

三嗪类化合物及其用途

技术领域

5 本发明属于化学医药领域，涉及一类三嗪类化合物及其用途。

背景技术

炎症小体是一类可识别细胞内病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)或损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)等的蛋白复合物，炎症小体的组装引发蛋白水解，将休眠的 procaspase-1 裂解为有活性的 caspase-1，将细胞因子前体 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 分别转化为成熟的、具有生物学活性的 IL-1 β 和 IL-18，调控炎症相关基因表达等方式产生各种生物学效应。作为机体固有免疫的感受器，炎症小体活化可以抵抗病原体感染和应激损伤，但其活化失控也能造成炎症效应的放大和器官损伤。目前对核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3(NOD-like receptor family, pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症小体的研究最为热门。

NLRP3 炎性小体由传感器(NLRP3)、适配器(ASC，也被称为 PYCARD)和一个效应体(caspase 1)组成。经典的 NLRP3 炎性小体活化由两种信号共同刺激激活，第一信号激活 TLR4(Toll like receptor4)信号通路，促进 NF- κ B 入核，诱导 IL-1 β 和 IL-18 等前体的产生，并诱导 NLRP3 的翻译后修饰。第二信号促进 NLRP3/ASC/pro-caspase-1 复合体形成，即在被激活时与含有半胱天冬酶活化和募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白(ASC, Apoptosis-Associated Specklike Protein containing a CARD)聚合，ASC 再与 cysteine protease caspase-1 相互作用形成称为炎性体的复合物，前体形式的半胱天冬酶(pro-caspase-1)自剪切成活化形式，2 活化的半胱天冬酶-1 (caspase-1)切割前体形式的促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18，使其转化为活性形式的 IL-1 β 和 IL-18 并释放到胞外，募集炎症细胞聚集，扩大炎症反应。ASC 斑点样蛋白还可以募集并活化胱天蛋白酶-8(caspase-8)，切割前体形式的 IL-1 β 和 IL-18 使其转变为成熟形式并引发细胞焦亡。非经典的 NLRP3 炎性小体活化不依赖于 TLR4 信号通路活化，它是由半胱天冬酶-11 直接识别胞内的 LPS，启动 NLRP3 炎性小体活化，促进 Gasdermin D 的活化与释放从而介导细胞死亡。

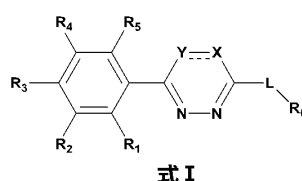
30 NLRP3 的异常活化与许多疾病相关，主要包括炎性体相关疾病、免疫学疾病、炎症性疾病、神经系统疾病、自身免疫性疾病和或自身炎症性疾病、癌症、慢性代谢性疾

病以及神经相关疾病。例如隐热蛋白相关周期综合征(CAPS)、穆克尔-韦尔斯综合征(MWS)、家族性寒冷性自身炎性综合征(FCAS)、新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID)、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝病、移植物抗宿主病、多发性硬化(MS)、类风湿性关节炎、I型/II型糖尿病及相关并发症(例如肾病、视网膜病)、牛皮癣、阿尔茨海默氏病、动脉粥样硬化、痛风、慢性肾疾病、脓毒症、肝纤维化、特发性肺纤维化、癫痫、神经病理性疼痛、抑郁症、帕金森病、哮喘、急性心肌梗塞、红斑狼疮、类风湿性关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、炎症性肠病、类风湿性关节炎、强制性脊髓炎、支气管哮喘、急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺部疾病或者缺血性中风。NLRP3处于细胞因子的上游，可以从根源上阻断炎症，因此开发新的NLRP3炎性小体抑制剂具有较高的研究价值。

发明内容

本发明的目的在于发明一类三嗪类化合物及其用途，或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、氘代物、前药、药学上可接受的盐或共晶，包含其药物组合物，以用于治疗NLRP3相关疾病。

第一方面，本发明提供了式I所示化合物或其药学上可接受的形式，所述式I结构如下：



其中：

Y---X为单键，Y选自NR_{7a}，X选自C(=O)；

R₁选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN或任选被0-6个取代基取代的以下基团：C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆烷基、-(C=O)NH-C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、3-6元环烷基；R₁中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂或-CN；

R₂和R₄独立地选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN或任选被0-6个取代基取代的以下基团：C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆烷基、-(C=O)NH-C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、3-6元环烷基；R₂和R₄中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂或-CN；

R₃选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN或任选被0-6个取代基取代的以下基团：C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆烷基、-(C=O)NH-C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、3-6元环烷基、5-6元杂环烷基、苯基、5-6元杂芳基；R₃中，所述取

代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或 3-6 元环烷基；R₃ 中，所述 5-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

R₅ 选自氢、氘、卤素、-NH₂、-CN 或任选被 0-6 个取代基取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-(C=O)NH-C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、3-6 元环烷基；R₅ 中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN；

或者，R₂ 与 R₃、R₃ 与 R₄ 或者 R₄ 与 R₅ 与它们所连接的原子一起形成被 0-6 个取代基取代的 5-6 元烷烃环、苯环、5-6 元烷烃杂环或者 5-6 元杂芳环，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氟代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 氟代烷基、-O-C₁₋₆ 氘代烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 氟代环烷基，或者同一碳原子连接的 2 个所述取代基形成 3-6 元环烷基；R₂ 与 R₃、R₃ 与 R₄ 或者 R₄ 与 R₅ 与它们所连接的原子相连成环时，所述 5-6 元烷烃杂环、5-6 元杂芳环含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

且，当 R₁ 选自 -OH 时，R₂ 和 R₃ 与它们所连接的原子一起形成被 0-6 个取代基取代的苯环、5-7 元烷烃杂环或者 5-6 元杂芳环，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氟代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 氟代烷基、-O-C₁₋₆ 氘代烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 氟代环烷基，或者同一碳原子连接的 2 个所述取代基形成 3-6 元环烷基；R₂ 和 R₃ 与它们所连接的原子相连成环时，所述 5-7 元烷烃杂环、5-6 元杂芳环含有 1~3 个选自 N、S 中至少一个的杂原子或者含有 2 个 O 原子；

L 选自 -(CH₂)_{n1}-、O、-(CH₂)_{n1}-NH-、-NH-(CH₂)_{n1}-、-NH-CH(CH₂)_{n1}(CH₃)-，n1 为选自 0-3 的整数；

R₆ 选自被 0-6 个取代基取代的 6~10 元芳基、5~10 元杂芳基、3-8 元杂环烷基、3-8 元环烷基、6~10 元螺环烷基、6~10 元杂螺环烷基、6~10 元桥环烷基、6~10 元杂桥环烷基、C₁₋₆ 烷基；R₆ 中，所述取代基选自 R_{8a}、卤素、氧代基、-OR_{8a}、-SR_{8a}、-C(=O)R_{8a}、-OC(=O)R_{8a}、-C(=O)OR_{8a}、-C(=O)NR_{8a}R_{8b}、-NR_{8a}C(=O)R_{8b}、-NR_{8a}R_{8b}、-SO₂R_{8a}、-SO₂NR_{8a}R_{8b}、-NR_{8a}SO₂R_{8b}、-CN；R₆ 中，所述 5~10 元杂芳基、3-8 元杂环烷基、6~10 元杂螺环烷基、6~10 元杂桥环烷基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

R_{8a} 和 R_{8b} 独立地选自氢、氘或者被 0-6 个取代基取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、3-6 元环烷基亚甲基或者 4-6 元杂环烷基亚甲基；R_{8a}、R_{8b} 中，所述取代基选自：氘、卤素、-N(R_{10a}R_{10b})、-OH、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 氘代烷基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基、3-6 元环烷基亚甲基或者 4-6 元杂环烷基亚甲基；R_{8a}、R_{8b} 中，所述 4-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基、4-6 元

杂环烷基亚甲基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子，所述取代基中 4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烷基亚甲基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

或者， R_{8a} 与 R_{8b} 与它们所连接的原子形成被 0-6 个取代基取代的 3-6 元烷基杂环； R_{8a} 与 R_{8b} 与它们所连接的原子相连成环时，所述取代基选自：氘、卤素、-N(R_{11a} R_{11b})、-OH、-CN、 C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基； R_{8a} 与 R_{8b} 与它们所连接的原子相连成环时，所述 3-6 元杂环烷基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子，所述取代基中 4-6 元杂环烷基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

R_{7a} 选自氢或者任选被 0-6 个取代基取代的以下基团： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基； R_{7a} 中，所述取代基选自：氢、氘、卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN； R_{7a} 中，所述 4-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

R_{10a} 、 R_{10b} 、 R_{11a} 和 R_{11b} 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基；

所述药学上可接受的形式选自药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、氮氧化物、同位素标记物、代谢物或前药。

在本发明的一些实施例中， R_1 选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或者任选被 0-6 个取代基取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-S- C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6 元环烷基，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN。

在本发明的一些优选实施例中， R_1 选自氢、氘、F、Cl、-OH、-NH₂、-CN 或者任选被 0-3 个取代基取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-S- C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基，所述取代基选自：氘、F、Cl、-OH、-NH₂ 或 -CN。

在本发明的一些更优选实施例中， R_1 选自氢、氘、F、Cl、-OH、-CH₃、氟代甲基、氘代甲基、甲氧基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、氟代环丙基。

在本发明的一些实施例中， R_2 和 R_4 独立地选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或者任选被 0-6 个取代基取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-S- C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6 元环烷基，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN。

在本发明的一些优选实施例中， R_2 和 R_4 独立地选自氢、氘、F、Cl、-OH、-NH₂、-CN 或者任选被 0-3 个取代基取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-S- C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基，所述取代基选自：氘、F、Cl、-OH、-NH₂ 或 -CN。

在本发明的一些更优选实施例中， R_2 和 R_4 独立地选自氢、氘、F、Cl、-OH、-CH₃、氟代甲基、氘代甲基、甲氧基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、氟代环丙基。

在本发明的一些实施例中， R_3 选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或任选被 0-6

个取代基取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基； R_3 中，所述取代基选自：氘、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或者环丙基； R_3 中，所述 5-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子。

5 在本发明的一些优选实施例中， R_3 选自氢、氘、F、Cl、 $-CN$ 或任选被 0-3 个取代基取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基； R_3 中，所述取代基选自：氘、F、Cl、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或环丙基； R_3 中，所述 5-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基含有 1~2 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子。

10 在本发明的一些更优选实施例中， R_3 选自氢、氘、F、Cl、甲基、氟代甲基、氘代甲基、甲硫基、氟代甲硫基、氘代甲硫基、甲氧基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、氟代环丙基、乙烯基、乙炔基、苯基、氟代苯基、氘代苯基。

在本发明的一些实施例中， R_5 选自氢、氘、卤素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 或者任选被 0-6 个取代基取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6 元环烷基，所述取代基选自：氘、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-CN$ 。

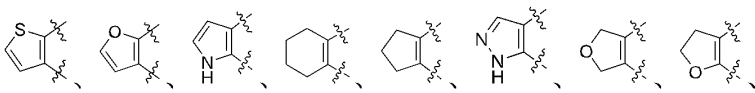
在本发明的一些优选实施例中， R_5 选自氢、氘、F、Cl、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 或者任选被 0-3 个取代基取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、3-6 元环烷基，所述取代基选自：氘、F、Cl、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-CN$ 。

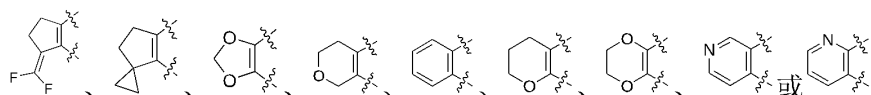
在本发明的一些更优选实施例中， R_5 选自氢、氘、F、Cl、 $-CH_3$ 、氟代甲基、氘代甲基、甲氧基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、氟代环丙基。

在本发明的一些实施例中， R_2 与 R_3 、 R_3 与 R_4 或者 R_4 与 R_5 可以与它们所连接的原子一起形成被 0-6 个取代基取代的 5-6 元烷烃环、苯环、5-6 元烷烃杂环或者 5-6 元杂芳环，所述取代基选自：氘、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、氧代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟代烷基、 C_{1-4} 氘代烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O$ -氟代 C_{1-4} 烷基、 $-O$ -氘代 C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基或 3-6 元氟代环烷基，或者同一碳原子连接的 2 个所述取代基形成 3-4 元环烷基； R_2 与 R_3 、 R_3 与 R_4 或者 R_4 与 R_5 与它们所连接的原子相连成环时，所述 5-6 元烷烃杂环、5-6 元杂芳环含有 1~2 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子。

在本发明的一些优选实施例中， R_2 与 R_3 或者 R_3 与 R_4 与它们所连接的原子一起形

成被 0-3 个取代基取代的

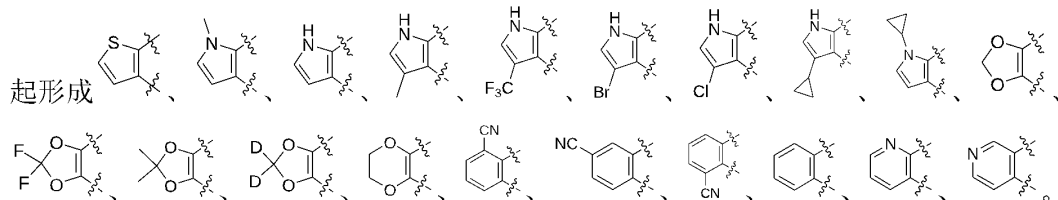



 或
 
 , 所述取代基选自: 氘、F、Br、Cl、-OH、-NH₂、-CN、氧代基、甲基、氟代甲基、氘代甲基、甲氧基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基或氟代环丙基, 或者同一碳原子连接的 2 个所述取代基形成 3-4 元环烷基。

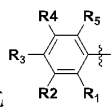
- 5 在本发明的一些实施例中, 当 R₁ 选自 -OH 时, R₂ 和 R₃ 与它们所连接的原子一起形成被 0-6 个取代基取代的苯环、5-6 元烷烃杂环或者 5-6 元杂芳环, 所述取代基选自: 氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氟代烷基、C₁₋₄ 氘代烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-O-氟代 C₁₋₄ 烷基、-O-氘代 C₁₋₄ 烷基、3-6 元环烷基或 3-6 元氟代环烷基, 或者同一碳原子连接的 2 个所述取代基形成 3-4 元环烷基; R₂ 和 R₃ 与它们所连接的原子相连成环时,
- 10 所述 5-6 元烷烃杂环含有 2 个 O 原子, 所述 5-6 元杂芳环含有 1~2 个选自 N、S 中至少一个的杂原子。

在本发明的一些优选实施例中, 当 R₁ 选自 -OH 时, R₂ 和 R₃ 与它们所连接的原子一

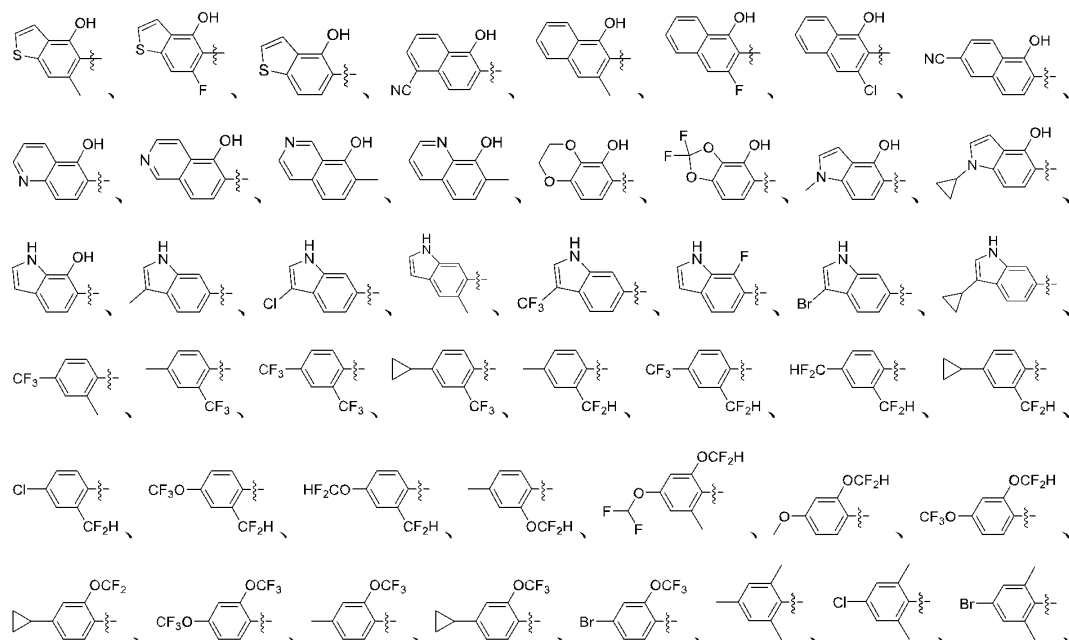
起形成

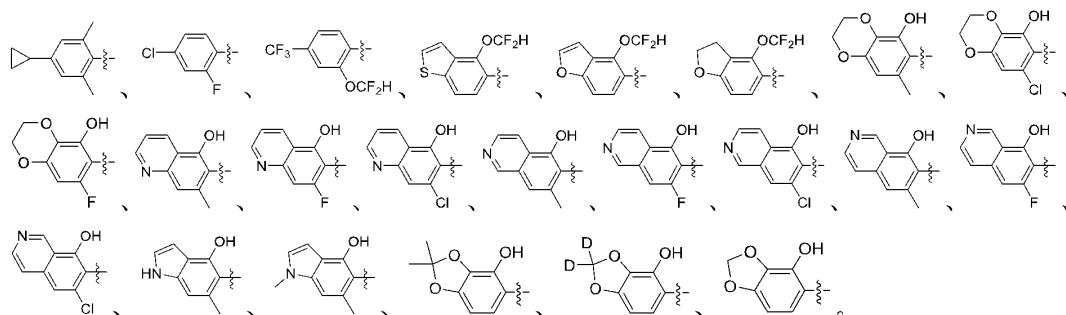


- 15 在本发明的一些实施例中, 结构单元



选自:

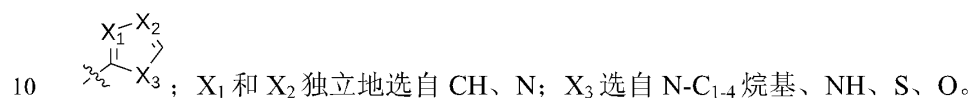




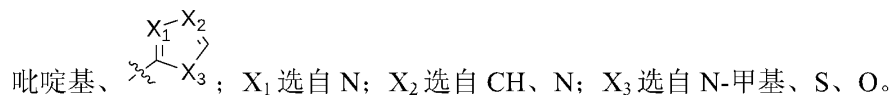
在本发明的一些实施例中， R_{7a} 选自氢或者任选被 0-3 个取代基取代的以下基团：

- 5 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基； R_{7a} 中，所述取代基选自：氢、氘、卤素、-OH、-NH₂ 或-CN。

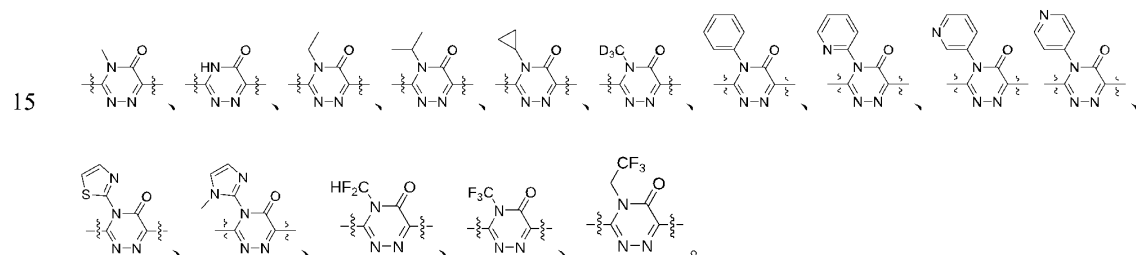
在本发明的一些优选实施例中， R_{7a} 选自氢或者 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟代烷基、 C_{1-4} 氘代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氟代烷氧基、 C_{1-4} 氘代烷氧基、羧基、 C_{1-4} 烷氧羰基、 C_{1-4} 氟代烷氧羰基、 C_{1-4} 氘代烷氧羰基、3~6 元环烷基、3~6 元氟代环烷基、苯基、吡啶基或者



在本发明的一些更优选实施例中， R_{7a} 选自氢、甲基、氘代甲基、氟代甲基、乙基、氟代乙基、异丙基、氟代异丙基、环丙基氟代环丙基、环己基、氟代环己基、苯基、2-

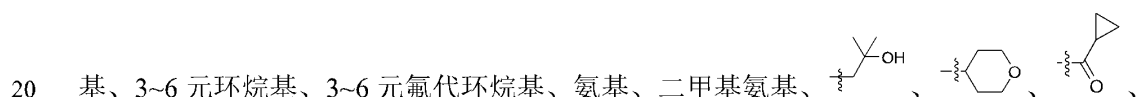


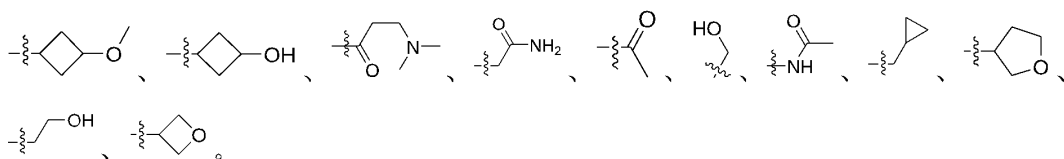
在本发明的一些实施例中，结构单元 选自：



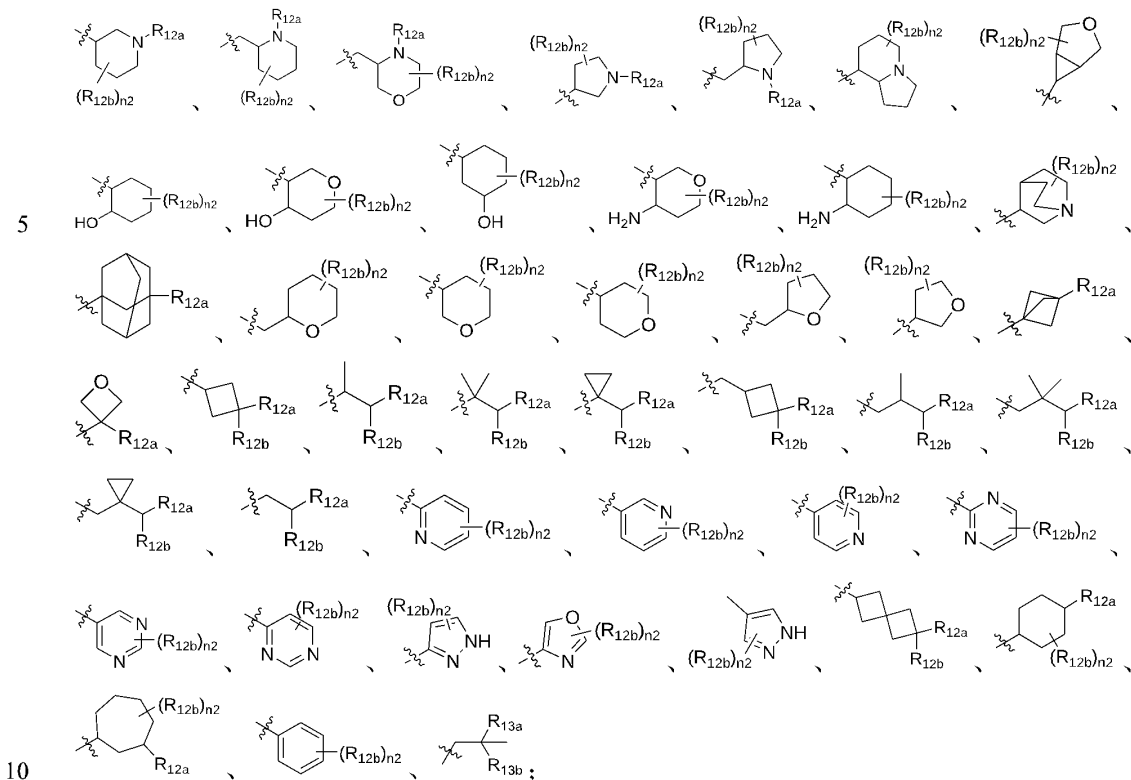
在本发明的一些实施例中，L 选自 O、-NH-、-NH-CH₂-、-NH-CH(CH₃)-。

在本发明的一些实施例中， R_6 中，所述取代基选自氟、氯、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟代烷基、 C_{1-4} 氘代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氟代烷氧基、 C_{1-4} 氘代烷氧





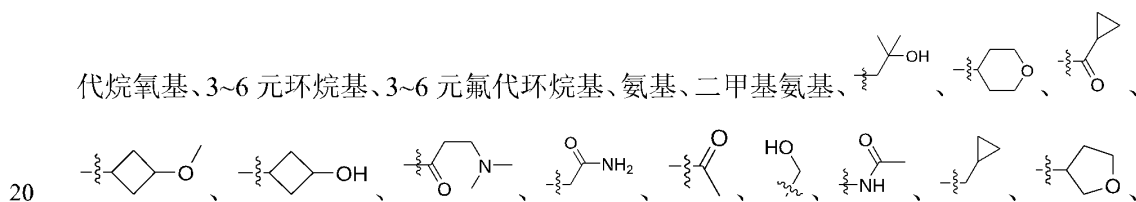
在本发明的一些实施例中， R_6 选自以下所述的结构：

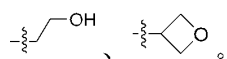


R_{12a} 和 R_{12b} 独立地选自 R_{8a} 、卤素、氧代基、 $-OR_{8a}$ 、 $-SR_{8a}$ 、 $-C(=O)R_{8a}$ 、 $-OC(=O)R_{8a}$ 、 $-C(=O)OR_{8a}$ 、 $-C(=O)NR_{8a}R_{8b}$ 、 $-NR_{8a}C(=O)R_{8b}$ 、 $-NR_{8a}R_{8b}$ 、 $-SO_2R_{8a}$ 、 $-SO_2NR_{8a}R_{8b}$ 、 $-NR_{8a}SO_2R_{8b}$ 、 $-CN$ ； n_2 为 0-6 的整数。

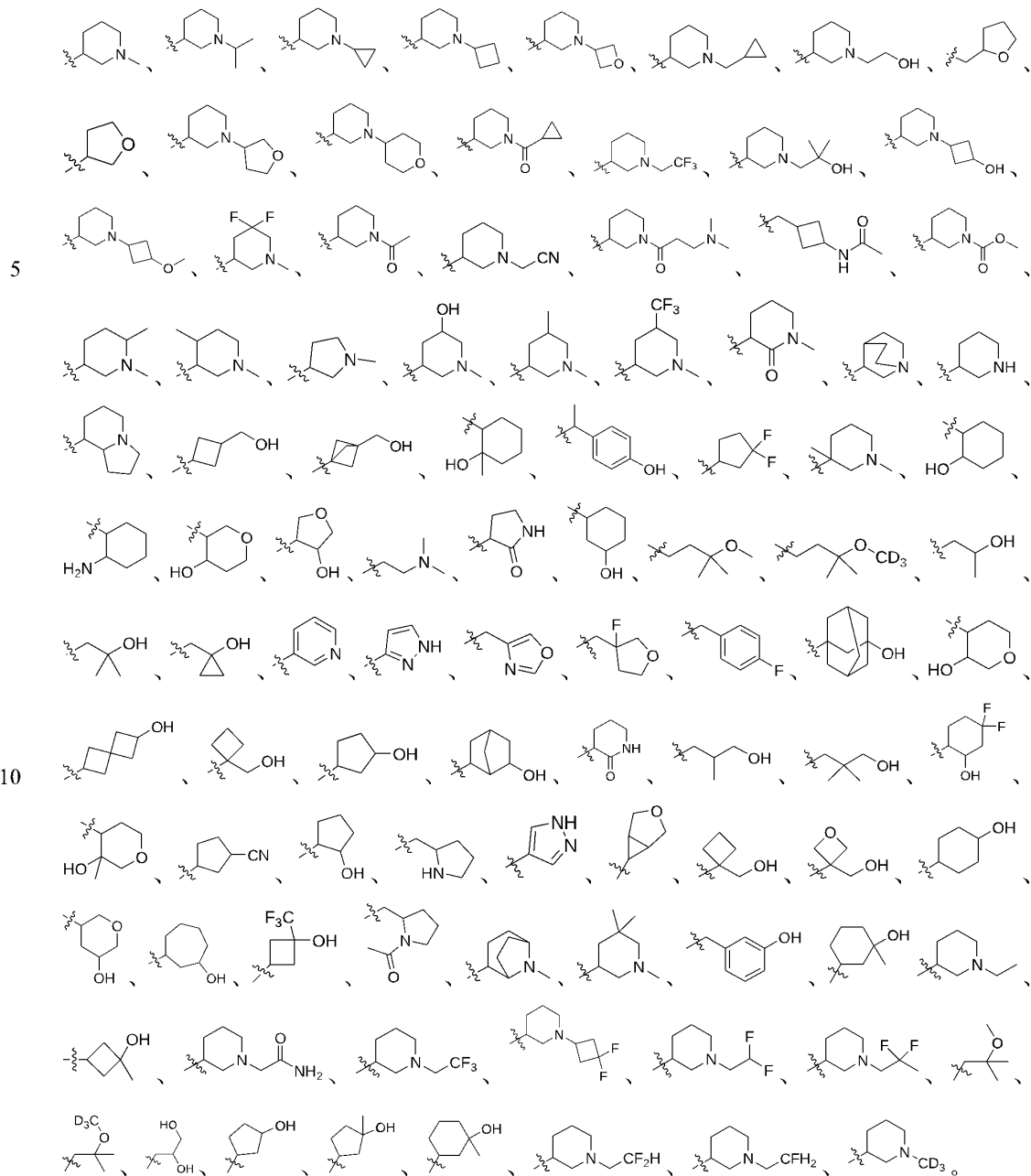
在本发明的一些优选实施例中，R_{12a}和R_{12b}独立地选自R_{8a}、氟、氧代基、-OR_{8a}、
15 -SR_{8a}、-C(=O)R_{8a}、-OC(=O)R_{8a}、-C(=O)OR_{8a}、-C(=O)NR_{8a}R_{8b}、-NR_{8a}C(=O)R_{8b}、-NR_{8a}R_{8b}、
-SO₂R_{8a}、-SO₂NR_{8a}R_{8b}、-NR_{8a}SO₂R_{8b}、-CN；n₂为0-3的整数。

在本发明的一些更优选实施例中，R_{12a}和R_{12b}独立地选自氟、氯、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄氟代烷基、C₁₋₄氘代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄氟代烷氧基、C₁₋₄氘

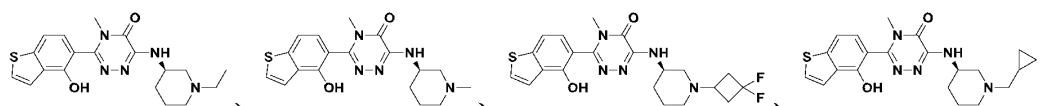


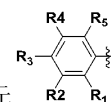
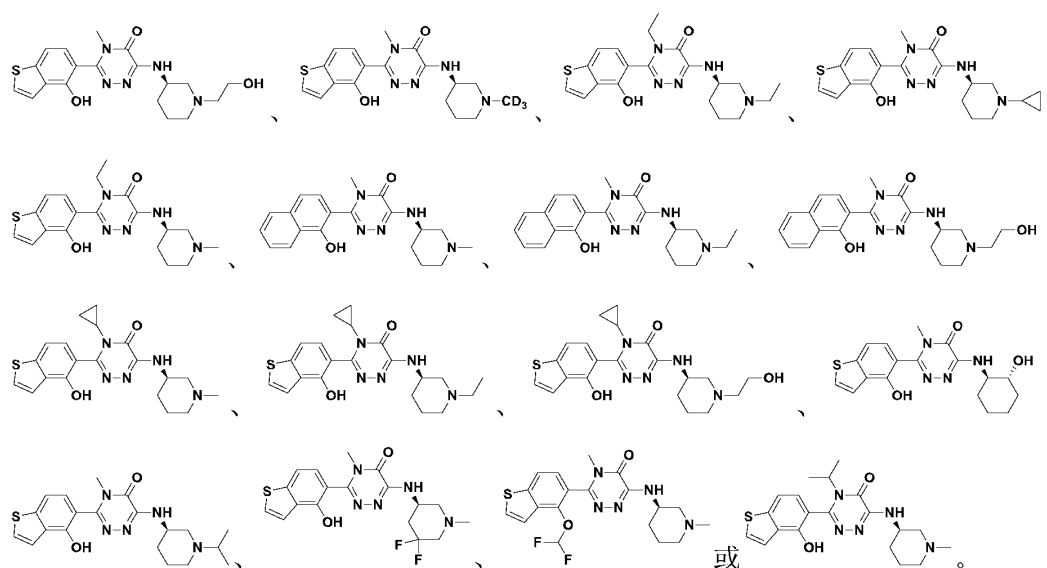


