

(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
2024年7月4日 (04.07.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/140704 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/142013

(22) 国际申请日: 2023年12月26日 (26.12.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202211682289.0 2022年12月27日 (27.12.2022) CN
202310369110.4 2023年4月7日 (07.04.2023) CN
202311205493.8 2023年9月18日 (18.09.2023) CN
202311744437.1 2023年12月19日 (19.12.2023) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: 敖汪伟 (AO, Wangwei); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。李元 (LI, Yuan); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。王辉 (WANG, Hui); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。朱文 (ZHU, Wen); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。吴杰 (WU, Jie); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。张寅生 (ZHANG, Yinsheng); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(74) 代理人: 北京林达刘知识产权代理事务所 (普通合伙) (LINDA LIU & PARTNERS); 中国北京市东城区北三环东路36号北京环球贸易中心C座16层, Beijing 100013 (CN)。

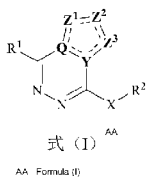
(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: PYRIDAZINE FUSED ARYL RING COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种吡嗪稠芳环化合物及其用途



式 (I)

(57) Abstract: The present disclosure relates to the technical field of medicines, and relates to a pyridazine fused aryl ring compound and a use thereof, and in particular, to a compound of formula (I), an isomer thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a use thereof. The compound in the present disclosure is used as an NLRP3 inflammasome inhibitor having a brand-new structure, and has a good inhibition effect on signal transduction induced by an NLRP3 inflammasome.

(57) 摘要: 本公开属于医药技术领域, 涉及一种吡嗪稠芳环化合物及其用途, 具体涉及式(I)化合物、其异构体及其药学上可接受的盐及其用途。本公开中的化合物作为全新结构的NLRP3炎性小体抑制剂, 其对NLRP3炎性小体诱导的信号传导有良好的抑制作用。

WO 2024/140704 A1

一种吡嗪稠芳环化合物及其用途

相关申请的交叉引用

本公开要求于 2022 年 12 月 27 日向中国国家知识产权局提交的第 202211682289.0 号中国专利申请、2023 年 4 月 7 日向中国国家知识产权局提交的第 202310369110.4 号中国专利申请、2023 年 9 月 18 日向中国国家知识产权局提交的第 202311205493.8 号中国专利申请的优先权和权益，所述申请公开的内容通过援引整体并入本文中。

技术领域

本公开属于医药技术领域，涉及一种吡嗪稠芳环化合物及其用途，具体涉及式 (I) 化合物、其异构体及其药学上可接受的盐及其用途。

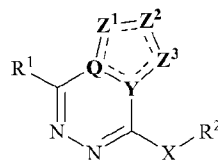
背景技术

炎性小体作为先天性免疫系统的成分，在免疫调节方面起着至关重要的作用。已知细胞内的 NOD 样受体和 AIM2 样受体可以组装成结构上有共性的炎性小体，其中 NLRP3 炎性小体是目前研究最清楚的一种炎性小体。它是由 NLRP3 蛋白、连接蛋白 ASC 和效应器 caspase-1 组成的多蛋白的大分子复合物，通常分布在巨噬细胞、树突细胞、小胶质细胞和内皮细胞中。正常细胞内 NLRP3 蛋白的含量较低，当细胞受到病原相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns ,PAMPs)或危险相关分子模式(Danger-associated molecular patterns ,DAMPs)刺激时，通过 NF- κ B 信号通路上调 NLRP3 和促炎因子的基因表达，NLRP3 蛋白寡聚化后通过 ASC 招募 pro-caspase-1 组装成 NLRP3 炎性小体，caspase-1 由前体形式转变为活性形式，促进炎症因子的释放并伴随着细胞的炎症性焦亡。

NLRP3 炎性小体激活伴随着严重的炎症反应，参与多种疾病的病理，例如炎性小体相关疾病/障碍或炎症性疾病等多种疾病，因此合理的设计合成具有 NLRP3 炎性小体抑制活性的化合物对炎症疾病的治疗具有重要价值。

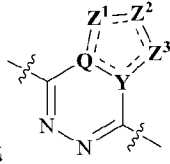
发明内容

本公开提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，



式 (I)

其中，



结构单元 包括稠和双环杂芳基；

Q 和 Y 各自独立地选自 C、Si 或 N，且 Q 和 Y 中有一个为 N；

Z¹、Z² 和 Z³ 各自独立地选自 C(R³)、Si(R³) 或 N；

X 选自 -N(R⁴)-(C(R⁵)(R⁶))_m-、-O-(C(R⁵)(R⁶))_m-、-S-(C(R⁵)(R⁶))_m- 或 -(C(R⁵)(R⁶))_m-；

R¹ 选自 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基，所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代；

R² 选自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-(CH₂)_iC₃₋₈ 环烷基、-(CH₂)_i-(3-8 元杂环烷基)、-(CH₂)_i-(C₆₋₁₀ 芳基) 或 -(CH₂)_i-(5-9 元杂芳基)，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、NH₂ 或 CN 取代；所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^b 取代；

每个 R³ 各自独立地选自 H、OH、CN、NH₂、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂ 任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、NH₂ 或 CN 取代；所述 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^c 取代；

或者，Z¹、Z² 各自独立地选自 C(R³) 或 Si(R³)，Z¹ 和 Z² 上的 R³ 以及与它们相连的原子一起形成 C₃₋₈ 部分饱和环烷基、3-8 元部分饱和杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基，所述 C₃₋₈ 部分饱和环烷基、3-8 元部分饱和杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代；

或者，Z²、Z³ 各自独立地选自 C(R³) 或 Si(R³)，Z² 和 Z³ 上的 R³ 以及与它们相连的原子一起形成 C₃₋₈ 部分饱和环烷基、3-8 元部分饱和杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基，所述 C₃₋₈ 部分饱和环烷基、3-8 元部分饱和杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代；

R⁴ 选自 H、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基可任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、NH₂ 或 CN 取代；

每个 R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自 H、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基或卤代 C₁₋₃ 烷基；

每个 R^a 各自独立地选自 OH、CN、NH₂、卤素、=O、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-(CH₂)_iC₂₋₆ 烯基、-(CH₂)_iC₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-(CH₂)_iC₂₋₆ 烯基或 -(CH₂)_iC₂₋₆ 炔基任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、NH₂ 或 CN 取代；所述 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^d 取代；

每个 R^b 各自独立地选自 OH、CN、NH₂、卤素、=O、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、-NH(C₁₋₃

烷基)、 $-N(C_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-3}\text{烷基}$ 、 $-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-S(=O)_2-NH-C_{1-3}\text{烷基}$ 、 $-S(=O)_2-C_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $-S(=O)_2-NH-C_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $-S(=O)(NH)-C_{1-3}\text{烷基}$ 、 $-S(=O)(NH)-C_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $C_{3-6}\text{环烷基}$ 或3-6元杂环烷基，所述 $C_{1-3}\text{烷基}$ 、 $C_{1-3}\text{烷氧基}$ 、 $C_{1-3}\text{烷硫基}$ 、 $-NH(C_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-3}\text{烷基}$ 、 $-S(=O)_2-NH-C_{1-3}\text{烷基}$ 或 $-S(=O)(NH)-C_{1-3}\text{烷基}$ 任选独立地被1、2或3个卤素、OH、 NH_2 或CN取代；所述 $-S(=O)_2-C_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $-S(=O)_2-NH-C_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $-S(=O)(NH)-C_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $C_{3-6}\text{环烷基}$ 或3-6元杂环烷基任选独立地被1、2或3个 R^d 取代；

每个 R^e 各自独立地选自卤素、OH、CN、 NH_2 、 $C_{1-3}\text{烷基}$ 或 $C_{1-3}\text{卤代烷基}$ ；

每个 R^d 各自独立地选自卤素、OH、CN、 NH_2 、 $C_{1-3}\text{烷基}$ 或 $C_{1-3}\text{卤代烷基}$ ；

每个 R^e 各自独立地选自卤素、OH、CN、 NH_2 、 $C_{1-3}\text{烷基}$ 或 $C_{1-3}\text{卤代烷基}$ ；

m选自0、1、2或3；

i选自0、1或2；

每个 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^c 、 R^d 或 R^e 各自任选独立地被一个或多个取代基取代；

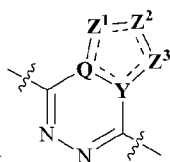
任选地，每个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 或 R^b 各自独立地被一个或多个其他取代基取代。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^c 、 R^d 或 R^e 各自独立任选地被1、2或3个取代基取代。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 或 R^b 各自独立任选地被一个或多个其他取代基取代。

在本公开的一些实施方案中，本公开所述的“1、2或3个”也可以是“一个或多个”，例如，可以是“1、2、3、4、5或6个”。

在本公开的一些实施方案中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中，



结构单元 为稠和双环杂芳基；

Q和Y各自独立地选自C、Si或N，且Q和Y中有一个为N；

Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各自独立地选自 $C(R^3)$ 、 $Si(R^3)$ 或N；

X选自 $-N(R^4)-(C(R^5)(R^6))_m-$ 、 $-O-(C(R^5)(R^6))_m-$ 、 $-S-(C(R^5)(R^6))_m-$ 或 $-(C(R^5)(R^6))_m-$ ；

R^1 选自 $C_{3-8}\text{环烷基}$ 、3-8元杂环烷基、 $C_{6-10}\text{芳基}$ 或5-9元杂芳基，所述 $C_{3-8}\text{环烷基}$ 、3-8元杂环烷基、 $C_{6-10}\text{芳基}$ 或5-9元杂芳基任选独立地被1、2或3个 R^a 取代；

R^2 选自 $C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $C_{2-6}\text{烯基}$ 、 $C_{2-6}\text{炔基}$ 、 $-(CH_2)_iC_{3-8}\text{环烷基}$ 、 $-(CH_2)_i-(3-8\text{元杂环烷基})$ 、 $-(CH_2)_i-(C_{6-10}\text{芳基})$ 或 $-(CH_2)_i-(5-9\text{元杂芳基})$ ，所述 $C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $C_{2-6}\text{烯基}$ 、 $C_{2-6}\text{炔基}$ 任选独立地被1、2或3个卤素、OH、 NH_2 或CN取代；所述 $C_{3-8}\text{环烷基}$ 、3-8元杂环烷基、 $C_{6-10}\text{芳基}$ 或5-9元杂芳基任选独立地被1、2或3个

R^b 取代；

每个 R³ 各自独立地选自 H、OH、CN、NH₂、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂ 任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、NH₂ 或 CN 取代；所述 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^e 取代；

R⁴ 选自 H、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基可任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、NH₂ 或 CN 取代；

每个 R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自 H、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基或卤代 C₁₋₃ 烷基；

每个 R³ 各自独立地选自 OH、CN、NH₂、卤素、=O、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-(CH₂)_iC₂₋₆ 烯基、-(CH₂)_iC₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-(CH₂)_iC₂₋₆ 烯基或 -(CH₂)_iC₂₋₆ 炔基任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、NH₂ 或 CN 取代；所述 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^d 取代；

每个 R^b 各自独立地选自 OH、CN、NH₂、卤素、=O、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₃ 烷基、-S(=O)₂-NH₂、-S(=O)₂-NH-C₁₋₃ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基、-S(=O)₂-NH-C₃₋₆ 环烷基、-S(=O)(NH)-C₁₋₃ 烷基、-S(=O)(NH)-C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-S(=O)₂-C₁₋₃ 烷基、-S(=O)₂-NH-C₁₋₃ 烷基或 -S(=O)(NH)-C₁₋₃ 烷基任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、NH₂ 或 CN 取代；所述 -S(=O)₂-C₃₋₆ 环烷基、-S(=O)₂-NH-C₃₋₆ 环烷基、-S(=O)(NH)-C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^d 取代；

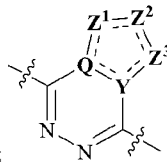
每个 R^e 各自独立地选自卤素、OH、CN、NH₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基；

每个 R^d 各自独立地选自卤素、OH、CN、NH₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基；

每个 R^e 各自独立地选自卤素、OH、CN、NH₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基；

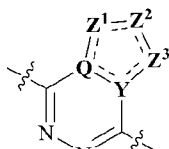
m 选自 0、1、2 或 3；

i 选自 0、1 或 2。

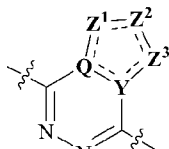


在本公开的一些实施方案中，结构单元

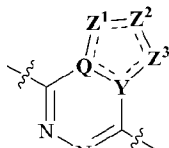
有且仅有一个稠和双环杂芳基。



在本公开的一些实施方案中，结构单元 为稠和双环杂芳基。



在本公开的一些实施方案中，结构单元 为稠和三环杂芳基。



在本公开的一些实施方案中，结构单元 为稠和三环结构，但有且仅有一个稠和双环杂芳基。

在本公开的一些实施方案中，本公开所述的“杂环烷基”或“部分饱和杂环烷基”中的杂原子选自 N、O、S、Si、P 或 Se。

在本公开的一些实施方案中，本公开所述的“杂环烷基”或“杂芳基”中的杂原子选自 N、O 或 S。

在本公开的一些实施方案中，本公开所述“杂环烷基”、“部分饱和杂环烷基”或“杂芳基”含有 1、2 或 3 个选自 N、O、S、Si、P、Se 的环杂原子；或者，含有 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的环杂原子；或者，含有 1 或 2 个选自 N、O、S 的环杂原子。

在本公开的一些实施方案中，Q 和 Y 各自独立地选自 C 或 N，且 Q 和 Y 中有一个为 N。

在本公开的一些实施方案中，Q 和 Y 中有且仅有一个为 N，另一个为 Si 或 C。

在本公开的一些实施方案中，Q 和 Y 中有且仅有一个为 N，另一个为 C。

在本公开的一些实施方案中，Q 选自 N，Y 选自 C。

在本公开的一些实施方案中，Q 选自 C，Y 选自 N。

在本公开的一些实施方案中，Z¹、Z² 和 Z³ 各自独立地选自 C(R³) 或 N。

在本公开的一些实施方案中，Q 和 Y 各自独立地选自 C 或 N，且 Q 和 Y 中有一个为 N；Z¹、Z² 和 Z³ 各自独立地选自 C(R³) 或 N。

在本公开的一些实施方案中，Z¹ 选自 N，Z² 和 Z³ 选自 C(R³)。

在本公开的一些实施方案中，Z¹ 和 Z² 选自 N，Z³ 选自 C(R³)。

在本公开的一些实施方案中，Z¹ 和 Z³ 选自 N，Z² 选自 C(R³)。

在本公开的一些实施方案中，Z² 选自 N，Z¹ 和 Z³ 选自 C(R³)。

在本公开的一些实施方案中，Z² 和 Z³ 选自 N，Z¹ 选自 C(R³)。

在本公开的一些实施方案中，Z³ 选自 N，Z¹ 和 Z² 选自 C(R³)。

在本公开的一些实施方案中， Z^1 、 Z^2 和 Z^3 均选自 $C(R^3)$ 。

在本公开的一些实施方案中， Z^1 、 Z^2 和 Z^3 均选自N。

在本公开的一些实施方案中，Q选自N，Y选自C， Z^1 选自N， Z^2 和 Z^3 选自 $C(R^3)$ 。

在本公开的一些实施方案中，Q选自N，Y选自C， Z^1 和 Z^2 选自N， Z^3 选自 $C(R^3)$ 。

在本公开的一些实施方案中，Q选自N，Y选自C， Z^1 和 Z^3 选自N， Z^2 选自 $C(R^3)$ 。

在本公开的一些实施方案中，Q选自N，Y选自C， Z^2 选自N， Z^1 和 Z^3 选自 $C(R^3)$ 。

在本公开的一些实施方案中，Q选自N，Y选自C， Z^2 和 Z^3 选自N， Z^1 选自 $C(R^3)$ 。

在本公开的一些实施方案中，Q选自N，Y选自C， Z^3 选自N， Z^1 和 Z^2 选自 $C(R^3)$ 。

在本公开的一些实施方案中，Q选自N，Y选自C， Z^1 、 Z^2 和 Z^3 均选自 $C(R^3)$ 。

在本公开的一些实施方案中，Q选自N，Y选自C， Z^1 、 Z^2 和 Z^3 均选自N。

在本公开的一些实施方案中，Q选自C，Y选自N， Z^1 选自N， Z^2 和 Z^3 选自 $C(R^3)$ 。

在本公开的一些实施方案中，Q选自C，Y选自N， Z^1 和 Z^2 选自N， Z^3 选自 $C(R^3)$ 。

在本公开的一些实施方案中，Q选自C，Y选自N， Z^1 和 Z^3 选自N， Z^2 选自 $C(R^3)$ 。

在本公开的一些实施方案中，Q选自C，Y选自N， Z^2 选自N， Z^1 和 Z^3 选自 $C(R^3)$ 。

在本公开的一些实施方案中，Q选自C，Y选自N， Z^2 和 Z^3 选自N， Z^1 选自 $C(R^3)$ 。

在本公开的一些实施方案中，Q选自C，Y选自N， Z^3 选自N， Z^1 和 Z^2 选自 $C(R^3)$ 。

在本公开的一些实施方案中，Q选自C，Y选自N， Z^1 、 Z^2 和 Z^3 均选自 $C(R^3)$ 。

在本公开的一些实施方案中，Q选自C，Y选自N， Z^1 、 Z^2 和 Z^3 均选自N。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^3 各自独立地选自H、OH、CN、 NH_2 、卤素、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、氧杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、硫杂环丁基或氮杂环丁基，所述甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 任选独立地被1、2或3个卤素、OH、 NH_2 或CN取代；所述环丙基、环丁基、氧杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、硫杂环丁基或氮杂环丁基任选独立地被1、2或3个 R^c 取代。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^c 各自独立地选自F、Cl、OH、甲基或三氟甲基。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^c 各自独立地选自OH或甲基。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^3 各自独立地选自H、OH、CN、 NH_2 、卤素、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ ，所述甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 任选独立地被1、2或3个卤素、OH、 NH_2 或CN取代。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^3 各自独立地选自H、OH、CN、 NH_2 、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^3 各自独立地选自 H、F、Cl、甲基或三氟甲基。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^3 各自独立地选自 H。

在本公开的一些实施方案中， Z^1 、 Z^2 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^1 和 Z^2 上的 R^3 以及与它们相连的原子一起形成 C_{3-8} 部分饱和环烷基、3-8 元部分饱和杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-9 元杂芳基，所述 C_{3-8} 部分饱和环烷基、3-8 元部分饱和杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-9 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代。

在本公开的一些实施方案中， Z^1 、 Z^2 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^1 和 Z^2 上的 R^3 以及与它们相连的原子一起形成 C_{5-6} 部分饱和环烷基、5-6 元部分饱和杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基，所述 C_{5-6} 部分饱和环烷基、5-6 元部分饱和杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代。

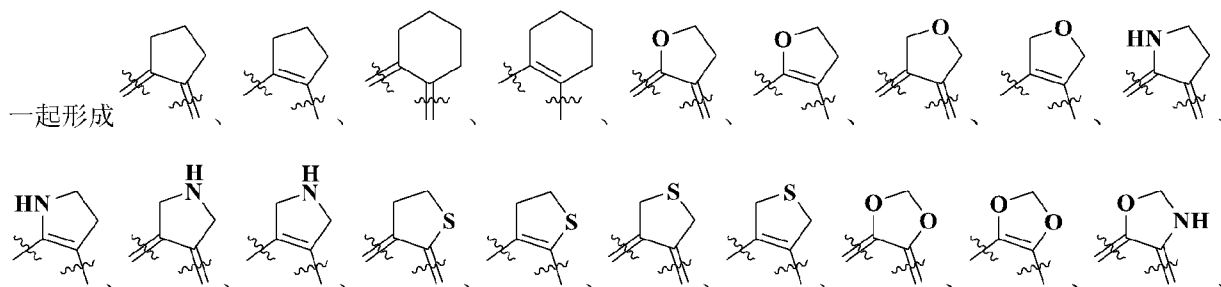
在本公开的一些实施方案中， Z^1 、 Z^2 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^1 和 Z^2 上的 R^3 以及与它们相连的原子一起形成 C_{5-6} 部分饱和环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的环杂原子的 5-6 元部分饱和杂环烷基、苯基或含有 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的环杂原子的 5-6 元杂芳基，所述 C_{5-6} 部分饱和环烷基、5-6 元部分饱和杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代。

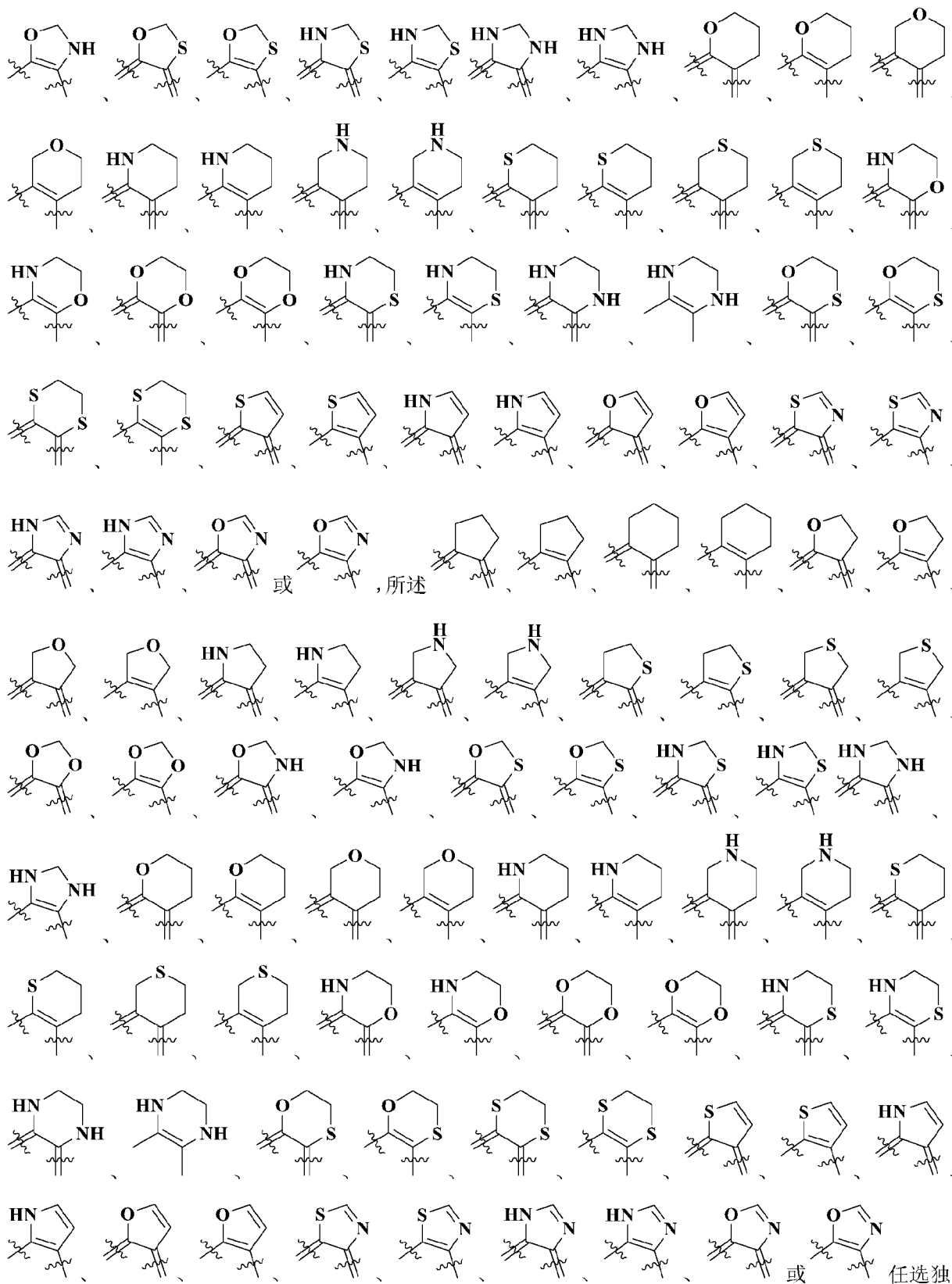
在本公开的一些实施方案中， Z^1 、 Z^2 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^1 和 Z^2 上的 R^3 以及与它们相连的原子一起形成 C_{5-6} 部分饱和环烷基、含有 1 或 2 个选自 N、O、S 的环杂原子的 5-6 元部分饱和杂环烷基、苯基或含有 1 或 2 个选自 N、O、S 的环杂原子的 5-6 元杂芳基，所述 C_{5-6} 部分饱和环烷基、5-6 元部分饱和杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代。

在本公开的一些实施方案中， Z^1 、 Z^2 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^1 和 Z^2 上的 R^3 以及与它们相连的原子一起形成 C_{5-6} 部分饱和环烷基、含有 1 或 2 个选自 N、O、S 的环杂原子的 5-6 元部分饱和杂环烷基、苯基或含有 1 或 2 个选自 N、O、S 的环杂原子的 5-6 元杂芳基，所述 C_{5-6} 部分饱和环烷基、5-6 元部分饱和杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代。

在本公开的一些实施方案中， Z^1 、 Z^2 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^1 和 Z^2 上的 R^3 以及与它们相连的原子一起形成 C_{5-6} 部分饱和环烷基、含有 1 或 2 个选自 N、O、S 的环杂原子的 5-6 元部分饱和杂环烷基或含有 1 或 2 个选自 N、O、S 的环杂原子的 5 元杂芳基，所述 C_{5-6} 部分饱和环烷基、5-6 元部分饱和杂环烷基或 5 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代。

