

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织

国 际 局

(43) 国际公布日

2023 年 7 月 6 日 (06.07.2023)



WIPO | PCT



(10) 国际公布号

WO 2023/125918 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/4353* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/4355* (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01) *A61K 31/436* (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01) *A61K 31/4365* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
C07D 517/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(21) 国际申请号:

PCT/CN2022/143856

(22) 国际申请日: 2022 年 12 月 30 日 (30.12.2022)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

202111654169.5 2021年12月30日 (30.12.2021) CN
 202211163698.X 2022年9月23日 (23.09.2022) CN
 202211678161.7 2022年12月26日 (26.12.2022) CN

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIP (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(71) 申请人: 上海湃隆生物科技有限公司 (SHANGHAI APEIRON THERAPEUTICS COMPANY LIMITED) [CN/CN]; 中国上海市中国 (上海) 自由贸易试验区高科中路 1976 号 1 幢 C101 室, Shanghai 201210 (CN)。

根据细则 4.17 的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

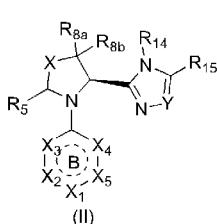
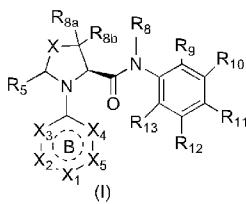
- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。
- 包括说明书序列表部分(细则 5.2(a))。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路 681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

(54) Title: DNA POLYMERASE THETA INHIBITOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种DNA聚合酶theta抑制剂及其应用



(57) Abstract: The present invention discloses a DNA polymerase theta inhibitor and the use thereof. Specifically, the present invention provides a compound as shown in formula (I) or formula (II), or a tautomer thereof, a stereoisomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt of any one of the foregoing, or a solvate of any one of the foregoing. The inhibitor has a good inhibitory effect on Polθ.

(57) 摘要: 本发明公开了一种DNA聚合酶theta抑制剂及其应用。本发明具体提供了如式(I)或式(II)所示的化合物, 或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物。其对Polθ有较好的抑制作用。

一种 DNA 聚合酶 theta 抑制剂及其应用

本申请要求申请日为 2021/12/30 的中国专利申请 2021116541695 的优先权；要求申请日为 2022/9/23 的中国专利申请 202211163698X 的优先权；要求申请日为 2022/12/26 的中国专利申请 2022116781617 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种 DNA 聚合酶 theta 抑制剂及其应用。

背景技术

哺乳动物细胞已经进化出多种途径来修复 DNA 双链断裂 (DSB) 以确保基因组稳定性。DNA 聚合酶 theta (Polθ) 是替代末端连接 (alt-NHEJ) 通路的关键组成部分，也称为微同源介导的末端连接 (MMEJ) 通路，参与 DNA 双链断裂修复。MMEJ 是除了非同源末端连接 (NHEJ) 和同源重组 (HR) 之外，细胞的另外一种修复途径。MMEJ 的修复是由 DNA 末端侧翼的微同源序列的退火驱动，最初被认为是基因修复的备用途径，随着研究进展，也发现 MMEJ 并非是一种备份的修复机制。遗传、细胞生物学和生化数据已确定 Polθ 作为 MMEJ 中的关键蛋白。

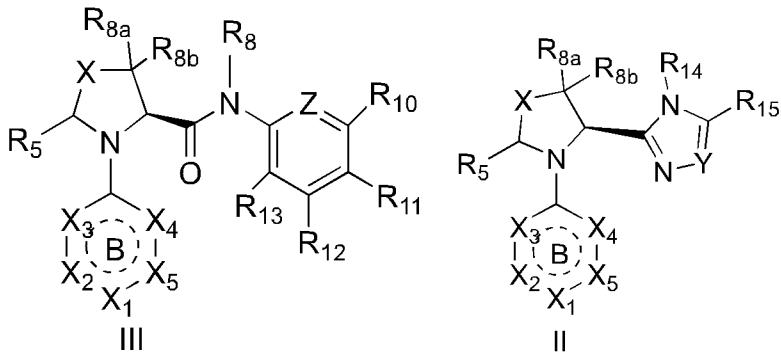
当发生 DNA 末端切除时，在存在 BRCA2 的情况下，BRCA2 不仅将重组酶 RAD51 募集到 DSB 以促进 HR，而且还抑制 alt-NHEJ 等修复途径。当同源重组介导的修复受到损害时 (HR 缺陷)，如 BRCA1 或 BRCA2 突变，Polθ 高度表达并引导 DSB 修复朝向 alt-EJ，开启微同源介导的末端连接 (MMEJ) 的 DNA 修复过程。在 HR 缺陷的情况下，Polθ 的抑制通过毒性 RAD51 中间体的积累和 alt-EJ 修复途径的抑制，导致细胞死亡。

Polθ 是一种多功能酶，它包含一个 N 端解旋酶结构域和 C 端低保真 DNA 聚合酶结构域。这两个域已被证明在 MMEJ 中具有协调的机理功能。解旋酶域介导从 ssDNA 末端去除 RPA 蛋白并刺激退火。聚合酶结构域延伸 ssDNA 末端并填补剩余的空白。此外，Polθ 还具有逆转录 RNA 并促进以 RNA 为模板的 DNA 修复功能。Polθ 在正常组织中的几乎不表达，但在多种肿瘤类型（如乳腺癌、卵巢癌、HNSCC 和肺癌）中高表达，其过度表达与预后不良有关。此外，已经确定了 Polθ 和多个 DNA 修复基因之间的合成致死相互作用，包括参与同源重组的因素（如 BRCA1/2）。由于这些原因，Polθ 抑制剂代表了一种很有前景的癌症治疗策略。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是现有 Polθ 抑制剂结构较为单一，为此，本发明提供了一种 DNA 聚合酶 theta 抑制剂及其应用，其对 Polθ 有较好的抑制作用。

本发明提供了如式 II 或 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者（指前述如式 II 或 III 所示的化合物、其互变异构体或其立体异构体）的药学上可接受的盐或前述任一者（指前述如式 II 或 III 所示的化合物、其互变异构体、其立体异构体或前述任一者的药学上可接受的盐）的溶剂合物，



其中，Z为C(R₉)或N；

环B为包含至少一个N的6元杂芳环；

X₁为C(R_{1a})或N(R_{1b})；

X₂为C(R_{2a})、N(R_{2b})或N；

X₃为C(R_{3a})、N(R_{3b})或N；

X₄为C(R_{4a})、N(R_{4b})或N；

X₅为C(R_{5a})、N(R_{5b})或N；

R_{1a}与R_{2a}、R_{1a}与R_{2b}、R_{1b}与R_{2b}或R_{1b}与R_{2a}连接形成环A，X₃为C(R_{3a})或N，X₄为C(R_{4a})或N，X₅为C(R_{5a})或N，R_{3a}、R_{4a}和R_{5a}分别独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤素、被一个或多个R^{X1}取代的C₁₋₆烷基、被一个或多个R^{X1}取代的C₁₋₆烷氧基、被一个或多个R^{X1}取代的C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₆烯基、-CN-或-NR^xR^y；

或者R_{1a}与R_{5a}、R_{1a}与R_{5b}、R_{1b}与R_{5b}或R_{1b}与R_{5a}连接形成环A，X₂为C(R_{2a})或N，X₃为C(R_{3a})或N，X₄为C(R_{4a})或N，R_{2a}、R_{3a}和R_{4a}分别独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤素、被一个或多个R^{X1}取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、-CN-、被一个或多个R^{X1}取代的C₁₋₆烷氧基、被一个或多个R^{X1}取代的C₃₋₈环烷基、-SO₂-R_{2aa}、-SO-R_{2aa}、-SO(=NH)R_{2aa}、-PO(C₁₋₆烷基)₂、-SF₅、-S-R_{2aa}或-NR^xR^y；

或者R_{4a}与R_{5a}、R_{4a}与R_{5b}、R_{4b}与R_{5b}或R_{4b}与R_{5a}连接形成环A，X₁为C(R_{1a})，X₂为C(R_{2a})或N，X₃为C(R_{3a})或N，R_{1a}、R_{2a}和R_{3a}分别独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤素、被一个或多个R^{X1}取代的C₁₋₆烷基、被一个或多个R^{X1}取代的C₁₋₆烷氧基、被一个或多个R^{X1}取代的C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烷基、-CN-或-NR^xR^y；

或者R_{2a}与R_{3a}、R_{2a}与R_{3b}、R_{2b}与R_{3b}或R_{2b}与R_{3a}连接形成环A，X₁为C(R_{1a})，X₄为C(R_{4a})或N，X₅为C(R_{5a})或N，R_{1a}、R_{4a}和R_{5a}分别独立地为氢；

R_{2aa}为C₃₋₈环烷基、被一个或多个R^{X1}取代的C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷基或被一个或多个R^{X1}取代的C₁₋₆烷基；

R^x和R^y分别独立地为氢、C₁₋₆烷基、被1、2或3个R^{X1}取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、“杂原子选自N、O、S和Se中的1种、2种、3种或4种，杂原子数为1、2、3或4个的4-8元杂环烷基”、-C(O)C₃₋₈环烷基、被1、2或3个R^{X2}取代的C₃₋₈环烷基、被1、2或3个R^{X3}取代的-C(O)C₁₋₆烷基、被1、2或3个R^{X4}取代的杂原子选自N、O、S和Se中的1种、2种、3种或4种，杂原子数为1、2、3或4个的4-8元杂环烷基”、被1、2或3个R^{X5}取代的-C(O)C₃₋₈环烷基或-C(O)C₁₋₆烷基；

各R^{X1}、R^{X2}、R^{X3}和R^{X5}独立地为卤素、羟基、氨基或砜基；

各 R^{X4} 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷氧基或-C(O)C₁₋₆ 烷基；

或者，R^x 和 R^y 以及与其相连的 N 原子连接形成“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”；

环 A 为 3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环、被一个或多个 R₁₋₁ 取代的 3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”或被一个或多个 R₁₋₂ 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 个或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”；

各 R₁₋₁ 和 R₁₋₂ 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、卤素、硝基、氨基、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SO₂(C₁₋₆ 烷基)、-SCF₃、-S(C₁₋₆ 烷基)、-PO(C₁₋₆ 烷基)₂、-CO(C₁₋₆ 烷基)、-COOH、-CONH₂、-CONR^xR^y、-NR^xR^y、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、被一个或多个卤素取代的 C₃₋₈ 环烷基、-SO₂(C₃₋₈ 环烷基)、-SO(=NH)(C₁₋₆ 烷基)、-SO(=NH)(C₃₋₈ 环烷基)、-SCHF₂、-S(C₃₋₈ 环烷基)、-SO(C₃₋₈ 环烷基)、-CO(C₃₋₈ 环烷基)、-COCHF₂ 或“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”；

R₅ 为氧代基 (=O)、氢、氰基、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、-SO₂-C₁₋₆ 烷基、-SO₂(C₃₋₈ 环烷基)、-P(O)(C₁₋₆ 烷基)₂、-P(O)(C₃₋₈ 环烷基)₂ 或-CH₂-R^z；

X 为-CHR₆₋₁-、-NR₆₋₂-、-Se-、-S-、S(=O)、SO₂、SO(=NH)或-O-；

R₆₋₁ 为氢、羟基、卤素、CN、-NR^mRⁿ、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个 R₁₆₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基、被一个或多个 R₁₆₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷氧基、-SO₂(C₃₋₈ 环烷基)、-SO(=NH)(C₁₋₆ 烷基)、-SO(=NH)(C₃₋₈ 环烷基)、C₃₋₈ 环烷基、氰基、-L-(C₆-C₁₀ 芳基)、-L-(被一个或多个 R₆₋₁₋₁ 取代的 C₆-C₁₀ 芳基)、-L-(杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基)、-L-(被一个或多个 R₆₋₁₋₂ 取代的杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基)或-SO₂-C₁₋₆ 烷基；

L 表示连接单键或任选地其中 1 个、2 个或 3 个亚甲基被-O-替换的 C₁₋₆ 亚烷基；

各 R₆₋₁₋₁ 和 R₆₋₁₋₂ 分别独立地为氧代基、羟基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、-CO-C₁₋₆ 烷基或-COO-C₁₋₆ 烷基；

R₆₋₂ 为氢、羟基、卤素、CN、-NR^mRⁿ、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个 R₁₆₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基、被一个或多个 R₁₆₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷氧基、-SO₂(C₃₋₈ 环烷基)、-SO(=NH)(C₁₋₆ 烷基)、-SO(=NH)(C₃₋₈ 环烷基)、C₃₋₈ 环烷基、氧杂 C₃₋₈ 环烷基、氰基或-SO₂-C₁₋₆ 烷基；

R_{8a} 为氢、-NR^xR^y、-CH₂-R^z 或羟基；

或者，R₆₋₁ 和 R₆₋₂ 分别独立地为-OR_{15a}；R_{8a} 为-OR_{15b}；

R_{15a} 和 R_{15b} 以及与其相连的原子一起连接成 3-8 元饱和的单环、螺环或并环的碳环、被一个或多个 C₁₋₆ 烷基取代的“3-8 元饱和的单环、螺环或并环的碳环”、或“含有 1 个杂原子 N 的 4-8 元饱和的单环、螺环或并环的杂环”；

各 R₁₆₋₁ 独立地为卤素、羟基、-NR^mRⁿ、氧代基 (=O)、羟基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷

基、 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基或 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基；

R^m 、 R^n 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{3-8} 环烷基、 $-CO(C_{1-6}$ 烷基)、 $-CO(C_{3-8}$ 环烷基)、 $-CO($ 被一个或多个卤素取代的 C_{3-8} 环烷基)、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”、被 1、2 或 3 个 R^{m-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{m-2} 取代的 $-CO(C_{1-6}$ 烷基) 或被 1、2 或 3 个 R^{m-3} 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”；

各 R^{m-1} 和 R^{m-2} 分别独立地为羟基、卤素、氨基或砜基；

各 R^{m-3} 分别独立地为氧化 (=O)、羟基、 $-CO(C_{1-6}$ 烷基)、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

R^z 为氢、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

R_{8b} 为氢或羟基；

R_8 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、被一个或多个 R_{8-1} 取代的 C_{3-8} 环烷基或被一个或多个 R_{8-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；

各 R_{8-1} 分别独立地为卤素或氘；

R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 $-NR^mR^n$ 、卤素、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_6-C_{10} 芳基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 C_{3-8} 环烷基、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”、被一个或多个 R_{9-1} 取代的 C_6-C_{10} 芳基或被一个或多个 R_{9-2} 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”；

各 R_{9-1} 和 R_{9-2} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 $-CH_2-N(C_{1-6}$ 烷基)₂、被一个或多个 R_{9-a} 取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R_{9-b} 取代的 C_{1-6} 烷氧基；

各 R_{9-a} 和 R_{9-b} 分别独立地为羟基或卤素；

或，所述 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 中相邻的两个基团可以连接成“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环的杂环”；

R_{14} 为 C_6-C_{10} 芳基、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”、被一个或多个 R_{14-1} 取代的 C_6-C_{10} 芳基、被一个或多个 R_{14-2} 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”；

各 R_{14-1} 和 R_{14-2} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷基， C_{3-8} 环烷基、卤素、 $-CN$ 、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 C_{3-8} 环烷基、 $-CONR^mR^n$ 或 $-CH_2-NR^mR^n$ ；

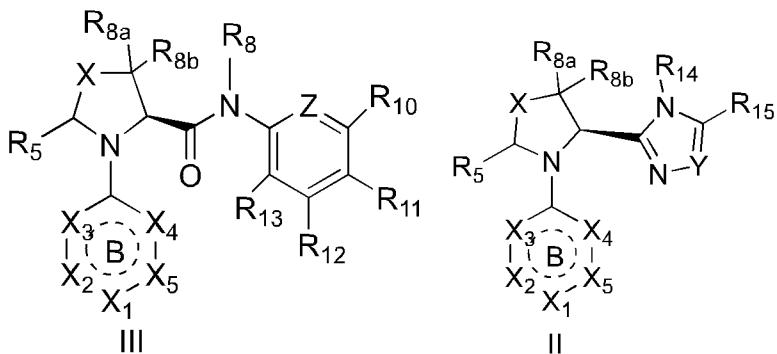
R_{15} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、被一个或多个 R_{15-1} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、被一个或多个 R_{15-1} 取代的 C_{3-8} 环烷基或被一个或多个 R_{15-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；

各 R₁₅₋₁ 分别独立地为卤素或氘；

Y 为-C(R₁₆)= 或-N=；

R₁₆ 为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基或卤素。

本发明提供了如式 II 或 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者（指前述如式 II 或 III 所示的化合物、其互变异构体或其立体异构体）的药学上可接受的盐或前述任一者（指前述如式 II 或 III 所示的化合物、其互变异构体、其立体异构体或前述任一者的药学上可接受的盐）的溶剂合物，



其中，Z 为 C(R₉) 或 N；

环 B 为包含至少一个 N 的 6 元杂芳环；

X₁ 为 C(R_{1a}) 或 N(R_{1b})；

X₂ 为 C(R_{2a})、N(R_{2b}) 或 N；

X₃ 为 C(R_{3a})、N(R_{3b}) 或 N；

X₄ 为 C(R_{4a})、N(R_{4b}) 或 N；

X₅ 为 C(R_{5a})、N(R_{5b}) 或 N；

R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CN- 或 -NR^xR^y；

或者 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CN-、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、-SF₅、-S-R_{2aa} 或 -NR^xR^y；

或者 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CN- 或 -NR^xR^y；

R_{2aa} 为 C₁₋₆ 烷基或被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；

R^x 和 R^y 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”、-C(O)C₃₋₈ 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X2} 取代的 C₃₋₈ 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X3} 取代的 -C(O)C₁₋₆ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X4} 取代的杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”、被 1、2 或 3 个 R^{X5} 取代的 -C(O)C₃₋₈ 环烷基或 -C(O)C₁₋₆ 烷基；

各 R^{X1} 独立地为卤素、羟基、氨基或 -SO₃H；各 R^{X2}、R^{X3} 和 R^{X5} 分别独立地为卤素、羟基、氨基或砜基；

各 R^{X4} 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基或 -C(O)C₁₋₆ 烷基；或者，R^x 和 R^y 以及与其相连的 N 原子连接形成“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”；

环 A 为 3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环、被一个或多个 R₁₋₁ 取代的 3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”或被一个或多个 R₁₋₂ 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 个或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”；

各 R₁₋₁ 和 R₁₋₂ 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、卤素、硝基、氨基、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SO₂(C₁₋₆ 烷基)、-SCF₃、-S(C₁₋₆ 烷基)、-PO(C₁₋₆ 烷基)₂、-CO(C₁₋₆ 烷基)、-COOH、-CONH₂、-CONR^xR^y、-NR^xR^y、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”；

R₅ 为氧代基 (=O)、氢、氰基、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、-SO₂-C₁₋₆ 烷基、-P(O)(C₁₋₆ 烷基)₂ 或 -CH₂-R^z；

X 为-CHR₆₋₁-、-NR₆₋₂-或-O-；

R₆₋₁、R₆₋₂ 分别独立地为氢、羟基、卤素、CN、-NR^mRⁿ、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个 R₁₆₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、氧杂 C₃₋₈ 环烷基、氰基或 -SO₂-C₁₋₆ 烷基；

或者，R₆₋₁ 和 R₆₋₂ 分别独立地为-OR_{15a}；R_{8a} 为-OR_{15b}；

R_{15a} 和 R_{15b} 以及与其相连的原子一起连接成 3-8 元饱和的单环、螺环或并环的碳环，或，“含有 1 个杂原子 N 的 4-8 元饱和的单环、螺环或并环的杂环”；

各 R₁₆₋₁ 独立地为卤素、羟基、-NR^mRⁿ、氧代基 (=O)、羟基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、-C(O)C₁₋₆ 烷基或 -C(O)OC₁₋₆ 烷基；

R^m、Rⁿ 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CO(C₁₋₆ 烷基)、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”、被 1、2 或 3 个 R^{m-1} 取代的 C₁₋₆ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{m-2} 取代的 -CO(C₁₋₆ 烷基) 或被 1、2 或 3 个 R^{m-3} 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”；

各 R^{m-1} 和 R^{m-2} 分别独立地为羟基、卤素、氨基或砜基；

各 R^{m-3} 分别独立地为氧代 (=O)、羟基、-CO(C₁₋₆ 烷基) 或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基；

R_{8a} 为氢、-CH₂-R^z 或羟基；

R^z 为氢、C₁₋₆ 烷基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基；

R_{8b} 为氢或羟基；

R₈ 为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基或被一个或多个 R₈₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基；

各 R₈₋₁ 分别独立地为卤素或氘；

R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、-NR^mRⁿ、卤素、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₆-C₁₀ 芳基、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”、被一个或多个 R₉₋₁ 取代的 C₆-

C_{10} 芳基或被一个或多个 R_{9-2} 取代的“杂原子选自N、O、S和Se中的1种、2种、3种或4种，杂原子数为1、2、3或4个的8-10元杂芳基”；

各 R_{9-1} 和 R_{9-2} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、卤素、-CN、-C(O)N(C_{1-6} 烷基)₂、-CH₂-N(C_{1-6} 烷基)₂、被一个或多个 R_{9-a} 取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R_{9-b} 取代的 C_{1-6} 烷氧基；

各 R_{9-a} 和 R_{9-b} 分别独立地为羟基或卤素；

或，所述 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 中相邻的两个基团可以连接成“杂原子选自N、O、S和Se中的1种、2种、3种或4种，杂原子数为1、2、3或4个的4-8元饱和或不饱和的单环的杂环”；

R_{14} 为 C_6-C_{10} 芳基、“杂原子选自N、O、S和Se中的1种、2种、3种或4种，杂原子数为1、2、3或4个的8-10元杂芳基”、被一个或多个 R_{14-1} 取代的 C_6-C_{10} 芳基、被一个或多个 R_{14-2} 取代的“杂原子选自N、O、S和Se中的1种、2种、3种或4种，杂原子数为1、2、3或4个的8-10元杂芳基”；

各 R_{14-1} 和 R_{14-2} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、被1、2或3个羟基取代的 C_{1-6} 烷基， C_{3-8} 环烷基、卤素、-CN、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、-CONR^mRⁿ或-CH₂-NR^mRⁿ；

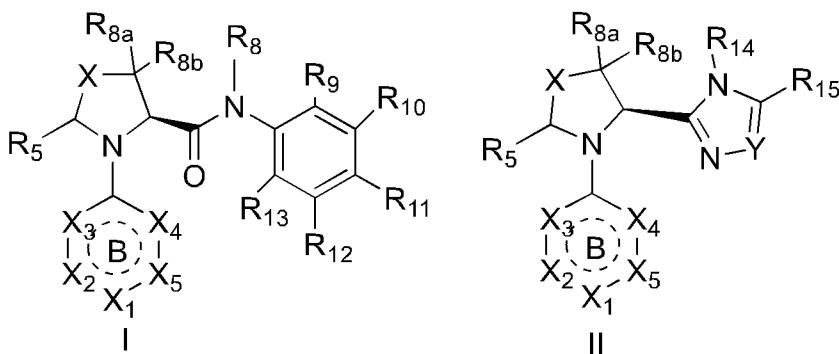
R_{15} 为氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或被一个或多个 R_{15-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；

各 R_{15-1} 分别独立地为卤素或氘；

Y为-C(R₁₆)=或-N=；

R_{16} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤素。

本发明提供了如式I或式II所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者（指前述如式I或式II所示的化合物、其互变异构体或其立体异构体）的药学上可接受的盐或前述任一者（指前述如式I或式II所示的化合物、其互变异构体、其立体异构体或前述任一者的药学上可接受的盐）的溶剂合物，



其中，

环B为包含至少一个N的6元杂芳环；

X₁为C(R_{1a})或N(R_{1b})；

X₂为C(R_{2a})、N(R_{2b})或N；

X₃为C(R_{3a})、N(R_{3b})或N；

X₄为C(R_{4a})、N(R_{4b})或N；

X₅为C(R_{5a})、N(R_{5b})或N；

R_{1a}与R_{2a}、R_{1a}与R_{2b}、R_{1b}与R_{2b}或R_{1b}与R_{2a}连接形成环A，R_{3a}、R_{4a}和R_{5a}分别独立地为氢、

C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、-CN-或-NR^xR^y；

或者 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、-CN-或-NR^xR^y；

或者 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、-CN-或-NR^xR^y；

R^x 和 R^y 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X1} 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或-C(O)C₁₋₆ 烷基；

各 R^{X1} 独立地为卤素、羟基、氨基或-SO₃H；

环 A 为 3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环、被一个或多个 R₁₋₁ 取代的 3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”或被一个或多个 R₁₋₂ 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”；

R₁₋₁ 和 R₁₋₂ 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或卤素；

R₅ 为氧代基 (=O) 或氢；

X 为-CHR₆₋₁₋、-NR₆₋₂₋或-O-；

R₆₋₁、R₆₋₂ 分别独立地为氢、羟基、卤素、CN、-NR^mRⁿ、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或被一个或多个 R₁₆₋₁ 取代的 C_{1-6} 烷基；

各 R₁₆₋₁ 独立地为卤素、羟基或-NR^mRⁿ；

R^m、Rⁿ 分别独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

R_{8a} 为氢、-CH₂-R^z或羟基；

R^z 为氢、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

R_{8b} 为氢或羟基；

R₈ 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或被一个或多个 R₈₋₁ 取代的 C_{1-6} 烷基；

各 R₈₋₁ 分别独立地为卤素或氘；

R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、-NR^mRⁿ、卤素或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

R₁₄ 为 C₆-C₁₀ 芳基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 8-10 元杂芳基”、被一个或多个 R₁₄₋₁ 取代的 C₆-C₁₀ 芳基或被一个或多个 R₁₄₋₂ 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 8-10 元杂芳基”；

各 R₁₄₋₁ 和 R₁₄₋₂ 分别独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷基， C_{3-8} 环烷基、卤素、-CN 或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

R₁₅ 为氢、卤素或 C_{1-6} 烷基；

Y 为-C(R₁₆)=或-N=；

R₁₆ 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤素。

在本发明某些优选实施方案中，所述如式 I、式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立

体异构体、前述任一者（指前述如式 I、式 II 或式 III 所示的化合物、其互变异构体或其立体异构体）的药学上可接受的盐或前述任一者（指前述如式 I、式 II 或式 III 所示的化合物、其互变异构体、其立体异构体或前述任一者的药学上可接受的盐）的溶剂合物中的某些基团如下定义，未提及的基团同本发明任一方案所述（简称“在一些实施方式中”）。

在一些实施方式中， R_{2a} 与 R_{3a} 、 R_{2a} 与 R_{3b} 、 R_{2b} 与 R_{3b} 或 R_{2b} 与 R_{3a} 连接形成环 A， X_1 为 $C(R_{1a})$ ， X_4 为 $C(R_{4a})$ 或 N， X_5 为 $C(R_{5a})$ 或 N， R_{1a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 分别独立地为氢。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{5a} 、 R_{1a} 与 R_{5b} 、 R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时， R_{2a} 、 R_{3a} 和 R_{4a} 分别独立地为被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、-SF₅、-S-R_{2aa}；

R_{2aa} 为 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{2a} 、 R_{1a} 与 R_{2b} 、 R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时， X_3 为 $C(R_{3a})$ 或 N， X_4 为 $C(R_{4a})$ 或 N， X_5 为 $C(R_{5a})$ 或 N， R_{3a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 分别独立地为被一个或多个 R^{X1} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、被一个或多个 R^{X1} 取代的 C_{3-8} 环烷基或 C_{2-6} 烯基。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{5a} 、 R_{1a} 与 R_{5b} 、 R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时， X_2 为 $C(R_{2a})$ 或 N， X_3 为 $C(R_{3a})$ 或 N， X_4 为 $C(R_{4a})$ 或 N， R_{2a} 、 R_{3a} 和 R_{4a} 分别独立地为被一个或多个 R^{X1} 取代的 C_{3-8} 环烷基、-SO₂-R_{2aa}、-SO-R_{2aa}、-SO(=NH)R_{2aa} 或-PO(C_{1-6} 烷基)₂。

在一些实施方式中，当 R_{4a} 与 R_{5a} 、 R_{4a} 与 R_{5b} 、 R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时， X_1 为 $C(R_{1a})$ ， X_2 为 $C(R_{2a})$ 或 N， X_3 为 $C(R_{3a})$ 或 N， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R_{3a} 分别独立地为被一个或多个 R^{X1} 取代的 C_{1-6} 烷氧基或被一个或多个 R^{X1} 取代的 C_{3-8} 环烷基。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{5a} 、 R_{1a} 与 R_{5b} 、 R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时， R_{2a} 、 R_{3a} 和 R_{4a} 分别独立地为-SO₂-R_{2aa}、-SO-R_{2aa}、-SO(=NH)R_{2aa}；

R_{2aa} 为 C_{3-8} 环烷基或被一个或多个 R^{X1} 取代的 C_{3-8} 环烷基。

在一些实施方式中， R_{2aa} 为 C_{3-8} 环烷基或被一个或多个 R^{X1} 取代的 C_{3-8} 环烷基。

在一些实施方式中，各 R^{X1} 独立地为砜基。

在一些实施方式中，各 R^{X4} 分别独立地为被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

在一些实施方式中，各 R_{1-1} 和 R_{1-2} 分别独立地为被一个或多个卤素取代的 C_{3-8} 环烷基、-SO₂(C_{3-8} 环烷基)、-SO(=NH)(C_{1-6} 烷基)、-SO(=NH)(C_{3-8} 环烷基)、-SCHF₂、-S(C_{3-8} 环烷基)、-SO(C_{3-8} 环烷基)、-CO(C_{3-8} 环烷基)或-COCHF₂。

在一些实施方式中， R_5 为-SO₂(C_{3-8} 环烷基)或-P(O)(C_{3-8} 环烷基)₂。

在一些实施方式中， X 为-Se-、-S-、S(=O)、SO₂ 或 SO(=NH)。

在一些实施方式中，当 X 为-S-时， R_5 为氧代基。

在一些实施方式中， R_{6-1} 为被一个或多个 R_{16-1} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、-SO₂(C_{3-8} 环烷基)、-SO(=NH)(C_{1-6} 烷基)、-SO(=NH)(C_{3-8} 环烷基)、-L-C₆-C₁₀ 芳基或-L-“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”。

在一些实施方式中， R_{6-2} 为被一个或多个 R_{16-1} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、-SO₂(C_{3-8} 环烷基)、-SO(=NH)(C_{1-6} 烷基)或-SO(=NH)(C_{3-8} 环烷基)。

在一些实施方式中， R_{6-1} 和 R_{6-2} 分别独立地为-OR_{15a}； R_{8a} 为-OR_{15b}； R_{15a} 和 R_{15b} 以及与其相连的原子一起连接成被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代的“3-8 元饱和的单环、螺环或并环的碳环”。

在一些实施方式中，各 R₁₆₋₁ 独立地为 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷氧基。

在一些实施方式中，R^m、Rⁿ 分别独立地为被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、被一个或多个卤素取代的 C₃₋₈ 环烷基、-CO(C₃₋₈ 环烷基)或-CO(被一个或多个卤素取代的 C₃₋₈ 环烷基)。

在一些实施方式中，各 R^{m-3} 分别独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷氧基。

在一些实施方式中，R^z 为 C₃₋₈ 环烷基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷氧基。

在一些实施方式中，R₈ 为被一个或多个 R₈₋₁ 取代的 C₃₋₈ 环烷基。

在一些实施方式中，R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 分别独立地为被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基或被一个或多个卤素取代的 C₃₋₈ 环烷基。

在一些实施方式中，各 R₁₄₋₁ 和 R₁₄₋₂ 分别独立地为被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基或被一个或多个卤素取代的 C₃₋₈ 环烷基。

在一些实施方式中，R₁₅ 为 C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个 R₁₅₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷氧基或被一个或多个 R₁₅₋₁ 取代的 C₃₋₈ 环烷基。

在一些实施方式中，R₁₆ 为 C₃₋₈ 环烷基。

在一些实施方式中，R^x 和 R^y 分别独立地为“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”、-C(O)C₃₋₈ 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X2} 取代的 C₃₋₈ 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X3} 取代的-C(O)C₁₋₆ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X4} 取代的杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”或被 1、2 或 3 个 R^{X5} 取代的-C(O)C₃₋₈ 环烷基；

各 R^{X2}、R^{X3} 和 R^{X5} 分别独立地为卤素、羟基、氨基或砜基；

各 R^{X4} 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基或-C(O)C₁₋₆ 烷基；

或者，R^x 和 R^y 以及与其相连的 N 原子连接形成“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”。

在一些实施方式中，各 R^{X1} 分别独立地为砜基。

在一些实施方式中，R₁₋₁ 和 R₁₋₂ 分别独立地为硝基、氨基、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SO₂(C₁₋₆ 烷基)、-SCF₃、-S(C₁₋₆ 烷基)、-PO(C₁₋₆ 烷基)₂、-CO(C₁₋₆ 烷基)、-COOH、-CONH₂、-CONR^xR^y、-NR^xR^y、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”。

在一些实施方式中，R₅ 为氰基、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、-SO₂-C₁₋₆ 烷基、-P(O)(C₁₋₆ 烷基)₂ 或-CH₂-R^z。

在一些实施方式中，当 X 为-NR₆₋₂-或-O-时，R₅ 为氧代基 (=O)。

在一些实施方式中，X 为-S-、-S(=O)-、-SO₂-或-Se-。

在一些实施方式中，R₆₋₁ 和 R₆₋₂ 分别独立地为 C₃₋₈ 环烷基、氧杂 C₃₋₈ 环烷基、氰基或-SO₂-C₁₋₆ 烷基；

或者，R₆₋₁ 和 R₆₋₂ 分别独立地为-OR_{15a}；R_{8a} 为-OR_{15b}；

R_{15a} 和 R_{15b} 以及与其相连的原子一起连接成 3-8 元饱和的单环、螺环或并环的碳环，或，“含有 1

个杂原子 N 的 4-8 元饱和的单环、螺环或并环的杂环”。

在一些实施方式中，各 R₁₆₋₁ 分别独立地为被一个或多个 R_{16-a} 取代的 C₆-C₁₀ 芳基或被一个或多个 R_{16-b} 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”；

各 R_{16-a} 和 R_{16-b} 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、-C(O)C₁₋₆ 烷基或-C(O)OC₁₋₆ 烷基。

在一些实施方式中，R^m、Rⁿ 分别独立地为 C₃₋₈ 环烷基、-CO(C₁₋₆ 烷基)、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”、被 1、2 或 3 个 R^{m-1} 取代的 C₁₋₆ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{m-2} 取代的-CO(C₁₋₆ 烷基)或被 1、2 或 3 个 R^{m-3} 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”；

各 R^{m-1} 和 R^{m-2} 分别独立地为羟基、卤素、氨基或砜基；

各 R^{m-3} 分别独立地为氧代 (=O)、羟基、-CO(C₁₋₆ 烷基)或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基。

在一些实施方式中，R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 分别独立地为 C₂₋₆ 烯基、C₆-C₁₀ 芳基、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”、被一个或多个 R₉₋₁ 取代的 C₆-C₁₀ 芳基或被一个或多个 R₉₋₂ 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”；

各 R₉₋₁ 和 R₉₋₂ 分别独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、卤素、-CN、-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-CH₂-N(C₁₋₆ 烷基)₂、被一个或多个 R_{9-a} 取代的 C₁₋₆ 烷基或被一个或多个 R_{9-b} 取代的 C₁₋₆ 烷氧基；

各 R_{9-a} 和 R_{9-b} 分别独立地为羟基或卤素；

或，所述 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 中相邻的两个基团可以连接成“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环的杂环”。

在一些实施方式中，各 R₁₄₋₁ 和 R₁₄₋₂ 分别独立地为-CONR^mRⁿ 或-CH₂-NR^mRⁿ。

在一些实施方式中，R₁₅ 为 C₃₋₈ 环烷基或被一个或多个 R₁₅₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基；

各 R₁₅₋₁ 分别独立地为卤素或氘。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基或卤素。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 分别独立地为氢或被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 分别独立地为 C₃₋₈ 环烷基、-SF₅、-S-R_{2aa} 或-PO(C₁₋₆ 烷基)₂；R_{2aa} 为 C₁₋₆ 烷基或被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基。

在一些实施方式中，当 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 分别独立地为氢或被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基。

在一些实施方式中，R₁₋₁ 和 R₁₋₂ 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、-CN、C₁₋₆ 烷基、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基或卤素。

在一些实施方式中，R₁₋₁ 和 R₁₋₂ 分别独立地为羧基、氨基、-CONH₂ 或-CONR^xR^y。

在一些实施方式中，R₆₋₁、R₆₋₂ 分别独立地为氢、羟基或被一个或多个 R₁₆₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基。

在一些实施方式中，各 R₁₆₋₁ 独立地为羟基或-NR^mRⁿ。

在一些实施方式中，R^m、Rⁿ 分别独立地为 C₁₋₆ 烷基。

在一些实施方式中，R_{8a} 为氢或羟基。

在一些实施方式中，R_{8b} 为氢。

在一些实施方式中，R₈ 为 C₁₋₆ 烷基或被一个或多个 R₈₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基。

在一些实施方式中，R₈ 为 C₃₋₈ 环烷基。

在一些实施方式中，各 R₈₋₁ 分别独立地为氘。

在一些实施方式中，R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 分别独立地为氢或卤素。

在一些实施方式中，R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 分别独立地为 C₁₋₆ 烷基。

在一些实施方式中，R₁₄ 为被一个或多个 R₁₄₋₁ 取代的 C₆-C₁₀ 芳基或被一个或多个 R₁₄₋₂ 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 8-10 元杂芳基”。在一些实施方式中，各 R₁₄₋₁ 和 R₁₄₋₂ 分别独立地为 C₁₋₆ 烷基或卤素。

在一些实施方式中，R₁₅ 为氢。

在一些实施方式中，R₁₅ 为甲基。

在一些实施方式中，Y 为-C(R₁₆)=。

在一些实施方式中，R₁₆ 为氢或卤素。

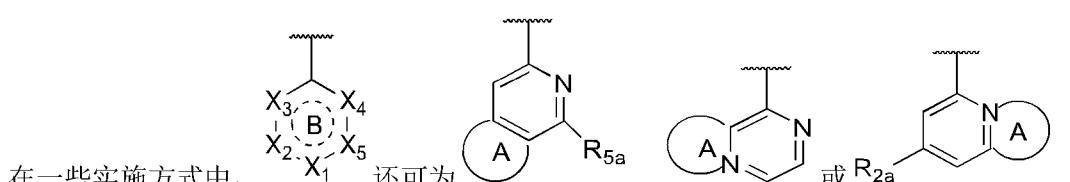
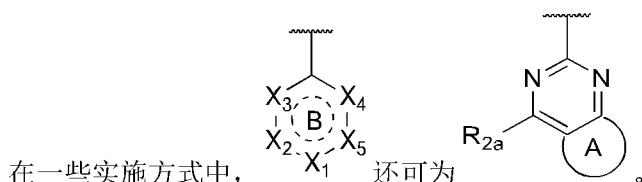
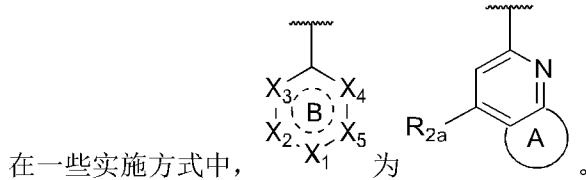
在一些实施方式中，R₁₋₁ 和 R₁₋₂ 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、C₁₋₆ 烷基或卤素，优选卤素。

在一些实施方式中，R₅ 为氧代基 (=O)。

在一些实施方式中，X 为-CHR₆₋₁-或-NR₆₋₂-。

在一些实施方式中，R₆₋₁、R₆₋₂ 分别独立地为氢或羟基；较佳地，R₆₋₁ 为羟基，R₆₋₂ 为氢。

在一些实施方式中，R₈ 为 C₁₋₆ 烷基。



在一些实施方式中，R_{2a} 为卤素、C₁₋₆ 烷基或被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基。

在一些实施方式中，R_{2a} 为被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基。

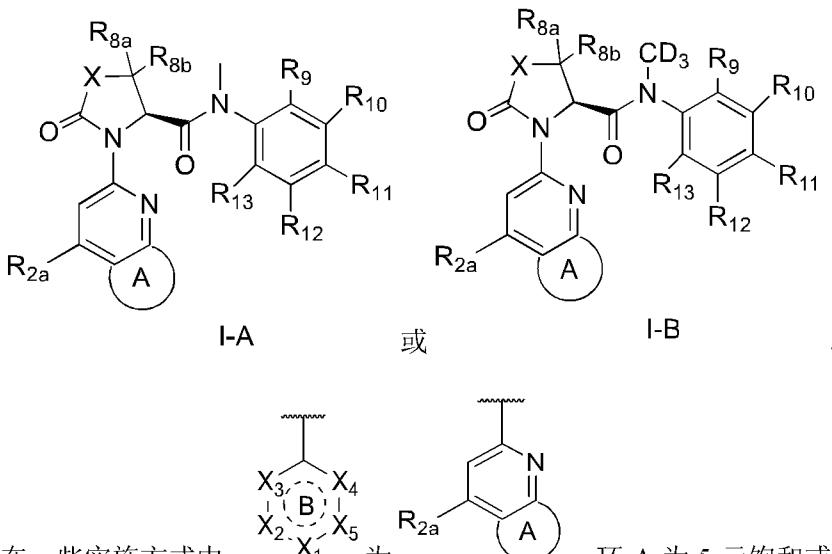
在一些实施方式中，R_{2a} 为 C₃₋₈ 环烷基、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、-SF₅ 或-S-R_{2aa}。

在一些实施方式中，环 A 为 5-6 元饱和或不饱和的单环的碳环、被一个或多个 R₁₋₁ 取代的 5-6 元

饱和或不饱和的单环的碳环、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种或 2 种，杂原子数为 1 或 2 个的 5 元饱和或不饱和的单环的杂环”或被一个或多个 R₁₋₂ 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种或 2 种，杂原子数为 1 或 2 个的 5 元饱和或不饱和的单环的杂环”。

在一些实施方式中，环 A 为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种或 2 种，杂原子数为 1 或 2 个的 6 元饱和或不饱和的单环的杂环”。

在一些实施方式中，所述的如式 I 所示的化合物具有如式 I-A 或式 I-B 所示的结构：



在一些实施方式中， $\begin{array}{c} \text{X}_3 \\ | \\ \text{X}_1-\text{B}-\text{X}_5 \\ | \\ \text{X}_2 \end{array}$ 为环 A，环 A 为 5 元饱和或不饱和的单环的碳环、被一个或多个卤素取代的 5 元饱和或不饱和的单环的碳环或“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环的杂环”；

R_{2a} 为被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；

R₅ 为氧代基 (=O)；

X 为-NH- 或 -CH(OH)-；

R_{8a} 为氢或羟基；

R_{8b} 为氢；

R₈ 为 C₁₋₆ 烷基；

R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 分别独立地为氢或卤素。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”和所述“C₁₋₆ 烷基”中的“C₁₋₆ 烷基”分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，优选甲基。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 中，所述“C₁₋₆ 烷氧基”分别独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”和所述“卤素”中的“卤素”分别独立地为氟、氯、溴或碘，优选氟。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{2a}、R_{3a} 和

R_{4a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基”和所述“ C_{1-6} 烷基”中的“ C_{1-6} 烷基”分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，优选甲基。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{5a} 、 R_{1a} 与 R_{5b} 、 R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A， R_{2a} 、 R_{3a} 和 R_{4a} 中，所述“ C_{1-6} 烷氧基”分别独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{5a} 、 R_{1a} 与 R_{5b} 、 R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A， R_{2a} 、 R_{3a} 和 R_{4a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基”和所述“卤素”中的“卤素”分别独立地为氟、氯、溴或碘，优选氟。

在一些实施方式中，当 R_{4a} 与 R_{5a} 、 R_{4a} 与 R_{5b} 、 R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R_{3a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基”和所述“ C_{1-6} 烷基”中的“ C_{1-6} 烷基”分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，优选甲基。

在一些实施方式中，当 R_{4a} 与 R_{5a} 、 R_{4a} 与 R_{5b} 、 R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R_{3a} 中，所述“ C_{1-6} 烷氧基”分别独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在一些实施方式中，当 R_{4a} 与 R_{5a} 、 R_{4a} 与 R_{5b} 、 R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R_{3a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基”和所述“卤素”中的“卤素”分别独立地为氟、氯、溴或碘，优选氟或氯。

在一些实施方式中， R^x 、 R^y 、 R_{1-1} 、 R_{1-2} 、 R_{6-1} 、 R_{6-2} 、 R^m 、 R^n 、 R^z 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14-1} 、 R_{14-2} 、 R_{15} 和 R_{16} 中，所述“ C_{1-6} 烷基”、“被 1、2 或 3 个 R^{X1} 取代的 C_{1-6} 烷基”、“- $C(O)C_{1-6}$ 烷基”、“被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基”、“被一个或多个 R_{16-1} 取代的 C_{1-6} 烷基”、“被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷基”和“被一个或多个 R_{8-1} 取代的 C_{1-6} 烷基”中的“ C_{1-6} 烷基”分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，优选甲基。

在一些实施方式中， R^{X1} 、 R_{1-1} 、 R_{1-2} 、 R_{6-1} 、 R_{6-2} 、 R_{16-1} 、 R_{8-1} 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14-1} 、 R_{14-2} 、 R_{15} 和 R_{16} 中，所述“卤素”和所述“被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基”中的“卤素”分别独立地为氟、氯、溴或碘，优选氟。

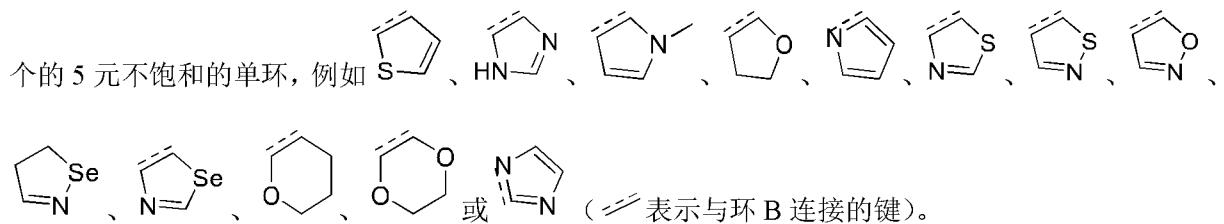
在一些实施方式中， R_{1-1} 、 R_{1-2} 、 R_{6-1} 、 R_{6-2} 、 R^z 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14-1} 、 R_{14-2} 和 R_{16} 中的 C_{1-6} 烷氧基分别独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在一些实施方式中， R_{14} 中，所述“被一个或多个 R_{14-1} 取代的 C_6-C_{10} 芳基”和所述“ C_6-C_{10} 芳基”中的 C_6-C_{10} 芳基分别独立地为苯基。

在一些实施方式中，环 A 中，所述“3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环”和所述“被一个或多个 R_{1-1} 取代的 3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环”中的“3-8 元饱和或不饱和的单

环、螺环或并环的碳环”分别独立地为 5-6 元饱和或不饱和的单环，例如 、、 或 （ 表示与环 B 连接的键）。

在一些实施方式中，所述“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”和所述“被一个或多个 R₁₋₂ 取代的杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”中的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”分别独立地为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”，优选为杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 或 2



在一些实施方式中，R₁₋₁、R₁₋₂、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄₋₁ 和 R₁₄₋₂ 中，所述 C₃₋₈ 环烷基分别独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 中，所述 C₃₋₈ 环烷基分别独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 中，所述 C₃₋₈ 环烷基分别独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在一些实施方式中，当 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 中，所述 C₃₋₈ 环烷基分别独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在一些实施方式中，R₁₄ 中，所述“C₆-C₁₀ 芳基”和所述“被一个或多个 R₁₄₋₁ 取代的 C₆-C₁₀ 芳基”中的 C₆-C₁₀ 芳基分别独立地为苯基。

在一些实施方式中，R₁₄ 中，所述“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”和所述“被一个或多个 R₁₄₋₂ 取代的杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”中的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”分别独立地为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 8-10 元杂芳基”，优选为杂原子为 N，杂原子数为 2 个的 5 元杂芳环与 5-6 元杂芳环稠合的杂芳基。

在一些实施方式中，R₅、R_{2aa}、R^X、R^Y、R₁₋₁、R₁₋₂、R_{16-a}、R_{16-b}、R₆₋₁、R₆₋₂、R₉₋₁、R^m、Rⁿ、R^{m-3}、R₉₋₂、R^{X4} 和 R₁₅ 中，所述“C₁₋₆ 烷基”、所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“被 1、2 或 3 个 R^{X3} 取代的-C(O)C₁₋₆ 烷基”、所述“被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“被一个或多个 R_{9-a} 取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“-C(O)C₁₋₆ 烷基”、所述“-C(O)OC₁₋₆ 烷基”、所述“-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂”、所述“-CH₂-N(C₁₋₆ 烷基)₂”、所述“-SO₂-C₁₋₆ 烷基”、所述“-P(O)(C₁₋₆ 烷基)₂”、所述“-NH(C₁₋₆ 烷基)”、所述“-N(C₁₋₆ 烷基)₂”、所述“-S(C₁₋₆ 烷基)”、所述“被 1、2 或 3 个 R^{m-1} 取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“被 1、2 或 3 个 R^{m-2} 取代的-CO(C₁₋₆ 烷基)”和“被一个或多个 R₁₅₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基”中的“C₁₋₆ 烷基”分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，优选甲基。

在一些实施方式中，R₅、R₉₋₁、R₉₋₂、R_{2a}、R_{3a}、R_{4a}、R_{2aa}、R_{9-a}、R_{9-b}、R^{X2}、R^{X3}、R^{X5}、R₁₋₁、R^{m-}

¹、R^{m-2}、R₁₋₂和R₁₅₋₁中，所述“卤素”、所述“被一个或多个卤素取代的C₁₋₆烷基”和所述“被一个或多个卤素取代的C₁₋₆烷氧基”中的“卤素”分别独立地为氟、氯、溴或碘，优选氟或氯。

在一些实施方式中，R₆₋₁、R₆₋₂、R₉₋₁、R₉₋₂、R^m、Rⁿ、R^x、R^y和R₁₅中，所述“C₃₋₈环烷基”、所述“-C(O)C₃₋₈环烷基”、所述“被1、2或3个R^{X2}取代的C₃₋₈环烷基”和所述“被1、2或3个R^{X5}取代的-C(O)C₃₋₈环烷基”中的“C₃₋₈环烷基”分别独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在一些实施方式中，R₆₋₁和R₆₋₂中，所述“氧杂C₃₋₈环烷基”为氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基或氧杂环己基。

在一些实施方式中，R₁₆₋₁、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂和R₁₃中，所述“C₆-C₁₀芳基”、所述“被一个或多个R_{16-a}取代的C₆-C₁₀芳基”和“被一个或多个R₉₋₁取代的C₆-C₁₀芳基”中的“C₆-C₁₀芳基”为苯基。

在一些实施方式中，R^x、R^y、R₁₆₋₁、R^m、Rⁿ中，所述“杂原子选自N、O、S和Se中的1种、2种、3种或4种，杂原子数为1、2、3或4个的4-8元杂环烷基”、所述“被1、2或3个R^{X4}取代的杂原子选自N、O、S和Se中的1种、2种、3种或4种，杂原子数为1、2、3或4个的4-8元杂环烷基”、所述“被一个或多个R_{16-b}取代的杂原子选自N、O、S和Se中的1种、2种、3种或4种，杂原子数为1、2、3或4个的4-8元杂环烷基”和所述“被1、2或3个R^{m-3}取代的杂原子选自N、O、S和Se中的1种、2种、3种或4种，杂原子数为1、2、3或4个的4-8元杂环烷基”中的“杂原子选自N、O、S和Se中的1种、2种、3种或4种，杂原子数为1、2、3或4个的4-8元杂环烷基”分别独立地为“杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子数为1、2或3个的4-8元杂环烷基”，优选为杂原子为N或S，杂原子数为1或2个的5元杂环烷基。

在一些实施方式中，R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₋₁和R₁₋₂中，所述“C₂₋₆烯基”为乙烯基或丙烯基。

在一些实施方式中，R₁₋₁和R₁₋₂中，所述“C₂₋₆炔基”为乙炔基或丙炔基。

在一些实施方式中，R₁₋₁、R₁₋₂、R₉₋₁、R₉₋₂、R_{2a}、R_{3a}和R_{4a}中，所述“C₁₋₆烷氧基”、所述“被一个或多个卤素取代的C₁₋₆烷氧基”和所述“被一个或多个R_{9-b}取代的C₁₋₆烷氧基”中的“C₁₋₆烷氧基”分别独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在一些实施方式中，R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃和R₁₄中，所述“杂原子选自N、O、S和Se中的1种、2种、3种或4种，杂原子数为1、2、3或4个的8-10元杂芳基”、所述“被一个或多个R₉₋₂取代的杂原子选自N、O、S和Se中的1种、2种、3种或4种，杂原子数为1、2、3或4个的8-10元杂芳基”、和所述“被一个或多个R₁₄₋₂取代的杂原子选自N、O、S和Se中的1种、2种、3种或4种，杂原子数为1、2、3或4个的8-10元杂芳基”中的“杂原子选自N、O、S和Se中的1种、2种、3种或4种，杂原子数为1、2或3个的8-10元杂芳基”分别独立地为“杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子数为1、2或3个的8-10元杂芳基”，优选为杂原子为N，杂原子数为2个的5元杂芳环与5-6元杂芳环稠合的杂芳基。

在一些实施方式中，当R^x和R^y以及与其相连的N原子连接形成“杂原子选自N、O、S和Se中的1种、2种、3种或4种，杂原子数为1、2、3或4个的4-8元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”时，所述杂环为含有一个杂原子N的4-8元饱和的单环的杂环。