在本发明的一些实施例中， R_6 选自以下结构：

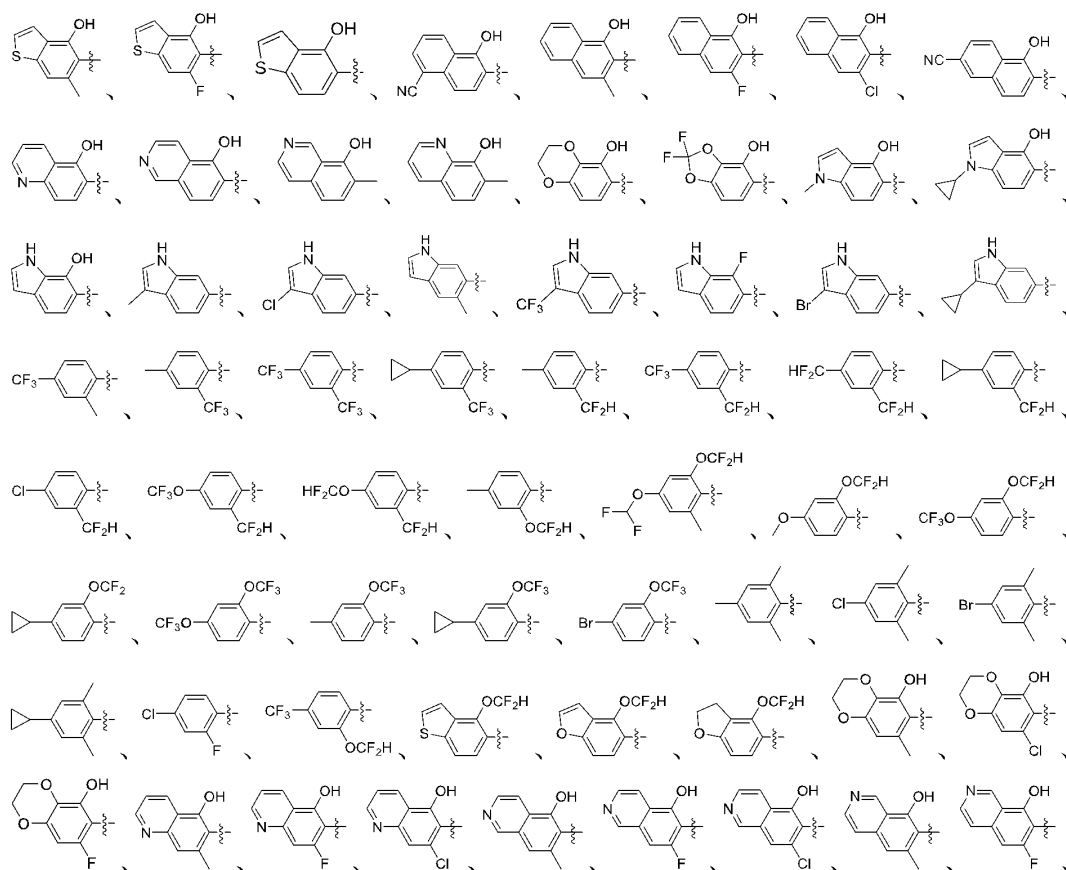


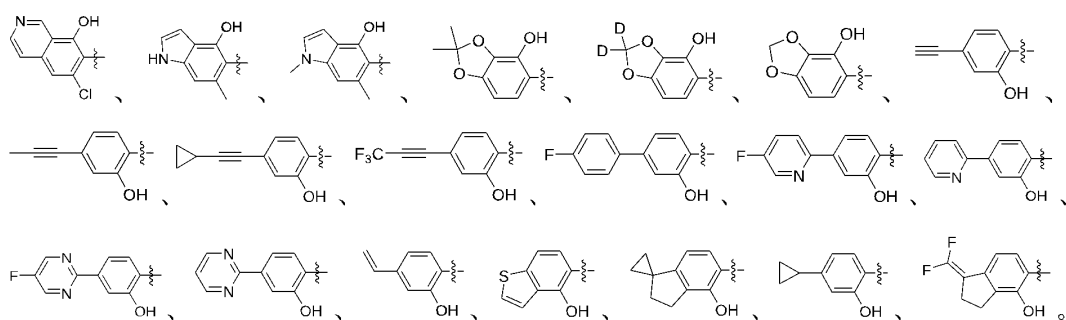
本发明还提供了一些具体化合物，所述化合物选自：



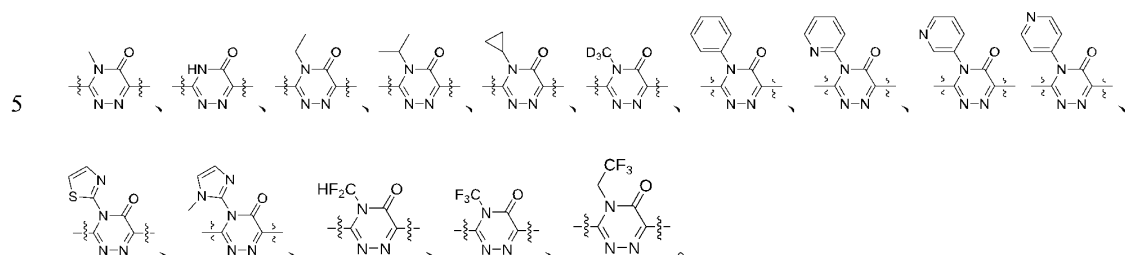


5 本发明还提供了另一个相似化合物，在本发明的一些实施例中，结构单元选自：



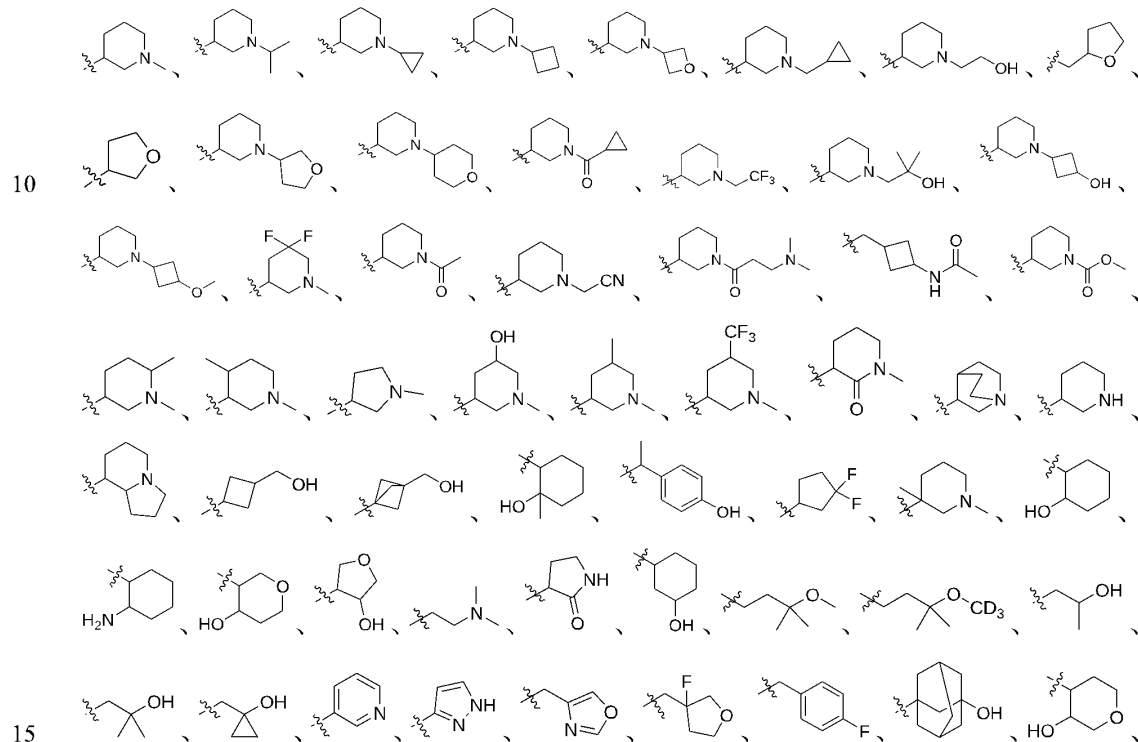


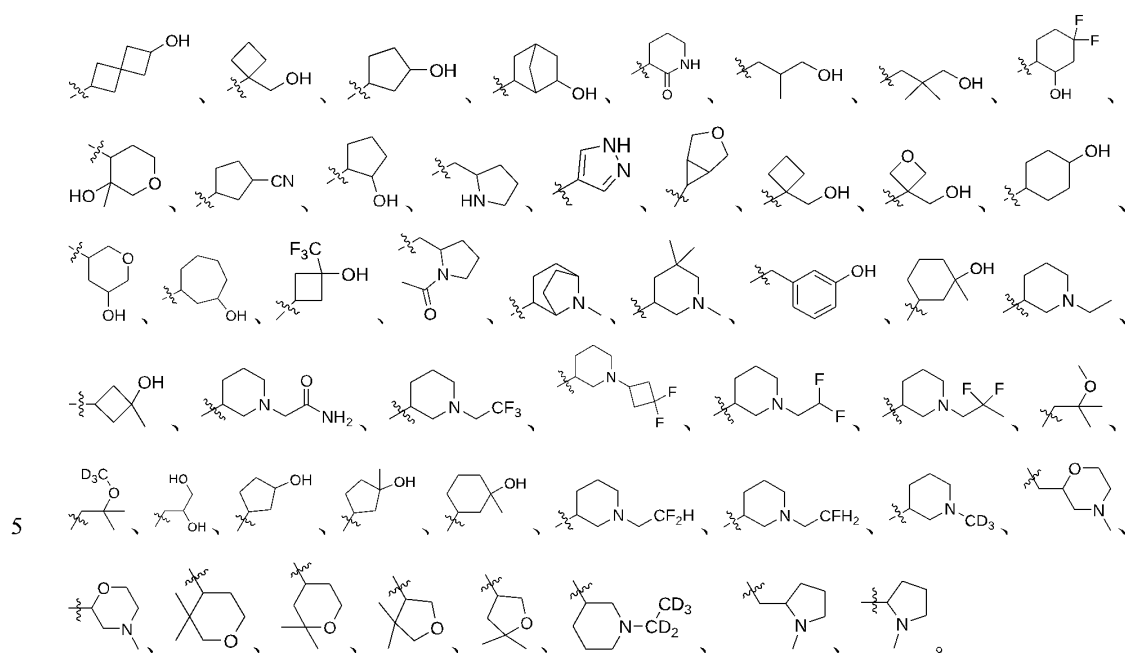
在本发明的一些实施例中，结构单元 $\begin{array}{c} \text{Y}=\text{X} \\ \text{N}=\text{N} \end{array}$ 选自：



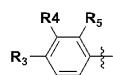
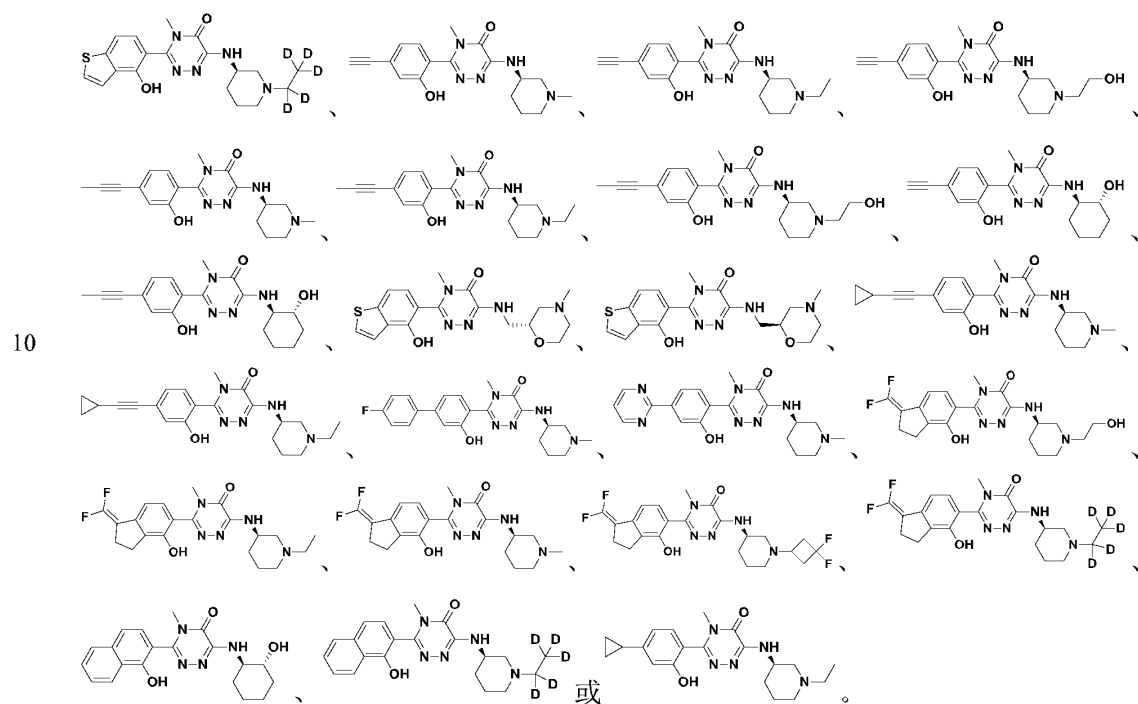
在本发明的一些实施例中，L 选自 O、-NH-、-NH-CH₂-、-NH-CH(CH₃)-。

在本发明的一些实施例中，R₆ 选自以下结构：

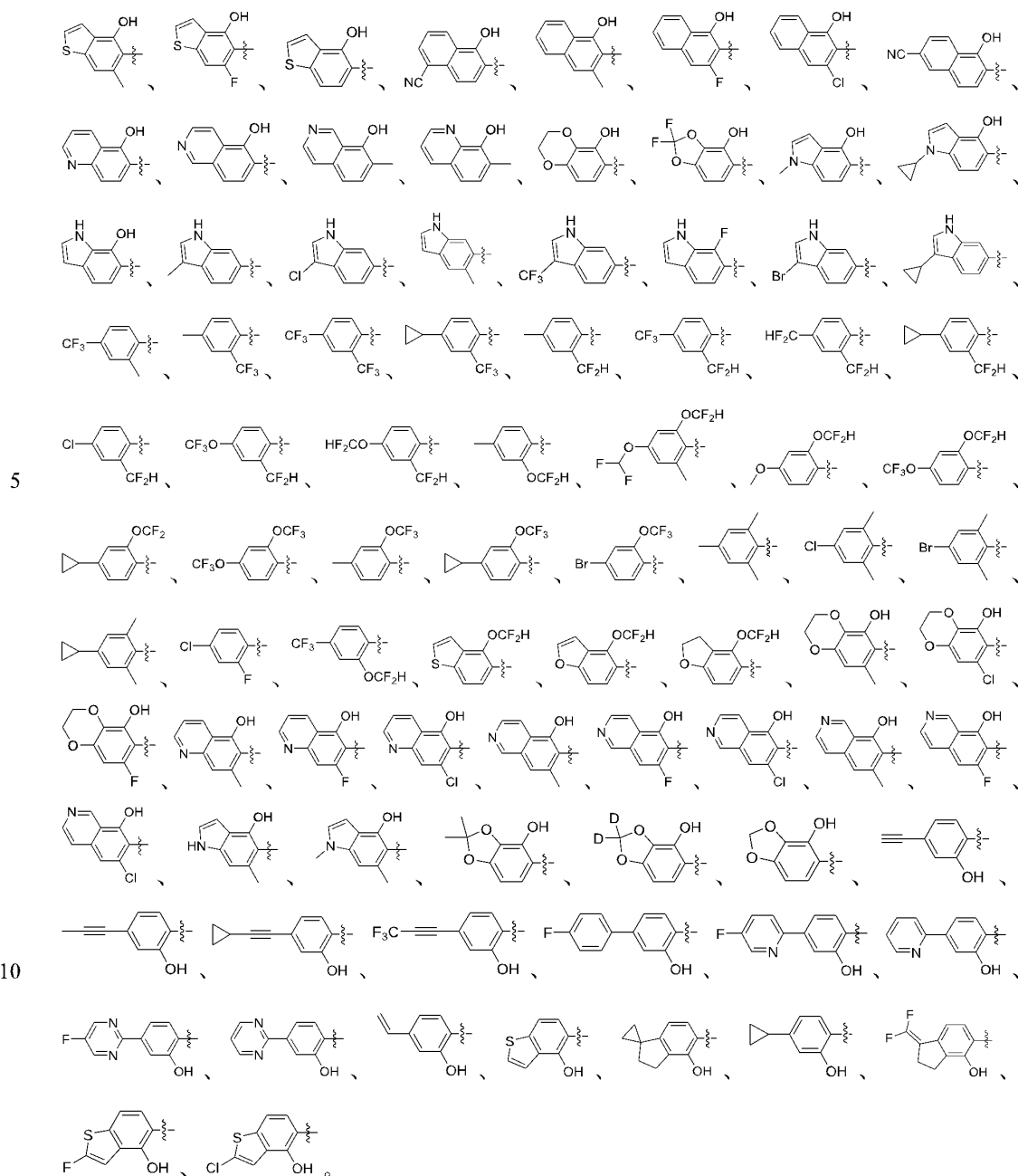




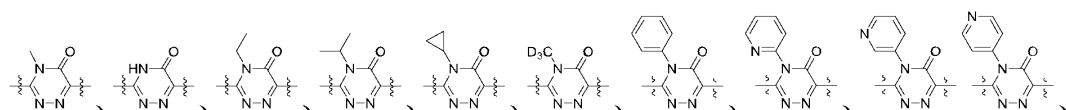
本发明还提供了一些具体化合物，所述化合物选自：

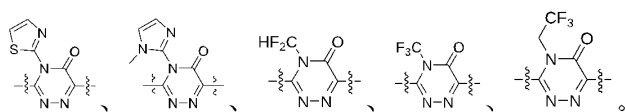


在本方面的一些实施例中，结构单元  选自：



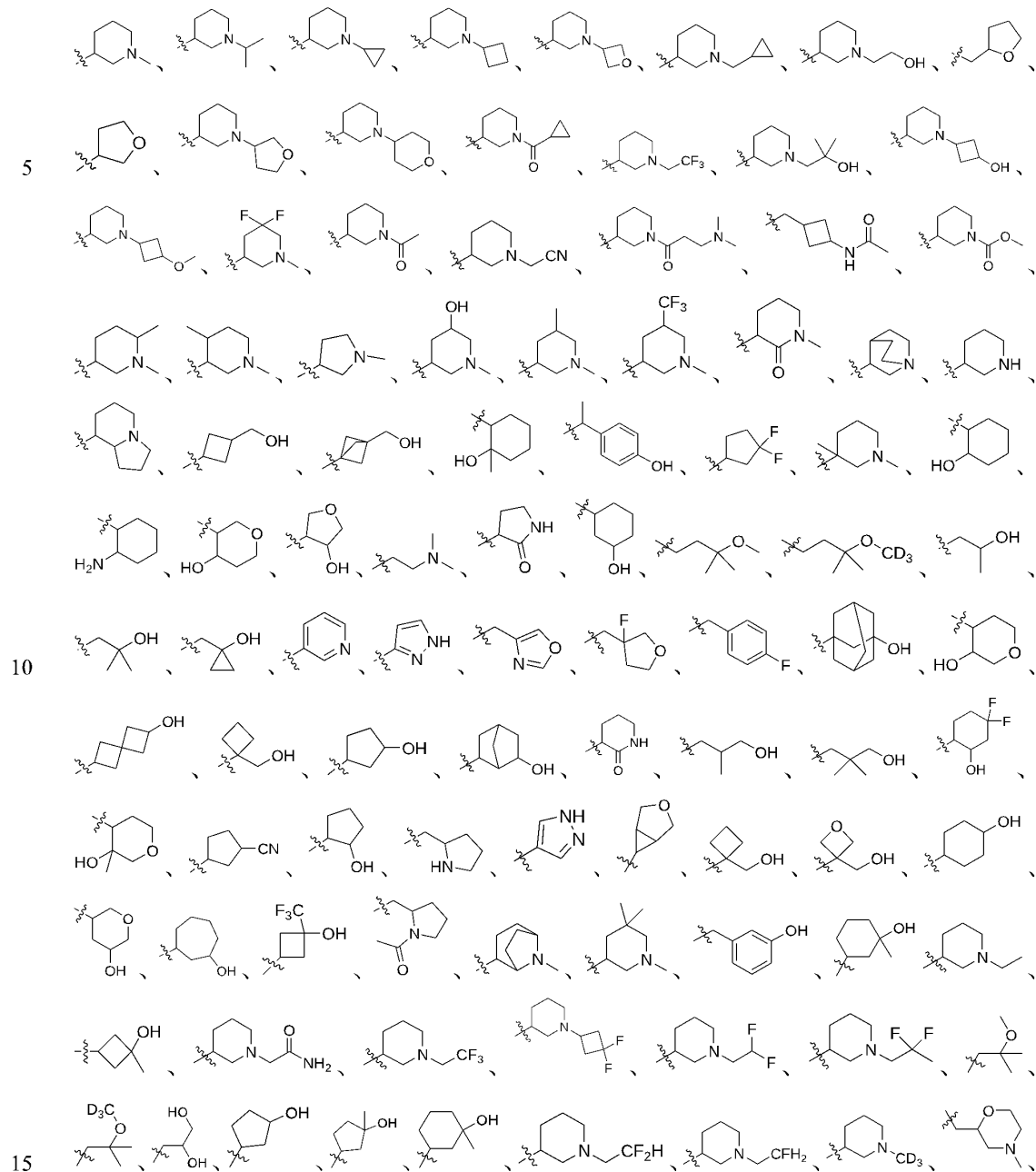
在本方面的一些实施例中，结构单元 $\begin{array}{c} \text{Y} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{X} \end{array}$ 选自：

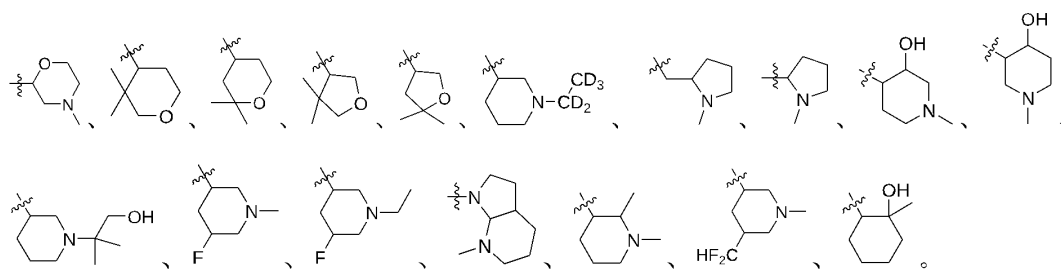




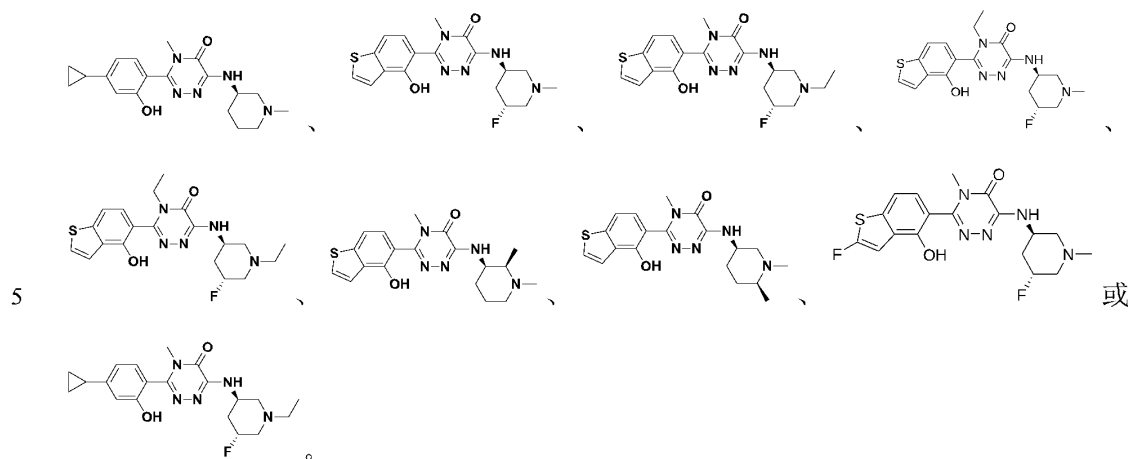
在本方面的一些实施例中，L 选自 O、-NH-、-NH-CH₂-、-NH-CH(CH₃)-。

在本方面的一些实施例中，R₆ 选自以下结构：

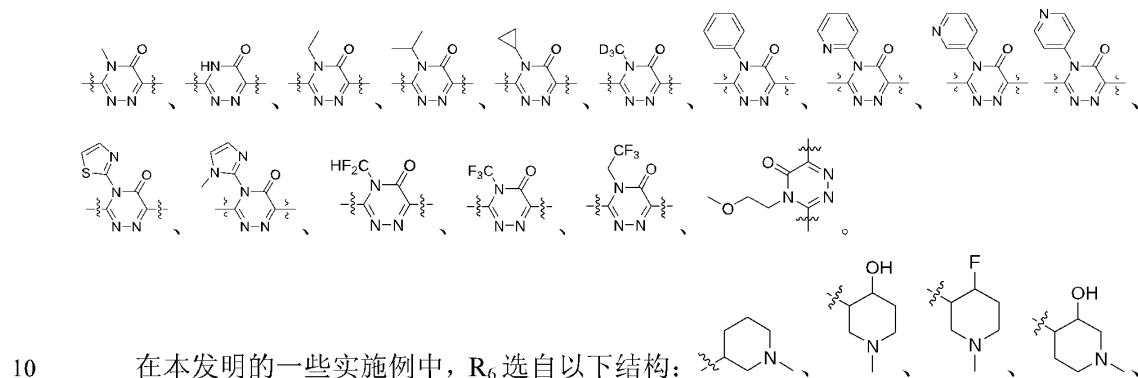




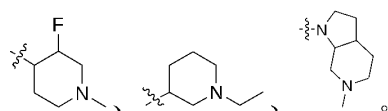
本发明还提供了一些具体化合物，所述化合物选自：



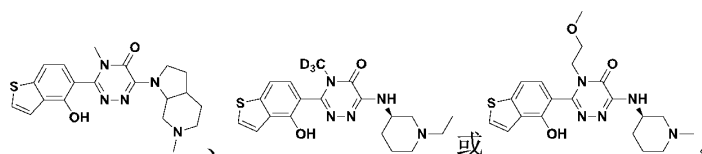
在本发明的一些实施例中，结构单元 $\begin{array}{c} Y \\ \diagup \quad \diagdown \\ N \quad N \\ \diagdown \quad \diagup \\ X \end{array}$ 选自：



在本发明的一些实施例中， R_6 选自以下结构：



本发明还提供了一些具体化合物，所述化合物选自：



第二方面，本发明提供了一种药物组合物，其以前述式 I 化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、氮氧化物、同位素标记物、代谢物或前药为活性成分，辅以药学上可接受的载体。

- 5 本发明的进一步的目的在于提供一种制备本发明的药物组合物的方法，所述方法包括将含式 I 化合物或其药学上可接受的形式、或者它们的混合物、与一种或多种药学上可接受的载体组合。

在本发明的药物组合物中可使用的药学上可接受的载体为药学上可接受的载体，适合的药学上可接受的载体的实例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences(2005)中所述。

- 10 药物组合物可以以任意形式施用，只要其实现预防、减轻、防止或者治愈人类或动物患者的症状即可。例如，可根据给药途径制成各种适宜的剂型。

在另一些实施方案中，本发明的化合物或药物组合物的施用可以与另外的治疗方法组合。所述另外的治疗方法可以选自，但不限于：放射疗法、化疗疗法、免疫疗法，或其组合。

- 15 本发明还涉及一种药物制剂，其以上述式 I 化合物或其药学上可接受的形式、或它们的混合物、或者本发明的药物组合物作为活性成分。在一些实施方案中，所述制剂的形式为固体制剂、半固体制剂、液体制剂或气态制剂。

- 20 本发明的进一步的目的在于提供一种制品，例如以试剂盒形式提供。本文所用的制品意图包括但不限于药盒和包装。本发明的制品包含：(a)第一容器；(b)位于第一容器中的药物组合物，其中所述组合物包含：第一治疗剂，所述第一治疗剂包括：含式 I 化合物或其药学上可接受的形式、或者它们的混合物；(c)任选存在的包装说明书，其说明所述药物组合物可用于治疗肿瘤病症(如下文所定义)；和(d)第二容器。

- 25 所述第一容器为用于容纳药物组合物的容器。此容器可用于制备、储存、运输和/或独立/批量销售。第一容器意图涵盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如用于乳膏制品)，或者用于制备、容纳、储存或分配药物产品的任何其它容器。

所述第二容器为用于容纳所述第一容器和任选包装说明书的容器。所述第二容器的实例包括但不限于盒(例如纸盒或塑料盒)、箱、纸箱、袋(例如纸袋或塑料袋)、小袋和粗布袋。所述包装说明书可经由扎带、胶水、U 形钉或别的粘附方式物理粘附于所述第一容器的外部，或者其可放在所述第二容器的内部，而无需与所述第一容器粘附的任何

物理工具。或者，所述包装说明书位于所述第二容器的外面。当位于所述第二容器的外面时，优选的是所述包装说明书经由扎带、胶水、U形钉或别的粘附方式物理粘附。或者，其可邻接或接触所述第二容器的外部，而无需物理粘附。

所述包装说明书为商标、标签、标示等，其列举了与位于所述第一容器内的药物组合物相关的信息。所列出的信息通常由管辖待销售所述制品的区域的管理机构(例如美国食品与药品管理局)决定。优选所述包装说明书具体列出了所述药物组合物获准用于的适应症。所述包装说明书可由任何材料制成，可从所述材料上读取包含于其中或其上的信息。优选所述包装说明书为可印刷材料(例如纸、塑料、卡纸板、箔、胶粘纸或塑料等)，其上可形成(例如印刷或施涂)所需信息。

第三方面，本发明提供前述式 I 化合物，及相关具体化合物或其药学上可接受的形式、或者本发明的药物组合物在制备用于预防或治疗 NLRP3 相关疾病的药物中的用途。

本发明提供一种用于预防或治疗 NLRP3 相关疾病的方法，所述方法包括向有此需要的个体施用上述式 I 化合物或其药学上可接受的形式、或者本发明的药物组合物。

本发明提供上述式 I 化合物或其药学上可接受的形式或者本发明的药物组合物与另外的治疗方法组合用于预防或治疗 NLRP3 相关疾病的方法，所述另外的治疗方法包括但不限于：放射疗法、化疗疗法，免疫疗法、或其组合。

在一些实施方案中，所述 NLRP3 相关疾病包括：炎性疾病、自身免疫疾病、心血管系统疾病、癌症、肾系统疾病、胃肠道疾病、呼吸系统疾病、内分泌系统疾病或者中枢神经系统疾病。

在一些实施方案中，所述 NLRP3 相关疾病包括：隐热蛋白相关周期综合征(CAPS)、穆克尔-韦尔斯综合征(MWS)、家族性寒冷性自身炎症综合征(FCAS)、新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID)、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝病、移植物抗宿主病、多发性硬化(MS)、类风湿性关节炎、I 型/II 型糖尿病及相关并发症(例如肾病、视网膜病)、牛皮癣、阿尔茨海默氏病、动脉粥样硬化、痛风、慢性肾疾病、脓毒症、肝纤维化、特发性肺纤维化、癫痫、神经病理性疼痛、抑郁症、帕金森病、哮喘、急性心肌梗塞、红斑狼疮、类风湿性关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、炎症性肠病、类风湿性关节炎、强制性脊髓炎、支气管哮喘、急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺部疾病或者缺血性中风。

在进一步优选的实施方案中，本发明的化合物可以与放化疗或免疫疗法联用以预防或治 NLRP3 相关疾病。

本发明的有益效果：

本发明提供了一类三嗪类化合物及其用途，该类化合物及组合物能够用于制备 NLRP3 炎性小体抑制剂，为治疗 NLRP3 相关疾病提供了新途径。

术语定义：

除非在下文中另有定义，本文中所用的所有技术术语和科学术语的含义意图与本领域技术人员通常所理解的相同。术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的或开放式的，且不排除其它未列举的元素或方法步骤。本领域技术人员应当理解，上述术语如“包括”涵盖“由...组成”的含义。

在本发明中，“一”、“一个”、“该”、“至少一个”和“一个或多个”可互换使用。因此，例如，包含“一种”药学上可接受的赋型剂的组合物，可以被解释为表示该组合物包括“一种或多种”药学上可接受的赋型剂。

例如，表述“C₁₋₄”应理解为涵盖其中的任意亚范围以及每个点值，例如 C₂₋₄、C₃₋₄、C₁₋₂、C₁₋₃、C₁₋₄ 等，以及 C₁、C₂、C₃、C₄ 等。

在本发明中，除非另有说明，卤素是指氟、氯、溴或碘。

在本发明中，除非另有说明，“烷基”包括直链或支链的一价饱和烃基。例如烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、正己基、2-己基、2-甲基戊基等。类似的，“C₁₋₄烷基”中的 C₁₋₄是指包含有 1、2、3 或 4 个碳原子的直链或支链形式排列的基团。

在本发明中，除非另有说明，“环烷基”、“碳环”或“亚环烷基”是指饱和或部分饱和的，单环或多环(诸如双环)的非芳香族烃基。常见的环烷基包括(但不限于)单环环烷基，诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环丁烯、环戊烯、环己烯等；或双环环烷基，包括稠环、桥环或螺环，诸如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.2.1]辛基、双环[5.2.0]壬基、十氢化萘基等。例如，“C₃₋₁₂环烷基”指具有 3-12 个环碳原子(如 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个)的环烷基。本发明中的环烷基或亚环烷基任选地被一个或多个本发明所描述的取代基取代。

在本发明中，除非另有说明，“氟代烷基”指上文所述的烷基，其中一个或多个氢原子被氟原子代替。例如，术语“C₁₋₄氟代烷基”指任选地被一个或多个(如 1-3 个)氟原子取代的 C₁₋₄烷基。本领域技术人员应当理解，当氟原子取代基多于一个时，氟原子可以相同也可以不同，并且可以位于相同或不同的 C 原子上。卤代烷基的实例有例如 -CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-C₂F₅、-CH₂CF₃ 等。本发明中的氟代烷基任选地被一个或多个本发明所描述的取代基取代。