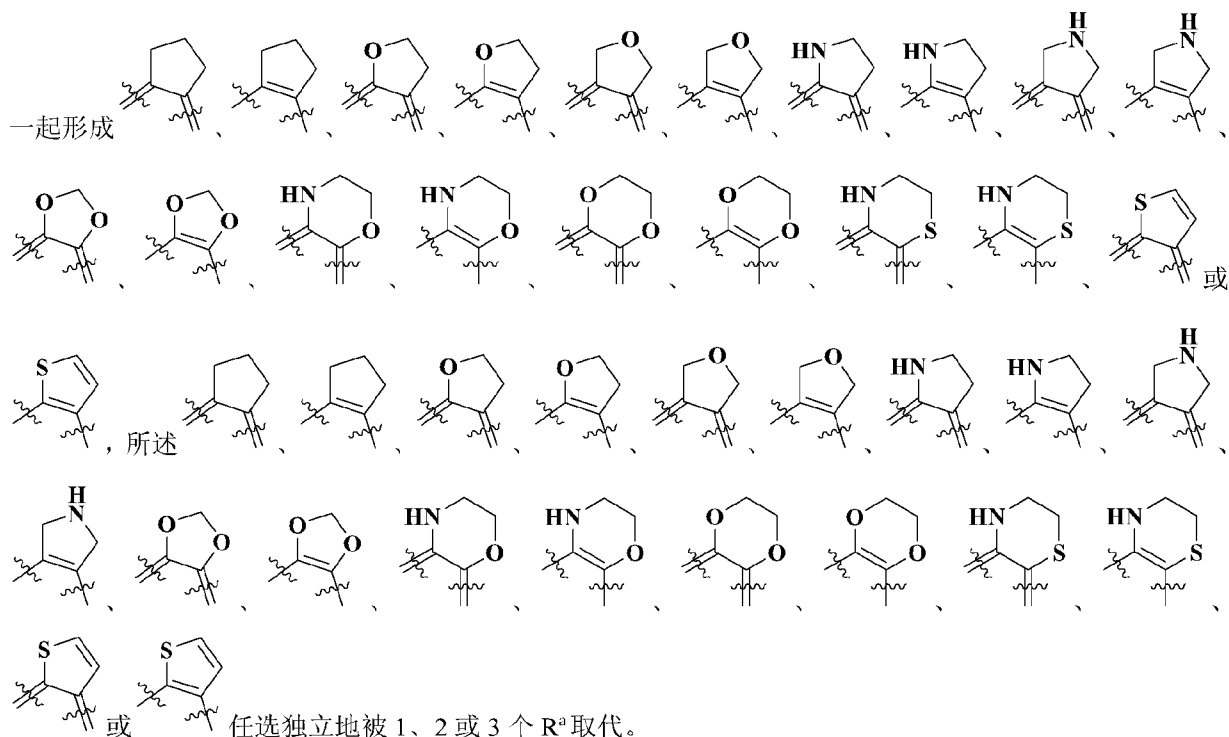
在本公开的一些实施方案中， Z^1 、 Z^2 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^1 和 Z^2 上的 R^3 以及与它们相连的原子



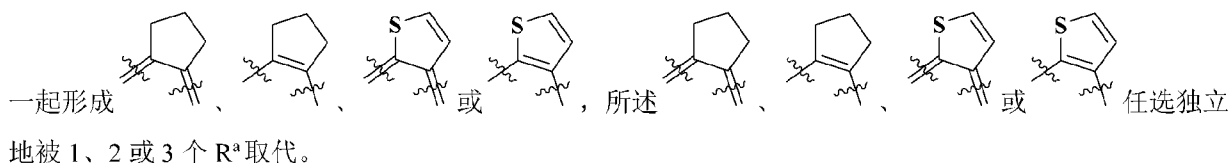


立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代。

在本公开的一些实施方案中， Z^1 、 Z^2 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^1 和 Z^2 上的 R^3 以及与它们相连的原子



在本公开的一些实施方案中， Z^1 、 Z^2 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^1 和 Z^2 上的 R^3 以及与它们相连的原子



在本公开的一些实施方案中， Z^2 、 Z^3 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^2 和 Z^3 上的 R^3 以及与它们相连的原子一起形成 C_{3-8} 部分饱和环烷基、3-8 元部分饱和杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-9 元杂芳基，所述 C_{3-8} 部分饱和环烷基、3-8 元部分饱和杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-9 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代。

在本公开的一些实施方案中， Z^2 、 Z^3 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^2 和 Z^3 上的 R^3 以及与它们相连的原子一起形成 C_{5-6} 部分饱和环烷基、5-6 元部分饱和杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基，所述 C_{5-6} 部分饱和环烷基、5-6 元部分饱和杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代。

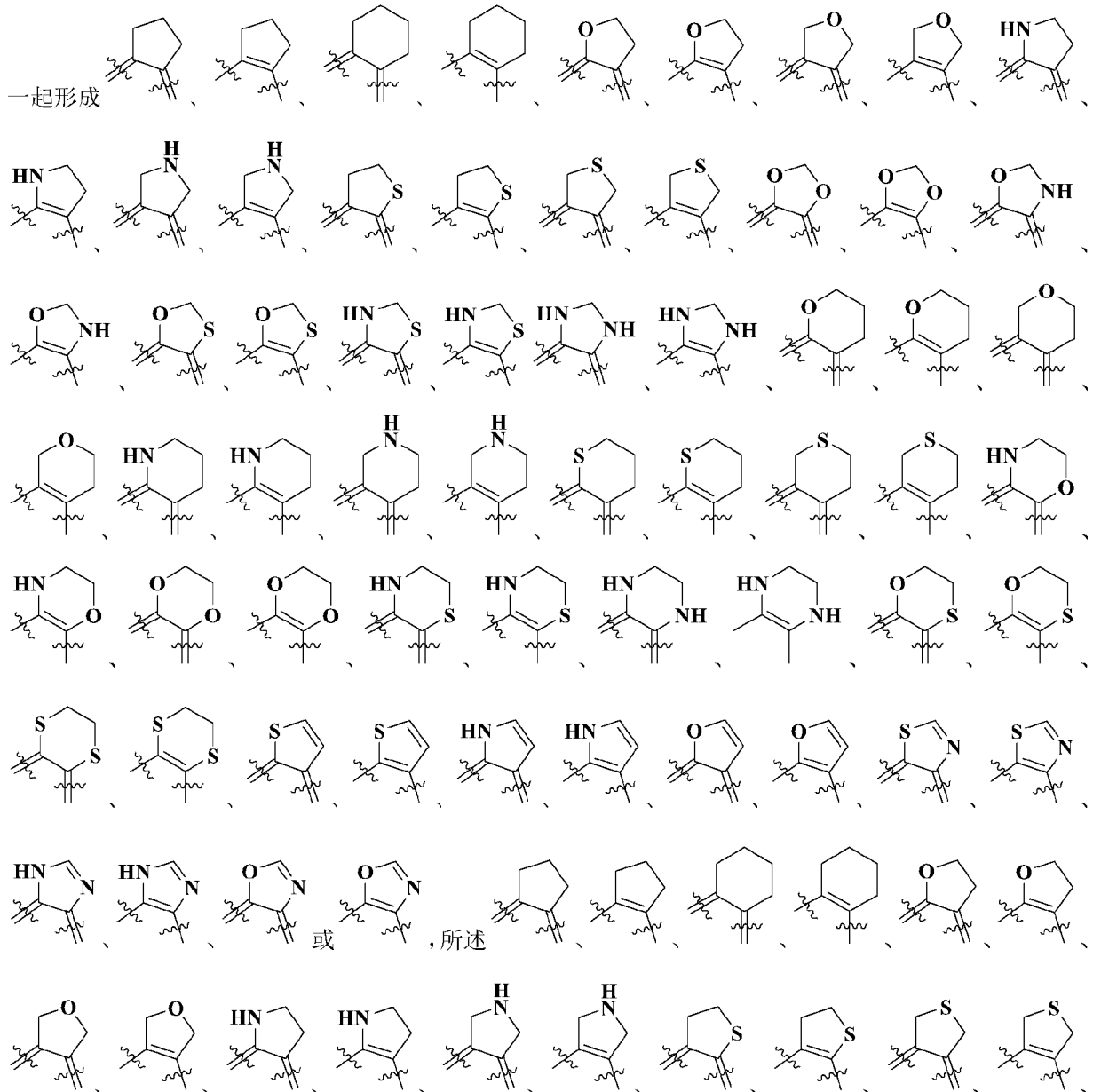
在本公开的一些实施方案中， Z^2 、 Z^3 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^2 和 Z^3 上的 R^3 以及与它们相连的原子一起形成 C_{5-6} 部分饱和环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的环杂原子的 5-6 元部分饱和杂环烷基、苯基或含有 1、2 或 3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述 C_{5-6} 部分饱和环烷基、5-6 元部分饱和杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代。

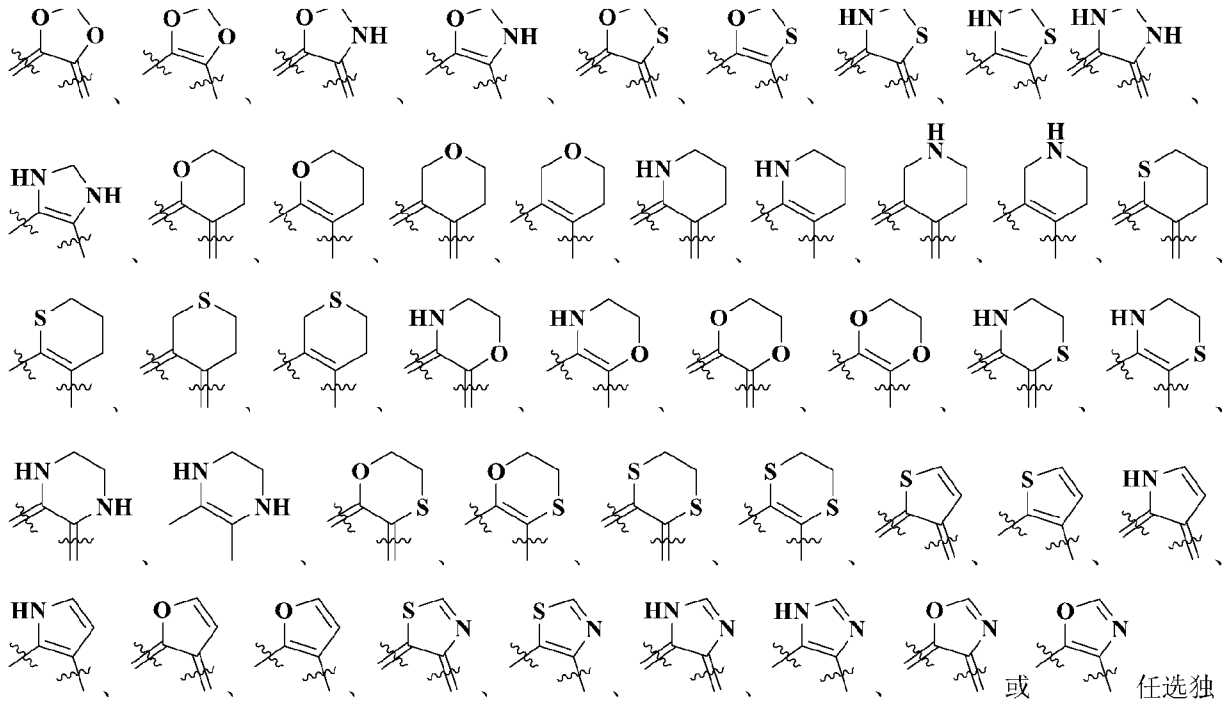
在本公开的一些实施方案中， Z^2 、 Z^3 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^2 和 Z^3 上的 R^3 以及与它们相连的原子一起形成 C_{5-6} 部分饱和环烷基、含有 1 或 2 个选自 N、O、S 的环杂原子的 5-6 元部分饱和杂环烷基、苯基或含有 1 或 2 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述 C_{5-6} 部分饱和环烷基、5-6 元部分饱和杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代。

在本公开的一些实施方案中， Z^2 、 Z^3 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^2 和 Z^3 上的 R^3 以及与它们相连的原子一起形成 C_{5-6} 部分饱和环烷基、含有 1 或 2 个选自 N、O、S 的环杂原子的 5-6 元部分饱和和杂环烷基、苯基或含有 1 或 2 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述 C_{5-6} 部分饱和环烷基、5-6 元部分饱和杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代。

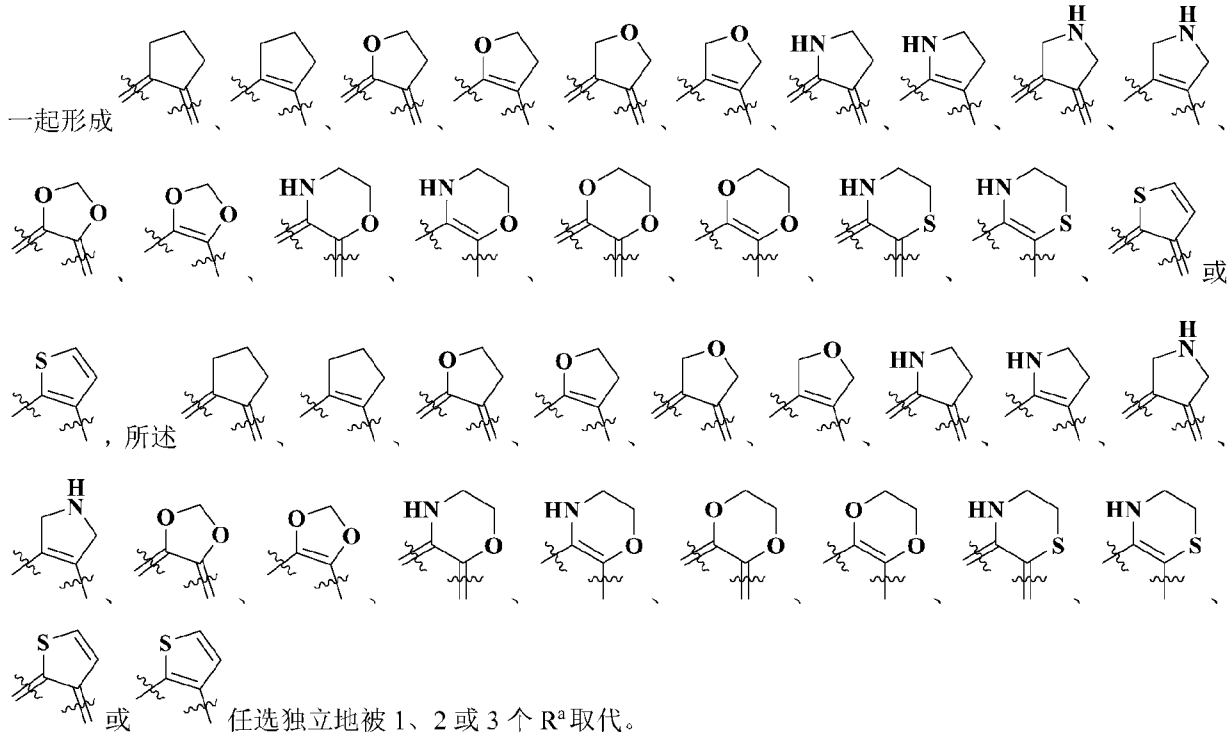
在本公开的一些实施方案中， Z^2 、 Z^3 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^2 和 Z^3 上的 R^3 以及与它们相连的原子一起形成 C_{5-6} 部分饱和环烷基、含有 1 或 2 个选自 N、O、S 的环杂原子的 5-6 元部分饱和和杂环烷基或含有 1 或 2 个选自 N、O、S 杂原子的 5 元杂芳基，所述 C_{5-6} 部分饱和环烷基、5-6 元部分饱和杂环烷基或 5 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代。

在本公开的一些实施方案中， Z^2 、 Z^3 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^2 和 Z^3 上的 R^3 以及与它们相连的原子

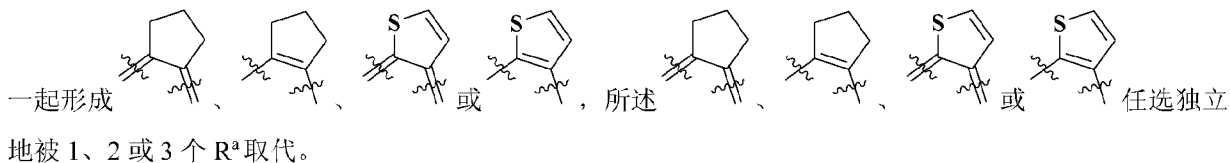


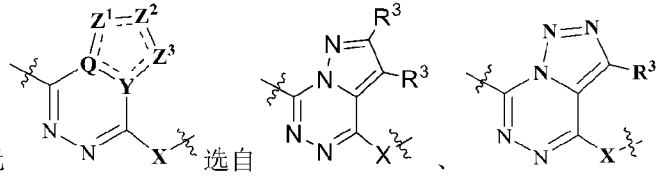


在本公开的一些实施方案中， Z^2 、 Z^3 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^2 和 Z^3 上的 R^3 以及与它们相连的原子



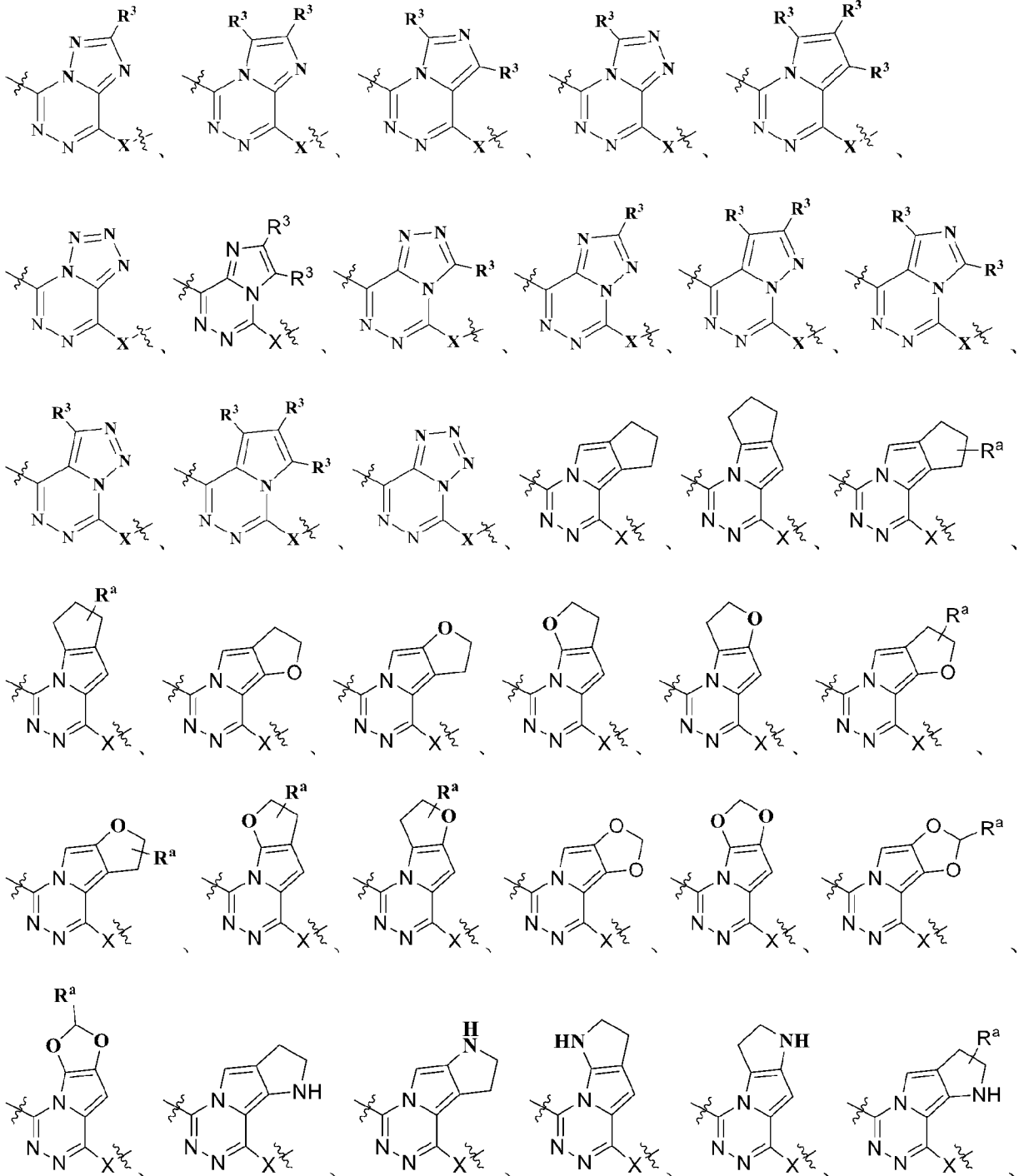
在本公开的一些实施方案中， Z^2 、 Z^3 各自独立地选自 $C(R^3)$ ， Z^2 和 Z^3 上的 R^3 以及与它们相连的原子

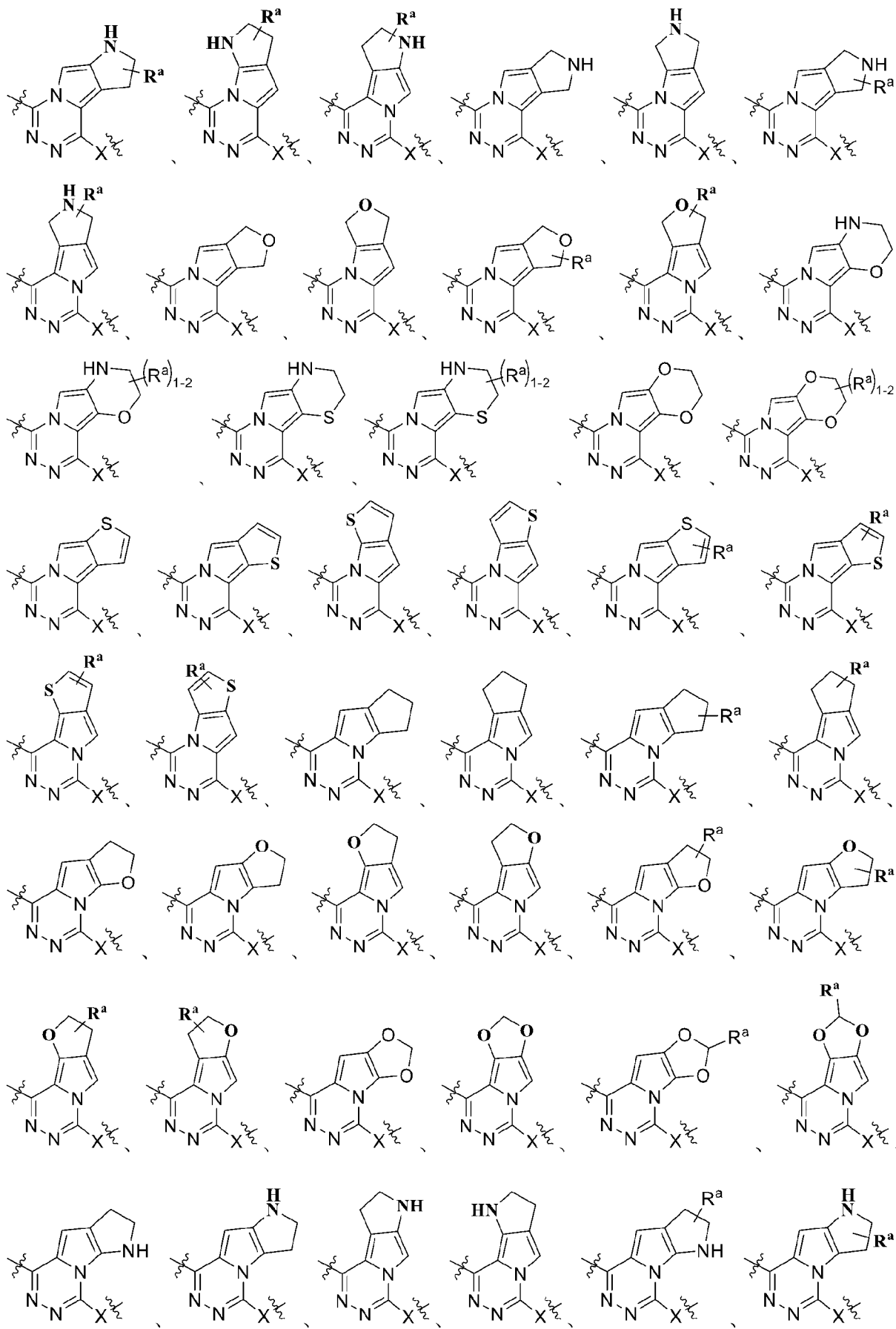


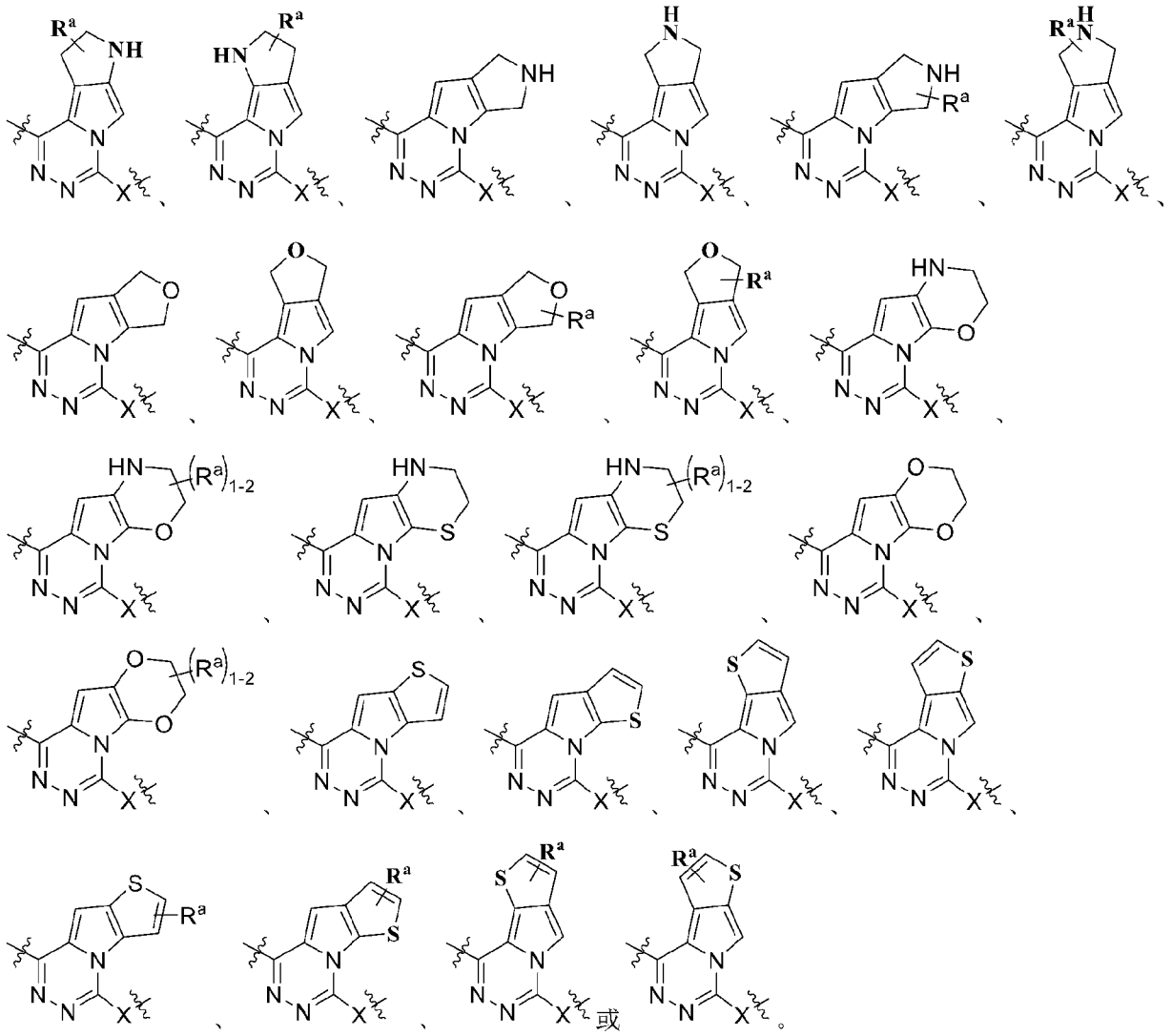


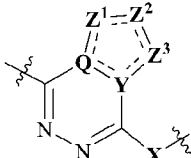
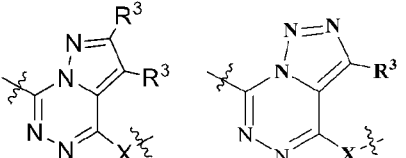
在本公开的一些实施方案中，结构单元