在一些实施方式中，当R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂和R₁₃中相邻的两个基团连接成“杂原子选自N、O、S和Se中的1种、2种、3种或4种，杂原子数为1、2、3或4个的4-8元饱和或不饱和的单环的杂环”时，所述杂环为“杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子数为1、2或3个的4-8元饱

和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 中，所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基”中的“C₁₋₆ 烷基”分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 中，所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷氧基”中的“C₁₋₆ 烷氧基”分别独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 中，所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基”和所述“-PO(C₁₋₆ 烷基)₂”中的“C₁₋₆ 烷基”分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 中，所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷氧基”中的“C₁₋₆ 烷氧基”分别独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在一些实施方式中，当 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 中，所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基”中的“C₁₋₆ 烷基”分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在一些实施方式中，当 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 中，所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷氧基”中的“C₁₋₆ 烷氧基”分别独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在一些实施方式中，R_{2aa}、R₆₋₁、R₆₋₂、R^m、Rⁿ、R^{m-3}、R₆₋₁₋₁ 和 R₆₋₁₋₂ 中，所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“被一个或多个 R₁₆₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“-SO(=NH)(C₁₋₆ 烷基)”、所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“C₁₋₆ 烷基”、所述“被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“-CO-C₁₋₆ 烷基”和所述“-COOC₁₋₆ 烷基”中的“C₁₋₆ 烷基”分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在一些实施方式中，R^{X4}、R₁₆₋₁、R^{m-3}、R^z、R₁₅、R₆₋₁、R₆₋₂、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄₋₁ 和 R₁₄₋₂ 中，所述“被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷氧基”、所述“被一个或多个 R₁₆₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷氧基”、所述“C₁₋₆ 烷氧基”、所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基”、所述“被一个或多个 R₁₅₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷氧基”中的 C₁₋₆ 烷氧基分别独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在一些实施方式中，R₆₋₁ 中，所述“-L-C₆-C₁₀ 芳基”和所述“-L-(被一个或多个 R₆₋₁₋₁ 取代的 C₆-C₁₀ 芳基)”中的 C₆-C₁₀ 芳基为苯基。

在一些实施方式中，R_{2aa}、R₅、R₁₆₋₁、R^z、R₁₆、R₁₋₁、R₁₋₂、R₆₋₁、R₆₋₂、R^m、Rⁿ、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₅、R₁₄₋₁ 和 R₁₄₋₂ 中，所述“C₃₋₈ 环烷基”、所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₃₋₈ 环烷基”、所述“被一个或多个卤素取代的 C₃₋₈ 环烷基”、所述“-SO₂(C₃₋₈ 环烷基)”、所述“-SO(=NH)(C₃₋₈ 环烷基)”、所述“-S(C₃₋₈ 环烷基)”、所述“-SO(C₃₋₈ 环烷基)”、所述“-P(O)(C₃₋₈ 环烷基)₂”、所述“-CO(被一个或多个卤素取代的 C₃₋₈ 环烷基)”、所述“被一个或多个 R₈₋₁ 取代的 C₃₋₈ 环烷基”、所述“被一个或多个 R₁₅₋₁ 取代的 C₃₋₈ 环烷基”、所述“-C(O)C₃₋₈ 环烷基”中的 C₃₋₈ 环烷基分别独立地为环丙基、环丁基、环

戊基或环己基。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 中，所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₃₋₈ 环烷基”中的 C₃₋₈ 环烷基分别独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 中，所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₃₋₈ 环烷基”中的 C₃₋₈ 环烷基分别独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在一些实施方式中，当 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 中，所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₃₋₈ 环烷基”中的 C₃₋₈ 环烷基分别独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在一些实施方式中，R₆₋₁ 中，所述“-L-(杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基)”和所述“-L-(被一个或多个 R₆₋₁₋₂ 取代的杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基)”中的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”分别独立地为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 4-8 元杂环烷基”，优选为杂原子为 N 或 S，杂原子数为 1 或 2 个的 5 元杂环烷基。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 中，所述“C₂₋₆ 烯基”为乙烯基或丙烯基。

在一些实施方式中，L 中，所述“任选地被氧原子取代的 C₁₋₆ 亚烷基”中的“C₁₋₆ 亚烷基”为亚甲基或亚乙基。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 中，所述“C₃₋₈ 环烷基”和所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₃₋₈ 环烷基”中的 C₃₋₈ 环烷基分别独立地为环丙基。

在一些实施方式中，R_{2aa}、R₅、R₁₆₋₁、R^z、R₁₆、R₁₋₁、R₁₋₂、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄₋₁、R₆₋₁、R₆₋₂、R₉₋₁、R₉₋₂、R^m、Rⁿ、R^x、R^y、R₁₅ 和 R₁₄₋₂ 中，所述“C₃₋₈ 环烷基”、所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₃₋₈ 环烷基”、所述“被一个或多个卤素取代的 C₃₋₈ 环烷基”、所述“-SO₂(C₃₋₈ 环烷基)”、所述“-SO(=NH)(C₃₋₈ 环烷基)”、所述“-S(C₃₋₈ 环烷基)”、所述“-SO(C₃₋₈ 环烷基)”、所述“-P(O)(C₃₋₈ 环烷基)₂”、所述“-CO(被一个或多个卤素取代的 C₃₋₈ 环烷基)”、所述“被一个或多个 R₈₋₁ 取代的 C₃₋₈ 环烷基”、所述“被一个或多个 R₁₅₋₁ 取代的 C₃₋₈ 环烷基”、所述“-C(O)C₃₋₈ 环烷基”、所述“被 1、2 或 3 个 R^{X2} 取代的 C₃₋₈ 环烷基”和所述“被 1、2 或 3 个 R^{X5} 取代的-C(O)C₃₋₈ 环烷基”中的 C₃₋₈ 环烷基分别独立地为环丙基。

在一些实施方式中，所述杂原子为 N、O 或 S。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 分别独立地为氢、甲基或氯。

在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 分别独立地为氢或三氟甲基。

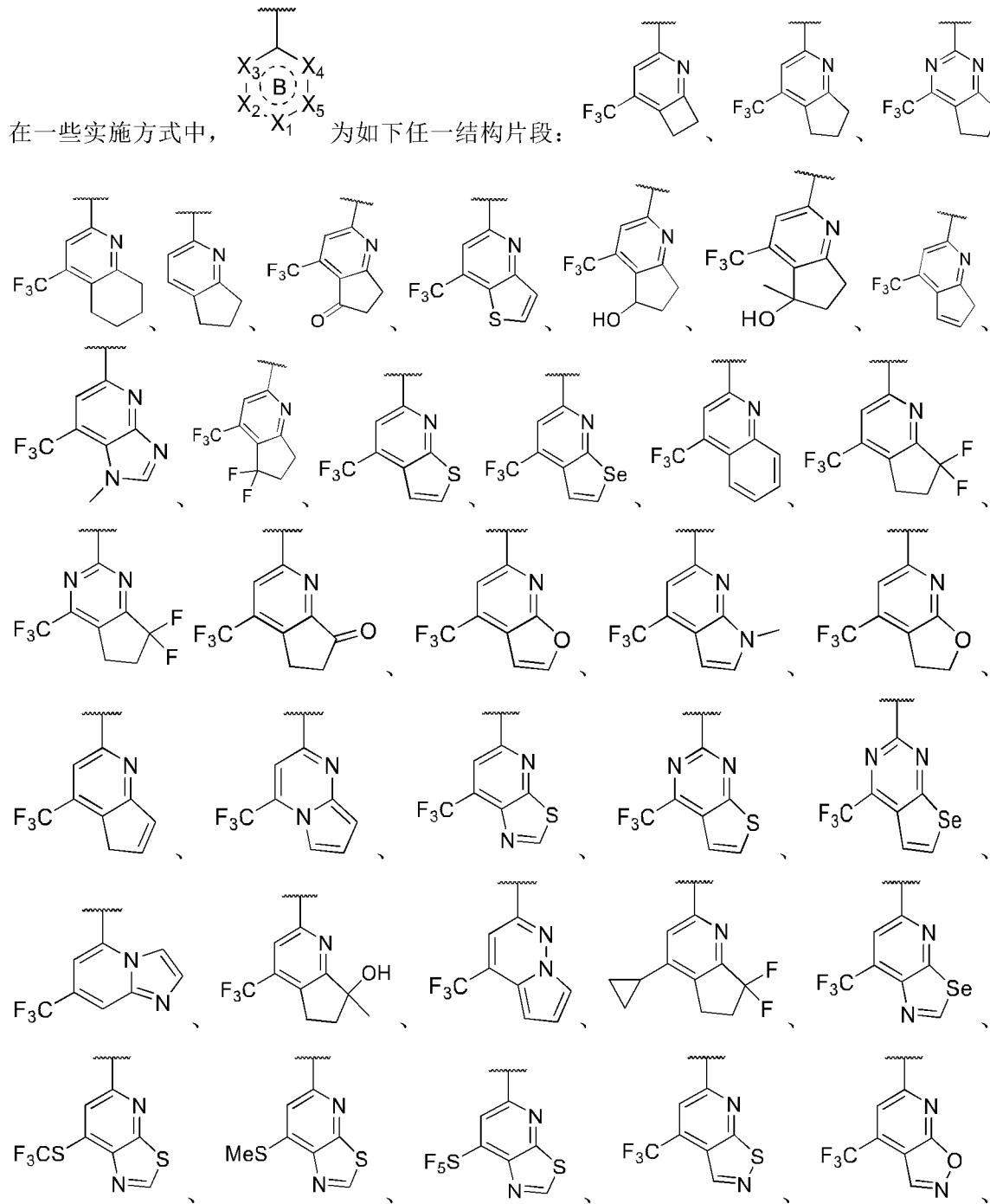
在一些实施方式中，当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{2a}、R_{3a}

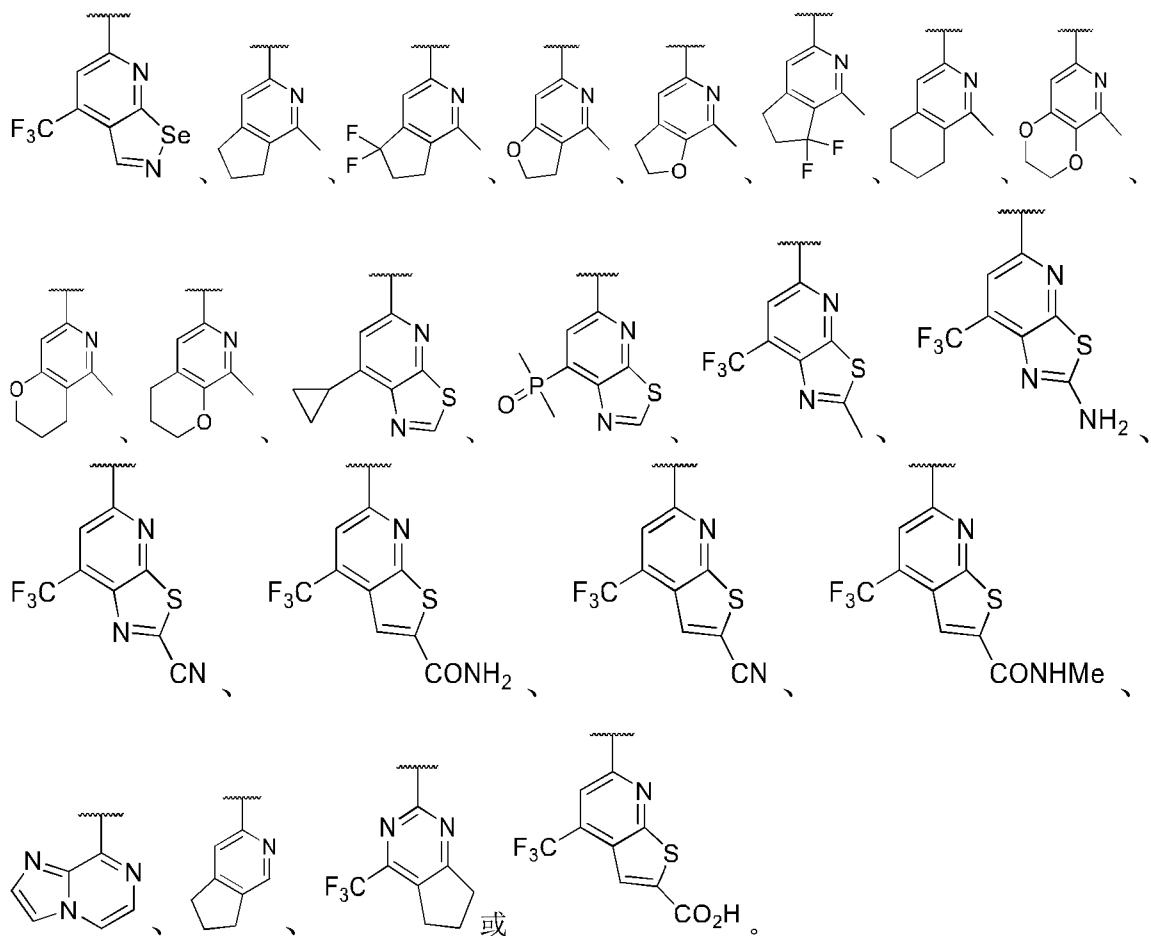
和 R_{4a} 分别独立地为环丙基、-SMe、-SF₅ 或-P(O)(CH₃)₂。

在一些实施方式中，当 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 分别独立地为氢或三氟甲基。

在一些实施方式中，R₁₋₁ 和 R₁₋₂ 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、-CN、甲基、氟或三氟甲基，优选氟。

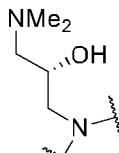
在一些实施方式中，R₁₋₁ 和 R₁₋₂ 分别独立地为氨基、-CONH₂ 或-CONHMe。





在一些实施方式中， R^m 、 R^n 为甲基。

在一些实施方式中，各 R_{16-1} 独立地为羟基或 $\text{---N}(\text{Me})_2$ 。



在一些实施方式中，X为-NH-、-CH(OH)-、-O-或 $\text{---N}(\text{Me})_2$ ，优选O、-NH-或-CH(OH)-。

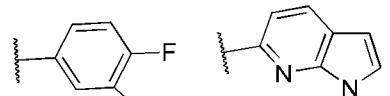
在一些实施方式中， R_8 为甲基或-CD₃。

在一些实施方式中， R_8 为环丙基。

在一些实施方式中， R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 分别独立地为氢、氟或氯。

在一些实施方式中， R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 分别独立地为甲基。

在一些实施方式中，各 R_{14-1} 和 R_{14-2} 分别独立地为甲基、氟或氯。



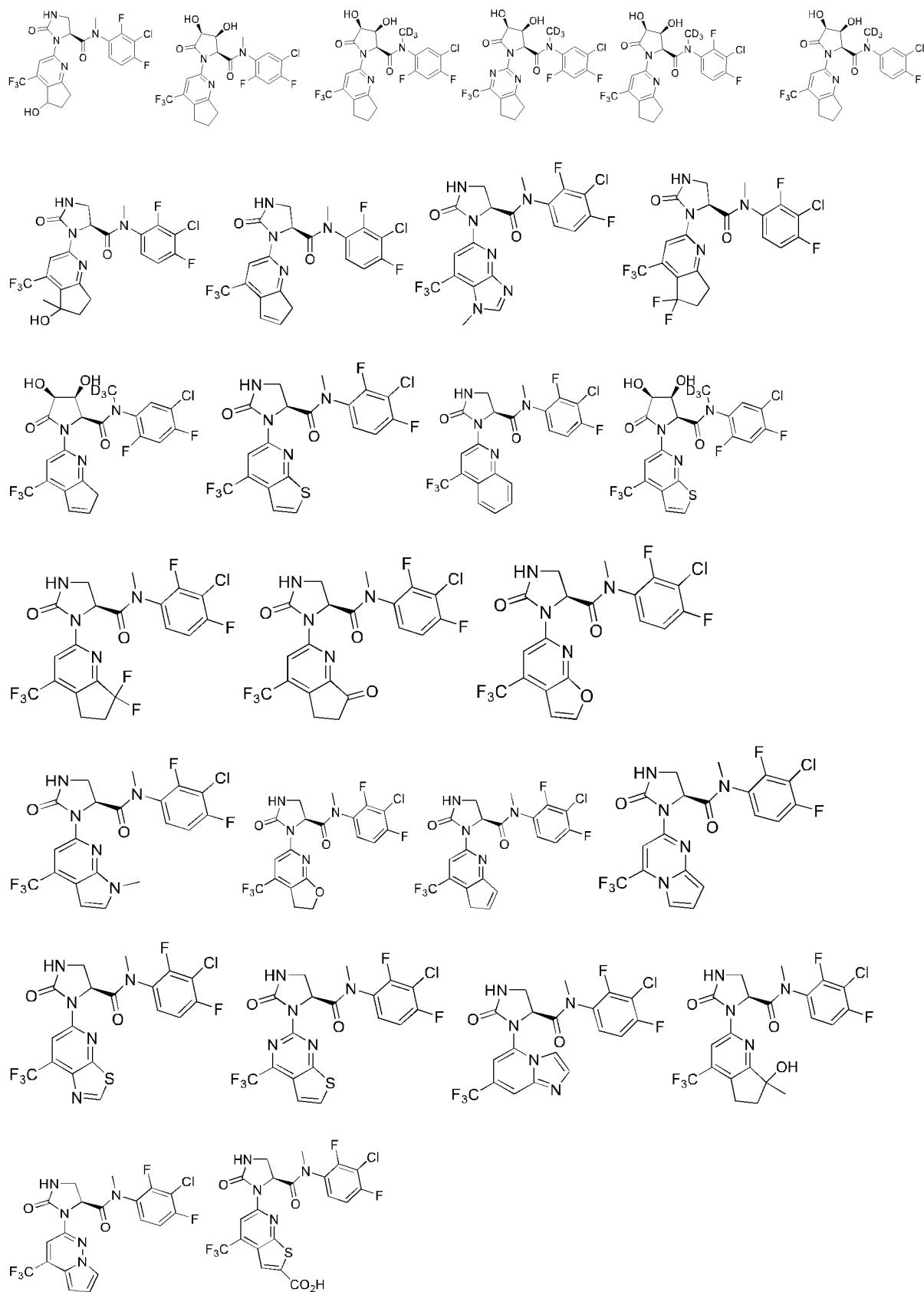
在一些实施方式中， R_{14} 为4-fluoro-2-chlorobiphenyl或2-methyl-4-(methylsulfonyl)imidazole。

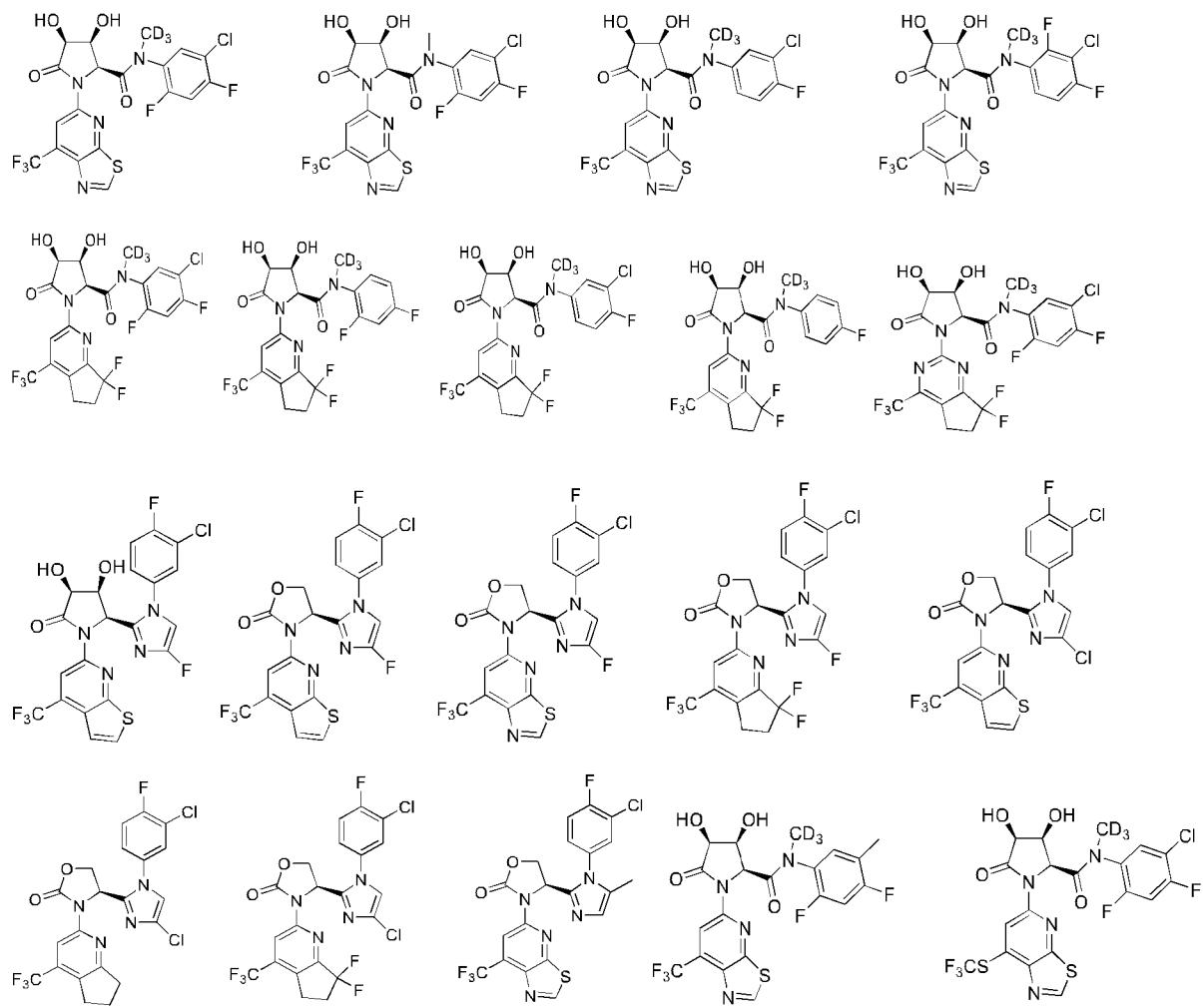
在一些实施方式中， R_{15} 为氢。

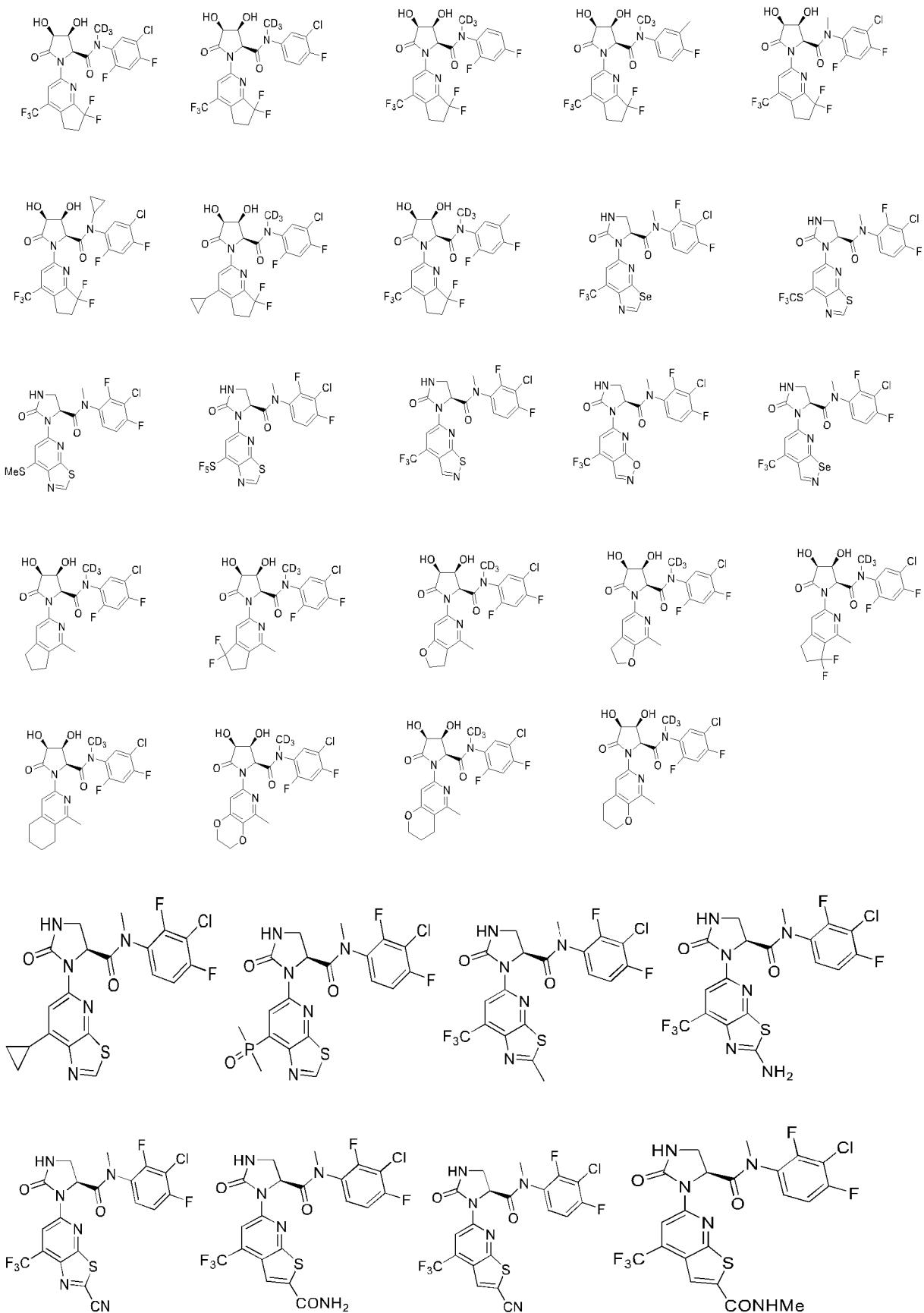
在一些实施方式中， R_{15} 为甲基。

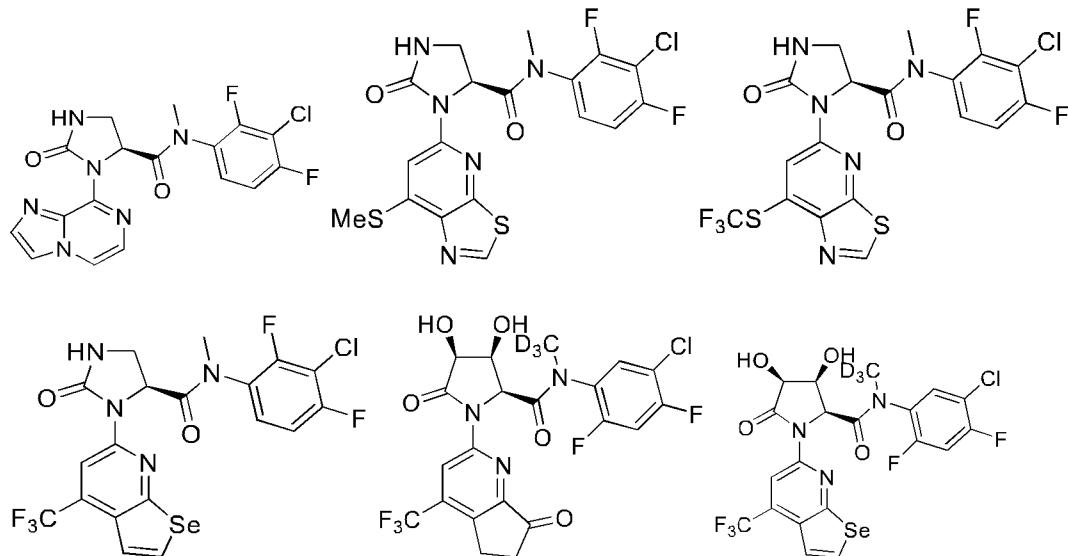
在一些实施方式中，Y为-C(F)=、-C(Cl)=或-C(H)=。

在一些实施方式中，所述的如式 II 或式 III 所示的化合物为如下任一化合物：

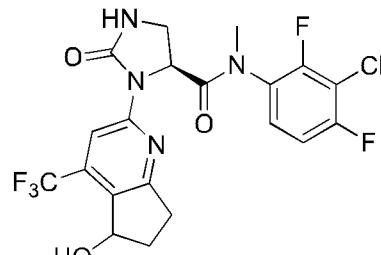




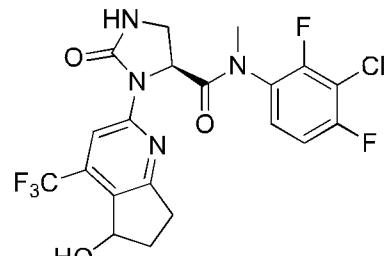




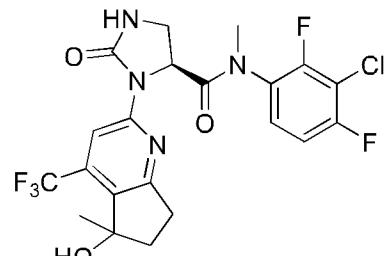
在一些实施方式中，所述的如式 I 所示的化合物为如下化合物：



在下述条件下保留时间为 1.57min 的化合物，其为 中的一个立体异构体：色谱柱 CHIRALPAK ID-3 4.6*50mm,3um；流动相 A：(0.1% 二乙胺) 正己烷，流动相 B：乙醇，流动相 A：流动相 B=70:30；流速：1.0 毫升/分钟；温度：25 摄氏度；

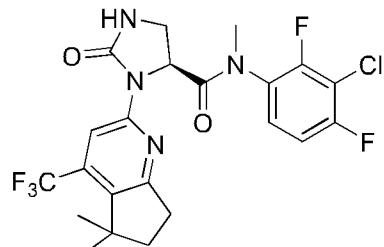


或在下述条件下保留时间为 1.92min 的化合物，其为 中的一个立体异构体：色谱柱 CHIRALPAK ID-3 4.6*50mm,3um；流动相 A：(0.1% 二乙胺) 正己烷，流动相 B：乙醇，流动相 A：流动相 B=70:30；流速：1.0 毫升/分钟；温度：25 摄氏度；

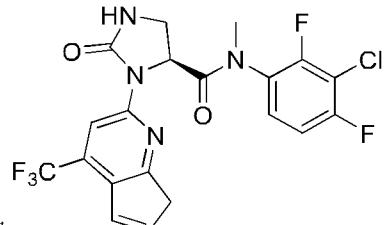


或在下述条件下保留时间为 1.64min 的化合物，其为 中的一个立体异构体：色谱柱：CHIRALPAK IA-3 Column 4.6*50mm,3um；流动相 A：(0.1%二乙胺) 正己烷，

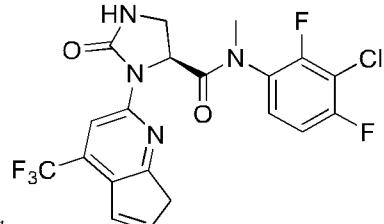
流动相 B: 乙醇; 流动相 A: 流动相 B=80:20; 流速: 1 毫升/分钟; 温度: 25 摄氏度;



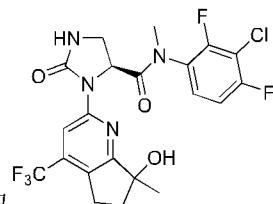
或在下述条件下保留时间为 2.67min 的化合物, 其为 中的一个立体异构体: 色谱柱: CHIRALPAK IA-3 Column 4.6*50mm,3um; 流动相 A: (0.1%二乙胺) 正己烷, 流动相 B: 乙醇; 流动相 A: 流动相 B=80:20; 流速: 1 毫升/分钟; 温度: 25 摄氏度;



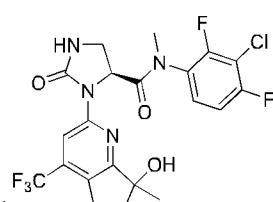
或在下述条件下保留时间为 3.52min 的化合物, 其为 中的一个旋
转异构体: 色谱柱 CHIRAL Cellulose-SB4.6*100mm,3um; 流动相 A: (0.1%甲酸) 正己烷, 流动相 B:
乙醇; 流动相 A: 流动相 B=80:20; 流速: 1 毫升/分钟; 温度: 25 摄氏度;



或在下述条件下保留时间为 3.94min 的化合物, 其为 中的一个旋
转异构体: 色谱柱 CHIRAL Cellulose-SB4.6*100mm,3um; 流动相 A: (0.1%甲酸) 正己烷, 流动相 B:
乙醇; 流动相 A: 流动相 B=80:20; 流速: 1 毫升/分钟; 温度: 25 摄氏度;



或在下述条件下保留时间为 6.30 min 的化合物, 其为 中的一个立体异构体,
色谱柱: XBridge Prep OBD C18 柱, 30*150 mm, 5 μm; 流动相 A: 10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液,
流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升/分钟; 梯度: 8 min 内 32% B 到 63% B; 波长: 220 纳米;



或在下述条件下保留时间为 7.58 min 的化合物, 其为 中的一个立体异构体,
色谱柱: XBridge Prep OBD C18 柱, 30*150 mm, 5 μm; 流动相 A: 10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液,
流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升/分钟; 梯度: 8 min 内 32% B 到 63% B; 波长: 220 纳米。

以上保留时间的测试条件并非对化合物的限定，只要采用上述测试条件进行测定，得到的保留时间与上述记载的相同或在误差范围内，且该化合物为上述用保留时间限定的化合物中的一个立体异构体，则落入本发明的保护范围内。

本发明提供了一种药物组合物，所述的药物组合物包括：

(1) 如上所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者（指前述如式 II 或式 III 所示的化合物、其互变异构体或其立体异构体）的药学上可接受的盐或前述任一者（指前述如式 II 或式 III 所示的化合物、其互变异构体、其立体异构体或前述任一者的药学上可接受的盐）的溶剂合物，和

(2) 药学上可接受的辅料。

本发明还提供了如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者（指前述如式 II 或式 III 所示的化合物、其互变异构体或其立体异构体）的药学上可接受的盐或前述任一者（指前述如式 II 或式 III 所示的化合物、其互变异构体、其立体异构体或前述任一者的药学上可接受的盐）的溶剂合物在制备 Pol0 抑制剂中的应用。

在所述的应用中，所述的 Pol0 抑制剂可用于哺乳动物生物体内；也可用于生物体外，主要作为实验用途，例如：作为标准样或对照样提供比对，或按照本领域常规方法制成试剂盒，为 Pol0 抑制效果提供快速检测。

本发明还提供了如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者（指前述如式 II 或式 III 所示的化合物、其互变异构体或其立体异构体）的药学上可接受的盐或前述任一者（指前述如式 II 或式 III 所示的化合物、其互变异构体、其立体异构体或前述任一者的药学上可接受的盐）的溶剂合物在制备药物中的应用，所述药物用于治疗和/或预防癌症，例如乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌或胰腺癌。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，本发明描述基团的结构式中所使用的“”是指，相应的基团通过该位点与化合物中的其它片段、基团进行连接。

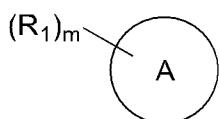
本文中，所用的取代基前面可以加单破折号“-”，表明被命名取代基与母体部分之间通过单键相连。

在本发明中，术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与相对无毒的、药学上可接受的酸或碱制备得到的盐。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括但不限于：锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐、锌盐、铋盐、铵盐、二乙醇胺盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。所述的药学上可接受的酸包括无机酸，所述无机酸包括但不限于：盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、磷酸、亚磷酸、硫酸等。

所述的药学上可接受的酸包括有机酸，所述有机酸包括但不限于：乙酸、丙酸、草酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、水杨酸、酒石酸、甲磺酸、异烟酸、酸式柠檬酸、油酸、单宁酸、泛酸、酒石酸氢、抗坏血酸、龙胆酸、富马酸、葡萄糖酸、糖酸、甲酸、乙磺酸、双羟萘酸（即 4,4'-亚甲基-双(3-羟基-2-萘甲酸)）、氨基酸（例如谷氨酸、精氨酸）等。当本发明的化合物中含有相对酸性和相对碱性的官能团时，可以被转换成碱加成盐或酸加成盐。具体可参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977) 或 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002)。

在本发明中，术语“药学上可接受的辅料”是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂，是除活性成分以外，包含在药物制剂中的所有物质。可参见中华人民共和国药典（2015 年版）四部或、Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 Sixth Edition)。

在本发明中，术语“取代”或“取代基”是基团中的氢原子被指定的基团所代替。当没有指明取代位置时，取代可以在任何位置，但是只有形成一个稳定的或者是化学意义上可行的化学物才是被允许的。



举例说明如下：

结构表示环 A 上的氢原子被 m 个 R_1 所取代。

当任何变量（例如 R ）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被一个或多个 R 所取代，则所述基团可以任选地至少被一个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

本发明中，术语“多个”是指 2 个、3 个、4 个或 5 个，优选为 2 个或 3 个。

在本发明中，术语“烷基”是指饱和的直链或支链的一价烃基。本发明中，所有含“ C_1-C_6 烷基”的术语中的“ C_1-C_6 烷基”优选为 C_1-C_4 烷基，所述 C_1-C_4 烷基指具有 1-4 个碳原子的烷基，其具体为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在本发明中，术语“被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基”是指烷基中的一个或多个（例如 2、3、4、5 或 6）氢原子被卤素所取代形成的基团，其中每个卤素独立地为 F、Cl、Br 或 I。

在本发明中，术语“烷氧基”是指-O-烷基，其中烷基的定义如前所述。 C_1-C_6 烷氧基是指-O-(C_1-C_6 烷基)，其中 C_1-C_6 烷基的定义如前所述。

本发明中，术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的且具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基。术语“ C_{2-6} 烯基”应理解为优选表示直链或支链的一价烃基，其包含一个或多个双键并且具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子。

本发明中，术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团。除非另有指示，该杂环烷基通常为含有 1 至 4 个独立地选自硫、氧、氮、硒的杂原子（优选杂原子选自氮、氧或硫、杂原子个数为 1、2 或 3 个杂原子）的 4 至 8 元环。术语“4-8 元杂环烷基”是指分别具有 4、5、6、7、8 个环原子的杂环烷基。4 元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吖丁啶基、噁丁环基、噻丁环基，5 元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基，6 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、

四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-𫫇唑烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基等。

本发明中，术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。术语“C₆-₁₀芳基”应理解为表示具有6-10个碳原子的一价芳香性的单环或双环烃环，例如苯基。

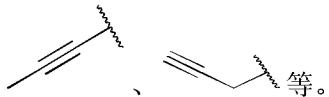
在本发明中，术语“环烷基”是指单环或多环（例如单环、螺环或桥环）的一价烃基，其中的每个碳原子均是饱和的。C₃₋₈环烷基具体可以为3、4、5、6、7或8元环烷基，包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

本发明中，术语“氧杂C₃₋₈环烷基”为含有一个氧原子的饱和的以单环存在的3-8元环状基团。术语“氧杂C₃₋₈环烷基”是指分别具有3、4、5、6、7、8个环原子的环状基团。“氧杂C₃₋₈环烷基”的非限制性实例包括但不限于氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基或氧杂环己基。

本发明中，术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

本发明中，术语“杂芳基”是指含有杂原子的芳香基团，优选含有1个、2个或3个独立选自氮、氧和硫的芳族8-10元双环，至少有一个环具有芳香性，例如呋喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、异唑基、噁唑基、二唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、吲哚基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并唑基、苯并异唑基、喹啉基、异喹啉基等。

本发明中，术语“炔基”是指具有指定碳原子数（例如，C₂-C₆）的、直链或支链的、不饱和的一价烃基，其具有一个或多个（例如，1个、2个或3个）碳-碳sp³三键。炔基包括但不限于：乙炔基、



本发明中，术语“碳环”是指具有指定碳原子数（例如，C₃-C₆）的、环状的、饱和的一价烃基，与分子其余部分共用两个原子和一根键。

本发明中，术语“杂环”是指具有指定环原子数（例如，4~8元）的、指定杂原子数（例如，1个、2个、3个或4个）的、指定杂原子种类（N、O、S和Se中的一种或多种）的、环状的、饱和的一价基团，与分子其余部分共用两个原子和一根键。

本发明中，术语“溶剂合物”是指化合物与溶剂（包括但不限于：水、甲醇、乙醇等）结合形成的物质。溶剂合物分为化学计量类溶剂合物和非化学计量类溶剂合物。溶剂合物包括但不限于：一水合物。

术语“药学上可接受的盐的溶剂合物”是指化合物与药学上可接受的酸或碱、溶剂（包括但不限于：水、甲醇、乙醇等）结合形成的物质。其中，溶剂的数量可以是化学计量的，也可以是非化学计量的。药学上可接受的盐的溶剂合物包括但不限于：单盐酸盐一水合物。

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

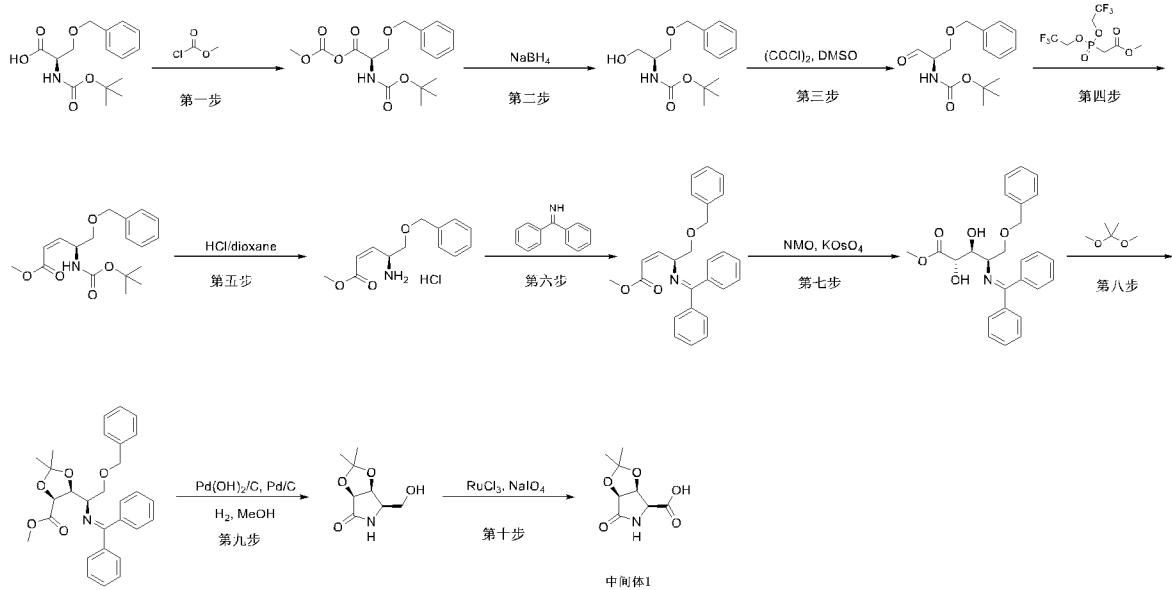
本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：所述的如式I或式II所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物对Pol0有较好的抑制作用。

具体实施方式

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

中间体 1：(3aS, 4S, 6aS)-2, 2-二甲基-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氧化代[4, 5-c]吡咯-4-羧酸的合成



第一步：(R)-3-(苄氧基)-2-(叔丁氧基羰基)氨基丙酸(甲基碳)酐的合成

将 O-苄基-N-(叔丁氧基羰基)-D-丝氨酸(100.00 克, 338.60 毫摩尔)和 4-甲基吗啉(3.77 克, 37.25 毫摩尔)溶于四氢呋喃(1000 毫升)中，降温至-20°C再滴加氯甲酸甲酯(3.36 克, 35.55 毫摩尔)，然后在-20°C下搅拌 1 小时。悬浊液过滤，用四氢呋喃(50 毫升*2)冲洗滤饼，滤液直接用于下一步。LCMS(ESI) m/z: 354[M+H]⁺。

第二步：叔丁基(S)-(1-(苄氧基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸酯的合成

向冷却至 0°C 的水(1000 毫升)中分批加入硼氢化钠(32.00 克, 845.89 毫摩尔)，然后加入上一步得到的(R)-3-(苄氧基)-2-(叔丁氧基羰基)氨基丙酸(甲基碳)酐的四氢呋喃溶液(1100 毫升)，混合物在室温下搅拌过夜。混合液过滤，滤液用乙酸乙酯(1L*2)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(1.5 L)洗涤，用无水硫酸钠干燥并浓缩得到残留物。所得粗产品用硅胶柱(乙酸乙酯：石油醚=33:67)纯化得到叔丁基(S)-(1-(苄氧基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸酯(55.00 克, 195.49 毫摩尔，两步产率：58%)，为无色油状物。LCMS (ESI) m/z: 282[M+H]⁺。

第三步：叔丁基(R)-(1-(苄氧基)-3-氧代丙-2-基)氨基甲酸酯的合成

将草酰氯(30 毫升, 355.43 毫摩尔)溶于二氯甲烷(750 毫升)中，在氮气保护下冷却至-78°C，然后缓慢滴加二甲基亚砜(5.55 克, 71.09 毫摩尔)。将混合物在-78°C 搅拌半小时，将叔丁基(S)-(1-(苄氧基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸酯(50 克, 177.71 毫摩尔)溶于二氯甲烷(250 毫升)，然后缓慢滴加至反应体系。所得混合物在-78°C 下再搅拌半小时，滴加 N,N-二异丙基乙胺(17.5 毫升, 106.63 毫摩尔)，混合物在室温下搅拌 1 小时，然后升温至-40°C 并再搅拌 2 小时。混合物用水(1000 毫升)稀释，用二氯甲烷(1000 毫升*2)萃取，合并的有机相用饱和食盐水(100 毫升)洗涤，用无水硫酸钠干燥并过滤，减压浓缩得到叔丁基(R)-(1-(苄氧基)-3-氧代丙-2-基)氨基甲酸酯粗品(32.60 克)，为无色油状物。LCMS (ESI)

m/z: 280[M+H]⁺。

第四步：5-(苄氧基)-4-(叔丁氧基羰基)氨基)戊基-2-烯酸甲酯的合成

将 2-(双(2, 2, 2-三氟乙氧基)磷酰基)乙酸甲酯(34.85 克, 109.55 毫摩尔)溶于四氢呋喃(400 毫升)中, 向混合液中加入 18-冠-6(28.96 克, 109.55 毫摩尔), 然后在氮气保护下冷却至-78°C, 再滴加双(三甲基硅烷基)氨基钾(1 摩尔/升的四氢呋喃溶液)(110 毫升, 110 毫摩尔), 最后将叔丁基(R)-(1-(苄氧基)-3-氧化丙-2-基)氨基甲酸酯(30.60 克, 109.55 毫摩尔)溶于四氢呋喃(300 毫升)中并加入到反应体系, 所得混合物在-78°C搅拌 2 小时。混合物用 1 摩尔/升盐酸(107 毫升)淬灭, 用乙酸乙酯(600 毫升*2)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(500 毫升)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩得到残留物。所得粗产品用硅胶柱(乙酸乙酯:石油醚=25:75)纯化得到 5-(苄氧基)-4-(叔丁氧基羰基)氨基)戊基-2-烯酸甲酯(22.50 克, 67.08 毫摩尔, 产率: 61%), 为无色油状物。LCMS (ESI) m/z: 336[M+H]⁺。

第五步：甲基(S, Z)-4-氨基-5-(苄氧基)戊-2-烯酸酯盐酸盐的合成

将 5-(苄氧基)-4-(叔丁氧基羰基)氨基)戊基-2-烯酸甲酯(21.80 克, 65.00 毫摩尔)溶于摩尔/升氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(60 毫升)中, 混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后经减压浓缩得到甲基(S, Z)-4-氨基-5-(苄氧基)戊-2-烯酸酯盐酸盐粗品(19.60 克), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 236[M+H]⁺。

第六步：5-(苄氧基)-4-(二苯基亚甲基)氨基)戊基-2-烯酸甲酯的合成

将(S, Z)-4-氨基-5-(苄氧基)戊-2-烯酸甲酯盐酸盐(19.30 克, 71.02 毫摩尔)溶于二氯甲烷(200 毫升)中, 向混合液中加入二苯甲酮亚胺(12.87 克, 71.02 毫摩尔), 混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后经减压浓缩得到残留物。所得粗产品用硅胶柱(乙酸乙酯:石油醚=25:75)纯化得到 5-(苄氧基)-4-(二苯基亚甲基)氨基)戊基-2-烯酸甲酯(23 克, 57.57 毫摩尔, 产率: 81%), 为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 400[M+H]⁺。

第七步：甲基(2S, 3S, 4R)-5-(苄氧基)-4-(二苯基亚甲基)氨基)-2, 3-二羟基戊酸酯的合成

将甲基(S, Z)-5-(苄氧基)-4-(二苯基亚甲基)氨基)戊基-2-烯酸酯(21 克, 52.57 毫摩尔)溶于四氢呋喃(210 毫升)中, 向混合液中加入水(210 毫升)、二水合锇酸钾(0.82 克, 2.63 毫摩尔)和 N-甲基吗啉氧化物(15.40 克, 131.42 毫摩尔), 将混合物加热至 35°C 并搅拌 6 小时。混合物用乙酸乙酯(300 毫升)和水(300 毫升)稀释, 用乙酸乙酯(300 毫升*2)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(300 毫升)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤, 减压浓缩得到甲基(2S, 3S, 4R)-5-(苄氧基)-4-(二苯基亚甲基)氨基)-2, 3-二羟基戊酸酯粗品(23.50 克), 为棕色油状物。LCMS (ESI) m/z: 434[M+H]⁺。

第八步：甲基(4S, 5S)-5-((R)-2-(苄氧基)-1-((二苯基亚甲基)氨基)乙基)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸酯的合成

将甲基(2S, 3S, 4R)-5-(苄氧基)-4-(二苯基亚甲基)氨基)-2, 3-二羟基戊酸酯(23.50 克, 54.21 毫摩尔)和 2, 2-二甲氧基丙烷(28.23 克, 271.05 毫摩尔)溶于甲苯(250 毫升)中, 向混合液中加入 4-甲基苯磺酸吡啶(3.41 克, 13.55 毫摩尔), 将混合物加热至 100°C 并搅拌 12 小时。将混合物冷却至室温, 然后减压浓缩。所得粗产品用硅胶柱(乙酸乙酯:石油醚=15:85)纯化得到甲基(4S, 5S)-5-((R)-2-(苄氧基)-1-((二苯基亚甲基)氨基)乙基)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧酸酯(14.30 克, 30.20 毫摩尔, 产率: 56%), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 474[M+H]⁺。

第九步：(3aS, 6R, 6aS)-6-(羟甲基)-2, 2-二甲基四氢-4H-[1, 3]二氧代[4, 5-c]吡咯-4-酮的合成

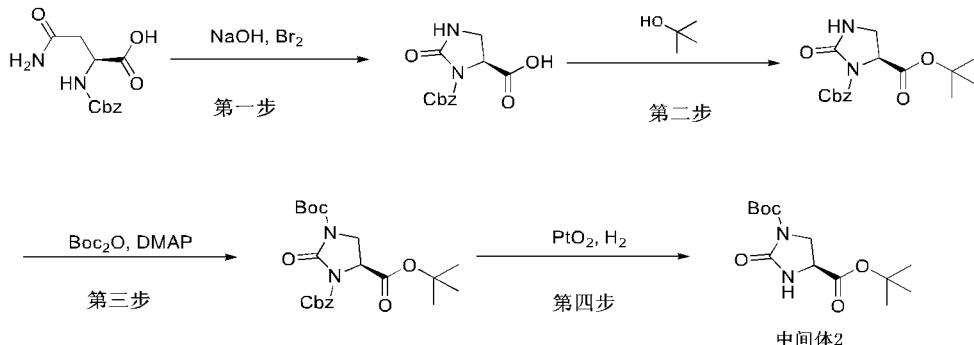
将甲基(4S, 5S)-5-((R)-2-(苄氧基)-1-((二苯基亚甲基)氨基)乙基)-2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环-4-羧

酸酯(5 克, 10.56 毫摩尔)溶于甲醇(50 毫升)中, 向混合液中加入 20% 氢氧化钯/碳(0.74 克, 1.06 毫摩尔)和 10% 含水钯/碳(1.12 克, 1.06 毫摩尔)。反应体系用氢气置换三次, 然后在 40°C 和氢气(4 兆帕)下搅拌 60 小时。混合物过滤, 用甲醇(10 毫升*2)冲洗滤饼, 所得滤液经减压浓缩得到残留物。残余物用正己烷(20 毫升)打浆 30 分钟, 然后过滤并用正己烷(5 毫升*2)冲洗。将滤饼真空干燥得到(3aS, 6R, 6aS)-6-(羟甲基)-2, 2-二甲基四氢-4H-[1, 3]二氧化代[4, 5-c]吡咯-4-酮(1.57 g, 8.39 毫摩尔, 产率: 79%), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 188[M+H]⁺。

第十步: (3aS, 4S, 6aS)-2, 2-二甲基-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氧化代[4, 5-c]吡咯-4-羧酸的合成

将(3aS, 6R, 6aS)-6-(羟甲基)-2, 2-二甲基四氢-4H-[1, 3]二氧化代[4, 5-c]吡咯-4-酮(1.00 克, 5.34 毫摩尔)溶于乙腈(9 毫升)中, 向混合液中加入四氯化碳(9 毫升)、H₂O (13 毫升)、三氯化钌(0.11 克, 0.53 毫摩尔)和高碘酸钠(3.43 克, 16.03 毫摩尔), 混合物在氮气保护下搅拌 2 小时。混合物过滤, 滤饼用甲醇(10 毫升*2)冲洗, 所得滤液经减压浓缩得到残留物。残余物用甲醇(20 毫升)溶解, 然后过滤并用甲醇(5 毫升*2)冲洗, 滤液经减压浓缩得到 560 毫克粗产品。粗产品用水(2.5 毫升)打浆 30 分钟, 然后过滤并用水(0.5 毫升)冲洗。将滤饼真空干燥得到(3aS, 4S, 6aS)-2, 2-二甲基-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氧化代[4, 5-c]吡咯-4-羧酸(0.25 克, 1.24 毫摩尔, 产率: 23%), 为灰白色固体。LCMS (ESI) m/z: 202[M+H]⁺。