本发明还包括所有药学上可接受的同位素标记的化合物，其与本发明的化合物相

同,除了一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于在自然界中占优势的原子质量或质量数的原子替代。适合包含入本发明的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(^2H)、氚(^3H));碳的同位素(例如 ^{13}C 及 ^{14}C);氯的同位素(例如 ^{37}Cl);碘的同位素(例如 ^{125}I);氮的同位素(例如 ^{13}N 及 ^{15}N);氧的同位素(例如 ^{17}O 及 ^{18}O);磷的同位素(例如 ^{32}P);及硫的同位素(例如 ^{34}S)。

在本发明中,“多晶型物”是指本发明的某些化合物在固体状态下由于存在两种或两种以上不同分子排列而产生的不同的固体结晶相。本发明的某些化合物可以存在多于一种晶型,本发明旨在包括各种晶型及其混合物。通常,结晶化作用会产生本发明化合物的溶剂化物。本发明中使用的术语“溶剂化物”是指包含一个或多个本发明化合物分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。溶剂可以是水,该情况下的溶剂化物为水合物。或者,溶剂可以是有机溶剂。因此,本发明的化合物可以以水合物存在,包括单一水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等,以及相应的溶剂化形式。本发明化合物可形成真是的溶剂化物,但在某些情况下,也可以仅保留不定的水或者水加上部分不定溶剂的混合物。本发明的化合物可以在溶剂中反应或者从溶剂中沉淀析出或结晶出来。本发明化合物的溶剂化物也包含在本发明的范围之内。本发明还涵盖本发明的化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物,其可为单一多晶型物或多于一种多晶型物的任意比例的混合物。

在本发明中,“立体异构体”表示由于至少一个不对称中心形成的异构体。在具有一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)不对称中心的化合物中,其可产生外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体。特定个别分子也可以几何异构体(顺式/反式)存在。类似地,本发明的化合物可以两种或更多种处于快速平衡的结构不同的形式的混合物(通常称作互变异构体)存在。互变异构体的代表性实例包括酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体。要理解,本发明的范围涵盖所有这样的以任意比例(例如 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%)的异构体或其混合物。

在本发明中,药学上可接受的盐包括其酸加成盐及碱加成盐。适合的酸加成盐由形成药学可接受盐的酸来形成。适合的碱加成盐由形成药学可接受盐的碱来形成。适合的盐的综述参见例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (2005); 和“药用盐手册:性质、选择和应用”(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use), Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。用于制备本发明的化合物的药学上可接

受的盐的方法为本领域技术人员已知的。“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专利已知的方法制备。

“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱己咖啡因。这些盐可通过本专利已知的方法制备。

在本发明中，除非另有说明，“酯”指衍生自本文所描述的化合物的酯，其包括生理上可水解的酯(可在生理条件下水解以释放游离酸或醇形式的本发明的化合物)。本发明的化合物本身也可以是酯。

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

本领域技术人员会理解，由于氮需要可用的孤对电子来氧化成氧化物，因此并非所有的含氮杂环都能够形成氮氧化物。本领域技术人员会识别能够形成氮氧化物的含氮杂环。本领域技术人员还会认识到叔胺能够形成氮氧化物。用于制备杂环和叔胺的氮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(mCPBA)、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(dioxirane)如二甲基双环氧乙烷来氧化杂环和叔胺。这些用于制备氮氧化物的方法已在文献中得到

广泛描述和综述，参见例如：T.L.Gilchrist, *Comprehensive Organic Synthesis*, vol.7, pp 748-750 (A.R.Katritzky 和 A.J.Boulton, Eds., Academic Press); 以及 G.W.H.Cheeseman 和 E.S.G.Werstiuk, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol.22, pp 390-392 (A.R.Katritzky 和 A.J.Boulton, Eds., Academic Press)。

5 在本发明中，“代谢物”指在给药本发明的化合物时体内形成的物质。化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过试验的方法进行表征。这样的产物可由例如被给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、酶解等产生。因此，本发明包括本发明的化合物的代谢物，包括通过使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间的方法制得的化合物。

10 在本发明中，“前药”指本发明化合物的某些衍生物当被给药至身体中或其上时可通过例如水解裂解转化成具有期望活性的本发明的化合物。通常这样的前药会是所述化合物的官能团衍生物，其易于在体内转化成期望的治疗活性化合物。关于前药的使用的其它信息可参见“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”，第 14 卷，ACS Symposium Series (T.Higuchi 及 V.Stella)。本发明的前药可例如通过用本领域技术人员已知作为“前-部分(pro-moiety)(例如“Design of Prodrugs”，H.Bundgaard(Elsevier,1985)中所述)”的某些部分替代本发明的化合物中存在的适当官能团来制备。

在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物（例如人）的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收，进而发挥生物活性。

20 在本申请中，“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可或为接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋型剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

本文所使用术语“药物组合”、“药物联用”、“联合用药”、“施用其他治疗”、
25 “施用其他治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗，其包括活性成分的固定和不固定组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同制剂。这些也应用到鸡尾酒疗法中，例如施用三种或更多
30 种活性成分。

在本发明中，除非另有说明，“肿瘤”包括但不限于白血病、胃肠间质瘤、组织细

胞性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、肺鳞癌、肺腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、宫颈癌、卵巢癌、肠癌、鼻炎癌、脑癌、骨癌、食道癌、黑色素瘤、肾癌、口腔癌等疾病。

在本发明中，除非另有说明，“治疗”意指逆转、减轻、抑制这样的术语所应用的病症或病况或者这样的病症或病况的一种或多种症状的进展，或预防这样的病症或病况或者这样的病症或病况的一种或多种症状。

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

具体实施方式

下面将结合实施例对本发明的方案进行解释。本领域技术人员将会理解，下面的实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。

本发明实施例中所用试剂和原料均市售可得。

表 1 本发明中字母缩写及其含义

AcOH	醋酸	PreHPLC	制备液相色谱法
Aq 或 aq	水溶液	m/z	质量/电荷
BOC 或 Boc	叔丁氧羰基	Me	甲基
CPME	环戊基甲基醚	MeCN	乙腈
DCE	1,2-二氯乙烷	MeOH	甲醇
DABCO	1,4 二氮杂环[2.2.2]辛烷	NMR	核磁共振
DCM	二氯甲烷	THF	四氢呋喃
DMA	N,N-二甲基乙酰胺	Sat 或 satd	饱和的
DMAP	4-二甲基氨基吡啶	rt	室温
EA	乙酸乙酯	UV	紫外线
PE	石油醚	t-BuOH	叔丁醇
DMF	N,N-二甲基甲酰胺	Cbz	苄氧基羰基
TFA	三氟乙酸	mmol	毫摩尔
TEA	三乙胺	mg	毫克
DME	1,2-二甲氧基乙烷	min	分钟

DMSO	二甲基亚砜	mL 或 ml	毫升
DPPF 或 dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁	BINAP	1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦
eq 或 equiv	当量	<i>m</i> -CPBA	间氯过氧苯甲酸
ESI	电喷雾电离	TBS	叔丁基二甲基硅烷
Et	乙基	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯
G	克	Xantphos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽
H	小时	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
rt	室温	TBAF	四丁基氟化铵
dioxane	二恶烷	LC-MS	液质联用波谱仪

本发明所述化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或质谱(MS)来确定的。NMR的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆)、氘代氯仿(CDCl₃)、氘代甲醇(CD₃OD)内标为四甲基硅烷(TMS)化学位移是以 10⁻⁶ (ppm) 作为单位给出。

5 MS 的测定用 Agilent SQD(ESI)质谱仪(生产商: Agilent, 信号: 6110)。

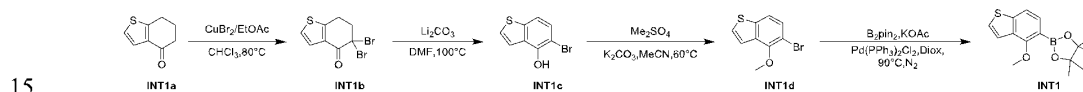
HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfirc C18, 150X 4.6mm, 5μm, 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18, 150X 4.5mm, 5μm 色谱柱)。

薄层层析硅胶板使用青岛海洋 GF254 硅胶板, 薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15mm-0.2mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4mm-0.5mm 硅胶板。

10 柱层析一般使用青岛海洋 100-200、200-300 目硅胶为载体。

以下实施例中无特殊说明, 反应均在氩气氛围或氮气氛围下进行。氩气氛围或氮气氛围是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。氢气氛围是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次。

中间体 **INT1**: 2-(4-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷



第一步: 将 CuBr₂(146.5 g, 656 mmol)加入到 EtOAc(250 mL)中, 80°C 搅拌 10 分钟。然后将化合物 **INT1a**(25.0 g, 164 mmol)溶于氯仿(250 mL)中再加入到上述悬浮液中, 80 °C 回流反应过夜。反应完全后减压浓缩, 残余物用 EtOAc(500 mL)打浆 0.5 h, 过滤, 滤液浓缩至干得到目标化合物 **INT1b**(46.0 g, 148 mmol, 浅棕色固体, 产率 90%), MS:

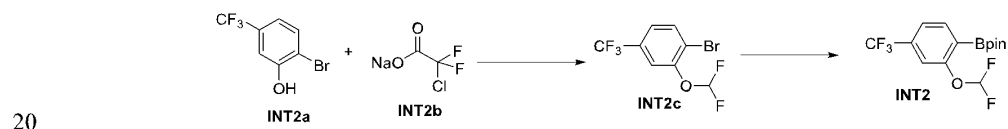
$[M+H]^+ = 309.0, 311.0, 313.0$ 。

第二步：将化合物 **INT1b**(45.0 g, 145 mmol)和 Li_2CO_3 (26.8 g, 363 mmol)加入到 DMF(450 mL)中，100 °C搅拌 6 h。反应完全后过滤，滤液用盐酸水溶液(900 mL, 0.5 N)处理，EtOAc(400 mL × 2)萃取，有机相再用水(300 mL × 2)洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩得到目标化合物 **INT1c**(31.0 g, 135 mmol，浅棕色固体，产率 93%)，MS: $[M-H]^- = 227.0, 229.0$ 。

第三步：将化合物 **INT1c**(15.0 g, 65.5 mmol)和 K_2CO_3 (18.1 g, 131 mmol)加入到 MeCN(150 mL)中，然后加入 Me_2SO_4 (9.9 g, 78.6 mmol)，氮气保护下 60 °C搅拌过夜。反应降温至室温，过滤，向滤液中加入硅胶(30 g)，然后减压浓缩至干，用柱层析分离(PE: EtOAc = 10: 1)得到目标化合物 **INT1d**(13.7 g, 56.4 mmol，白色固体，产率 86%)， 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 - 7.46(m, 2H), 7.45 - 7.42(m, 2H), 4.00(s, 3H)。

第四步：将化合物 **INT1d**(13.7 g, 56.4 mmol)，双联频哪醇硼酸酯(17.2 g, 67.7 mmol)，KOAc(11.1 g, 113 mmol)和 $Pd(PPh_3)Cl_2$ (2.00 g, 2.82 mmol)加入到二氧六环(137 mL)中，氮气保护下 90°C反应 12 h。反应后过滤，滤液中加入 30 g 硅胶，减压浓缩旋干，用柱层析分离(PE: EtOAc = 30: 1)得到目标化合物 **INT1**(7.6 g, 26.2 mmol，无色固体，产率 46%)， 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.35(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 1.39(s, 12H)。

中间体 **INT2**: 2- (2- (二氟甲氧基) -4- (三氟甲基) 苯基) -4,4,5-5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷

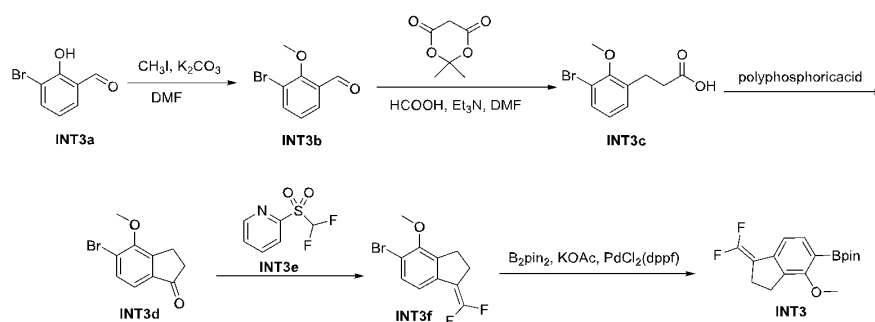


第一步：将化合物 **INT2a** (5g, 20.7mmol)，**INT2b** (7.1g, 52mmol)和碳酸铯(11.5g, 41.5mmol)加入 250mL 三口瓶中，随后加入水(20mL)和 DMF (80mL)，升温至 120°C搅拌 12 小时。反应液降至室温后加入乙酸乙酯萃取，分层，有机相分别用水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液旋干后柱层析纯化得化合物 **INT2c** (2.8g，黄色固体)。

第二步：在氮气保护下，将化合物 **INT2c** (2.8g, 9.6mmol)，联硼酸频哪醇酯(3.7g, 14.4mmol)，乙酸钾(2.8g, 29mmol)， $Pd(dppf)Cl_2$ (0.7g, 0.96mmol)和二氧六环(30mL)加入 100mL 三口瓶中。反应升温至 100°C搅拌 16 小时。反应结束后降至室温，垫硅藻土过滤，滤液用乙酸乙酯萃取。有机相合并后分别水洗，饱和食盐水

洗，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液旋干后柱层析纯化得化合物 **INT2** (1.7g, 白色固体)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.54 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 1.35 (s, 12H)。

中间体 **INT3**: 2-(1-(二氟亚甲基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷



第一步：将化合物 3-溴-2-羟基苯甲醛 (25.0 g, 104.65 mmol), CH₃I (60.63 g, 373.14 mmol), K₂CO₃ (34.38 g, 248.76 mmol)溶于 DMF(200mL)中, 加热到 50℃反应 3 小时。反应液中加入水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 得到目标化合物 **INT3a**(黄色油状液体, 22.5 g, 产率: 84%), 无需进一步纯化, MS/ESI[M+H]⁺:215.1。

第二步：在 0℃下, 将 Et₃N(12.71 g, 125.58 mmol)滴加到 HCOOH(14.45 g, 313.95 mmol)中, 随后室温反应 30 分钟, 然后加入溶有化合物 **INT3a** (22.5 g, 104.65 mmol)和丙二酸环(亚)异丙酯 (15.08 g, 104.65 mmol)的 DMF(200mL)溶液, 加热到 100℃反应过夜。反应液中加入 NaOH 水溶液, 调节 pH=9, 乙酸乙酯萃取, 水相加入 HCl 水溶液(3 M), 调节 pH=5, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物柱层析分离 (PE:EA=5:1)得到目标化合物 **INT3b**(白色固体, 20.3 g, 产率: 75%), MS/ESI[M+H]⁺:259.1。

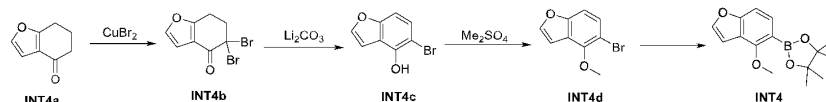
第三步：将多聚磷酸(200 g)加热到 90℃, 加入化合物 **INT3b**(20.3 g, 78.34 mmol), 反应一小时后停止加热, 加入水溶液, 待溶液冷却至室温, 二氯甲烷萃取, 饱和 NaCl 水溶液洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物柱层析分离 (PE:EA=5:1) 得到目标化合物 **INT3c**(黄色固体, 9.7 g, 产率: 51.3%), MS/ESI[M+H]⁺:241.1。

第四步：将化合物 **INT3c**(4.7g, 19.50 mmol), 2-(二氟甲烷磺酰基)吡啶(5.65 g, 29.25 mmol)溶于 DMF(30 mL)中, 冷却至 -50℃, 氮气保护下加入叔丁醇钾的 DMF 溶液, 升温至 -40℃, 反应 3 小时后, 加入饱和氯化铵水溶液(26ml)淬灭, 随后加入 3N HCl(26 ml), 升

温至室温，乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压除去溶剂，残留物柱层析分离（PE:EA=20:1）得到目标化合物 **INT3e**（黄色油状液体，1.92 g，产率：35.8%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.01 – 2.95 (m, 2H), 2.76 – 2.65 (m, 2H)。

- 5 第五步：氮气保护下，将化合物 **INT3e** (1.92 g, 6.98 mmol)，联硼酸频那醇酯 (2.66 g, 10.47 mmol)，PdCl₂(dppf) (0.57 g, 0.7 mmol)，乙酸钾 (2.05 g, 20.94 mmol) 溶于 1,4-二氧六环溶液中，100℃回流过夜，反应完全后，恢复至室温，加水，乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压除去溶剂，残留物柱层析分离（PE:EA=10:1）得到目标化合物 **INT3**（黄色固体，1.02 g，产率：45.4%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.97 – 2.82 (m, 2H), 2.62 – 2.51 (m, 2H), 1.30 (s, 12H)。

中间体 **INT4**：2-（4-甲氧基苯并呋喃-5-基）-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷



- 第一步：将 CuBr₂ (66 g, 223 mmol) 加入到 EtOAc (120 mL) 中，80℃搅拌 10 分钟。然后将化合物 **INT4a** (10 g, 136 mmol) 溶于氯仿 (120 mL) 中再加入到上述悬浮液中，80℃回流反应过夜。反应完全后减压浓缩，残余物用 EtOAc (200 mL) 打浆 0.5 h，过滤，滤液浓缩至干得到目标化合物 **INT4b** (7.3 g)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.76 (dt, *J* = 4.7, 2.1 Hz, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.05 – 2.98 (m, 2H)。

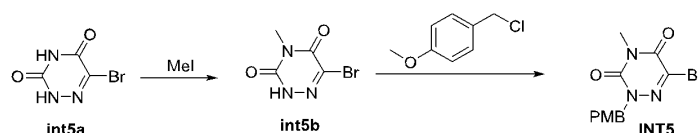
- 第二步：将化合物 **INT4b** (7.3 g, 25 mmol) 和 Li₂CO₃ (11 g, 150 mmol) 加入到 DMF (70 mL) 中，100℃搅拌 6 h。反应完全后过滤，滤液用盐酸水溶液调节 pH 至 1，EtOAc (150 mL × 3) 萃取，有机相再用饱和食盐水洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，浓缩得到目标化合物 **INT4c** (5.5 g)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H)。

- 第三步：将化合物 **INT4c** (5.5 g, 26 mmol) 和 K₂CO₃ (7.17 g, 52 mmol) 加入到 MeCN (60 mL) 中，然后加入 Me₂SO₄ (4.1 g, 33 mmol)，氮气保护下 60℃搅拌过夜。反应降温至室温，过滤，向滤液中加入硅胶，然后减压浓缩至干，柱层析分离（PE: EtOAc = 10: 1）得到目标化合物 **INT4d** (5 g)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 2.4, 1.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H)。

- 第四步：将化合物 **INT4d** (1 g, 4.4 mmol)，双联频哪醇硼酸酯 (2.2 g, 8.8 mmol)，KOAc (1.7 g, 17.6 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (322 mg, 0.44 mmol) 加入到二氧六环 (15 mL) 中，氮

气保护下 90°C 反应 12 h。反应后过滤，滤液中加入硅胶，减压浓缩旋干，柱层析分离 (PE: EtOAc = 10: 1) 得到目标化合物 **INT4** (410 mg), ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.37 (s, 12H)。

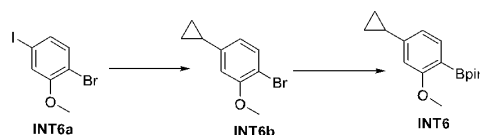
5 中间体 **INT5**: 6-溴-2-(4-甲氧基苄基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-3,5 (2H, 4H)-二酮



第一步：将化合物 **int5a** (50g, 260 mmol) 和碘甲烷 (37g, 260 mmol) 溶于超干 DMF (250.0 mL) 中，向反应瓶中加入 DIEA (36 g, 281 mmol)，室温反应 3 小时。原料 1 大部分反应完全后，用 EA 和饱和食盐水萃取 4 次，有机相浓缩后加硅胶经柱层析分离纯化 (PE/EA 8:1 to 6:1) 得到 39g 白色固体化合物 **int5b**。

第二步：将反应物 **int5b** (39g, 189.3 mmol) 和 4-甲氧基氯苄 (40g, 265 mmol) 溶于超干 DMF (500.0 mL) 中，向反应瓶中加入 K₂CO₃ (52 g, 378.6 mmol)，室温反应 8 小时。TLC 监测原料反应完全后，用 200 mL 乙酸乙酯和水萃取 3 次，有机相用饱和食盐水 200 mL 洗涤 2 次，无水硫酸钠干燥后旋干有机溶剂得到化合物 **INT5**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.36 – 7.20 (m, 2H), 7.00 – 6.82 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.20 (s, 3H)。

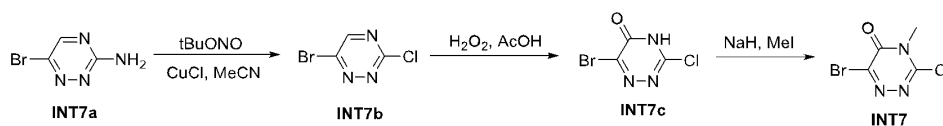
15 中间体 **INT6**: 2-(4-环丙基-2-甲氧基苄基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷



第一步：将化合物 **INT6a** (500 mg, 1.6 mmol)，环丙基硼酸 (505 mg, 5.87 mmol) 和碳酸钾 (883 mg, 6.39 mmol) 混合于二氧六环 (10 mL) 和水 (5 mL) 中，在氮气下加入 Pd(dppf)Cl₂ (65.9 mg, 0.080 mmol)，混合物在氮气下 120°C 搅拌充分反应。冷却至室温后，加入乙酸乙酯 (20 mL) 稀释，有机相通过盐水 (30 mL) 洗，用无水硫酸钠干燥后过滤。滤液在真空中浓缩得到化合物 **INT6b** 粗品，直接用于下一步。

第二步：将化合物 **INT6b** (1.2 g, 4.4 mmol)，双联频哪醇硼酸酯 (2.2 g, 8.8 mmol)，KOAc (1.7 g, 17.6 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (322 mg, 0.44 mmol) 加入到二氧六环 (15 mL) 中，氮气保护下 90°C 反应 12 h。反应后过滤，滤液中加入硅胶，减压浓缩旋干，柱层析分离 (PE: EtOAc = 10: 1) 得到目标化合物 **INT6** (0.82 g)。

25 中间体 **INT7**: 6-溴-3-氯-4-甲基-1,2,4-三嗪-5 (4H)-酮



第一步：将化合物 **INT7a** (10 g, 57.15 mmol), 氯化亚铜(11 g, 111.11 mmol)置于封管中, 后加入亚硝酸叔丁酯(12 g, 116.50 mmol), 乙腈 (35 mL), 加完后迅速密封封管, 升温至 80°C下反应 4h, 反应结束后浓缩反应液, 残余物经柱层析纯化, 10%EA: PE 洗脱产物, 浓缩, 得淡黄色固体产物 **INT7b** (5.31 g)。LC-MS:ESI[M+H]⁺=193.0。

第二步：将化合物 **INT7b** (5.31 g, 25.24 mmol)置于反应瓶中, 加入醋酸(25 mL), 后置于冰浴中, 缓慢滴加双氧水(5 mL), 加完后缓慢恢复至室温下反应过夜, 反应结束后加入硫代硫酸钠水溶液淬灭反应, 后加入 EA, 5%TEA 萃取, 浓缩有机相, 残余物经柱层析纯化, 得淡黄色固体产物 **INT7c** (5.12 g)。LC-MS:ESI[M+H]⁺=209.1。

第三步：将化合物 **INT7c** (3 g, 14.26 mmol)置于三口瓶中, 氮气保护, 加入无水 DMF(30 mL), 反应置于冰浴中, 缓慢加入 NaH(1.15 g, 28.79 mmol), 加完后恢复至室温下反应 1h, 后缓慢滴加碘甲烷(2.02 g, 14.26 mmol), 加完后室温下反应过夜。反应结束后加水淬灭反应, 加入 EA 萃取, 饱和食盐水洗, 干燥, 浓缩, 残余物经柱层析纯化, 得白色固体产物 **INT7** (0.8 g)。LC-MS:ESI[M+H]⁺=224.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.45(s, 3H)。

中间体 INT8: 2- (4- (甲氧基甲氧基) 苯并[b]噻吩-5-基) -4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷

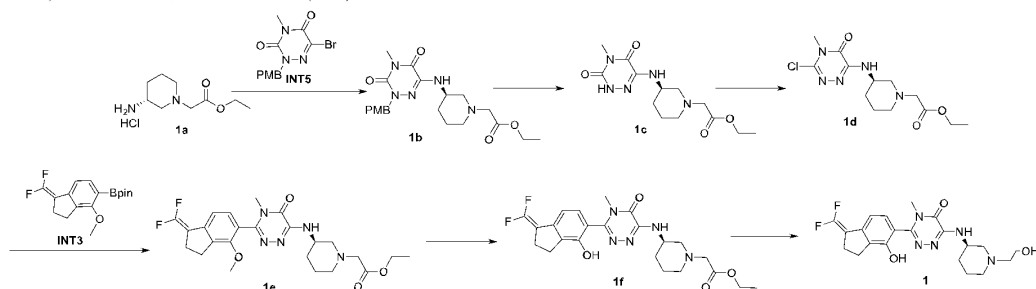


第一步：将化合物 **INT1c**(220 g, 960 mmol)和二异丙基乙基胺(186 g, 1440 mmol)加入到二氯甲烷(1.1 L)中, 0°C慢慢滴加溴甲基甲基醚(132 g, 1056 mmol), 滴毕, 室温下搅拌 1 h。反应完全后加入饱和氯化铵水溶液(300 mL × 3)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩至干, 用柱层析分离 (PE: EtOAc = 30: 1)得到目标化合物 **INT8a**(183 g, 670 mmol, 淡黄色油状物, 产率 70%), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

第二步：将化合物 **INT8a**(20.0 g, 73.2 mmol), 双联频哪醇硼酸酯(22.3 g, 87.8 mmol), KOAc(14.3 g, 146 mmol)和 Pd(PPh₃)Cl₂(2.57 g, 3.66 mmol)加入到无水二氧六环(200 mL)中, 氮气保护下 100°C反应 12 h。反应后过滤, 滤液减压浓缩旋干, 用柱层析分离 (PE: EtOAc = 30: 1)得到目标化合物 **INT8**(14.5 g, 45.3 mmol, 无色固体, 产率 62%), ¹H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.37 (s, 12H)。

实施例 1: (R)-3-(1-(二氟亚甲基)-4-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



5

第一步：将化合物 **INT5** (8.00 g, 24.54 mmol)、化合物 **1a** (12.71 g, 49.08 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.56 g, 2.45 mmol)、BINAP (1.53 g, 2.45 mmol)、碳酸铯 (23.93 g, 73.62 mmol) 和二氧六环 (180 mL) 置于反应瓶中，氮气保护，100°C 搅拌 15 h。反应完成，降温至室温，直接硅胶拌样，经硅胶柱层析 (石油醚：乙酸乙酯 = 1: 0-2: 1) 纯化得化合物 **1b** (7.00 g, 66.7%); MS/ESI[M+H]⁺=432.0。

第二步：将化合物 **1b** (7.00 g, 16.24 mmol) 置于反应瓶中，加入二氯甲烷 (60 mL)，降温至 0°C，缓慢滴加三氟甲磺酸 (6 mL)，滴毕，室温搅拌 15 h。反应完成，加入乙腈 (60 mL) 降温至 0~5°C，加入固体碳酸氢钠至无大量气泡产生，然后加入氨水调节 pH=7~8，加入无水硫酸钠干燥、过滤、旋干，所得粗品经硅胶柱层析 (石油醚：乙酸乙酯 = 1: 0-1: 2) 纯化得化合物 **1c** (4.05 g, 80.5%); MS/ESI[M+H]⁺=312.0。

第三步：将化合物 **1c** (4.00g, 12.86 mmol) 分散于三氯氧磷 (25 mL) 中，氮气保护，110°C 搅拌 12 h。反应完成，直接浓缩干溶剂，残余物分散于乙腈 (60 mL) 和二氯甲烷 (100 mL) 中，降温至 0~5°C，加入固体碳酸氢钠至无大量气泡产生，然后加入氨水调节 pH=7~8，加入无水硫酸钠干燥、过滤、旋干，所得粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷：甲醇 = 1: 0-10: 1) 纯化得化合物 **1d** (3.00 g, 71.4%); MS/ESI[M+H]⁺=330.0。

第四步：将化合物 **1d** (2.12g, 6.43 mmol)、化合物 **INT3** (1.80 g, 5.59 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (409 mg, 0.06 mmol)、碳酸铯 (5.45g, 16.77 mmol)、二氧六环 (60 mL) 和水 (6 mL) 置于反应瓶中，氮气保护，100°C 搅拌 15 h。反应完成，降温至室温，直接硅胶拌样，经硅胶柱层析 (石油醚：乙酸乙酯 = 1: 0-0: 1) 纯化得化合物 **1e** (1.10 g, 40.3%); MS/ESI[M+H]⁺=490.1。

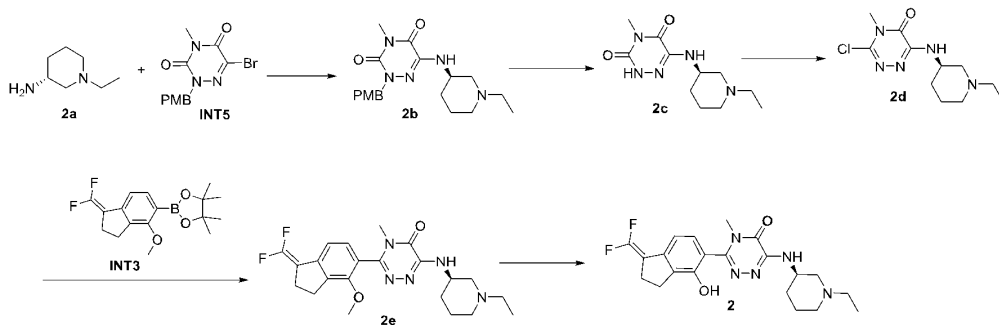
25

第五步：将化合物 **1e** (1.10 g, 2.25 mmol) 和二氯甲烷 (50 mL) 置于反应瓶中，氮气保护，降温至 -10°C，加入 1 M 的三溴化硼的二氯甲烷溶液 (6.71 mL, 6.71 mmol)，保

温反应 2 h。反应完成，加入甲醇（10 mL）淬灭反应，直接旋干溶剂，残余物经硅胶柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 1：0-9：1）纯化得化合物 **1f**（498 mg, 46.6%）；MS/ESI[M+H]⁺=476.0。

第六步：将化合物 **1f**（479 mg, 1.01 mmol）和乙醇（25 mL）置于反应瓶中，氮气保护，分批次加入硼氢化锂固体（177 mg, 8.07 mmol），加毕，55°C 反应 12 h。反应完成，加入饱和氯化铵（20 mL）淬灭反应，加入 50 mL 乙酸乙酯，水相继续用乙酸乙酯（30）萃取 3 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥、过滤、旋干，残余物经 Pre-HPLC（FA 体系）纯化得化合物 **1**（14 mg, 3.2%）；¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.39 (br s, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 3.72 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 4H), 2.82-2.64 (m, 4H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.81-1.58 (m, 2H)；MS/ESI[M+H]⁺=434.0。

实施例 2： (*R*)-3-(1-(二氟亚甲基)-4-羟基-2,3-二氢-1*H*-茚-5-基)-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮



第一步：将化合物 **INT5**（1.50 g, 4.60 mmol）、化合物 **2a**（1.13 g, 6.90 mmol）、BINAP Pd G3（0.46 g, 0.46 mmol）、碳酸铯（4.48 g, 13.8 mmol）和二氧六环（30 mL）置于反应瓶中，氮气保护，100°C 搅拌 15 h。反应完成，降温至室温，直接硅胶拌样，经硅胶柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 1：0-35：1）纯化得化合物 **2b**（1.41 g, 82.4%）；MS/ESI[M+H]⁺=374.0。

第二步：将化合物 **2b**（1.41 g, 3.79 mmol）置于反应瓶中，加入二氯甲烷（10 mL），降温至 0°C，缓慢滴加三氟甲磺酸（3 mL），滴毕，室温搅拌 15 h。反应完成，加入乙腈（10 mL），降温至 0~5°C，加入固体碳酸氢钠至无大量气泡产生，然后加入氨水调节 pH=7~8，加入无水硫酸钠干燥、过滤、旋干，所得粗品经硅胶柱层析（二氯甲烷：甲醇 = 1：0-4：1）纯化得化合物 **2c**（850 mg, 89.5%）；MS/ESI[M+H]⁺=254.0。

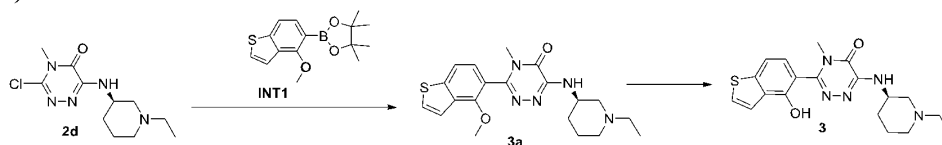
第三步：将化合物 **2c**（850 mg, 3.36 mmol）分散于三氯氧磷（10 mL）中，氮气保护，110°C 搅拌 12 h。反应完成，直接浓缩干溶剂，残余物分散于乙腈（10 mL）和二氯

甲烷 (10 mL) 中, 降温至 0~5°C, 加入固体碳酸氢钠至无大量气泡产生, 然后加入氨水调节 pH=7~8, 加入无水硫酸钠干燥、过滤、旋干, 所得粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 1: 0-10: 1) 纯化得化合物 **2d** (605 mg, 65.9%); MS/ESI[M+H]⁺=272.0。