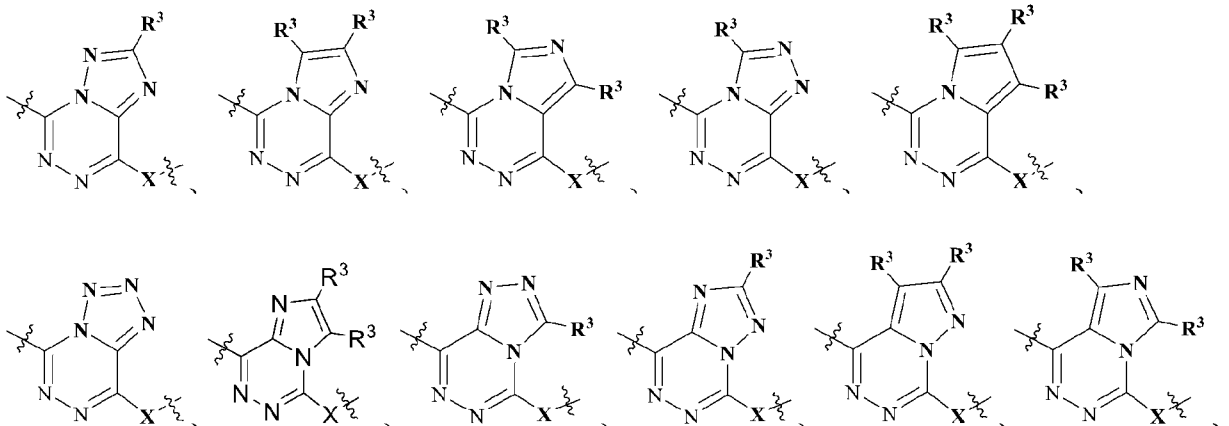
选自

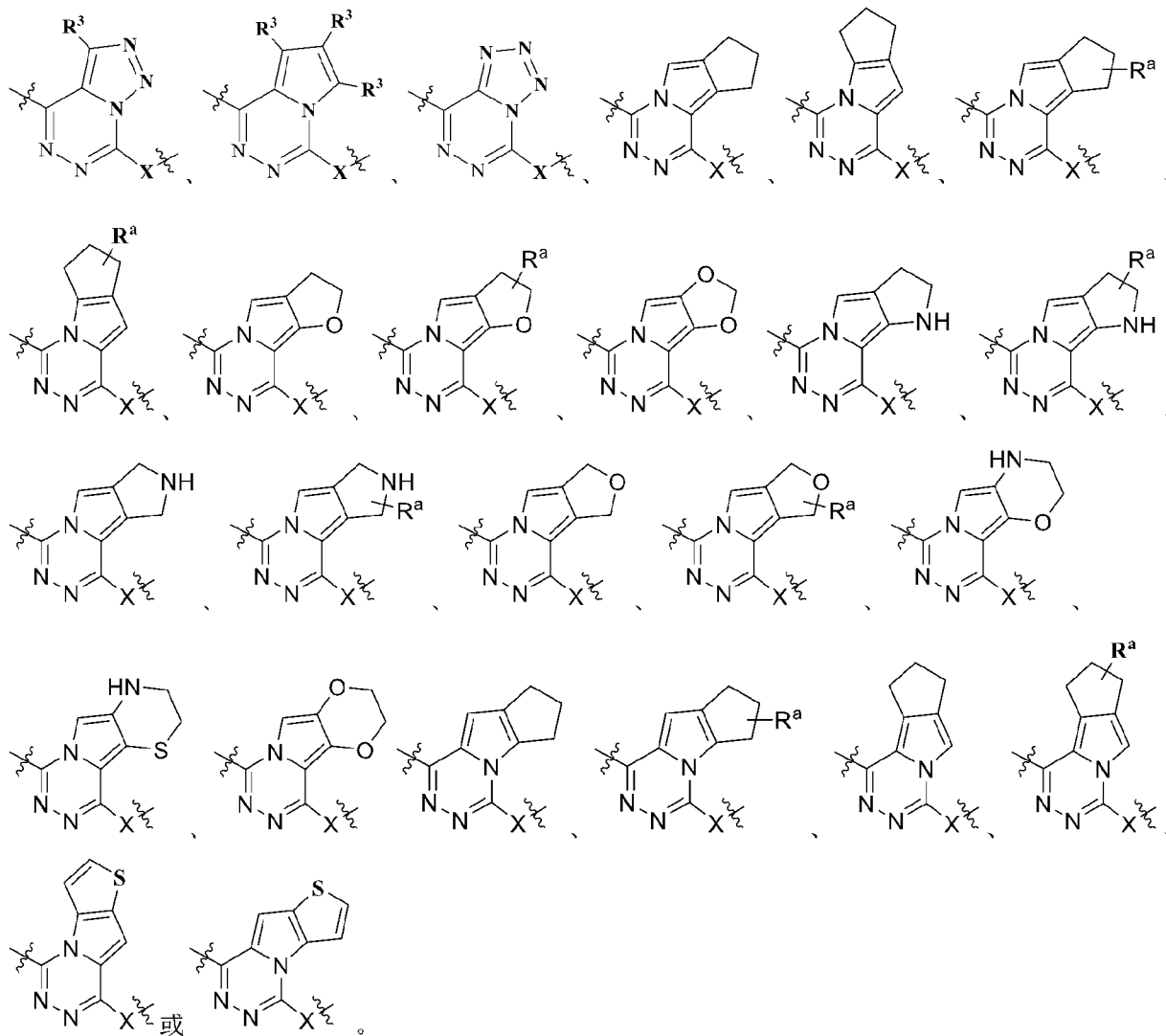




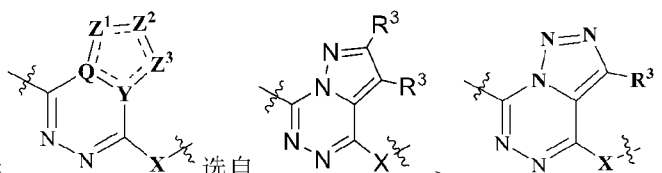


在本公开的一些实施方案中，结构单元
 选自


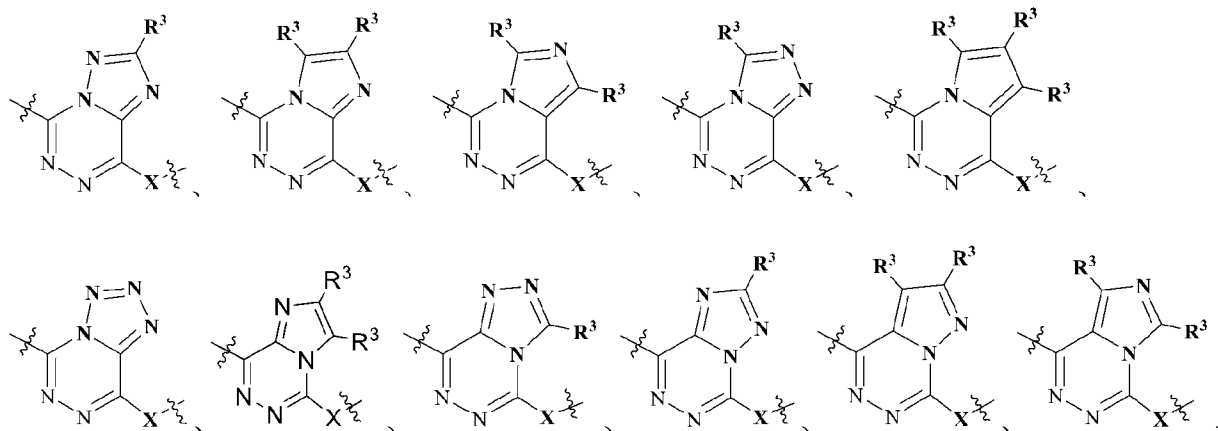


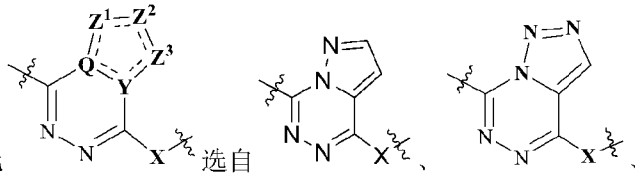
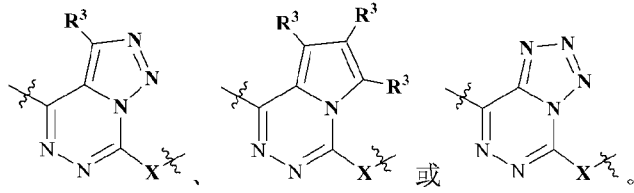


在本公开的一些实施方案中，结构单元

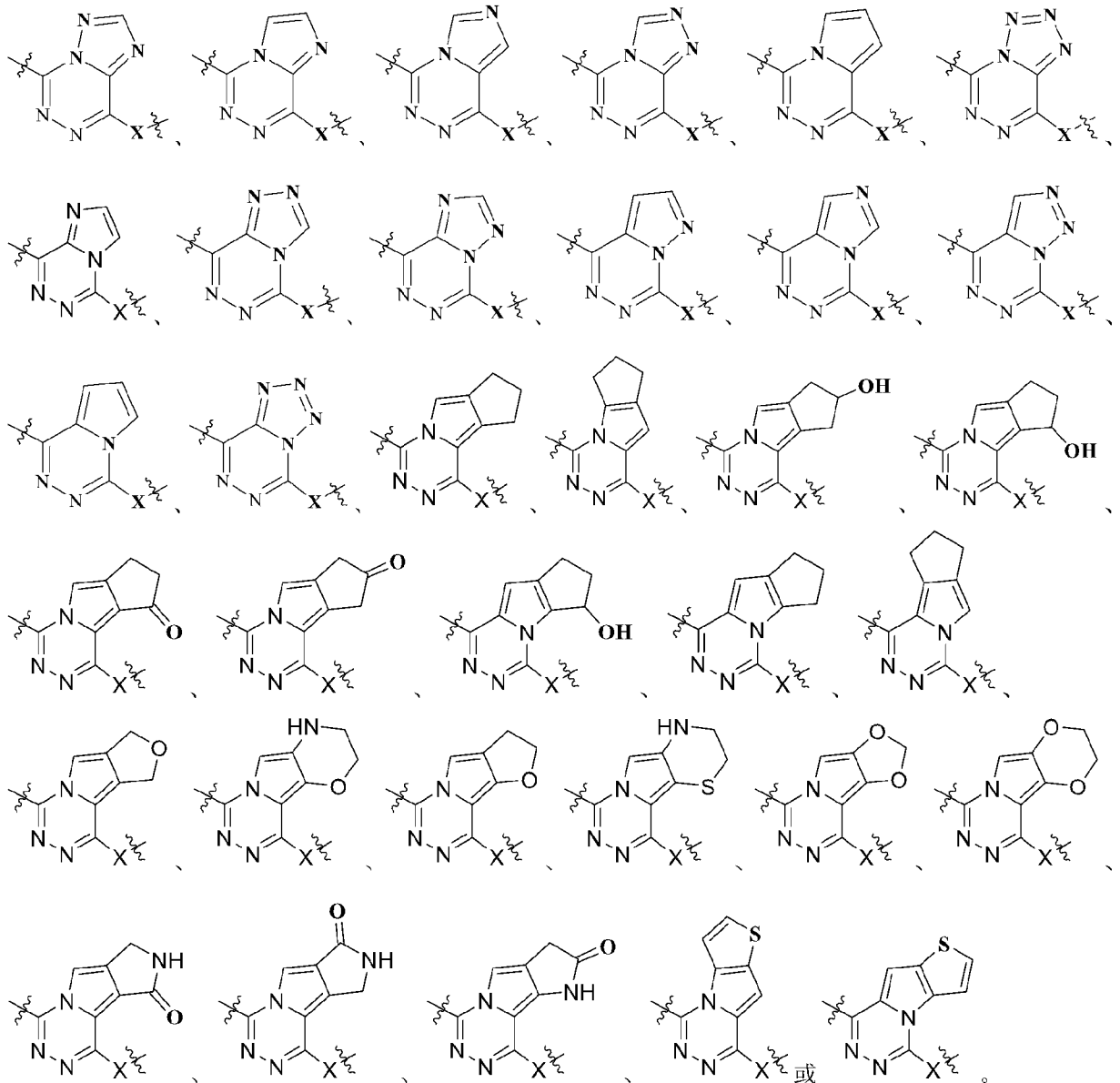


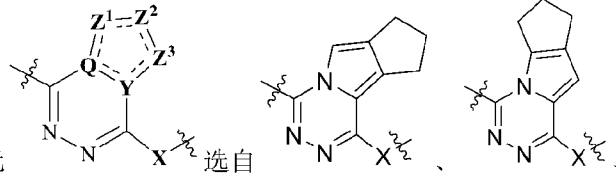
选自



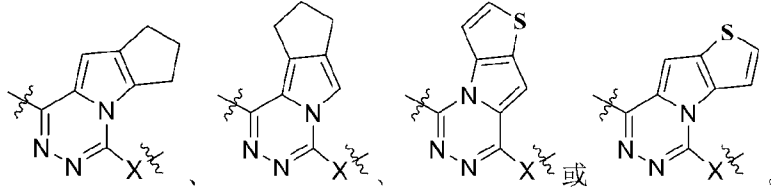


在本公开的一些实施方案中，结构单元选自

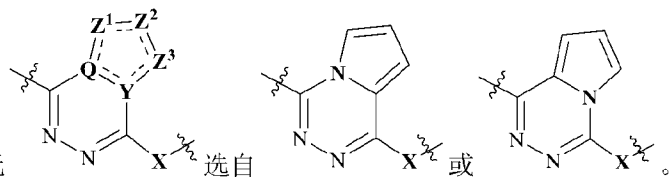
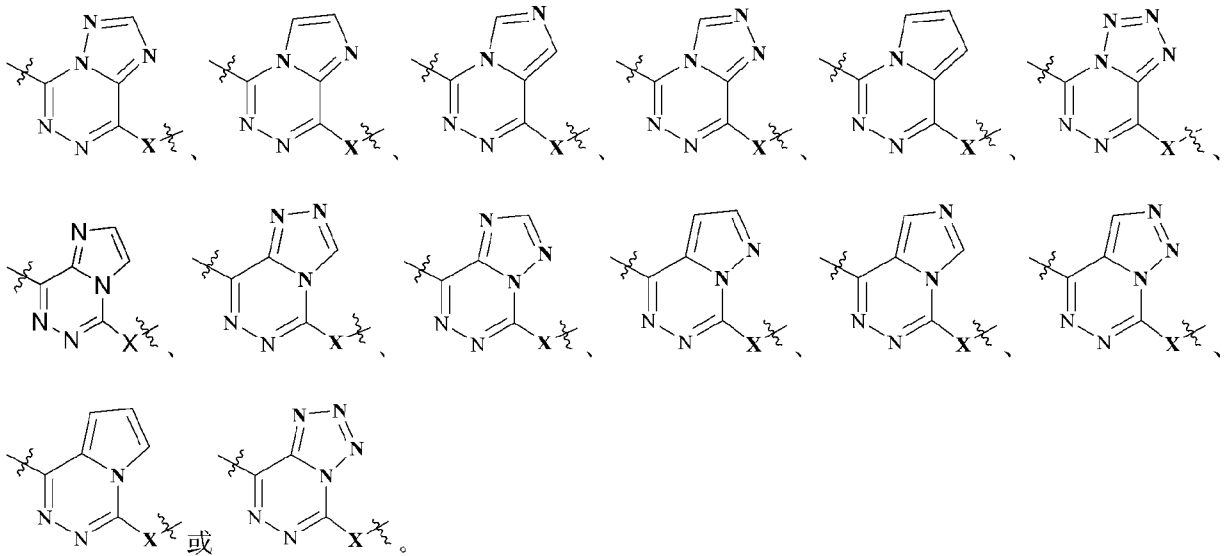
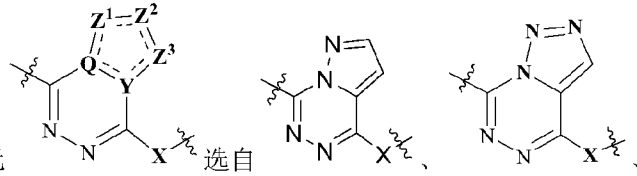




在本公开的一些实施方案中，结构单元



在本公开的一些实施方案中，结构单元



在本公开的一些实施方案中，结构单元

在本公开的一些实施方案中，X 选自-N(R⁴)-、-O-、-S-或-(C(R⁵)(R⁶))_m-。

在本公开的一些实施方案中，R⁴ 选自 H、甲基、乙基或异丙基。

在本公开的一些实施方案中，R⁴ 选自 H。

在本公开的一些实施方案中，每个 R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自 H 或 OH。

在本公开的一些实施方案中，每个 R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自 H。

在本公开的一些实施方案中，X 选自-NH-、-O-、-S-、-CH₂-或-CH₂CH₂-。

在本公开的一些实施方案中，X 选自-NH-。

在本公开的一些实施方案中，R¹ 选自 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基，所述 C₃₋₆

环烷基、3-6元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基任选独立地被1、2或3个R^a取代。

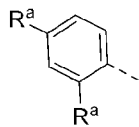
在本公开的一些实施方案中，R¹选自C₃₋₆环烷基、含有1、2或3个选自N、O、S杂原子的3-6元杂环烷基、苯基、或含有1、2或3个选自N、O、S杂原子的5-6元杂芳基，所述C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基任选独立地被1、2或3个R^a取代。

在本公开的一些实施方案中，R¹选自苯基、或含有1、2或3个选自N、O、S杂原子的5-6元杂芳基，所述苯基或5-6元杂芳基任选独立地被1、2或3个R^a取代。

在本公开的一些实施方案中，R¹选自苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑环、异噻唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基，所述苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑环、异噻唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基任选独立地被1、2或3个R^a取代。

在本公开的一些实施方案中，R¹选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基，所述苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基任选独立地被1、2或3个R^a取代。

在本公开的一些实施方案中，R¹选自苯基，所述苯基任选独立地被1、2或3个R^a取代。

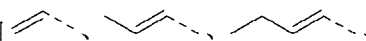


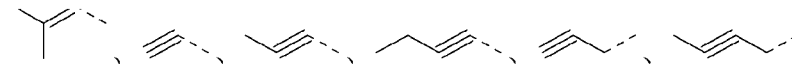
在本公开的一些实施方案中，R¹选自

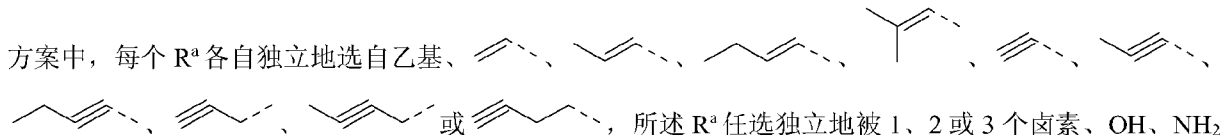
在本公开的另一一些实施方案中，每个R^a各自独立地选自OH、CN、NH₂、卤素、=O、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基，所述C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基、-NH(C₁₋₃烷基)或-N(C₁₋₃烷基)₂任选独立地被1、2或3个卤素、OH、NH₂或CN取代；所述C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基任选独立地被1、2或3个R^d取代。

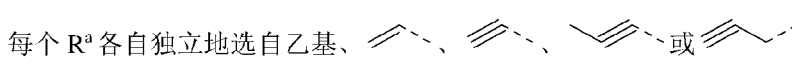
在本公开的另一一些实施方案中，每个R^a各自独立地选自OH、CN、卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或-(CH₂)_iC₂₋₄炔基，所述C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或-(CH₂)_iC₂₋₄炔基任选独立地被1、2或3个卤素、OH、NH₂或CN取代。

在本公开的另一一些实施方案中，每个R^a各自独立地选自C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或-(CH₂)_iC₂₋₄炔基，所述C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或-(CH₂)_iC₂₋₄炔基任选独立地被1、2或3个卤素、OH、NH₂或CN取代。


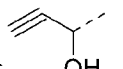
在本公开的一些实施方案中，每个R^a各自独立地选自OH、CN、NH₂、卤素、=O、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、环丙基、环丁基、氧杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、硫杂环丁基或氮杂环丁基，所述甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、-NHCH₃、-N(CH₃)₂任选独立地被1、2或3个卤素、OH、NH₂或CN取代；所述环丙基、环丁基、氧杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、硫杂环丁基或氮杂环丁基任选独立地被1、2或3个R^d取代。在本公开的另一一些实施方案中，每个R^a各自独立地选自 

，所述 R^a 任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、NH₂ 或 CN 取代。

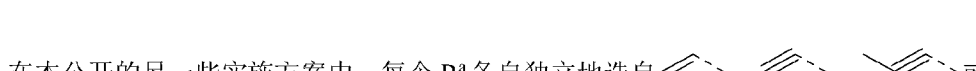
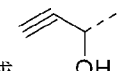
在本公开的一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、OH、CN、NH₂、甲基或甲氧基，所述甲基或甲氧基任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、NH₂ 或 CN 取代。在本公开的另一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自乙基、，所述 R^a 任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、NH₂ 或 CN 取代。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、甲基或甲氧基，所述甲基或甲氧基任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、NH₂ 或 CN 取代。在本公开的另一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自乙基、，所述 R^a 任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、NH₂ 或 CN 取代。

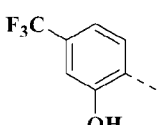
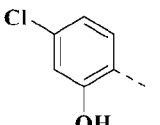
在本公开的一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自 F、Cl、=O、OH 或三氟甲基。在本公开的一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自 F、Cl、OH 或三氟甲基。在本公开的另一些实施方案中，每个 R^a

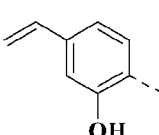
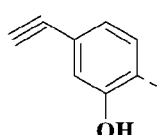
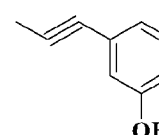
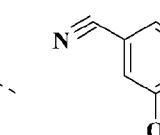
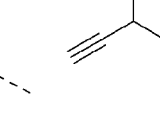
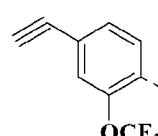
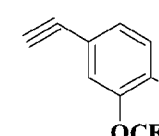
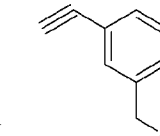
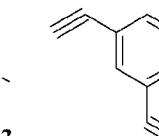
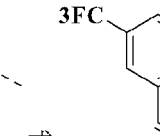
各自独立地选自三氟甲氧基、二氟甲氧基、CF₃CH₂-、CN、或 。

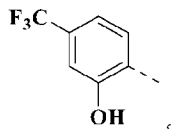
在本公开的一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自 OH 或三氟甲基。

在本公开的另一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自 或 。

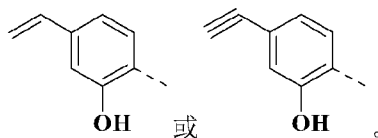
在本公开的一些实施方案中，每个 R^d 各自独立地选自 F、Cl、OH、甲基或三氟甲基。

在本公开的一些实施方案中，R¹ 选自  或 。在本公开的另一些实施方案中，

R¹ 选自 、、、、、
、、、 或 。



在本公开的一些实施方案中， R^1 选自



在本公开的另一些实施方案中， R^1 选自

在本公开的一些实施方案中， R^2 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-(CH_2)_iC_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_i$ -(3-6 元杂环烷基)、 $-(CH_2)_i$ -苯基或 $-(CH_2)_i$ -(5-6 元杂芳基)，所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^b 取代。

在本公开的一些实施方案中， R^2 选自 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_iC_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_i$ -(3-6 元杂环烷基)、 $-(CH_2)_i$ -苯基或 $-(CH_2)_i$ -(5-6 元杂芳基)，所述 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^b 取代。

在本公开的一些实施方案中， R^2 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基，所述 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^b 取代。

在本公开的一些实施方案中， R^2 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、含有 1、2 或 3 个选自 N、O、S 杂原子的 3-6 元杂环烷基、苯基、或含有 1、2 或 3 个选自 N、O、S 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^b 取代。

在本公开的一些实施方案中， R^2 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑环、异噻唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基，所述 R^2 任选独立地被 1、2 或 3 个 R^b 取代。

在本公开的一些实施方案中， R^2 选自正丙基、异丁基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基或哌啶基，所述 R^2 任选独立地被 1、2 或 3 个 R^b 取代。在本公开的另一些实施方案中， R^2 选自环丁基、环己基或哌啶基，所述 R^2 任选独立地被 1、2 或 3 个 R^b 取代。

在本公开的一些实施方案中， R^2 选自哌啶基，所述哌啶基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^b 取代。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自 OH、CN、 NH_2 、卤素、=O、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)或 $-N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、 NH_2 或 CN 取代；所述 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^d 取代。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自 OH、CN、 NH_2 、卤素、=O、甲基、乙基、异

丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、环丁基、氧杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、硫杂环丁基或氮杂环丁基，所述甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、 NH_2 或 CN 取代；所述环丙基、环丁基、氧杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、硫杂环丁基或氮杂环丁基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^c 取代。在本公开的另一一些实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -环丙基、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -NH-环丙基、 $-\text{S}(=\text{O})(\text{NH})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(\text{NH})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(\text{NH})$ -环丙基，所述 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(\text{NH})-\text{CH}_3$ 或 $-\text{S}(=\text{O})(\text{NH})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、 NH_2 或 CN 取代；所述 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -环丙基、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -NH-环丙基或 $-\text{S}(=\text{O})(\text{NH})$ -环丙基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^c 取代。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、甲基或甲氧基，所述甲基或甲氧基任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、 NH_2 或 CN 取代。在本公开的另一一些实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自乙基、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -环丙基或 $-\text{S}(=\text{O})(\text{NH})-\text{CH}_3$ ，所述乙基、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(\text{NH})-\text{CH}_3$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -环丙基任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、 NH_2 或 CN 取代。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、甲基或三氟甲基。在本公开的另一一些实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自乙基、2-羟基乙基、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -环丙基或 $-\text{S}(=\text{O})(\text{NH})-\text{CH}_3$ 。