中间体 2: 二叔丁基(S)-2-氧代咪唑烷-1, 4-二羧酸酯的合成



第一步: (S)-3-((苄氧基)羰基)-2-氧代咪唑烷-4-羧酸的合成

将氢氧化钠(14.87 克, 371.83 毫摩尔)溶于(300 毫升)中, 混合物冷却至 0°C, 然后在 30 分钟内缓慢滴加溴素(18.01 克, 112.68 毫摩尔), 再分批加入((苄氧基)羰基)-L-天冬酰胺(30.0 克, 112.68 毫摩尔), 将所得无色溶液加热至 55°C 并搅拌 3 小时。将混合物冷却至室温, 然后用甲基叔丁基醚(300 毫升*2)萃取, 水层在 0°C 下用 6 摩尔/升盐酸酸化至 pH=2。悬浮液在 0°C 搅拌 2 小时, 过滤得到(S)-3-((苄氧基)羰基)-2-氧代咪唑烷-4-羧酸(21.0 g, 79.47 毫摩尔, 产率: 71%), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 265[M+H]⁺。

第二步: 1-苄基 5-(叔丁基)(硫)-2-氧代咪唑烷-1, 5-二羧酸酯的合成

将(S)-3-((苄氧基)羰基)-2-氧代咪唑烷-4-羧酸(1.08 克, 4.08 毫摩尔)溶于三氯甲烷(20 毫升)中, 向混合液中加入叔丁醇(1.21 克, 16.33 毫摩尔)和吡啶(1.94 克, 24.49 毫摩尔)。将混合物冷却至-15°C, 然后滴加三氯氧磷(0.72 克, 4.69 毫摩尔)。混合物在室温下搅拌 2 小时。混合物用 1 摩尔/升盐酸(30 毫升)洗涤, 再用饱和碳酸氢钠水溶液(30 毫升)洗涤, 最后用饱和食盐水(30 毫升)洗涤, 然后用 NaSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩得到粗产品 1-苄基 5-(叔丁基)(硫)-2-氧代咪唑烷-1, 5-二羧酸酯(1.3 克), 为黄

色固体。LCMS (ESI) m/z: 321[M+H]⁺。

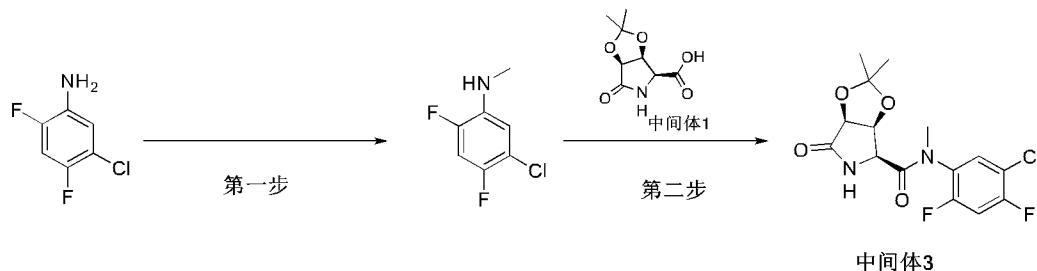
第三步：3-苄基 1, 4-二叔丁基(S)-2-氧代咪唑烷-1, 3, 4-三羧酸酯的合成

将 1-苄基 5-(叔丁基)(S)-2-氧代咪唑烷-1, 5-二羧酸酯(1.30 克, 4.06 毫摩尔), 二碳酸二叔丁酯(17.71 克, 81.16 毫摩尔)和 4-二甲氨基吡啶(0.05 克, 0.41 毫摩尔)的混合物加热至 60°C 并搅拌 2 小时。将混合物冷却至室温, 然后用二氯甲烷(30 毫升)稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液(30 毫升*3)洗涤, 再用饱和食盐水(30 毫升)洗涤, 最后用无水钠干燥并浓缩得到残留物。所得粗产品用硅胶柱(乙酸乙酯: 石油醚 =27: 73)纯化得到 3-苄基 1, 4-二叔丁基(S)-2-氧代咪唑烷-1, 3, 4-三羧酸酯(1.37 g, 3.26 毫摩尔, 产率: 80%), 为灰白色固体。LCMS (ESI) m/z: 421[M+H]⁺。

第四步：二叔丁基(S)-2-氧代咪唑烷-1, 4-二羧酸酯的合成

将 3-苄基 1, 4-二叔丁基(S)-2-氧代咪唑烷-1, 3, 4-三羧酸酯(1.26 克, 3.00 毫摩尔)溶于四氢呋喃(20 毫升)中, 向混合液中加入二氧化铂(0.17 克, 0.75 毫摩尔), 反应体系置换氢气三次, 然后在室温下搅拌 1 小时。混合物通过硅藻土过滤, 用四氢呋喃(10 毫升)冲洗, 滤液减压浓缩得到粗产品二叔丁基(S)-2-氧代咪唑烷-1, 4-二羧酸酯(0.92 克), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 287[M+H]⁺。

中间体 3: (3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-N, 2, 2-三甲基-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氧化代[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺的合成



第一步：5-氯-2, 4-二氟-N-甲基苯胺的合成

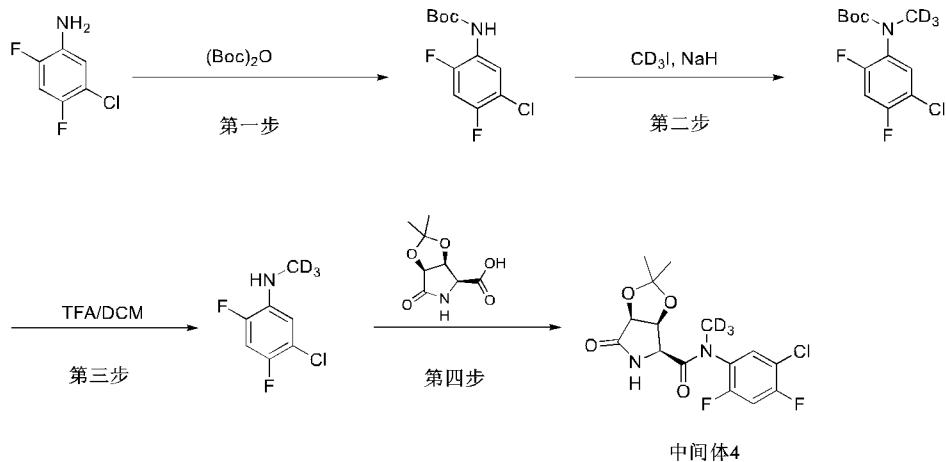
将甲醇钠(6.61 克, 122.29 毫摩尔)溶于甲醇(60 毫升)中, 向混合液中加入 5-氯-2, 4-二氟苯胺(2.00 克, 12.23 毫摩尔)和甲醛水溶液(1.36 毫升, 18.34 毫摩尔), 混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物冷却至 0°C, 然后分批缓慢加入硼氢化钠(0.93 克, 24.46 毫摩尔), 混合物回至室温并搅拌 2 小时。混合物经减压浓缩除去溶剂, 然后用乙酸乙酯(30 毫升)和水(30 毫升)稀释, 水相用乙酸乙酯(30 毫升*2)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(30 毫升)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。所得粗产品用硅胶柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=20: 80)纯化得到 5-氯-2, 4-二氟-N-甲基苯胺(1.37 g, 7.71 毫摩尔, 产率: 63%), 为无色油状物。LCMS (ESI) m/z: 178[M+H]⁺。

第二步：(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-N, 2, 2-三甲基-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氧化代[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺的合成

将(3aS, 4S, 6aS)-2, 2-二甲基-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氧化代[4, 5-c]吡咯-4-羧酸(中间体 1, 150 毫克, 0.75 毫摩尔)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(3 毫升)中, 向混合液中加入 5-氯-2, 4-二氟-N-甲基苯胺(199 毫克, 1.12 毫摩尔)和吡啶(0.18 毫升, 2.24 毫摩尔), 然后降温至 0°C 后缓慢滴加三氯氧磷(114 毫克, 0.75 毫摩尔), 所得混合物在室温下搅拌 1 小时。混合液直接用反相柱色谱柱(乙腈: 0.05% 碳酸氢铵水溶液=30:70)纯化得到(3aS, 4S, 6As)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-N, 2, 2-三甲基-6-氧代四氢-4H-[1, 3]

二氯代[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺(137 毫克, 0.38 毫摩尔, 产率: 51%), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 361[M+H]⁺。

中间体 4: (3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-2, 2-二甲基-N-(氘代甲基)-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氯代[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺的合成



第一步：叔丁基(5-氯-2, 4-二氟苯基)氨基甲酸酯的合成

将 5-氯-2, 4-二氟苯胺(10 克, 61.14 毫摩尔)溶于 1,4-二氧六环 (50 毫升)中, 向混合液中加入水(50 毫升)、二碳酸二叔丁酯(40 克, 183.43 毫摩尔)和碳酸氢钠(30.82 克, 366.86 毫摩尔), 混合物在 40°C 下搅拌 24 小时。混合物用乙酸乙酯(100 毫升*3)萃取, 合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。所得粗产品用硅胶柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=20: 80)纯化得到叔丁基(5-氯-2, 4-二氟苯基)氨基甲酸酯(6.80 克, 25.79 毫摩尔, 产率 42%), 为粉红色固体。LCMS (ESI) m/z: 264[M+H]⁺。

第二步：叔丁基(5-氯-2, 4-二氟苯基)(氘代甲基)氨基甲酸酯的合成

将叔丁基(5-氯-2, 4-二氟苯基)氨基甲酸酯(900 毫克, 3.41 毫摩尔)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 毫升)中, 降温至 0°C 后加入 60% 氢化钠(205 毫克, 5.12 毫摩尔), 混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物再降温至 0°C, 然后向反应体系缓慢滴加全氘代碘甲烷(594 毫克, 4.10 毫摩尔), 所得混合物在室温下搅拌 1 小时。混合物用饱和氯化铵水溶液(30 毫升)淬灭, 用乙酸乙酯(30 毫升*3)萃取, 合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。所得粗产品用硅胶柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=20: 80)纯化得到叔丁基(5-氯-2, 4-二氟苯基)(氘代甲基)氨基甲酸酯(882 毫克, 3.14 毫摩尔, 产率 92%), 为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 281[M+H]⁺。

第三步：5-氯-2, 4-二氟-N-(氘代甲基)苯胺的合成

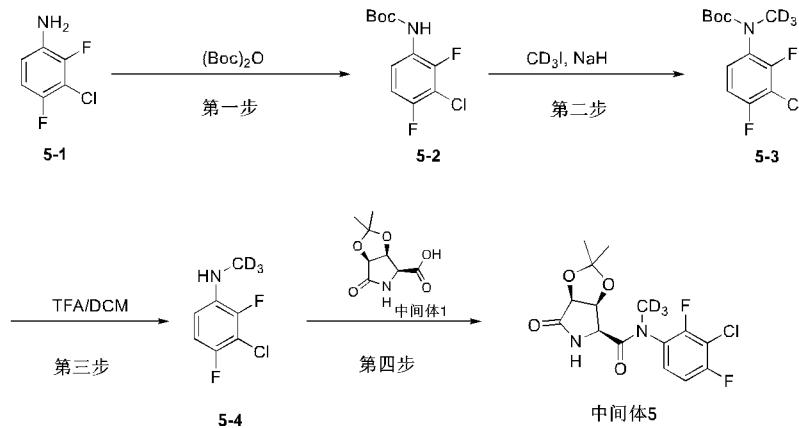
将叔丁基(5-氯-2, 4-二氟苯基)(氘代甲基)氨基甲酸酯(800 毫克, 2.85 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)中, 向混合液中加入三氟乙酸(1 毫升), 混合物在室温下搅拌 1 小时。混合物经减压浓缩得到残留物。所得粗产品用反相柱色谱柱(乙腈: 0.05% 碳酸氢铵水溶液=30:70)纯化得到 5-氯-2, 4-二氟-N-(氘代甲基)苯胺(450 毫克, 2.49 毫摩尔, 产率 87%), 为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 181[M+H]⁺。

第四步：(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-2, 2-二甲基-N-(氘代甲基)-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氯代[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺的合成

将(3aS, 4S, 6aS)-2, 2-二甲基-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氯代[4, 5-c]吡咯-4-羧酸(中间体 1, 280 毫

克, 1.39 毫摩尔)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(5 毫升)中, 向混合液中加入 5-氯-2, 4-二氟-N-(氘代甲基)苯胺(377 毫克, 2.09 毫摩尔)和吡啶(0.34 毫升, 4.18 毫摩尔), 然后降温至 0°C 后缓慢滴加三氯氧磷(213 毫克, 1.39 毫摩尔), 所得混合物在室温下搅拌 1 小时。混合液直接用反相柱色谱柱(乙腈: 0.05% 碳酸氢铵水溶液=30:70)纯化得到(3aS, 4S, 6As)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-2, 2-二甲基-N-(甲基-D3)-6-氧化四氢-4H-[1, 3]二氧化代[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺(405 毫克, 1.11 毫摩尔, 产率: 80%), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 364[M+H]⁺。

中间体 5: (3aS, 4S, 6aS)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-2, 2-二甲基-N-(氘代甲基)-6-氧化四氢-4H-[1, 3]二氧化代[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺的合成



第一步：叔丁基(3-氯-2, 4-二氟苯基)氨基甲酸酯的合成

将 3-氯-2, 4-二氟苯胺(10 克, 61.14 毫摩尔)溶于 1,4-二氧六环 (50 毫升)中, 向混合液中加入水(50 毫升)、二碳酸二叔丁酯(26.69 克, 122.29 毫摩尔)和碳酸氢钠(20.55 克, 244.57 毫摩尔), 混合物在 40°C 下搅拌 24 小时。混合物用乙酸乙酯(100 毫升*3)萃取, 合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。所得粗产品用硅胶柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=20: 80)纯化得到叔丁基(3-氯-2, 4-二氟苯基)氨基甲酸酯(8.60 克, 32.62 毫摩尔, 产率: 53%), 为灰白色固体。LCMS (ESI) m/z: 264[M+H]⁺。

第二步：叔丁基(3-氯-2, 4-二氟苯基)(氘代甲基)氨基甲酸酯的合成

将叔丁基(3-氯-2, 4-二氟苯基)氨基甲酸酯(1.00 克, 3.79 毫摩尔)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 毫升)中, 降温至 0°C 后加入 60% 氢化钠(0.14 克, 5.69 毫摩尔)。混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物再降温至 0°C, 然后向反应体系缓慢滴加全氘代碘甲烷(0.66 克, 4.55 毫摩尔), 所得混合物在室温下搅拌 1 小时。混合物用饱和氯化铵水溶液(30 毫升)淬灭, 用乙酸乙酯(30 毫升*3)萃取, 合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。所得粗产品用硅胶柱(乙酸乙酯: 石油醚=10: 90)纯化得到叔丁基(3-氯-2, 4-二氟苯基)(氘代甲基)氨基甲酸酯(0.95 克, 3.38 毫摩尔, 产率: 89%), 为无色油状物。LCMS (ESI) m/z: 281[M+H]⁺。

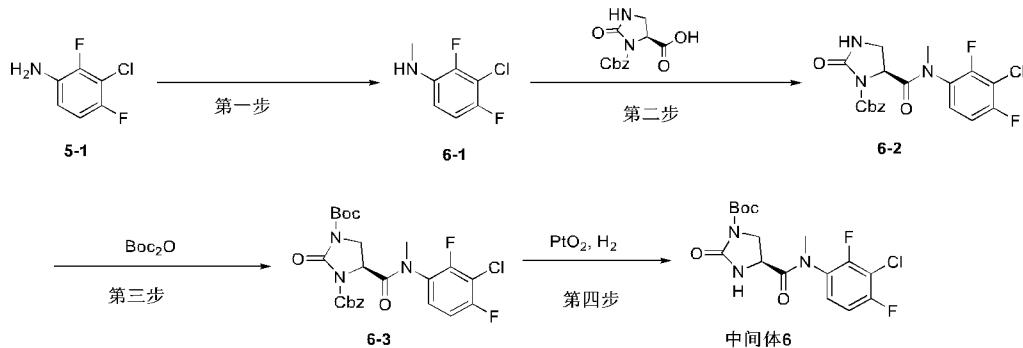
第三步：3-氯-2, 4-二氟-N-(氘代甲基)苯胺的合成

将叔丁基(3-氯-2, 4-二氟苯基)(氘代甲基)氨基甲酸酯(850 毫克, 3.03 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)中, 向混合液中加入三氟乙酸(2 毫升), 混合物在室温下搅拌 1 小时。混合物经减压浓缩得到残留物。所得粗产品用反相柱色谱柱(乙腈: 0.05% 碳酸氢铵水溶液=30:70)纯化得到 3-氯-2, 4-二氟-N-(氘代甲基)苯胺(510 毫克, 2.82 毫摩尔, 产率: 93%), 为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 181[M+H]⁺

第四步：(3aS, 4S, 6aS)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-2, 2-二甲基-N-(氘代甲基)-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氧化代[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺的合成

将(3aS, 4S, 6aS)-2, 2-二甲基-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氧化代[4, 5-c]吡咯-4-羧酸(**中间体 1**, 130 毫克, 0.65 毫摩尔)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(3 毫升)中, 向混合液中加入 3-氯-2, 4-二氟-N-(氘代甲基)苯胺(117 毫克, 0.65 毫摩尔)和吡啶(0.16 毫升, 1.94 毫摩尔), 然后降温至 0°C 后缓慢滴加三氯氧磷(99 毫克, 0.65 毫摩尔), 所得混合物在室温下搅拌 1 小时。混合液直接用反相柱色谱柱(乙腈: 0.05% 碳酸氢铵水溶液=30:70)纯化得到(3aS, 4S, 6aS)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-2, 2-二甲基-N-(甲基-D3)-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氧化代[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺(86 毫克, 0.24 毫摩尔, 产率: 37%), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 364[M+H]⁺。

中间体 6：叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯的合成



第一步：3-氯-2, 4-二氟-N-甲基苯胺的合成

在 0 摄氏度下将甲醇钠(33 克, 611.43 毫摩尔)加入到甲醇(300 毫升)中, 然后将 3-氯-2, 4-二氟苯胺(10 克, 61.14 毫摩尔)和甲醛水溶液(7 毫升, 91.72 毫摩尔, 37%)加入体系中, 让混合溶液的温度回到室温搅拌 12 小时, 再将混合溶液的温度降至 0°C, 加入硼氢化钠(4.63 克, 122.29 毫摩尔), 室温下搅拌 2 小时, 混合物减压浓缩并加入水(30 毫升), 用乙酸乙酯(30 毫升*2)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 所得粗产品用硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯=10:90)纯化得到 3-氯-2, 4-二氟-N-甲基苯胺(8.50 克, 476.91 毫摩尔, 产率 78%), 为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 178[M+H]⁺

第二步：苄基(S)-5-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯的合成

将(S)-3-(苄基氨基)-2-氧代咪唑烷-4-羧酸 (3.77 克, 14.27 毫摩尔)加入到二氯甲烷(40 毫升)中, 加入 N,N-二甲基甲酰胺(2 滴), 将混合溶液的温度降至 0°C, 缓慢滴加草酰氯 (2.42 毫升, 28.53 毫摩尔), 让混合溶液的温度回到室温搅拌一小时, 混合物 0°C 减压浓缩, 残余物用二氯甲烷(25 毫升)溶解, 0°C 下将此溶液滴加到 3-氯-2, 4-二氟-N-甲基苯胺(3.04 克, 17.12 毫摩尔)、吡啶(3.5 毫升, 42.80 毫摩尔)和 DMAP(0.17 克, 1.43 毫摩尔)的二氯甲烷(25 毫升)溶液中, 让混合溶液的温度回到室温搅拌 1 小时, 反应结束后将混合溶液的温度降至 0°C, 向反应液中滴加冰水 (50 毫升), 再用二氯甲烷(50 毫升*3)萃取, 收集有机层, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 得到的粗品用硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯=50:50)纯化得到苄基(S)-5-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯(1.85 克, 4.42 毫摩尔, 产率 31%), 为黄色油状物。LCMS (ES, m/z): 424 [M+H]⁺

第三步：3-苄基 1-(叔丁基)(S)-4-(3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1, 3-二羧

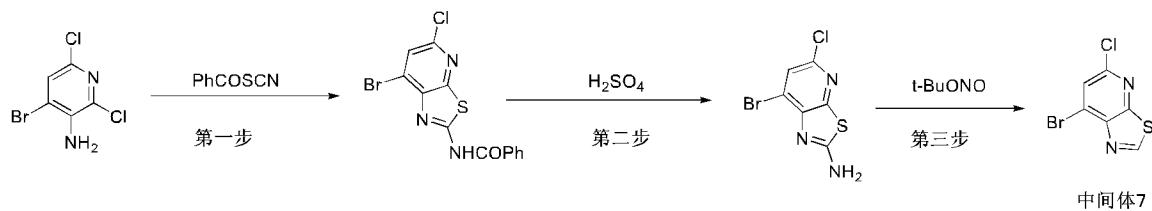
酸酯的合成

将苄基(S)-5-(3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯(0.64 克, 1.51 毫摩尔)、Boc-酸酐 (6.57 克, 30.11 毫摩尔)和 4-二甲氨基吡啶 (0.02 克, 0.15 毫摩尔)加入反应瓶中于 50°C 回流 2 小时。反应结束后, 冷却至室温, 将反应液倒入水 (50 毫升)中, 水相用乙酸乙酯 (50 毫升×3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 得到 3-苄基 1-(叔丁基)(S)-4-(3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1,3-二羧酸酯粗品(1.45 克), 为黄色油状固体。将其用于下一步无需纯化。LCMS (ES, m/z): 524 [M+H]⁺。

第四步：叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯的合成

将 3-苄基 1-(叔丁基)(S)-4-(3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1, 3-二羧酸酯 (1.30 克, 2.48 毫摩尔)溶于四氢呋喃 (25 毫升), 向混合液中加入二氧化铂 (0.14 克, 0.62 毫摩尔)。混合物在氢气氛围中室温搅拌 1 小时。反应溶液通过布氏漏斗过滤, 滤饼用甲醇 (20 毫升×2) 洗涤, 滤液浓缩, 叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯粗品(0.36 克, 37%), 为白色固体, 将其用于下一步反应而无需纯化。LCMS (ESI) m/z: 390 [M+H]⁺。

中间体 7: 7-溴-5-氯噻唑并[5, 4-b]吡啶的合成

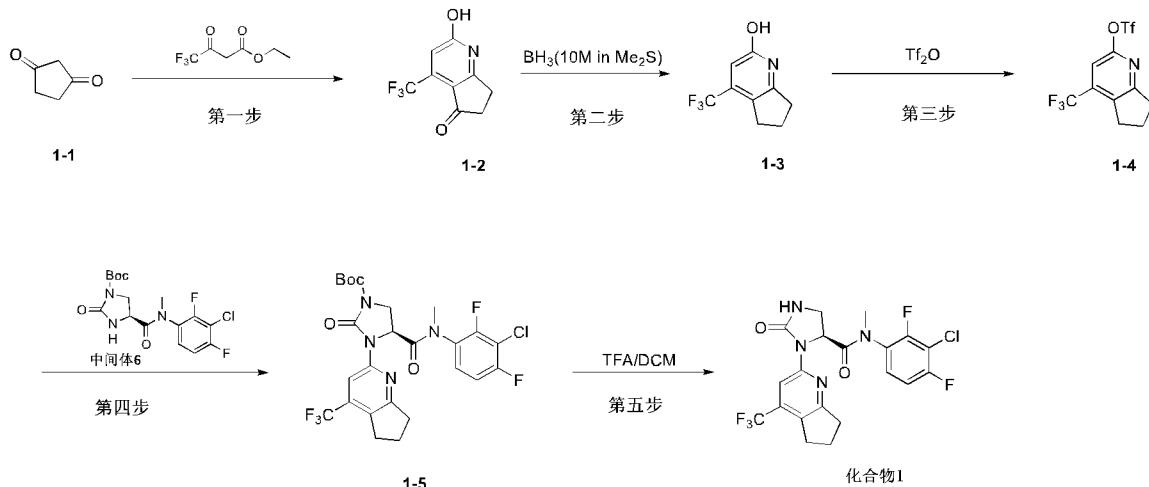


第一步：将 4-溴-2, 6-二氯吡啶-3-胺(10 克, 41.69 毫摩尔), 苯氰硫酰酐(10 克, 62.53 毫摩尔)溶于 1, 4-二氯六环 (200 毫升)中, 100°C 条件下反应过夜。反应结束后, 将反应液倒入水(30 毫升)中, 乙酸乙酯(30 毫升×3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 得粗产物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚=20: 80)得到 N-(7-溴-5-氯噻唑并[5, 4-b]吡啶-2-基)苯甲酰胺(10 克, 27.25 毫摩尔, 收率 65%), 为淡黄色色固体。LCMS (ESI) m/z: 368 [M+H]⁺

第二步：将 N-(7-溴-5-氯噻唑并[5, 4-b]吡啶-2-基)苯甲酰胺(10 克, 27.25 毫摩尔)溶于 98% 浓硫酸 (200 毫升)中, 100°C 条件下反应过夜。反应结束后, 将反应液缓慢滴入过量的 5% 氢氧化钠溶液。真空抽滤, 固相水洗得 7-溴-5-氯噻唑并[5, 4-b]吡啶-2-胺(5 克, 19.02 毫摩尔, 收率 70%), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 266 [M+H]⁺

第三步：将 7-溴-5-氯噻唑并[5, 4-b]吡啶-2-胺(5 克, 19.02 毫摩尔), 亚硝酸叔丁酯(2.94 克, 28.53 毫摩尔)溶于四氢呋喃 (100 毫升)中, 70°C 条件下回流过夜。反应结束后, 将反应液倒入水(30 毫升)中, 乙酸乙酯(30 毫升×3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 得粗产物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚=20: 80)得到 7-溴-5-氯噻唑并[5, 4-b]吡啶(2.7 克, 10.89 毫摩尔, 收率 57%), 为淡黄色色固体。LCMS (ESI) m/z: 249 [M+H]⁺

实施例 1: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺的合成 (化合物 1)



第一步：2-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-5-酮的合成

将环戊烷-1, 3-二酮(10.00 克, 101.94 毫摩尔)加入到 1,2-二氯乙烷(100 毫升)中, 再加入 4, 4, 4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(28.15 g, 152.91 毫摩尔), 醋酸铵(39.29 g, 509.68 毫摩尔)和 4-二甲氨基吡啶(2.49 g, 20.39 毫摩尔)。混合物在 140 摄氏度下搅拌 16 小时, 反应完全后, 体系冷却至室温, 然后倒入水(200 毫升)中, 用二氯甲烷(50 毫升*3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=90:10)得到 2-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-5-酮(5.00 克, 23.44 毫摩尔, 产率 23%), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 218(M+H)⁺

第二步：4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-醇的合成

将 2-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-5-酮(2.00 克, 9.21 毫摩尔)加入到四氢呋喃(20 毫升)中, 再加入硼烷(2.76 毫升, 27.63 毫摩尔, 10 摩尔/升二甲硫醚溶液)。混合物在封管中在 80 摄氏度下搅拌 16 小时, 反应完全后, 体系冷却至室温, 用甲醇(20 毫升)淬灭反应, 将混合物减压浓缩, 残留物经反相色谱法纯化(乙腈: 水=40:60)得到 4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-醇(0.35 克, 1.75 毫摩尔, 收率 19%), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 204(M+H)⁺

第三步：4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基三氟甲磺酸酯的合成

将 4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-醇(100 毫克, 0.49 毫摩尔)加入到二氯甲烷(5 毫升)中, 再加入三乙胺(149 毫克, 1.48 毫摩尔)。混合物降温至-45 摄氏度, 滴加三氟甲磺酸酐(416 毫克, 1.48 毫摩尔), 体系在室温下搅拌 16 小时, 反应完全后, 反应液倒入水(20 毫升)中, 用二氯甲烷(10 毫升*2)萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=80:20)得到 4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基三氟甲磺酸酯(40 毫克, 0.12 毫摩尔, 收率 24%), 为无色油状物。LCMS (ESI) m/z: 336(M+H)⁺

第四步：叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸酯的合成

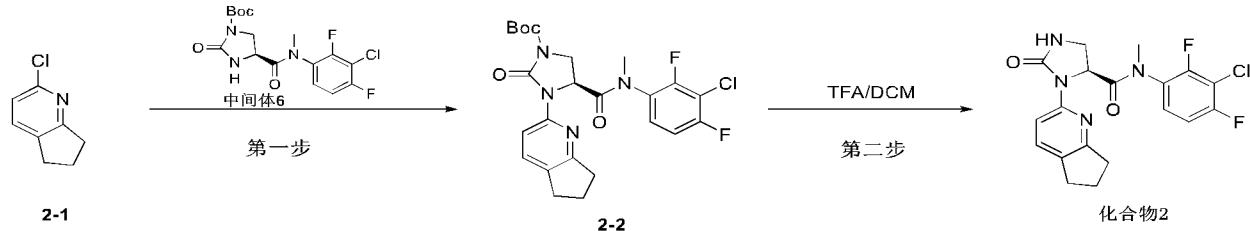
将 4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基三氟甲磺酸酯(25 毫克, 0.07 毫摩尔)加入到 1,4-二氧六环(2 毫升)中, 再加入叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯(**中间体 6**, 32 毫克, 0.08 毫摩尔)、双(二亚苄基丙酮)钯(5 毫克, 0.01 毫摩尔)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(4 毫克, 0.01 毫摩尔)和碳酸钾(21 毫克, 0.15 毫摩尔)。混合物在 100 摄氏度下搅拌 2 小时, 反应完全后, 体系冷却至室温, 倒入水(10 毫升)中, 用乙酸乙酯(10 毫升*2)萃取, 合并有机相用饱和食盐

水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=80:20）得到叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸酯(30 毫克, 0.04 毫摩尔, 收率 70%)，为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 575(M+H)⁺

第五步：(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺的合成

将叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸酯(25 毫克, 0.04 毫摩尔)加入到二氯甲烷(2 毫升)中，再加入三氟乙酸(0.4 毫升)。混合物在室温下搅拌 1 小时，反应完全后，体系减压浓缩，残留物用高效液相色谱法纯化(柱子型号:Xsele CSH C18 OBD 柱 30 * 150 毫米 5μm，流动相 A: 0.05%甲酸水溶液，流动相 B: 乙腈；流速:60 毫升/分钟；洗脱梯度:8 分钟内流动相 B 从 15%到 76%，波长:220 纳米，保留时间:7.02 分钟)得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺(10.95 毫克, 0.02 毫摩尔, 收率 53%)，为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 474.95(M+H)⁺。
HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.40-8.14 (m, 1H), 7.79 – 7.60 (m, 1H), 7.59 – 7.35 (m, 2H), 5.69-4.73 (m, 1H), 3.89-3.41 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 3H), 3.10 – 2.76 (m, 4H), 2.19 – 2.06 (m, 2H)。

实施例 2: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺的合成 (化合物 2)



第一步：叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯的合成

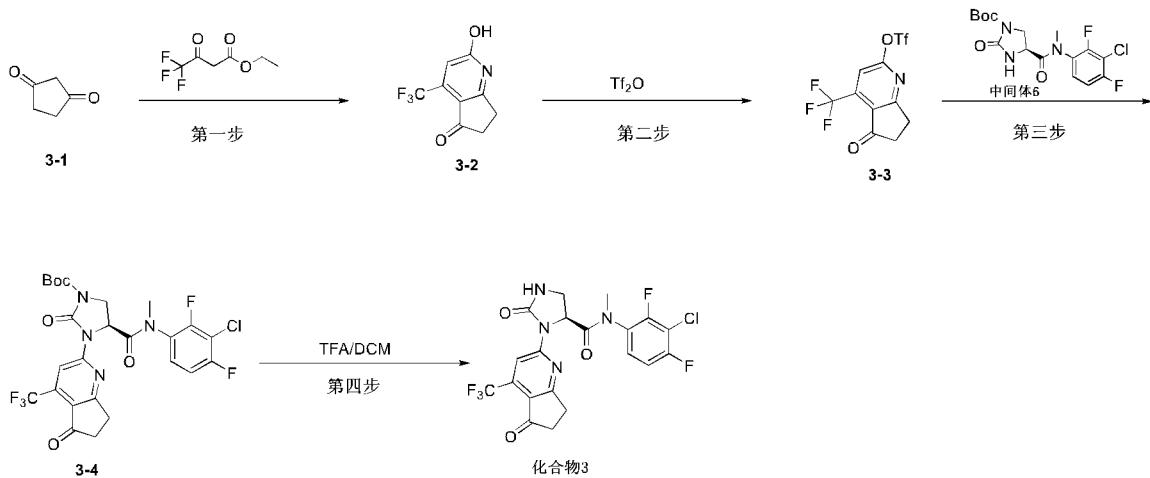
将叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯(**中间体 6**, 100 毫克, 0.26 毫摩尔)加入到 1,4-二氧六环(2.5 毫升)中，再加入 2-氯-6, 7-二氢-5H-环戊烷并[b]吡啶(59 毫克, 0.38 毫摩尔)、醋酸钯(6 毫克, 0.03 毫摩尔)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(15 毫克, 0.03 毫摩尔)和碳酸钾(106 毫克, 0.77 毫摩尔)。混合物在氮气保护下 80 摄氏度搅拌 2 小时，反应完全后，体系冷却至室温，然后倒入水(20 毫升)中，用乙酸乙酯(10 毫升*3)萃取，合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=55:45）得到叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯(82 毫克, 0.16 毫摩尔, 收率 63%)，为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 507(M+H)⁺

第二步：(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺的合成

将叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯(82 毫克, 0.16 毫摩尔)加入到二氯甲烷(3 毫升)中，再加入三氟乙酸(1 毫升)。混合

物在室温下搅拌 1 小时，反应完全后，体系减压浓缩，残留物用高效液相色谱法纯化(色谱柱: Xsel CSH C18 OBD 柱 30 * 150 毫米 5 μ m，流动相 A: 10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液，流动相 B: 乙腈；流速:60 毫升/分钟；洗脱梯度:8 分钟内流动相 B 从 30%到 70%，波长:220 纳米，保留时间:7.17 分钟)得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺(33.80 毫克, 0.08 毫摩尔, 收率 51%)，为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 407.10(M+H)⁺。HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.98-7.83 (m, 1H), 7.82-7.35(m, 3H), 7.29-7.07 (m, 1H), 5.69-4.64 (m, 1H), 3.85-3.35 (m, 2H), 3.19-3.04 (m, 3H), 3.00-2.88(m, 1H), 2.87-2.72(m, 3H), 2.12-1.95(m, 2H)。

实施例 3: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(5-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺的合成 (化合物 3)



第一步：2-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-5-酮的合成

将环戊烷-1, 3-二酮(10 克, 101.936 毫摩尔), 4, 4, 4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(28.15 克, 152.904 毫摩尔), 醋酸铵(39.29 克, 509.680 毫摩尔)和4-二甲氨基吡啶(2.49 克, 20.387 毫摩尔)溶于1-2 二氯乙烷(100 毫升)中。140°C下反应过夜。反应完全后，反应液减压浓缩，残余物通过硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=80:20)得到2-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-5-酮(8.50 g, 39.143 毫摩尔, 收率 38.40%)，为粉红色固体。LCMS (ESI): 218 [M+H]⁺。

第二步：5-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基三氟甲磺酸酯的合成

将2-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-5-酮((200 毫克, 0.921 毫摩尔)溶于二氯甲烷(4 毫升)溶液中，室温下加入三乙胺(0.28 克, 2.763 毫摩尔)，然后在-45°C下滴加三氟甲磺酸酐(0.47 毫升, 2.763 毫摩尔)。恢复至室温反应2 小时。反应完全后，将反应液倒入水(10 毫升)中，用二氯甲烷(10 毫升*2)萃取，合并有机层用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=70:30)得到5-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基三氟甲磺酸酯(120 毫克, 0.343 毫摩尔, 收率 37.31%)，为亮黄色固体。LCMS (ESI): 350 [M+H]⁺

第三步：叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(5-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊二烯[b]吡啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸酯的合成

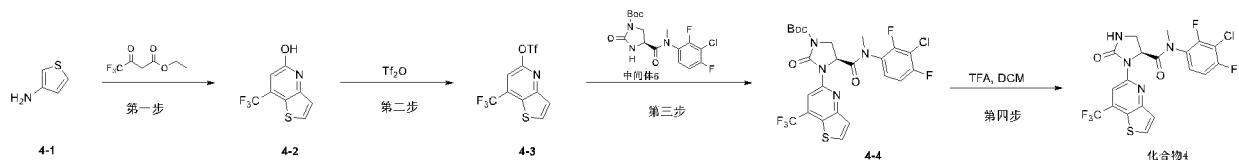
氮气保护下，将5-氧代-4-(三氟甲基)-6H, 7H-环戊[b]吡啶-2-基三氟甲磺酸酯(50 毫克, 0.143 毫摩尔)、叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯(**中间体 6**, 61 毫

克, 0.157 毫摩尔)、三(二亚苄基丙酮)二钯(13 毫克, 0.014 毫摩尔), 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(8 毫克, 0.014 毫摩尔)和碳酸钾(40 毫克, 0.286 毫摩尔)溶于 1-4, 二氧六环(3 毫升)溶液中, 混合物在 100°C 下反应 2 小时。反应完全后, 体系冷却至室温, 将反应液倒入水(10 毫升)中, 用乙酸乙酯(10 毫升*2)萃取, 合并有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=50:50)得到叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(5-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸酯(50 毫克, 0.085 毫摩尔, 收率 59.29%), 为白色固体。LCMS (ESI): 589 [M+H]⁺

第四步: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(5-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺的合成

将叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(5-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸酯(50 毫克, 0.085 毫摩尔)和三氟乙酸(63 微升, 0.850 毫摩尔)溶于二氯甲烷(1 毫升)中, 体系在氮气下室温搅拌 1 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 粗产物用高效液相色谱法纯化(色谱柱: CSH Xsele C18 OBD 色谱柱 30 * 150 毫米 5 μ m, n; 流动相 A: 0.05% 甲酸水溶液, 流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升/分钟; 梯度: 8 分钟 15% B 到 68% B; 波长: 220 纳米; 保留时间: 7.70 分钟)得到 (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(5-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺(10.35 毫克, 0.021 毫摩尔, 收率 24.94%), 为白色固体。LCMS (ESI): 489.00 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.71-8.52 (m, 1H), 8.51-8.13 (m, 1H), 7.92-7.56 (m, 1H), 7.56-7.32 (m, 1H), 5.12-4.38 (m, 1H), 4.38-4.20 (m, 1H), 4.19-3.82 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.15-3.10 (s, 3H), 2.75-2.66 (m, 2H)。

实施例 4: (S)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(7-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)咪唑烷-4-甲酰胺的合成(化合物 4)



第一步: 7-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-醇的合成

将 3-氨基噻吩盐酸盐(2.0 克, 14.75 毫摩尔)加入三氟乙酰乙酸乙酯(10.86 克, 58.99 毫摩尔)中。混合物在 130°C 搅拌反应过夜。将混合物浓缩, 加入甲基叔丁基醚(20 毫升), 有固体析出, 过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚(20 毫升*2)洗, 滤饼干燥得到 7-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-醇(1.51 克, 6.84 毫摩尔, 产率 34%), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 220[M+H]⁺

第二步: 7-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基三氟甲基磺酸酯的合成

将 7-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-醇(550 毫克, 2.51 毫摩尔)加入二氯甲烷(5 毫升)中, 再加三乙胺(762 毫克, 7.53 毫摩尔), 控温 0°C, 将三氟甲磺酸酐(1.06 克, 3.76 毫摩尔)滴入, 混合体系升至室温反应过夜。将混合物倒入水(20 毫升)中, 用二氯甲烷(10 毫升*2)萃取, 合并有机相

用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品用硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=80: 20）得到 7-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基三氟甲基磺酸酯（580 毫克，1.65 毫摩尔，产率 65%），为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 352[M+H]⁺

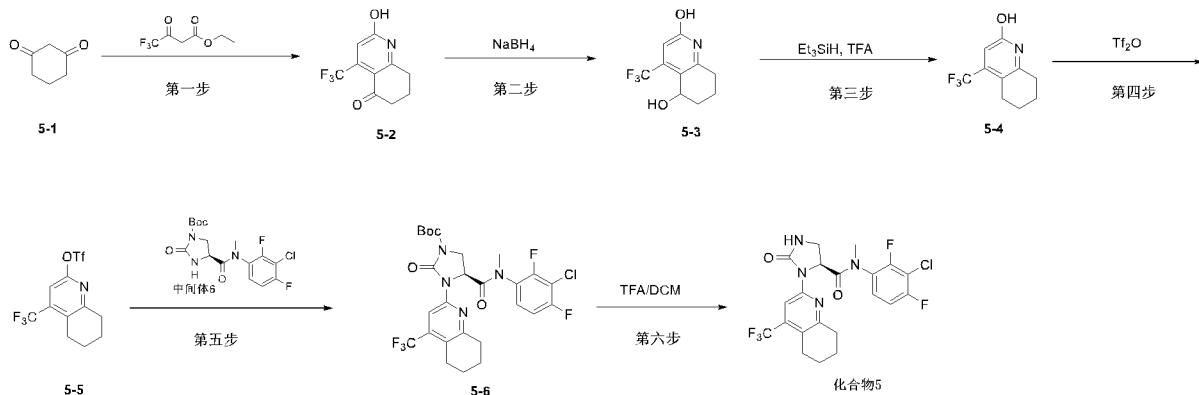
第三步：叔丁基(S)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(7-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)咪唑啉-4-甲酰胺的合成

将叔丁基(S)-4-(3-氯-2,4-二氟苯基)甲基氨甲酰-2-氧代咪唑啉-1-羧酸酯（中间体 6，50 毫克，0.13 毫摩尔）和 7-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基三氟甲基磺酸酯（68 毫克，0.19 毫摩尔）加入二氧六环（1 毫升）中，再加入三(二亚苄基丙酮)二钯（8 毫克，0.012 毫摩尔），1,1'-双(二苯基膦)二茂铁（7 毫克，0.012 毫摩尔）和碳酸钾（3 毫克，0.26 毫摩尔），混合物在氮气氛围中 110°C 搅拌 2 小时。反应完全后，体系冷却至室温，将混合物加入水（2 毫升）中，用乙酸乙酯（2 毫升*2）萃取，合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，粗品用硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=85: 15）得到叔丁基(S)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(7-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基) 咪唑啉-4-甲酰胺（65 毫克，0.11 毫摩尔，产率 85%），为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 591[M+H]⁺

第四步：(S)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(7-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)咪唑啉-4-甲酰胺的合成

将叔丁基(S)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(7-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基) 咪唑啉-4-甲酰胺（65 毫克，0.11 毫摩尔）加入二氯甲烷（0.8 毫升）和三氟乙酸（0.2 毫升）的混合溶液中，混合物室温搅拌 1 小时，将混合物浓缩，粗品用高效液相色谱法纯化（色谱柱：CSH C18 OBD 柱 30×150mm 5 μm；流动相 A: 10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液，流动相 B: 乙腈；流速:60 毫升/分钟；梯度:8 分钟 30% B 到 90% B）得到(S)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(7-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)咪唑啉-4-甲酰胺（26.66 毫克，0.054 毫摩尔，产率 49%），为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 490.85[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.76–8.67 (m, 1H), 8.41–8.29 (m, 1H), 8.01 – 7.33 (m, 4H), 5.86 – 4.84 (m, 1H), 3.96 – 3.39 (m, 2H), 3.27–3.07 (m, 3H).

实施例 5：(S)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-2-基) 咪唑烷-4-甲酰胺的合成（化合物 5）



第一步：2-羟基-4-(三氟甲基)-7, 8-二氢喹啉-5(6H)-酮的合成

将环己烷-1, 3-二酮（35 克，0.31 摩尔）溶于 1,2-二氯乙烷（700 毫升）中，向溶液中加入 4, 4,

4-三氟-3-氧代丁酸乙酯（86.25 克，0.46 摩尔），醋酸铵（120.36 克，1.55 摩尔），4-二甲氨基吡啶（7.56 克，0.06 摩尔），混合物在 140°C 下搅拌 16 小时。反应完成后，体系降至室温，倒入冰水中，用二氯甲烷（300 毫升*2）萃取，合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液经减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=80:20）得到 2-羟基-4-(三氟甲基)-7, 8-二氢喹啉-5(6H)-酮（12.24 克，0.05 摩尔，16% 产率），为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 232[M+H]⁺

第二步：4-(三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-2, 5-二醇的合成

将 2-羟基-4-(三氟甲基)-7, 8-二氢喹啉-5(6H)-酮（12.23 克，0.05 摩尔）溶于甲醇（200 毫升）中，0 摄氏度下加入硼氢化钠（18.91 克，0.5 摩尔），混合物在室温下搅拌 6 小时，反应完成后倒入冰水中，用二氯甲烷（200 毫升*2）萃取，有机层用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到 4-(三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-2, 5-二醇粗品（3.43 克），为黄色油状物，将其用于下一步反应而无需纯化。LCMS (ESI) m/z: 234[M+H]⁺

第三步：4-(三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-2-醇的合成

将 4-(三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-2, 5-二醇（3.43 克，14.7 毫摩尔）放入 1 升反应瓶中，加入三氟乙酸（400 毫升），0 摄氏度下加入三乙基硅烷（3.41 克，29.4 毫摩尔），混合物在室温下搅拌 16 小时，反应完成后混合物减压浓缩，加入水（50 毫升）和乙酸乙酯（30 毫升*2）萃取，合并有机层用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液经减压浓缩，粗品经柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=40:60）得到 4-(三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-2-醇（1.33 克，5.9 毫摩尔，产率 40%），为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 218[M+H]⁺

第四步：4-(三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-2-基三氟甲磺酸酯的合成

将 4-(三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-2-醇（1.31 克，5.9 毫摩尔）溶于二氯甲烷（200 毫升）中，加入三氟甲磺酸酐（3.31 克，11.8 毫摩尔）和三乙胺（1.78 克，17.7 毫摩尔），混合物在室温下搅拌 16 小时，反应完成后加入水（50 毫升）和二氯甲烷（50 毫升*2）萃取，合并有机层用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液经减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=30:70）得到 4-(三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-2-基三氟甲磺酸酯（600 毫克，1.7 毫摩尔，产率 28%），为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 218[M+H]⁺

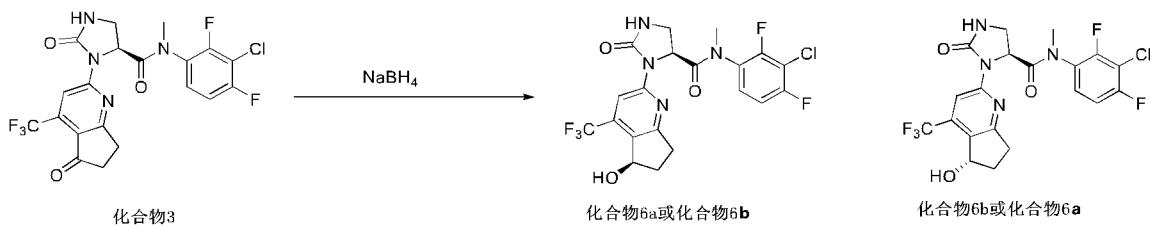
第五步：叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-2-基)咪唑烷-1-羧酸酯的合成

4-(三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-2-基三氟甲磺酸酯（600 毫克，1.7 毫摩尔）溶于二氧六环（20 毫升）中，加入双(二亚苄基丙酮)钯（96 毫克，0.17 毫摩尔），1,1'-双(二苯基膦)二茂铁（94 毫克，0.17 毫摩尔），碳酸钾（46 毫克，0.34 毫摩尔）和叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯（**中间体 6**，661 毫克，1.7 毫摩尔），氮气保护下在 100°C 搅拌 2 小时，反应完成后加入水（20 毫升）和乙酸乙酯（20 毫升*2）萃取，合并有机层用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液经减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯=30:70）得到叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-2-基)咪唑烷-1-羧酸酯（160 毫克，0.27 毫摩尔，产率 16%），为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 589[M+H]⁺

第六步：(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺的合成

叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-2-基)咪唑烷-1-羧酸酯(160毫克, 0.27毫摩尔)放入100毫升反应瓶中, 加入氯化氢的二氧六环溶液(20毫升, 4摩尔/升), 混合物在室温下搅拌1小时, 反应完成后减压浓缩, 粗品经高效液相色谱法纯化(色谱柱: XBridge Prep OBD C18, 30×150mm 5um, 流动相A: 10毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液, 流动相B: 乙腈, 流速: 60毫升/分钟, 洗脱梯度: 8分钟内流动相B从15%升至45%, 检测波长: 220纳米, 保留时间: 7.90分钟)得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺(8.22毫克, 0.016毫摩尔, 5.9%产率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 489.10[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.38-8.28(m, 1H), 7.83-7.33(m, 3H), 5.70-4.71(m, 1H), 3.91-3.35(m, 2H), 3.19-3.06(m, 3H), 2.96-2.85(m, 1H), 2.83-2.71(m, 3H), 1.89-1.73(m, 4H).