第四步: 将化合物 **2d** (200 mg, 0.74 mmol)、INT3 (261 mg, 0.81 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (54 mg, 0.07 mmol)、碳酸铯 (720 mg, 2.21 mmol)、二氧六环 (12 mL) 和水 (2 mL) 置于反应瓶中, 氮气保护, 100°C 搅拌 15 h。反应完成, 降温至室温, 直接硅胶拌样, 经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 1: 0-10: 1) 纯化得化合物 **2e** (99 mg, 31.1%); MS/ESI[M+H]⁺=432.1。

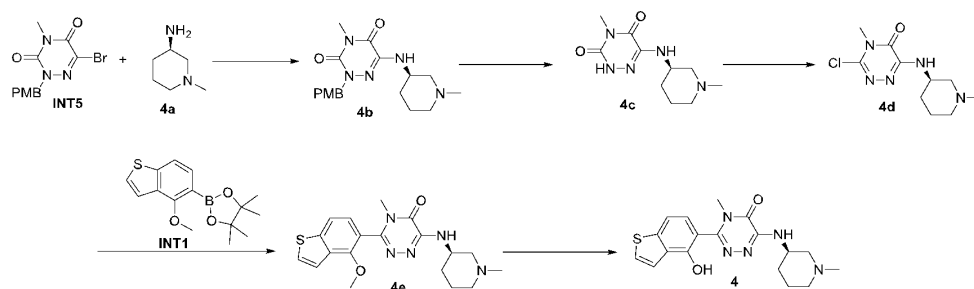
第五步: 将化合物 **2e** (99 mg, 0.23 mmol) 和二氯甲烷 (6 mL) 置于反应瓶中, 氮气保护, 降温至 -10°C, 加入 1 M 的三溴化硼的二氯甲烷溶液 (0.69 mL, 0.69 mmol), 保温反应 2 h。反应完成, 加入甲醇 (4 mL) 淬灭反应, 直接旋干溶剂, 残余物经硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 1: 0-9: 1) 纯化得化合物 **2** (70 mg, 73.2%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.78 (br s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07-6.97 (m, 1H), 4.36-4.23 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 3H), 3.26-3.18 (m, 5H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 3H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.88-1.65 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 3H); MS/ESI[M+H]⁺[M+H]⁺=418.0。

实施例 3: (*R*)-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[*b*]噻吩-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮



(*R*)-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[*b*]噻吩-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮的制备参考实施例 2, 得到化合物(*R*)-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[*b*]噻吩-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮 (70 mg, 80.6%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (br s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.37-4.27 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 3H), 3.29-3.18 (m, 5H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.88-1.68 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 3H); MS/ESI[M+H]⁺[M+H]⁺=386.0。

实施例 4: (*R*)-3-(4-羟基苯并[*b*]噻吩-5-基)-4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮



第一步：称取化合物 **INT5**(3.00 g, 9.20 mmol), **4a**(1.15 g, 10.1 mmol), Cs_2CO_3 (6.01 g, 18.4 mmol), BINAP(573 mg, 0.92 mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (208 mg, 0.92 mmol)加于到二氧六环(60 mL)中, 然后用 N_2 置换三次后加热至 110°C 搅拌过夜。反应完全后加硅胶减压旋干, 用柱层析分离纯化(DCM: MeOH = 10: 1)得到目标化合物 **4b**(3.30 g, 9.18 mmol, 淡黄色粘稠物, 收率 99%), MS/ESI[M+H]⁺=360.2。

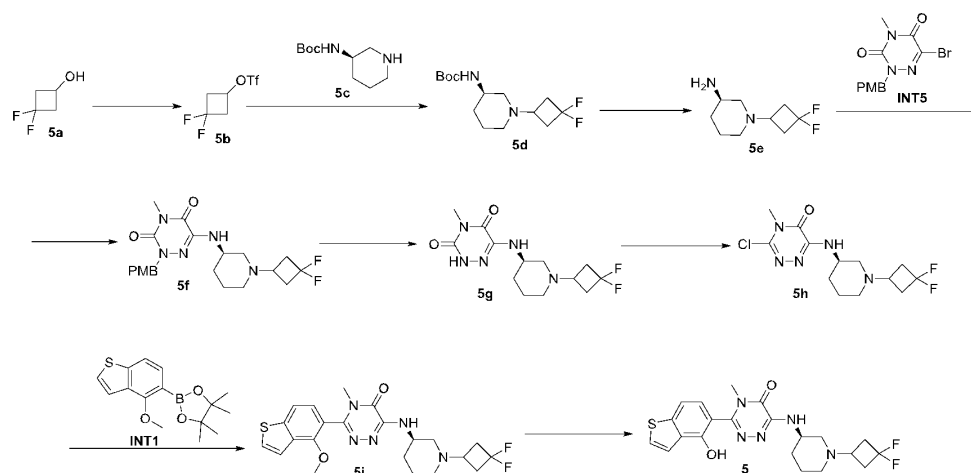
第二步：将化合物 **4b**(3.30g, 9.18 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中, 室温下慢慢加入 TfOH(4.13 g, 27.5 mmol), 然后搅拌过夜。反应完全后用氨水调 pH 为 8 左右, 加无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液拌入硅胶减压旋干, 用柱层析分离(DCM: MeOH = 5: 1)得到目标化合物 **4c**(770 mg, 3.22 mmol, 淡黄色固体, 收率 35%), MS/ESI[M+H]⁺=240.1。

第三步：向化合物 **4c**(770 mg, 3.22 mmol)中加入 POCl_3 (4 mL), 加热至 110°C 搅拌过夜。反应完全后将过量 POCl_3 旋干得到目标化合物 **4d**(1.5 g, 3.30 mmol, 浅棕色固体, 收率 100%)。MS/ESI[M+H]⁺=258.2。

第四步：称取化合物 **4d**(1.1 g, 2.42 mmol), **INT1**(772 mg, 2.66 mmol), Cs_2CO_3 (3.94 g, 12.1 mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (176 mg, 0.24 mmol)加于到二氧六环(20 mL)和水(4 mL)中, 然后用 N_2 置换三次后加热至 100°C 搅拌过夜。反应完全后加硅胶减压旋干, 用柱层析分离纯化(DCM: MeOH = 10: 1)得到目标化合物 **4e**(550 mg, 1.43 mmol, 淡黄色粘稠物, 收率 59%), MS/ESI[M+H]⁺=386.2。

第五步：将化合物 **4e**(550 mg, 1.43 mmol)溶于 DCM(5.5 mL)中, 冷却至 0°C , 然后滴加 BBr_3 (4.29 mL, 4.29 mmol, 1.0 M), 室温搅拌 1h。反应完全后加入适量甲醇淬灭, 减压旋干得到粗品, 然后再用甲醇(5 mL)溶解, 制备纯化得到目标化合物 **4**(295 mg, 0.79 mmol, 淡黄色粉末, 收率 55%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.46 (s, 1H), 7.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 6.9, 4.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.30 (dt, J = 13.0, 4.7 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.25 – 3.15 (m, 1H), 3.02 – 2.80 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.07 (dd, J = 21.0, 10.1 Hz, 2H), 1.94 – 1.69 (m, 2H)。MS/ESI[M+H]⁺=372.2。

实施例 5： (R) -6-((1-(3,3-二氟环丁基)哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



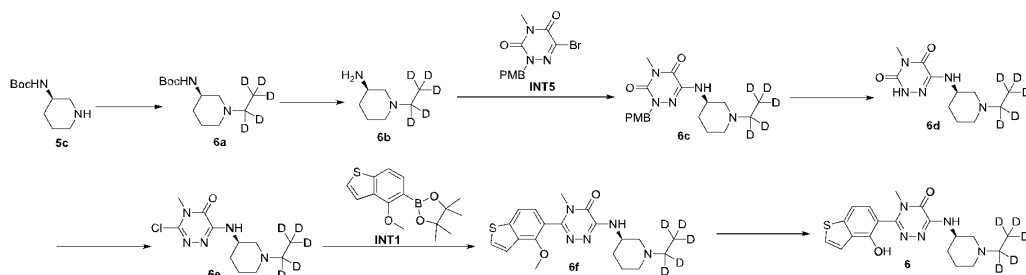
第一步：称取 **5a**(25.0 g, 231 mmol)，吡啶(21.6 g, 277 mmol)和二氯甲烷 (125 mL) 加入到烧瓶中，降温至 0°C ，然后慢慢滴加 F_2 (71.7 g, 254 mmol)，加毕室温搅拌反应 1h。过滤，滤饼用二氯甲烷 (20 mL) 洗涤，收集滤液得到目标化合物 **5b** 的二氯甲烷溶液 (淡黄色)。

第二步：将化合物 **5c**(50.9 g, 254 mmol)和三乙胺 (70.1 g, 693 mmol)溶于二氯甲烷 (250 mL)中，室温滴加上述化合物 **5b** 的二氯甲烷溶液，加毕室温搅拌过夜。反应完全后加入硅胶减压浓缩旋干，用柱层析分离 (PE: EtOAc = 3: 1, 碘显) 得到目标化合物 **5d**(20.0 g, 68.9 mmol, 淡黄色固体，两步收率 30%)，MS/ESI[M+H]⁺=291.1。

第三步：将化合物 **5d**(20.0 g, 68.9 mmol)溶于乙酸乙酯(100 mL)中，然后加入 HCl/EtOAc(86 mL, 345 mmol, 4.0 M)，室温搅拌 1h。反应完全后减压浓缩旋干得到目标化合物 **5e**(15.6 g, 59.3 mmol, 白色固体，产率 86%)，MS/ESI[M+H]⁺=191.2。

(R)-6-((1-(3,3-二氟环丁基)哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 2。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.47–7.31 (m, 2H), 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.67 (dd, $J=11.5, 7.9$ Hz, 3H), 2.52–2.33 (m, 4H), 2.23 (dd, $J=16.5, 9.0$ Hz, 1H), 1.83–1.70 (m, 4H), 1.66–1.61 (m, 1H)。MS/ESI[M+H]⁺=448.3。

实施例 6： (R)-6-((1-(乙基-d5)哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮

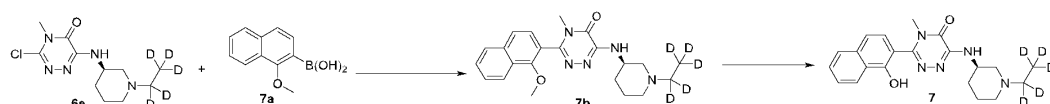


第一步：将化合物 **5c**(10.0 g, 49.9 mmol)和 K_2CO_3 (13.8 g, 99.8 mmol)加入到 MeCN(100 mL)中，然后加入氘代溴乙烷(6.83 g, 59.9 mmol)，室温搅拌过夜。反应完全后过滤，滤液旋干，滤饼用 EtOAc(100 mL)溶解，用水 (30 mL $\times$ 3)洗涤，收集有机相，
5 用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，滤液浓缩至干得到目标化合物 **6a**(10.1 g, 43.3 mmol，浅棕色固体，收率 87%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.99 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.54 – 2.21 (m, 4H), 1.74 – 1.52 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

第二步：将化合物 **6a**(10.1 g, 43.3 mmol)溶入到二氧六环(50 mL)中，然后慢慢加入 HCl/二氧六环(65 mL, 4.0 M)，室温搅拌 1 h。然后减压浓缩旋干得到目标化合物 **6b**(9.20
10 g, 44.6 mmol，白色固体，收率 100%)。

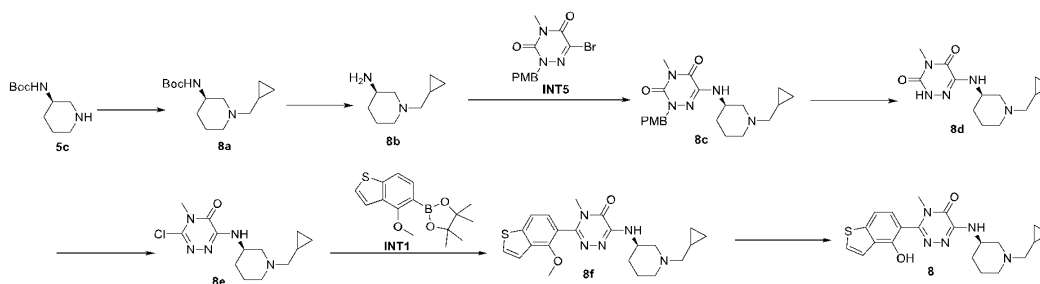
(*R*)-6-((1-(乙基-*d*5)哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮的制备参考实施例 2。 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.51 (s, 1H), 7.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 6.9, 4.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.30 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.09 – 2.80 (m, 2H), 2.09
15 (dd, J = 26.7, 9.0 Hz, 2H), 1.96 – 1.71 (m, 2H)。MS/ESI[M+H] $^+$ =391.5。

实施例 7: (*R*)-6-((1-(乙基-*d*5)哌啶-3-基)氨基)-3-(1-羟基萘-2-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮



(*R*)-6-((1-(乙基-*d*5)哌啶-3-基)氨基)-3-(1-羟基萘-2-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮的制备参考实施例 2 (60 mg, 19.5%): 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68-7.45 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.16-4.01 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.95-2.74 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.29-2.09 (m, 2H), 1.84-1.45 (m, 4H); MS/ESI[M+H] $^+$ =385.0。

实施例 8: (*R*)-6-((1-(环丙基甲基)哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮
25

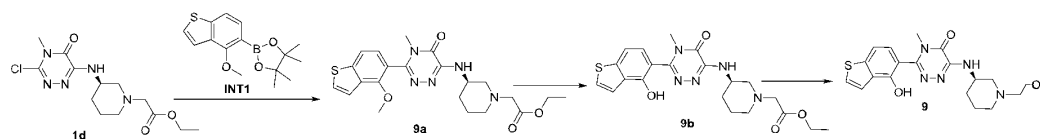


第一步：将化合物 **5c** (1.0g, 5mmol) 和溴甲基环丙烷 (675mg, 5mmol) 溶解于 10mL 无水乙腈中，加入碳酸钾 (759mg, 5.5mmol)，反应液在室温下搅拌过夜。Lc-MS 监测目标产物生成。将反应液过滤，滤液减压浓缩。残留物用乙酸乙酯稀释，有机相用水洗三次，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩得粗品。粗品用甲醇/二氯甲烷体系纯化即得目标产物 **8a** (300mg, 24%收率)，MS/ESI[M+H]⁺=255.6。

第二步：将化合物 **8a** (300mg, 1.18mmol) 完全溶解于无水 DCM (5ml) 中，加入盐酸二氧六环溶液 (4M, 5ml)。室温反应 2h，Lc-MS 监测原料已完全反应。将反应液减压浓缩即得化合物 **8b** (267mg, 100%收率)，MS/ESI[M+H]⁺=155.1

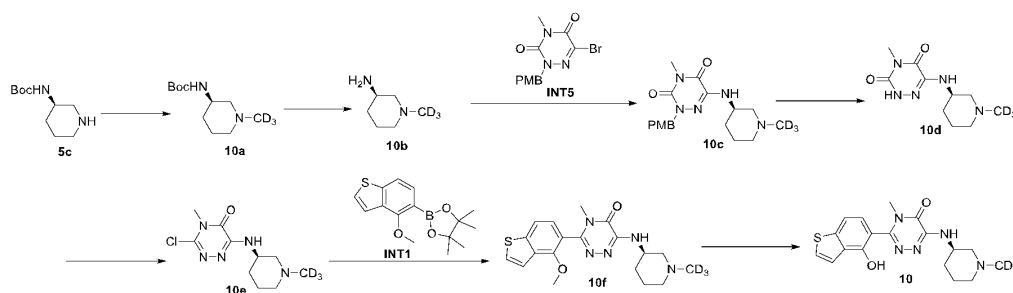
(R)-6-((1-(环丙基甲基)哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的合成参考实施例 2 (128 mg, 39.1%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.41 (br s, 1H), 9.54 (br s, 1H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.41-4.29 (m, 1H), 3.72-3.54 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.86-1.68 (m, 2H), 1.14-1.01 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.46-0.33 (m, 2H)。MS/ESI[M+H]⁺=412.0。

实施例 9： (R)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-6-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



(R)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-6-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 1。MS/ESI[M+H]⁺=402.2。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.44-2.26 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 2H), 1.65-1.47 (m, 2H)。

实施例 10： (R)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-6-((1-(甲基-*d*₃)哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



第一步:干燥烧瓶中加入化合物 **5c**(2 g, 10 mmol), CD_3I (1.5g, 10 mmol), K_2CO_3 (2.76 g, 20 mmol), 乙腈(30 mL)作为溶剂, 室温反应过夜, 加水后用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压条件下浓缩滤液。残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **10a** (白色固体, 2.03g)。MS/ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=218.2$ 。

第二步: 干燥烧瓶中加入化合物 **10a** (2.03g, 9.35mmol), 1,4-dioxane(10mL) HCl (4M, in dioxane) (9.35mL), 室温下反应 3h, 减压条件下浓缩除去多余溶剂, 得到化合物 **10b** (白色固体, 1.32g), 直接用于下一步反应。

第三步: 干燥烧瓶中加入化合物 **10b** (1.32g, 7 mmol), **INT5** (2.28 g, 7 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (157.2 mg, 0.7 mmol), BINAP (435.9 mg, 0.7 mmol), Cs_2CO_3 (6.6 g, 35 mmol), 氮气保护, dioxane (35mL)作为溶剂, 100°C 反应过夜, TLC 点板检测反应完全后, 过滤, 减压条件下浓缩, 残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **10c** (棕色油状液体 0.95 g)。MS/ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=363.2$ 。

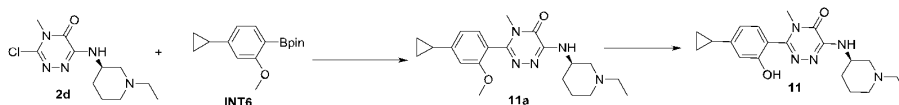
第四步: 干燥烧瓶中加入化合物 **10c** (0.95 g, 2.6 mmol), DCM (10mL), TfOH (1.17 g, 7.8 mmol), 室温反应过夜, TLC 点板检测反应完全后, 干燥 NaHCO_3 与少量氨水调节 $\text{PH}=8-9$, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压条件下浓缩滤液, 残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **10d** (棕色油状液体, 600 mg)。MS/ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=243.2$ 。

第五步: 干燥烧瓶中加入化合物 **10d** (600 mg, 2.5 mmol), POCl_3 (6mL), 100°C 反应过夜, 反应完全后, 减压条件下浓缩除去多余 POCl_3 , 干燥 NaHCO_3 与少量氨水调节 $\text{PH}=8-9$, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压条件下浓缩滤液, 残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **10e** (浅棕色固体, 487mg)。MS/ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=261.1$ 。

第六步: 干燥烧瓶中加入化合物 **10e** (200 mg, 0.77 mmol), **INT1** (268 mg, 0.93 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (58.6 mg, 0.08 mmol), Cs_2CO_3 (1.17 g, 3.6 mmol), 1,4-dioxane/ H_2O (6mL/1mL), 100°C 下反应过夜。TLC 检测反应完成后, 反应液恢复至室温, 过滤, 减压条件下浓缩滤液。残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **10f** (黄色油状液体, 108 mg)。MS/ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=389.2$ 。

第七步：氮气保护下，干燥烧瓶中加入化合物 **10f** (108 mg, 0.28 mmol), DCM(2mL), -10°C下滴加 BBr_3 (1M)(1mL), 反应 3h。MeOH 淬灭反应后，反应液恢复至室温，减压条件下浓缩。残留物通过柱色谱法纯化，得到化合物 **10** (淡黄色固体, 15.6 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.64 - 2.38 (m, 4H), 2.28 - 2.09 (m, 4H), 1.59 - 1.48 (m, 1H)。

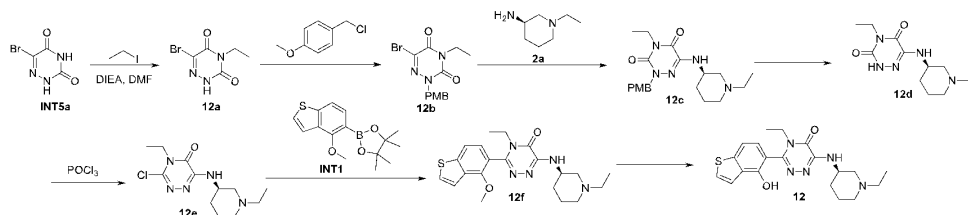
实施例 11： (R)-3-(4-环丙基-2-羟基苯基)-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



第一步：干燥烧瓶中加入化合物 **2d** (150 mg, 0.32 mmol), **INT6** (104.2 mg, 0.38mmol), Pd(dppf)Cl_2 (22mg, 0.03 mmol), Cs_2CO_3 (417.3 mg, 1.28 mmol), 氮气保护, 二氧六环作为溶剂, 100°C反应过夜。TLC 点板检测反应完全后, 过滤, 减压浓缩除去多余溶剂, 残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **11a** (浅棕色油状液体, 79 mg)。MS/ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 384.2$ 。

第二步：氮气保护下，干燥烧瓶中加入化合物 **11a** (79 mg, 0.21 mmol), DCM(1mL), -10°C下滴加 BBr_3 (1M) (0.84mL), 反应 3h。MeOH 淬灭反应后，反应液恢复至室温，减压条件下浓缩。残留物通过柱色谱法纯化，得到化合物 **11** (灰白色固体, 4.5 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.61 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.95 - 2.75 (m, 4H), 2.15 - 2.02 (m, 4H), 1.97 - 1.78 (m, 3H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.33 - 1.24 (m, 5H), 1.23 - 1.12 (m, 1H)。

实施例 12： (R)-4-乙基-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



第一步：将化合物 **INT5a** (200 mg, 1.04 mmol) 置于反应瓶中，加入 DMF(10 mL)，后加入 DIEA(269 mg, 2.08 mmol)，随后再缓慢滴加碘乙烷(163 mg, 1.04 mmol)，室温下 3 h。LC-MS 监测，反应完成，加水，EA 萃取，水相复萃，合并有机相，浓缩，残余物经柱层析纯化，浓缩得产物 **12a** (200 mg)。LC-MS:ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 221.0$ 。

第二步:将化合物 **12a** (200 mg, 0.91 mmol)、碳酸钾(251 mg, 1.82 mmol), PMBCl(213 mg, 1.36 mmol)置于反应瓶中, 加入 DMF (10 mL), 升温至 60°C下反应 3 h。LC-MS 监测, 反应完全, 加水, EA 萃取, 水相复萃, 合并有机相, 浓缩, 残余物经柱层析纯化, 浓缩得产物 **12b** (110mg)。LC-MS:ESI[M+H]⁺=341.1。

5 第三步: 将化合物 **12b** (110 mg, 0.32 mmol)、化合物 **2a** (83 mg, 0.65 mmol)、醋酸钯 (6 mg, 0.03 mmol), BINAP (35 mg, 0.06 mmol)、碳酸铯 (185 g, 0.57 mmol) 和二氧六环 (10 mL) 置于反应瓶中, 氮气保护, 100°C搅拌 15 h。反应完成, 降温至室温, 浓缩反应液, 残余物经硅胶柱层析纯化, 得产物 **12c** (69 mg); LC-MS:ESI[M+H]⁺=387.0。

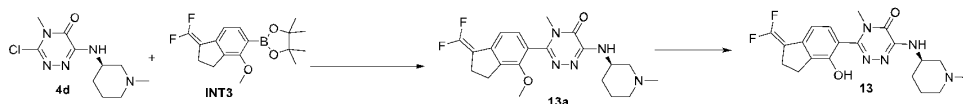
10 第四步: 将化合物 **12c** (69 mg, 0.18 mmol) 置于反应瓶中, 加入二氯甲烷 (5 mL), 降温至 0°C, 缓慢滴加三氟甲磺酸 (1 mL), 滴毕, 室温搅拌 15 h。反应完成, 加入乙腈 (10 mL) 降温至 0~5°C, 加入固体碳酸氢钠至无大量气泡产生, 然后加入氨水调节 pH=7~8, 加入无水硫酸钠干燥、过滤、旋干, 所得粗品经硅胶柱层析纯化得产物 **12d** (43 mg); LC-MS:ESI[M+H]⁺=268.1。

15 第五步: 将化合物 **12d** (43 mg, 0.16 mmol) 分散于三氯氧磷 (10 mL) 中, 氮气保护, 110°C搅拌 12 h。反应完成, 直接浓缩干溶剂, 残余物分散于乙腈 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 中, 降温至 0~5°C, 加入固体碳酸氢钠至无大量气泡产生, 然后加入氨水调节 pH=7~8, 加入无水硫酸钠干燥、过滤、旋干, 所得粗品经硅胶柱层析纯化得产物 **12e** (30 mg); LC-MS:ESI[M+H]⁺=286.1。

20 第六步: 将化合物 **12e** (30 mg, 0.10 mmol)、INT1 (46 mg, 0.16 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (7 mg, 0.01 mmol)、碳酸铯 (68 mg, 0.21 mmol)、二氧六环 (8 mL) /水 (2 mL) 置于反应瓶中, 氮气保护, 100°C搅拌 15 h。反应完成, 降温至室温, 残余物经硅胶柱层析纯化得化合物 **12f** (22 mg); LC-MS:ESI[M+H]⁺=414.0。

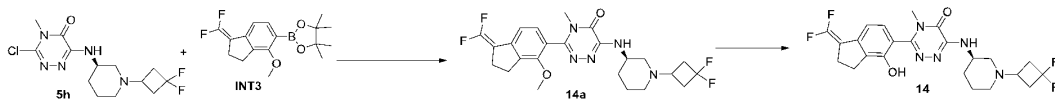
25 第七步: 将化合物 **12f** (22 mg, 0.05 mmol) 置于反应瓶中, 加入 DCM(10 mL), 降温至-10°C, 随后缓慢滴加 BBr₃(67 mg, 0.27 mmol), 加完后维持-10°C反应 3 h。MS 监测, 反应完成, 加甲醇淬灭反应, 浓缩反应液, 残余物经柱层析纯化得化合物 **12** (5 mg); LC-MS:ESI[M+H]⁺=400.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (q, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 2H), 2.38-2.34 (m, 4H), 1.67-1.55 (m, 4H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 8.0 Hz 3H), 1.02 (t, *J* = 8.0 Hz 3H)。

30 实施例 13: (R)-3-(1-(二氟亚甲基)-4-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



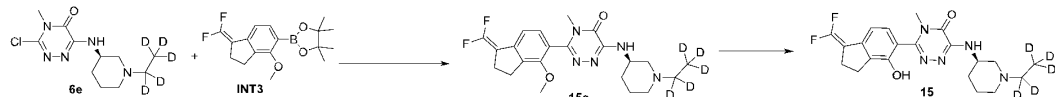
(*R*)-3-(1-(二氟亚甲基)-4-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 2。MS/ESI[M+H]⁺=404.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 2.95 - 2.91 (m, 2H), 2.84 - 2.81 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.25 - 2.09 (m, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.42 - 1.34 (m, 2H)。

实施例 14: (*R*)-6-((1-(3,3-二氟环丁基)哌啶-3-基)氨基)-3-(1-(二氟亚甲基)-4-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



(*R*)-6-((1-(3,3-二氟环丁基)哌啶-3-基)氨基)-3-(1-(二氟亚甲基)-4-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 2。MS/ESI[M+H]⁺=480.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.96 - 2.90 (m, 2H), 2.76 - 2.72 (m, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.24 (m, 3H), 2.12 - 2.07 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.59 - 1.46 (m, 3H), 1.25 - 1.23 (m, 2H), 1.20 - 1.18 (m, 4H)。

实施例 15: (*R*)-3-(1-(二氟亚甲基)-4-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-6-((1-(乙基-d₅)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮

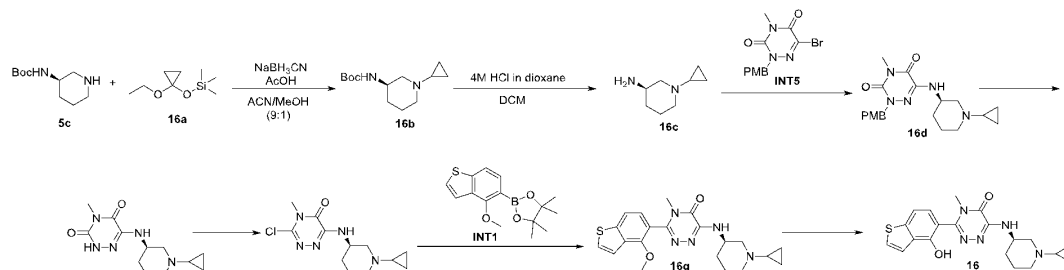


第一步: 氮气保护下, 干燥烧瓶中加入化合物 **6e**(132 mg, 0.5 mmol), **INT3**(193.2 mg, 0.6 mmol), Pd(dppf)Cl₂(36.6mg, 0.05 mmol), Cs₂CO₃(652 mg, 2 mmol), dioxane/H₂O (5mL/1mL), 100°C下反应过夜。TLC 检测反应完成后, 反应液恢复至室温, 过滤, 减压条件下浓缩滤液。残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **15a** (棕色油状液体, 108 mg)。MS/ESI[M+H]⁺=437.2。

第二步: 氮气保护下, 干燥烧瓶中加入化合物 **15a**(108 mg, 0.25 mmol), DCM(2 mL), -10°C下滴加 BBr₃(1M)(1mL), 反应 3h, MeOH 淬灭反应后, 反应液恢复至室温, 减压条件下浓缩。残留物通过制备分离纯化, 得到化合物 **15** (淡黄色固体, 42.5 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 2H), 2.84 - 2.80 (m, 1H), 2.25 - 2.09 (m,

3H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.34 - 1.31 (m, 2H)。

实施例 16: (R)-6-((1-环丙基哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



5 第一步：将化合物 **5c**(400mg, 2mmol)和化合物 **16a**(522mg, 3mmol)溶解于 9mL 四氢呋喃和 1mL 甲醇中，然后在室温和氮气保护下，依次加入氰基硼氢化钠(378mg, 6mmol)和冰醋酸(1.44g, 24mmol)，反应液在 65℃下搅拌 16h。TLC 监测反应完全，将反应液过滤，滤液减压浓缩。残留物用饱和碳酸氢钠溶液稀释，DCM 萃取三次，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩得粗品。粗品用甲醇/二氯甲烷体系
10 柱层析纯化即得化合物 **16b** (300mg, 62.5%收率)，MS/ESI[M+H]⁺=241.3。

第二步：将化合物 **16b** (300mg, 1.25mmol) 完全溶解于无水 DCM (5ml) 中，加盐酸二氧六环溶液 (4M, 10ml)。室温反应 2 小时，LC-MS 监测原料已完全反应。将反应液减压浓缩即得化合物 **16c** (270mg)，MS/ESI[M+H]⁺=141.1。

第三步：干燥烧瓶中加入化合物 **INT5**(300mg, 0.92mmol)，化合物 **16c**(193.2mg, 1.38mmol)，Pd(OAc)₂(20.2mg, 0.09 mmol)，BINAP(56.1 mg, 0.09 mmol)，Cs₂CO₃(1.47g, 4.5 mmol)，dioxane(10mL)作为溶剂，氮气保护，100℃反应过夜，TLC 点板检测反应完全后，过滤，减压条件下浓缩，残留物通过柱色谱法纯化，得到化合物 **16d** (黄色油状液体, 385mg)。MS/ESI[M+H]⁺=386.2。

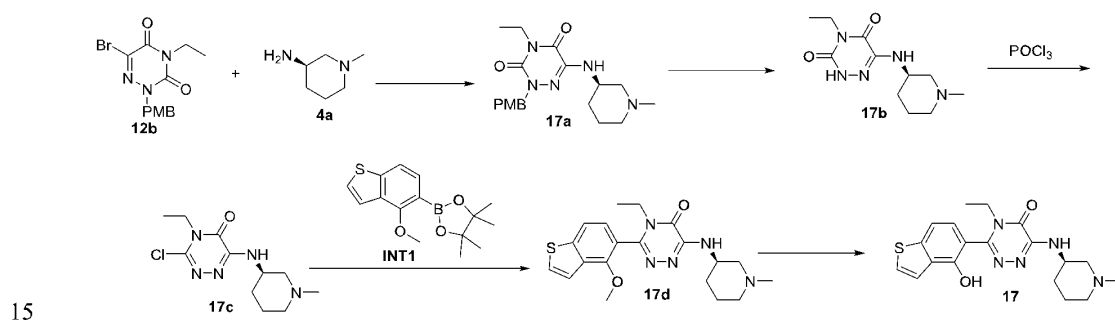
第四步：干燥烧瓶中加入化合物 **16d**(325mg, 0.84mmol)，DCM(4mL)，TfOH(378.2mg, 2.52mmol)，室温反应过夜，TLC 点板检测反应完全后，干燥 NaHCO₃ 与少量氨水调节 PH=8-9，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，减压条件下浓缩滤液，残留物通过柱色谱法纯化，得到化合物 **16e** (棕色固体, 201mg)。MS/ESI[M+H]⁺=266.2。

第五步：干燥烧瓶中加入化合物 **16e**(201mg, 0.81mmol)，POCl₃(5mL)，100℃反应过夜，反应完全后，减压条件下浓缩除去多余 POCl₃，干燥 NaHCO₃ 与少量氨水调节
25 PH=8-9，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，减压条件下浓缩滤液，残留物通过柱色谱法纯化，得到化合物 **16f** (浅棕色固体, 102 mg)。MS/ESI[M+H]⁺=284.1。

第六步：氮气保护下，干燥烧瓶中加入化合物 **16f**(102mg, 0.36mmol), **INT1**(125.3 mg, 0.43 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (29.3 mg, 0.04 mmol), Cs₂CO₃ (469.4 mg, 1.44 mmol), 1,4-dioxane/H₂O (4mL/0.8mL), 100°C下反应过夜。TLC 检测反应完成后，反应液恢复至室温，过滤，减压条件下浓缩滤液。残留物通过柱色谱法纯化，得到化合物 **16g** (亮黄色油状液体 87mg)。MS/ESI[M+H]⁺=412.2。