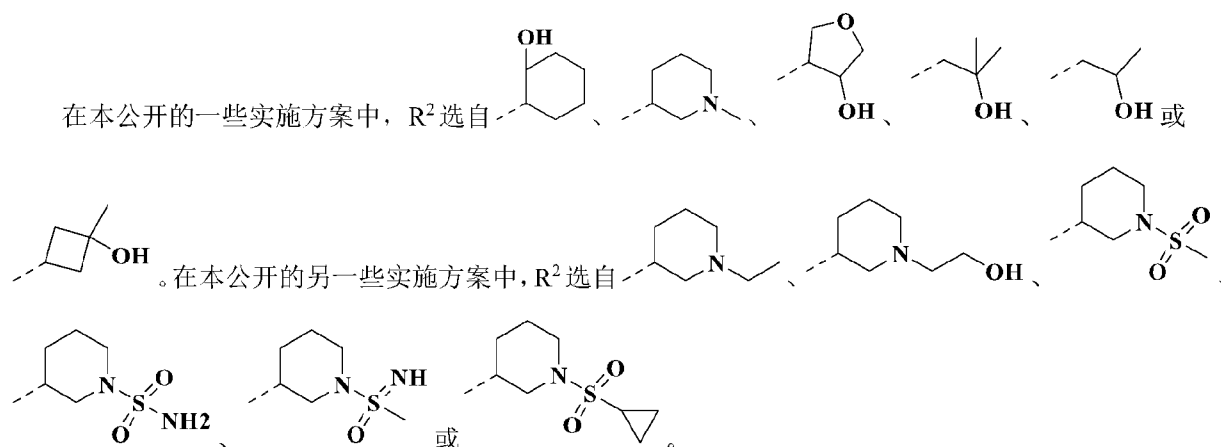
在本公开的一些实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自 F、Cl、OH、甲基或三氟甲基。

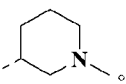
在本公开的一些实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自 OH 或甲基。

在本公开的另一一些实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自 OH、甲基、乙基、2-羟基乙基、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -环丙基或 $-\text{S}(=\text{O})(\text{NH})-\text{CH}_3$ 。

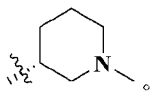
在本公开的另一一些实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自 OH、甲基或乙基。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^c 各自独立地选自 F、Cl、OH、甲基或三氟甲基。



在本公开的一些实施方案中，R²选自 。

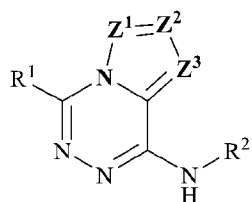
在本公开的一些实施方案中，所述 R² 为单一对映体形式、富含一种对映体形式、或外消旋形式的基团。

在本公开的一些实施方案中，R² 选自 。

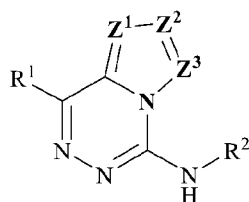
在本公开的一些实施方案中，m 选自 0 或 1。

在本公开的一些实施方案中，i 选自 0 或 1。

在本公开的一些实施方案中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其选自式 (I-1a) 化合物或式 (I-1b) 化合物，或其药学上可接受的盐，



式 (I-1a)

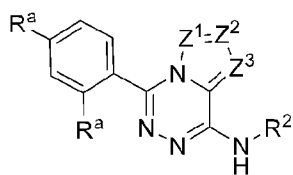


式 (I-1b)

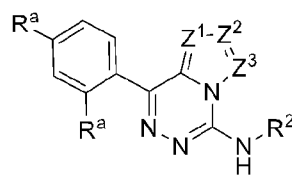
其中，

R¹、R²、Z¹、Z² 和 Z³ 如式 (I) 化合物所定义。

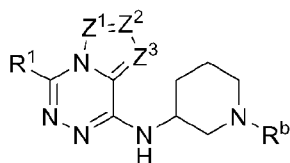
在本公开的一些实施方案中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其选自式 (I-2a) 化合物、式 (I-2b) 化合物、式 (I-2c) 化合物或式 (I-2c) 化合物，或其药学上可接受的盐，



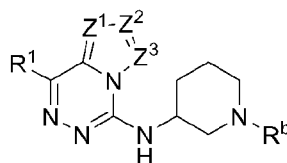
式 (I-2a)



式 (I-2b)



式 (I-2c)

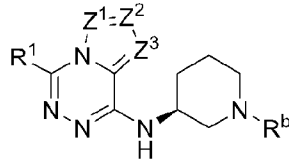


式 (I-2d)

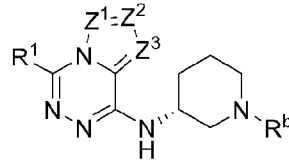
其中，

R¹、R²、R^a、R^b、Z¹、Z² 和 Z³ 如式 (I) 化合物所定义。

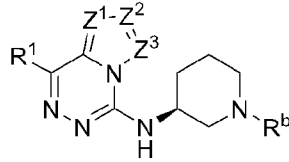
在本公开的一些实施方案中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其选自式 (I-2c-1) 化合物、式 (I-2c-2) 化合物、式 (I-2d-1) 化合物或式 (I-2d-2) 化合物，或其药学上可接受的盐，



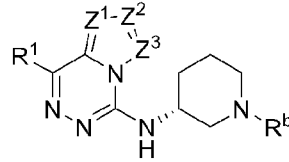
式 (I-2c-1)



式 (I-2c-2)



式 (I-2d-1)

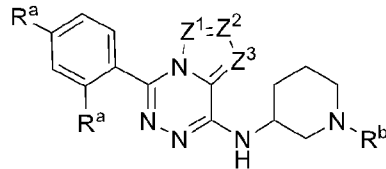


式 (I-2d-2)

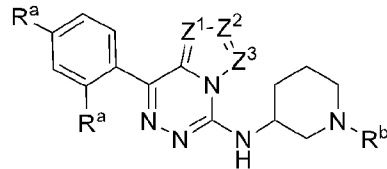
其中,

R^1 、 R^b 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 如式 (I) 化合物所定义。

在本公开的一些实施方案中, 所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其选自式 (I-3a) 化合物或式 (I-3b) 化合物, 或其药学上可接受的盐,



式 (I-3a)

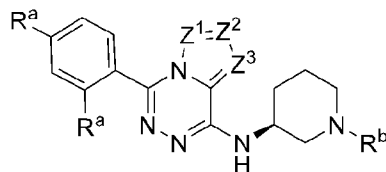


式 (I-3b)

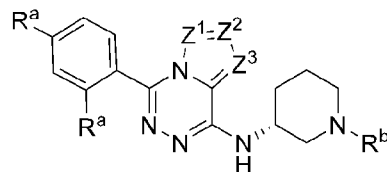
其中,

R^a 、 R^b 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 如式 (I) 化合物所定义。

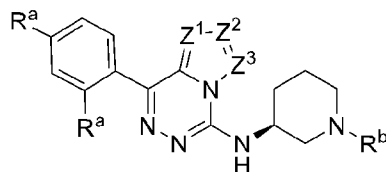
在本公开的一些实施方案中, 所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其选自式 (I-3a-1) 化合物、式 (I-3a-2) 化合物、式 (I-3b-1) 化合物或式 (I-3b-2) 化合物, 或其药学上可接受的盐,



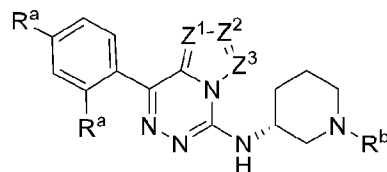
式 (I-3a-1)



式 (I-3a-2)



式 (I-3b-1)



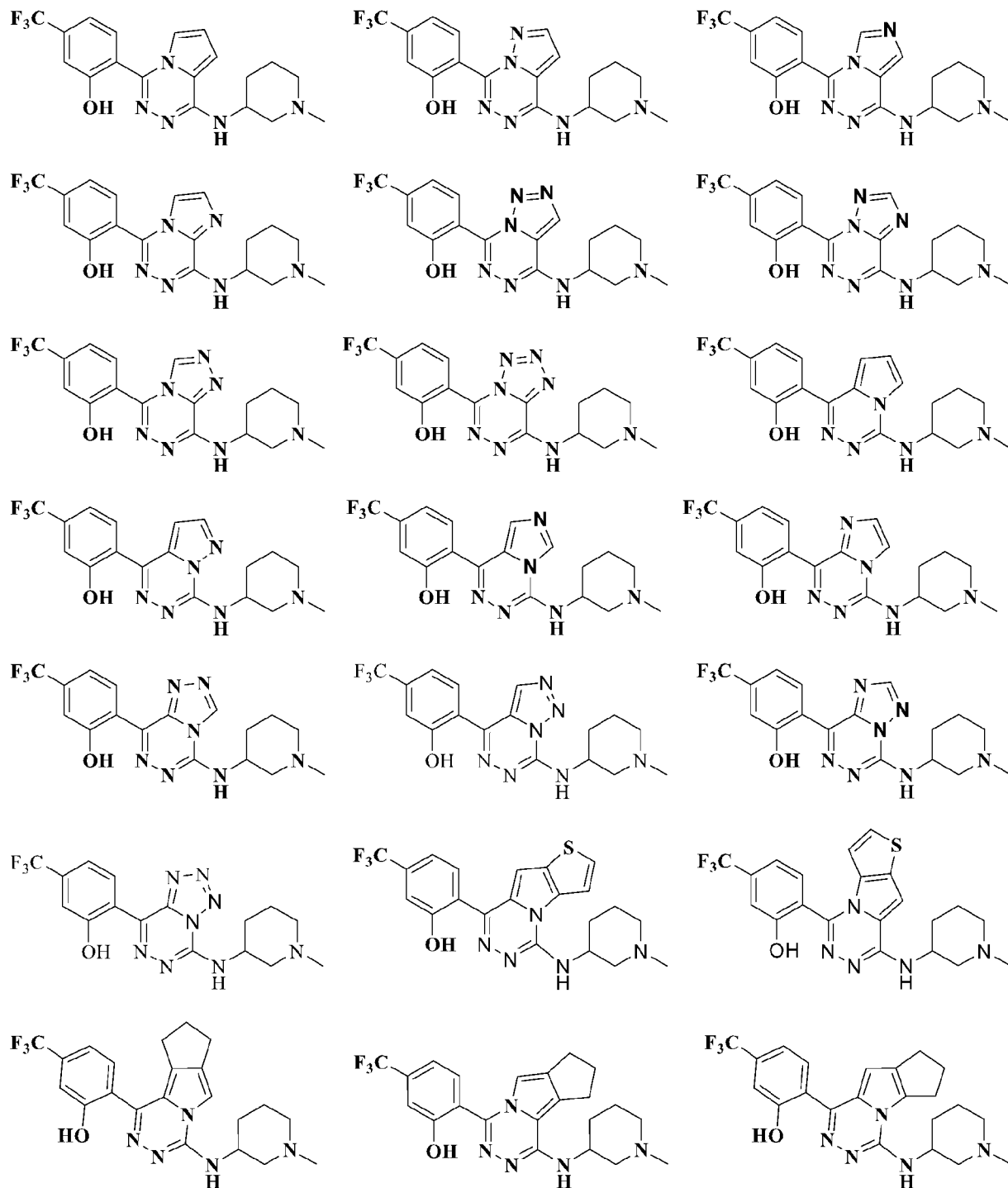
式 (I-3b-2)

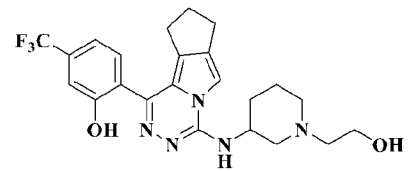
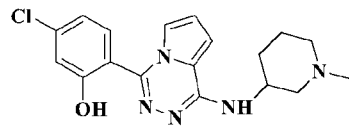
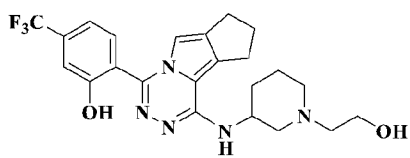
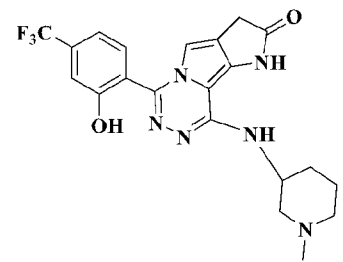
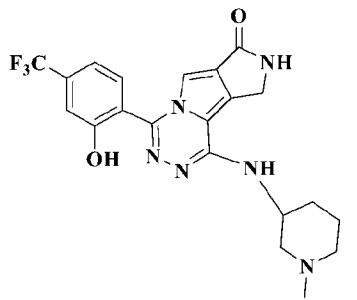
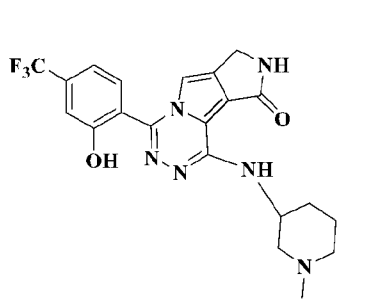
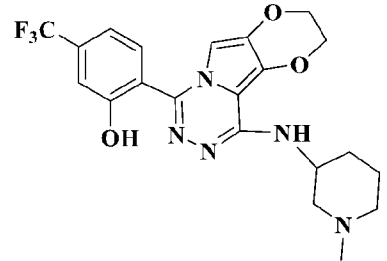
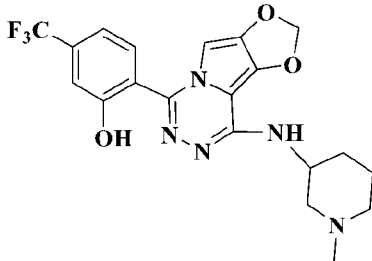
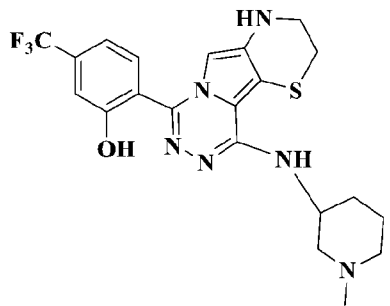
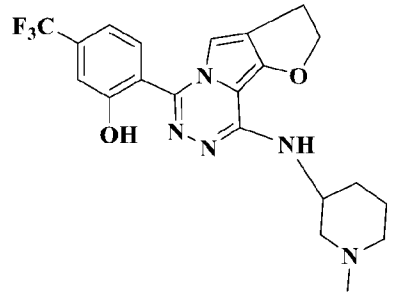
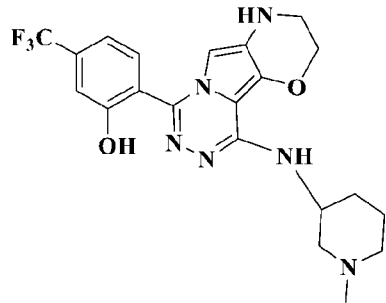
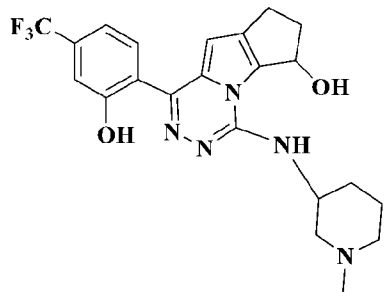
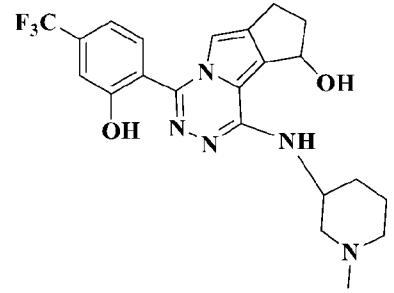
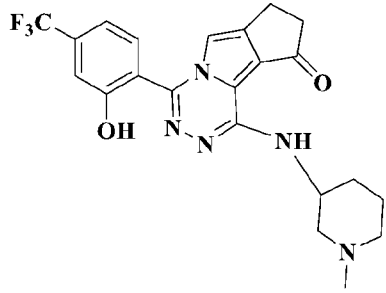
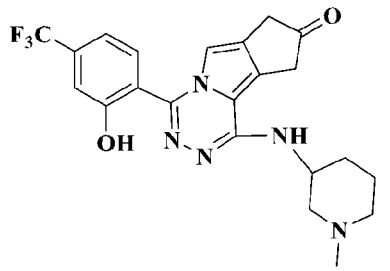
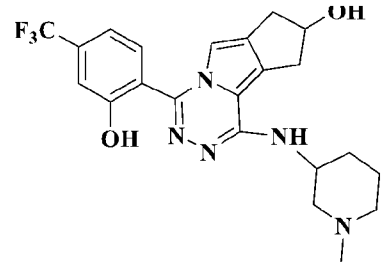
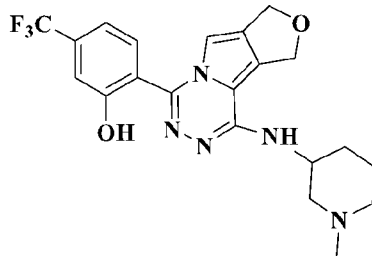
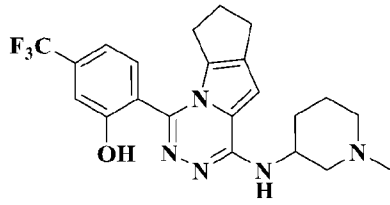
其中,

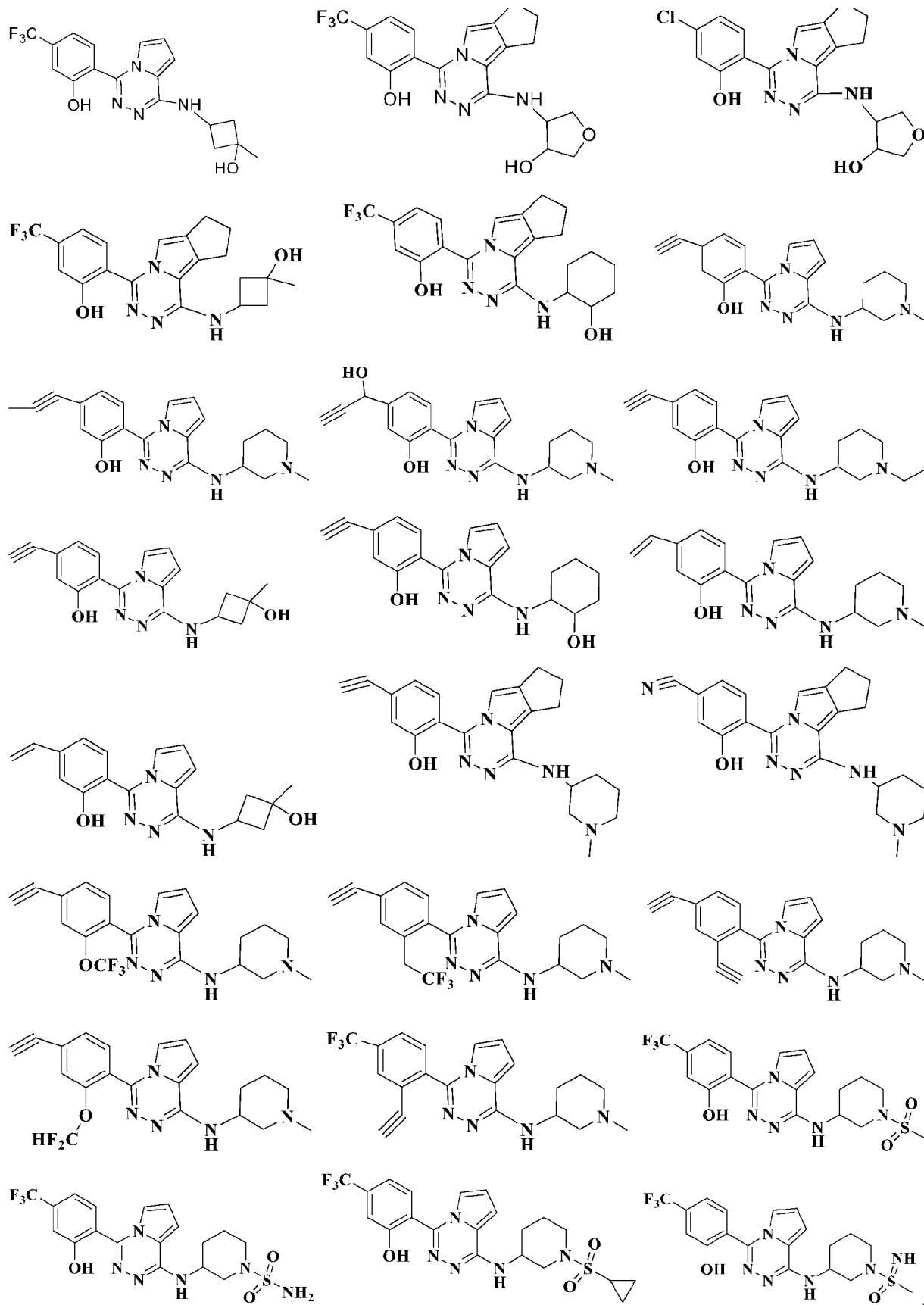
R^a、R^b、Z¹、Z²和Z³如式(I)化合物所定义。

本公开还有一些实施方案是由所述各变量任意组合而来。

本公开还提供了下式化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自

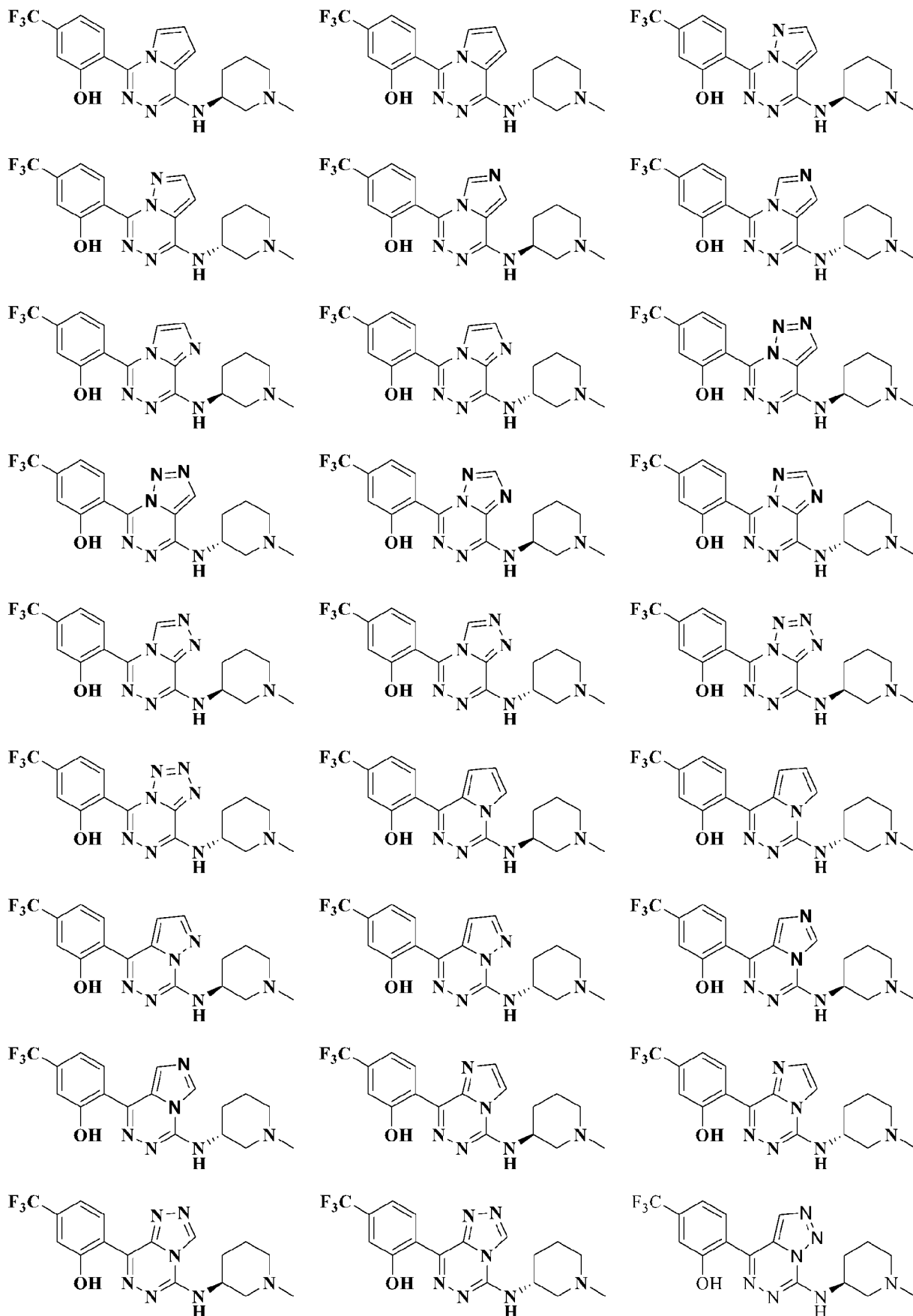


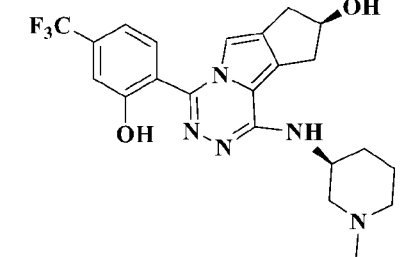
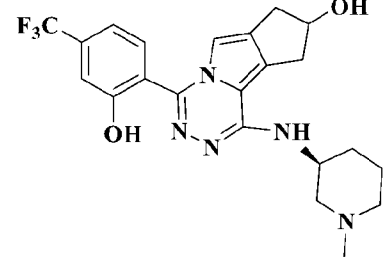
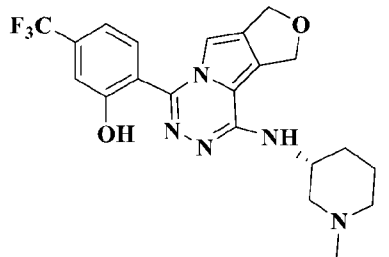
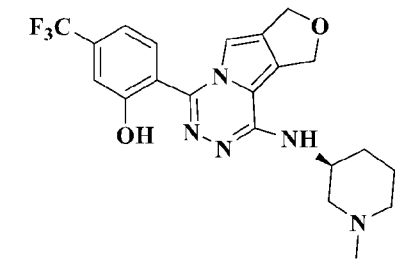
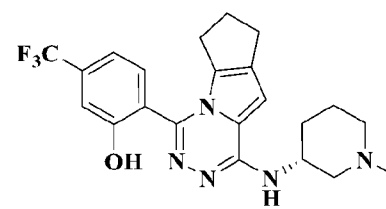
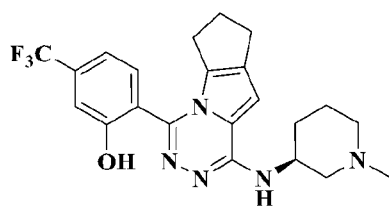
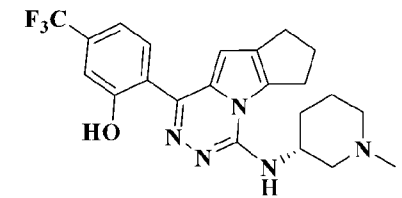
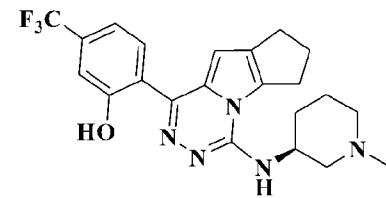
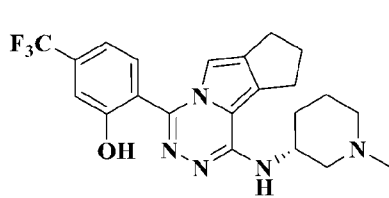
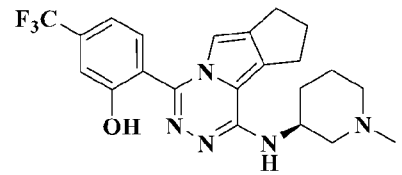
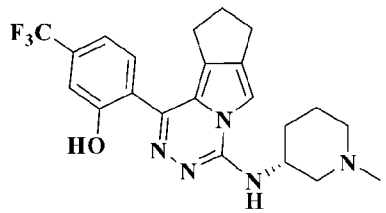
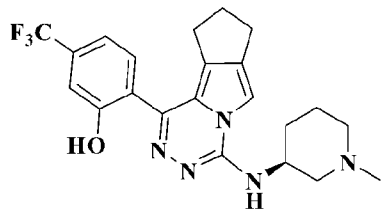
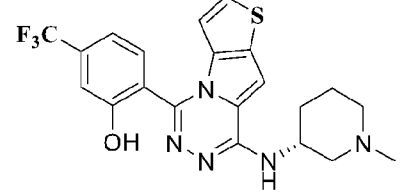
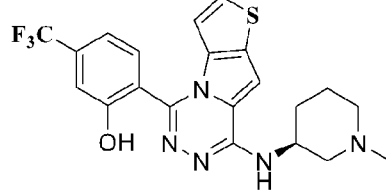
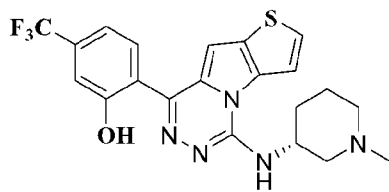
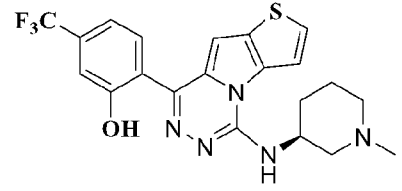
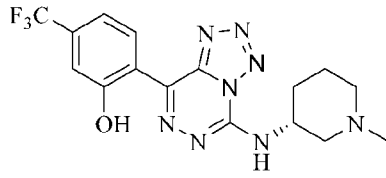
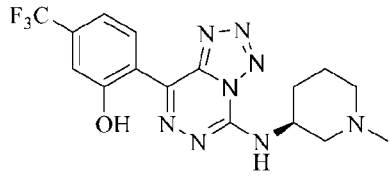
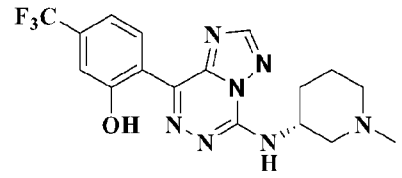
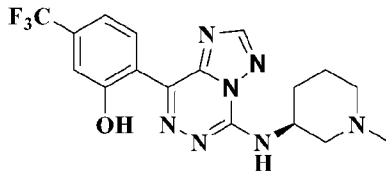
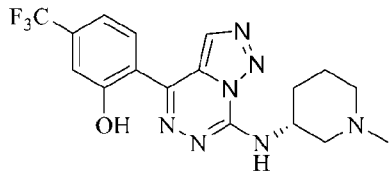


