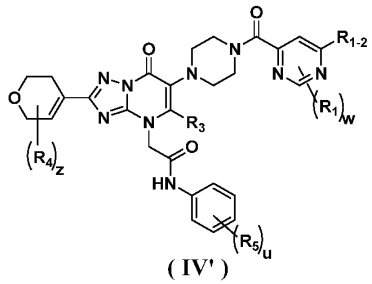
优选地，R_{1-1}选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{2-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{2-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{1a}取代；所述的R_{1a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地，R_{1-1}选自  ；

w选自0、1或2；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（IV'）所示，



（IV'）

R_{1-2}选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{1a}取代；所述的R_{1a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、

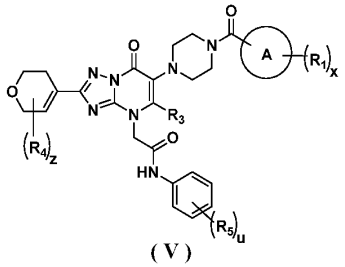
C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；优选地，R_{1-2}选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{2-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{2-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{1a}取代；所述的R_{1a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地，R_{1-2}选自  ；

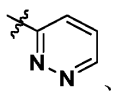
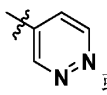
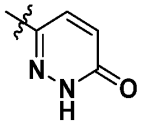
w选自0、1或2；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

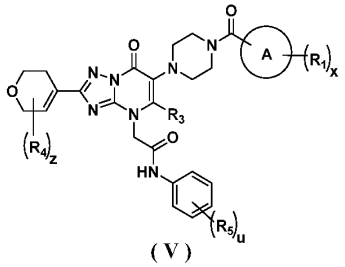
在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（V）所示，



（V）

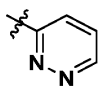
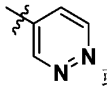
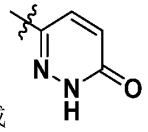
其中，环A选自5-6元杂芳基并C_{3-6}环烯基、5-6元杂芳基并5-6元杂芳基、5-6元杂芳基并3-6元杂环烯基、或5-6元杂芳基并苯基、  、  或  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（V）所示，

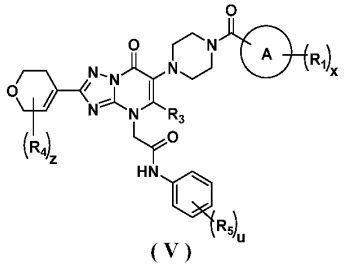


（V）

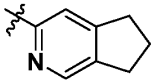
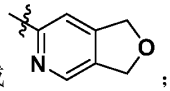
其中，环A选自5-6元杂芳基并C_{3-6}环烯基、5-6元杂芳基并5-6元杂芳基、5-6元杂芳基并3-6

元杂环烯基、  、  或  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（V）所示，

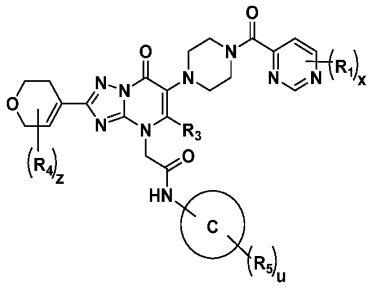


（V）

其中，环 A 选自 5-6 元杂芳基并 C_{3-6} 环烯基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、或 5-6 元杂芳基并 3-6 元杂环烯基；优选地，环 A 选自  或  ；

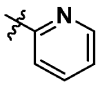
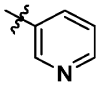
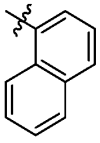
其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（VI）所示，

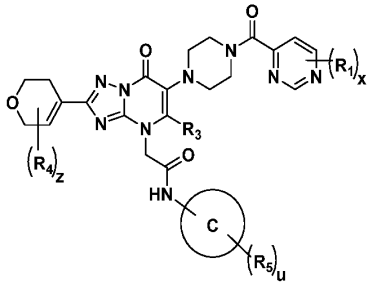


（VI）

其中，

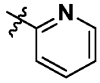
环 C 选自 5 元杂芳基、  、  、  、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、苯基并 5-6 元杂芳基、苯基并 3-6 元杂环烯基、3-6 元杂环烯基并苯基、或 5-6 元杂芳基并 C_{3-6} 环烯基、或 C_{3-8} 环烷基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（VI）所示，

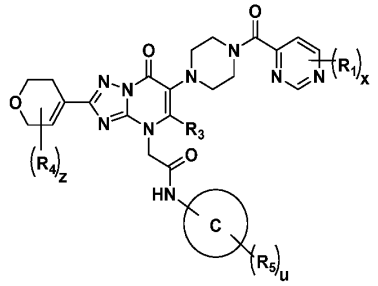


（VI）

其中，

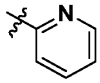
环 C 选自 5 元杂芳基、  、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、苯基并 5-6 元杂芳基、苯基并 3-6 元杂环烯基、3-6 元杂环烯基并苯基、或 5-6 元杂芳基并 C_{3-6} 环烯基、或 C_{3-8} 环烷基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（VI）所示，

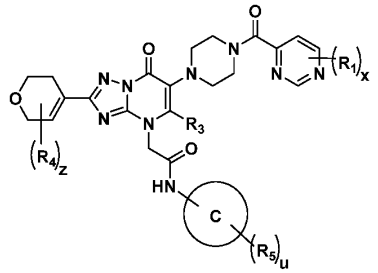


（VI）

其中，

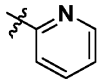
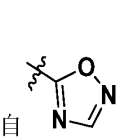
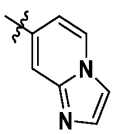
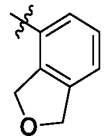
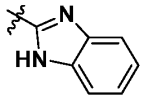
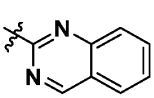
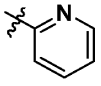
环 C 选自 5 元杂芳基、  、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、苯基并 5-6 元杂芳基、苯基并 3-6 元杂环烯基、3-6 元杂环烯基并苯基、或 5-6 元杂芳基并 C_{3-6} 环烯基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（VI）所示，

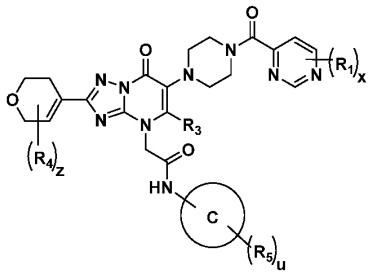


（VI）

其中，

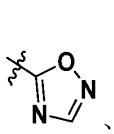
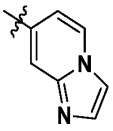
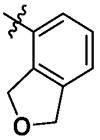
环 C 选自 5 元杂芳基、  、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、苯基并 5-6 元杂芳基、或苯基并 3-6 元杂环烯基；优选地，环 C 选自  、  、  、  、  或  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（VI）所示，



(VI)

其中，

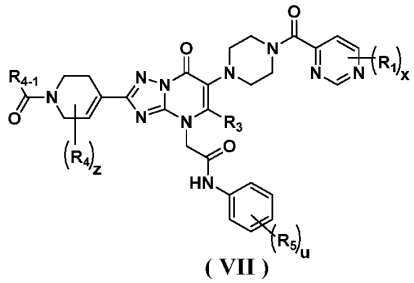
环 C 选自 5 元杂芳基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、苯基并 5-6 元杂芳基、或苯基并 3-6 元杂环烯基；优选地，环 C 选自  、  或  ；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

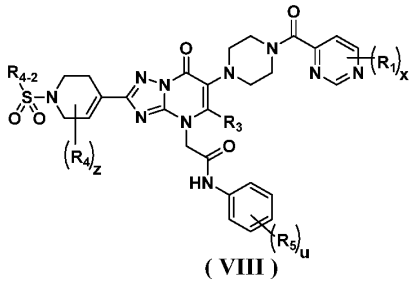
在本公开的某些实施方案中，环 C 选自  、  或  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 C 选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（VII）或式（VIII）所示，



(VII)



(VIII)

其中，

R_{4-1} 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{4-1} 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤

代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地，R_{4-1}选自环丙基、异丙基或乙基；

R_{4-2}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{4-2}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{4-2}选自甲基；

z选自0、1、2或3；

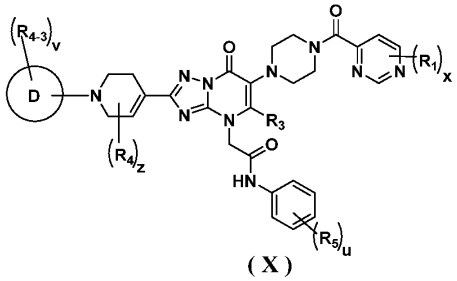
其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_{4-1}选自C_{3-6}环烷基，优选环丙基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

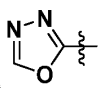
在本公开的某些实施方案中，R_{4-1}选自C_{1-3}烷基；优选异丙基；或者优选乙基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_{4-1}选自-CH_2CF_3；或者，R_{4-1}选自-$NHCH_3$；R_{4-1}选自-$N(CH_3)_2$；或者，R_{4-1}选自-$C(OH)(CH_3)_2$；或者，R_{4-1}选自叔丁基；或者，R_{4-1}选自-CH_2-环丙基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（X）所示，



（X）

环D选自5-6元杂环基；优选  ；

R_{4-3}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-

14 元杂芳基；

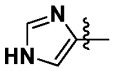
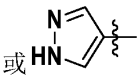
优选地，R_{4-3} 选自氢、自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基；

更优选地，R_{4-3} 选自甲基；

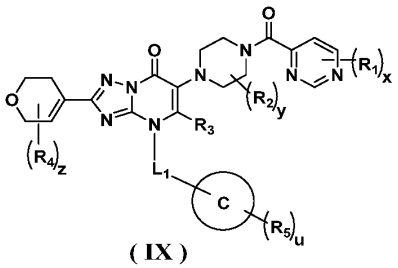
z 选自 0、1、2 或 3；

v 选自 0、1、2 或 3；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 D 选自  或  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（IX）所示，



（IX）

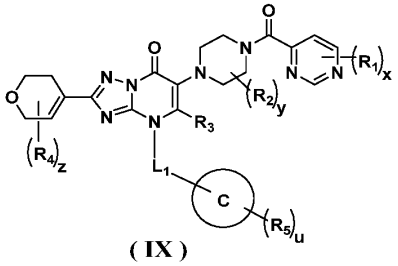
L_1 选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-6} 亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6} 亚烷基-NH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-C_{1-6} 亚烷基、-C_{1-6} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-6} 亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-6} 亚烷基-CO-、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、C_{1-6} 氘代亚烷基、C_{1-6} 卤代亚烷基、C_{1-6} 亚羟烷基、C_{1-6} 亚烷氧基、C_{1-6} 亚烷硫基、C_{1-6} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、3-8 元亚杂环烯基、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、-C_{1-6} 亚烷基-C_{6-14} 亚杂环烯基-、-C_{1-6} 亚烷基-C_{6-14} 亚芳基-、C_{6-14} 亚芳基、-C_{1-6} 亚烷基-5-14 元亚杂芳基-、5-14 元亚杂芳基或-CH_2CH_2CONH-，所述的亚氨基、C_{1-6} 亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6} 亚烷基-NH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-C_{1-6} 亚烷基、-C_{1-6} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-6} 亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-6} 亚烷基-CO-、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、C_{1-6} 氘代亚烷基、C_{1-6} 卤代亚烷基、C_{1-6} 亚羟烷基、C_{1-6} 亚烷氧基、C_{1-6} 亚烷硫基、C_{1-6} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、3-8 元亚杂环烯基、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、-C_{1-6} 亚烷基-C_{6-14} 亚杂环烯基-、-C_{1-6} 亚烷基-C_{6-14} 亚芳基-、C_{6-14} 亚芳基、-C_{1-6} 亚烷基-5-14 元亚杂芳基-、5-14 元亚杂芳基或-CH_2CH_2CONH-，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，L_1 选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-3} 亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-3} 亚烷基-NH-、-C_{1-3} 亚烷基-CONH-C_{1-3} 亚烷基、-C_{1-3} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-3} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-3} 亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-3} 亚烷基-CO-、C_{2-4} 亚烯基、C_{2-4} 亚炔基、C_{1-3} 氘代亚烷基、C_{1-3} 卤代亚烷基、C_{1-3} 亚羟烷基、C_{1-3} 亚烷氧基、C_{1-3} 亚烷硫基、C_{1-3} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、3-8 元亚杂环烯基、-C_{1-3} 亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、-C_{1-3} 亚烷基-3-8 元亚杂环烯基-、-C_{1-3} 亚烷基-C_{6-10} 亚芳基-、C_{6-10} 亚芳基、-C_{1-3} 亚烷基-5-6 元亚杂芳基-、5-6 元亚杂芳基或-CH_2CH_2CONH-，所述的亚氨基、C_{1-3} 亚烷基、-C_{1-3} 亚烷基-CONH-C_{1-3} 亚烷基、-C_{1-3} 亚烷基-SO_2NH-、

-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCO-、-C_{1-3}亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-3}亚烷基-CO-、C_{2-4}亚烯基、C_{2-4}亚炔基、C_{1-3}氘代亚烷基、C_{1-3}卤代亚烷基、C_{1-3}亚羟烷基、C_{1-3}亚烷氧基、C_{1-3}亚烷硫基、C_{1-3}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、3-8元亚杂环烯基、-C_{1-3}亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、-C_{1-3}亚烷基-3-8元亚杂环烯基-、-C_{1-3}亚烷基-C_{6-10}亚芳基-、C_{6-10}亚芳基、-C_{1-3}亚烷基-5-6元亚杂芳基-、5-6元亚杂芳基或-CH_2CH_2CONH-，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（IX）所示，



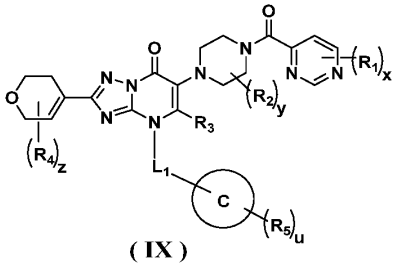
（IX）

L_1选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-6}亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6}亚烷基-NH-、-C_{1-6}亚烷基-CONH-C_{1-6}亚烷基、-C_{1-6}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6}亚烷基-NHCO-、-C_{1-6}亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-6}亚烷基-CO-、-C_{1-6}亚烷基-C(=N-OH)NH-、C_{2-6}亚烯基、C_{2-6}亚炔基、C_{1-6}氘代亚烷基、C_{1-6}卤代亚烷基、C_{1-6}亚羟烷基、C_{1-6}亚烷氧基、C_{1-6}亚烷硫基、C_{1-6}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、3-8元亚杂环烯基、-C_{1-6}亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、-C_{1-6}亚烷基-C_{6-14}亚杂环烯基-、-C_{1-6}亚烷基-C_{6-14}亚芳基-、C_{6-14}亚芳基、-C_{1-6}亚烷基-5-14元亚杂芳基-、5-14元亚杂芳基或-CH_2CH_2CONH-，所述的亚氨基、C_{1-6}亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6}亚烷基-NH-、-C_{1-6}亚烷基-CONH-、-C_{1-6}亚烷基-CONH-C_{1-6}亚烷基、-C_{1-6}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6}亚烷基-NHCO-、-C_{1-6}亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-6}亚烷基-CO-、C_{2-6}亚烯基、C_{2-6}亚炔基、C_{1-6}氘代亚烷基、C_{1-6}卤代亚烷基、C_{1-6}亚羟烷基、C_{1-6}亚烷氧基、C_{1-6}亚烷硫基、C_{1-6}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、3-8元亚杂环烯基、-C_{1-6}亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、-C_{1-6}亚烷基-C_{6-14}亚杂环烯基-、-C_{1-6}亚烷基-C_{6-14}亚芳基-、C_{6-14}亚芳基、-C_{1-6}亚烷基-5-14元亚杂芳基-、5-14元亚杂芳基或-CH_2CH_2CONH-，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，L_1选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-3}亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-3}亚烷基-NH-、-C_{1-3}亚烷基-CONH-C_{1-3}亚烷基、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCO-、-C_{1-3}亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-3}亚烷基-CO-、-C_{1-3}亚烷基-C(=N-OH)NH-、C_{2-4}亚烯基、C_{2-4}亚炔基、C_{1-3}氘代亚烷基、C_{1-3}卤代亚烷基、C_{1-3}亚羟烷基、C_{1-3}亚烷氧基、C_{1-3}亚烷硫基、C_{1-3}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、3-8元亚杂环烯基、-C_{1-3}亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、-C_{1-3}亚烷基-3-8元亚杂环烯基-、-C_{1-3}亚烷基-C_{6-10}亚芳基-、C_{6-10}亚芳基、-C_{1-3}亚烷基-5-6元亚杂芳基-、5-6元亚杂芳基或-CH_2CH_2CONH-，所述的亚氨基、C_{1-3}亚烷基、-C_{1-3}亚烷基-CONH-C_{1-3}亚烷基、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCO-、-C_{1-3}亚烷

基-$NHSO_2$-、-C_{1-3}亚烷基-CO-、C_{2-4}亚烯基、C_{2-4}亚炔基、C_{1-3}氘代亚烷基、C_{1-3}卤代亚烷基、C_{1-3}亚羟烷基、C_{1-3}亚烷氧基、C_{1-3}亚烷硫基、C_{1-3}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、3-8元亚杂环烯基、-C_{1-3}亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、-C_{1-3}亚烷基-3-8元亚杂环烯基-、-C_{1-3}亚烷基-C_{6-10}亚芳基-、C_{6-10}亚芳基、-C_{1-3}亚烷基-5-6元亚杂芳基-、5-6元亚杂芳基或-CH_2CH_2CONH-，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

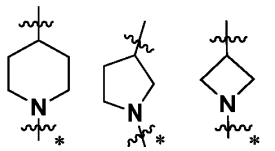
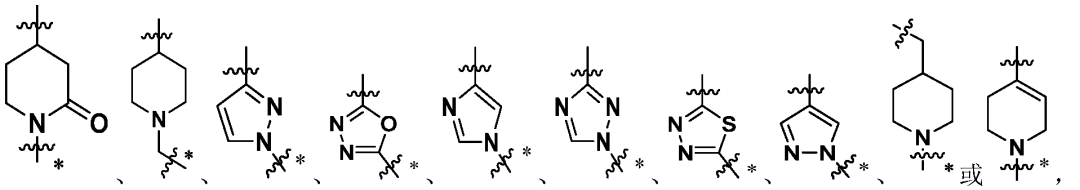
在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（IX）所示，



（IX）

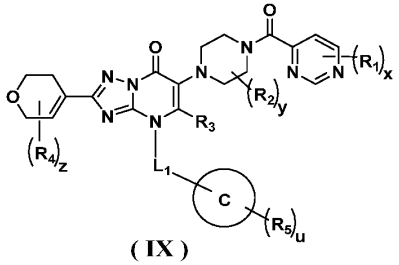
L_1选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-6}亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6}亚烷基-NH-、-C_{1-6}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6}亚烷基-NHCO-、-C_{1-6}亚烷基-$NHSO_2$-、C_{2-6}亚烯基、C_{2-6}亚炔基、C_{1-6}氘代亚烷基、C_{1-6}卤代亚烷基、C_{1-6}亚羟烷基、C_{1-6}亚烷氧基、C_{1-6}亚烷硫基、C_{1-6}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、3-8元亚杂环烯基、-亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、C_{6-14}亚芳基或5-14元亚杂芳基，所述的亚氨基、C_{1-6}亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6}亚烷基-NH-、-C_{1-6}亚烷基-CONH-、-C_{1-6}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6}亚烷基-NHCO-、-C_{1-6}亚烷基-$NHSO_2$-、C_{2-6}亚烯基、C_{2-6}亚炔基、C_{1-6}氘代亚烷基、C_{1-6}卤代亚烷基、C_{1-6}亚羟烷基、C_{1-6}亚烷氧基、C_{1-6}亚烷硫基、C_{1-6}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、3-8元亚杂环烯基、-亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、C_{6-14}亚芳基或5-14元亚杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，L_1选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-3}亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-3}亚烷基-NH-、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCO-、-C_{1-3}亚烷基-$NHSO_2$-、C_{2-4}亚烯基、C_{2-4}亚炔基、C_{1-3}氘代亚烷基、C_{1-3}卤代亚烷基、C_{1-3}亚羟烷基、C_{1-3}亚烷氧基、C_{1-3}亚烷硫基、C_{1-3}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、3-8元亚杂环烯基、-亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、C_{6-10}亚芳基或5-6元亚杂芳基，所述的亚氨基、C_{1-3}亚烷基、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCO-、-C_{1-3}亚烷基-$NHSO_2$-、C_{2-4}亚烯基、C_{2-4}亚炔基、C_{1-3}氘代亚烷基、C_{1-3}卤代亚烷基、C_{1-3}亚羟烷基、C_{1-3}亚烷氧基、C_{1-3}亚烷硫基、C_{1-3}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、3-8元亚杂环烯基、-亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、C_{6-10}亚芳基或5-6元亚杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地，L_1 选自-CH_2-、-CH_2SO_2NH-*、-$COCH_2NH$-*、-CONH-*、  、  或，其中，带*的一侧和环 C 相连；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

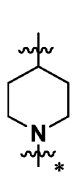
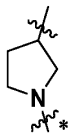
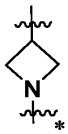
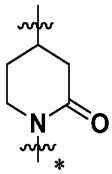
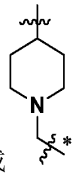
在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（IX）所示，



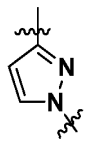
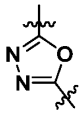
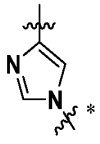
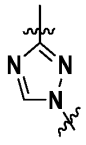
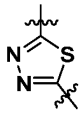
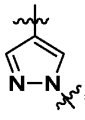
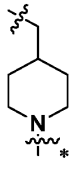
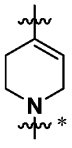
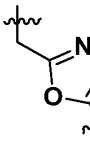
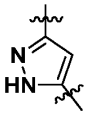
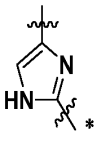
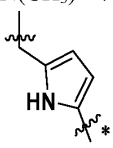
（IX）

L_1 选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-6} 亚烷基、-C_{1-6} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-6} 亚烷基-$NHSO_2$-、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、C_{1-6} 氘代亚烷基、C_{1-6} 卤代亚烷基、C_{1-6} 亚羟烷基、C_{1-6} 亚烷氧基、C_{1-6} 亚烷硫基、C_{1-6} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、-亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、C_{6-14} 亚芳基或 5-14 元亚杂芳基，所述的亚氨基、C_{1-6} 亚烷基、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-、-C_{1-6} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-6} 亚烷基-$NHSO_2$-、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、C_{1-6} 氘代亚烷基、C_{1-6} 卤代亚烷基、C_{1-6} 亚羟烷基、C_{1-6} 亚烷氧基、C_{1-6} 亚烷硫基、C_{1-6} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、-亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、C_{6-14} 亚芳基或 5-14 元亚杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

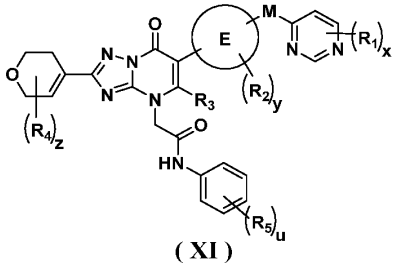
优选地，L_1 选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-3} 亚烷基、-C_{1-3} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-3} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-3} 亚烷基-$NHSO_2$-、C_{2-4} 亚烯基、C_{2-4} 亚炔基、C_{1-3} 氘代亚烷基、C_{1-3} 卤代亚烷基、C_{1-3} 亚羟烷基、C_{1-3} 亚烷氧基、C_{1-3} 亚烷硫基、C_{1-3} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、-亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、C_{6-10} 亚芳基或 5-6 元亚杂芳基，所述的亚氨基、C_{1-3} 亚烷基、-C_{1-3} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-3} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-3} 亚烷基-$NHSO_2$-、C_{2-4} 亚烯基、C_{2-4} 亚炔基、C_{1-3} 氘代亚烷基、C_{1-3} 卤代亚烷基、C_{1-3} 亚羟烷基、C_{1-3} 亚烷氧基、C_{1-3} 亚烷硫基、C_{1-3} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、-亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、C_{6-10} 亚芳基或 5-6 元亚杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地，L_1选自-CH_2-、-CH_2SO_2NH-*、  、  、  、  或  ，其中，带*的一侧和环 C 相连；

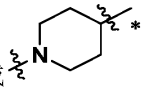
其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

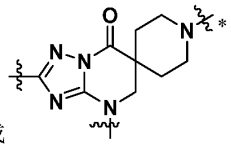
在本公开的某些实施方案中，L_1选自-$COCH_2NH$-*；或者，L_1选自-CONH-*；或者，L_1选自  ；或者，L_1选自  ；或者，L_1选自  ；或者，L_1选自  ；或者，L_1选自  ；或者，L_1选自  ；或者，L_1选自  ；或者，L_1选自  ；或者，L_1选自-CH_2CO-*、-$CH_2CON(CH_3)$-*、-$CH_2CONHCH_2$-*、-CH_2CH_2CONH-*、  、  或  ；或者，L_1选自  或-CH_2-C(=N-OH)NH-*；带*的一侧和环 C 相连；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（XI）所示，



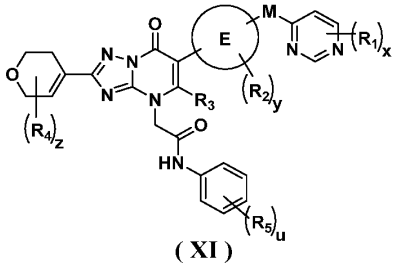
（XI）

其中，环 E 选自 4-6 元亚杂环烷基螺 4-6 元亚杂环烷基、5-6 元亚杂环烷基并 5-6 元亚杂环烷基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环烯基、或  ；



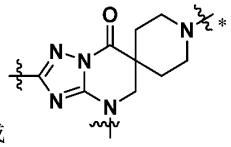
或者，环 E 直接与母体相连形成 。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（XI）所示，



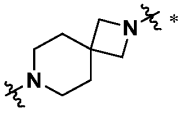
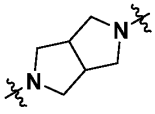
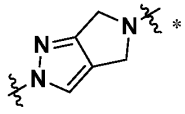
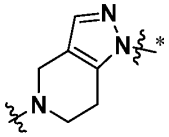
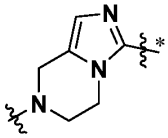
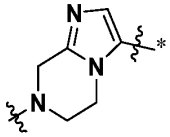
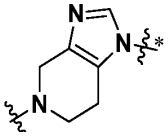
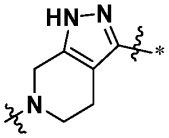
（XI）

其中，环 E 选自 4-6 元亚杂环烷基螺 4-6 元亚杂环烷基、5-6 元亚杂环烷基并 5-6 元亚杂环烷基、或 5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环烯基；

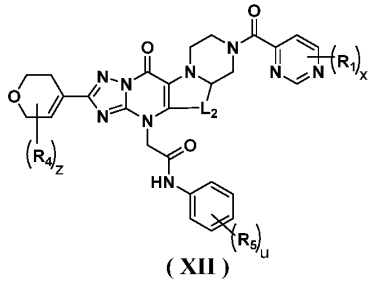


或者，环 E 直接与母体相连形成 ；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，环 E 选自  、  、  、  、  、  、  、  或 ，其中，带 *端与 M 相连；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（XII）所示，



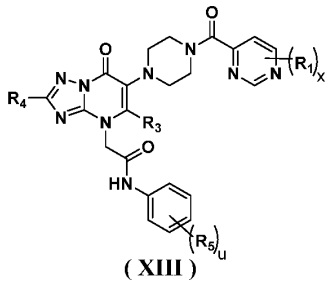
（XII）

其中，

L_2 选自-CH_2OCH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-CH_2NHCH_2-或-CH_2CH_2-，所述的-CH_2OCH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-CH_2NHCH_2-或-CH_2CH_2-任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，L_2 选自-CH_2OCH_2-；或者，L_2 选自-$CH_2CH_2CH_2$-；或者，L_2 选自-CH_2NHCH_2-；或者，L_2 选自-CH_2CH_2-；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（XIII）所示，



（XIII）

R_4 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、-COR_{4-1}、-$COOR_{4-1}$、-$OC(=O)R_{4-1}$、-SO_2R_{4-2} 或-OR_{4-3}，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{4a} 取代；所述的 R_{4a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；或者，两个 R_{4a} 连接形成 3-8 元杂环烷基或 3-8 元杂环烯基；

R_{4-1} 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-2} 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-3} 选自氢、氘、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6}

氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

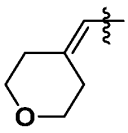
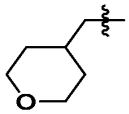
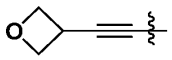
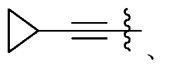
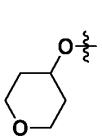
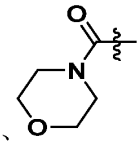
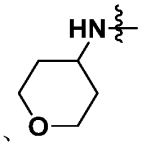
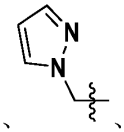
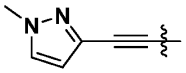
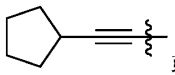
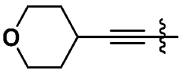
其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_4独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基、5-6元杂芳基、$-COR_{4-1}$、$-COOR_{4-1}$、$-OC(=O)R_{4-1}$、$-SO_2R_{4-2}$或$-OR_{4-3}$，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基、5-6元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{4a}取代；所述的R_{4a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；或者，两个R_{4a}连接形成3-6元杂环烷基或3-6元杂环烯基；

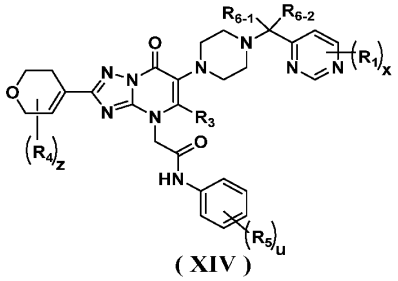
R_{4-1}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-2}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-3}选自氢、氘、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_4 选自  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（XIV）所示，



（XIV）

R_{6-1} 和 R_{6-2} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{5a} 取代；所述的 R_{5a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

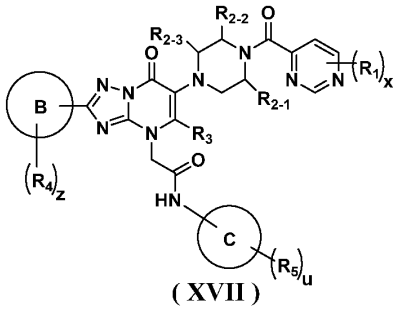
或者，R_{6-1}、R_{6-2} 和它们之间的碳连接形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_{6-1} 选自氢、氰基或三氟甲基；R_{6-2} 选自氢；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_{6-1}、R_{6-2} 和它们之间的碳连接形成  （即 M 为  ）或  （即 M 为  ）；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（XVII）所示，

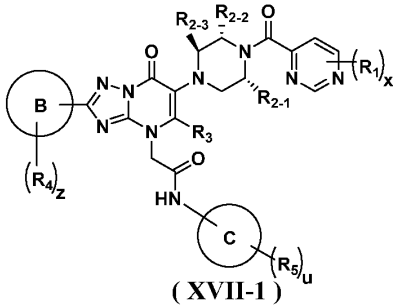


(XVII)

R_{2-1}、R_{2-2} 和 R_{2-3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基；或者，R_{2-2} 和 R_{2-3} 连接形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述的 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基任选地进一步被氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基中的一个或多个所取代；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

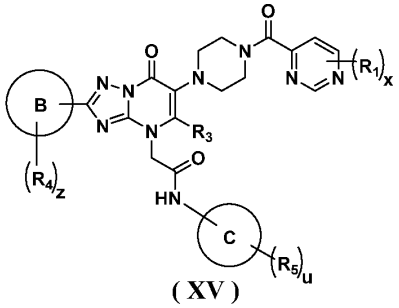
在本公开的某些实施方案中，所述的式（XVII）进一步如式（XVII-1）所示，



(XVII-1)

基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

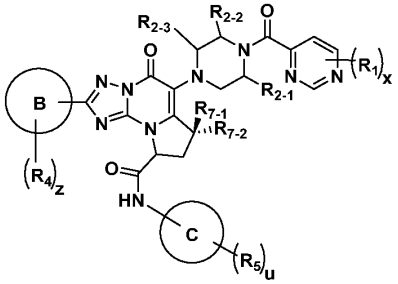
在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（XV）所示，



(XV)

基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，所述的化合物如式（XVI）所示，



(XVI)

其中，R_{2-1}、R_{2-2} 和 R_{2-3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基；或者，R_{2-2} 和 R_{2-3} 连接形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述的 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基任选地进一步被氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基中的一个或多个所取代；

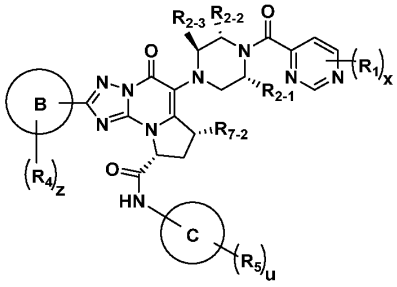
R_{7-1} 和 R_{7-2} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基；

或者，R_{7-1} 和 R_{7-2} 连接形成 C_{3-6} 环烷基；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

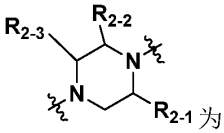
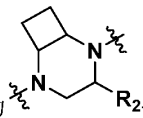
在本公开的某些实施方案中，R_{2-2} 和 R_{2-3} 连接形成环丁基，所述的环丁基任选地进一步被氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基中的一个或多个所取代；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

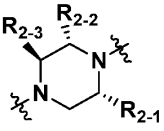
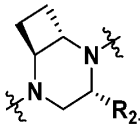
在本公开的某些实施方案中，所述的式（XVI）进一步如式（XVI-1）所示，



(XVI-1)

基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

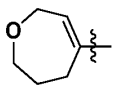
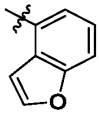
在本公开的某些实施方案中，结构片段  为  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

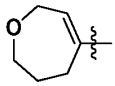
在本公开的某些实施方案中，结构片段  为  ；其他基团的定义如本文

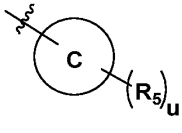
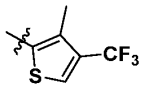
任意技术方案中所定义。

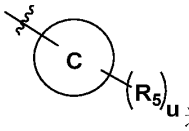
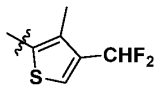
在本公开的某些实施方案中，R_{2-1} 为氢；或者，R_{2-1} 为甲基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

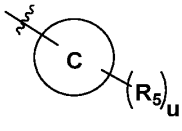
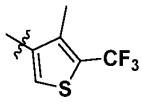
在本公开的某些实施方案中，R_{7-1} 为氢，R_{7-2} 为甲基；或者，R_{7-1} 为甲基，R_{7-2} 为甲基；或者，R_{7-1} 和 R_{7-2} 连接形成环丙基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

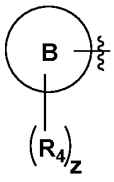
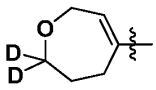
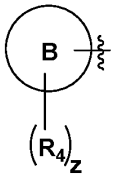
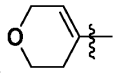
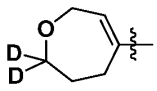
在本公开的某些实施方案中，环 B 选自  ；环 C 选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

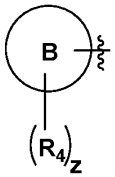
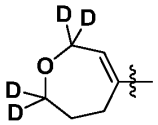
在本公开的某些实施方案中，环 B 选自  ；环 C 选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

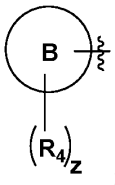
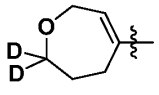
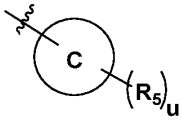
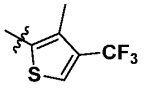
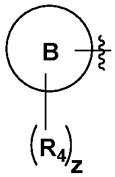
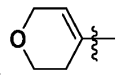
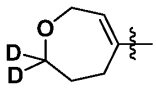
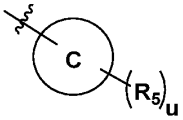
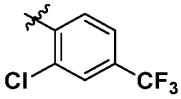
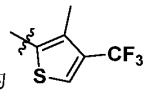
在本公开的某些实施方案中，  选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。发明人发现将环 C 修饰为五元杂芳基时，噻吩环可以保持优异的细胞抑制活性，其他的五元杂芳基，例如噻唑基、呋喃基、吡咯基，均会导致细胞抑制活性下降，从化合物 295 和化合物 342、344、345、348 对比可以佐证。

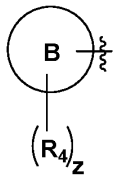
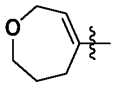
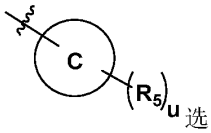
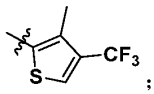
在本公开的某些实施方案中，  选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

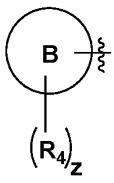
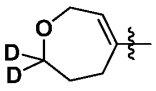
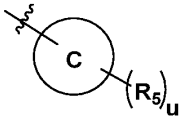
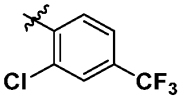
在本公开的某些实施方案中，  选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

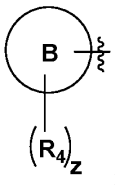
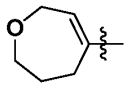
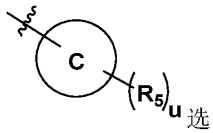
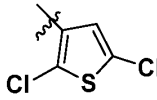
在本公开的某些实施方案中，  选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。发明人发现  从  修饰为  ，可以显著地降低化合物对 hERG 钾通道电流抑制作用，从而提高安全性，从 21A 和化合物 303-P4 对比可以佐证。

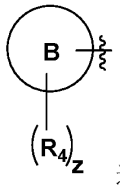
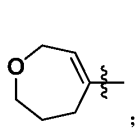
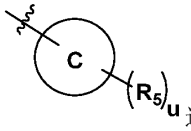
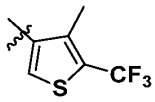
在本公开的某些实施方案中，  选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，  选自  ；  选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。发明人发现  从  修饰为  ，将  从  修饰为  可以进一步显著地降低化合物对 hERG 钾通道电流抑制作用，从而提高安全性，从 21A 和化合物 295-P4 对比可以佐证。

在本公开的某些实施方案中，  选自  ；  选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，  选自  ；  选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，  选自  ；  选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，  选自  ；  选自  ；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_1 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{1a} 取代；所述的 R_{1a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_1 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{1a} 取代；所述的 R_{1a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_1 独立地选自羟基、甲基、氢、氟或  ；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_1 独立地选自  ；或者，R_1 独立地选自环丙基、三氟甲基、巯基、$-CH_2OH$、$-CD_3$；或者，R_1 独立地选自$-N(CH_3)_2$；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_2 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯

基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{2a}取代；所述的R_{2a}独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

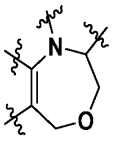
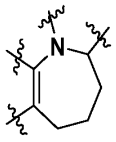
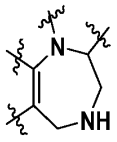
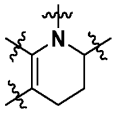
或者，两个R_2相互连接形成C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基，所述的C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基；

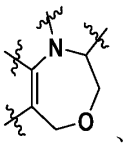
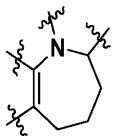
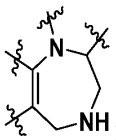
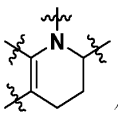
优选地，R_2独立地选自氢；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_2独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{2a}取代；所述的R_{2a}独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，两个R_2相互连接形成C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基，所述的C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基；

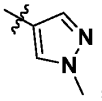
或者，其中一个R_2和R_3连接形成  、  、  或  ，所述的

 、  、  或  任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_2独立地选自甲基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_3选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{3a}取代；所述的R_{3a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

L_1和R_3连接形成3-8元杂环烯基、5-6元杂芳基；所述的3-8元杂环烯基、5-10元杂芳基任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_3选自乙基、三氟甲氧基、乙烯基、乙炔基、氰基或  ；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_3选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{3a}取代；所述的R_{3a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元

杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_3选自乙基、三氟甲氧基、乙烯基、乙炔基或氰基；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_4独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基、5-6元杂芳基、-COR_{4-1}、-$COOR_{4-1}$、-$OC(=O)R_{4-1}$、-SO_2R_{4-2}或-OR_{4-3}，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基、5-6元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{4a}取代；所述的R_{4a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；或者，两个R_{4a}连接形成3-6元杂环烷基；

R_{4-1}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-2}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-3}选自氢、氘、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

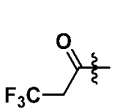
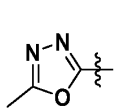
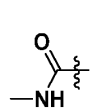
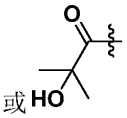
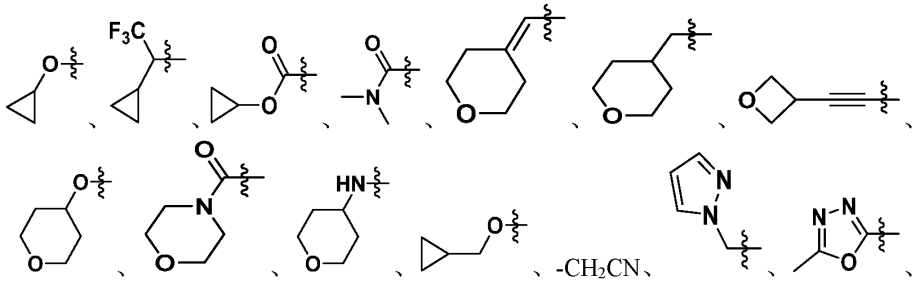
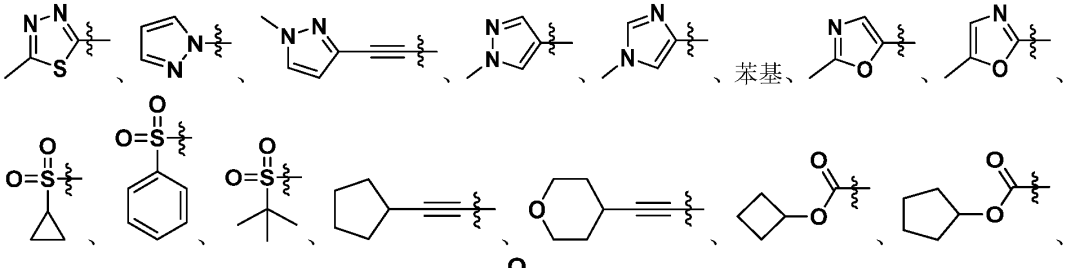
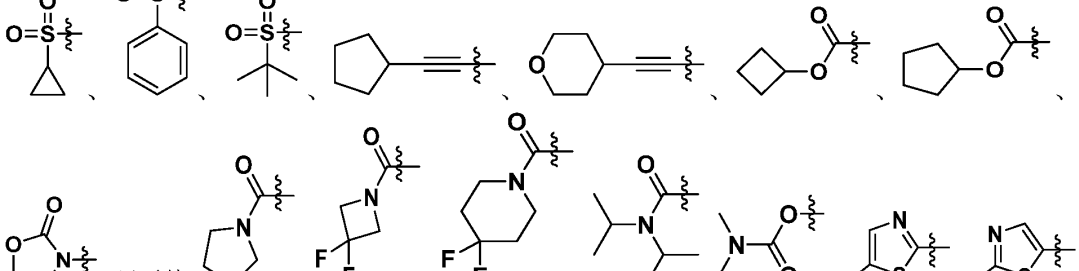
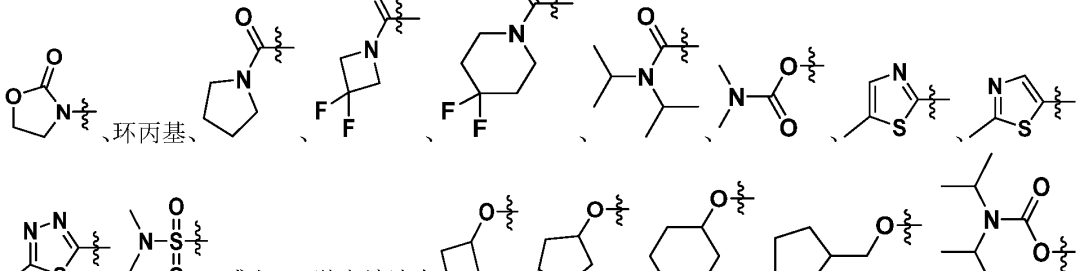
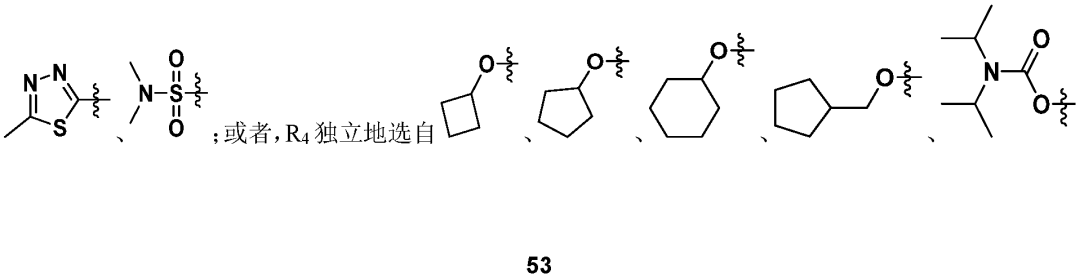
其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

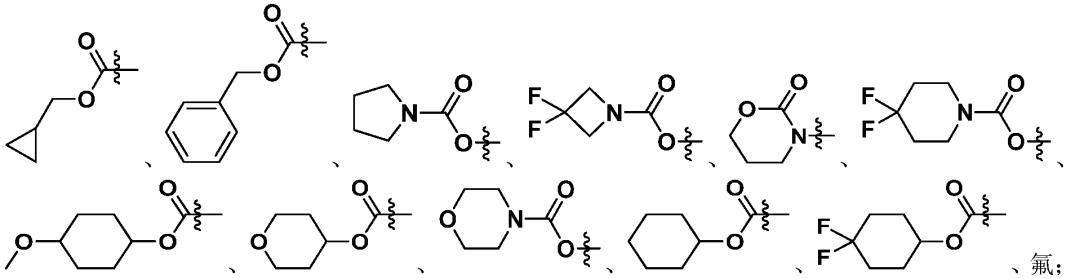
在本公开的某些实施方案中，R_4独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、

C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基、5-6元杂芳基、-COR_{4-1}、-SO_2R_{4-2}，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{4a}取代；所述的R_{4a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_4独立地选自氢、甲基、  、  、  或-SO_2CH_3；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_4独立地选自  、  、  或  ；或者，R_4独立地选自  、、  、  、  、  环丙基、  ；或者，R_4独立地选自。

 、氟；

或者，R_4 独立地选自氘；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_{4-1} 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地，R_{4-1} 选自环丙基、异丙基或乙基；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_{4-1} 选自-CH_2CF_3、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(OH)(CH_3)_2$、叔丁基、或-CH_2-环丙基。

在本公开的某些实施方案中，R_{4-2} 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{4-2} 选自甲基；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_5 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、-SO_2-C_{1-3} 烷基、-SF_5、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{5a} 取代；所述的 R_{5a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4}

炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_5独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{5a}取代；所述的R_{5a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_5独立地选自氢、氯或三氟甲基；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_5独立地选自氟或甲基；或者，R_5独立地选自环丙基；或者，R_5独立地选自  、$-SF_5$、乙基、$-SO_2CH_3$；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，L_1选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-3}亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-3}亚烷基-NH-、-C_{1-3}亚烷基-CONH-、-C_{1-3}亚烷基-CONH-C_{1-3}亚烷基、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCO-、-C_{1-3}亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-3}亚烷基-CO-、C_{2-4}亚烯基、C_{2-4}亚炔基、C_{1-3}氘代亚烷基、C_{1-3}卤代亚烷基、C_{1-3}亚羟烷基、C_{1-3}亚烷氧基、C_{1-3}亚烷硫基、C_{1-3}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、3-8元亚杂环烯基、-C_{1-3}亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、-C_{1-3}亚烷基-3-8元亚杂环烯基-、-C_{1-3}亚烷基-C_{6-10}亚芳基-、C_{6-10}亚芳基、-C_{1-3}亚烷基-5-6元亚杂芳基-或5-6元亚杂芳基，所述的亚氨基、C_{1-3}亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-3}亚烷基-NH-、-C_{1-3}亚烷基-CONH-、-C_{1-3}亚烷基-CONH-C_{1-3}亚烷基-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCO-、-C_{1-3}亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-3}亚烷基-CO-、-C_{1-3}亚烷基-C(=N-OH)NH-、C_{2-4}亚烯基、C_{2-4}亚炔基、C_{1-3}氘代亚烷基、C_{1-3}卤代亚烷基、C_{1-3}亚羟烷基、C_{1-3}亚烷氧基、C_{1-3}亚烷硫基、C_{1-3}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、3-8元亚杂环烯基、-C_{1-3}亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、-C_{1-3}亚烷基-3-8元亚杂环烯基-、-C_{1-3}亚烷基-C_{6-10}亚芳基-、C_{6-10}亚芳基、-C_{1-3}亚烷基-5-6元亚杂芳基-或5-6元亚杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，L_1选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-3}亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-3}亚烷基-NH-、-C_{1-3}亚烷基-CONH-、-C_{1-3}亚烷基-CONH-C_{1-3}亚烷基、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCO-、-C_{1-3}亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-3}亚烷基-CO-、C_{2-}

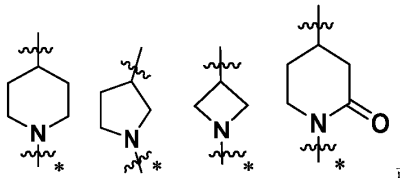
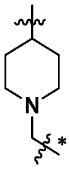
$_4$亚烯基、C_{2-4}亚炔基、C_{1-3}氘代亚烷基、C_{1-3}卤代亚烷基、C_{1-3}亚羟烷基、C_{1-3}亚烷氧基、C_{1-3}亚烷硫基、C_{1-3}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、3-8元亚杂环烯基、-C_{1-3}亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、-C_{1-3}亚烷基-3-8元亚杂环烯基-、-C_{1-3}亚烷基-C_{6-10}亚芳基-、C_{6-10}亚芳基、-C_{1-3}亚烷基-5-6元亚杂芳基-或5-6元亚杂芳基，所述的亚氨基、C_{1-3}亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-3}亚烷基-NH-、-C_{1-3}亚烷基-CONH-、-C_{1-3}亚烷基-CONH-C_{1-3}亚烷基-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCO-、-C_{1-3}亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-3}亚烷基-CO-、C_{2-4}亚烯基、C_{2-4}亚炔基、C_{1-3}氘代亚烷基、C_{1-3}卤代亚烷基、C_{1-3}亚羟烷基、C_{1-3}亚烷氧基、C_{1-3}亚烷硫基、C_{1-3}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、3-8元亚杂环烯基、-C_{1-3}亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、-C_{1-3}亚烷基-3-8元亚杂环烯基-、-C_{1-3}亚烷基-C_{6-10}亚芳基-、C_{6-10}亚芳基、-C_{1-3}亚烷基-5-6元亚杂芳基-或5-6元亚杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

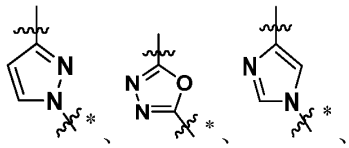
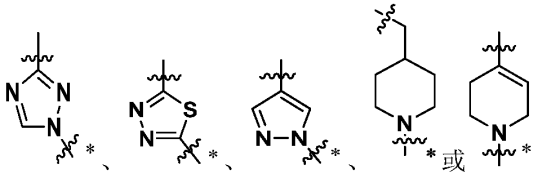
在本公开的某些实施方案中，L_1选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-3}亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-3}亚烷基-NH-、-C_{1-3}亚烷基-CONH-、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCO-、-C_{1-3}亚烷基-$NHSO_2$-、C_{2-4}亚烯基、C_{2-4}亚炔基、C_{1-3}氘代亚烷基、C_{1-3}卤代亚烷基、C_{1-3}亚羟烷基、C_{1-3}亚烷氧基、C_{1-3}亚烷硫基、C_{1-3}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、3-8元亚杂环烯基、-亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、C_{6-10}亚芳基或5-6元亚杂芳基，所述的亚氨基、C_{1-3}亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-3}亚烷基-NH-、-C_{1-3}亚烷基-CONH-、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCO-、-C_{1-3}亚烷基-$NHSO_2$-、C_{2-4}亚烯基、C_{2-4}亚炔基、C_{1-3}氘代亚烷基、C_{1-3}卤代亚烷基、C_{1-3}亚羟烷基、C_{1-3}亚烷氧基、C_{1-3}亚烷硫基、C_{1-3}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、3-8元亚杂环烯基、-亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、C_{6-10}亚芳基或5-6元亚杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，L_1选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-3}亚烷基、-C_{1-3}亚烷基-CONH-、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCO-、-C_{1-3}亚烷基-$NHSO_2$-、C_{2-4}亚烯基、C_{2-4}亚炔基、C_{1-3}氘代亚烷基、C_{1-3}卤代亚烷基、C_{1-3}亚羟烷基、C_{1-3}亚烷氧基、C_{1-3}亚烷硫基、C_{1-3}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、-亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、C_{6-10}亚芳基或5-6元亚杂芳基，所述的亚氨基、C_{1-3}亚烷基、-C_{1-3}亚烷基-CONH-、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCONH-、-C_{1-3}亚烷基-NHCO-、-C_{1-3}亚烷基-$NHSO_2$-、C_{2-4}亚烯基、C_{2-4}亚炔基、C_{1-3}氘代亚烷基、C_{1-3}卤代亚烷基、C_{1-3}亚羟烷基、C_{1-3}亚烷氧基、C_{1-3}亚烷硫基、C_{1-3}卤代亚烷氧基、C_{3-8}亚环烷基、3-8元亚杂环烷基、-亚烷基-3-8元亚杂环烷基-、C_{6-10}亚芳基或5-6元亚杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地，L_1 选自-CH_2-、-CH_2CONH-*、-CH_2SO_2NH-*、  或  ，其中，带*的一侧和环 C 相连；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，L_1 选自-$COCH_2NH$-*、-CONH-*、  、  或，其中，带*的一侧和环 C 相连；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_{6-1} 和 R_{6-2} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{5a} 取代；所述的 R_{5a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R_{6-1}、R_{6-2} 和它们之间的碳连接形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基；

其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_{6-1} 选自氢、氰基或三氟甲基；R_{6-2} 选自氢；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_{6-1}、R_{6-2} 和它们之间的碳连接形成  （即 M 为  ）或  （即 M 为  ）；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

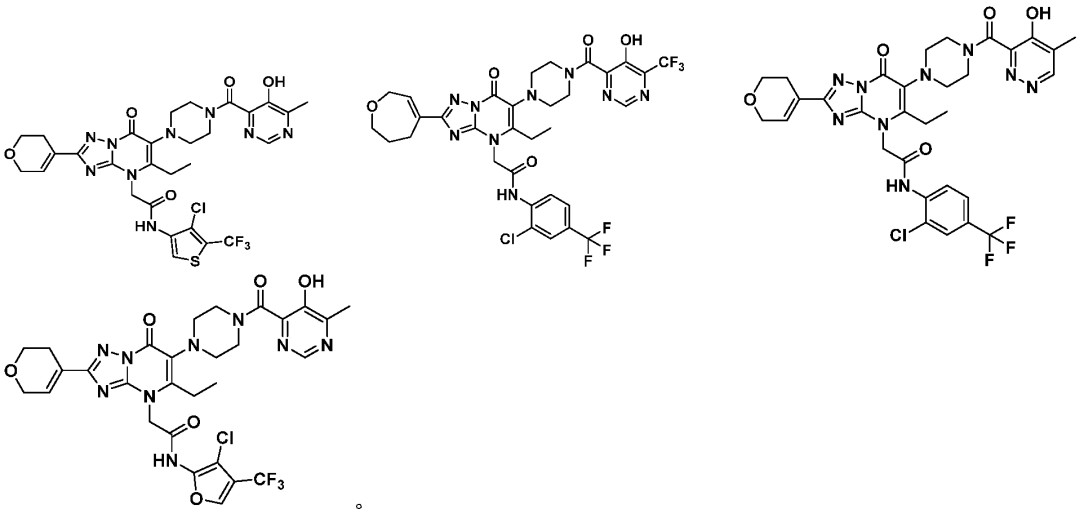
在本公开的某些实施方案中，R_{7-1} 和 R_{7-2} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

在本公开的某些实施方案中，R_{7-1} 选自氢或甲基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

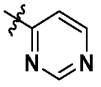
在本公开的某些实施方案中，R_{7-2} 选自甲基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

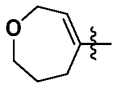
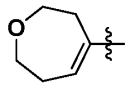
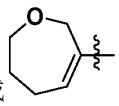
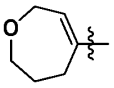
在本公开的某些实施方案中，R_{7-1} 和 R_{7-2} 连接形成 C_{3-6} 环烷基；其他基团的定义如本文任意技术方案中所定义。

本公开还提供了如下化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐：

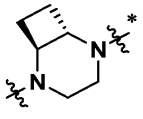


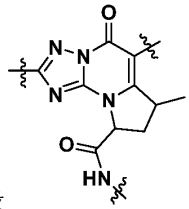
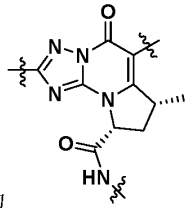
。

在本公开的某些实施方案中，环 A 选自 5-14 元杂芳基；优选 5-6 元杂芳基，例如  ；

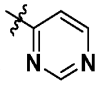
环 B 选自  、  或  ；优选为  ；

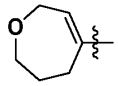
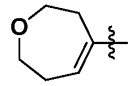
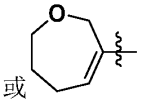
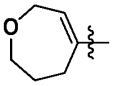
环 C 选自 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；优选 C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基；例如苯基、  或  ；更例如  ；

环 E 选自 3-12 元亚杂环烷基；优选 5-6 元亚杂环烷基并 C_{3-6} 亚环烷基；例如  ；

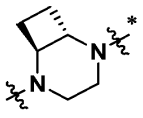
L_1、R_3 和母体形成片段  ；优选为  。

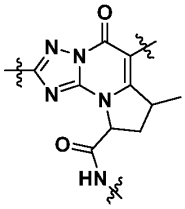
在本公开的某些实施方案中，M 为-CO-；

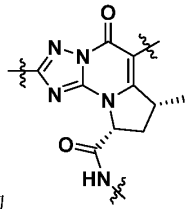
环 A 选自 5-14 元杂芳基；优选 5-6 元杂芳基，例如  ；

环 B 选自  、  或  ；优选为  ；

环 C 选自 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；优选 C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基；例如苯基、  或  ；更例如  ；

环 E 选自 3-12 元亚杂环烷基；优选 5-6 元亚杂环烷基并 C_{3-6} 亚环烷基；例如  ；



L_1、R_3 和母体形成片段 ；优选为  ；

R_1 独立地选自羟基或 C_{1-6} 烷基；

R_4 为氘；

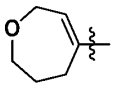
R_5 独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

x 选自 0、1 或 2；优选为 2；

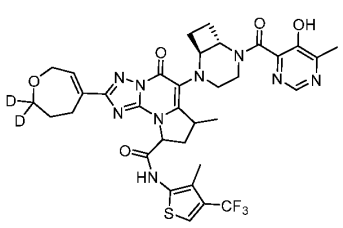
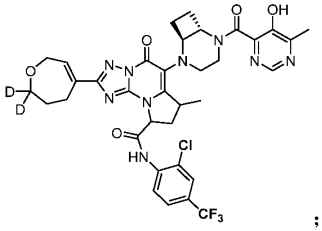
y 为 0；

z 选自 0、1 或 2；优选为 2；

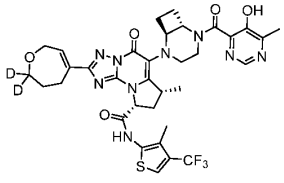
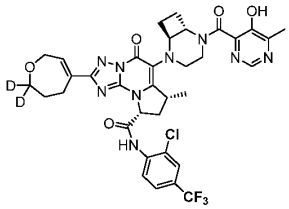
u 选自 0、1 或 2；优选为 2。

在本公开的某些实施方案中，环 B 为  ，环 C 为苯基或  。

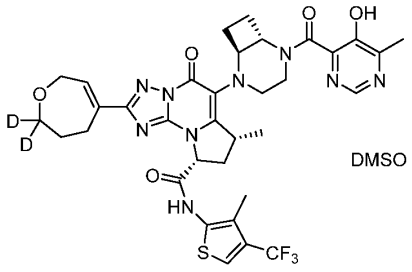
在本公开的某些实施方案中，所述化合物为如下任一化合物：



；

优选地，所述化合物为如下任一化合物：



。

本公开还提供了如下所示化合物的晶型，

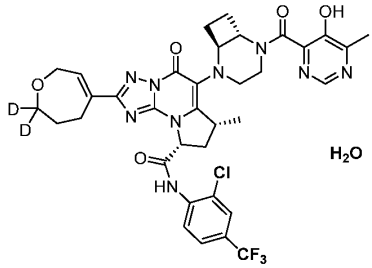


所述的晶型参数如下所示：

$C_{34}H_{34}D_2F_3N_9O_5S\cdot C_2H_6OS$	D_x = 1.399 Mg m^{-3}
M_r = 819.92	Cu $K\alpha$ radiation, λ = 1.54178 Å
Orthorhombic, $P2_12_12_1$	Cell parameters from 9935 reflections
a = 11.3002 (3) Å	θ = 3.5–63.8°
b = 15.9609 (4) Å	μ = 1.86 mm^{-1}
c = 21.5818 (6) Å	T = 150 K
V = 3892.52 (18) Å^3	Block, colourless
Z = 4	0.15 × 0.06 × 0.05 mm
F(000) = 1712	

。

本公开还提供了如下所示化合物的晶型，



所述的晶型参数如下所示：

$C_{35}H_{35}ClF_3N_9O_5\cdot H_2O$	F(000) = 1608
M_r = 772.18	D_x = 1.421 Mg m^{-3}
Monoclinic, $P2_1$	Cu $K\alpha$ radiation, λ = 1.54178 Å
a = 14.4250 (8) Å	Cell parameters from 2512 reflections
b = 19.2839 (10) Å	θ = 4.1–60.8°
c = 14.1565 (9) Å	μ = 1.58 mm^{-1}
β = 113.585 (4)°	T = 170 K

V = 3609.0 (4) Å^3	Block, colourless
Z = 4	0.09 × 0.06 × 0.04 mm

。

本公开还提供了一种药物组合物，其包含本公开的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

在本发明的某些实施方案中，所述的药物组合物中，所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐的含量选自 0.1mg-1000mg。

在本发明的某些实施方案中，所述的药物组合物中，所述的药学上可接受的载体包括填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂、润滑剂中的一种或多种。

本公开还提供了一种上述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐或上述的药物组合物在制备治疗 WRN 介导的疾病的药物中的用途。

在本公开的某些实施方案中，所述的疾病选自癌症；优选地，所述的癌症选自结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌或胃癌；更优选地，所述的癌症为微卫星不稳定性高 (MSI-H) 或错配修复缺陷 (dMMR) 的癌症。

本公开还提供了一种用于治疗人的 WRN 介导的疾病的方法，其中所述方法包括向有需要的人施用有效预防或治疗量的上述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐、或上述的药物组合物。

在本公开的某些实施方案中，所述的疾病选自癌症；优选地，所述的癌症选自结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌或胃癌；更优选地，所述的癌症为微卫星不稳定性高 (MSI-H) 或错配修复缺陷 (dMMR) 的癌症。

技术效果

本发明的本发明的化合物具有良好的 WRN 酶和细胞抑制活性，且对 MSS 和 WRN-KO 的细胞具有选择性。

附图说明

图 1 为化合物 **295-P4** 的 DMSO 溶剂合物的晶体结构。

图 2 为化合物 **303-P4** 的一水合物的晶体结构。

说明和定义

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。

术语“药学上可接受的”指在合理的医学判断范围内适合与人类和动物的组织接触使用而无过度的毒性、刺激、过敏反应或其它的问题或并发症，与合理的收益/风险比相当的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

术语“药学上可接受的盐”是指本公开化合物与相对无毒的酸或碱制备得到的衍生物。这些盐可以在化合物合成、分离、纯化期间就被制备，或者单独使用经过纯化的化合物的游离形式与适合的酸或碱反应。当化合物中含有相对酸性的官能团时（例如-COOH、-OH、-SO3H 等），与适当的无机或者

有机阳离子(碱)反应得到碱加成盐，包括与碱金属或碱土金属形成的盐、与胺或其衍生物形成的铵盐、与氨基酸形成的盐等。当化合物中含有相对碱性的官能团(例如-NH2 等)时，与适当的无机或者有机阴离子(酸)反应得到酸加成盐，包括与无机酸或有机酸(例如羧酸等)形成的盐。

术语“药学上可接受的载体”是指本领域通常可接受的用于将生物活性药剂递送给动物、特别是哺乳动物的介质，根据给药方式和剂型的性质包括例如佐剂、赋形剂或赋形物，例如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、助悬剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂。药学上可接受的载体在本领域普通技术人员的眼界范围内根据大量因素配制。其包括但不限于：配制的活性药剂的类型和性质，要将含有该药剂的组合物给药的对象，组合物的预期给药途径，和目标治疗适应症。药学上可接受的载体包括含水介质和非水介质这两者以及多种固体和半固体剂型。除了活性药剂以外，这样的载体包括许多不同的成分和添加剂，因多种原因(例如稳定活性药剂、粘合剂等)在处方中包括的这样的另外的成分对于本领域普通技术人员是众所周知的。

术语“同位素衍生物”是指至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同的原子替代的化合物。本公开化合物中的同位素的实例包括但不限于氢的同位素(例如氘(^{2}H)、氚(^{3}H))；碳的同位素(例如 ^{11}C、^{13}C 及 ^{14}C)；氯的同位素(例如 ^{36}Cl)；氟的同位素(例如 ^{18}F)；碘的同位素(例如 ^{123}I 及 ^{125}I)；氮的同位素(例如 ^{13}N 及 ^{15}N)；氧的同位素(例如 ^{15}O、^{17}O 及 ^{18}O)；磷的同位素(例如 ^{32}P)；及硫的同位素(例如 ^{35}S)。同位素标记的本发明化合物通常可通过本领域技术人员已知的常用技术来制备，或可通过与本文中所述类似方法使用合适同位素标记试剂代替未标记试剂来制备。

术语“前药”是指其自身具有较小药理活性或无药理学活性的本发明的化合物的某些衍生物，其具有可裂解基团并通过溶剂分解或在生理条件下分解成为本公开化合物。所述的前药类型包括但不限于酰胺、酯、酸酐、盐等。所述的“酯”是指当本公开化合物含有酸性基团（如羧酸）时，其与合适的醇形成的衍生物；当本公开化合物含有羟基基团时，其与合适的酸（包括有机酸或无机酸）形成的衍生物。前药的制备方法是本领域技术人员所熟知的。

术语“溶剂合物”是指一种或多种溶剂分子与本公开化合物的缔合体或复合物。当所述溶剂是水时可以使用术语“水合物”。所述溶剂分子可以是化学计量的也可以是非计量的。制备溶剂合物的方法是本领域已知的。

术语“氮氧化物”或“N-氧化物”是指含氮基团中氮原子进一步被氧化形成的衍生物，常见的 N-氧化物包括叔胺的 N-氧化物或含氮杂环中氮原子的 N-氧化物。N-氧化物的合成方法是本领域技术人员熟知的，包括用过氧酸如过氧乙酸和间氯过氧苯甲酸、过氧化氢、烷基过氧化氢如叔丁基过氧化氢、过硼酸钠和双环氧乙烷如二甲基双环氧乙烷来氧化杂环和叔胺等。

本公开化合物和它们的盐可以以同位素衍生物形式存在，并且本公开化合物包括各种同位素衍生物和其混合物。

本公开化合物和它们的盐可以以溶剂合物的形式存在，例如水合物，并且本公开化合物包括各种溶剂合物和其混合物。

本公开化合物和它们的盐可以以“N-氧化物”形式存在，并且本公开化合物包括各种 N-氧化物和其混合物。

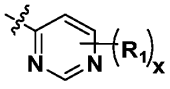
本公开所述的化合物、其药学上可接受的盐、同位素衍生物、溶剂合物、N-氧化物具有相同或相似的生物活性，其均包括在本公开范围内。

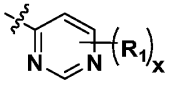
术语“有效预防或治疗量”是指本公开化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体以适用于任何

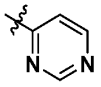
医学治疗和/或预防的合理效果/风险比治疗障碍的足够量的化合物。但应认识到，本公开的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐和组合物的总日用量须由主诊医师在可靠的医学判断范围内作出决定。对于任何具体的患者，具体的治疗有效剂量水平须根据多种因素而定，所述因素包括所治疗的障碍和该障碍的严重程度；所采用的具体化合物的活性；所采用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；所采用的具体化合物的给药时间、给药途径和排泄率；治疗持续时间；与所采用的具体化合物组合使用或同时使用的药物；及医疗领域公知的类似因素。

化合物的绝对立体构型通过可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶 X 射线衍射法，也可以通过原料的手性结构以及不对称合成的反应机理来确证化合物的绝对构型。或者拆分后，通过与绝对构型确定的产品对照来确定其立体构型。本文中标记为“绝对构型未知/未确定”的化合物，通常是由消旋体化合物通过手性制备型 SFC 拆分为单一异构体，然后进行表征和测试。

术语“任选地”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的，例如，术语“可任选地被一个或多个 R_1 取代”是指可以被一个或多个 R_1 取代，也可以不被 R_1 取代。

当任何变量(例如 R_1)在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。例如，  表示嘧啶基被 x 个 R_1 所取代，且每个 R_1 都有独立的选项。

当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。例如，结构单元  表示取代基 R_1 可以在嘧啶基上的任意一个位置发生取代。

当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到化学结构通式中包括但未具体提及的化合物时，这种取代基可以通过其任何原子相键合。例如，嘧啶作为取代基，是指嘧啶环上任意一个碳原子或氮原子连接到被取代的基团上；当结构中出现 时，表示该原子为键合原子，例如  表示嘧啶环上的 C 原子为键合原子。

除非另有规定，术语“烷基”是指具有指定碳原子数的支链或直链饱和脂肪族烷烃去掉一个氢衍生的基团。例如“C_{1-6} 烷基”是指包括 C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6 烷基，“C_{1-6} 烷基”、“C_{1-3} 烷基”；具体实例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丁基、2-甲基丁基、1 ,1-二甲基丁基等。

除非另有规定，术语“亚烷基”是指烷基去掉一个氢原子所衍生的基团，所述的烷基的定义同前所述。

除非另有规定，术语“烯基”是指直链或支链的烯烃（至少含有一个碳碳双键）去掉一个氢原子衍生的基团，包括“C_{2-6} 烯基”、“C_{2-5} 烯基”、“C_{2-4} 烯基”、“C_{2-3} 烯基”，具体实例包括但不限于具体实例包括但不限于：-CH＝CH_2、-CH＝$CHCH_3$、-C (CH_2)＝CH_2、-CH＝$CHCH_2CH_3$、-CH_2CH＝$CHCH_3$ 等。

除非另有规定，术语“亚烯基”是指烯基去掉一个氢原子所衍生的基团，所述的烯基的定义同前所述。

除非另有规定，术语“炔基”是指直链或支链的炔烃（至少含有一个碳碳三键）去掉一个氢原子衍生的基团，包括“C_{2-6} 炔基”、“C_{2-4} 炔基”、“C_{2-3} 炔基”，具体实例包括但不限于：-C≡CH、-C≡$CHCH_3$、CH≡$CHCH_2$-、CH≡C-C≡C-等。

除非另有规定，术语“亚炔基”是指炔基去掉一个氢原子所衍生的基团，所述的炔基的定义同前所

述。

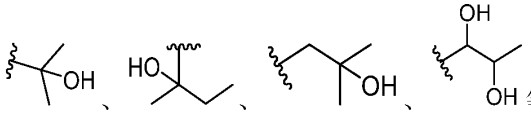
除非另有规定，术语“烷氧基”是指本文所定义的烷基通过氧原子与其他基团相连，即“烷基-O-”。包括“C_{1-6}烷氧基”（结构为C_{1-6}烷基-O-）、“C_{1-3}烷氧基”，具体实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、1-甲基乙氧基、丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基等；优选地，本公开所述的“烷氧基”优选为C_{1-3}烷氧基。

除非另有规定，术语“亚烷氧基”是指烷氧基去掉一个氢原子所衍生的基团，所述的烷氧基的定义同前所述。

除非另有规定，术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘原子。

除非另有规定，术语“卤代烷基”是指一个或多个氢原子被卤原子取代的烷基。优选C_{1-6}卤代烷基，更优选 C_{1-3} 卤代烷基。卤代烷基的实例包括但不仅限于一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、2,2,2-三氟乙基，2,2,2 三氯乙基等。烷基如前文所定义。

除非另有规定，术语“卤代亚烷基”是指卤代烷基去掉一个氢原子所衍生的基团，所述的卤代烷基的定义同前所述。

除非另有规定，术语“羟烷基”是指烷基中的一个或多个氢原子被羟基取代所衍生的基团，本公开所述的“羟基烷基”包括“C_{1-6}羟烷基”、“C_{1-3}羟烷基”；具体实例包括但不限于-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH(OH)CH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OH$、  等。

除非另有规定，术语“亚羟烷基”是指羟烷基去掉一个氢原子所衍生的基团，所述的羟烷基的定义同前所述。

除非另有规定，术语“烷硫基”是指-S-烷基，其中烷基的定义同前所述。

除非另有规定，术语“亚烷硫基”是指烷硫基去掉一个氢原子所衍生的基团，所述的烷硫基的定义同前所述。

除非另有规定，术语“卤代烷氧基”是指烷氧基中的一个或多个氢被卤素取代所得到的基团，优选地，本公开所述的“卤代烷氧基”优选为“卤代C_{1-6}烷氧基”、“卤代C_{1-3}烷氧基”。本公开所述的具体实例如：氟代甲氧基（包括一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基）、-OCH_2CF_3、-$OCHFCH_3$等。烷氧基如前文所定义。

除非另有规定，术语“卤代亚烷氧基”是指卤代烷氧基去掉一个氢原子所衍生的基团，所述的卤代烷氧基的定义同前所述。

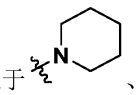
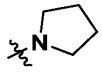
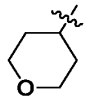
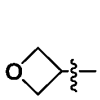
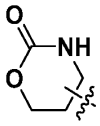
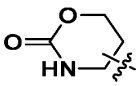
环去掉氢原子所衍生的基团称之为“环基”，其包括一价环、二价环（通常称之为亚环）、三价环、四价环等，具体价位视该环上连接的取代基个数而定。本公开对于“环基”的描述不再具体区分环的价位。代表性的“环基”包括被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。