实施例 6a 和 6b: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(R)-5-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊二烯[b]吡啶-2-基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺和 (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(S)-5-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊二烯[b]吡啶-2-基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺的合成



将(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(5-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺(**化合物3**, 100毫克, 0.20毫摩尔)和硼氢化钠(16毫克, 0.41毫摩尔)加入到甲醇(10.00毫升)中, 在室温下搅拌2小时。反应完全后, 减压浓缩, 所得粗产物经高效液相色谱法纯化(色谱柱:YMC-Actus Triart C18, 30*150 mm, 5 μm; 流动相A: 10毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液, 流动相B: 乙腈; 流速:60毫升/分钟; 梯度:10分钟 25% B 到 62% B; 波长:220纳米; 保留时间:8.45分钟和9.28分钟)得到**化合物6a**(8.84毫克, 0.0180毫摩尔, 产率8.75%), 为白色固体以及**化合物6b**(11.72毫克, 0.0239毫摩尔, 产率11.47%), 为白色固体。

化合物6a: 前峰。

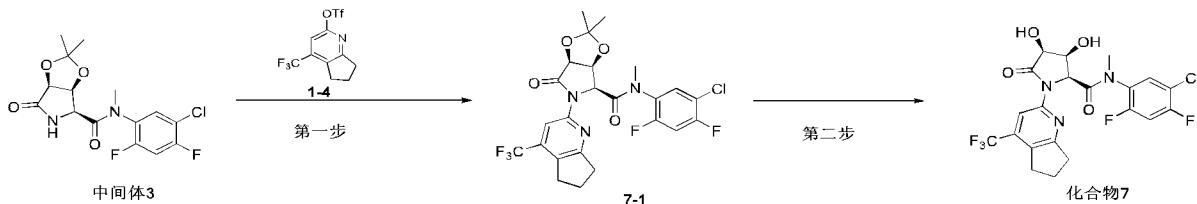
LCMS (ESI) m/z: 491.15[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.38-8.28(m, 1H), 7.81-7.64(m, 1H), 7.62-7.35(m, 2H), 5.31-5.22(m, 2H), 4.87-4.74(m, 1H), 3.53-3.47(m, 2H), 3.19-2.96(m, 4H), 2.95-2.72(m, 1H), 2.42-2.32(m, 1H), 1.95-1.90(m, 1H)。Chiral HPLC: 色谱柱 CHIRALPAK ID-3 4.6*50mm, 3um; 流动相A: (0.1% 二乙胺) 正己烷, 流动相B: 乙醇, 流动相A: 流动相B=70:30; 流速: 1.0毫升/分钟; 温度: 25摄氏度; 保留时间: 1.57分钟。

化合物6b: 后峰。

LCMS (ESI) m/z: 491.15[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.38-8.28(m, 1H), 7.79-7.65(m, 1H), 7.63-7.39(m, 2H), 5.33-5.28(m, 1H), 5.21-5.17(m, 1H), 4.88-4.77(m, 1H), 3.53-3.48(m, 1H), 3.42-3.37(m, 1H), 3.29-3.07(m, 4H), 2.88-2.64(m, 1H), 2.36-2.27(m, 1H), 2.01-1.93(m, 1H)。Chiral HPLC: 色谱柱 CHIRALPAK ID-3 4.6*50mm, 3um; 流动相A: (0.1% 二乙胺) 正己烷, 流动相B: 乙醇, 流动相A:

流动相 B=70:30；流速：1.0 毫升/分钟；温度：25 摄氏度；保留时间：1.92 分钟。

实施例 7: (2S, 3S, 4S)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-3, 4-二羟基-N-甲基-5-氧代-1-(4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊二烯[b]吡啶-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成 (化合物 7)



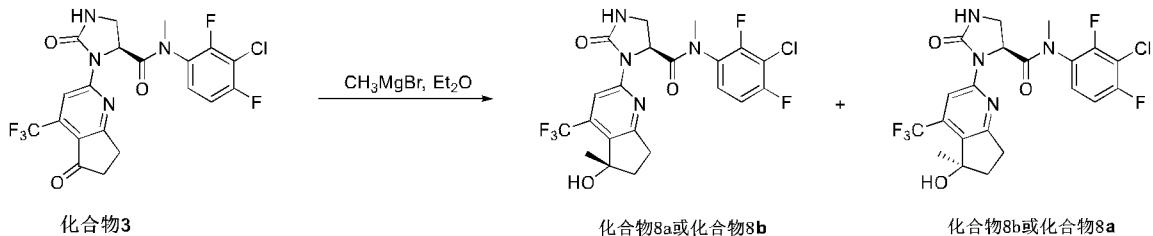
第一步：(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-N, 2, 2-三甲基-6-氧代-5-(4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)四氢-4H-[1, 3]二氧化代[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺的合成

将 4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基三氟甲磺酸酯(40 毫克, 0.12 毫摩尔)与 (3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-N, 2, 2-三甲基-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氧化代[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺(**中间体 3**, 43 毫克, 0.12 毫摩尔), 三二亚苄基丙酮二钯(7 毫克, 0.01 毫摩尔), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(14 毫克, 0.02 毫摩尔)与碳酸铯 (78 毫克, 0.24 毫摩尔)在甲苯(4 毫升)中在 100 度下搅拌 12 小时, 然后过滤浓缩后通过硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=12: 88)得到(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-N, 2, 2-三甲基-6-氧代-5-(4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)四氢-4H-[1, 3]二氧化代[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺(20 毫克, 0.03 毫摩尔, 产率 31%), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 546(M+H)⁺。

第二步：(2S, 3S, 4S)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-3, 4-二羟基-N-甲基-5-氧代-1-(4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺的合成

将(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-N, 2, 2-三甲基-6-氧代-5-(4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)四氢-4H-[1, 3]二氧化代[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺(0.02 克, 0.04 毫摩尔)的二氯甲烷 (2 毫升)中的混合物加入三氯化硼(0.01 克 0.18 毫摩尔), 混合物在 20°C 搅拌 2 小时, 然后倒入碳酸氢钠饱和溶液中, 用乙酸乙酯(20 毫升)萃取, 然后用无水硫酸钠干燥, 然后过滤并浓缩, 用高效液相色谱法纯化(柱子型号:Xsele CSH C18 OBD 柱 30 * 150 毫米 5μm, 流动相 A: 0.05%甲酸水溶液, 流动相 B: 乙腈; 流速:60 毫升/分钟; 洗脱梯度:8 分钟内流动相 B 从 15% 到 76%, 波长:220 纳米, 保留时间:7.73 分钟)得到 (2S, 3S, 4S)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-3, 4-二羟基-N-甲基-5-氧代-1-(4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺(1.77 毫克, 0.01 毫摩尔, 产率 9%), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 506.05(M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45-8.17 (m, 1H), 7.99-7.54 (m, 1H), 5.68-5.61 (m, 1H), 5.17-5.03 (m, 1H), 4.86-4.74 (m, 2H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.15 – 3.01 (m, 4H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.25-2.08 (m, 2H)。

实施例 8a 和 8b: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(S)-5-羟基-5-甲基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺和 (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(R)-5-羟基-5-甲基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺的合成



将(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧化-3-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑-4-甲酰胺 (**化合物 3**, 40 毫克, 0.07 毫摩尔) 溶解在无水乙醚 (1 毫升) 中, 0 摄氏度下滴加甲基溴化镁 (2.8 摩尔/升 2-甲基四氢呋喃溶液, 0.1 毫升, 0.28 毫摩尔), 混合物 0 度下搅拌 2 小时。反应完全后, 混合物用冰水 (10 毫升) 淬灭, 过滤, 滤液用乙酸乙酯(5 毫升*2)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 所得粗产品用高效液相色谱法纯化 (色谱柱: Xselect CSH C18 OBD Column 30*150mm 5 μ m; 流动相 A: 0.1% 甲酸水溶液, 流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升/分钟; 梯度: 10 分钟内从 20% B 到 64% B; 波长: 220 纳米; 保留时间 1: 7.02 分钟, 保留时间 2: 8.83 分钟) 得到化合物前峰**化合物 8a** (1.91 毫克, 0.003 毫摩尔, 产率 5.38%), 为白色固体和化合物后峰**化合物 8b** (2.55 毫克, 0.005 毫摩尔, 产率 7.30%), 为白色固体。

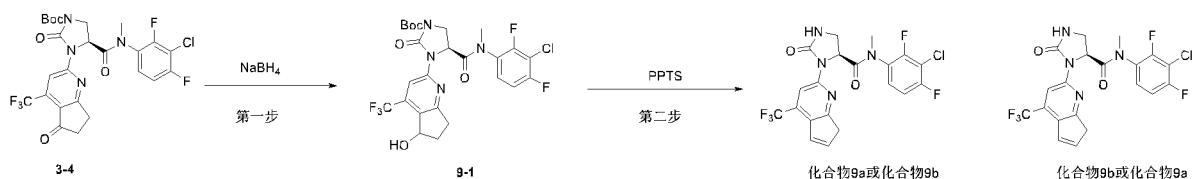
化合物 8a：前峰。

LCMS (ESI) m/z: 505.00[M+H]⁺; HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.36-8.32(m,1H), 7.75-7.61(m,1H), 7.60-7.38(m,2H), 5.28-5.22(m,1H), 4.88-4.75(m,1H), 3.53-3.47(m,1H), 3.39-3.37(m,1H), 3.19-3.11(m,3H), 3.03-2.91(m, 1H), 2.87-2.83(m, 1H), 2.15-2.11(m,2H), 1.47-1.45(m,3H). Chiral HPLC: CHIRALPAK IA-3 4.6*50mm,3um; 流动相 A: (0.1%二乙胺) 正己烷, 流动相 B: 乙醇; 流动相 A: 流动相 B=80:20; 流速: 1 毫升/分钟; 温度: 25 摄氏度; 保留时间: 1.64 分钟。

化合物 8b：后峰。

LCMS (ESI) m/z: 505.00[M+H]⁺; HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.36-8.33(m,1H), 7.80-7.62(m,1H), 7.60-7.36(m,2H), 5.30-5.26(m,1H), 4.85-4.75(m,1H), 3.91-3.79(m,0.5H), 3.53-3.46(m,1.5H), 3.17-3.09(m,3H), 3.05-2.90(m,1H), 2.88-2.74(m,1H), 2.21-2.12(m,2H), 1.44-1.35(m,3H). Chiral HPLC: CHIRALPAK IA-3 4.6*50mm,3um; 流动相 A: (0.1%二乙胺) 正己烷, 流动相 B: 乙醇; 流动相 A:流动相 B=80:20; 流速: 1 毫升/分钟; 温度: 25 摄氏度; 保留时间: 2.67 分钟。

实施例 9a 和 9b: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧化代-3-(4-(三氟甲基)-7H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺和(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧化代-3-(4-(三氟甲基)-7H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷甲酰胺的合成



第一步：叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(5-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊二烯[b]吡啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸酯的合成

将叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(5-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊二烯[b]吡啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸酯（500 毫克，0.85 毫摩尔）溶于甲醇（10 毫升）中，再加入硼氢化钠（48 毫克，1.27 毫摩尔），混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完全后，将反应液倒入水（30 毫升）中，用乙酸乙酯（10 毫升*2）萃取，合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，残留物用硅胶柱层析纯化（乙酸乙酯：石油醚=40:60）得到叔丁基(4S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(5-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯（360 毫克，0.60 毫摩尔，产率 71%），为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 591[M+H]⁺；

第二步：S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-7H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺(化合物 9a)和(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-7H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺(化合物 9b)的合成

将叔丁基(4S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(5-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯（200 毫克，0.34 毫摩尔）和对甲苯磺酸吡啶嗡盐（170 毫克，0.38 毫摩尔）溶于 1,2-二氯乙烷（10 毫升），在 100 摄氏度下搅拌 6 小时。反应完全后，体系冷却至室温，混合物中加入水（20 毫升），用二氯甲烷（5 毫升*2）萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，所得粗产品用高效液相色谱法纯化（色谱柱：XBridge Shield RP18 OBD Column, 19*150 mm, 5 μ m；流动相 A: 10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液，流动相 B: 乙腈；流速: 60 毫升/分钟；梯度: 10 分钟内从 30% B 到 70% B；波长: 220 纳米；保留时间: 9.12 分钟）得到 40mg 旋转异构体混合物，混合物经手性拆分（手性柱：CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 cm, 5 μ m；流动相 A: 0.1% 二乙胺的正己烷溶液，流动相 B: 乙醇；流速: 20 毫升/分钟；梯度: 11 分钟内从 20% B 到 20% B；波长: 220 纳米；保留时间 1: 9 分钟，保留时间 2: 10.3 分钟）得到旋转异构体 1 (化合物 9a)（4.95 毫克，0.01 毫摩尔，产率 3.09%），为白色固体和旋转异构体 2 (化合物 9b)（14.95 毫克，0.03 毫摩尔，产率 9.34%），为白色固体。

化合物 9a：旋转异构体 1，前峰。

LCMS (ESI) m/z: 473.00[M+H]⁺；HTEM (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 8.42-8.25(m, 1H), 8.11-7.41(m, 2H), 7.40-7.14(m, 2H), 7.13-6.80(m, 1H), 5.44-4.72(m, 1H), 3.72-3.48(m, 3H), 3.39-3.14(m, 4H).

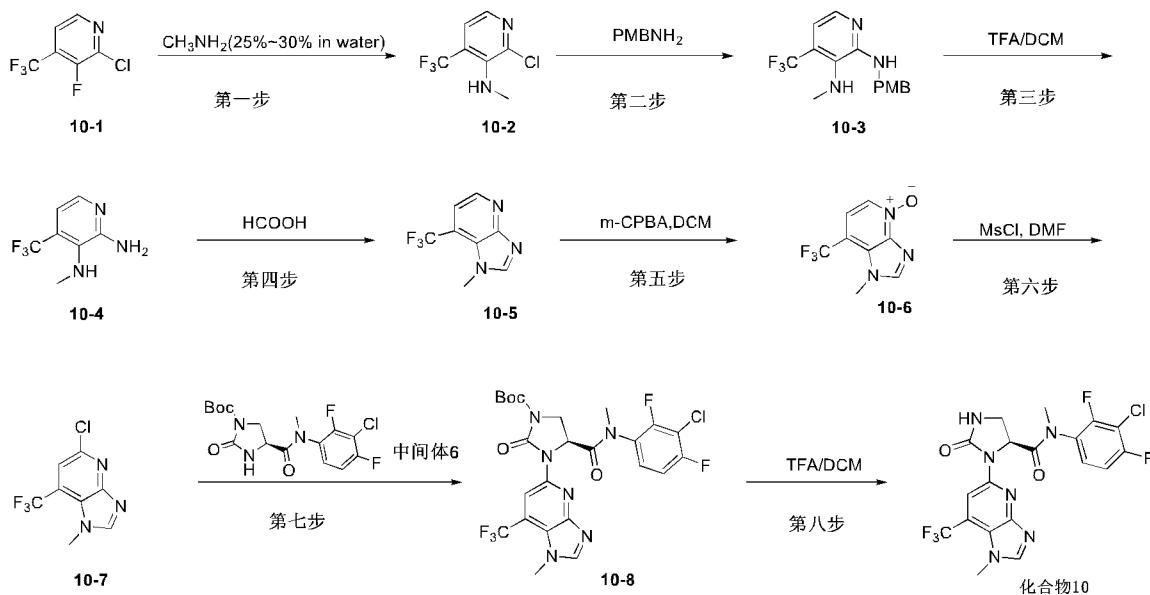
Chiral HPLC: CHIRAL Cellulose-SB4.6*100mm, 3um；流动相 A: (0.1% 甲酸) 正己烷，流动相 B: 乙醇；流动相 A: 流动相 B=80:20；流速: 1 毫升/分钟；温度: 25 摄氏度；保留时间: 3.52 分钟。

化合物 9b：旋转异构体 2，后峰。

LCMS (ESI) m/z: 472.95[M+H]⁺；HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 8.38-8.24(m, 1H), 7.81-7.34(m, 2H), 7.33-7.04(m, 2H), 7.03-6.78(m, 1H), 5.32-4.51(m, 1H), 3.73-3.44(m, 3H), 3.41-3.09(m, 4H).

Chiral HPLC: CHIRAL Cellulose-SB4.6*100mm, 3um；流动相 A: (0.1% 甲酸) 正己烷，流动相 B: 乙醇；流动相 A: 流动相 B=80:20；流速: 1 毫升/分钟；温度: 25 摄氏度；保留时间: 3.94 分钟。

实施例 10: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-3-(1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺的合成 (化合物 10)



第一步：2-氯-N-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-3-胺的合成

称取2-氯-3-氟-4-(三氟甲基)吡啶(10.00克, 0.05摩尔)于反应瓶中, 再加入甲胺水溶液(20.00毫升, 25%~30%含量), 混合物在室温下搅8小时。反应结束后, 往混合物中加入水(100毫升), 用二氯甲烷(50毫升*3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥, 过滤除去无水硫酸钠, 浓缩得到2-氯-N-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-3-胺粗品(6.52克), 为黄色油状物。将其用于下一步反应而无需纯化。LCMS (ESI) m/z: 211[M+H]⁺

第二步：N²-(4-甲氧基苄基)-N³-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2, 3-二胺的合成

取2-氯-N-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-3-胺(6.32克, 30.01毫摩尔)于反应瓶中, 加入对甲氧基苄胺(12.00毫升), 混合物于140°C搅拌过夜。反应结束后, 体系冷却至室温, 往混合物加入水(100毫升), 用二氯甲烷(50毫升*3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥, 过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 粗产物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=50: 50)得到N²-(4-甲氧基苄基)-N³-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2, 3-二胺(3.58克, 11.47毫摩尔, 收率38%), 为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 312[M+H]⁺

第三步：N³-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2, 3-二胺的合成

将N²-(4-甲氧基苄基)-N³-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2, 3-二胺(2.00克, 10.47毫摩尔)溶于三氟乙酸(1.00毫升)和二氯甲烷(5.00毫升)的混合溶液中, 混合物于60°C搅拌过夜。反应结束后, 减压浓缩除去溶剂, 加入二氯甲烷(20毫升)打浆30分钟, 过滤, 滤饼用二氯甲烷(10毫升*3)洗, 滤饼干燥得到N³-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2, 3-二胺粗品(2.2克), 为白色固体。将其用于下一步反应无需纯化。LCMS (ESI) m/z: 192[M+H]⁺

第四步：1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶的合成

称取N³-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2, 3-二胺(1.35克, 6.71毫摩尔)于反应瓶中, 加入甲酸(10.00毫升)溶解。混合物于100°C下搅拌过夜。反应结束后, 体系冷却至室温, 混合物中加入水(50毫升), 用二氯甲烷(20毫升*3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥, 过滤除去无水硫酸钠, 滤液减压浓缩得到1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶粗品(1.35克), 为黄色油状物。将其用于下一步反应无需纯化。LCMS (ESI) m/z: 202[M+H]⁺

第五步：1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶 4-氧化物的合成

称取 1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶(1.00 克, 4.97 毫摩尔)于反应瓶中, 加入二氯甲烷(10.00 毫升)溶解, 将间氯过氧苯甲酸(1.72 克, 9.94 毫摩尔)加入体系中, 混合物于室温下搅拌 6 小时。反应结束后, 粗产物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=65: 35)得到 1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶 4-氧化物(0.52 克, 2.38 毫摩尔, 产率 48%), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 218[M+H]⁺

第六步：5-氯-1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶的合成

称取 1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶 4-氧化物(400 毫克, 1.84 毫摩尔)于反应瓶中, 加入 N,N-二甲基甲酰胺(10.00 毫升)溶解, 再加入甲基磺酰氯(211 毫克, 1.84 毫摩尔), 混合物于 80°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 体系冷却至室温, 混合物中加入饱和碳酸氢铵水溶液(30 毫升), 用二氯甲烷(10 毫升*3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥, 过滤除去无水硫酸钠, 滤液减压浓缩得到 5-氯-1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶粗品(350 毫克), 为黄色油状物。将其用于下一步反应无需纯化。LCMS (ESI) m/z: 236[M+H]⁺

第七步：叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯的合成

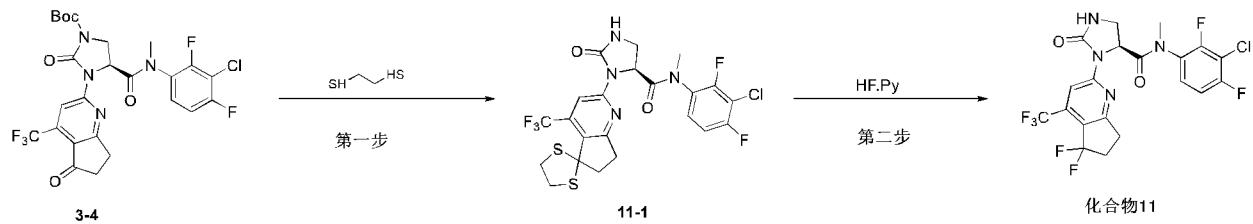
称取 5-氯-1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶(100 毫克, 0.42 毫摩尔)于反应瓶中, 加入 1,4-二氧六环(1.00 毫升)溶解, 再依次加入叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯(165 毫克, 0.42 毫摩尔)、三(二亚苄基丙酮)二钯(51 毫克, 0.08 毫摩尔)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(26 毫克, 0.08 毫摩尔)和碳酸铯(211 毫克, 1.84 毫摩尔), 混合物在氮气氛围下于 80°C 搅拌 2 小时。反应结束后, 体系冷却至室温, 混合物中加入水(30 毫升), 用二氯甲烷(10 毫升*3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥, 过滤除去无水硫酸钠, 滤液减压浓缩得到叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯粗品(350 毫克), 为黄色油状物。将其用于下一步反应无需纯化。LCMS (ESI) m/z: 589[M+H]⁺

第八步：(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-3-(1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺的合成

将叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯(350 毫克, 0.59 毫摩尔)溶于三氟乙酸(1.00 毫升)和二氯甲烷(5.00 毫升)混合物溶液中, 室温搅拌 2 小时。混合物经真空浓缩得到粗品, 粗品用高效液相色谱法纯化(色谱柱: XBridge Shield RP18 OBD Column, 19*150 mm, 5 μ m, 流动相 A: 10 毫摩尔/升甲酸水溶液, 流动相 B: 乙腈, 流速: 60 毫升/分钟, 洗脱梯度: 9.33 分钟内流动相 B 从 20% 升至 50%, 检测波长: 220 纳米, 保留时间: 7.58 分钟)得到(S)-(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-3-(1-甲基-7-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺(84.70 毫克, 0.173 毫摩尔, 产率 29%), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 489.05[M+H]⁺; HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.57(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.37(brs, 1H), 7.45(brs, 1H), 7.24(s, 1H), 5.85-4.75(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.72-3.32(m, 2H), 3.31-3.12(m, 3H)。

实施例 11: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(5, 5-二氟-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊二烯[b]吡啶

-2-基)-N-甲基-2-氧化咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 11)



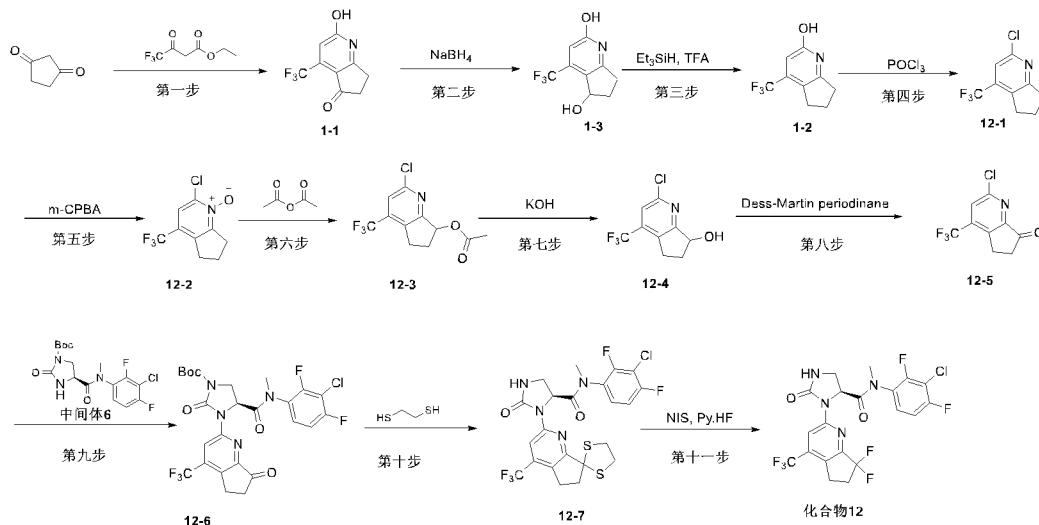
第一步: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧化-3-(4-(三氟甲基)-6, 7-二氢螺环[环戊[b]吡啶-5, 2'-[1, 3]二硫兰]-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺的合成

取叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧化-3-(5-氧化-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊二烯[b]吡啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸酯(100毫克, 0.17毫摩尔)于反应瓶中, 加入乙酸(2.00毫升)溶解, 依次加入乙烷-1, 2-二硫醇(24毫克, 0.25毫摩尔)和三氯化铝(5毫克, 0.03毫摩尔), 混合物于100°C搅拌过夜。反应结束后, 体系冷却至室温, 往混合物加入水(20毫升), 用二氯甲烷(10毫升*3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥, 过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 粗产物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=35: 65)得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧化-3-(4-(三氟甲基)-6, 7-二氢螺环[环戊[b]吡啶-5, 2'-[1, 3]二硫兰]-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺(80毫克, 0.14毫摩尔, 收率83%), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 565[M+H]⁺

第二步: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(5, 5-二氟-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊二烯[b]吡啶-2-基)-N-甲基-2-氧化咪唑烷-4-甲酰胺的合成

将碘代琥珀酰亚胺(35毫克, 0.18毫摩尔)溶于二氯甲烷(5.00毫升)中, 混合物冷却至-78°C, 然后加入(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧化-3-(4-(三氟甲基)-6, 7-二氢螺环[环戊[b]吡啶-5, 2'-[1, 3]二硫兰]-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺(50毫克, 0.08毫摩尔), 再在此温度下加入氢氟酸吡啶盐(5毫克, 0.18毫摩尔), 混合物在-78°C搅拌1小时, 反应完全后, 往体系中加入水(10毫升), 用二氯甲烷(5毫升*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 残留物经高效液相色谱法纯化(色谱柱: XBridge Shield RP18 OBD column, 19*150 mm, 5 μm; 流动相 A: 0.05%甲酸水溶液, 流动相 B: 乙腈; 流速: 60毫升; 洗脱梯度: 8分钟内流动相B从35%升到70%; 检测波长: 220纳米; 保留时间: 7.67分钟)得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(5, 5-二氟-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-N-甲基-2-氧化咪唑烷-4-甲酰胺(4.66毫克, 0.008毫摩尔, 产率10%), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 511.20(M+H)⁺; HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8.56(s, 1H), 7.78-7.35(m, 3H), 5.01-4.75(m, 1H), 3.62-3.41(m, 2H), 3.33-3.11(m, 5H), 2.80-2.53(m, 2H).

实施例 12: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(7, 7-二氟-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-N-甲基-2-氧化咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 12)



第一步：2-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-5-酮的合成

将 1, 3-环戊烷二酮(100.00 克, 1.02 摩尔)、4, 4, 4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(281.50 克, 1.53 摩尔)、醋酸铵(392.00 克, 5.09 摩尔)和 4-二甲氨基吡啶(24.91 克, 0.20 摩尔)溶于二氯乙烷(1 升)中, 放于 140°C 的高压釜中搅拌过夜。反应结束后, 体系冷却至室温。混合物倒入水(500 毫升)中, 用二氯甲烷(500 毫升*3)萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=80:20)纯化得到 2-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-5-酮(30.00 克, 0.14 摩尔, 产率 14%), 为粉红色固体。LCMS(ESI)m/z:218[M+H]⁺

第二步：4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2, 5-二醇的合成

将 2-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-5-酮(30.00 克, 138.15 毫摩尔)溶于甲醇(600 毫升)溶液中, 加入硼氢化钠(26.13 克, 690.77 毫摩尔), 在室温下搅拌 12 小时。反应结束后, 将所得混合物减压浓缩, 倒入水(500 毫升)中, 用二氯甲烷(500 毫升*3)萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到 4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2, 5-二醇粗品(35.00 克), 为白色固体。粗品直接用于下一步反应而无需纯化。LCMS(ESI)m/z:220[M+H]⁺

第三步：4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2-醇的合成

将 4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2, 5-二醇(30.00 克, 0.13 摩尔)溶于三乙基硅烷(60 毫升)和三氟乙酸(300 毫升)的混合溶液中, 混合物在 50°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 体系冷却至室温。将所得混合物减压浓缩得到粗产品, 粗品通过硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=55:45)纯化得到 4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2-醇(15.02 克, 0.07 毫摩尔, 产率 54%), 为黄色油状物。LCMS(ESI)m/z:204[M+H]⁺

第四步：2-氯-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶的合成

将 4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2-醇(10.00 克, 49.21 毫摩尔)在室温下加入三氯氧磷(200 毫升)的溶液中。将混合物在 60°C 下搅拌 12 小时。反应结束后, 体系冷却至室温, 将所得混合物减压浓缩, 得到 2-氯-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶粗品(10.01 克), 为黄色油状物。粗品直接用于下一步反应而无需纯化。LCMS(ESI)m/z:222[M+H]⁺

第五步：2-氯-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-1-氧化物的合成

将 2-氯-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶(1.00 克, 4.52 毫摩尔)溶于二氯甲烷(20 毫升)溶

液中，室温下加入间氯过氧苯甲酸(3.12克，18.04毫摩尔，85%含量)。混合物在40°C下搅拌过夜。反应结束后，体系冷却至室温，混合物倒入水(10毫升)中，用二氯甲烷(10毫升×2)萃取，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，抽滤并减压浓缩得到粗产品。粗品通过硅胶柱层析纯化(石油醚：乙酸乙酯=45：55)得到2-氯-4-(三氟甲基)-6，7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-1-氧化物(350毫克，1.47毫摩尔，产率34%)，为黄色油状物。LCMS(ESI)m/z:**238[M+H]⁺**

第六步：2-氯-4-(三氟甲基)-6，7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基乙酸酯的合成

将2-氯-4-(三氟甲基)-6，7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-1-氧化物(350毫克，1.47毫摩尔)溶于乙酸酐(10毫升)中。将混合物在100°C下搅拌2小时。反应结束后，体系冷却至室温，直接减压浓缩，粗品通过硅胶柱层析(石油醚：乙酸乙酯=70：30)纯化得到2-氯-4-(三氟甲基)-6，7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基乙酸酯(350毫克，1.25毫摩尔，产率85%)，为黄色油状物。LCMS(ESI)m/z:**280[M+H]⁺**

第七步：2-氯-4-(三氟甲基)-6，7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇的合成

将2-氯-4-(三氟甲基)-6，7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-基乙酸酯(350毫克，1.25毫摩尔)和氢氧化钾(350毫克，6.26毫摩尔)溶解在乙醇(10毫升)和水(1毫升)的溶液中，混合物在室温下搅拌1小时。反应结束后，水相用2摩尔/升盐酸水溶液调pH至4，混合物用二氯甲烷(10毫升×2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥。抽滤并减压浓缩合并的有机相，粗品通过硅胶柱层析(石油醚：乙酸乙酯=90：10)洗脱，得到2-氯-4-(三氟甲基)-6，7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇(200毫克，0.84毫摩尔，产率67%)，为黄色油状物。LCMS(ESI)m/z:**238[M+H]⁺**

第八步：2-氯-4-(三氟甲基)-5，6-二氢-7H-环戊并[b]吡啶-7-酮的合成

将2-氯-4-(三氟甲基)-6，7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-7-醇(200毫克，0.84毫摩尔)和戴斯马丁氧化剂(714毫克，1.68毫摩尔)溶于二氯甲烷(4毫升)的溶液中，混合物在室温下搅拌1小时。反应结束后，用饱和碳酸氢钠溶液(10毫升)和饱和亚硫酸氢钠溶液(10毫升)淬灭反应。混合物用二氯甲烷(10毫升×2)萃取，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩合并的有机相。粗品通过硅胶柱层析(石油醚：乙酸乙酯=90：10)纯化，得到2-氯-4-(三氟甲基)-5，6-二氢-7H-环戊并[b]吡啶-7-酮(150毫克，0.63毫摩尔，产率76%)，为黄色油状物。LCMS(ESI)m/z:**236[M+H]⁺**

第九步：(S)-4-((3-氯-2，4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(7-氧代-4-(三氟甲基)-6，7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯的合成

将2-氯-4-(三氟甲基)-5，6-二氢-7H-环戊并[b]吡啶-7-酮(150毫克，0.64毫摩尔)、(S)-4-((3-氯-2，4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(**中间体6**，198毫克，0.51毫摩尔)，醋酸钯(14毫克，0.06毫摩尔)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(14毫克，0.06毫摩尔)和碳酸钾(263毫克，1.91毫摩尔)溶于二氧六环(3毫升)溶液中，在80°C下反应2小时。反应结束后，体系冷却至室温，将反应液倒入水(10毫升)中，所得混合物用乙酸乙酯(10毫升×2)萃取，用饱和食盐水洗涤合并的有机层，用无水硫酸钠干燥。过滤后，滤液减压浓缩。粗品通过硅胶柱层析纯化(石油醚：乙酸乙酯=60：40)纯化，得到(S)-4-((3-氯-2，4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(7-氧代-4-(三氟甲基)-6，7-二氢-5H-环戊并[b]吡啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(140毫克，0.23毫摩尔，产率37%)，为黄色油状物。LCMS(ESI)m/z:**590[M+H]⁺**

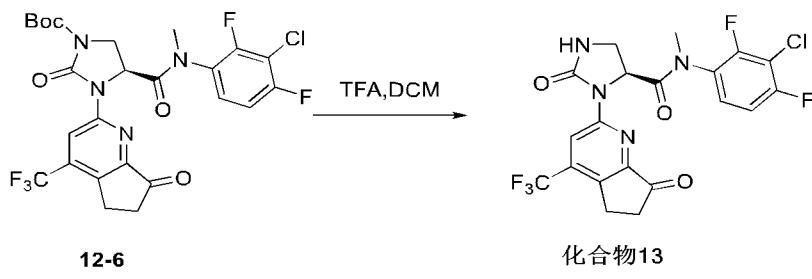
第十步：(S)-N-(3-氯-2，4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-5，6-二氢螺[环戊并[b]吡啶-7，2'-[1，3]二硫杂环戊烷]-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺的合成

将(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(7-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(70 毫克, 0.12 毫摩尔)溶于冰醋酸(5 毫升)中, 再加入乙二硫醇(33 毫克, 0.30 毫摩尔), 反应体系用氮气置换三次。将所得混合物在 100°C 搅拌过夜。反应结束后, 体系冷却至室温, 将反应液倒入水(10 毫升)中, 所得混合物用乙酸乙酯(5 毫升×3)萃取。用饱和食盐水洗涤合并的有机层, 再用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。粗品通过硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=60:40)纯化得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-5, 6-二氢螺[环戊并[b]吡啶-7, 2'-[1, 3]二硫杂环戊烷]-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺(60 毫克, 0.11 毫摩尔, 产率 89%), 为黄色固体。LCMS(ESI)m/z:**565**[M+H]⁺

第十一步：(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(7, 7-二氟-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺的合成

将 N-溴代丁二酰亚胺 (16 毫克, 0.09 毫摩尔)溶于二氯甲烷(2.00 毫升)中加入吡啶氢氟酸盐(5 毫克, 0.05 毫摩尔), 将所得混合物在-78°C下搅拌 0.5 小时。然后在-78°C下加入(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-5, 6-二氢螺[环戊并[b]吡啶-7, 2'-[1, 3]二硫杂环戊烷]-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺(25 毫克, 0.04 毫摩尔)。将所得混合物在-40°C下搅拌 2 小时。反应完全后, 将反应物倒入水 (10 毫升) 中, 用二氯甲烷 (10 毫升*2) 萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥后, 抽滤将滤液旋干, 粗产品用高效液相色谱法纯化(色谱柱: Xselect CSH OBD Column 30*150mm 5um; 流动相 A:10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液, 流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升/分钟; 洗脱梯度: 10 分钟内流动相 B 从 40% 升到 60%; 检测波长: 220 纳米; 保留时间: 8.93 分钟)得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(7, 7-二氟-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺(3.15 毫克, 0.006 毫摩尔, 产率 14%), 为白色固体。 HNMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8.71(s, 1H), 7.94-7.88(m, 1H), 7.18-7.13(m, 1H), 4.99-4.95(m, 1H), 3.66-3.56(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.16-3.10(m, 2H), 2.74-2.63 (m, 2H). $\text{LCMS}(\text{ESI})\text{m/z: 510.80}[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

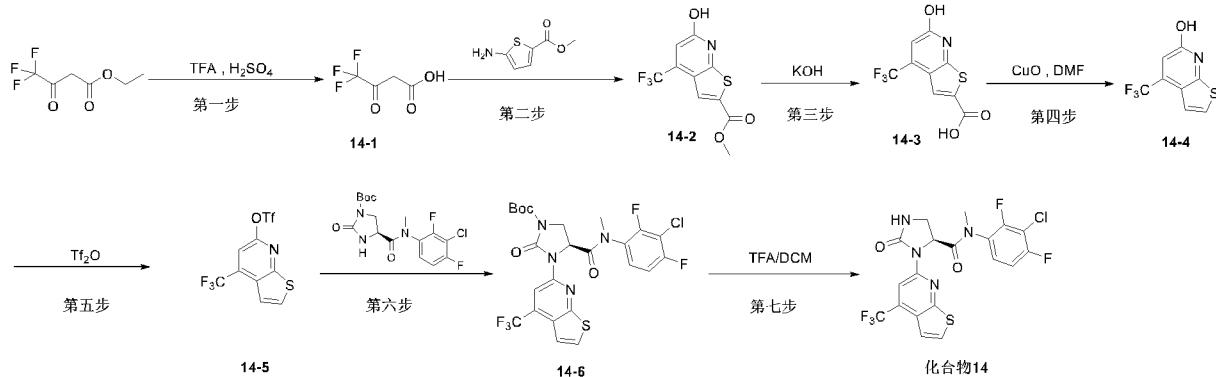
实施例 13: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(7-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 13)



将(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(7-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(50 毫克, 0.08 毫摩尔)溶于三氟乙酸 (1 毫升)和二氯甲烷(5 毫升)中, 体系室温搅拌 1 小时。反应结束后, 所得混合物减压浓缩。粗产物用高效液相色谱法纯化(色谱柱:XBridge Shield RP18 OBD 柱, 30×150mm, 5 μ m; 流动相 A:10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液, 流动相 B:乙腈; 流速:60 毫升/分钟; 梯度:8 分钟内 25% B 到 70% B; 波长:220 纳米; 保留时间:7.53 分钟)得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(7-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)

咪唑烷-4-甲酰胺(10.68 毫克, 0.02 毫摩尔, 产率 26%), 为白色固体。 $\text{HNMR}(400 \text{ MHz}, \text{DMSO}-\text{d}_6)$: δ ppm 8.78(s,1H), 8.59-8.53(m,1H), 7.80(s,1H), 7.53-7.47(m,1H), 4.89-4.86(m,1H), 3.52-3.49(m, 1H), 3.24-3.03(m,6H), 2.81-2.67(m,2H)。LCMS (ESI)m/z: 488.80 [M+H]⁺。

实施例 14: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧化-3-(4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基)咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 14)



第一步: 将 4, 4, 4-三氟-3-氧化丁酸乙酯(10.00 克, 54.32 毫摩尔)、三氟乙酸 (3.10 克, 27.16 毫摩尔)和浓硫酸(1.33 克, 13.58 毫摩尔)的反应体系在氮气保护下 90°C 反应过夜。反应结束后, 体系冷却至室温, 将混合物滴加到饱和碳酸氢钠水溶液 (50 毫升) 中, 用乙酸乙酯 (25 毫升) 萃取, 水相用 2 摩尔/升盐酸水溶液调 pH 至 4, 再用乙酸乙酯 (25 毫升*2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到 4, 4, 4-三氟-3-氧化丁酸粗品(5.00 克), 为无色油状物。粗品直接用于下一步而无需纯化。LCMS (ESI)m/z: 157 [M+H]⁺

第二步: 将 4, 4, 4-三氟-3-氧化丁酸(5.00 克, 32.04 毫摩尔)和 5-氨基噻吩-2-羧酸甲酯(5.04 克, 32.04 毫摩尔)加入冰醋酸 (100.00 毫升)中 80°C 反应 2 小时。反应结束后, 将所得混合物减压浓缩。粗品通过硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=70 : 30)纯化, 得到 6-羟基-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(1.10 克, 3.95 毫摩尔, 产率 25%), 为黄色固体。LCMS (ESI)m/z: 278[M+H]⁺

第三步: 将 6-羟基-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(1.01 克, 3.61 毫摩尔)溶于甲醇 (16 毫升) 和水(2 毫升)的溶液中, 加入氢氧化钾 (606 毫克, 10.83 毫摩尔)。将混合物在 50°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 体系冷却至室温, 混合物用 2 摩尔/升盐酸水溶液调 pH 至 4, 再用乙酸乙酯 (20 毫升*3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩合并的有机相。粗品通过硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=80 : 20)纯化, 得到 6-羟基-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸 (900 毫克, 3.4 毫摩尔, 产率 95%), 为黄色固体。LCMS (ESI)m/z: 264 [M+H]⁺

第四步: 将 6-羟基-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸(600 毫克, 2.28 毫摩尔)和氧化亚铜 (652 毫克, 4.56 毫摩尔)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (12 毫升)的溶液中, 将混合物在 140°C 下搅拌 12 小时。反应结束后, 体系冷却至室温, 将反应液倒入水 (20 毫升) 中, 混合物用乙酸乙酯 (20 毫升*2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤并减压浓缩合并的有机相。粗品通过硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=85 : 15)纯化, 得到 4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-醇(300 毫克, 1.36 毫摩尔, 产率 60%), 为淡黄色固体。LCMS (ESI)m/z: 220 [M+H]⁺

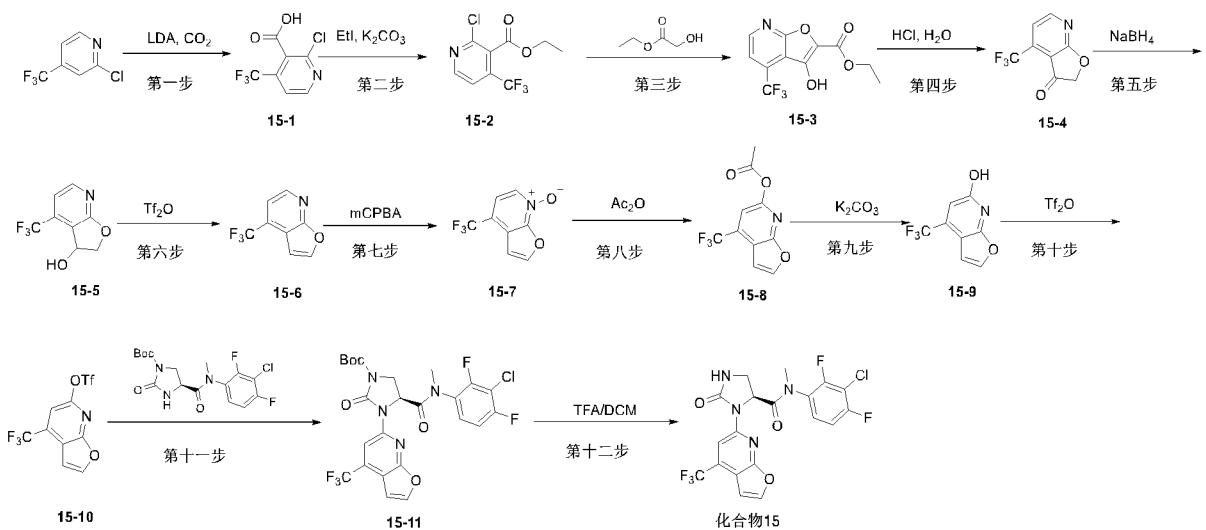
第五步: 将 4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-醇(200 毫克, 0.91 毫摩尔)溶于二氯甲烷 (5 毫升)

中，加入三乙胺(808 毫克， 8 毫摩尔)。在-45℃下，将三氟甲磺酸酐(772 毫克， 2.74 毫摩尔)加入到溶液中。混合物在室温下搅拌 2 小时。反应结束后，将反应液倒入水 (10 毫升) 中，用二氯甲烷 (10 毫升*2) 萃取。合并有机相并用无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩合并的有机相。粗品通过硅胶柱层析 (石油醚：乙酸乙酯=85 : 15) 纯化，得到 4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯(240 毫克，0.68 毫摩尔，产率 75%)，为无色油状物。LCMS(ESI)m/z: 352[M+H]⁺

第六步：将 4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯(100 毫克，0.28 毫摩尔)、(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(**中间体 6**，110 毫克，0.28 毫摩尔)、三(二亚苄基丙酮)二钯(26 毫克，0.03 毫摩尔)，4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (16 毫克，0.03 毫摩尔) 和碳酸钾 (117 毫克，0.85 毫摩尔) 溶于甲苯 (3 毫升) 溶液中，混合物在氮气氛围中 80℃ 下反应 2 小时。反应结束后，体系冷却至室温，将反应液倒入水 (20 毫升) 中，所得混合物用乙酸乙酯(10 毫升×2)萃取。用饱和食盐水洗涤合并的有机层，再用无水硫酸钠干燥。过滤后，滤液减压浓缩。粗品通过硅胶柱层析 (石油醚：乙酸乙酯=50 : 50) 纯化，得到(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(100 毫克，0.17 毫摩尔，产率 59%)，为无色油状物。LCMS (ESI)m/z: 591 [M+H]⁺

第七步：将(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(100 毫克，0.17 毫摩尔)溶于三氟乙酸 (1 毫升) 和二氯甲烷(5 毫升) 中，体系室温搅拌 1 小时。反应结束后，所得混合物直接减压浓缩。粗产物用高效液相色谱法纯化 (色谱柱:Xselect CSH C18 OBD 柱 30*150mm 5μm；流动相 A: 0.05% 甲酸水溶液，流动相 B: 乙腈；流速:60 毫升/分钟；梯度:8 分钟内 50% B 到 90% B；波长:220 纳米；保留时间:6.22 分钟) 得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基)咪唑烷-4-甲酰胺(52.37 毫克，0.11 毫摩尔，产率 63%)，为白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.71-8.66(m, 1H), 7.96-7.89(m, 1H), 7.82-7.65(m, 2H), 7.52-7.41(m, 2H), 5.82-4.67(m, 1H), 3.58-3.48(m, 1H), 3.42-3.37(m, 1H), 3.23-3.10(m, 3H). LCMS (ESI)m/z: 490.95 [M+H]⁺

实施例 15: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)呋喃并[2, 3-b]吡啶-6-基)咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 15)



第一步：取 2-氯-4-(三氟甲基)吡啶（20.00 克，110 毫摩尔）溶于四氢呋喃（400 毫升）中，降温至零下 78 摄氏度，滴加二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液（110 毫升，220 毫摩尔，2 摩尔/升）。混合物在零下 78 摄氏度下搅拌 2 小时后，持续通入二氧化碳气体 15 分钟。反应完成后，加入氯化铵饱和溶液（200 毫升），用乙酸乙酯（100 毫升*2）萃取。保留水相，加入 2 摩尔/升盐酸水溶液调节 pH 至 3 左右，用乙酸乙酯（50 毫升*3）萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得 2-氯-4-(三氟甲基)烟酸粗品（19.00 克），为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 226[M+H]⁺

第二步：取 2-氯-4-(三氟甲基)烟酸（19.00 克，85 毫摩尔）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（400 毫升）中，加入碳酸钾（23.50 克，170 毫摩尔）和碘乙烷（14.58 克，93.5 毫摩尔），室温下搅拌 6 小时。反应完成后，加入水（800 毫升），用乙酸乙酯（400 毫升*3）萃取，合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，所得粗产品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=70:30)纯化得到 2-氯-4-(三氟甲基)烟酸乙酯（21.01 克，83 毫摩尔，97.6%产率），为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 254[M+H]⁺

第三步：取 2-羟基乙酸乙酯（21.61 克，208 毫摩尔）溶于乙二醇二甲醚（400 毫升）溶液中，降温至 0 摄氏度，加入氢化钠（6.66 克，166 毫摩尔，60%含量），混合物在 0 摄氏度下搅拌 1 小时，并逐渐升至室温。再加入 2-氯-4-(三氟甲基)烟酸乙酯（21.01 克，83 毫摩尔），体系升温至 75 摄氏度，搅拌 3 小时。反应完成后，体系冷却至室温，加入水（300 毫升），用乙酸乙酯（300 毫升*3）萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，所得粗产品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=55:45)纯化得到 3-羟基-4-(三氟甲基)呋喃并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸乙酯（20.31 克，73.9 毫摩尔，89.1%产率），为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 276[M+H]⁺

第四步：取 3-羟基-4-(三氟甲基)呋喃并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸乙酯（20.31 克，73.9 毫摩尔）溶于 4 摩尔/升盐酸水溶液（200 毫升）中，体系升温至 100 摄氏度，搅拌 12 小时。反应完成后，体系冷却至室温，用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8，再用乙酸乙酯（200 毫升*3）萃取。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，所得粗产品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=60:40)纯化得到 4-(三氟甲基)呋喃并[2, 3-b]吡啶-3(2H)-酮（4.05 克，19.95 毫摩尔，27.1%产率），为淡黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 204[M+H]⁺

第五步：取 4-(三氟甲基)呋喃并[2, 3-b]吡啶-3(2H)-酮（4.01 克，19.7 毫摩尔）溶于甲醇（80 毫升）中，加入硼氢化钠（1.52 克，40 毫摩尔），混合物室温下搅拌 2 小时。反应完成后，搅拌下将反应液慢慢加入水（100 毫升）中，用乙酸乙酯（50 毫升*3）萃取。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，得到 4-(三氟甲基)-2, 3-二氢呋喃并[2, 3-b]吡啶-3-醇粗品（4.21 克），为白色油状物。粗品直接用于下一步而无需纯化。LCMS (ESI) m/z: 206[M+H]⁺

第六步：取 4-(三氟甲基)-2, 3-二氢呋喃并[2, 3-b]吡啶-3-醇（4.02 克，19.5 毫摩尔）溶于二氯甲烷（80 毫升）中，滴加三氟甲磺酸酐（11.02 克，39 毫摩尔），室温下搅拌 6 小时。反应完成后，将反应液倒入水（100 毫升）中，用二氯甲烷（50 毫升*2）萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，得到 4-(三氟甲基)呋喃并[2, 3-b]吡啶（1.21 克，6.5 毫摩尔，33%产率），为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 188[M+H]⁺

第七步：将 4-(三氟甲基)呋喃并[2, 3-b]吡啶(0.80 克，4.28 毫摩尔)溶于二氯甲烷（10.00 毫升）中，加入间氯过氧苯甲酸（1.56 克，8.56 毫摩尔）。混合物在 40°C 搅拌 36 小时。反应完成后，向混合物中

加入饱和碳酸氢钠水溶液(20 毫升), 再用二氯甲烷(10 毫升*2)萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗产品用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=90:10)纯化, 得到 4-(三氟甲基)呋喃并[2, 3-b]吡啶-7-氧化物(0.40 克, 46%产率, 1.9 毫摩尔), 为棕色固体。LCMS (ESI) m/z: 204[M+H]⁺

第八步: 将 4-(三氟甲基)呋喃并[2, 3-b]吡啶-7-氧化物(300 毫克, 1.48 毫摩尔)溶于乙酸酐(6.00 毫升)中。混合物在 100°C 搅拌 1 小时。反应完成后, 反应液直接减压浓缩。所得粗产品用反相色谱法(10%碳酸氢铵水溶液:乙腈=50: 50)纯化, 得到 4-(三氟甲基)呋喃并[3, 2-e]吡啶-6-基乙酸酯(120 毫克, 0.48 毫摩尔, 33%产率), 为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 246[M+H]⁺

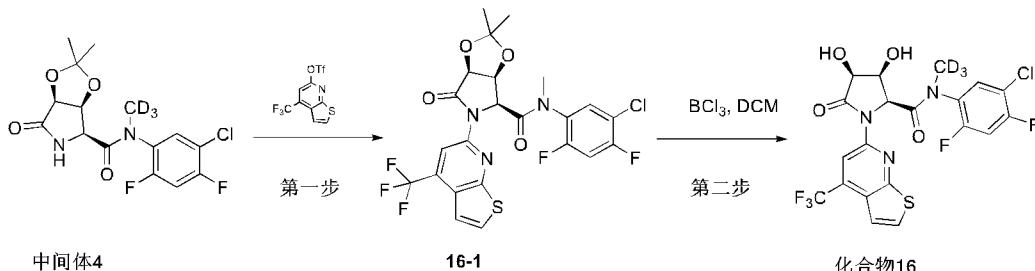
第九步: 将 4-(三氟甲基)呋喃并[3, 2-e]吡啶-6-基乙酸酯(120 毫克, 0.48 毫摩尔)和碳酸钾 (202 毫克, 1.47 毫摩尔)溶于乙醇(5 毫升)和水 (0.50 毫升)中。混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后, 用二氯甲烷(10 毫升*2)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 所得粗产品用硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=50:50)纯化, 得到 4-(三氟甲基)呋喃并[2, 3-b]吡啶-6-醇(55 毫克, 0.26 毫摩尔, 55%产率), 为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 204[M+H]⁺

第十步: 在-45°C 下, 将 4-(三氟甲基)呋喃并[2, 3-b]吡啶-6-醇(50 毫克, 0.25 毫摩尔)溶于二氯甲烷 (2.00 毫升)中, 加入三氟甲磺酸酐(104 毫克, 0.37 毫摩尔)和三乙胺 (49 毫克, 0.49 毫摩尔)。混合物在室温下搅拌 2 小时。反应完成后, 将反应液倒入水 (10 毫升) 中, 用二氯甲烷 (5 毫升*3) 萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。所得粗产品用硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=75:25)纯化, 得到 4-(三氟甲基)呋喃并[2, 3-e]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯(70 毫克, 0.21 毫摩尔, 85%产率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 336[M+H]⁺

第十一步: 将 4-(三氟甲基)呋喃并[2, 3-e]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯(70 毫克, 0.21 毫摩尔), (S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(**中间体 6**, 65 毫克, 0.17 毫摩尔)三(二亚苄基丙酮)二钯 (19 毫克, 0.02 毫摩尔), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (12 毫克, 0.02 毫摩尔)和碳酸钾(86 毫克, 0.63 毫摩尔)溶于二氧六环 (3 毫升) 溶液中, 混合物在氮气氛围中 80°C 下反应 2 小时。反应完成后, 体系冷却至室温, 将反应液倒入水 (10 毫升) 中, 用乙酸乙酯 (5 毫升*3) 萃取。合并有机层用无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩。所得粗产品用硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=25:75)纯化, 得到(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)呋喃并[2, 3-b]吡啶-6-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(55 毫克, 0.09 毫摩尔, 46%产率)。为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 575[M+H]⁺

第十二步: 将(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)呋喃并[2, 3-b]吡啶-6-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(50 毫克, 0.09 毫摩尔)溶于三氟乙酸 (1 毫升)和二氯甲烷(5 毫升)中, 体系在室温搅拌 1 小时。反应结束后, 所得混合物直接减压浓缩。粗产物用高效液相色谱法纯化 (色谱柱:Kinetex EVO prep C18, 30*150, 5 μm; 流动相 A:10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液, 流动相 B:乙腈; 流速:60 毫升/分钟; 梯度:10 分钟内 25% B 到 65% B; 波长:220 纳米; 保留时间:9.03 分钟) 得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)呋喃并[2, 3-b]吡啶-6-基)咪唑烷-4-甲酰胺(12.35 毫克, 0.03 毫摩尔, 30%产率), 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.64(s, 1H), 8.04-8.01(m, 1H), 7.68(s, 1H), 7.26-7.20(m, 1H), 6.85(s, 1H), 5.04-4.90(m, 2H), 3.62-3.47 (m, 2H), 3.30(s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 474.80[M+H]⁺。

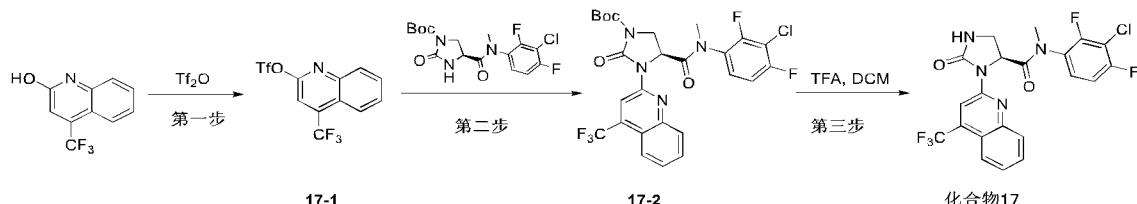
实施例 16: (2S, 3S, 4S)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-3, 4-二羟基-N-(甲基-D3)-5-氧代-1-(4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基)吡咯烷-2-甲酰胺（化合物 16）



第一步：将(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-2, 2-二甲基-N-(甲基-D3)-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氧化杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺 (**中间体 4**, 90 毫克, 0.24 毫摩尔), 4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯(**14-5**, 84 毫克, 0.24 毫摩尔), 碳酸钾(99 毫克, 0.72 毫摩尔)和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(14 毫克, 0.024 毫摩尔)溶于甲苯 (5 毫升)中, 然后加入三(二亚苄基丙酮)二钯(22 毫克, 0.024 毫摩尔), 混合物在氮气氛围中 80°C 下反应 2 小时。反应结束后, 将反应液倒入水 (10 毫升) 中, 用乙酸乙酯 (10 毫升×3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 粗产物用硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚=50: 50) 得到(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-N, 2, 2-三甲基-6-氧代-5-(4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基)四氢-4H-[1, 3]二氧化杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺(100 毫克, 0.19 毫摩尔, 产率 79.16%), 为黄色固体。LCMS (ESI)m/z: 562 [M+H]⁺