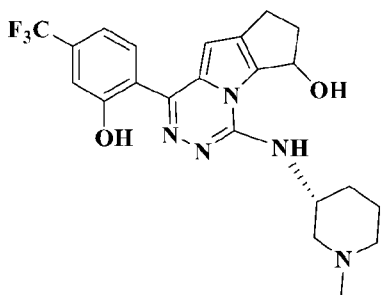
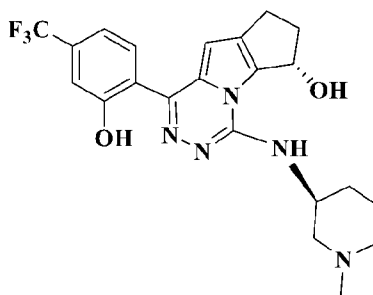
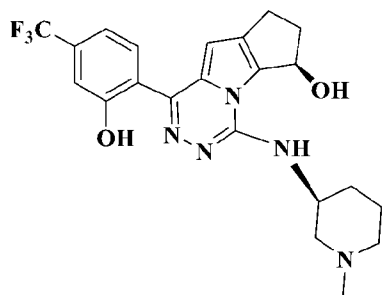
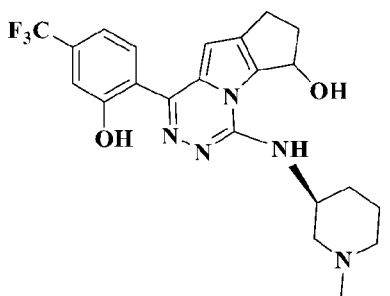
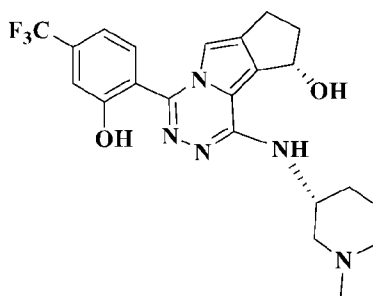
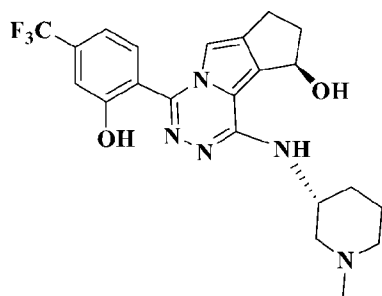
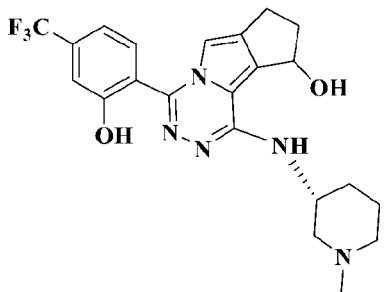
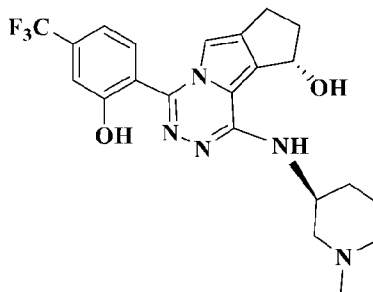
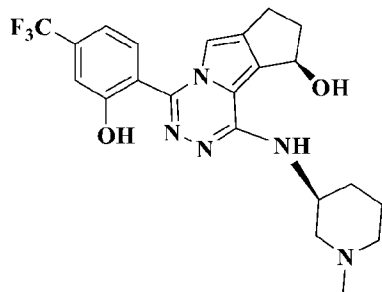
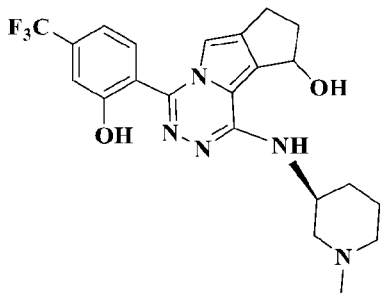
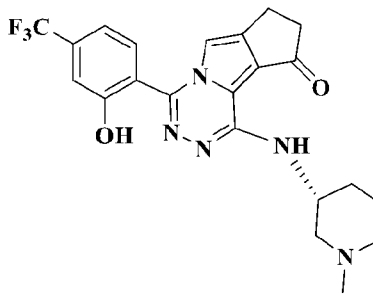
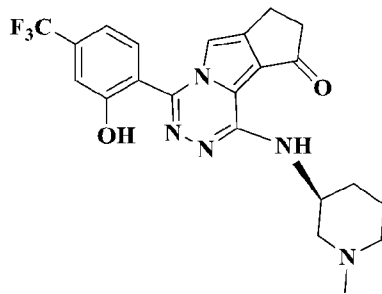
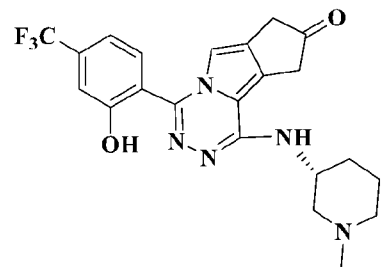
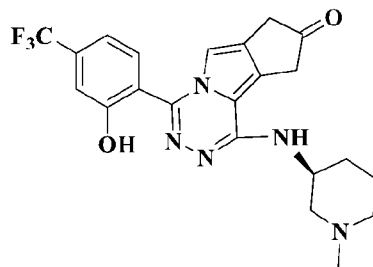
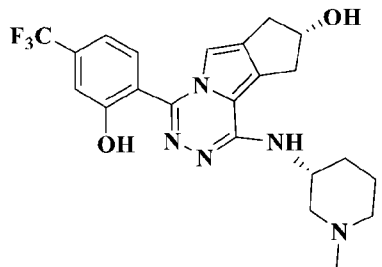
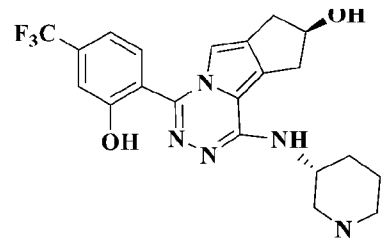
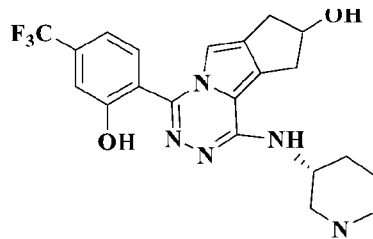
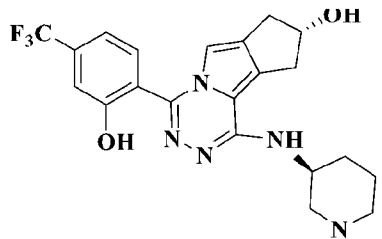


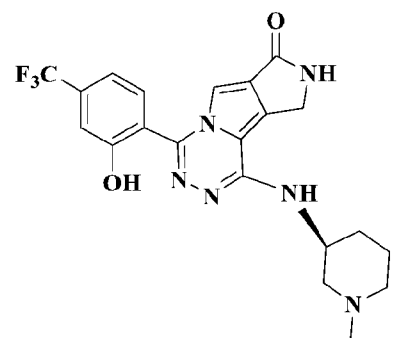
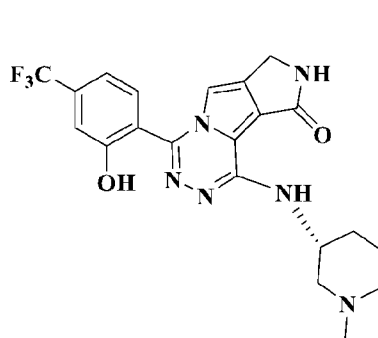
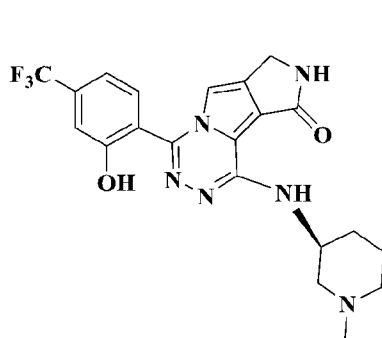
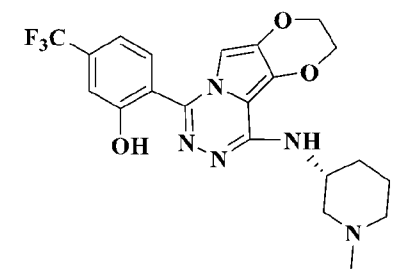
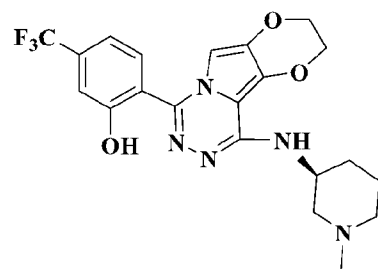
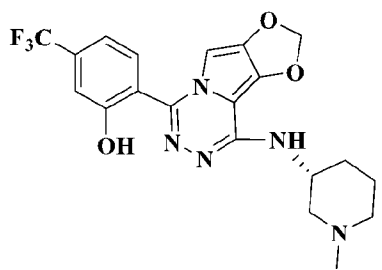
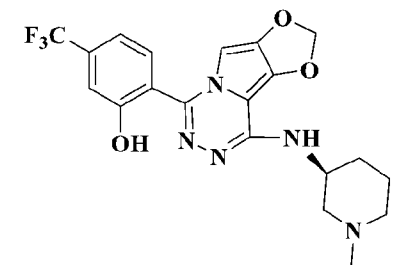
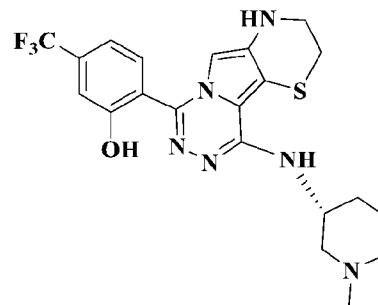
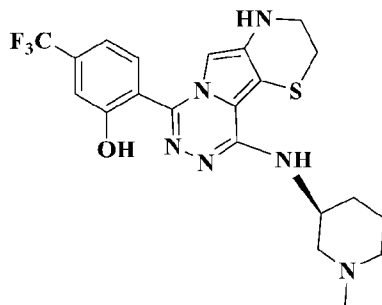
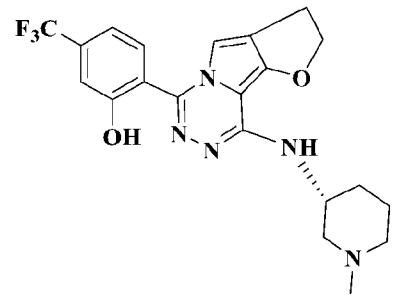
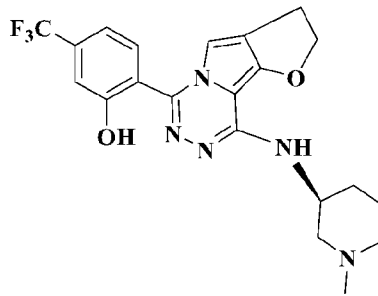
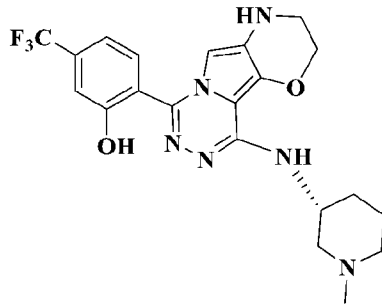
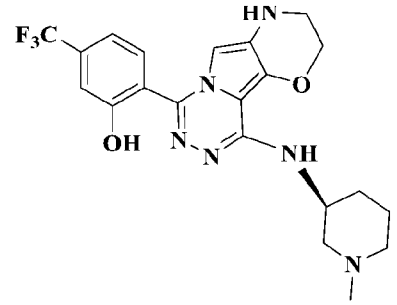
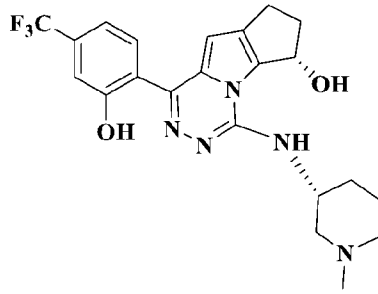
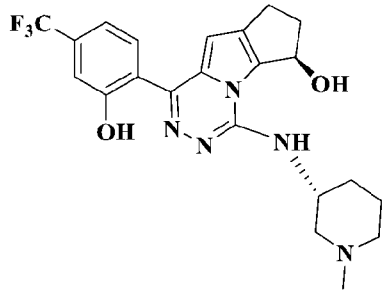
在本公开的一些实施方案中，本公开所述化合物为单一对映体形式、富含一种对映体形式、或外消旋形式的化合物。

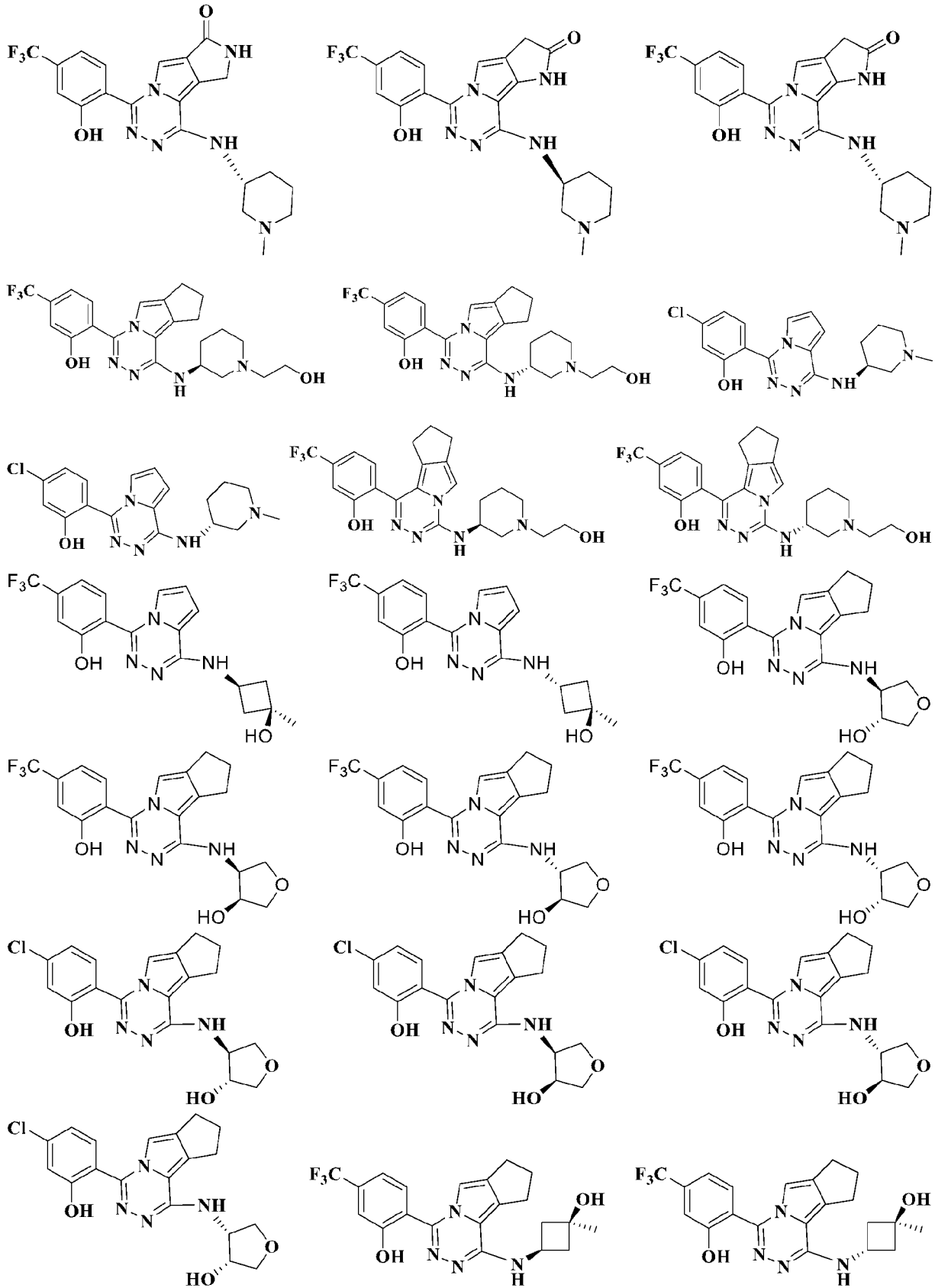
本公开还提供了下式化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自，

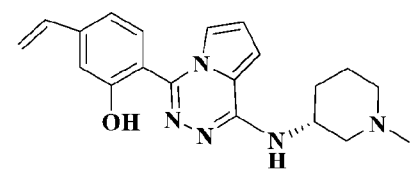
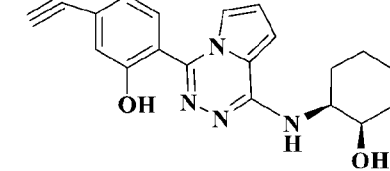
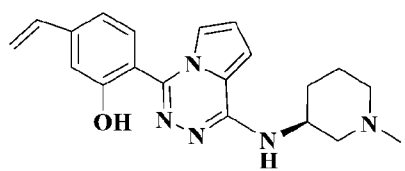
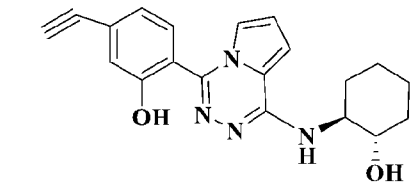
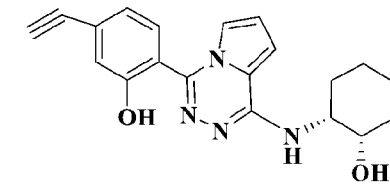
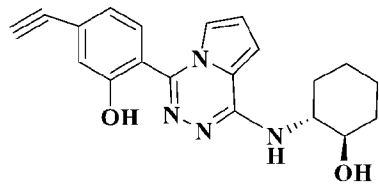
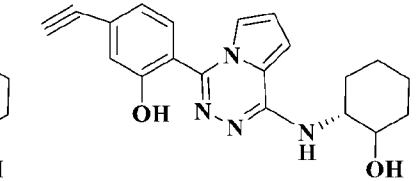
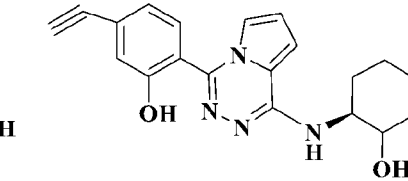
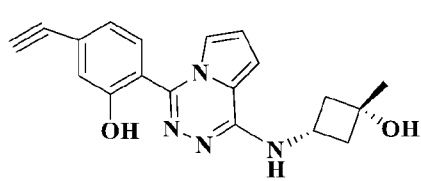
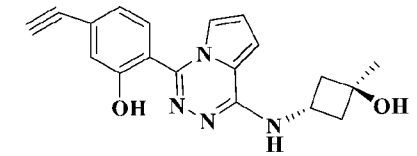
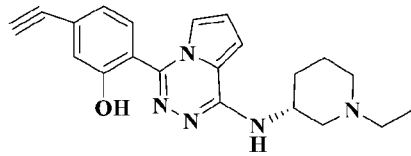
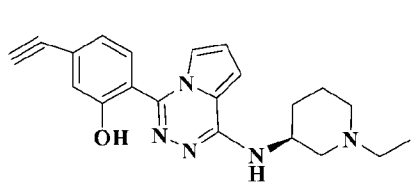
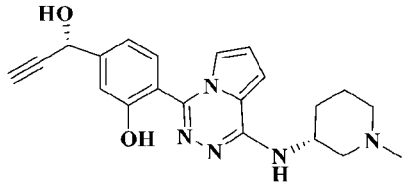
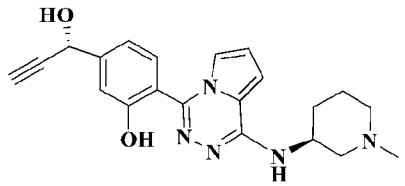
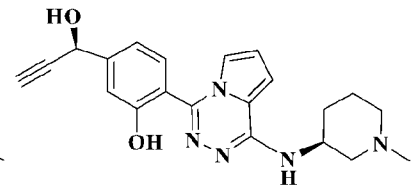
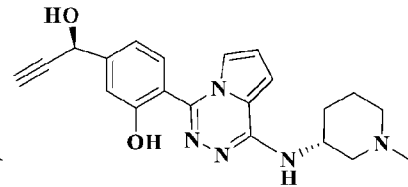
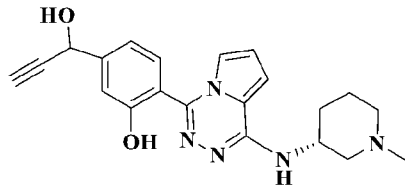
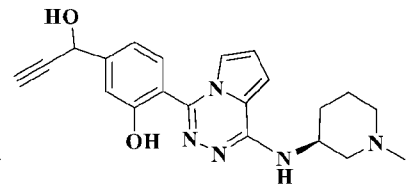
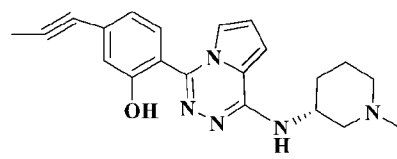
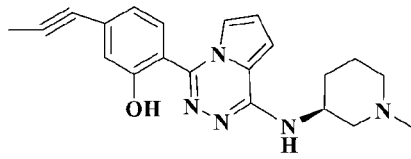
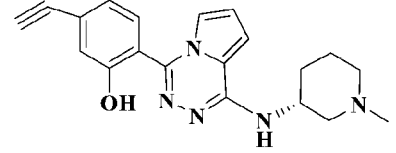
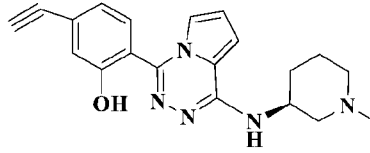
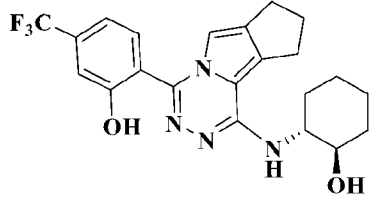
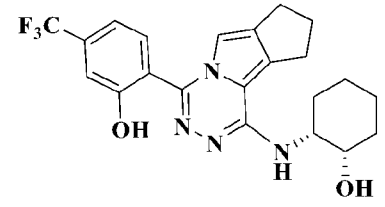
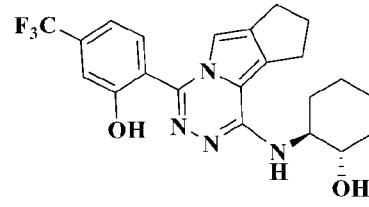
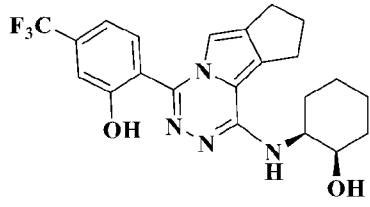