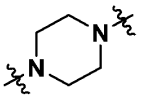
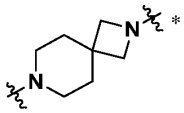
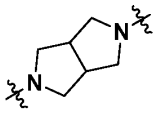
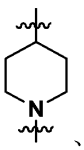
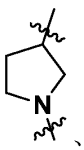
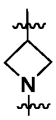
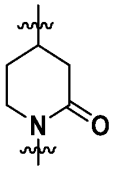
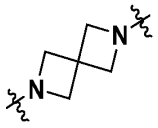
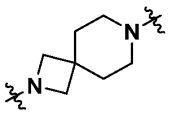
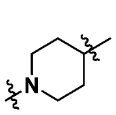
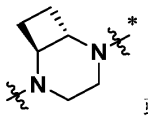
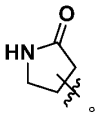
除非另有规定，术语“杂”表示取代或未被取代的杂原子以及杂原子的氧化形式（也称为杂原子团），所述杂原子一般选自 N、O、S，氧化形式一般包括 NO、SO、$S(O)_2$、P(O)，氮原子可以是取代的，即 NR（R 为 H 或者文中定义的其他取代基）；环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“3-6 元杂环烷基”是指 3-6 个原子环绕排列而成的环，每个环任选地包含 1～3 个杂原子，即 N、O、CO、S、NO、SO、$S(O)_2$ 或 NR，每个环任选的被 R 基团所取代，R 为文中所定义的基团。

除非另有规定，术语“环烷基”是指环烷烃去除一个氢原子衍生的饱和环状烷基，包括单环或多环饱

和烃基；所述的多环饱和烃基是指由两个或两个以上环状烷基结构通过螺、桥、稠等方式连接形成的多环基团。所述环烷基中的碳原子可以进一步被氧代，即形成C(O)。除非特别说明书，本文所述的“某元环烷基”可以理解为单环环烷基，当为多环时会具体指明其为螺、稠或桥环基团。所述环烷基包括“C_{3-12}环烷基”、“C_{3-8}环烷基”、“C_{3-6}环烷基”、“C_{3-5}环烷基”。优选地，所述环烷基具体实例包括但不限于：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。

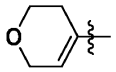
除非另有规定，术语“亚环烷基”是指环烷基去掉一个氢原子所衍生的基团，所述的环烷基的定义同前所述。

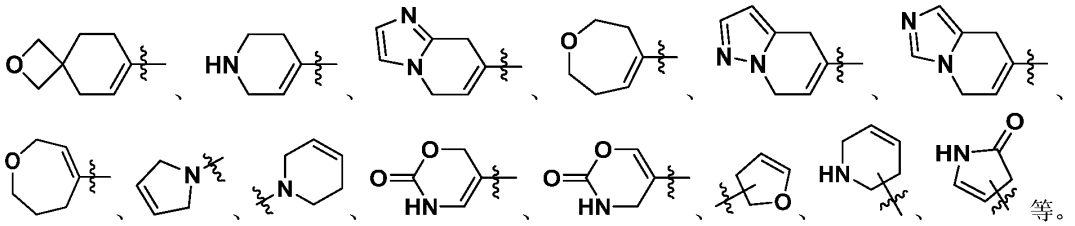
除非另有规定，术语“杂环烷基”是指环烷基中的一个或多个环碳原子被杂原子和/或杂原子团替换所衍生的饱和环状基团。所述杂原子和/或杂原子团一般选自N、O、S、NO、SO、$S(O)_2$、P(O)、以及NR，其中杂环中的碳原子任选被氧代，即形成-C(O)；优选地，所述的杂原子独立的选自1-3个N和/或O。所述杂环烷基包括“3-12元杂环烷基”、“3-8元杂环烷基”、“3-6元杂环烷基”、“3-5元杂环烷基”、“4-6元杂环烷基”、“5-6元杂环烷基”。杂环烷基的实例包括但不限于  、  、  、  、  、  、  、  、  、  。

除非另有规定，术语“亚杂环烷基”是指杂环烷基去掉一个氢原子所衍生的基团，所述的杂环烷基的定义同前所述。亚杂环烷基的实例包括但不限于  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

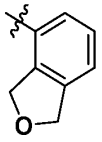
除非另有规定，“环烯基”是指“环烷基”中的一个或多个成环键为双键且所述环烯基不具有芳香性。所述环烯基中的碳原子可以进一步被氧代，即形成 C(O)。所述环烯基可以稠合于芳基、杂芳基、杂环烯基上，其中与母体结构连接在一起的环为环烯基。所述的环烯基包括“3-12 元环烯基”、“3-8 元环烯基”、“3-6 元环烯基”、“3-5 元环烯基”、“5-6 元环烯基”。所述的“环烷基”的定义同前所述。

除非另有规定，术语“杂环烯基”是指“杂环烷基”中的一个或多个成环键为双键且不具有芳香性。所述的“杂环烷基”同前所述。

所述杂环烯基可以稠合于芳基、杂芳基上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环烯基等。优选地，所述的杂原子独立的选自 1-3 个 N 和/或 O。所述杂环烯基包括“3-12 元杂环烯基”、“3-8 元杂环烯基”、“3-6 元杂环烯基”、“3-5 元杂环烯基”、“5-6 元杂环烯基”。具体实例包括但不限于：  、

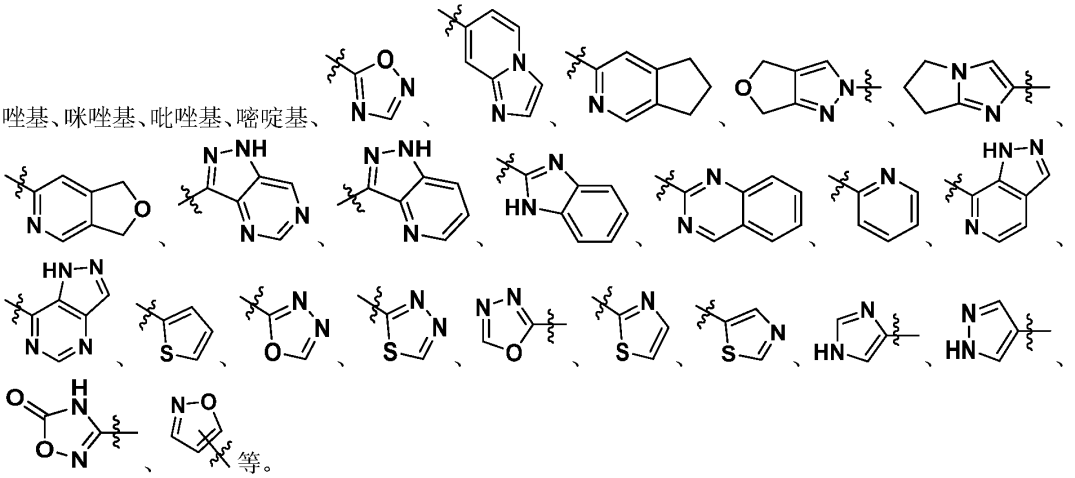


等。

除非另有规定，术语“芳基”是指不饱和的、通常为芳族的烃基，其可为单环或稠合在一起的多个环。稠环芳基是指两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的、且与母体结构直接连接在一起的环具有芳香性的基团（和母体结构不直接连接在一起的环为芳香性的环或非芳香性的环）。所述芳基可以稠合于杂环烯基或环烯基上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基等。优选 C_{6-14} 芳基，优选 C_{6-10} 芳基；芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、 

。

术语“亚芳基”是指芳基去掉一个氢原子所衍生的基团，所述的芳基的定义同前所述。

本发明所述的“杂芳基”指环中包含一至多个杂原子的、具有芳香性的单环或多环基团，所述杂原子一般选自N、O、S；优选地，所述的杂原子独立的选自1-3个N和/或O，另外，N原子和S原子可任选被氧化且N原子可任选被季铵化。所述“杂芳基”包括“单环杂芳基”和“稠环杂芳基”，所述的稠环杂芳基是指两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的包含一至多个杂原子的、且与母体结构直接连接在一起的环具有芳香性的基团（和母体结构不直接连接在一起的环为芳香性的环或非芳香性的环）。本发明所述的杂芳基优选为“含氮杂芳基”，优选“5-6元含氮芳基” ，所述的“含氮杂芳基”中的杂原子至少含有一个氮原子，例如，仅包含1个、2个或3个氮原子，或者，包含一个氮原子和其他的1个或2个杂原子（例如S和/或O原子），或者，包含2个氮原子和其他的1个或2个杂原子。所述杂芳基的具体实例包括但不限于：呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基、 

等。

术语“亚杂芳基”是指杂芳基去掉一个氢原子所衍生的基团，所述的杂芳基的定义同前所述。

在本公开的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”，则应该理解，该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

本发明所述的取代基和/或变量的组合应在这些组合产生稳定化合物或可用的合成中间体时才允

许。稳定化合物或稳定结构是指足够稳定以经受化学反应、以有用的纯度分离出、可以配制成有效治疗药物的化合物。

在本发明实施例中，标题化合物的命名是借助 Chemdraw 通过化合物结构转化过来的。若化合物名称与化合物结构存在不一致的情况，可通过综合相关信息和反应路线辅助确定；无法通过其他来确认的，以给出的化合物结构式为准。

本发明中部分化合物的制备方法引用了前述类似化合物的制备方法。本领域人员应当知晓，在使用或参照使用其引用的制备方法时，反应物的投料比、反应溶剂、反应温度等可根据反应物的不同，进行适当的调整。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

具体实施方式

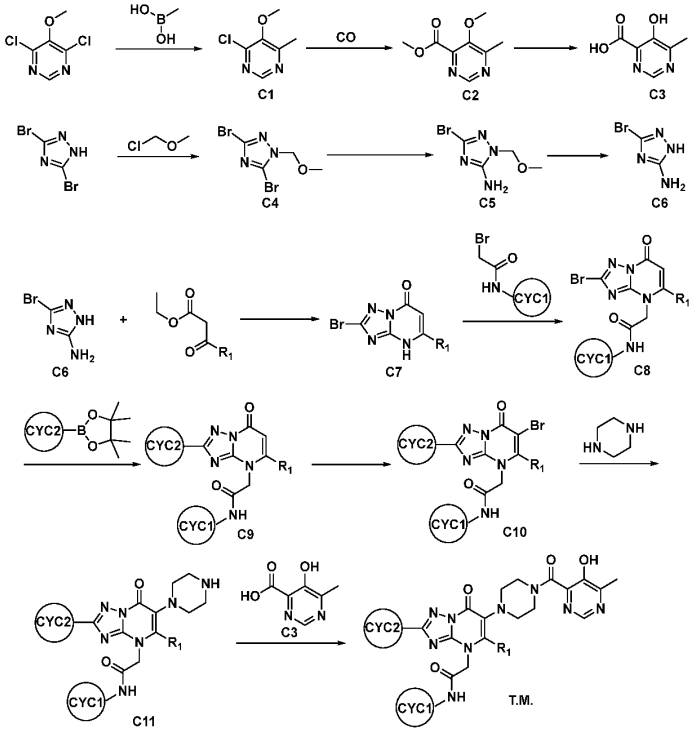
本发明的化合物结构是通过核磁共振（NMR）质谱来确定的。NMR 化学位移（δ）以百万分之一（ppm）的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker Ascend 400 核磁仪器，测定溶剂为氘代二甲基亚砜（DMSO-d_6），氘代甲醇（CD_3OD）和氘代氯仿（$CDCl_3$），重水（D_2O）内标为四甲基硅烷（TMS）。

薄层层析硅胶板使用烟台江友硅胶开发有限公司 HSGF254 硅胶板，TLC 采用的规格是 0.20 mm±0.03mm，制备型 20 x 20 cm，柱层析使用青岛海浪硅胶干燥剂有限公司 200~300 目硅胶为载体。

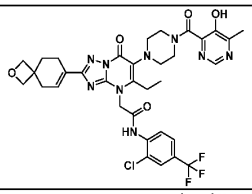
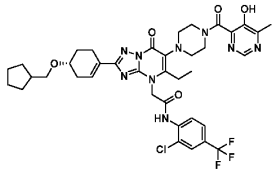
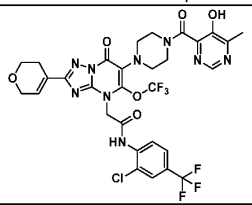
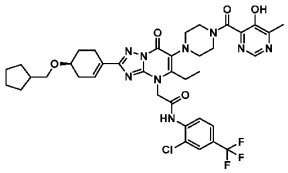
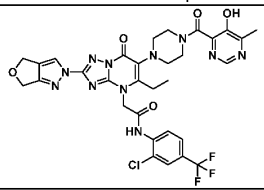
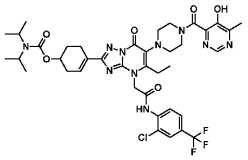
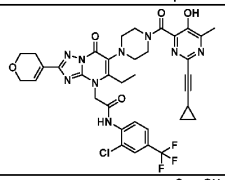
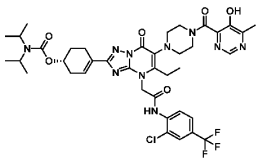
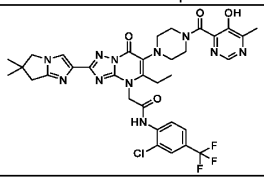
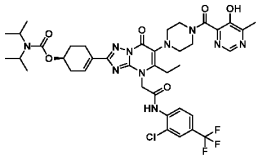
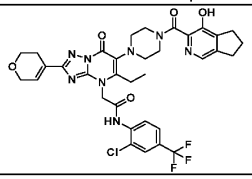
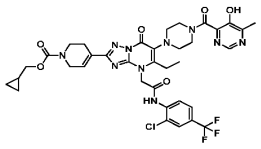
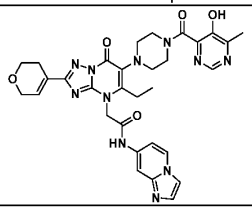
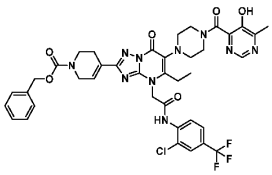
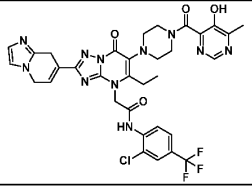
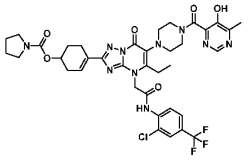
本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到，或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

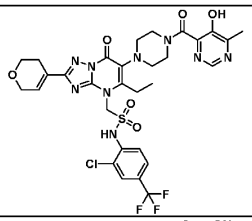
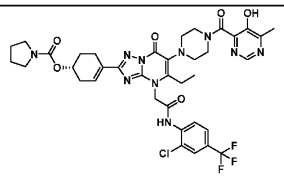
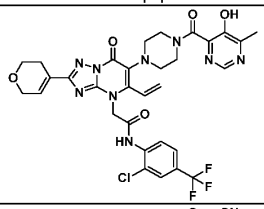
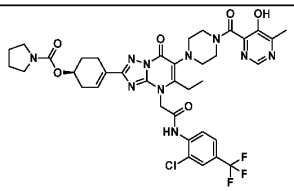
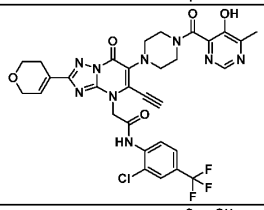
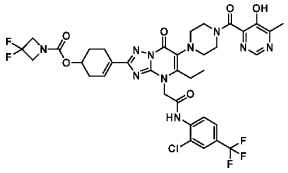
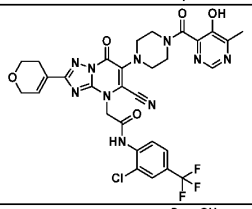
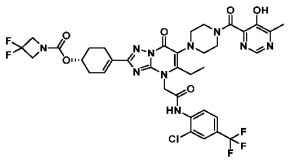
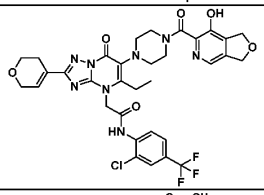
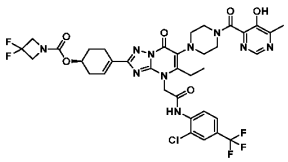
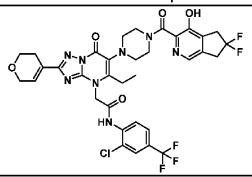
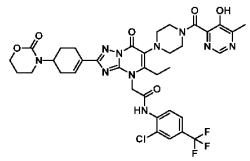
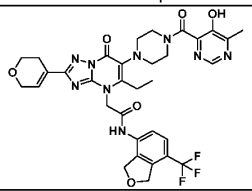
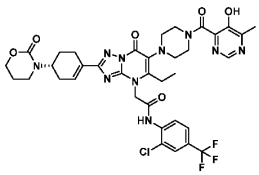
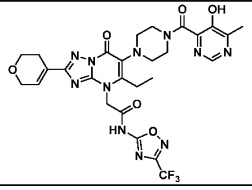
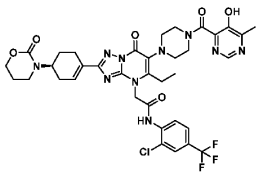
在无特殊说明的情况下，本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下，在干燥氮气或氩气气氛下进行，溶剂为干燥溶剂，反应温度单位为摄氏度。

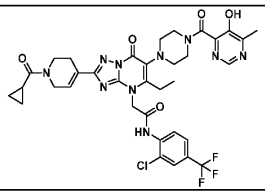
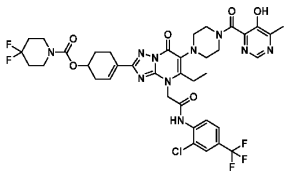
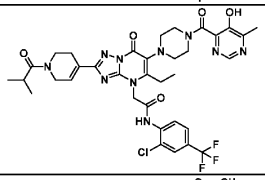
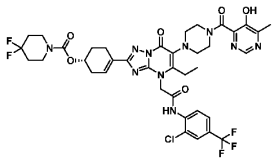
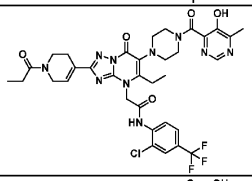
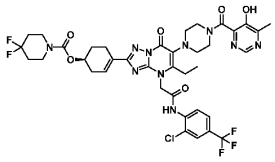
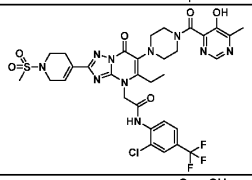
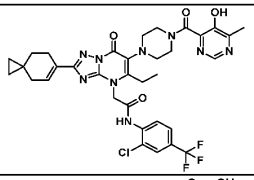
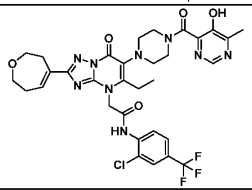
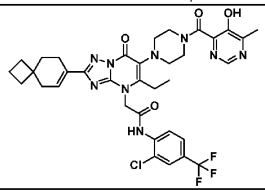
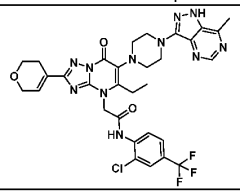
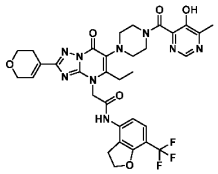
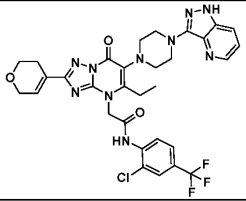
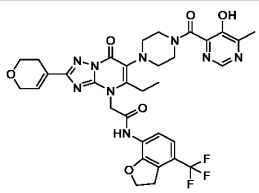
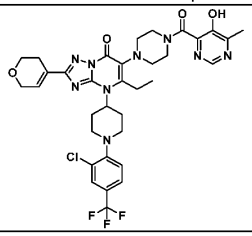
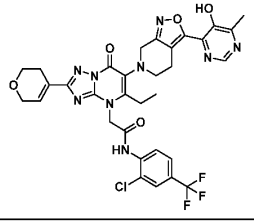
制备通则

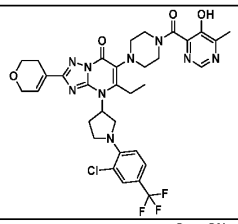
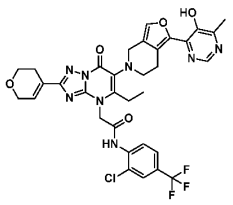
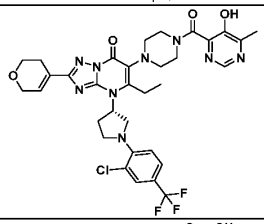
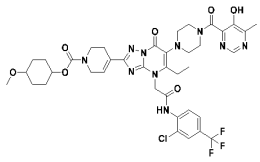
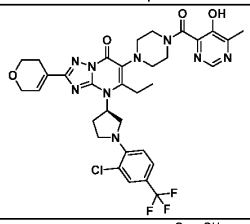
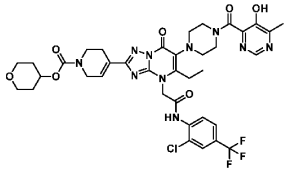
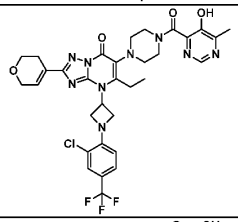
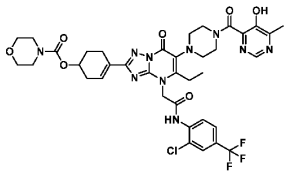
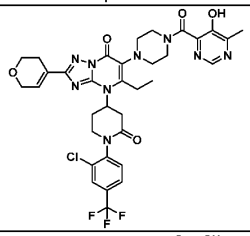
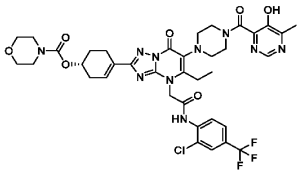
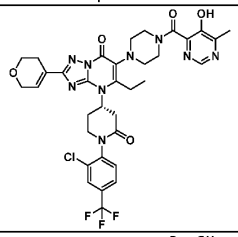
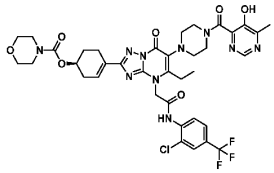
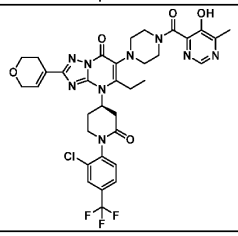
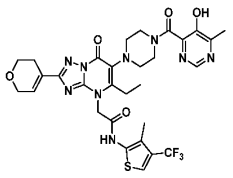


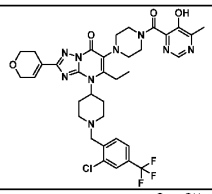
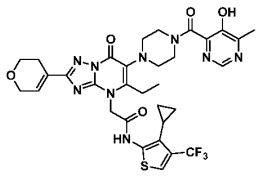
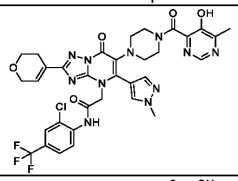
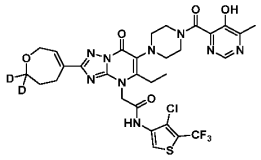
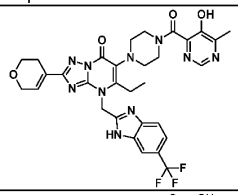
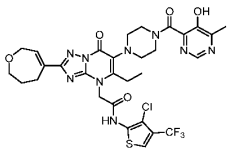
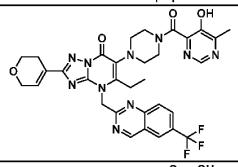
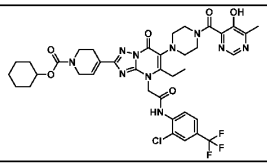
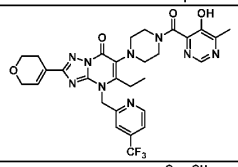
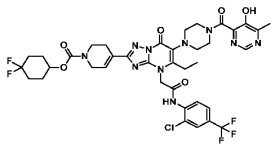
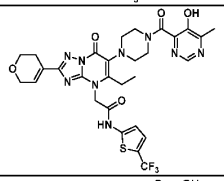
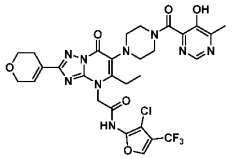
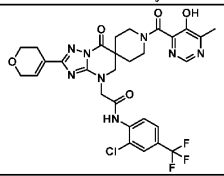
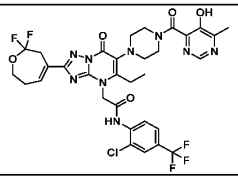
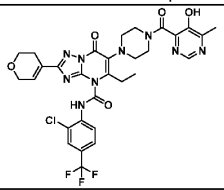
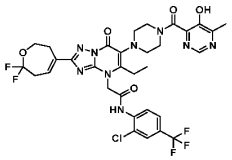
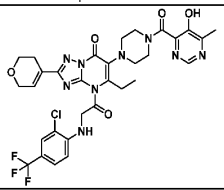
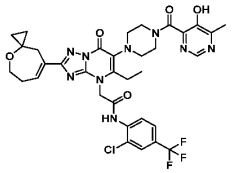
以下实施例按照制备通则合成

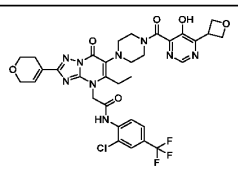
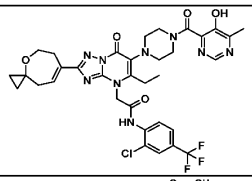
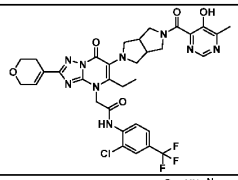
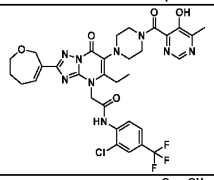
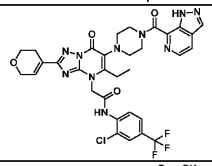
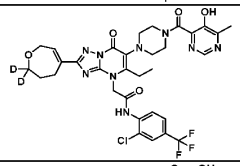
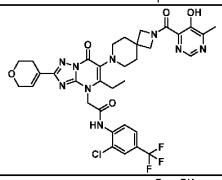
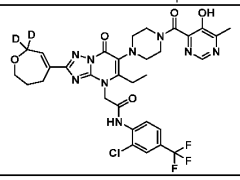
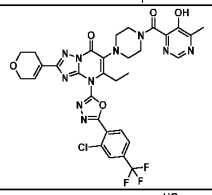
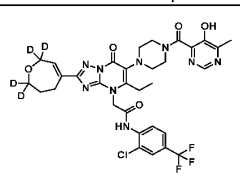
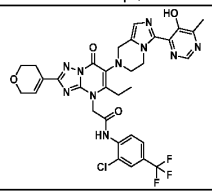
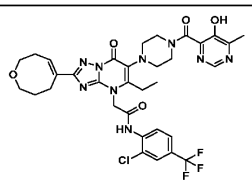
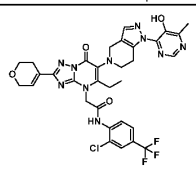
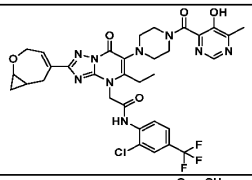
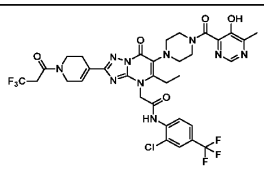
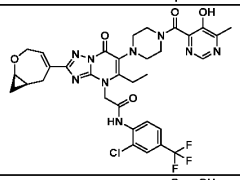
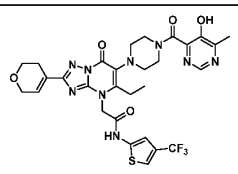
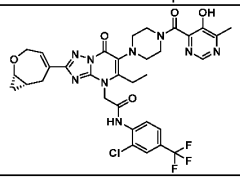
实施例编号	结构	实施例编号	
1		173-1	
2		173-2	
3		174	
4		174-1	
5		174-2	
6		175	
7		176	
8		177	

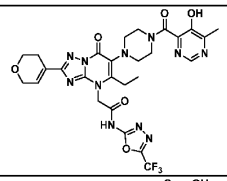
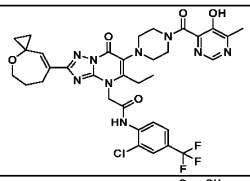
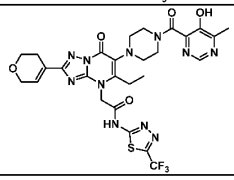
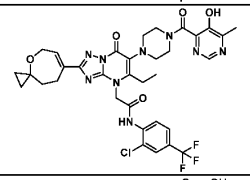
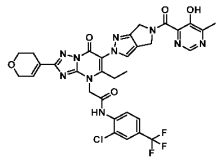
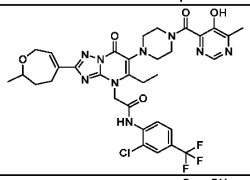
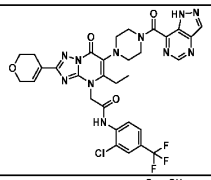
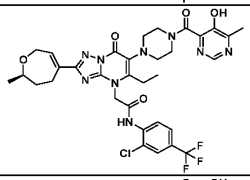
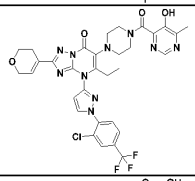
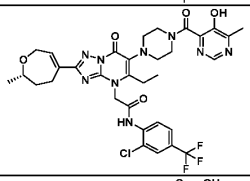
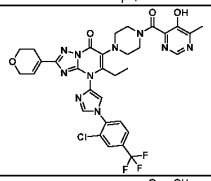
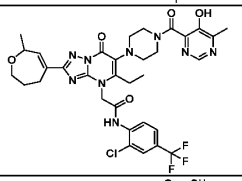
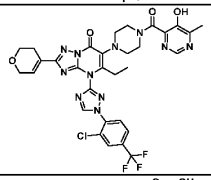
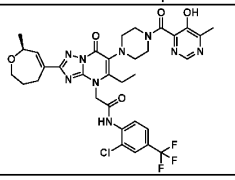
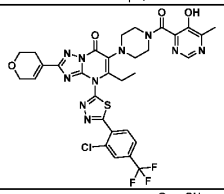
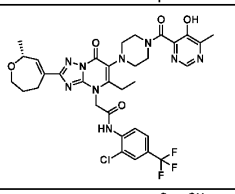
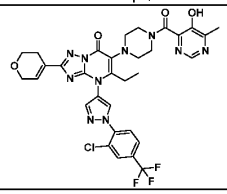
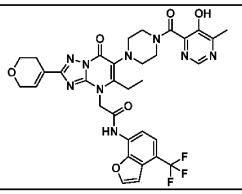
9		177-1	
10		177-2	
11		178	
12		178-1	
13		178-2	
14		179	
15		179-1	
16		179-2	

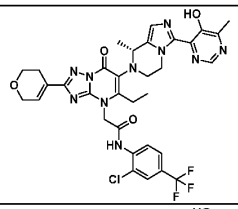
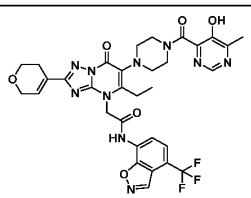
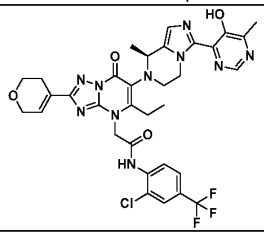
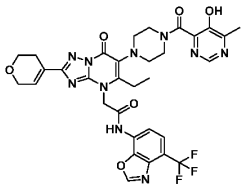
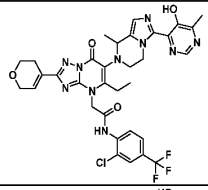
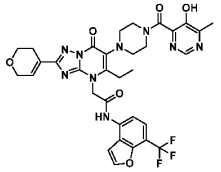
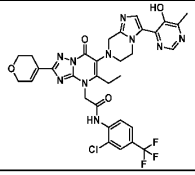
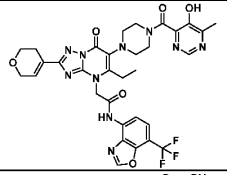
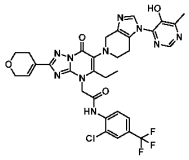
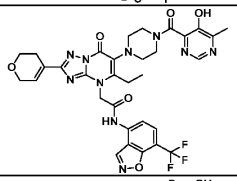
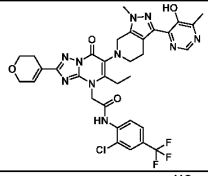
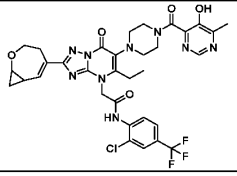
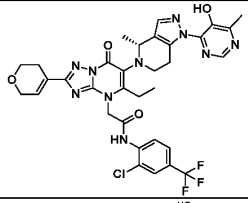
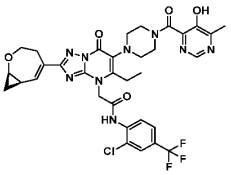
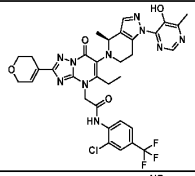
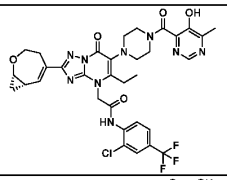
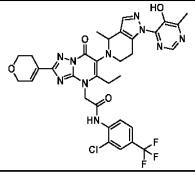
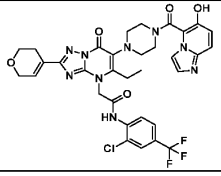
17		180	
18		180-1	
19		180-2	
20		181	
21		182	
22		183	
23		184	
24		185	

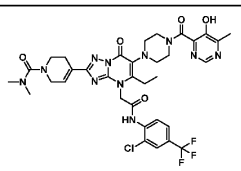
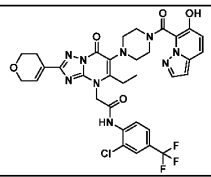
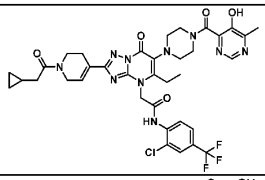
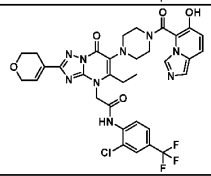
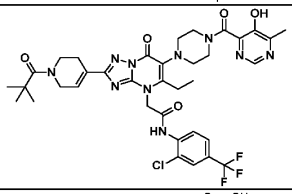
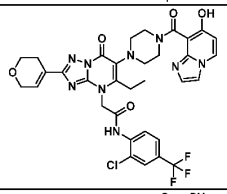
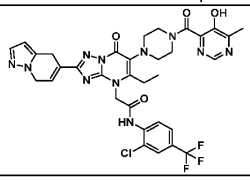
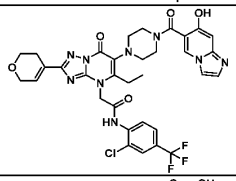
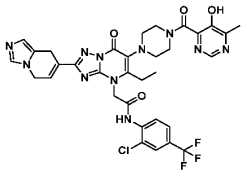
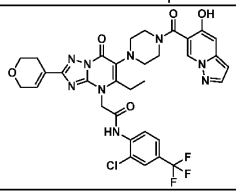
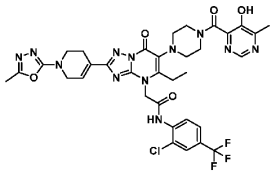
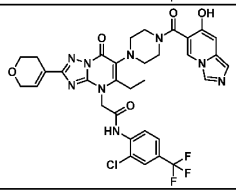
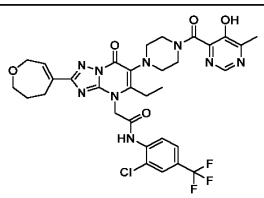
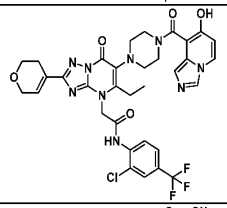
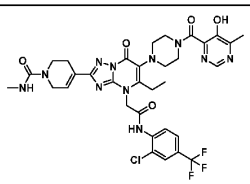
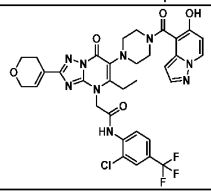
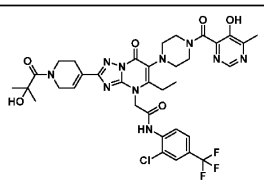
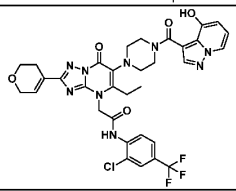
25		186	
25-1		187	
25-2		188	
26		189	
27		189-1	
27-1		189-2	
27-2		190	

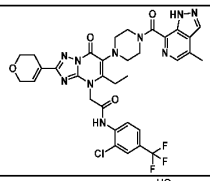
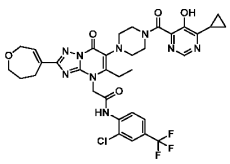
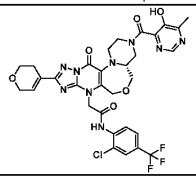
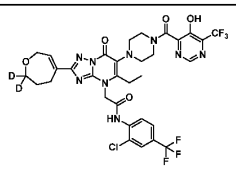
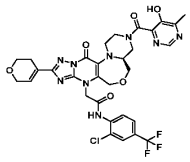
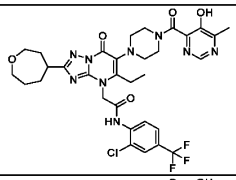
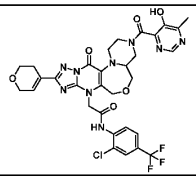
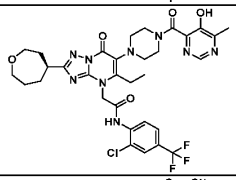
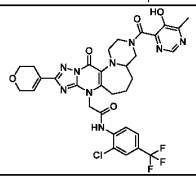
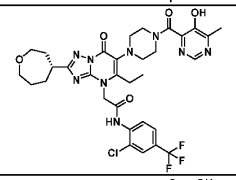
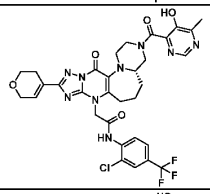
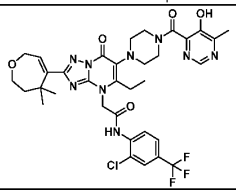
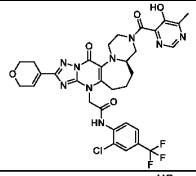
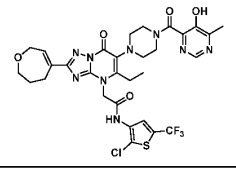
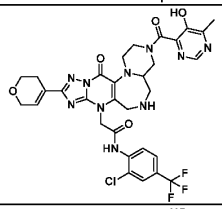
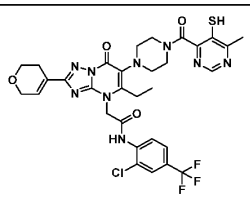
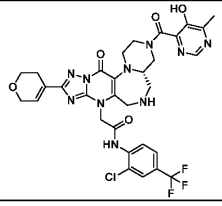
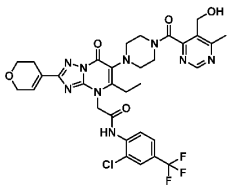
28		191	
29		192	
30		193	
31		194	
32		195	
33		196	
34		197	
35		198	
36		199	

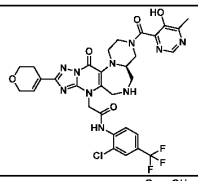
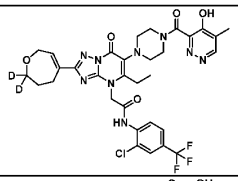
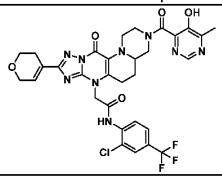
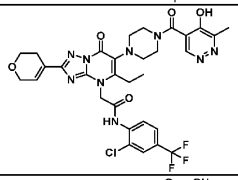
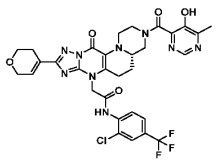
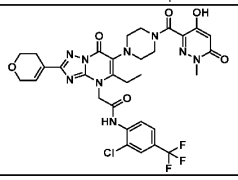
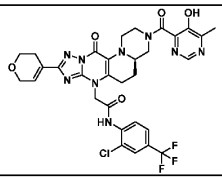
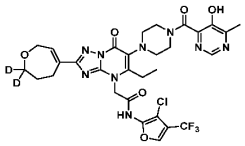
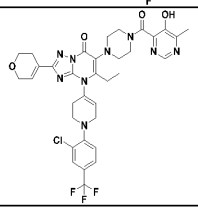
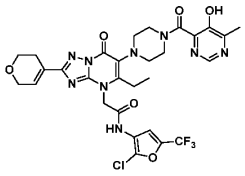
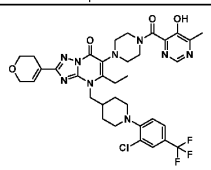
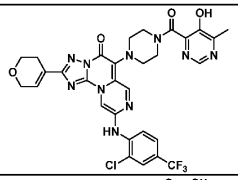
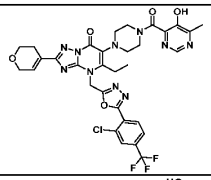
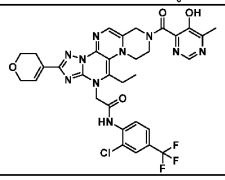
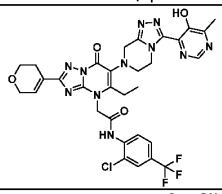
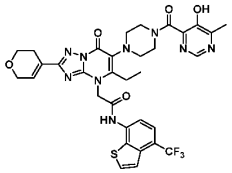
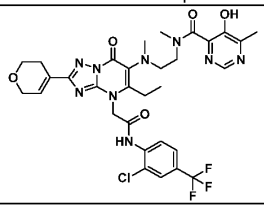
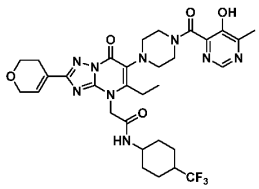
37		200	
38		201	
39		202	
40		203	
41		204	
42		205	
43		206	
44		206-1	
45		206-2	

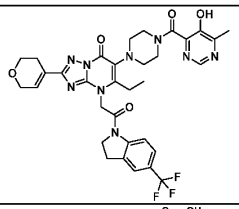
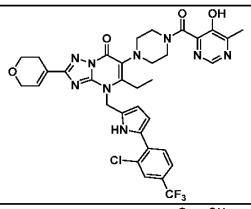
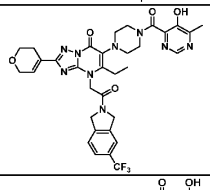
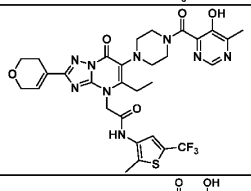
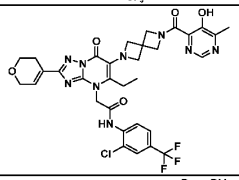
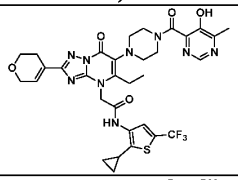
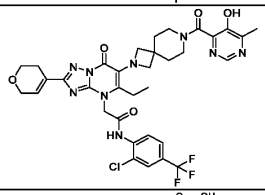
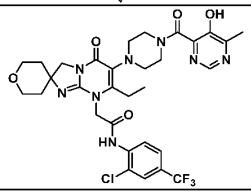
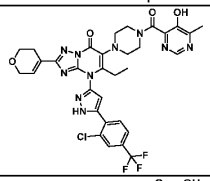
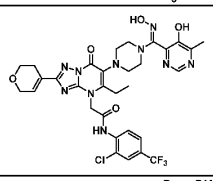
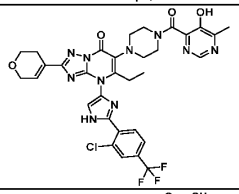
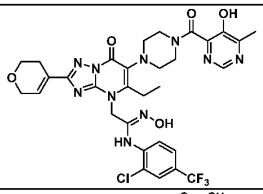
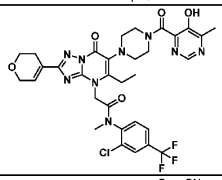
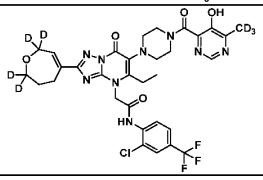
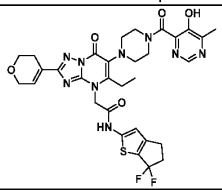
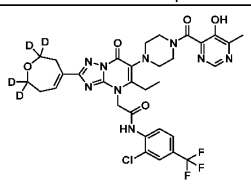
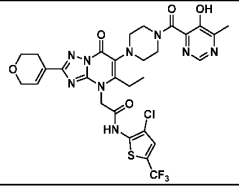
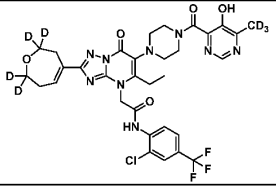
46		207	
47		208	
48		209	
49		209-1	
50		209-2	
51		210	
52		210-1	
53		210-2	
54		211	

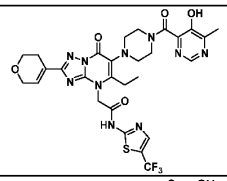
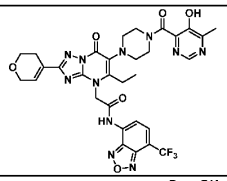
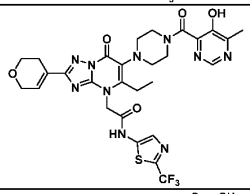
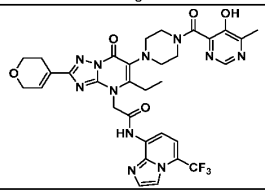
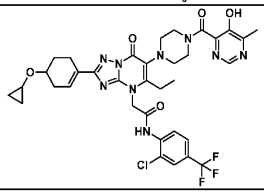
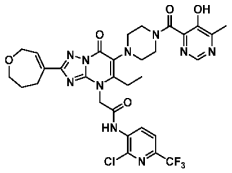
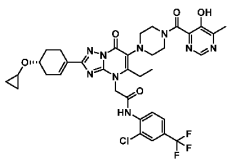
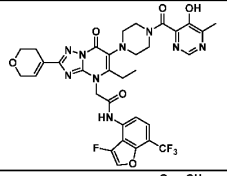
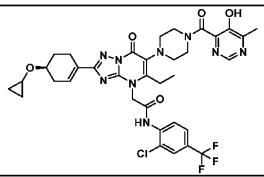
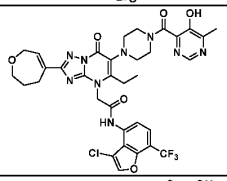
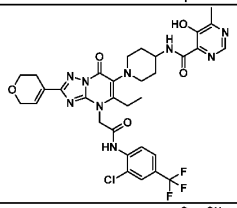
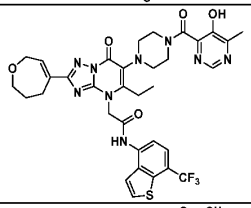
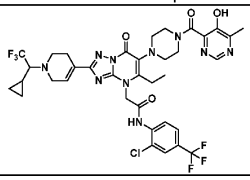
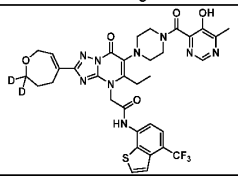
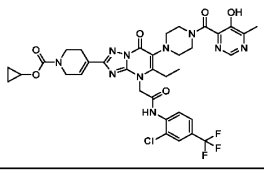
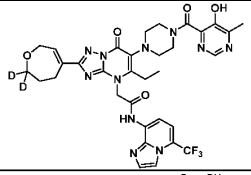
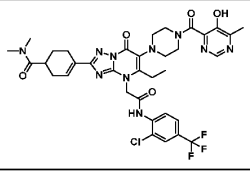
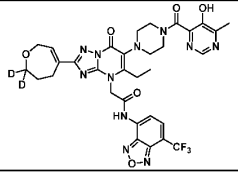
55-1		212	
55-2		213	
55		214	
56		215	
57		216	
58		217	
59-1		217-1	
59-2		217-2	
59		218	

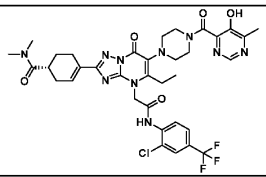
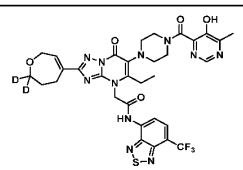
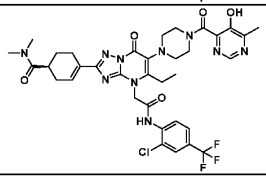
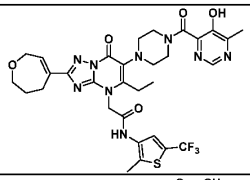
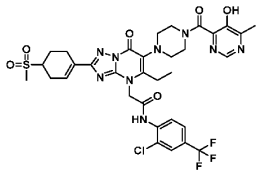
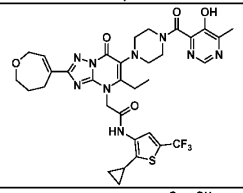
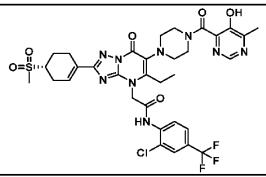
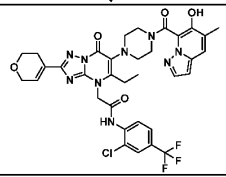
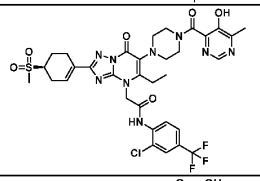
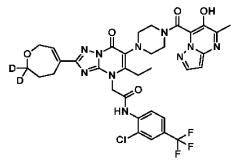
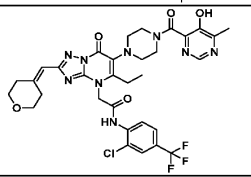
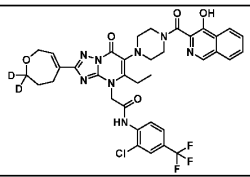
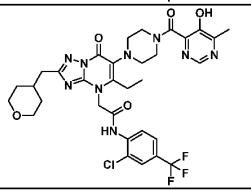
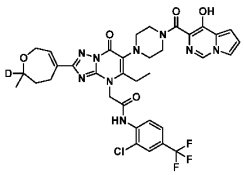
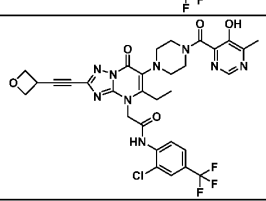
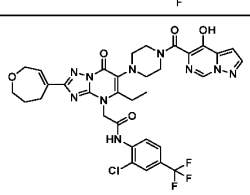
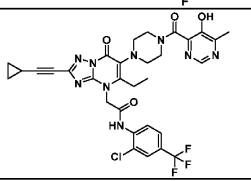
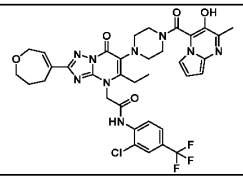
60		219	
61		220	
62		221	
63		222	
64		223	
65		224	
66		225	
67		226	
68		227	

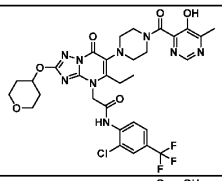
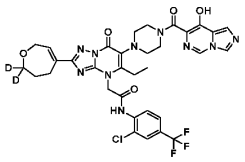
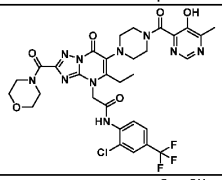
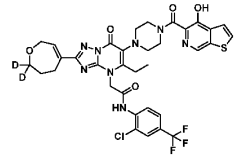
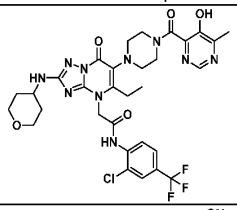
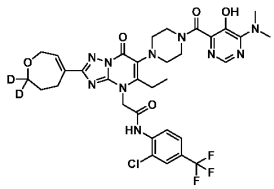
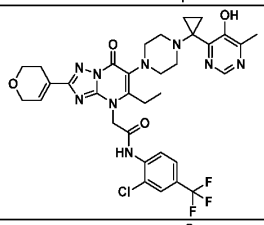
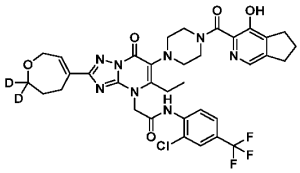
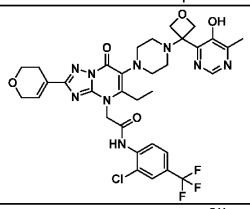
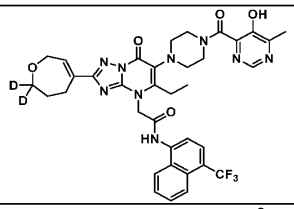
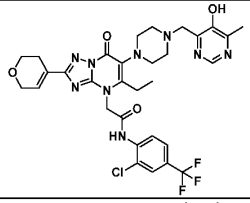
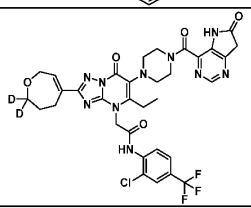
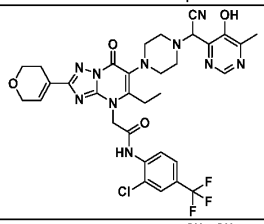
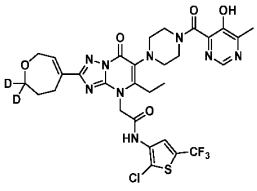
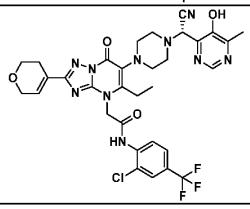
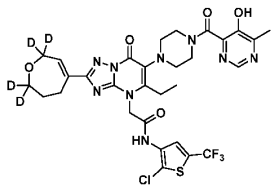
69		228	
70-1		229	
70-2		230	
70		230-1	
71		230-2	
71-1		231	
71-2		232	
72		233	
72-1		234	

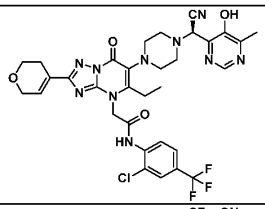
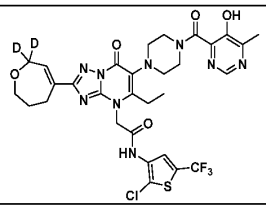
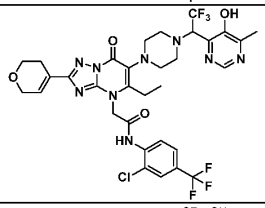
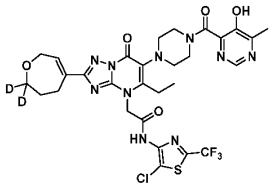
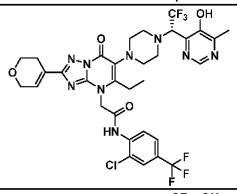
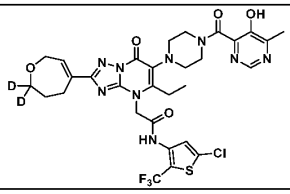
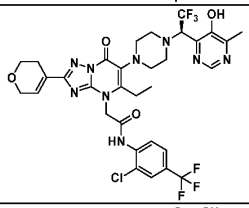
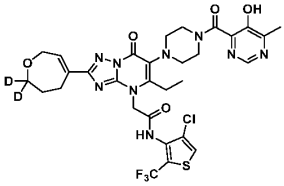
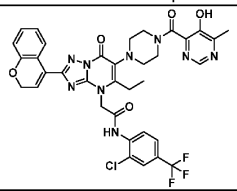
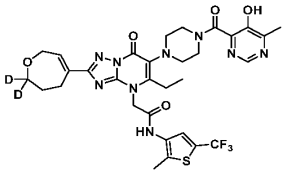
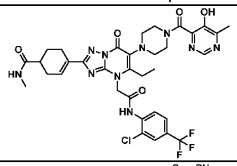
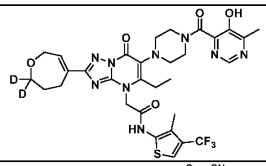
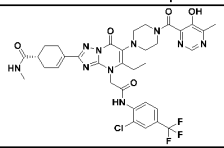
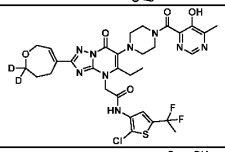
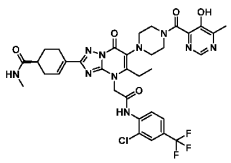
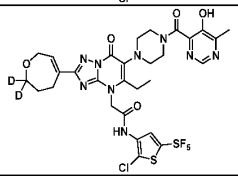
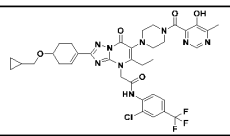
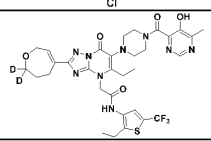
72-2		235	
73		236	
73-1		237	
73-2		238	
74		239	
75		240	
76		241	
77		242	
78		243	

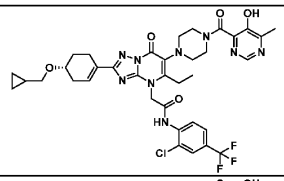
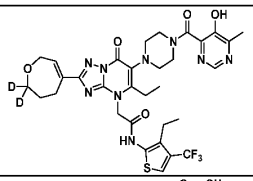
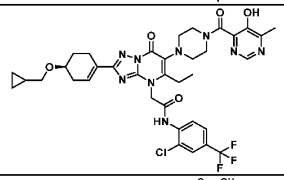
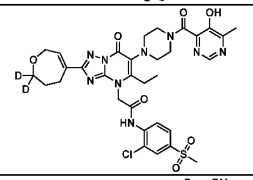
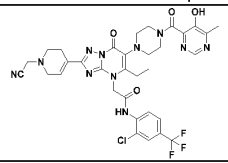
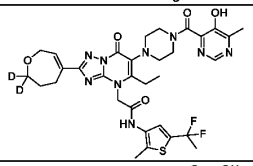
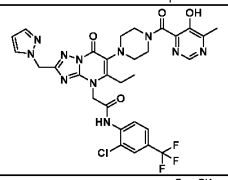
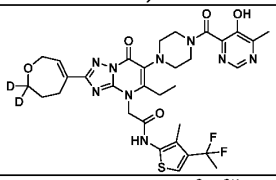
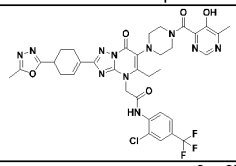
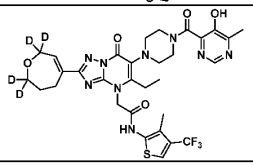
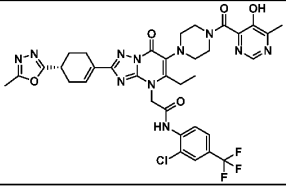
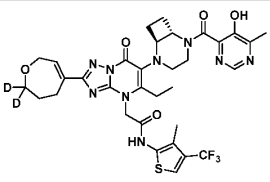
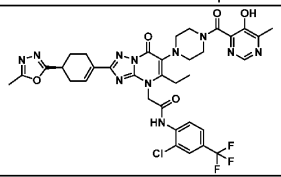
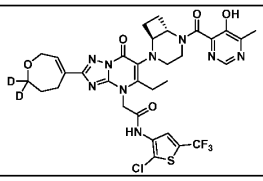
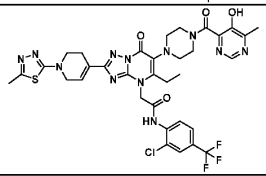
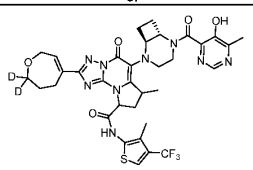
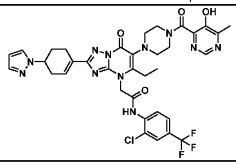
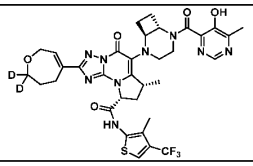
79		244	
80		245	
81		246	
82		247	
83		248	
84		249	
85		250	
86		251	
87		252	

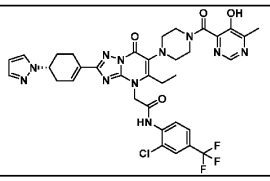
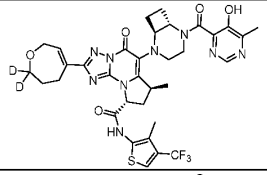
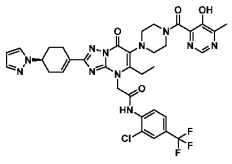
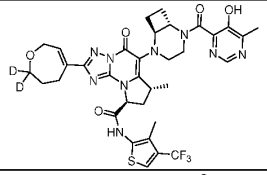
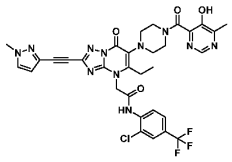
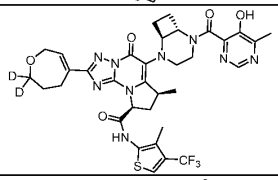
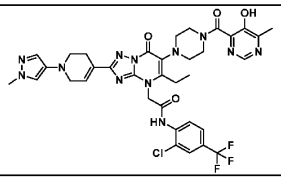
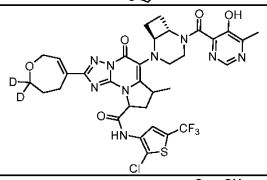
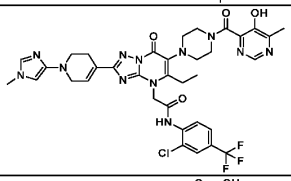
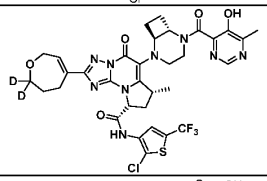
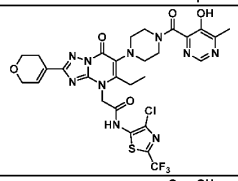
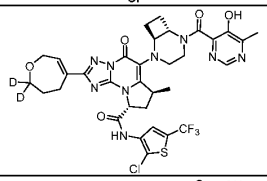
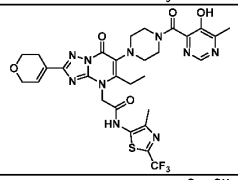
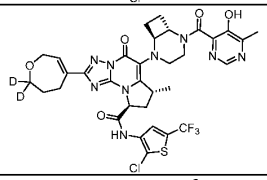
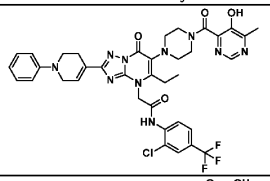
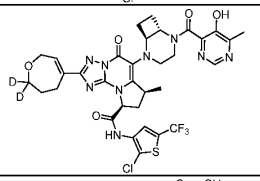
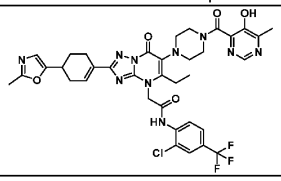
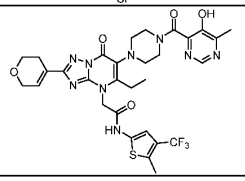
88		253	
89		254	
90		255	
90-1		256	
90-2		257	
91		258	
92		259	
93		260	
94		261	

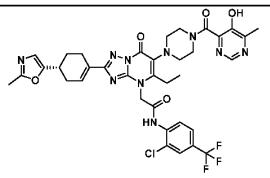
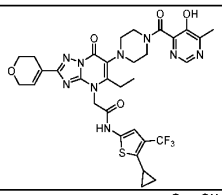
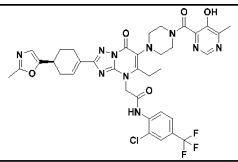
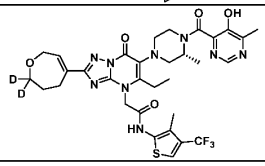
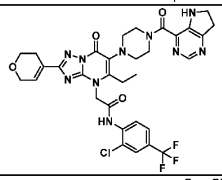
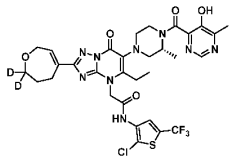
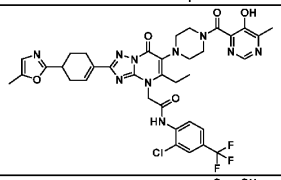
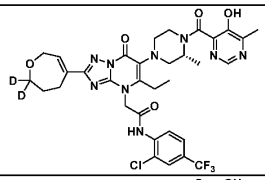
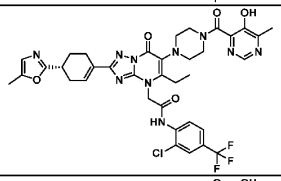
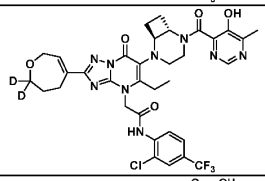
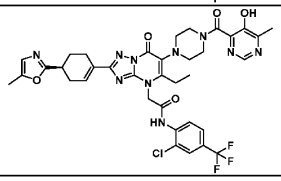
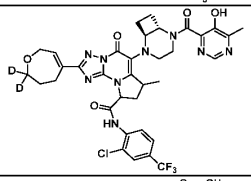
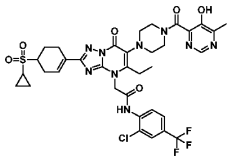
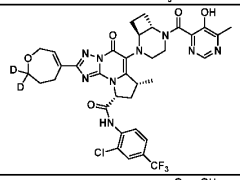
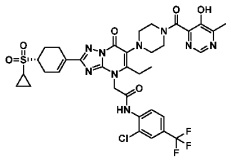
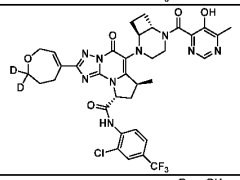
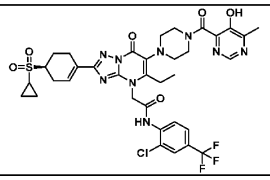
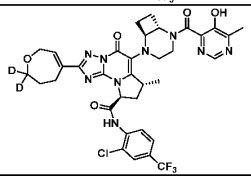
94 单一构型		262	
94 单一构型		263	
95		264	
95-1		265	
95-2		266	
96		267	
97		268	
98		269	
99		270	

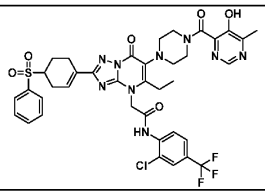
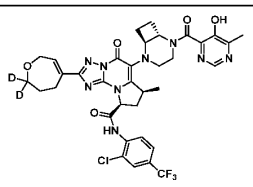
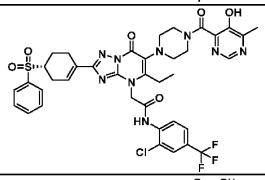
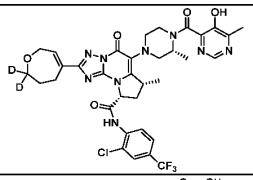
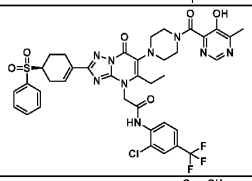
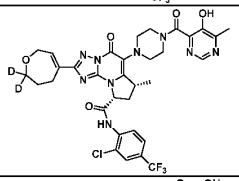
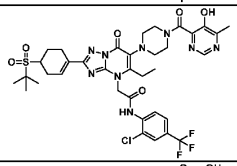
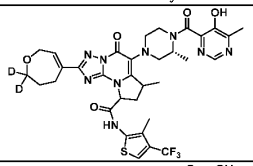
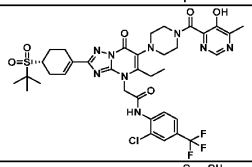
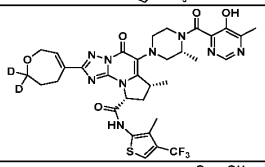
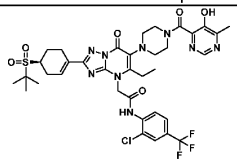
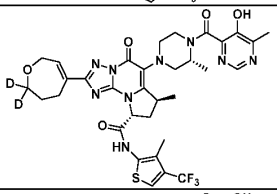
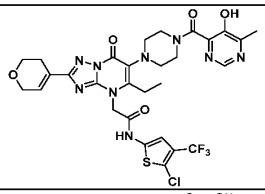
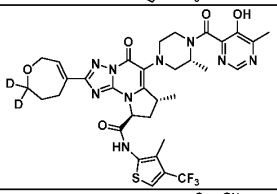
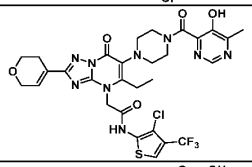
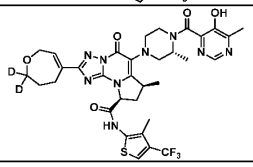
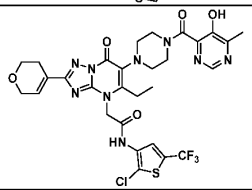
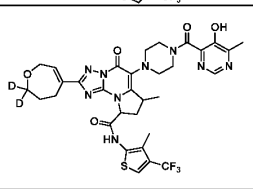
100		271	
101		272	
102		273	
103		274	
104		275	
105		276	
106		277	
106-1		278	

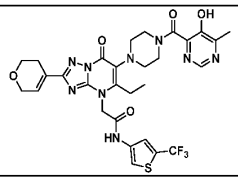
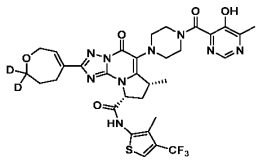
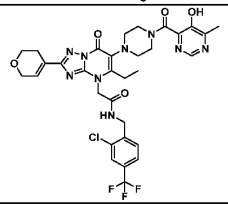
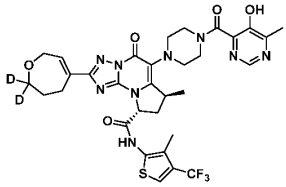
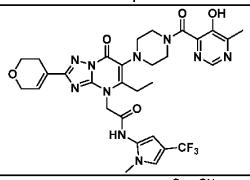
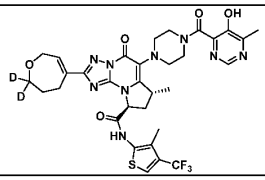
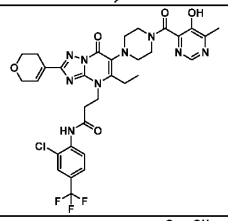
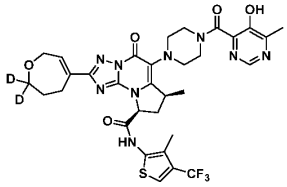
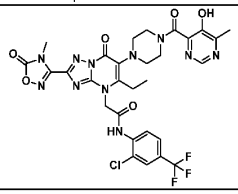
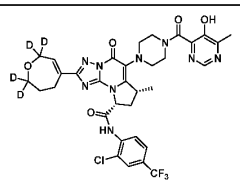
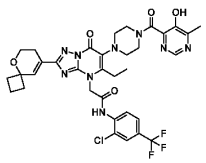
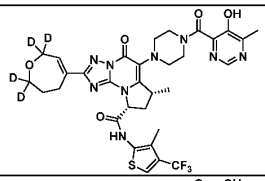
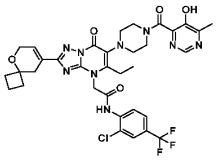
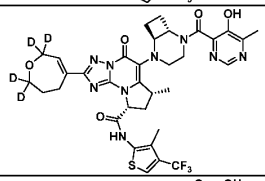
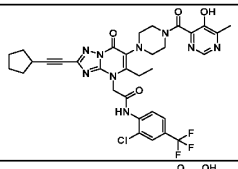
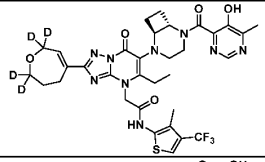
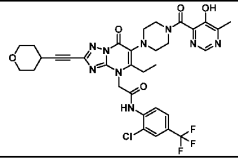
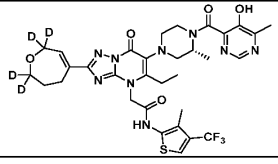
106-2		279	
107		280	
107-1		281	
107-2		282	
108		283	
109		284	
109-1		285	
109-2		286	
110		287	

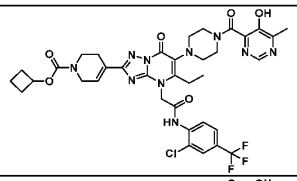
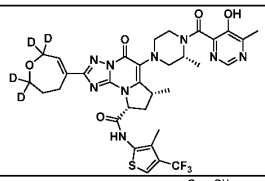
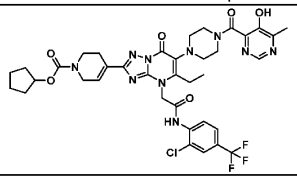
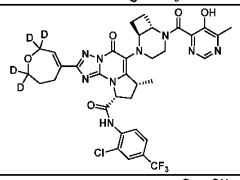
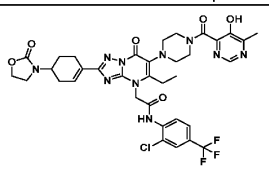
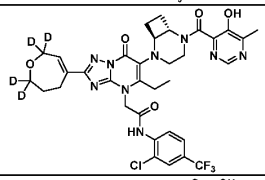
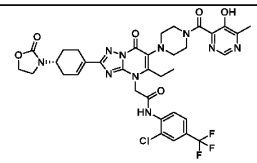
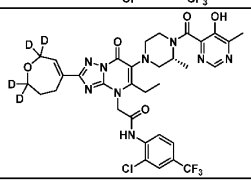
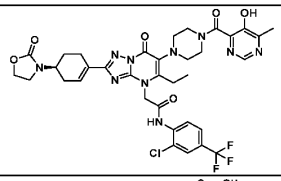
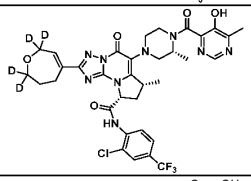
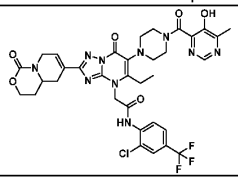
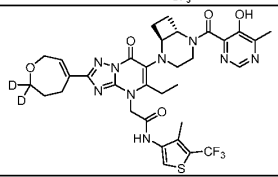
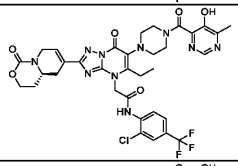
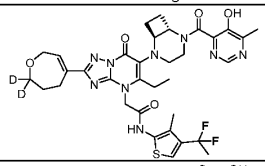
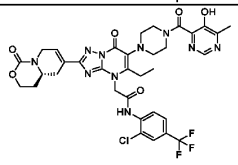
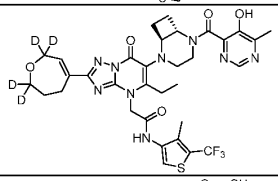
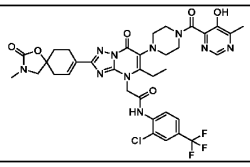
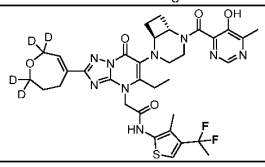
110-1		288	
110-2		289	
111		290	
112		291	
113		292	
113-1		293	
113-2		294	
114		295	
115		295 单一构型	