第二步：将(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-N, 2, 2-三甲基-6-氧代-5-(4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基)四氢-4H-[1, 3]二氧化杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺 (100 毫克, 0.19 毫摩尔)溶于二氯甲烷 (5 毫升)中，然后加入三氯化硼的二氯甲烷溶液 (0.28 毫升, 0.28 毫摩尔, 1 摩尔/升)，混合物在 0°C 条件下反应 1 小时。反应结束后，将反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液(10 毫升)中，再用二氯甲烷 (10 毫升×3)萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠，滤液浓缩得粗产物。粗产物用高效液相色谱法纯化(色谱柱：XBridge Prep OBD C18, 30×150mm 5um，流动相 A：10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液，流动相 B：乙腈，流速：60 毫升/分钟，洗脱梯度：10 分钟内流动相 B 从 20% 升至 60%，检测波长：220 纳米，保留时间：8.12 分钟)得到(2S, 3S, 4S)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-3, 4-二羟基-N-(甲基-D3)-5-氧代-1-(4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基)吡咯烷-2-甲酰胺(26.36 毫克, 0.05 毫摩尔, 产率 26.31%)，为白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ ppm 8.56-8.53(s, 1H), 8.11-8.04(m, 1H), 7.95-7.54(m, 2H), 7.51-7.49(m, 1H), 5.84-5.62(m, 2H), 5.30-4.93(m, 1H), 4.83-4.03(m, 2H). LCMS (ESI) m/z: 525.30 [M+H]⁺。

实施例 17: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)喹啉-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 17)

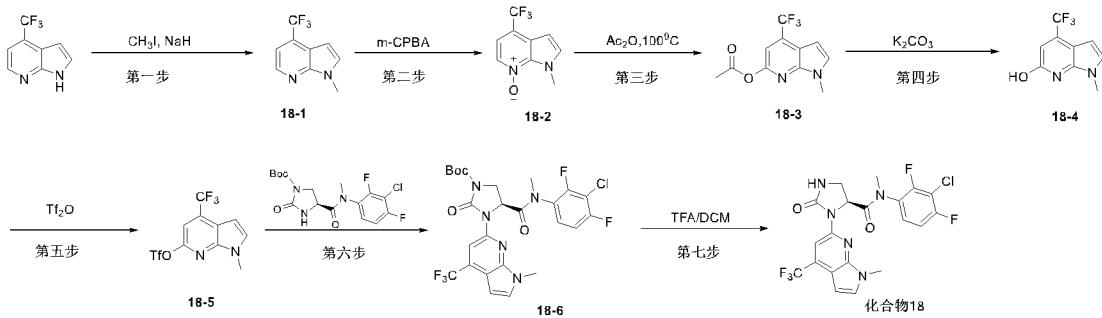


第一步：在 0°C 下，向 4-(三氟甲基)喹啉-2-醇(1.00 克，4.69 毫摩尔)的二氯甲烷(10.00 毫升)溶液中加入三氟甲磺酸酐(1.59 克，5.63 毫摩尔)、吡啶(0.74 克，9.38 毫摩尔)和 4-二甲氨基吡啶 (0.06 克，0.47 毫摩尔)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。反应结束后，混合物倒入水(20 毫升)中，再用二氯甲烷(10 毫升×2)萃取。合并有机层，用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤并浓缩，得到粗品。粗品通过硅胶层析柱(石油醚：乙酸乙酯=80:20)纯化，得到 4-(三氟甲基)喹啉-2-基三氟甲磺酸酯(0.98 克，2.8 毫摩尔，产率 61%)，为白色固体。LCMS (ESI)m/z:346[M+H]⁺

第二步：向 4-(三氟甲基)喹啉-2-基三氟甲磺酸酯(200 毫克, 0.58 毫摩尔)在二氧六环(5.00 毫升)中的溶液中加入(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(**中间体 6**, 225 毫克, 0.58 毫摩尔), 碳酸钾(159 毫克, 1.16 毫摩尔), 三(二亚苄基丙酮)二钯(53 毫克, 0.06 毫摩尔)和 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(320 毫克, 0.06 毫摩尔)。将混合物在氮气氛围中 80°C 搅拌 2 小时。反应结束后, 混合物倒入水(20 毫升)中, 用乙酸乙酯(10 毫升×2)萃取。合并有机层并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥并过滤、浓缩, 得到粗品。粗品通过硅胶层析柱(石油醚: 乙酸乙酯=60:40)纯化, 得到(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)喹啉-2-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(160 毫克, 0.27 毫摩尔, 产率 47%), 为白色固体。LCMS(ESI)m/z:**585**[M+H]⁺

第三步：将(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)喹啉-2-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(22 毫克, 0.017 摩尔)加入到三氟乙酸 (1.00 毫升)和二氯甲烷(5.00 毫升)的混合溶液中, 体系在室温下搅拌 2 小时, 反应完全后, 体系直接减压浓缩, 粗产物用高效液相色谱法纯化(色谱柱: XBridge Prep OBD C18, 30×150mm 5um, 流动相 A: 10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液, 流动相 B: 乙腈, 流速: 60 毫升/分钟, 洗脱梯度: 10 分钟内流动相 B 从 30% 升至 60%, 检测波长: 220 纳米, 保留时间: 9.21 分钟)得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)喹啉-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺(22.78 毫克, 0.005 摩尔, 产率 28%), 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.00-8.94(m, 1H), 8.05-7.81(m, 4H), 7.79-7.49(m, 3H), 5.86-4.97(m, 1H), 3.96-3.58(m, 1H), 3.56-3.38(m, 1H), 3.36-3.16(m, 3H). LCMS (ESI) m/z:**485.00** [M+H]⁺。

实施例 18: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-3-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-6-基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 18)



第一步：在 0°C 下向 4-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶(820 毫克, 4.40 毫摩尔)的 N,N-二甲基甲酰胺(10.00 毫升)溶液中加入氢化钠(440 毫克, 11.00 毫摩尔, 60% 含量)和碘甲烷(687 毫克, 4.84 毫摩尔)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。反应结束后，将混合物倒入水(20 毫升)中，再用乙酸乙酯(20 毫升×2)萃取。合并有机层，用饱和盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，抽滤并浓缩，粗品通过硅胶层析柱纯化(石油醚：乙酸乙酯=80:20)得到 1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶(450 毫克, 2.25 毫摩尔, 产率 51%)，为黄色固体。LCMS (ESI)m/z:201[M+H]⁺

第二步：向 1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶(200 毫克, 1.00 毫摩尔)在二氯甲烷(5 毫升)的溶液中加入间氯过氧苯甲酸(860 毫克, 5.00 毫摩尔)。混合物在室温下搅拌过夜。反应结束后，混合物用饱和亚硫酸钠溶液(10 毫升)和饱和碳酸氢钠溶液(10 毫升)淬灭，再用二氯甲烷(20 毫升×2)萃取。合并有机层并用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥并浓缩，粗品通过硅胶层析柱纯化(石油醚：乙酸乙酯=60:40)得到 1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶 7-氧化物(66 毫克, 0.30 毫摩尔, 产率 30%)，为白色固体。LCMS(ESI)m/z:217[M+H]⁺

第三步：室温下将 1-甲基-4-(三氟甲基)吡咯并[2, 3-b]吡啶-7-酮(300 毫克, 1.39 毫摩尔)加入乙酸酐(6.00 毫升)中。将混合物在 100°C 搅拌 1 小时。反应完成后，体系减压浓缩所得粗产品用反相色谱法纯化(乙腈:5% 碳酸氢铵水溶液=50:50)得到 1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-6-基乙酸酯(150 毫克, 0.58 毫摩尔, 产率 42%)，为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 259[M+H]⁺

第四步：将 1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-6-基乙酸酯(140 毫克, 0.54 毫摩尔)和碳酸钾(224 毫克, 1.63 毫摩尔)溶于乙醇(5.00 毫升)和水(0.50 毫升)中。混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后，体系用二氯甲烷(10 毫升×2)萃取。合并有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，所得粗产品用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=50:50)得到 1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-6-醇(110 毫克, 0.50 毫摩尔, 产率 94%)，为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 217[M+H]⁺

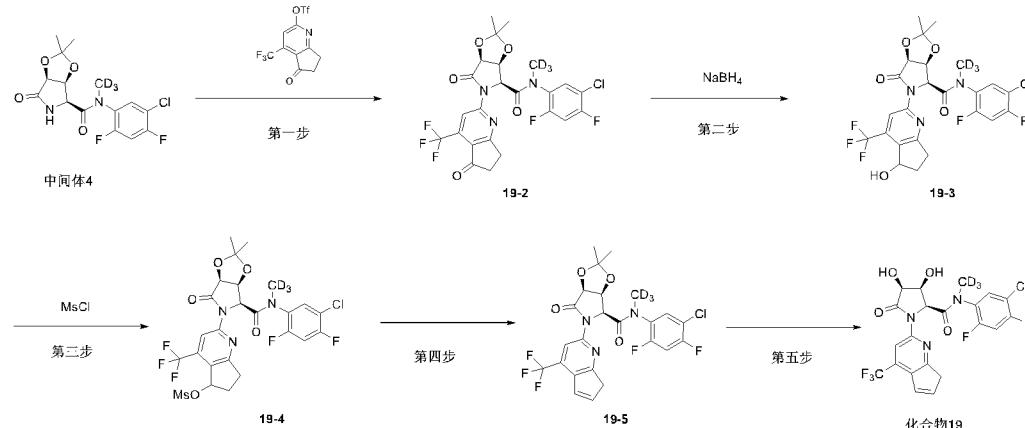
第五步：在 0°C 下，将 1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-6-醇(110 毫克, 0.51 毫摩尔)溶于二氯甲烷(2 毫升)中，加入三氟甲磺酸酐(287 毫克, 1.02 毫摩尔)和三乙胺(103 毫克, 1.02 毫摩尔)。混合物在室温下搅拌 2 小时。反应完成后，将反应液倒入水(10 毫升)中，用二氯甲烷(5 毫升×3)萃取。合并有机层用无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压浓缩。所得粗产品用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=20:80)得到 1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯(70 毫克, 0.19 毫摩尔, 产率 39%)，为黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 349[M+H]⁺

第六步：将 1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯(35 毫克, 0.10 毫摩尔)、(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯(**中间体 6**, 47 毫克, 0.12 毫摩尔)，三(二亚苄基丙酮)二钯(9 毫克, 0.01 毫摩尔)，4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(5 毫克，

0.01 毫摩尔)和碳酸钾(41 毫克, 0.30 毫摩尔)溶于二氧六环 (3 毫升) 溶液中, 体系在氮气氛围中 80°C 下反应 2 小时。反应完成后, 将反应液倒入水 (10 毫升) 中, 用乙酸乙酯 (3 毫升*3) 萃取。合并有机层用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。粗产品用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=50:50) 得到(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-6-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(30 毫克, 0.051 毫摩尔, 产率 50%)。为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 588[M+H]⁺

第七步: 将(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-6-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(30 毫克, 0.05 毫摩尔)溶于三氟乙酸 (1 毫升) 和二氯甲烷 (5 毫升) 的溶液中, 体系室温搅拌 1 小时。反应结束后, 所得混合物直接减压浓缩。粗产物用高效液相色谱法纯化 (色谱柱:Kinetex EVO prep C18, 30*150, 5 μm; 流动相 A: 10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液, 流动相 B: 乙腈; 流速:60 毫升/分钟; 梯度:10 分钟内 25% B 到 65% B; 波长:220 纳米; 保留时间:9.12 分钟) 得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-3-(1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-6-基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺(1.79 毫克, 0.003 毫摩尔, 产率 7%)。为白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.37-8.42(s,1H), 7.60(m,1H), 7.14(s,1H), 7.05(m,1H), 6.56(s,1H), 5.22(m,1H), 4.71(m,1H), 3.83-3.87(m,3H), 3.44-3.63(m,2H), 3.27-3.30(m,3H). LCMS(ESI)m/z: 487.80[M+H]⁺。

实施例 19: (2S, 3S, 4S)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-3, 4-二羟基-N-(甲基-D3)-5-氧代-1-(4-(三氟甲基)-7H-环戊并[b]吡啶-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺 (化合物 19)



第一步: 将(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-2, 2-二甲基-N-(甲基-D3)-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氧化杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺 (**中间体 4**, 100 毫克, 0.27 摩尔), 5-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基三氟甲磺酸酯(112 毫克, 0.32 摩尔), 碳酸钾 (75 毫克, 0.54 摩尔), 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁 (11 毫克, 0.02 摩尔)溶解在二氧六环 (2 毫升) 中, 再加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (18 毫克, 0.02 摩尔), 体系用氮气置换 3 次, 在 80°C 下反应约 5 小时。反应结束后, 将反应液倒入饱和氯化钠水溶液 (20 毫升) 中, 用乙酸乙酯 (10 毫升×3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 粗产物用硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚=50: 50) 得到(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-2, 2-二甲基-N-(甲基-D3)-6-氧代-5-(5-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)四氢-4H-[1, 3]二氧化杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺 (110 毫克, 0.19 毫摩尔, 收率 70%), 为黄色固体。LCMS (ESI): 563 [M+H]⁺

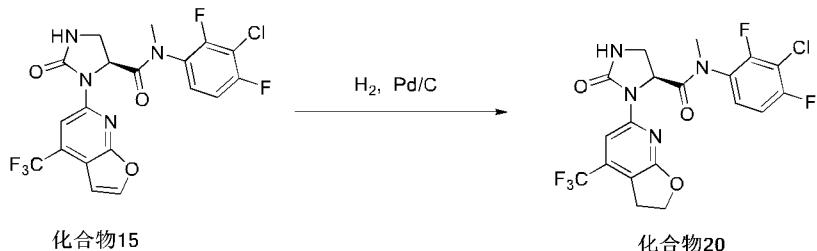
第二步：将(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-2, 2-二甲基-N-(甲基-D3)-6-氧代-5-(5-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)四氢-4H-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺(110毫克, 0.19毫摩尔), 硼氢化钠(7毫克, 0.19毫摩尔)溶于无水甲醇溶液(5毫升), 在0°C条件下反应5小时。反应结束后, 将反应液倒入水(5毫升)中, 用乙酸乙酯(5毫升×3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 粗产物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=60: 40)得到(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-5-(5-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-2, 2-二甲基-N-(甲基-D3)-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺(60毫克, 0.10毫摩尔, 收率52%), 为黄色固体。LCMS (ESI): 565 [M+H]⁺

第三步：将(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-5-(5-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-2, 2-二甲基-N-(甲基-D3)-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺(110毫克, 0.19毫摩尔), 甲基磺酰氯(43毫克, 0.38毫摩尔), 三乙胺(57毫克, 0.57毫摩尔)溶于二氯甲烷溶液(2毫升), 在室温条件下反应5小时。反应结束后, 将反应液倒入水(10毫升)中, 用二氯甲烷(10毫升×3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 粗产物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=40: 60)得到2-((3aS, 4S, 6aS)-4-((5-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基-d3)氨基甲酰基)-2, 2-二甲基-6-氧代四氢-5H-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-5-基)-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-5-基甲磺酸盐(45毫克, 0.07毫摩尔, 收率36.8%), 为黄色固体。LCMS (ESI): 643 [M+H]⁺

第四步：将2-((3aS, 4S, 6aS)-4-((5-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基-d3)氨基甲酰基)-2, 2-二甲基-6-氧代四氢-5H-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-5-基)-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-5-基甲磺酸盐(45毫克, 0.07毫摩尔), 三乙胺(14毫克, 0.14毫摩尔), 溶于二氯甲烷(2毫升)中, 40°C条件下反应2小时。反应结束后, 将反应液倒入水(10毫升)中, 用二氯甲烷5毫升×3萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩得(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-5-(5-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-2, 2-二甲基-N-(甲基-D3)-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺粗品(60毫克), 为白色固体, 直接用于下一步反应而无须纯化。LCMS (ESI) m/z: 547 [M+H]⁺

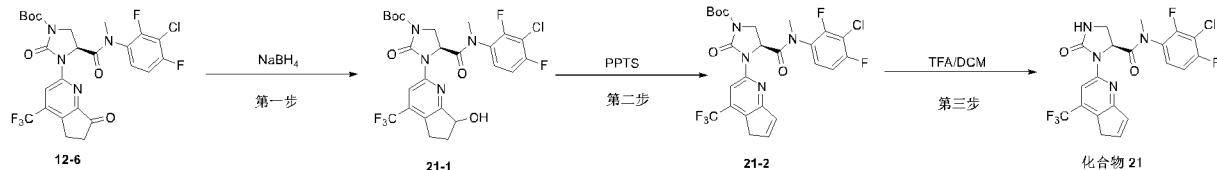
第五步：将(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-5-(5-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-2, 2-二甲基-N-(甲基-D3)-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺(60毫克, 0.109毫摩尔)溶于二氯甲烷(5毫升)中, 然后降温至-20°C, 再加入三氯化硼(0.22毫升, 0.22毫摩尔, 1摩尔/升二氯甲烷溶液), 反应体系在室温下反应1小时。反应结束后, 将反应液倒入水(10毫升)中, 用二氯甲烷(5毫升×3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩得粗产物。粗产物用高效液相色谱法纯化(色谱柱: XBridge Prep OBD C18, 30×150mm 5um, 流动相A: 10毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液, 流动相B: 乙腈, 流速: 60毫升/分钟, 洗脱梯度: 10分钟内流动相B从35%升至70%, 检测波长: 220纳米, 保留时间: 9.15分钟)得到(2S, 3S, 4S)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-3, 4-二羟基-N-(甲基-D3)-5-氧代-1-(4-(三氟甲基)-7H-环戊[b]吡啶-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺(40毫克, 0.07毫摩尔, 产率64.2%), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 507.05 [M+H]⁺, HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.33-8.14 (m, 1H), 8.11-7.50 (m, 2H), 7.31-7.12 (m, 1H), 7.11-6.83 (m, 1H), 5.80-5.48 (m, 2H), 5.20-4.72 (m, 1H), 4.50-4.18 (m, 1H), 4.15-4.01 (m, 1H), 3.76-3.60 (m, 2H).

实施例 20: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧化代-3-(4-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2, 3-b]吡啶-6-基)咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 20)



将(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)呋喃并[2, 3-b]吡啶-6-基)咪唑烷-4-甲酰胺 (**化合物 15**) (10 毫克, 0.0209 毫摩尔)溶于乙醇(3毫升)中, 再加入铑炭(25毫克), 反应体系用氢气置换三次, 在氢气氛围下 (4个大气压), 反应体系室温搅拌 4 小时。反应结束后, 过滤, 滤液浓缩。粗产物用高效液相色谱法纯化 (色谱柱: Kinetex EVO C18 柱, 30*150, 5um; 流动相 A: 10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液; 流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升/分钟; 梯度: 10 分钟内 20% B 到 60% B; 波长: 220 纳米; 保留时间: 9.48 分钟) 得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-2, 3-二氢呋喃并[2, 3-b]吡啶-6-基)咪唑烷-4-甲酰胺(4.47 毫克, 0.0093 毫摩尔, 44.4%产率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 476.75[M+H]⁺, HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.06(s, 1H), 7.97-7.88(m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 4.90-4.80 (m, 2H), 4.75-4.65(m, 2H), 3.61-3.50(m, 2H), 3.41-3.34(m, 2H), 3.29(s, 3H).

实施例 21: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-5H-环戊并[b]吡啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 21)



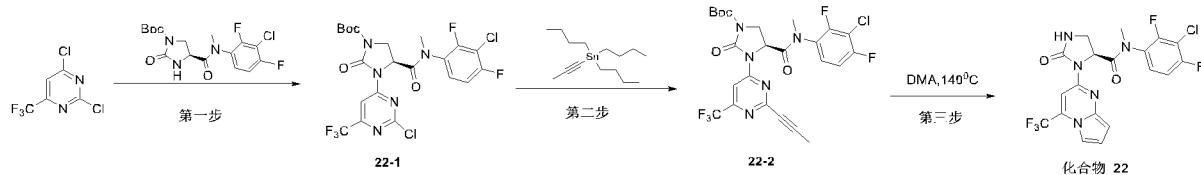
第一步：将(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(7-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(50 毫克, 0.085 毫摩尔)溶于甲醇 (1 毫升)中，在 0 摄氏度下加入硼氢化钠(3.21 毫克, 0.085 毫摩尔)，反应体系室温下搅拌 1 小时。反应结束后，加水 (1 毫升) 淬灭反应，将所得混合物减压浓缩，得到(4S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(7-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯粗品(45 毫克)，为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 591[M+H]⁺

第二步：将(4S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(7-羟基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(45 毫克, 0.076 毫摩尔)溶于二氯乙烷 (2 毫升)中，加入4-甲基苯磺酸吡啶(38 毫克, 0.15 毫摩尔)，反应体系在 80°C 下搅拌 3 小时。反应结束后，将体系倒入水 (10 毫升) 中，用二氯甲烷 (10 毫升*2) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，残留物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=75:25) 得到(S)-4-((3-氯-2, 4-

二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(40毫克, 0.069 毫摩尔, 90.7%产率), 为黄色油状物。LCMS (ESI) m/z: 573[M+H]⁺

第三步: 将(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(40 毫克, 0.069 毫摩尔)溶于三氟乙酸 (0.20 毫升)和二氯甲烷 (0.50 毫升)中。反应体系在室温下反应 2 小时。反应结束后体系直接减压浓缩。粗产物用高效液相色谱法纯化(色谱柱: Kinetex EVO C18 柱, 30*150, 5um; 流动相 A: 10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液, 流动相 B: 乙腈; 流速:60 毫升/分钟; 梯度:10 分钟内 35% B 到 60% B; 波长:220 纳米; 保留时间:8.55 分钟)得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)-5H-环戊[b]吡啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺(3.34 毫克, 0.0070 毫摩尔, 10.1%产率), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 472.70[M+H]⁺, HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.53-8.20(m, 1H), 8.00-7.64(m, 1H), 7.64-7.32(m, 2H), 7.32-7.09(s, 1H), 7.08-6.73(m, 1H), 5.75-4.40(m, 1H), 3.88-3.60(m, 2H), 3.55-3.50(m, 1H), 3.45-3.40(m, 1H), 3.22-3.10 (m, 3H).

实施例 22: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)吡咯并[1, 2-a]嘧啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 22)



第一步: 向 2, 4-二氯-6-(三氟甲基)嘧啶(200 毫克, 0.92 毫摩尔)在二氯甲烷(5.00 毫升)中的溶液中加入(4S)-4-[N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-2-氧代咪唑烷羧酸叔丁酯(179 毫克, 0.46 毫摩尔),三二亚苄基丙酮二钯(84 毫克, 0.09 毫摩尔),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(53 毫克, 0.09 毫摩尔),反应系统用氮气置换三次。将所得混合物在 80°C 下搅拌 1 小时。反应由液质显示有 80%产品, TLC 板 ($R_f=0.6$, 石油醚: 乙酸乙酯 =1:1), 将反应液倒入水 (10 毫升) 中, 用二氯甲烷 (10 毫升 x 2) 萃取反应物。合并的有机层用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液在真空下浓缩。残留物通过硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚=20:80), 得到(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(2-氯-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(305 毫克, 58%产率), 为黄色固体。LCMS(ESI)m/z: 570[M+H]⁺

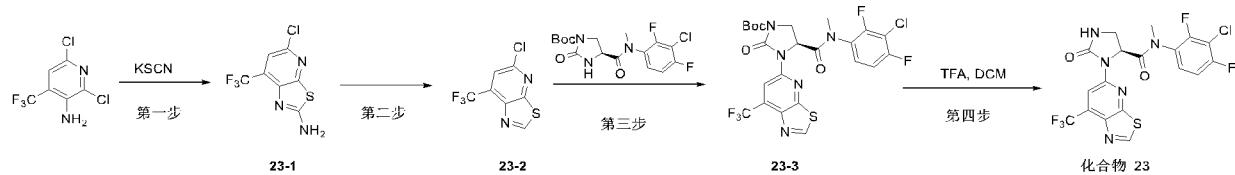
第二步: 向(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(2-氯-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(150 毫克, 0.26 毫摩尔)在二氧六环(5.00 毫升)中的溶液中加入二三苯基膦二氯化钯(18 毫克, 0.03 毫摩尔)和三丁基锡烷 (173 毫克, 0.53 毫摩尔), 将所得混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。液质监控反应完成后。将反应液倒入水中, 用二氯甲烷 (10 毫升*2) 萃取。合并有机层用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液在真空下浓缩, 残留物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=70:30), 得到(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(2-(丙-1-炔-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(90 毫克, 60%产率), 为黄色固体。LCMS(ESI)m/z: 574[M+H]⁺

第三步: 将向(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(2-(丙-1-炔-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(60 毫克, 0.10 毫摩尔)的 N,N-二甲基乙酰胺(1.00 毫升)溶液中加入溴化亚铜(0.86 毫克, 0.01 毫摩尔)和三乙胺(211 毫克, 2.00 毫摩尔), 将所得混合物在 140°C 下搅拌。

12 小时后，液质监控反应完成后，将反应液倒入水（5 毫升）中，用乙酸乙酯（5 毫升*2）萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，抽滤后旋干，残留物经高效液相色谱法纯化（色谱柱:XBridge Prep OBD C18 柱，30*150 mm，5 μm；流动相 A: 10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液，流动相 B: 乙腈；流速:60 毫升/分钟；梯度:10 分钟内 32% B 到 65% B；波长:220 纳米；保留时间:8.45 分钟；得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)吡咯并[1, 2-a]嘧啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺(6.66 毫克，0.014 毫摩尔，11% 收率)，为黄色固体。

LCMS(ESI)m/z: 473.80[M+H]⁺ , HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.30-8.25(m,1H),7.90-7.61(m,2H),7.50-7.35(m,2H),7.04-7.01 (m, 1H),6.61-6.32(m,1H),4.90-4.76(m,1H),3.55-3.50(m,1H),3.47-3.38(m,1H), 3.22-3.09(m, 3H),

实施例 23: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(7-(三氟甲基)噻唑并[5, 4-b]吡啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 23)



第一步：将 2, 6-二氯-4-(三氟甲基)-3-吡啶胺(5.00 克，21.65 毫摩尔)，硫氰化钾(6.30 克，64.94 毫摩尔)在乙醇(50.00 毫升)和盐酸(100.00 毫升)中的混合物在 100°C 下搅拌过夜，LCMS 监控反应完成。将反应液倒入水 (100 毫升) 中，用二氯甲烷 (100 毫升*2) 萃取反应物。合并的有机层用无水硫酸钠干燥。过滤后，滤液在真空下浓缩。浓缩物通过硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯：石油醚=50:50) 得到 5-氯-7-(三氟甲基)-1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶-2-基胺(2.0 g, 7.9 毫摩尔，收率 36%)，为黄色油状物。LCMS (ESI)m/z: 253 [M+H]⁺

第二步：将 5-氯-7-(三氟甲基)-1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶-2-基胺(2.00 克，7.89 毫摩尔)叔丁氧基(1.87 毫升，15.77 毫摩尔)在四氢呋喃(10.00 毫升)中的混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟。然后在 90°C 下搅拌反应混合物，用液质监测反应。反应结束后，将反应液倒入水 (20 毫升) 中，用乙酸乙酯 (20 毫升*2) 萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥。过滤后，滤液在真空下浓缩。残余物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚：乙酸乙酯=80:20)，得到 5-氯-7-(三氟甲基)-1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶(500.00 毫克，2.1 毫摩尔，27% 收率)，为红色固体。LCMS (ESI)m/z: 238[M+H]⁺

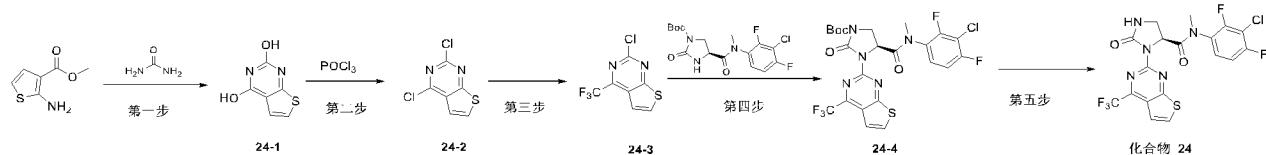
第三步：5-氯-7-(三氟甲基)-1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶(250 毫克，1.05 毫摩尔)在二氧六环 (5.00 毫升) 中的溶液，加入(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(326 毫克，0.84 毫摩尔)，三二亚苄基丙酮二钯(95 毫克，0.86 毫摩尔),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(60 毫克，0.10 毫摩尔)，碳酸钾(433 毫克，3.14 毫摩尔)，反应液 80°C 下搅拌过夜，液质监控反应完成后，将反应液倒入水 (20 毫升) 中，用二氯甲烷 (10 毫升*2) 萃取，合并的有机层用无水硫酸钠干燥。过滤后，滤液在真空下浓缩。残留物通过硅胶色谱纯化 (乙酸乙酯：石油醚=30:70)，得到黄色油状的 (S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(7-(三氟甲基)噻唑并[5, 4-b]吡啶-5-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(220.00 毫克，0.37 毫摩尔，35% 收率)。LCMS (ESI)m/z: 592 [M+H]⁺

第四步：向(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(7-(三氟甲基)噻唑并[5, 4-b]吡啶-5-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(**中间体 6**, 200 毫克, 0.34 mmol)在二氯甲烷(5.00 毫升)和三氟乙酸(0.1 毫升)中的溶液中, 反应液室温反应 0.5 小时, 液质监控, 反应完毕后将反应液旋干, 残留物用高效液相色谱法纯化 (XBridge Shield RP18 OBD 立柱, 30*150 mm, 5um; 流动相 A:水(10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液), 流动相 B:乙腈; 流速:60 毫升/分钟; 梯度:10 分钟内 25% B 到 62% B, 波长:220 纳米; 出峰时间:9.37 分钟。得到白色固体形式的{(4S)-2-氧代-3-[7-(三氟甲基)(1, 3-噻唑并[4, 5-e]吡啶-5-基)]咪唑烷-4-基}-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基甲酰胺(81.82 毫克, 0.166 毫摩尔, 49% 收率)。

LCMS (ESI)m/z: **491.85** [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.54-9.49(m,1H), 8.84-8.78(m,1H), 7.88-7.63(m,2H), 7.51-7.36(m,1H), 5.82-4.85(m,1H), 3.95-3.52(m,1H), 3.49-3.40 (m,1H), 3.21-3.17(m,3H).

实施例 24: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧化-3-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-d]吡啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 24)



第一步：将 2-氨基噻吩-3-羧酸甲酯(11.00 克, 0.07 摩尔), 尿素(21.01 克, 0.35 摩尔), 在 150°C 下反应约 2.5 小时。反应结束后, 将反应液倒入饱和氯化钠水溶液 (30 毫升) 中, 用乙酸乙酯 (30 毫升 ×3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 粗产物用硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚=50: 50) 得到噻吩并嘧啶-2, 4-二醇(2 克, 粗品), 为黄色固体直接用于下一步反应。LCMS(ESI): 169 [M+H]⁺

第二步：将噻吩并嘧啶-2, 4-二醇（2克，0.01摩尔），三氯氧磷（20毫升）在80°C条件下反应12小时。反应结束后，将三氯氧磷浓缩后倒入水（20毫升）中，用乙酸乙酯（30毫升×3）萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠，滤液浓缩，粗产物用硅胶柱层析纯化（乙酸乙酯：石油醚=40: 60）得到2, 4-二氯噻吩并[2, 3-d]嘧啶（1.40克，0.006摩尔，收率60%），为黄色固体。LCMS (ESI): 205[M+H]⁺

第三步：将 2, 4-二氯噻吩并[2, 3-d]嘧啶 (2.10 克, 0.01 摩尔), $[PPh_4]^+[Cu(CF_3)_2]$ (10.81 克, 0.02 摆尔), 碘化亚铜(1.91 克, 0.01 摆尔), N-甲基吡咯烷酮(10 毫升), 在 110°C 条件下反应 10 小时。反应结束后, 将反应液倒入水 (20 毫升) 中, 用乙酸乙酯 (30 毫升×3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 粗产物用硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚=20: 80) 得到 2-氯-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-d]嘧啶(0.31 克, 0.001 摆尔, 收率 13%), 为白色固体。LCMS (ESI): 239[M+H]⁺

第四步：将 2-氯-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-d]嘧啶(315 毫克, 1.32 毫摩尔), (S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(**中间体 6**, 513 毫克, 1.32 毫摩尔), 三(二亚苄基丙酮)二钯(120 毫克, 0.132 毫摩尔), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(76 毫克, 0.132 毫摩尔),

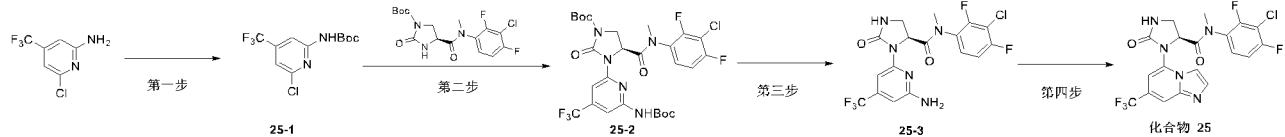
碳酸钾(546 毫克, 3.96 毫摩尔), 溶于二氧六环 (5 毫升)中, 80°C条件下反应 12 小时。反应结束后, 将反应液倒入水 (5 毫升)中, 用二氯甲烷 (5 毫升×3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 残留物经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=60:40) 得(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-d]嘧啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(270 毫克, 0.45 毫摩尔, 收率 34.6%)为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 592[M+H]⁺

第五步: 将(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-d]嘧啶-2-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(270 毫克, 0.45 毫摩尔), 加到三氟乙酸 (4 毫升) 溶于二氯甲烷 (20 毫升)的混合液中, 然后室温条件下反应 10 小时。反应结束后, 将反应液倒入水(5 毫升)中, 用二氯甲烷 (5 毫升×3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩得粗产物。粗产物用高效液相色谱法纯化 (色谱柱: XBridge Prep OBD C18, 30×150mm 5um, 流动相 A: 10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液, 流动相 B: 乙腈, 流速: 60 毫升/分钟, 洗脱梯度: 10 分钟内流动相 B 从 35%升至 70%, 检测波长: 220 纳米, 保留时间: 9.15 分钟)得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-d]嘧啶-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺(114 毫克, 0.23 毫摩尔, 产率 51.1%), 为白色固体。

LCMS (ESI) m/z: 491.60[M+H]⁺。

HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.01-7.95 (m, 1H), 7.74-7.59 (m, 1H), 7.55-7.39 (m, 3H), 5.79-4.85(m, 1H), 3.93-3.36 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 3H).

实施例 25: ((S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(7-(三氟甲基)咪唑并[1, 2-a]吡啶-5-基)咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 25)



第一步: 将 6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (2.01 克, 0.01 摩尔), 二碳酸二叔丁酯(6.67 克, 0.03 摩尔), 4-二甲氨基吡啶 (0.21 克, 0.002 摩尔), 三乙胺(3.70 克, 0.03 摩尔)溶解在二氯甲烷(10 毫升)中, 在室温下反应约 10 小时。反应结束后, 反应液倒入饱和氯化钠水溶液 (20 毫升)中, 用乙酸乙酯 (30 毫升×3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 粗产物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚=20: 80)得到(6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.91 克, 0.006 摩尔, 收率 60%), 为黄色固体。LCMS(ESI):297[M+H]⁺

第二步: 将(6-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (360 毫克, 1.21 毫摩尔), (S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(**中间体 6**, 513 毫克, 1.32 毫摩尔), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (110 毫克, 0.121 毫摩尔), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (69.93 毫克, 0.121 毫摩尔), 碳酸钾 (500 毫克, 3.63 毫摩尔) 溶于二氧六环溶液 (10 毫升), 在 80°C条件下反应 10 小时。反应结束后, 将反应液倒入水(5 毫升)中, 用乙酸乙酯(30 毫升×3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 粗产物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚=50: 50)得到(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯

基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(264 毫克, 0.40 毫摩尔, 收率 33%), 为黄色固体。

LCMS (ESI): **650** [M+H]⁺

第三步: 将(S)-3-(6-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯 (259 毫克, 0.39 毫摩尔), 二氯甲烷(20 毫升)溶于三氟乙酸 (4 毫升), 在室温条件下反应 10 小时。反应结束后, 将反应液倒入水(5 毫升)中, 用乙酸乙酯 (30 毫升×3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 粗产物用硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚=50: 50)得到(S)-3-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺(45 毫克, 0.07 毫摩尔, 收率 36.8%), 为黄色固体。

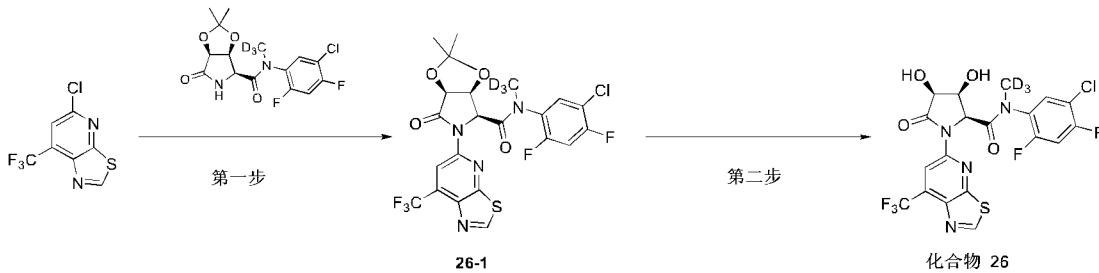
LCMS (ESI): **450** [M+H]⁺

第四步: 将(S)-3-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺(60 毫克, 0.13 毫摩尔), 氯乙醛 (10.14 毫克, 0.13 毫摩尔), 溶于无水乙醇 (2 毫升)中, 90°C条件下反应 16 小时。反应结束后, 将反应液倒入水(10 毫升)中, 用乙酸乙酯 (15 毫升×3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩得(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(7-(三氟甲基)咪唑并[1, 2-a]吡啶-5-基)咪唑烷-4-甲酰胺 (4.16 毫克, 0.008 毫摩尔, 收率 6%) 为白色固体。

LCMS (ESI) m/z: **473.80** [M+H]⁺

HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.05-8.01 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.79-7.78(m, 1H), 7.77-7.62(m, 1H), 7.49-7.27(m, 2H), 7.16-7.08 (m, 1H), 5.21-5.11 (m, 1H), 4.17-3.52 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.21-2.94(m, 3H)。

实施例 26: (2S, 3S, 4S)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-3, 4-二羟基-N-(甲基-D3)-5-氧代-1-(7-(三氟甲基)噻唑并[5, 4-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-甲酰胺 (**化合物 26**)

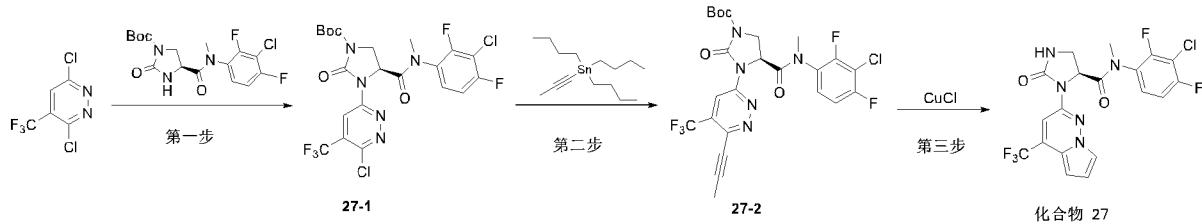


以 5-氯-7-(三氟甲基)-1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶 (**中间体 23-2**) 和 **中间体 4** 为原料, 合成方法同化 **合物 16**, 经高效液相色谱纯化 (色谱柱: XBridge Shield RP18 OBD 立柱, 30*150 mm, 5 μm; 流动相 A: 10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液, 流动相 B: 乙腈; 流速:60 毫升/分钟; 梯度:8 min 内 25% B 到 50% B; 波长:220 纳米; 保留时间:7.83 分钟。得到(2S, 3S, 4S)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-3, 4-二羟基-N-(甲基-D3)-5-氧代-1-(7-(三氟甲基)噻唑并[5, 4-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-甲酰胺(4.67 mg, 10%收率, 0.008 毫摩尔), 为白色固体。

LCMS (ESI): 525.80[M+H]⁺

HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.66-9.62(m, 1H), 8.68-8.64 (m, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.87-7.56(m, 1H), 5.85-5.32(m, 2H), 5.13-4.80(m, 1H), 4.50-4.29(m, 1H), 4.10-4.05(m, 1H)。

实施例 27: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)吡咯并[1, 2-b]哒嗪-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 27)



第一步: 将 3, 6-二氯-4-(三氟甲基)哒嗪(1.01 克, 4.61 毫摩尔)、(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(**中间体 6**, 538 毫克, 1.38 毫摩尔)、醋酸钯(103.24 毫克, 0.46 毫摩尔), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(266 毫克, 0.46 毫摩尔)和碳酸钾(1.91 克, 13.83 毫摩尔)溶于 1,4 二氧六环(20 毫升)溶液中, 在 80°C 下反应 2 小时。LCMS 可以检测到所需的产品。所得混合物用二氯甲烷(3×5 毫升)萃取。用盐水(3×3 毫升)洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。残留物通过硅胶柱色谱(50%乙酸乙酯在石油醚中)纯化, 得到(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(6-氯-5-(三氟甲基)哒嗪-3-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(500 毫克, 0.87 毫摩尔, 收率 19%), 为黄色固体。LCMS (ESI): 570 [M+H]⁺

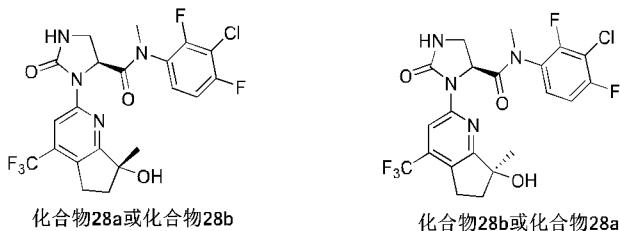
第二步: 将(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(6-氯-5-(三氟甲基)哒嗪-3-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(450 毫克, 0.79 毫摩尔)溶于 1,4 二氧六环(10 毫升)的溶液中, 室温下加入 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁(55 毫克, 0.08 毫摩尔)和三丁基锡烷(520 毫克, 1.58 毫摩尔), 然后升温到 80°C 反应 4 小时。LCMS 可以检测到所需的产品。所得混合物用二氯甲烷(3×10 毫升)萃取。用饱和食盐水(3×5 毫升)洗涤合并有机层, 用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。硅胶柱色谱(30%乙酸乙酯在石油醚中)纯化, 得到(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(6-(丙-1-炔-1-基)-5-(三氟甲基)哒嗪-3-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(300 毫克, 0.56 毫摩尔, 收率 60%)的黄色油状物。LCMS (ESI): 574 [M+H]⁺

第三步: 将(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(6-(丙-1-炔-1-基)-5-(三氟甲基)哒嗪-3-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(150 毫克, 0.26 毫摩尔)、氯化亚铜(25 毫克, 0.26 毫摩尔)和三乙胺(726 微升, 5.23 毫摩尔)溶于 N-N 二甲基乙酰胺(5 毫升)溶液中, 在 140°C 下反应过夜。LCMS 可以检测到所需的产品。所得混合物用乙酸乙酯(3×5 毫升)萃取。用盐水(3×3 毫升)洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。浓缩后通过色谱柱:XBridge Prep OBD C18 柱, 30*150 毫米, 5 微米; 流动相 A: 10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液, 流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升/分钟; 梯度: 10 分钟内 39% 到 65% B; 波长: 220 纳米; 保留时间: 9.5 分钟。得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)吡咯并[1, 2-b]哒嗪-2-基)咪唑烷-4-甲酰胺(16.38 毫克, 0.034 毫摩尔, 收率 13%), 为淡黄色固体。

LCMS (ESI): 473.75 [M+H]⁺

HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.25-8.22(m, 1H), 8.06-7.85 (m, 1H), 7.78-7.62 (m, 2H), 7.60-7.38(m, 1H), 6.95-6.91(m, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 5.68-4.75(m, 1H), 3.54-3.50(m, 1H), 3.48-3.40(m, 1H), 3.24-3.11(m, 3H).

实施例 28a 和 实施例 28b: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-((R)-7-羟基-7-甲基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺 和 (R)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-((R)-7-羟基-7-甲基-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺



以化合物 13 为原料, 合成方法同化合物 8a。经高效液相制备(色谱柱:XBridge Prep OBD C18 柱, 30*150 mm, 5 μm; 流动相 A: 10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液, 流动相 B:乙腈; 流速:60 毫升/分钟; 梯度:8 min 内 32% B 到 63% B; 波长:220 纳米; 得到前峰, 出峰时间: 6.30min, 为黄色固体 和 后峰, 出峰时间: 7.58min, 为黄色固体。

化合物 28a: 前峰。

LCMS (ESI): 504.75[M+H]⁺

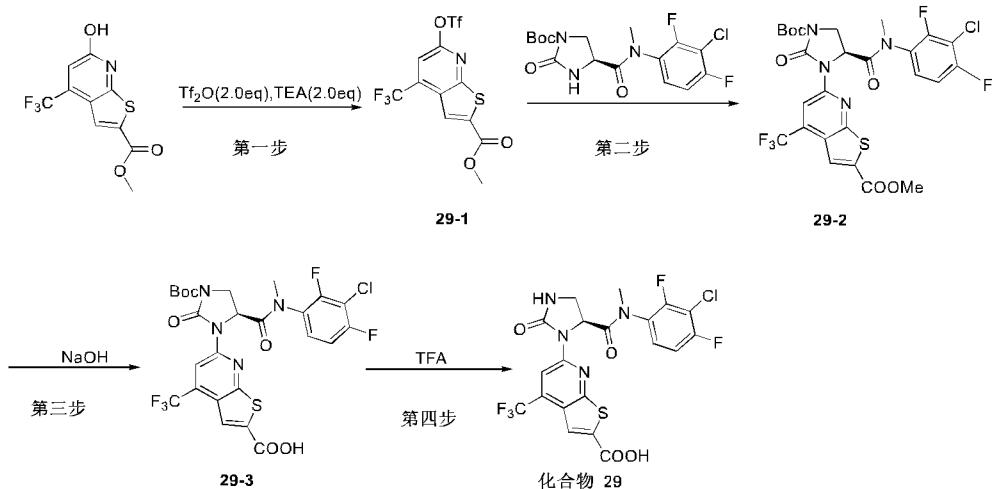
HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.56-8.39 (m, 1H), 8.34-7.49 (m, 2H), 7.41-7.21 (m, 1H), 5.80-4.77 (m, 2H), 3.93-3.51 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 3H), 3.05-2.97(m, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.25-2.12(m, 2H), 1.48-1.36 (m, 3H)。

化合物 28b: 后峰。

LCMS (ESI): 504.80[M+H]⁺

HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.58-8.52 (m, 1H), 8.42-8.38 (m, 1H), 7.70-7.58 (m, 1H), 7.52-7.28 (m, 1H), 5.75-4.77 (m, 2H), 3.93-3.45 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 3H), 3.05-2.94(m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 3H)。

实施例 29: (S)-6-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸 (化合物 29)



第一步: 6-羟基-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(1.01 克, 3.61 毫摩尔)和三乙胺(721

毫克, 7.21 毫摩尔)在二氯甲烷(10.00 毫升)中的混合物在 0°C 下加入三氟甲磺酸酐 (1.22 克, 4.33 毫摩尔), 室温反应 2 小时, 反应完毕后倒入水中, 用乙酸乙酯(10 毫升)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤后旋干, 用硅胶柱色谱 (20%乙酸乙酯在石油醚中) 纯化得到 4-(三氟甲基)-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(1.00 克, 1.8 毫摩尔, 68%收率)。LCMS (ESI): 410[M+H]⁺

第二步: 4-(三氟甲基)-6-[(三氟甲基)磺酰基]噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(0.20 克, 0.49 毫摩尔)和(4S)-4-[N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-2-氧代咪唑烷羧酸叔丁酯(**中间体 6**, 0.19 克, 0.49 毫摩尔), 三二亚苄基丙酮二钯(0.04 克, 0.05 毫摩尔), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.03 克, 0.06 毫摩尔)和碳酸钾(0.13 克, 0.98 毫摩尔)在二氧六环(5.00 毫升)中于 80°C 搅拌 12 小时, 反应完成后将混合物倒入水中, 用乙酸乙酯(10 毫升)萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 通过硅胶柱色谱 (30%乙酸乙酯在石油醚中) 纯化, 得到(S)-6-(3-(叔丁氧基羰基)-5-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(0.16 g, 0.24 毫摩尔, 收率 50%), 为白色固体, LCMS (ESI): 649[M+H]⁺

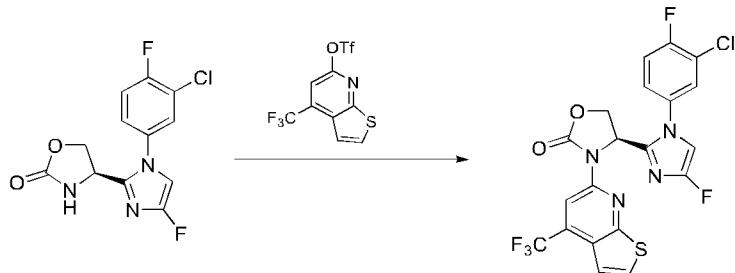
第三步: 在室温下(S)-6-(3-(叔丁氧基羰基)-5-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(200 毫克, 0.31 毫摩尔)和氢氧化钠 (24.65 毫克, 0.62 毫摩尔)在甲醇(2.00 毫升)中的混合物室温搅拌 2 小时, 反应完成后旋干得到 6-{(5S)-3-[(叔丁基)氧羰基]-5-[N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-2-氧代咪唑烷基}-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸(120 毫克, 收率 61%, 0.192 毫摩尔), 为白色固体。LCMS (ESI): 635[M+H]⁺

第四步: 将(S)-6-(3-(叔丁氧基羰基)-5-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸(100 毫克, 0.16 毫摩尔)溶解在二氯甲烷 (10.00 毫升)中, 然后在反应中滴加三氟乙酸(2.00 毫升)将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。反应完成后将有机相旋干, 送高效液相色谱制备 (色谱柱: Xselect CSH C18 OBD 柱 30×150 毫米 5 μ m, n; 流动相 A: 10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液, 流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升/分钟; 梯度: 8 min 内 45% B 到 75% B; 波长: 220 纳米; 保留时间: 6.93 min; 得到(S)-6-(5-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸(17.92 毫克, 21%, 0.033 毫摩尔), 为白色固体。

LCMS (ESI): 535.25[M+H]

HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.66-9.62(m, 1H), 8.89-8.66 (m, 3H), 7.51-7.40 (m, 1H), 5.00-4.86(m, 1H), 3.56-3.42(m, 2H), 3.18-3.09(m, 3H).

实施例 30: (R)-4-(1-(3-氯-4-氟苯基)-4-氟-1H-咪唑-2-基)-3-(4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基)噁唑烷-2-酮 (**化合物 30**)



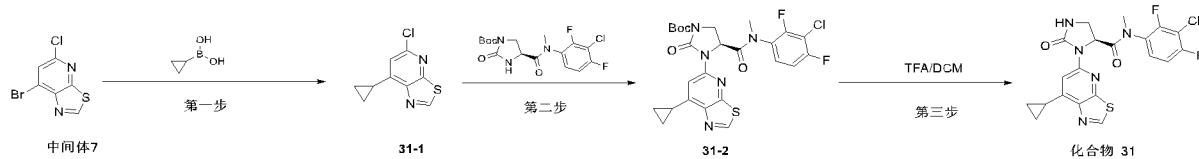
化合物 30

(R)-4-(1-(3-氯-4-氟苯基)-4-氟-1H-咪唑-2-基)噁唑烷-2-酮(参考专利 WO2021123785 报道的方法合成得到)(70毫克, 0.23毫摩尔)、4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基三氟甲磺酸酯(98毫克, 0.28毫摩尔)、碳酸钾(96毫克, 0.70毫摩尔), 三二亚苄基丙酮二钯(21毫克, 0.02毫摩尔)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(13毫克, 0.02摩尔)在二氧六环(5毫升)的混合物在氮气氛围下在80度搅拌4小时。等待反应完成后, 用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯(3x5毫升)萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到粗品。粗品并通过高效液相纯化(色谱柱:Xselect CSH C18 OBD 柱 30*150mm 5μm, 流动相 A:水(0.05%甲酸), 流动相 B:乙腈; 流速:60毫升/分钟; 梯度:8分钟内 50% B 到 80% B, 波长:220纳米; 保留时间:7.55分钟。得到(R)-4-(1-(3-氯-4-氟苯基)-4-氟-1H-咪唑-2-基)-3-(4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基)噁唑烷-2-酮(19.76毫克, 收率17%, 0.039毫摩尔), 为白色固体。

LCMS (ESI): 501.15[M+H]⁺

HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.45(s, 1H), 8.04(d, J = 4 Hz, 1H), 7.99(dd, J = 6.4 Hz, 1H), 7.80–7.71(m, 2H), 7.47–7.45(m, 1H), 7.25(d, J = 8 Hz, 1H), 5.82–5.79(m, 1H), 4.82(t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.69–4.66(m, 1H).