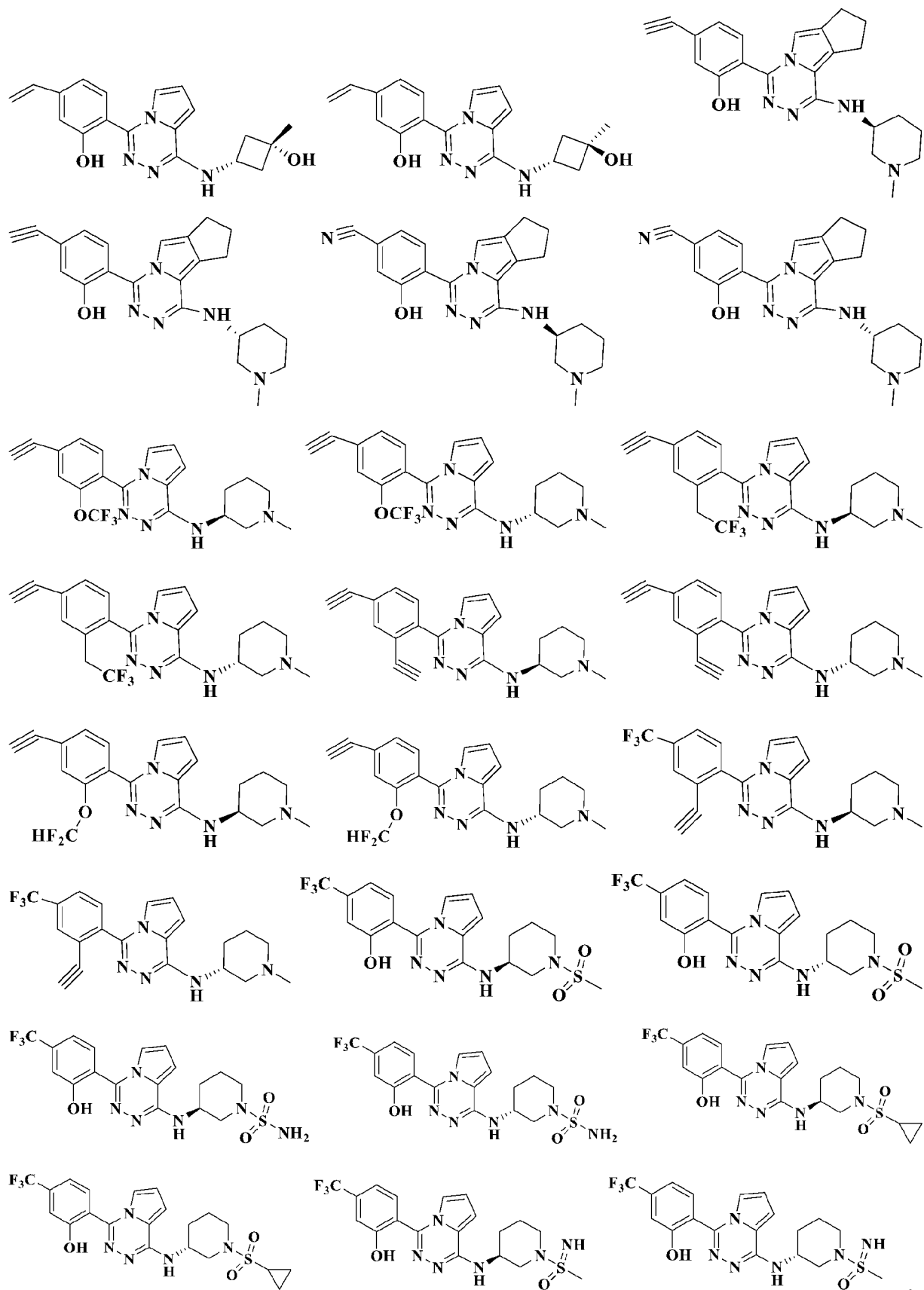












本公开还提供一种药物组合物，其含有治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，本公开的药物组合物还包括药学上可接受的载体。

本公开还提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗或预防疾病（例如 NLRP3 炎性小体介导的疾病）的药物中的应用。

本公开还提供治疗或预防疾病（例如 NLRP3 炎性小体介导的疾病）的方法，包括对需要该治疗或预防的哺乳动物（优选人类）给予治疗或预防有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐。

本公开还提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐在治疗或预防疾病（例如 NLRP3 炎性小体介导的疾病）中的应用。

本公开还提供用于治疗或预防疾病（例如 NLRP3 炎性小体介导的疾病）的本公开的化合物或其药学上可接受的盐。

本公开的一些实施方案中，所述 NLRP3 炎性小体介导的疾病选自：炎性小体相关疾病/障碍或炎症性疾病。

技术效果

本公开中的化合物作为全新结构的 NLRP3 炎性小体抑制剂，其对 NLRP3 炎性小体诱导的信号传导有良好的抑制作用，对 J774A.1 细胞具有较好的抗凋亡活性，对 THP-1 细胞 IL-1 β 表达也具有较好的抑制活性，以及较好的体内抑制活性。本公开的化合物药代动力学性质良好，可以发展成为新型 NLRP3 炎性小体抑制剂类药物。

相关定义

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


这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。











术语“药学上可接受的盐”是指本公开化合物的盐，由本公开发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本公开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碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。当本公开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酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。本公开的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。


本公开的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

本公开的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和

反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围之内。

除非另有说明，对于具有一个或多个立体异构体的化合物，其手性中心的价键用实线键（）所表示的范围涵盖所有单一对映体形式、富含一种对映体形式、或外消旋形式的化合物。

除非另有说明，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键（）和直形虚线键（）表示立体中心的相对构型，用波浪线（）表示楔形实线键（）或楔形虚线键（），或用波浪线（）表示直形实线键（）和直形虚线键（）。

除非另有说明，当化合物中存在双键结构，如碳碳双键、碳氮双键和氮氮双键，且双键上的各个原子均连接有两个不同的取代基时(包含氮原子的双键中，氮原子上的一对孤对电子视为其连接的一个取代基)，如果该化合物中双键上的原子与其取代基之间用波浪线（）连接，则表示该化合物的(Z)型异构体、(E)型异构体或两种异构体的混合物。

本公开的化合物和中间体还可以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围之内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体（也称为质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

本公开的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（³H），碘-125（¹²⁵I）或C-14（¹⁴C）。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本公开的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本公开的范围之内。例如，应当理解，本公开式（I）化合物中的一个或多个氢原子被替换为氘原子的化合物，仍在本公开式（I）化合物的范围内。

术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

术语“一个或多个取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重

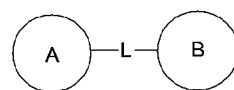
氢和氘的变体，取代基的数目包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10，以化学上可以实现为基础。

本文所述的“取代基”包括但不限于上下文提及的术语“烷基”、“烷氧基”、“烷硫基”、“烯基”、“炔基”、“环烷基”、“部分饱和环烷基”、“杂环烷基”、“部分饱和杂环烷基”、“杂芳基”、“芳基”等，及相应的非限制性或示例性基团，其中所述“取代基”一些非限制性实例包括气、氘、氘、-OH、-SH、卤素、-NH₂、硝基、亚硝基、-CN、叠氮基团、亚砷基团、砷基团、磺酰胺基团、羧基、羧醛基团、亚胺基团、烷基、卤代-烷基、环烷基、卤代-环烷基、烯基、卤代-烯基、环烯基、卤代-环烯基、炔基、卤代-炔基、环炔基、卤代-环炔基、杂烷基、卤代-杂烷基、烷氧基、烷硫基、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳烷基、芳基烷氧基、芳基烷硫基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基硫基、杂芳烷基、杂芳基烷氧基、杂芳基烷硫基、杂环基、杂环基氧基、杂环基硫基、杂环基烷基、杂环基烷氧基、杂环基烷硫基、酰基、酰氧基、氨基甲酸酯基团、酰胺基团、脲基、环氧基团和酯基团等，所述基团任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、羧基、-C(O)O-烷基、-OC(O)-烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-烷基、-C(O)N(烷基)₂、-NHC(O)-烷基、-C(O)-烷基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、环烷基、环烷基烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、芳基、芳基烷基或芳基氧基。

在本文的部分实施方案中，所述“取代基”选自氘、氘、羟基、硫基、卤素、氨基、硝基、亚硝基、氰基、叠氮基团、亚砷基团、砷基团、磺酰胺基团、羧基、醛基、亚胺基团、C₁₋₁₂烷基、卤代-C₁₋₁₂烷基、3-12 元环烷基、卤代-3-12 元环烷基、C₂₋₁₂烯基、卤代-C₂₋₁₂烯基、3-12 元环烯基、卤代-3-12 元环烯基、C₂₋₁₂炔基、卤代-C₂₋₁₂炔基、8-12 元环炔基、卤代-8-12 元环炔基、C₁₋₁₂杂烷基、卤代-C₁₋₁₂杂烷基、C₁₋₁₂烷氧基、C₁₋₁₂烷硫基、6-10 元芳基、6-10 元芳基氧基、6-10 元芳基硫基、6-10 元芳基 C₁₋₁₂亚烷基、6-10 元芳基 C₁₋₁₂烷氧基、6-10 元芳基 C₁₋₁₂烷硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、5-10 元杂芳基亚烷基、5-10 元杂芳基烷氧基、5-10 元杂芳基烷硫基、3-12 元杂环基、3-12 元杂环基氧基、3-12 元杂环基硫基、3-12 元杂环基 C₁₋₁₂亚烷基、3-12 元杂环基 C₁₋₁₂烷氧基、3-12 元杂环基 C₁₋₁₂烷硫基、C₁₋₁₂酰基、C₁₋₁₂酰氧基、氨基甲酸酯基团、C₁₋₁₂酰胺基、脲基、环氧基团、C₂₋₁₂酯基团和氧代，所述取代基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₁₋₁₂烷氧基、卤代 C₁₋₁₂烷氧基、C₁₋₁₂烷基氨基、二 C₁₋₁₂烷基氨基、卤代 C₁₋₁₂烷基氨基、卤代二 C₁₋₁₂烷基氨基、羧基、-C(O)O- C₁₋₁₂烷基、-OC(O)- C₁₋₁₂烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-C₁₋₁₂烷基、-C(O)N(C₁₋₁₂烷基)₂、-NHC(O)- C₁₋₁₂烷基、-C(O)- C₁₋₁₂烷基、-S(O)-C₁₋₁₂烷基、-S(O)₂-C₁₋₁₂烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-C₁₋₁₂烷基、-S(O)₂N(C₁₋₁₂烷基)₂、3-12 元环烷基、3-12 元环烷基 C₁₋₁₂亚烷基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基、3-12 元杂环基 C₁₋₁₂亚烷基、3-12 元杂环基氧基、3-12 元杂环烷基、3-12 元杂环烷基 C₁₋₁₂亚烷基、3-12 元杂环烷基氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基 C₁₋₁₂亚烷基、5-10 元杂芳基氧基、6-10 元芳基、6-10 元芳基 C₁₋₁₂亚烷基或 6-10 元芳基氧基。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 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 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。

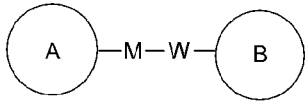
当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如，

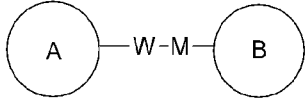


中连接

基团 L 为-M-W-，此时-M-W-既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成

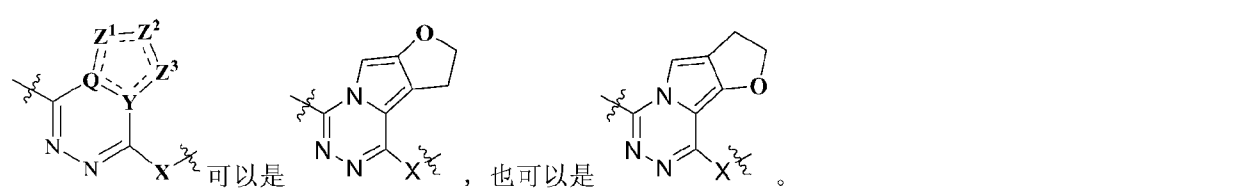
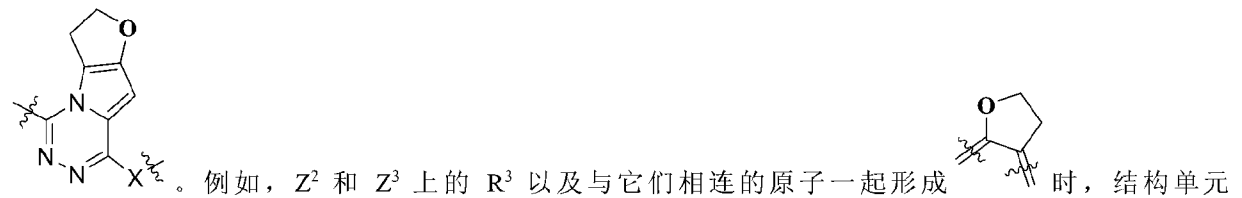
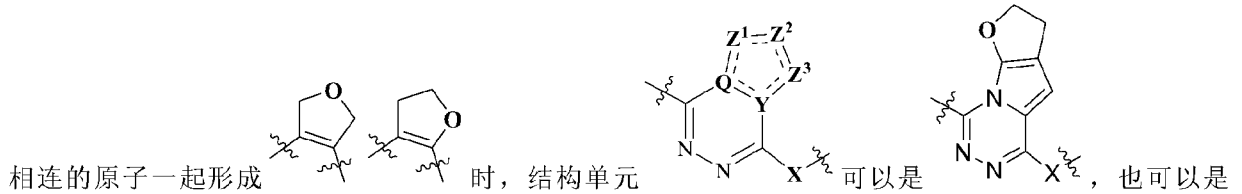


，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成



。所述连接基团、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。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如，Z¹ 和 Z² 上的 R³ 以及与它们



除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键 (/)、直形虚线键 (- -)、或波浪线 (~) 表示。例如-OCH₃ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连；

中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子

的两端与其他基团相连； 中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相

连； 或 表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连，至少包

括 、 、 、 这 4 种连接方式，即使-N-上画出了 H 原子，但是

仍包括 这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少

1 个变成相应的一价哌啶基。

除非另有规定，术语“C₁₋₆烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₆烷基包括 C₁₋₄和 C₁₋₃烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₃烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃和 C₂烷氧基等。C₁₋₃烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃烷硫基”表示通过一个硫原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃烷硫基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃和 C₂烷硫基等。C₁₋₃烷硫基的实例包括但不限于甲硫基、乙硫基、丙硫基（包括正丙硫基和异丙硫基）等。

除非另有规定，术语“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。

除非另有规定，C_{n-n+m}或 C_{n-C_{n+m}}包括 *n* 至 *n+m* 个碳的任何一种具体情况，例如 C₁₋₁₂包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和 C₁₂，也包括 *n* 至 *n+m* 中的任何一个范围，例如 C₁₋₁₂包括 C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和 C₉₋₁₂等；同理，*n* 元至 *n+m* 元表示环上原子数为 *n* 至 *n+m* 个，例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环，也包括 *n* 至 *n+m* 中的任何一个范围，例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

除非另有规定，“C₂₋₆烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由 2 至 6 个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述 C₂₋₆烯基可以为 C₂₋₄烯基或 C₂₋₃烯基。所述 C₂₋₄烯基包括 C₂₋₃、C₄、C₃和 C₂烯基等；C₂₋₄烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、丁间二烯基等。

除非另有规定，“C₂₋₆炔基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳三键的由 2 至 6 个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳三键可以位于该基团的任何位置上。C₂₋₆炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基等。

除非另有规定，术语“C₃₋₈环烷基”表示由 3 至 8 个碳原子组成的饱和碳氢环烷基，其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C₃₋₈环烷基包括 C₃₋₆、C₃₋₅、C₄₋₈、C₄₋₆、C₄₋₅、C₅₋₈或 C₅₋₆环烷基；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₈环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片基、[2.2.2]二环辛基等。

除非另有规定，术语“C₃₋₈部分饱和环烷基”表示表示由 3 至 8 个碳原子组成的部分饱和碳氢环烷基，其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C₃₋₈环烷基包括 C₃₋₆、C₃₋₅、C₄₋₈、C₄₋₆、C₄₋₅、C₅₋₈或 C₅₋₆部分饱和环烷基环烷基；其可以是一价、二价或者多价。

除非另有规定，术语“C₃₋₆环烷基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环和双环

体系, 所述 C₃₋₆ 环烷基包括 C₃₋₅、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 环烷基等; 其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₆ 环烷基的实例包括, 但不限于, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定, 术语“3-8 元杂环烷基”表示由 3 至 8 个环原子组成的饱和环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S、N、P、Si 或 Se 的杂原子, 其余为碳原子, 其中氮原子任选地被季铵化, 碳、硅、氮、磷和硫杂原子可任选被氧化 (即 Si=O、C=O、NO、P=O 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系, 其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外, 就该“3-8 元杂环烷基”而言, 杂原子可以占据杂烷环与分子其余部分的连接位置。所述 3-8 元杂环烷基包括 3-6 元杂环烷基等。3-8 元杂环烷基的实例包括但不限于氧杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩烷基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

除非另有规定, 术语“3-8 元部分饱和杂环烷基”表示由 3 至 8 个环原子组成的部分饱和环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S、N、P、Si 或 Se 的杂原子, 其余为碳原子, 其中氮原子任选地被季铵化, 碳、硅、氮、磷和硫杂原子可任选被氧化 (即 Si=O、C=O、NO、P=O 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系, 其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外, 就该“3-8 元部分饱和杂环烷基”而言, 杂原子可以占据杂烷环与分子其余部分的连接位置。所述 3-8 元部分饱和杂环烷基包括 3-6 元部分饱和杂环烷基、5-6 元部分饱和杂环烷基等。

除非另有规定, 术语“3-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 6 个环原子组成的饱和环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S、N、P、Si 或 Se 的杂原子, 其余为碳原子, 其中氮原子任选地被季铵化, 碳、硅、氮、磷和硫杂原子可任选被氧化 (即 C=O、NO、P=O 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其为单环体系。此外, 就该“3-6 元杂环烷基”而言, 杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-6 元杂环烷基包括 3 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。3-6 元杂环烷基的实例包括但不限于氧杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定, 术语“5-9 元杂芳基”表示表示由 5 至 9 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子, 其中氮原子任选地被季铵化, 碳、氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 C=O、NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其可以是单环、稠合双环或稠

合三环体系，其中各个环均为芳香性的。5-9 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-9 元杂芳基包括 5-8 元、5-7 元、5-6 元、5 元和 6 元杂芳基等。所述 5-9 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基 (包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基 (包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基 (3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基、嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)、苯并噻唑基 (包括 5-苯并噻唑基等)、嘌呤基、苯并咪唑基 (包括 2-苯并咪唑基等)、苯并噁唑基、吡啶基 (包括 5-吡啶基等)、异喹啉基 (包括 1-异喹啉基和 5-异喹啉基等)、喹啉基 (包括 2-喹啉基和 5-喹啉基等)、喹啉基 (包括 3-喹啉基和 6-喹啉基等)等。

除非另有规定，术语“C₆₋₁₀ 芳基”表示由 6 至 10 个碳原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状碳氢基团，它可以是单环、稠合双环或稠合三环体系，其中各个环均为芳香性的。其可以是一价、二价或者多价。C₆₋₁₀ 芳基包括 C₉、C₁₀ 和 C₆ 芳基。C₆₋₁₀ 芳基的实例包括但不限于苯基、萘基 (包括 1-萘基和 2-萘基等)。

术语“治疗”意为将本公开所述化合物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

- (i) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；
- (ii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“预防”意为将本公开所述化合物或制剂进行给药以预防疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时。

术语“治疗或预防有效量”意指 (i) 治疗特定疾病、病况或障碍，或 (ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或 (iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的本公开化合物的用量。构成“治疗或预防有效量”的本公开化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

本公开化合物的治疗或预防剂量可根据例如以下而定：治疗或预防的具体用途、给予化合物的方式、患者的健康和状态，以及签处方医师的判断。本公开化合物在药用组合物中的比例或浓度可不固定，取决于多种因素，它们包括剂量、化学特性 (例如疏水性) 和给药途径。例如可通过含约 0.1~10%w/v 该化合物的生理缓冲水溶液提供本公开化合物，用于肠胃外给药。在某些实施方案中，剂量范围为约 0.001 mg/kg~约 200 mg/kg 体重/日。剂量很可能取决于此类变量，如疾病或病症的种类和发展程度、具体患者的一般健康状态、所选择的化合物的相对生物学效力、赋形剂制剂及其给药途径。可通过由体外或动物模型

试验系统导出的剂量-反应曲线外推，得到有效剂量。

词语“包括 (comprise)”或“包含 (comprise)”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

“药物组合物”表示含有一种或多种本公开所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

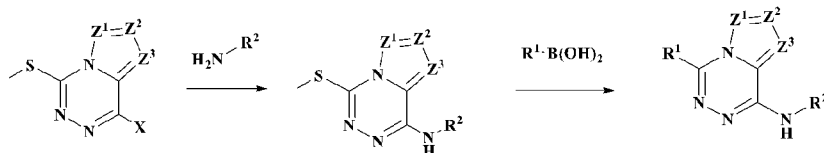
本公开的药物组合物可通过将本公开的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备。

本公开的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

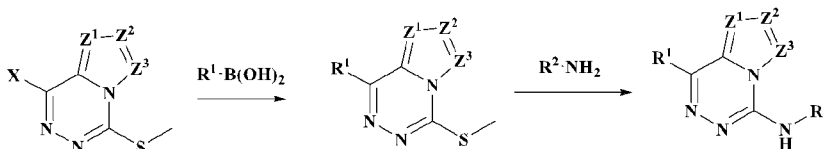
本公开的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本公开的实施例。

在一些实施方案中，本公开的部分化合物可以由有机合成领域技术人员参考以下路线来制备：

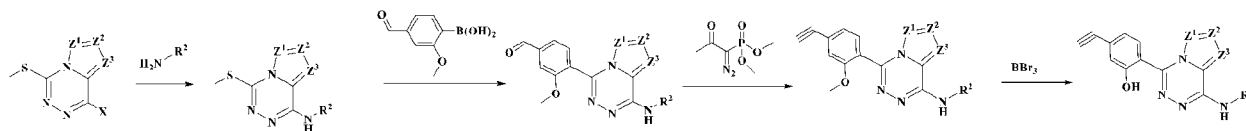
路线一：



路线二：



路线三：



其中，Z¹、Z²、Z³、R¹和R²如上式(I)化合物所述。

本公开具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本公开的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本公开的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本公开实施方式中所用原料或中间体可以通过市售获得或通过现有技术的方法制备得到。

本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本公开中的氨基）选择合适的保护

基,例如,可参考 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

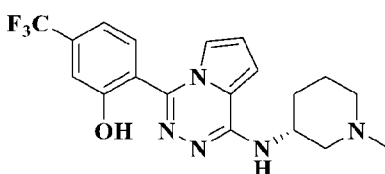
为清楚起见,进一步用实施例来阐述本公开,但是实施例并非限制本公开的范围。

本公开所使用的所有试剂是市售的,无需进一步纯化即可使用。

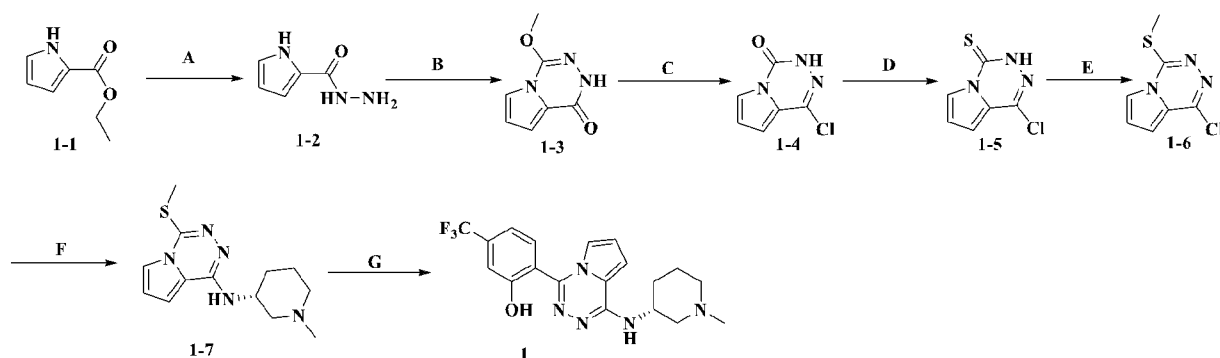
具体实施方式

下面通过实施例对本公开进行详细描述,但并不意味着对本公开任何不利限制。本文已经详细地描述了本公开,其中也公开了其具体实施方式,对本领域的技术人员而言,在不脱离本公开精神和范围的情况下针对本公开具体实施方式进行各种变化和改进行将是显而易见的。

实施例 1



反应流程:



步骤 A: 将 **1-1** (8 g, 57.5 mmol) 及水合肼 (71.5 g, 2.23 mol) 加入乙醇 (70 mL) 中, 将混合物升温至 90°C 反应 16 小时。反应结束后, 反应液冷却至室温, 过滤, 水(10 mL)洗、乙醇 (5 mL) 洗, 收集滤饼, 40°C 真空干燥后得到 **1-2**(6.6 g)。

MS (ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 124.06.

步骤 B: 将原甲酸四甲酯 (8.16 g, 59.9 mmol) 和异丙醇铝 (1.632 g, 7.99 mmol) 加入 **1-2** (5 g, 40 mmol) 的乙腈(10 mL) 溶液, 氮气置换后, 将混合物加热至 120°C 反应 18 小时。反应结束后, 反应液浓缩旋干, 所得粗品经硅胶柱层析纯化得到 **1-3** (3.6g)。MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 165.92.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.29 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 3.7, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 3.7, 3.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)。

步骤 C: 将 **1-3** (4 g, 24.22 mmol) 溶于甲苯 (100 mL), 再加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (DIPEA) (8.46 mL, 48.4 mmol)、水 (0.57 mL, 31.5 mmol) 以及三氯氧磷 (18.57 g, 121 mmol), 氮气置换后, 将混合物加热至

110 °C 反应 15 小时。反应结束后，反应液冷至室温，减压蒸除溶剂，向残留物中加入水（50 mL）和 1M 氢氧化钠（20 mL）溶液，用乙酸乙酯（3x150 mL）萃取，合并有机相，浓缩旋干，所得粗品经硅胶柱层析纯化得到 **1-4** (1.3 g)。MS (ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 167.99.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.53 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 2H)。

步骤 D: 向 100 mL 单口瓶中依次加入 **1-4** (1.3 g, 7.67 mmol)、甲苯 (20 mL) 和劳森试剂 (3.1 g, 7.67 mmol)，将混合物升温至 110 °C 反应 18 小时，反应结束后，反应液冷却至室温，加入 100 mL 水，用乙酸乙酯 (3x100 mL) 萃取，合并有机相，浓缩旋干，所得粗品经硅胶柱层析纯化得到 **1-5** (1.2 g)。MS (ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 184.00.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.12 (s, 1H), 8.22 (dd, *J* = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 3.9, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 3.9, 3.0 Hz, 1H)。

步骤 E: 向 100 mL 单口瓶中依次加入 **1-5** (1.2 g, 6.46 mmol)、四氢呋喃 (20 mL)、碳酸铯 (2.11 g, 7.54 mmol)、碘甲烷 (1.84 g, 12.9 mmol) 将混合物升温至 60 °C 反应 12 小时，反应结束后，反应液冷却至室温，加入 100 mL 水，用乙酸乙酯 (3*100 mL) 萃取，合并有机相，浓缩旋干，所得粗品经硅胶柱层析纯化得到 **1-6** (1.2 g)。MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 200.08.