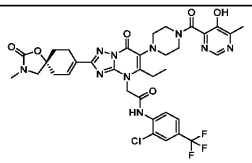
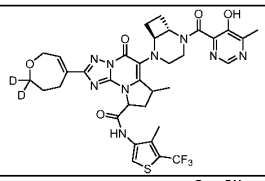
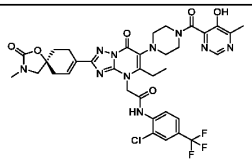
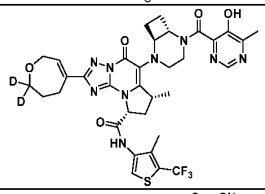
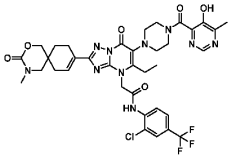
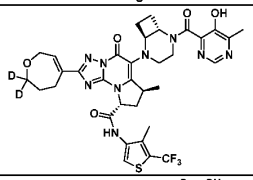
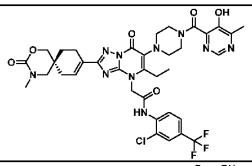
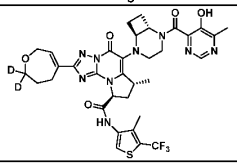
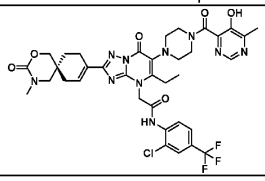
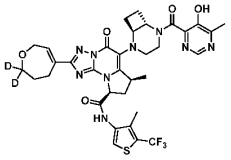
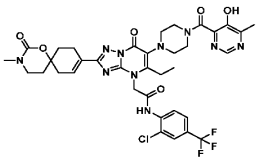
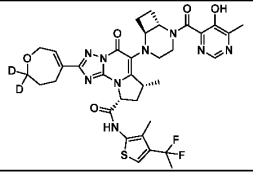
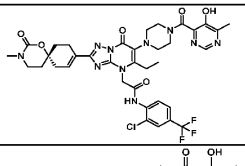
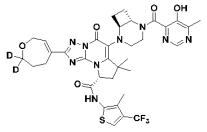
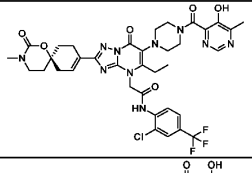
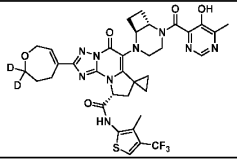
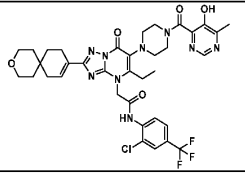
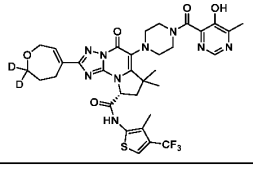
115-1		295 单一构型	
115-2		295 单一构型	
116		295 单一构型	
117		296	
118		296 单一构型	
119		296 单一构型	
120		296 单一构型	
121		296 单一构型	
122		297	

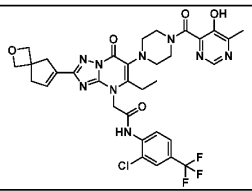
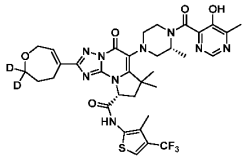
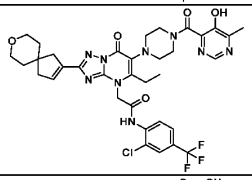
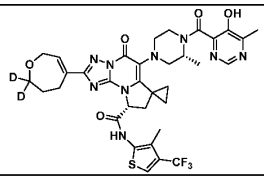
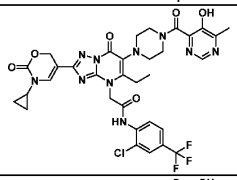
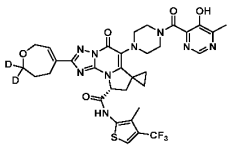
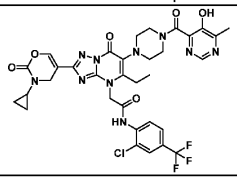
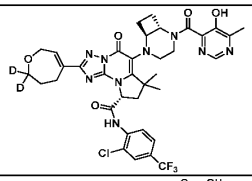
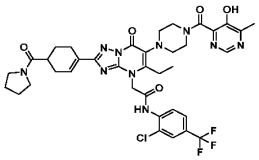
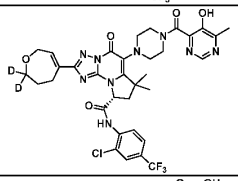
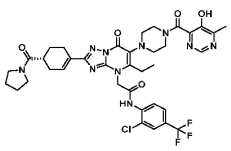
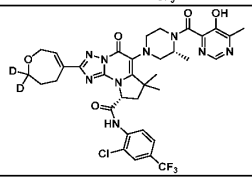
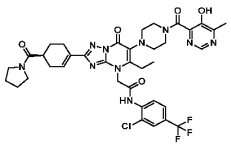
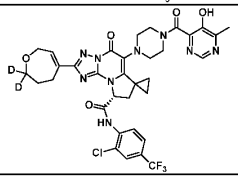
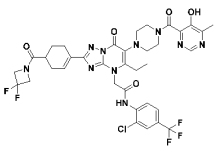
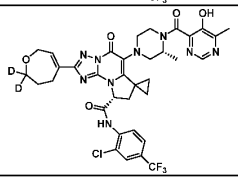
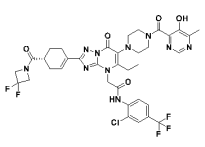
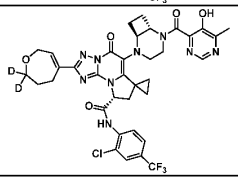
122-1		298	
122-2		299	
123		300	
124		301	
124-1		302	
124-2		303	
125		303 单一构型	
125-1		303 单一构型	
125-2		303 单一构型	

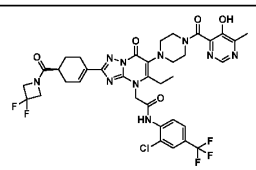
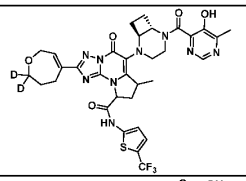
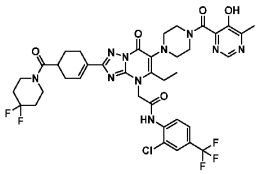
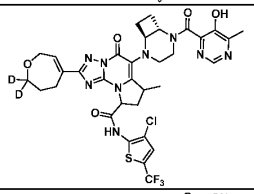
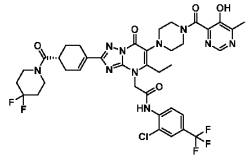
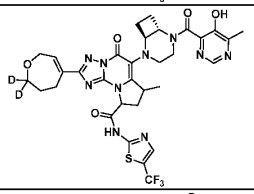
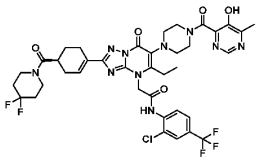
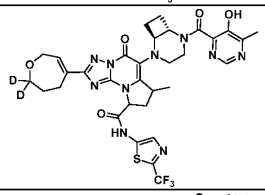
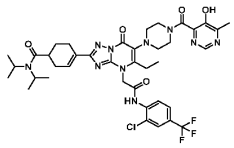
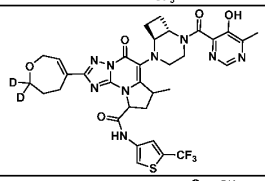
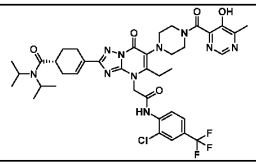
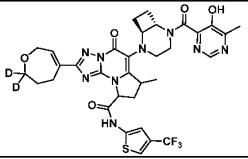
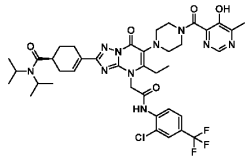
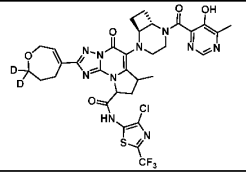
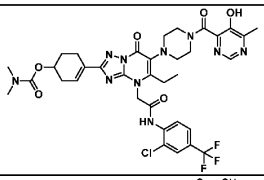
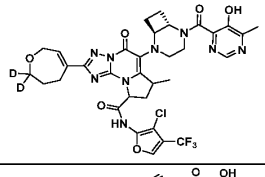
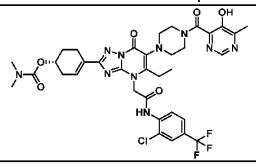
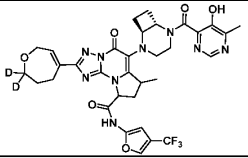
126		303 单一构型	
126-1		304	
126-2		305	
127		306	
127-1		306 单一构型	
127-2		306 单一构型	
128		306 单一构型	
129		306 单一构型	
130		307	

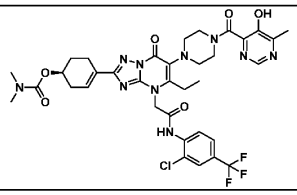
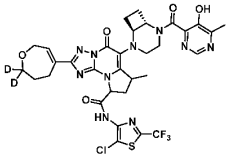
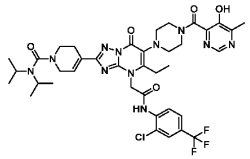
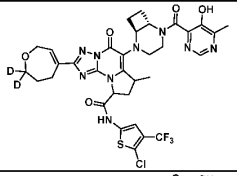
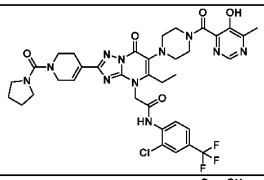
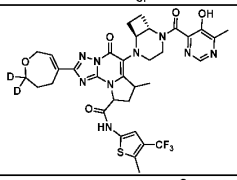
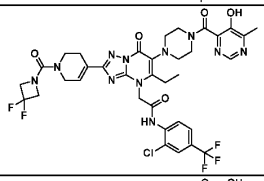
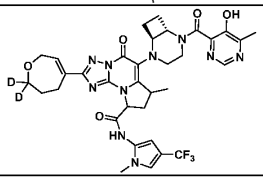
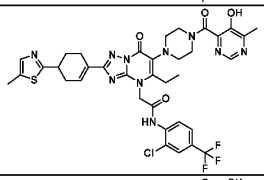
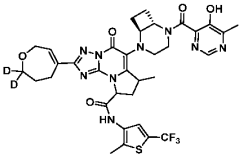
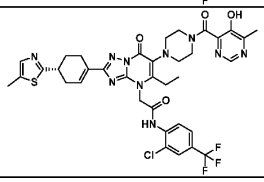
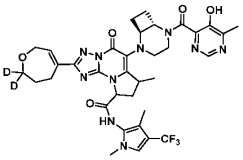
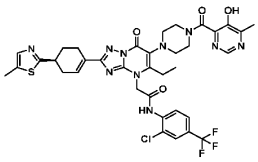
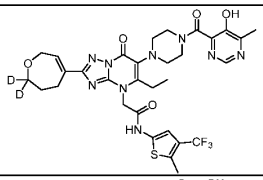
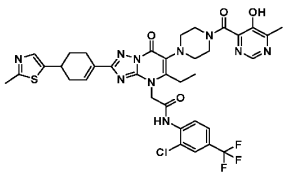
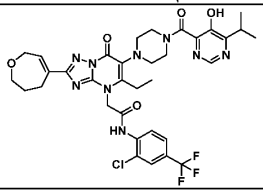
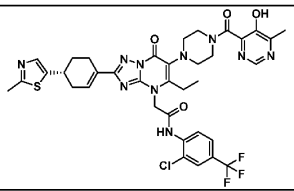
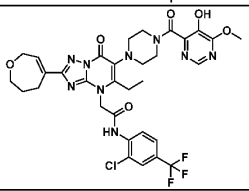
131		307 单一构型	
132		307 单一构型	
133		307 单一构型	
134		307 单一构型	
135		308	
136		309	
137		310	
138		311	
139		312	

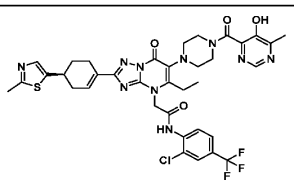
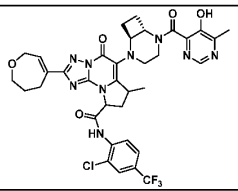
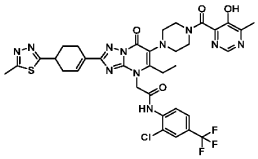
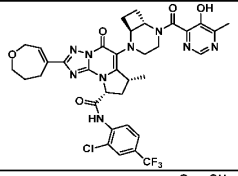
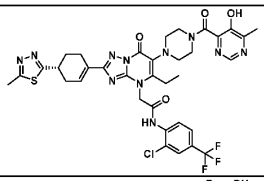
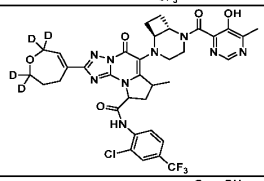
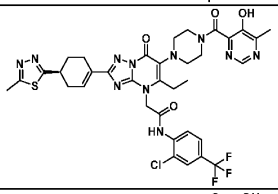
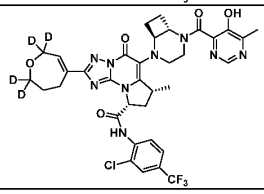
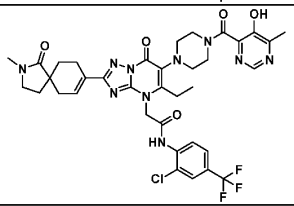
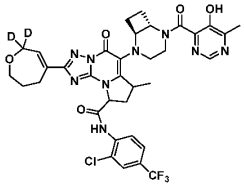
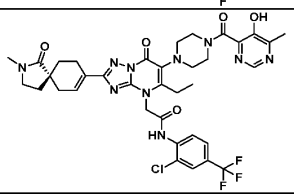
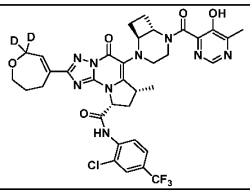
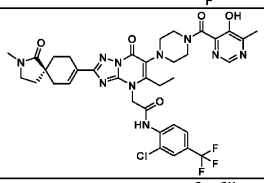
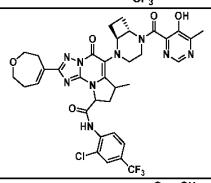
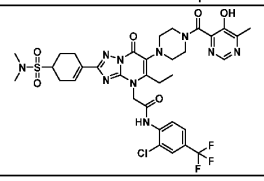
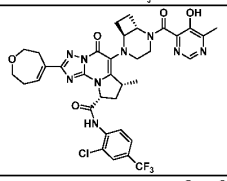
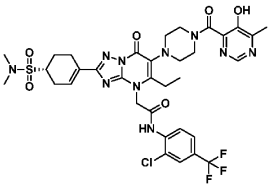
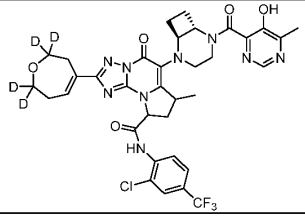
140		313	
141		314	
142		315	
142-1		316	
142-2		317	
143		318	
143-1		319	
143-2		320	
144		321	

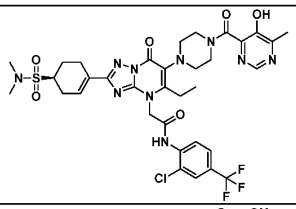
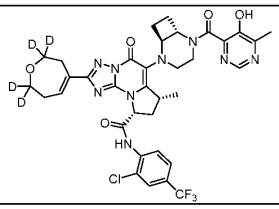
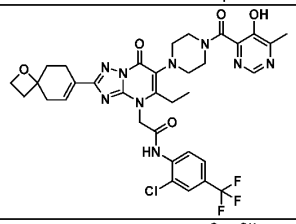
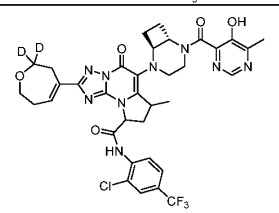
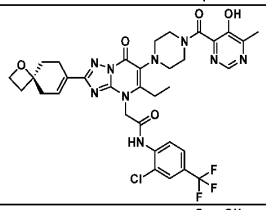
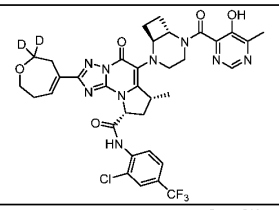
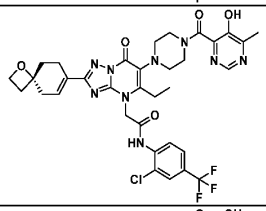
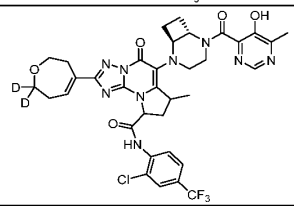
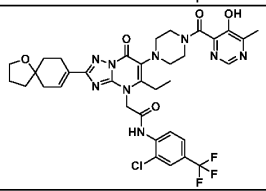
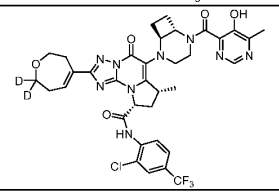
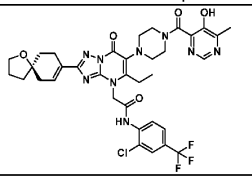
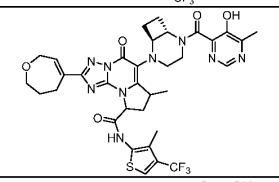
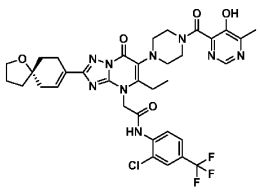
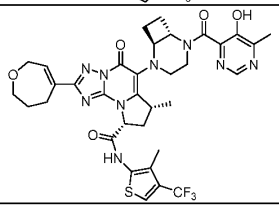
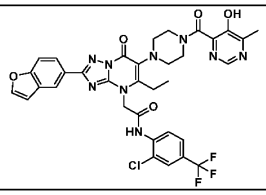
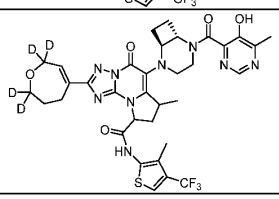
144-1		322	
144-2		322 单一构型	
145		322 单一构型	
145-1		322 单一构型	
145-2		322 单一构型	
146		323	
146-1		324	
146-2		325	
147		326	

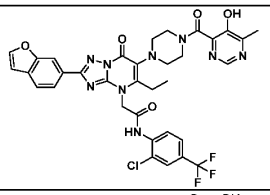
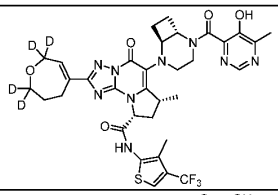
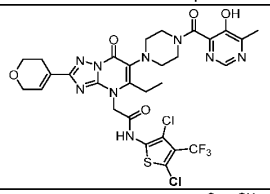
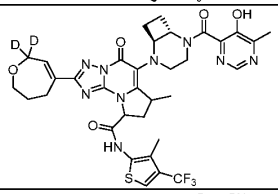
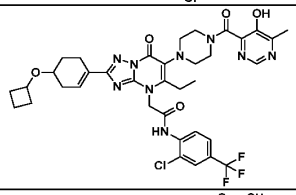
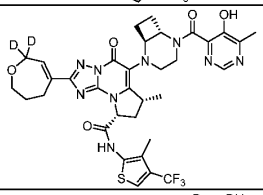
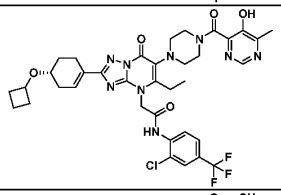
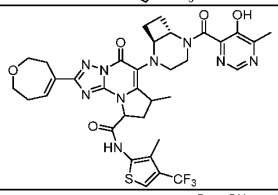
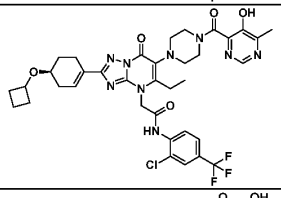
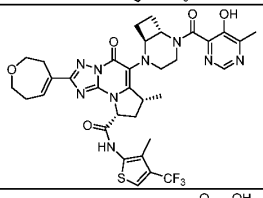
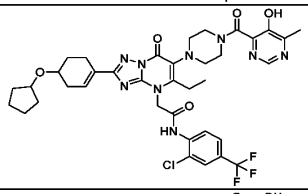
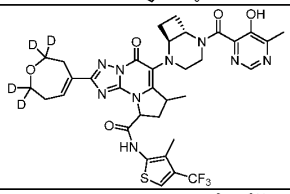
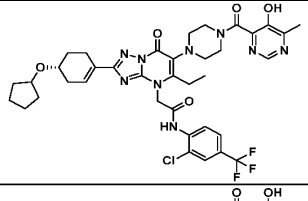
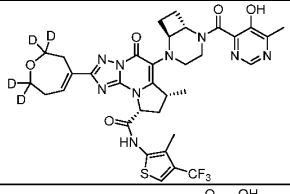
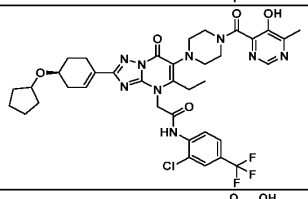
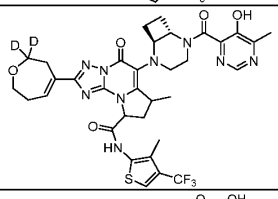
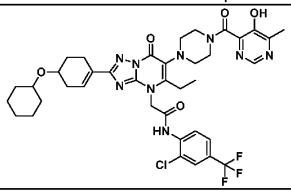
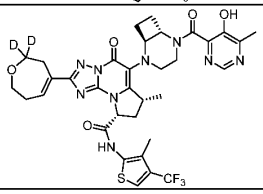
148		327	
149		328	
150		329	
151		330	
152		331	
152 单一构型		332	
152 单一构型		333	
153		334	
153-1		335	

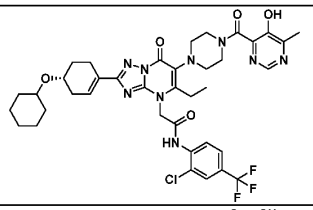
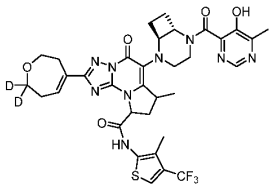
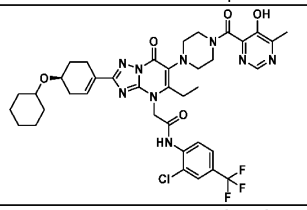
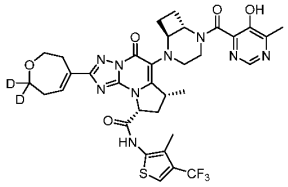
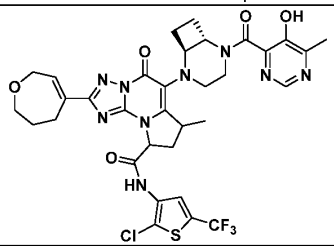
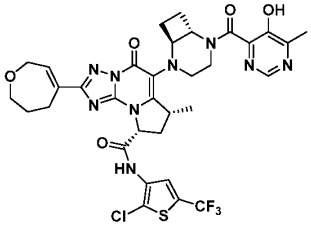
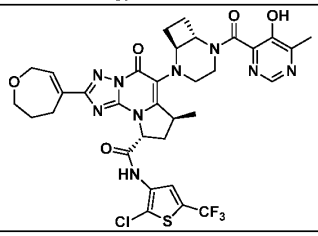
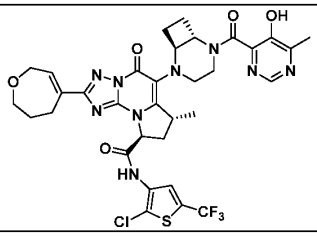
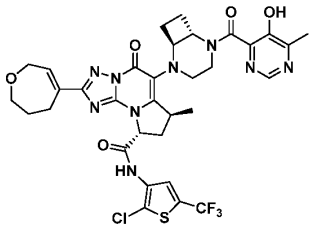
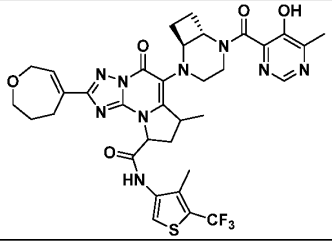
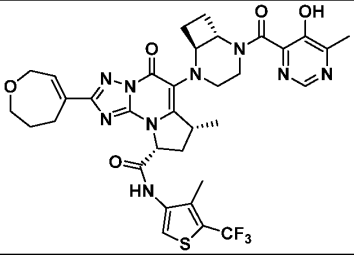
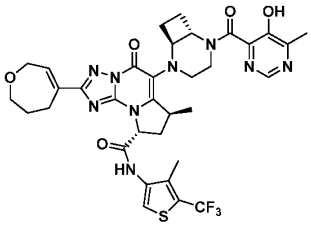
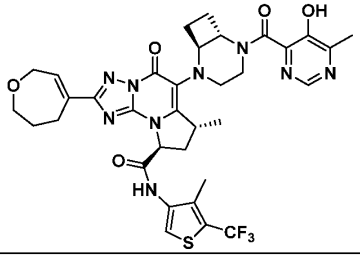
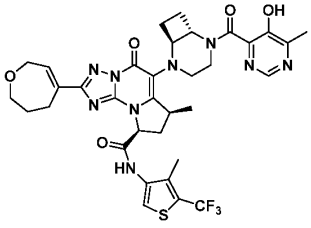
153-2		336	
154		337	
154-1		338	
154-2		339	
155		340	
155-1		341	
155-2		342	
156		343	
156-1		344	

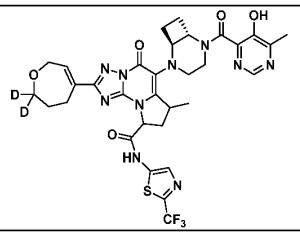
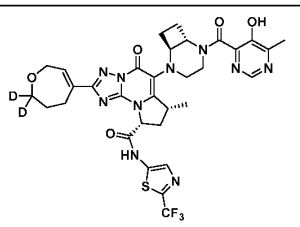
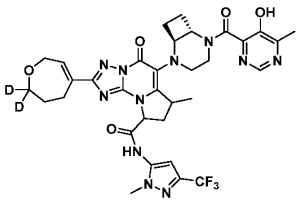
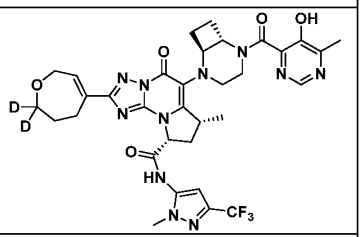
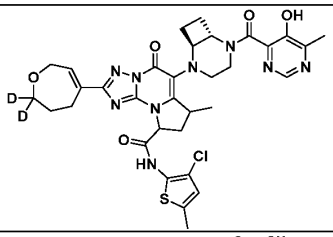
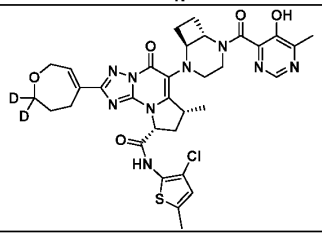
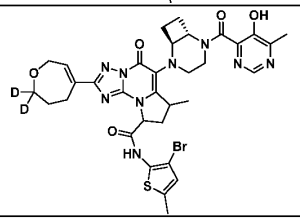
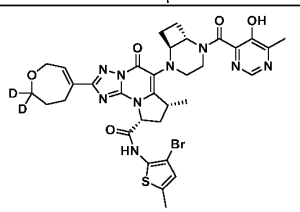
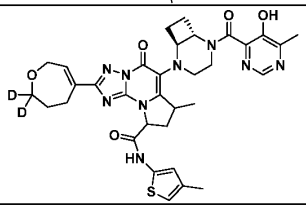
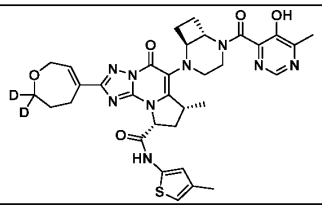
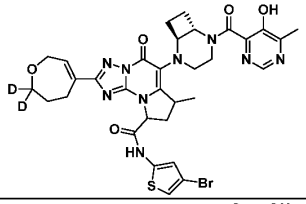
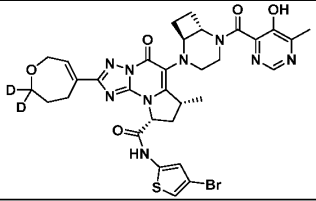
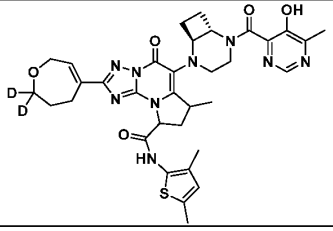
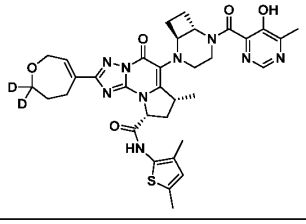
156-2		345	
157		346	
158		347	
159		348	
160		349	
160-1		350	
160-2		351	
161		352	
161-1		353	

161-2		354	
162		354-1	
162-1		355	
162-2		355-1	
163		356	
163-1		356-1	
163-2		357	
164		357-1	
164-1		358	

164-2		358-1	
165		359	
165-1		359-1	
165-2		360	
166		360-1	
166-1		361	
166-2		361 单一构型	
167		362	

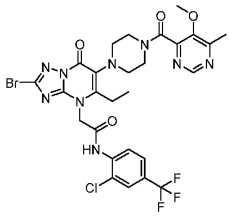
168		362-1	
169		363	
170		363-1	
170-1		364	
170-2		364-1	
171		365	
171-1		365-1	
171-2		366	
172		366-1	

172-1		367	
172-2		367-1	
368		368-1	
368-2		368-3	
368-4		369	
369-1		369-2	
369-3		369-4	

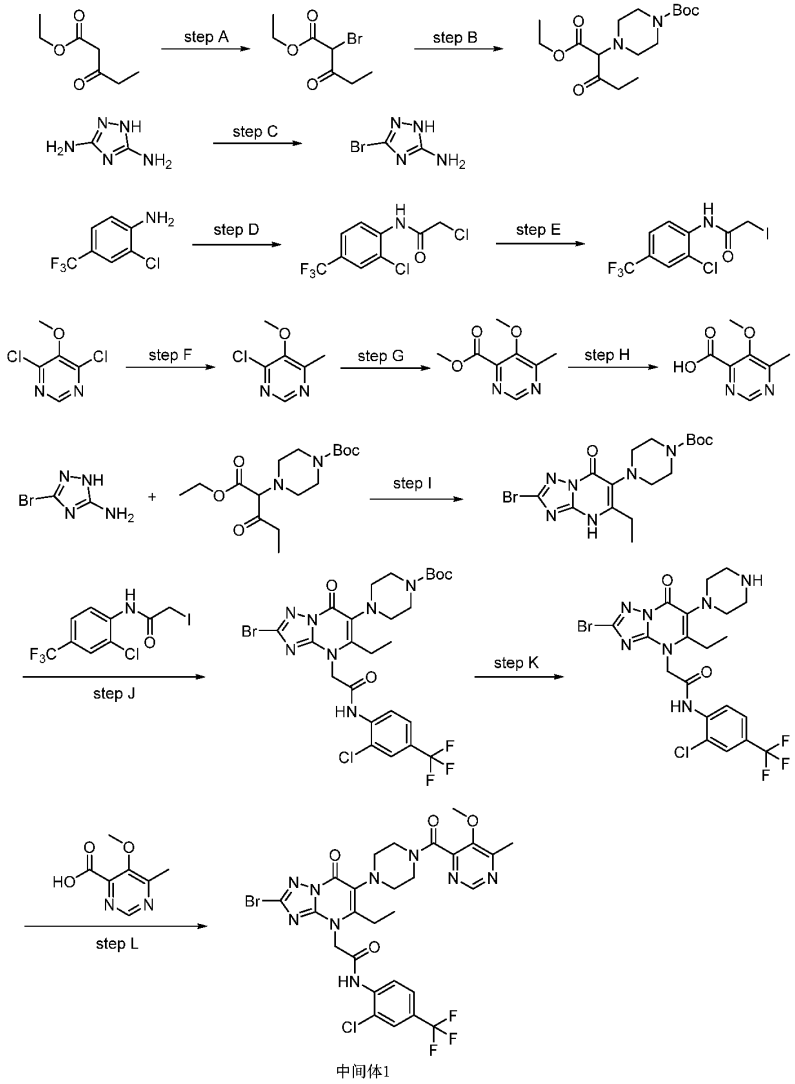
370		370-1	
371		371-1	
372		372-1	
373		373-1	
374		374-1	
375		375-1	
376		376-1	

中间体 **1**

2-(2-溴-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4 三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺



反应路线：



中间体1

操作步骤：

步骤 A：将 3-氧代戊酸乙酯（40.0 克，0.28 摩尔）溶于 DCM（400 毫升）中，加入 NBS（52 克，0.29 摩尔），然后再加入对甲苯磺酸一水合物（10.56 克，0.056 摩尔）。将反应液在室温下搅拌 2.5 小时。

TLC 监测显示原料消失后，过滤。滤液加水（500 毫升）搅拌，分液。有机相用饱和食盐水（200 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩所得残余物 2-溴-3-氧代戊酸乙酯（63 克）直接用于下一步。

步骤 B：将 2-溴-3-氧代戊酸乙酯（63 克，0.28 摩尔）和 1-Boc-哌嗪（56 克，0.30 摩尔）溶于乙

腈（1.2 升）中，加入碳酸钾（78 克，0.57 摩尔），反应液室温搅拌 5 小时。

LCMS 监测显示原料消失，过滤，滤液减压浓缩。所得残余物柱层析纯化得到 4-（1-乙氧基-1,3-二氧戊-2-基）哌嗪-1-羧酸叔丁酯（70 克）。

MS (ESI) M/Z: 329.4 $[M+H]^+$.

步骤 C：1H-1，2，4-三唑-3，5-二胺（50 g，0.5 mol）溶于氢溴酸水溶液（400 毫升）中，冰水浴冷却至 0 摄氏度。向其中滴加亚硝酸钠（52 克，0.76 摩尔）的水（130 毫升）溶液。将反应升温至室温并搅拌 1 小时，再在 100 摄氏度下搅拌过夜。

LCMS 监测显示原料消失后，冷却至室温，过滤。滤液用 10%氢氧化钠水溶液调 pH 至 7 - 7.5。用乙酸乙酯（300 毫升×5）萃取，合并有机相用饱和食盐水（200 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩干得 3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-胺（27.8 克）粗品直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 163.0 $[M+H]^+$.

步骤 D: 在 0 摄氏度下将 2-氯-4-（三氟甲基）苯胺（20 克，0.1 摩尔）溶于二氯甲烷（200 毫升）中。滴加 2-氯乙酰氯（11.55 克，0.1 摩尔）的二氯甲烷（40 毫升）溶液。反应液在 0 摄氏度下搅拌 30 分钟，然后升至室温搅拌过夜。

TLC 监测显示大部分原料消失后，将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（500 毫升）中，用二氯甲烷（200 毫升）萃取，有机相干燥，浓缩干。所得粗品柱层析纯化得到 2-氯-N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）乙酰胺（20.1 克）。

MS (ESI) M/Z: 269.8 $[M-H]^-$.

步骤 E: 将 2-氯-N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）乙酰胺（20.1 克，73.9 毫摩尔）溶于丙酮（200 毫升）中，加入碘化钾（14.22 克，85.7 毫摩尔），将反应液加热回流搅拌 4 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，冷却，过滤。滤液减压浓缩干得到 2-碘-N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）乙酰胺（26.8 克），粗品直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 362.1 $[M-H]^-$.

步骤 F: 将 4,6-二氯-5-甲氧基嘧啶（30 克，0.168 摩尔）溶于四氢呋喃（240 毫升）中，冰水浴冷却至 0 摄氏度。滴加 3M 甲基溴化镁（61.4 毫升，0.184 摩尔），加完继续在冰水浴下搅拌 1 小时。

TLC 监测显示原料消失后，加入饱和氯化铵水溶液淬灭，用乙酸乙酯（300 毫升）萃取。有机相无水硫酸钠干燥，减压浓缩。所得粗品柱层析纯化得到 4-氯-5-甲氧基-6-甲基嘧啶（20.6 克）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

步骤 G: 将 4-氯-5-甲氧基-6-甲基嘧啶（20.6 克，0.13 摩尔）、$Pd(dppf)Cl_2$•DCM（5.7 克，7 毫摩尔）和三乙胺（26.03 克，0.257 摩尔）溶于甲醇（300 毫升）中。反应液通入一氧化碳（2M Pa），在 60 摄氏度下搅拌过夜。

TLC 监测显示大部分原料消失后，冷却。减压浓缩，粗品加入水和乙酸乙酯搅拌分液，有机相无水硫酸钠干燥，减压浓缩。所得粗品柱层析纯化得到 4-氯-5-甲氧基-6-甲基嘧啶（12.4 克）。

步骤 H: 将 4-氯-5-甲氧基-6-甲基嘧啶（12.4 克，68 毫摩尔）溶于四氢呋喃（124 毫升）中，加入氢氧化锂一水合物（3.14 克，74.8 毫摩尔）的水（45 毫升）溶液，反应液室温搅拌过夜。

TLC 监测显示原料消失后，反应液减压浓缩干得到 5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羧酸锂盐（11.8 克），粗品直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 169.4 $[M+H]^+$.

步骤 I: 将 3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-胺（20 克，0.12 摩尔）和 4-（1-乙氧基-1,3-二氧戊-2-基）哌嗪-

1-羧酸叔丁酯（44.7 克，0.132 摩尔）溶于正丁醇（110 毫升）中，加入 85%磷酸（12.1 克，0.12 摩尔），反应液在 100 摄氏度下搅拌过夜。冷却，反应液减压浓缩干。残余物分散于二氯甲烷（300 毫升）中，加入三乙胺（30.3 克，0.3 摩尔）和 Boc_2O（26.2 克，0.12 摩尔），反应液室温搅拌过夜。

LCMS 监测显示原料消失后，加入水（200 毫升），搅拌，分液。有机相用饱和食盐水（100 毫升）洗，硫酸钠干燥，加压浓缩干。粗品柱层析纯化得到 4-（2-溴-5-乙基-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基）哌嗪-1-羧酸叔丁酯（16 克）。

MS (ESI) M/Z: 427.1 $[M+H]^+$.

步骤 J: 将 4-（2-溴-5-乙基-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基）哌嗪-1-羧酸叔丁酯（2.34 克，5.49 毫摩尔）和 2-碘-N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）乙酰胺（2.19 克，6.04 毫摩尔）溶于 DMF（30 毫升）中，加入二异丙基乙基胺（1.77 克，13.73 毫摩尔），反应液在 70 摄氏度下搅拌过夜。

LCMS 监测显示原料消失后，冷却，加入水（100 毫升）稀释，用稀盐酸调 PH 至 3-4。用乙酸乙酯（100 毫升*2）萃取。有机相用饱和食盐水（50 毫升）洗，硫酸钠干燥，加压浓缩干。粗品柱层析纯化得到 4-（2-溴-4-（2-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）氨基）-2-氧代乙基）-5-乙基-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基）哌嗪-1-羧酸叔丁酯（1.8 克）。

MS (ESI) M/Z: 660.06 $[M-H]^-$.

步骤 K: 将 4-（2-溴-4-（2-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）氨基）-2-氧代乙基）-5-乙基-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基）哌嗪-1-羧酸叔丁酯（1.8 克，2.72 毫摩尔）溶于二氯甲烷（20 毫升）中，加入三氟乙酸（10 毫升），反应液室温搅拌过夜。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液减压浓缩干得到 2-(2-溴-5-乙基-7-氧代-6-(哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）-N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）乙酰胺三氟乙酸盐粗品直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 560.3 $[M-H]^-$.

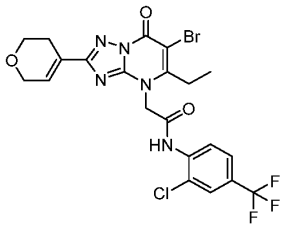
步骤 L: 将上步 2-（2-溴-5-乙基-7-氧代-6-（哌嗪-1-基）-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）-N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）乙酰胺三氟乙酸盐粗品（2.72 毫摩尔）和 5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羧酸锂盐（0.62 克，3.52 毫摩尔）溶于 DMF（30 毫升）中，冰水浴下加入二异丙基乙基胺（1 克，7.7 毫摩尔）和 HATU（1.3 克，3.42 毫摩尔），反应液室温搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液倒入水（100 毫升）中，用乙酸乙酯（100 毫升×2）萃取。有机相饱和食盐水（50 毫升）洗，硫酸钠干燥，减压浓缩干。粗品柱层析纯化得到 2-(2-溴-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4 三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺（1.1 克）。

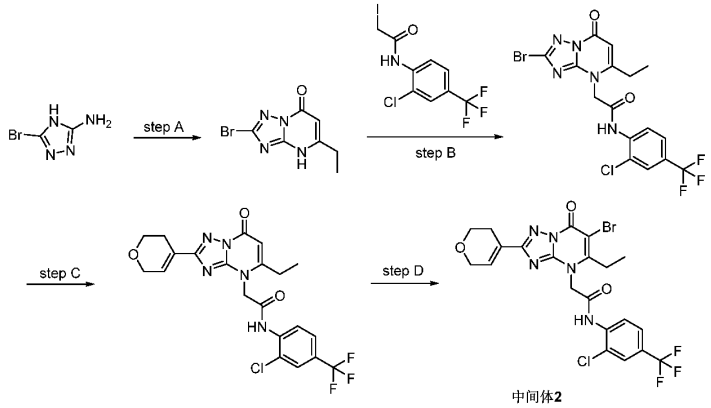
MS (ESI) M/Z: 712.1 $[M+H]^+$.

中间体 2

2-(6-溴-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺



反应路线：



操作步骤：

步骤 A：将 5-溴-4H-1,2,4-三唑-3-胺（10 克，61 毫摩尔）和丙酰乙酸乙酯（11.05 克，77 毫摩尔）溶于醋酸（35 毫升）中，加热在 80 摄氏度下搅拌过夜

LCMS 监测显示原料消失后，冰水浴冷却，搅拌 1 小时，过滤，得到白色固体产品。滤液减压浓缩，残余物加入乙醇搅拌，再过滤，合并固体烘干得到 2-溴-5-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7（4H）-酮（5.6 克）。

MS (ESI) M/Z: 243.1 $[M+H]^+$.

步骤 B：将 2-溴-5-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7（4H）-酮（5.6 克，23 毫摩尔）和 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-碘乙酰胺（9.24 克，25 毫摩尔）加入 1，4-二氧六环（120 毫升）中，再加入二异丙基乙基胺（8.96 克，69 毫摩尔）。反应液在 80 摄氏度下搅拌过夜。

LCMS 监测显示原料消失，冷却至室温。加入水（200 毫升）和乙酸乙酯（200 毫升），搅拌分液。有机相用饱和食盐水（50 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 2-（2-溴-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）-N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）乙酰胺（6 克）。

MS (ESI) M/Z: 478.1 $[M+H]^+$.

步骤 C：将 2-（2-溴-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）-N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）乙酰胺（6 克，12.5 毫摩尔），2-（3,6-二氢-2H-吡喃-4-基）-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷（3.42 克，16.3 毫摩尔），磷酸钾（7.98 克，37.6 毫摩尔）和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物（0.51 克，0.63 毫摩尔）加入 1，4-二氧六环（120 毫升）和水（60 毫升）中，氮气置换 3 次，反应液在 80 摄氏度下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失，冷却至室温。反应液倒入水（500 毫升）中，搅拌，过滤。固体打浆，过滤，烘干得到 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（2-（3,6-二氢-2H-吡喃-4-基）-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺（4.9 克）。

MS (ESI) M/Z: 482.1 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.26 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.73 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.49 – 2.33 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

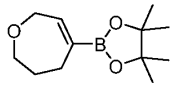
步骤 D:将 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（2-（3,6-二氢-2H-吡喃-4-基）-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺（2 克，4.16 毫摩尔）溶于 DMF（20 毫升）中，加入 NBS（1.11 克，6.25 毫摩尔），反应液在 50 摄氏度下搅拌过夜。

LCMS 监测显示大部份原料消失，冷却。将反应液倒入水（100 毫升）中，用乙酸乙酯（100 毫升*2）萃取。合并有机相用饱和食盐水（50 毫升）洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩干。所得粗品用硅胶柱层析纯化得 2-(6-溴-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺（1.6 克）。

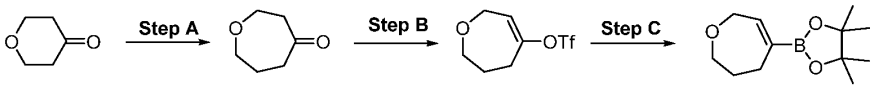
MS (ESI) M/Z: 558.0 $[M-H]^-$.

中间体 3

4,4,5,5-四甲基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-1,3,2-二氧硼烷



反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 在三口瓶中将化合物四氢-4H-吡喃-4-酮 (15.5 g, 154.8 mmol) 溶于超干二氯甲烷 (400 mL) 中，然后反应体系降温至零下 78 摄氏度， 随后在氮气保护下缓慢加入三氟化硼乙醚溶液 (22 mL) 滴加完毕后再缓慢滴加重氮甲基(三甲基)硅烷 (86 mL) 反应液从零下 78 摄氏度缓慢升至室温并搅拌 3 个小时。

TLC 监测显示原料消失后, 反应液加入水,用二氯甲烷萃取，有机相加入无水硫酸钠干燥，然后过滤，有机相减压浓缩。粗产品硅胶柱纯化，得到环氧己烷-4-酮 (4.7 g) 。

^{1}HNMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 3.91 - 3.81 (m, 4H), 2.74 - 2.63 (m, 4H), 1.92 - 1.80 (m, 2H).

步骤 B: 将环氧己烷-4-酮(4.7 g, 41.2 mmol) 溶在无水四氢呋喃 (20 mL) 中，反应体系抽真空置换氮气，然后在-78ºC 下滴加双三甲基硅基胺基锂 (45 mL, 45.0 mmol)，滴加完毕后反应液在-78ºC 搅拌 2 个小时，然后将 *N*-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (16.2 g, 45.3 mmol) 溶在无水四氢呋喃中随后滴加到反应瓶中, 反应体系缓慢升至室温然后搅拌 1 个小时。

TLC 监测显示原料消失后，反应液加入饱和氯化铵水溶液淬灭，然后用乙酸乙酯萃取，有机相加入无水硫酸钠干燥，然后过滤，有机相减压浓缩。粗产品硅胶柱纯化，得到 2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基三氟甲磺酸酯 (2.5 g)。

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 2H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 2H).

步骤 C: 将 2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基三氟甲磺酸酯 (1.0 g，4.06 mmol) 和联硼酸频那醇酯 (1.2 g, 4.8 mmol) 溶于超干 1,4-二氧六环 (15 mL)，再向反应体系中加入 1,1'-双(二-苯基膦基)二茂铁二氯化

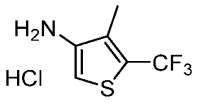
钯 (300 mg, 406.2 μmol) 和乙酸钾 (1.2 g, 12.2 mmol), 反应体系在氮气保护下 80°C 搅拌 3 小时。

TLC 监测显示原料消失后，反应液直接减压浓缩到粗产品，所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 4,4,5,5-四甲基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-1,3,2-二氧硼烷 (300 mg)。

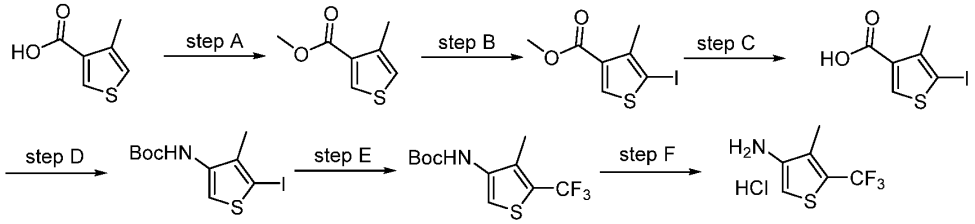
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.41 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.13 - 4.12 (m, 2H), 3.71 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.31-2.28 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.20 (s, 12H).

中间体 4

4-甲基-5-（三氟甲基）噻吩-3-胺盐酸盐



反应路线:



操作步骤：

步骤 A：将 4-甲基噻吩-3-甲酸（10 克，70.3 毫摩尔）溶于甲醇（100 毫升），加入浓硫酸（6.89 克，70.3 毫摩尔），75 摄氏度下反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后，将反应液减压浓缩。再加入碳酸氢钠水溶液调节 PH 至中性，用乙酸乙酯（50 毫升）萃取两次，合并有机相，有机相用饱和食盐水（20 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，得到粗品 4-甲基噻吩-3-甲酸甲酯（9.5 克），直接用于下一步。

步骤 B：将 4-甲基噻吩-3-甲酸甲酯（4 克，26.3 毫摩尔）溶于氯仿（80 毫升），乙酸（80 毫升）中，加入 N-碘代丁二酰亚胺（6.51 克，28.9 毫摩尔），反应液在室温下搅拌 3 小时。

TLC 监测显示原料消失后，反应液倒入亚硫酸钠溶液（100 毫升），用二氯甲烷（100 毫升）萃取两次，合并有机相，有机相用碳酸氢钠溶液洗涤，饱和食盐水（100 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，所得残余物硅胶柱层析，得到 5-碘-4-甲基噻吩-3-甲酸甲酯（5.5 克）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

步骤 C：将 5-碘-4-甲基噻吩-3-甲酸甲酯（5.5 克，19.5 毫摩尔）溶于四氢呋喃（30 毫升），水（20 毫升），甲醇（20 毫升）中，加入氢氧化钠（1.56 克，39 毫摩尔），在室温反应 2 小时。

TLC 监测显示原料消失，减压浓缩，加入水（100 毫升），甲基叔丁基醚（100 毫升）萃取杂质。所得水相加入稀盐酸调节 pH 至 3~4，用乙酸乙酯（100 毫升）萃取两次，合并有机相，有机相用饱和食盐水（100 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，得到粗品 5-碘-4-甲基噻吩-3-甲酸，直接投下一步。

MS (ESI) M/Z: 267.0 $[M-H]^-$.

步骤 D：将 5-碘-4-甲基噻吩-3-甲酸（5.1 克，19 毫摩尔）溶于叔丁醇（50 毫升）中，加入叠氮磷酸二苯酯（5.5 克，19.97 毫摩尔），三乙胺（2 克，19.97 毫摩尔），加热在 60 摄氏度反应 1 小时，再升温至 90 摄氏度过夜。

TLC 监测显示原料消失，冷却。加入水（100 毫升），用乙酸乙酯（100 毫升）萃取两次，合并有机相，有机相用饱和食盐水（100 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，所得残余物硅胶柱层析，得到（5-碘-4-甲基噻吩-3-基）氨基甲酸叔丁酯（3.9 克）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

步骤 E：将（5-碘-4-甲基噻吩-3-基）氨基甲酸叔丁酯（2.1 克，6.18 毫摩尔）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（20 毫升）中，加入二苯基(三氟甲基)锍三氟甲磺酸盐（5 克，12.36 毫摩尔），铜粉（1.19 克，18.58 毫摩尔），加热在 60 摄氏度反应过夜。

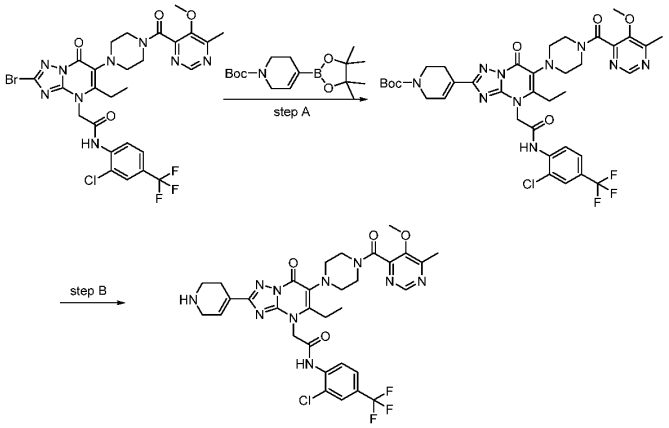
TLC 监测显示原料消失，冷却。硅藻土过滤，加入水（100 毫升），用乙酸乙酯（100 毫升）萃取两次，合并有机相，有机相用饱和食盐水（100 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，所得残余物硅胶柱层析，得到（4-甲基-5-（三氟甲基）噻吩-3-基）氨基甲酸叔丁酯（1.5 克）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

步骤 F：将（4-甲基-5-（三氟甲基）噻吩-3-基）氨基甲酸叔丁酯（1.5 克，5.33 毫摩尔）溶于乙酸乙酯（10 毫升）中，加入氯化氢乙酸乙酯（4M，20 毫升），室温下反应 2 小时。

TLC 监测显示原料消失，减压浓缩，得到 4-甲基-5-（三氟甲基）噻吩-3-胺盐酸盐（560 毫克）。

中间体 5



步骤 A：将 2-（2-溴-5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）-N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）乙酰胺（1 克，1.4 毫摩尔），4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基）-3,6-二氢吡啶-1（2H）-羧酸叔丁酯（430 毫克，1.4 毫摩尔），碳酸钠（372 毫克，3.5 毫摩尔）和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物（60 毫克，0.07 毫摩尔）加入 1，4-二氧六环（20 毫升）和水（2.5 毫升）中，氮气置换 3 次，反应液在 100 摄氏度下搅拌过夜。

LCMS 监测显示原料消失后，冷却至室温，加入水（50 毫升）和乙酸乙酯萃取（50 毫升）搅拌，分液。水相再用乙酸乙酯（50 毫升）萃取一次。合并有机相，用饱和食盐水（50 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 4-（4-（2-（（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）氨基）-2-氧乙基）-5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基）-3,6-二氢吡啶-1（2H）-羧酸叔丁酯（450 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 813.2 $[M-H]^-$.

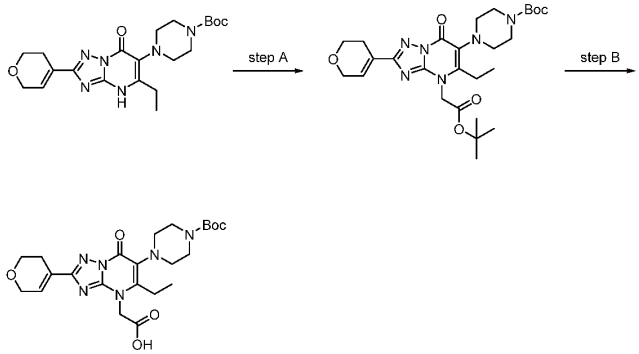
步骤 B：4-（4-（2-（（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）氨基）-2-氧乙基）-5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-

甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基）-3,6-二氢吡啶-1（2H）-羧酸叔丁酯（150 毫克，0.18 毫摩尔）溶于二氯甲烷（2 毫升）中，加入三氟乙酸（1 毫升），反应液室温搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失，反应液减压浓缩干，所得 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-2-（1,2,3,6-四氢吡啶-4-基）-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺粗品直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 715.3 $[M+H]^+$.

中间体 6



步骤 A：将 4-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯（500 毫克，1.16 毫摩尔），2-溴乙酸叔丁酯（238 毫克，1.22 毫摩尔）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（4 毫升）中，再加入 N,N-二异丙基乙胺（450 毫克，3.49 毫摩尔），反应液在 55 摄氏度下搅拌过夜

LCMS 监测显示原料消失后，加入水（30 毫升），用乙酸乙酯萃取（40 毫升）萃取 2 次，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（30 毫升）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 4-(4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯（500 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 567.4 $[M+Na]^+$.

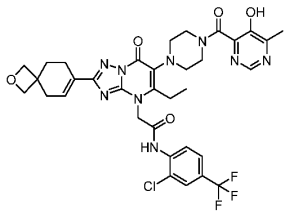
步骤 B：将 4-(4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯（500 毫克，0.92 毫摩尔）溶于四氢呋喃（10 毫升）和甲醇（4 毫升），再加入 1M 氢氧化钠水溶液（1.4 毫升），反应液在室温下搅拌过夜。

LCMS 监测显示原料消失，冷却至室温。用 1M 稀盐酸水溶液调 PH=3，加入乙酸乙酯萃取（40 毫升）萃取 2 次，合并有机相，有机相用饱和食盐水（10 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到 2-(6-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸（400 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 487.6 $[M-H]^-$.

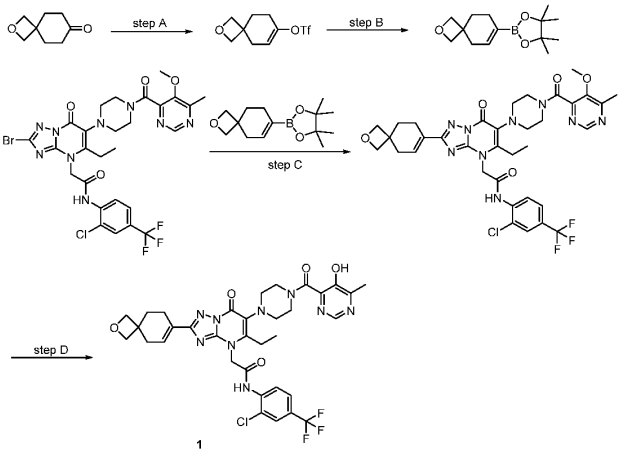
实施例 1

N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2-氧杂螺[3.5]壬-6-烯-7-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺



也可按照以下步骤合成

反应路线：



1

操作步骤：

步骤 A：将 2-氧杂螺[3.5]壬-7-酮（500 毫克，3.57 毫摩尔）溶于无水四氢呋喃（10 毫升）中，-70 摄氏度下滴加二(三甲基硅基)氨基锂（1M，4.28 毫升，4.28 毫摩尔），-70 摄氏度下反应 2 小时。

-70 摄氏度下向反应液中滴加入 1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺（1.91 克，5.35 毫摩尔）的四氢呋喃（10 毫升）溶液，室温反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后加入氯化铵水溶液（30 毫升）搅拌 10 分钟，加入乙酸乙酯萃取（40 毫升）萃取 2 次，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（50 毫升）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 2-氧杂螺[3.5]壬-6-烯-7-基三氟甲磺酸酯（800 毫克）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.71 (s, 1H), 4.53 – 4.43 (m, 4H), 2.54 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 2H).

步骤 B: 将 2-氧杂螺[3.5]壬-6-烯-7-基三氟甲磺酸酯（800 毫克，2.94 毫摩尔），双联硼酸频哪醇酯（895.47 毫克，3.53 毫摩尔）溶于二氧六环（20 毫升）中，加入乙酸钾（865.18 毫克，8.81 毫摩尔）和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯二氯甲烷络合物（238.3 毫克，0.294 毫摩尔），真空氮气置换 2-3 次，80 摄氏度反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后，加入水（30 毫升），乙酸乙酯（20 毫升×2）萃取，有机相先用饱和食盐水（50 毫升）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩得到 4,4,5,5-四甲基-2-(2-氧杂螺[3.5]壬-6-烯-7-基)-1,3,2-二氧杂硼烷粗品（1.2 克）直接用于下一步。

步骤 C: 将 2-(2-溴-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺（200 毫克，0.28 毫摩尔）溶于二氧六环（4 毫升）和水（1 毫升），加入 4,4,5,5-四甲基-2-(2-氧杂螺[3.5]壬-6-烯-7-基)-1,3,2-二氧杂硼烷粗品（140.26 毫克，0.56 毫摩尔），碳酸钾（76 毫克，0.56 毫摩尔），1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯二氯甲烷络合

物（22 毫克，0.028 毫摩尔）。真空置换氮气，100 摄氏度反应 2 小时。

LC 监测显示原料消失后加入水（30 毫升），加入乙酸乙酯萃取（40 毫升）萃取 2 次，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（50 毫升）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2-氧杂螺[3.5]壬-6-烯-7-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（70 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 756.4 $[M+H]^+$.

步骤 D: 将 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2-氧杂螺[3.5]壬-6-烯-7-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺(70 毫克，0.093 毫摩尔）溶于 DMF（3 毫升）中，加入氯化锂（39.3 毫克，0.93 毫摩尔）。反应液在 140 摄氏度下反应 4 小时。

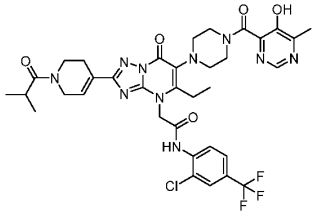
LC-MS 监测显示原料消失后，冷却至室温。减压浓缩干，所得残余物制备得到 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2-氧杂螺[3.5]壬-6-烯-7-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（1.49 毫克）

MS (ESI) M/Z: 742.3 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 6.83 – 6.74 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.71 – 4.62 (m, 1H), 4.58 – 4.46 (m, 2H), 4.39 – 4.35 (m, 2H), 4.32 – 4.28 (m, 2H), 3.49 – 3.48 (m, 2H), 2.99 – 2.96 (m, 3H), 2.81 – 2.79 (m, 1H), 2.68 – 2.67 (m, 1H), 2.59 – 2.57 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.99 – 1.94 (m, 4H), 1.19 – 1.16 (m, 3H).

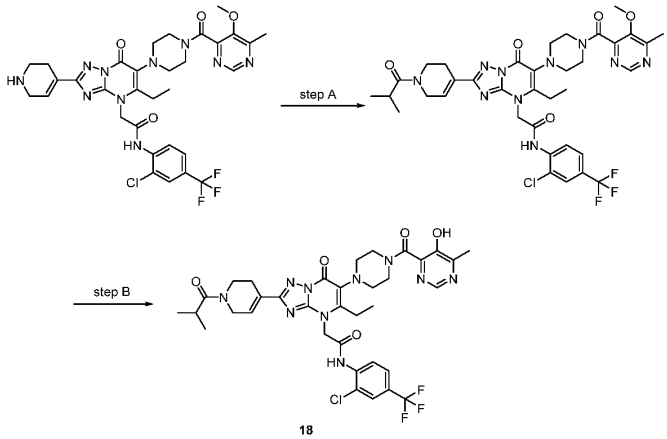
实施例：18

N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺



也可用以下步骤合成

反应路线:



18

操作步骤：

步骤 A：将 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-2-（1,2,3,6-四氢吡啶-4-基）-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺粗品（0.18 毫摩尔）溶于二氯甲烷（5 毫升）中，加入三乙胺（220 毫克，2.18 毫摩尔）和异丁酰氯（29 毫克，0.27 毫摩尔）。反应液室温搅拌过夜。

LCMS 监测显示原料消失后加入水（10 毫升），二氯甲烷（20 毫升）萃取 2 次。合并有机相，用饱和食盐水（10 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩干。所得 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（5-乙基-2-（1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基）-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺粗品（77 毫克）直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 785.5 $[M+H]^+$.

步骤 B:将上步 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（5-乙基-2-（1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基）-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺粗品（77 毫克，0.098 毫摩尔）溶于二氯甲烷（3 毫升）中，加入 2M 的三溴化硼二氯甲烷溶液（0.49 毫升，0.98 毫摩尔），室温搅拌过夜。

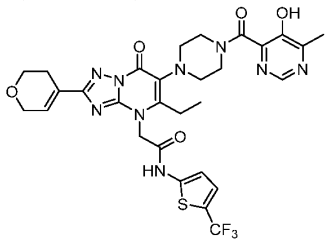
LCMS 监测显示原料消失后，将反应液倒入冰水中，用碳酸氢钠水溶液调 PH 值至中性，二氯甲烷（20 毫升*2）萃取，有机相干燥，浓缩干。所得粗品制备纯化得到 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（5-乙基-6-（4-（5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-2-（1-异丁酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基）-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺（2.86 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 771.6 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 – 6.77 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.16 – 4.11 (m, 1H), 3.71 – 3.64 (m, 2H), 3.51 – 3.45 (m, 3H), 3.26 – 3.23 (m, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 3H), 2.84 – 2.78 (m, 1H), 2.68 – 2.54 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.03 – 0.99 (m, 6H).

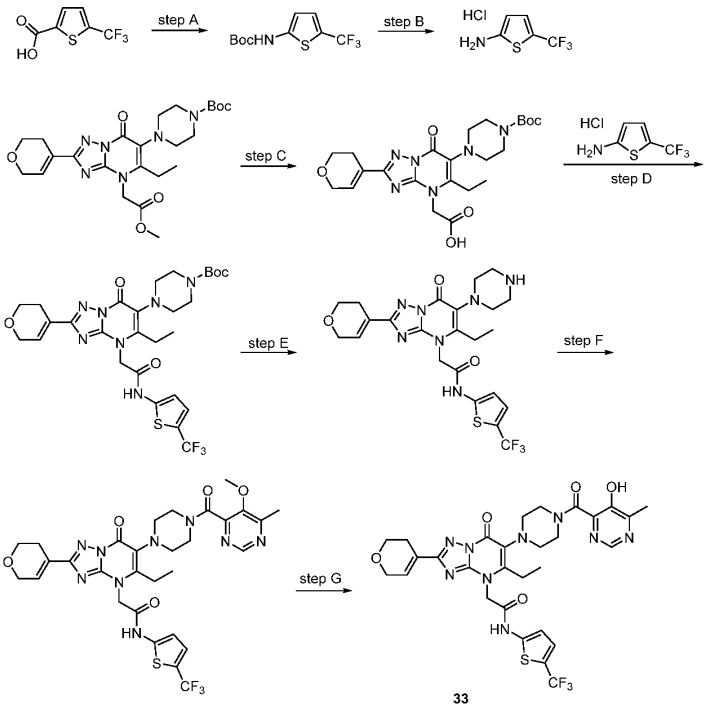
实施例 33

2-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙酰胺



也可按照以下步骤合成

反应路线:



33

操作步骤：

步骤 A：将 5-（三氟甲基）噻吩-2-羧酸（1.0 克，5.1 毫摩尔）溶于叔丁醇（20 毫升），加入三乙胺（928.6 毫克，9.17 毫摩尔）和叠氮磷酸二苯酯（2.52 克，9.17 毫摩尔），90 摄氏度反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后，浓缩干叔丁醇，加入碳酸氢钠水溶液（20 毫升）搅拌 10 分钟，加入乙酸乙酯萃取（40 毫升），有机相再加入稀盐酸洗使 PH 为酸性，分液，有机相饱和食盐水（30 毫升）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩所得残余物用硅胶柱层析纯化得到（5-（三氟甲基）噻吩-2-基）氨基甲酸叔丁酯（880 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 266.0 $[M+H]^+$.

步骤 B：将（5-（三氟甲基）噻吩-2-基）氨基甲酸叔丁酯（880 毫克，3.29 毫摩尔）溶于乙酸乙酯（5 毫升），再加入 4 M 的盐酸乙酸乙酯（10 毫升），室温反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后反应液减压浓缩，得到 5-（三氟甲基）噻吩-2-胺盐酸盐粗品直接用于下一步。

步骤 C：将 4-（2-（3,6-二氢-2H-吡喃-4-基）-5-乙基-4-（2-甲氧基-2-氧乙基）-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基）哌嗪-1-羧酸叔丁酯（550 毫克，1.09 毫摩尔）溶于四氢呋喃（10 毫升）和甲醇（4 毫升）中,加入 1 M 的氢氧化钠水溶液（1.6 毫升），室温反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后，加入 1 M 的稀盐酸将 PH 调到 3，再加入乙酸乙酯（20 毫升*2）萃取，有机相先用饱和食盐水（20 毫升）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩得到 2-（6-（4-（叔丁氧羰基）哌嗪-1-基）-2-（3,6-二氢-2H-吡喃-4-基）-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酸（480 毫克）

MS (ESI) M/Z: 489.0 $[M+H]^+$.

步骤 D: 将 2-（6-（4-（叔丁氧羰基）哌嗪-1-基）-2-（3,6-二氢-2H-吡喃-4-基）-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酸（250 毫克，0.5 毫摩尔），5-（三氟甲基）噻吩-2-胺盐酸盐

（124.7 毫克，0.61 毫摩尔）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（6 毫升）中，加入 N,N-二异丙基乙胺（264.8 毫克，2.05 毫摩尔），冰水浴下加入 HATU（233.7 毫克，0.61 毫摩尔），室温反应 1 小时。

TLC 监测显示原料消失后，加入水（30 毫升），乙酸乙酯（20 毫升*2）萃取，有机相先用饱和食盐水（30 毫升）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 4-（2-（3,6-二氢-2H-吡喃-4-基）-5-乙基-7-氧代-4-（2-氧代-2-（（5-（三氟甲基）噻吩-2-基）氨基）乙基）-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基）哌嗪-1-羧酸叔丁酯（170 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 638.4 $[M+H]^+$.

步骤 E: 4-（2-（3,6-二氢-2H-吡喃-4-基）-5-乙基-7-氧代-4-（2-氧代-2-（（5-（三氟甲基）噻吩-2-基）氨基）乙基）-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基）哌嗪-1-羧酸叔丁酯（170 毫克，0.26 毫摩尔）溶于二氯甲烷（6 毫升），加入三氟乙酸（4.5 毫升），室温反应 1 小时。

TLC 监测显示原料消失后，减压浓缩干得粗品 2-（2-（3,6-二氢-2H-吡喃-4-基）-5-乙基-7-氧代-6-（哌嗪-1-基）-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）-N-（5-（三氟甲基）噻吩-2-基）乙酰胺三氟乙酸盐直接用于下一步。

步骤 F: 将 2-（2-（3,6-二氢-2H-吡喃-4-基）-5-乙基-7-氧代-6-（哌嗪-1-基）-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）-N-（5-（三氟甲基）噻吩-2-基）乙酰胺三氟乙酸盐（173.7 毫克，0.26 毫摩尔）和 5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羧酸（49.3 毫克，0.29 毫摩尔）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（4 毫升）中，加入 N,N-二异丙基乙胺（137.9 毫克，1.06 毫摩尔），冰水浴下加入 HATU（121.7 毫克，0.32 毫摩尔），室温反应 1 小时。

TLC 监测显示原料消失后，加入水（30 毫升），乙酸乙酯（20 毫升*2）萃取，有机相先用饱和食盐水（30 毫升）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 2-（2-（3,6-二氢-2H-吡喃-4-基）-5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）-N-（5-（三氟甲基）噻吩-2-基）乙酰胺（90 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 688.3 $[M+H]^+$.

步骤 G: 将 2-（2-（3,6-二氢-2H-吡喃-4-基）-5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）-N-（5-（三氟甲基）噻吩-2-基）乙酰胺（90 毫克，0.13 毫摩尔）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（4 毫升），加入氯化锂（55.5 毫克，1.3 毫摩尔），反应液在 140 摄氏度下搅拌 4 小时，然后 98 摄氏度过夜。

LCMS 监测显示原料消失后，冷却，反应液减压浓缩干，粗品制备纯化得 2-（2-（3,6-二氢-2H-吡喃-4-基）-5-乙基-6-（4-（5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）-N-（5-（三氟甲基）噻吩-2-基）乙酰胺（9.08 毫克）。

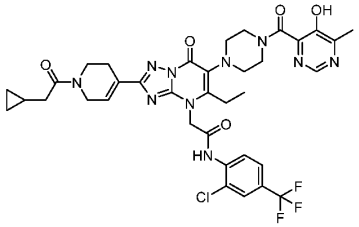
MS (ESI) M/Z: 674.2 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.09 – 8.03 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.83 – 6.72 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.57 – 4.45 (m, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 3.82 – 3.74 (m, 2H), 3.55 – 3.42 (m, 3H), 3.25 – 3.22 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 3H), 2.85 – 2.78 (m, 1H), 2.68 – 2.63 (m, 1H), 2.50 – 2.50 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.15 – 1.13 (m, 3H).

实施例 61

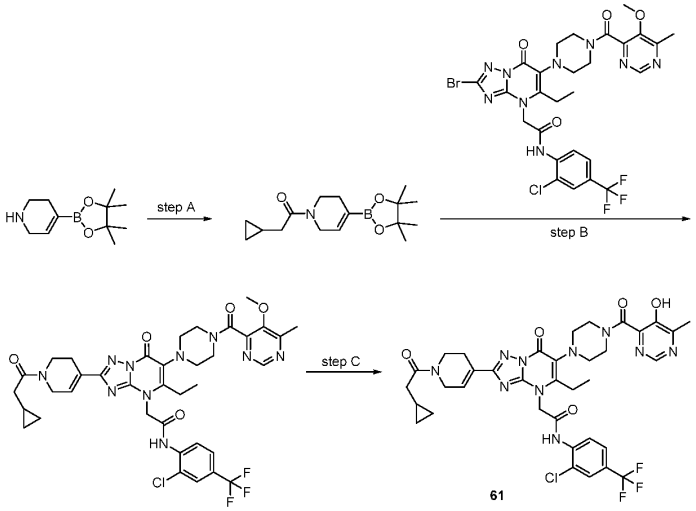
N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(2-(1-(2-环丙基乙酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲

基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺



也可按照以下步骤合成

反应路线:



操作步骤:

步骤 A:将 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶三氟乙酸盐粗品(675 毫克,3.23 毫摩尔)溶于二氯甲烷(20 毫升),加入三乙胺(1.64 克,16.17 毫摩尔),环丙基乙酰氯(498 毫克,4.2 毫摩尔),室温反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后,将反应液减压浓缩干,得到粗品 2-环丙基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙烷-1-酮(950 毫克),直接用于下一步。

步骤 B:将 2-(2-溴-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺(400 毫克,0.56 毫摩尔),2-环丙基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙烷-1-酮(131 毫克,0.45 毫摩尔),无水碳酸钾(193 毫克,1.4 毫摩尔),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(22.85 毫克,0.028 毫摩尔)加入到 1,4-二氧六环(6 毫升)和水(0.75 毫升)中,氮气置换 3 次,反应液在 100 摄氏度下搅拌 2 小时。

TLC 监测显示原料消失后,冷却。加入水(20 毫升),用乙酸乙酯(30 毫升)萃取两次,合并有机相,有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩干,所得残余物硅胶柱层析得到 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(2-(1-(2-环丙基乙酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺(160 毫克)。

MS (ESI) M/Z: 797.4 $[M+H]^+$.

步骤 C:将 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(2-(1-(2-环丙基乙酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺(130 毫

克，0.16 毫摩尔），氯化锂（69 毫克，1.63 毫摩尔）加入无水 N,N-二甲基甲酰胺（4 毫升），加热在 140 摄氏度反应 4 小时。

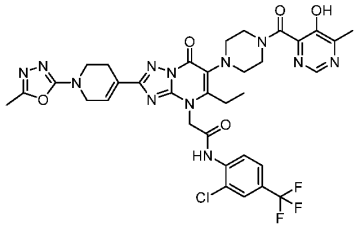
LCMS 监测显示原料消失，冷却。减压浓缩干，所得残余物制备纯化得到 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(2-(1-(2-环丙基乙酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（22.24 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 783.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.57 – 4.48 (m, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 2H), 3.70 – 3.60 (m, 2H), 3.51 – 3.44 (m, 3H), 3.27 – 3.22 (m, 1H), 3.03 – 2.94 (m, 3H), 2.85 – 2.79 (m, 1H), 2.67 – 2.64 (m, 1H), 2.61 – 2.57 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 – 2.28 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.00 – 0.94 (m, 1H), 0.48 – 0.40 (m, 2H), 0.17 – 0.07 (m, 2H).

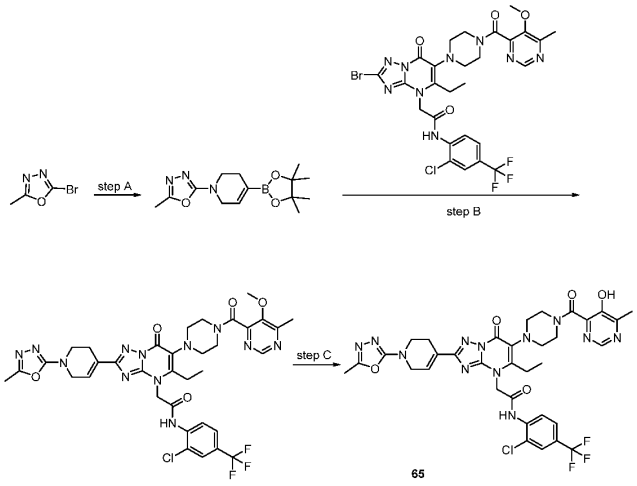
实施例 65

N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(1-(5-甲基-1,3,4-恶二唑-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺



也可按照以下步骤合成

反应路线：



操作步骤：

步骤 A：将 2-溴-5-甲基-1,3,4-恶二唑（450 毫克，2.76 毫摩尔）和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶（606.24 毫克，2.9 毫摩尔）溶于 DMF（10 毫升），加入碳酸钾（1.91 克，13.81 毫摩尔），50 摄氏度下反应 2 小时。

TLC 监测显示原料消失后，过滤，少量 DMF 淋洗得到 2-甲基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼

烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-1,3,4-恶二唑的 DMF 溶液（14 毫升，2.76 毫摩尔），直接用于下一步。

步骤 B: 将 2-(2-溴-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺（300 毫克，0.42 毫摩尔）溶于二氧六环（8 毫升）和水（2 毫升），加入 2-甲基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-1,3,4-恶二唑的 DMF 溶液（2.14 毫升，0.42 毫摩尔），碳酸钾（116.46 毫克，0.84 毫摩尔），1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯二氯甲烷络合物（34.18 毫克，0.042 毫摩尔）。置换氮气，在 100 摄氏度下反应 2 小时。

LC 监测显示原料消失后，冷却，加入水（30 毫升），用乙酸乙酯萃取（40 毫升）萃取 2 次，合并有机相，有机相先用饱和食盐水（50 毫升）洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(1-(5-甲基-1,3,4-恶二唑-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（140 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 797.3 $[M+H]^+$.