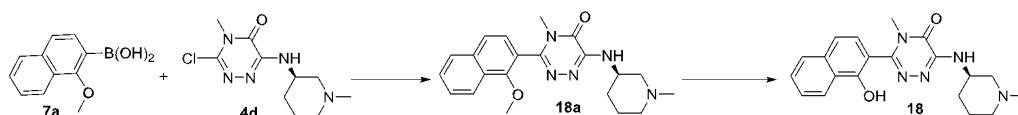
第七步：氮气保护下，干燥烧瓶中加入化合物 **16g**(87mg, 0.21mmol), DCM(2mL), -10°C下滴加 BBr₃(1M)(0.84mL), 反应 3h。MeOH 淬灭反应后，反应液恢复至室温，减压条件下浓缩。残留物通过柱色谱法纯化，得到化合物 **16** (灰白色固体, 22.1mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.86-1.68 (m, 2H), 1.14-1.01 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.46-0.33 (m, 2H)。MS/ESI[M+H]⁺=398.2。

实施例 17: (R) -4-乙基-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



(R) -4-乙基-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 12。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.72 (q, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H)。MS/ESI[M+H]⁺=386.1。

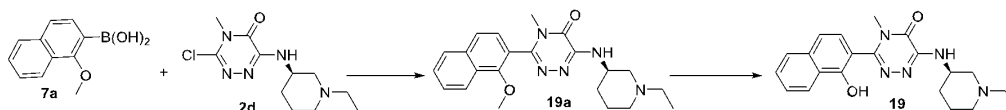
实施例 18: (R) -3-(1-羟基萘-2-基)-4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



(R) -3-(1-羟基萘-2-基)-4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮

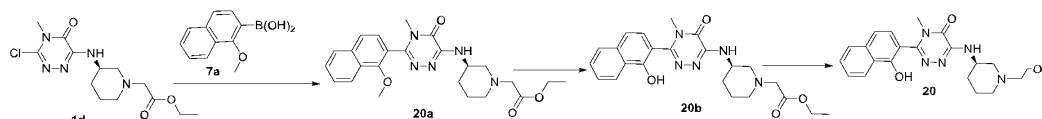
-酮的制备参考实施例 2。MS/ESI[M+H]⁺=366.2。

实施例 19: (R)-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-3-(1-羟基萆-2-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



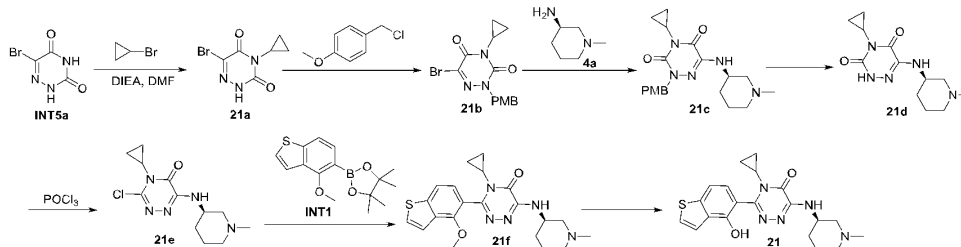
5 (R)-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-3-(1-羟基萆-2-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 2。MS/ESI[M+H]⁺=380.2。

实施例 20: (R)-6-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-3-(1-羟基萆-2-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



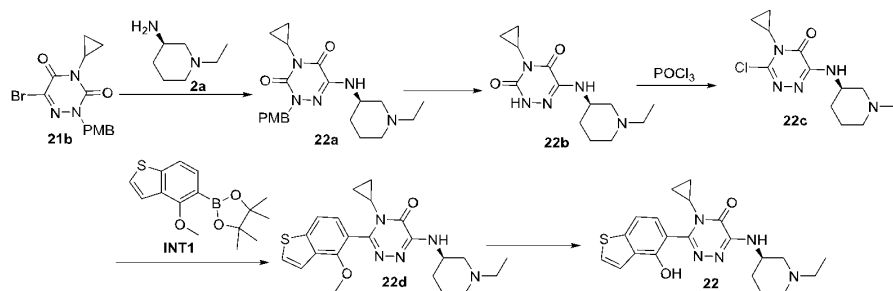
10 (R)-6-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-3-(1-羟基萆-2-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 1。MS/ESI[M+H]⁺=396.2。

实施例 21: (R)-4-环丙基-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



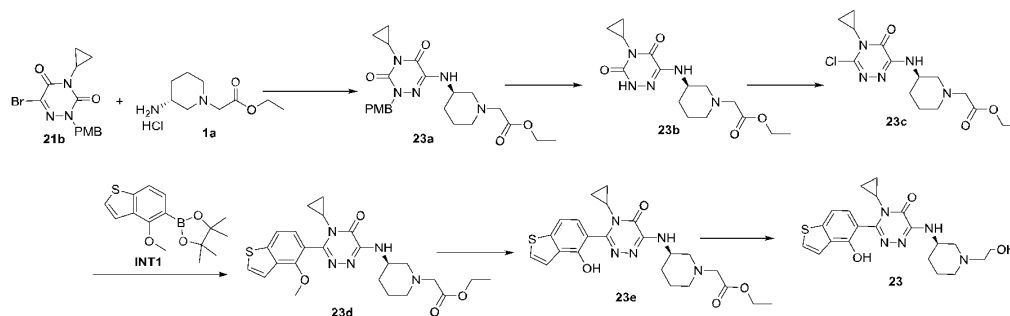
15 (R)-4-环丙基-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 12。MS/ESI[M+H]⁺=398.2。

实施例 22: (R)-4-环丙基-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



(*R*)-4-环丙基-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 12。MS/ESI[M+H]⁺=412.2。

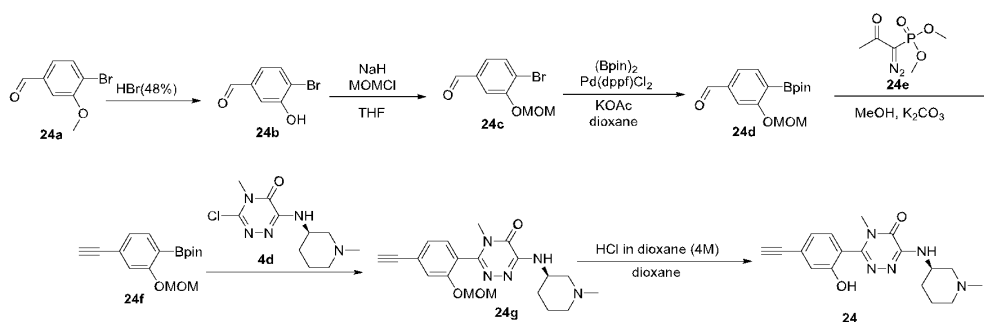
实施例 23: (*R*)-4-环丙基-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-6-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



5

(*R*)-4-环丙基-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-6-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 11。MS/ESI[M+H]⁺=428.2。

实施例 24: (*R*)-3-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



10

第一步：干燥烧瓶中加入化合物 **24a** (2.0 g, 9.35 mmol), HBr(48%)(18mL), 将得到的混合溶液在 100°C下搅拌过夜。反应完成后, 混合溶液恢复至室温, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压条件下浓缩滤液。残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **24b** (1.13 g, 60%)。LC-MS:ESI[M+H]⁺=200.9。

15 第二步：干燥烧瓶中加入化合物 **24b** (1.13 g, 5.65 mmol) 并溶于 THF(20mL), 降温至 0°C, 加入 NaH(60%)(339.2 mg, 8.48 mmol), 搅拌 20min, 加入 MOMCl(797.1 mg, 8.48 mmol), 反应 4h, 加入饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭, 分液, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压条件下浓缩滤液。残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **24c** (1.24 g, 90%)。LC-MS:ESI[M+H]⁺=245.1。

20 第三步：干燥烧瓶中加入化合物 **24c** (1.24 g, 5.08mmol), (Bpin)₂(1.55 g, 6.1 mmol),

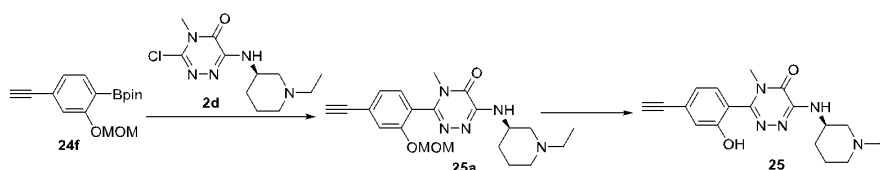
Pd(dppf)Cl₂(36.6 mg, 0.05 mmol), KOAc(1.0 g, 10.2 mmol), 1,4-dioxane(20mL), 100°C下搅拌过夜。反应完成后,混合溶液恢复至室温,加水,乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压条件下浓缩滤液。残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物 **24d**(684 mg, 46%)。LC-MS:ESI[M+H]⁺=293.1。

5 第四步:室温下,向化合物 **24d** (684mg, 2.34 mmol) 的 MeOH (8 mL) 溶液中加入 K₂CO₃(646.8 mg, 4.68 mmol), 化合物 **24e** (539.2 mg, 2.81 mmol), 室温下反应 3h, 减压条件下浓缩除去多余溶剂,加水溶解,DCM 萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压条件下浓缩滤液。残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物 **24f** (366mg, 54%)。LC-MS:ESI[M+H]⁺=289.2。

10 第五步:干燥烧瓶中加入化合物 **24f**(182 mg, 0.63 mmol), 化合物 **16c**(206.0 mg, 0.76 mmol), Pd(dppf)Cl₂(43.9 mg, 0.06 mmol), CS₂CO₃(616.1 mg, 1.89 mmol), 1,4-dioxane(20mL), 100°C下反应过夜。反应完成后,混合溶液恢复至室温,过滤,减压条件下浓缩滤液。残留物通过柱色谱法纯化,得到化合物 **24g** (87 mg, 35%)。LC-MS:ESI[M+H]⁺=384.2。

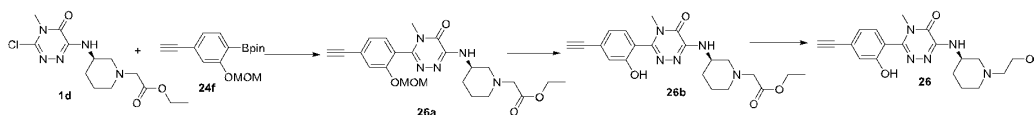
15 第六步:干燥烧瓶中加入化合物 **24g**(87 mg, 0.22 mmol), 1,4-dioxane(3mL) HCl(4M, in dioxane)(0.3mL), 室温下反应 3h, 减压条件下浓缩除去多余溶剂,制备分离得到化合物 **24** (9.8 mg, 13%)。LC-MS:ESI[M+H]⁺=340.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.04 - 2.88 (m, 1H), 2.72 - 2.54 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 2H), 1.34 - 1.32 (m, 1H)。

20 实施例 25: (*R*)-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-3-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



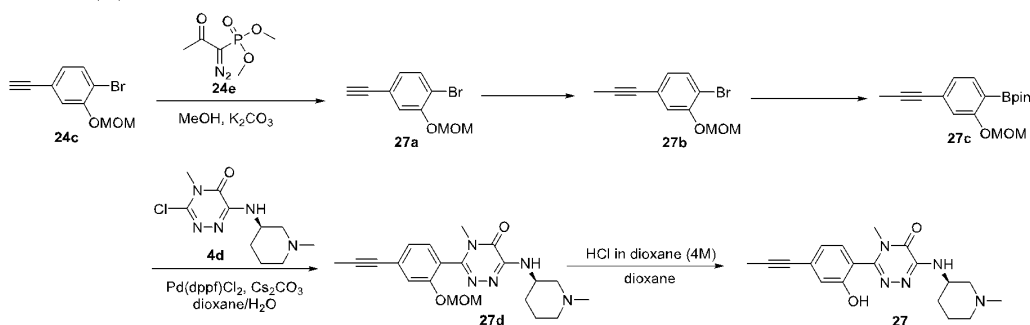
25 (*R*)-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-3-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 24。MS/ESI[M+H]⁺=354.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.52 (dd, *J* = 14.2, 7.0 Hz, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.36 - 1.31 (m, 1H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 26: (*R*)-3-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-6-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



(*R*)-3-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-6-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 1。MS/ESI[M+H]⁺=370.2。

实施例 27: (*R*)-3-(2-羟基-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



第一步: 将化合物 **24c** (8g, 30.88 mmol, 1.0 eq), 化合物 **24e** (8.9g, 46.32 mmol, 1.5 eq) 和无水碳酸钾(8.5g, 61.76 mmol, 2.0eq)加入甲醇(150mL)中, 室温反应 3h。TLC 监测无原料, 减压浓缩, 加水(30 mL), 用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:150)纯化得到产品 **27a**(3g, 产率: 38.5%)。

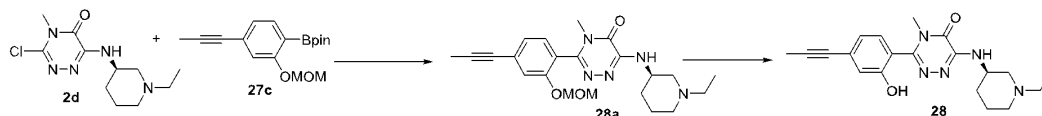
第二步: 将化合物 **27a** (500 mg, 1.96 mmol, 1.0 eq)溶于无水 THF(10mL)中, 降温至 -70°C, 滴加 1.6 mol/L 正丁基锂的 THF 溶液(1.35mL, 1.1 eq), -75°C~-70°C反应 1h, 滴加碘甲烷(834.6 mg, 5.88 mmol, 3.0eq), 滴毕自然升至室温反应 16h。LC-MS 检测反应完成, 加饱和氯化铵水溶液(50mL), 用乙酸乙酯(50 mL x 2)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:PE=1:100)纯化得到产品 **27b** (485mg, 产率: 91.9%)。

第三步: 干燥烧瓶中加入化合物 **27b** (1.28 g, 5.0 mmol), (Bpin)₂ (1.55 g, 6.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂(36.6 mg, 0.05 mmol), KOAc(1.0 g, 10.2 mmol), 1,4-dioxane(20mL), 100°C下搅拌过夜。反应完成后, 混合溶液恢复至室温, 加水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压条件下浓缩滤液。残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物

27c (684 mg, 46%)。LC-MS:ESI[M+H]⁺=303.1。

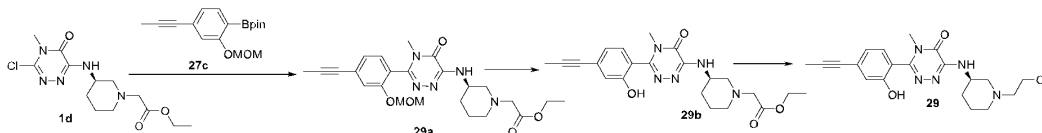
(*R*)-3-(2-羟基-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 24。LC-MS:ESI[M+H]⁺=354.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.36 (br s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06-6.93 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.18-3.91 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21-2.08 (m, 5H), 1.79-1.52 (m, 4H)。

实施例 28: (*R*)-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-3-(2-羟基-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



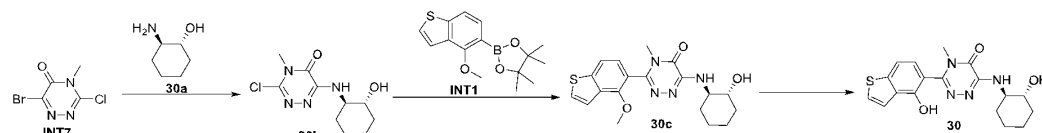
(*R*)-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-3-(2-羟基-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 27。MS/ESI[M+H]⁺=368.2。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.23-4.06 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.35-2.19 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.74-1.52 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 29: (*R*)-3-(2-羟基-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-6-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



(*R*)-3-(2-羟基-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-6-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 1。MS/ESI[M+H]⁺=384.2。

实施例 30: 3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-6-(((1*R*, 2*R*)-2-羟基环己基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



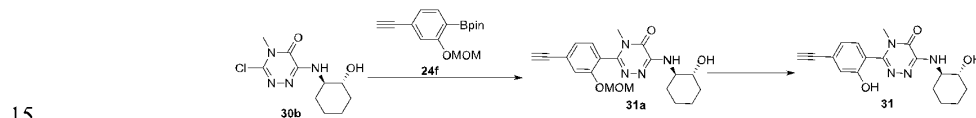
第一步:干燥烧瓶中加入化合物 **INT7** (444 mg, 2.00 mmol), **30a** (230 mg, 2.00 mmol), DIPEA (1.03 g, 8 mmol), 1,4-二氧六环(15 mL)作为溶剂, 80°C反应过夜。反应完全后, 减压浓缩除去多余溶剂, 残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **30b** (526 mg)。

MS/ESI[M+H]⁺=259.1。

第二步：干燥烧瓶中加入化合物 **30b** (163 mg, 0.63 mmol), **INT1** (250.9 mg, 0.76 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (43.9 mg, 0.06 mmol), Cs₂CO₃ (782.4 mg, 2.4 mmol), 氮气保护, 1,4-dioxane/H₂O (6mL/0.5mL)作为溶剂, 100°C反应过夜。TLC 点板检测反应完全后, 过
5 滤, 减压浓缩除去多余溶剂, 残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **30c** (202 mg)。
MS/ESI[M+H]⁺=387.1。

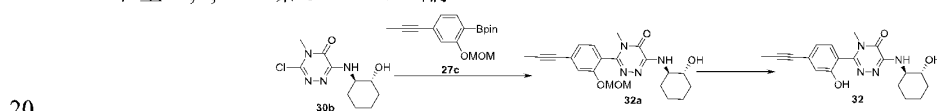
第三步：氮气保护下, 干燥烧瓶中加入化合物 **30c** (66 mg, 0.17 mmol), DCM (1.5mL), -10°C下滴加 BBr₃(1M)(0.7mL), 反应 3h。MeOH 淬灭反应后, 反应液恢复至室温, 减压条件下浓缩。残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **30**(33.5 mg)。MS/ESI[M+H]⁺=373.2。
10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66-7.60 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.75-4.64 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.28-1.10 (m, 4H)。

实施例 31: 3-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-6-(((1*R*, 2*R*)-2-羟基环己基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮



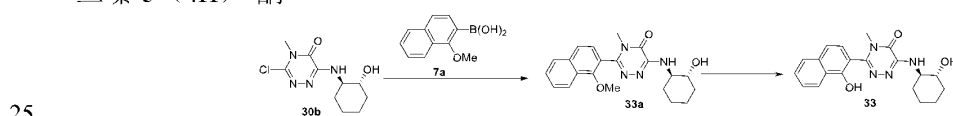
3-(4-乙炔基-2-羟基苯基)-6-(((1*R*, 2*R*)-2-羟基环己基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮的制备参考实施例 24。MS/ESI[M+H]⁺=341.2。

实施例 32: 3-(2-羟基-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-6-(((1*R*, 2*R*)-2-羟基环己基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮



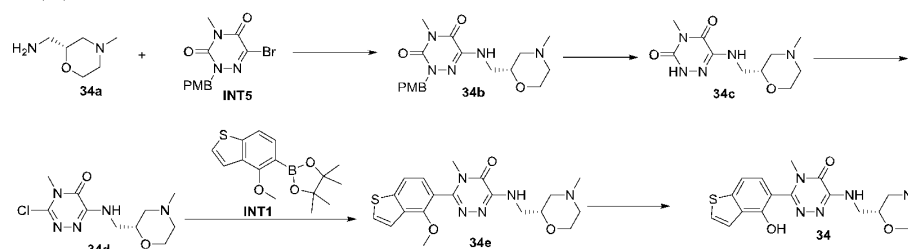
3-(2-羟基-4-(丙-1-炔-1-基)苯基)-6-(((1*R*, 2*R*)-2-羟基环己基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮的制备参考实施例 24。MS/ESI[M+H]⁺=355.2。

实施例 33: 6-(((1*R*, 2*R*)-2-羟基环己基)氨基)-3-(1-羟基萘-2-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮



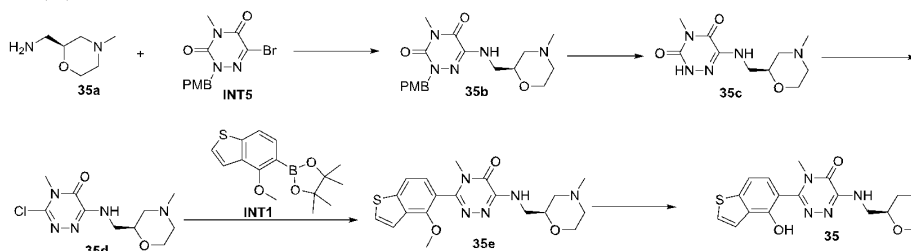
6-(((1*R*, 2*R*)-2-羟基环己基)氨基)-3-(1-羟基萘-2-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮的制备参考实施例 30。MS/ESI[M+H]⁺=367.2。

实施例 34: (*R*)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-6-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



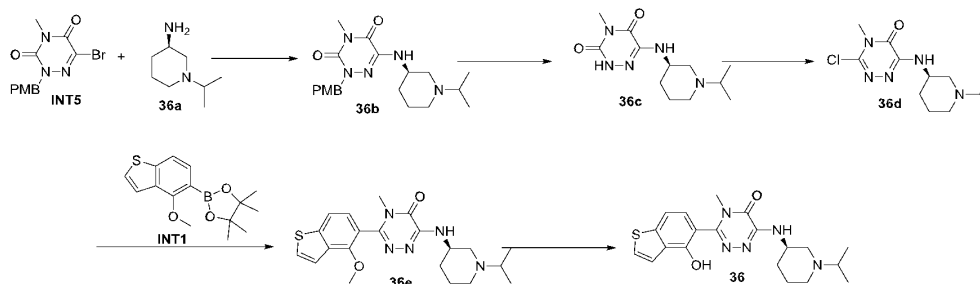
(*R*)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-6-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 4。MS/ESI[M+H]⁺=388.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)。

实施例 35: (*S*)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-6-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



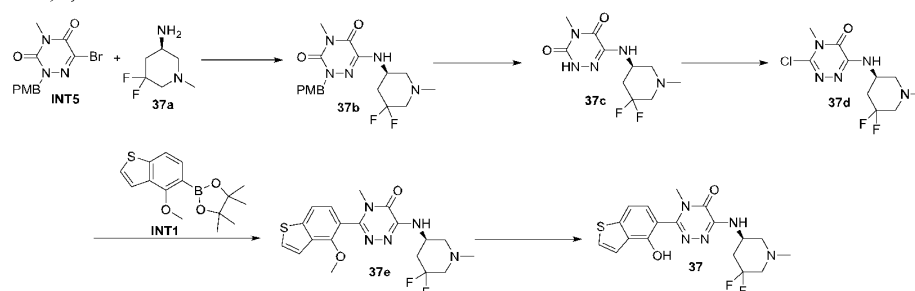
(*S*)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-6-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 4。MS/ESI[M+H]⁺=388.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.68 - 2.62 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)。

实施例 36: (*R*)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-6-((1-异丙基哌啶-3-基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



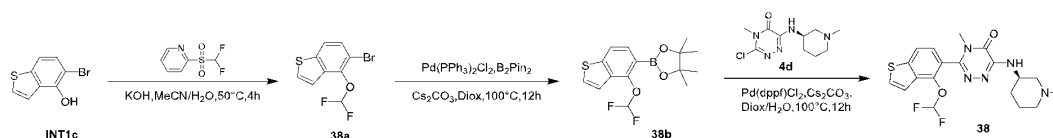
(*R*)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-6-((1-异丙基哌啶-3-基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 4。MS/ESI[M+H]⁺=400.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 1.79 - 1.51 (m, 4H), 1.02 (dd, *J* = 6.5, 1.8 Hz, 6H)。

实施例 37: (*R*)-6-((5,5-二氟-1-甲基哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



(*R*)-6-((5,5-二氟-1-甲基哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 4。MS/ESI[M+H]⁺=408.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.87 (s, 1H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.15-2.12 (m, 2H)。

实施例 38: (*R*)-3-(4-(二氟甲氧基)苯并噻吩-5-基)-4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



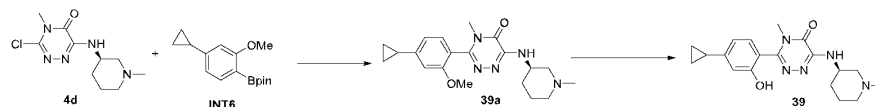
第一步: 将 5-溴苯并[b]噻吩-4-醇 INT1c (1.00 g, 4.37 mmol)、2-(二氟甲基)磺酰吡啶 (1.69 g, 8.74 mmol)、KOH (1.23 g, 21.85 mmol)、二氧六环 (10 mL) 和水 (2.5 mL) 置于反应瓶中, 50°C 搅拌 4 h。反应完成后体系分层, 收集上层有机相, 直接硅胶拌样, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 30: 1) 纯化得化合物 38a (1.10 g, 3.94 mmol, 90%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.61 (t, *J* = 74.3 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -80.02。

第二步: 将化合物 38a (1.10 g, 3.94 mmol)、联硼酸频那醇酯 (1.20 g, 4.73 mmol)、醋酸钾 (773 mg, 7.88 mmol) 和双三苯基磷二氯化钯 (274 mg, 0.39 mmol) 置于反应瓶中, 加入二氧六环 (10 mL), 在氮气氛围保护下, 100°C 搅拌 12 h。反应完成直接硅胶

拌样, 经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 20: 1)纯化得化合物 **38b** (760 mg, 2.33 mmol, 59%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (dd, J = 8.1, 0.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 76.2 Hz, 1H), 1.38 (s, 12H); ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -80.86。

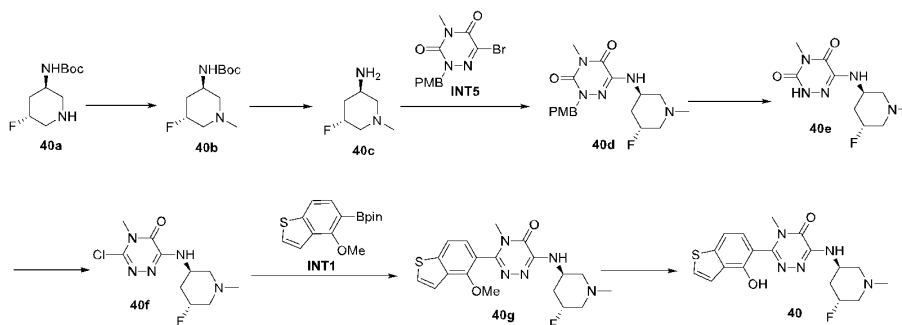
- 5 第三步: 将化合物 **4d** (100 mg, 0.39 mmol)、2-(4-(二氟甲氧基)苯并[b]噻吩-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷 **38b** (153 mg, 0.47 mmol)、碳酸铯(254 mg, 0.78 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(29.3 mg, 0.04 mmol)加入到二氧六环(1 mL)和水(0.2 mL)中, 氮气保护, 100°C搅拌 12 h。反应完成直接硅胶拌样, 经硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇 = 10: 1)纯化得到粗品, 然后再经过反相制备分离得到化合物 **38**
- 10 (40.0 mg, 0.095 mmol, 24%); MS/ESI[M+H] $^+$ =422.2; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.16 - 3.01 (m, 1H), 2.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 2H)。

- 15 **实施例 39:** (*R*)-3-(4-环丙基-2-羟基苯基)-4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



- (*R*)-3-(4-环丙基-2-羟基苯基)-4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 11。MS/ESI[M+H] $^+$ =356.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)
- 20 δ 7.55 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.95 - 2.75 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.97 - 1.78 (m, 3H), 1.77 - 1.61 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 5H), 1.23 - 1.12 (m, 1H)。

实施例 40: 6-(((3*R*, 5*R*)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮

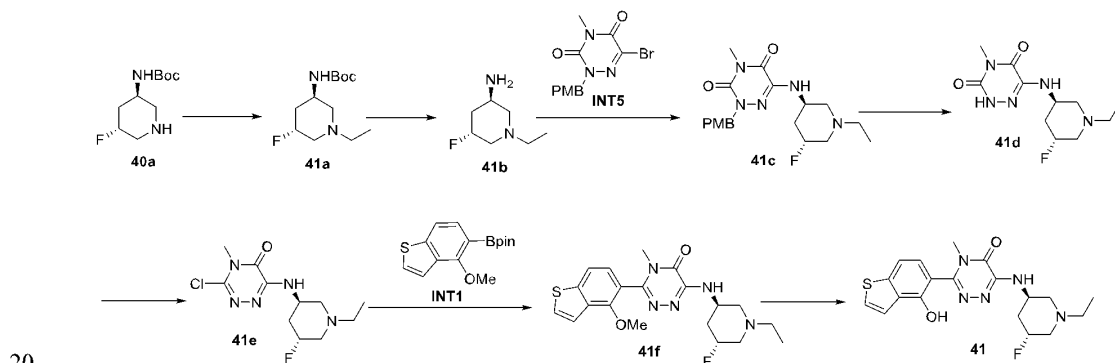


第一步：将化合物 **40a** (4.75 g, 21.8 mmol)、多聚甲醛 (1.31 g, 43.6 mmol) 和醋酸 (0.26 g, 4.36 mmol) 加入到甲醇 (50 mL) 中，然后加入氰基硼氢化钠 (2.74 g, 43.6 mmol)，50°C 搅拌 1 h。反应完全后加入硅胶拌样旋干，过柱纯化 (DCM: MeOH = 10: 1, 碘显) 得到化合物 **40b** (4.67 g, 20.1 mmol, 收率 92%)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 4.92 - 4.64 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 2.77 - 2.39 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)；MS/ESI[M+H]⁺=233.0。

第二步：将化合物 **40b** (4.67 g, 20.1 mmol) 溶于到二氧六环 (25 mL) 中，然后加入 HCl/二氧六环 (25 mL, 101 mmol, 4.0 M)，25°C 搅拌 1 h，反应完成后减压旋干得到目标产物 **40c** (4.60 g, 22.4 mmol, 收率 111%)；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 5.37 - 5.24 (m, 1H), 4.98 - 4.89 (m, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 3H), 3.51 (dd, *J* = 39.2, 13.9 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 1H)；MS/ESI[M+H]⁺=133.0。

6-(((3*R*, 5*R*)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮的制备参考实施例 4。MS/ESI[M+H]⁺=390.0；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 7.60 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.90 - 4.72 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 1H)。

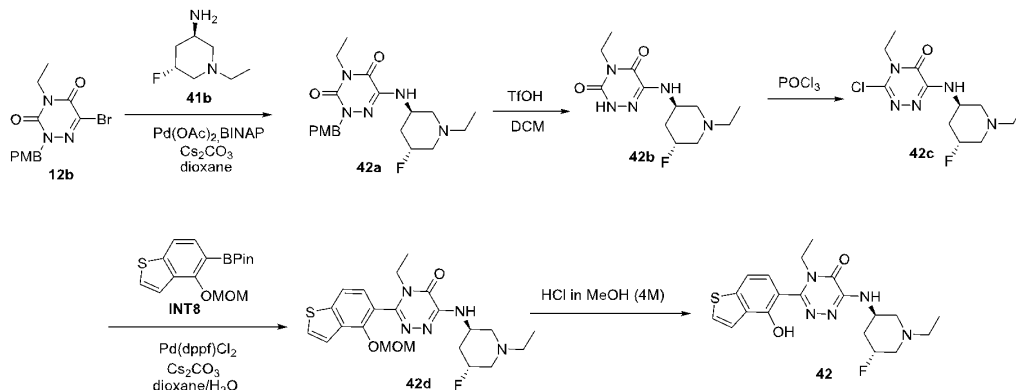
实施例 41：6-(((3*R*, 5*R*)-1-乙基-5-氟哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮



6-(((3*R*, 5*R*)-1-乙基-5-氟哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮的制备参考实施例 40。MS/ESI[M+H]⁺=404.0；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d) δ 7.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.98 - 4.93 (m, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.31 - 2.13 (m, 2H), 2.03 -

1.86 (m, 1H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 42: 4-乙基-6-(((3*R*, 5*R*)-1-乙基-5-氟哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮



5 第一步:干燥烧瓶中加入化合物 **12b**(300 mg, 0.88 mmol), 化合物 **41b**(192 mg, 0.88 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20.4 mg, 0.09 mmol), BINAP(56.04 mg, 0.09 mmol), Cs_2CO_3 (1.15 g, 3.52 mmol), dioxane(8 mL)作为溶剂, 氮气保护, 100°C 反应过夜, TLC 点板检测反应完全后, 过滤, 减压条件下浓缩, 残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **42a** (黄色油状液体, 217 mg)。MS/ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=406.2$ 。

10 第二步:干燥烧瓶中加入化合物 **42a**(217 mg, 0.54 mmol), DCM(5 mL), TfOH(243.2 mg, 1.62 mmol), 室温反应过夜, TLC 点板检测反应完全后, 干燥 NaHCO_3 与少量氨水调节 $\text{PH}\approx 8-9$, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压条件下浓缩滤液, 残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **42b** (淡黄色固体, 114 mg)。MS/ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=286.2$ 。

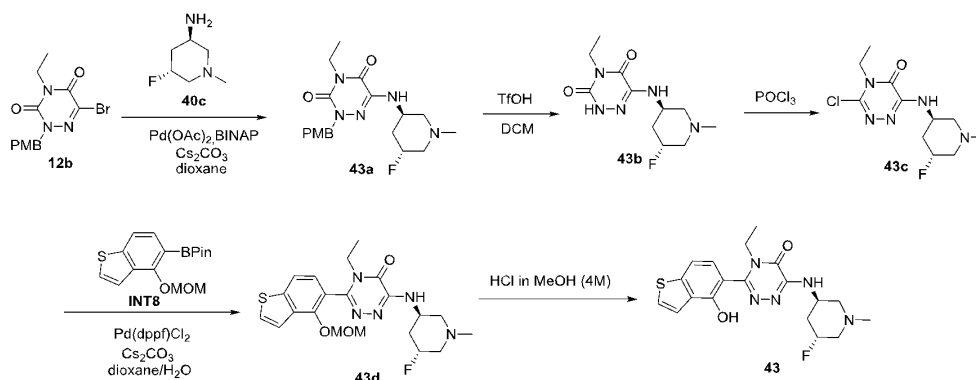
第三步:干燥烧瓶中加入化合物 **42b**(114 mg, 0.4 mmol), POCl_3 (8 mL), 100°C 反应过夜, 反应完全后, 减压条件下浓缩除去多余 POCl_3 , 残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **42c** (浅棕色固体, 106 mg)。MS/ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=304.1$ 。