实施例 31: [(4S)-3-(7-环丙基(1, 3-噻唑并[4, 5-e]吡啶-5-基))-2-氧代咪唑烷-4-基]-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基甲酰胺(化合物 31)



第一步: 将 7-溴-5-氯-1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶(**中间体 7**, 500.00毫克, 2.00毫摩尔), 环丙基硼酸(688.52毫克, 8.02毫摩尔), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(145.41毫克, 0.20毫摩尔), 碳酸钾(553.90毫克, 4.01毫摩尔)在1, 4-二氧六环(1.00毫升)中140度反应12小时, 搅拌下将混合物倒入水中, 用乙酸乙酯(5毫升)萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 用柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=60:40), 得到5-氯-7-环丙基-1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶(300.00毫克, 2毫摩尔, 产率71%)为无色油状物。LCMS (ESI):210[M+H]⁺

第二步: 5-氯-7-环丙基-1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶(0.10克, 0.47毫摩尔)和4-[N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-2-氧代咪唑羧酸叔丁酯(**中间体 6**, 0.15克, 0.38毫摩尔), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0.03克, 0.05毫摩尔), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(0.01克, 0.06毫摩尔), 碳酸钾(0.20克, 1.42毫摩尔)在14-二氧六环(10毫升)100度反应2小时。反应结束后, 搅拌下将混合物倒入水中, 用乙酸乙酯(5毫升)萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 用柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=80:20), 得到5-氯-7-环丙基-1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶(300毫克, 2毫摩尔, 产率71%), 为无色油状物, LCMS (ESI): 564[M+H]⁺

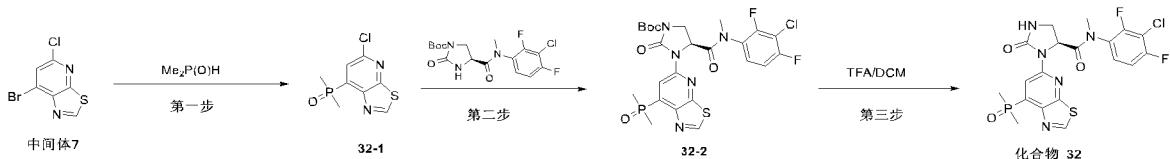
第三步: 将(4S)-4-[N-(3-氯-2-氟-4-甲基苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-3-(7-环丙基(1, 3-噻唑并[4, 5-e]吡啶-5-基))-2-氧代咪唑羧酸叔丁酯(85毫克, 0.15毫摩尔)和三氟乙酸(0.2毫升)和二氯甲烷(1.00

毫升)中的混合物在室温下搅拌 2 小时。反应完成后旋蒸干, 用高效液相制备(柱:XBridge Shield RP18 OBD 立柱, 30*150 mm, 5 μ m; 流动相 A:水(10 mmol/L NH₄HCO₃), 流动相 B:ACN; 流速:60 毫升/分钟; 梯度:10 分钟内 30% B 到 60% B, 60% B; 波长:220 纳米; 保留时间(分钟):8.62, 得到[(4S)-3-(7-环丙基(1, 3-噻唑并[4, 5-e]吡啶-5-基))-2-氧代咪唑烷-4-基]-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基甲酰胺(14.25 毫克, 0.15 毫摩尔, 14%产率)为白色固体。

LCMS (ESI): 464.05 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.28-9.22(m, 1H), 8.00-7.93(m, 1H), 7.74-7.64(m, 1H), 7.54-7.39(m, 2H), 5.72-4.78(m, 1H), 3.84-3.38(m, 2H), 3.15-3.13(m, 3H), 1.22-1.69(m, 1H), 1.01-0.99(m, 2H).

实施例 32: { $(4S)$ -3-[7-(二甲基羰基)(1, 3-噻唑并[4, 5-e]吡啶-5-基)]-2-氧代咪唑烷-4-基}-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基甲酰胺 (化合物 32)



第一步：7-溴-5-氯-1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶(200 毫克, 0.80 毫摩尔), 三(二亚苄丙酮)二钯 (57 毫克, 0.08 毫摩尔), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(46 毫克, 0.08 毫摩尔), 磷酸钾 (255 毫克, 1.20 毫摩尔), 二甲基氧磷 (7 毫克, 0.96 毫摩尔) 在二氧六环 (5 毫升) 溶液中, 在 100 度反应 4 小时, 反应结束后, 体系冷却至室温, 往混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液 (15 毫升), 用乙酸乙酯 (25 毫升) 萃取, 合并水相, 用 2M (5 毫升) 盐酸水溶液酸化, 用乙酸乙酯萃取 5 次, 每次 5 毫升。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩合并的有机相。用硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 70:30) 得到 1, 4(5-氯(1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶-7-基))二甲基膦基-1-酮(150 毫克, 0.8 毫摩尔, 收率 76%), 为无色油状物。LCMS (ESI):246 [M+H]⁺

第二步：5-氯-7-环丙基-1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶(0.10 克, 0.47 毫摩尔)和4-[N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-2-氧代咪唑烷羧酸叔丁酯(**中间体 6**, 0.3 克, 0.76 毫摩尔), 三乙亚苄基丙酮二钯 (53 毫克, 0.08 毫摩尔), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (43 毫克, 0.08 毫摩尔), 碳酸铯 (733 毫克, 2.25 毫摩尔)和 5-氯(1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶-7-基)二甲基膦-1-酮(185 毫克, 0.75 毫摩尔)在二
氧六环(5 毫升)中回流 2-4 小时。反应结束后, 将所得混合物减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化 (用石油
醚/乙酸乙酯=80 : 20)洗脱, 得到 6(4S)-3-[7-(二甲基羰基)(1, 3-噻唑并[4, 5-e]吡啶-5-基)]-4-[N-(3-氯-
2, 4-二氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-2-氧代咪唑烷羧酸叔丁酯(40 毫克, 0.75 毫摩尔, 产率 9%), 为黄
色固体。 LCMS (ESI):600 [M+H]⁺

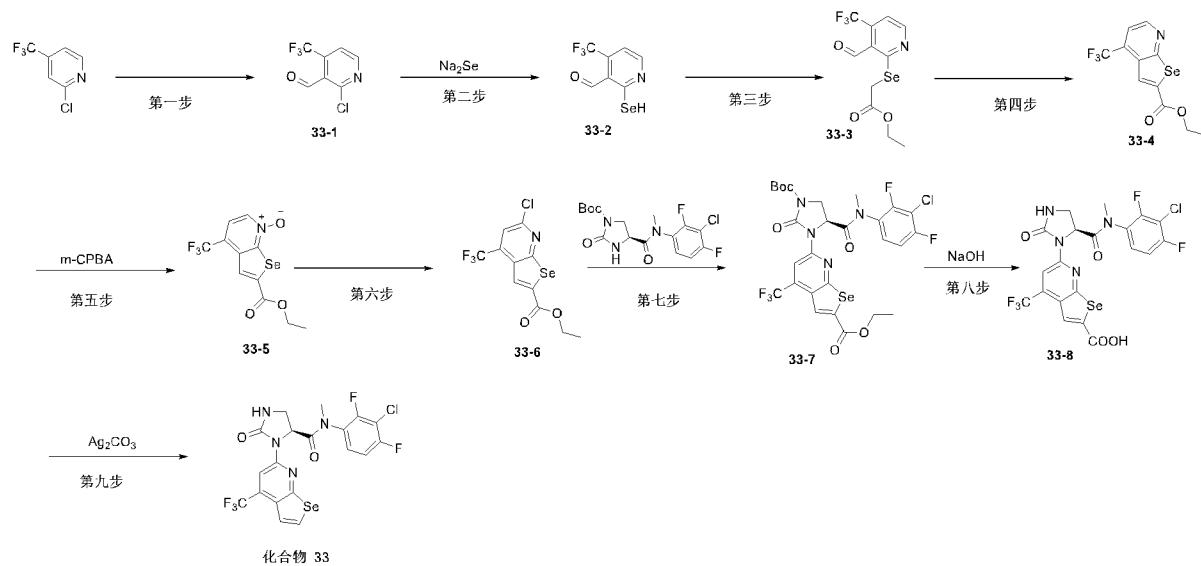
第三步：将(4S)-3-[7-(二甲基羰基)(1, 3-噻唑并[4, 5-e]吡啶-5-基)]-4-[N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-2-氧代咪唑烷羧酸叔丁酯(80 毫克, 0.13 毫摩尔)和三氟乙酸(0.5 毫升)和二氯甲烷(2.00 毫升)中的混合物在室温下搅拌 0.5 小时, 反应完成后用盐水洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。通过高效液相纯化: (柱:XBridge Prep OBD C18 柱, 30*150 mm, 5 μ m; 流动相 A:水(10 mmol/L NH₄HCO₃), 流动相 B:ACN; 流速:60 毫升/分钟; 梯度:10 分钟内 37% B 到 67% B; 波长:220 纳米; 保留时间(分钟):8.53, 产生白色固体形式的{(4S)-3-[7-(二甲基羰基)(1, 3-噻唑并[4,

5-e]吡啶-5-基)]-2-氧代咪唑烷-4-基}-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基甲酰胺(2.70 毫克, 0.13 毫摩尔, 产率 4%)。

LCMS (ESI): 500.20 [M+H]⁺

HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9.48-9.42(m, 1H), 8.90-8.78(m, 1H), 7.79-7.64(m, 2H), 7.49-7.42(m, 1H), 5.79-4.23(m, 2H), 3.92-3.91(m, 1H), 3.16(s, 3H), 1.87(s, 6H)。

实施例 33: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)硒代苯并[2, 3-b]吡啶-6-基)咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 33)



第一步：取 2-氯-4-(三氟甲基)吡啶（20.00 克, 110 毫摩尔）溶于四氢呋喃（200 毫升）中，降温至零下 78 摄氏度，滴加二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液（110 毫升, 220 毫摩尔, 2 摩尔/升）。混合物移至室温搅拌 30 分钟后，再次降温至零下 78 摄氏度，一次性加入无水 N, N-二甲基甲酰胺（10.96 克, 150 毫摩尔）。反应完成后，加入氯化铵饱和溶液（100 毫升），用乙酸乙酯（100 毫升*2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩通过硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=70:30)纯化，得到 2-氯-4-(三氟甲基)烟醛(6.50 克, 28% 产率, 31 毫摩尔)，为黄色油状物。LCMS (ESI)m/z: 210[M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (q, J = 1.8 Hz, 1H), 8.89-8.88 (m, 1H), 8.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H)。

第二步：取 2-氯-4-(三氟甲基)烟醛（6.00 克, 29 毫摩尔）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（60 毫升）中，加入硒化钠（3.58 克, 29 毫摩尔），室温下搅拌 2 小时。反应完成后，无需后处理粗反应液直接用于下一步反应。LCMS (ESI) 256[M+H]⁺

第三步：向上述粗反应液中加入 2-氯乙酸乙酯（7.10 克, 58 毫摩尔）和乙酸钠（5.68 克, 58 毫摩尔），室温下搅拌 2 小时。反应完成后，加入水（30 毫升），用乙酸乙酯（40 毫升*3）萃取，合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，所得 2-((3-甲酰基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)硒基)乙酸乙酯粗产品（7.00 克）为黄色油状物，无需继续纯化直接用于下一步反应。LCMS (ESI) m/z: 342[M+H]⁺

第四步：取 2-((3-甲酰基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)硒基)乙酸乙酯粗产品（7.00 克）溶于无水 N, N-

二甲基甲酰胺(50毫升),加入碳酸钾(8.28克,60毫摩尔),室温下搅拌2小时。反应完成后过滤除去碳酸钾固体,向滤液中加入水(50毫升),用乙酸乙酯(60毫升*3)萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩,所得粗产品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=70:30)纯化得到4-(三氟甲基)硒代苯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯(3.50克,11毫摩尔,55%产率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) 324[M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.23 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

第五步:取4-(三氟甲基)硒代苯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯(2.00克,6毫摩尔),溶于乙酸(20毫升),加入30%过氧化氢水溶液(4毫升,30毫摩尔),体系升至80摄氏度,搅拌2小时。反应完成后浓缩反应液,得到2-(乙氧羰基)-4-(三氟甲基)硒代苯并[2,3-b]吡啶7-氧化物粗品(2.00克),为淡黄色固体,无需纯化可用于下一步。LCMS (ESI) m/z: 340[M+H]⁺

第六步:将2-(乙氧羰基)-4-(三氟甲基)硒代苯并[2,3-b]吡啶7-氧化物粗品(2.00克)在室温下加入三氯氧磷(20毫升)的溶液中。将混合物在120°C下搅拌2小时。反应结束后,体系冷却至室温,将所得混合物减压浓缩,所得粗产品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=70:30)纯化得到6-氯-4-(三氟甲基)硒代苯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯(1.80克,5毫摩尔,84.75%产率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/z: 358[M+H]⁺

第七步:将6-氯-4-(三氟甲基)硒代苯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯(150毫克,0.42毫摩尔),(S)-4-((3-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(**中间体6**,163毫克,0.42毫摩尔),三(二亚苄基丙酮)二钯(37毫克,0.04毫摩尔)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(23毫克,0.04毫摩尔)和碳酸钾(174毫克,1.26毫摩尔)溶于二氧六环(15毫升)溶液中,在80°C下反应1小时。反应结束后,体系冷却至室温,将反应液倒入水(10毫升)中,所得混合物用乙酸乙酯(20毫升×2)萃取,用饱和食盐水洗涤合并的有机层,用无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液减压浓缩。粗品通过硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=60:40)纯化,得到(S)-6-(3-(叔丁氧基羰基)-5-((3-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-4-(三氟甲基)硒代苯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯(130毫克,0.18毫摩尔,产率44%),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/z: 711[M+H]⁺

第八步:将(S)-6-(3-(叔丁氧基羰基)-5-((3-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-4-(三氟甲基)硒代苯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯(130毫克,0.18毫摩尔)溶于甲醇(3毫升)溶液中,取氢氧化钠(72毫克,1.8毫摩尔)溶于水(1毫升)中,并将其加入上述甲醇溶液中,将体系升至70摄氏度,搅拌反应1小时。反应结束后,体系冷却至室温,将反应液倒入水(5毫升)中,所得混合物用乙酸乙酯(20毫升×2)萃取,保留水相,加入2摩尔/升盐酸水溶液调节pH至3左右,用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩得(S)-6-(5-((3-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-4-(三氟甲基)硒代苯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸粗品(90毫克),为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 583[M+H]⁺

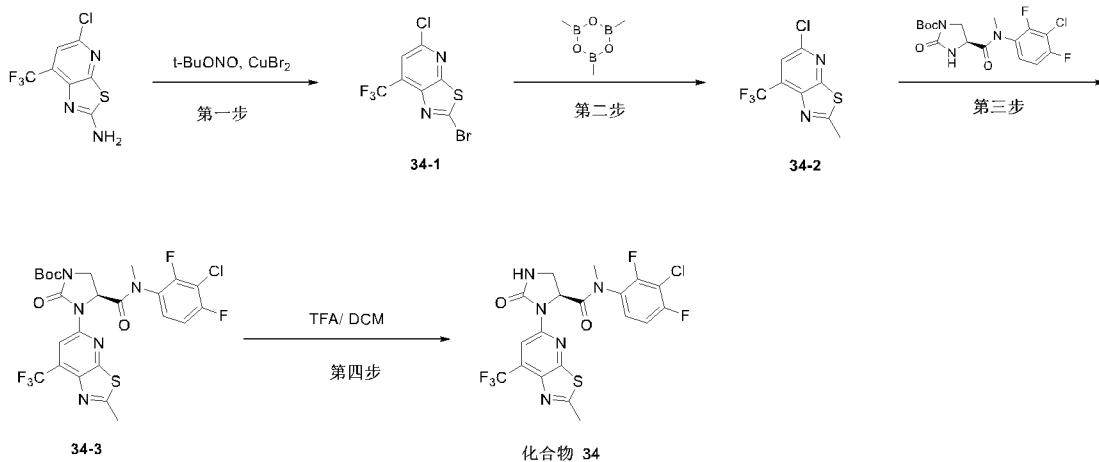
第九步:将(S)-6-(5-((3-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-4-(三氟甲基)硒代苯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸粗品(90毫克,15.46毫摩尔),碳酸银(1.7毫克,0.006毫摩尔)和醋酸(0.7毫克,0.012毫摩尔)溶于二甲基亚砜(4毫升)溶液中,将体系升至100摄氏度,搅拌反应4小时。反应结束后,所得混合物直接过滤得粗产品。粗产物用高效液相色谱法纯化(色谱柱:Kinetex EVO prep C18, 30*150, 5 μm; 流动相 A:10毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液,流动相 B:乙腈; 流速:60毫

升/分钟；梯度：10分钟内 37% B 到 67% B；波长：220 纳米；保留时间：8.53 分钟) 得到(S)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(三氟甲基)硒代苯并[2,3-b]吡啶-6-基)咪唑烷-4-甲酰胺(3.88 毫克，0.007 毫摩尔，产率 4.8%)，为白色固体。

LCMS(ESI) 538.85[M+H]⁺

HNMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ ppm 8.67-8.64(m, 1H), 8.45-8.36(m, 1H), 7.83-7.70(m, 1H), 7.66-7.37(m, 3H), 5.82-4.86(m, 1H), 5.81-4.86(m, 1H), 3.95-3.65(m, 2H), 3.25-3.12(m, 3H),

实施例 34：(S)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-N-甲基-3-(2-甲基-7-(三氟甲基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺（化合物 34）



第一步：将 5-氯-7-(三氟甲基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺(500 毫克，1.97 毫摩尔)溶于乙腈(20 毫升)溶液中，降温至 0°C，在 0°C 下，加入亚硝酸叔丁酯(0.35 毫升)在 0°C 下反应 10 分钟。然后加入溴化铜(660.46 毫克, 2.96 毫摩尔)，0°C 下反应 30 分钟后转室温反应 2 小时。LCMS 可以检测到所需的产品。所得混合物用二氯甲烷(3×10 毫升)萃取。用盐水(3×5 毫升)洗涤合并的有机层，用无水硫酸钠干燥。过滤后，滤液减压浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化，用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱，得到 2-溴-5-氯-7-(三氟甲基)噻唑并[5,4-b]吡啶(435 毫克，收率 70%)，为黄色固体。LCMS (ESI): 317 [M+H]⁺

第二步：将 2-溴-5-氯-7-(三氟甲基)噻唑并[5,4-b]吡啶(300 毫克，0.94 毫摩尔)溶于 1,4-二氧六环(10 毫升)的溶液中，室温下加入三甲基硼氧烷(0.32 毫升，1.13 毫摩尔)和碳酸钾(195.58 毫克，1.42 毫摩尔)然后在氮气气氛下加入四(三苯基膦)钯(109.13 毫克，0.09 毫摩尔)。反应在 100°C 下反应 4 小时。LCMS 可以检测到所需的产品。所得混合物用二氯甲烷(3×10 毫升)萃取。用饱和食盐水(5 毫升 × 3)洗涤合并有机层，用无水硫酸钠干燥。过滤后，滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化，用石油醚/乙酸乙酯(3:1)洗脱，得到 5-氯-2-甲基-7-(三氟甲基)噻唑并[5,4-b]吡啶(145 mg，收率 61%)的黄色固体。LCMS (ESI): 253 [M+H]⁺

第三步：将 5-氯-2-甲基-7-(三氟甲基)噻唑并[5,4-b]吡啶(130 毫克，0.51 毫摩尔)、(S)-4-((3-氯-2,4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(**中间体 6**，160.45 毫克，0.41 毫摩尔)、三(二亚苄基丙酮)二钯(47.08 毫克，0.05 毫摩尔)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(29.74 毫克，0.05 毫摩尔)和碳酸钾(213.00 毫克，1.54 毫摩尔)溶于 1,4-二氧六环(5 毫升)溶液中，在 80°C 下反应

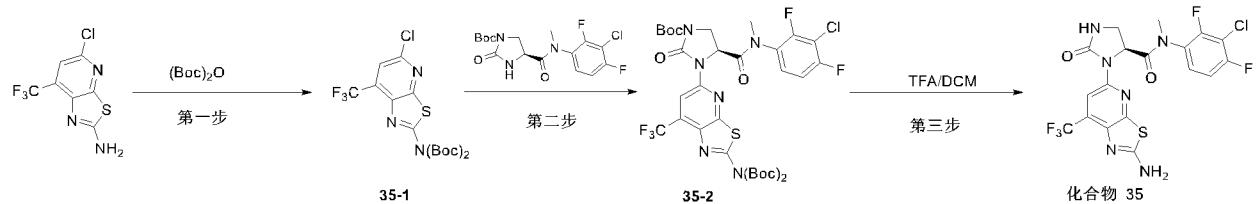
2 小时。LCMS 可以检测到所需的产品。所得混合物用二氯甲烷(3×5 毫升)萃取。用盐水(3×1 毫升)洗涤合并的有机层，用无水硫酸钠干燥。过滤后，滤液减压浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化，用石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱，得到(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(2-甲基-7-(三氟甲基)噻唑并[5, 4-b]吡啶-5-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(200 毫克，收率 64%)，为黄色固体。LCMS (ESI): 606 [M+H]⁺

第四步：将(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(2-甲基-7-(三氟甲基)噻唑并[5, 4-b]吡啶-5-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(180 毫克，0.30 毫摩尔)于 5 毫升三氟乙酸：二氯甲烷 (1:5) 中，室温下反应 0.5 小时。LCMS 可以检测到所需的产品。减压蒸馏后通过色谱柱：色谱柱:XBridge Prep OBD C18 柱，30*150 mm, 5 μm；流动相 A:水(10 毫摩尔每升 碳酸氢铵)，流动相 B:乙腈；流速:60 毫升/分钟；梯度:8 分钟内 33% B 到 65% B, 65% B；波长:220 纳米；保留时间 7.42 分钟；运行次数:0 得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-3-(2-甲基-7-(三氟甲基)噻唑并[5, 4-b]吡啶-5-基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺(101.44 毫克，收率 68%)，为白色固体。

LCMS (ESI): 505.80 [M+H]⁺

HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.70-8.69(s, 1H), 7.85-7.73(m, 1H), 7.73-7.63(m, 1H), 7.52-7.39(m, 1H), 5.80-4.83 (m, 1H), 3.90-3.41(m, 2H), 3.24-3.11(s, 3H), 2.90-2.93(s, 3H).

实施例 35：{(4S)-3-[2-氨基-7-(三氟甲基)(1, 3-噻唑并[4, 5-e]吡啶-5-基)]-2-氧代咪唑烷-4-基}-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基甲酰胺（化合物 35）



第一步：5-氯-7-(三氟甲基)-1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶-2-基胺(100.00 毫克，0.39 毫摩尔)、二碳酸二叔丁酯 (257.86 毫克，1.18 毫摩尔)和二甲氨基吡啶 (0.12 毫克，0.00 毫摩尔)在二氯甲烷 (3.00 毫升)中的混合物在室温下搅拌 12 小时。等待反应完成后，用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。通过柱层析色谱 (石油醚：乙酸乙酯 =90:10)纯化粗品，得到产物{二(叔丁氧基)-N-[5-氯-7-(三氟甲基)(1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶-2-基)]羧基氨基}甲酸叔丁酯(170 毫克，0.37 毫摩尔，60% 收率)。为无色油状物。LCMS (ESI): 454 [M+H]⁺

第二步：{二(叔丁氧基)-N-[5-氯-7-(三氟甲基)(1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶-2-基)]羧基氨基}甲酸叔丁酯(100.00 毫克，0.22 毫摩尔)、(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(**中间体 6**, 85.88 毫克，0.22 毫摩尔)、三(二亚苄丙酮)二钯(20.18 毫克, 0.02 毫摩尔), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(12.76 毫克, 0.02 毫摩尔) 和碳酸钾 (91.22 毫克, 0.66 毫摩尔) 在二氧六环 (10.00 毫升) 中 100 度反应 1 小时，反应完成后，用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。通过柱层析(石油醚：乙酸乙酯=70:30)纯化粗产品，得到{(4S)-三(叔丁氧基)-3-[2-氨基-7-(三氟甲基)(1, 3-噻唑并[4, 5-e]吡啶-5-基)]-2-氧代咪唑

烷-4-基}-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基甲酰胺产物(200 毫克, 0.24 毫摩尔, 80%收率), 为黄色固体。

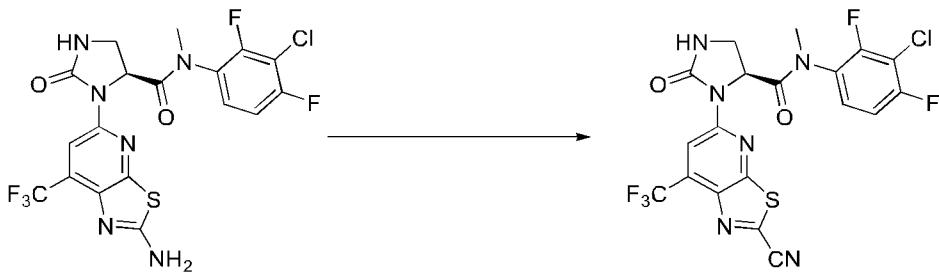
LCMS (ESI): 807[M+H]⁺

第三步: 将{(4S)-三(叔丁氧基)-3-[2-氨基-7-(三氟甲基)(1, 3-噻唑并[4, 5-e]吡啶-5-基)]-2-氧代咪唑烷-4-基}-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基甲酰胺(200.00 毫克, 0.25 毫摩尔)和三氟乙酸 (2.00 毫升)在二氯甲烷 (10.00 毫升)中的混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完成后, 加入饱和食盐淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗品用高效液相色谱纯化: (柱:Xselect CSH C18 OBD 柱 30*150mm 5μm, n; 流动相 A:水(0.05%甲酸), 流动相 B:乙腈; 流速:60 毫升/分钟; 梯度:8 min 内 25% B 到 50% B, 50% B; 波长:220 纳米; 保留时间:7.15 分钟。得到{(4S)-3-[2-氨基-7-(三氟甲基)(1, 3-噻唑并[4, 5-e]吡啶-5-基)]-2-氧代咪唑烷-4-基}-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基甲酰胺(20.22 毫克, 16%收率), 为白色固体。

LCMS (ESI): 507.25[M+H].

HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.40-8.34(s, 1H), 8.13-8.06(m, 2H), 7.68-7.57(m, 1H), 7.55-7.38(m, 2H), 5.70-4.75(m, 1H), 3.86-3.45(m, 2H), 3.22-3.16(m, 3H)。

实施例 36: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(2-氰基-7-(三氟甲基)噻唑并[5, 4-b]吡啶-5-基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 36)



化合物 35

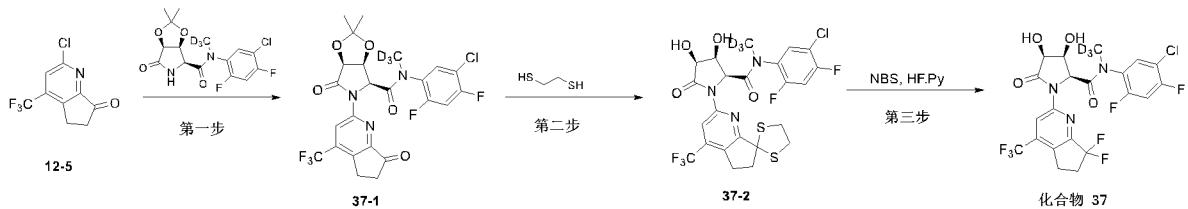
化合物 36

将氯化亚铜(26.64 毫克, 0.30 毫摩尔), 亚硝酸叔丁酯(30.48 毫克, 0.30 毫摩尔)在乙腈 (10.00 毫升)中的溶液在 50°C 搅拌 10 分钟。然后。在相同温度下, 将在乙腈 (5.00 毫升)中的{(4S)-3-[2-氨基-7-(三氟甲基)(1, 3-噻唑并[4, 5-e]吡啶-5-基)]-2-氧代咪唑烷-4-基}-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基甲酰胺 (化合物 35, 100.00 毫克, 0.20 毫摩尔)加入到混合物中。浓缩反应溶液, 通过制备型 HPLC 纯化粗产物:柱:XBridge Prep OBD C18 柱, 30*150 mm, 5 μm; 流动相 A:水(10 mmol/L NH₄HCO₃), 流动相 B:ACN; 流速:60 毫升/分钟; 梯度:10 分钟内 37% B 到 67% B; 波长:220 纳米; RT1(分钟):8.53 得到 (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(2-氰基-7-(三氟甲基)噻唑并[5, 4-b]吡啶-5-基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺(3.57 毫克, 3%收率), 为黄色固体。

LCMS (ESI): 517.20[M+H]⁺

HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.03-8.97(m, 1H), 8.13-8.05(m, 1H), 7.74-7.68(m, 1H), 7.52-7.48(m, 1H), 5.07-4.86(m, 1H), 3.62-3.58(m, 1H), 3.51-3.49(m, 1H), 3.22-3.17(m, 3H)

实施例 37:{(2S, 3S, 4S)-1-[7, 7-二氟-4-(三氟甲基)(5, 6, 7-三氢环戊[1, 2-e]吡啶-2-基)]-3, 4-二羟基-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基甲酰胺 (化合物 37)



第一步: ((1S, 2S, 5S)-7, 7-二甲基-4-氧代-6, 8-二氧杂-3-氮杂双环[3.3.0]辛-2-基)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基甲酰胺(**中间体 4**, 400.00 毫克, 1.10 毫摩尔)、2-氯-4-(三氟甲基)-5, 6-二氢环戊[2, 1-b]吡啶-7-酮(**化合物 12-5**, 388.59 毫克, 1.65 毫摩尔)将碳酸钾 (455.25 毫克, 3.30 毫摩尔)、三二亚苄基丙酮二钯 (100.70 毫克, 0.11 毫摩尔)和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (63.67 毫克, 0.11 毫摩尔)在二氧六环(20.00 毫升)中的溶液在 80 度下搅拌 2 小时。反应结束后, 体系冷却至室温, 往混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液 (15 毫升), 用乙酸乙酯 (25 毫升) 萃取, 合并水相, 用乙酸乙酯萃取 5 次, 每次 5 毫升。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩合并的有机相。得到{(1S, 2S, 5S)-7, 7-二甲基-4-氧代-3-[7-氧代-4-(三氟甲基)(5, 6-二氢环戊[1, 2-e]吡啶-2-基)]-6, 8-二氧杂-3-氮杂双环[3.3.0]辛-2-基}-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基甲酰胺(140.00 毫克, 1.09 毫摩尔, 产率 23%)为无色油状物。LCMS (ESI): 563[M+H]⁺

第二步：向{(1S, 2S, 5S)-7, 7-二甲基-4-氧代-3-[7-氧代-4-(三氟甲基)(5, 6-二氢环戊[1, 2-e]吡啶-2-基]-6, 8-二氧杂-3-氮杂双环[3.3.0]辛-2-基}-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基甲酰胺(140.00 毫克, 0.25 毫摩尔) 的醋酸(8.00 毫升)溶液中, 加入乙烷-1, 2-二硫醇(70.29 毫克, 0.75 毫摩尔)和三氯化铝(13.27 毫克, 0.10 毫摩尔)。然后用氮气替换反应系统三次。将所得混合物在 80 度搅拌过夜 2 小时。完成后, 用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗品通过反相低压色谱(5%~60%的碳酸氢铵水/乙腈, 产品 30% 得到)纯化得到 {(2S, 3S, 4S)-3, 4-二羟基-5-氧代-1-[9-(三氟甲基)螺[1, 3-二硫杂环戊烷-2, 7-5, 6, 7-三氢环戊[2, 1-e]吡啶]-7-基]吡咯烷-2-基}-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基甲酰胺(60.00 毫克, 0.24 毫摩尔, 产率 40%), LCMS (ESI): 599 [M+H]⁺

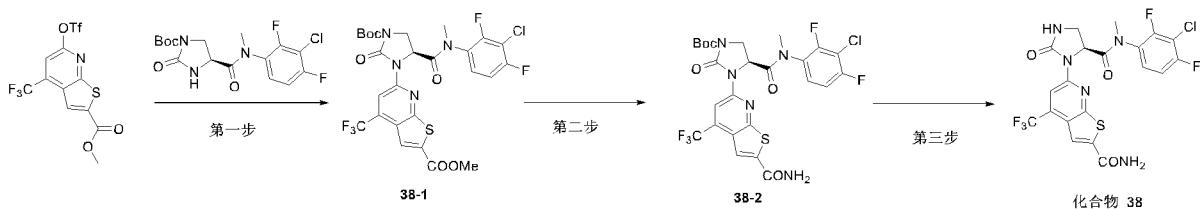
第三步：在-78℃下，向 N-溴代琥珀酰亚胺 (35.66 毫克，0.20 毫摩尔)的二氯甲烷 (6.00 毫升)溶液中加入氢氟酸吡啶 (0.60 毫升)。将混合物搅拌 0.5 小时，然后加入在二氯甲烷 (0.5 毫升)中的{(2S, 3S, 4S)-3, 4-二羟基-5-氧代-1-[9-(三氟甲基)螺[1, 3-二硫杂环戊烷-2, 7'-5, 6, 7-三氢环戊烷并[1, 2-e]吡啶]-7-基]吡咯烷-2-基}-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基甲酰胺(90.00 毫克，0.02 毫摩尔)。完成后，用冰水稀释反应混合物，并用二氯甲烷萃取。用盐水洗涤合并的有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。浓缩反应溶液，残余物通过反相低压色谱 (5%~60% 的碳酸氢铵水/乙腈，产品 45% 得到) 纯化，得到粗产物(60 毫克)。并通过高效液相纯化粗产物:柱:Xselect CSH C18 OBD 柱 30*150mm 5 μ m, n; 流动相 A:水(0.05%FA)，流动相 B:乙腈；流速:60 毫升/分钟；梯度:8 min 内 25% B 到 50% B；波长:220 纳米；保留时间: 7.15 分钟。得到{(2S, 3S, 4S)-1-[7, 7-二氟-4-(三氟甲基)(5, 6, 7-三氢环戊[1, 2-e]吡啶-2-基)]-3, 4-二羟基-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基甲酰胺(11.18 毫克，0.1 毫摩尔，产率 20%)，为白色固体。

LCMS (ESI): 545.00 [M+H]⁺

HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.60-8.52(m, 1H), 7.94-7.43(m, 2H), 5.74-5.25(m, 2H), 5.04-

4.79(m, 1H), 4.48-4.33(m, 1H), 4.09-3.98(m, 1H), 3.20-3.19(m, 2H), 2.79-2.74(m, 2H)。

实施例 38: 6-{(5S)-5-[N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-2-氧代咪唑烷基}-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-甲酰胺 (化合物 38)



第一步: 将 4-(三氟甲基)-6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(800 毫克, 1.96 毫摩尔), (S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(**中间体 6**, 768 毫克, 1.96 毫摩尔)溶于 1,4-二氧六环(50 毫升)中, 然后加入三(二亚苄基丙酮)二钯(44 毫克, 0.20 毫摩尔), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.14 克, 0.20 毫摩尔), 无水碳酸钾(4.08 克, 3.88 毫摩尔)。混合液在 80°C 条件下反应 1 小时。反应结束后, 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(60 毫升)中, 乙酸乙酯(60 毫升×3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 得粗产物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚=20: 80)得到 (S)-6-(3-(叔丁氧基羰基)-5-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(780 毫克, 1.20 毫摩尔, 收率 61%), 为淡黄色固体粉末。LCMS (ESI) *m/z*: 649 [M+H]⁺

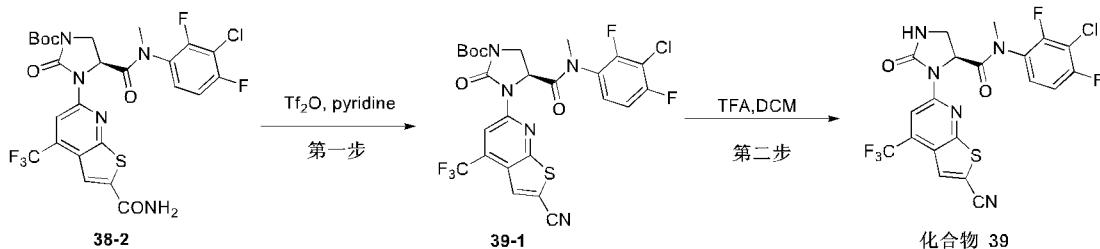
第二步: 将(S)-6-(3-(叔丁氧基羰基)-5-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(350 毫克, 0.54 毫摩尔), 溶于氨甲醇 (7M, 30 毫升) 溶液中, 80°C 下反应 2 小时。反应结束后, 将反应液倒入水(30 毫升)中, 乙酸乙酯(30 毫升×3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 得粗产物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚=30: 70)得到(S)-3-(2-氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(250 毫克, 0.40 毫摩尔, 收率 73%), 为淡黄色色固体粉末。LCMS (ESI) *m/z*: 634 [M+H]⁺

第三步: 将(S)-3-(2-氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(125 毫克, 0.20 毫摩尔)溶于三氟乙酸 (5 毫升) 及二氯甲烷 (25 毫升) 中。混合液在室温条件下反应 1 小时, 反应结束后, 将反应液浓缩得粗产物。粗产物用制备液相 (色谱柱: Kinetex EVO prep C18, 30*150, 5 μm; 流动相 A: 水(10 mmol/L NH₄HCO₃), 流动相 B: ACN; 流速: 60 毫升/分钟; 梯度: 8 min 内 20% B 到 50% B, 50% B; 波长: 220 纳米; RT1(分钟): 7.97; 运行次数: 0) 得到 29.86 毫克 6-{(5S)-5-[N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-2-氧代咪唑烷基}-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-甲酰胺, 为白色固体。

. LCMS(ESI) 534.20 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 – 8.70 (m, 1H), 8.45-8.42 (m, 1H), 8.19 – 8.16 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 5.65 – 4.66 (m, 1H), 3.60 – 3.41 (m, 2H), 3.23-3.20 (m, 3H).

实施例 39: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(2-氰基-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 39)



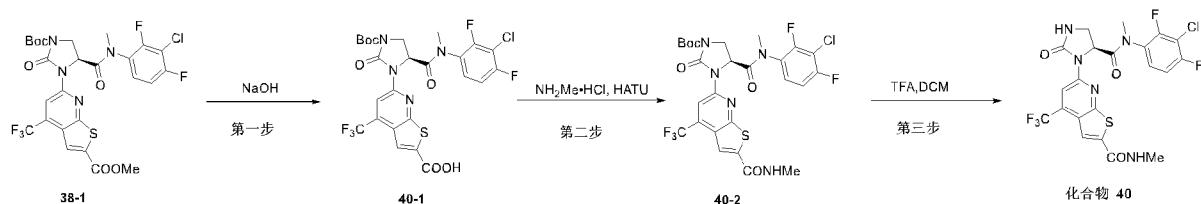
第一步：将(4S)-3-[2-氨基甲酰基-4-(三氟甲基)噻吩并[3, 2-e]吡啶-6-基]-4-[N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-2-氧代咪唑烷羧酸叔丁酯的混合物(500.00 毫克, 0.79 毫摩尔) 将在二氯甲烷 (0.50 毫升)中的吡啶(7.5 毫克, 9.46 毫摩尔)、三氟乙酸酐(198.77 毫克, 0.95 毫摩尔)在室温下搅拌 12 小时，然后将混合物浓缩并通过柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=70: 30)。得到(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(2-氰基-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(200 毫克, 收率 59%)，为无色油状物。LCMS (ESI): 616 [M+H]⁺

第二步：将(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(2-氰基-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(100 毫克, 0.17 毫摩尔)溶于三氟乙酸 (1 毫升)和二氯甲烷(5 毫升)中, 体系室温搅拌 1 小时。反应结束后, 所得混合物在减压下浓缩。粗产物(50 毫克)用制备高效液相色谱纯化, 条件如下 (色谱柱:Xselect CSH C18 OBD 柱 30*150mm 5 μ m, n; 流动相 A:水(0.05%三氟乙酸), 流动相 B:乙腈; 流速:60 毫升/分钟; 梯度:8 min 内 50% B 到 90% B, 90% B; 波长:220 纳米; RT1(分钟):6.22; 运行次数:0。得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(2-氰基-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺(4.94 毫克, 0.009 毫摩尔, 收率 63%)。为白色固体。

LCMS (ESI): 516.25 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8.87-8.81(m, 1H), 8.45-8.42(m, 1H), 8.05-7.96(m, 1H), 7.76-7.69(m, 1H), 7.47-7.39(m, 1H), 5.82-4.86(m, 1H), 3.61-3.55(m, 1H), 3.42-3.40(m, 1H), 3.25-3.18(m, 3H)

实施例 40: (6-{(5S)-5-[N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-2-氧代咪唑烷基}-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-基)-N-甲基甲酰胺 (**化合物 40**)



第一步：6-{(5S)-3-[(叔丁基)氧羰基]-5-[N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-2-氧代咪唑烷基}-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(500 毫克, 0.77 毫摩尔)和氢氧化钠(61 毫克, 1.54 毫摩尔)的甲醇(10.00 毫升)混合物在室温下搅拌 5h, 然后用稀盐酸调节酸性 (pH=3) 并过滤, 得到 6-{(5S)-3-[(叔丁基)氧羰基]-5-[N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-2-氧代咪唑烷基}-4-(三氟

甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸(300 毫克, 0.77 毫摩尔, 收率 61%), 为无色油状物。LCMS (ESI): 634 [M+H]⁺

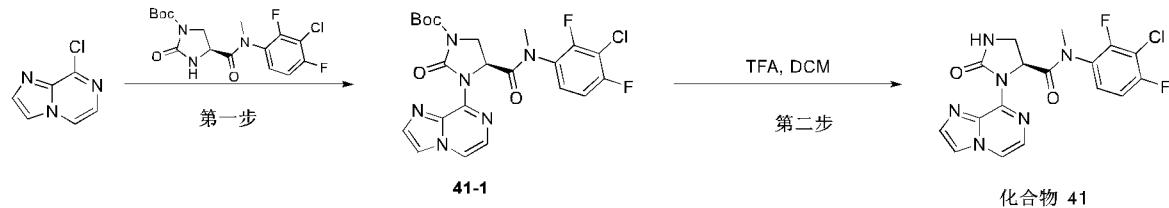
第二步: (S)-6-(3-(叔丁氧基羰基)-5-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸(300 毫克, 0.47 毫摩尔)、甲胺 (27 毫克, 0.94 毫摩尔)、2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(303 毫克, 0.94 毫摩尔)、N, N-二异丙基乙胺 (182 毫克, 1.42 毫摩尔)在二甲基甲酰胺 (5.00 毫升)中搅拌 2 小时, 然后倒入水(10 毫升)中, 用乙酸乙酯 (10 毫升)萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗产物, 然后通过柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=70:30)纯化得到叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(2-(甲基氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基 2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯(200.00 毫克, 0.47 毫摩尔, 产率 65%), 为黄色固体。LCMS (ESI): 648[M+H]⁺

第三步: 叔丁基(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(2-(甲基氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-6-基 2-氧代咪唑烷-1-羧酸酯(250 毫克, 0.39 毫摩尔)在三氟乙酸(2 毫升)和二氯甲烷 (6 毫升) 中的混合物在室温下搅拌 2 小时。旋干, 用高效液相色谱纯化 (柱:XBridge Shield RP18 OBD 柱, 30×150mm, 5 μm; 流动相 A:水(10 mmol/L 碳酸氢铵), 流动相 B:乙腈; 流速:60 毫升/分钟; 梯度:10 分钟内 30% B 到 60% B, 60% B; 波长:220 纳米; 保留时间(分钟):8.62; 得到(6-{(5S)-5-[N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-2-氧代咪唑基}-4-(三氟甲基)噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-基)-N-甲基甲酰胺 (30.73 毫克, 0.38 毫摩尔, 14% 产率) 为白色固体。

LCMS (ESI): 548.25 [M+H]⁺

HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.96-8.92(m, 1H), 8.76-8.72(m, 1H), 8.14-8.10(m, 1H), 7.90-7.75(m, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.51-7.39(m, 1H), 5.81-4.86(m, 1H), 3.58-3.48(m, 2H), 3.27-3.23(m, 3H), 2.83-2.82(m, 3H)。

实施例 41: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(咪唑并[1, 2-a]吡嗪-8-基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 41)



第一步: 8-氯-4-氢咪唑并[1, 2-a]吡嗪(100 毫克, 0.65 毫摩尔)、(4S)-4-[N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-2-氧代咪唑烷羧酸叔丁酯(**中间体 6**, 253 毫克, 0.65 毫摩尔)、碳酸钾 (269 毫克, 1.95 毫摩尔)、醋酸钯 (14 毫克, 0.07 毫摩尔)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (37 毫克, 0.07 毫摩尔) 的二氧六环 (10 毫升) 溶液在 80 度反应 12 小时, 反应完成后将混合物倒入水(5 毫升)中, 用乙酸乙酯(5 毫升)萃取, 干燥并浓缩, 然后通过柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=70: 30), 得到(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(咪唑并[1, 2-a]吡嗪-8-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(60 毫克, 0.118 毫摩尔, 18%收率)为无色油状物。LCMS (ESI): 506 [M+H]⁺

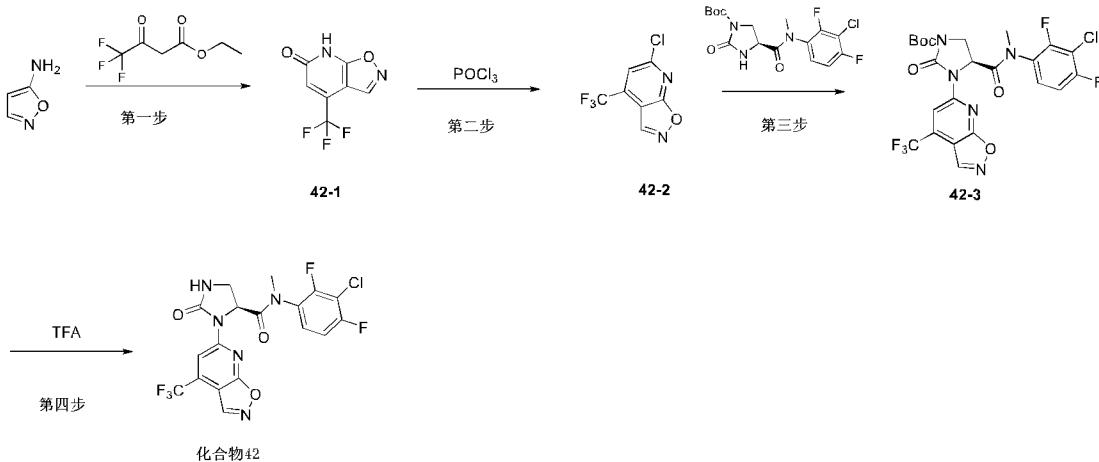
第二步: 将(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(咪唑并[1, 2-a]吡嗪-8-基)-2-氧代咪

唑烷-1-羧酸叔丁酯(60 毫克, 0.11 毫摩尔)溶于三氟乙酸 (1 毫升)和二氯甲烷(5 毫升)中, 体系室温搅拌 1 小时。反应结束后, 所得混合物在减压下浓缩。粗产物(50 毫克)用制备高效液相色谱纯化, 条件如下 (色谱柱:Xselect CSH C18 OBD 柱 30*150mm 5 μ m, n; 流动相 A:水(10 mmol/L 碳酸氢铵), 流动相 B:乙腈; 流速:60 毫升/分钟; 梯度:8 min 内 15% B 到 40% B, 40% B; 波长:220 纳米; 保留时间(分钟):7.23 分钟。得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-3-(咪唑并[1, 2-a]吡嗪-8-基)-N-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺(59 毫克, 0.10 毫摩尔, 收率 63%), 为白色固体。

LCMS (ESI): 406.80 [M+H]⁺

HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.40-8.30(m, 1H), 8.10-8.05(m, 1H), 7.80-7.70(m, 1H), 7.68-7.50(m, 2H), 7.48-7.28(m, 2H), 6.28-5.35(m, 1H), 3.93-3.42(m, 2H), 3.20-3.05(m, 3H).

实施例 42: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)异恶唑并[5, 4-b]吡啶-6-基)咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 42)



第一步: 将异恶唑-5-基胺(50.00 毫克, 0.59 毫摩尔)和 4, 4, 4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(109.49 毫克, 0.59 毫摩尔)在醋酸(1.00 毫升)中的混合物在 120 度下搅拌 12 小时。反应结束后, 将反应液倒入水 (50 毫升)中, 用乙酸乙酯 (50 毫升×3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠, 滤液浓缩, 粗产物用硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚=80: 20)得到 4-(三氟甲基)-7-氢异恶唑并[5, 4-b]吡啶-6-酮(30.00 毫克, 25% 收率, 0.146 毫摩尔), 为黄色油状物。LCMS (ESI): 205 [M+H]⁺

第二步: 将 4-(三氟甲基)-7-氢异恶唑并[5, 4-b]吡啶-6-酮 (300 毫克, 1.46 毫摩尔) 的三氯氧磷 (2 毫升) 溶液在 150°C 下微波搅拌 2 小时。反应后, 将反应溶液浓缩并倒入水中, 用乙酸乙酯(30 毫升)萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗产物, 然后浓缩并通过柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=50:50)得到 6-氯-4-(三氟甲基)异恶唑并[5, 4-b]吡啶(300 毫克, 收率 55%, 1.4 毫摩尔), 为白色固体。LCMS (ESI): 223 [M+H]⁺

第三步: 6-氯-4-(三氟甲基)异恶唑并[5, 4-b]吡啶(40 毫克, 0.18 毫摩尔)、(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(70 毫克, 0.18 毫摩尔), 碳酸钾(70 毫克, 0.54 毫摩尔), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (20 毫克, 0.02 毫摩尔), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(10 毫克, 0.02 毫摩尔)的二氯六环溶液(4.00 毫升)中在 80 度下搅拌 12 小时。将混合物倒入水(5 毫升)中, 用乙

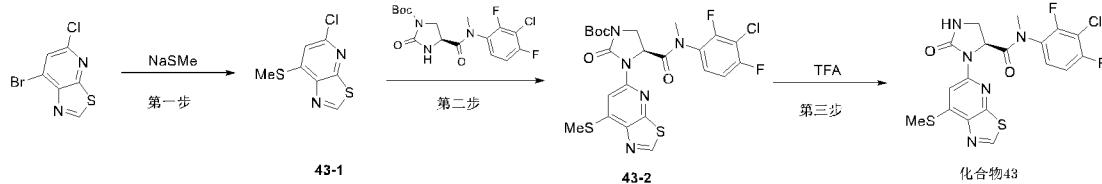
酸乙酯(10毫升*3)萃取，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，通过柱层析(二氯甲烷：甲醇=80: 20)纯化粗产物，得到(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)异恶唑并[5, 4-b]吡啶-6-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(50毫克，产率48%，0.086毫摩尔)，为黄色油状物 LCMS (ESI): 576 [M+H]⁺

第四步：向(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)异恶唑并[5, 4-b]吡啶-6-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(210.00毫克，0.36毫摩尔)的二氯甲烷(10毫升)的溶液中加入三氟乙酸(5毫升)。混合物在室温下搅拌1小时。浓缩反应溶液，通过手性_HPLC 纯化粗产物：柱:CHIRALPAK-IA 2*25cm, 5m；流动相 A: 正己烷(0.1%甲酸)，流动相 B: 乙醇；二氯甲烷 = 1:1；流速:20毫升/分钟；梯度:等度 20；波长:254/220 纳米；RT1(分钟):7.44 样品溶剂:乙醇；注射量:2.0毫升；运行次数:3 次。产生白色固体的(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(4-(三氟甲基)异恶唑并[5, 4-b]吡啶-6-基)咪唑烷-4-甲酰胺(18.53毫克，10%产率，0.038毫摩尔)为白色固体。

LCMS (ESI): 475.90 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.78-8.76 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.20-6.95 (m, 2H), 5.55-4.67 (m, 1H), 3.21-3.20 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.01-2.92 (m, 1H).

实施例 43: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-3-(7-(甲硫基)噻唑并[5, 4-b]吡啶-5-基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 43)



第一步：将7-溴-5-氯噻唑并[5, 4-b]吡啶(500毫克，2.02毫摩尔)溶于四氢呋喃(50毫升)中，然后加入甲硫醇钠(141毫克，2.02毫摩尔)，60°C条件下反应2小时。反应结束后，将反应液倒入水(50毫升)中，用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠，滤液浓缩，粗产物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯：石油醚=75: 25)得到5-氯-7-(甲硫基)噻唑并[5, 4-b]吡啶(350毫克，1.62毫摩尔，收率80%)，为白色固体。LCMS (ESI): 217 [M+H]⁺

第二步：将5-氯-7-(甲硫基)噻唑并[5, 4-b]吡啶(350毫克，1.62毫摩尔)用1,4-二氧六环(30毫升)溶解加入(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(535毫克，1.37毫摩尔)中，再加入三二亚苄基丙酮二钯(126毫克，0.14毫摩尔)，4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(79毫克，0.14毫摩尔)，无水碳酸钾(569毫克，4.12毫摩尔)在80°C搅拌反应过夜。反应结束后，将滤液浓缩，粗产物用硅胶柱层析(二氯甲烷：甲醇=85: 15)纯化得到(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(7-(甲硫基)噻唑并[5, 4-b]吡啶-5-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(210毫克，0.37毫摩尔，收率24.67%)，为白色固体。LCMS (ESI): 570 [M+H]⁺

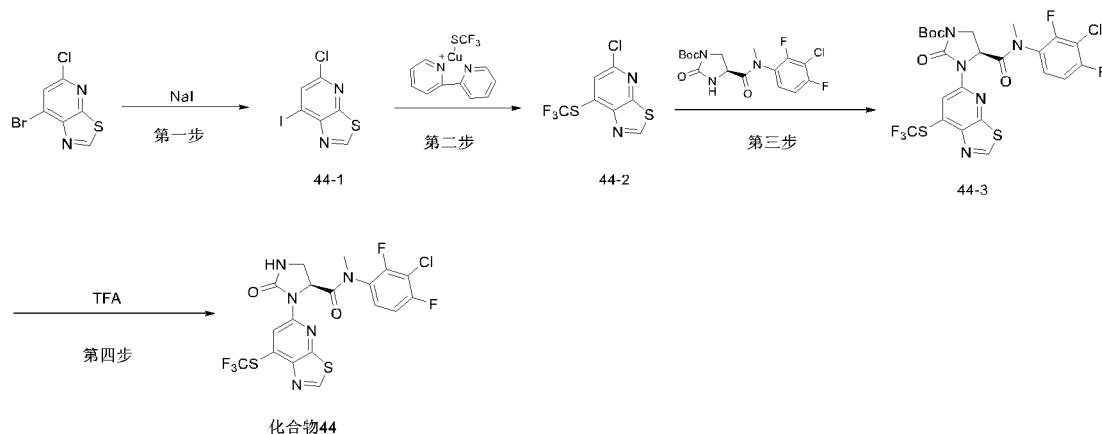
第三步：将(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-3-(7-(甲硫基)噻唑并[5, 4-b]吡啶-5-基)-2-氧代咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(210毫克，0.37毫摩尔)溶解于二氯甲烷：三氟乙酸(10毫升：2毫升)，室温下反应2小时，反应完毕后旋干，粗产品用高效液相色谱法进行纯化(色谱柱:终极μXB-C18；流动相A:水(10毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液)，流动相B:乙腈；流速:100毫升/分钟毫升/分钟；梯度:20

分钟内 30% B 到 60% B；波长:254 纳米/220 纳米；保留时间:19 分钟)得到(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-3-(7-(甲硫基)噻唑并[5, 4-b]吡啶-5-基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酰胺(73 毫克, 0.16 毫摩尔, 产率 43%)为白色固体。

LCMS (ESI): 470.20 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.24-9.18 (m, 1H), 8.32-8.28 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 5.72-4.92 (m, 1H), 3.87-3.45 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 3H), 2.53-2.48 (m, 3H).