步骤 C: 将 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(1-(5-甲基-1,3,4-恶二唑-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（120 毫克，0.15 毫摩尔）溶于 DMF（3 毫升）中，加入氯化锂（63.82 毫克，1.51 毫摩尔）。140 摄氏度下反应 4 小时。

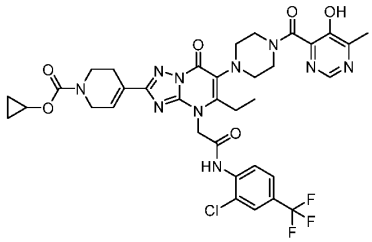
LC-MS 监测显示原料消失后，减压浓缩所得残余物制备得到 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(1-(5-甲基-1,3,4-恶二唑-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺(20.12 毫克）

MS (ESI) M/Z: 783.0 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.98 – 6.84 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.57 – 4.48 (m, 1H), 4.22 – 4.05 (m, 2H), 3.67 – 3.60 (m, 2H), 3.50 – 3.44 (m, 3H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 3.05 – 2.96 (m, 3H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 2.69 – 2.67 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.20 – 1.17 (m, 3H).

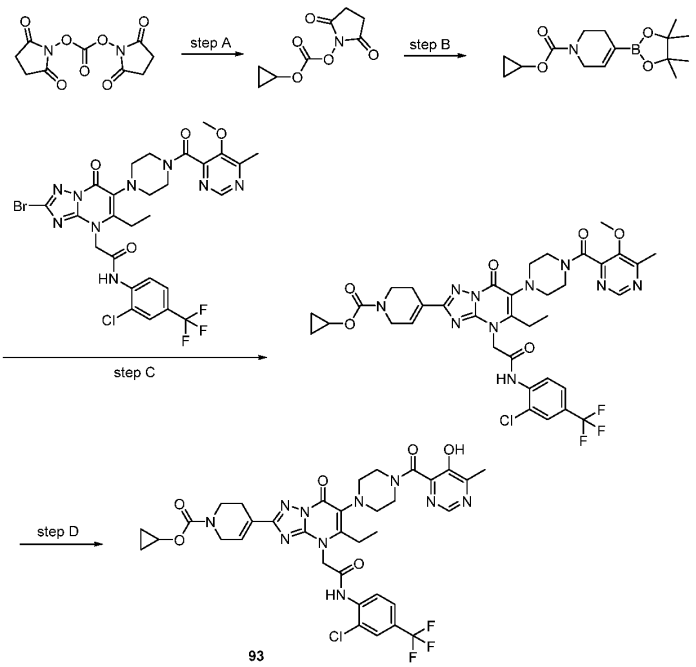
实施例 93

环丙基 4-(4-(2-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐



也可按照以下步骤合成

反应路线:



操作步骤：

步骤 A：将环丙醇（600 毫克，10.32 毫摩尔）加入到乙腈（100 毫升）中，向其中加入双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸酯（2.91 克，11.34 毫摩尔），三乙胺（2.16 毫升，15.5 毫摩尔），反应液于室温下反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后，加入二氯甲烷（200 毫升）和碳酸氢钠水溶液（100 毫升）搅拌，分液。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，得到环丙基(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸酯粗品（290 毫克）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.58 – 4.24 (m, 1H), 3.00 – 2.72 (m, 4H), 1.12 – 0.61 (m, 4H).

步骤 B：将 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶三氟乙酸盐粗品（0.97 毫摩尔）溶于二氯甲烷（10 毫升），加入三乙胺（491 毫克，4.83 毫摩尔），环丙基(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸酯粗品（290 毫克，1.46 毫摩尔），室温反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后，加入稀盐酸（1M，10 毫升），用二氯甲烷（10 毫升）萃取 2 次。有机相合并，依次用碳酸氢钠水溶液（10 毫升），饱和食盐水（10 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩干，得到 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸环丙酯粗品（320 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 294.2 $[M+H]^+$.

步骤 C：将 2-(2-溴-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺（300 毫克，0.42 毫摩尔），4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸环丙酯粗品（123 毫克，0.42 毫摩尔），碳酸钾（144.9 毫克，1.05 毫摩尔），[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物（17.14 毫克，0.021 毫摩尔）加入到 1,4-二氧六环（4 毫升）和水（0.5 毫升）中，反应液 100 摄氏度下回流反应 2 小时。

TLC 监测显示原料消失后，冷却。加入水（20 毫升），用乙酸乙酯（30 毫升）萃取两次，合并有机相，有机相用饱和食盐水（20 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，所得残余物硅胶

柱层析得到环丙基 4-(4-(2-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐（160 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 799.2 $[M+H]^+$.

步骤 D：将环丙基 4-(4-(2-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐（125 毫克，0.16 毫摩尔），氯化锂（66.3 毫克，1.6 毫摩尔）加入无水 N,N-二甲基甲酰胺（4 毫升），140 摄氏度反应 4 小时。

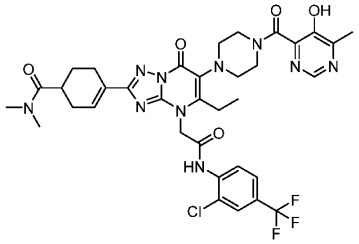
LCMS 监测显示原料消失，冷却。减压浓缩干，所得残余物制备纯化得到环丙基 4-(4-(2-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐（55.47 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 785.3 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 – 6.66 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.59 – 4.43 (m, 1H), 4.13 – 3.93 (m, 3H), 3.59 – 3.42 (m, 5H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.07 – 2.90 (m, 3H), 2.84 – 2.76 (m, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.18 (t, 3H), 0.82 – 0.74 (m, 2H), 0.65 – 0.63 (m, 2H).

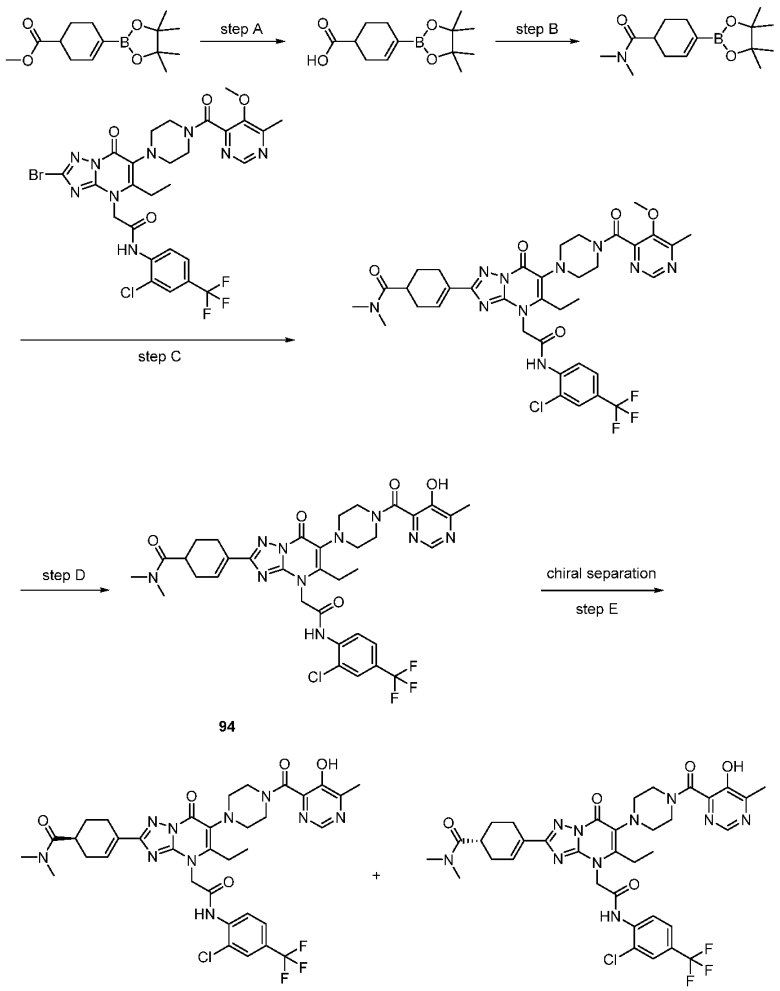
实施例 94

4-(4-(2-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-N,N-二甲基环己-3-烯-1-甲酰胺



也可按照以下步骤合成

反应路线:



操作步骤：

步骤 A：将 4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基）环己-3-烯-1-羧酸甲酯（500 毫克，1.88 毫摩尔）溶于四氢呋喃（5 毫升），水（1 毫升），甲醇（2.5 毫升）中，加入氢氧化锂一水合物（315 毫克，7.52 毫摩尔），室温反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后，反应液用 2M 盐酸调节 PH5-6，将反应液减压浓缩干，得到粗品 4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基）环己-3-烯-1-羧酸直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 275.1 $[M+Na]^+$.

步骤 B：将 4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基）环己-3-烯-1-羧酸（236 毫克，0.94 毫摩尔）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（6 毫升）中，加入二甲胺盐酸盐（91 毫克，1.12 毫摩尔），N,N-二异丙基乙胺（362 毫克，2.81 毫摩尔）和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（462 毫克，1.22 毫摩尔），反应液在室温下搅拌过夜。

TLC 监测显示原料消失后，加入水（20 毫升），用乙酸乙酯（30 毫升）萃取两次，合并有机相，有机相用饱和食盐水（20 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，所得残余物硅胶柱层析（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=2:1）得到 N、 N-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-甲酰胺（200 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 280.2 $[M+H]^+$.

步骤 C：将 2-(2-溴-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺（300 毫克，0.42 毫摩尔），N、N-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-甲酰胺（106 毫克，0.38 毫摩尔），无水碳酸钾（145 毫克，1.05 毫摩尔）和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物（17 毫克，0.02 毫摩尔）加入到 1,4-二氧六环（8 毫升）和水（1 毫升）中，氮气置换 3 次，反应液在 100 摄氏度下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失，冷却。加入水（20 毫升），用乙酸乙酯（30 毫升）萃取两次，合并有机相，有机相用饱和食盐水（20 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，所得残余物硅胶柱层析得到 4-(4-(2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-N,N-二甲基环己-3-烯-1-甲酰胺（180 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 785.4 $[M+H]^+$.

步骤 D：将 4-(4-(2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-N,N-二甲基环己-3-烯-1-甲酰胺（180 毫克，0.23 毫摩尔），氯化锂（97 毫克，2.29 毫摩尔）加入无水 N,N-二甲基甲酰胺（8 毫升），加热在 140 摄氏度反应 4 小时。

LCMS 监测显示原料消失，冷却。减压浓缩干，所得残余物制备纯化得到 4-(4-(2-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-N,N-二甲基环己-3-烯-1-甲酰胺（63.08 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 771.2 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.60 – 4.44 (m, 1H), 3.58 – 3.44 (m, 3H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.02 – 2.94 (m, 3H), 2.93 – 2.76 (m, 6H), 2.68 – 2.60 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.61 – 1.51 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

步骤 E：将 4-(4-(2-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-N,N-二甲基环己-3-烯-1-甲酰胺（60 毫克，0.078 毫摩尔）用手性 HPLC 制备分离。制备柱:CHIRALPAK IC(5μm, 30mmI.D.*250mmL），流动相梯度：90%乙腈/10%水(含 0.1%三氟乙酸），流速：30 毫升/分钟，得到实施例 94-peak 1（16.64 毫克；保留时间：46 分钟）和实施例 94-peak 2（15.24 毫克；保留时间：60 分钟）。

实施例 94-peak 1：

MS (ESI) M/Z: 771.5 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.60 – 4.44 (m, 1H), 3.58 – 3.44 (m, 3H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.02 – 2.94 (m, 3H), 2.93 – 2.76 (m, 6H), 2.68 – 2.60 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.61 – 1.51 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

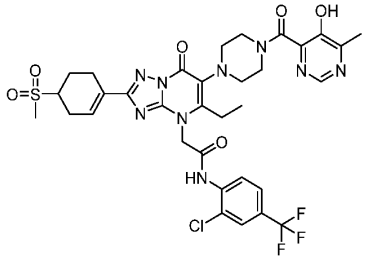
实施例 94-peak 2：

MS (ESI) M/Z: 771.5 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.60 – 4.44 (m, 1H), 3.58 – 3.44 (m, 3H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.02 – 2.94 (m, 3H), 2.93 – 2.76 (m, 6H), 2.68 – 2.60 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.61 – 1.51 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

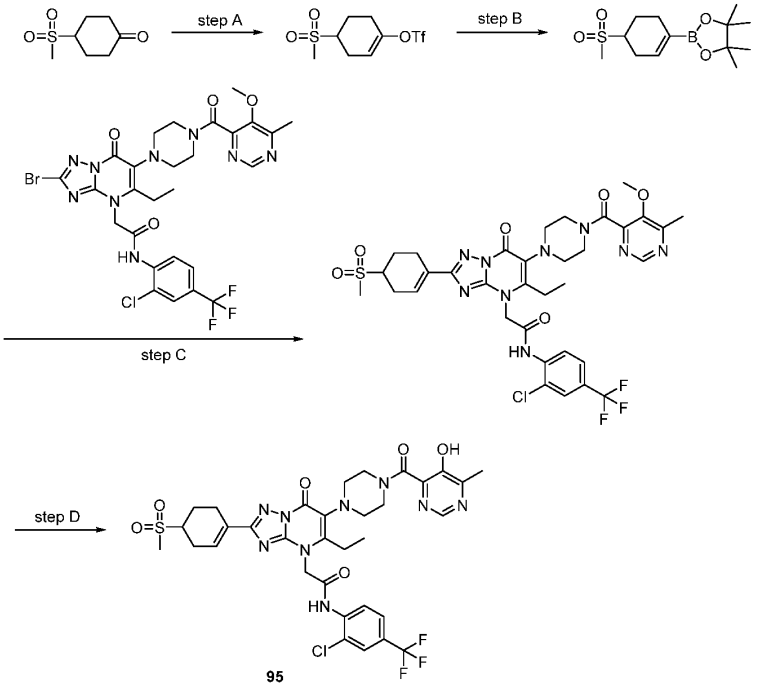
实施例 95

N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(4-(甲基磺酰基)环己-1-烯-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺



也可按照以下步骤合成

反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 将 4-(甲磺酰基)环己烷-1-酮（200 毫克，1.14 毫摩尔），2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶（513.2 毫克，2.5 毫摩尔）溶于二氯甲烷（15 毫升），冰浴下滴加入三氟甲磺酸酐（641 毫克，2.27 毫摩尔），40 摄氏度反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后，将反应液减压浓缩干，加入石油醚（10 毫升）过滤，滤液旋干所得残余物硅胶柱层析得到 4-（甲基磺酰基）环己-1-烯-1-基三氟甲磺酸盐（330 毫克）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.84 (s, 1H), 3.19 – 3.06 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.76 – 2.51 (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 1H).

步骤 B: 将 4-（甲基磺酰基）环己-1-烯-1-基三氟甲磺酸盐（330 毫克，1.1 毫摩尔），双联硼（328.63 毫克，1.29 毫摩尔），乙酸钾（317.5 毫克，3.24 毫摩尔），[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物（43.71 毫克，0.054 毫摩尔）加入到 1,4-二氧六环（6 毫升）中，氮气置换 3 次，反应液在 80 摄氏度下反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后，冷却。加入水（20 毫升），用乙酸乙酯（30 毫升）萃取两次，合并有机相，有机相用饱和食盐水（20 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到 4,4,5,5-四甲基-2-(4-(甲基磺酰基)环己-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂硼烷粗品。

步骤 C：将 2-(2-溴-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺（250 毫克，0.35 毫摩尔），4,4,5,5-四甲基-2-(4-(甲基磺酰基)环己-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂硼烷（233.82 毫克，0.82 毫摩尔）溶于二氧六环（8 毫升）和水（2 毫升），加入碳酸钾（121.31 毫克，0.88 毫摩尔），[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物（22.78 毫克，0.028 毫摩尔）。真空氮气置换，100 摄氏度反应 3 小时。

TLC 监测显示原料大部分消失后，向反应液里加入水（20 毫升），乙酸乙酯（20 毫升）萃取两次，合并有机相，有机相用饱和食盐水（20 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，所得残余物硅胶柱层析（洗脱剂：二氯甲烷:甲醇=20:1）得到 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(4-(甲基磺酰基)环己-1-烯-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（180 毫克）

MS (ESI) M/Z: 790.2 $[M-H]^-$.

步骤 D：将 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(4-(甲基磺酰基)环己-1-烯-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（180 毫克，0.23 毫摩尔），氯化锂（96.34 毫克，2.27 毫摩尔）加入无水 N,N-二甲基甲酰胺（4 毫升），加热在 140 摄氏度反应 4 小时。

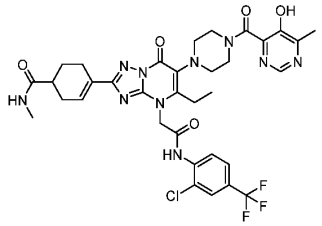
LCMS 监测显示原料消失，冷却。减压浓缩干，所得残余物制备纯化得到 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(4-(甲基磺酰基)环己-1-烯-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（26.15 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 778.2 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 1H), 6.93 – 6.78 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.57 – 4.46 (m, 1H), 3.55 – 3.44 (m, 3H), 3.26 – 3.22 (m, 1H), 3.03 – 2.91 (m, 6H), 2.85 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.56 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.35 – 2.28 (m, 2H), 1.76 – 1.51 (m, 2H), 1.19 – 1.16 (m, 3H).

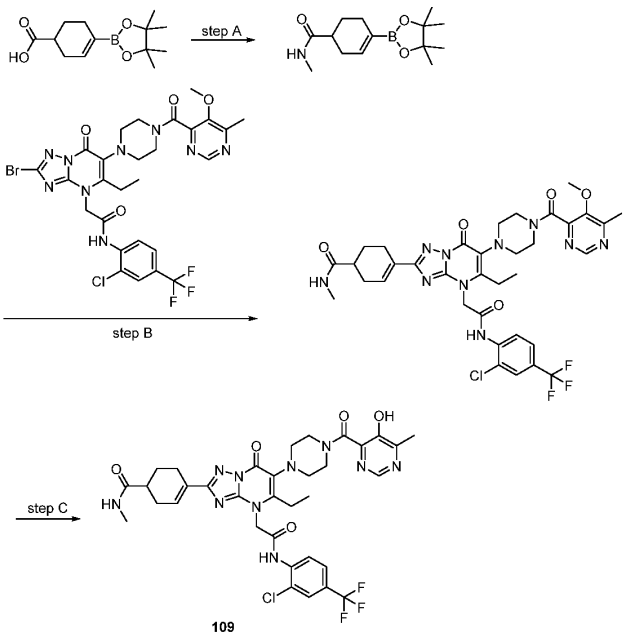
实施例 109

4-(4-(2-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-N-甲基环己-3-烯-1-甲酰胺



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



109

操作步骤：

步骤 A：将 4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基）环己-3-烯-1-羧酸（236 毫克，0.94 毫摩尔）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（6 毫升）中，加入一甲胺盐酸盐（75 毫克，1.12 毫摩尔），N,N-二异丙基乙胺（362 毫克，2.81 毫摩尔），2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（462 毫克，1.22 毫摩尔），反应液在室温下搅拌过夜。

TLC 监测显示原料消失后，加入水（20 毫升），用乙酸乙酯（30 毫升）萃取两次，合并有机相，有机相用饱和食盐水（20 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，所得残余物硅胶柱层析，得到 N-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-甲酰胺（150 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 266.2 $[M+H]^+$.

步骤 B：将 2-(2-溴-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺（300 毫克，0.42 毫摩尔），N-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-甲酰胺（111 毫克，0.42 毫摩尔），无水碳酸钾（145 毫克，1.05 毫摩尔），[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物（17 毫克，0.02 毫摩尔）加入到 1,4-二氧六环（8 毫升）和水（1 毫升）中，氮气置换 3 次，反应液在 100 摄氏度下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失，冷却。加入水（20 毫升），用乙酸乙酯（30 毫升）萃取两次，合并有机相，有机相用饱和食盐水（20 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，所得残余物硅胶柱层析，得到 4-(4-(2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-N-甲基环己-3-烯-1-甲酰胺（200 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 771.4 $[M+H]^+$.

步骤 C：将 4-(4-(2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-N-甲基环己-3-烯-1-甲酰胺（200 毫克，0.26 毫摩尔），氯化锂（109 毫克，2.59 毫摩尔）加入无水 N,N-二甲基甲酰胺（8 毫升），加热在 140 摄氏度反应 4 小时。

LCMS 监测显示原料消失，冷却。减压浓缩干，所得残余物制备纯化得到 4-(4-(2-((2-氯-4-(三氟

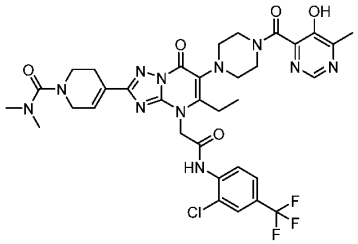
甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-N-甲基环己-3-烯-1-甲酰胺（69.22 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 757.3 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.59 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 8.13 – 7.93 (m, 2H), 7.88 – 7.66 (m, 2H), 6.88 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 5.33 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.58 – 3.43 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 3.07 – 2.90 (m, 3H), 2.88 – 2.75 (m, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.37 – 2.32 (m, 2H), 2.00 – 1.86 (m, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 1H), 1.27 – 1.12 (m, 3H).

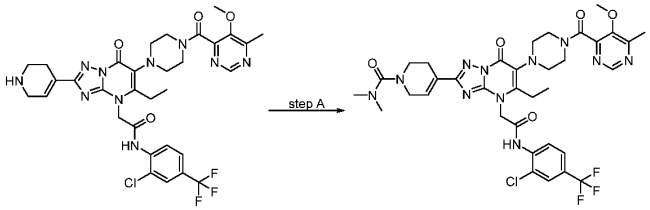
实施例 60

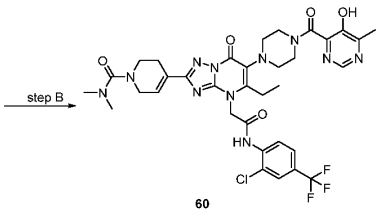
4-(4-(2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-N,N-二甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酰胺



也可按照以下步骤合成：

反应路线：





60

操作步骤：

步骤 A：将 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（90 毫克，0.13 毫摩尔）溶于二氯甲烷（5 毫升），加入三乙胺（25.5 毫克，0.25 毫摩尔），二甲基氨基甲酰氯（20.3 毫克，0.19 毫摩尔），室温反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后，向反应液加入稀盐酸（0.5M，10 毫升），用二氯甲烷（20 毫升）萃取，有机相依次用碳酸氢钠水溶液，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品 4-(4-(2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-N,N-二甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酰胺，直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 784.0 $[M-H]^-$.

步骤 B：将粗品 4-(4-(2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-N,N-二甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酰胺（0.13 毫摩尔），氯化锂（53.4 毫克，1.3 毫摩尔）加入无水 N,N-二甲基甲酰胺（4 毫升），加热在 140 摄氏度反应 4 小时。

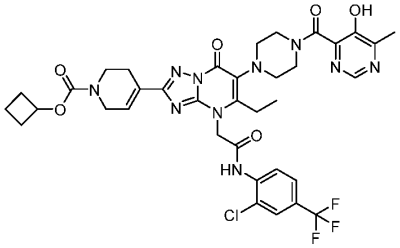
LCMS 监测显示原料消失，冷却。减压浓缩干，所得残余物制备纯化得到 4-(4-(2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-N,N-二甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酰胺（45.93 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 772.2 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 – 6.73 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.57 – 4.46 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.53 – 3.43 (m, 3H), 3.26 – 3.22 (m, 1H), 3.03 – 2.94 (m, 3H), 2.85 – 2.79 (m, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.66 – 2.62 (m, 1H), 2.59 – 2.55 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37 – 2.30 (m, 2H), 1.24 – 1.18 (m, 3H).

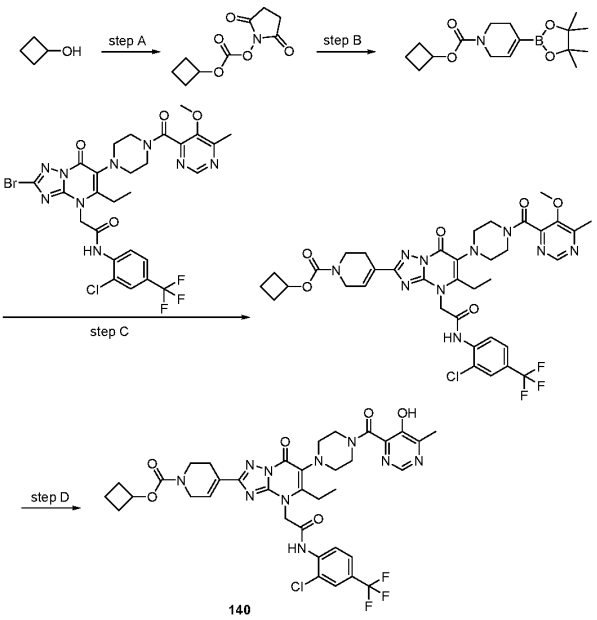
实施例 140

环丁基 4-(4-(2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



操作步骤：

步骤 A：将环丁醇（200 毫克，2.77 毫摩尔）溶于乙腈（5 毫升），加入 N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯（781.3 毫克，3.05 毫摩尔），三乙胺（420.4 毫克，4.16 毫摩尔），室温反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后，加入碳酸氢钠水溶液（20 毫升），用二氯甲烷（20 毫升）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，滤液减压浓缩干，得到粗品碳酸环丁基(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯（400 毫克），直接用于下一步。

步骤 B：将 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐（200 毫克，0.81 毫摩尔），碳酸环丁基(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯粗品（260.2 毫克，1.22 毫摩尔），三乙胺（247.1 毫摩尔，2.44 毫克）加入到二氯甲烷（5 毫升）中，室温反应过夜。

LCMS 监测显示原料消失后，加入二氯甲烷（20 毫升）稀释，将反应液依次用稀盐酸（15 毫升），碳酸氢钠水溶液（15 毫升），饱和食盐水（15 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，得到粗品 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸环丁酯，直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 308.1 $[M+H]^+$.

步骤 C：将 2-(2-溴-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺（200 毫克，0.28 毫摩尔），4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸环丁酯（86.4 毫克，0.28 毫摩尔），无水碳酸钾（96.6 毫克，0.7 毫摩尔），[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物（11.3 毫克，0.014 毫摩尔）加入到 1,4-二氧六环（4 毫升）和水（0.5 毫升）中，氮气置换 3 次，反应液在 100 摄氏度下搅拌 2 小时。

TLC 监测显示原料消失后，冷却。加入水（20 毫升），用乙酸乙酯（30 毫升）萃取两次，合并有机相，有机相用饱和食盐水（20 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，所得残余物硅胶柱层析，得到环丁基 4-(4-(2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐（130 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 813.4 $[M+H]^+$.

步骤 D：将环丁基 4-(4-(2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基

嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐（130 毫克，0.16 毫摩尔），氯化锂（68 毫克，1.6 毫摩尔）加入无水 N,N-二甲基甲酰胺（4 毫升），加热在 140 摄氏度反应 4 小时。

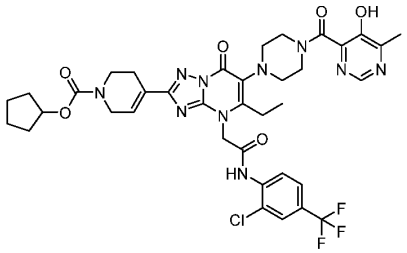
LCMS 监测显示原料消失，冷却。减压浓缩干，所得残余物制备纯化得到环丁基 4-(4-(2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐（38.17 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 799.5 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 – 8.01 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.87 – 6.72 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.92 – 4.78 (m, 1H), 4.57 – 4.45 (m, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 2H), 3.63 – 3.53 (m, 2H), 3.52 – 3.43 (m, 3H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 3.07 – 2.90 (m, 3H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.58 – 2.54 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 – 2.22 (m, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.59 – 1.52 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.9 Hz, 3H).

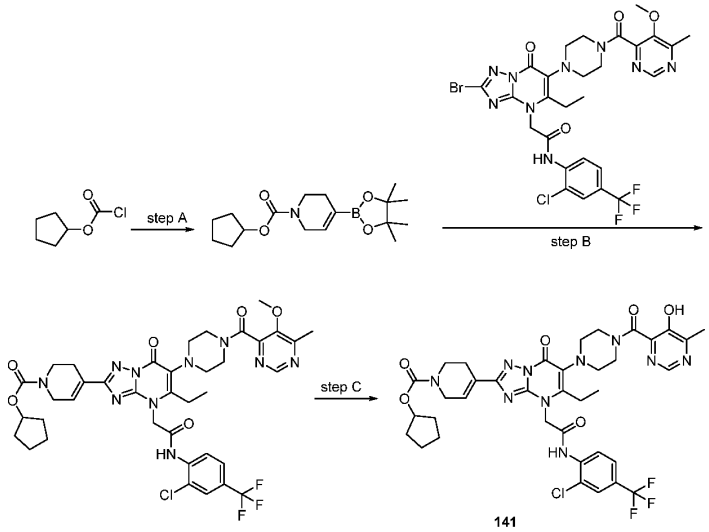
实施例 141

环戊基 4-(4-(2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



操作步骤：

步骤 A：4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐（200 毫克，0.81 毫摩尔）溶于二氯甲烷（5 毫升），加入三乙胺（246 毫克，2.43 毫摩尔），氯甲酸环戊酯（181.5 毫克，1.22

毫摩尔），室温反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后，加入二氯甲烷（20 毫升），依次用稀盐酸（15 毫升），碳酸氢钠水溶液（15 毫升），饱和食盐水（15 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，得到粗品环戊基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯，直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 322.1 $[M+H]^+$.

步骤 B：将 2-(2-溴-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺（200 毫克，0.28 毫摩尔），环戊基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯粗品（90.3 毫克，0.28 毫摩尔），无水碳酸钾（96.6 毫克，0.7 毫摩尔），[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物（11.3 毫克，0.014 毫摩尔）加入到 1,4-二氧六环（4 毫升）和水（0.5 毫升）中，氮气置换 3 次，反应液在 100 摄氏度下搅拌 2 小时。

TLC 监测显示原料消失后，冷却。加入水（20 毫升），用乙酸乙酯（30 毫升）萃取两次，合并有机相，有机相用饱和食盐水（20 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，得到粗品环戊基 4-(4-(2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐，直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 827.3 $[M+H]^+$.

步骤 C：将环戊基 4-(4-(2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐粗品（0.28 毫摩尔），氯化锂（118.7 毫克，2.8 毫摩尔）加入无水 N,N-二甲基甲酰胺（4 毫升），加热在 140 摄氏度反应 4 小时。

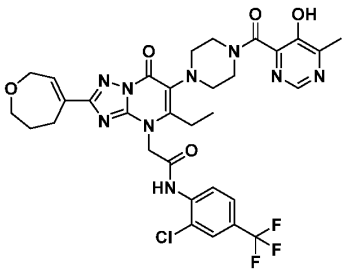
LCMS 监测显示原料消失，冷却。减压浓缩干，所得残余物制备纯化得到环戊基 4-(4-(2-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧乙基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐（47.37 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 811.3 $[M-H]^-$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.87 – 6.72 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.07 – 4.94 (m, 1H), 4.58 – 4.46 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.58 – 3.53 (m, 2H), 3.52 – 3.44 (m, 3H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.02 – 2.93 (m, 3H), 2.84 – 2.79 (m, 1H), 2.66 – 2.62 (m, 1H), 2.56 – 2.53 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.83 – 1.76 (m, 2H), 1.68 – 1.61 (m, 4H), 1.57 – 1.52 (m, 2H), 1.20 – 1.17 (m, 3H).

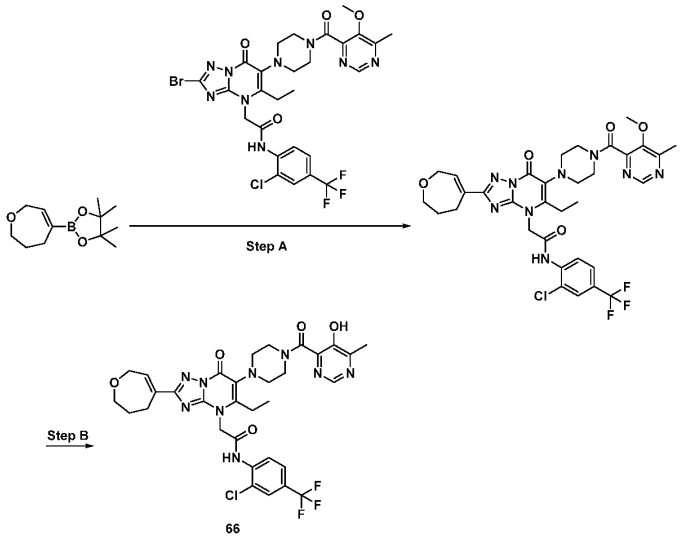
实施例 66

N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（5-乙基-6-（4-（5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-2-（2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基）-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺



也可按照以下步骤合成

反应路线:



操作步骤:

步骤 A：将 2-（2-溴-5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）-N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）乙酰胺（90 mg，0.123 mmol）溶于 1,4-二氧六环（1.6 mL）/水（0.2 mL）中，加入 4,4,5,5-四甲基-2-（2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基）-1,3,2-二氧杂硼烷（110 mg，0.492 mmol），$PdCl_2$(dppf)（9 mg，0.0123 mmol）和碳酸钾（51 mg，0.369 mol），置换反应体系为氮气体系，在 100 摄氏度下搅拌 2 小时。

LCMS 检测原料消失且有产物生成，将反应液过滤，滤液直接浓缩。所得混合物用薄层层析硅胶板纯化，得到 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-2-（2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基）-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺（60 mg）。

MS (ESI) M/Z: 730.1 $[M+H]^+$。

步骤 B：将 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-2-（2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基）-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺（60 mg，0.082 mmol）溶于二甲基亚砜（1.5 mL）中，加入氯化锂（83 mg，1.973 mmol ），置换反应体系为氮气体系，在 150 摄氏度下搅拌 5 小时。

LCMS 检测原料消失且有产物生成，将反应液过滤，所得残留物经制备型高效液相色谱纯化。纯化条件如下，制备柱 welch XBC18,21.2＊150mm，5um（粒径）;流动相：水（含有 10 毫摩尔/升碳酸氢铵）和乙腈；流速: 20 毫升/分钟；梯度：在 10 分钟内，乙腈从 40%升到 60%；检测波长：214 nm。收集产品，减压冻干。得到 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（5-乙基-6-（4-（5-羟基-6-甲基嘧啶-

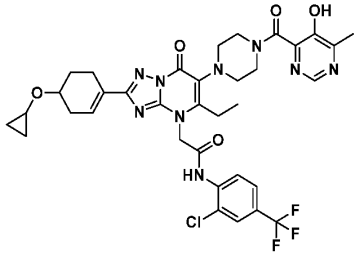
4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-2-（2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基）-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺（11.06 mg）。

MS (ESI) M/Z:716.2 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.57 – 4.46 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.53 – 3.45 (m, 3H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 3.02 – 2.96 (m, 3H), 2.87 – 2.79 (m, 3H), 2.66 – 2.61 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.90 – 1.82 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

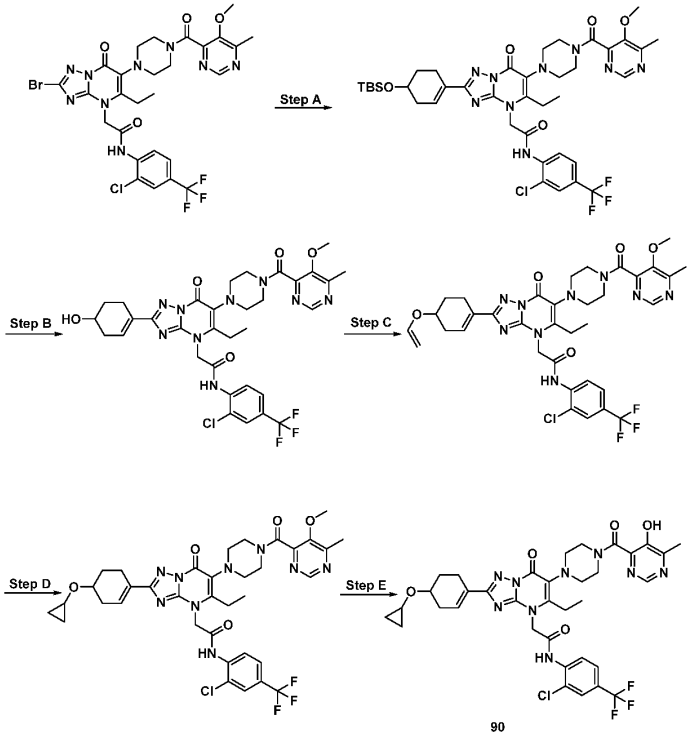
实施例 90

N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（2-（4-环丙氧基环己-1-烯-1-基）-5-乙基-6-（4-（5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1，2，4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺



也可按照以下步骤合成

反应路线：



操作步骤：

步骤 A：将 2-（2-溴-5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1,2,4]三

唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）-N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）乙酰胺（200 mg，0.28 mmol）溶于 1,4-二氧六环（3.2 mL）/水（0.4 mL）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（190 mg，0.56 mmol），$PdCl_2$(dppf).DCM（23 mg，0.028 mmol）和碳酸钾（97 mg，0.70 mol），置换反应体系为氮气体系，在 100 摄氏度下搅拌 2 小时。

LCMS 检测原料消失且有产物生成，将反应液过滤，滤液直接浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 2-（2-（4-（（叔丁基二甲基甲硅烷基）氧基）环己-1-烯-1-基）-5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1，2，4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）-N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）乙酰胺（256 mg）

MS (ESI) M/Z: 784.3 $[M-60+H]^-$。

步骤 B：在一个单口瓶中，将 2-（2-（4-（（叔丁基二甲基甲硅烷基）氧基）环己-1-烯-1-基）-5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1，2，4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）-N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）乙酰胺（256 mg，0.30 mmol）溶于 1,4-二氧六环（3 mL）中，加入氯化氢的二氧六环溶液（4N, 1 mL）。反应体系在室温下搅拌 2 小时。

LCMS 检测原料消失且有产物生成，将反应液冷却到室温，加入饱和碳酸氢钠水溶液 PH 调至碱性，混合液用乙酸乙酯（40 mL×3）萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩, 所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（5-乙基-2-（4-羟基环己-1-烯-1-基）-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1，2，4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺（153 mg）。

MS (ESI) M/Z: 730.3 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.53 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.55 – 3.42 (m, 2H), 3.27 – 3.22 (m, 1H), 3.08 – 2.91 (m, 3H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.47 – 2.35 (m, 3H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.93 – 1.78 (m, 1H), 1.65 – 1.50 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.6, 6.6 Hz, 3H).

步骤 C：在封管中，加入 1,10-菲啰啉（8 mg，0.036 mmol）和醋酸钯（8 mg，0.030 mmol）溶于正丙基乙烯基醚（2 ml），置换体系为氮气，该体系在室温下搅拌十分钟。然后向反应体系中加入 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（5-乙基-2-（4-羟基环己-1-烯-1-基）-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1，2，4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺（153 mg，0.21 mmol）和三乙胺（21 mg，0.21 mmol）。置换反应体系为氮气体系，在 75 摄氏度下搅拌过夜。

LCMS 检测有产物生成，将反应液过滤，滤液直接浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-2-（4-（乙烯基氧基）环己-1-烯-1-基）-[1，2，4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺（64 mg）。

MS (ESI) M/Z: 756.2 $[M+H]^+$。

步骤 D：在一个 100 mL 的三口瓶中，加入二乙基锌（0.24 ml，0.48 mmol）的二氯甲烷（1 mL）溶液，置换体系为氮气氛，冰盐浴到零下 5 摄氏度，加入二碘甲烷（128 mg，0.48 mmol）的二氯甲烷溶液（0.1 mL）。反应液在此温度下搅拌十分钟。然后向反应体系中滴加 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-2-（4-（乙烯基氧基）环己-1-烯-1-基）-[1，2，4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺（64 mg，0.08 mmol）的二氯甲烷（0.5 mL）溶液，反应体系继续在此温度下搅拌 3 小时。

LCMS 检测原料消失且有产物生成，向反应液中加饱和氯化铵水溶液淬灭，用乙酸乙酯（100 mL×3）萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水（50 mL×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用薄层层析硅胶板纯化，得到 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（2-（4-环丙氧基环己-1-烯-1-基）-5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1，2，4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺（20 mg）。

MS (ESI) M/Z: 770.3 $[M+H]^+$。

步骤 E：将 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（2-（4-环丙氧基环己-1-烯-1-基）-5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1，2，4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺（20 mg，0.026 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（1 mL）中，加入氯化锂（32 mg，0.78 mmol ），置换反应体系为氮气体系，在 150 摄氏度下搅拌 3 小时。

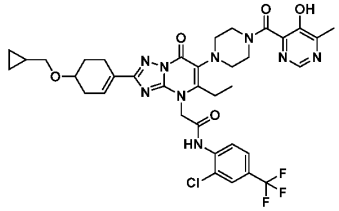
LCMS 检测原料消失且有产物生成，将反应液过滤，所得残留物经制备型高效液相色谱纯化。纯化条件如下，制备柱 welch XBC18,21.2＊150mm，5um（粒径）;流动相：水（含有 10 毫摩尔/升碳酸氢铵）和乙腈；流速: 20 毫升/分钟；梯度：在 10 分钟内，乙腈从 40%升到 60%；检测波长：214 nm。收集产品，减压冻干。得到 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（2-（4-环丙氧基环己-1-烯-1-基）-5-乙基-6-（4-（5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1，2，4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺（1.20 mg）。

MS (ESI) M/Z: 756.1 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8.54 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.7, 1H), 6.87 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.76 – 4.62 (m, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 2H), 3.46 – 3.39 (m, 2H), 3.16 – 3.03 (m, 3H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.83 – 2.66 (m, 2H), 2.63 – 2.54 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.30 – 2.16 (m, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.87 – 1.74 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.59 – 0.45 (m, 4H).

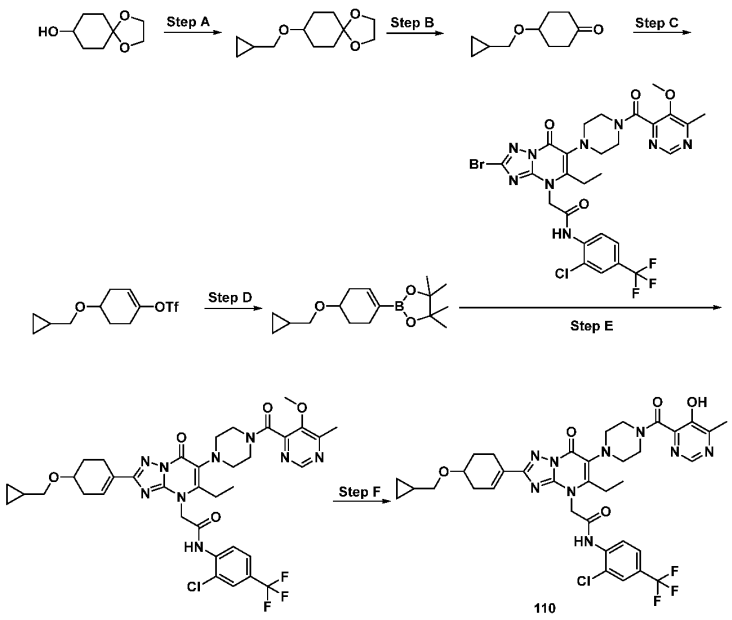
实施例 110

N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（2-（4-（环丙基甲氧基）环己-1-烯-1-基）-5-乙基-6-（4-（5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺



也可按照以下步骤合成

反应路线:



操作步骤：

步骤 A：在一个 100 mL 的三口瓶中，加入 1,4-二氧基螺[4.5]癸-8-醇（4 g，25.3 mmol）的 N-甲基吡咯烷酮（20 mL）溶液，置换体系为氮气氛，冰浴到 0 摄氏度，分批加入 NaH（60%，2 g，50 mmol）。反应液在此温度下搅拌三十分钟。然后向反应体系中滴加（溴甲基）环丙烷（4.1 g，30.3 mmol）的 N-甲基吡咯烷酮（5 mL）溶液，然后将反应体系升至室温下搅拌 18 小时。

TLC 检测原料消失且有产物生成，向反应液中加冰水淬灭，混合液用乙酸乙酯（40 mL×3）萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 8-（环丙基甲氧基）-1,4-二氧基螺[4.5]癸烷（4.3 g）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.74 – 3.63 (m, 4H), 3.23 (m, 1H), 3.07 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.63 – 1.46 (m, 4H), 1.44 – 1.26 (m, 4H), 0.86 – 0.76 (m, 1H), 0.34 – 0.26 (m, 2H), 0.03 – -0.03 (m, 2H).

步骤 B：在一个单口瓶中，将 8-（环丙基甲氧基）-1,4-二氧基螺[4.5]癸烷（2 g，9.42 mmol）溶于四氢呋喃（10 mL）中，加入稀盐酸（1N, 10mL）。所得反应液加热到 90 摄氏度，反应 2 小时。

TLC 检测原料消失且有产物生成，将反应液冷却到室温，缓慢倒入饱和碳酸氢钠水溶液（20 mL），混合液用乙酸乙酯（40 mL×3）萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 4-（环丙基甲氧基）环己烷-1-酮（1.33 g）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.57 – 3.48 (m, 1H), 3.13 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.23 – 2.13 (m, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 2H), 1.82 – 1.61 (m, 4H), 0.90 – 0.77 (m, 1H), 0.35 – 0.22 (m, 2H), 0.06 – -0.03 (m, 2H).

步骤 C：在一个 100 mL 的三口瓶中，加入 4-（环丙基甲氧基）环己烷-1-酮（800 mg，4.76 mmol）和 N-氟代双苯磺酰胺（2.55 g，8.08mmol）的四氢呋喃（11 mL）溶液，置换体系为氮气氛，冷却至零下 78 摄氏度。然后向反应体系中逐滴滴加双三甲基硅基胺基锂(1N in THF, 6.66 mL)。滴加完毕后，反应体系被升至室温，继续搅拌 1 小时。

TLC 检测原料消失且有产物生成，向反应液中加饱和氯化铵水溶液淬灭，用乙酸乙酯（100 mL×3）萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水（50 mL×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 4-（环丙基甲氧基）环己-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯（1.2 g）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.78 – 5.74 (m, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.46 – 2.23 (m, 3H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.03 – 0.90 (m, 1H), 0.47 – 0.36 (m, 2H), 0.24 – 0.08 (m, 2H).

步骤 D：将 4-（环丙基甲氧基）环己-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯（900 mg，3 mmol）溶于 1,4-二氧六环（15 mL）中，加入 4,4,4',4',5,5',5',5'-八甲基-2,2'-双（1,3,2-二氧杂硼烷）（1.14 g，4.5 mmol），$PdCl_2$(dppf)•DCM（245 mg，0.3 mmol）和醋酸钾（588 mg，6 mol），置换反应体系为氮气体系，在 95 摄氏度下搅拌 4 小时。

TLC 检测原料消失且有产物生成，将反应液过滤，滤液直接浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 2-（4-（环丙基甲氧基）环己-1-烯-1-基）-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷（200 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.38 – 6.25 (m, 1H), 3.56 – 3.44 (m, 1H), 3.25 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 2.04 – 1.99 (m, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.46 – 1.36 (m, 1H), 1.19 (s, 12H), 0.99 – 0.89 (m, 1H), 0.48 – 0.41 (m, 2H), 0.18 – 0.09 (m, 2H).

步骤 E：将 2-（2-溴-5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）-N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）乙酰胺（50 mg，0.07 mmol）溶于 1,4-二氧六环（1.6 mL）/水（0.2 mL）中，加入 2-（4-（环丙基甲氧基）环己-1-烯-1-基）-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷（68 mg，0.24 mmol1），$PdCl_2$(dppf).DCM（6 mg，0.007 mmol）和碳酸钾（24 mg，0.17 mol），置换反应体系为氮气体系，在 100 摄氏度下搅拌 2 小时。

LCMS 检测原料消失且有产物生成，将反应液过滤，滤液直接浓缩。所得混合物用薄层层析硅胶板纯化，得到 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（2-（4-（环丙基甲氧基）环己-1-烯-1-基）-5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺（14 mg）。

MS (ESI) M/Z: 784.3 $[M+H]^+$。

步骤 F：将 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（2-（4-（环丙基甲氧基）环己-1-烯-1-基）-5-乙基-6-（4-（5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺 （14 mg，0.017 mmol）溶于 N, N-二甲基甲酰胺（0.5 mL）中，加入氯化锂（22 mg，0.53 mmol ），置换反应体系为氮气体系，在 150 摄氏度下搅拌 3 小时。

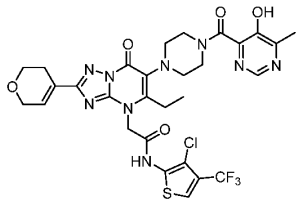
LCMS 检测原料消失且有产物生成，将反应液过滤，所得残留物经制备型高效液相色谱纯化。纯化条件如下，制备柱 welch XBC18,21.2＊150mm，5um（粒径）;流动相：水（含有 10 毫摩尔/升碳酸氢铵）和乙腈；流速: 20 毫升/分钟；梯度：在 10 分钟内，乙腈从 40%升到 60%；检测波长：214 nm。收集产品，减压冻干。得到 N-（2-氯-4-（三氟甲基）苯基）-2-（2-（4-（环丙基甲氧基）环己-1-烯-1-基）-5-乙基-6-（4-（5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基）哌嗪-1-基）-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4（7H）-基）乙酰胺（1 mg）。

MS (ESI) M/Z: 770.0 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.78 – 6.68 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.56 – 3.42 (m, 3H), 3.28 – 3.19 (m, 3H), 3.04 – 2.91 (m, 3H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.66 – 2.60 (m, 1H), 2.57 – 2.52 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.03 – 0.94 (m, 1H), 0.48 – 0.39 (m, 2H), 0.20 – 0.11 (m, 2H).

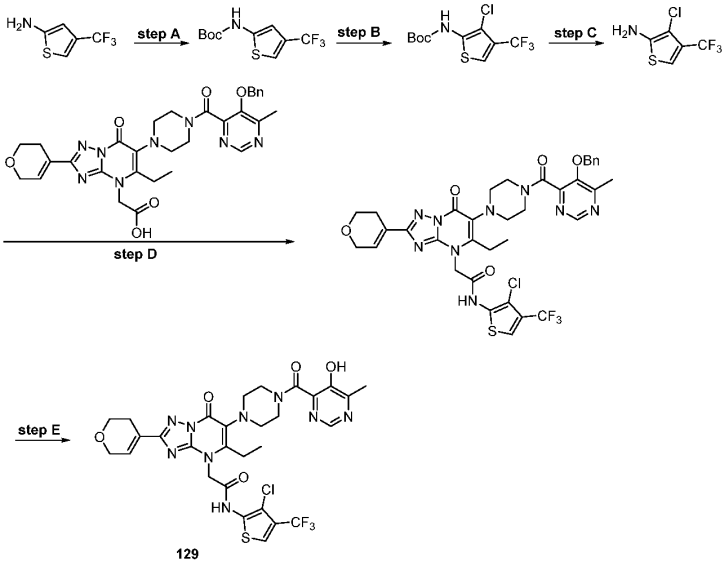
实施例 129

N-(3-氯-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-2-(2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺



也可按照以下步骤合成

反应路线:



操作步骤:

步骤 A：将 4-(三氟甲基)噻吩-2-胺 (150 mg, 0.9 mmol) 溶于乙醇 (2 mL) 中，并在 25 摄氏度条件下，缓慢搅拌加入叔丁氧羰基碳酸叔丁酯 (235 mg，1.1 mmol)。将所得混合物在 50 摄氏度下搅拌 8 小时。

TLC 监测显示原料消失后，将反应液减压浓缩。之后所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 (4-(三氟甲基)噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (177 mg)。

MS (ESI) M/Z: 266.0 $[M-H]^-$.

步骤B：将 (4-(三氟甲基)噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (177 mg，0.7 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中，在 0 摄氏度下滴加 NCS (106 mg，0.8 mmol)。将所得混合物在 50 摄氏度下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，将所得混合物用水 (30 mL) 稀释，反应液用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2 次) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后，滤液减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 (3-氯-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (90 mg)。

MS (ESI) M/Z: 300.0 $[M-H]^-$.

步骤C：在 0 摄氏度下，向 (3-氯-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (90 mg，0.3 mmol) 的搅拌溶液中加入盐酸 (2 mL 4.0 M的 1,4-二氧六环溶液)，反应体系在 25 摄氏度并搅拌 12 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，将所得混合物减压浓缩得到 3-氯-4-三氟甲基噻吩-2-胺盐酸盐 (80

mg)。粗品直接用于下一步，无需进一步提纯。

步骤D：将 3-氯-4-(三氟甲基)噻吩-2-胺 (80 mg，粗产品) 和 2-[6-[4-(5-苄氧基-6-甲基-嘧啶-4-羰基)-2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4-基]乙酸 (183 mg，0.3 mmol) 溶于乙腈 (5 mL)，并在氮气环境 0 摄氏度下加入 TCFH (251 mg，0.9 mmol) 和 NMI (122 mg，1.5 mmol)。反应液在 25 摄氏度下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL × 3 次) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 2-[6-[4-(5-苄氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-基]-N-[3-氯-4-(三氟甲基)-2-噻吩基]乙酰胺 (150 mg)。

MS (ESI) M/Z: 798.3 $[M+H]^+$.

步骤 E：将化合物 2-[6-[4-(5-苄氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-基]-N-[3-氯-4-(三氟甲基)-2-噻吩基]乙酰胺 (80 mg，0.1 mmol) 溶于三氟乙酸 (4 mL) 中，反应液 60 摄氏度搅拌 2 小时。

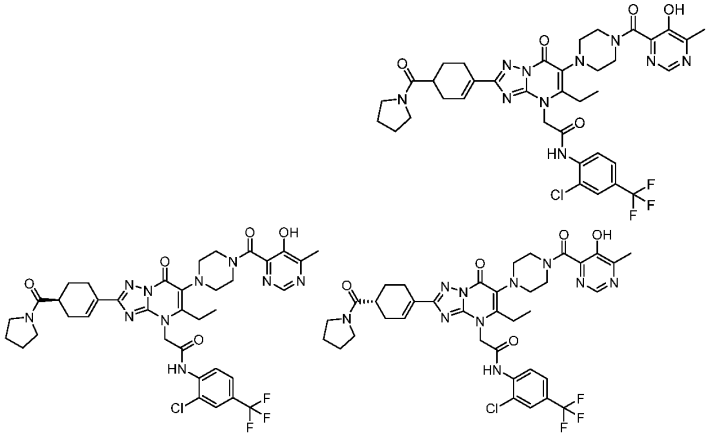
LCMS 监测显示原料消失后, 反应液加入二氯甲烷稀释，然后减压浓缩。所得混合物用制备型高效液相色谱纯化。纯化条件如下，色谱柱：xbridge-C18 21.2 mm × 150 mm; 流动相：水 (含有 0.1% 甲酸) 和乙腈；流速: 25 mL/分钟；梯度：在 20 分钟内，乙腈从 40%升到 70%；检测波长：254 nm。收集产品，减压冻干, 得到最终产物 *N*-[3-氯-4-(三氟甲基)-2-噻吩基]-2-[2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-6-[4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-基]乙酰胺 (5.9 mg)。

MS (ESI) M/Z: 708.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.81 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.58 – 4.47 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.59 – 3.47 (m, 3H), 3.27 – 3.22 (m, 1H), 3.05 – 2.89 (m, 3H), 2.86 – 2.80 (m, 1H), 2.69 – 2.63 (m, 1H), 2.5(m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

实施例 152

***N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基) 哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(4-(吡咯烷-1-羰基)环己-1-烯-1-基)-[1,2,4] 三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺**



也可参考实施例 94 制备方法，得到 *N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶

-4-羰基) 哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(4-(吡咯烷-1-羰基)环己-1-烯-1-基)-[1,2,4] 三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺(60.0mg)。用手性 HPLC 制备分离，制备柱:CHIRALPAK IC(5μm, 30mmI.D.*250mmL) ，流动相梯度:90%乙腈/10%水(含 0.1%三氟乙酸) ，流速:30 毫升/分钟，得到实施例 152-peak 1（12.5 毫克，保留时间：65.2 分钟）和实施例 152-peak 2（20.2 毫克，保留时间：85.76 分钟）。

实施例 152-peak 1：

MS (ESI) M/Z: 797.3 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.95 – 6.82 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.60 – 4.41 (m, 1H), 3.57 – 3.41 (m, 5H), 3.31 – 3.22 (m, 3H), 3.08 – 2.88 (m, 3H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.71 – 2.58 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40 – 2.26 (m, 3H), 1.97 – 1.82 (m, 3H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.60 – 1.51 (m, 1H), 1.17 (t, *J* = 8.5 Hz, 3H).

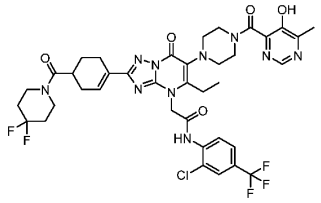
实施例 152-peak 2：

MS (ESI) M/Z: 797.3 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.59 – 4.44 (m, 1H), 3.56 – 3.43 (m, 5H), 3.31 – 3.22 (m, 3H), 3.06 – 2.90 (m, 3H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.72 – 2.59 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.41 – 2.31 (m, 3H), 1.95 – 1.84 (m, 3H), 1.80 – 1.73 (m, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 1H), 1.19 – 1.16 (m, 3H).

实施例 154

***N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(2-(4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)环己-1-烯-1-基)- 5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺**



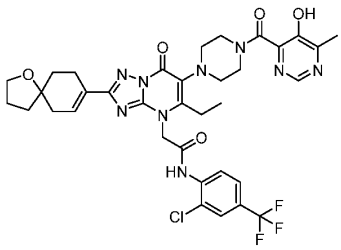
也可参考实施例 94 的制备方法，得到 *N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(2-(4-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)环己-1-烯-1-基)- 5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（45.3 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 847.6 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.94 – 6.78 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.59 – 4.44 (m, 1H), 3.71 – 3.59 (m, 3H), 3.56 – 3.43 (m, 4H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 3.06 – 2.89 (m, 4H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.42 – 2.22 (m, 3H), 2.06 – 1.84 (m, 5H), 1.65 – 1.50 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

实施例 166

***N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(1-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺**



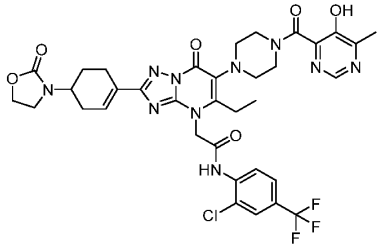
也可参考实施例 1 的制备方法，得到 *N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(1-氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（47.1 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 756.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 – 6.65 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.59 – 4.43 (m, 1H), 3.74 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.57 – 3.41 (m, 3H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 3.07 – 2.89 (m, 3H), 2.86 – 2.74 (m, 1H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.38 – 2.19 (m, 3H), 1.94 – 1.82 (m, 2H), 1.78 – 1.61 (m, 4H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

实施例 142

***N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(4-(2-氧代恶唑烷-3-基)环己-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺**



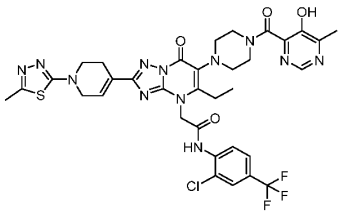
也可参考实施例 94 的制备方法，得到 *N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(4-(2-氧代恶唑烷-3-基)环己-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（52.4 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 785.0 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 – 6.78 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.56 – 4.46 (m, 1H), 4.28 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.86 – 3.77 (m, 1H), 3.57 – 3.45 (m, 5H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.05 – 2.91 (m, 3H), 2.84 – 2.72 (m, 2H), 2.70 – 2.57 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 – 2.31 (m, 2H), 1.95 – 1.73 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 8.9 Hz, 3H).

实施例 114

***N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺**



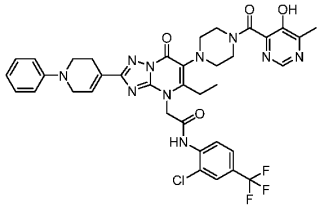
也可参考**实施例 65** 的制备方法，得到 *N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（7.32 mg）。

MS (ESI) M/Z: 799.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.08 – 7.99 (m, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 6.91 – 6.77 (m, 1H), 5.34 – 5.25 (m, 2H), 4.57 – 4.45 (m, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 1H), 3.90 – 3.64 (m, 2H), 3.57 – 3.42 (m, 3H), 3.26 – 3.19 (m, 2H), 3.03 – 2.95 (m, 3H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.55 – 2.53 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

实施例 121

N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(1-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺



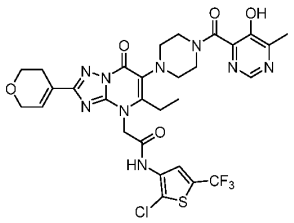
也可参考实施例 65 的制备方法，得到 *N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(1-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（5.53 mg）。

MS (ESI) M/Z: 777.5 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.01 – 6.96 (m, 2H), 6.95 – 6.89 (m, 1H), 6.80 – 6.71 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.57 – 4.48 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.52 – 3.46 (m, 3H), 3.27 – 3.24 (m, 1H), 3.04 – 2.93(m, 3H), 2.86 – 2.78 (m, 1H), 2.69 – 2.64 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.33 – 2.31 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

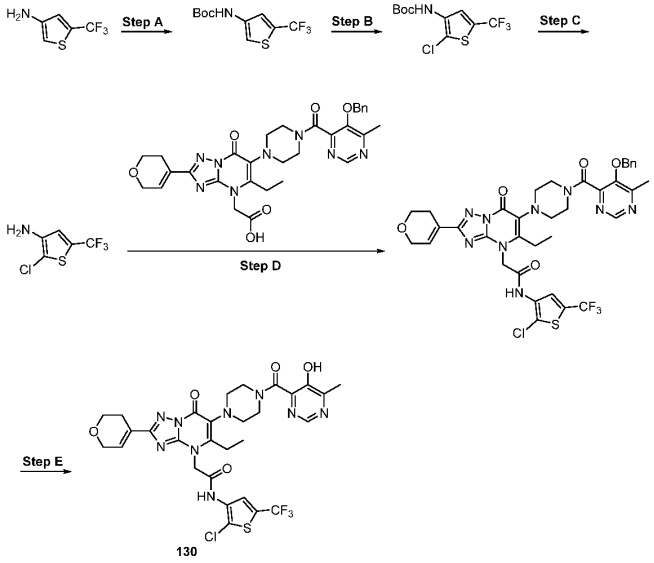
实施例 130

***N*-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-2-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺**



也可按照以下步骤合成

反应路线:



操作步骤:

步骤 A：将 5-(三氟甲基)噻吩-3-胺 (220 mg，1.3 mmol) 溶入无水乙醇 (5 mL) 加入叔丁氧羰基叔丁基碳酸叔丁酯 (1.2 g，5.3 mmol)，反应液 50℃搅拌 16 小时。

LCMS 监测到原料消失，反应液减压浓缩，所得混合物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 40/60) 得到 *N*-[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]氨基甲酸叔丁酯 (180 mg)。

MS (ESI) M/Z: 266.1 $[M-H]^-$.

步骤 B： 将 *N*-[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]氨基甲酸叔丁酯 (130 mg, 486.4 μmol) 溶入乙腈 (2 mL) 加入 N-氯代丁二酰亚胺 (78 mg, 583.7 μmol)，反应液 50℃搅拌 2 小时。

LCMS 监测到原料消失，加水 (15 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (30 mL X 3) 萃取，合并有机相，干燥，过滤，减压浓缩，所得混合物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 95/5) 得到 (2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯(120 mg)。

MS (ESI) M/Z: 299.9 $[M-H]^-$.

步骤 C：将 (2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (60.0 mg，198.9 μmol) 溶入氯化氢 (4.0 M in 1,4-dioxane) 中，反应液室温搅拌 16 小时。

LCMS 监测到原料消失，加二氯甲烷 (30 mL) 稀释，然后减压浓缩得到 2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-胺,盐酸盐 (50.0 mg，黄色固体) 粗产品直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 201.8 $[M+H]^+$.

步骤 D：将 2-[6-[4-(5-苄氧基-6-甲基-嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4-基]乙酸 (100.0 mg，162.8 μmol) 和 2-氯-5-三氟甲基噻吩-3-胺盐酸盐

(50 mg，粗产品) 溶入乙腈 (6 mL) 中，随后依次加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (55 mg，195.4 μmol) 和 N-甲基咪唑 (67 mg，814.3 μmol)，反应液室温搅拌 1 小时。

LCMS 监测到原料消失，加水 (30 mL) 然后用乙酸乙酯 (40 mL x 3) 萃取，合并有机相，然后无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得混合物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂：二氯甲烷：甲醇= 10/1) 得到 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)乙酰胺 (120 mg)。

MS (ESI) M/Z: 798.4 $[M+H]^+$.

步骤E：将 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)乙酰胺 (120.0 mg，150.6 μmol) 溶入三氟乙酸 (3 mL) 中，反应液 60 摄氏度搅拌 1 小时。

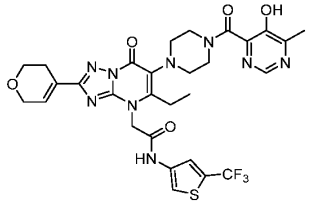
LCMS监测到原料消失，加入二氯甲烷稀释，然后减压浓缩。所得混合物用制备型高效液相色谱纯化。纯化条件如下，色谱柱：xbridge-C18 21.2 mm x 150 mm;流动相：水 (含有 0.1%甲酸) 和乙腈;流速：25 mL/分钟;梯度：在 15 分钟内，乙腈从 40% 升到 60%;检测波长：254 nm。得到*N*-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-2-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺 (29.08 mg)。

MS (ESI) M/Z: 708.3 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.85 – 6.79 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.56 – 4.47 (m, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.56 – 3.43 (m, 3H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.04 – 2.89 (m, 3H), 2.84 – 2.75 (m, 1H), 2.65 – 2.59 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

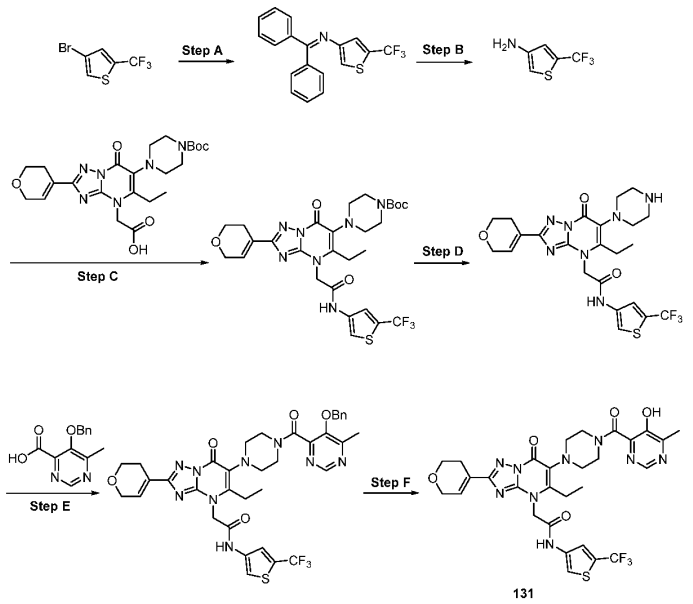
实施例 131

2-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-*N*-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基)乙酰胺



也可按照以下步骤合成

反应路线:



操作步骤：

步骤 A：在 50 mL 单口瓶中，将二苯基甲亚胺 (86 mg，475.1 μmol)，(5-二苯基膦基-9,9-二甲基-氧杂蒽-4-基)-二苯基膦 (100.2 mg，173.1 μmol) 叔丁醇钠 (104.0 mg，1.1 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (79.3 mg，86.6 μmol) 溶入 1,4-二氧六环 (10 mL) 中，随后加入 4-溴-2-(三氟甲基)噻吩 (100.0 mg，432.8 μmol)，反应体系置换氮气，然后在氮气保护下 100℃搅拌 2 小时。

LCMS 监测到原料消失，反应液加水，然后用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，合并有机相，然后加入无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 1,1-二苯基-N-[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲胺 (150.0 mg)。

MS (ESI) M/Z: 332.2 $[M+H]^+$.

步骤 B：在 25 mL 单口瓶中，将 1,1-二苯基-N-[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]甲胺 (150.0 mg，452.7 μmol) 溶入四氢呋喃 (2.5 mL) 然后滴加浓盐酸 (0.5 mL)，反应液在室温下搅拌 2 小时。

LCMS 监测到原料消失，反应液加入二氯甲烷稀释，然后减压浓缩，所得混合物用制备板纯化 (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯= 85/15) 得到产物 5-(三氟甲基)噻吩-3-胺 (80.0 mg)。

MS (ESI) M/Z: 168.1 $[M+H]^+$.

步骤 C：在 50 mL 单口瓶中， 将 5-(三氟甲基)噻吩-3-胺 (23 mg，136.8 μmol)，和 2-[6-(4-叔丁氧羰基哌嗪-1-基)-2-(3,3，6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4-基]乙酸 (60 mg，122.8 μmol) 溶入乙腈 (5 mL) 然后依次加入 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (69 mg，245.6 μmol) 和 *N*-甲基咪唑 (30 mg，368.5 μmol)，反应液室温搅拌 1 小时。

LCMS 监测到原料消失，反应液加水，然后用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取，合并有机相，然后加入无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到产物 4-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-4-(2-氧代-2-((5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氨基)乙基)-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (50.0 mg)。

MS (ESI) M/Z: 582.2 $[M-56+H]^+$.

步骤 D：在 25 mL 单口瓶中，将 4-[2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-4-[2-氧代-2-[[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]氨基]乙基]-[1,1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]哌嗪-1-羧酸酯 (50 mg, 78.4 μmol) 溶入

二氯甲烷 (2 mL), 然后加入三氟乙酸 (1 mL)，反应液室温搅拌 1 小时。

LCMS 检测到原料消失，反应液加入二氯甲烷稀释，然后减压浓缩得到产品 2-[2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-6-哌嗪-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4-基]-N-[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]乙酰胺 (50 mg)。

MS (ESI) M/Z: 538.2 $[M+H]^+$.

步骤E：在 50 mL单口瓶中，将 2-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-6-(哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基)乙酰胺 (50.0 mg，粗产品) 和 5-苄氧基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (25.0 mg，102.3 μmol) 溶入乙腈 (5 mL)，然后依次加入 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (52 mg， 186.0 μmol) 和 *N*-甲基咪唑 (23 mg，279.0 μmol) 反应液室温搅拌 1 小时。

LCMS监测到原料消失，反应液加水，然后用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，合并有机相，然后加入无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到产物 2-[6-[4-(5-苄氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4-基]-N-[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]乙酰胺 (37 mg)。

MS (ESI) M/Z: 764.4 $[M+H]^+$.

步骤F：在 50 mL 单口瓶中，将 2-[6-[4-(5-苄氧基-6-甲基-嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4-基]-N-[5-(三氟甲基)-3-噻吩基]乙酰胺 (37 mg，48.4 μmol) 溶入三氟乙酸 (2 mL)，然后反应液 60℃搅拌 1 小时。

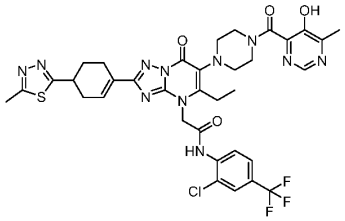
LCMS 监测到原料消失，反应液加入二氯甲烷稀释，然后减压浓缩，所得混合物用制备型高效液相色谱纯化。纯化条件如下，色谱柱：xbridge-C18 21.2 mm x 150 mm; 流动相：水 (含有 0.1% 甲酸) 和乙腈；流速: 25 mL/分钟；梯度：在 15 分钟内，乙腈从 40%升到 60%；检测波长：254 nm。收集产品，减压冻干，得到 2-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基)乙酰胺 (5.42 mg)。

MS (ESI) M/Z: 674.0 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 4.27 – 4.21 (m, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.56 – 3.43 (m, 3H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 3.03 – 2.91 (m, 3H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.66 – 2.61 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

实施例 162

***N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(4-(-5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)环己-1-烯-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺**



也可参考**实施例 65** 的制备方法，得到 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(4-(-5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)环己-1-烯-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶

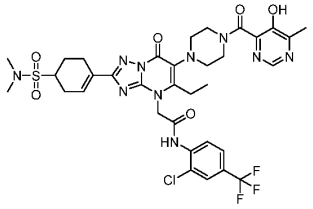
-4(7H)-基)乙酰胺 (45 mg)。

MS (ESI) M/Z: 798.5 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.57 – 4.46 (m, 1H), 3.58 – 3.42 (m, 4H), 3.26 – 3.22 (m, 1H), 3.03 – 2.93 (m, 3H), 2.84 – 2.78 (m, 1H), 2.77 – 2.70 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.67 – 2.52 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.28 – 2.21 (m, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

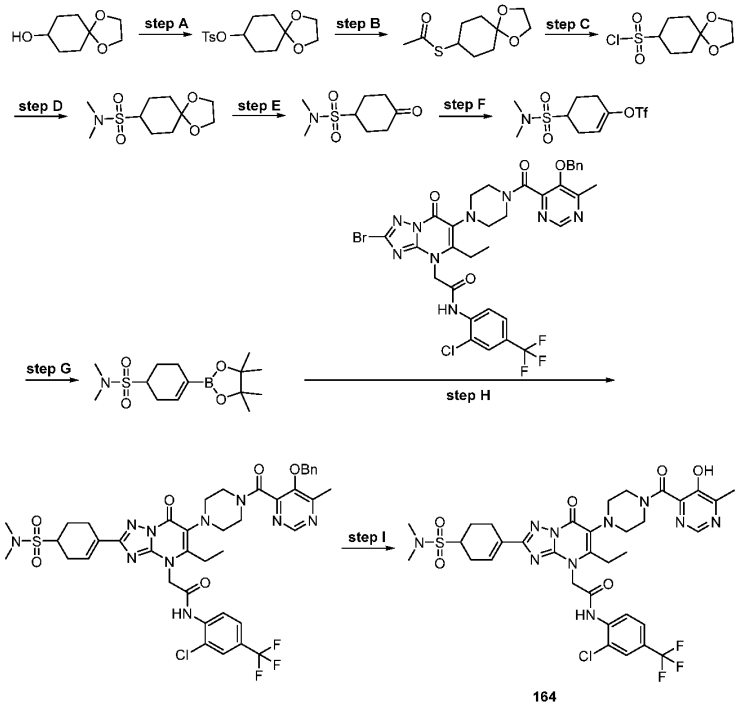
实施例 164

***N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(2-4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)环己-1-烯-1-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺**



也可按照以下步骤合成

反应路线:



操作步骤:

步骤 A: 将 4-羟基环己酮乙二醇缩醛 (10 g, 63.2 mmol) 溶于吡啶 (40 mL) 中, 向反应液中加入对甲苯磺酰氯 (12 g, 63.2 mmol), 反应液 55 摄氏度搅拌 2 小时。

TLC 监测显示原料消失后, 向反应液中加水然后用乙酸乙酯 (300 mL×3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (100 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析

纯化，得到 1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基 4-甲基苯磺酸酯 (5 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.67 - 4.59 (m, 1H), 3.83 (t, J = 3.6 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.76 - 1.46 (m, 8H).

步骤 B：将 1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基 4-甲基苯磺酸酯 (5 g, 16.0 mmol)，硫代乙酸钾 (3.6 g, 32.0 mmol) 依次加入 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中。反应体系在 80 摄氏度下搅拌 2 小时。

TLC 板监测显示原料消失后，反应液加水然后用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (50 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化， 得到 8-乙炔基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷 (2.5 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.85 (s, 4H), 3.46 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.66 - 1.50 (m, 6H).