第四步:干燥烧瓶中加入化合物 **42c**(106 mg, 0.35 mmol), INT8(112 mg, 0.35 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (29.3 mg, 0.04 mmol), Cs_2CO_3 (456.4 mg, 1.4 mmol), 1,4-dioxane/ H_2O (5mL/1mL), 100°C 下反应过夜。TLC 检测反应完成后, 反应液恢复至室温, 过滤, 减压条件下浓缩滤液。残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **42d** (黄色油状液体, 86 mg)。MS/ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=462.2$ 。

第五步:干燥烧瓶中加入化合物 **42d**(86mg, 0.19mmol), dioxane(2mL), 室温下滴加 HCL in MeOH (4M)(0.2 mL), 反应 2h。减压条件下浓缩。残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **42**(浅黄色固体, 7.8 mg); MS/ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=418.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)

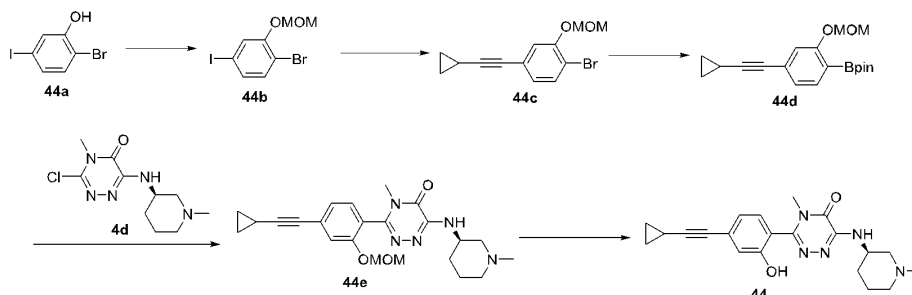
δ 7.51 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 3H), 2.19 - 2.02 (m, 3H), 1.99 - 1.76 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 43: 4-乙基-6-(((3*R*, 5*R*)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮



4-乙基-6-(((3*R*, 5*R*)-5-氟-1-甲基哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮的制备参考实施例 42。MS/ESI[M+H]⁺=404.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 3H), 1.96 - 1.78 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

实施例 43: (*R*)-3-(4-(环丙基乙炔基)-2-羟基苯基)-4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮



15

第一步：将 2-溴-5-碘苯酚 **44a** (5.0 g, 16.72 mmol) 置于反应瓶中，加入四氢呋喃 (50 mL)，降温至 0°C，分批次加入 NaH (1.0 g, 25.08 mmol, 60%)，加毕反应 0.5 h，加入氯(甲氧基)甲烷 (2.02 g, 25.08 mmol)，加毕室温反应 1 h。反应完成加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭反应，加入乙酸乙酯 (50 mL) 萃取，水相继续用乙酸乙酯 (20

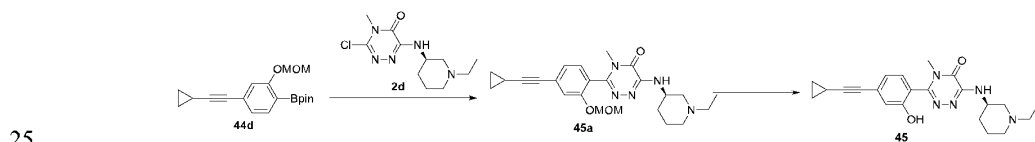
mL) 萃取, 合并乙酸乙酯层, 直接硅胶拌样, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 0-19: 1) 纯化得化合物 **44b** (5.7 g, 99.5%); MS/ESI[M+H]⁺=342.8。

第二步: 将化合物 **44b** (2000 mg, 5.85 mmol)、Pd(PPh₃)Cl₂ (410 mg, 0.59 mmol)、CuI (222 mg, 1.17 mmol)、DIEA (2.3 g, 17.54 mmol)、四氢呋喃 (50 mL) 置于反应瓶中, 氮气保护, 室温搅拌 0.5 h, 然后加入乙炔基环丙烷 (385 mg, 5.85 mmol), 加毕, 室温反应 15 h。反应完成, 直接硅胶拌样, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 0-24: 1) 纯化得化合物 **44c** (1.7 g, 粗品)。

第三步: 将化合物 **44c** (1.4 g, 5.00 mmol) 置于反应瓶中, 氮气保护, 加入四氢呋喃 (50 mL) 降温至 -78°C, 滴加正丁基锂 (2.6 mL, 6.50 mmol, 0.5M), 滴毕, 保温反应 1 h。加入 2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷 (1.4 g, 7.50 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 加毕, 保温反应 1 h, 然后升温至室温反应 1 h。反应完成加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 水相继续用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 合并乙酸乙酯层, 直接硅胶拌样, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 0-10: 1) 纯化得化合物 **44d** (1.2 g, 73.1%); ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.47-1.41 (m, 1H), 1.34 (s, 12H), 0.90-0.79 (m, 4H)。

(*R*)-3-(4-(环丙基乙炔基)-2-羟基苯基)-4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 24。MS/ESI[M+H]⁺=380.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.01 - 2.81 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), 0.79 - 0.70 (m, 2H)。

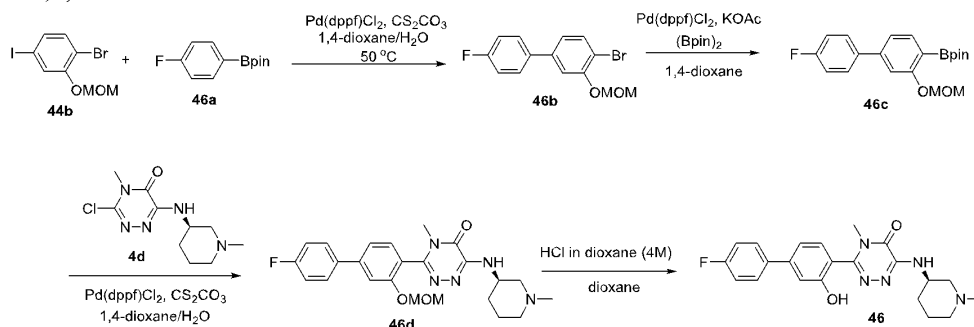
实施例 45: (*R*)-3-(4-(环丙基乙炔基)-2-羟基苯基)-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



(*R*)-3-(4-(环丙基乙炔基)-2-羟基苯基)-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 44。MS/ESI[M+H]⁺=394.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.25 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.05 (dd, *J* = 14.1, 6.9 Hz, 2H), 2.93 - 2.76 (m,

2H), 2.10 - 2.01 (m, 3H), 1.93 - 1.70 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 1H), 1.32 - 1.26 (m, 4H), 0.95 - 0.86 (m, 2H), 0.80 - 0.69 (m, 2H)。

实施例 46: (*R*)-3-(4'-氟-3-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)-4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



5

第一步：干燥烧瓶中加入化合物 **44b**(400 mg, 1.17 mmol), **46a**(259.7 mg, 1.17 mmol), Pd(dppf)Cl₂(87.8 mg, 0.12 mmol), Cs₂CO₃(750.0 mg, 2.3 mmol), 1,4-dioxane/H₂O(10/2mL), 氮气保护, 100°C下搅拌过夜。反应完成后, 混合溶液恢复至室温, 过滤, 减压条件下浓缩滤液。残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **46b**(312 mg, 86%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 3.48 (s, 3H)。

第二步：干燥烧瓶中加入化合物 **46b**(312 mg, 1.01 mmol), (Bpin)₂(304.8 mg, 1.2 mmol), Pd(dppf)Cl₂(73.2 mg, 0.1 mmol), KOAc(198.2 mg, 2.02 mmol), 1,4-dioxane(10 mL), 100°C下搅拌过夜。反应完成后, 混合溶液恢复至室温, 加水, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压条件下浓缩滤液。残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **46c**(201 mg, 56%)。MS/ESI[M+H]⁺=359.2。

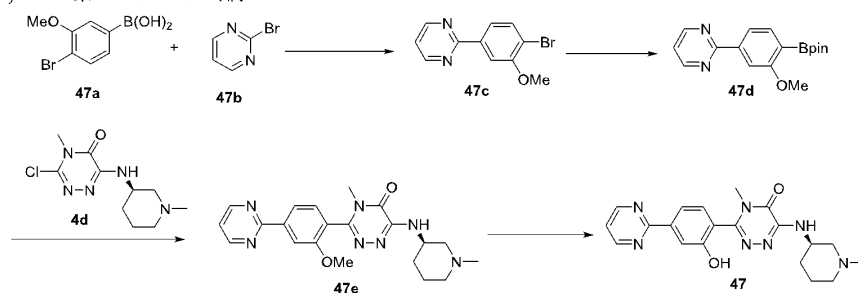
第三步：干燥烧瓶中加入化合物 **46c**(201 mg, 0.56 mmol), **4d**(143.9 mg, 0.56 mmol), Pd(dppf)Cl₂(43.9 mg, 0.06 mmol), Cs₂CO₃(730.2 mg, 2.24 mmol), 1,4-dioxane/H₂O(6mL/1mL), 氮气保护, 100°C下搅拌过夜。反应完成后, 混合溶液恢复至室温, 过滤, 减压条件下浓缩滤液。残留物通过柱色谱法纯化, 得到化合物 **46d**(154 mg, 60%)。MS/ESI[M+H]⁺=454.2。

第四步：干燥烧瓶中加入化合物 **46d**(154 mg, 0.34 mmol), 1,4-dioxane(3 mL) HCl(4M, in dioxane)(0.4mL), 室温下反应 3h, 减压条件下浓缩除去多余溶剂, 制备分离得到化合物 **46**(16.5mg, 12%); MS/ESI[M+H]⁺=410.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.65 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 4H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.05 - 2.89 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.30 - 2.14 (m, 2H), 1.98 -

25

1.87 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.61- 1.50 (m, 1H), 1.36 - 1.28 (m, 1H)。

实施例 47: (*R*)-3-(2-羟基-4-(嘧啶-2-基)苯基)-4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮

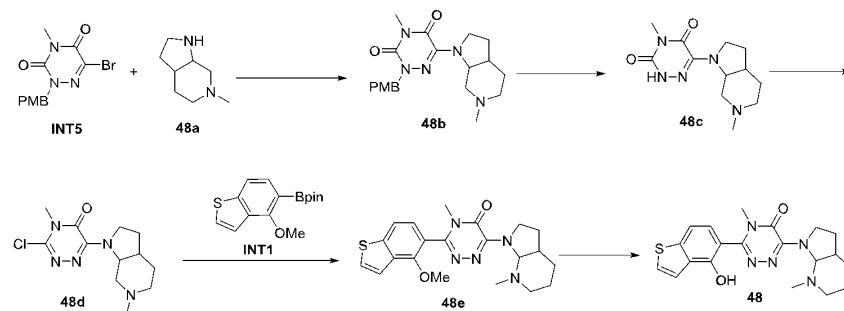


5

第一步：反应瓶中加入化合物 **47a** (460mg, 2mmol)，化合物 **47b** (480mg, 3mmol)，Pd(PPh₃)₄ (230mg, 0.2mmol)，碳酸钠(640mg, 6mmol)，二氧六环(10ml)和水(2ml)。置换反应体系为氮气氛围，100°C反应过夜。过滤，滤液减压浓缩，加硅胶拌样，柱层析即得目标化合物 **47c** (310mg)，MS/ESI[M+H]⁺=266.1。

第二步：反应瓶中加入化合物 **47c** (160mg, 0.6mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (44mg, 0.06mmol)，醋酸钾(176mg, 1.08mmol)，B₂pin₂(305mg, 1.2mmol)和二氧六环(6ml)。置换反应体系为氮气氛围，100°C反应过夜。过滤，滤液减压浓缩，加硅胶拌样，柱层析纯化即得目标化合物 **47d** (220mg)，MS/ESI[M+H]⁺=313.1。
 (*R*)-3-(2-羟基-4-(嘧啶-2-基)苯基)-4-甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 4。MS/ESI[M+H]⁺=394.4。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.82 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.34 - 4.12 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 21.9 Hz, 4H), 1.67 - 1.55 (m, 1H)。

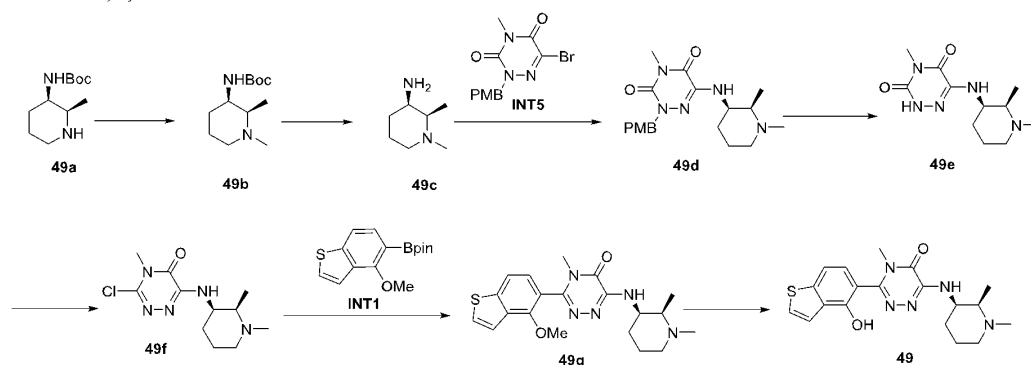
实施例 48: 3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-甲基-6-(7-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



20

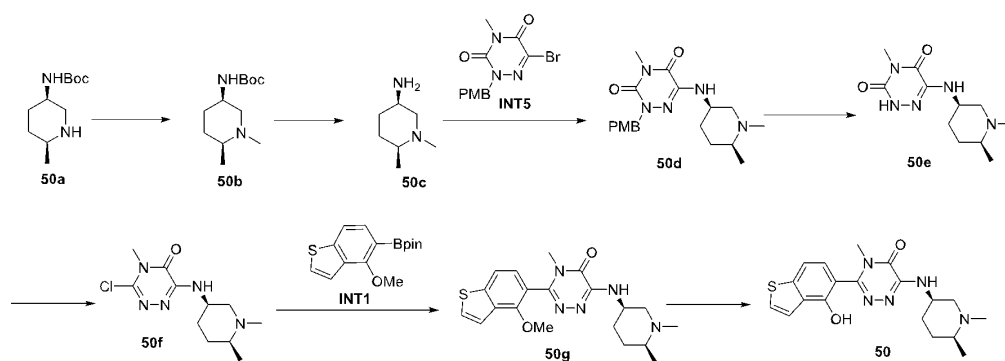
3- (4-羟基苯并[b]噻吩-5-基) -4-甲基-6- (7-甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) -1,2,4-三嗪-5 (4H) -酮的制备参考实施例 4。MS/ESI[M+H]⁺=398.4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.67 - 2.42 (m, 2H), 2.55 - 2.39 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.97 - 1.78 (m, 3H), 1.53 - 1.34 (m, 2H)。

实施例 49: 6- (((2*R*, 3*R*) -1,2-二甲基哌啶-3-基) 氨基) -3- (4-羟基苯并[b]噻吩-5-基) -4-甲基-1,2,4-三嗪-5 (4H) -酮



6- (((2*R*, 3*R*) -1,2-二甲基哌啶-3-基) 氨基) -3- (4-羟基苯并[b]噻吩-5-基) -4-甲基-1,2,4-三嗪-5 (4H) -酮的制备参考实施例 40, 得化合物 49 (115 mg, 33.8%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.22 (br s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.39-6.31 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 1H), 1.55-1.39 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); MS/ESI[M+H]⁺=386.0。

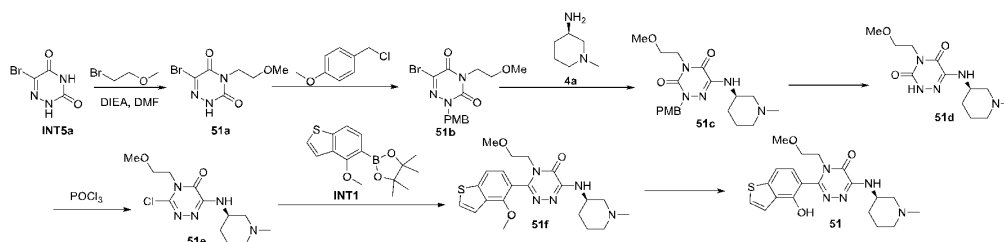
实施例 50: 6- (((3*R*, 6*S*) -1,6-二甲基哌啶-3-基) 氨基) -3- (4-羟基苯并[b]噻吩-5-基) -4-甲基-1,2,4-三嗪-5 (4H) -酮



6- (((3*R*, 6*S*) -1,6-二甲基哌啶-3-基) 氨基) -3- (4-羟基苯并[b]噻吩-5-基) -4-甲基-1,2,4-三嗪-5 (4H) -酮的制备参考实施例 40。MS/ESI[M+H]⁺=386.2。¹H NMR (400

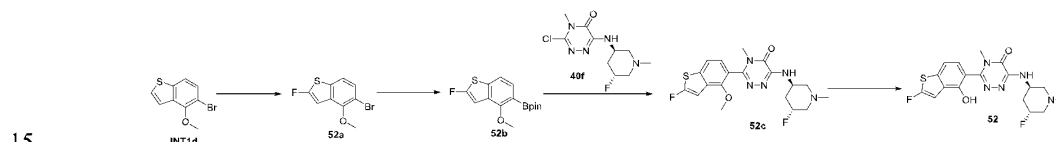
MHz, CD₃OD) δ 7.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.86 - 2.74 (m, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.84 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 2H), 1.16 (s, 3H)。

5 实施例 51: 3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-6-{[(3R)-1-甲基六氢吡啶-3-基]氨基}-4-(2-甲氧基乙基)-4H,5H-1,2,4-三嗪-5-酮



3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-6-{[(3R)-1-甲基六氢吡啶-3-基]氨基}-4-(2-甲氧基乙基)-4H,5H-1,2,4-三嗪-5-酮的制备参考实施例 12, 得到化合物 51 (24 mg, 44.4%); ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 4.08 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.11-3.01 (m, 4H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 5H), 2.02-1.81 (m, 2H), 1.77-1.56 (m, 2H); LC-MS:ESI[M+H]⁺=416.0。

10 实施例 52: 3-(2-氟-4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-6-{[(3R, 5R)-5-氟-1-甲基六氢吡啶-3-基]氨基}-4-甲基-5H, 4H-1,2,4-三嗪-5-酮



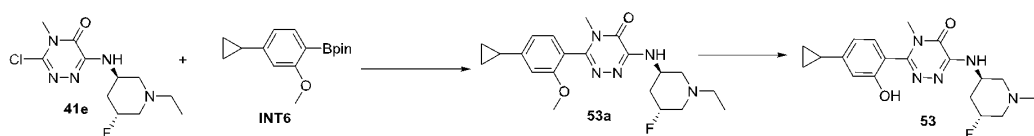
15 第一步: 将化合物 INT1d (5.00 g, 20.6 mmol) 溶于四氢呋喃 (25 mL) 中, 氮气保护下降温至 -70°C, 然后慢慢滴加 LDA (12.4 mL, 2.0 M, 24.7 mmol), 滴毕后保温搅拌 1 h。然后滴加 *N*-氟代双苯磺酰胺 (7.16 g, 22.7 mmol) 的四氢呋喃 (25 mL) 溶液, 滴毕保温反应 1 h, 再升至室温搅拌过夜。反应完全后加入饱和氯化铵 (100 mL) 水溶液淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液拌入硅胶浓缩旋干, 过柱纯化 (PE: EtOAc = 1: 0) 得到化合物 52a (2.80 g, 10.7 mmol, 收率 52%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

20 第二步: 将化合物 52a (2.80 g, 10.7 mmol), 联硼酸频哪醇酯 (3.25 g, 12.8 mmol), KOAc (2.10 g, 21.4 mmol) 和 Pd(PPh₃)Cl₂ (751 mg, 1.07 mmol) 加入到无水二氧六环

(30 mL)中, 氮气保护下 100°C反应 12 h。反应后过滤, 滤液减压浓缩旋干, 用柱层析分离 (PE: EtOAc = 30: 1)得到目标化合物 **52b**(2.10 g, 6.81 mmol, 无色固体, 产率 64%), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.38 (s, 12H)。

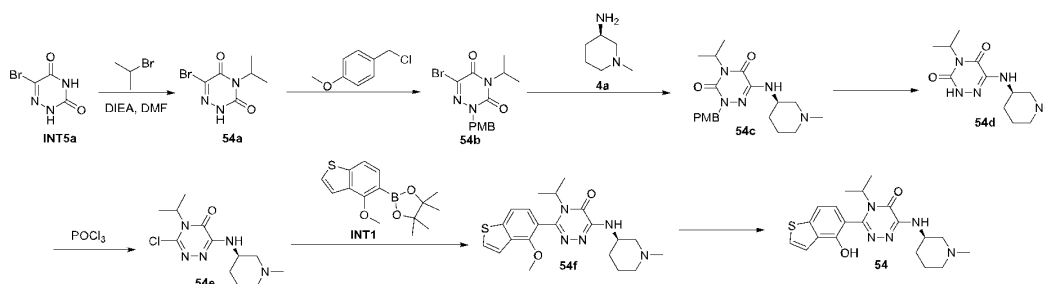
- 5 化合物 3-(2-氟-4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-6-[(3*R*, 5*R*)-5-氟-1-甲基六氢吡啶-3-基]氨基}-4-甲基-5*H*, 4*H*-1,2,4-三嗪-5-酮的制备参考实施例 4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ 7.20 – 7.13 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.90 – 4.71 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.67 – 2.61 (m, 1H), 2.55 – 2.48 (m, 1H), 2.45 – 2.39 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25 – 2.17 (m, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 1H); LC-MS:
- 10 ESI[M+H]⁺=408.0。

实施例 53: 3-(4-环丙基-2-羟基苯基)-6-((3*R*, 5*R*)-1-乙基-5-氟哌啶-3-基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮



- 3-(4-环丙基-2-羟基苯基)-6-((3*R*, 5*R*)-1-乙基-5-氟哌啶-3-基)氨基)-4-甲基-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮的制备参考实施例 11, 得到化合物 **53**(淡黄色固体, 42.3 mg); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.65 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.91 – 3.72 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.19 – 3.03 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.41 (m, 4H), 1.11 (m, 2H), 0.80 (m, 2H)。

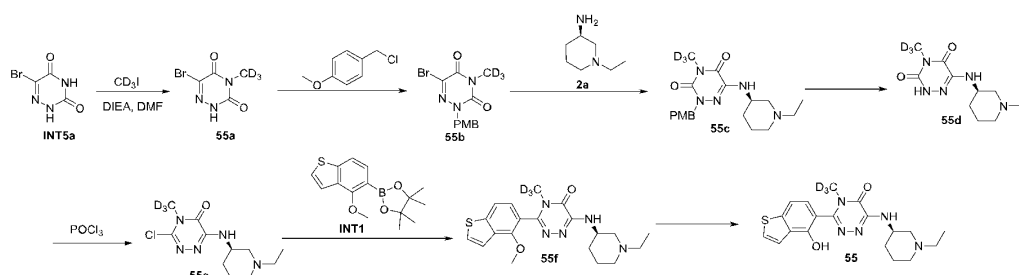
- 实施例 54:** (*R*)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-异丙基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮
- 20



(*R*)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-异丙基-6-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1,2,4-三嗪-5(4*H*)-酮的制备参考实施例 12, 得黄色化合物 **54**(11mg, 收率: 19.30%), LC-MS:

ESI[M+H]⁺=400.0。NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.53 (d, J = 5.6 Hz), 7.47 (dd, J = 8.2, 7.2 Hz), 7.14 (d, J = 8.3 Hz), 4.32 (dt, J = 12.8, 6.4 Hz), 3.96 – 3.86 (m), 2.25 (s), 2.14 – 2.05 (m), 1.91 (s), 1.76 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz), 1.64 – 1.55 (m), 1.54 – 1.40 (m), 1.29 (d, J = 6.4 Hz)。

5 实施例 55: (R)-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-(甲基-d3)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮



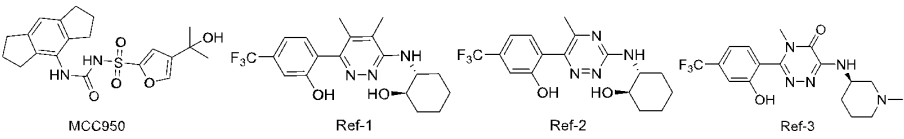
(R)-6-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-3-(4-羟基苯并[b]噻吩-5-基)-4-(甲基-d3)-1,2,4-三嗪-5(4H)-酮的制备参考实施例 12, 得黄色固体目标化合物 55 (37mg, 收率: 14.34%), LC-MS: ESI[M+H]⁺=389.0。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.76 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 25.8, 10.7 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.91 – 2.75 (m, 2H), 1.99 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.84 – 1.67 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

生物活性测试:

1、人类单核细胞中的 NLRP3 炎症体抑制活性测定

15 试剂: THP-1 细胞: 武汉普诺赛生命科技有限公司, PMA: Sigma-Aldrich, RPMI 培养基: Hyclone, LPS: Sigma-Aldrich, Opti-MEM 培养基: Gibco, Nigericin: Invivogen, Human IL-1 β ELISA 检测试剂盒: 4A Biotech, 参考化合物 MCC950: MedChemExpress (MCE)。

20 实验方法: 将 THP-1 细胞用含 PMA (10 μ M) 的 RPMI 培养基, 按 2×10^5 /mL 的细胞密度, 将细胞接种于 48 孔板, 置于 37°C、5%CO₂ 孵箱诱导过夜。次日将培养基更换为含 1 μ g/mL LPS 的 Opti-MEM 培养基; 3h 后, 加入药物作用 40 min; 加入 Nigericin (10 μ M) 作用 40 min; 收集细胞上清用于 ELISA 分析。化合物 MCC950 由 MCE 公司购买, Ref-1 参照专利 WO2021193897 中实施例 63 合成方法合成获得, Ref-2 参照专利 WO2022230912 中实施例 1 合成方法合成获得, Ref-3 参照专利 WO2022238347 中实施
25 例 26 合成方法合成获得。



实验结果如下表 2。

表 2 NLRP3 炎症体抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
1	4.24	2	4.86
3	2.11	4	4.21
5	3.56	6	3.01
7	22.10	8	1.92
9	3.95	10	3.90
11	6.50	12	7.20
13	1.36	14	32.03
15	1.45	16	1.62
17	3.19	18	25.04
19	19.05	20	35.06
21	3.51	22	2.57
23	8.95	24	12.05
25	6.70	26	25.08
27	14.34	28	29.60
29	46.51	30	1.97
31	3.64	32	8.53
33	12.50	34	75.01
36	1.55	37	15.11
38	257.01	39	30.01
40	2.97	41	2.02
42	4.76	43	5.66
44	80.01	45	345.05
46	25.51	47	450.08
48	18.53	49	8.12
50	350.45	51	180.05

52	5.06	53	18.70
55	3.50	MCC950	120
Ref-1	12.22	Ref-2	14.72
Ref-3	6.49		

结论：本发明化合物对 NLRP3 炎症体具有较好的抑制活性，优选化合物对 NLRP3 炎症体抑制作用优于 MCC950、Ref-1、Ref-2 和 Ref-3。

2、化合物对人 PBMC 细胞 IL-1β 产生抑制活性测定

取人外周血单核细胞（PBMC），在含 10 % FBS 和抗生素的 RPMI 1640 培养基中刺
5 激前培养过夜。第二日换液为减血清培养基并添加作用浓度 1ug/ml 的 LPS 刺激 3h，药
物刺激 40min，浓度 10uM 的 nigericin 作用 40min，收集细胞上清，ELISA 法检测 IL-1β
的生成量。

实验结果如下表 3：

表 3 化合物对 PBMC 细胞 IL-1β 抑制结果

化合物编号	IC ₅₀ （nM）	化合物编号	IC ₅₀ （nM）
3	1.23	4	1.42
MCC950	7.81		

10 结论：本发明化合物对人 PBMC 细胞 IL-1β 产生具有较好的抑制活性，优选化合
物 3 和 4 等对人 PBMC 细胞 IL-1β 产生抑制活性 IC₅₀ 优于 MCC950。

3、化合物对 hERG 钾离子通道的抑制实验

细胞培养和处理：稳定表达 hERG 的 CHO 细胞培养于细胞培养瓶中，置于 37℃，
5% CO₂ 的培养箱培养。待细胞密度生长至 60~80%，吸走细胞培养液，用 PBS 洗一遍
15 后加入 Detachin 消化。待消化完全后加入培养液中和，然后离心，吸走上清液，再加入
培养液重悬，调节细胞密度为 2~5×10⁶/mL 备用。

化合物准备：将化合物母液用 100% DMSO 进行稀释，即取 10μL 化合物母液加入
到 20μLDMSO 中，3 倍连续稀释至 6 个浓度。分别取 4μL 的 6 个浓度的化合物，加入
到 396μL 细胞外液中，即 100 倍稀释得到 6 个中间浓度。再分别取 80μL 的 6 个中间浓
20 度化合物，加入到 320μL 细胞外液中，即 5 倍稀释至需要测试的最终浓度。最高测试浓
度为 40μM，依次分别为 40，13.33，4.44，1.48，0.49 和 0.16μM 共个浓度。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。化合物
准备由 Bravo 仪器完成整个稀释过程。

电生理记录过程：单细胞高阻抗封接和全细胞模式形成过程全部由 Qpatch 仪器自

动完成，在获得全细胞记录模式后，细胞钳制在-80 毫伏，在给予一个 5 秒的+40 毫伏去极化刺激前，先给予一个 50 毫秒的-50 毫伏前置电压，然后复极化到-50 毫伏维持 5 秒，再回到-80 毫伏。每 15 秒施加此电压刺激，记录 2 分钟后给予细胞外液记录 5 分钟，然后开始给药过程，化合物浓度从最低测试浓度开始，每个测试浓度给予 2.5 分钟，连续给完所有浓度后，给予阳性对照化合物 3μM Cisapride。每个浓度至少测试 3 个细胞 (n≥3)。

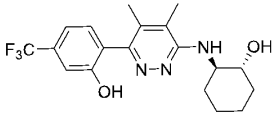
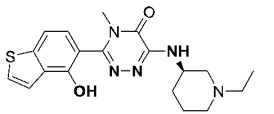
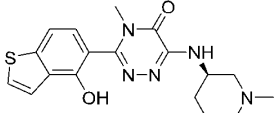
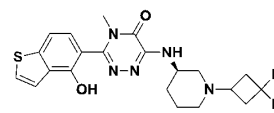
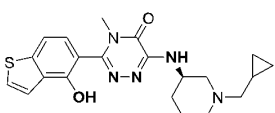
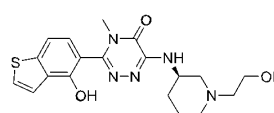
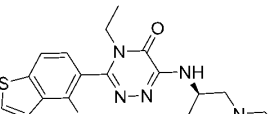
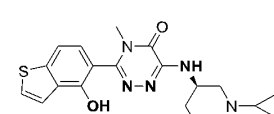
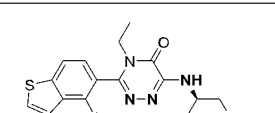
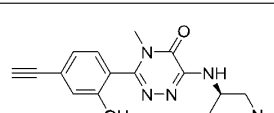
数据处理：数据分析处理采用 GraphPad Prism 5.0 和 Excel 软件。化合物 IC₅₀ 使用 GraphPad Prism 5 软件通过以下方程拟合计算得出：

$$Y = \text{Bottom} - (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$$

10 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。

实验结果如下表 4：

表 4 化合物对 hERG 钾离子通道抑制结果

化合物	结构	20 uM 抑制率	化合物	结构	20 uM 抑制率
Ref-1		52.40%	3		38.23%
4		14.87%	5		19.97%
8		69.48%	9		8.83%
12		52.99%	16		35.63%
17		22.83%	24		6.83%

30		1.70%	40		3.48%
41		13.31%	42		14.98%
43		14.23%	54		7.77%

结论：本发明化合物 3、4、5、9、16、17、24、30、40、41、42、43 和 54 等对 hERG 钾离子通道抑制作用较弱，弱于参照化合物 Ref-1。

4、化合物在 Balb/c 小鼠体内的药代动力学评价

实验目的：了解化合物的药代动力学情况。

5 实验依据：化学药物非临床药代动力学研究技术指导原则，2014 年。

实验方案：通过 Balb/c 小鼠静脉给药和灌胃给药，考察化合物的药代动力学情况。

样品配制：称量化合物加 DMSO 溶解，再加注射用氯化钠溶液，配化合物溶液待给药用。

样品采集：6 只 Balb/c 小鼠（成都达硕实验动物有限公司，许可证号：SCXK（川）2020-030），雄性，3 只静脉给药（IV）、3 只灌胃给药（PO），给药后 5min、15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h 和 48h 采集约 0.05mL 血液，将收集的血液 3500rpm 化合物离心 15min，收集上清血浆，-40℃冻存待测。以 LC-MS/MS 分析方法定量分析血药浓度，计算药代动力学参数，如达峰时间（C_{max}），药时曲线下面积（AUC(0-t)），半衰期（T_{1/2}），清除率（CL），组织分部（V_{dss}），生物利用度（F）等。