步骤 F: 向 25 mL 单口瓶中加入 **1-6** (400 mg, 2.00 mmol) 和 (R)-1-甲基哌啶-3-胺 (4.57 g, 40.1 mmol)，将混合物升温至 110 °C 反应 4.0 小时，反应结束后，反应液冷却至室温，经硅胶柱层析纯化得到 **1-7** (380 mg)。MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 278.01.

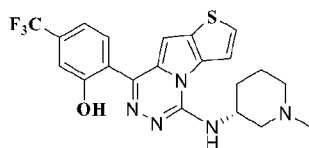
步骤 G: 向 35 mL 的微波管中加入 **1-7** (200 mg, 0.721 mmol)、1,4-二氧六环 (15 mL)、2-羟基-4-三氟甲基苯硼酸 (445 mg, 2.16 mmol)、噻吩-2-羧酸亚酐 (302 mg, 1.58 mmol)、四三苯基膦钯 (83 mg, 0.072 mmol)，将反应置于微波反应器中，微波 110 °C 反应 8.0 h，反应结束后，反应液冷却至室温，抽滤，滤液浓缩旋干，所得粗品经硅胶柱层析纯化得到 **1** (55 mg)。

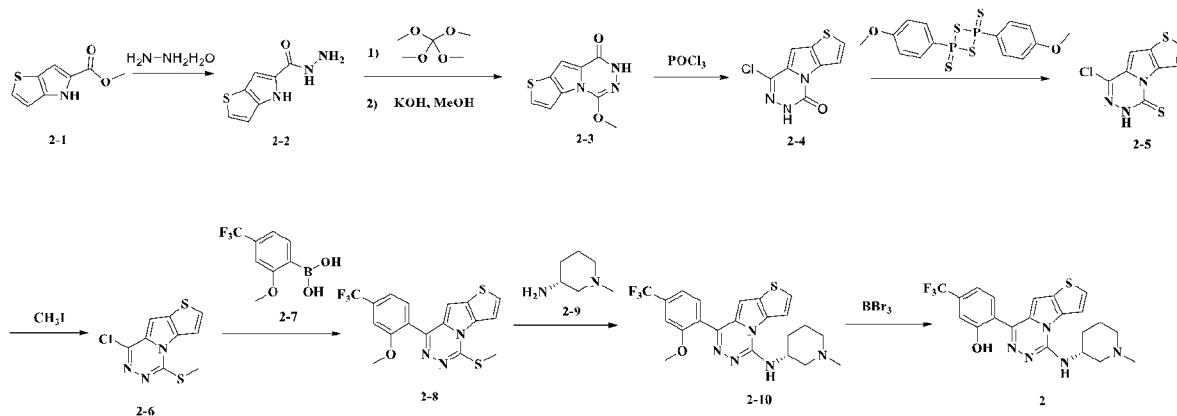
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 18.6, 3.2 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 1H), 2.72 – 2.66 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.98 – 1.86 (m, 3H), 1.74 (dt, *J* = 12.8, 3.7 Hz, 1H), 1.62 – 1.54 (m, 1H), 1.38 (td, *J* = 11.7, 4.0 Hz, 1H)。

HRMS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 392.1695.

实施例 2

反应流程:





步骤 A: 向 250 mL 单口瓶中依次加入 MeOH (80 mL)、**2-1** (10 g, 55.2 mmol) 及水合肼 (32.5 g, 552 mmol), 氮气保护, 将混合物加热至 90℃ 反应 16 小时。反应结束后, 抽滤, 滤饼真空干燥, 得到 **2-2** (9.55 g)。

MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 182.05。

步骤 B: 向 100 mL 单口瓶中依次加入 **2-2** (1.0 g, 5.52 mmol)、乙腈 (30 mL)、醋酸 (1.0 g, 27.6 mmol)、原甲酸四甲酯 (1.50 g, 11.04 mmol), 氮气保护, 将混合物加热至 70℃ 反应 4 小时。反应结束后, 通过旋转蒸发仪减压蒸除溶剂, 得到残余物。向上述残余物中加入 MeOH (50 mL)、氢氧化钾 (0.62 g, 11.04 mmol), 将混合物加热至 70℃ 反应 3 小时。反应结束后, 通过旋转蒸发仪减压蒸除甲醇, 向残留物中加入水 (40 mL), 用 6N HCl 溶液 (10 mL) 调 pH 至 1, 搅拌 1 小时, 抽滤, 滤饼真空干燥, 得到 **2-3** (1.12 g)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.34 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.07 (s, 3H)。

MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 221.91。

步骤 C: 向 100 mL 单口瓶中依次加入甲苯 (50 mL)、**2-3** (1.12 g, 5.06 mmol)、DIPEA (1.31 g, 10.13 mmol)、水 (0.119 g, 6.58 mmol)、三氯氧磷 (3.88 g, 25.3 mmol), 氮气保护, 将混合物加热至 110℃ 反应 16 小时。反应结束后, 通过旋转蒸发仪减压蒸除溶剂, 向残留物中加入水 (30 mL), 析出固体, 抽滤, 滤饼真空干燥, 得到 **2-4** (0.82 g)。

MS (ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 223.96。

步骤 D: 向 50 mL 单口瓶中依次加入 **2-4** (400 mg, 1.77 mmol)、二甲苯 (12 mL)、劳森试剂 (574 mg, 1.41 mmol), 氮气保护, 将混合物加热至 140℃ 反应 5 小时。反应结束后, 加入水 (80 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤 (80 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析纯化 (DMC: MeOH = 50: 1), 得到 **2-5** (85 mg)。

MS (ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 240.04。

步骤 E: 向 50 mL 单口瓶中依次加入 **2-5** (170 mg, 0.703 mmol)、THF (8 mL)、碘甲烷 (200 mg, 1.407 mmol)、碳酸铯 (229 g, 0.703 mmol), 氮气保护, 将混合物加热至 60℃ 反应 2 小时。反应结束后, 向反应

液中加入乙酸乙酯 (50 mL)、水 (50 mL), 分层, 有机相用饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析纯化(PE: EA = 20: 1), 得到 **2-6** (72 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.91 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 2.85 (s, 3H)。

MS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 255.89。

步骤 F: 向 50 mL 单口瓶中依次加入 **2-6** (50 mg, 0.196 mmol)、1,4-二氧六环(10 mL)、**2-7**(86 mg, 0.391 mmol)、XphosPdG3 (33 mg, 0.039 mmol)、碳酸钾(81 mg, 0.587 mmol), 水 (3 mL), 氮气保护, 将混合物加热至 90 °C 反应 5 小时。反应结束后, 旋转蒸发器减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析纯化(PE: EA = 5: 1), 得到 **2-8** (52 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.81 (dd, $J = 14.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.90 (s, 3H)。

MS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 396.05。

步骤 G: 向 10 mL 反应瓶中依次加入 **2-8**(240 mg, 0.607 mmol)、**2-9**(1.73 g, 15.17 mmol), 氮气保护, 将混合物加热至 120 °C 反应 16 小时。反应结束后, 旋转蒸发器减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析纯化(DCM: MeOH = 25: 1), 得到 **1-10** (130 mg)。

MS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 462.12。

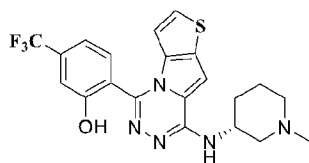
步骤 H: 向 25 mL 单口瓶中依次加入 **2-10**(130 mg, 0.282 mmol)、二氯甲烷 (10 mL)、三溴化硼的二氯甲烷溶液 (2N, 1.408 mL, 2.82 mmol), 氮气保护, 室温反应 1 小时。反应结束后, 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL) 中, DCM (50 mL \times 2) 萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋转蒸发器减压蒸除溶剂, 所得粗品经液相制备 (CHIRALARTCellulose-SB 色谱柱; 0.05%磷酸水溶液-乙醇 (60:40)), 得到化合物 **2** (20 mg)。

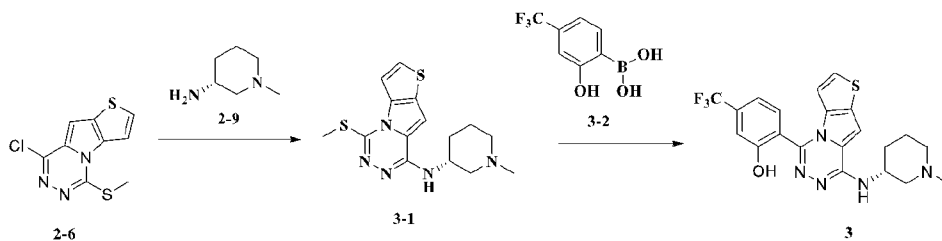
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.37 (s, 1H), 8.24 – 7.51 (m, 3H), 7.46 – 7.15 (m, 3H), 6.91 – 6.47 (m, 1H), 4.59 – 4.07 (m, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 – 2.04 (m, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 1H), 1.80 – 1.57 (m, 3H)。

HRMS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 448.1447。

实施例 3

反应流程:





步骤 A: 向 10 mL 反应瓶中依次加入 **2-6**(200 mg, 0.782 mmol)、**2-9**(1.73 g, 15.17 mmol), 氮气保护, 将混合物加热至 100°C 反应 16 小时。反应结束后, 旋转蒸发仪减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析纯化 (DCM: MeOH = 25: 1), 得到 **3-1** (76 mg)。

MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 334.05。

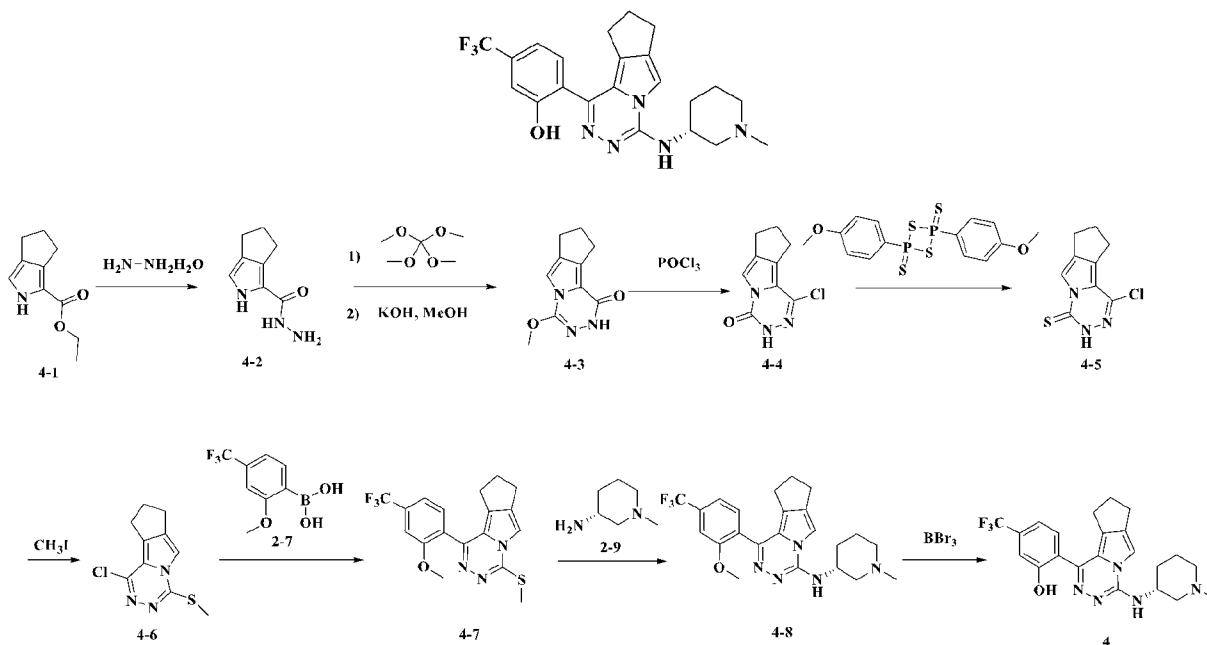
步骤 B: 向 35 mL 微波管中依次加入 **3-1** (76 mg, 0.228 mmol)、2-噻吩羧酸铜 (192 mg, 1.002 mmol)、Pd(Ph₃P)₄ (52 mg, 0.046 mmol)、**3-2** (282 mg, 1.368 mmol) 以及 1,4-二氧六环 (7 mL), 氮气保护, 微波加热至 120°C 反应 4 小时。反应结束后, 过滤, 旋转蒸发仪减压蒸除溶剂, 所得粗品经液相制备 (XB-C18 色谱柱; 水 (10mM 乙酸铵+0.1%冰醋酸) -乙腈 (62:38)), 得到化合物 **3** (11mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 – 7.17 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.01 – 1.88 (m, 3H), 1.75 (s, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.42 (s, 1H)。

HRMS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 448.1408。

实施例 4

反应流程:



步骤 A: 参考实施例 2, 在步骤 A 使用 **4-1** 替换 **2-1**, 得到 **4-2**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.77 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.73 (t, *J*

= 7.2 Hz, 2H), 2.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.25 (dd, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 2H).

MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z : 165.95。

步骤 B: 参考实施例 2, 在步骤 B 使用 **4-2** 替换 **2-2**, 得到 **4-3**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.35 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H).

MS (ESI+, [M-H]⁺) m/z : 205.90。

步骤 C: 参考实施例 2, 在步骤 C 使用 **4-3** 替换 **2-3**, 得到 **4-4**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.25 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 2.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.39 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H).

MS (ESI-, [M-H]⁻) m/z : 207.98。

步骤 D: 参考实施例 2, 在步骤 D 使用 **4-4** 替换 **2-4**, 得到 **4-5**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.80 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 2.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.41 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H).

MS (ESI-, [M-H]⁻) m/z : 223.98。

步骤 E: 参考实施例 2, 在步骤 E 使用 **4-5** 替换 **2-5**, 得到 **4-6**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.49 (s, 1H), 3.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 2H).

MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z : 239.93。

步骤 F: 参考实施例 2, 在步骤 F 使用 **4-6** 替换 **2-6**, 得到 **4-7**。

MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z : 380.08。

步骤 G: 参考实施例 2, 在步骤 G 使用 **4-7** 替换 **2-7**, 得到 **4-8**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.60 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.24 (d, $J = 9.5$ Hz, 7H), 1.98 (s, 3H), 1.77 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.60 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H).

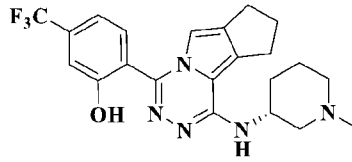
MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z : 446.19。

步骤 H: 参考实施例 2, 在步骤 H 使用 **4-8** 替换 **2-8**, 得到 **4**。

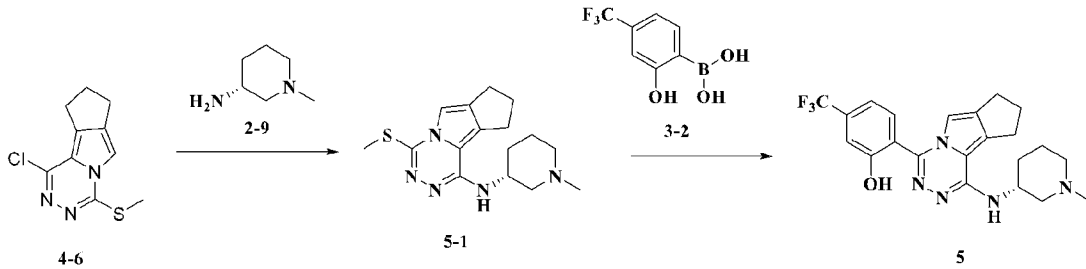
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.80 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.64 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.35 - 2.21 (m, 5H), 2.00 (d, $J = 9.1$ Hz, 3H), 1.77 (s, 1H), 1.62 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.46 (s, 1H).

HRMS (ESI+, [M+H]⁺) m/z : 432.2007。

实施例 5



反应流程:



步骤 A: 参考实施例 3, 在步骤 A 使用 4-6 替换 2-6, 得到 5-1。

MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 318.05。

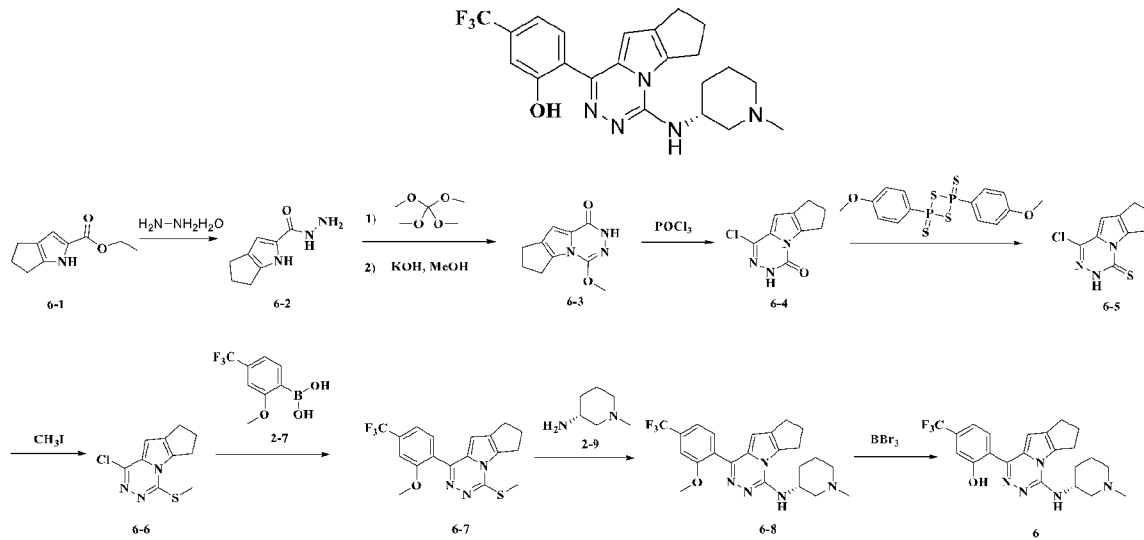
步骤 B: 参考实施例 3 步骤 B 使用 5-1 替换 3-1, 得到 5。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.00 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.39 (dd, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 2H), 2.32-2.08 (m, 5H), 1.91 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.57 (s, 2H)。

HRMS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 432.2012。

实施例 6

反应流程:



步骤 A: 参考实施例 2, 在步骤 A 中, 以 6-1 代替 2-1, 得到 6-2。

MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 165.96。

步骤 B: 参考实施例 2, 在步骤 B 中, 以 6-2 代替 2-2, 得到 6-3。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.67 –

2.63 (m, 2H), 2.45 – 2.40 (m, 2H).

MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 206.00。

步骤 C: 参考实施例 2, 在步骤 C 中, 以 **6-3** 代替 **2-3**, 得到 **6-4**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.25 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (dt, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 2H).

MS (ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 208.09。

步骤 D: 参考实施例 2, 在步骤 D 中, 以 **6-4** 代替 **2-4**, 得到 **6-5**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.68 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.47 – 3.43 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.42 (dd, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 2H).

MS (ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 224.08。

步骤 E: 参考实施例 2, 在步骤 E 中, 以 **6-5** 代替 **2-5**, 得到 **6-6**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.82 (s, 1H), 3.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.49 (s, 2H).

MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 239.96。

步骤 F: 参考实施例 2, 在步骤 F 中, 以 **6-6** 代替 **2-6**, 得到 **6-7**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.72 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H).

MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 380.09。

步骤 G: 参考实施例 2, 在步骤 F 中, 以 **6-7** 代替 **2-8**, 得到 **6-8**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 1H).

MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 446.41。

步骤 H: 参考实施例 2, 在步骤 F 中, 以 **6-8** 代替 **2-10**, 得到 **6**。

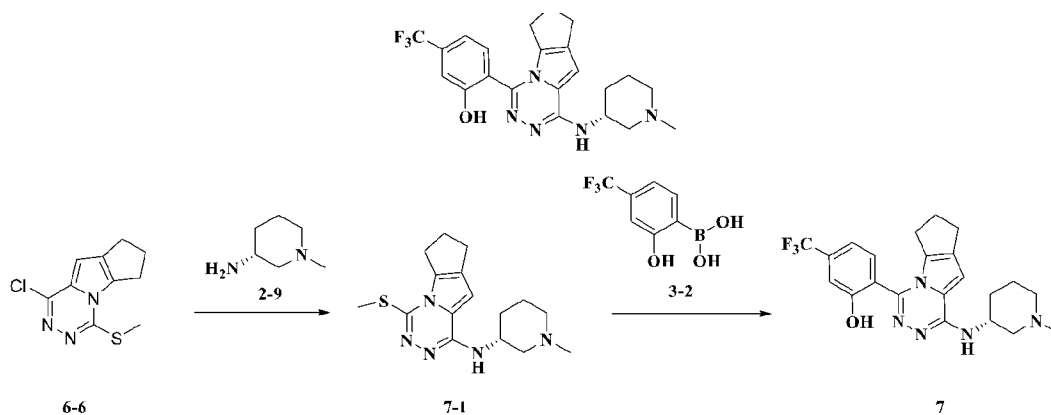
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 13.58 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 13.0 Hz, 3H), 1.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H).

HRMS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 432.2002。

实施例 7

反应流程:

50



步骤 A: 参考实施例 3, 在步骤 A 中, 以 6-6 代替 2-6, 得到 7-1。

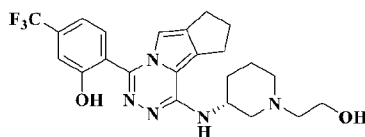
MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 318.05。

步骤 B: 参考实施例 3, 在步骤 B 中, 以 7-1 代替 3-1, 得到 7。

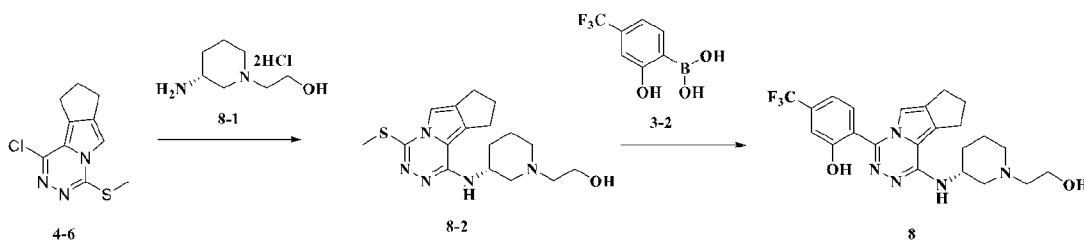
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 13.56 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.57 (d, *J* = 23.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.56 (s, 1H)。

HRMS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 432.2012。

实施例 8



反应流程:



步骤 A: 参考实施例 5, 在步骤 A 使用 8-1 替换 2-9, 得到 8-2。

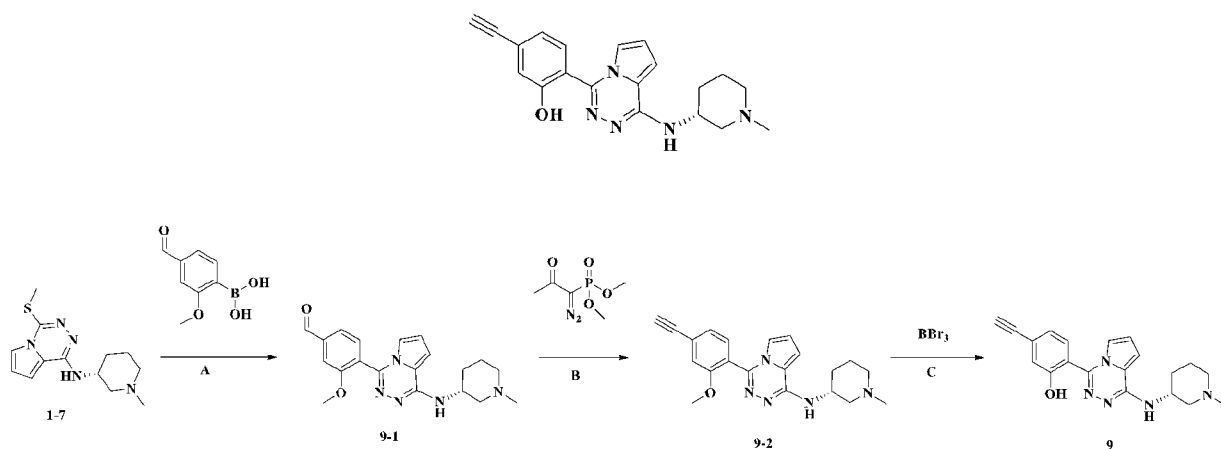
MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 380.05。

步骤 B: 参考实施例 5, 在步骤 B 使用 8-2 替换 5-1, 得到 8。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 10.87 (s, 1H), 7.82 – 7.54 (m, 1H), 7.49 – 7.19 (m, 2H), 6.90 – 6.65 (m, 1H), 5.98 – 5.58 (m, 1H), 4.68 – 4.13 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.17 – 2.99 (m, 2H), 2.90 (dd, *J* = 29.1, 8.6 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 14.5 Hz, 2H), 2.52 – 2.32 (m, 5H), 1.83 – 1.49 (m, 4H), 1.34 (d, *J* = 32.1 Hz, 2H)。

HRMS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 462.2123。

实施例 9



步骤 A: 向 250 mL 单口瓶中依次加入 1,4-二氧六环 (100 mL)、**1-7** (800 mg, 2.88mmol)、4-甲酰基-2-甲氧基苯基硼酸 (2.06 g, 11.54 mmol)、3-甲基水杨酸铜 (2.46 g, 11.54 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (1.66 g, 1.44 mmol)，氮气保护，将混合物加热至 100 °C 反应 7.0 小时。反应结束后，旋转蒸发仪减压蒸除溶剂，所得粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 = 20: 1)，得到 **9-1** (364 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (s, 1H), 7.71 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.66 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.49 (s, 1H)。

MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 366.28。

步骤 B: 向 50 mL 单口瓶中依次加入甲醇(15 mL)、**9-1** (190 mg, 0.52 mmol)、碳酸钾(144 mg, 1.04 mmol)、(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯 (120 mg, 0.624 mmol)，氮气保护，室温反应 16 小时。反应结束后，加入水(80 mL)，用二氯甲烷 (50 mL × 2) 萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤 (80 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇= 30: 1)，得到 **9-2** (66 mg)。

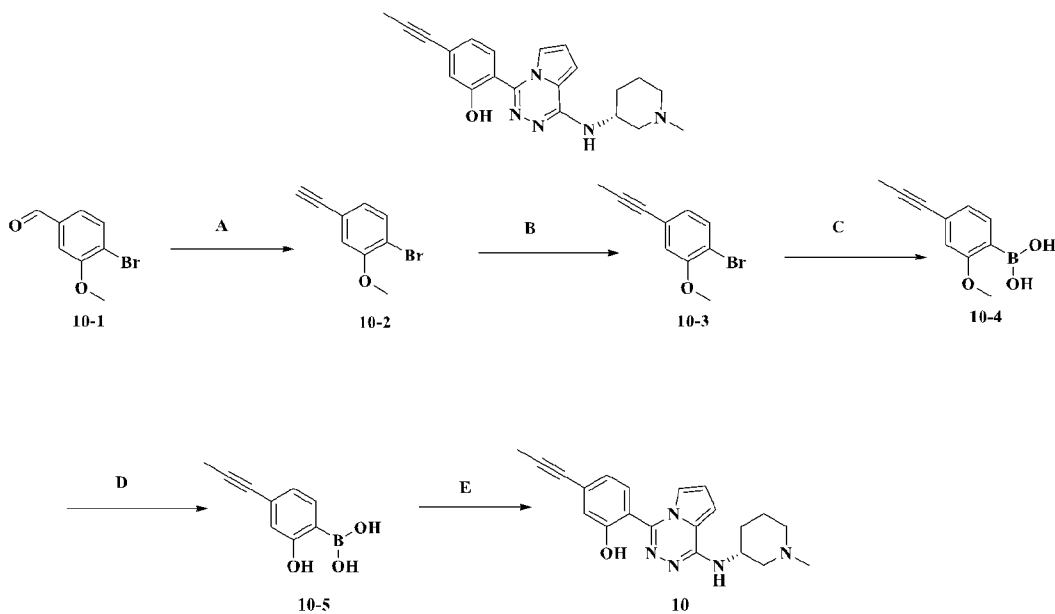
MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 362.30。

步骤 I: 向 50 mL 单口瓶中，依次加入二氯甲烷(15 mL)、**9-2**(47 mg, 0.13 mmol)、三溴化硼的二氯甲烷溶液 (2N, 0.65 mL, 1.30 mmol)，氮气保护，冰浴反应 0.5 小时。反应结束后，将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL) 中，二氯甲烷 (20 mL × 2) 萃取，收集有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，旋转蒸发仪减压蒸除溶剂，所得粗品经液相制备 (CHIRALART Cellulose-SB 色谱柱; 0.05% 磷酸水溶液-乙醇 (60:40))，得到化合物 **9** (23 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.40 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 11.2, 3.4, 1.4 Hz, 3H), 7.02 (dd, *J* = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 3.8, 2.7 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 1H), 3.12 – 2.91 (m, 1H), 2.69 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.97 – 1.82 (m, 3H), 1.74 (dt, *J* = 11.8, 3.7 Hz, 1H), 1.58 (tdd, *J* = 15.6, 9.7, 3.9 Hz, 1H), 1.44 – 1.29 (m, 1H)。

HRMS (ESI+, $[M+H]^+$) m/z : 348.1818.