步骤C：将 *N*-氯代丁二酰亚胺 (6.1 g, 45.7 mmol) 溶于乙腈 (60 mL) 中，0 摄氏度下加入盐酸 (2M in water，6 mL)，然后维持此温度反应 15 分钟，在反应液中加入 S-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基) 硫代乙酸酯 (3.3 g, 15.3 mmol)，反应体系在 0 摄氏度下搅拌 3 小时。

TLC板监测显示原料消失，反应不需要处理直接用于一步反应。

步骤 D：将二甲胺盐酸盐 (2.4 g, 29.9 mmol) 加到上一步反应液中，然后加入三乙胺 (4.5 g, 44.8 mmol)。反应体系在室温下搅拌 2 小时。

TLC板监测显示原料消失后，反应液加水然后用乙酸乙酯 (150 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (50 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 8-乙炔基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷 (700 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (s, 4H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 4H), 1.59 (m, 2H).

步骤E：将 8-乙炔基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷 (700 mg, 2.8 mmol) 溶在 乙腈 (15 mL) 中加入 HCl (4 M in water) (10 mL)。反应体系在室温搅拌 3 小时。

TLC 监测显示原料消失后，反应液用 2N 氢氧化钠溶液调节 pH 到中性，然后用乙酸乙酯 (150 mL x 3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用正向相硅胶柱层析纯化，得到 S-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)硫代乙酸酯 (570 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.41 - 3.34 (m, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 4H), 2.16 - 2.06 (m, 2H).

步骤F：将化合物 4-(2-甲基噁唑-5-基)环己烷-1-酮 (300 mg, 1.5 mmol) 溶在 无水四氢呋喃 (10 mL) 中，反应体系抽真空置换氮气，然后在-78 摄氏度下滴加LiHMDS (1 M, 1.7 mL), 滴加完毕后，反应液在-78 摄氏度搅拌 2 个小时。随后将*N*-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (626 mg, 1.7 mmol) 溶在无水四氢呋喃中随后滴加到反应瓶中。反应体系缓慢升至室温然后搅拌 16 个小时。

TLC监测显示原料消失后，反应液加入饱和氯化铵水溶液淬灭，然后用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗产品反相纯化 (洗脱剂：水 (0.1%碳酸氢铵)/乙腈从 95:5 到 70:30) 得到 4-(N，N-二甲基氨基磺酰基)环己-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯 (320 mg) 。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.83 - 5.77 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.53 - 2.47 (m, 2H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H).

步骤G：将化合物 4-(N，N-二甲基氨基磺酰基)环己-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯 (320 mg, 黄色油状物，粗品) 和联硼酸频那醇酯 (317 mg, 1.2 mmol) 溶在 1,4-二氧六环 (10 mL) 中，随后加入乙酸钾

(282 mg, 2.8 mmol) 和 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II) (70 mg, 96.05 μmol) 反应液体系置换氮气，然后 100 摄氏度搅拌 16 个小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液不需要处理直接用于下一步

MS (ESI) M/Z: 316.2 $[M+H]^+$.

步骤H：将化合物N，N-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-磺酰胺(粗产品) 和 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-溴-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 (250 mg, 317.2 μmol) 溶在 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL) 中，随后加入碳酸钠 (100 mg, 951.6 μmol) 和 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II) (23 mg, 31.7 μmol) 反应液体系置换氮气，然后 80 摄氏度搅拌 2 个小时。

LCMS 监测原料消失生成产品后，反应液加水然后用乙酸乙酯 (100 mL x3) 萃取然后减压浓缩得到粗产品，粗产品通过反相C18 柱层析纯化 (洗脱剂：水 (0.1% 碳酸氢铵):乙腈从 95/5 到 70/30) 得到产物 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-甲酰基)哌嗪-1-基)-2-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)环己-1-烯-1-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并|[1,5−a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 (80 mg) 。

MS (ESI) M/Z: 897.5 $[M+H]^+$.

步骤 I：将化合物 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-甲酰基)哌嗪-1-基)-2-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)环己-1-烯-1-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并|[1,5−a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 (80 mg，89.1 μmol) 溶于三氟乙酸 (3 mL) 中，反应液 60 摄氏度搅拌 1 小时。

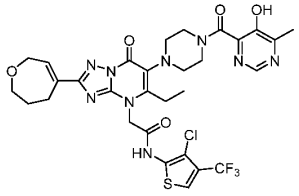
LCMS 监测显示原料消失后, 反应液加入二氯甲烷稀释，然后减压浓缩。所得混合物用制备型高效液相色谱纯化。纯化条件如下，色谱柱：xbridge-C18 19 mm x 250 mm; 流动相：水 (含有 0.1% 甲酸) 和乙腈；流速: 20 mL/分钟；梯度：在 20 分钟内，乙腈从 60%升到 65%；检测波长：254 nm。收集产品，减压冻干, 得到最终产物 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(2-4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)环己-1-烯-1-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺 (23 mg)。

MS (ESI) M/Z:807.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.00 – 7.93 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.88 – 6.76 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.59 – 4.45 (m, 1H), 3.60 – 3.40 (m, 4H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 3.06 – 2.92 (m, 3H), 2.86 (s, 6H), 2.84 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.55 (m, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 1.77 – 1.62 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

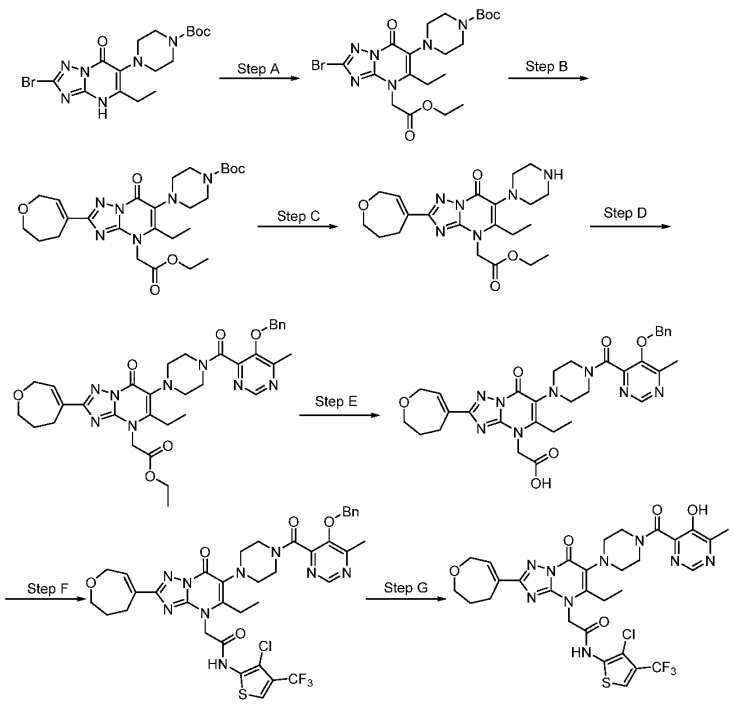
实施例 193

***N*-(3-氯-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺**



也可按照以下步骤合成

反应路线:



193

操作步骤：

步骤 A：将化合物 4-(2-溴-5-乙基-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (20.0 g, 46.8 mmol) 溶于 1.4 -二氧六环 (100 mL)，随后加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (18.1 g, 140.4 mmol) 和 2-溴乙酸乙酯 (11.7 g, 70.1 mmol) 反应液 80 摄氏度搅过夜。

LCMS 监测显示原料消失后，向反应体系中加水 (200 mL) 混合液用乙酸乙酯 (300 mL×2) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (50 mL×3) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物硅胶柱层析纯化，得到化合物 4-(2-溴-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-5-乙基-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (13.0 g)。

MS (ESI) M/Z: 535.2 $[M+Na]^+$.

步骤 B：将化合物 4-(2-溴-4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-5-乙基-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (344 mg, 669.3 μmol) 和 4,4,5,5-四甲基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-1,3,2-二氧硼烷 (150 mg, 669.3 μmol) 溶于 1.4-二氧六环 (10 mL) 和 水 (1 mL)，随后加入碳酸钠 (213 mg, 2.0 mmol) 和双(1-二苯基膦基环戊烯-2,4-二烯-1-基)铁二氯化钯 (55 mg, 66.9 μmol) 反应体系置换氮气然后 100 摄氏度搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，向反应体系中加水 (50 mL) 混合液用乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物硅胶柱层析纯化，得到化合物 4-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (120 mg)。

MS (ESI) M/Z: 475.3 $[M-56+H]^+$.

步骤 C：将化合物 4-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (120 mg, 226.2 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL)，然后加入三氟乙酸 (1 mL), 反应液室温搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加入二氯甲烷稀释然后减压浓缩得到化合物 2-(5-乙基-7-氧代-6-(哌嗪-1-基)-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸乙酯 (100 mg，粗产品)，粗产品直接用于下一步反应。

MS (ESI) M/Z: 431.3 $[M+H]^+$.

步骤 D：将化合物 2-(5-乙基-7-氧代-6-(哌嗪-1-基)-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸乙酯 (100 mg，粗产品) 和 5-苄氧基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (55 mg，225.3 μmol) 溶于乙腈 (5 mL)，随后加入 *N,N,N′,N′*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (73 mg, 270.4 μmol) 和 *N*-甲基咪唑 (93 mg, 1.1 mmol) 反应液室温搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，向反应体系中加水 (20 mL) 混合液用乙酸乙酯 (40 mL×2) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物硅胶柱层析纯化，得到化合物 2-(6-(5-(苄氧基)-5-甲基嘧啶-4-羰基)-1-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]嘧啶-4(7H)-基)-[1,2,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-乙酸乙酯 (90 mg)。

MS (ESI) M/Z: 657.4 $[M+H]^+$.

步骤 E：将化合物 2-(6-(5-(苄氧基)-5-甲基嘧啶-4-羰基)-1-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]嘧啶-4(7H)-基)-[1,2,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-乙酸乙酯 (90 mg，137.0 μmol) 溶于甲醇 (2 mL)，随后加入 2M 的氢氧化钠水溶液(2 mL)，反应液室温搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，向反应体系中加入 1N 的盐酸水溶液调节 pH 值到弱酸性，然后混合液用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (5 mL×3) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。得到化合物 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸 (60 mg，粗产品直接用于下一步)。

MS (ESI) M/Z: 629.4 $[M+H]^+$.

步骤 F：将化合物 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸 (60 mg， 粗产品) 和 3-氯-4-三氟甲基噻吩-2-胺盐酸盐 (20 mg，95.5 μmol) 溶于乙腈 (4 mL)， 随后加入 *N,N,N′,N′*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (54 mg, 190.9 μmol) 和 *N*-甲基咪唑 (40 mg, 477.2 μmol) 反应液室温搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，向反应体系中加水 (20 mL) 混合液用乙酸乙酯 (40 mL×2) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇= 10/1) 得到化合物 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(3-氯-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙酰胺 (30 mg)。

MS (ESI) M/Z: 812.5 $[M+H]^+$.

步骤 G：将化合物 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(3-氯-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙酰胺 (30 mg, 36.9 μmol) 溶于三氟乙酸 (2 mL) 中，反应液 60 摄氏度搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液加入二氯甲烷稀释，然后减压浓缩。所得混合物用制备型高效液相色谱纯化。纯化条件如下，色谱柱：xbridge-C18 21.2 mm x 150 mm; 流动相：水 (含有 0.1% 碳酸氢铵) 和乙腈；流速: 25 mL/分钟；梯度：在 15 分钟内，乙腈从 30%升到 50%；检测波长：254 nm。收集产品，减压冻干, 得到最终产物 N-(3-氯-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧

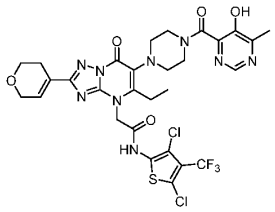
啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺(3.40 mg)。

MS (ESI) M/Z: 722.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.87 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.57 – 4.45 (m, 1H), 4.25 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.57 – 3.43 (m, 3H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.03 – 2.90 (m, 3H), 2.86 – 2.76 (m, 3H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

实施例 169

***N*-(3,5-二氯-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-2-(2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7*H*)-基)乙酰胺**



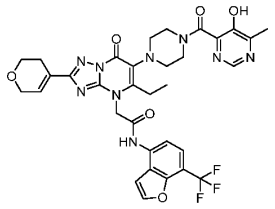
也可参考**实施例 129** 的制备方法，得到*N*-(3,5-二氯-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-2-(2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7*H*)-基)乙酰胺 (16.9 mg)。

MS (ESI) M/Z: 742.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.86 – 6.75 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.57 – 4.47 (m, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 2H), 3.80 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.57 – 3.43 (m, 3H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.04 – 2.88 (m, 3H), 2.87 – 2.78 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

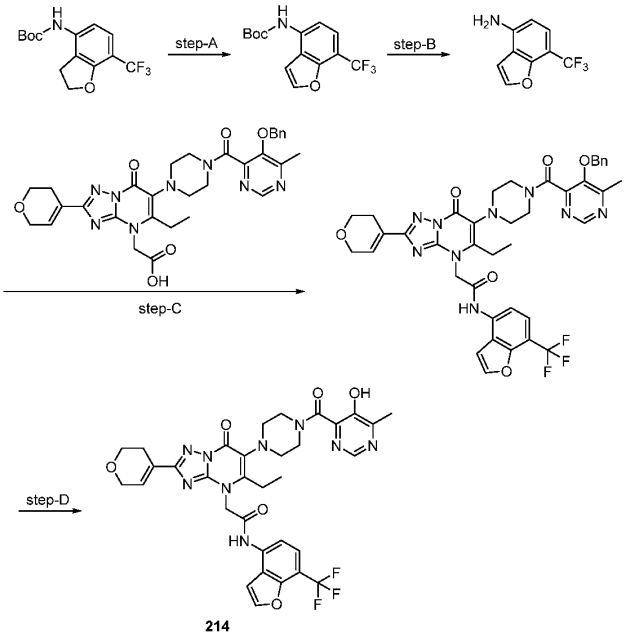
实施例 214

2-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-*N*-(7-(三氟甲基)苯并呋喃-4-基)乙酰胺



也可按照以下步骤合成

反应路线:



214

操作步骤：

步骤 A：在微波管中将 (7-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (400 mg, 1.2 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (4 mL)，向反应体系中加入 2，3-二氰-5，6-二氯苯醌 (600 mg, 2.6 mmol)，反应体系在 100ºC 搅拌 48 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加水然后用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，饱和食盐水 (30 mL×3 次) 洗涤，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 (7-(三氟甲基)苯并呋喃-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (300 mg)。

MS (ESI) M/Z: 300.1 $[M-H]^-$.

步骤 B：将(7-(三氟甲基)苯并呋喃-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (300 mg, 995.8 μmol) 溶在二氯甲烷 (3 mL) 中，然后加入盐酸二氧六环溶液 (4M, 3 mL)，反应液在室温下搅拌 2 个小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液直接减压浓缩得到 7-(三氟甲基)苯并呋喃-4-胺 (200 mg) 。

MS (ESI) M/Z: 200.0 $[M-H]^-$.

步骤 C：将 7-(三氟甲基)苯并呋喃-4-胺 (100 mg, 粗产品) 和 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸 (150 mg，244.0 μmol) 溶解在乙腈 (5 mL)，加入 *N,N,N′,N′*-四甲基氯代脲六氟磷酸盐 (82 mg，292.8 μmol) 和 *N*-甲基咪唑 (100 mg，1.2 mmol)，反应液在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加水然后用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(7-(三氟甲基)苯并呋喃基)乙酰胺 (100 mg)。

MS (ESI) M/Z:798.5 $[M+H]^+$.

步骤 D：将 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(7-(三氟甲基)苯并呋喃基)乙酰胺 (100 mg, 125.4 μmol) 溶于三氟乙酸 (3 mL), 反应体系在 60ºC 下搅拌 1 小时。

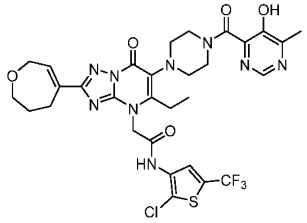
LCMS 监测显示原料消失后，反应液加入二氯甲烷 (60 mL) 稀释，然后减压浓缩，所得混合物用制备型高效液相色谱纯化。纯化条件如下，色谱柱：xbridge-C18 21.2 mm×150 mm; 流动相：水 (含有 0.1% 甲酸) 和乙腈；流速: 25 mL/分钟；梯度：在 15 分钟内，乙腈从 35%升到 55%；检测波长：254 nm。收集产品，减压冻干得到 2-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(7-(三氟甲基)苯并呋喃-4-基)乙酰胺 (14.91 mg)。

MS (ESI) M/Z: 708.5 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.58 – 4.48 (m, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 3.79 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.57 – 3.44 (m, 3H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 3.07 – 2.93 (m, 3H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

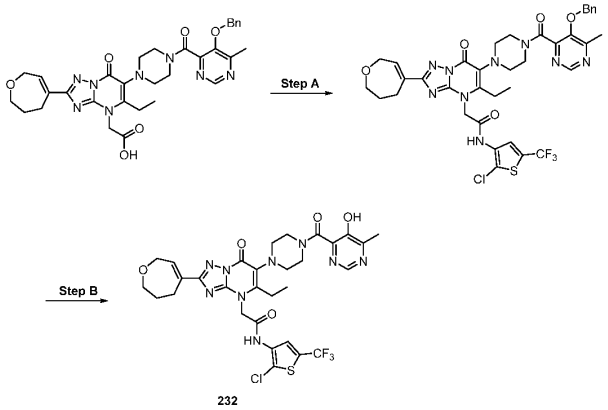
实施例 232

***N*-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺**



也可按照以下步骤合成

反应路线:



操作步骤：

步骤 A：将 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸 (68 mg， 109.1 μmol) 和 2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-胺 (20 mg，99.2 μmol) 溶入乙腈 (2 mL)，依次加入 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (83 mg，297.6 μmol) 和 *N*-甲基咪唑 (24 mg，297.6 μmol)，反应液室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测到原料消失，反应液加水然后用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，合并有机相，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得混合物通过 Prep-TLC (展开剂： 二氯甲烷：甲醇=15：1) 得到 2-[6-[4-(5-苄氧基-6-甲基-嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-5-乙基-7-氧代-2-(2,3,4,7-四氢噁庚因-5-基)-[1,2,4]三

唑并[1,5-a]嘧啶-4-基]-N-[2-氯-5-(三氟甲基)-3-噻吩基]乙酰胺 (20 mg)。

MS (ESI) M/Z: 812.4 $[M+H]^+$.

步骤B：将 2-[6-[4-(5-苄氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-5-乙基-7-氧代-2-(2,3,4,7-四氢噁庚因-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4-基]-N-[2-氯-5-(三氟甲基)-3-噻吩基]乙酰胺(20 mg，22.16 μmol) 溶入三氟乙酸 (3 mL)，反应液在 60℃搅拌 1 小时。

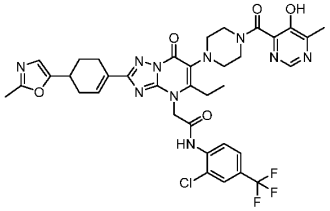
LCMS监测到原料消失，反应液加二氯甲烷稀释，然后减压浓缩，所得混合物通过制备型高效液相色谱纯化。纯化条件如下，色谱柱：xbridge-C18 21.2 mm x 150 mm;流动相：水 (含有 0.1% 甲酸)和乙腈;流速：25 mL/分钟;梯度：在 15 分钟内，乙腈从 40%升到 60%;检测波长：254 nm，得到 *N*-[2-氯-5-(三氟甲基)-3-噻吩基]-2-[5-乙基-6-[4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-7-氧代-2-(2,3,4,7-四氢噁庚因-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4-基]乙酰胺 (3.77 mg)。

MS (ESI) M/Z: 722.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 1H), 6.89 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.57 – 4.47 (m, 1H), 4.27 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.59 – 3.42 (m, 3H), 3.25 – 3.21 (m, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 3H), 2.87 – 2.76 (m, 3H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

实施例 122

N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-甲酰基)哌嗪-1-基)-2-(4-(2−甲基恶唑-5-基)环己-1-烯-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并|[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺



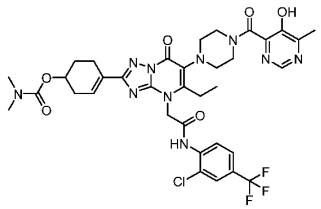
也可参考**实施例 65** 的制备方法, 得到产物 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-甲酰基)哌嗪-1-基) -2- (4- (2−甲基恶唑-5-基)环己-1-烯-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并|[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺 (9.5 mg)。

MS (ESI) M/Z:781.5 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 1H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.56 – 4.49 (m, 1H), 3.58 – 3.44 (m, 3H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 3.04 – 2.94 (m, 4H), 2.85 – 2.78 (m, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 2.54 – 2.51 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 – 2.27 (m, 1H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 1.76 – 1.67 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

实施例 156

4-(4-(2-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)环己-3-烯-1-基二甲基氨基甲酸酯



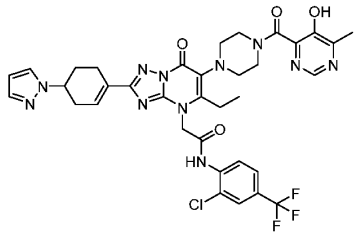
也可**参考实施例 93 的制备方法**，得到产物 4-(4-(2-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)环己-3-烯-1-基二甲基氨基甲酸酯 (5.63 mg)。

MS (ESI) M/Z: 787.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.79 – 6.70 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.91 – 4.82 (m, 1H), 4.58 – 4.45 (m, 1H), 3.53 – 3.42 (m, 3H), 3.24 – 3.19 (m, 1H), 3.03 – 2.90 (m, 3H), 2.84 – 2.81 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.66 – 2.54 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

实施例 115

2-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)环己-1-烯-1-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺



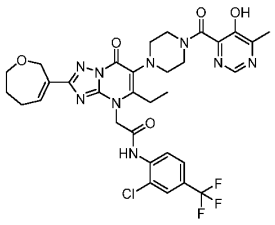
也可参考**实施例 65** 的制备方法，得到 2-(2-(4-(1H-吡唑-1-基)环己-1-烯-1-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 (22.69 mg)。

MS (ESI) M/Z: 766.5 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.92 – 6.83 (m, 1H), 6.24 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.58 – 4.44 (m, 2H), 3.59 – 3.43 (m, 3H), 3.25 – 3.19 (m, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 3H), 2.87 – 2.78 (m, 1H), 2.75 – 2.53 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.22 – 2.07 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

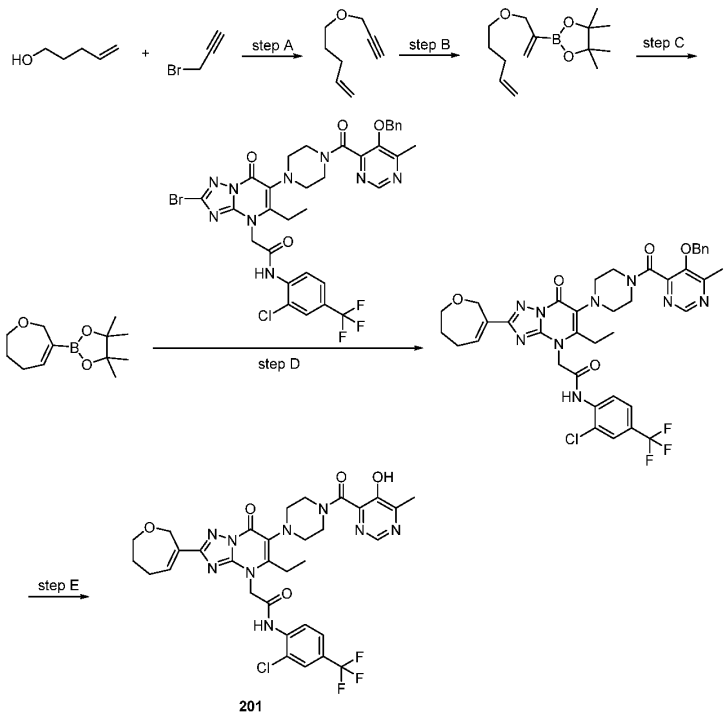
实施例 201

N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



操作步骤：

步骤 A：将氢化钠（60%，947.4 毫克，23.7 毫摩尔）加入无水 N,N-二甲基甲酰胺（20 毫升），降温至 0 摄氏度。将 4-戊烯-1-醇（1.7 克，19.7 毫摩尔）溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺（5 毫升）滴加入到反应体系中，于 0 摄氏度下搅拌 2 小时。最后将 3-溴丙炔（7.04 克，59.2 毫摩尔）在 0 摄氏度下滴加入反应体系，然后升至室温反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后，向反应液中加入水（60 毫升），用石油醚（60 毫升）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，滤液常温减压浓缩干，所得残余物硅胶柱层析纯化得到 5-(丙-2-炔-1-基氧基)戊-1-烯（720 毫克）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.82 (m, 1H), 5.08 – 4.96 (m, 2H), 4.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.53 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).

步骤 B：将 5-(丙-2-炔-1-基氧基)戊-1-烯（720 毫克，5.81 毫摩尔），氯化亚铜（64.8 毫克，0.66 毫摩尔），联硼酸频那醇酯（1.83 克，7.21 毫摩尔），三叔丁基膦四氟硼酸盐（228 毫克，0.79 毫摩尔），叔丁醇钠（188.6 毫克，1.97 毫摩尔）加入到甲苯（10 毫升）中，氮气置换三次，向反应体系中滴加入甲醇（419 毫克，13.1 毫摩尔），室温反应 2 小时。

TLC 监测显示原料消失后，硅藻土过滤，乙酸乙酯淋洗，减压浓缩干。所得残余物硅胶柱层析纯化得到 2-(3-(丁-3-烯-1-氧基)丙-1-烯-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷（640 毫克）。

步骤 C：将 2-(3-(丁-3-烯-1-氧基)丙-1-烯-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷（300 毫克，1.26 毫摩尔），Grubbs 二代催化剂（53.5 毫克，0.063 毫摩尔）加入到甲苯（15 毫升）中，氮气置换 5 次，90 摄氏度下反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后，硅藻土过滤，乙酸乙酯淋洗，减压浓缩干。所得残余物硅胶柱层析纯化得到 4,4,5,5-四甲基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-3-基)-1,3,2-二氧杂硼烷（100 毫克）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.86 – 6.56 (m, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 2H), 3.85 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.25 (s, 12H).

步骤 D：将 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-溴-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺（319 毫克，0.41 毫摩尔），4,4,5,5-四甲基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-3-基)-1,3,2-二氧杂硼烷（100 毫克，0.45 毫摩尔），无水碳酸钾（141.5 毫克，1.03 毫摩尔），[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物（16.6 毫克，0.021 毫摩尔）加入到 1,4-二氧六环（8 毫升）和水（1 毫升）中，氮气置换 3 次，反应液在 100 摄氏度下搅拌 2 小时。

TLC 监测显示原料消失后，冷却。加入水（20 毫升），用乙酸乙酯（30 毫升）萃取两次，合并有机相，有机相用饱和食盐水（20 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，所得残余物硅胶柱层析纯化得到 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺（180 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 804.3 $[M-H]^-$.

步骤 E：将 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺（180 毫克，0.22 毫摩尔），加入到三氟乙酸（4 毫升）中，于 50 摄氏度下反应 2 小时。

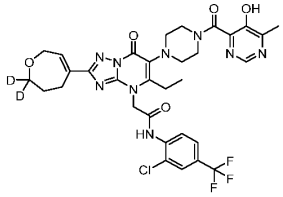
LCMS 监测显示原料消失，冷却。减压浓缩干，所得残余物制备纯化得到 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（85.28 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 716.1 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.57 – 4.46 (m, 1H), 3.84 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.55 – 3.42 (m, 3H), 3.27 – 3.17 (m, 1H), 3.05 – 2.91 (m, 3H), 2.85 – 2.76 (m, 1H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.48 – 2.45 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.87 – 1.74 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

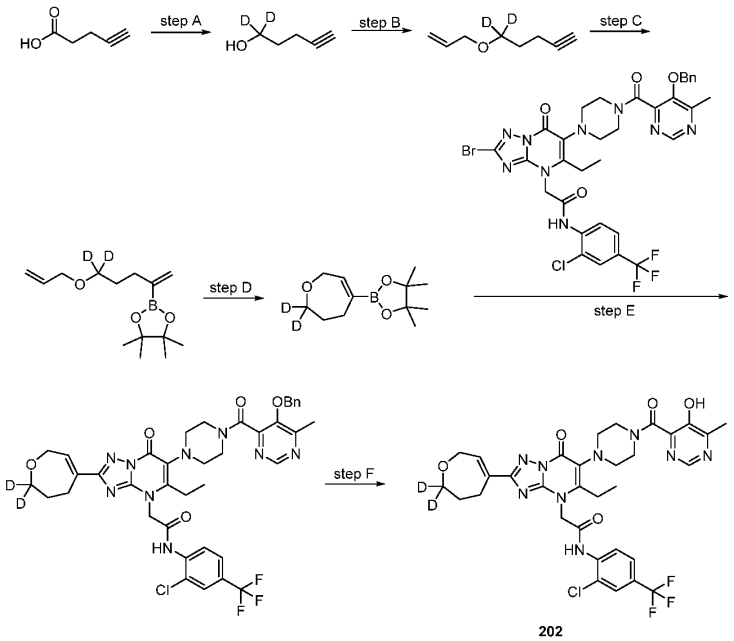
实施例 202

N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-二氘)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



操作步骤：

步骤 A：将氘代锂铝（3.21 克，76.45 毫摩尔）加入到无水四氢呋喃（50 毫升），降温至 0 摄氏度。将 4-戊炔酸（5 克，50.97 毫摩尔）溶于无水四氢呋喃（10 毫升），于 0 摄氏度下滴加入反应体系，然后升至室温反应 3 小时。

TLC 监测显示原料消失后，加入水（3.2 毫升），再加入氢氧化钠水溶液（15%，3.2 毫升），最后再加入水（9.6 毫升），搅拌 0.5 小时。过滤，乙酸乙酯淋洗，有机相用饱和食盐水（20 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，得到粗品 4-戊炔-1,1-二氘-1-醇（1.9 克）。

步骤 B：将氢化钠（1.06 克，60%，26.51 毫摩尔）加入无水 N,N-二甲基甲酰胺（30 毫升），降温至 0 摄氏度。将 4-戊炔-1,1-二氘-1-醇（1.9 克，22.09 毫摩尔）溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺（10 毫升）滴加入到反应体系中，于 0 摄氏度下搅拌 2 小时。最后将 3-溴丙烯（8 克，66.28 毫摩尔）在 0 摄氏度下滴加入反应体系，然后升至室温反应过夜。

TLC 监测显示原料反应完，向反应液中加入水（60 毫升），用石油醚（60 毫升）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，滤液常温减压浓缩干，所得残余物硅胶柱层析纯化得到 5-(烯丙氧基)戊-1-炔-5,5-二氘（950 毫克）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.99 – 5.86 (m, 1H), 5.31 – 5.25 (m, 1H), 5.22 – 5.15 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.34 – 2.26 (m, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 1H), 1.79 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H).

步骤 C：将 5-(烯丙氧基)戊-1-炔-5,5-二氘（950 毫克，7.54 毫摩尔），氯化亚铜（74.6 毫克，0.75 毫摩尔），联硼酸频那醇酯（2.1 克，8.3 毫摩尔），三叔丁基膦四氟硼酸盐（262.4 毫克，0.9 毫摩尔），叔丁醇钠（217.2 毫克,2.26 毫摩尔）加入到甲苯（15 毫升）中，氮气置换三次，向反应体系中滴加入甲醇（482.6 毫克，15.1 毫摩尔），室温反应 2 小时。

TLC 监测显示原料反应完，硅藻土过滤，乙酸乙酯淋洗，减压浓缩干。所得残余物硅胶柱层析纯化得到 2-(5-(烯丙氧基)戊-1-烯-2-基-5,5-二氘)-4,4,5-5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷（1 克）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.72 – 6.47 (m, 1H), 6.00 – 5.83 (m, 1H), 5.55 – 5.35 (m, 1H), 5.30 – 5.24 (m, 1H), 5.19 – 5.13 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 5.4, 1.8 Hz, 2H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 2H), 1.27 (s, 12H).

步骤 D：将 2-(5-(烯丙氧基)戊-1-烯-2-基-5,5-二氘)-4,4,5-5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷（500 毫克，1.97 毫摩尔），Grubbs 二代催化剂（83.6 毫克,0.098 毫摩尔）加入到甲苯（25 毫升）中，氮气置换 5 次，90 摄氏度下反应过夜。

TLC 监测显示原料反应完，硅藻土过滤，乙酸乙酯淋洗，减压浓缩干，得到粗品 4,4,5,5-四甲基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-二氘)-1,3,2-二氧杂硼烷，直接用于下一步。

步骤 E：将 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-溴-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺（300 毫克，0.38 毫摩尔），4,4,5,5-四甲基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-二氘)-1,3,2-二氧杂硼烷粗品（128.8 毫克，0.57 毫摩尔），无水碳酸钾（131.1 毫克，0.95 毫摩尔），[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物（15.4 毫克，0.019 毫摩尔）加入到 1,4-二氧六环（8 毫升）和水（1 毫升）中，氮气置换 3 次，反应液在 100 摄氏度下搅拌 2 小时。

TLC 监测显示原料消失后，冷却。加入水（20 毫升），用乙酸乙酯（30 毫升）萃取两次，合并有机相，有机相用饱和食盐水（20 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干，所得残余物硅胶柱层析纯化得到 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-二氘)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺（75 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 808.1 $[M+H]^+$.

步骤 F：将 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-二氘)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺（75 毫克，0.09 毫摩尔），加入到三氟乙酸（4 毫升）中，于 50 摄氏度下反应 2 小时。

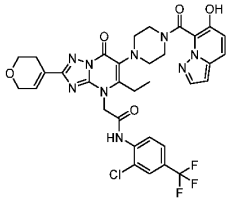
LCMS 监测显示原料消失，冷却。减压浓缩干，所得残余物制备纯化得到 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-二氘)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（11.34 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 718.2 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.56 – 4.46 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.56 – 3.44 (m, 3H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 3.05 – 2.91 (m, 3H), 2.87 – 2.76 (m, 3H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

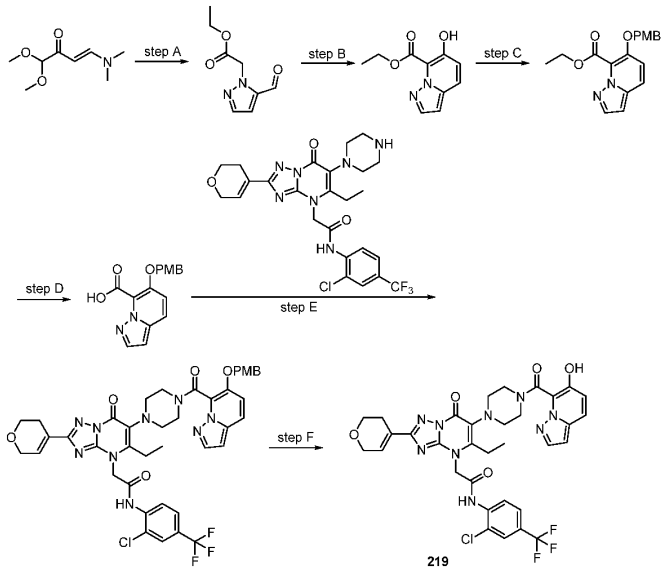
实施例 219

N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1.5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



操作步骤：

步骤 A：将(E) -4-(二甲基氨基)-1,1-二甲氧基丁-3-烯-2-酮（2.0 克，11.55 毫摩尔）,氨基甘氨酸乙酯盐酸盐（1.96 克，12.70 毫摩尔）溶于乙醇（40 毫升）中。加入三乙胺（1.52 克，15.01 毫摩尔），80 摄氏度反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后，向反应液中加入稀盐酸（1M，60 毫升）室温搅拌 1 小时，再加入乙酸乙酯（40 毫升×2）萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压浓缩干所到残余物用硅胶柱层析，纯化得到 2-(5-甲酰基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯（1.5 克）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

步骤 B：将 2-(双(2,2,2-三氟乙氧基)磷酰基)乙酸乙酯（3.29 克，9.89 毫摩尔）溶于四氢呋喃（20 毫升）中，0 摄氏度下加入钠氢（395.6 毫克，60%，9.89 毫摩尔），再加入 2-(5-甲酰基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯（1.5 克，8.24 毫摩尔）。0 摄氏度反应 30 分钟。0 摄氏度下加入钠氢（60%，395.6 毫克，9.89 毫摩尔），维持温度搅拌反应 30 分钟。

TLC 监测显示原料消失后，加入氯化铵水溶液淬灭反应，再加入乙酸乙酯（20 毫升×2）萃取分液，合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压浓缩干所到残余物用硅胶柱层析，得到 6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸乙酯（1.15 克）。

MS (ESI) M/Z: 207.0 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.62 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.67 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.54 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

步骤 C：将 6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸乙酯（200 毫克，0.97 毫摩尔）溶于 DMF（6 毫升）中，加入碳酸钾（200.97 毫克，1.46 毫摩尔）、对甲氧基苄氯（167.25 毫克，1.07 毫摩尔）加热在 80 摄氏度反应 2 小时。

TLC 监测显示原料消失，冷却。加入水，乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。减压浓缩干得到 6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸乙酯粗品（0.97 毫摩尔）。

MS (ESI) M/Z: 327.1 $[M+H]^+$.

步骤 D：将 6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸乙酯粗品（0.97 毫摩尔）溶于甲醇（5 毫升）和水（2 毫升）中，加入一水合氢氧化锂（61.17 毫克，1.46 毫摩尔）。室温反应过夜。

TLC 监测原料未反应完全，补加一水合氢氧化锂（40.74 毫克，0.97 毫摩尔）。40 摄氏度下反应 1 小时。

TLC 监测显示原料消失后，向反应液中加入水（5 毫升），减压浓缩干甲醇。所得残余物用甲叔醚萃取分液，水相用稀盐酸调节 PH 至酸性有固体析出，过滤滤饼烘干得到 6-(4-甲氧基苄基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸（106 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 297.1 $[M-H]^-$.

步骤 E：将 6-(4-甲氧基苄基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸（87.78 毫克，0.30 毫摩尔），N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-6-(哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺三氟乙酸盐（200 毫克，0.30 毫摩尔）溶于 DMF（6 毫升），加入 N,N-二异丙基乙胺（114 毫克，0.88 毫摩尔）。0 摄氏度下分批加入 HATU（134.4 毫克，0.35 毫摩尔），室温反应过夜。

TLC 监测显示原料消失后，冷却。加入水（20 毫升），用乙酸乙酯（30 毫升）萃取两次，合并有机相，有机相用饱和食盐水（20 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩干所到残余物用硅胶柱层析，纯化得到 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1.5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（80 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 846.1 $[M+H]^+$.

步骤 F：将 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(6-((4-甲氧基苄基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1.5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（80 毫克，0.095 毫摩尔）溶于二氯甲烷（4 毫升）中，加入三氟乙酸（2 毫升）。室温反应 2 小时。

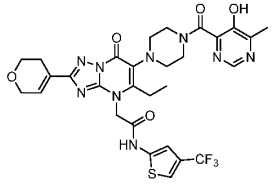
TLC 监测显示原料消失后，减压浓缩干溶剂所得残余物制备纯化得到 N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(6-羟基吡唑并[1,5-a]吡啶-7-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1.5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺（15.72 毫克）。

MS (ESI) M/Z: 724.2 $[M-H]^-$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.16 – 7.00 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.66 – 6.51 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.65 – 4.52 (m, 1H), 4.33 – 4.14 (m, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.64 – 3.38 (m, 3H), 3.25 – 3.19 (m, 1H), 3.09 – 2.91 (m, 3H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 1.21 – 1.13 (m, 3H).

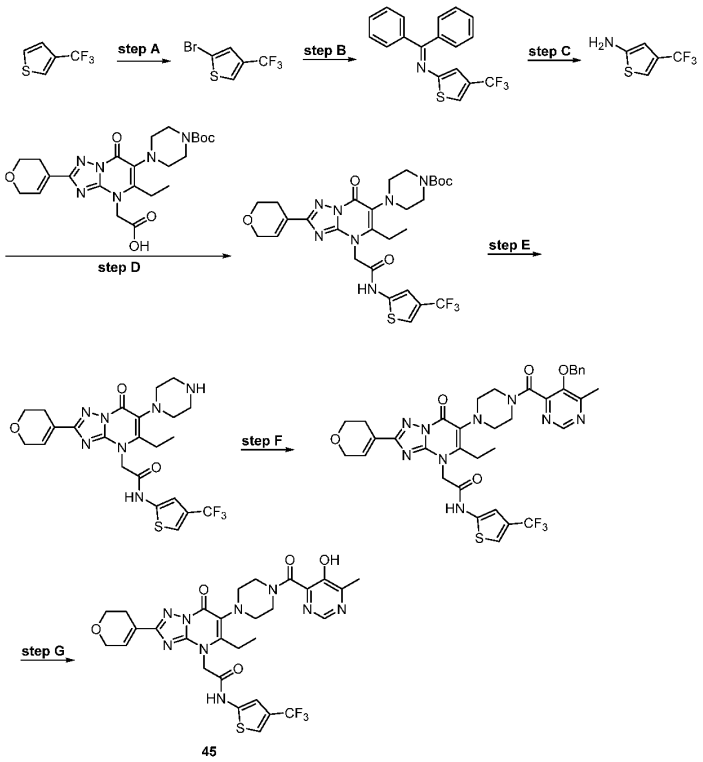
实施例 45

2-[2-[3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基]-5-乙基-6-[4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7*H*)-基]-*N*-[4-(三氟甲基)噻吩-2-基]乙酰胺



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



操作步骤：

步骤 A：将 3-(三氟甲基)噻吩 (2.0 g，13.2 mmol) 溶于冰乙酸 (50 mL) 中，并在 0 摄氏度条件下加入 NBS (7.0 g，39.4 mmol)。将所得混合物在 100 摄氏度搅拌 8 小时。

TLC 监测显示原料消失后，向反应液中加入水溶液 (300 mL)，反应液用正戊烷 (300 mL×3) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。得到 2-溴-4-(三氟甲基)噻吩 (2.0 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H).

步骤B：将 2-溴-4-(三氟甲基)噻吩 (1.9 g，8.2 mmol)，二苯甲酮亚胺 (1.8 g，9.9 mmol)，三(二亚苄基丙酮)二钯 (1.5 g，1.6 mmol)，4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (1.9 g，3.3 mmol) 和叔丁醇钠 (2 g，20.6 mmol) 依次加入 1，4-二氧六环 (20 mL) 中。反应体系在氮气保护下加热至 100 摄氏度并搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加水然后用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (50 mL×3 次) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 1,1-二苯基-N-[4-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲胺 (1.5 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 3H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 6.4, 3.1 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

步骤C：将 1,1-二苯基-N-[4-(三氟甲基)-2-噻吩基]甲胺 (1.2 g，3.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中，随后在 0 摄氏度下向其中加浓盐酸 (4 mL)。反应体系在氮气保护下升温至 25 摄氏度并搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，用 2M 的氢氧化钠水溶液将反应液碱化至 pH=8。随后用二氯甲烷

(150 mL×3) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 4-(三氟甲基)噻吩-2-胺 (550 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.97 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.93 (s, 2H).

步骤D：将 4-(三氟甲基)噻吩-2-胺 (100 mg，0.6 mmol) 和 2-[6-(4-叔丁氧羰基哌嗪-1-基)-2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4-基]乙酸 (350 mg，0.7 mmol) 溶解在乙腈 (10 mL) 中，随后加入 *N*-甲基咪唑 (74 mg，0.9 mmol) 和 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (629 mg，2.2 mmol)，反应液室温搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加水然后用乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (20 mL×3 次) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 4-[2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-4-[2-氧代-2-[[4-(三氟甲基)-2-噻吩基]氨基]乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶 (220 mg)。

MS (ESI) M/Z: 582.2 $[M-56+H]^+$.

步骤E：将 4-[2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-4-[2-氧代-2-[[4-(三氟甲基)-2-噻吩基]氨基]乙基]-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (220 mg, 0.35 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，然后加入三氟乙酸 (3 mL)。反应液在 25 摄氏度下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加二氯甲烷稀释，然后减压浓缩得到 2-[2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-6-哌嗪-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-基]-N-[4-(三氟甲基)-2-噻吩基]乙酰胺 (220 mg)。

MS (ESI) M/Z: 538.2 $[M+H]^+$.

步骤F：将 2-[2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-6-哌嗪-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-基]-N-[4-(三氟甲基)-2-噻吩基]乙酰胺 (110 mg，粗产品) 和 5-苄氧基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (42 mg，0.17 mmol) 溶于乙腈 (8 mL)，在 0 摄氏度条件下中加入 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (50 mg，0.17 mmol) 和 *N*-甲基咪唑 (75 mg，0.9 mmol)。反应液在 25 摄氏度下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加水然后用乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (20 mL×3 次) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 2-[6-[4-(5-苄氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-基]-N-[4-(三氟甲基)-2-噻吩基]乙酰胺 (100 mg)

MS (ESI) M/Z: 764.3 $[M+H]^+$.

步骤 G：将化合物 2-[6-[4-(5-苄氧基-6-甲基-嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-基]-N-[4-(三氟甲基)-2-噻吩基]乙酰胺 (90 mg，0.12 mmol) 溶于三氟乙酸 (4 mL) 中，反应液 60 摄氏度搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液加入二氯甲烷稀释，然后减压浓缩。所得混合物用制备型高效液相色谱纯化。纯化条件如下，色谱柱：xbridge-C18 21.2 mm x 150 mm; 流动相：水 (含有 0.1% 甲酸) 和乙腈；流速: 25 mL/分钟；梯度：在 20 分钟内，乙腈从 40%升到 70%；检测波长：254 nm。收集产品，减压冻干, 得到产物 2-[2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-6-[4-(5-羟基-6-甲基-嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-基]-N-[4-(三氟甲基)-2-噻吩基]乙酰胺 (24.5 mg)。

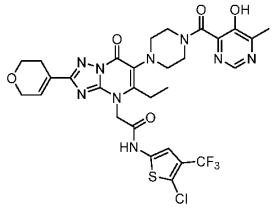
MS (ESI) M/Z: 674.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.83 – 6.76 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.58 – 4.47 (m, 1H), 4.30 – 4.18 (m, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.4

Hz, 2H), 3.58 – 3.43 (m, 3H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 3.06 – 2.94 (m, 3H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

实施例 128

***N*-(5-氯-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-2-(2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7*H*)-基)乙酰胺**



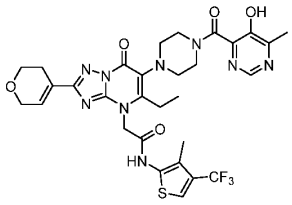
也可参考**实施例 129** 的制备方法，得到 *N*-[5-氯-4-(三氟甲基)-2-噻吩基]-2-[2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-6-[4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-基]乙酰胺 (2.2 mg)。

MS (ESI) M/Z: 708.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 6.83 – 6.74 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.59 – 4.49 (m, 1H), 4.25 – 4.22 (m, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.52 – 3.47 (m, 3H), 3.18 – 3.15 (m, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 3H), 2.85 – 2.81 (m, 1H), 2.69 – 2.64 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

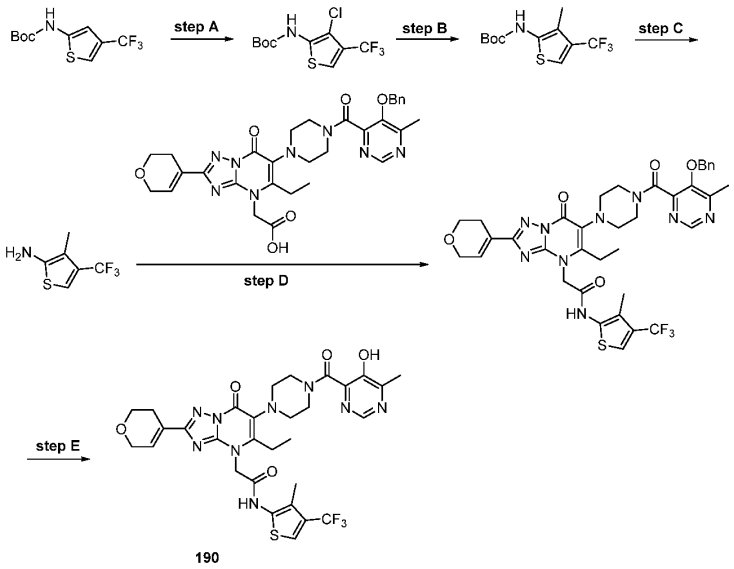
实施例 190

2-(2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7*H*)-基)-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙酰胺



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



190

操作步骤：

步骤 A：*N*-[4-(三氟甲基)-2-噻吩基]氨基甲酸叔丁酯 (1.5 g，5.6 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中，并在 0 摄氏度条件下，缓慢搅拌加入 NCS (750 mg，5.6 mmol)。将所得混合物在 0 摄氏度下搅拌 8 小时。

TLC 监测显示原料消失后，将所得混合物加水然后用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (30 mL×2 次) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后，滤液减压浓缩。之后所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 *N*-[3-氯-4-（三氟甲基）-2-噻吩基]氨基甲酸叔丁酯 (1.0 g)。

步骤B：将 *N*-[3-氯-4-（三氟甲基）-2-噻吩基]氨基甲酸叔丁酯 (200 mg，0.7 mmol)，甲基硼酸 (400 mg，6.6 mmol)，X-phos pd G2 (104 mg, 132.6 μmol) 和碳酸铯 (540 mg, 1.7 mmol) 依次加入 1，4-二氧六环 (10 mL) 和水 (1 mL) 中。反应体系在氮气保护下加热至 100 摄氏度并搅拌 8 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，将所得混合物加水，然后用乙酸乙酯 (100 mL ×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (20 mL×2 次) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后，滤液减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 *N*-[3-甲基-4-(三氟甲基)-2-噻吩基]氨基甲酸叔丁酯 (85 mg)。

MS (ESI) M/Z: 280.1 $[M-H]^-$.

步骤C：在 0 摄氏度下，向 *N*-[3-甲基-4-(三氟甲基)-2-噻吩基]氨基甲酸叔丁酯 (80mg，0.3 mmol) 的搅拌溶液中加入 HCl (2 mL，4.0 M的 1,4-二氧六环溶液)，反应体系在 25 摄氏度并搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，将所得混合物减压浓缩得到3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-胺 (80 mg)。粗品直接用于下一步，无需进一步提纯。

步骤D：将 3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-胺 (80 mg，粗品) 和 2-[6-[4-(5-苄氧基-6-甲基-嘧啶-4-羰基)-2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4-基]乙酸 (271 mg，0.4 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中，随后加入TCFH (372 mg，1.3 mmol) 和 N-甲基咪唑 (181 mg，2.2 mmol)。反应液在 25 摄氏度下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加水然后用二氯甲烷 (80 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL×3 次) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 2-[6-[4-(5-苄氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-基]-N-[3-甲基-4-(三氟甲基)-2-噻吩基]乙酰胺 (70 mg)。

MS (ESI) M/Z: 778.4 $[M+H]^+$.

步骤 E：将化合物 2-[6-[4-(5-苄氧基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-基]-*N*-[3-甲基-4-(三氟甲基)-2-噻吩基]乙酰胺 (70mg，0.1 mmol) 溶于三氟乙酸 (4 mL) 中，反应液 60 摄氏度搅拌 1 小时。

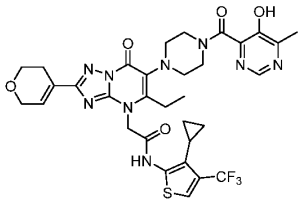
LCMS 监测显示原料消失后，反应液加入二氯甲烷稀释，然后减压浓缩。所得混合物用制备型高效液相色谱纯化。纯化条件如下，色谱柱：xbridge-C18 21.2 mm x 150 mm; 流动相：水 (含有 0.1% 甲酸) 和乙腈；流速: 25 mL/分钟；梯度：在 20 分钟内，乙腈从 40%升到 70%；检测波长：254 nm。收集产品，减压冻干，得到最终产物 2-[2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-6-[4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-基]-*N*-[3-甲基-4-(三氟甲基)-2-噻吩基]乙酰胺 (48.1 mg)。

MS (ESI) M/Z: 688.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.86 – 6.75 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.58 – 4.46 (m, 1H), 4.30 – 4.18 (m, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 3H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.03 – 2.91 (m, 3H), 2.86 – 2.78 (m, 1H), 2.70 – 2.61 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

实施例 191

***N*-(3-环丙基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-2-(2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺**



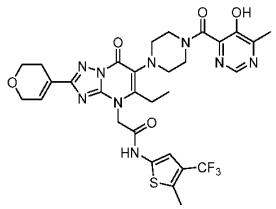
也可参考**实施例 190** 的制备方法，得到 *N*-[3-环丙基-4-(三氟甲基)-2-噻吩基]-2-[2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-乙基-6-[4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4-基]乙酰胺 (52.72 mg)。

MS (ESI) M/Z: 714.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.92 – 6.74 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.60 – 4.41 (m, 1H), 4.32 – 4.14 (m, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.61 – 3.43 (m, 3H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.06 – 2.92 (m, 3H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.72 – 1.57 (m, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.03 – 0.88 (m, 2H), 0.71 – 0.57 (m, 2H).

实施例 297

2-(2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7*H*)-基)-N-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙酰胺



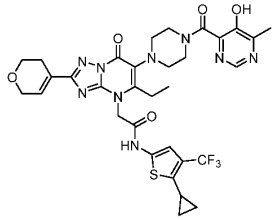
也可参考**实施例 190** 的制备方法，得到 2-[2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-6-[4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-基]-*N*-[5-甲基-4-(三氟甲基)-2-噻吩基]乙酰胺 (12.3 mg)。

MS (ESI) M/Z: 688.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 6.86 – 6.76 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.60 – 4.45 (m, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.59 – 3.45 (m, 3H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 3.03 – 2.89 (m, 3H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 1.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

实施例 298

***N*-(5-环丙基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-2-(2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7*H*)-基)乙酰胺**



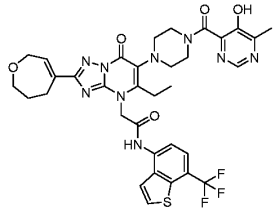
也可参考**实施例 190** 的制备方法，得到产物 2-[2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-乙基-6-[4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-基]-*N*-[5-环丙基-4-(三氟甲基)-2-噻吩基]乙酰胺 (16.9 mg)。

MS (ESI) M/Z: 714.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.58 – 4.45 (m, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.61 – 3.45 (m, 3H), 3.27 – 3.17 (m, 1H), 3.06 – 2.88 (m, 3H), 2.89 – 2.77 (m, 1H), 2.71 – 2.58 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.08 – 0.98 (m, 2H), 0.72 – 0.61 (m, 2H).

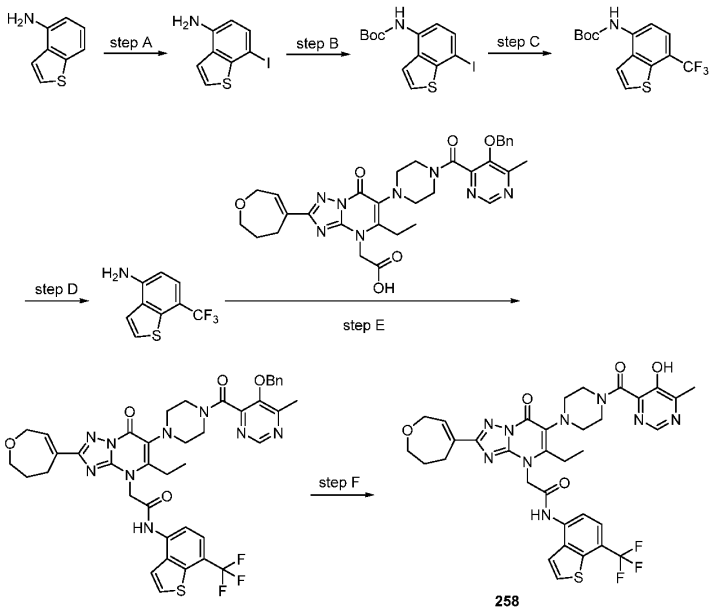
实施例 258

2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-4-基)乙酰胺



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



操作步骤：

步骤 A：将苯并噻吩-4-胺 (700 mg, 4.69 mmol) 溶于乙腈 (10 mL)，然后向反应体系中加入 N-碘代丁二酰亚胺 (1.06 g, 4.69 mmol)，反应体系在 0ºC 搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加水淬灭后用乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取，饱和食盐水 (20 mL×3 次) 洗涤，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 7-碘苯并噻吩-4-胺 (650 mg)。

MS (ESI) M/Z: 274.1 $[M-H]^-$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H).

步骤 B：将 7-碘苯并噻吩-4-胺 (650 mg, 2.36 mmol) 溶于乙醇 (10 mL)，再向反应体系中加入二碳酸二叔丁酯 (1.55 g, 7.09 mmol)，反应体系在氮气下 50ºC 搅拌 12 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加水然后用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取，饱和食盐水 (100 mL×3 次) 洗涤，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 (7-碘苯并噻吩-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (500 mg)。

MS (ESI) M/Z: 374.0 $[M-H]^-$.

步骤 C：将 (7-碘苯并噻吩-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (250 mg, 666.27 μmol) 溶于 *N*，*N*-二甲基甲酰胺 (3 mL)，再向反应体系中加入二苯基(三氟甲基)锍三氟甲磺酸盐 (593 mg, 1.47 mmol) 和铜粉 (127 mg, 2.00 mmol)，反应体系在氮气保护下 60ºC 搅拌 12 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加水然后用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，饱和食盐水 (100 mL×3 次) 洗涤，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 (7-(三氟甲基)苯并噻吩-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (150 mg)。

MS (ESI) M/Z: 316.0 $[M-H]^-$.

步骤 D：将 (7-(三氟甲基)苯并噻吩-4-基)氨基甲酸叔丁酯 (150 mg, 472.70 μmol) 溶在二氯甲烷 (3

mL) 中，然后加入盐酸二氧六环溶液 (4M, 3 mL)，反应液在室温下搅拌 2 个小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液直接减压浓缩得到 7-(三氟甲基)苯并噻吩-4-胺 (100 mg)。

MS (ESI) M/Z: 216.0 $[M-H]^-$.

步骤 E：将 7-(三氟甲基)苯并噻吩-4-胺 (100 mg，粗产品) 和 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸 (100 mg，0.16 mmol) 溶解在乙腈 (5 mL)，加入 *N,N,N′,N′*-四甲基氯代脲六氟磷酸盐 (89 mg，0.32 mmol) 和 *N*-甲基咪唑 (65 mg，0.79 mmol)，反应液在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加水然后用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(7-(三氟甲基)苯并噻吩-4-基)乙酰胺 (100 mg)。

MS (ESI) M/Z:826.2 $[M-H]^-$.

步骤 F：将 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(7-(三氟甲基)苯并噻吩-4-基)乙酰胺 (100 mg, 120.79 μmol) 溶于三氟乙酸 (3 mL), 反应体系在 60ºC 下搅拌 1 小时。

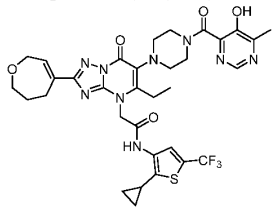
LCMS 监测显示原料消失后，反应液加入二氯甲烷 (60 mL) 稀释，然后减压浓缩，所得混合物用制备型高效液相色谱纯化。纯化条件如下，色谱柱：xbridge-C18 21.2 mm×150 mm; 流动相：水 (含有 0.1% 氨水) 和乙腈；流速: 25 mL/分钟；梯度：在 15 分钟内，乙腈从 35%升到 55%；检测波长：254 nm。收集产品，减压冻干得到 2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-4-基)乙酰胺 (18.74 mg)。

MS (ESI) M/Z: 738.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.61 – 8.52 (m, 1H), 8.07 – 7.98 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.58 – 4.47 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.61 – 3.44 (m, 3H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 3.09 – 2.93 (m, 3H), 2.90 – 2.77 (m, 3H), 2.68 – 2.65 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.93 – 1.77 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

实施例 264

***N*-(2-环丙基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺**



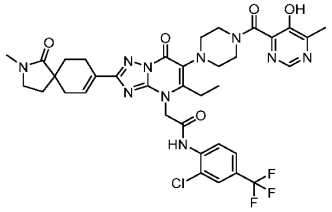
也可参考**实施例 190** 的制备方法，得到 *N*-[2-环丙基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基]-2-[5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺 (25.38 mg)。

MS (ESI) M/Z: 728.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.64 – 8.44 (m, 1H), 7.77 – 7.61 (m, 1H), 6.89 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.66 – 4.43 (m, 1H), 4.27 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.58 – 3.43 (m, 3H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 3.11 – 2.90 (m, 3H), 2.88 – 2.72 (m, 3H), 2.69 – 2.56 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.14 – 1.06 (m, 2H), 0.78 – 0.68 (m, 2H).

实施例 163

***N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-(2-甲基-1-氧代-2-氮杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7*H*)-基)乙酰胺**



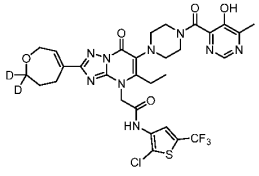
也可参考**实施例 66** 的制备方法，得到*N*-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-2-[5-乙基-6-[4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基]-2-(2-甲基-1-氧代-2-氮杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-7-氧代-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4-基]乙酰胺 (8.6 mg)。

MS (ESI) M/Z: 783.3 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 1H), 6.90 - 6.77 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.52 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 3H), 3.24 - 3.16 (m, 3H), 3.00 - 2.91 (m, 3H), 2.81 - 2.75 (s, 4H), 2.68 - 2.64 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.38 - 2.33 (m, 2H), 2.10 - 2.05 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.60 -1.55 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

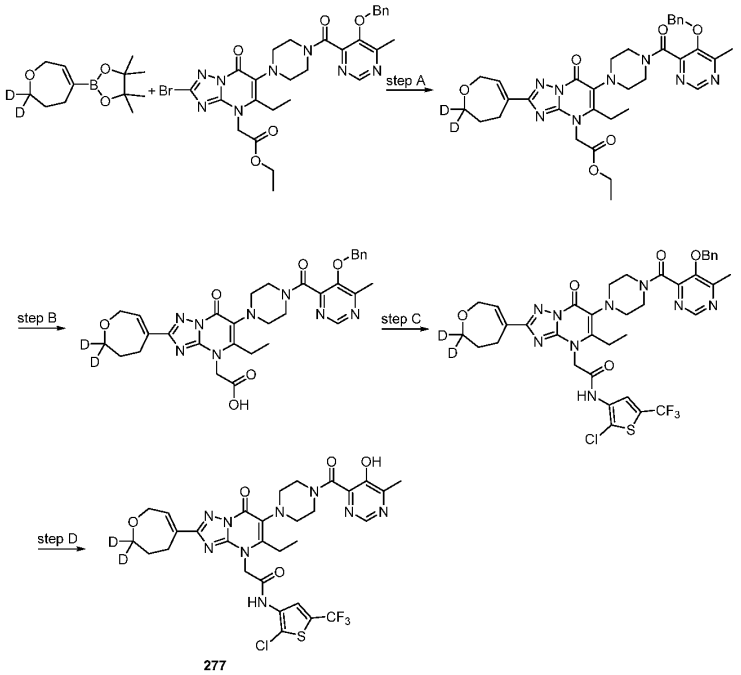
实施例 277

N-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



277

操作步骤：

步骤 A：将 4,4,5,5-四甲基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-1,3,2-二氧杂硼烷 (200 mg, 0.884 mmol) 和 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-2-溴-5-乙基-7-氧基-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸乙酯 (100 mg，0.159 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL)，加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (25 mg，0.031 mmol) 和碳酸钠 (99.4 mg，0.938 mmol)，反应液在氮气保护下 80 摄氏度搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加水然后用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用 C18 反相柱层析纯化，冻干得到 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸乙酯 (160 mg)。

MS (ESI) M/Z:659.4 $[M+H]^+$.

步骤 B：将 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸乙酯 (160 mg, 0.242 mmol) 溶解在甲醇 (3 mL) 和氢氧化钠溶液 (3 mL, 2N 的水溶液)，反应液在室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加入盐酸水溶液 (2 M) 使得 PH 为 3，然后用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (20 mL ×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸 (120 mg)。

MS (ESI) M/Z:631.4 $[M+H]^+$.

步骤 C：将 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸 (100 mg, 0.159 mmol) 和 2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-胺 (32 mg，0.159 mmol) 溶解在乙腈 (5 mL)，加入 *N,N,N′,N′*-四甲基氯代脲六氟磷酸盐 (111 mg，0.396 mmol) 和 *N*-甲基咪唑 (65 mg，0.793 mmol)，反应液在室温下搅拌 12 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加水然后用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)乙酰胺 (70 mg)。

MS (ESI) M/Z:814.8 $[M+H]^+$.

步骤 D：将 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)乙酰胺 (70 mg, 86.0 μmol) 溶于三氟乙酸 (3 mL), 反应体系在 60 摄氏度下搅拌 1 小时。

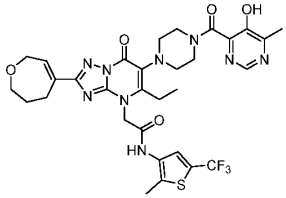
LCMS 监测显示原料消失后，反应液加入二氯甲烷 (60 mL) 稀释，然后减压浓缩，所得混合物用制备型高效液相色谱纯化。纯化条件如下，色谱柱：xbridge-C18 21.2 mm x 150 mm; 流动相：水 (含有 0.1% 氨水) 和乙腈；流速: 25 mL/分钟；梯度：在 15 分钟内，乙腈从 35%升到 55%；检测波长：254 nm。收集产品，减压冻干得到 N-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺 (44.15 mg)。

MS (ESI) M/Z: 724.3 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 1H), 6.89 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.57 – 4.44 (m, 1H), 4.27 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.57 – 3.41 (m, 3H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 3.04 – 2.90 (m, 3H), 2.88 – 2.75 (m, 3H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.90 – 1.82 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

实施例 263

2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-*N*-(2-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)乙酰胺



也可参考**实施例 190** 的制备方法, 得到产物 2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-*N*-(2-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)乙酰胺 (15.0 mg)。

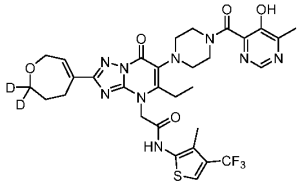
MS (ESI) M/Z: 702.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.90 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.53 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.02 - 2.96 (m, 3H), 2.86 - 2.80 (m, 3H), 2.68 - 2.65 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

实施例 284

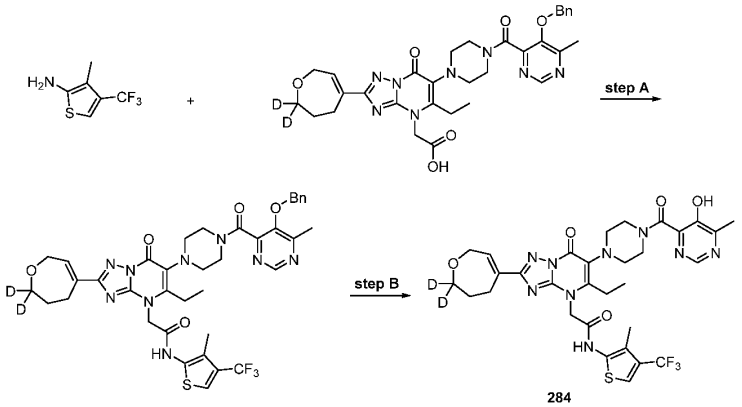
2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-[1,2,4]

三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7*H*)-基)-*N*-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙酰胺



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



操作步骤：

步骤A：将 3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-胺 (18 mg，粗产品) 和 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸 (60 mg，95.1 μmol)溶于乙腈 (8 mL)，在 0 摄氏度条件下中加入 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (80 mg，0.29 mmol) 和 *N*-甲基咪唑 (39 mg，0.48 mmol)。反应液在 25 摄氏度下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加水然后用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL×3 次) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙酰胺 (50 mg)。

MS (ESI) M/Z: 794.5 $[M+H]^+$.

步骤 B：将化合物 2-(6-(4-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-[1,2,4]三唑[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙酰胺 (50 mg，63μmol) 溶于三氟乙酸 (4 mL) 中，反应液 60 摄氏度搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液加入二氯甲烷稀释，然后减压浓缩。所得混合物用制备型高效液相色谱纯化。纯化条件如下，色谱柱：xbridge-C18 21.2 mm x 150 mm; 流动相：水 (含有 0.1% 甲酸) 和乙腈；流速: 25 mL/分钟；梯度：在 20 分钟内，乙腈从 40%升到 70%；检测波长：254 nm。收集产品，减压冻干, 得到产物 2-(5-乙基-6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-4(7*H*)-基)-*N*-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙酰胺 (22.5 mg)。

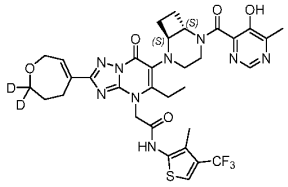
MS (ESI) M/Z: 704.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.90 – 6.83 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.55 – 4.49 (m, 1H), 4.27 – 4.23 (m, 2H), 3.54 – 3.48 (m, 3H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 3.00 – 2.93 (m, 3H),

2.84 – 2.78 (m, 3H), 2.68 – 2.63 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.86 – 1.82 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

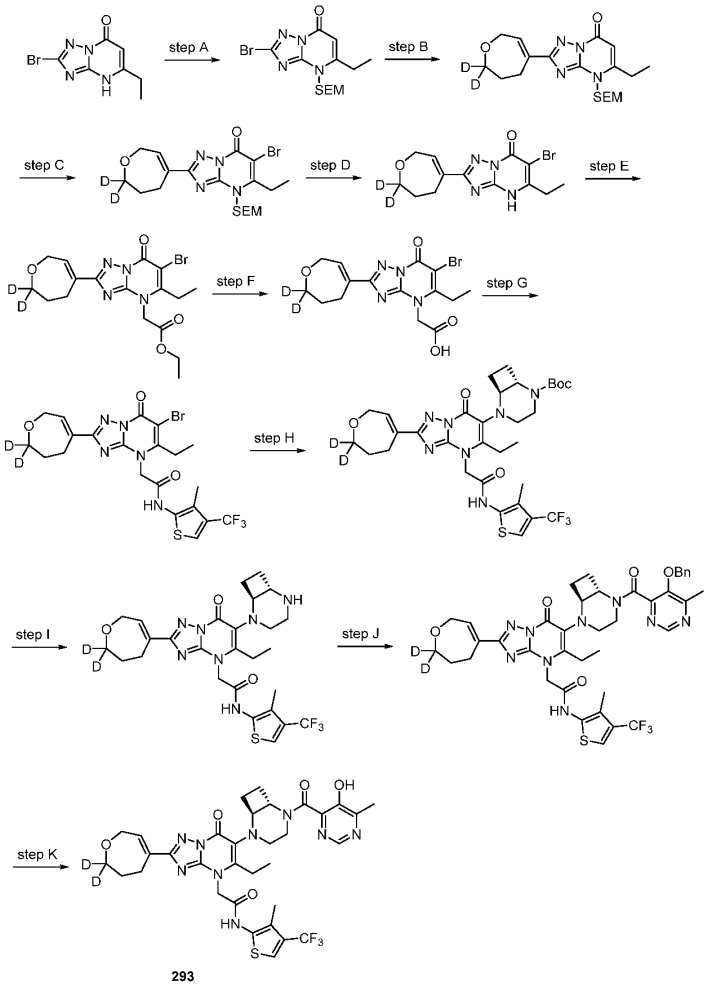
实施例 293

2-(5-乙基-6-((1S,6S)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙酰胺



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



293

操作步骤：

步骤 A：将化合物 2-溴-5-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (2.0 g, 8.2 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL)，然后冰浴下加入氢化钠 (0.3 g, 12.4 mmol)，反应液在零摄氏度搅拌 30 分钟，然

后将 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (1.5 g, 9.0 mmol) 缓慢滴加到反应体系中，滴加完毕后反应液零度到室温搅拌 2 个小时。

LCMS 监测显示原料消失后，向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液淬灭，然后混合液用乙酸乙酯 (300 mL×2) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (50 mL×3) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物硅胶柱层析纯化，得到化合物 2-溴-5-乙基-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (1.6 g)。

MS (ESI) M/Z: 373.2 $[M+H]^+$.

步骤 B: 将化合物 2-溴-5-乙基-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (1.6 g, 4.3 mmol) 和4,4,5,5-四甲基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D2)-1,3,2-二氧硼烷 (1.9 g, 8.6 mmol) 溶于 1.4 -二氧六环 (20 mL) 和 水 (4 mL)，随后加入碳酸钠 (1.36 g, 12.8 mmol) 和 双(1-二苯基膦基环戊烯-2,4-二烯-1-基)铁二氯化钯二氯甲烷络合物 (350 mg, 428.8 μmol) 反应体系置换氮气然后 100 摄氏度搅拌过夜。

LCMS 监测显示原料消失后，向反应体系中加水 (150 mL) 混合液用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物硅胶柱层析纯化，得到化合物 5-乙基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (1.3 g)。

MS (ESI) M/Z: 393.4 $[M+H]^+$.

步骤 C： 将化合物 5-乙基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (1.3 g, 3.3 mmol) 溶解在乙腈(15 mL)中，然后在冰浴下缓慢加入 N-溴代丁二酰亚胺 (587 mg, 3.3 mmol)，反应体系零摄氏度到室温搅拌过夜。

LCMS 监测显示原料消失后，向反应体系中加水 (100 mL) 混合液用乙酸乙酯 (150 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物硅胶柱层析纯化，得到化合物 6-溴-5-乙基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (800 mg)。

MS (ESI) M/Z: 471.3 $[M+H]^+$.

步骤 D： 将化合物 6-溴-5-乙基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (800 mg, 1.7 mmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL) 中，然后加入四氟硼酸银 (330 mg, 1.7 mmol), 反应液 120 摄氏度搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失，反应完全，反应液不需要处理直接用于下一步反应。

MS (ESI) M/Z: 339.0 $[M-H]^-$.

步骤 E： 将 *N,N*-二异丙基乙胺 (660 mg, 5.1mmol) 加入到上一步反应液中，然后加入溴乙酸乙酯 (567 mg, 3.4 mmol)，反应体系 85 摄氏度搅拌 2 个小时。

LCMS 监测显示原料消失后，向反应体系中加水 (100 mL) 混合液用乙酸乙酯 (250 mL×2) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物反相 C18 纯化 (洗脱剂: 水$_{(0.1\%甲酸)}$/乙腈 从 98:2 到 40:60) 得到化合物 2-(6-溴-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸乙酯 (300 mg)。

MS (ESI) M/Z: 427.2$[M+H]^+$.

步骤 F： 将化合物 2-(6-溴-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸乙酯 (300 mg，702.1 μmol) 溶于甲醇 (2 mL)，随后加入 2M 的氢氧化钠水溶液

(2 mL)，反应液室温搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，向反应体系中加入 1N 的盐酸水溶液调节 pH 值到弱酸性，然后混合液用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (15 mL×3) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩, 得到化合物 2-(6-溴-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸 (250 mg)。

MS (ESI) M/Z: 399.2 $[M+H]^+$.

步骤 G：将化合物 2-(6-溴-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸 (250 mg，626.2 μmol) 和 3-甲基-4-三氟甲基噻吩-2-胺盐酸盐 (200 mg，919.0 μmol) 溶于乙腈 (5 mL)，随后加入 *N,N,N′,N′*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (350 mg, 1.25 mmol) 和 *N*-甲基咪唑 (260 mg, 3.14 mmol) 反应液室温搅拌 16 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，向反应体系中加水 (30 mL) 混合液用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物反相 C18 柱层析纯化 (洗脱剂: 水$_{(0.1\%甲酸)}$/乙腈 从 98:2 到 45:55) 得到化合物 2-(6-溴-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙酰胺 (240 mg)。

MS (ESI) M/Z: 560.1 $[M-H]^-$.