15 药代动力学评价结果如下表 5：

表 5 化合物在 Balb/c 小鼠体内的药代动力学测试结果

化合物	剂量, 给药途径	C _{max} ug/L	AUC(0-t) ug/L*h	T _{1/2} h	CL L/h/kg	V _{dss} L/kg	F %
Ref-2	5 mg/kg, PO	246	270	2.6	18.59	67.02	-
Ref-3	5 mg/kg, PO	1136	1822	0.87	2.01	1.50	-

LPS	20%	第一笼（5 只）	5	5	5	4	2	2
		第二笼（5 只）	5	5	4	2	1	0
MCC950 25mg/kg	60%	第一笼（5 只）	5	5	5	4	4	4
		第二笼（5 只）	5	5	4	4	2	2
Ref-2 25mg/kg	50%	第一笼（5 只）	5	5	5	4	2	2
		第二笼（5 只）	5	5	4	4	3	3
化合物 3 25mg/kg	90%	第一笼（5 只）	5	5	5	5	4	4
		第二笼（5 只）	5	5	5	5	5	5
化合物 3 50mg/kg	92%	第一笼（6 只）	6	6	6	6	6	6
		第二笼（6 只）	6	6	6	5	5	5
化合物 4 25mg/kg	80%	第一笼（5 只）	5	5	5	5	5	5
		第二笼（5 只）	5	5	5	4	4	3
化合物 4 50mg/kg	100%	第一笼（5 只）	5	5	5	5	5	5
		第二笼（5 只）	5	5	5	5	5	5
化合物 9 25mg/kg	70%	第一笼（5 只）	5	5	5	5	5	3
		第二笼（5 只）	5	5	5	5	5	4
化合物 40 25mg/kg	90%	第一笼（5 只）	5	5	5	5	5	5
		第二笼（5 只）	5	5	5	5	4	4
化合物 41 25mg/kg	100%	第一笼（5 只）	5	5	5	5	5	5
		第二笼（5 只）	5	5	5	5	5	5

结论：本发明化合物能增加 LPS 诱导小鼠的存活率，尤其是同等剂量下化合物 3、4、9、40 和 41 等对 LPS 诱导小鼠的存活率优于参考化合物 MCC950 和 Ref-2。

6、化合物体内脑血比评价

实验目的：获得化合物的脑血比。

5 实验方案：通过监测化合物在小鼠脑和血浆中的含量，考察化合物的脑血比。

实验步骤：称量化合物，加少量 DMSO，再入加注射用氯化钠溶液，配成 10mg • mL⁻¹ 的化合物溶液，待给药用。小鼠，雄鼠，按 10 mg • kg⁻¹ 口服给药，给药后 1 h、6 h 分别采集全血和全脑（n=3）。全血离心 3500 rpm 15 min，收集上清血浆。称取离心管重量为 M1，装入全脑的离心管重量为 M2，加水匀浆后离心管重量为 M3，取出 30μL 匀浆

后离心管重量为M4。取30 μL 血浆和30 μL 脑匀浆于离心管中,加入120 μL 含20 ng mL^{-1} 内标 SAHA 的乙腈沉淀,涡旋30s,于13000 rpm 离心15 min,取上清装进样瓶待测。

标准曲线范围: 10~10000 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

脑中药物含量=实测值 $\times 0.03 \times (M3-M1) / [(M2-M1) \times (M3-M4)]$ 。

5 化合物脑血比结果如下表7所示:

表7 化合物给药后小鼠脑血比测试结果

化合物	1h			6h		
	脑(ng/g)	血浆(ng/ml)	脑血比	脑(ng/g)	血浆(ng/ml)	脑血比
3	761	2082	0.36	104	312	0.33
4	1779	3344	0.53	335	1369	0.25
9	66	1830	0.04	20	46	0.46
12	498	3840	0.13	215	1699	0.13
17	745	5243	0.14	290	1872	0.16
40	1346	7238	0.19	199	1464	0.14
Ref-1	56	2329	0.02	24	523	0.06
Ref-2	168	264	0.63	1.53	8.27	0.17

结论: 本发明部分化合物具有较好的入脑潜力,尤其是化合物 3、4、12、17、40 等脑血比显著优于参考化合物 Ref-1 和 Ref-2。

7、化合物体内脑脊液与血浆分布评价

10 实验步骤: 称量化合物加少量 DMSO, 再入加注射用氯化钠溶液, 配成5 mg mL^{-1} 的化合物溶液, 待给药用。大鼠, 雄鼠, 按5 mg kg^{-1} 静脉给药, 给药后0.25 h、2 h 分别采集脑脊液和全血 (n=1)。全血离心3500 rpm 15 min, 收集上清血浆。取10 μL 血浆、和10 μL 脑脊液于离心管中,加入40 μL 含20 ng mL^{-1} 内标 SAHA 的乙腈沉淀,涡旋30s, 于13000 rpm 离心15 min, 取上清装进样瓶待测。标准曲线范围: 1~1000 ng mL^{-1} 。

15 表8 化合物给药后大鼠脑积液与血浆分布测试结果

化合物	0.25h		2h	
	脑脊液(ng/g)	血浆(ng/ml)	脑脊液(ng/g)	血浆(ng/ml)
3	79	781	15	185
17	47	713	25	590
40	191	5028	0.51	826

41	67	668	1	38
42	35	965	1	46
43	151	6797	40	1911

结论：本发明部分化合物具有较好的脑渗透潜力，尤其是化合物 40 和 43 等化合物在脑脊液中具有较高的分布浓度。

8、化合物对人 NLRP3 蛋白亲和力评价

实验目的：将蛋白作为固相固定在 CM5 芯片上，小分子做浓度梯度稀释后进样分别与蛋白作用，以得到拟合的亲和力数值。

仪器型号及特定耗材：Biacore T200 Cytiva（瑞典）；耗材：Series S Sensor Chip CM5 Cytiva（瑞典）BR100012 LOT 10344853，Amine Coupling Kit Cytiva（瑞典）BR100050 LOT 35063。

试剂：Buffer：PBS 10X（1.37M NaCl；26.8mM KCL；81mM Na₂HPO₄；17.6mM KH₂PO₄；pH7.2-7.4）（Sangon Biotech，Lot #J806FC0551），Tween20（Sigma）（Cat.No.P9416），DMSO(Sigma))(Cat. No.67-68-5；Lot #WXBf-1310V)。

实验步骤：

蛋白固定：芯片选择：CM5 实验程序：Run→Manual Run 手动饱和固定；蛋白固定需要特定酸性环境（需要 pH 值为 4.0，4.5，5.0 做测试），用不同 pH 的 10mM 醋酸钠稀释配体蛋白到 10ug/ml，运行手动模式依次进样，选择信号最高的 PH 环境。蛋白固定参数设置：浓度 30-50ug/ml，pH 环境 4.0，流速 10ul/min，温度 25℃。固定所需溶液：100ul NHS，100uL EDC，150uL Ethanolamine（NHS，EDC 为芯片活化试剂，目的是激活芯片表面的葡聚糖基团，Ethanolamine 是封闭试剂，将未与蛋白结合的基团封闭）仪器自动将 EDC 和 NHS 混合后活化芯片表面。固定好蛋白后，对参比通道进行封闭处理（使用 EDC，NHS，Ethanolamine）。

小分子进样：设置实验程序：Method-LMW Kinetics，进样时间设置：120s 结合（Contact）300s 解离（Dissociation Time）；实验开始前所有样品及 Buffer 均使用 0.22μm 滤膜过滤。

NLRP3 蛋白序列 SEQ ID NO:1:

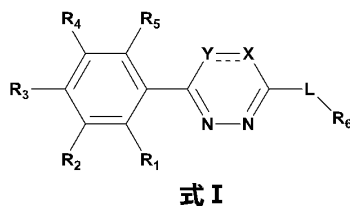
MKMASTRCKLARYLEDLEDVDLKKFKMHLEDYPPQKGCIPLPRGQTEKADHVD
LATLMIDFNGEEKAWAMAVWIFAAINRRDLYEKAKRDEPKWGSDNARVSNPTVICQE
DSIEEWMGLLEYLSRISICKMKKDYRKKYRKYVRSRFQCIEDRNARLGESVSLNKR
YTRLRLIKEHRSQQEREQELLAIGKTKTCESPVSPIKMELLFDPDDEHSEPVTHTVVFQG

AAGIGKTILARKMMLDWASGTLYQDRFDYLFYIHCREVSLVTQSRSLGDLIMSCCPDP
NPPIHKIVRKPSRILFLMDGFDELQGAFDEHIGPLCTDWQKAERGDILLSSLIRKKLLPE
ASLLITTRPVALEKLQHLLDHPRHVEILGFSEAKRKEYFFKYFSDEAQAARAAFSLIQEN
EVLFTMCFIPLVCWIVCTGLKQQMESGKSLAQTSKTTTAVYVFFLSSLLQPRGGSQEH
5 GLCAHLWGLCSLAADGIWNQKILFEESDLRNHGLQKADVSAFLRMNLFQKEVDCEK
FYSFIHMTFQEFAAMYLLLEEKEGRTNVPGSRLKLPSRDVTVLLENYGKFEKGYLI
FVVRFLFGLVNQERTSYLEKKLSCKISQQIRLELLKWIEVKAKAKKLQIQPSQLELYC
LYEMQEEDFVQRAMDYFPKIEINLSTRMDHMOVSSFCIENCHRVESLSLGLHNMPKEE
EEEEKEGRHLDMOVQCVLPSSSHAACSHGLVNSHLTSSFCRGLFSVLSTSQSLTELDLSD
10 NSLGDPGMRVLCETLQHPGCNIRRLWLGRCGLSHECCFDISLVSSNQKLVELDLSDN
ALGDFGIRLLCVGLKHLLCNLKKLWLVSCCLTSACCQDLASVLSTSHSLTRLYVGENA
LGDSGVAILCEKAKNPQC�LQKLGLVNSGLTSVCCSALSSVLSTNQNLTHTLYLRGNTL
GDKGIKLLCEGLLHPDCKLQVLELDNCNLTSHTCCWDLSTLLTSSQSLRKLSLGNNDL
GDLGVMMFCEVLKQQSCLLQNLGLSEMYFNYETKSALETQEEKPELTVVFEPSW。

15 实验结果，化合物 **40** 对人 NLRP3 蛋白亲和力 K_d 值为 62.13nM。

权利要求书

1、式I的化合物或其药学上可接受的形式，其特征在于：所述式I结构如下：



其中：

5 Y—X 为单键，Y 选自 NR_{7a} ，X 选自 $\text{C}(=\text{O})$ ；

R_1 选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或任选被 0-6 个取代基取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-(C=O)NH-C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、3-6 元环烷基； R_1 中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN；

10 R_2 和 R_4 独立地选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或任选被 0-6 个取代基取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-(C=O)NH-C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、3-6 元环烷基； R_2 和 R_4 中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN；

15 R_3 选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或任选被 0-6 个取代基取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-(C=O)NH-C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、3-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基； R_3 中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或 3-6 元环烷基； R_3 中，所述 5-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

20 R_5 选自氢、氘、卤素、-NH₂、-CN 或任选被 0-6 个取代基取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-(C=O)NH-C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、3-6 元环烷基； R_5 中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN；

25 或者， R_2 与 R_3 、 R_3 与 R_4 或者 R_4 与 R_5 与它们所连接的原子一起形成被 0-6 个取代基取代的 5-6 元烷烃环、苯环、5-6 元烷烃杂环或者 5-6 元杂芳环，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氟代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 氟代烷基、-O-C₁₋₆ 氘代烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 氟代环烷基，或者同一碳原子连接的 2 个所述取代基形成 3-6 元环烷基； R_2

与 R_3 、 R_3 与 R_4 或者 R_4 与 R_5 与它们所连接的原子相连成环时，所述 5-6 元烷烃杂环、5-6 元杂芳环含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

且，当 R_1 选自 -OH 时， R_2 和 R_3 与它们所连接的原子一起形成被 0-6 个取代基取代的苯环、5-7 元烷烃杂环或者 5-6 元杂芳环，所述取代基选自：氘、卤素、
5 -OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氟代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 氟代烷基、-O-C₁₋₆ 氘代烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 氟代环烷基，或者同一碳原子连接的 2 个所述取代基形成 3-6 元环烷基； R_2 和 R_3 与它们所连接的原子相连成环时，所述 5-7 元烷烃杂环、5-6 元杂芳环含有 1~3 个选自 N、S 中至少一个的杂原子或者含有 2 个 O 原子；

10 L 选自 -(CH₂)_{n1}-、O、-(CH₂)_{n1}-NH-、-NH-(CH₂)_{n1}-、-NH-CH(CH₂)_{n1}(CH₃)-，
n1 为选自 0-3 的整数；

R_6 选自被 0-6 个取代基取代的 6~10 元芳基、5~10 元杂芳基、3-8 元杂环烷基、3-8 元环烷基、6~10 元螺环烷基、6~10 元杂螺环烷基、6~10 元桥环烷基、
6~10 元杂桥环烷基、C₁₋₆ 烷基； R_6 中，所述取代基选自 R_{8a} 、卤素、氧代基、-OR_{8a}、
15 -SR_{8a}、-C(=O)R_{8a}、-OC(=O)R_{8a}、-C(=O)OR_{8a}、-C(=O)NR_{8a}R_{8b}、-NR_{8a}C(=O)R_{8b}、
-NR_{8a}R_{8b}、-SO₂R_{8a}、-SO₂NR_{8a}R_{8b}、-NR_{8a}SO₂R_{8b}、-CN； R_6 中，所述 5~10 元杂芳基、3-8 元杂环烷基、6~10 元杂螺环烷基、6~10 元杂桥环烷基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

R_{8a} 和 R_{8b} 独立地选自氢、氘或者被 0-6 个取代基取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、
20 3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、3-6 元环烷基亚甲基或者
4-6 元杂环烷基亚甲基； R_{8a} 、 R_{8b} 中，所述取代基选自：氘、卤素、-N(R_{10a}R_{10b})、
-OH、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 氘代烷基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基、
3-6 元环烷基亚甲基或者 4-6 元杂环烷基亚甲基； R_{8a} 、 R_{8b} 中，所述 4-6 元杂
25 环烷基、5-6 元杂芳基、4-6 元杂环烷基亚甲基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少
一个的杂原子，所述取代基中 4-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烷基亚甲基含有 1~3
个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

或者， R_{8a} 与 R_{8b} 与它们所连接的原子形成被 0-6 个取代基取代的 3-6 元烷基
杂环； R_{8a} 与 R_{8b} 与它们所连接的原子相连成环时，所述取代基选自：氘、卤素、
-N(R_{11a}R_{11b})、-OH、-CN、C₁₋₄ 烷基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基； R_{8a} 与 R_{8b}
30 与它们所连接的原子相连成环时，所述 3-6 元杂环烷基含有 1~3 个选自 N、S、O
中至少一个的杂原子，所述取代基中 4-6 元杂环烷基含有 1~3 个选自 N、S、O

中至少一个的杂原子；

R_{7a} 选自氢或者任选被 0-6 个取代基取代的以下基团： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基； R_{7a} 中，所述取代基选自：氢、氘、卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN； R_{7a} 中，所述 4-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

R_{10a} 、 R_{10b} 、 R_{11a} 和 R_{11b} 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基；

所述药学上可接受的形式选自药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、氮氧化物、同位素标记物、代谢物或前药。

2、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于：

10 R_1 选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或者任选被 0-6 个取代基取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-S- C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6 元环烷基，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN；

优选的， R_1 选自氢、氘、F、Cl、-OH、-NH₂、-CN 或者任选被 0-3 个取代基取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-S- C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基，所述取代基选自：氘、F、Cl、-OH、-NH₂ 或 -CN；

更优选的， R_1 选自氢、氘、F、Cl、-OH、-CH₃、氟代甲基、氘代甲基、甲氧基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、氟代环丙基。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其特征在于：

20 R_2 和 R_4 独立地选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或者任选被 0-6 个取代基取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-S- C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6 元环烷基，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN；

优选的， R_2 和 R_4 独立地选自氢、氘、F、Cl、-OH、-NH₂、-CN 或者任选被 0-3 个取代基取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-S- C_{1-4} 烷基、3-6 元环烷基，所述取代基选自：氘、F、Cl、-OH、-NH₂ 或 -CN；

25 更优选的， R_2 和 R_4 独立地选自氢、氘、F、Cl、-OH、-CH₃、氟代甲基、氘代甲基、甲氧基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、氟代环丙基。

4、根据权利要求 1~3 任一项所述的化合物，其特征在于：

30 R_3 选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或任选被 0-6 个取代基取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-S- C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基； R_3 中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-CF₃ 或者环丙基； R_3 中，所述 5-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基含有

1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

优选的， R_3 选自氢、氘、F、Cl、-CN 或任选被 0-3 个取代基取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S-C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、3-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基、苯基、5-6 元杂芳基； R_3 中，所述取代基选自：氘、F、Cl、-OH、
5 -NH₂、-CF₃、-CN 或环丙基； R_3 中，所述 5-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基含有 1~2 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

更优选的， R_3 选自氢、氘、F、Cl、甲基、氟代甲基、氘代甲基、甲硫基、氟代甲硫基、氘代甲硫基、甲氧基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、氟代环丙基、乙烯基、乙炔基、苯基、氟代苯基、氘代苯基。

10 5、根据权利要求 1~4 任一项所述的化合物，其特征在于：

R_5 选自氢、氘、卤素、-NH₂、-CN 或者任选被 0-6 个取代基取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S-C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、3-6 元环烷基，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN；

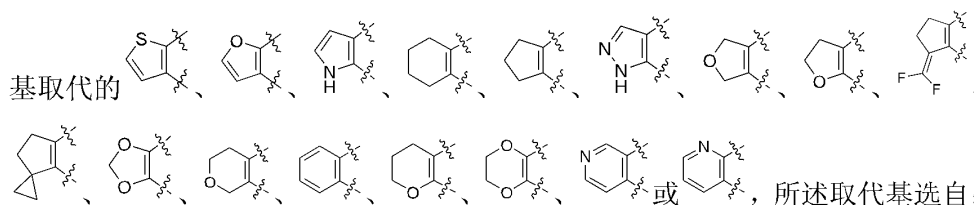
优选的， R_5 选自氢、氘、F、Cl、-NH₂、-CN 或者任选被 0-3 个取代基取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S-C₁₋₄ 烷基、3-6 元环烷基，所述取代基
15 选自：氘、F、Cl、-OH、-NH₂ 或 -CN；

更优选的， R_5 选自氢、氘、F、Cl、-CH₃、氟代甲基、氘代甲基、甲氧基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、氟代环丙基。

6、根据权利要求 1~5 任一项所述的化合物，其特征在于：

20 R_2 与 R_3 、 R_3 与 R_4 或者 R_4 与 R_5 可以与它们所连接的原子一起形成被 0-6 个取代基取代的 5-6 元烷烃环、苯环、5-6 元烷烃杂环或者 5-6 元杂芳环，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、氧代基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氟代烷基、C₁₋₄ 氘代烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-O-氟代 C₁₋₄ 烷基、-O-氘代 C₁₋₄ 烷基、3-6 元环烷基或 3-6 元氟代环烷基，或者同一碳原子连接的 2 个所述取代基形成 3-4 元环烷基； R_2 与 R_3 、 R_3 与 R_4 或者 R_4 与 R_5 与它们所连接的原子相连成环时，所述 5-6
25 元烷烃杂环、5-6 元杂芳环含有 1~2 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

优选的， R_2 与 R_3 或者 R_3 与 R_4 与它们所连接的原子一起形成被 0-3 个取代



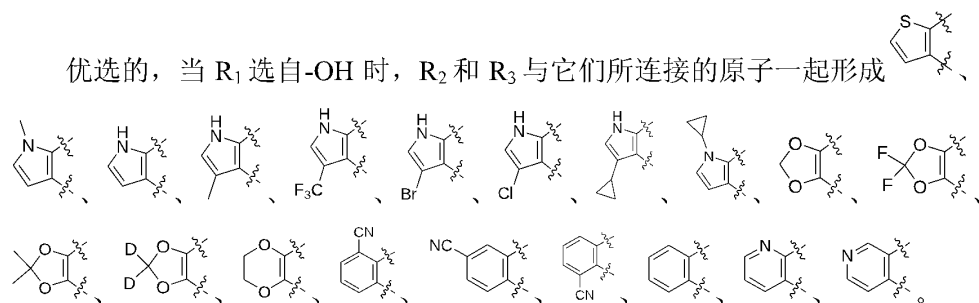
30 氘、F、Br、Cl、-OH、-NH₂、-CN、氧代基、甲基、氟代甲基、氘代甲基、甲氧

基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基或氟代环丙基，或者同一碳原子连接的 2 个所述取代基形成 3-4 元环烷基。

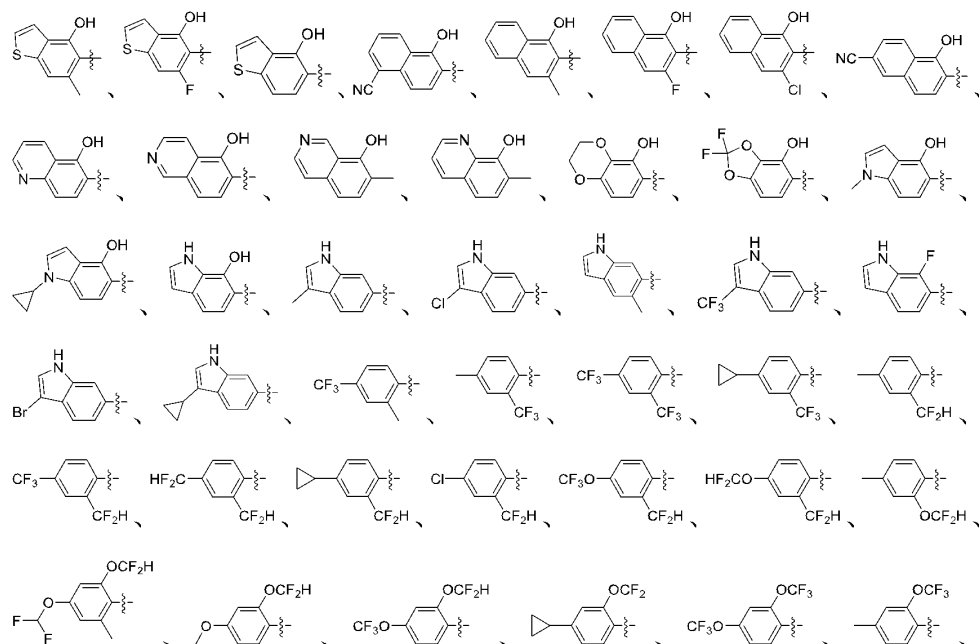
7、根据权利要求 1~5 任一项所述的化合物，其特征在于：

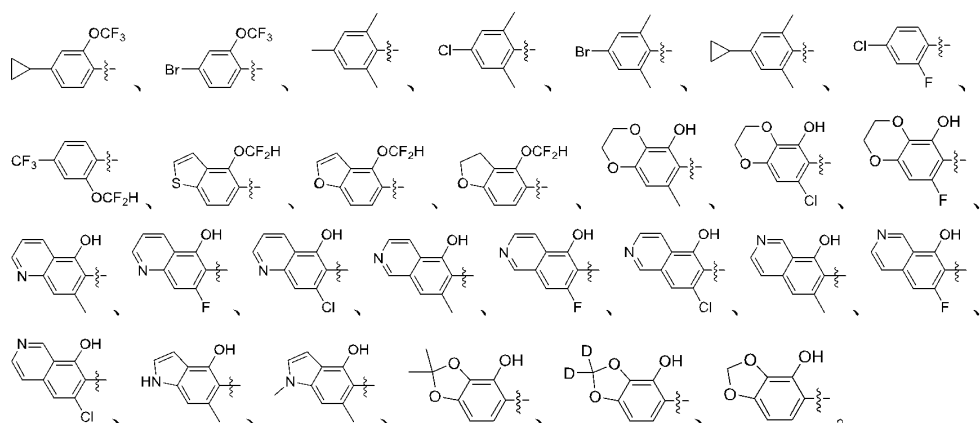
当 R_1 选自 -OH 时， R_2 和 R_3 与它们所连接的原子一起形成被 0-6 个取代基取代的苯环、5-6 元烷烃杂环或者 5-6 元杂芳环，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、
5 -NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氟代烷基、C₁₋₄ 氘代烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-O-氟代 C₁₋₄ 烷基、-O-氘代 C₁₋₄ 烷基、3-6 元环烷基或 3-6 元氟代环烷基，或者同一碳原子连接的 2 个所述取代基形成 3-4 元环烷基； R_2 和 R_3 与它们所连接的原子相连成环时，所述 5-6 元烷烃杂环含有 2 个 O 原子，所述 5-6 元杂芳环含有 1~2 个选自 N、
10 S 中至少一个的杂原子；

优选的，当 R_1 选自 -OH 时， R_2 和 R_3 与它们所连接的原子一起形成



8、根据权利要求 1~7 任一项所述的化合物，其特征在于：结构单元
15 选自：





5 9、根据权利要求 1~8 任一项所述的化合物，其特征在于：

R_{7a}选自氢或者任选被0-3个取代基取代的以下基团：C₁₋₄烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、3-6元环烷基、4-6元杂环烷基、苯基、5-6元杂芳基；R_{7a}中，所述取代基选自：氢、氘、卤素、-OH、-NH₂或-CN；

优选的, R_{7a} 选自氢或者 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氟代烷基、C₁₋₄ 氘代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 氟代烷氧基、C₁₋₄ 氘代烷氧基、羧基、C₁₋₄ 烷氧羰基、C₁₋₄ 氟代烷氧羰基、

C₁₋₄ 氘代烷氧羰基、3~6 元环烷基、3~6 元氟代环烷基、苯基、吡啶基或者 ; X₁ 和 X₂ 独立地选自 CH、N; X₃ 选自 N-C₁₋₄ 烷基、NH、S、O;

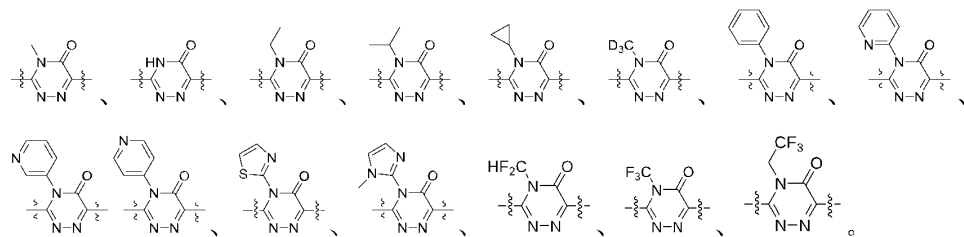
更优选的, R_{7a} 选自氢、甲基、氘代甲基、氟代甲基、乙基、氟代乙基、异丙基、氟代异丙基、环丙基、氟代环丙基、环己基、氟代环己基、苯基、2-吡啶

15 基、; X₁ 选自 N; X₂ 选自 CH、N; X₃ 选自 N-甲基、S、O。

10、根据权利要求 1~9 任一项所述的化合物,其特征在于:结构单元


The diagram shows a five-membered heterocyclic ring with two nitrogen atoms (N) at the bottom. The top two vertices are labeled Y and X. The ring is connected to two external bonds, each represented by a wavy line and a curly brace, indicating a repeating unit in a polymer.

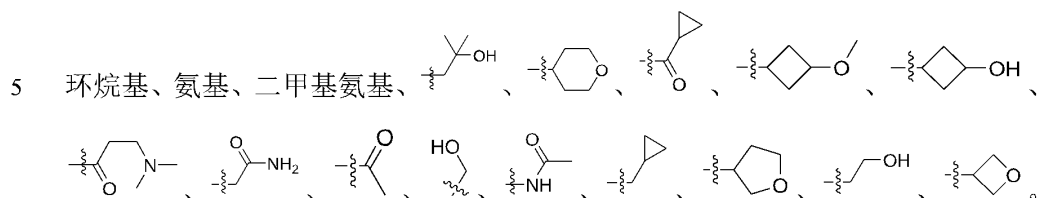
选自:



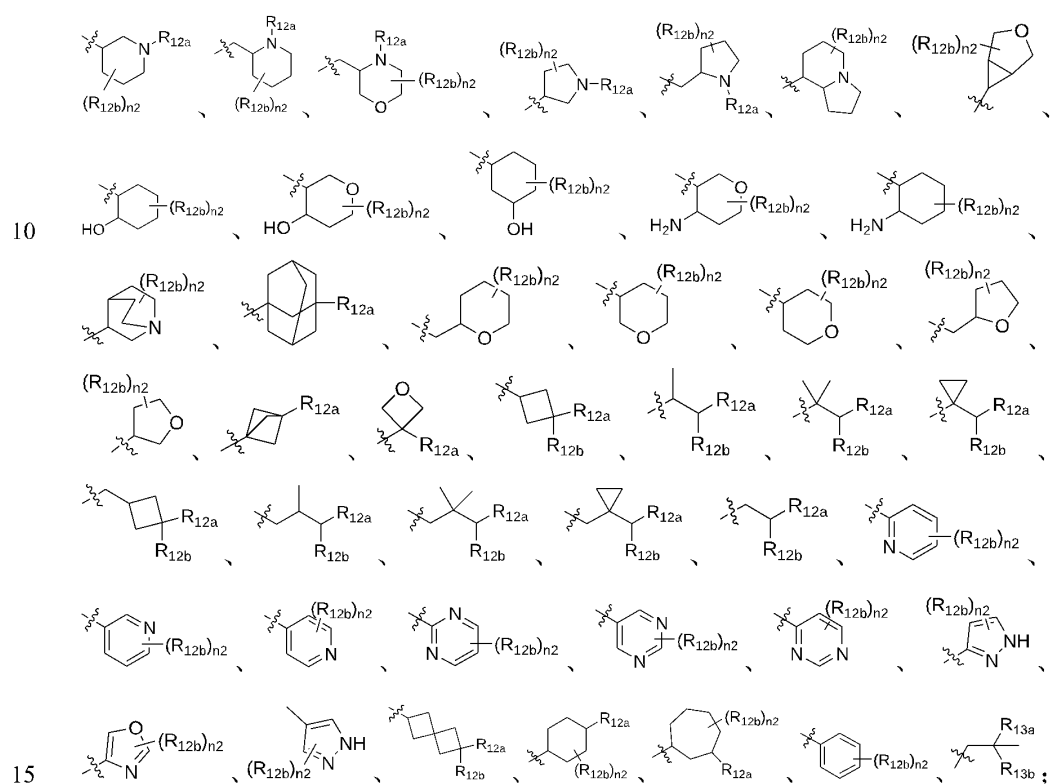
20 11、根据权利要求 1~10 任一项所述的化合物, 其特征在于: L 选自 O、-NH-

-NH-CH₂-、-NH-CH(CH₃)-。

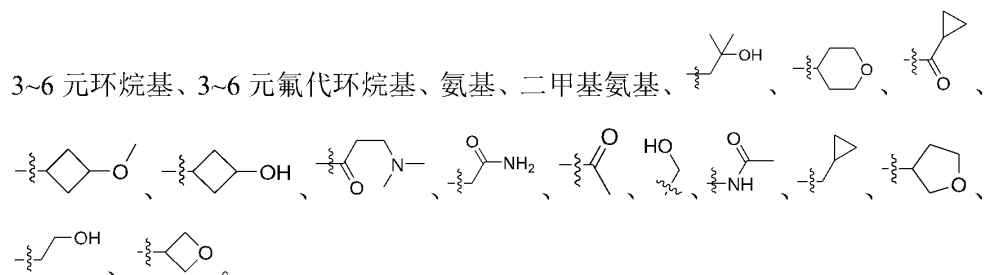
12、根据权利要求 1~11 任一项所述的化合物，其特征在于：R₆ 中，所述取代基选自氟、氯、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氟代烷基、C₁₋₄ 氘代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 氟代烷氧基、C₁₋₄ 氘代烷氧基、3~6 元环烷基、3~6 元氟代



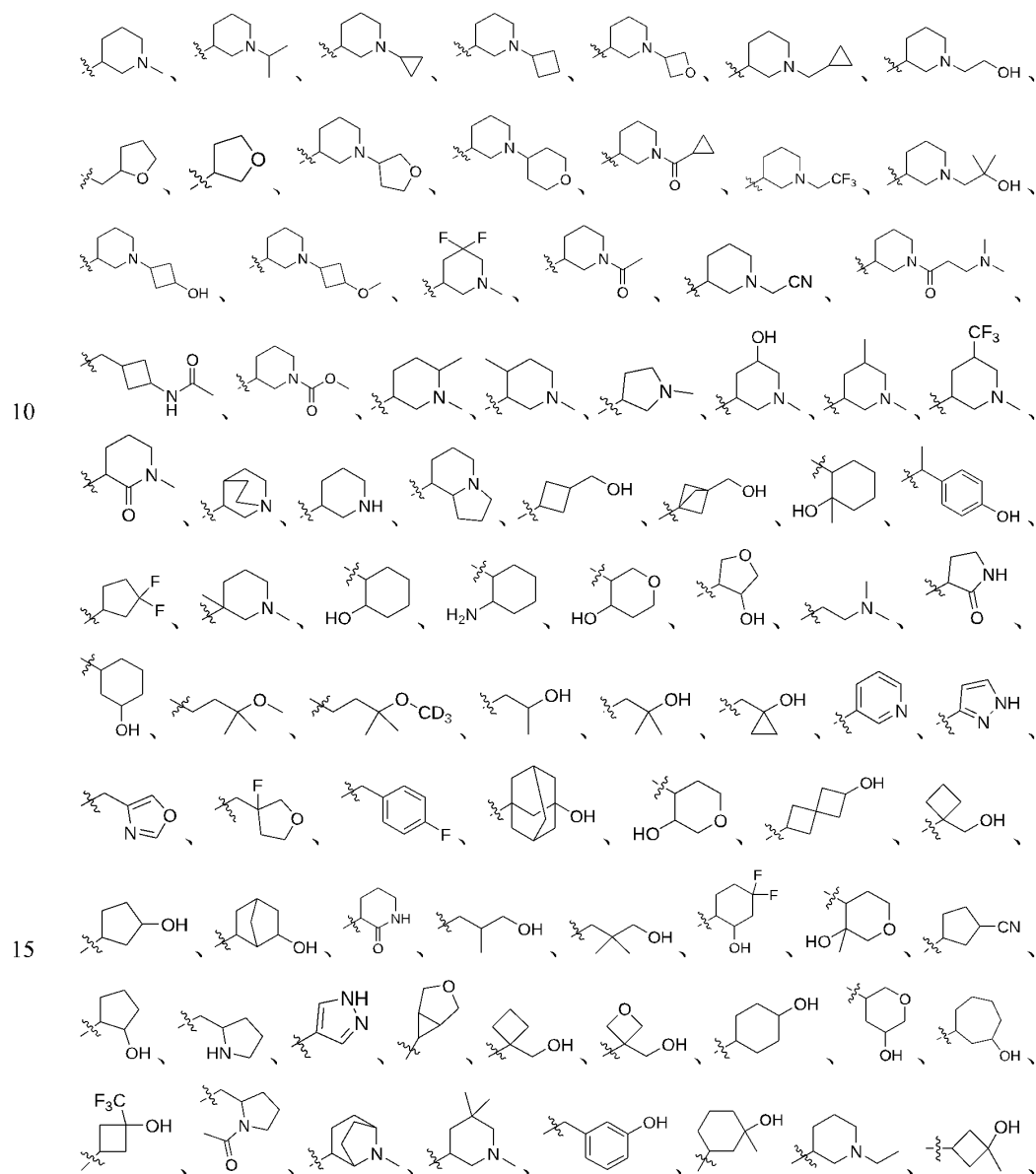
13、根据权利要求 1~12 任一项所述的化合物，其特征在于：R₆ 选自以下所述的结构：