实施例 44: (S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(7-((三氟甲基)硫代)噻唑并[5, 4-b]吡啶-5-基)咪唑烷-4-甲酰胺 (化合物 44)



第一步：将三甲基氯硅烷(43 毫克, 0.4 毫摩尔)、碘化钠(44 毫克, 0.4 毫摩尔)、7-溴-5-氯-1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶(50 毫克, 0.2 毫摩尔)在乙腈 (1.00 毫升)中的混合物在 80 度下搅拌 3 小时。反应结束后，将反应液倒入水 (50 毫升)中，用乙酸乙酯 (50 毫升×3)萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤除去无水硫酸钠，滤液浓缩，粗产物用硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚=15: 75)得到 7-碘-5-氯-1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶(20 毫克, 40% 收率, 0.058 毫摩尔)，为黄色油状物。LCMS (ESI): 342 [M+H]⁺

第二步：将硫三氟甲基铜盐(64 毫克, 0.2 毫摩尔)和 7-碘-5-氯-1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶(50 毫克, 0.2 毫摩尔)在二氧六环(1.00 毫升)中的混合物在 100 度搅拌过夜。反应后，将反应溶液浓缩并倒入水中，用乙酸乙酯(30 毫升)萃取，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩得到粗产物，然后浓缩并通过柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=30%)得到 5-氯-7-(三氟甲硫基)-1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶(27 毫克, 0.1 毫摩尔, 收率 50%)，为白色固体。LCMS (ESI): 272 [M+H]⁺

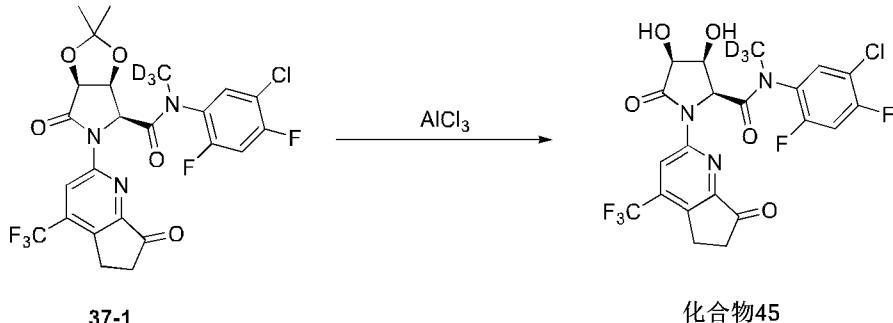
第三步：5-氯-7-(三氟甲硫基)-1, 3-噻唑并[5, 4-b]吡啶(200 毫克, 0.74 毫摩尔), (4S)-4-[N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-2-氧代咪唑烷羧酸叔丁酯(290 毫克, 0.74 毫摩尔), 碳酸钾 (310 毫克, 2.22 毫摩尔), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (30 毫克, 0.07 毫摩尔), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (20 毫克, 0.07 毫摩尔)在二氧六环(1.00 毫升)中于 80°C 下反应 12 小时，将混合物倒入水(2 毫升)中，用乙酸乙酯(5 毫升×3)萃取，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，通过柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=45: 55)纯化粗产物，得到(4S)-4-[N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基氨基甲酰基]-2-氧代-3-[7-(三氟甲硫基)(1, 3-噻唑并[4, 5-e]吡啶-5-基)]咪唑烷羧酸叔丁酯(50 毫克, 产率 48%, 0.086 毫摩尔)，为黄色油状物 LCMS (ESI): 624 [M+H]⁺

第四步：向(S)-4-((3-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)-2-氧代-3-(7-((三氟甲基)硫代)噻唑并[5, 4-b]吡啶-5-基)咪唑烷-1-羧酸叔丁酯(50毫克, 0.086毫摩尔)的二氯甲烷(10毫升)的溶液中加入三氟乙酸(5毫升)。混合物在室温下搅拌1小时。浓缩反应溶液，通过高效液相色谱法进行纯化(色谱柱: μ XB-C18；流动相A:水(10毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液)，流动相B:乙腈；流速:100毫升/分钟；梯度:20分钟内30% B到60% B；波长:254纳米/220纳米；保留时间:16分钟)产生白色固体的(S)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯基)-N-甲基-2-氧代-3-(7-((三氟甲基)硫代)噻唑并[5, 4-b]吡啶-5-基)咪唑烷-4-甲酰胺(1.77毫克，4产率, 0.003毫摩尔)为白色固体。

LCMS (ESI): 524 [M+H]⁺

HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 9.46-9.34 (m, 1H), 8.85-8.73 (m, 1H), 7.80-7.63 (m, 2H), 7.51-7.39 (m, 1H), 5.78-4.83 (m, 1H), 4.12-3.52 (m, 2H), 3.18-2.97 (m, 3H)

实施例 45: (2S, 3S, 4S)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-3, 4-二羟基-N-(甲基-D3)-5-氧代-1-(7-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺 (**化合物 45**)



37-1

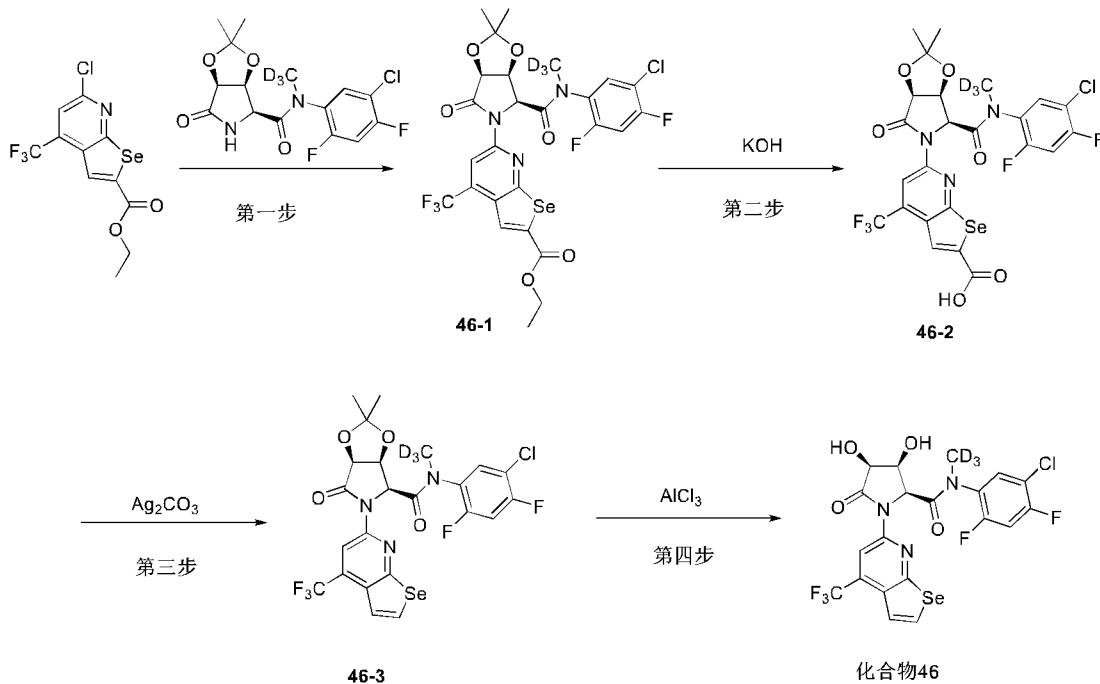
化合物45

向(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-2, 2-二甲基-N-(甲基-D3)-6-氧代-5-(7-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)四氢-4H-[1, 3]二氧化杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺(80毫克, 0.142毫摩尔)的乙酸(8.00毫升)溶液中加入无水氯化铝(8毫克, 0.056毫摩尔)，混合物在80°C下搅拌2小时。浓缩反应溶液，通过高效液相色谱纯化粗产物:柱:Kinetex 5 m EVO C18, 30mm * 150mm；流动相A:水(10毫摩尔/升碳酸氢铵)，流动相B:20mm 氢氧化钠+10% 乙腈；流量:60毫升/分钟；梯度:8分钟内20% B到50% B；波长:254纳米/220纳米；保留时间(分钟):7.55，得到(2S, 3S, 4S)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-3, 4-二羟基-N-(甲基-D3)-5-氧代-1-(7-氧代-4-(三氟甲基)-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺(10毫克，收率13%，0.019毫摩尔)，为白色固体。

LCMS (ESI): 523.30 [M+H]⁺

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.73-8.69 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H), 5.79-5.56 (m, 2H), 5.24-5.23 (m, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.83-2.82 (m, 1H).

实施例 46: (2S, 3S, 4S)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-3, 4-二羟基-N-(甲基-D3)-5-氧代-1-(4-(三氟甲基)硒代苯基)[2, 3-b]吡啶-6-基)吡咯烷-2-甲酰胺 (**化合物 46**)



第一步：将 6-氯-4-(三氟甲基)硒代苯并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸乙酯(200 毫克, 0.56 毫摩尔)、(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-2, 2-二甲基-N-(甲基-D3)-6-氧代四氢-4H-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺(203 毫克, 0.56 毫摩尔), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (55 毫克, 0.06 毫摩尔)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(35 毫克, 0.06 毫摩尔)和碳酸钾 (232 毫克, 1.68 毫摩尔)溶于二氧六环 (15 毫升) 溶液中, 在 80°C 下反应 1 小时。反应结束后, 体系冷却至室温, 将反应液倒入水 (10 毫升) 中, 所得混合物用乙酸乙酯(20 毫升×2)萃取, 用饱和食盐水洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥。过滤后, 滤液减压浓缩。粗品通过硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=60 : 40) 纯化, 得到 6-((3aS, 4S, 6aS)-4-((5-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基-d3)氨基甲酰基)-2, 2-二甲基-6-氧代四氢-5H-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-5-基)-4-(三氟甲基)硒代苯并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸乙酯(250 毫克, 0.37 毫摩尔, 产率 65%), 为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/z: 685 [M+H]⁺。

第二步：将 6-((3aS, 4S, 6aS)-4-((5-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基-d3)氨基甲酰基)-2, 2-二甲基-6-氧代四氢-5H-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-5-基)-4-(三氟甲基)硒代苯并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸乙酯(250 毫克, 0.37 毫摩尔)溶于甲醇 (3 毫升) 和四氢呋喃 (3 毫升) 溶液中, 取氢氧化钾 (414 毫克, 7.4 毫摩尔) 溶于水 (3 毫升) 中, 0 摄氏度将其加入上述溶液中, 将体系升至室温, 搅拌反应 2 小时。反应结束后, 将反应液倒入水 (10 毫升) 中, 所得混合物用乙酸乙酯(20 毫升×2)萃取, 保留水相, 加入甲酸调节 pH 至 5 左右, 用乙酸乙酯 (20 毫升×3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得 6-((3aS, 4S, 6aS)-4-((5-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基-d3)氨基甲酰基)-2, 2-二甲基-6-氧代四氢-5H-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-5-基)-4-(三氟甲基)硒代苯并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸粗品 (200 毫克), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z: 657 [M+H]⁺。

第三步：将 6-((3aS, 4S, 6aS)-4-((5-氯-2, 4-二氟苯基)(甲基-d3)氨基甲酰基)-2, 2-二甲基-6-氧代四氢-5H-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-5-基)-4-(三氟甲基)硒代苯并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸粗品 (200 毫克), 碳酸银 (2.8 毫克, 0.01 毫摩尔) 和醋酸 (1.2 毫克, 0.02 毫摩尔) 溶于二甲基亚砜 (4 毫升) 溶液中, 将体系升至 100 摄氏度, 反应过夜。反应结束后, 将反应液倒入水 (4 毫升) 中, 所得混合

物用乙酸乙酯(10 毫升×3)萃取，用饱和食盐水 (5 毫升×3) 洗涤合并的有机层，用无水硫酸钠干燥。过滤后，滤液减压浓缩。得(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-2, 2-二甲基-N-(甲基-D3)-6-氧代-5-(4-(三氟甲基)硒代苯基[2, 3-b]吡啶-6-基)四氢-4H-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺粗品 (150 毫克)，为黑色固体。LCMS (ESI) m/z: 613 [M+H]⁺。

第四步：将(3aS, 4S, 6aS)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-2, 2-二甲基-N-(甲基-D3)-6-氧代-5-(4-(三氟甲基)硒代苯基[2, 3-b]吡啶-6-基)四氢-4H-[1, 3]二氧杂环戊烯并[4, 5-c]吡咯-4-甲酰胺粗品 (150 毫克)，无水氯化铝 (13.2 毫克，0.1 毫摩尔) 溶于乙酸，将体系升至 80 摄氏度，反应过夜。减压浓缩除去部分溶剂得到粗品，粗品过滤后用高效液相色谱法纯化 (色谱柱:Kinetex EVO prep C18, 30*150, 5 μm；流动相 A:10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液，流动相 B:乙腈；流速:60 毫升/分钟；梯度:10 分钟内 25% B 到 60% B；波长:254 纳米/220 纳米；保留时间:8.87 分钟) 得到(2S, 3S, 4S)-N-(5-氯-2, 4-二氟苯基)-3, 4-二羟基-N-(甲基-D3)-5-氧代-1-(4-(三氟甲基)硒代苯基[2, 3-b]吡啶-6-基)吡咯烷-2-甲酰胺(24.93 毫克，0.04 毫摩尔，产率 16.3%)，为浅粉色固体。

LCMS(ESI)m/z: 573 [M+H]⁺

HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.58-8.52 (m, 2H), 7.98-7.68 (m, 2H), 7.67-7.55 (m, 1H), 5.75-5.63 (m, 2H), 5.29-4.92 (m, 1H), 4.83-4.05 (m, 2H).

效果实施例 1

Polθ聚合酶酶活检测实验

采用 PicoGreen 法在体外测定化合物抑制 Polθ 聚合酶活力的能力。

纯化大肠杆菌表达的 His-TEV-SUMO 标记的 Polθ 蛋白(氨基酸 1792-2590)，于-80°C 分装保存。

检测缓冲液成分为 25 mM Tris HCl pH 7.5, 12.5 mM NaCl, 0.5 mM MgCl₂, 5% 甘油, 0.01% Triton X-100, 0.01% BSA 和 1 mM DTT。

待测化合物在 100%DMSO 中稀释制备，按浓度要求在稀释板(Greiner-781280)中用 Bravo(Agilent) 三倍稀释成 10 个浓度点。之后用 Bravo 将 DMSO 中稀释的化合物以 20 倍的比例稀释到检测缓冲液中。继续用 Bravo 转移 2μl 稀释好的化合物到检测板(Corning-4512)。将纯化的 Polθ 酶与引物((primer strand: 5'-GCGGCTGTCATAAG-3') : (template strand: 5'-GCTACATTGACAATGGCATCAAATCTCAGATTGCGTCTTGACAGCCGCG-3') 为 1: 1.1) 在检测缓冲液中配置成 2.5x 的工作浓度 (1.5nM Polθ 和 50nM PTD)，用 E1-CLIP TIP 12 道电排(Thermo, 1-30μl) 转移 4μl 每孔到检测板中，并在室温孵育 30 分钟。用检测缓冲液稀释 dNTP (Sigma-D7295) 至 2.5x 的工作浓度 (40uM dNTP)，用 E1-CLIP TIP 12 道电排(Thermo, 1-30μl) 转移 4μl 每孔到检测板中(DMSO 终浓度为 1%)，并在室温孵育 60 分钟。加入含 10 mM EDTA、25 mM Tris pH 7.5 和 1:200 稀释的 PicoGreen 染料 (Invitrogen-P7581) 的混合液 6μl 每孔到检测板，终止反应。避光室温反应 30 分钟后，使用 Ex480nm Em520nm 程序在 EnVision 2105 (PerkinElmer) 上读取荧光值，并使用 XLfit 分析原始数据，生成 IC₅₀ 值。结果见下表。

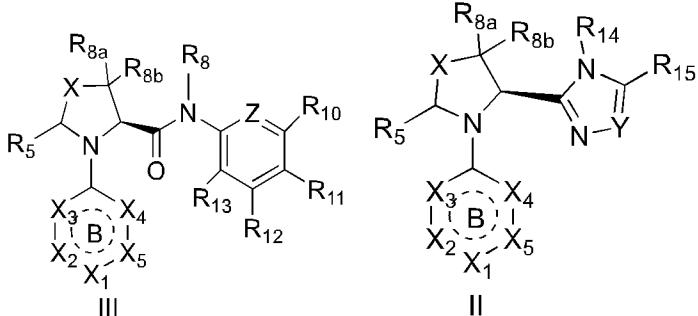
化合物编号	Polθ IC ₅₀
-------	-----------------------

1	A
2	C
3	D
4	B
5	C
6a	C
7	A
8a	C
9a	A
9b	A
10	D
11	B
12	A
13	A
14	A
15	B
16	A
17	B
18	B
19	A
20	B
21	A
22	A
23	A
24	A
26	A
27	A
30	A
31	A
33	A
37	A
41	D
43	B
44	B
45	A
46	A

A: $IC_{50} \leqslant 50\text{nM}$; B: $50\text{nM} < IC_{50} \leqslant 500\text{nM}$; C: $500\text{nM} < IC_{50} \leqslant 5000\text{nM}$, D: $IC_{50} > 5000\text{nM}$.

权利要求

1. 如式 II 或 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物，



其中，Z 为 C(R₉)或 N;

环 B 为包含至少一个 N 的 6 元杂芳环；

X₁ 为 C(R_{1a})或 N(R_{1b});

X₂ 为 C(R_{2a})、N(R_{2b})或 N;

X₃ 为 C(R_{3a})、N(R_{3b})或 N;

X₄ 为 C(R_{4a})、N(R_{4b})或 N;

X₅ 为 C(R_{5a})、N(R_{5b})或 N;

R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A，X₃ 为 C(R_{3a})或 N，X₄ 为 C(R_{4a})或 N，X₅ 为 C(R_{5a})或 N，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基、被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、-CN-或-NR^xR^y；

或者 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，X₂ 为 C(R_{2a})或 N，X₃ 为 C(R_{3a})或 N，X₄ 为 C(R_{4a})或 N，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CN-、被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₃₋₈ 环烷基、-SO₂-R_{2aa}、-SO-R_{2aa}、-SO(=NH)R_{2aa}、-PO(C₁₋₆ 烷基)₂、-SF₅、-S-R_{2aa} 或-NR^xR^y；

或者 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，X₁ 为 C(R_{1a})，X₂ 为 C(R_{2a})或 N，X₃ 为 C(R_{3a})或 N，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基、被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CN-或-NR^xR^y；

或者 R_{2a} 与 R_{3a}、R_{2a} 与 R_{3b}、R_{2b} 与 R_{3b} 或 R_{2b} 与 R_{3a} 连接形成环 A，X₁ 为 C(R_{1a})，X₄ 为 C(R_{4a})或 N，X₅ 为 C(R_{5a})或 N，R_{1a}、R_{4a} 和 R_{5a} 分别独立地为氢；

R_{2aa} 为 C₃₋₈ 环烷基、被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷基或被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基；

R^x 和 R^y 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”、-C(O)C₃₋₈ 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X2} 取代的 C₃₋₈ 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X3} 取代的-C(O)C₁₋₆ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X4} 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”、被 1、2 或 3 个 R^{X5} 取代的-C(O)C₃₋₈ 环烷基或-C(O)C₁₋₆ 烷基；

各 R^{X1} 、 R^{X2} 、 R^{X3} 和 R^{X5} 分别独立地为卤素、羟基、氨基或砜基；

各 R^{X4} 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基或-C(O) C_{1-6} 烷基；

或者， R^x 和 R^y 以及与其相连的 N 原子连接形成“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”；

环 A 为 3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环、被一个或多个 R_{1-1} 取代的 3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”或被一个或多个 R_{1-2} 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 个或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”；

各 R_{1-1} 和 R_{1-2} 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤素、硝基、氨基、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-SO₂(C_{1-6} 烷基)、-SCF₃、-S(C_{1-6} 烷基)、-PO(C_{1-6} 烷基)₂、-CO(C_{1-6} 烷基)、-COOH、-CONH₂、-CONR^x R^y 、-NR^x R^y 、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、被一个或多个卤素取代的 C_{3-8} 环烷基、-SO₂(C_{3-8} 环烷基)、-SO(=NH)(C_{1-6} 烷基)、-SO(=NH)(C_{3-8} 环烷基)、-SCHF₂、-S(C_{3-8} 环烷基)、-SO(C_{3-8} 环烷基)、-CO(C_{3-8} 环烷基)、-COCHF₂ 或“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”；

R_5 为氧代基 (=O)、氢、氰基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、-SO₂- C_{1-6} 烷基、-SO₂(C_{3-8} 环烷基)、-P(O)(C_{1-6} 烷基)₂、-P(O)(C_{3-8} 环烷基)₂ 或-CH₂- R^z ；

X 为-CHR₆₋₁-、-NR₆₋₂-、-Se-、-S-、S(=O)、SO₂、SO(=NH)或-O-；

R_{6-1} 为氢、羟基、卤素、CN、-NR^m R^n 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、被一个或多个 R_{16-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R_{16-1} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、-SO₂(C_{3-8} 环烷基)、-SO(=NH)(C_{1-6} 烷基)、-SO(=NH)(C_{3-8} 环烷基)、 C_{3-8} 环烷基、氰基、-L-(C₆-C₁₀ 芳基)、-L-(被一个或多个 R_{6-1-1} 取代的 C₆-C₁₀ 芳基)、-L-“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”、-L-“被一个或多个 R_{6-1-2} 取代的杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”或-SO₂- C_{1-6} 烷基；

L 表示连接单键或任选地其中 1 个、2 个或 3 个亚甲基被-O-替换的 C_{1-6} 亚烷基；

各 R_{6-1-1} 和 R_{6-1-2} 分别独立地为氧代基、羟基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷基、-CO C_{1-6} 烷基或-COO C_{1-6} 烷基；

R_{6-2} 为氢、羟基、卤素、CN、-NR^m R^n 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、被一个或多个 R_{16-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R_{16-1} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、-SO₂(C_{3-8} 环烷基)、-SO(=NH)(C_{1-6} 烷基)、-SO(=NH)(C_{3-8} 环烷基)、 C_{3-8} 环烷基、氧杂 C_{3-8} 环烷基、氰基或-SO₂- C_{1-6} 烷基；

R_{8a} 为氢、-NR^x R^y 、-CH₂- R^z 或羟基；

或者， R_{6-1} 和 R_{6-2} 分别独立地为-OR_{15a}； R_{8a} 为-OR_{15b}；

R_{15a} 和 R_{15b} 以及与其相连的原子一起连接成 3-8 元饱和的单环、螺环或并环的碳环、被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代的“3-8 元饱和的单环、螺环或并环的碳环”、或“含有 1 个杂原子 N 的 4-8 元饱和的单环、螺环或并环的杂环”；

各 R_{16-1} 独立地为卤素、羟基、-NR^m R^n 、氧代基 (=O)、羟基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷基、-C(O) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基或-C(O)OC₁₋₆ 烷

基；

R^m 、 R^n 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、被一个或多个卤素取代的 C₃₋₈ 环烷基、-CO(C₁₋₆ 烷基)、-CO(C₃₋₈ 环烷基)、-CO(被一个或多个卤素取代的 C₃₋₈ 环烷基)、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”、被 1、2 或 3 个 R^{m-1} 取代的 C₁₋₆ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{m-2} 取代的-CO(C₁₋₆ 烷基)或被 1、2 或 3 个 R^{m-3} 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”；

各 R^{m-1} 和 R^{m-2} 分别独立地为羟基、卤素、氨基或砜基；

各 R^{m-3} 分别独立地为氧化 (=O)、羟基、-CO(C₁₋₆ 烷基)、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷氧基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基；

R^z 为氢、C₁₋₆ 烷基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷氧基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基；

R_{8b} 为氢或羟基；

R_8 为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、被一个或多个 R_{8-1} 取代的 C₃₋₈ 环烷基或被一个或多个 R_{8-1} 取代的 C₁₋₆ 烷基；

各 R_{8-1} 分别独立地为卤素或氘；

R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、-NR^mRⁿ、卤素、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₆-C₁₀ 芳基、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 C₃₋₈ 环烷基、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”、被一个或多个 R_{9-1} 取代的 C₆-C₁₀ 芳基或被一个或多个 R_{9-2} 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”；

各 R_{9-1} 和 R_{9-2} 分别独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、卤素、-CN、-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-CH₂-N(C₁₋₆ 烷基)₂、被一个或多个 R_{9-a} 取代的 C₁₋₆ 烷基或被一个或多个 R_{9-b} 取代的 C₁₋₆ 烷氧基；

各 R_{9-a} 和 R_{9-b} 分别独立地为羟基或卤素；

或，所述 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 中相邻的两个基团连接成“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环的杂环”；

R_{14} 为 C₆-C₁₀ 芳基、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”、被一个或多个 R_{14-1} 取代的 C₆-C₁₀ 芳基、被一个或多个 R_{14-2} 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”；

各 R_{14-1} 和 R_{14-2} 分别独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基，C₃₋₈ 环烷基、卤素、-CN、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 C₃₋₈ 环烷基、-CONR^mRⁿ 或 -CH₂-NR^mRⁿ；

R_{15} 为氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个 R_{15-1} 取代的 C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个 R_{15-1} 取代的 C₃₋₈ 环烷基或被一个或多个 R_{15-1} 取代的 C₁₋₆ 烷基；

各 R_{15-1} 分别独立地为卤素或氘；

Y 为 -C(R₁₆)= 或 -N=；

R_{16} 为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基或卤素。

2. 如权利要求 1 所述的如式 II 或 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物，其特征在于，

Z 为 C(R₉)或 N;

环 B 为包含至少一个 N 的 6 元杂芳环；

X₁ 为 C(R_{1a})或 N(R_{1b});

X₂ 为 C(R_{2a})、N(R_{2b})或 N;

X₃ 为 C(R_{3a})、N(R_{3b})或 N;

X₄ 为 C(R_{4a})、N(R_{4b})或 N;

X₅ 为 C(R_{5a})、N(R_{5b})或 N;

R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CN-或-NR^xR^y；

或者 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CN-、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、-SF₅、-S-R_{2aa} 或-NR^xR^y；

或者 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CN-或-NR^xR^y；

R_{2aa} 为 C₁₋₆ 烷基或被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；

R^x 和 R^y 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”、-C(O)C₃₋₈ 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X2} 取代的 C₃₋₈ 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X3} 取代的-C(O)C₁₋₆ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X4} 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”、被 1、2 或 3 个 R^{X5} 取代的-C(O)C₃₋₈ 环烷基或-C(O)C₁₋₆ 烷基；

各 R^{X1} 分别独立地为卤素、羟基、氨基或-SO₃H；

各 R^{X2}、R^{X3} 和 R^{X5} 分别独立地为卤素、羟基、氨基或砜基；

各 R^{X4} 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基或-C(O)C₁₋₆ 烷基；

或者，R^x 和 R^y 以及与其相连的 N 原子连接形成“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”；

环 A 为 3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环、被一个或多个 R₁₋₁ 取代的 3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”或被一个或多个 R₁₋₂ 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 个或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”；

各 R₁₋₁ 和 R₁₋₂ 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、卤素、硝基、氨基、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SO₂(C₁₋₆ 烷基)、-SCF₃、-S(C₁₋₆ 烷基)、-PO(C₁₋₆ 烷基)₂、-CO(C₁₋₆ 烷基)、-COOH、-CONH₂、-CONR^xR^y、-NR^xR^y、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”；

R₅ 为氧代基 (=O)、氢、氰基、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、-SO₂-C₁₋₆ 烷基、-P(O)(C₁₋₆ 烷基)₂ 或-CH₂-R^z；

X 为-CHR₆₋₁-、-NR₆₋₂-或-O-;

R₆₋₁、R₆₋₂ 分别独立地为氢、羟基、卤素、CN、-NR^mRⁿ、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个 R₁₆₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、氧杂 C₃₋₈ 环烷基、氨基或-SO₂-C₁₋₆ 烷基;

或者, R₆₋₁ 和 R₆₋₂ 分别独立地为-OR_{15a}; R_{8a} 为-OR_{15b};

R_{15a} 和 R_{15b} 以及与其相连的原子一起连接成 3-8 元饱和的单环、螺环或并环的碳环, 或, “含有 1 个杂原子 N 的 4-8 元饱和的单环、螺环或并环的杂环”;

各 R₁₆₋₁ 独立地为卤素、羟基、-NR^mRⁿ、氧代基 (=O)、羟基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、-C(O)C₁₋₆ 烷基或-C(O)OC₁₋₆ 烷基;

R^m、Rⁿ 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CO(C₁₋₆ 烷基)、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种, 杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”、被 1、2 或 3 个 R^{m-1} 取代的 C₁₋₆ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{m-2} 取代的-CO(C₁₋₆ 烷基) 或被 1、2 或 3 个 R^{m-3} 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种, 杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”;

各 R^{m-1} 和 R^{m-2} 分别独立地为羟基、卤素、氨基或砜基;

各 R^{m-3} 分别独立地为氧代 (=O)、羟基、-CO(C₁₋₆ 烷基) 或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基;

R_{8a} 为氢、-CH₂-R^z 或羟基;

R^z 为氢、C₁₋₆ 烷基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基;

R_{8b} 为氢或羟基;

R₈ 为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基或被一个或多个 R₈₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基;

各 R₈₋₁ 分别独立地为卤素或氘;

R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、-NR^mRⁿ、卤素、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₆-C₁₀ 芳基、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种, 杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”、被一个或多个 R₉₋₁ 取代的 C₆-C₁₀ 芳基或被一个或多个 R₉₋₂ 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种, 杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”;

各 R₉₋₁ 和 R₉₋₂ 分别独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、卤素、-CN、-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-CH₂-N(C₁₋₆ 烷基)₂、被一个或多个 R_{9-a} 取代的 C₁₋₆ 烷基或被一个或多个 R_{9-b} 取代的 C₁₋₆ 烷氧基;

各 R_{9-a} 和 R_{9-b} 分别独立地为羟基或卤素;

或, 所述 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 中相邻的两个基团连接成“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种, 杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环的杂环”;

R₁₄ 为 C₆-C₁₀ 芳基、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种, 杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”、被一个或多个 R₁₄₋₁ 取代的 C₆-C₁₀ 芳基、被一个或多个 R₁₄₋₂ 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种, 杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”;

各 R₁₄₋₁ 和 R₁₄₋₂ 分别独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基, C₃₋₈ 环烷基、卤素、-CN、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、-CONR^mRⁿ 或-CH₂-NR^mRⁿ;

R₁₅ 为氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基或被一个或多个 R₁₅₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基;

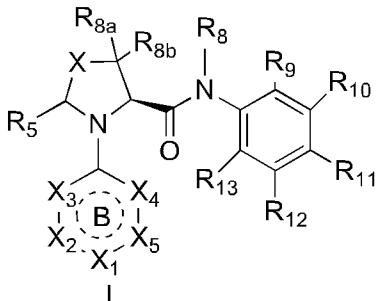
各 R₁₅₋₁ 分别独立地为卤素或氘;

Y 为-C(R₁₆)= 或-N=;

R₁₆ 为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或卤素。

3. 如权利要求 2 所述的如式 II 或 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物满足下述条件中的一种或多种：

(1) 所述如式 III 所示的化合物为如下如式 I 所示的化合物，



式 I 中，

环 B 为包含至少一个 N 的 6 元杂芳环；

X₁ 为 C(R_{1a}) 或 N(R_{1b})；

X₂ 为 C(R_{2a})、N(R_{2b}) 或 N；

X₃ 为 C(R_{3a})、N(R_{3b}) 或 N；

X₄ 为 C(R_{4a})、N(R_{4b}) 或 N；

X₅ 为 C(R_{5a})、N(R_{5b}) 或 N；

R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CN- 或 -NR^xR^y；

或者 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CN- 或 -NR^xR^y；

或者 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CN- 或 -NR^xR^y；

R^x 和 R^y 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基或-C(O)C₁₋₆ 烷基；

各 R^{X1} 独立地为卤素、羟基、氨基或-SO₃H；

环 A 为 3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环、被一个或多个 R₁₋₁ 取代的 3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”或被一个或多个 R₁₋₂ 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”；

R₁₋₁ 和 R₁₋₂ 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基或卤素；

R₅ 为氧代基 (=O) 或氢；

X 为-CHR₆₋₁-、-NR₆₋₂-或-O-；

R₆₋₁、R₆₋₂ 分别独立地为氢、羟基、卤素、CN、-NR^mRⁿ、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或被一个或多个 R₁₆₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基；

各 R₁₆₋₁ 独立地为卤素、羟基或-NR^mRⁿ;

R^m、Rⁿ 分别独立地为氢或 C₁₋₆ 烷基;

R_{8a} 为氢、-CH₂-R^z 或羟基;

R^z 为氢、C₁₋₆ 烷基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基;

R_{8b} 为氢或羟基;

R₈ 为 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基或被一个或多个 R₈₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基;

各 R₈₋₁ 分别独立地为卤素或氘;

R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、-NR^mRⁿ、卤素或被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基;

(2) 式 II 中,

环 B 为包含至少一个 N 的 6 元杂芳环;

X₁ 为 C(R_{1a}) 或 N(R_{1b});

X₂ 为 C(R_{2a})、N(R_{2b}) 或 N;

X₃ 为 C(R_{3a})、N(R_{3b}) 或 N;

X₄ 为 C(R_{4a})、N(R_{4b}) 或 N;

X₅ 为 C(R_{5a})、N(R_{5b}) 或 N;

R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CN- 或 -NR^xR^y;

或者 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CN- 或 -NR^xR^y;

或者 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、-CN- 或 -NR^xR^y;

R^x 和 R^y 分别独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基或-C(O)C₁₋₆ 烷基;

各 R^{X1} 独立地为卤素、羟基、氨基或-SO₃H;

环 A 为 3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环、被一个或多个 R₁₋₁ 取代的 3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”或被一个或多个 R₁₋₂ 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”;

R₁₋₁ 和 R₁₋₂ 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基或卤素;

R₅ 为氧代基 (=O) 或氢;

X 为-CHR₆₋₁-、-NR₆₋₂- 或-O-;

R₆₋₁、R₆₋₂ 分别独立地为氢、羟基、卤素、CN、-NR^mRⁿ、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或被一个或多个 R₁₆₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基;

各 R₁₆₋₁ 独立地为卤素、羟基或-NR^mRⁿ;

R^m、Rⁿ 分别独立地为氢或 C₁₋₆ 烷基;

R_{8a} 为氢、-CH₂-R^z 或羟基;

R^z 为氢、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

R_{8b} 为氢或羟基；

R_{14} 为 C_6-C_{10} 芳基、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 8-10 元杂芳基”、被一个或多个 R_{14-1} 取代的 C_6-C_{10} 芳基或被一个或多个 R_{14-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 8-10 元杂芳基”；

各 R_{14-1} 和 R_{14-2} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷基， C_{3-8} 环烷基、卤素、-CN 或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

R_{15} 为氢、卤素或 C_{1-6} 烷基；

Y 为- $C(R_{16})=$ 或- $N=$ ；

R_{16} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤素。

4. 如权利要求 2 所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物满足下述条件中的一种或多种：

(1) 当 R_{1a} 与 R_{5a} 、 R_{1a} 与 R_{5b} 、 R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时， R_{2a} 、 R_{3a} 和 R_{4a} 分别独立地为被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、-SF₅、-S-R_{2aa}；

R_{2aa} 为 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

(2) R^x 和 R^y 分别独立地为“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”、-C(O)C₃₋₈ 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X2} 取代的 C_{3-8} 环烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X3} 取代的-C(O)C₁₋₆ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{X4} 取代的杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”或被 1、2 或 3 个 R^{X5} 取代的-C(O)C₃₋₈ 环烷基；

各 R^{X2} 、 R^{X3} 和 R^{X5} 分别独立地为卤素、羟基、氨基或砜基；

各 R^{X4} 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷基或-C(O)C₁₋₆ 烷基；

或者， R^x 和 R^y 以及与其相连的 N 原子连接形成“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”；

(3) 各 R^{X1} 分别独立地为砜基；

(4) 各 R_{1-1} 和 R_{1-2} 分别独立地为硝基、氨基、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-SO₂(C_{1-6} 烷基)、-SCF₃、-S(C_{1-6} 烷基)、-PO(C_{1-6} 烷基)₂、-CO(C_{1-6} 烷基)、-COOH、-CONH₂、-CONR^xR^y、-NR^xR^y、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”；

(5) R_5 为氰基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、-SO₂- C_{1-6} 烷基、-P(O)(C_{1-6} 烷基)₂ 或-CH₂- R^z ；

(6) X 为-S-、-S(=O)-、-SO₂-或-Se-；

(7) R_{6-1} 和 R_{6-2} 分别独立地为 C_{3-8} 环烷基、氧杂 C_{3-8} 环烷基、氰基或-SO₂- C_{1-6} 烷基；

或者， R_{6-1} 和 R_{6-2} 分别独立地为-OR_{15a}； R_{8a} 为-OR_{15b}； R_{15a} 和 R_{15b} 以及与其相连的原子一起连接成 3-8 元饱和的单环、螺环或并环的碳环，或，“含有 1 个杂原子 N 的 4-8 元饱和的单环、螺环或并环的杂环”；

(8) 各 R_{16-1} 分别独立地为被一个或多个 R_{16-a} 取代的 C_6-C_{10} 芳基或被一个或多个 R_{16-b} 取代的“杂

原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”；

各 R_{16-a} 和 R_{16-b} 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、-C(O)C₁₋₆ 烷基或-C(O)OC₁₋₆ 烷基；

(9) R^m、Rⁿ 分别独立地为 C₃₋₈ 环烷基、-CO(C₁₋₆ 烷基)、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”、被 1、2 或 3 个 R^{m-1} 取代的 C₁₋₆ 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{m-2} 取代的-CO(C₁₋₆ 烷基)或被 1、2 或 3 个 R^{m-3} 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”；

各 R^{m-1} 和 R^{m-2} 分别独立地为羟基、卤素、氨基或砜基；

各 R^{m-3} 分别独立地为氧代 (=O)、羟基、-CO(C₁₋₆ 烷基)或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基；

(10) R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 分别独立地为 C₂₋₆ 烯基、C₆-C₁₀ 芳基、“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”、被一个或多个 R₉₋₁ 取代的 C₆-C₁₀ 芳基或被一个或多个 R₉₋₂ 取代的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”；

各 R₉₋₁ 和 R₉₋₂ 分别独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、卤素、-CN、-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-CH₂-N(C₁₋₆ 烷基)₂、被一个或多个 R_{9-a} 取代的 C₁₋₆ 烷基或被一个或多个 R_{9-b} 取代的 C₁₋₆ 烷氧基；

各 R_{9-a} 和 R_{9-b} 分别独立地为羟基或卤素；

或，所述 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 中相邻的两个基团连接成“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环的杂环”；

(11) 各 R₁₄₋₁ 和 R₁₄₋₂ 分别独立地为-CONR^mRⁿ 或-CH₂-NR^mRⁿ；

(12) R₁₅ 为 C₃₋₈ 环烷基或被一个或多个 R₁₅₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基；

各 R₁₅₋₁ 分别独立地为卤素或氘。

5. 如权利要求 1 所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物满足下述条件中的一种或多种：

(1) R_{2a} 与 R_{3a}、R_{2a} 与 R_{3b}、R_{2b} 与 R_{3b} 或 R_{2b} 与 R_{3a} 连接形成环 A，X₁ 为 C(R_{1a})，X₄ 为 C(R_{4a}) 或 N，X₅ 为 C(R_{5a}) 或 N，R_{1a}、R_{4a} 和 R_{5a} 分别独立地为氢；

(2) 当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，X₃ 为 C(R_{3a}) 或 N，X₄ 为 C(R_{4a}) 或 N，X₅ 为 C(R_{5a}) 或 N，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 分别独立地为被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷氧基、被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₃₋₈ 环烷基或 C₂₋₆ 烯基；

(3) 当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，X₂ 为 C(R_{2a}) 或 N，X₃ 为 C(R_{3a}) 或 N，X₄ 为 C(R_{4a}) 或 N，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 分别独立地为被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₃₋₈ 环烷基、-SO₂-R_{2aa}、-SO-R_{2aa}、-SO(=NH)R_{2aa} 或-PO(C₁₋₆ 烷基)；

(4) 当 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，X₁ 为 C(R_{1a})，X₂ 为 C(R_{2a}) 或 N，X₃ 为 C(R_{3a}) 或 N，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 分别独立地为被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷氧基或被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₃₋₈ 环烷基；

(5) 当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 分别独立地为-SO₂-R_{2aa}、-SO-R_{2aa}、-SO(=NH)R_{2aa}；

R_{2aa} 为 C_{3-8} 环烷基或被一个或多个 R^{X1} 取代的 C_{3-8} 环烷基;

(6) R_{2aa} 为 C_{3-8} 环烷基或被一个或多个 R^{X1} 取代的 C_{3-8} 环烷基;

(7) 各 R^{X1} 独立地为砜基;

(8) 各 R^{X4} 分别独立地为被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基;

(9) 各 R_{1-1} 和 R_{1-2} 分别独立地为被一个或多个卤素取代的 C_{3-8} 环烷基、 $-SO_2(C_{3-8}$ 环烷基)、 $-SO(=NH)(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO(=NH)(C_{3-8}$ 环烷基)、 $-SCHF_2$ 、 $-S(C_{3-8}$ 环烷基)、 $-SO(C_{3-8}$ 环烷基)、 $-CO(C_{3-8}$ 环烷基)或 $-COCHF_2$;

(10) R_5 为 $-SO_2(C_{3-8}$ 环烷基)或 $-P(O)(C_{3-8}$ 环烷基)₂;

(11) X 为 $-Se-$ 、 $-S-$ 、 $S(=O)$ 、 SO_2 或 $SO(=NH)$;

(12) 当 X 为 $-S-$ 时, R_5 为氧代基;

(13) R_{6-1} 为被一个或多个 R_{16-1} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、 $-SO_2(C_{3-8}$ 环烷基)、 $-SO(=NH)(C_{1-6}$ 烷基)、 $-SO(=NH)(C_{3-8}$ 环烷基)、 $-L-C_6-C_{10}$ 芳基或 $-L-$ “杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种, 杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”;

L 为连接单键或任选地被氧原子取代的 $C1-6$ 亚烷基;

(14) R_{6-2} 为被一个或多个 R_{16-1} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、 $-SO_2(C_{3-8}$ 环烷基)、 $-SO(=NH)(C_{1-6}$ 烷基)或 $SO(=NH)(C_{3-8}$ 环烷基);

(15) R_{6-1} 和 R_{6-2} 分别独立地为 $-OR_{15a}$; R_{8a} 为 $-OR_{15b}$; R_{15a} 和 R_{15b} 以及与其相连的原子一起连接成被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代的“3-8 元饱和的单环、螺环或并环的碳环”;

(16) 各 R_{16-1} 独立地为 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基;

(17) R^m 、 R^n 分别独立地为被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{3-8} 环烷基、 $-CO(C_{3-8}$ 环烷基)或 $-CO($ 被一个或多个卤素取代的 C_{3-8} 环烷基);

(18) 各 R^{m-3} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基;

(19) R^z 为 C_{3-8} 环烷基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基;

(20) R_8 为被一个或多个 R_{8-1} 取代的 C_{3-8} 环烷基;

(21) R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 分别独立地为被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基或被一个或多个卤素取代的 C_{3-8} 环烷基;

(22) 各 R_{14-1} 和 R_{14-2} 分别独立地为被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基或被一个或多个卤素取代的 C_{3-8} 环烷基;

(23) R_{15} 为 C_{1-6} 烷氧基、被一个或多个 R_{15-1} 取代的 C_{1-6} 烷氧基或被一个或多个 R_{15-1} 取代的 C_{3-8} 环烷基;

(24) R_{16} 为 C_{3-8} 环烷基。

6. 如权利要求 1-3 中任一项所述的如式 II 或式 III 所示的化合物, 或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物, 其特征在于, 所述的如式 II 或式 III 所示的化合物, 或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物满足下述条件中的一种或多种:

(1) 当 R_{1a} 与 R_{2a} 、 R_{1a} 与 R_{2b} 、 R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时, R_{3a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或卤素;

(2) 当 R_{1a} 与 R_{5a} 、 R_{1a} 与 R_{5b} 、 R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时, R_{2a} 、 R_{3a} 和 R_{4a} 分别独立地为氢、 C_{3-8} 环烷基、 $-SF_5$ 、 $-S-R_{2aa}$ 、 $-PO(C_{1-6}$ 烷基)₂ 或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基; R_{2aa} 为 C_{1-6}

C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

(3) 当 R_{4a} 与 R_{5a} 、 R_{4a} 与 R_{5b} 、 R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R_{3a} 分别独立地为氢或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

(4) R_{1-1} 和 R_{1-2} 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、-CN、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羧基、氨基、-CONH₂、-CONR^XR^Y 或卤素；

(5) R_{6-1} 、 R_{6-2} 分别独立地为氢、羟基或被一个或多个 R_{16-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；

(6) 各 R_{16-1} 独立地为羟基或-NR^mRⁿ；

(7) R^m 、 R^n 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

(8) R_{8a} 为氢或羟基；

(9) R_{8b} 为氢；

(10) R_8 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或被一个或多个 R_{8-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；

(11) 各 R_{8-1} 分别独立地为氘；

(12) R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 分别独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或卤素；

(13) R_{14} 为被一个或多个 R_{14-1} 取代的 C_6-C_{10} 芳基或被一个或多个 R_{14-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 8-10 元杂芳基”；

(14) 各 R_{14-1} 和 R_{14-2} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基或卤素；

(15) R_{15} 为氢或甲基；

(16) Y 为-C(R₁₆)=；

(17) R_{16} 为氢或卤素；

(18) 环 A 为 5-6 元饱和或不饱和的单环的碳环、被一个或多个 R_{1-1} 取代的 5-6 元饱和或不饱和的单环的碳环、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种或 2 种，杂原子数为 1 或 2 个的 5 元饱和或不饱和的单环的杂环”、被一个或多个 R_{1-2} 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种或 2 种，杂原子数为 1 或 2 个的 5 元饱和或不饱和的单环的杂环”或“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种或 2 种，杂原子数为 1 或 2 个的 6 元饱和或不饱和的单环的杂环”；

(19) 当 X 为-NR₆₋₂-或-O-时， R_5 为氧代基 (=O)。

7. 如权利要求 1-3 中任一项所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物满足以下条件中的一种或多种：

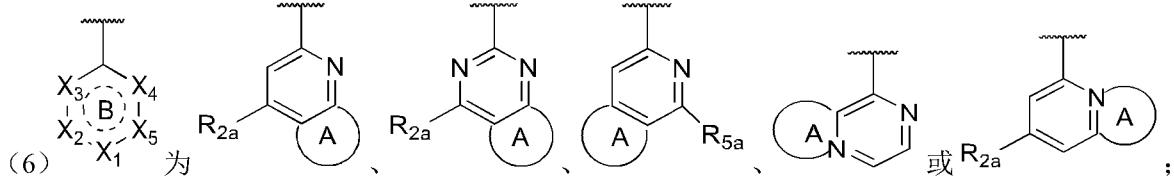
(1) R_{1-1} 和 R_{1-2} 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、 C_{1-6} 烷基或卤素；

(2) R_5 为氧代基 (=O)；

(3) X 为-CHR₆₋₁-或-NR₆₋₂-；

(4) R_{6-1} 、 R_{6-2} 分别独立地为氢或羟基；

(5) R_8 为 C_{1-6} 烷基；

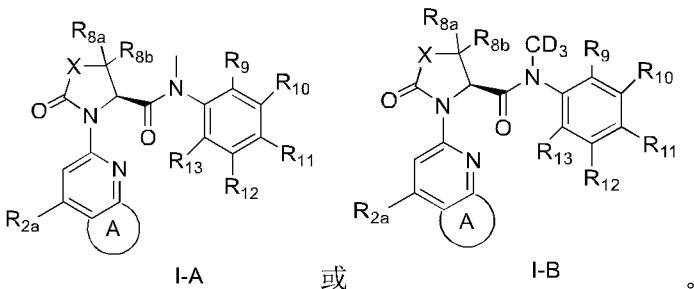


(7) R_{2a} 为卤素、 C_{3-8} 环烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、-SF₅、-S-R_{2aa}、 C_{1-6} 烷基或

被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基。

8. 如权利要求 1-3 中任一项所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物满足以下条件中的一种或多种：

- (1) R₁₋₁ 和 R₁₋₂ 分别独立地为卤素；
- (2) R₆₋₁ 为羟基，R₆₋₂ 为氢；
- (3) R_{2a} 为被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；
- (4) 所述的如式 I 所示的化合物具有如式 I-A 或式 I-B 所示的结构：



9. 如权利要求 1-3 中任一项所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物，其特征在于，

环 A 为 5 元饱和或不饱和的单环的碳环、被一个或多个卤素取代的 5 元饱和或不饱和的单环的碳环或“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环的杂环”；

R_{2a} 为被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；

R₅ 为氧代基 (=O)；

X 为-NH-或-CH(OH)-；

R_{8a} 为氢或羟基；

R_{8b} 为氢；

R₈ 为 C₁₋₆ 烷基；

R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 分别独立地为氢或卤素。

10. 如权利要求 1-3 中任一项所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物满足以下条件中的一种或多种：

(1) 当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基”和所述“C₁₋₆ 烷基”中的“C₁₋₆ 烷基”分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

(2) 当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 中，所述“C₁₋₆ 烷氧基”和所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷氧基”中的“C₁₋₆ 烷氧基”分别独立地为甲氧

基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基；

(3) 当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”和所述“卤素”中的“卤素”分别独立地为氟、氯、溴或碘；

(4) 当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“-PO(C₁₋₆ 烷基)₂”和所述“C₁₋₆ 烷基”中的“C₁₋₆ 烷基”分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

(5) 当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 中，所述“C₁₋₆ 烷氧基”和所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷氧基”中的“C₁₋₆ 烷氧基”分别独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基；

(6) 当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”和所述“卤素”中的“卤素”分别独立地为氟、氯、溴或碘；

(7) 当 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基”和所述“C₁₋₆ 烷基”中的“C₁₋₆ 烷基”分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

(8) 当 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 中，所述“C₁₋₆ 烷氧基”和所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷氧基”中的“C₁₋₆ 烷氧基”分别独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基；

(9) 当 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”和所述“卤素”中的“卤素”分别独立地为氟、氯、溴或碘；

(10) R^x、R^y、R₁₋₁、R₁₋₂、R₆₋₁、R₆₋₂、R^m、Rⁿ、R^z、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄₋₁、R₁₄₋₂、R₁₅、R₅、R_{2aa}、R_{16-a}、R_{16-b}、R₉₋₁、R^{m-3}、R₉₋₂、R^{X4}、R₁₆、R₆₋₁₋₁ 和 R₆₋₁₋₂ 中，所述“C₁₋₆ 烷基”、所述“被 1、2 或 3 个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“-C(O)C₁₋₆ 烷基”、所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“被一个或多个 R₁₆₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“被一个或多个 R₈₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“-SO(=NH)(C₁₋₆ 烷基)”、所述“被 1、2 或 3 个 R^{X3} 取代的-C(O)C₁₋₆ 烷基”、所述“被一个或多个 R_{9-a} 取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“-C(O)OC₁₋₆ 烷基”、所述“-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂”、所述“-CH₂-N(C₁₋₆ 烷基)₂”、所述“-SO₂-C₁₋₆ 烷基”、所述“-P(O)(C₁₋₆ 烷基)₂”、所述“-NH(C₁₋₆ 烷基)”、所述“-N(C₁₋₆ 烷基)₂”、所述“-S(C₁₋₆ 烷基)”、所述“被 1、2 或 3 个 R^{m-1} 取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“被 1、2 或 3 个 R^{m-2} 取代的-CO(C₁₋₆ 烷基)”和所述“被一个或多个 R₁₅₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基”中的“C₁₋₆ 烷基”分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

(11) R^{X1}、R₁₋₁、R₁₋₂、R₆₋₁、R₆₋₂、R₁₆₋₁、R₈₋₁、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄₋₁、R₁₄₋₂、R₁₅、R₅、R₉₋₁、R₉₋₂、R_{2a}、R_{3a}、R_{4a}、R_{2aa}、R_{9-a}、R_{9-b}、R^{X2}、R^{X3}、R^{X5}、R^{m-1}、R^{m-2}、R₁₅₋₁ 和 R₁₆ 中，所述“卤素”、所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基”和所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”中的“卤素”分别独立地为氟、氯、溴或碘；