步骤 H：将化合物 2-(6-溴-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙酰胺 (80 mg，142.3 μmol) 和 (1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (150 mg，711.2 μmol) 溶于超干二甲基亚砜 (5 mL)中，随后加入四氟硼酸银 (30 mg, 154.1 μmol) 和二异丙胺 (15 mg, 142.3 μmol)，反应体系在氮气保护下 125 摄氏度搅拌 16 小时。

LCMS 监测产品生成，向反应体系中加水 (20 mL) 混合液用乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物反相 C18 柱层析纯化 (洗脱剂: 水$_{(0.1\%甲酸)}$/乙腈 从 98:2 到 50:50) 得到化合物 (1S,6S)-5-(5-乙基-4-(2-((3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (40 mg)。

MS (ESI) M/Z: 692.3 $[M-H]^-$.

步骤 I：将化合物(1S,6S)-5-(5-乙基-4-(2-((3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (40 mg，57.66 μmol) 溶解在二氯甲烷(2.0 mL)中， 然后加入三氟乙酸(0.5 mL)，反应液室温搅拌 1 个小时。

LCMS 监测产品生成，反应液加入二氯甲烷稀释，然后减压浓缩得到 2-(6-((1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙酰胺 (40 mg，粗产品直接用于下一步反应)。

MS (ESI) M/Z: 592.3 $[M-H]^-$.

步骤 J：将化合物 2-(6-((1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙酰胺 (40 mg，粗产品) 和 5-苄氧基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (33 mg，134.8 μmol) 溶于乙腈 (3 mL)，随后加入 *N,N,N′,N′*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (38 mg, 134.8 μmol) 和 *N*-甲基咪唑 (30 mg, 365.4 μmol) 反应液室温搅拌 1

小时。

LCMS 监测显示原料消失后，向反应体系中加水 (20 mL) 混合液用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物反相 C18 柱层析纯化 (洗脱剂: 水$_{(0.1\%甲酸)}$/乙腈 从 98:2 到 60:40) 得到化合物 2-(6-((1S,6S)-5-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙酰胺 (6 mg)。

MS (ESI) M/Z: 820.6 $[M+H]^+$.

步骤 K：将化合物 2-(6-((1S,6S)-5-(5-(苄氧基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙酰胺 (6 mg, 7.3 μmol) 溶于三氟乙酸 (2 mL) 中，反应液 60 摄氏度搅拌 1 小时。

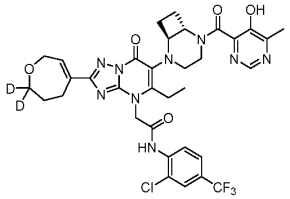
LCMS 监测显示原料消失后, 反应液加入二氯甲烷稀释，然后减压浓缩。所得混合物用制备型高效液相色谱纯化。纯化条件如下，色谱柱：xbridge-C18 21.2 mm x 150 mm; 流动相：水 (含有 0.1%氨水) 和乙腈；流速: 25 mL/分钟；梯度：在 15 分钟内，乙腈从 30%升到 50%；检测波长：254 nm。收集产品，减压冻干, 得到最终产物 2-(5-乙基-6-((1S,6S)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)乙酰胺 (0.5 mg)。

MS (ESI) M/Z: 730.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.87 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.47 – 4.36 (m, 1H), 4.26 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.71 – 3.56 (m, 1H), 3.51 – 3.32 (m, 3H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.05 – 2.89 (m, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 2H), 2.53 – 2.51 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.90 – 1.82 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 1H), 1.42 – 1.27 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

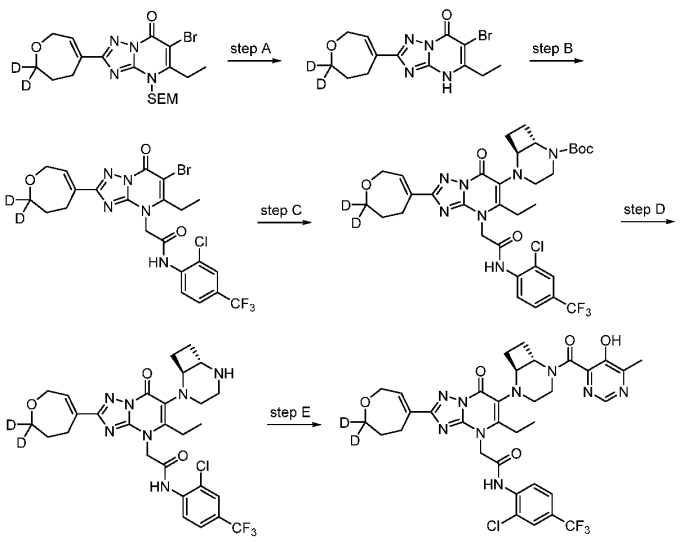
实施例 302

***N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-((1S,6S)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺**



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



操作步骤：

步骤 A： 将化合物 6-溴-5-乙基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (500 mg, 1.1 mmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL) 中，然后加入四氟硼酸银 (206 mg, 1.1 mmol), 反应液 120 摄氏度搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失，反应完全，反应液不需要处理直接用于下一步反应。

MS (ESI) M/Z: 341.3 $[M+H]^+$.

步骤 B：将 *N,N*-二异丙基乙胺 (274 mg, 2.1 mmol) 加入到上一步反应液中，然后加入 *N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-碘乙酰胺 (462.6 mg, 1.3 mmol)，反应体系 85℃搅拌 2 个小时。

LCMS 监测显示原料消失后，向反应体系中加水 (100 mL) 混合液用乙酸乙酯 (250 mL×2) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物反相 C18 纯化 (洗脱剂: 水$_{(0.1\%甲酸)}$/乙腈 从 98:2 到 40:60) 得到化合物 2-(6-溴-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 (380 mg)。

MS (ESI) M/Z: 576.2 $[M+H]^+$.

步骤 C：将化合物 2-(6-溴-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 (380 mg， 658.8 μmol) 和 (1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (699.3 mg， 3.29 mmol) 溶于超干二甲基亚砜 (4 mL) 中，随后加入四氟硼酸银 (142 mg，724.7 μmol) 和二异丙胺 (74 mg，724.7 μmol)，反应体系在氮气保护下 125℃搅拌 16 小时。

LCMS 监测产品生成，向反应体系中加水 (20 mL) 混合液用乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物反相 C18 柱层析纯化(洗脱剂：水 $_{(0.1\%甲酸)}$/乙腈从 98：2 到 50：50)得到化合物 (1S,6S)-5-(4-(2-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯(170 mg)。

MS (ESI) M/Z: 706.3 $[M-H]^-$.

步骤 D：将 (1S,6S)-5-(4-(2-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-

四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (80 mg，112.9 μmol) 溶入二氯甲烷 (3 mL) 中，然后加入三氟乙酸 (1 mL)，室温下反应 1 小时。

LCMS 监测到原料消失，加二氯甲烷稀释，然后减压浓缩得到 2-(6-((1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-*N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 (50 mg)。

MS (ESI) M/Z: 608.3 $[M+H]^+$.

步骤 E：将化合物 2-(6-((1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-*N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 (50 mg，82.2 μmol) 和 5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (13.2 mg，85.8 μmol) 溶于乙腈 (5 mL)，随后加入 *N,N,N′,N′*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (58 mg, 205.6 μmol) 和 *N*-甲基咪唑 (17 mg, 205.6 mmol) 反应液室温搅拌 16 小时。

TLC 监测显示原料消失后，向反应体系中加水 (30 mL) 混合液用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩得到粗品，然后将粗品溶解在三氟乙酸 (5 mL) 中，然后升温至 60℃反应 1 小时。

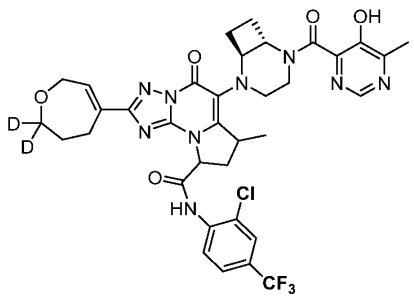
LCMS 监测到原料消失，反应液加入二氯甲烷稀释，然后减压浓缩，所得混合物用制备型高效液相色谱纯化，纯化条件如下，色谱柱：xbridge-C18 21.2 mm x 150 mm; 流动相：水 (含有 0.1%氨水) 和乙腈；流速: 25 mL/分钟；梯度：在 15 分钟内，乙腈从 30%升到 50%；检测波长：254 nm。收集产品，减压冻干，得到 *N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-2-(5-乙基-6-((1S,6S)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酰胺 (22.05 mg)。

MS (ESI) M/Z: 744.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.48 – 4.36 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.68 – 3.56 (m, 1H), 3.48 – 3.36 (m, 3H), 3.27 – 3.22 (m, 1H), 3.10 – 2.91 (m, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 1H), 1.46 – 1.29 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

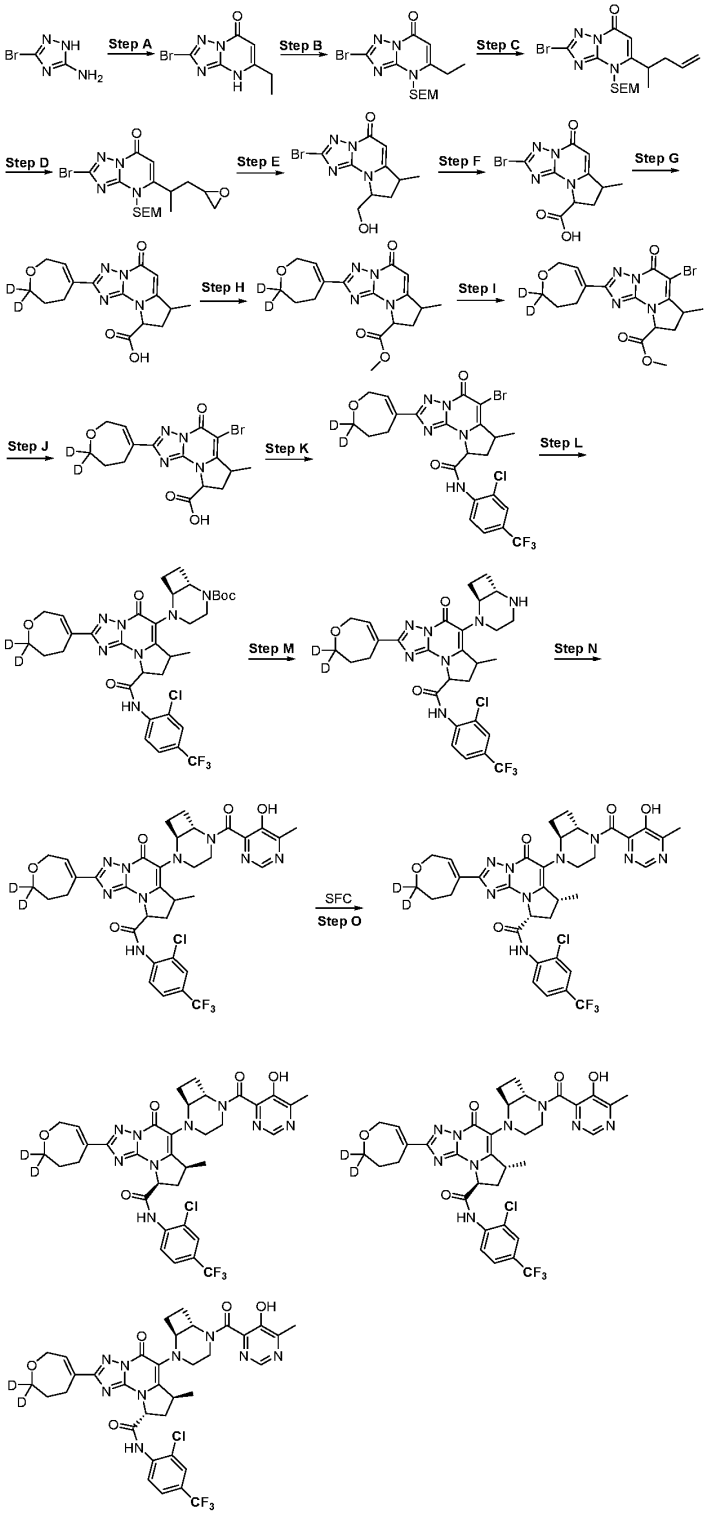
实施例 303

***N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-6-((1S,6S)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺**



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



操作步骤：

步骤 A：将 5-溴-1H-1,2,4-3-氨基-1,2,4-三氮唑 (150 g，920.38 mmol) 和丙酰乙酸乙酯 (199 g，

1.38 mol) 溶入乙酸 (500 mL) 中，反应体系升温至 110℃搅拌 48 小时。

LCMS 监测到原料消失，生成产品后，反应液冷却至室温，产品析出，减压过滤，收集固体, 固体加入石油醚 (1L) 搅拌 1 小时。混合液减压过滤得到产品 2-溴-5-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (150 g) 。

MS (ESI) M/Z: 243.1 $[M+H]^+$.

步骤 B： 将氢化钠 (40 g，987.4 mmol， 60 %) 溶入 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 L) 中，然后在冰水浴下缓慢分批加入 2-溴-5-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (160 g，658.3 mmol)，保持 0℃搅拌 1 小时，加入 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (132 g，789.9 mmol)，滴加完毕后升至室温下搅拌 1 小时。

LCMS 监测到原料消失生成产品后，用饱和氯化铵水溶液淬灭，然后用甲基叔丁基醚 (700 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (500 mL×3)洗涤，有机相干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品，粗产品加用石油醚打浆得到 2-溴-5-乙基-4-(2-三甲基硅基乙氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮 (130 g)。

MS (ESI) M/Z: 315.2 $[M-58+H]^+$.

步骤 C：将化合物 2-溴-5-乙基-4-(2-三甲基硅基乙氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮 (130 g，348.2 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 L) 中，然后在零下 78℃下缓慢加入双(三甲基硅基)氨基钠 (1 M，417.9 mmol，418 mL)，然后保持-78℃搅拌 1 个小时，随后将 3-溴丙烯 (51 g，417.9 mmol) 缓慢滴加到反应体系中，滴加完毕后反应，换至冰水浴搅拌自然升温，反应 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液淬灭，混合液用乙酸乙酯 (1000 mL×2) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (300 mL×3) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 2-溴-5-(1-甲基丁-3-烯基)-4-(2-三甲基硅基乙氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-酮 (130 g， 粗品直接用于下一步)。

MS (ESI) M/Z: 355.3 $[M-58+H]^+$.

步骤 D：将 2-溴-5-(戊-4-烯-2-基)-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (130 g，粗产品) 溶于二氯甲烷 (1 L) 中，然后在冰水浴下缓慢加入间氯过氧苯甲酸 (109 g，629.0 mmol)，反应体系室温搅拌过夜。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液降温，然后用硅藻土过滤，滤液加入硫代硫酸钠水溶液淬灭，混合液用二氯甲烷萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (300 mL×2) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物硅胶柱层析纯化得到化合物 2-溴-5-(1-(环氧乙烷-2-基)丙-2-基)-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (100 g)。

MS (ESI) M/Z: 371.2 $[M-58+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.22 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.76 - 5.67 (m, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 2H), 3.34 - 3.32 (m, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.53 - 2.48 (m, 1H), 1.98 - 1.65 (m, 2H), 1.38 - 1.35 (m, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

步骤 E：在氮气保护下，将 2-溴-5-(1-(环氧乙烷-2-基)丙-2-基)-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7(4H)-酮 (13 g, 30.28 mmol) 溶于 DMSO (40 mL) 中，然后加入四氟硼酸银 (7.07 g, 36.33 mmol)，随后将反应体系转移到 120 摄氏度的油浴中并搅拌一个小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液降温，然后用硅藻土过滤，滤液直接反相 C18 柱层析纯化得到化合物 2-溴-9-羟甲基-7-甲基-8,9-二氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-5(7H)-酮 (4.5 g, 15.04 mmol)。

MS (ESI) M/Z: 299.3 $[M+H]^+$.

步骤 F：将 2-溴-9-羟甲基-7-甲基-8,9-二氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-5(7H)-酮 (4.5 g, 15.04 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中，然后加入饱和的磷酸二氢钾水溶液 (20 mL)，反应液降温至 0 摄氏度，然后加入 TEMPO (4.7 g, 30.09 mmol) 和亚氯酸钠 (2.7 g, 30.09 mmol)，最后缓慢滴加 10%的次氯酸钠水溶液 (30 mL)，滴加完毕后，反应液室温搅拌 3 个小时。

LCMS 监测显示原料消失后，生成产品后，反应液加入碳酸氢钠搅拌 5 分钟，然后反应液用乙酸乙酯萃取，产物在水相中，随后水相加入稀盐酸调节 pH 值到酸性，加乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，有机相加入无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 2-溴-7-甲基-5-氧代-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-羧酸 (3.0 g)。

MS (ESI) M/Z: 313.1 $[M+H]^+$.

步骤 G：将化合物 2-溴-7-甲基-5-氧代-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-羧酸 (1.5 g, 4.79 mmol) 和 4,4,5,5-四甲基-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D2)-1,3,2-二氧硼烷 (2.2 g, 9.6 mmol) 溶于 1.4 -二氧六环 (16 mL) 和水 (2 mL)，随后加入碳酸钾 (2.0 g, 14.5 mmol) 和双(1-二苯基膦基环戊烯-2,4-二烯-1-基)铁二氯化钯 (350 mg, 478.3 μmol) 反应体系置换氮气然后 115 摄氏度搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应体系加硅藻土过滤，然后母液加水 (200 mL) 再用乙酸乙酯萃取 (200 mL×2) 萃取，产品在水相中。水相加稀盐酸调节 pH 值到弱酸性，再用乙酸乙酯萃取 (200 mL×2) 萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩，得到化合物 7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-羧酸 (720 mg)。

MS (ESI) M/Z: 333.3 $[M+H]^+$.

步骤 H：将化合物 7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-羧酸 (720 mg, 2.17 mmol) 溶解在 DMF (10 mL) 中，然后加入碳酸钾 (516 mg, 3.73 mmol) 和碘甲烷 (530 mg, 3.73 mmol)，反应液室温搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应体系先过滤然后加入稀盐酸调节 pH 值到中性，再向反应体系中加水 (200 mL) 混合液用乙酸乙酯 (300 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物硅胶柱层析纯化得到化合物 7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-羧酸甲酯 (720 mg)。

MS (ESI) M/Z: 347.4 $[M+H]^+$.

步骤 I：将化合物 7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-羧酸甲酯 (700 mg, 2.02 mmol) 溶解在乙腈 (15 mL) 中，然后在冰浴下加入 NBS (396 mg, 2.22 mmol)，反应液自然升温搅拌过夜。

LCMS 监测显示原料消失后，反应体系加入硫代硫酸钠淬灭，然后向反应体系中加水 (100 mL) 混合液用乙酸乙酯 (150 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物硅胶柱层析纯化得到化合物 6-溴-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-羧酸甲酯 (620 mg)。

MS (ESI) M/Z: 425.2 $[M+H]^+$.

步骤 J：将化合物 6-溴-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-

c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-羧酸甲酯 (620 mg, 1.46 mmol) 溶解在甲醇 (3 mL) 中，然后加入 2 摩尔的氢氧化钠水溶液 (3 mL), 反应液室温搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应体系加入稀盐酸调节 pH 值到酸性，然后向反应体系中加水 (30 mL) 混合液用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩得到 6-溴-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-羧酸 (550 mg)。

MS (ESI) M/Z: 411.2 $[M+H]^+$.

步骤K：将 2-氯-4-(三氟甲基)苯胺 (518 mg, 2.66 mmol) 和 6-溴-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-羧酸 (550 mg, 1.33 mmol) 溶于乙腈 (15 mL) 中，随后加入TCFH (1.1 g, 3.99 mmol) 和 N-甲基咪唑 (545 mg, 6.65 mmol)。反应液在 25 摄氏度下搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加水然后用二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (10 mL×3 次) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化得到 6-溴-*N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (280 mg)。

MS (ESI) M/Z: 588.2 $[M+H]^+$.

步骤L：在微波管中, 将 6-溴-*N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (280 mg, 476.1 μmol) 和 (1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (560 mg，2.6 mmol) 溶于 DMSO (3 mL)。然后反应液在 120 摄氏度下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示 40%产品，反应液直接反相 C18 柱层析纯化得到化合物叔丁基(1S，6S)-5-(9-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸盐 (120 mg)。

MS (ESI) M/Z: 720.7 $[M+H]^+$.

步骤M：将叔丁基(1S,6S)-5-(9-((2-氯-4-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸盐 (120 mg, 166.9 μmol)溶于二氯甲烷 (3 mL)，然后向上述体系加入三氟乙酸 (1 mL)，反应液室温搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，将所得混合物加入二氯甲烷稀释，然后减压浓缩得到 6-((1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛-2-基)-*N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (120 mg)。粗品直接用于下一步，无需进一步提纯。

MS (ESI) M/Z: 620.6 $[M+H]^+$.

步骤 N：将化合物 5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (30 mg，194.8 μmol) 溶于 DMF (2 mL)，在 0 摄氏度条件加入 EDCI (45 mg, 233.7 μmol) 和 HOAT (32 mg, 233.7 μmol)，反应液在 0 度下搅拌 30 分钟备用。将 6-((1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛-2-基)-*N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (120 mg，粗品) 溶解在 DMF (2 mL) 中，然后在零摄氏度下加入 DIEA 至体系成碱性，将之前做好的备用液滴加到反应体系中，滴加完毕后零度下搅拌 10 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液直接反相 C18 柱层析纯化得到化合物 *N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-6-((1S,6S)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (100 mg)。

MS (ESI) M/Z: 756.4 $[M+H]^+$.

步骤 O：*N*-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基)-6-((1S,6S)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (100 mg, 132.6 μmol) 经 SFC 制备分离，分离条件：制备柱：DAICEL CHIRALPAK®OD-10, 25 * 250 mm 10 m; 流动相：超临界 CO_2/ MeOH+(0.05%) NH_3·MeOH; 流速：80 mL/min; 梯度：78:22; 检测波长：214 nm/254 nm。收集产品，减压冻干，得到混合物 1(35 mg，保留时间：4.34 min), 混合物 2 (23 mg，保留时间：5.89 min)和 单一构型产物 303-P3 (7.49 mg，保留时间：4.52 min)。

将混合物 1 (35 mg)经 SFC 制备分离，分离条件：制备柱：DAICEL CHIRALPAK®OJ-10, 25*250mm 10μm; 流动相：超临界 CO_2/ IPA+(0.05%) NH_3·MeOH; 流速：80 mL/min; 梯度：70:30; 检测波长：214 nm /254 nm。收集产品，减压冻干，得到 单一构型产物 303-P1 (14.54 mg，保留时间：3.66 min), 和单一构型产物 303-P2 (11.64 mg，保留时间：4.35 min)

将混合物 2 (23 mg)经 SFC 制备分离，分离条件：制备柱：DAICEL CHIRALPAK®OD-10, 25*250mm 10μm; 流动相：超临界 CO_2/ MeOH+(0.05%) NH_3·MeOH; 流速：80 mL/min; 梯度：60:40; 检测波长：214 nm /254 nm。收集产品，减压冻干，得到 单一构型产物 303-P4 (8.36 mg，保留时间：5.89 min)。

303-P1:

MS (ESI) M/Z: 756.6 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 – 10.13 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.07 – 7.85 (m, 2H), 7.80 – 7.69 (m, 1H), 6.85 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 8.6, 5.0 Hz, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.15 – 3.42 (m, 3H), 3.40 – 3.33 (m, 2H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 2H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 4H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.69 – 1.61 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.48 – 1.31 (m, 2H), 1.26 – 1.13 (m, 1H).

303-P2:

MS (ESI) M/Z: 756.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 – 10.06 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.04 – 7.85 (m, 2H), 7.79 – 7.64 (m, 1H), 6.85 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.72 – 3.63 (m, 1H), 3.57 – 3.38 (m, 4H), 3.27 – 3.22 (m, 1H), 2.90 – 2.76 (m, 2H), 2.61 – 2.56 (m, 1H), 2.42 – 2.34 (m, 4H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 1H), 1.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.43 – 1.28 (m, 2H), 1.21 – 1.11 (m, 1H).

303-P3:

MS (ESI) M/Z: 756.2 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 – 9.91 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.05 – 7.94 (m, 2H), 7.83 – 7.72 (m, 1H), 6.90 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.50 – 4.35 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.19 – 3.45 (m, 3H), 3.29 – 3.18 (m, 2H), 3.09 – 2.98 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 2H), 2.57 – 2.56 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.47 – 1.35 (m, 2H), 1.26 – 1.17 (m, 1H).

303-P4:

MS (ESI) M/Z: 756.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 – 9.75 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.06 – 7.91 (m, 2H), 7.82 – 7.67 (m, 1H), 6.87 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.60 – 5.45 (m, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 1H), 4.26 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 3.58 – 3.36 (m, 4H), 3.08 – 2.93 (m, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.41 – 1.30 (m, 2H), 1.21 – 1.12 (m, 1H).

称取大约 10.0 mg 化合物 **303-P4**，溶解在甲醇 (1.0 mL，分析纯)中，室温超声 2 分钟，利用扩散法，正己烷(10 ml，分析纯)为不良溶剂 ，常温静置 15 天得到块状无色晶体。

X-射线单晶衍射仪参数：

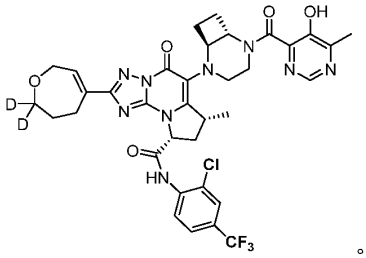
源：Cu 靶　　X 射线：Cu-K (= 1.54178 Å)

探测器：CMOS 面探测器　　分辨率：0.86Å

电流电压：50 kV，1.2 mA　　曝光时间：10 s

面探测器至样品距离：40 mm　　测试温度：170(2)K

采用 SAINT 程序对衍射数据进行积分还原后，采用 SADABS 程序对数据进行经验吸收校正；采用 SHELXT2014 通过直接法解析单晶结构，并采用最小二乘法对结构进行精修，氢原子精修过程采取各向同性计算处理获得， C-H 上氢原子通过计算加氢获得，并采取骑式模型对其精修处理。Flack 常数为 0.13 (3)，可以确定绝对构型，结构中 C23 和 C24 构型为 S 构型，C9 和 C11 为 R 构型（如图 2 所示）。即化合物 **303-P4** 的结构为



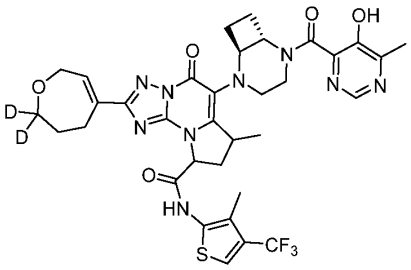
。

303-P4 的一水合物晶型数据如下所示：

$C_{35}H_{35}ClF_3N_9O_5·H_2O$	$F(000)$ = 1608
M_r = 772.18	D_x = 1.421 Mg m^{-3}
Monoclinic, $P2_1$	Cu $K\alpha$ radiation, λ = 1.54178 Å
a = 14.4250 (8) Å	Cell parameters from 2512 reflections
b = 19.2839 (10) Å	θ = 4.1–60.8°
c = 14.1565 (9) Å	μ = 1.58 mm^{-1}
β = 113.585 (4)°	T = 170 K
V = 3609.0 (4) Å^3	Block, colourless
Z = 4	0.09 × 0.06 × 0.04 mm

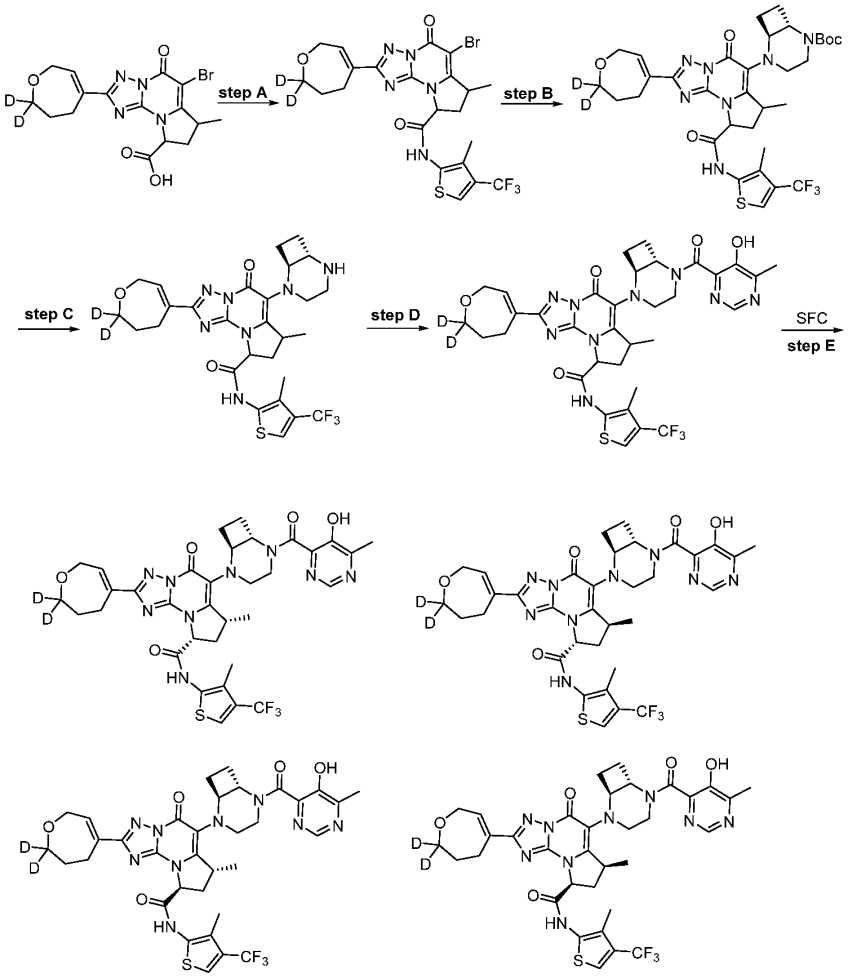
实施例 295

6-((1S,6S)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-*N*-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-*c*][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-9-甲酰胺



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



操作步骤：

步骤A：将 3-甲基-4-三氟甲基噻吩-2-胺 (661 mg, 3.65 mmol) 和 6-溴-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-羧酸 (1.5 g, 3.65 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中，随后加入TCFH (3.1 g, 10.9 mmol) 和 N-甲基咪唑 (1.5 g, 18.2 mmol)。反应液在 25 摄氏度下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加水然后用二氯甲烷 (300 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (100 mL×3 次) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化得到 6-溴-7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (1.0 g)。

MS (ESI) M/Z: 574.5 $[M+H]^+$.

步骤B：将 6-溴-7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺(1.0 g, 1.7 mmol) 和 (1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (1.85 g, 8.5mmol) 溶于 DMSO (5 mL) 中。反应液在 120 摄氏度下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，所得混合物用 C18 硅胶柱层析纯化得到 (1S,6S)-5-(7-甲基-9-((3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)氨基甲酰基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯(400 mg)。

MS (ESI) M/Z: 650.7 $[M-56+H]^+$.

步骤C：将 (1S,6S)-5-(7-甲基-9-((3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)氨基甲酰基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯(400 mg)溶于二氯甲烷 (5 mL) 中然后加入三氟乙酸 (2 mL)，反应液室温搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加入二氯甲烷稀释然后将所得混合物减压浓缩得到 6-((1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺(320 mg，粗品)。粗品直接用于下一步，无需进一步提纯。

MS (ESI) M/Z: 606.4 $[M+H]^+$.

步骤 D：将化合物 5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (84 mg, 544.9 μmol) 溶于 DMF (3 mL) 中，在 0 摄氏度条件下分批加入 EDCI (142 mg, 743 μmol) 和 HOAT (94 mg, 693.4 μmol)，反应液在 0 度下搅拌 30 分钟后备用。将 6-((1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺(320 mg，粗品) 溶解在 DMF (3 mL) 中加入 DIEA 调节 pH 到碱性，然后将上面的备用液缓慢滴加到反应体系中，滴加完毕后反应液零度搅拌 20 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液直接反相 C18 柱层析纯化得到化合物 6-((1*S*,6*S*)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-*N*-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-*c*][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-9-甲酰胺 (220 mg)。

MS (ESI) M/Z: 742.7 $[M+H]^+$.

步骤 E：6-((1*S*,6*S*)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-*N*-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-*c*][1,2,4]

三唑并[1,5-*a*]嘧啶-9-甲酰胺 (220 mg, 0.3 mmol) 经 SFC 制备分离，分离条件：制备柱：DAICEL CHIRALPAK®OD-10, 25 * 250 mm 10 m; 流动相：超临界 CO_2/ MeOH+(0.05%) NH_3·MeOH; 流速：90 mL/min; 梯度：50:50; 检测波长：214 nm/254 nm。收集产品，减压冻干，得到 混合物 1 (140 mg，保留时间：4.36 min、4.47 min 和 4.89 min 混合) 和单一构型产物 295-P4 (26.36 mg，保留时间：8.49 min)。

将混合物 1 (140 mg) 用 SFC 进行制备分离，分离条件：制备柱：DAICEL CHIRALPAK®OD-10, 25*250mm 10μm; 流动相：超临界 CO_2/ MeOH+(0.05%) NH_3·MeOH; 流速：80 mL/min; 梯度：70:30; 检测波长：214 nm/254 nm。收集产品，减压冻干，得到混合物 2 (90 mg，保留时间：4.37 min 和 4.47 min 混合) 和单一构型产物 295-P3 (46.22 mg，保留时间：4.90 min)。

将混合物 2 (90 mg) 用 SFC 进行制备分离，分离条件：制备柱：DAICEL CHIRALPAK®OD-10, 25*250mm 10μm; 流动相：超临界 CO_2/ IPA+(0.05%) NH_3·MeOH; 流速：80 mL/min; 梯度：70:30; 检测波长：214 nm/254 nm。收集产品，减压冻干，得到单一构型产物 295-P1 (37.42 mg，保留时间：4.55 min)。和单一构型产物 295-P2 (23.44 mg，保留时间：4.85 min)。

295-P1：

MS (ESI) M/Z: 742.4 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.86 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.65 - 5.51 (m, 1H), 4.59 - 4.40 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 4H), 3.37 (m, 1H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.74 - 1.68 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.52 - 1.38 (m, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 1H).

295-P2：

MS (ESI) M/Z: 742.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.82 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.54 – 5.39 (m, 1H), 4.44 – 4.34 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.16 – 3.39 (m, 3H), 3.26 – 3.14 (m, 2H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 1H), 1.51 – 1.31 (m, 5H), 1.23 – 1.14 (m, 1H).

295-P3：

MS (ESI) M/Z: 742.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32 – 10.04 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.80 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 4.43 – 4.32 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.15 – 3.42 (m, 3H), 3.41 – 3.35 (m, 1H), 3.26 – 3.12 (m, 2H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41 – 2.36 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.87 – 1.81 (m, 2H), 1.69 – 1.61 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.48 – 1.32 (m, 2H), 1.23 – 1.09 (m, 1H).

295-P4：

MS (ESI) M/Z: 742.3 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 – 10.03 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.88 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.65 – 5.44 (m, 1H), 4.57 – 4.37 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.83 – 3.74 (m, 1H), 3.67 – 3.43 (m, 4H), 3.12 – 2.97 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 2H), 2.61 – 2.58 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 – 2.09 (m, 1H), 1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 1H), 1.54 – 1.38 (m, 5H), 1.27 – 1.16 (m, 1H).

称取大约 30.0 mg 化合物295-P4，溶解在甲醇 (3.0 mL ，AR)中，室温超声2分钟，在加入1 mL二甲基亚砜 ，45℃静置5天得到块状黄色晶体。

X-射线单晶衍射仪参数：

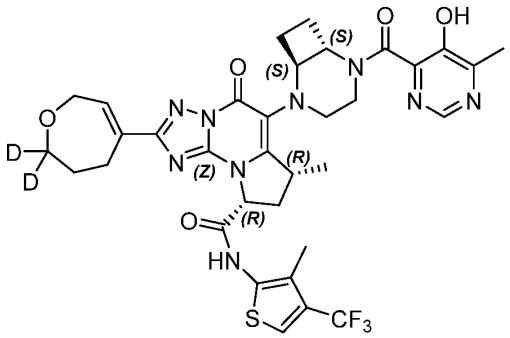
源：Cu 靶　　X 射线：Cu-K (= 1.54178 Å)

探测器：CMOS 面探测器　　分辨率：0.86Å

电流电压：50 kV，1.2 mA　　曝光时间：3 s

面探测器至样品距离：40 mm　　测试温度：170(2)K

采用SAINT程序对衍射数据进行积分还原后，采用SADABS程序对数据进行经验吸收校正；采用SHELXT2014通过直接法解析单晶结构，并采用最小二乘法对结构进行精修，氢原子精修过程采取各向同性计算处理获得， C-H上氢原子通过计算加氢获得，并采取骑式模型对其精修处理。Flack常数为0.061 (14)，可以确定绝对构型，结构中C25和C26构型为S构型，C8和C10为R构型（如图1所示）。即化合物**295-P4**的结构为



。

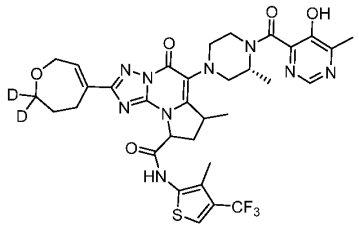
295-P4 的 DMSO 溶剂合物晶型数据如下：

$C_{34}H_{34}D_2F_3N_9O_5S\cdot C_2H_6OS$	D_x = 1.399 Mg m^{-3}
M_r = 819.92	Cu $K\alpha$ radiation, λ = 1.54178 Å
Orthorhombic, $P2_12_12_1$	Cell parameters from 9935 reflections
a = 11.3002 (3) Å	θ = 3.5–63.8°
b = 15.9609 (4) Å	μ = 1.86 mm^{-1}
c = 21.5818 (6) Å	T = 150 K
V = 3892.52 (18) Å^3	Block, colourless
Z = 4	0.15 × 0.06 × 0.05 mm
F(000) = 1712	

。

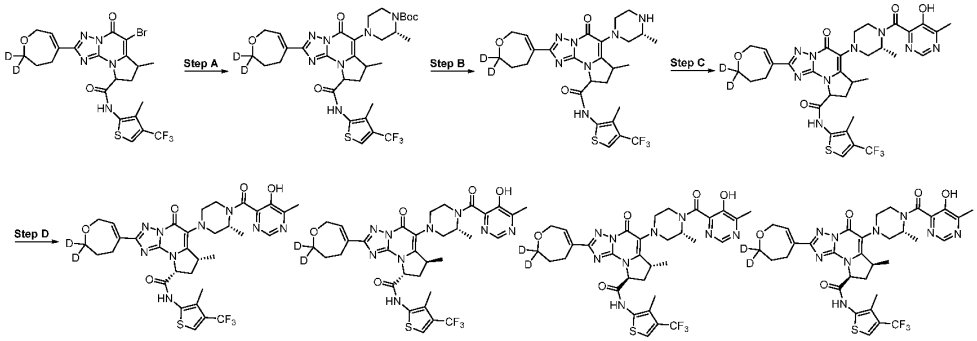
实施例 306

6-((R)-4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



操作步骤：

步骤A：在微波管中，将 6-溴-7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (500 mg, 870.46 μmol) 和 (R)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1 g，4.99 mmol) 溶于 DMF (5 mL)。然后加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (225 mg, 1.7 mmol)，然后反应液在 110 摄氏度下搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示到原料消失，反应液直接反相 C18 柱层析纯化得到化合物 (2R)-2-甲基-4-(7-甲基-9-((3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)氨基甲酰基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (180 mg)。

MS (ESI) M/Z: 638.6 $[M-56+H]^+$

步骤B：将 (2R)-2-甲基-4-(7-甲基-9-((3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)氨基甲酰基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (180 mg, 259.45 μmol)溶于二氯甲烷 (3 mL)，然后向上述体系加入三氟乙酸 (1 mL)，反应液室温搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，将所得混合物加入二氯甲烷稀释，然后减压浓缩得到 7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-6-((R)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-羧酰胺 (150 mg，粗品)。粗品直接用于下一步，无需进一步提纯。

MS (ESI) M/Z: 594.6 $[M+H]^+$.

步骤 C：将化合物 5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (41 mg，266 μmol) 溶于 DMF (2 mL)，在 0 摄氏度条件加入 EDCI (58 mg, 303.20 μmol) 和 HOAT (41 mg, 303.20 μmol)，反应液在 0 度下搅拌 30 分钟备用。将 7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-6-((R)-3-甲基哌嗪-1-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-羧酰胺 (150 mg，粗品) 溶解在 DMF (2 mL) 中，然后在零摄氏度下加入 DIEA 至体系成碱性，将之前做好的备用液滴加到反应体系中，滴加完毕后零度下搅拌 10 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液直接反相 C18 柱层析纯化得到化合物 6-((R)-4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (150 mg) 。

MS (ESI) M/Z: 730.4 $[M+H]^+$.

步骤 D：6-((R)-4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-3-甲基哌嗪-1-基)-7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (150 mg, 205.54 μmol) 经 SFC 制备分离，分离条件：制备柱：DAICEL CHIRALPAK®OD-10, 25 * 250 mm 10 m; 流动相：超临界 CO_2/ MeOH+(0.05%) NH_3·MeOH; 流速：90 mL/min; 梯度：50:50; 检测波长：214 nm/254 nm。收集产品，减压冻干，得到混合物 1 (50 mg，保留时间：4.04min 和 4.36min 混合), 单一构型产物 **306-P3** (21.37 mg, 保留时间：5.59min) 和 单一构型产物 **306-P4** (20.38 mg, 保留时间：9.66min)。

将混合物 1 (50 mg)经 SFC 制备分离，分离条件：制备柱：DAICEL CHIRALPAK®AS-10, 25*250mm 10 m; 流动相：超临界 CO_2/ MeOH+(0.05%) NH_3·MeOH; 流速：60 mL/min; 梯度：70:30; 检测波长：214 nm /254 nm；收集产品，减压冻干，得到单一构型产物 **306-P1** (23.91 mg，保留时间：3.16min), 和单一构型产物 **306-P2** (11.97 mg，保留时间：3.63min)

306-P1

MS (ESI) M/Z: 730.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.80 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.59 – 5.51 (m, 1H), 4.83 – 4.36 (m, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 2H), 3.73 – 3.53 (m, 3H), 3.45 – 3.33 (m, 1H), 3.22 – 3.10 (m, 1H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.78 – 2.64 (m, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.42 – 2.36 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.58 – 1.46 (m, 3H), 1.44 – 1.35 (m, 3H).

306-P2

MS (ESI) M/Z: 730.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.83 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.56 – 5.43 (m, 1H), 4.82 – 4.37 (m, 1H), 4.31 – 4.18 (m, 2H), 3.87 – 3.65 (m, 3H), 3.49 – 3.36 (m, 1H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.87 – 2.82 (m, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 2H), 1.44 – 1.32 (m, 6H).

306-P3

MS (ESI) M/Z: 730.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.77 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.60 – 5.52 (m, 1H), 4.82 – 4.35 (m, 1H), 4.26 – 4.16 (m, 2H), 3.95 – 3.66 (m, 3H), 3.51 – 3.37 (m, 1H), 3.29 – 3.19 (m, 1H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 2.86 – 2.78 (m, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 – 2.36 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.49 – 1.36 (m, 6H).

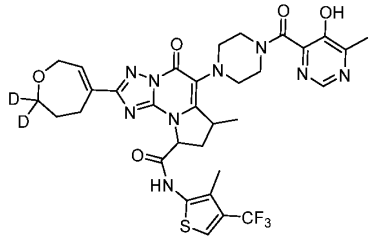
306-P4

MS (ESI) M/Z: 730.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.83 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.55 – 5.45 (m, 1H), 4.83 – 4.37 (m, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 2H), 3.70 – 3.51 (m, 3H), 3.45 – 3.33 (m, 1H), 3.24 – 3.10 (m, 1H), 3.07 – 2.93 (m, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 2.58 – 2.53 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.48 – 1.34 (m, 6H).

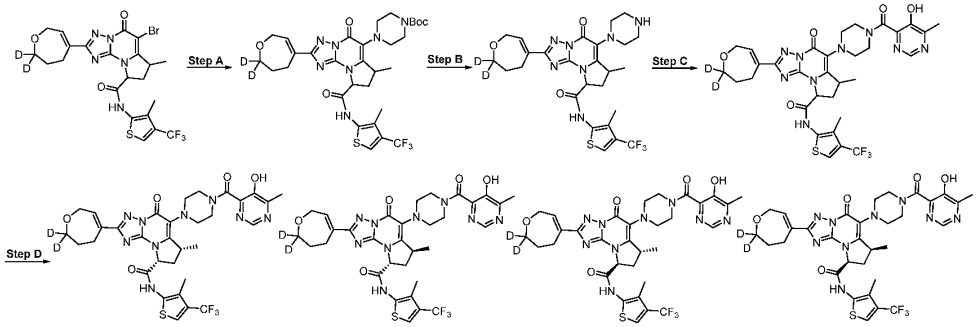
实施例 307

6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



操作步骤：

步骤A：在微波管中，将 6-溴-7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (500 mg, 870.5 μmol) 和哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (930 mg, 5.0 mmol) 溶于超干 DMF (5 mL) 中，然后加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (225 mg, 1.7 mmol), 然后反应液在 110 摄氏度下搅拌 3 小时。

LCMS 监测显示原料消失生成产品后，反应液直接反相 C18 柱层析纯化得到化合物 4-(7-甲基-9-((3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)氨基甲酰基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (240 mg)。

MS (ESI) M/Z: 580.7 $[M-100+H]^+$。

步骤B：将 4-(7-甲基-9-((3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)氨基甲酰基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (240 mg, 353.1 μmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL)，然后向上述体系加入三氟乙酸 (1 mL)，反应液室温搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，将所得混合物加入二氯甲烷稀释，然后减压浓缩得到 7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-6-(哌嗪-1-基)-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (204 mg)。粗品直接用于下一步，无需进一步提纯。

MS (ESI) M/Z: 580.6 $[M+H]^+$.

步骤 C：将化合物 5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (65 mg, 422.3 μmol) 溶于 DMF (2 mL)，在 0 摄氏度条件加入 EDCI (81 mg, 422.3 μmol) 和 HOAT (58 mg, 422.3 μmol)，反应液在 0 度下搅拌 30 分钟备用。将 7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-6-(哌嗪-1-基)-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (204 mg，粗品) 溶解在 DMF (2 mL) 中，

然后在零摄氏度下加入 DIEA 至体系成碱性，将之前做好的备用液滴加到反应体系中，滴加完毕后零度下搅拌 10 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液直接反相 C18 柱层析纯化得到化合物 6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (150 mg)。

MS (ESI) M/Z: 716.3 $[M+H]^+$.

步骤 D：6-(4-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)哌嗪-1-基)-7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (150 mg)，经 SFC 制备分离，分离条件：制备柱：DAICEL CHIRALPAK®OD-10, 25*250mm 10μm; 流动相：超临界 CO_2/ MeOH(80%) + ACN(20%) + (0.05%)NH_3·MeOH; 流速：80 mL/min; 梯度：50:50; 检测波长：214 nm/254 nm。收集产品，减压冻干，得到混合物 1 (50 mg，保留时间：1.04min 和 1.14min 混合)，单一构型产物 **307-P3** (22.08 mg，保留时间：3.07min)和单一构型产物 **307-P4** (20.84 mg，保留时间：10.03min)。

将混合物 1 (50 mg)经 SFC 制备分离，分离条件：制备柱：DAICEL CHIRALPAK®AS-10, 25*250mm 10 m; 流动相：超临界 CO_2/ IPA+(0.05%) NH_3·MeOH; 流速：60 mL/min; 梯度：70:30; 检测波长：214 nm /254 nm。收集产品，减压冻干，得到单一构型产物 **307-P1** (11.06 mg，保留时间：3.75min)，和单一构型产物 **307-P2** (16.08 mg，保留时间：4.10min)。

307-P1

MS (ESI) M/Z: 716.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.80 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 2.83 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 2.57 - 2.53 (m, 4H), 2.41 - 2.30 (m, 6H), 2.24 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.84 (dd, J = 6.9, 2.8 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

307-P2

MS (ESI) M/Z: 716.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.86 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.56 – 5.38 (m, 1H), 4.73 – 4.37 (m, 1H), 4.30 – 4.27 (m, 2H), 3.78 – 3.65 (m, 2H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 2.91 – 2.84 (m, 3H), 2.61 – 2.56 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

307-P3

MS (ESI) M/Z: 716.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.56 – 5.40 (m, 1H), 4.72 – 4.29 (m, 1H), 4.27 – 4.21 (m, 2H), 3.79 – 3.63 (m, 2H), 3.02 – 2.90 (m, 2H), 2.87 – 2.75 (m, 3H), 2.56 – 2.52 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 2H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

307-P4

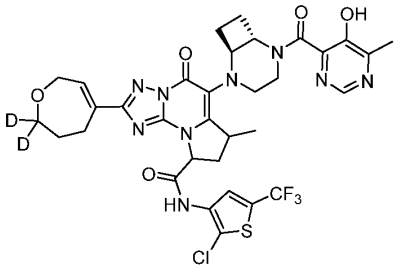
MS (ESI) M/Z: 716.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 – 10.11 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.80 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.62 – 5.45 (m, 1H), 4.88 – 4.28 (m, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 2H), 3.78 – 3.60 (m, 2H), 3.17 – 3.09 (m, 1H),

2.88 – 2.73 (m, 3H), 2.61 – 2.51 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.41 – 2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.88 – 1.81 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

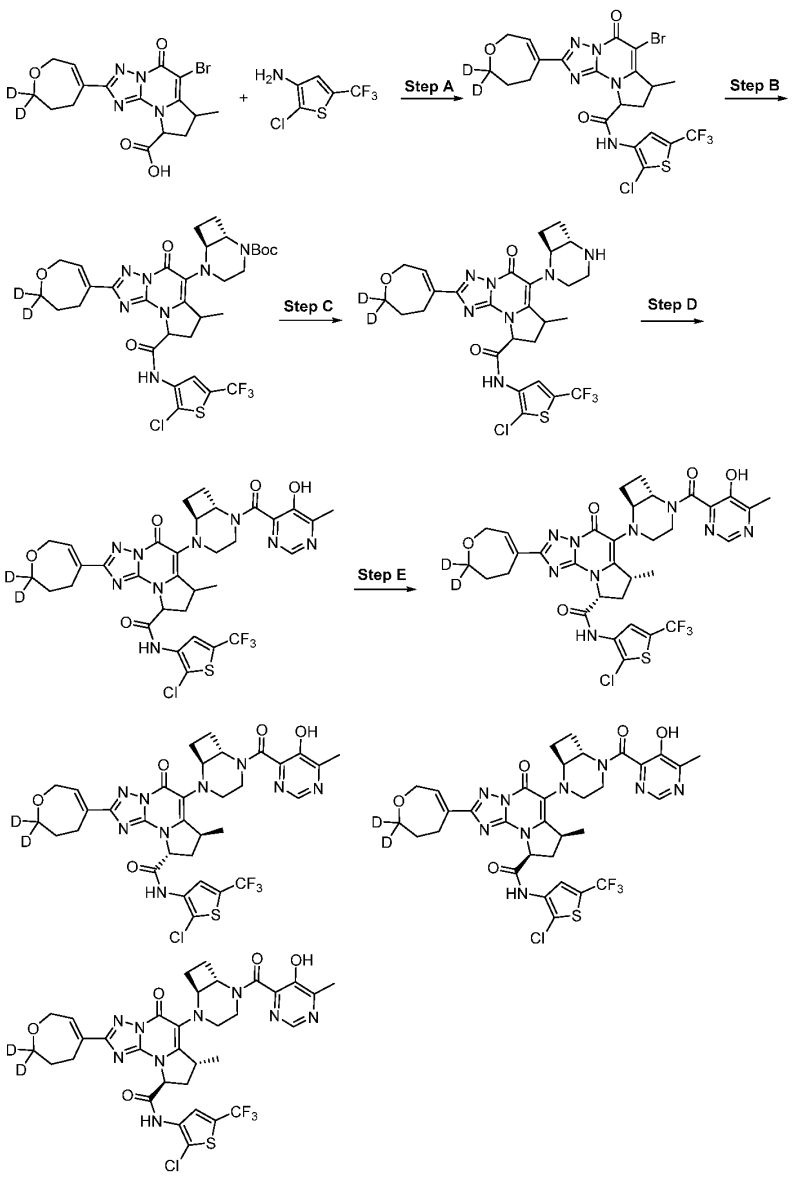
实施例 296

***N*-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-6-((1S,6S)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺**



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



操作步骤：

步骤 A：将 6-溴-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-羧酸 (778 mg, 1.9 mmol)，2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-胺盐酸盐 (500 mg, 2.1 mmol) 溶入乙腈 (20 mL)，冰水浴下加入 N-甲基咪唑 (863 mg, 10.50 mmol) 和 *N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (1.8 g，6.30 mmol)，室温下反应 16 小时。

LCMS 监测到原料消失，加水淬灭，用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，减压浓缩，所得混合物通过柱层析得到 6-溴-N-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (180 mg)。

MS (ESI) M/Z: 594.4 $[M+H]^+$.

步骤 B：将 6-溴-N-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (170 mg，285.8 μmol)，(1S，6S)-2,5-

二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (340 mg，1.6 mmol) 溶入 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL)，加入 N,N-二异丙基乙胺 (74 mg，571.6 μmol)，在 110℃搅拌 2 小时。

LCMS 监测到原料消失，反应液通过柱层析得到(1S,6S)-5-(9-((2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氨基甲酰基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (90 mg)。

MS (ESI) M/Z: 726.2 $[M+H]^+$.

步骤 C：将(1S,6S)-5-(9-((2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氨基甲酰基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (140 mg, 192.8 μmol) 溶入二氯甲烷 (2 mL)，冰水浴下加入三氟乙酸 (1 mL)，室温搅拌 1 小时。

LCMS 监测到原料消失,反应液加入二氯甲烷稀释然后减压浓缩得到粗品 6-((1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-N-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (110 mg)。

MS (ESI) M/Z: 626.8 $[M+H]^+$.

步骤 D： 将 5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (59 mg, 383.3 μmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (77 mg, 402.5 μmol) 和 N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑(55 mg, 402.5 μmol) 溶入 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 在冰水浴下搅拌 0.5 小时备用，将 6-((1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-N-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (120 mg, 191.7 μmol) 溶入 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)，加入 N,N-二异丙基乙胺 (124 mg，958.3 μmol)) 至碱性体系，将之前做好的备用液滴加到反应液中，搅拌十分钟。

LCMS 监测到原料消失, 反应液通过柱层析得到 N-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-6-((1S,6S)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (110 mg)。

MS (ESI) M/Z: 762.4 $[M+H]^+$.

步骤 E：N-(2-氯-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-6-((1S,6S)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (110 mg, 144.3 μmol) 经 SFC 制备分离，分离条件：制备柱：DAICEL CHIRALPAK®OD-10, 25 * 250 mm 10 m; 流动相：超临界 CO_2/ MeOH+(0.05%) NH_3·MeOH; 流速：70 mL/min; 梯度：50:50; 检测波长：214 nm/254 nm。收集产品，减压冻干，得到混合物 1 (80 mg，保留时间：4.34min，4.44min 和 4.59min 混合)，和 单一构型产物 **296-P4** (17.18 mg, 保留时间：6.58min)。

将混合物 1 (80 mg) 经 SFC 制备分离，分离条件：制备柱：DAICEL CHIRALPAK®OD-10, 25*250mm 10 m; 流动相：超临界 CO_2/ IPA+(0.05%) NH_3·MeOH; 流速：60 mL/min; 梯度：60:40; 检测波长：214 nm /254 nm。收集产品，减压冻干，得到混合物 2 (50 mg，保留时间：5.05min), 和单一构型产物 **296-P1** (17.36 mg, 保留时间：4.58min)

将混合物 2 (50 mg) 经 SFC 制备分离，分离条件：制备柱：DAICEL CHIRALPAK®AS-10, 25*250mm 10 m; 流动相：超临界 CO_2/ IPA+(0.05%) NH_3·MeOH; 流速：60 mL/min; 梯度：60:40; 检测波长：214 nm /254 nm。保留时间：3.63 min 和 4.27 min。收集产品，减压冻干，得到单一构型产物 **296-P2** (12.9 mg，保留时间：3.65min)和单一构型产物 **296-P3** (10.17 mg，保留时间：4.31min)。

296-**P1**

MS (ESI) M/Z: 762.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.84 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.53 – 5.47 (m, 1H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 4.25 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.70 – 3.63 (m, 1H), 3.54 – 3.39 (m, 4H), 3.28 – 3.24 (m, 1H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.37 – 2.33 (m, 1H), 1.88 – 1.82 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.43 – 1.30 (m, 2H), 1.23 – 1.11 (m, 1H).

296-**P2**

MS (ESI) M/Z: 762.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.84 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.54 – 5.47 (m, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 2H), 4.15 – 3.44 (m, 3H), 3.28 – 3.03 (m, 3H), 2.86 – 2.79 (m, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41 – 2.35 (m, 1H), 1.87 – 1.81 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.49 – 1.31 (m, 2H), 1.25 – 1.11 (m, 1H).

296-**P3**

MS (ESI) M/Z: 762.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.84 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.52 – 5.30 (m, 1H), 4.50 – 4.31 (m, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 2H), 4.11 – 3.53 (m, 3H), 3.21 – 2.91 (m, 3H), 2.88 – 2.78 (m, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.74 – 1.61 (m, 1H), 1.54 – 1.32 (m, 5H), 1.24 – 1.14 (m, 1H).

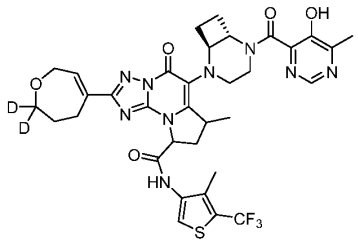
296-**P4**

MS (ESI) M/Z: 762.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.85 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.48 – 5.40 (m, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 3.57 – 3.36 (m, 4H), 3.05 – 2.90 (m, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 2H), 2.54 – 2.53 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.11 – 2.05 (m, 1H), 1.88 – 1.83 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 1H), 1.51 – 1.30 (m, 5H), 1.23 – 1.10 (m, 1H).

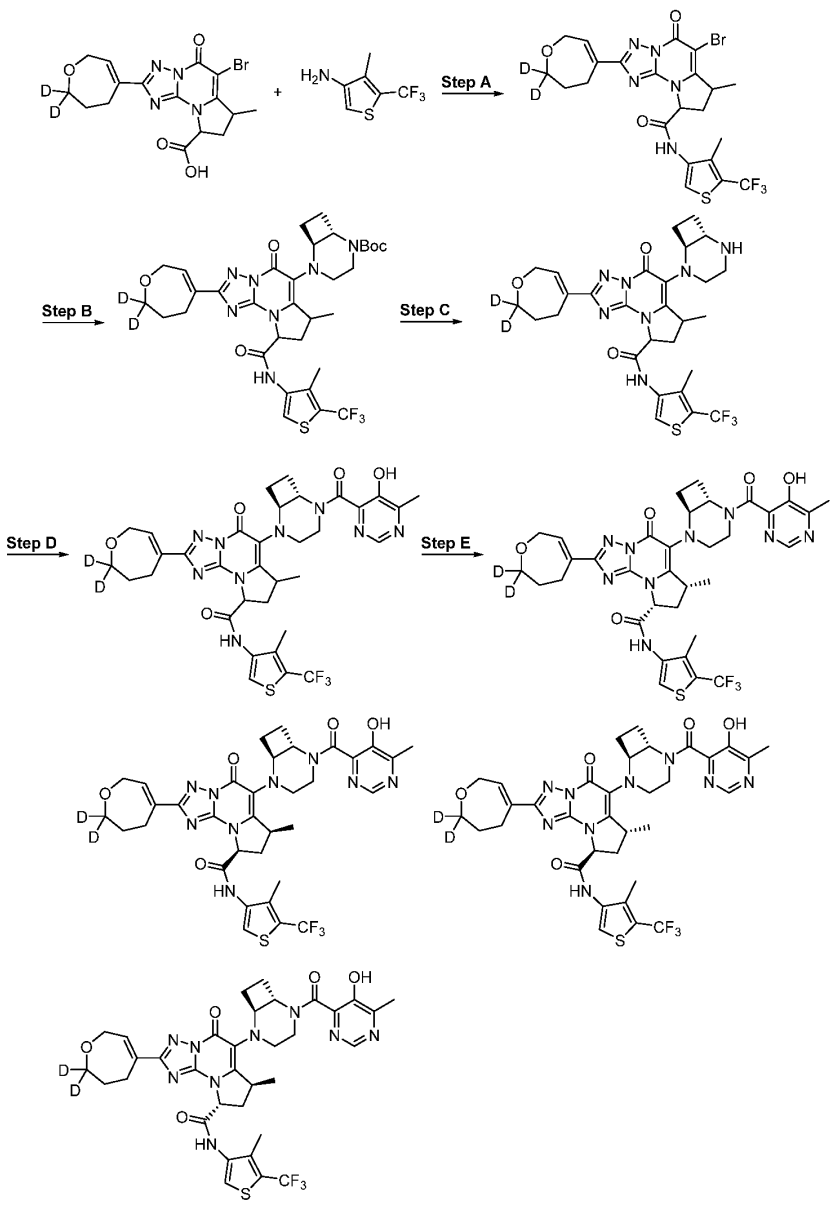
实施例 322

6-((1S,6S)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-*N*-(4-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-*c*][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



操作步骤：

步骤A：将 4-甲基-5-三氟甲基噻吩-3-胺 (264 mg, 1.5 mmol) 和 6-溴-7-甲基-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-羧酸 (500 mg, 1.2 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中，随后加入TCFH (1.0 g, 3.7 mmol) 和 NMI (500 mg, 6.1 mmol)。反应液在 25 摄氏度下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加水然后用二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (50 mL×3 次) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化得到 6-溴-7-甲基-*N*-(4-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-9-甲酰胺(320 mg)。

MS (ESI) M/Z: 574.7 $[M+H]^+$.

步骤B：将 6-溴-7-甲基-*N*-(4-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-

d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-9-甲酰胺 (320 mg, 0.6 mmol), (1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (590 mg, 2.8 mmol) 和 DIEA (140 mg, 1.1 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中。反应液在 110 摄氏度下搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，所得混合物用 C18 硅胶柱层析纯化得到 (1S,6S)-5-(7-甲基-9-((4-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氨基甲酰基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-*c*][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (140 mg)。

MS (ESI) M/Z: 650.9 $[M-56+H]^+$.

步骤C：将 (1S,6S)-5-(7-甲基-9-((4-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氨基甲酰基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-*c*][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (140 mg, 0.20 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中然后加入三氟乙酸 (2 mL)，反应液室温搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液加入二氯甲烷稀释然后将所得混合物减压浓缩得到 6-((1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-N-(4-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (120 mg)。粗品直接用于下一步，无需进一步提纯。

MS (ESI) M/Z: 606.9 $[M+H]^+$.

步骤 D：将化合物 5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (37 mg, 238.0 μmol) 溶于 DMF (3 mL) 中，在 0 摄氏度条件下分批加入 EDCI (57 mg, 297.0 μmol) 和 HOAT (40 mg, 297.0 μmol)，反应液在 0 度下搅拌 30 分钟后备用。将 6-((1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-N-(4-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (120 mg，粗品) 溶解在 DMF (3 mL) 中加入 DIEA 调节 pH 到碱性，然后将上面的备用液缓慢滴加到反应体系中，滴加完毕后反应液零度搅拌 20 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液直接反相 C18 柱层析纯化，得到化合物 6-((1S,6S)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-*N*-(4-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-*c*][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (120 mg)。

MS (ESI) M/Z: 742.5 $[M+H]^+$.

步骤 E：6-((1S,6S)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-*N*-(4-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d_2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-*c*][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (220 mg, 0.17 mmol) 经 SFC 制备分离，分离条件：制备柱：DAICEL CHIRALPAK®OD-10, 25 * 250 mm 10 m; 流动相：超临界 CO_2/ MeOH+(0.05%) NH_3·MeOH; 流速：70 mL/min; 梯度：50:50; 检测波长：214 nm/254 nm。收集产品，减压冻干，得到 混合物 1 (80 mg，保留时间：4.33min 和 4.48min 混合) 和单一构型产物 **322-P3** (22.97 mg, 保留时间：4.97min) 和单一构型产物 **322-P4** (10.89 mg，保留时间：8.90min)。

将混合物 1 (80 mg) 用 SFC 进行制备分离，分离条件：制备柱：DAICEL CHIRALPAK®AS-10, 25*250mm 10μm; 流动相：超临界 CO_2/ IPA+(0.05%) NH_3·MeOH; 流速：60 mL/min; 梯度：70:30; 检测波长：214 nm/254 nm；收集产品，减压冻干，得到单一构型产物 **322-P1** (15.45 mg，保留时间：3.86min) 和单一构型产物 **322-P2** (12.67 mg，保留时间：4.23min)。

322-P1

MS (ESI) M/Z: 742.4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.83 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.54 – 5.45 (m, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 2H), 3.73 – 3.63 (m, 1H), 3.56 – 3.38 (m, 4H), 3.28 – 3.24 (m, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.36 – 2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.89 – 1.82 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 1H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.46 – 1.29 (m, 2H), 1.22 – 1.11 (m, 1H).

322-P2

MS (ESI) M/Z: 742.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.92 – 6.88 (m, 1H), 5.51 – 5.43 (m, 1H), 4.52 – 4.38 (m, 1H), 4.36 – 4.26 (m, 2H), 4.18 – 3.50 (m, 3H), 3.31 – 3.18 (m, 2H), 3.10 – 2.97 (m, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 2H), 2.65 – 2.59 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.48 – 1.35 (m, 2H), 1.28 – 1.19 (m, 1H).

322-P3

MS (ESI) M/Z: 742.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.83 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.53 – 5.43 (m, 1H), 4.47 – 4.30 (m, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 4.13 – 3.42 (m, 3H), 3.27 – 3.05 (m, 3H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.49 – 1.31 (m, 2H), 1.28 – 1.13 (m, 1H).

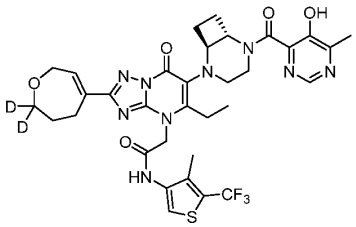
322-P4

MS (ESI) M/Z: 742.4 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.85 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.49 – 5.38 (m, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 1H), 4.30 – 4.19 (m, 2H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 3.62 – 3.36 (m, 4H), 3.06 – 2.92 (m, 1H), 2.91 – 2.79 (m, 2H), 2.55 – 2.53 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.52 – 1.30 (m, 5H), 1.22 – 1.12 (m, 1H).

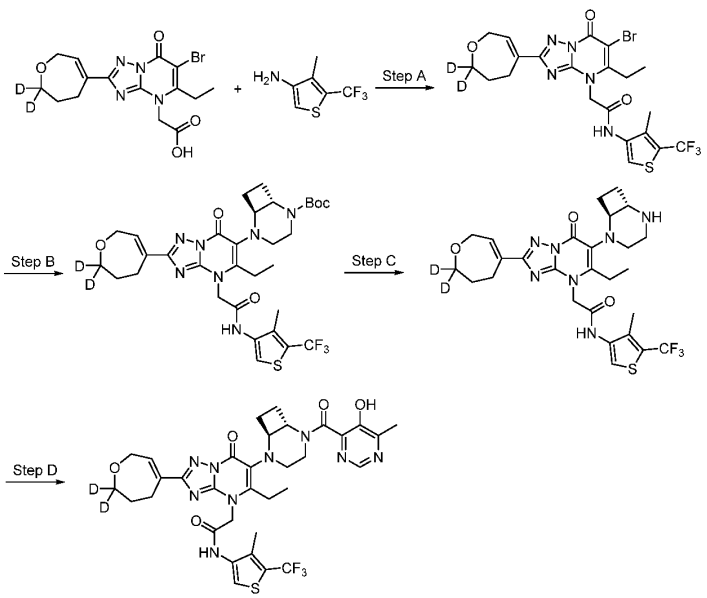
实施例 **318**

2-(5-乙基-6-((1S,6S)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(4-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)乙酰胺



也可按照以下步骤合成：

反应路线：



操作步骤：

步骤 A：将 2-(6-溴-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)乙酸 (370 mg, 926.8 μmol)，4-甲基-5-三氟甲基噻吩-3-胺盐酸盐(202 mg, 926.8 μmol) 溶入到乙腈 (10 mL)，依次加入 N-甲基咪唑(381 mg, 4.6 mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (780 mg, 2.8 mmol)，反应液室温反应 1 小时。

LCMS 监测到原料消失后。反应液加水然后用乙酸乙酯 (150 mL×3) 萃取，合并有机相，减压浓缩，所得混合物通过柱层析得到 2-(6-溴-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(4-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)乙酰胺 (300 mg)。

MS (ESI) M/Z: 562.7 $[M+H]^+$.

步骤 B： 将 2-(6-溴-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(4-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)乙酰胺 (330 mg, 586.8 μmol)，(1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (623 mg, 2.9 mmol) 溶入二甲基亚砜 (5 mL) 依次加入 2,6-二异丙基苯胺 (104 mg, 586.8 μmol) 和四氟硼酸银盐 (114 mg, 586.8 μmol)，封管 125℃反应 16 小时。

LCMS 监测到原料消失，反应液过滤，母液通过柱层析得到 (1S,6S)-5-(5-乙基-4-(2-((4-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D2)-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (160 mg)。

MS (ESI) M/Z: 694.9 $[M+H]^+$.

步骤 C：将(1S,6S)-5-(5-乙基-4-(2-((4-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氨基)-2-氧代乙基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D2)-4,7-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (165 mg，237.8 μmol)溶入二氯甲烷 (3 mL)，加入三氟乙酸 (1mL)，室温下反应 1 小时。

LCMS 监测到原料消失，反应液加二氯甲烷稀释然后减压浓缩得到 2-(6-((1S，6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(4-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)乙酰胺(140 mg)。

MS (ESI) M/Z: 594.9 $[M+H]^+$.

步骤 D： 将 5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (73 mg, 471.65 μmol)，N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑 (68 mg,

495.2 μmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(95 mg, 495.2 μmol) 溶入 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)，在冰水浴下搅拌 0.5 小时备用。将 2-(6-((1S，6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-5-乙基-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(4-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)乙酰胺 (140 mg, 235.8 μmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (153 mg, 1.2 mmol) 溶入 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)，将前面的备用液滴加到反应液中，室温下反应 10 分钟。

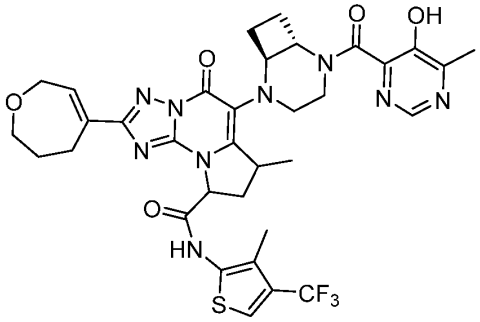
LCMS 监测到原料消失。过滤，滤液通过 C18 (0.1%甲酸水溶液：乙腈= 40/60)得到 2-(5-乙基-6-((1S，6S)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-D2)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-4(7H)-基)-N-(4-甲基-5-(三氟甲基)噻吩-3-基)乙酰胺 (93.17 mg)。

MS (ESI) M/Z: 730.4 $[M+H]^+$.

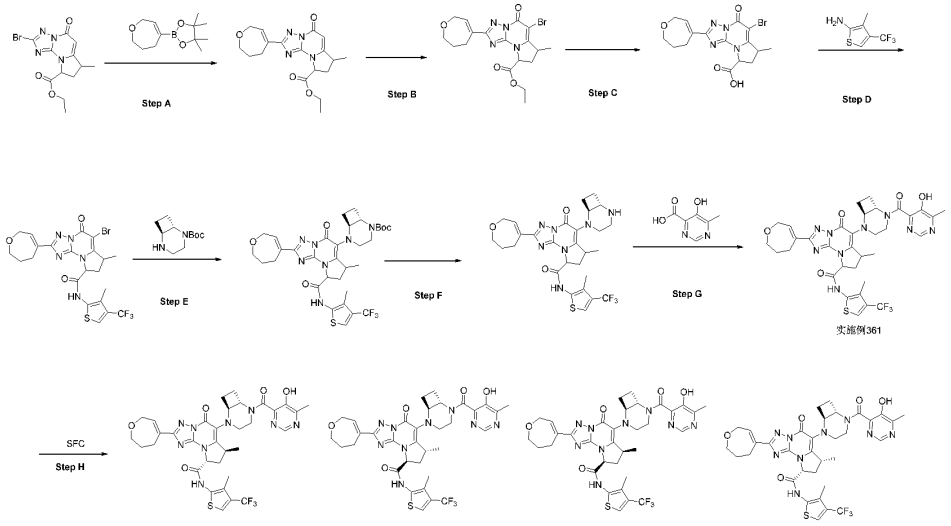
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.89 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.53 – 4.36 (m, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 2H), 3.70 – 3.54 (m, 1H), 3.50 – 3.35 (m, 3H), 3.27 – 3.16 (m, 1H), 3.07 – 2.89 (m, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 1H), 1.44 – 1.29 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

实施例 361：

6-((1S,6S)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-*N*-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-*c*][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-9-甲酰胺



反应路线：



操作步骤：

步骤 A：将化合物 4-溴-10-甲基-7-氧代-1,3,5,6-四氮杂三环乙酯[7.3.0.02,6]十二烷-2,4,8-三烯-12-羧酸盐 (5.6 g, 16.4 mmol) 和 4,4,5,5-四甲基-2-(2,3,4,7-四氢噁庚因-5-基)-1,3,2-二氧杂硼烷 (4.8 g, 21.3 mmol) 溶于 1.4 -二氧六环 (60 mL) 和 水 (10 mL) 中，随后将磷酸钾 (8.7 g, 41.0 mmol) 和双(1-二苯基膦基环戊烯-2,4-二烯-1-基)铁二氯化钯 (1.2 g, 1.6 mmol) 反应体系置换氮气然后 100 摄氏度搅拌 8 个小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应体系加硅藻土过滤，减压浓缩除去二氧六环然后加水 (100 mL) 再用乙酸乙酯萃取 (200 mL×2) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得残渣通过正相硅胶柱层析纯化，得到化合物 10-甲基-7-氧代-4-(2,3,4,7-四氢噁庚因-5-基)-1,3,5,6-四氮杂三环[7.3.0.0^{2,6}]十二烷-2,4,8-三烯-12-羧酸酯 (4.0 g)。

MS (ESI) M/Z: 359.4 $[M+H]^+$.

步骤 B：将化合物 10-甲基-7-氧代-4-(2,3,4,7-四氢噁庚因-5-基)-1,3,5,6-四氮杂三环[7.3.0.0^{2,6}]十二烷-2,4,8-三烯-12-羧酸酯 (4.0 g, 11.1 mmol) 溶解在乙腈 (50 mL) 中，然后在冰浴下加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (1.9 g, 11.1 mmol), 反应液自然升温搅拌过夜。

LCMS 监测显示原料消失后，反应体系加入硫代硫酸钠水溶液淬灭，然后混合液用乙酸乙酯 (500 mL×2) 萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (100 mL×3) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩得到 8-溴-10-甲基-7-氧代-4-(2,3,4,7-四氢噁庚因-5-基)-1,3,5,6-四氮杂三环[7.3.0.0^{2,6}]十二烷-2,4,8-三烯-12-羧酸酯 (3.6 g，粗产品直接用于下一步反应)。

MS (ESI) M/Z: 437.3 $[M+H]^+$.