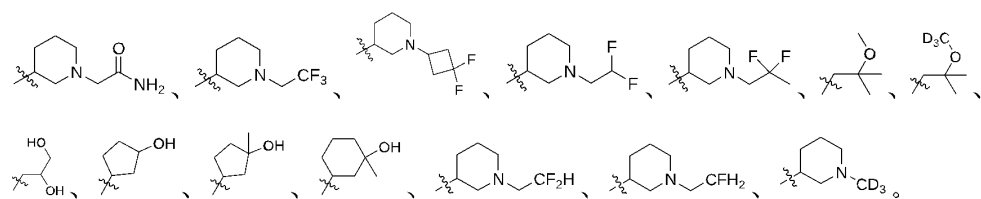


C₁₋₄ 氟代烷基、C₁₋₄ 氘代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 氟代烷氧基、C₁₋₄ 氘代烷氧基、

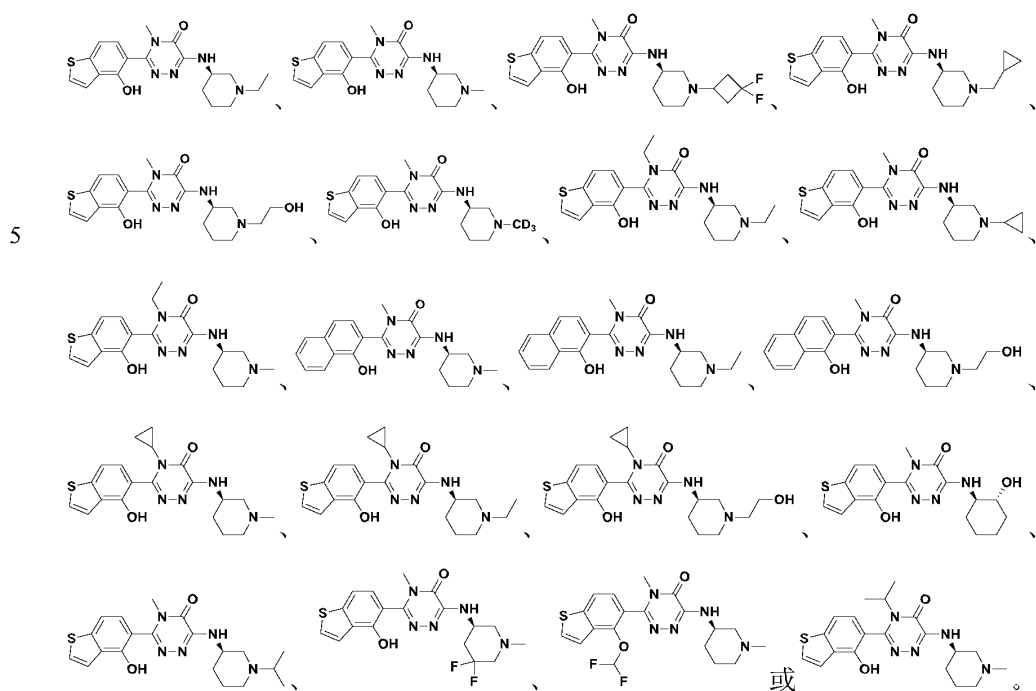


- 5 14、根据权利要求 1~13 任一项所述的化合物，其特征在于：R₆ 选自以下结构：

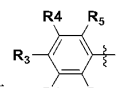




15、据权利要求 1~14 任一项所述的化合物，其特征在于：所述化合物选自：

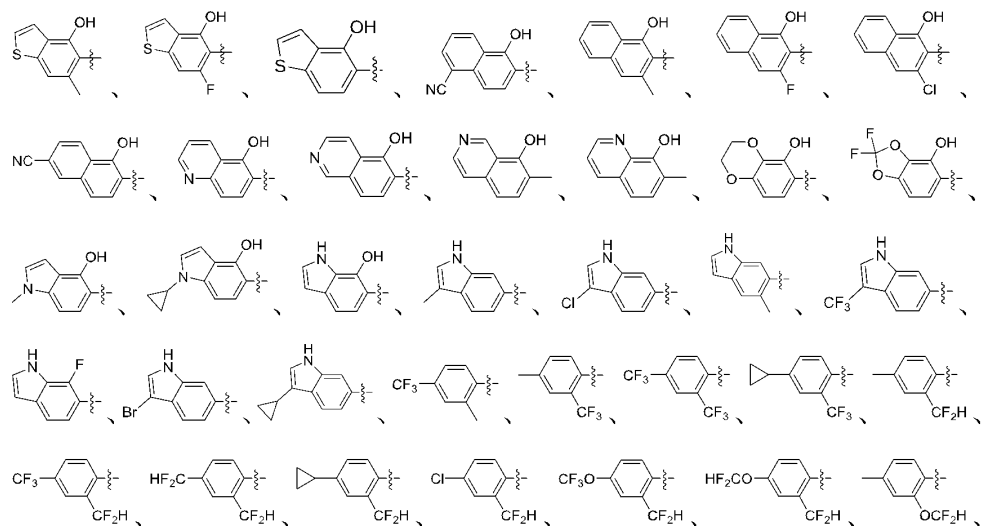


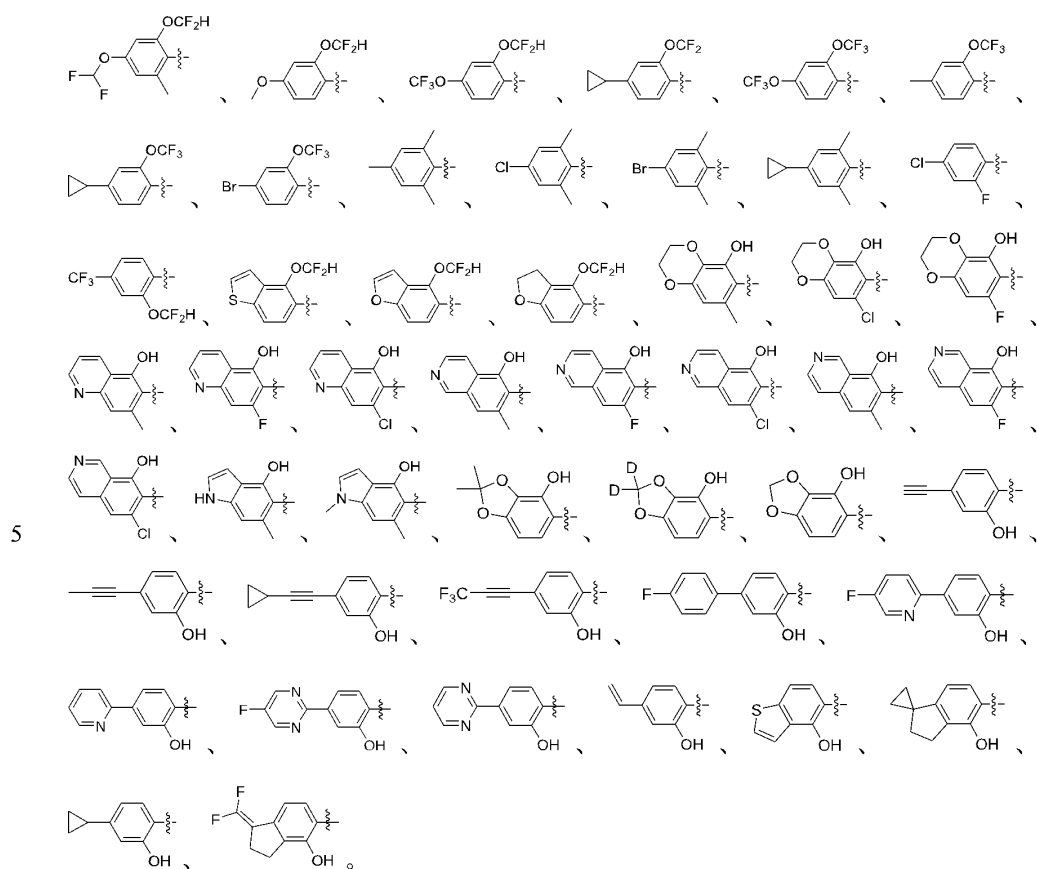
或



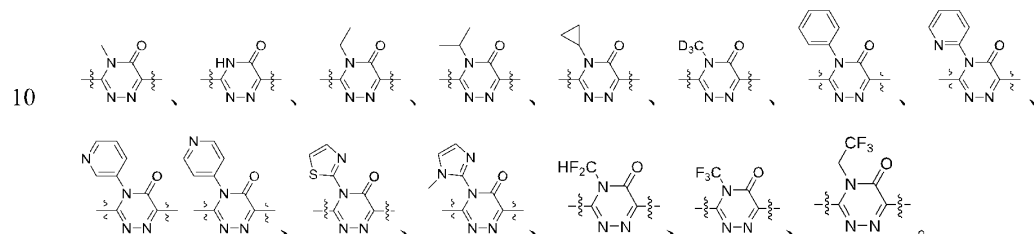
16、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于：结构单元

10



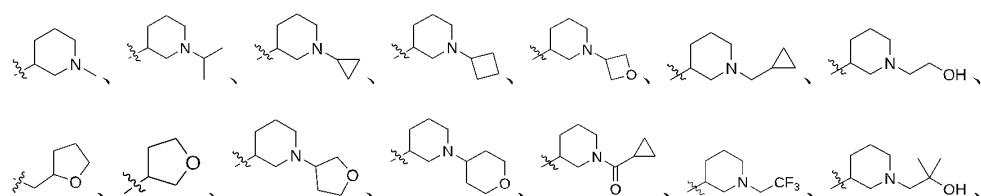


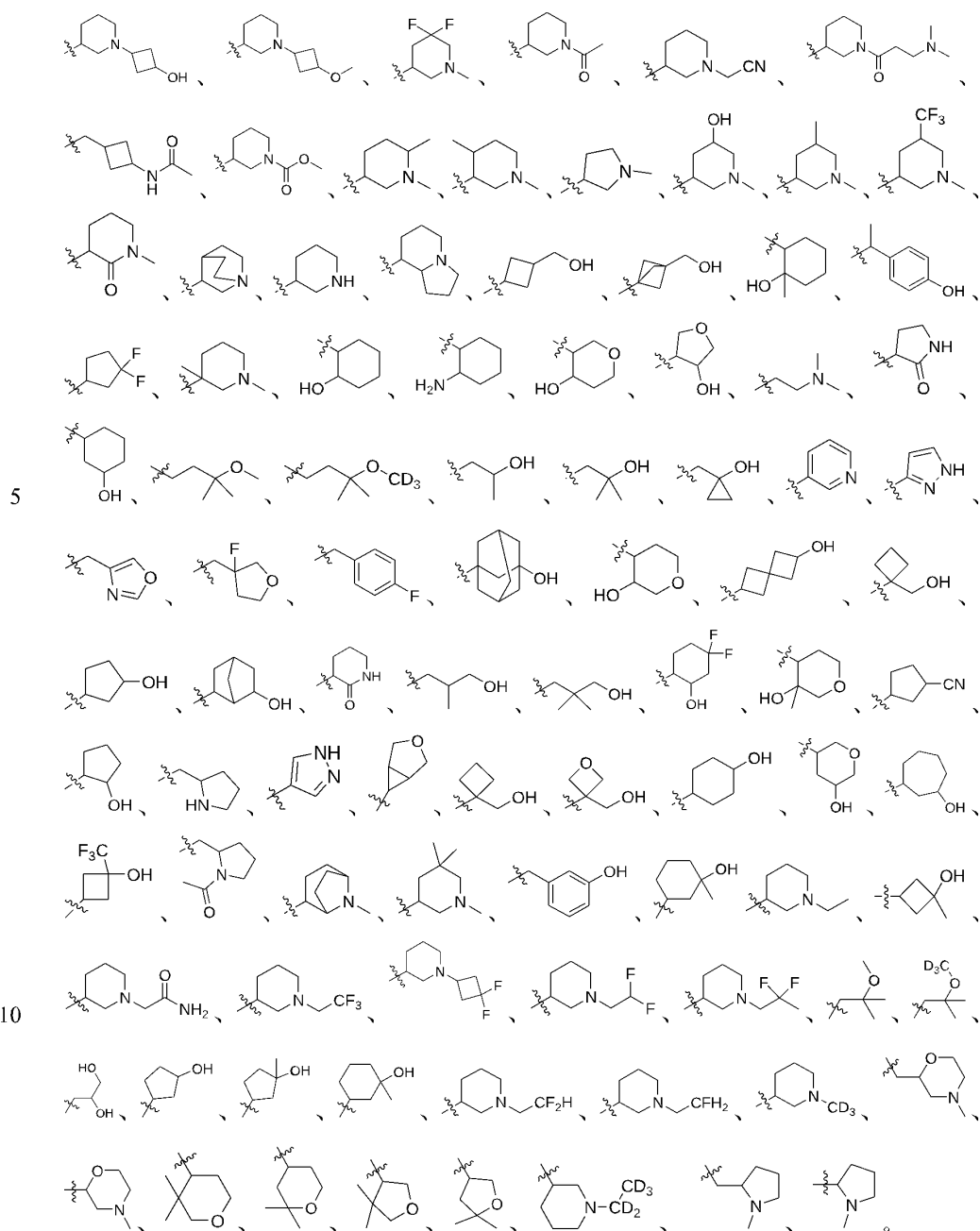
17、根据权利要求 16 所述的化合物，其特征在于：结构单元  选自：



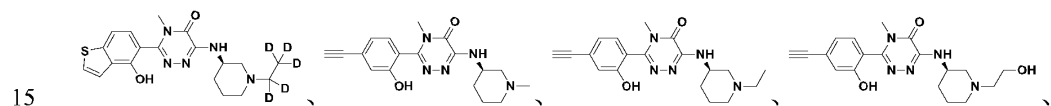
18、根据权利要求 16 或 17 所述的化合物，其特征在于：L 选自 O、-NH、-NH-CH₂-、-NH-CH(CH₃)-。

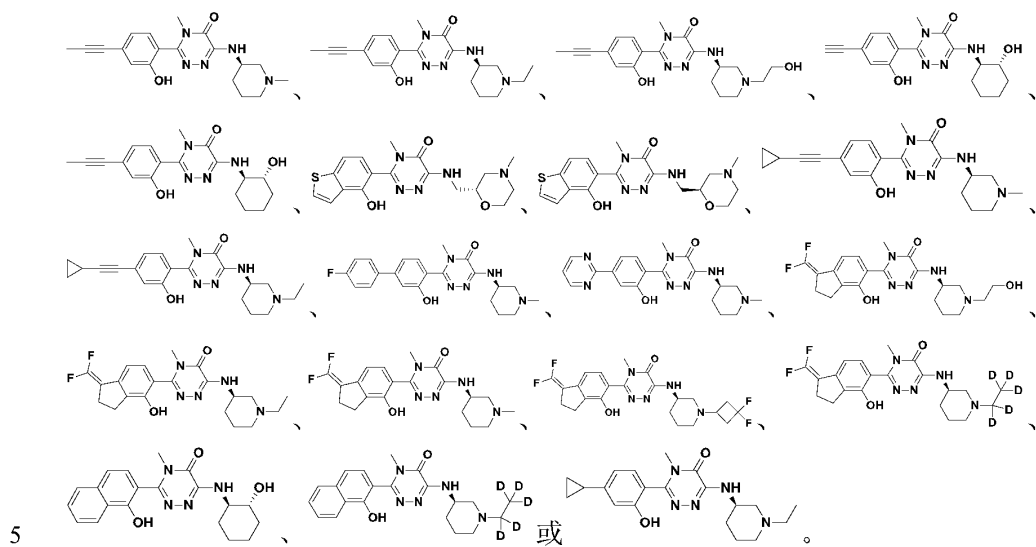
19、根据权利要求 1~18 任一项所述的化合物，其特征在于：R₆ 选自以下结
15 构：



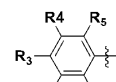


20、根据权利要求 16~19 任一项所述的化合物，其特征在于：所述化合物选自：

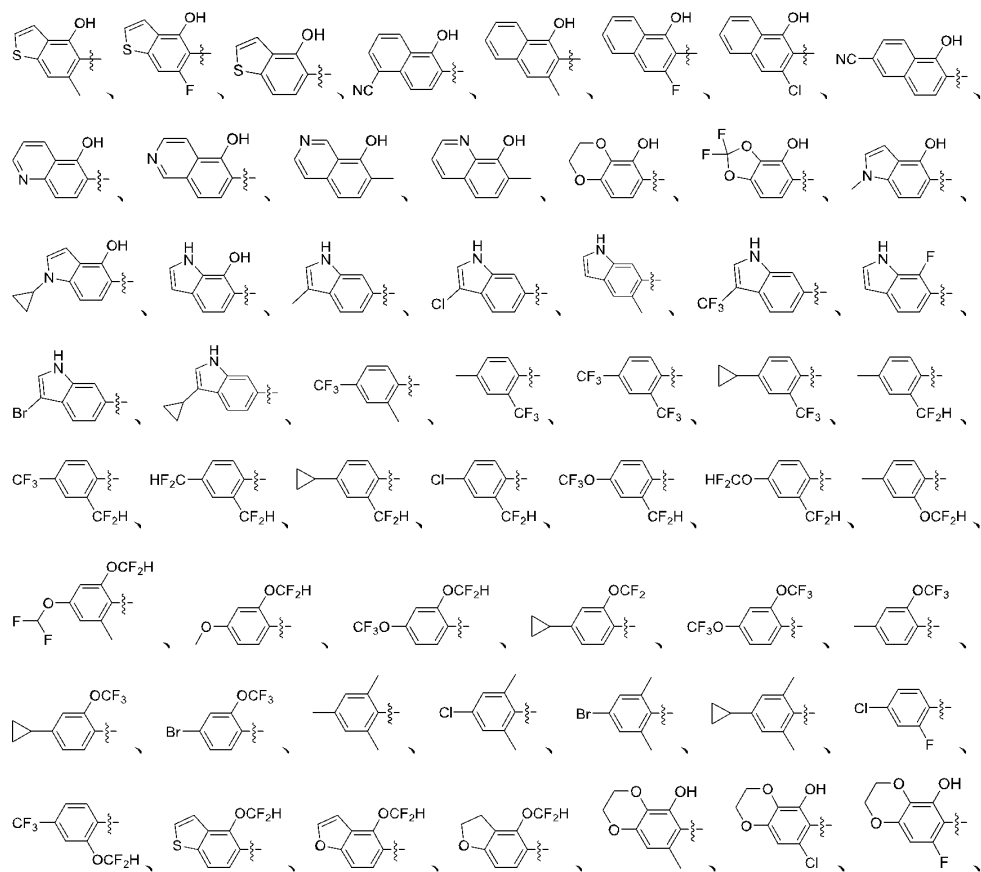


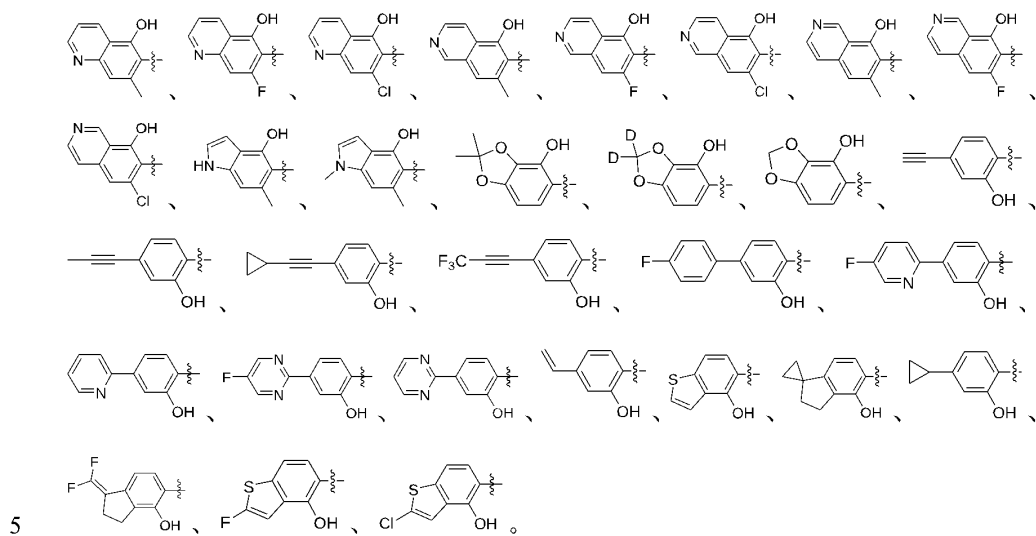


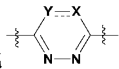
21、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于：结构单元

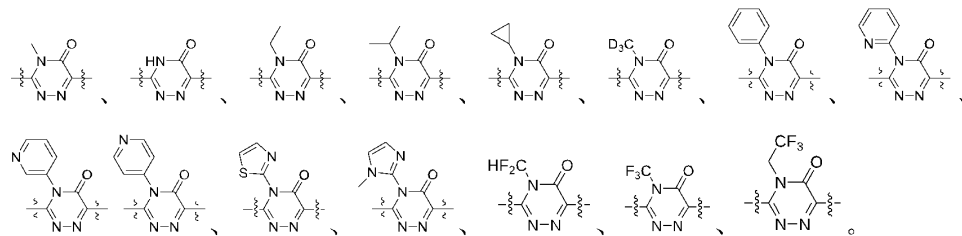


10



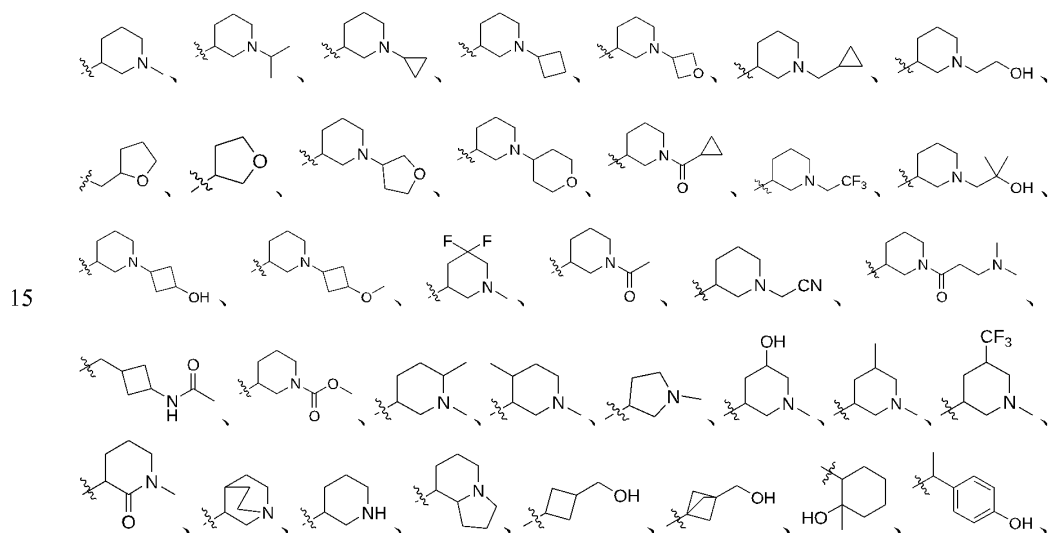


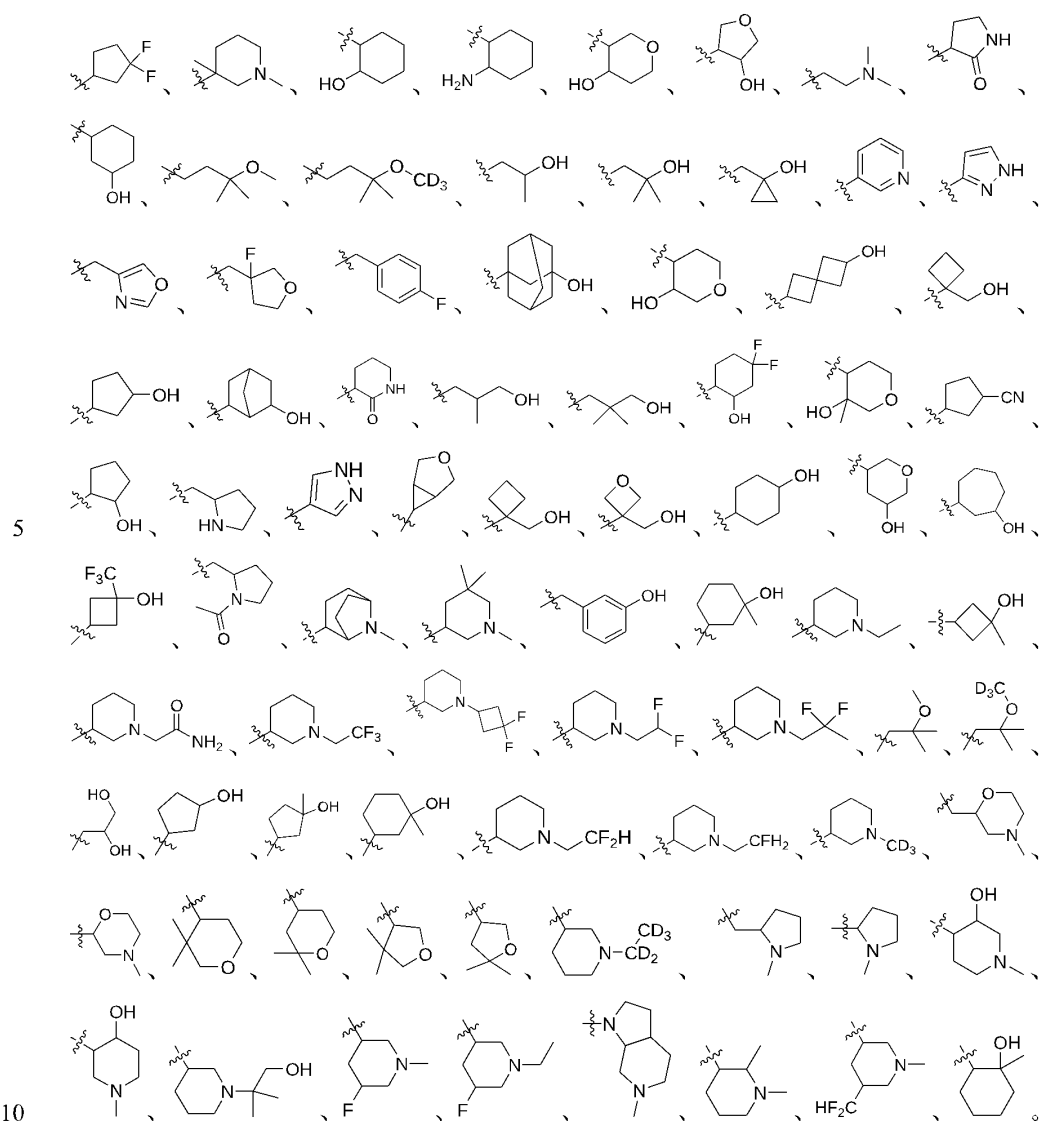
22、根据权利要求 21 所述的化合物，其特征在于：结构单元  选自：



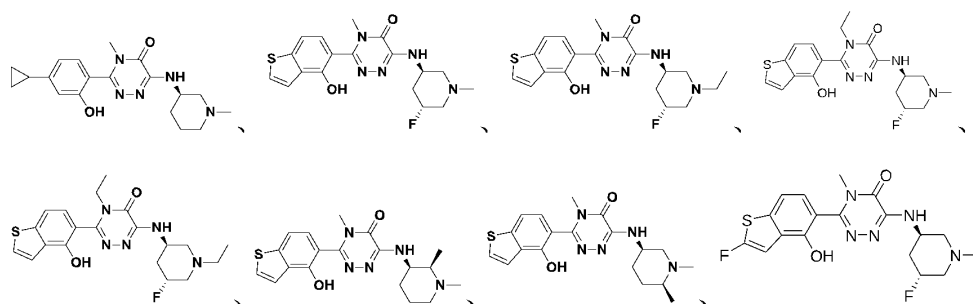
23、根据权利要求 21 或 22 所述的化合物，其特征在于：L 选自 O、-NH-、
10 -NH-CH₂-、-NH-CH(CH₃)-。

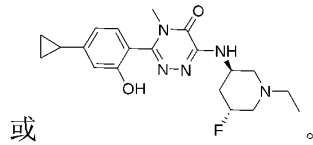
24、根据权利要求 21~23 任一项所述的化合物，其特征在于：R₆ 选自以下结构：





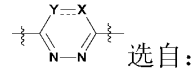
25、根据权利要求 21~24 任一项所述的化合物，其特征在于：所述化合物选自：



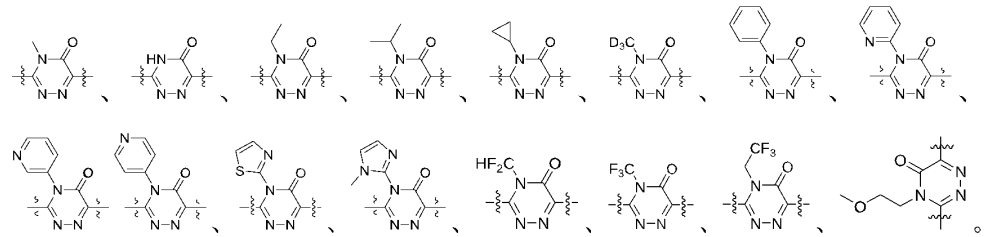


或

26、根据权利要求 1~14 任一项所述的化合物，其特征在于：结构单元

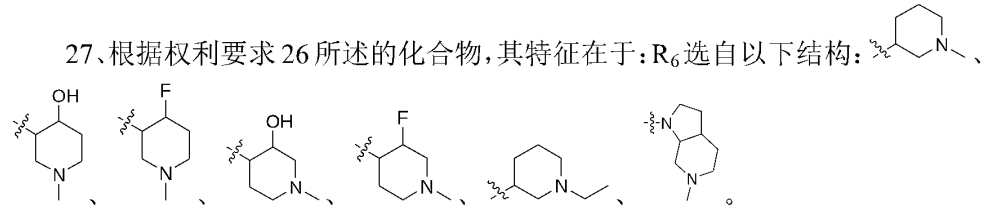


选自：

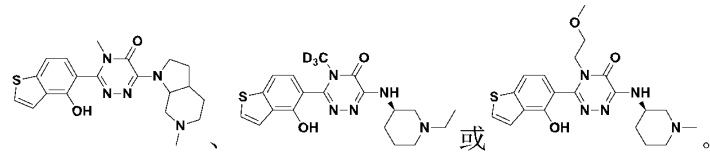


5

27、根据权利要求 26 所述的化合物，其特征在于： R_6 选自以下结构：



28、根据权利要求 26 或 27 所述的化合物，其特征在于：所述化合物选自：



或

10

29、药物组合物，其特征在于：其是以权利要求 1~28 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、氮氧化物、同位素标记物、代谢物或前药为活性成分，辅以药学上可接受的载体。

15

30、权利要求 1~28 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、氮氧化物、同位素标记物、代谢物或前药，及权利要求 29 所述的药物组合物，在制备用于预防和/或治疗 NLRP3 相关疾病的药物中的用途。

20

31、根据权利要求 30 所述的用途，其特征在于：所述 NLRP3 相关疾病包括：炎症性疾病、自身免疫性疾病、心血管系统疾病、癌症、肾系统疾病、胃肠道疾病、呼吸系统疾病、内分泌系统疾病或者中枢神经系统疾病。

32、根据权利要求 31 所述的用途，其特征在于：所述 NLRP3 相关疾病包括：

- 隐热蛋白相关周期综合征、穆克尔-韦尔斯综合征、家族性寒冷性自身炎性综合征、新生儿发病多系统炎性疾病、家族性地中海热、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝病、移植物抗宿主病、多发性硬化、类风湿性关节炎、I型/II型糖尿病及相关并发症、牛皮癣、阿尔茨海默氏病、动脉粥样硬化、痛风、慢性肾疾病、脓毒症、肝纤维化、特发性肺纤维化、癫痫、神经病理性疼痛、抑郁症、帕金森病、哮喘、急性心肌梗塞、红斑狼疮、类风湿关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、炎症性肠病、类风湿性关节炎、强制性脊髓炎、支气管哮喘、急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺部疾病或者缺血性中风。
- 5