(12) R^{X4}、R₁₆₋₁、R^{m-3}、R^z、R₁₅、R₁₋₁、R₁₋₂、R₆₋₁、R₆₋₂、R^z、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄₋₁、R₁₄₋₂、R₉₋₁、R₉₋₂、R_{2a}、R_{3a}、R_{4a} 和 R₁₆ 中，所述“C₁₋₆ 烷氧基”、所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基”、所述“被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷氧基”、所述“被一个或多个 R₁₆₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷氧基”、所述“被一个或多个 R₁₅₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷氧基”和所述“被一个或多个 R_{9-b} 取代的 C₁₋₆ 烷氧基”中的 C₁₋₆

$_6$ 烷氧基分别独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基；

(13) R_{6-1} 、 R_{14} 、 R_{16-1} 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 中，所述“被一个或多个 R_{14-1} 取代的 C_6-C_{10} 芳基”、所述“被一个或多个 R_{16-1} 取代的 C_6-C_{10} 芳基”、“被一个或多个 R_{9-1} 取代的 C_6-C_{10} 芳基”、所述“-L-C₆-C₁₀ 芳基”、所述“-L-(被一个或多个 R_{6-1-1} 取代的 C_6-C_{10} 芳基)”和所述“ C_6-C_{10} 芳基”中的 C_6-C_{10} 芳基分别独立地为苯基；

(14) 环 A 中，所述“3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环”和所述“被一个或多个 R_{1-1} 取代的 3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环”中的“3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环”分别独立地为 5-6 元饱和或不饱和的单环；

(15) 环 A 中，所述“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”和所述“被一个或多个 R_{1-2} 取代的杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”中的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”分别独立地为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”，优选为杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1 或 2 个的 5 元不饱和的单环；

(16) R_{2aa} 、 R_5 、 R_{16-1} 、 R^z 、 R_{16} 、 R_{1-1} 、 R_{1-2} 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14-1} 、 R_{6-1} 、 R_{6-2} 、 R_9-1 、 R_{9-2} 、 R^m 、 R^n 、 R^x 、 R^y 、 R_{15} 和 R_{14-2} 中，所述“ C_{3-8} 环烷基”、所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C_{3-8} 环烷基”、所述“被一个或多个卤素取代的 C_{3-8} 环烷基”、所述“-SO₂(C_{3-8} 环烷基)”、所述“-SO(NH)(C_{3-8} 环烷基)”、所述“-S(C_{3-8} 环烷基)”、所述“-SO(C_{3-8} 环烷基)”、所述“-P(O)(C_{3-8} 环烷基)₂”、所述“-CO(被一个或多个卤素取代的 C_{3-8} 环烷基)”、所述“被一个或多个 R_{8-1} 取代的 C_{3-8} 环烷基”、所述“被一个或多个 R_{15-1} 取代的 C_{3-8} 环烷基”、所述“-C(O) C_{3-8} 环烷基”、所述“被 1、2 或 3 个 R^{X2} 取代的 C_{3-8} 环烷基”和所述“被 1、2 或 3 个 R^{X5} 取代的-C(O) C_{3-8} 环烷基”中的 C_{3-8} 环烷基分别独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

(17) 当 R_{1a} 与 R_{2a} 、 R_{1a} 与 R_{2b} 、 R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时， R_{3a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 中，所述“ C_{3-8} 环烷基”和所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C_{3-8} 环烷基”中的 C_{3-8} 环烷基分别独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

(18) 当 R_{1a} 与 R_{5a} 、 R_{1a} 与 R_{5b} 、 R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时， R_{2a} 、 R_{3a} 和 R_{4a} 中，所述“ C_{3-8} 环烷基”和所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C_{3-8} 环烷基”中的 C_{3-8} 环烷基分别独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

(19) 当 R_{4a} 与 R_{5a} 、 R_{4a} 与 R_{5b} 、 R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R_{3a} 中，所述“ C_{3-8} 环烷基”和所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C_{3-8} 环烷基”中的 C_{3-8} 环烷基分别独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

(20) R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 中，所述“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”、所述“被一个或多个 R_{9-2} 取代的杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”和所述“被一个或多个 R_{14-2} 取代的杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”中的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数

为 1、2、3 或 4 个的 8-10 元杂芳基”分别独立地为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 8-10 元杂芳基”，优选为杂原子为 N，杂原子数为 2 个的 5 元杂芳环与 5-6 元杂芳环稠合的杂芳基；

(21) R₆₋₁ 和 R₆₋₂ 中，所述“氧杂 C₃₋₈ 环烷基”为氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基或氧杂环己基；

(22) R₆₋₁、R^x、R^y、R₁₆₋₁、R^m、Rⁿ 中，所述“-L-(杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基)”、所述“-L-(被一个或多个 R₆₋₁₋₂ 取代的杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基)”、所述“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”、所述“被 1、2 或 3 个 R^{x4} 取代的杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”、所述“被一个或多个 R_{16-b} 取代的杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”和所述“被 1、2 或 3 个 R^{m-3} 取代的杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”中的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元杂环烷基”分别独立地为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 4-8 元杂环烷基”，优选为杂原子为 N 或 S，杂原子数为 1 或 2 个的 5 元杂环烷基；

(23) R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₋₁ 和 R₁₋₂ 中，所述“C₂₋₆ 烯基”为乙烯基或丙烯基；

(24) R₁₋₁ 和 R₁₋₂ 中，所述“C₂₋₆ 炔基”为乙炔基或丙炔基；

(25) 当 R^x 和 R^y 以及与其相连的 N 原子连接形成“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”时，所述杂环为含有一个杂原子 N 的 4-8 元饱和的单环的杂环；

(26) 当 R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 中相邻的两个基团连接成“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环的杂环”时，所述杂环为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”；

(27) 当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 中，所述“C₂₋₆ 烯基”为乙烯基或丙烯基；

(28) L 中，所述“任选地被氧原子取代的 C₁₋₆ 亚烷基”中的“C₁₋₆ 亚烷基”为亚甲基或亚乙基。

11. 如权利要求 1-3 中任一项所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物满足以下条件中的一种或多种：

(1) 当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”和所述“C₁₋₆ 烷基”中的“C₁₋₆ 烷基”为甲基；

(2) 当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”和所述“卤素”中的“卤素”为氟；

(3) 当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”和所述“C₁₋₆ 烷基”中的“C₁₋₆ 烷基”为甲基；

(4) 当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”和所述“卤素”中的“卤素”为氟；

(5) 当 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”和所述“C₁₋₆ 烷基”中的“C₁₋₆ 烷基”为甲基；

(6) 当 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 中，所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”和所述“卤素”中的“卤素”分别独立地为氟或氯；

(7) R^x、R^y、R₁₋₁、R₁₋₂、R₆₋₁、R₆₋₂、R^m、Rⁿ、R^z、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄₋₁、R₁₄₋₂、R₁₅、R₅、R_{2aa}、R_{16-a}、R_{16-b}、R₉₋₁、R^{m-3}、R₉₋₂、R^{X4} 和 R₁₆ 中，所述“C₁₋₆ 烷基”、“被 1、2 或 3 个 R^{X1} 取代的 C₁₋₆ 烷基”、“-C(O)C₁₋₆ 烷基”、“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”、“被一个或多个 R₁₆₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基”、“被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基”、“被一个或多个 R₈₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“被 1、2 或 3 个 R^{X3} 取代的-C(O)C₁₋₆ 烷基”、所述“被一个或多个 R_{9-a} 取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“-C(O)OC₁₋₆ 烷基”、所述“-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂”、所述“-CH₂-N(C₁₋₆ 烷基)₂”、所述“-SO₂-C₁₋₆ 烷基”、所述“-P(O)(C₁₋₆ 烷基)₂”、所述“-NH(C₁₋₆ 烷基)”、所述“-N(C₁₋₆ 烷基)₂”、所述“-S(C₁₋₆ 烷基)”、所述“被 1、2 或 3 个 R^{m-1} 取代的 C₁₋₆ 烷基”、所述“被 1、2 或 3 个 R^{m-2} 取代的-CO(C₁₋₆ 烷基)”和所述“被一个或多个 R₁₅₋₁ 取代的 C₁₋₆ 烷基”中的“C₁₋₆ 烷基”为甲基；

(8) R^{X1}、R₁₋₁、R₁₋₂、R₆₋₁、R₆₋₂、R₁₆₋₁、R₈₋₁、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄₋₁、R₁₄₋₂、R₁₅、R₅、R₉₋₁、R₉₋₂、R_{2a}、R_{3a}、R_{4a}、R_{2aa}、R_{9-a}、R_{9-b}、R^{X2}、R^{X3}、R^{X5}、R^{m-1}、R^{m-2}、R₁₅₋₁ 和 R₁₆ 中，所述“卤素”、所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基”和所述“被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基”中的“卤素”为氟；

(9) 环 A 中，所述“3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环”和所述“被一个或多个 R₁₋₁ 取代的 3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的碳环”中的“3-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并



(10) 环 A 中，所述“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”和所述“被一个或多个 R₁₋₂ 取代的杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”中的“杂原子选自 N、O、S 和 Se 中的 1 种、2 种、3 种或 4 种，杂

原子数为 1、2、3 或 4 个的 4-8 元饱和或不饱和的单环、螺环或并环的杂环”分别独立地为 、
、、、、、、、、、或 ；

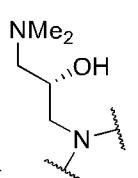
(11) 当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 中，所述“C₃₋₈ 环烷基”和所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₃₋₈ 环烷基”中的 C₃₋₈ 环烷基分别独立地为环丙基；

(12) R_{2aa}、R₅、R₁₆₋₁、R^z、R₁₆、R₁₋₁、R₁₋₂、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄₋₁、R₆₋₁、R₆₋₂、R₉₋₁、R₉₋₂、R^m、Rⁿ、R^x、R^y、R₁₅ 和 R₁₄₋₂ 中，所述“C₃₋₈ 环烷基”、所述“被一个或多个 R^{X1} 取代的 C₃₋₈ 环烷基”、所述“被一个或多个卤素取代的 C₃₋₈ 环烷基”、所述“-SO₂(C₃₋₈ 环烷基)”、所述“-SO(=NH)(C₃₋₈

C_{3-8} 环烷基)”、所述 “-S(C₃₋₈ 环烷基)”、所述 “-SO(C₃₋₈ 环烷基)”、所述 “-P(O)(C₃₋₈ 环烷基)₂”、所述 “-CO(被一个或多个卤素取代的 C₃₋₈ 环烷基)”、所述 “被一个或多个 R₈₋₁ 取代的 C₃₋₈ 环烷基”、所述 “被一个或多个 R₁₅₋₁ 取代的 C₃₋₈ 环烷基”、所述 “-C(O)C₃₋₈ 环烷基”、所述 “被 1、2 或 3 个 R^{X2} 取代的 C₃₋₈ 环烷基”和所述 “被 1、2 或 3 个 R^{X5} 取代的 -C(O)C₃₋₈ 环烷基”中的 C₃₋₈ 环烷基分别独立地为环丙基。

12. 如权利要求 1-3 中任一项所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物满足以下条件中的一种或多种：

- (1) 当 R_{1a} 与 R_{2a}、R_{1a} 与 R_{2b}、R_{1b} 与 R_{2b} 或 R_{1b} 与 R_{2a} 连接形成环 A 时，R_{3a}、R_{4a} 和 R_{5a} 分别独立地为氢、甲基或氯；
- (2) 当 R_{1a} 与 R_{5a}、R_{1a} 与 R_{5b}、R_{1b} 与 R_{5b} 或 R_{1b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{2a}、R_{3a} 和 R_{4a} 分别独立地为氢、三氟甲基、环丙基、-SMe、-SF₅ 或-P(O)(CH₃)₂；
- (3) 当 R_{4a} 与 R_{5a}、R_{4a} 与 R_{5b}、R_{4b} 与 R_{5b} 或 R_{4b} 与 R_{5a} 连接形成环 A 时，R_{1a}、R_{2a} 和 R_{3a} 分别独立地为氢或三氟甲基；
- (4) R₁₋₁ 和 R₁₋₂ 分别独立地为氧代基 (=O)、羟基、氨基、-CONH₂、-CONHMe、-CN、甲基、氟或三氟甲基；
- (5) R^m、Rⁿ 为甲基；



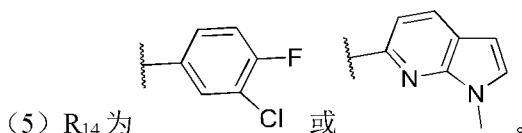
- (6) X 为-NH-、-CH(OH)-、-O-或 ；
- (7) R₈ 为甲基、环丙基或-CD₃；
- (8) R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 分别独立地为氢、氟、甲基或氯；
- (9) 各 R₁₄₋₁ 和 R₁₄₋₂ 分别独立地为甲基、氟或氯；
- (10) R₁₅ 为氢或甲基；
- (11) Y 为-C(F)=、-C(Cl)=或-C(H)=。

13. 如权利要求 1-3 任一项所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物满足以下条件中的一种或多种：

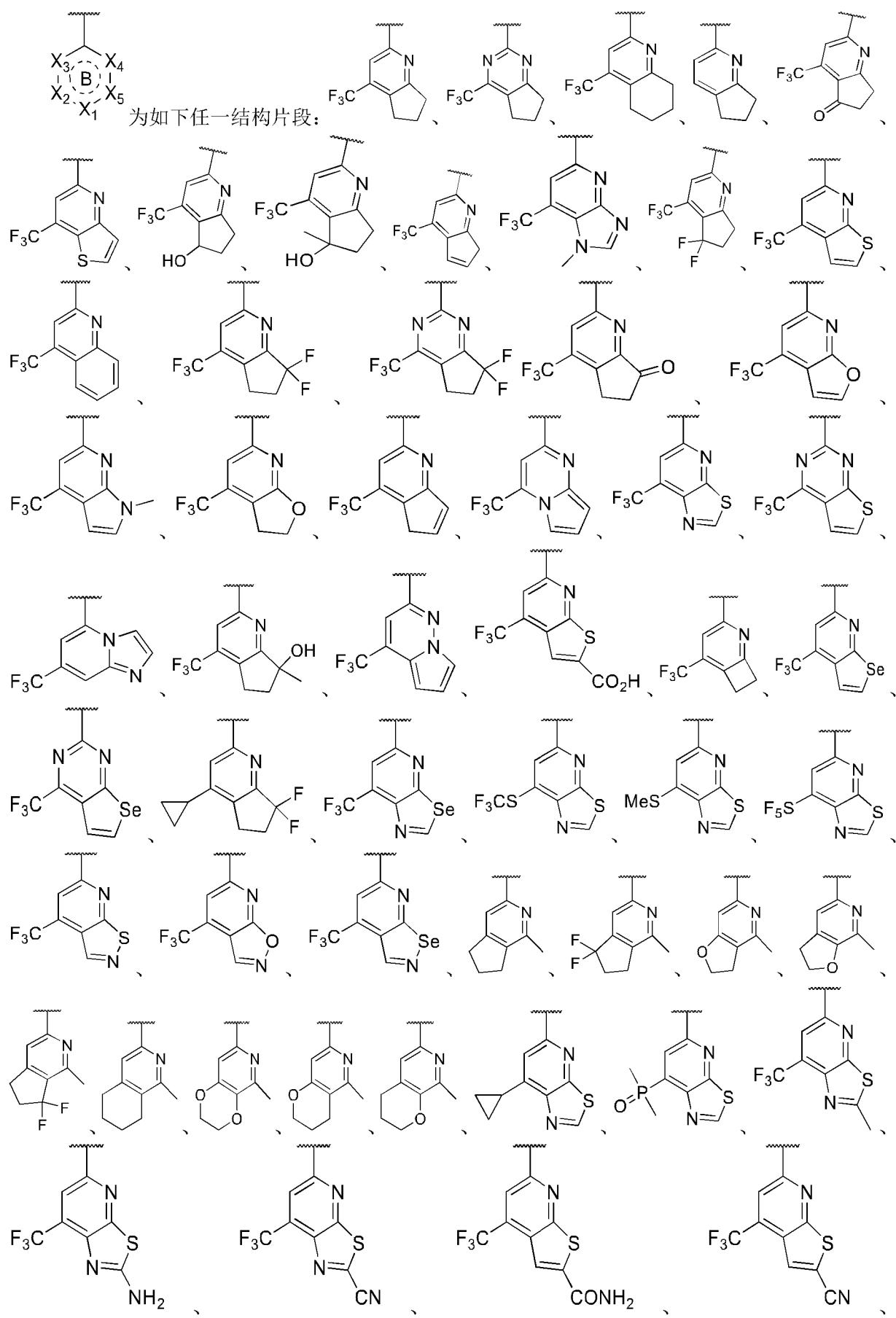
- (1) R₁₋₁ 和 R₁₋₂ 分别独立地为氟；
- (2) X 为-NH-或-CH(OH)-；

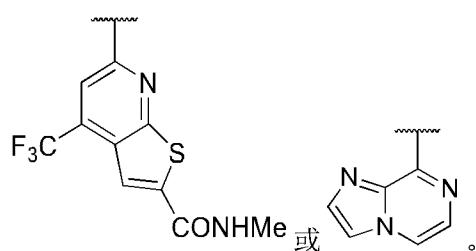


- (4) R₈ 为甲基；

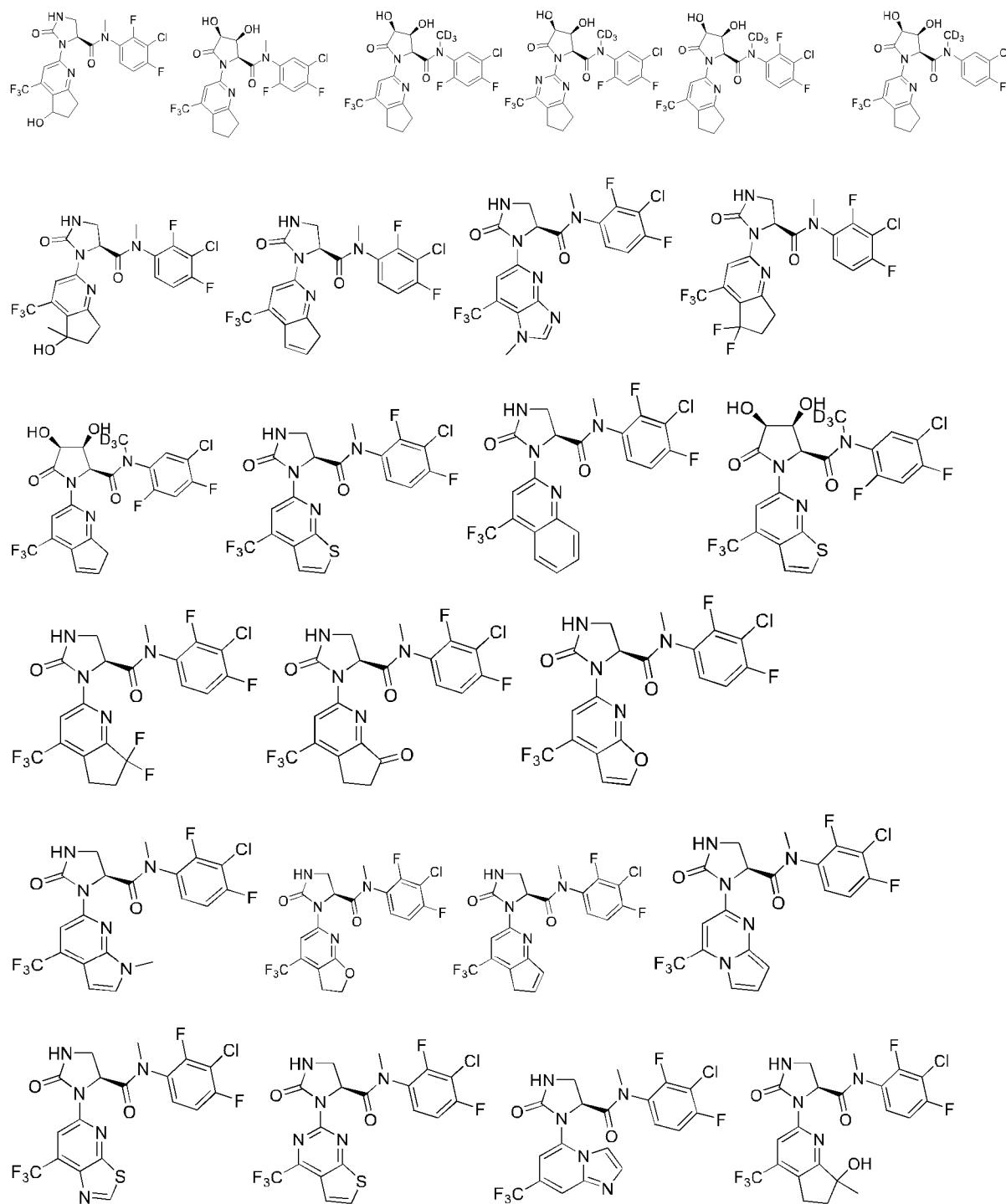


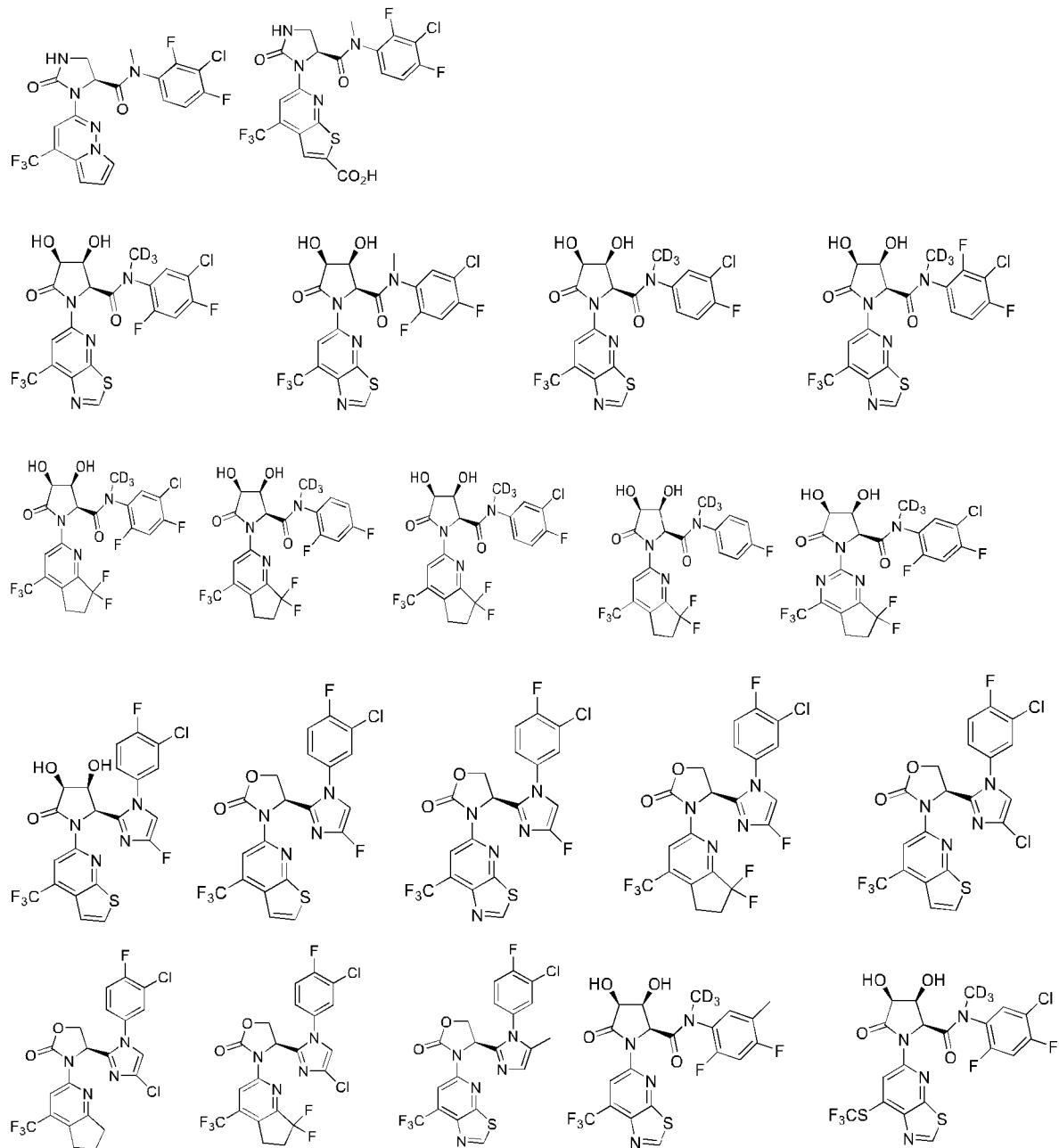
14. 如权利要求 1-3 中任一项所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物，其特征在于，

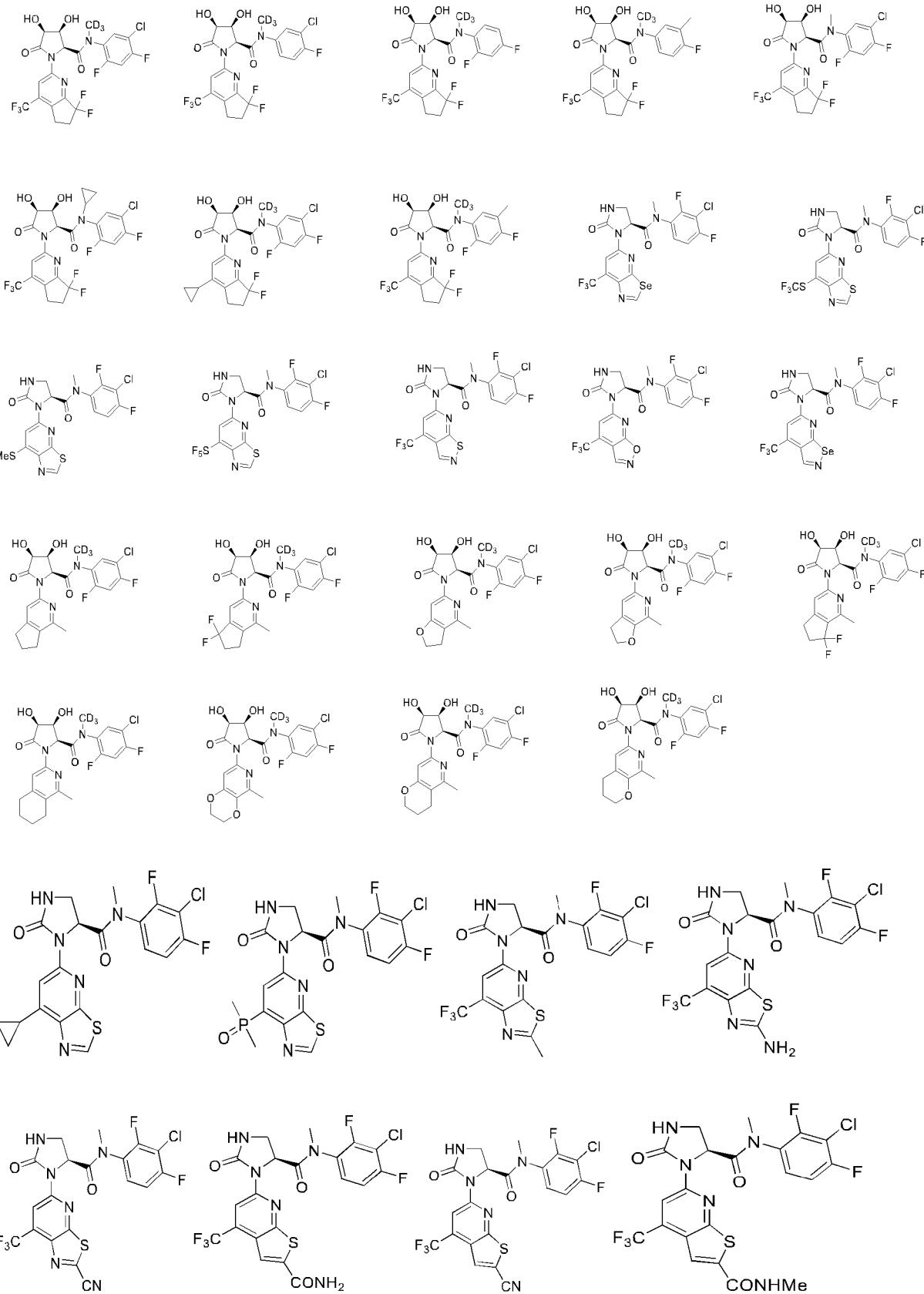


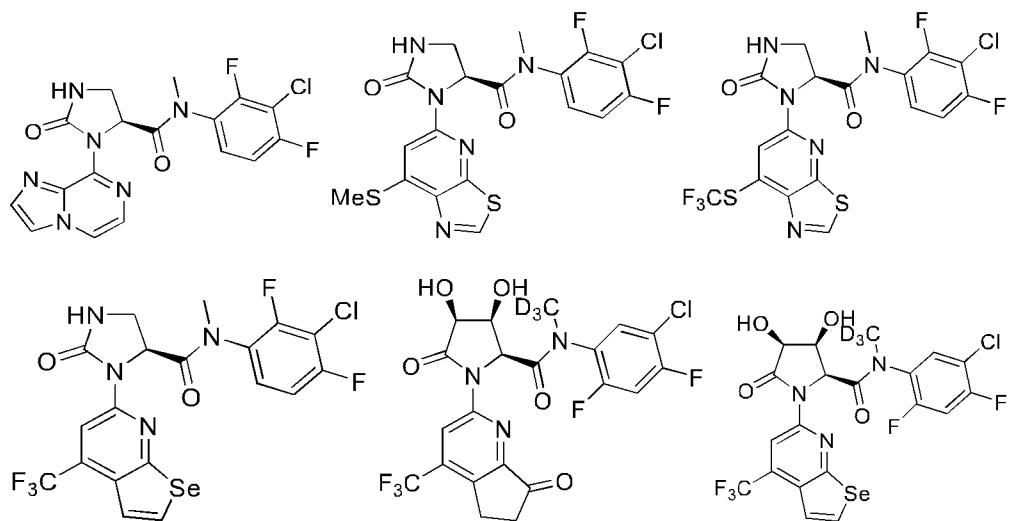


15. 如权利要求 1-3 中任一项所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 II 或式 III 所示的化合物为如下任一化合物：

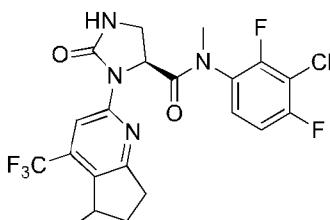




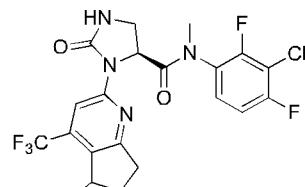




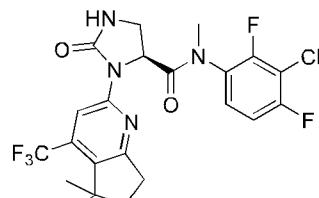
16. 如权利要求 1-3 中任一项所述的如式 II 或式 III 所示的化合物，或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 III 所示的化合物为如下任一化合物：



在下述条件下保留时间为 1.57min 的化合物，其为 中的一个立体异构体：色谱柱 CHIRALPAK ID-3 4.6*50mm,3um；流动相 A：(0.1% 二乙胺) 正己烷，流动相 B：乙醇，流动相 A：流动相 B=70:30；流速：1.0 毫升/分钟；温度：25 摄氏度；



在下述条件下保留时间为 1.92min 的化合物，其为 中的一个立体异构体：色谱柱 CHIRALPAK ID-3 4.6*50mm,3um；流动相 A：(0.1% 二乙胺) 正己烷，流动相 B：乙醇，流动相 A：流动相 B=70:30；流速：1.0 毫升/分钟；温度：25 摄氏度；

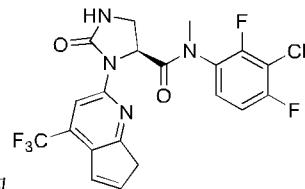


在下述条件下保留时间为 1.64min 的化合物，其为 中的一个立体异构体：色谱柱：CHIRALPAK IA-3 Column 4.6*50mm,3um；流动相 A：(0.1%二乙胺) 正己烷，流动相 B：乙醇；流动相 A：流动相 B=80:20；流速：1 毫升/分钟；温度：25 摄氏度；



在下述条件下保留时间为 2.67min 的化合物，其为 中的一个立体异构体：

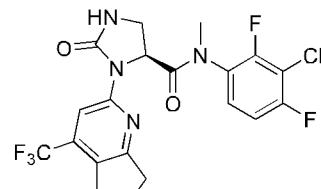
色谱柱: CHIRALPAK IA-3 Column 4.6*50mm,3um; 流动相 A: (0.1%二乙胺) 正己烷, 流动相 B: 乙醇; 流动相 A: 流动相 B=80:20; 流速: 1 毫升/分钟; 温度: 25 摄氏度;



在下述条件下保留时间为 3.52min 的化合物, 其为

中的一个旋转异构体:

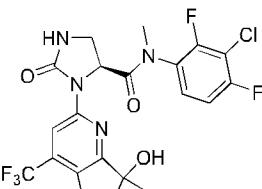
色谱柱 CHIRAL Cellulose-SB4.6*100mm,3um; 流动相 A: (0.1%甲酸) 正己烷, 流动相 B: 乙醇; 流动相 A: 流动相 B=80:20; 流速: 1 毫升/分钟; 温度: 25 摄氏度;



在下述条件下保留时间为 3.94min 的化合物, 其为

中的一个旋转异构体

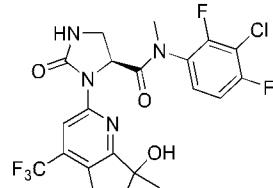
色谱柱 CHIRAL Cellulose-SB4.6*100mm,3um; 流动相 A: (0.1%甲酸) 正己烷, 流动相 B: 乙醇; 流动相 A: 流动相 B=80:20; 流速: 1 毫升/分钟; 温度: 25 摄氏度;



在下述条件下保留时间为 6.30 min 的化合物, 其为

中的一个立体异构体,

色谱柱: XBridge Prep OBD C18 柱, 30*150 mm, 5 μm; 流动相 A: 10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液, 流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升/分钟; 梯度: 8 min 内 32% B 到 63% B; 波长: 220 纳米;



在下述条件下保留时间为 7.58 min 的化合物, 其为

中的一个立体异构体,

色谱柱: XBridge Prep OBD C18 柱, 30*150 mm, 5 μm; 流动相 A: 10 毫摩尔/升碳酸氢铵水溶液, 流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升/分钟; 梯度: 8 min 内 32% B 到 63% B; 波长: 220 纳米。

17. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述的药物组合物包括: (1) 如权利要求 1-16 中任一项所述的如式 II 或式 III 所示的化合物, 或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物, 和 (2) 药学上可接受的辅料。

18. 如权利要求 1-16 中任一项所述的如式 II 或式 III 所示的化合物, 或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物在制备 Pol0 抑制剂中的应用。

19. 如权利要求 18 所述的应用, 其特征在于, 所述的 Pol0 抑制剂用于哺乳动物生物体内; 和/或, 用于生物体外, 主要作为实验用途。

20. 如权利要求 1-16 中任一项所述的如式 II 或式 III 所示的化合物, 或其互变异构体、其立体异构体、前述任一者的药学上可接受的盐或前述任一者的溶剂合物在制备药物中的应用, 所述药物用于治疗和/或预防癌症。

21. 如权利要求 20 中的应用, 其特征在于, 所述的癌症为乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌或胰腺癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/143856

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/04(2006.01)i;C07D401/14(2006.01)i;C07D491/048(2006.01)i;C07D495/04(2006.01)i;C07D498/04(2006.01)i;
 C07D517/04(2006.01)i;A61K31/4439(2006.01)i;A61K31/4353(2006.01)i;A61K31/4355(2006.01)i;A61K31/436(2006.01)i;
 A61K31/4365(2006.01)i;A61K31/437(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D401/-, C07D491/-, C07D495/-, C07D498/-, C07D517/-, A61K31/-, A61P35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, VEN, WPI, CNKI, STN (REGISTRY, CAPLUS): 权利要求1式III结构化合物, the compound of formula III of claim 1, 癌, 肿瘤, DNA聚合酶, cancer, tumor, Poltheta

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021028643 A1 (ARTIOS PHARMA LTD.) 18 February 2021 (2021-02-18) entire document, in particular example compounds	1-15 (in part), 16, 17-21 (in part)
A	WO 2021028644 A1 (ARTIOS PHARMA LTD.) 18 February 2021 (2021-02-18) entire document, in particular embodiments	1-15 (in part), 16, 17-21 (in part)
A	WO 2021028670 A1 (ARTIOS PHARMA LTD.) 18 February 2021 (2021-02-18) entire document	1-15 (in part), 16, 17-21 (in part)
A	WO 2013107291 A1 (AGIOS PHARMACEUTICALS INC.; LEMIEUX, R.M.; POPOVICI-MULLER, J.; TRAVINS, J.; CAI, Zhenwei; CUI, Dawei; ZHOU, Ding;) 25 July 2013 (2013-07-25) entire document, in particular claim 1	1-15 (in part), 16, 17-21 (in part)
A	WO 2015010297 A1 (AGIOS PHARMACEUTICALS INC.; LEMIEUX, R.M.; POPOVICI-MULLER, J.; TRAVINS, J.; CAI, Zhenwei; CUI, Dawei; ZHOU, Ding;) 29 January 2015 (2015-01-29) entire document, in particular claim 1	1-15 (in part), 16, 17-21 (in part)

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “D” document cited by the applicant in the international application “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family
--	--

Date of the actual completion of the international search

07 April 2023

Date of mailing of the international search report

13 April 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Facsimile No. **(86-10)62019451**

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/143856**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The first group of inventions includes claims 1-15 (in part), 16 and 17-21 (in part): relating to a compound as shown in formula III, a pharmaceutical composition thereof and the pharmaceutical use thereof.

The second group of inventions includes claims 1-15 (in part) and 17-21 (in part): relating to a compound as shown in formula II, a pharmaceutical composition thereof and the pharmaceutical use thereof.

The compound of formula III and the compound of formula II which are involved in the two groups of inventions do not have a common structural unit. Therefore, the two groups of inventions do not have the same or corresponding special technical features, and thus lack unity of invention and do not comply with PCT Rule 13.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: **Claims 1-15 (in part), 16 and 17-21 (in part): relating to a compound as shown in formula III, a pharmaceutical composition thereof, and the pharmaceutical use thereof.**

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/143856

Patent document cited in search report		Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)	
WO	2021028643	A1	18 February 2021	EP	4010080	A1	15 June 2022	
				JP	2022548822	A	22 November 2022	
				US	2022298134	A1	22 September 2022	
WO	2021028644	A1	18 February 2021	US	2022387544	A1	08 December 2022	
				JP	2023501038	A	18 January 2023	
				CA	3149112	A1	18 February 2021	
				EP	4010002	A1	15 June 2022	
WO	2021028670	A1	18 February 2021	JP	2022544211	A	17 October 2022	
				CA	3149119	A1	18 February 2021	
				EP	4010329	A1	15 June 2022	
				AU	2020327661	A1	24 February 2022	
				US	2022259174	A1	18 August 2022	
				BR	112022002496	A2	26 April 2022	
				IL	290415	A	01 April 2022	
				TW	202120486	A	01 June 2021	
				KR	20220050148	A	22 April 2022	
WO	2013107291	A1	25 July 2013	ES	2903390	T3	01 April 2022	
				HRP	20181199	T1	16 November 2018	
				PE	20190801	A1	10 June 2019	
				KR	20200049913	A	08 May 2020	
				KR	102144739	B1	18 August 2020	
				UA	122324	C2	26 October 2020	
				EA	201491391	A1	30 October 2014	
				EA	026723	B1	31 May 2017	
				TW	201331177	A	01 August 2013	
				TWI	636040	B	21 September 2018	
				PE	20141824	A1	11 December 2014	
				HUE	057264	T2	28 May 2022	
				RS	62919	B1	31 March 2022	
				KR	20140127255	A	03 November 2014	
				KR	102044730	B1	15 November 2019	
				NZ	627053	A	27 January 2017	
				AU	2013211436	A1	24 July 2014	
				AU	2013211436	B2	24 August 2017	
				CL	2014001891	A1	14 November 2014	
				US	2018194802	A1	12 July 2018	
				US	10640534	B2	05 May 2020	
				PL	3447052	T3	09 May 2022	
				DK	3447052	T3	17 January 2022	
				AU	2017265100	A1	14 December 2017	
				AU	2017265100	B2	03 October 2019	
				CY	1120651	T1	11 December 2019	
				US	2017015703	A1	19 January 2017	
				US	9850277	B2	26 December 2017	
				SG	11201404190	PA	28 August 2014	
				IL	281942	A	31 May 2021	
				IL	281942	B	01 March 2022	
				RS	57730	B1	31 December 2018	
				KR	20190128747	A	18 November 2019	
				KR	102108507	B1	08 May 2020	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/143856

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
		CR	20140388	A 13 November 2014
		CO	7010834	A2 31 July 2014
		PT	3447052	T 18 January 2022
		HK	1198439	A1 24 April 2015
		EP	2804851	A1 26 November 2014
		EP	2804851	A4 24 June 2015
		EP	2804851	B1 18 July 2018
		AU	2019283951	A1 23 January 2020
		AU	2019283951	B2 13 May 2021
		JP	2019031562	A 28 February 2019
		JP	6805220	B2 23 December 2020
		UA	115047	C2 11 September 2017
		ES	2685746	T3 11 October 2018
		ECSP	14014544	A 31 December 2015
		AR	089768	A1 17 September 2014
		PH	12017501419	A1 08 October 2018
		CR	20170097	A 30 June 2017
		US	2013190249	A1 25 July 2013
		US	9474779	B2 25 October 2016
		US	2016130298	A1 12 May 2016
		PH	12018501410	A1 14 August 2019
		AR	122902	A2 12 October 2022
		HUE	039110	T2 28 December 2018
		MY	178486	A 14 October 2020
		MX	2014008744	A 29 August 2014
		MX	351166	B 04 October 2017
		NZ	722400	A 23 February 2018
		JP	2017101067	A 08 June 2017
		LT	3447052	T 10 February 2022
		LT	2804851	T 10 September 2018
		IN	5986 DEN2014A	26 June 2015
		JP	2015509098	A 26 March 2015
		JP	6313714	B2 18 April 2018
		BR	112014017840	A2 20 June 2017
		BR	112014017840	A8 11 July 2017
		BR	112014017840	B1 17 January 2023
		IL	233683	A0 30 September 2014
		IL	233683	B 28 February 2019
		PT	2804851	T 15 October 2018
		PH	12014501626	A1 13 October 2014
		HRP	20220017	T1 01 April 2022
		US	2021024575	A1 28 January 2021
		DK	2804851	T3 03 September 2018
		PL	2804851	T3 30 November 2018
		SG	10201608374	XA 29 December 2016
		CA	3077245	A1 25 July 2013
		EP	3985001	A1 20 April 2022
		US	2019315802	A1 17 October 2019
		US	10717764	B2 21 July 2020
		SI	3447052	T1 29 April 2022

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/143856

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)		
		NI	201400078	A	10 October 2014		
		IL	264516	A	28 February 2019		
		IL	264516	B	29 April 2021		
		SG	10202103521	PA	28 May 2021		
		JP	2021038263	A	11 March 2021		
		CA	2861556	A1	25 July 2013		
		CA	2861556	C	13 July 2021		
		EA	201692271	A1	31 January 2018		
		EA	035662	B1	23 July 2020		
		EP	3447052	A1	27 February 2019		
		EP	3447052	B1	20 October 2021		
		SI	2804851	T1	30 November 2018		
		TW	201843136	A	16 December 2018		
		TWI	713847	B	21 December 2020		
WO	2015010297	A1	29 January 2015	JP	2019104734	A	27 June 2019
				JP	6640390	B2	05 February 2020
				EP	3024824	A1	01 June 2016
				EP	3024824	A4	28 December 2016
				MX	2016000696	A	08 May 2017
				MX	2021001425	A	12 April 2021
				JP	2016525130	A	22 August 2016
				WO	2015010626	A1	29 January 2015
				CA	2918500	A1	29 January 2015
				CA	2918500	C	17 May 2022
				AR	097082	A1	17 February 2016
				TW	201524953	A	01 July 2015
				TWI	662023	B	11 June 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/143856

A. 主题的分类

C07D401/04 (2006. 01) i; C07D401/14 (2006. 01) i; C07D491/048 (2006. 01) i; C07D495/04 (2006. 01) i; C07D498/04 (2006. 01) i; C07D517/04 (2006. 01) i; A61K31/4439 (2006. 01) i; A61K31/4353 (2006. 01) i; A61K31/4355 (2006. 01) i; A61K31/436 (2006. 01) i; A61K31/4365 (2006. 01) i; A61K31/437 (2006. 01) i; A61P35/00 (2006. 01) i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D401/-, C07D491/-, C07D495/-, C07D498/-, C07D517/-, A61K31/-, A61P35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNTXT, VEN, WPI, CNKI, STN (REGISTRY, CAPLUS): 权利要求1式III结构化合物, 癌, 肿瘤, DNA聚合酶, cancer, tumor, Poltheta

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2021028643 A1 (ARTIOS PHARMA LTD) 2021年2月18日 (2021 - 02 - 18) 全文, 特别是实施例化合物	1-15 (部分), 16, 17-21 (部分)
A	WO 2021028644 A1 (ARTIOS PHARMA LTD) 2021年2月18日 (2021 - 02 - 18) 全文, 特别是实施例	1-15 (部分), 16, 17-21 (部分)
A	WO 2021028670 A1 (ARTIOS PHARMA LTD) 2021年2月18日 (2021 - 02 - 18) 全文	1-15 (部分), 16, 17-21 (部分)
A	WO 2013107291 A1 (AGIOS PHARMACEUTICALS INC; LEMIEUX RENE M; POPOVICI-MULLER JANETA; TRAVINS JEREMY; CAI ZHENWEI; CUI DAEWEI; ZHOU DING;) 2013年7月25日 (2013 - 07 - 25) 全文, 特别是权利要求1	1-15 (部分), 16, 17-21 (部分)
A	WO 2015010297 A1 (AGIOS PHARMACEUTICALS INC; LEMIEUX RENE M; POPOVICI-MULLER JANETA; TRAVINS JEREMY M; CAI ZHENWEI; CUI DAEWEI; ZHOU DING;) 2015年1月29日 (2015 - 01 - 29) 全文, 特别是权利要求1	1-15 (部分), 16, 17-21 (部分)

 其余文件在C栏的续页中列出。 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
---	---

国际检索实际完成的日期 2023年4月7日	国际检索报告邮寄日期 2023年4月13日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 王青华 电话号码 (+86) 010-62086972

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

第1组发明为权利要求1-15（部分），16，17-21（部分）：涉及式III所示的化合物，其药物组合物及其制药用途。

第2组发明为权利要求1-15（部分），17-21（部分）：涉及II所示的化合物，其药物组合物及其制药用途。

上述两组发明中涉及的式III化合物和式II化合物之间不具有共同的结构单元，因此这两组发明之间不具备相同或相应的特定技术特征，因而不具备单一性，不符合专利合作条约实施细则第13条的规定。

1. 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。
3. 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求：
4. 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：权利要求1-15（部分），16，17-21（部分）：涉及式III所示的化合物，其药物组合物及其制药用途。

对异议的意见

- 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
- 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
- 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/143856

检索报告引用的专利文件		公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
WO	2021028643	A1	2021年2月18日	EP	4010080	A1	2022年6月15日
				JP	2022548822	A	2022年11月22日
				US	2022298134	A1	2022年9月22日
WO	2021028644	A1	2021年2月18日	US	2022387544	A1	2022年12月8日
				JP	2023501038	A	2023年1月18日
				CA	3149112	A1	2021年2月18日
				EP	4010002	A1	2022年6月15日
WO	2021028670	A1	2021年2月18日	JP	2022544211	A	2022年10月17日
				CA	3149119	A1	2021年2月18日
				EP	4010329	A1	2022年6月15日
				AU	2020327661	A1	2022年2月24日
				US	2022259174	A1	2022年8月18日
				BR	112022002496	A2	2022年4月26日
				IL	290415	A	2022年4月1日
				TW	202120486	A	2021年6月1日
				KR	20220050148	A	2022年4月22日
WO	2013107291	A1	2013年7月25日	ES	2903390	T3	2022年4月1日
				HRP	20181199	T1	2018年11月16日
				PE	20190801	A1	2019年6月10日
				KR	20200049913	A	2020年5月8日
				KR	102144739	B1	2020年8月18日
				UA	122324	C2	2020年10月26日
				EA	201491391	A1	2014年10月30日
				EA	026723	B1	2017年5月31日
				TW	201331177	A	2013年8月1日
				TWI	636040	B	2018年9月21日
				PE	20141824	A1	2014年12月11日
				HUE	057264	T2	2022年5月28日
				RS	62919	B1	2022年3月31日
				KR	20140127255	A	2014年11月3日
				KR	102044730	B1	2019年11月15日
				NZ	627053	A	2017年1月27日
				AU	2013211436	A1	2014年7月24日
				AU	2013211436	B2	2017年8月24日
				CL	2014001891	A1	2014年11月14日
				US	2018194802	A1	2018年7月12日
				US	10640534	B2	2020年5月5日
				PL	3447052	T3	2022年5月9日
				DK	3447052	T3	2022年1月17日
				AU	2017265100	A1	2017年12月14日
				AU	2017265100	B2	2019年10月3日
				CY	1120651	T1	2019年12月11日
				US	2017015703	A1	2017年1月19日
				US	9850277	B2	2017年12月26日
				SG	11201404190	PA	2014年8月28日
				IL	281942	A	2021年5月31日
				IL	281942	B	2022年3月1日
				RS	57730	B1	2018年12月31日
				KR	20190128747	A	2019年11月18日
				KR	102108507	B1	2020年5月8日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/143856

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
	CR	20140388	A 2014年11月13日
	CO	7010834	A2 2014年7月31日
	PT	3447052	T 2022年1月18日
	HK	1198439	A1 2015年4月24日
	EP	2804851	A1 2014年11月26日
	EP	2804851	A4 2015年6月24日
	EP	2804851	B1 2018年7月18日
	AU	2019283951	A1 2020年1月23日
	AU	2019283951	B2 2021年5月13日
	JP	2019031562	A 2019年2月28日
	JP	6805220	B2 2020年12月23日
	UA	115047	C2 2017年9月11日
	ES	2685746	T3 2018年10月11日
	ECSP	14014544	A 2015年12月31日
	AR	089768	A1 2014年9月17日
	PH	12017501419	A1 2018年10月8日
	CR	20170097	A 2017年6月30日
	US	2013190249	A1 2013年7月25日
	US	9474779	B2 2016年10月25日
	US	2016130298	A1 2016年5月12日
	PH	12018501410	A1 2019年8月14日
	AR	122902	A2 2022年10月12日
	HUE	039110	T2 2018年12月28日
	MY	178486	A 2020年10月14日
	MX	2014008744	A 2014年8月29日
	MX	351166	B 2017年10月4日
	NZ	722400	A 2018年2月23日
	JP	2017101067	A 2017年6月8日
	LT	3447052	T 2022年2月10日
	LT	2804851	T 2018年9月10日
	IN	5986	DEN2 2015年6月26日 014A
	JP	2015509098	A 2015年3月26日
	JP	6313714	B2 2018年4月18日
	BR	112014017840	A2 2017年6月20日
	BR	112014017840	A8 2017年7月11日
	BR	112014017840	B1 2023年1月17日
	IL	233683	A0 2014年9月30日
	IL	233683	B 2019年2月28日
	PT	2804851	T 2018年10月15日
	PH	12014501626	A1 2014年10月13日
	HRP	20220017	T1 2022年4月1日
	US	2021024575	A1 2021年1月28日
	DK	2804851	T3 2018年9月3日
	PL	2804851	T3 2018年11月30日
	SG	10201608374	XA 2016年12月29日
	CA	3077245	A1 2013年7月25日
	EP	3985001	A1 2022年4月20日
	US	2019315802	A1 2019年10月17日
	US	10717764	B2 2020年7月21日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/143856

检索报告引用的专利文件		公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)
			SI	3447052	T1 2022年4月29日
			NI	201400078	A 2014年10月10日
			IL	264516	A 2019年2月28日
			IL	264516	B 2021年4月29日
			SG	10202103521	PA 2021年5月28日
			JP	2021038263	A 2021年3月11日
			CA	2861556	A1 2013年7月25日
			CA	2861556	C 2021年7月13日
			EA	201692271	A1 2018年1月31日
			EA	035662	B1 2020年7月23日
			EP	3447052	A1 2019年2月27日
			EP	3447052	B1 2021年10月20日
			SI	2804851	T1 2018年11月30日
			TW	201843136	A 2018年12月16日
			TWI	713847	B 2020年12月21日
WO	2015010297	A1	2015年1月29日	JP	2019104734 A 2019年6月27日
				JP	6640390 B2 2020年2月5日
				EP	3024824 A1 2016年6月1日
				EP	3024824 A4 2016年12月28日
				MX	2016000696 A 2017年5月8日
				MX	2021001425 A 2021年4月12日
				JP	2016525130 A 2016年8月22日
				WO	2015010626 A1 2015年1月29日
				CA	2918500 A1 2015年1月29日
				CA	2918500 C 2022年5月17日
				AR	097082 A1 2016年2月17日
				TW	201524953 A 2015年7月1日
				TWI	662023 B 2019年6月11日