步骤 C：将化合物 8-溴-10-甲基-7-氧代-4-(2,3,4,7-四氢噁庚因-5-基)-1,3,5,6-四氮杂三环[7.3.0.0^{2,6}]十二烷-2,4,8-三烯-12-羧酸酯 (3.6 g, 粗产品) 溶解在甲醇 (20.0 mL) 和四氢呋喃 (60.0 mL) 中，然后加入 2 摩尔的氢氧化钠水溶液 (20.0 mL), 反应液室温搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液先减压浓缩除去甲醇和四氢呋喃，然后反应液加水 (150 mL) 然后用乙酸乙酯 (200 mL) 萃取，产物在水中，水相加入稀盐酸调节 pH 值到 3 ~ 4，再用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水 (100 mL×3) 洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩得到 8-溴-10-甲基-7-氧代-4-(2,3,4,7-四氢噁庚因-5-基)-1,3,5,6-四氮杂三环[7.3.0.02,6]十二碳-2,4,8-三烯-12-羧酸 (3.2 g)。

MS (ESI) M/Z: 409.2 $[M+H]^+$.

步骤D：将 8-溴-10-甲基-7-氧代-4-(2,3,4,7-四氢噁庚因-5-基)-1,3,5,6-四氮杂三环[7.3.0.02,6]十二碳-2,4,8-三烯-12-羧酸 (1.6 g, 3.9 mmol) 和 3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-胺盐酸盐(1.7 g, 7.8 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (15.0 mL) 中，随后加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (2.5 g, 19.6 mmol), 反应液置换氮气后置于 0 摄氏度下搅拌，随后加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N′,N′*-四甲基脲六氟磷酸酯 (3.0 g, 7.8 mmol), 反应液在 0 摄氏度至室温下搅拌 2 小时。

LCMS 监测显示原料消失后，反应液中加乙酸乙酯 (200 L) 和盐酸水溶液(0.5 N, 100 mL) 搅拌 5 分钟，然后分液，收集有机相，有机相再用饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 洗涤，分液，有机相再用饱和食盐水 (100 mL×3) 洗涤, 然后无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到 6-溴-7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (1.2 g)。

MS (ESI) M/Z: 572.3 $[M+H]^+$.

步骤E：在微波管中，将 6-溴-7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (1.2 g, 2.1 mmol) 和 (1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (1.3 g，6.3 mmol) 溶于乙腈 (2.5 mL) 中，然后加入乙酸钾 (617.0 mg, 6.2 mmol)。反应液在 90 摄氏度下搅拌 8 小时。

LCMS 监测显示完全，反应液加水 (50 mL) 然后用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，有机相干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品，粗产品直接反相 C18 柱层析纯化 (洗脱剂：水 (0.1% 甲酸) /乙腈从 98 / 2 到 20 / 80) 得到化合物 (1S,6S)-5-(7-甲基-9-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)氨基甲酰基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-2,5-二氮杂二环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (800 mg) 。

MS (ESI) M/Z: 648.5 $[M-56+H]^-$.

步骤F：将 (1S,6S)-5-(7-甲基-9-((3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)氨基甲酰基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基-7,7-d2)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-羧酸叔丁酯 (800 mg, 1.14 mmol) 溶于二氯甲烷 (6 mL) 中然后加入三氟乙酸 (3 mL)，反应液室温搅拌 1 小时。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液加入二氯甲烷稀释然后将所得混合物减压浓缩得到 6-((1S, 6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (686.0 mg)。粗品直接用于下一步，无需进一步提纯。

MS (ESI) M/Z: 604.4 $[M+H]^+$.

步骤 G：将化合物 5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (196.3 mg, 1.3 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中，在 0 摄氏度条件下分批加入 EDCI (266.4 mg, 1.4 mmol) 和 HOAT (189.1 mg, 1.4 mmol)，反应液在 0 度下搅拌 30 分钟后备用。将 6-((1S,6S)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-N-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺 (686.0 mg, 粗品) 溶解在 DMF (5 mL) 中加入 DIEA 调节 pH 到碱性，然后将上面的备用液缓慢滴加到反应体系中，滴加完毕后反应液零度搅拌 10 分钟。

LCMS 监测显示原料消失后, 反应液直接反相 C18 柱层析纯化 (洗脱剂：水(0.1%甲酸)/乙腈= 60 /40) 得到化合物 6-((1*S*,6*S*)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-*N*-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-*c*][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-9-甲酰胺 (820.0 mg)。

MS (ESI) M/Z: 740.6 $[M+H]^+$.

步骤 H：6-((1*S*, 6*S*)-5-(5-羟基-6-甲基嘧啶-4-羰基)-2,5-二氮杂双环[4.2.0]辛烷-2-基)-7-甲基-*N*-(3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩-2-基)-5-氧代-2-(2,5,6,7-四氢噁庚因-4-基)-5,7,8,9-四氢吡咯并[1,2-*c*][1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶-9-甲酰胺 (540.0 mg, 0.3 mmol) 经 SFC 制备分离，分离条件：制备柱：DAICEL CHIRALPAK®OJ-10, 25 * 250 mm 10 m; 流动相：超临界 CO_2/ MeOH+(0.05%) NH_3·MeOH; 流速：90 mL/min; 梯度：45:55; 检测波长：214 nm/254 nm。收集产品，减压冻干，得到 混合物 1 (240 mg), 单一构型产物 361-P3 (77.31 mg, 保留时间：4.951 min) 和单一构型产物 361-P4 (80.66 mg, 保留时间：8.502 min)。

将混合物 1 (240 mg) 用 SFC 进行制备分离，分离条件：制备柱：DAICEL CHIRALPAK®OD-3, 3.0*100mm 3μm; 流动相：超临界 CO_2/ IPA+(0.05%)DEA 流速：1.5 mL/min; 检测波长：214 nm/254

nm。收集产品，减压冻干，得到单一构型产物 361-P1 (58.5 mg, 保留时间：4.583 min)和单一构型产物 361-P2 (58.66 mg, 保留时间：4.887 min)。

361-P1 MS (ESI) M/Z: 740.5 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.77 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.50 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 4H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.79 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m,1H), 1.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.40 - 1.28 (m, 2H), 1.24 - 1.08 (m, 1H).

361-P2MS (ESI) M/Z: 740.5 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.11 - 10.47 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.82 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.46 (d, *J* = 31.4 Hz, 1H), 3.29 - 3.12 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.87 - 2.79 (m, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 5H), 1.24 - 1.15 (m, 1H).

361-P3MS (ESI) M/Z: 740.5 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.87 - 10.21 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.81 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.18 - 3.83 (m, 1H), 3.80 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.76 - 3.59 (m, 2H), 3.55 – 3.40 (m, 1H), 3.18 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 2.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.50 - 1.30 (m, 2H), 1.27 - 1.11 (m, 1H).

361-P4MS (ESI) M/Z: 740.5 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32-10.18 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.81 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.50 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 4.54 – 4.36 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.77 - 3.65 (m, 1H), 3.63 - 3.34 (m, 4H), 3.06 – 2.91 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.71 - 1.55 (m, 1H), 1.51 - 1.30 (m, 5H), 1.28 - 1.11 (m, 1H).

实施例	MS (ESI) M/Z:	^{1}H NMR
7	640.5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.58 – 4.45 (m, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 3.55 – 3.46 (m, 3H), 3.29 – 3.20 (m, 2H), 3.04 – 2.92 (m, 3H), 2.87 – 2.78 (m, 1H), 2.71 – 2.59 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.18 –

		1.17 (m, 3H).
15	710.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.51 – 8.32 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.84 – 6.76 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.58 – 4.45 (m, 1H), 4.28 – 4.21 (m, 2H), 3.80 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.64 – 3.43 (m, 3H), 3.26 – 3.23 (m, 1H), 3.04 – 2.92 (m, 3H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
17	769.3 $[M+H]^+$.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.57 – 4.47 (m, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 1H), 3.93 – 3.80 (m, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 1H), 3.56 – 3.39 (m, 3H), 3.26 – 3.22 (m, 1H), 3.06 – 2.91 (m, 3H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.11 – 1.90 (m, 2H), 1.20 – 1.17 (m, 3H), 0.87 – 0.83 (m, 2H), 0.80 – 0.76 (m, 2H).
19	755.4 $[M-H]^-$.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.52 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 20.2 Hz, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 3H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 3H), 2.81 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.67 – 2.54 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.39 – 2.30 (m, 2H), 1.17 (t, J = 3.3 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
20	779.1 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.58 – 4.44 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.55 – 3.44 (m, 3H), 3.39 – 3.38 (m, 1H), 3.29 – 3.20 (m, 2H), 3.04 – 2.97 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.85 – 2.78 (m, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
21	716.2 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.52 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.72 – 3.60 (m, 4H), 3.52 – 3.47 (m, 3H), 3.24 – 3.17 (m, 1H), 3.04 – 2.94 (m, 3H), 2.93 – 2.88 (m, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 1H), 2.56 – 2.51 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
38	728.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.31 – 4.20 (m, 2H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 3.99 – 3.87 (m, 2H), 3.84 – 3.76 (m, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 1H), 3.64 – 3.41 (m, 2H), 3.11 – 2.94 (m, 3H), 2.93 – 2.82 (m, 3H), 2.50 – 2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.20 – 1.15 (m, 3H).
39	711.0 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.82 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.34 – 8.24 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.72

		(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.68 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.31 – 4.16 (m, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.65 – 3.48 (m, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 3.17 – 2.96 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).
40	742.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.64 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.74 – 8.33 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.52 (d, *J* = 60.1 Hz, 2H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 3.93 (d, *J* = 45.6 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 3.01 – 2.88 (m, 2H), 2.75 – 2.66 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
76	727.1 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.45 (dd, *J* = 27.1, 11.7 Hz, 4H), 3.30 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.18 – 2.96 (m, 4H), 2.84 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.21 (m, 3H).
78	704.4 $[M+H]^+$	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.32 (s, 2H), 8.43 (d, *J* = 43.5 Hz, 1H), 8.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.72 - 3.47 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.29 - 3.05 (m, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.93 - 2.74 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.39 (d, *J* = 16.8 Hz, 3H), 1.10 (m, 3H).
79	694.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.53 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.55 -3.47 (m, 3H), 3.37 - 3.22 (m , 5H), 3.02 - 2.96 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
80	694.5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.57 – 4.47 (m, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 2H), 3.82 – 3.76 (m, 2H), 3.58 – 3.45 (m, 3H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.04 – 2.89 (m, 3H), 2.85 – 2.79 (m, 1H), 2.67 – 2.61 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
81	714.5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.27 - 4.25 (m, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 4H), 3.81 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
82	742.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 4H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 2H), 2.98 –

		2.85 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
88	675.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.28 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.86 – 6.71 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.59 – 4.48 (m, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 3H), 3.31 – 3.20 (m, 1H), 3.06 – 2.95 (m, 3H), 2.86 – 2.78 (m, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
89	675.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.53 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.50 (q, *J* = 11.8, 10.2 Hz, 3H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 3.00 (t, *J* = 10.6 Hz, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
91	716.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.98 – 3.85 (m, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 2H), 3.53 – 3.46 (m, 2H), 3.03 – 2.90 (m, 2H), 2.84 – 2.74 (m, 2H), 2.51 – 2.51 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.02 – 1.81 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).
96	716.1 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.59 – 4.46 (m, 1H), 3.68 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.51 – 3.45 (m, 3H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 3.06 – 2.94 (m, 5H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.67 – 2.62 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.40 – 2.33 (m, 2H), 1.18 (t, 3H).
97	716.4 $[M-H]^-$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.57 – 4.46 (m, 1H), 3.82 – 3.71 (m, 2H), 3.57 – 3.42 (m, 3H), 3.26 – 3.15 (m, 3H), 3.05 – 2.89 (m, 3H), 2.85 – 2.76 (m, 1H), 2.65 – 2.58 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.05 – 1.85 (m, 1H), 1.58 – 1.50 (m, 2H), 1.27 – 1.23 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
98	700.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.81 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 4.57 – 4.46 (m, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 1H), 3.58 – 3.41 (m, 3H), 3.29 – 3.17 (m, 1H), 3.01 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.22 – 1.14 (m, 3H).
99	684.1 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.57 – 4.44 (m, 1H), 3.51 – 3.43 (m, 3H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 3H), 2.84 – 2.78 (m, 1H), 2.65 – 2.61 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.68 – 1.60 (m, 1H), 1.17 (t, 3H), 0.97 – 0.92 (m, 2H), 0.84 – 0.81 (m, 2H).

100	720.2 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.54 – 3.43 (m, 5H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 3.00 – 2.93 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.20 – 1.12 (m, 3H).
101	731.3 $[M-H]^-$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.60 – 4.45 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.57 – 3.44 (m, 7H), 3.28 – 3.19 (m, 1H), 3.02 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.20 – 1.11 (m, 3H)
102	719.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.53 – 4.45 (m, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 3.53 – 3.40 (m, 5H), 3.24 – 3.17 (m, 1H), 2.98 – 2.86 (m, 3H), 2.80 – 2.75 (m, 1H), 2.61 – 2.58 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.87 – 1.82 (m, 2H), 1.46 – 1.43 (m, 2H), 1.20 – 1.13 (m, 3H).
105	688.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.86 – 6.80 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.30 – 4.22 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.81 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 4H), 2.76 – 2.69 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.48 – 2.41 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
108	750.2 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 3.53 – 3.46 (m, 3H), 3.26 – 3.24 (m, 1H), 3.04 – 2.98 (m, 3H), 2.86 – 2.82 (m, 1H), 2.67 – 2.65 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.25 – 1.18 (m, 3H).
111	740.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.83 – 6.76 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.56 – 4.51 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.56 – 3.43 (m, 3H), 3.30 – 3.20 (m, 3H), 3.05 – 2.92 (m, 3H), 2.84 – 2.79 (m, 1H), 2.78 – 2.72 (m, 2H), 2.68 – 2.57 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
116	724.5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.58 – 4.45 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.53 – 3.44 (m, 3H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 3H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
119	709.3 $[M+H]^+$	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.52 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 2H),

		3.79 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.55- 3.49 (m, 3H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 3H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.68 – 2.2.62 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
138	710.0 $[M-H]^-$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.54 – 3.44 (m, 3H), 3.30 – 3.18 (m, 1H), 3.04 – 2.86 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.76 – 1.51 (m, 6H), 1.20 – 1.15 (m, 3H).
153	819.3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.96 – 6.76 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.80 – 4.62 (m, 2H), 4.59 – 4.43 (m, 1H), 4.39 – 4.17 (m, 2H), 3.59 – 3.44 (m, 3H), 3.28 – 3.19 (m, 1H), 3.08 – 2.91 (m, 3H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.40 – 2.26 (m, 3H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.65 – 1.48 (m, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).
157	828.6 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 6.85 – 6.77 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.58 – 4.48 (m, 1H), 3.77 – 3.71 (m, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 2H), 3.55 – 3.47 (m, 3H), 3.27 – 3.25 (m, 1H), 3.22 – 3.18 (m, 2H), 3.05 – 2.93 (m, 3H), 2.87 – 2.78 (m, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.61 – 2.54 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.25 – 1.16 (m, 15H).
158	798.5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.98 – 7.94 (m, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 6.82 – 6.75 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.58 – 4.46 (m, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.56 – 3.45 (m, 3H), 3.38 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.30 – 3.27 (m, 4H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 3.04 – 2.92 (m, 3H), 2.86 – 2.78 (m, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 1H), 2.59 – 2.54 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.79 – 1.71 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
159	820.5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.82 – 6.70 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.58 – 4.47 (m, 1H), 4.36 (t, *J* = 13.0 Hz, 4H), 4.06 – 3.95 (m, 2H), 3.57 – 3.49 (m, 3H), 3.48 – 3.45 (m, 2H), 3.25 – 3.22 (m, 1H), 3.02 – 2.92 (m, 3H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.58 – 2.53 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
160	797.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.59 – 4.47 (m, 1H), 3.59 – 3.43 (m, 3H), 3.25 – 3.18 (m, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 3H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 2.76 – 2.60 (m, 3H), 2.59 – 2.51 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.27 – 2.15 (m, 1H), 1.90 – 1.77 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
161	797.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.56 – 8.30 (m, 1H), 8.06

	$[M+H]^+$	(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.57 – 4.46 (m, 1H), 3.58 – 3.43 (m, 3H), 3.22 – 3.18 (m, 1H), 3.06 – 2.90 (m, 3H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.56 – 2.52 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.83 – 1.68 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
172	798.5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.24 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.79 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 17.4 Hz, 3H), 3.55 - 3.37 (m, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.57 (d, *J* = 23.0 Hz, 2H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 2.02 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 1.91 - 1.89 (m, 2H), 1.74 (d, *J* = 10.3 Hz, 3H), 1.57 - 1.49 (m, 1H), 1.37 -1.23 (m, 8H).
173	798.5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 54.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.77 – 6.70 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.58 – 4.44 (m, 1H), 3.62 – 3.43 (m, 6H), 3.20 – 3.16 (m, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 3H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.65 – 2.59 (m, 1H), 2.55 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 2.47 – 2.44 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20 – 1.90 (m, 4H), 1.71 – 1.61 (m, 3H), 1.60 – 1.36 (m, 5H), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
181	726.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.69 – 6.61 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.35 – 4.21 (m, 1H), 3.36 – 3.17 (m, 3H), 3.04 – 2.96 (m, 1H), 2.84 – 2.70 (m, 3H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.92 – 1.83 (m, 3H), 1.72 – 1.64 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.16 – 0.05 (m, 4H).
183	710.4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 6.85 – 6.77 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.72 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.58 – 4.47 (m, 1H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.59 – 3.42 (m, 3H), 3.27 – 3.18 (m, 3H), 3.04 – 2.91 (m, 3H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
184	710.2 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.75 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.52 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.80 (dd, *J* = 7.1, 3.5 Hz, 2H), 3.59 – 3.54 – 3.44 (m, 3H), 3.42 – 3.37 (m, 2H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 3.04 – 2.90 (m, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

生物测试例

一、体外 WRN 酶活实验

本实验用于建立 ATP 酶测定法来测量 WRN 解旋酶的 DNA 依赖性 ATP 水解活性。 该测定

还用于评估本发明化合物对 DNA 依赖性 WRN 酶活性的抑制特性。

1、实验材料

试剂	厂家	货号
WRN protein (AA N517-P1238)	ICE	
ssDNA substrate	生工	
ATP, 100mM Solution	生工	R0441
ADP-Glo assay kit	Promega	V9102
Pluronic F-127*	生工	A600750

2、实验方法

1）在 384 PP Plate 化合物稀释板中使用 DMSO 对化合物进行梯度稀释（确保最终反应体系中起始浓度为 10 μM，9 个浓度，1:3 比例稀释）。

2）使用 Echo 转移 0.1 μL 化合物到 384 反应微孔板（Greiner 784075）中，确保 DMSO 最终含量为 1% （双重复）。

3）向 384 反应微孔板每孔中加入 2.5 μL WRN 酶溶液，确保最终反应体系中 WRN 酶浓度为 10 nM，在 25℃孵育 3 小时，反应缓冲液为 300 mM ATP, 30 mM Tris pH 7.5, 2 mM MgCl2, 0.02% BSA, 50 mM NaCl, 0.1% pluronic F-127*。

4）向每孔中加入 2.5 μL 的单链 DNA 底物，稀释缓冲液同上，底物终浓度为 0.2 nM，在 25℃孵育 30 分钟。

5）在反应体系中加入 5 μL ADP-Glo 试剂，并在室温孵育 1 小时以去除反应多余的 ATP。

6）在反应体系中加入 10 μL ATP detection 试剂，并在室温孵育 1 小时。

7）使用 Envision 酶标仪（PerkinElmer）检测化学发光信号，并计算每个孔的 WRN 酶活性抑制率。

8）使用 GraphPad Prism 8 软件进行数据分析，计算本发明中化合物的 IC50（nM）。

3、实验结果

表 1

实施例	ADP-Glo
1	4.84
15	7.87
17	11.51
18	10.16
19	10.07
20	8.12
21	4.20
33	20.30
39	23.46
40	17.69
44	5.41
45	3.42

60	5.21
61	9.31
65	9.22
66	6.63
89	16.79
90	6.49
92	11.80
93	6.90
94	0.84
94-peak 1	4.96
94-peak 2	3.59
95	1.82
99	34.99
109	2.33
110	4.51
111	4.93
114	4.71
115	2.80
116	31.19
121	6.39
122	1.80
125	3.05
126	2.00
127	4.70
128	3.70
129	8.69
130	5.20
131	5.23
133	7.00
136	3.20
139	18.40
140	7.65
141	6.82
142	3.90
144	4.80
145	25.10
146	5.50
147	5.38

152-peak 1	3.22
152-peak 2	4.00
153	4.81
154	2.30
155	1.90
156	2.70
157	6.86
158	5.52
159	4.70
160	5.30
161	6.30
162	4.30
163	2.03
164	1.80
166	2.80
167	4.30
168	2.90
172	6.90
173	21.00
174	6.90
175	4.00
176	5.30
177	2.30
179	5.57
181	8.40
183	5.10
187	4.60
188	2.60
190	4.39
191	18.70
193	2.32
194	14.00
201	2.76
202	3.36
203	2.16
204	3.26
205	5.56
214	0.63

215	5.44
219	2.51
222	2.04
227	81.46
228	4.24
232	2.24
233	9.46
237	4.49
258	0.83
259	1.09
262	4.67
263	1.93
266	1.66
267	3.62
275	4.70
277	1.87
279	3.15
284	1.74
292	2.01
293	1.06
295-P3	2.53
295-P4	2.66
296-P2	0.98
296-P4	0.64
298	2.51
299	2.38
301	1.55
302	1.38
303-P1	2.19
303-P4	2.15
306-P3	2.49
306-P4	1.12
307-P3	2.29
307-P4	1.13
318	1.17
322-P3	1.02
322-P4	1.09
351	1.64

352	2.31
353	1.67
361-P4	1.16

本发明的实施例化合物对 DNA 依赖性 WRN 酶具有良好的抑制活性。本发明的化合物的抑制活性 IC_{50} 小于 100 nM，部分化合物的抑制活性 IC_{50} 小于 50 nM，部分化合物的抑制活性 IC_{50} 小于 20 nM，部分化合物的抑制活性 IC_{50} 小于 10 nM。

二、细胞增殖抑制实验

本实验采用化学发光法测定细胞内 ATP 含量 (CellTiter-Glo) 的方法来检测化合物对相关 MSI/MSS 细胞株的抑制增殖作用，并得出化合物对上述细胞株抑制增殖的 IC50。

1、实验材料

RPMI-1640 培养基、DMEM 培养基、McCoy's 5a 培养基、Leibovitz's L-15 培养基、胎牛血清（FBS），100X Pen/Strep，GlutaMAX-I Supplement 购自 GIBCO 公司；RKO、SW48、HCT116、LoVo、RL95-2、IM95（MSI）和 SW620（MSS）细胞株购自南京科佰生物科技有限公司；HCT116_WRN-KO 细胞系由 ICE 公司提供；Cell Titer-Glo 发光法细胞活力检测试剂购自 Promega 公司。

2、实验方法

1）Day 0：将细胞接种于 384 孔培养板，每孔 50 μl，并置于培养箱（37 ℃，5%CO2）中孵育过夜。

2） Day 1：使用 D300e (TECAN) 向培养板细胞中加入 100 nL 含梯度稀释待测化合物 (起始浓度为 10 μM，9 个浓度，1:3 比例稀释)的细胞培养基， DMSO 终浓度为 0.2%，将培养板置于细胞培养箱中孵育 120 小时（37 ℃，5%CO_2），并设置空白对照加入每孔 100 nL 的 DMSO。

3）Day 5：每孔加入 20 μL Cell Titer-Glo 试剂，500 rpm 震荡 10 分钟，室温避光静置孵育 10 分钟稳定发光信号后，使用 Envision 酶标仪（PerkinElmer）检测发光信号，并使用 GraphPad Prism 8 软件进行数据分析，计算化合物的 IC50（nM）。

3、实验结果

表 2

实施例	SW48 (CRC, MSI)	SW620 (CRC, MSS)	HCT116 (WRN-KO)
17	37.00	-	-
18	25.00	-	-
19	30.00	>10000	>10000
20	50.88	>10000	-
21	45.6	>10000	-
60	50.57	>10000	-
61	43.29	>10000	-
66	50.79	>10000	-
92	52.50	>10000	-
93	38.04	>10000	-

94	27.74	>10000	-
94	25.80	>10000	-
94-peak 1	30.47	>10000	-
94-peak 2	52.17	>10000	-
110	54.73	>10000	-
114	59.61	>10000	-
114	47.06	>10000	-
115	33.40	>10000	-
121	77.46	>10000	-
125	52.05	>10000	-
126	53.10	>10000	-
127	50.31	>10000	-
129	72.52	>10000	-
130	82.70	>10000	-
140	51.79	>10000	-
141	32.21	>10000	-
142	79.00	>10000	-
152-peak 1	30.57	>10000	-
152-peak 2	76.30	>10000	-
153	59.79	>10000	-
154	28.40	>10000	-
155	42.50	>10000	-
156	43.60	>10000	-
157	48.33	>10000	-
158	38.70	>10000	-
159	45.20	>10000	-
160	92.70	>10000	-
162	46.10	>10000	-
163	33.55	>10000	-
164	17.00	>10000	-
166	70.30	>10000	-
167	53.70	>10000	-
168	69.80	>10000	-
172	78.20	>10000	-
175	42.90	>10000	-
177	58.90	>10000	-
187	76.30	>10000	-
188	16.00	>10000	-

190	43.43	>10000	-
193	46.48	>10000	-
194	49.80	8091	-
202	34.06	>10000	-
203	42.86	>10000	-
214	44.30	>10000	-
228	26.98	>10000	-
232	48.79	>10000	-
258	26.82	>10000	-
259	48.48	>10000	-
267	76.02	>10000	-
275	49.50	>10000	-
279	44.04	>10000	-
284	32.60	>10000	-
292	48.55	> 10000	-
293	10.00	> 10000	-
295	18.00	-	-
295-P3	6.89	>10000	-
295-P4	7.29	> 10000	-
296-P2	17.04	>10000	-
296-P4	8.95	>10000	-
299	68.25	> 10000	-
301	67.77	>10000	-
302	7.35	>10000	-
303-P1	4.8	> 10000	-
303-P4	4.47	> 10000	-
306-P4	18.43	> 10000	-
307-P4	9.33	> 10000	-
318	17.40	>10000	-
322-P3	14.20	>10000	-
322-P4	8.20	>10000	-
342	477.00	-	-
344	829.00	-	-
345	107.00	-	-
348	95.00	-	-
351	83.19	>10000	-
371	441.00	-	-
373	134.50	-	-

本发明的实施例化合物对细胞具有良好的抑制活性，且具有选择性。

三、全细胞手动膜片钳检测

本实验使用电生理全细胞手动电压钳方法测试化合物对 hERG 钾通道 (humanEther-a-go-go Related Gene potassium channel) 电流的影响。

实验材料：

西沙必利、氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、葡萄糖、HEPES、EGTA 和 DMSO 购自 Sigma 公司；CHO-hERG 细胞系（Chinese Hamster Ovary）（稳定表达 hERG 通道的中国仓鼠卵巢细胞）由中国科学院上海药物研究所离子通道研究平台内部构建。

实验方法

细胞培养和处理：稳定表达 hERG 的 CHO 细胞培养于直径 35 mm 的细胞培养皿中，置于 37℃，5% CO2 的培养箱培养，每 48 小时按 1:5 比例进行传代，培养基配方：90%F12 (Invitrogen)，10% 胎牛血清 (Gibco)，100 g/mL G418 (Invitrogen)和 100 μg/mL Hygromycin B (Invitrogen)。试验当天，吸走细胞培养液，用细胞外液淋洗一遍后加入 0.25% Trypsin-EDTA (Invitrogen)溶液，在室温下消化 3-5 分钟。吸走消化液，用细胞外液重悬后将细胞转移到用于电生理记录的实验皿中备用。

化合物准备：测试当天，将化合物用 DMSO 配制成 20 mM 母液，然后将母液用 DMSO 进行 3 倍连续稀释，再用细胞外液稀释得到需要测试的最终浓度。阳性对照化合物 cisapride 准备：取 150 μM 的 cisapride DMSO 母液 10 μL，加入到 4990 μL 细胞外液中，500 倍稀释得到需要测试的最终浓度 300 nM。最终测试浓度中的 DMSO 含量不超过 0.2%，此浓度的 DMSO 对 hERG 钾通道没有影响。

电生理记录过程：稳定表达 hERG 钾通道的 CHO 细胞，在室温下用全细胞电压钳技术记录 hERG 钾通道电流。玻璃微电极由玻璃电极毛胚（BF150-86-10，Sutter）经拉制仪拉制而成，灌注电极内液后的尖端电阻为 2-5 MΩ 左右，将玻璃微电极插入放大器探头即可连接至膜片钳放大器。钳制电压和数据记录由 pClamp 软件通过电脑控制和记录，采样频率为 10 kHz，滤波频率为 2 kHz。在得到全细胞记录后，细胞钳制在-100 mV，诱发 hERG 钾电流（I hERG）的步阶电压从-100 mV 给予一个 2 s 的去极化电压到+20 mV，再复极化到-50 mV，持续 1 s 后回到-100 mV。每 5 s 给予此电压刺激，确定 hERG 钾电流稳定后（1 分钟）开始给药过程。化合物每个测试浓度至少给予 1 分钟至作用稳态或最长 3 分钟，每个浓度至少测试 2 个细胞（n≥2）。

数据分析处理采用 pClamp，GraphPad Prism 8 和 Excel 软件。不同化合物浓度对 hERG 钾电流（-50 mV 时诱发的 hERG 尾电流峰值）的抑制程度用以下公式计算：Inhibition % = [1 – (I / Io)]×100%
其中，Inhibition %代表化合物对 hERG 钾电流的抑制百分率，I 和 Io 分别表示在加药后和加药前 hERG 钾电流的幅度。

化合物 IC50 使用 GraphPad Prism 8 软件通过以下方程拟合计算得出：Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^((LogIC50-X)*HillSlope))

其中， X 为供试品检测浓度的 Log 值，Y 为对应浓度下抑制百分率，Bottom 和 Top 分别为最小和最大抑制百分率。

本公开部分化合物对 hERG 钾通道电流抑制的 IC_{50} 值。

表 3

实施例编号	IC_{50}（uM）

对照分子 2	32.9
295-P4	>100
303-P4	62.1

本公开实施例化合物对 hERG 通道的抑制率低，具有较高的安全性。

四、本发明化合物肝微粒体稳定性

本试验的目的是研究受试物在不同种属肝微粒体中的体外代谢稳定性。使用 LC/MS/MS 检测母药的在孵育体系中的浓度，并计算受试化合物在微粒体体系中的固有清除率，对其稳定性进行评估。

1. 实验材料

人、猴、犬、大鼠和小鼠肝微粒购买自 BD Gentest，浓度为 20 mg/mL；磷酸钾缓冲液，100 mM；NADPH（烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸），1mM；终止液，乙腈（含内标 100 nM 阿普唑仑、200 nM 咖啡因和 100 nM 甲苯磺丁脲）。

2. 实验方法

1)肝微粒体用 100 mM 磷酸钾缓冲液稀释到合适的浓度微粒体工作液，取一定量 NADPH 到上述微粒体工作液，然后加入适量受试物开始反应，使得最终孵育体系的化合物浓度为 1uM, NADPH 和肝微粒的浓度分别为 1mM 和 0.5mg/mL。

2)分别于 0.5、5、15、30 和 60 分钟时间点，取 30 μL 孵育样品。加入 150 μL 含内标的乙腈终止反应，涡旋 10 分钟。

3)之后于 3220 g 离心 40 分钟进行蛋白沉淀。转移 100 μL 上清液到进样板，加入 100 μL 纯水混匀，用于 UPLC-MS/MS 分析。

4)使用 Microsoft Excel 软件进行数据分析。通过对母药消除百分比的自然对数与时间进行线性拟合，计算母药的体外半衰期（$t_{1/2}$）和体外清除率。

结论：本公开化合物在肝微粒体中的代谢稳定性好。

五、评价本发明化合物肝细胞稳定性

本试验的目的是研究受试物在不同种属肝细胞中的体外代谢稳定性。使用 LC/MS/MS 检测母药的在孵育体系中的浓度，并计算受试化合物在肝细胞体系中的固有清除率，对其稳定性进行评估。

1. 实验材料

人、犬、大鼠和小鼠肝细胞购买自 IVT，猴肝细胞购买自 RILD，终止液，乙腈（含内标 100 nM 阿普唑仑、200 nM 咖啡因和 100 nM 甲苯磺丁脲）。

2. 实验方法

1)将肝细胞培养液（添加了 GlutaMAX 的 William's E 培养基）和肝细胞解冻培养基放入 37°C 水浴中，使用前至少加热 15 分钟。将肝细胞从液氮中转移出来，放入 37°C 水浴中并轻轻摇晃小瓶 2 分钟以解冻细胞，解冻完成后，将肝细胞转移到生物安全柜中。将肝细胞转移到含有解冻培养基的 50 mL 离心管中。将 50 mL 离心管放入离心机中，以 100 g 的速度离心 10 分钟。吸出解冻培养基，将肝细胞重新悬浮在足够的培养液中，计数细胞并确定活细胞密度。用培养基将细胞稀释至工作细胞密度为 0.5×10^6 个活细胞/毫升。

2) 将 198 μL 肝细胞移入 96 孔未包被板的每个孔中。将板放入培养箱中，让肝细胞预热 10 分钟。将 2 μL 100 μM 测试化合物或阳性对照移入 96 孔板的相应孔中以开始反应。

3)在 0.5、15、30、60、90 和 120 分钟的时间取 25 μL 孵育样品加入 300 μL 含有内标的乙腈混合以终止反应。涡旋 5 分钟。将样品在 3,220 g 下离心 45 分钟。转移 100 μL 上清液到进样板，加入 100 μL 纯水混匀，用于 UPLC-MS/MS 分析。

4)使用 Microsoft Excel 软件进行数据分析。通过对母药消除百分比的自然对数与时间进行线性拟合，计算母药的体外半衰期（t1/2）和体外清除率。

结论：本发明化合物在肝细胞中的代谢稳定性优异。

六、评价本发明化合物血浆蛋白结合率

1. 实验目的

本试验的目的本课题的目的是使用平衡透析法评估测试药在人、猴、犬、大鼠和小鼠血浆中的蛋白结合率。

2. 实验材料

血浆（EDTA-K2 抗凝）保存于-80°C 冰箱，终止液，乙腈（含内标 100 nM 阿普唑仑、200 nM 咖啡因和 100 nM 甲苯磺丁脲）。

3. 实验方法

将受试物和对照化合物酮康唑制备成高浓度的 DMSO 储备液，并稀释到 1 mM 工作液，最终测试浓度为 5 μM。

称量 NaH_2PO_4 (12.0 g)、NaCl (8.77 g) 用 1L 水溶解，制得碱液。称量 Na_2HPO_4 (14.2 g) 、NaCl (8.77 g) 用 1L 水溶解，制得酸液。将碱性溶液与酸性溶液滴定至 pH 值 7.4。

预先把水浴和孵箱温度调到 37°C，将血浆从-80°C 取出，在 37°C 水浴中迅速融化，2000 g 室温条件下离心 5 分钟，移除凝块并将上清转移至新的离心管。测试并记录血浆的 pH。（备注：a、仅 pH 范围在 7.2-7.8 之间的血浆会被使用。b、仅在到货后融化次数不超过两次的血浆会被使用。）

将平衡透析膜置于纯水中浸泡 60 分钟，然后在 20%乙醇中浸泡 20 分钟，最后在透析缓冲液中浸泡 20 分钟。然后将浸泡后的透析膜平铺在洁净的 HTDialysis 夹板装置上，参照产品手册完成透析装置的安装。

取 3 μL 测试药和对照药的工作液，加入 597 μL 预孵育过的血浆中，充分混合。孵育体系最终的有机溶剂含量为 0.5 %。混匀后立即转移 50 μL 孵育体系到新的 96 孔板中，作为 0 点样品，其处理方式同孵育后的样品。

在透析装置中每孔加入 120 μL 孵育体系，另一侧放入等体积的透析缓冲盐（PBS），所有样品进行双平行制备。将透析板封好，置于 37°C、5% CO_2 的孵箱中，100 rpm 条件下平衡 6 小时。孵育结束后，从透析板上下两端各取 50 μL 样品进行处理。

剩余孵育体系也在同等条件下孵育 6 小时，孵育结束后，转移 50 μL 孵育体系进行处理，用于测试药的稳定性检测。稳定性样品处理方式同透析孵育样品一样。

向已取出的缓冲液样品中加入 50 μL 空白血浆，同样向已取出的血浆样品中加入等体积的空白缓冲液。混合均匀，加入 400 μL 的终止液（含内标乙腈）。所有样品涡旋 10 分钟，之后于 3220 g 离心 30 分钟进行蛋白沉淀。转移 120 μL 上清液到进样板，加入 120 μL 纯水混匀，用于 UPLC/MS/MS 分析。

4. 数据分析

所有的数据计算均通过 Microsoft Excel 软件进行。测定药物在游离样品和血浆样品中的浓度。计

算公式如下：

游离百分数 = （缓冲液端峰面积比 / 血浆端峰面积比）× 100

结合百分数 = 100 - 游离百分数

回收率（%） = （缓冲液端峰面积比 + 血浆端峰面积比）/总峰面积比× 100

剩余百分数= 6 小时峰面积比/ 0 小时峰面积比× 100

表 4 本公开化合物在血浆中的血浆蛋白结合率结果

化合物	种属	结合百分数	游离百分数	回收率
295-P4	人	97.47	2.53	94.57
	猴	96.40	3.60	92.31
	犬	91.91	8.09	90.05
	大鼠	87.87	12.13	93.61
	小鼠	91.64	8.36	95.42

七、体外评估受试物在稳定转染的 DPX2 细胞中的 PXR 激活潜力

1. 实验目的

本研究的目的是评估受试化合物在体外激活 PXR 从而诱导药物代谢酶的潜力。

2. 实验材料

DPX2 细胞（用 PXR 和荧光素酶关联的 CYP3A4 启动子报告基因稳定转染的 HepG2 细胞系）购自 Puracyp Inc（Carlsbad，CA）公司；胎牛血清购自 Acantor 公司。

3. 实验方法

1) 使用含有 10%胎牛血清（FBS）的培养培养基培养 DPX2 细胞。

2) 在 T-75 培养瓶中将 DPX2 细胞培养在 37°C、5% CO2 和 95%相对湿度的细胞培养箱中，当细胞达到 80-90%的融合后进行消化。

3) 将 T-75 培养瓶中的培养基吸出，用 10 mL PBS 冲洗细胞后，吸出 PBS，加入 3-5 mL 胰蛋白酶，在 37°C 下孵育约 5 分钟或看到细胞分离并漂浮后，加入过量的含血清培养基灭活胰蛋白酶。

4) 将消化下来的细胞转移到 50 mL 离心管中，离心 5 分钟（150 g），使细胞沉淀。用接种培养基重悬细胞使密度为 $3.2*10^5$ 个细胞/mL 后，将 25 μL 细胞混悬液接种至 384 孔细胞培养板中。将 384 孔板放入细胞培养箱，24 小时后准备进行 PXR 激活实验。

5) 将受试化合物、阳性对照化合物（利福平）和阴性对照化合物（普萘洛尔）的 DMSO 储备液用 Tecan 按照孵育浓度的 1000 倍进行配制。阳性对照化合物（利福平）的最终孵育浓度为 1 μM 或 10 μM 或 20 μM。阴性对照化合物（普萘洛尔）的最终孵育浓度为 10 μM。受试化合物的最终孵育浓度由客户提供。孵育液中 DMSO 的最终浓度为 0.1%。

6) 从细胞培养箱中取出 384 孔板，用 Echo 将 25 nL 含有受试化合物和对照化合物的 DMSO 储备液打入相应的孔中，每个实验条件保持三平行。将 384 孔板放回细胞培养箱孵育 24 或 48 小时。

7) 在实验开始前检查细胞形态和单层完整性，以确保细胞单层具有可接受的质量。 细胞处理 24 或 48 小时后，进行 PXR 激活的定量测定。

8) 将 CellTiter Fluor™ 细胞活力测定试剂盒和 One-Glo 荧光素酶测定试剂盒恢复至室温。将 GF-AFC 底物（10 μL）转移到测定缓冲液（10 mL）中，再加入 10 mL PBS 进行 1:1 稀释得到细胞活

力测定体系。将 One-Glo 荧光素酶测定缓冲液加入 One-Glo 荧光素酶测定底物中得到荧光素酶测定体系。

9) 将 384 孔板从细胞培养箱中取出，吸出培养基。将 25 μL 配制好的细胞活力测定体系轻轻加入每个孔中后，在细胞培养箱中 37°C 孵育 30 分钟。

10) 将 384 孔板从细胞培养箱中取出，在 400 nm 激发和 505 nm 发射的荧光模式下用酶标仪读取单个孔的荧光数值。随后，将 25 μL 配制好的荧光素酶测定体系轻轻加入每个孔中，室温涡旋震荡孵育 5 分钟后用酶标仪读取单个孔的发光数值。

4. 数据分析

1) 细胞活力

细胞活力百分比将通过以下公式计算：细胞活力百分比(%) = $I_{样品}/I_{溶媒}$ x 100

公式中：$I_{样品}$是受试孔中的平均荧光强度值；$I_{溶媒}$是 0.1% DMSO 处理细胞的平均荧光强度值。

2) 激活倍数计算

所有计算均使用 Microsoft Excel 软件进行。归一化的荧光素酶活力通过 RLU/RFU 确定，其中 RLU 表示在每个剂量下每个受试化合物的三个平行相对发光单位的平均值，RFU 表示在每个剂量下每个受试化合物的三个平行相对荧光单位的平均值。溶媒的 RLU 和 RFU 分别是 0.1% DMSO 处理的细胞样品三个平行的平均值。mRNA 水平的激活倍数通过以下公式计算：激活倍数=（$RLU_{样品}/RFU_{样品}$）/（$RLU_{溶媒}/RFU_{溶媒}$）

3) 阳性对照百分比计算

阳性对照百分比（%）可以使用以下公式计算：阳性对照百分比（%）= 受试物的激活倍数/阳性对照物的激活倍数*100

本公开部分化合物在体外 10 μM 下对 PXR 的激活倍数值。

表 5

实施例编号	激活倍数
295-P4	1.44

结论：本公开化合物未展现出激活效果，表明其对 PXR 无显著激活作用。

八、本发明化合物在小鼠、大鼠、犬和猴体内药代动力学测定

以小鼠、大鼠、犬和猴为受试动物，研究本发明化合物经静脉推注和口服注射给药后，在特定时间点收集血浆样品，LC-MS/MS 检测血浆中化合物浓度，计算 PK 参数，体现本发明化合物的在小鼠体内血浆的药代动力学行为。

1. 试验方案

1.1 试验药品：

本公开化合物。

1.2 试验动物

小鼠，balb/c nude，雌性，供货商为江苏集萃药康生物科技股份有限公司。

小鼠，NOD SCID，雌性，供货商为江苏集萃药康生物科技股份有限公司。

大鼠，SD，雄性，供货商为江苏集萃药康生物科技股份有限公司。

比格犬，雄性，北京玛斯生物技术有限公司。

食蟹猴，雄性，北京安凯毅博生物技术有限公司。

1.3 给药

小鼠给药信息：IV（静脉推注）和 PO（口服）实验组都为 3 只小鼠，小鼠 IV 给药剂量为 1 mg/kg，给药体积为 5 mL/kg；小鼠 PO 给药剂量为 10 mg/kg，给药体积为 10 mL/kg；小鼠 PO 给药剂量为 20 mg/kg，给药体积为 20 mL/kg，给药溶媒为 10vol%DMSO/20vol%Solutol/70vol%Saline。

大鼠给药信息：IV 给药剂量为 1 mg/kg，给药体积为 2 mL/kg；PO 给药剂量为 5 mg/kg，给药体积为 10 mL/kg，给药溶媒为 10vol%DMSO/20vol%Solutol/70vol%Saline。

犬给药信息： IV 给药剂量为 0.5 mg/kg，给药体积为 0.5 mL/kg；IV 给药剂量为 1 mg/kg，给药体积为 0.5 mL/kg；PO 给药剂量为 1 mg/kg，给药体积为 2 mL/kg，给药溶媒为 10vol%DMSO/20vol%Solutol/70vol%Saline。

猴给药信息：IV 给药剂量为 0.5 mg/kg，给药体积为 0.5 mL/kg；PO 给药剂量为 5 mg/kg，给药体积为 3 mL/kg，给药溶媒为 10vol%DMSO/20vol%Solutol/70vol%Saline。

1.4 实验器材

离心机购自 Eppendorf 公司，移液器购自 Eppendorf 公司。

1.5 样品采集

小鼠、大鼠、犬和猴给药后，在 0.0833（IV）、0.25、0.5、1、2、4、8 和 24 小时，静脉采血分别为各 0.025、0.2、0.5 和 0.6mL，置于 EDTA-K2 试管中，于 4 °C、2000 g 离心 10 min 分离血浆，于 -80 °C 保存。

1.6 样品处理

小鼠血浆样品处理：

1）10 μL 血浆样品加入 200 μL 乙腈沉淀，涡旋混合后离心 15 分钟。

2）取处理后上清液用水稀释后通过 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度。

大鼠血浆样品处理：

1）50 μL 血浆样品加入 200 μL 乙腈沉淀，涡旋混合后离心 15 分钟。

2）取处理后上清液用水稀释后通过 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度。

犬血浆样品处理：

1）50 μL 血浆样品加入 200 μL 乙腈沉淀，涡旋混合后离心 15 分钟。

2）取处理后上清液用水稀释后通过 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度。

食蟹猴血浆样品处理：

1）50 μL 血浆样品加入 200 μL 乙腈沉淀，涡旋混合后离心 15 分钟。

2）取处理后上清液用水稀释后通过 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度。

2. 实验结果

药代动力学参数用 WinNonlin 6.1 计算得到，药代动力学参数见下表。其中，Cmax 表示最大血药浓度，CL 表示清除率，Vss 表示稳态分布容积，T1/2 表示末端消除半衰期，MRTInf 表示平均驻留时间，AUC 表示药时曲线下面积，F 表示生物利用度。

表 6 balb/c nude 小鼠静脉注射和口服本发明部分化合物的药代动力学参数

实施例编号	给药途径	剂量	C_{max}	CL	$T_{1/2}$	AUC	F
		(mg/kg)	(*ng/mL*)	(mL/hr/kg)	(hr)	(*h*ng/mL*)	(%)

对照分子 3	IV	1	/	1.16	1.16	1122	/
	PO	10	2473	/	/	4648	41.7
201	IV	1	/	0.84	1.34	1201	/
	PO	10	1264	/	/	4201	33.8
202	IV	1	/	0.47	1.33	2144	/
	PO	10	5407	/	/	11178	53.0
293	IV	1	/	0.68	1.12	1503,	/
	PO	10	4657	/	1.60	10198	67.9
295-P4	IV	1	/	0.61	1.27	1652	/
	PO	10	3543	/	1.42	8266	51
296-P4	IV	1	/	0.59	1.22	1767	/
	PO	10	3010	/	/	6410	36.0
303-P4	IV	1	/	0.30	2.17	3528	/
	PO	10	4923	/	2.14	22224	60.8
322-P4	IV	1	/	0.63	1.37	1586	/
	PO	10	3257	/	/	8253	52.0
351	IV	1	/	0.76	1.03	1349	/
	PO	10	1153	/	/	1358	10.1

表 7　NOD SCID 小鼠静脉注射和口服本发明部分化合物的药代动力学参数

实施例编号	给药途径	剂量 (mg/kg)	C_{max} (*ng/mL*)	AUC (*h*ng/mL*)
对照分子 1	PO	20	7557	24247
202	PO	20	8547	48526

表 8 犬口服本发明部分化合物的药代动力学参数

实施例编号	给药途径	剂量 (mg/kg)	C_{max} (*nM*)	CL (mL/hr/kg)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC (*hr*nM*)	F (%)
293	IV	0.5	/	0.36	4.05	1365	/
	PO	1	684	/	4.43	3388	127
295-P4	IV	0.5	/	0.46	2.89	1345	/
	PO	1	705	/	3.72	4199	111
303-P4	IV	0.5	0.34	/	6.49	1475	/

	PO	1	421	/	7.61	3097	107

注："/"表示未测定

结果：从上表可以看出，本公开化合物在体内具有良好的药代动力学性质。

九、化合物在 SW48 移植瘤模型上的体内药效学研究

1.实验目的

评价化合物在人结肠癌 SW48 细胞皮下异种移植肿瘤小鼠模型上的体内药效。

2.实验材料

2.1 实验动物及饲养环境

种属：小鼠

品系：NU/NU 小鼠

周龄及体重：6~8 周龄，体重 20~24 克

性别：雌性

数量：110 只（包括分组剩余鼠）

供应商：北京维通利华实验动物技术有限公司

动物合格证：110011241105714757

2.2 化合物

本公开实施例化合物。

3.实验方法与步骤

3.1 细胞培养

人结肠癌 SW48 细胞（厂家：ECACC；货号：89012702）体外单层培养，培养条件为 L-15 培养基（厂家：Gibco；货号：11415-064）中加 2mM 谷氨酰胺（厂家：Gibco；货号：25030-081）、10%胎牛血清（厂家：Excell；货号：FSP500）和 1%抗菌素（厂家：Gibco；货号：15240-062），37 ℃，5% CO_2 细胞培养箱中培养。一周两次常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80%~90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。

3.2 肿瘤细胞接种及分组

将含3.0*10^6个SW48细胞的0.1mL细胞悬液(细胞悬于培养基L15:Matrigel =1:1)皮下接种于每只小鼠的右后背。在接种后第7天，选取肿瘤大小均一合适的动物入组，肿瘤平均体积达到117mm^3(范围89mm^3-161mm^3)，根据瘤体积采用随机区组设计分组，并开始给药。

实验动物分组及给药方案

组别	N[a]	实施例	剂量 (mg/kg)	给药体积参数 (μL/g)[b]	给药途径	给药周期
1	6	Vehicle[c]	-	10	p.o.	QD x 22D
3	6	293	1	10	p.o.	QD x 27D

4	6	293	3	10	p.o.	QD x 29D
5	6	293	10	10	p.o.	QD x 29D
6	6	295-P4	3	10	p.o.	QD x 29D
7	6	295-P4	10	10	p.o.	QD x 29D
8	6	303-P4	0.3	10	p.o.	QD x 29D
9	6	303-P4	1	10	p.o.	QD x 29D
10	6	303-P4	3	10	p.o.	QD x 29D

注：

a. N：每组小鼠数目；

b. 给药容积：根据小鼠体重给药 10 μL/g， 如果体重下降超过 15%，给药方案应做出相应调整；

c. 空白对照溶媒溶媒：10% DMSO+20% Solutol+70% Saline。

3.3 受试物的配制

化合物	给药剂量 (mg/kg)	配制方法	浓度 (mg/mL)	储存条件
Vehicle Control	--	10%DMSO+20%Solutol+70%Saline	--	2-8℃
293	10	溶媒：10%DMSO+20%Solutol+70%Saline 称取化合物293（纯度：96.50%）粉末6.22 mg，加入0.600 mL DMSO，超声震荡溶解，后依次加入1.200 mL Solutol、4.202 mL Saline，震荡摇匀，得澄清溶液。	1	2-8℃，每周配制两次
293	3	溶媒：10%DMSO+20%Solutol+70%Saline 吸取1 mg/mL的化合物293溶液2.160 mL，加入5.040 mL溶媒（10%DMSO+20%Solutol+70%Saline），震荡摇匀，得澄清溶液。	0.3	2-8℃，每周配制两次
293	1	溶媒：10%DMSO+20%Solutol+70%Saline 吸取1 mg/mL的化合物293溶液0.720 mL，加入6.480 mL溶媒（10%DMSO+20%Solutol+70%Saline），震荡摇匀，得澄清溶液。	0.1	2-8℃，每周配制两次

295-P4	3	溶媒：10%DMSO+20%Solutol+70%Saline 吸取1 mg/mL的化合物295-P4溶液2.160 mL，加入5.040 mL溶媒（10%DMSO+20%Solutol+70%Saline），震荡摇匀，得澄清溶液。	0.3	2-8℃，每周配制两次
295-P4	10	溶媒：10%DMSO+20%Solutol+70%Saline 称取化合物295-P4（纯度：97.18%）粉末6.22 mg，加入0.604 mL DMSO，超声震荡溶解，后依次加入1.209 mL Solutol、4.231 mL Saline，震荡摇匀，得澄清溶液。	1	2-8℃，每周配制两次
303-P4	3	溶媒：10%DMSO+20%Solutol+70%Saline 称取化合物303-P4（纯度：94.30%）粉末3.21 mg，加入1.009 mL DMSO，超声震荡溶解，后依次加入2.018 mL Solutol、7.063 mL Saline，震荡摇匀，得澄清溶液。	0.3	2-8℃，每周配制两次
303-P4	1	溶媒：10%DMSO+20%Solutol+70%Saline 吸取0.3 mg/mL的化合物303-P4溶液2.400 mL，加入4.800 mL溶媒（10%DMSO+20%Solutol+70%Saline），震荡摇匀，得澄清溶液。	0.1	2-8℃，每周配制两次
303-P4	0.3	溶媒：10%DMSO+20%Solutol+70%Saline 吸取0.3 mg/mL的化合物303-P4溶液0.720 mL，加入6.480 mL溶媒（10%DMSO+20%Solutol+70%Saline），震荡摇匀，得澄清溶液。	0.03	2-8℃，每周配制两次

3.4 实验动物日常观察

每天监测动物的健康状况及死亡情况，例行检查包括观察肿瘤生长和药物治疗对动物日常行为表现的影响如行为活动，摄食摄水量（仅目测），体重变化每周三次测量体重，外观体征或其它不正常情况。基于各组动物数量记录了组内动物死亡数和副作用。

3.5 肿瘤测量和实验指标

每周三次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为：V=0.5a × b2，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

化合物的抑瘤疗效用抑瘤率 TGI(%)评价。TGI(%)的计算：TGI(%)=[1-(某处理组给药结束时平均瘤体积－该处理组开始给药时平均瘤体积)/(溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积－溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积)]×100%。

4.实验结果及分析

表 9

实施例	**Group** *(N=6)*	**TGI***(%) Day21*
	Vehicle	-
实施例 293	1 mg/kg	33.96
实施例 293	3 mg/kg	74.46
实施例 293	10 mg/kg	101.85
实施例 295-P4	3 mg/kg	101.70
实施例 295-P4	10 mg/kg	102.37
实施例 303-P4	0.3 mg/kg	59.30
实施例 303-P4	1 mg/kg	101.86
实施例 303-P4	3 mg/kg	103.09

实验结果表明，实施例 293 10 mg/kg 、实施例 295-P4 在 3 mg/kg 和 10 mg/kg 剂量下、实施例 303-P4 在 1 mg/kg 和 3 mg/kg 剂量下均具有显著的抗肿瘤作用。且治疗期间，各治疗组均耐受性良好，没有明显的体重降低。

九、化合物在 Ishikawa 移植瘤模型上的体内药效学研究

1.实验目的

评价化合物在人子宫内膜 Ishikawa 细胞皮下异种移植肿瘤小鼠模型上的体内药效。

2.实验材料

2.1 实验动物及饲养环境

种属：小鼠

品系：Balb/c Nude 小鼠

周龄及体重：6~8 周龄，体重 20~24 克

性别：雌性

数量：115 只（包括分组剩余鼠）

供应商：浙江维通利华实验动物技术有限公司

动物合格证：20240822Abzz0619000609

2.2 化合物信息

本公开实施例化合物。

3.实验方法与步骤

3.1 细胞培养

人子宫内膜癌 Ishikawa（ECACC，99040201）体外培养，培养条件为 DMEM 培养基中加 10%胎牛血清和 1%抗菌素，2mM 谷氨酰胺，1%非必需氨基酸，1mM 丙酮酸钠，1.5 g/L 碳酸氢

钠，37 ℃，5% CO2 细胞培养箱中培养。一周两次常规离心处理传代。当细胞饱和度为 80%-90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。

3.2 肿瘤细胞接种及分组

将含1.0*10^7个Ishikawa细胞的0.2mL细胞悬液(细胞悬于培养基DMEM:Matrigel =1:1)皮下接种于每只小鼠的右后背。在接种后第15天，选取肿瘤大小均一合适的48只动物入组，肿瘤平均体积达到125 mm^3(范围101mm^3-159mm^3)，根据瘤体积采用随机区组设计分组(表10)，并开始给药。

表 10. 药效实验动物分组及给药方案

组别	例数 [a]	治疗	剂量 (mg/kg)	给药体积 [b] （mL/kg）	给药途径	给药频率
1	6	Vehicle Control[c]	-	10	p.o.	QD x 28D
5	6	295-P4	0.3	10	p.o.	QD x 28D
6	6	295-P4	1	10	p.o.	QD x 28D
7	6	295-P4	3	10	p.o.	QD x 28D
8	6	295-P4	10	10	p.o.	QD x 28D

注：

d. N：每组小鼠数目；

e. 给药容积：根据小鼠体重给药 10 μL/g， 如果体重下降超过 15%，给药方案应做出相应调整；

f. 空白对照溶媒溶媒：10% DMSO+20% Solutol+70% Saline。

3.3 受试物的配制

表 11. 受试物配制方法

化合物	给药剂量 (mg/kg)	配制方法	浓度 (mg/mL)	储存条件
Vehicle Control	--	10%DMSO + 20%Solutol HS-15 + 70%生理盐水 分别吸取 3.000 mL 的 DMSO、6.000 mL 的 Solutol HS-15 和 21.000 mL 的生理盐水，充分混匀，得澄清溶液。Solutol HS-15 提前融化。	--	2-8ºC 三天一配
295-P4	10	溶媒：10%DMSO + 20%Solutol HS-15 + 70%生理盐水 称取295-P4粉末11.44 mg，加入1.098 mL DMSO溶解，超声振荡溶解，后依次加入2.196 mL Solutol HS-15、7.684 mL 生理盐水，超声震荡混匀，得澄清溶液。	1	2-8ºC 三天一配
295-P4	3	溶媒：10%DMSO+20%Solutol HS-15+70%生理盐水 吸取 1 mg/mL 的 295-P4 溶液 2.160 mL，加入 5.040 mL 溶媒，震荡混匀，得澄清溶液。	0.3	2-8ºC 三天一配
295-P4	1	溶媒：10%DMSO+20%Solutol HS-15+70%生理盐水	0.1	2-8ºC

		吸取 1 mg/mL的 295-P4 溶液 0.720 mL，加入 6.480 mL 溶媒，震荡混匀，得澄清溶液。		三天一配
295-P4	0.3	溶媒：10%DMSO+20%Solutol HS-15+70%生理盐水 吸取 1 mg/mL的 295-P4 溶液 0.216 mL，加入 6.984 mL 溶媒，震荡混匀，得澄清溶液。	0.03	2-8℃ 三天一配

3.4 实验动物日常观察

每天监测动物的健康状况及死亡情况，例行检查包括观察肿瘤生长和药物治疗对动物日常行为表现的影响如行为活动，摄食摄水量（仅目测），体重变化每周三次测量体重，外观体征或其它不正常情况。基于各组动物数量记录了组内动物死亡数和副作用。

3.5 肿瘤测量和实验指标

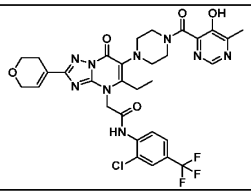
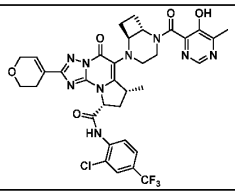
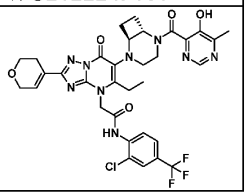
每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为：V=0.5a × b2，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

化合物的抑瘤疗效用抑瘤率 TGI(%)评价。TGI(%)的计算：TGI(%)=[1-(某处理组给药结束时平均瘤体积－该处理组开始给药时平均瘤体积)/(溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积－溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积)]×100%。

试验终点剖取小鼠肿瘤，称重并计算肿瘤抑制率，瘤重抑制率（IR_{TW}）%=（1-T_{weight}/C_{weight}）×100%，C_{weight} 代表溶媒对照组平均瘤重，T_{weight} 代表各给药治疗平均瘤重。

实验结果表明，实施例 295-P4 在 1 mg/kg 、3 mg/kg 和 10 mg/kg 剂量下均具有显著的抗肿瘤作用。治疗期间，各治疗组均耐受性良好，没有明显的体重降低。

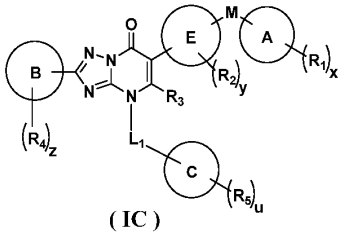
全文中所涉及的对照分子的结构如下所示

分子	对照分子 1（也即 HRO761）	对照分子 2	对照分子 3
出处	WO2022249060	WO2024079623	WO2022249060
结构			

。

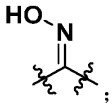
权利要求

1. 一种式（IC）所示的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐：



（IC）

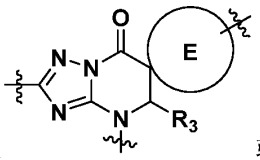
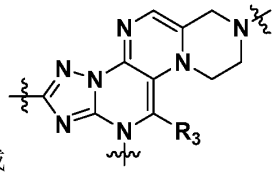
其中，

M 选自键、CO、-NHCO-、-C($R_{6-1}R_{6-2}$)-、  ；

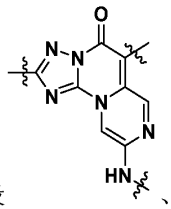
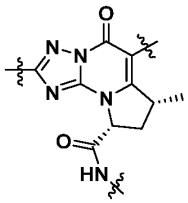
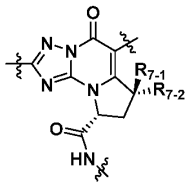
环 A 选自 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、C_{3-12} 环烯基、3-12 元杂环烷基、3-12 元杂环烯基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；或者，环 B 不存在，R_4 直接与母体结构相连；

环 C 选自 C_{3-12} 环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

环 E 选自 C_{3-12} 亚环烷基、C_{3-12} 亚环烯基、3-12 元亚杂环烷基、3-12 元亚杂环烯基、C_{6-14} 亚芳基或5-14元亚杂芳基；或者环E直接与母体相连形成  或  ；

L_1 选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-6} 亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6} 亚烷基-NH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-C_{1-6} 亚烷基、-C_{1-6} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-6} 亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-6} 亚烷基-CO-、-C_{1-6} 亚烷基-C(=N-OH)NH-、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、C_{1-6} 氘代亚烷基、C_{1-6} 卤代亚烷基、C_{1-6} 亚羟烷基、C_{1-6} 亚烷氧基、C_{1-6} 亚烷硫基、C_{1-6} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、3-8 元亚杂环烯基、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烯基-、-C_{1-6} 亚烷基-C_{6-14} 亚芳基-、C_{6-14} 亚芳基、-C_{1-6} 亚烷基-5-14 元亚杂芳基-或 5-14 元亚杂芳基，所述的亚氨基、C_{1-6} 亚烷基、-CONH-、-CO-C_{1-6} 亚烷基-NH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-、-C_{1-6} 亚烷基-CONH-C_{1-6} 亚烷基、-C_{1-6} 亚烷基-SO_2NH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCONH-、-C_{1-6} 亚烷基-NHCO-、-C_{1-6} 亚烷基-$NHSO_2$-、-C_{1-6} 亚烷基-CO-、C_{2-6} 亚烯基、C_{2-6} 亚炔基、C_{1-6} 氘代亚烷基、C_{1-6} 卤代亚烷基、C_{1-6} 亚羟烷基、C_{1-6} 亚烷氧基、C_{1-6} 亚烷硫基、C_{1-6} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、3-8 元亚杂环烯基、- C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、-C_{1-6} 亚烷基-3-8 元亚杂环烯基-、-C_{1-6} 亚烷基-C_{6-14} 亚芳基-、C_{6-14} 亚芳基、-C_{1-6} 亚烷基-5-14 元亚杂芳基-或 5-14 元亚杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，L_1、R_3和母体形成片段  、  、  ；

R_1独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{1a}取代；所述的R_{1a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_2独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{2a}取代；所述的R_{2a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，两个R_2相互连接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基，所述的C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，其中一个R_2和R_3连接形成5-8元杂环烯基，所述的5-8元杂环烯基任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_3选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环烷基、C_{6-}

$_{14}$芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{3a}取代；所述的 R_{3a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

L_1和 R_3连接形成 3-8 元杂环烯基、5-10 元杂芳基；所述的 3-8 元杂环烯基、5-10 元杂芳基任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_4独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基、5-14 元杂芳基、-COR_{4-1}、-$COOR_{4-1}$、-$OC(=O)R_{4-1}$、-SO_2R_{4-2}或-OR_{4-3}，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{4a}取代；所述的 R_{4a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；或者，两个 R_{4a}连接形成 3-8 元杂环烷基或 3-8 元杂环烯基；

R_{4-1}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-2}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、

C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-3}选自氢、氘、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_5独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、$-SO_2-C_{1-6}$烷基、$-SF_5$、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{5a}取代；所述的 R_{5a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{6-1}和 R_{6-2}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{5a}取代；所述的 R_{5a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环烷基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R_{6-1}、R_{6-2}和它们之间的碳连接形成 C_{3-8}环烷基或 3-8 元杂环烷基；

R_{7-1}和 R_{7-2}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷硫基、C_{1-6}卤代烷氧基；

或者，R_{7-1}和 R_{7-2}连接形成 C_{3-8}环烷基；

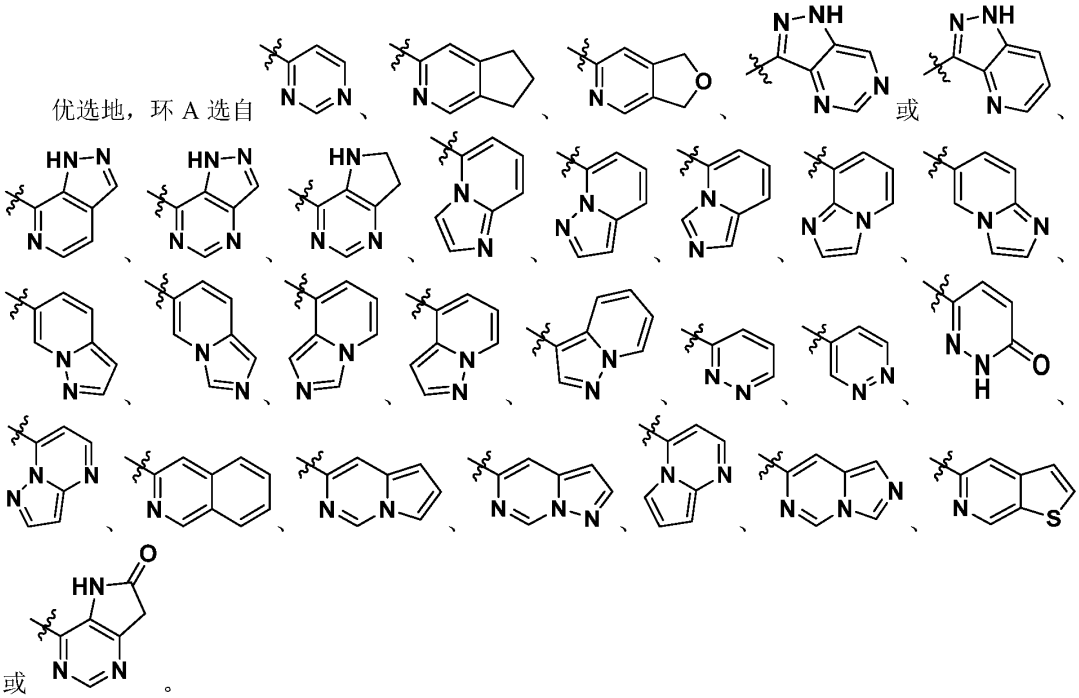
x 选自 0、1、2 或 3；

y 选自 0、1、2、3 或 4；

z 选自 0、1、2、3 或 4；

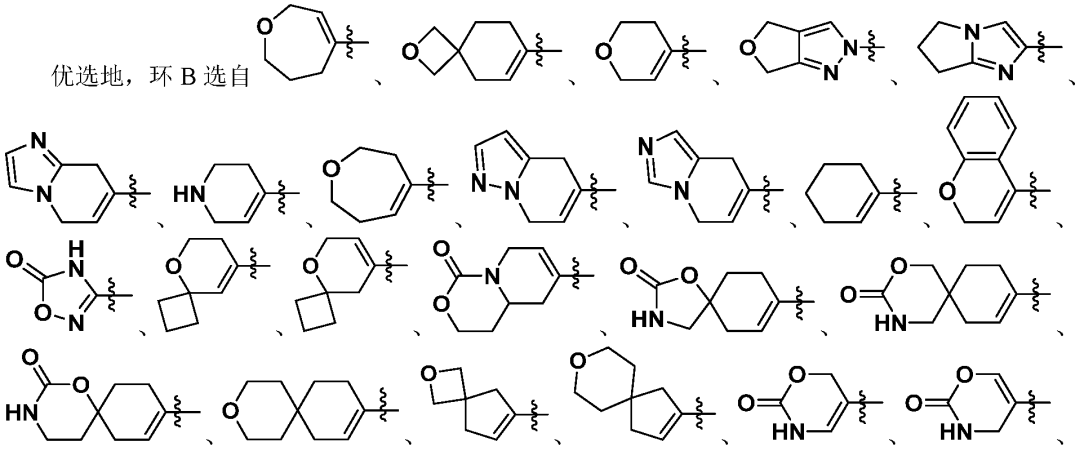
u 选自 0、1、2、3 或 4。

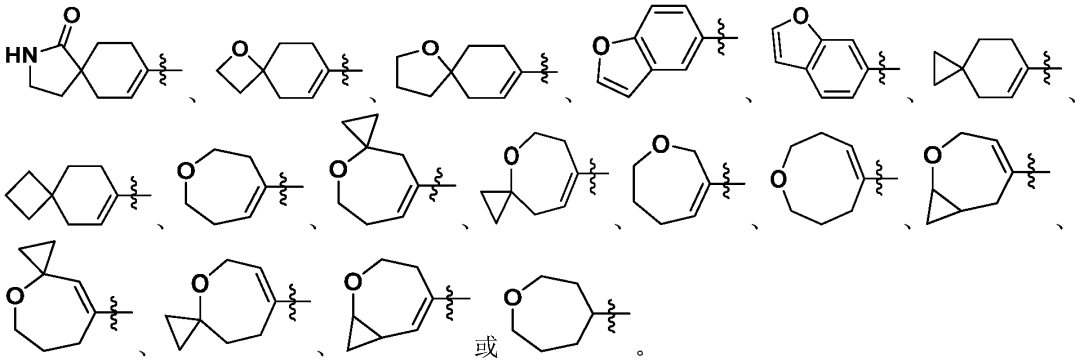
2. 如权利要求 1 所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，环 A 选自 5-6 元杂芳基、5-6 元杂芳基并 C_{3-6} 环烯基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、或 5-6 元杂芳基并 3-6 元杂环烯基、或 5-6 元杂芳基并苯基；

优选地，环 A 选自 

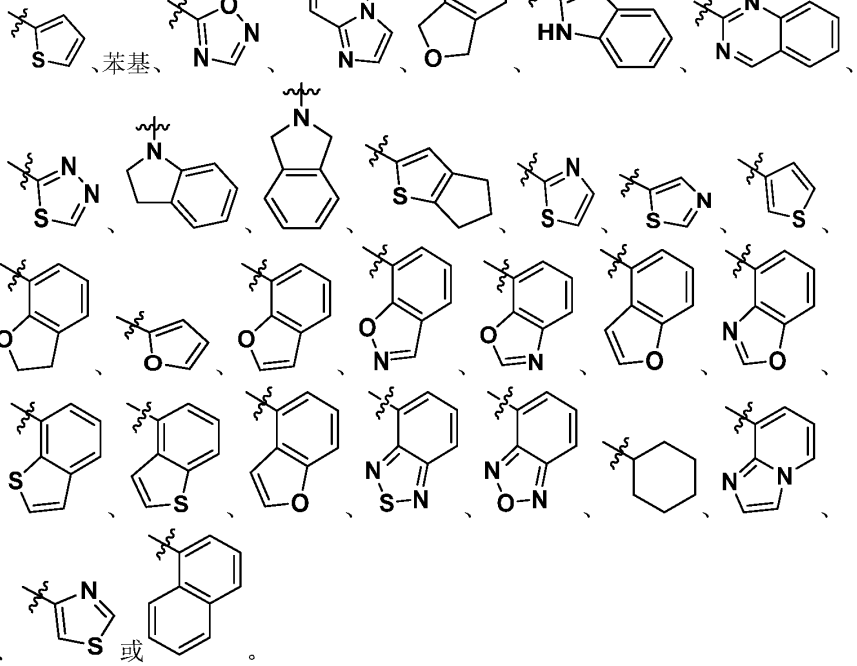
或 。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，环 B 选自 C_{3-10} 环烯基螺 3-10 元杂环烷基、3-10 元杂环烯基、5-6 元杂芳基并 3-10 元杂环烯基、3-10 元杂环烯基并 5-6 元杂芳基、3-10 元杂环烯基螺 3-10 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、苯基并 C_{3-10} 环烯基、苯基并 3-10 元杂环烯基、C_{3-10} 环烯基、3-10 元杂环烯基并苯基、5-6 元杂芳基、3-10 元杂环烯基螺 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烯基并 3-10 元杂环烷基、苯基并 5-6 元杂芳基、C_{3-10} 环烯基螺 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烯基并 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基；

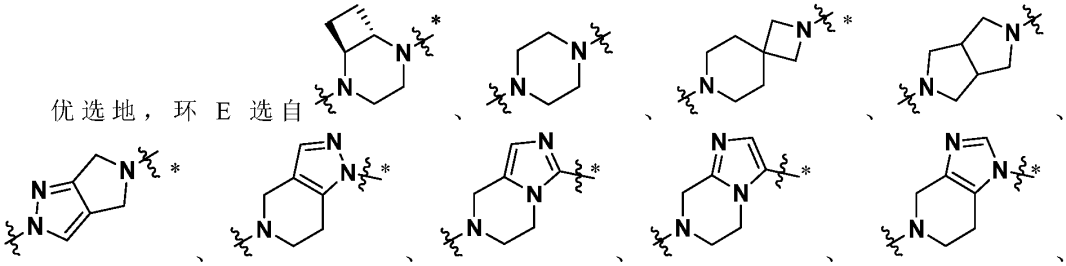
优选地，环 B 选自 

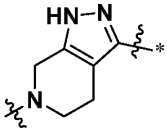
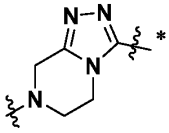
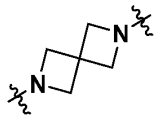
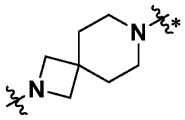
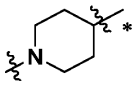
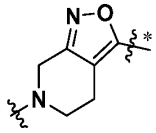
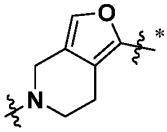
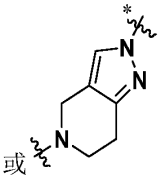

或。

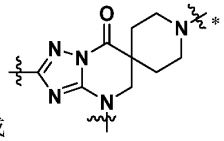
4. 如权利要求 1-3 任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，环 C 选自 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、苯基并 5-6 元杂芳基、苯基并 3-6 元杂环烯基、5-6 元杂芳基并苯基、3-6 元杂环烯基并苯基、5-6 元杂芳基并 C_{3-6} 环烯基、或 C_{3-8} 环烷基；

优选地，环 C 选自 
或。

5. 如权利要求 1-4 任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，环 E 选自 5-6 元亚杂环烷基、4-6 元亚杂环烷基螺 4-6 元亚杂环烷基、5-6 元亚杂环烷基并 5-6 元亚杂环烷基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环烯基、或 5-6 元亚杂环烷基并 C_{3-6} 亚环烷基；

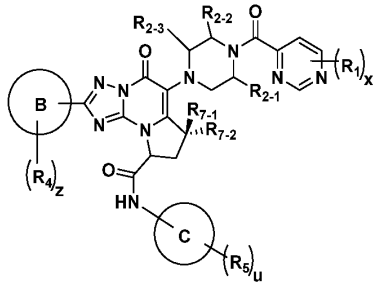
优选地，环 E 选自 

 、  、  、  、  、  、  或  或，其中，带*端与 M 相连；



或者，环 E 直接与母体相连形成 。

6. 如权利要求 1、3 和 4 中任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的化合物如式（XVI）所示，



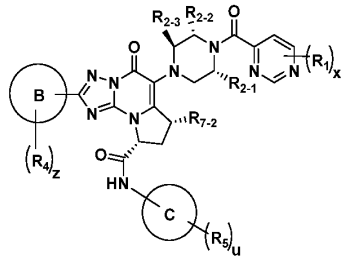
（XVI）

其中，R_{2-1}、R_{2-2} 和 R_{2-3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基；或者，R_{2-2} 和 R_{2-3} 连接形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述的 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环烷基任选地进一步被氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基中的一个或多个所取代；

R_{7-1} 和 R_{7-2} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基；

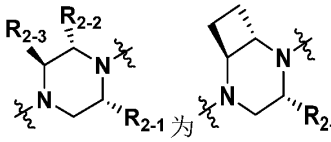
或者，R_{7-1} 和 R_{7-2} 连接形成 C_{3-6} 环烷基。

7. 如权利要求 6 所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的化合物如式（XVI）所示，

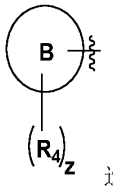
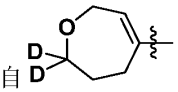
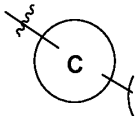
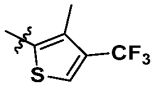


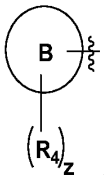
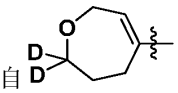
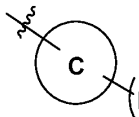
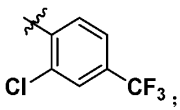
（XVI-1） 。

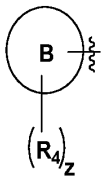
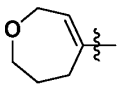
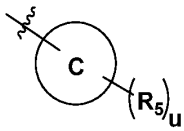
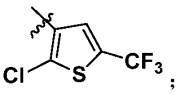
8. 如权利要求 6 或 7 所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

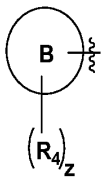
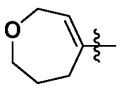
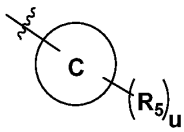
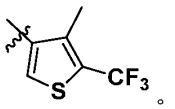
结构片段  为 。

9. 如权利要求 6-8 任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

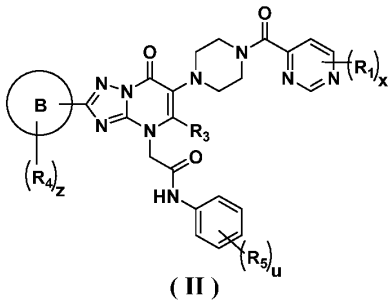
 选自  ；  选自  ；

或者，  选自  ；  选自  ；

或者，  选自  ；  选自  ；

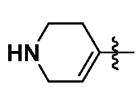
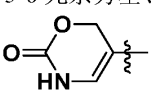
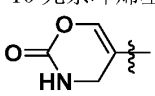
或者，  选自  ；  选自  。

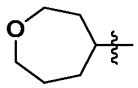
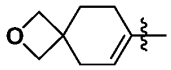
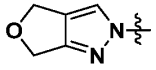
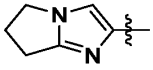
10. 如权利要求 1 所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的化合物如式（II）所示，

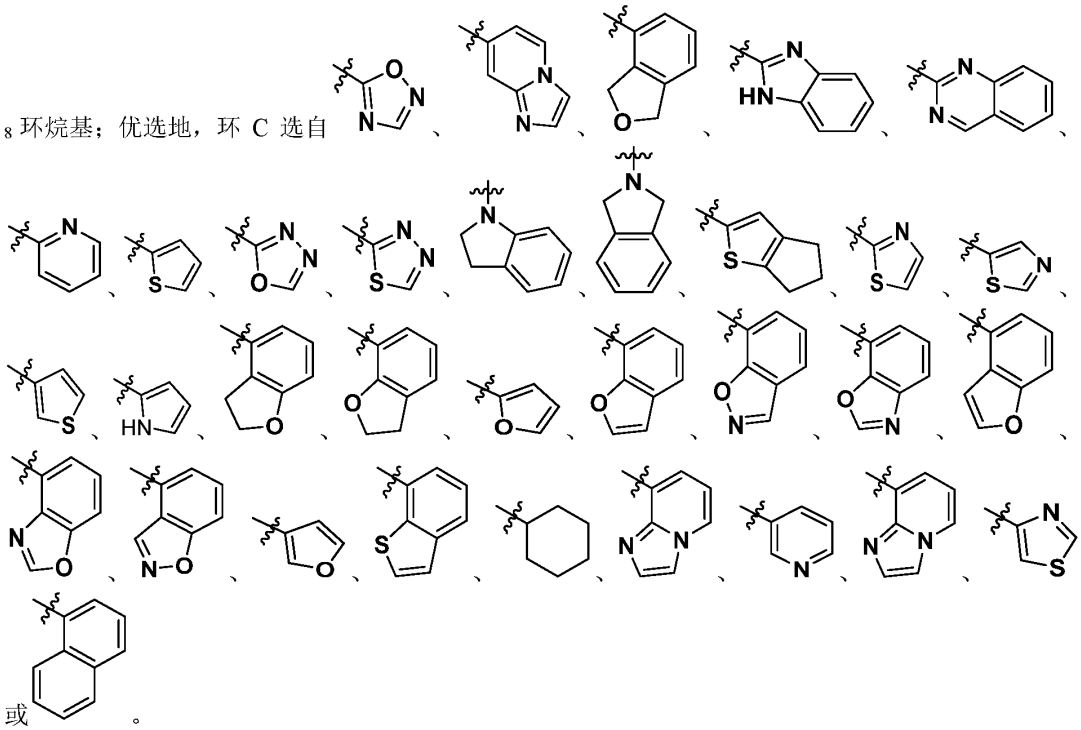


（II）

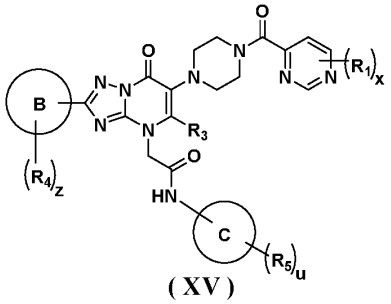
其中，

环 B 选自 C_{3-10} 环烯基螺 3-10 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 3-10 元杂环烯基、3-10 元杂环烯基并 5-6 元杂芳基、3-10 元杂环烯基螺 3-10 元杂环烷基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基、7-10 元杂环烯基、C_{3-10} 环烯基、3-10 元杂环烯基并苯基、5-6 元杂芳基、3-10 元杂环烯基螺 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烯基并 3-10 元杂环烷基、  、  、  、苯基并 5-6 元杂芳基、C_{3-10} 环

烯基螺 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烯基并 C_{3-10} 环烷基、  ；优选为  、  、  、

$_8$环烷基；优选地，环 C 选自 
或 。

12. 如权利要求 1、3 和 4 中任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的化合物如式（XV）所示，


(XV)

。

13. 如权利要求 1-12 任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

R_1独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10}芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10}芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{1a}取代；所述的 R_{1a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10}芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10}芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10}芳基或 5-6 元杂芳基

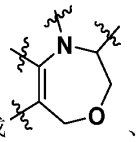
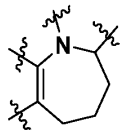
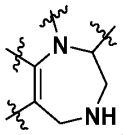
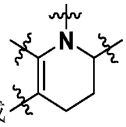
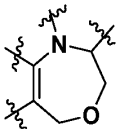
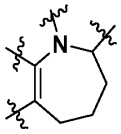
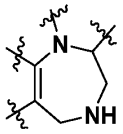
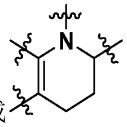
中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_1 独立地选自羟基、甲基、氢、氟、  、  、环丙基、三氟甲基、巯基、$-CH_2OH$、$-CD_3$、$-N(CH_3)_2$。

14. 如权利要求 1-13 任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

R_2 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{2a} 取代；所述的 R_{2a} 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，两个 R_2 相互连接形成 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基，所述的 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基；

或者，其中一个 R_2 和 R_3 连接形成  、  、  或  ，所述的  、  、  或  任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

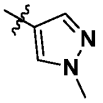
优选地，R_2 独立地选自氢或甲基。

15. 如权利要求 1-14 任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

R_3 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{3a} 取代；所述的 R_{3a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷

硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

L_1和R_3连接形成3-8元杂环烯基、5-6元杂芳基；所述的3-8元杂环烯基、5-10元杂芳基任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_3选自乙基、三氟甲氧基、乙烯基、乙炔基、氰基或  。

16. 如权利要求1-15任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

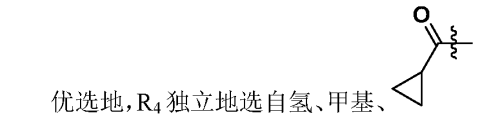
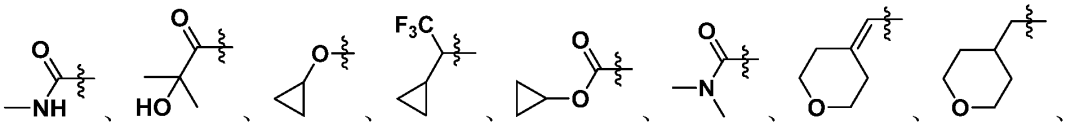
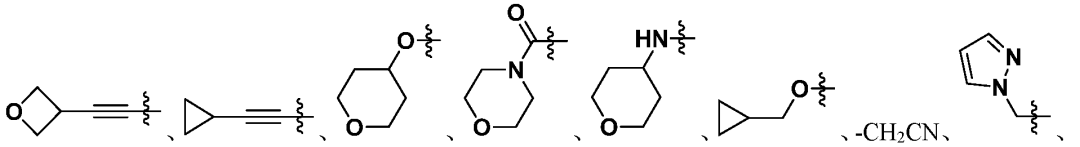
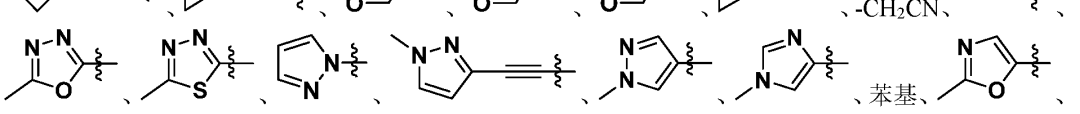
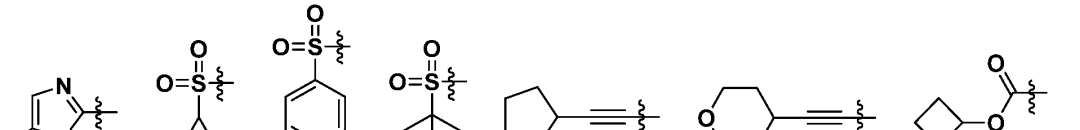
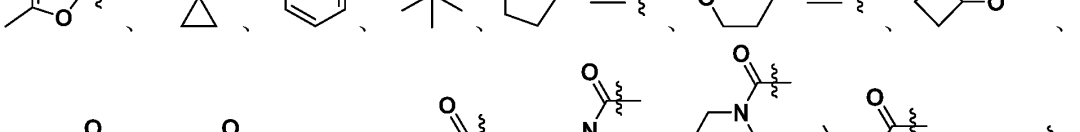
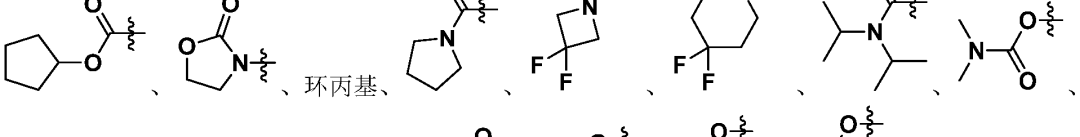
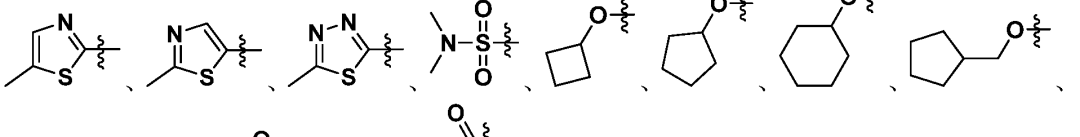
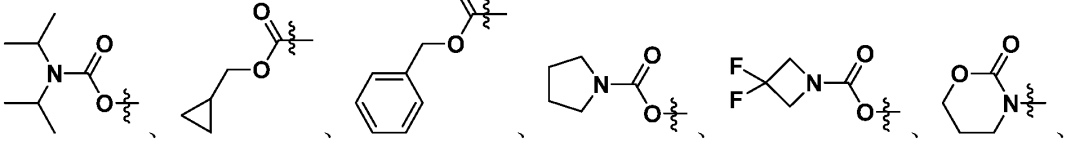
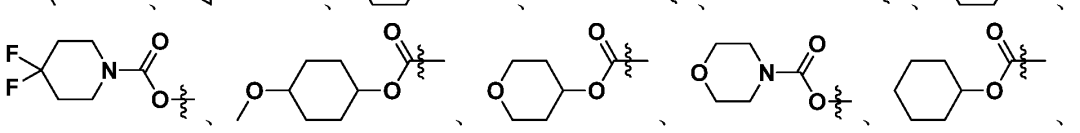
R_4独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基、5-6元杂芳基、$-COR_{4-1}$、$-COOR_{4-1}$、$-OC(=O)R_{4-1}$、$-SO_2R_{4-2}$或$-OR_{4-3}$，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基、5-6元杂芳基，任选地进一步被一个或多个R_{4a}取代；所述的R_{4a}独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；或者，两个R_{4a}连接形成3-6元杂环烷基；

R_{4-1}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-2}选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷硫基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或5-6元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环烷基、C_{6-10}芳基或

5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{4-3} 选自氢、氘、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的 C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_4 独立地选自氢、甲基、  、  、  、  、-CH_2CN、  、苯基、  、  、环丙基、  、  、  、  、  、、氟、氘。

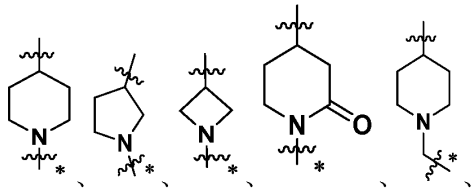
17. 如权利要求 1-16 任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

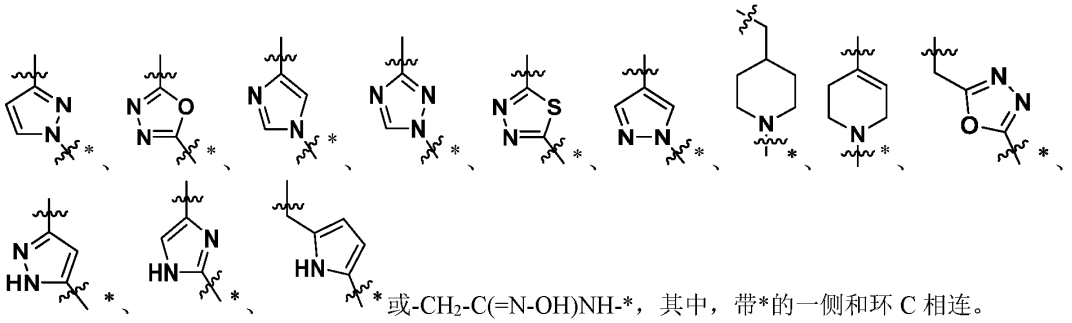
R_5 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、$-SO_2-C_{1-3}$ 烷基、$-SF_5$、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{5a} 取代；所述的 R_{5a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_5 独立地选自氢、氯、三氟甲基、氟、甲基、环丙基、  、$-SF_5$、乙基、$-SO_2CH_3$。

18. 如权利要求 1-17 任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

L_1 选自键、-O-、-S-、亚氨基、C_{1-3} 亚烷基、-CONH-、$-CO-C_{1-3}$ 亚烷基-NH-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-CONH-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-CONHC_{1-3} 亚烷基、$-C_{1-3}$ 亚烷基-SO_2NH-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-SO_2NH-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-NHCONH-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-NHCO-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-$NHSO_2$-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-CO-、C_{2-4} 亚烯基、C_{2-4} 亚炔基、C_{1-3} 氘代亚烷基、C_{1-3} 卤代亚烷基、C_{1-3} 亚羟烷基、C_{1-3} 亚烷氧基、C_{1-3} 亚烷硫基、C_{1-3} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、3-8 元亚杂环烯基、$-C_{1-3}$ 亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-3-8 元亚杂环烯基-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-C_{6-10} 亚芳基-、C_{6-10} 亚芳基、$-C_{1-3}$ 亚烷基-5-6 元亚杂芳基-或 5-6 元亚杂芳基，所述的亚氨基、C_{1-3} 亚烷基、-CONH-、$-CO-C_{1-3}$ 亚烷基-NH-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-CONH-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-CONH-C_{1-3} 亚烷基-C_{1-3} 亚烷基-SO_2NH-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-SO_2NH-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-NHCONH-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-NHCO-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-$NHSO_2$-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-CO-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-C(=N-OH)NH-、C_{2-4} 亚烯基、C_{2-4} 亚炔基、C_{1-3} 氘代亚烷基、C_{1-3} 卤代亚烷基、C_{1-3} 亚羟烷基、C_{1-3} 亚烷氧基、C_{1-3} 亚烷硫基、C_{1-3} 卤代亚烷氧基、C_{3-8} 亚环烷基、3-8 元亚杂环烷基、3-8 元亚杂环烯基、$-C_{1-3}$ 亚烷基-3-8 元亚杂环烷基-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-3-8 元亚杂环烯基-、$-C_{1-3}$ 亚烷基-C_{6-10} 亚芳基-、C_{6-10} 亚芳基、$-C_{1-3}$ 亚烷基-5-6 元亚杂芳基-或 5-6 元亚杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、氧代、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地，L_1 选自-CH_2-、-CH_2CONH-*、-CH_2SO_2NH-*、-$COCH_2$NH-*、-CONH-*、-CH_2CO-*、-CH_2CON(CH_3)-*、-CH_2CONHCH_2-*、-CH_2CH_2CONH-*、  、

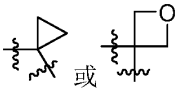

或-CH_2-C(=N-OH)NH-*，其中，带*的一侧和环 C 相连。

19. 如权利要求 1-18 任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

R_{6-1} 和 R_{6-2} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被一个或多个 R_{5a} 取代；所述的 R_{5a} 独立地选自氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，任选地进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R_{6-1}、R_{6-2} 和它们之间的碳连接形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基；

优选地，R_{6-1} 选自氢、氰基或三氟甲基；R_{6-2} 选自氢；

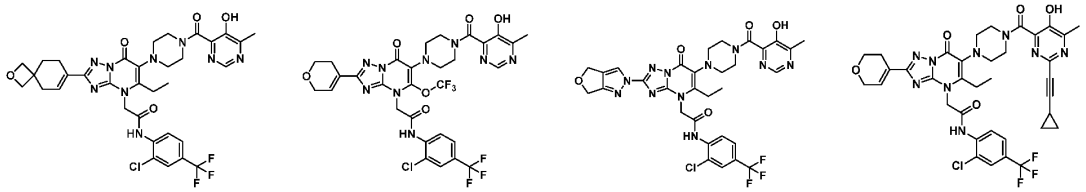
或者优选地，R_{6-1}、R_{6-2} 和它们之间的碳连接形成  或 。

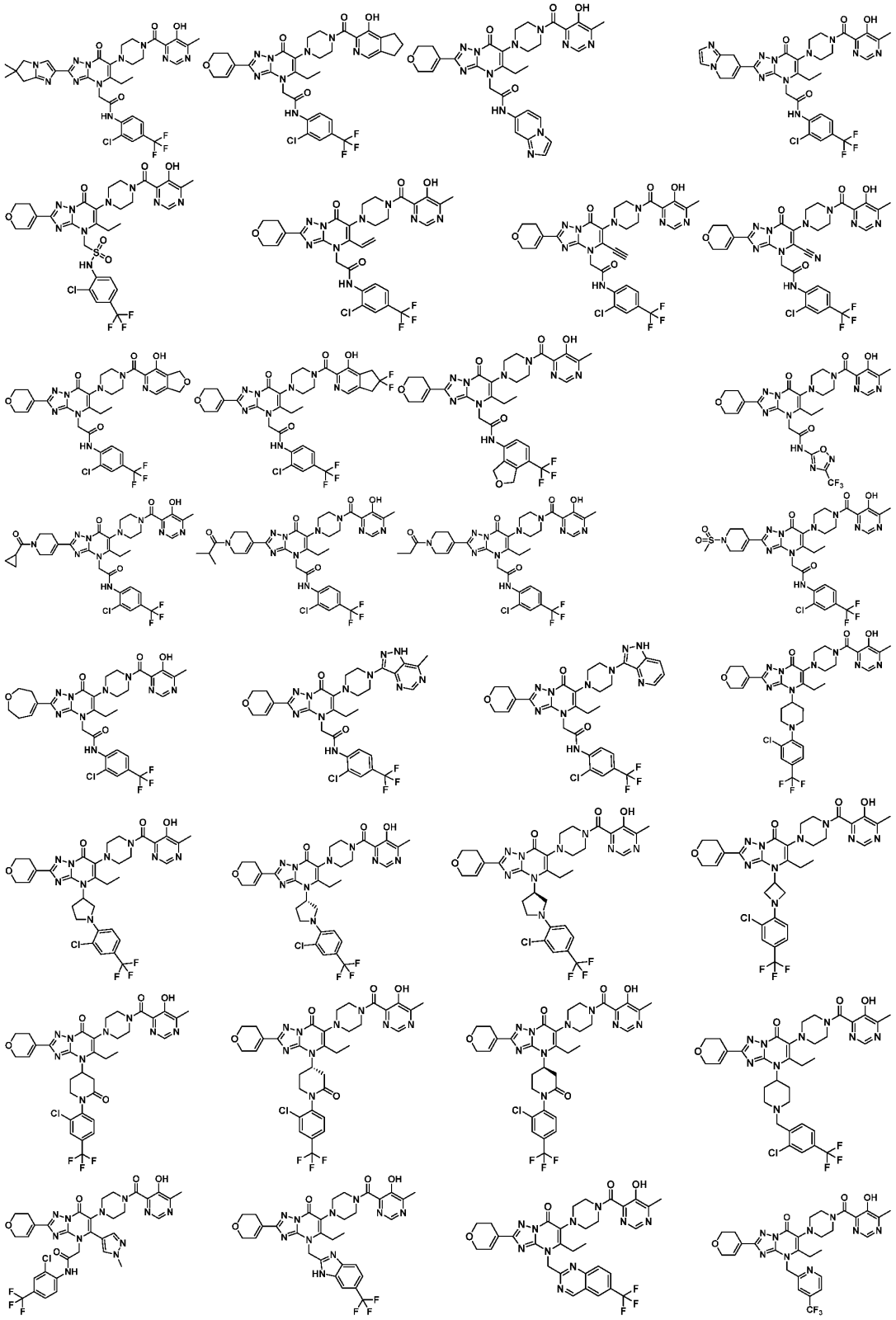
20. 如权利要求 1-19 任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

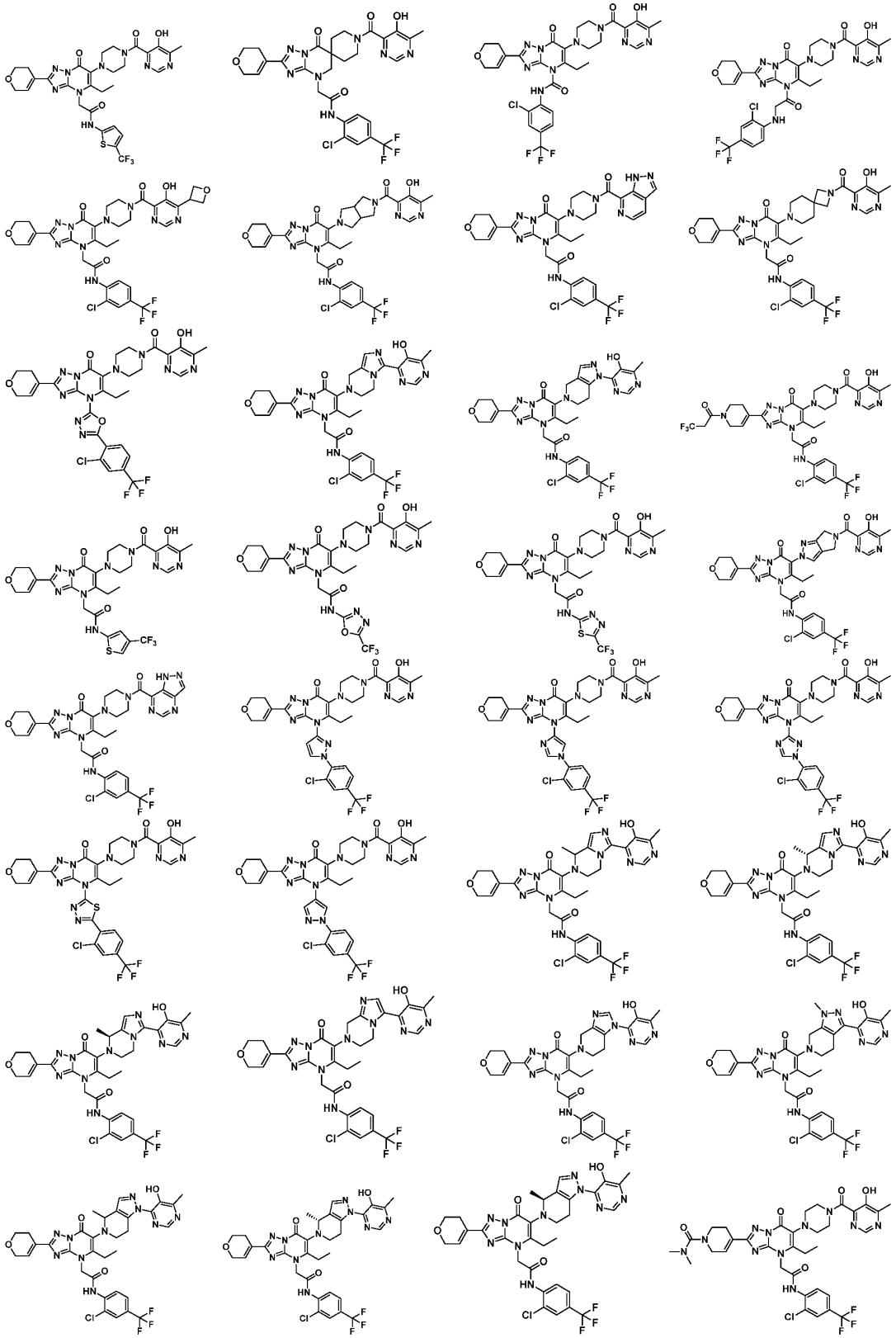
R_{7-1} 和 R_{7-2} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷硫基、C_{1-3} 卤代烷氧基；优选地，R_{7-1} 选自氢或甲基；R_{7-2} 选自甲基；

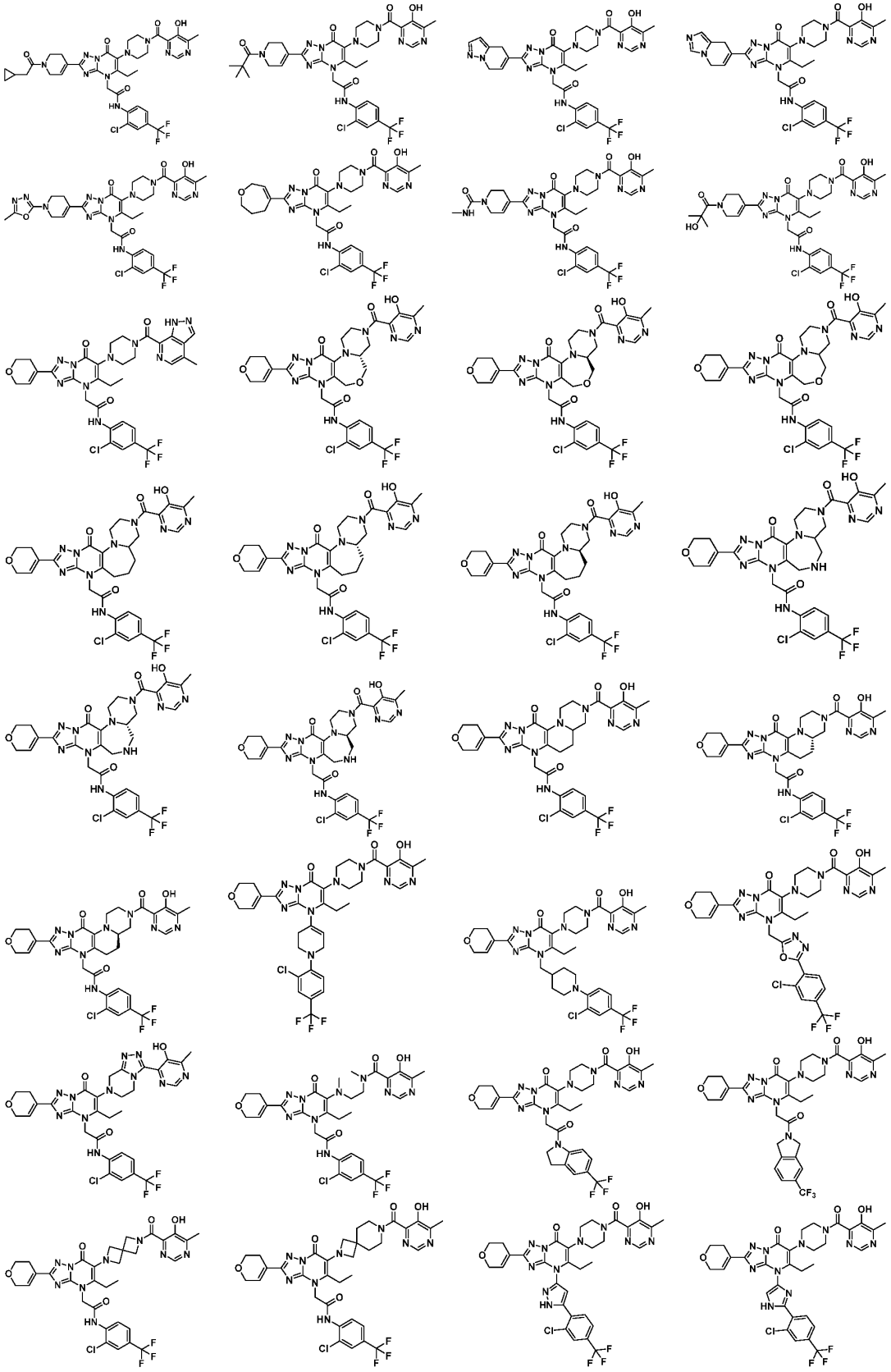
或者，R_{7-1} 和 R_{7-2} 连接形成 C_{3-6} 环烷基；优选地，R_{7-1} 和 R_{7-2} 连接形成环丙基。

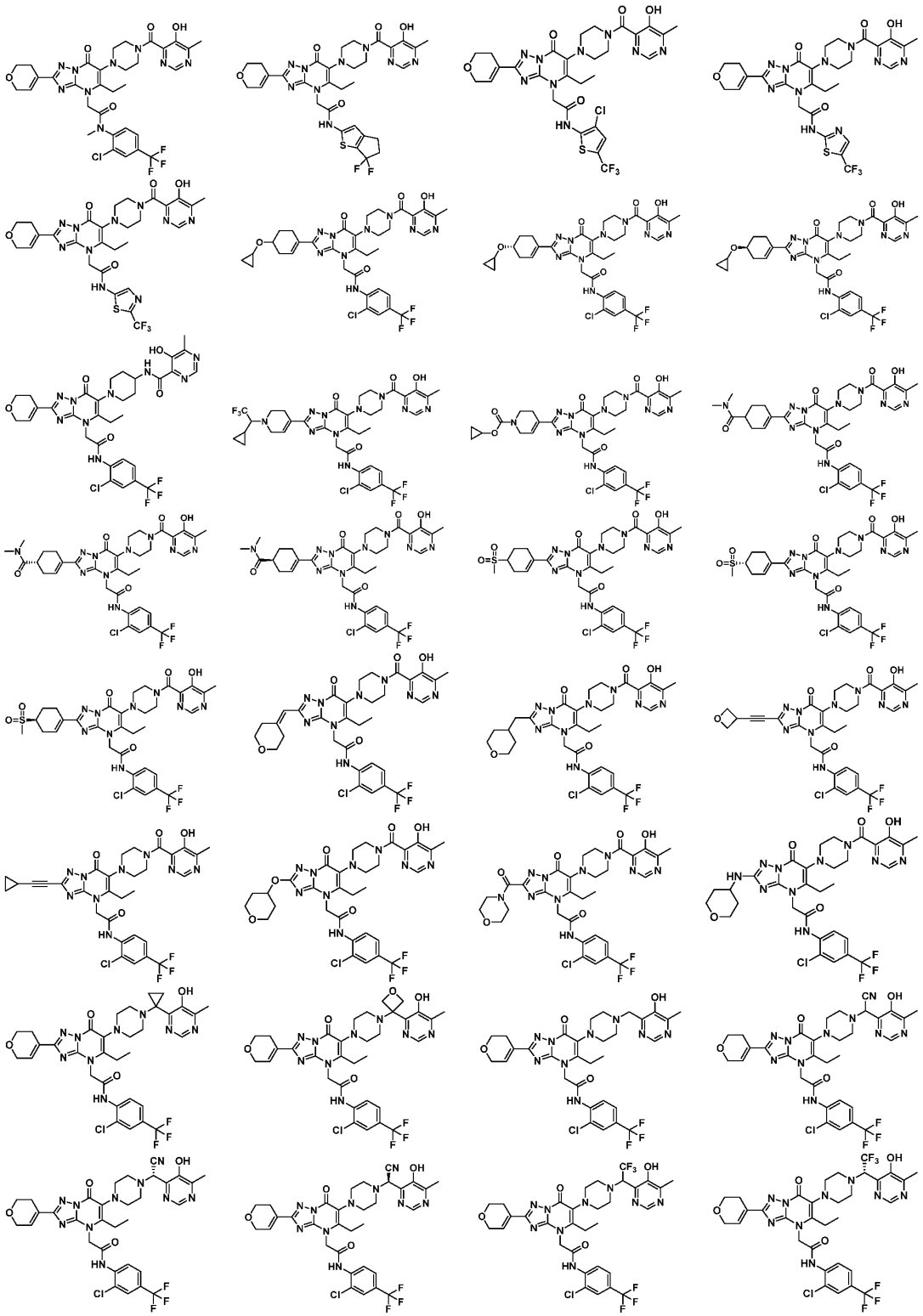
21. 如权利要求 1-20 任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的化合物如下所示：

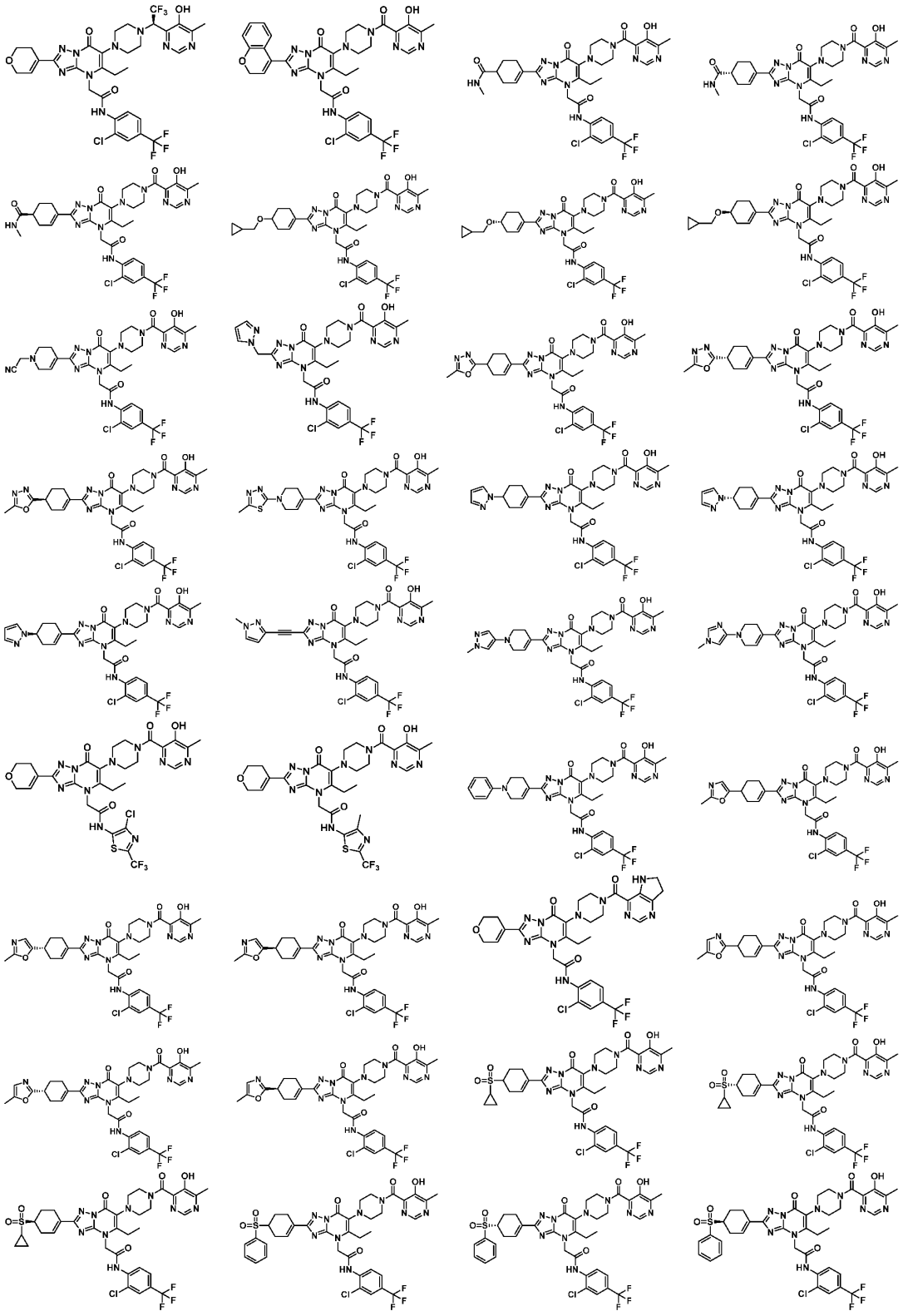


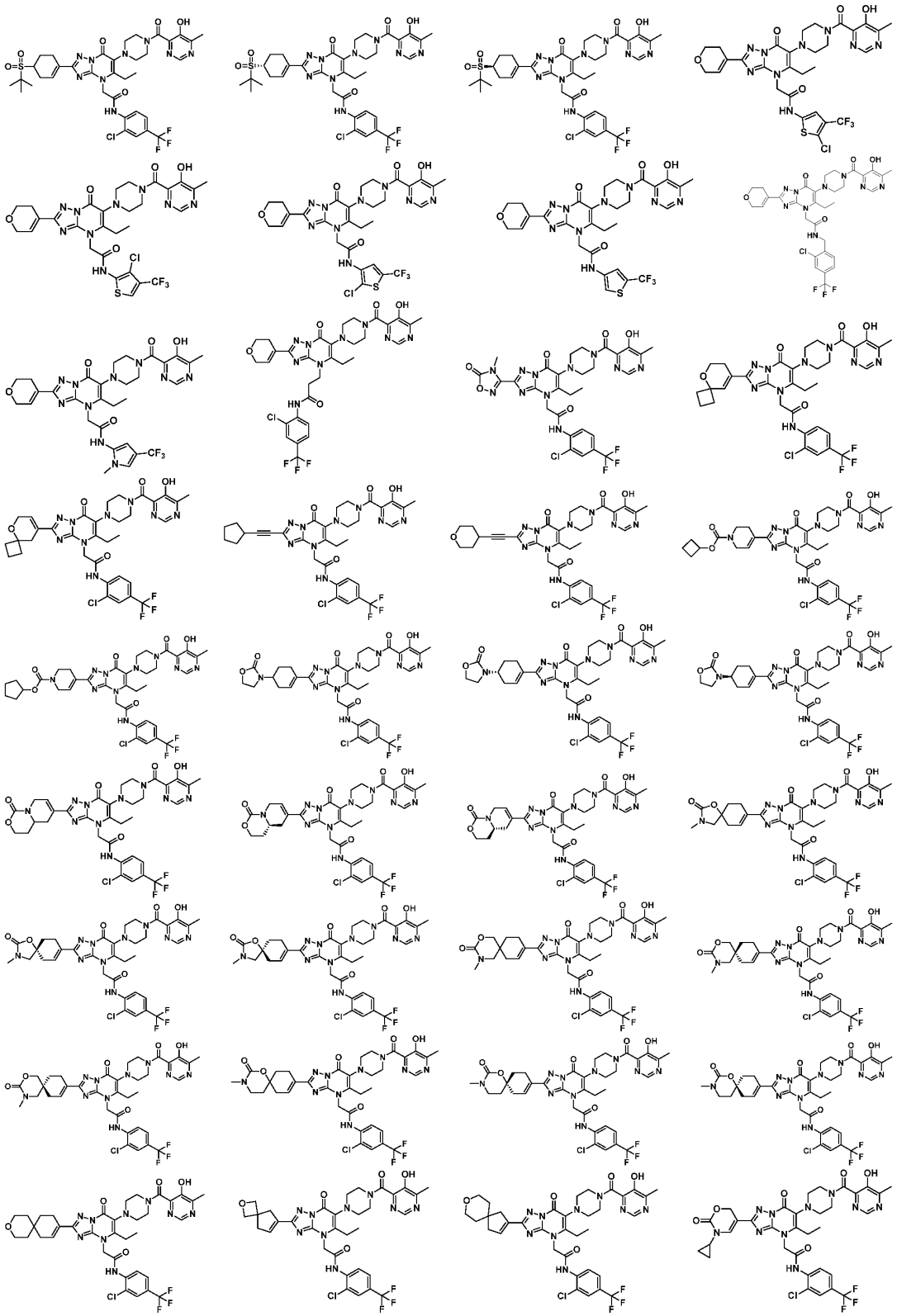


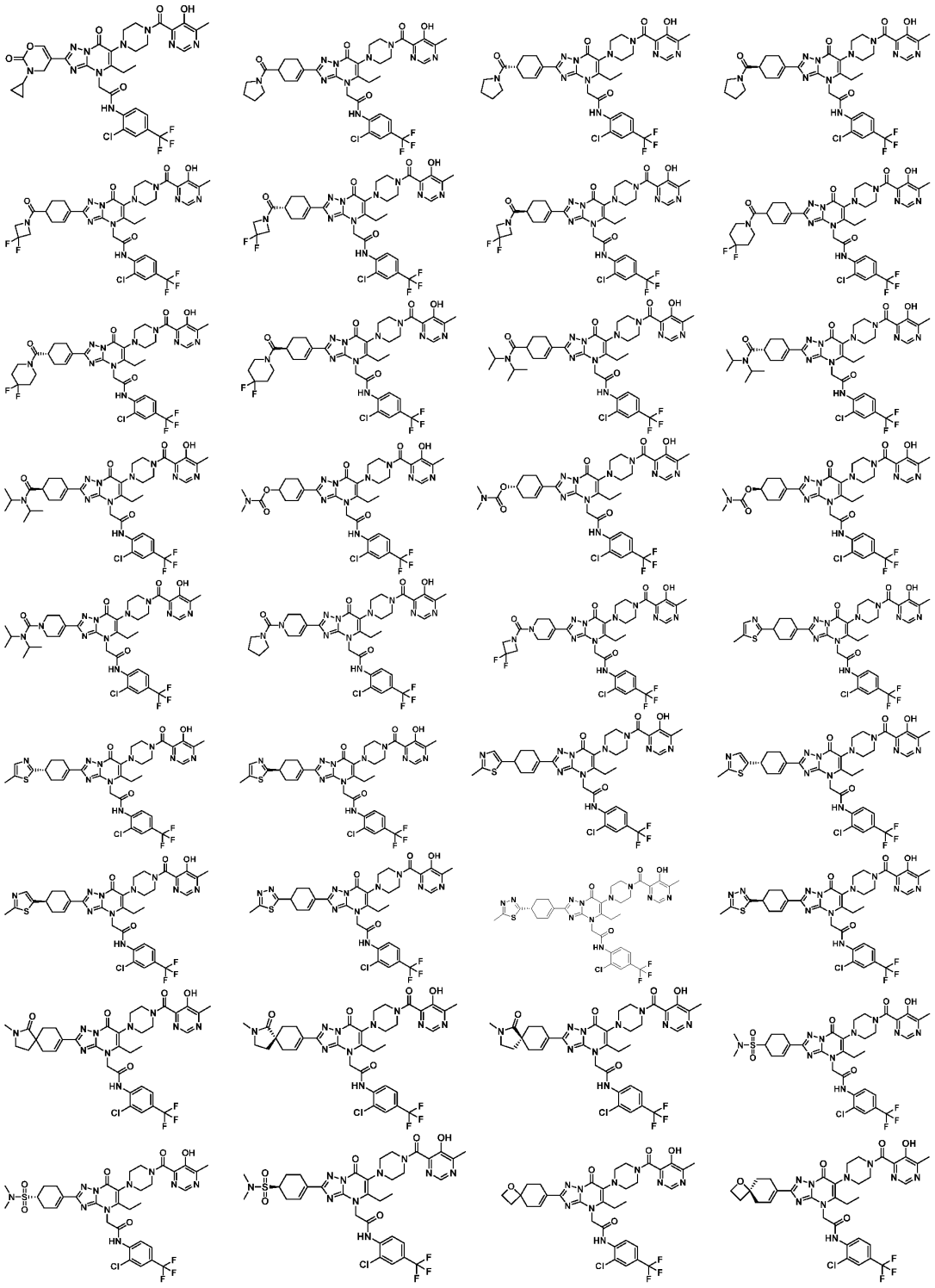


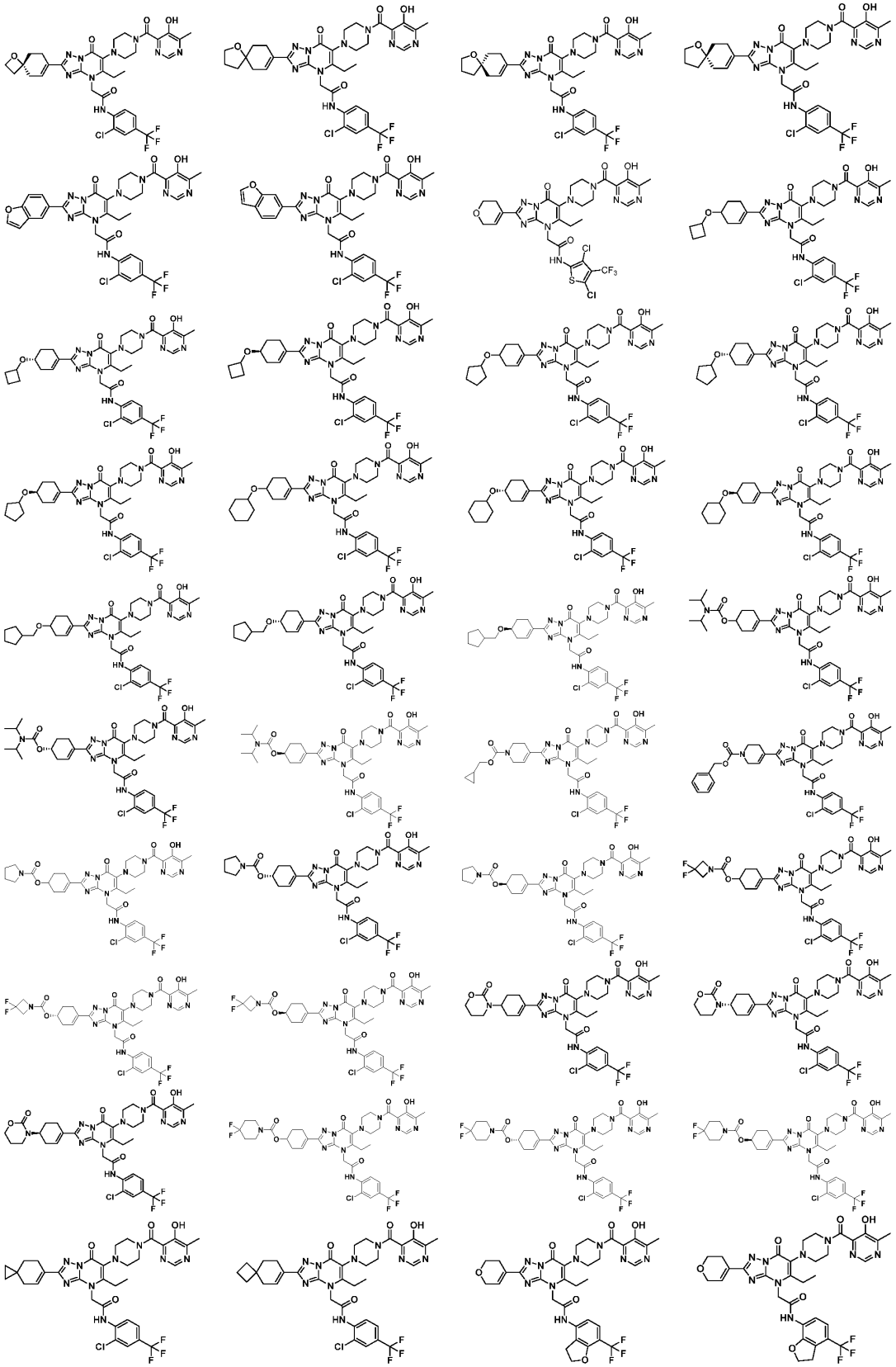


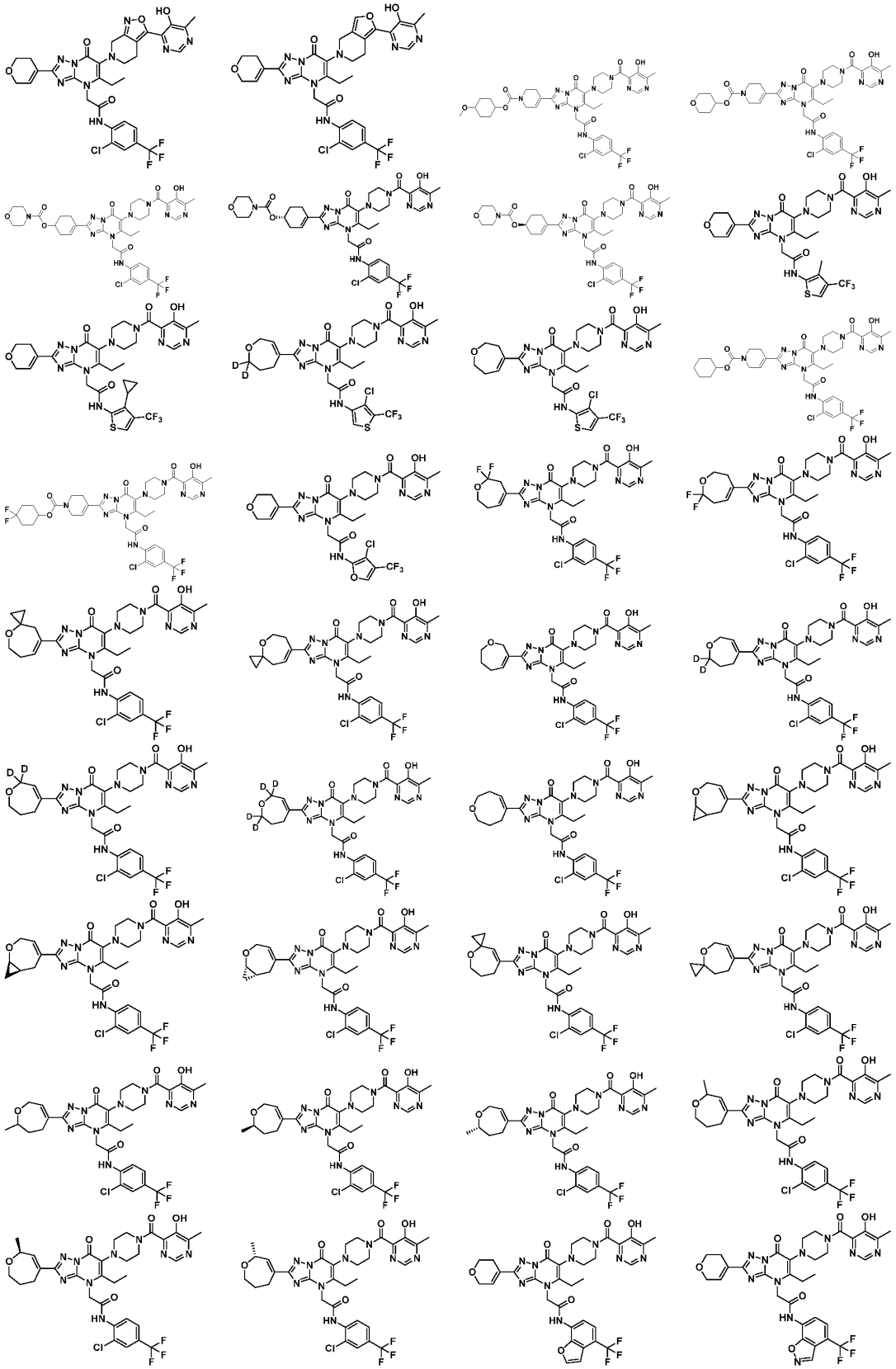


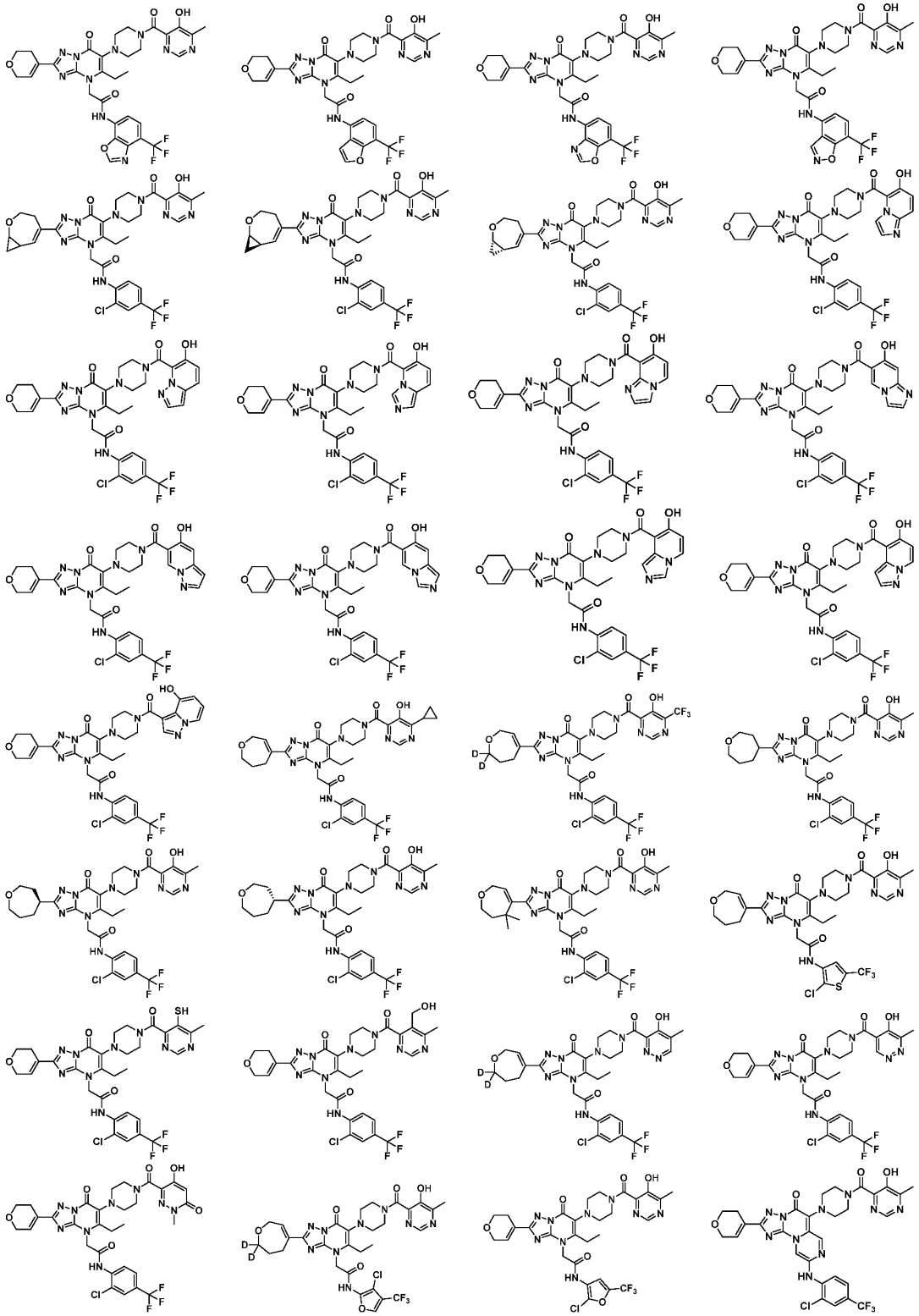


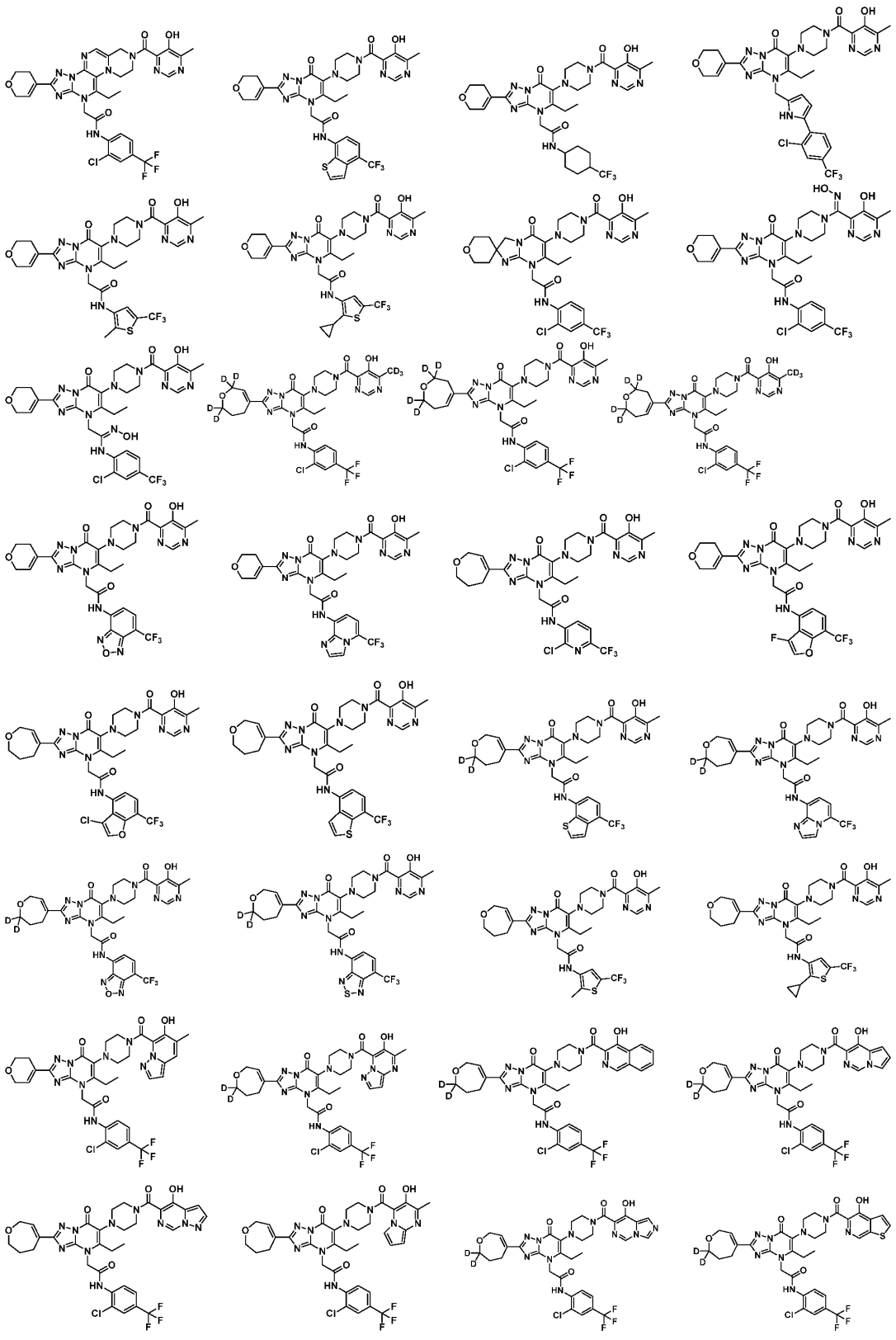


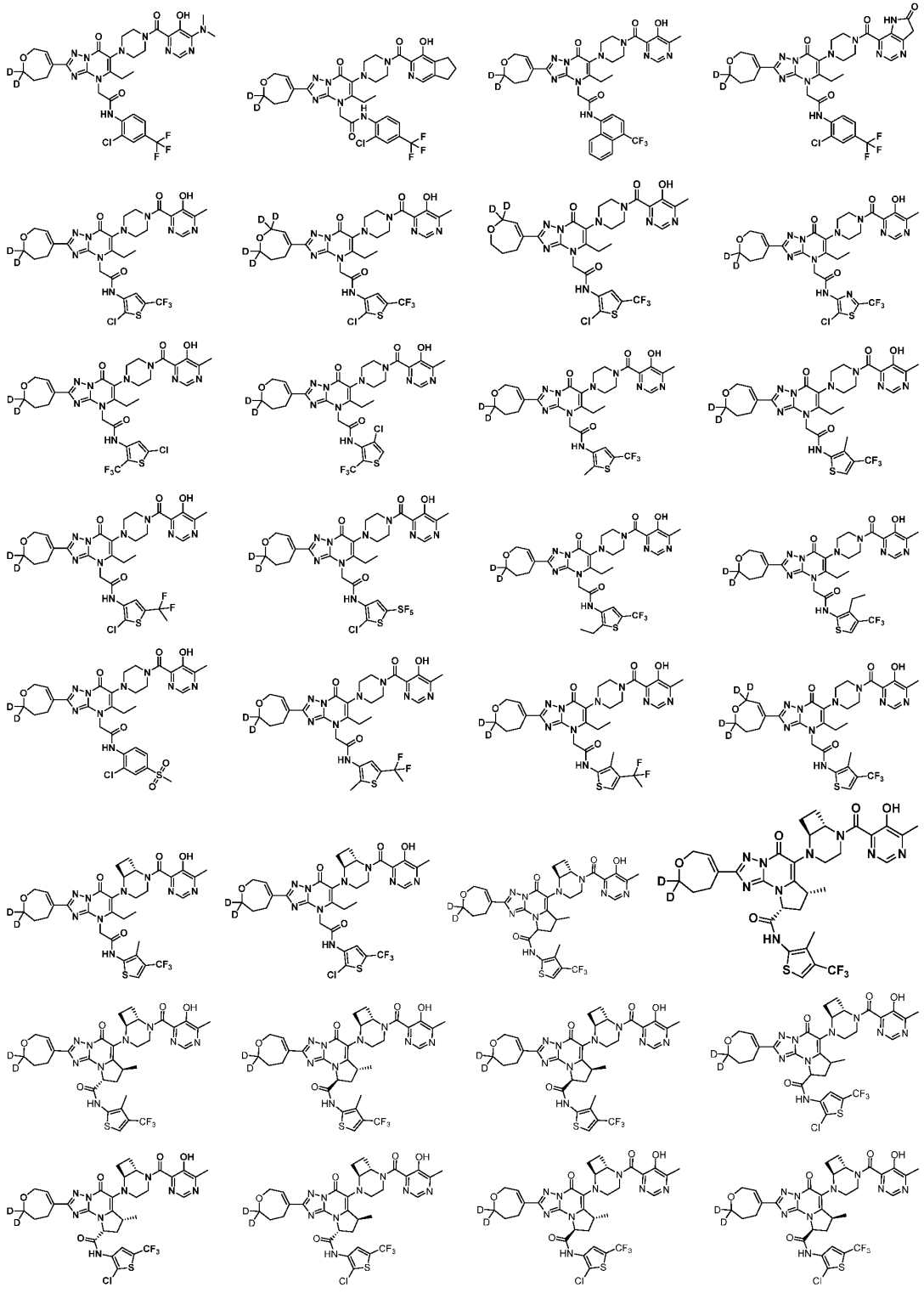


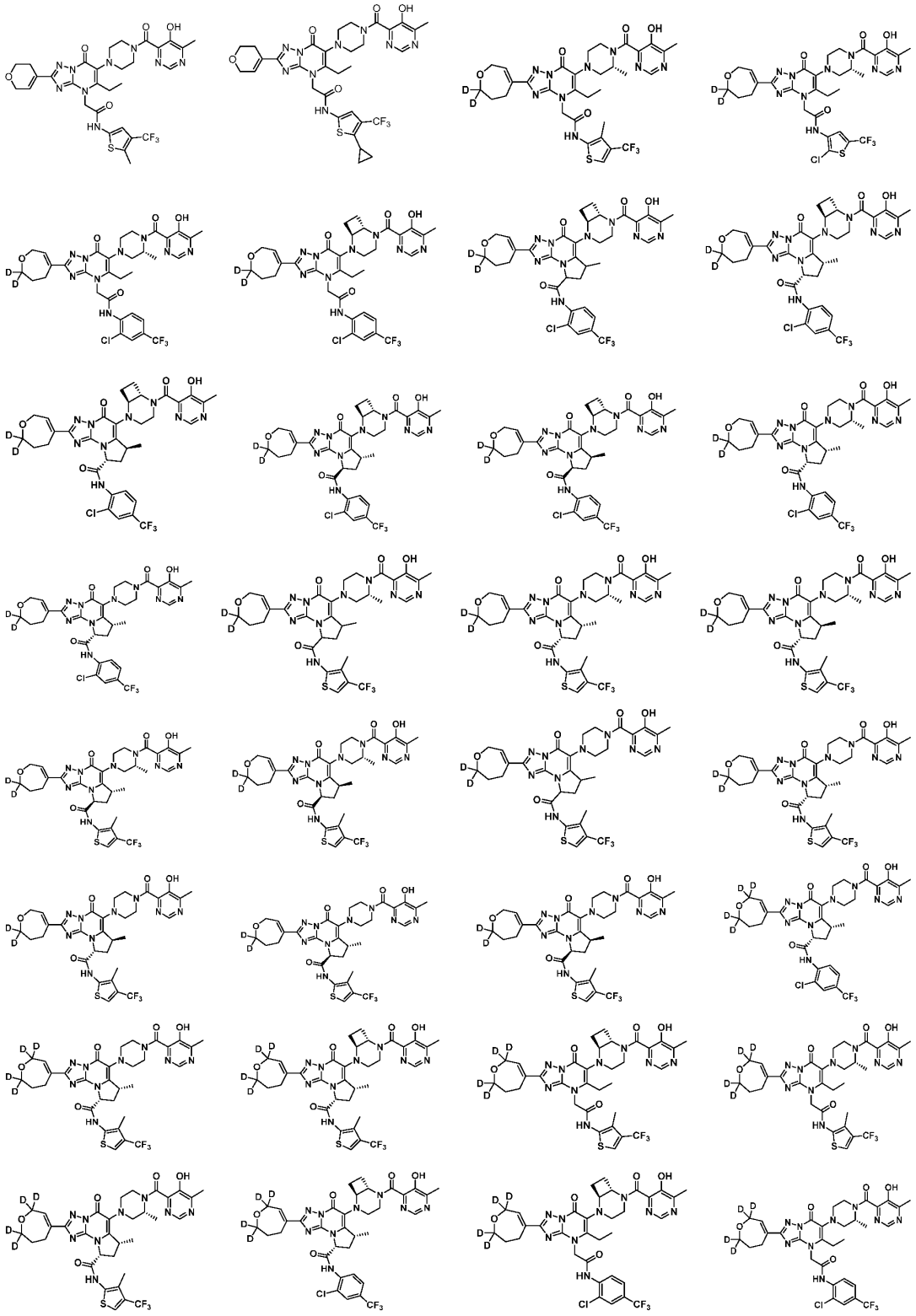


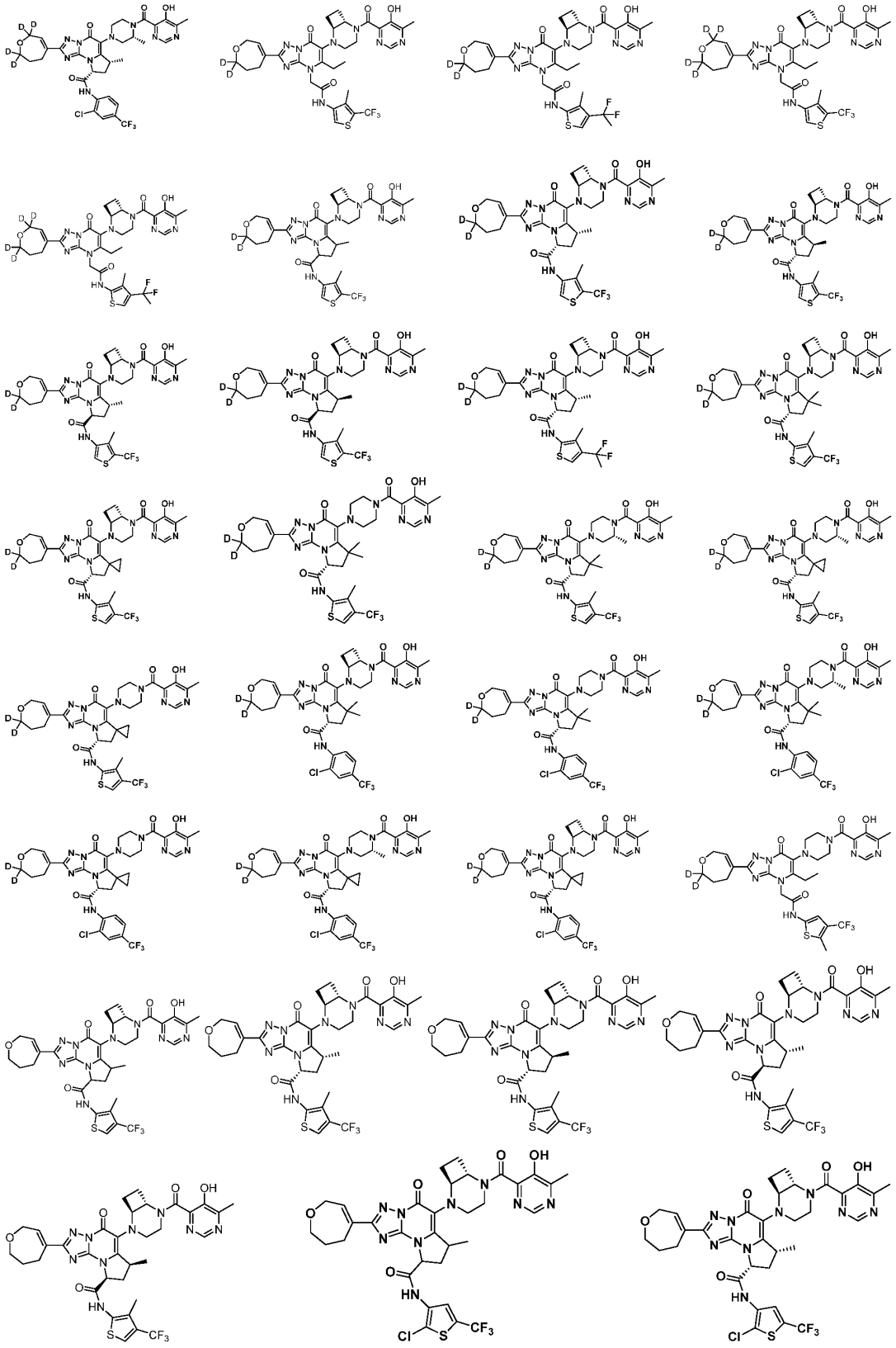


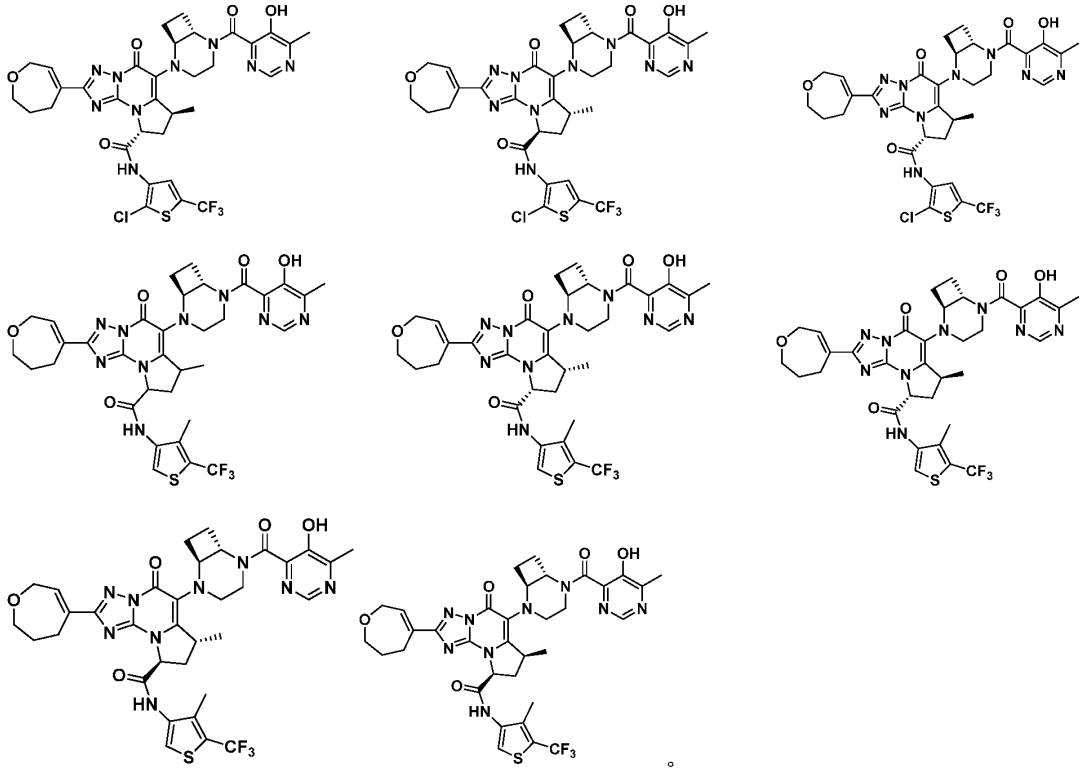












。

22. 如权利要求 6-9 任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件的一个或多个：

（1）R_1 独立地选自羟基或 C_{1-6} 烷基；

（2）R_4 为氘；

（3）R_5 独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

（4）x 选自 0、1 或 2；优选为 2；

（5）R_{2-1} 为氢；（6）R_{7-1} 和 R_{7-2} 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基；

（7）z 选自 0、1 或 2；优选为 2；

（8）u 选自 0、1 或 2；优选为 2。

23. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-22 任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

24. 如权利要求 1-22 任一项所述的化合物、立体异构体或其药学上可接受的盐或权利要求 23 所述的药物组合物在制备治疗癌症的药物中的用途；所述的癌症选自结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌或胃癌；更优选地，所述的癌症为微卫星不稳定性高或错配修复缺陷的癌症。