实施例 10



步骤 A: 向 250 mL 的两颈反应瓶中依次加入 **10-1** (5 g, 23.25 mmol)、甲醇 (100 mL)、(1-重氮-2-氧代-丙醇)-磷酸二甲酯 (6.70 g, 34.90 mmol) 及 K_2CO_3 (6.43 g, 46.5 mmol), 氮气保护, 室温反应 5 小时, 反应结束后, 加入纯净水 (100 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯萃取 (125 mL \times 2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋转蒸发仪减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚), 得到 **10-2** (4.39 g)。

1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.12 (s, 1H).

步骤 B: 向 250 mL 的两颈反应瓶中依次加入 **10-2** (3.6 g, 17.06 mmol)、四氢呋喃 (60 mL), 氮气保护, 冷却至 -30 $^{\circ}C$ 后通过针筒缓慢滴加六甲基二硅氮基钠 (7.88 g, 21.49 mL, 43.0 mmol), 在此温度下继续搅拌 15 分钟后通过针筒缓慢滴加碘甲烷 (7.26 g, 3.20 mL, 51.2 mmol), 加毕, 缓慢升温至室温继续反应 3 小时, 反应结束后, 加入纯净水 (50 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯萃取 (100 mL \times 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋转蒸发仪减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚), 得到 **10-3** (4.14 g)。

1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

步骤 C: 向 250 mL 的两颈反应瓶中依次加入 **10-3** (4 g, 17.77 mmol)、四氢呋喃 (100 mL), 氮气保护, -78 $^{\circ}C$ 冷却 10 min 后, 通过针筒缓慢滴加正丁基锂 (1.8 g, 17.56 mL, 28.1 mmol), 加毕, 在此温度下继续搅拌 20 min, 然后通过针筒缓慢滴加硼酸三乙酯 (7.78 g, 53.3 mmol), 加毕, 在此温度下继续搅拌 40 分钟后

缓慢升温至室温继续搅拌 1.5 小时，反应结束后，加入 20 ml 4N HCl 淬灭反应，继续搅拌 1 小时，加入乙酸乙酯（150 mL）和水（50 mL），分离有机相，用乙酸乙酯萃取水相(50 mL×2)，合并有机相，饱和食盐水洗涤(50 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，旋转蒸发仪减压蒸除溶剂，所得粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚：乙酸乙酯= 1: 1)，得到 **10-4** (2.9 g)。

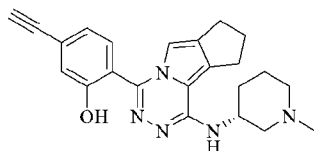
步骤 D: 向 100 mL 反应瓶中依次加入 **10-4** (2.9 g, 15.26 mmol)、二氯甲烷(50 mL)、三溴化硼 (12 g, 23.95 mmol, 47.9 mmol)，氮气保护，冰水浴反应 1 小时。反应结束后，反应液缓慢倒至水（50 mL）中，乙酸乙酯（125 mL×2）萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤(50 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，旋转蒸发仪减压蒸除溶剂，所得粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷：甲醇 = 100: 1)，得到 **10-5** (2.96 g)。

MS (ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 175.04 .

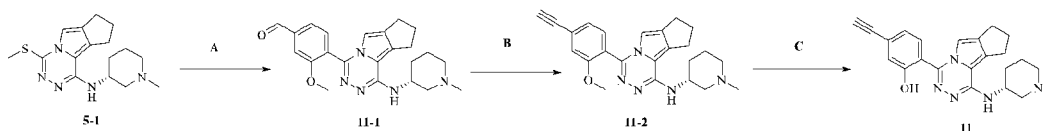
步骤 E: 参考实施例 9，在步骤 G 中，以 **10-5** 替换 4-甲酰基-2-甲氧基苯基硼酸得到 **10**。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 6.67 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.23 (td, *J* = 14.3, 6.1 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90-1.86 (m, 3H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.39 – 1.33 (m, 1H)。

HRMS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 362.1979。

实施例 11



反应流程:



步骤 A: 参考实施例 9，在步骤 A 使用 **5-1** 替换 **1-7**，得到 **11-1**。

MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 406.29。

步骤 B: 参考实施例 9，在步骤 B 使用 **11-1** 替换 **9-1**，得到 **11-2**。

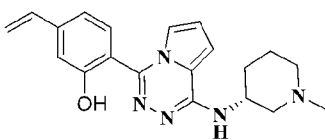
MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 402.14。

步骤 C: 参考实施例 9，在步骤 C 使用 **11-2** 替换 **9-2**，得到 **11**。

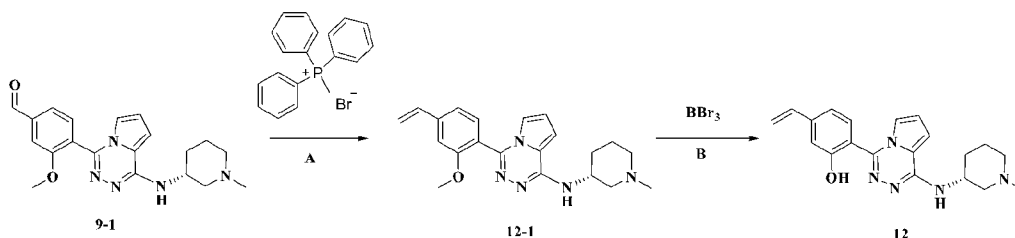
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.42 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.16 – 6.97 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.62 (d, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.26 – 4.16 (m, 1H), 3.07 – 2.92 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.68 (t, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.38 (p, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.61 – 1.45 (m, 2H)。

HRMS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 388.2139。

实施例 12



反应流程:



步骤 A: 向 100 mL 单口瓶中依次加入 **9-1** (500 mg, 1.36 mmol)、1,4-二氧六环(50 mL)、甲基三苯基溴化磷(733 mg, 2.05 mmol)、碳酸钾(567 mg, 4.10 mmol), 氮气保护, 将混合物加热至 100°C 反应 9 小时。反应结束后, 加入水(100 mL), 用乙酸乙酯 (80 mL × 2) 萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋转蒸发仪减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=20:1), 得到 **12-1** (64mg)。

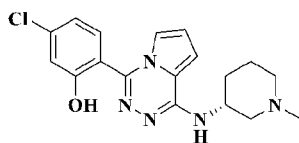
MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 364.31。

步骤 B: 参考实施例 9, 在步骤 C 使用 **12-1** 替换 **9-2**, 得到 **12**。

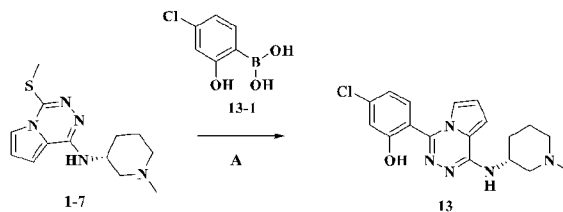
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.18 - 6.97 (m, 4H), 6.91 (d, 1H), 6.81 - 6.59 (m, 2H), 5.85 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 4.32 - 4.18 (m, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.05 - 1.85 (m, 4H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H)。

HRMS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 350.1980。

实施例 13



反应流程:

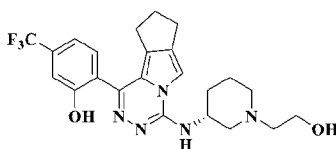


步骤 A: 参考实施例 1, 在步骤 G 使用 **13-1** 替换 2-羟基-4-三氟甲基苯硼酸, 得到 **13**。

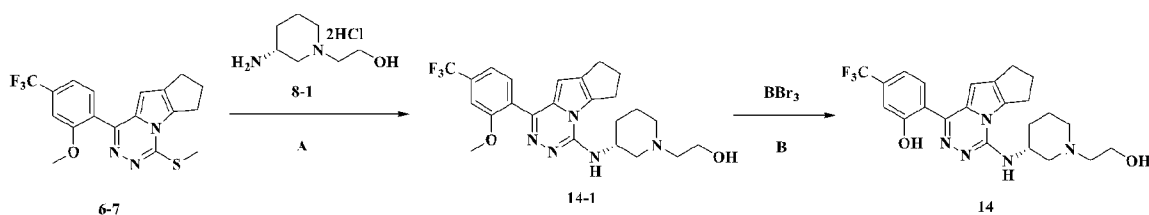
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.67 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.04 (d, 4H), 6.92 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.02 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.74 (d, 1H), 1.58 (d, 1H), 1.41 – 1.32 (m, 1H).

HRMS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 358.1432.

实施例 14



反应流程:



步骤 A: 参考实施例 6, 在步骤 G 使用 **8-1** 替换 **2-9**, 得到 **14-1**。

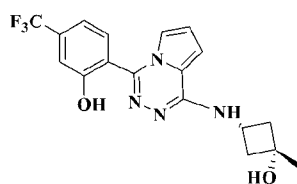
MS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 476.21。

步骤 B: 参考实施例 6, 在步骤 H 使用 **14-1** 替换 **6-8**, 得到 **14**。

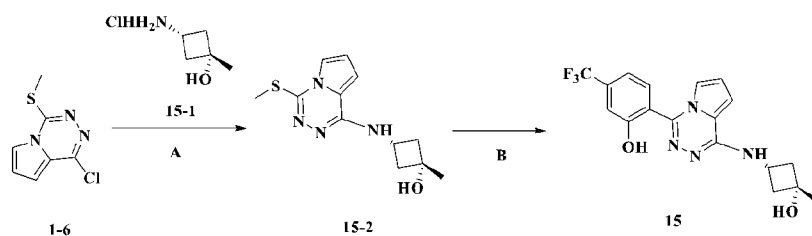
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.81 (s, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.50 – 4.36 (m, 1H), 4.35 – 4.17 (m, 1H), 3.60 – 3.44 (m, 2H), 3.20 – 3.03 (m, 1H), 2.80 (t, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.49 – 2.37 (m, 2H), 2.34 – 2.24 (m, 2H), 2.19 – 1.92 (m, 3H), 1.75 (d, 1H), 1.65 – 1.52 (m, 1H), 1.51 – 1.40 (m, 1H).

HRMS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 462.2120。

实施例 15



反应流程:



步骤 A: 参考实施例 1, 在步骤 F 使用 **15-1** 替换(R)-1-甲基哌啶-3-胺, 得到 **15-2**。

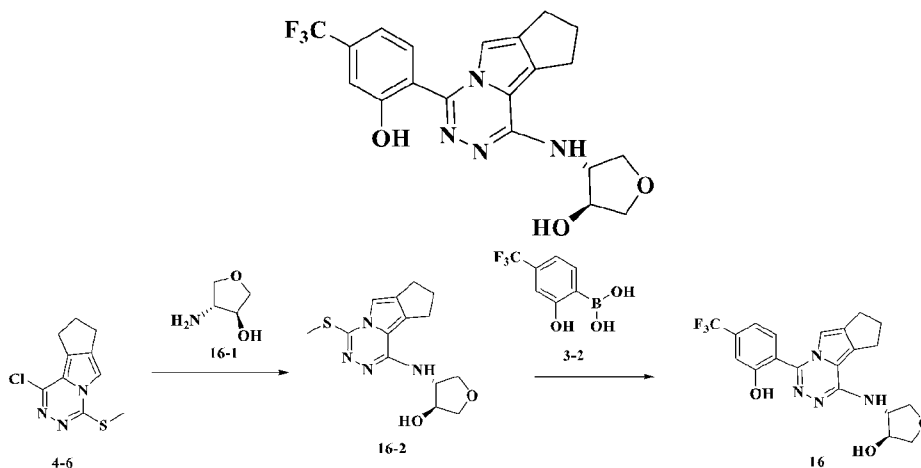
MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 265.25。

步骤 B: 参考实施例 1, 在步骤 G 使用 **15-2** 替换 **1-7**, 得到 **15**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.05 (dd, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.23 – 4.09 (m, 1H), 2.47 – 2.39 (m, 2H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 1.31 (s, 3H)。

HRMS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 379.1386。

实施例 16



步骤 A: 向 25 mL 单口瓶中依次加入 **4-6**、**16-1**、Pd₂(dba)₃ (19 mg, 0.021 mmol)、BINAP (26 mg, 0.042 mmol)、Cs₂CO₃ (136 mg, 0.417 mmol) 及 1,4-Dioxane (2 ml), N₂ 保护下, 将混合物加热至 90°C 反应。反应结束, 旋转蒸发仪减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析纯化(DCM: MeOH = 50: 1), 得到 **16-2** (36 mg)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.15 (s, 1H), 5.88 (d, 1H), 5.36 (d, 1H), 4.35 – 4.29 (m, 1H), 4.25 – 4.19 (m, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 3.06 – 2.93 (m, 2H), 2.74 (dd, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.40 – 2.34 (m, 2H)。

MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 306.98。

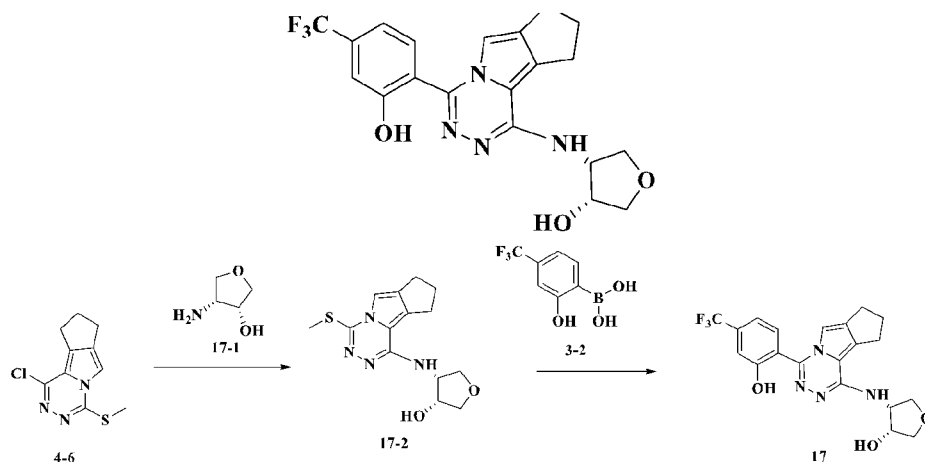
步骤 B: 参考实施例 3 步骤 B 使用 **16-2** 替换 **3-1**, 得到 **16**。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 2H), 4.13 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.11 – 2.96 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.40 – 2.34 (m, 2H)。

HRMS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 421.1494。

实施例 17

57



步骤 A: 参考实施例 16 步骤 A 使用 17-1 替换 16-1, 得到 17-2。

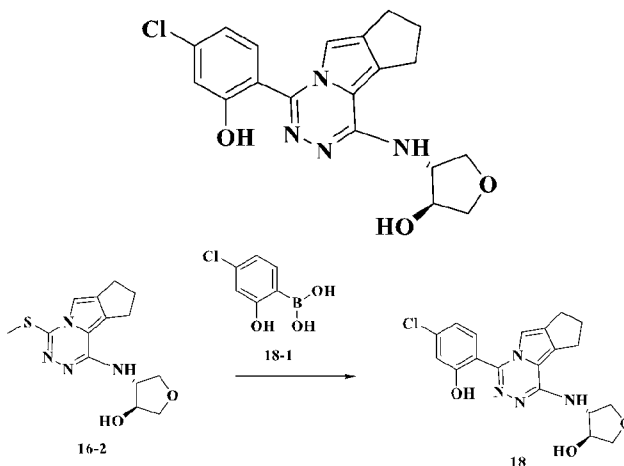
MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 306.98。

步骤 B: 参考实施例 3 步骤 B 使用 17-2 替换 3-1, 得到 17。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.48 – 4.33 (m, 2H), 4.17 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.14 – 2.92 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.42 – 2.35 (m, 2H).

HRMS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 421.1482。

实施例 18



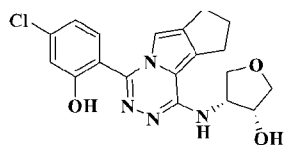
步骤 A: 参考实施例 16 步骤 B 使用 18-1 替换 3-2, 得到 18。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.02 (d, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.42 – 4.26 (m, 2H), 4.12 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.11 – 2.95 (m, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.40 – 2.34 (m, 2H).

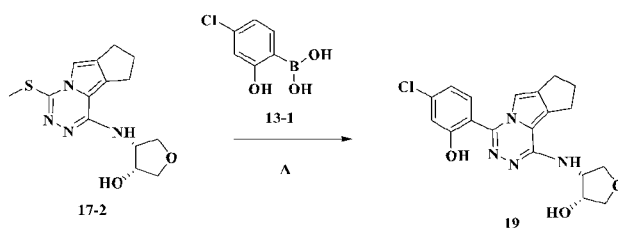
HRMS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 387.1233。

实施例 19

58



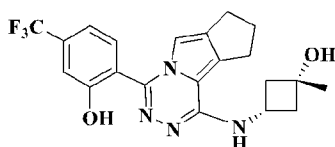
反应流程:



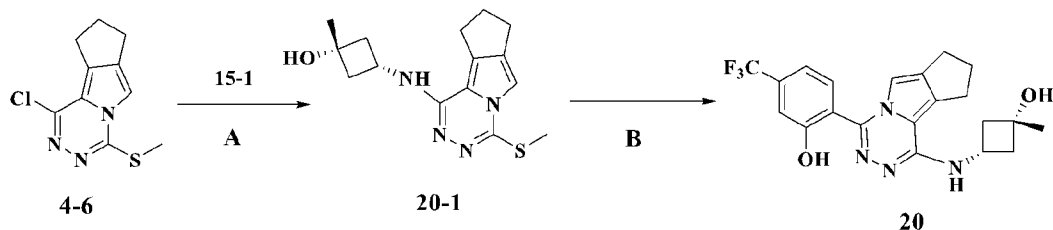
步骤 A: 参考实施例 17, 在步骤 B 使用 **13-1** 替换 **3-2**, 得到 **19**。

HRMS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 387.1224。

实施例 20



反应流程:



步骤 A: 参考实施例 5, 在步骤 A 中, 以 **15-1** 替换 **2-9**, 得到 **20-1**。

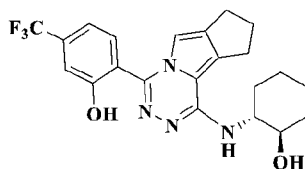
MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 305.17。

步骤 B: 参考实施例 5, 在步骤 B 中, 以 **20-1** 替换 **5-1**, 得到 **20**。

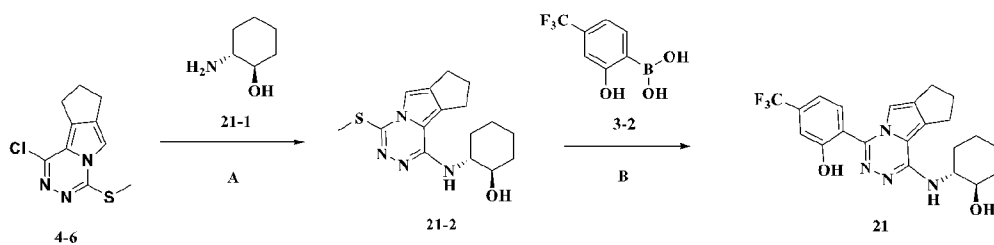
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.90 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 1H), 2.81 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.29 (p, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.33 (s, 3H)。

HRMS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 419.1701。

实施例 21



反应流程:



步骤 A: 参考实施例 16, 在步骤 A 使用 **21-1** 替换 **16-1**, 得到 **21-2**。

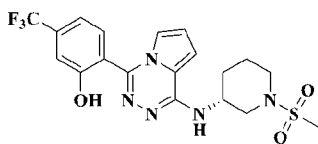
MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 319.19。

步骤 B: 参考实施例 16, 在步骤 B 使用 **21-2** 替换 **16-2**, 得到 **21**。

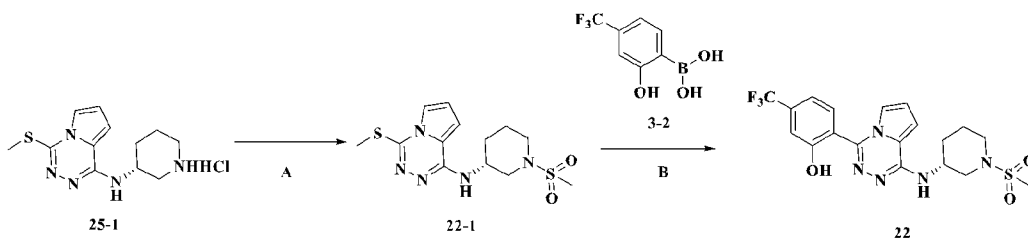
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.83 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.56 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.39 (q, 2H), 2.19 (d, 1H), 1.94 (d, 1H), 1.67 (d, 2H), 1.33 – 1.26 (m, 4H)。

HRMS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 433.1856。

实施例 22



反应流程:



步骤 A: 向 100 mL 单口瓶中依次加入 **25-1** (300 mg, 1.0 mmol)、二氯甲烷 (80 mL)、TEA (388mg, 3.0mmol), 甲磺酸酐(348 mg, 2.0 mmol), 室温反应 2 小时。反应结束后加入水(80 mL), 用二氯甲烷 (50 mL × 2) 萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水洗 (80 mL), 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压旋蒸除去溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得到 **22-1**(0.17 g)。

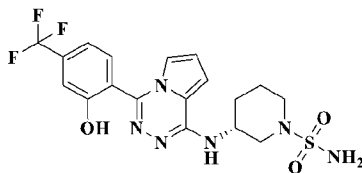
MS (ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 342.02。

步骤 B: 参考实施例 21, 在步骤 B 使用 **22-1** 替换 **21-2**, 得到 **22**。

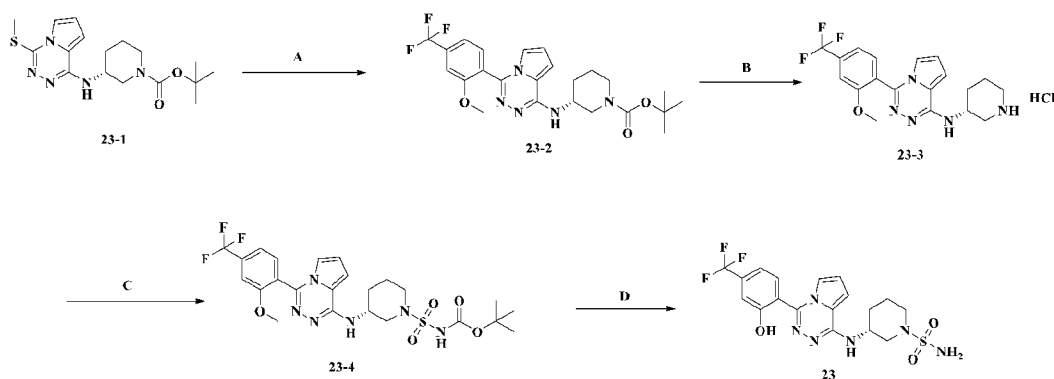
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.82 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.77 – 6.73 (m, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.52 (d, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.77 (dd, 1H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 2.07 – 2.01 (m, 1H), 1.92 (dd, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 2H)。

.HRMS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 456.1321。

实施例 23



反应流程:



步骤 A: 向 250 mL 单口瓶中依次加入 1,4-二氧六环 (20 mL)、**23-1** (500 mg, 1.376 mmol)、**2-7** (908 mg, 4.13 mmol)、3-甲基水杨酸铜 (886 mg, 4.13 mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (397 mg, 0.344 mmol), 氮气保护, 将混合物加热至 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 反应过夜。反应结束后, 旋转蒸发器减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 20: 1), 得到 **23-2** (646 mg)。

MS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 492.19。

步骤 B: 向 100 mL 的单口瓶中依次加入 **23-2** (646 mg, 1.314 mmol)、乙酸乙酯 (5 ml), 冷却至 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 后通过针筒缓慢滴加 4M HCl/dioxane (10 ml, 40.0 mmol), 加毕, 缓慢升温至室温继续反应过夜, 反应结束后, 旋转蒸发器减压蒸除溶剂, 得到 **23-3** (624 mg)。

MS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 392.13。

步骤 C: 向 100 mL 的单口瓶中依次加入 **23-3** (624 mg, 1.458 mmol)、二氯甲烷 (10 ml)、 Et_3N (738 mg, 1.016 ml, 7.29 mmol)、氯磺酰氨基甲酸叔丁酯 (1.88 g, 8.75 mmol), 室温反应过夜, 反应结束后, 旋转蒸发器减压蒸除溶剂, 然后加入乙酸乙酯 (150 ml) 和水 (50 ml), 分离有机相, 用乙酸乙酯萃取水相 (50 ml \times 2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (50 ml), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋转蒸发器减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析纯化(DCM: MeOH = 20: 1), 得到 **23-4** (320 mg)。

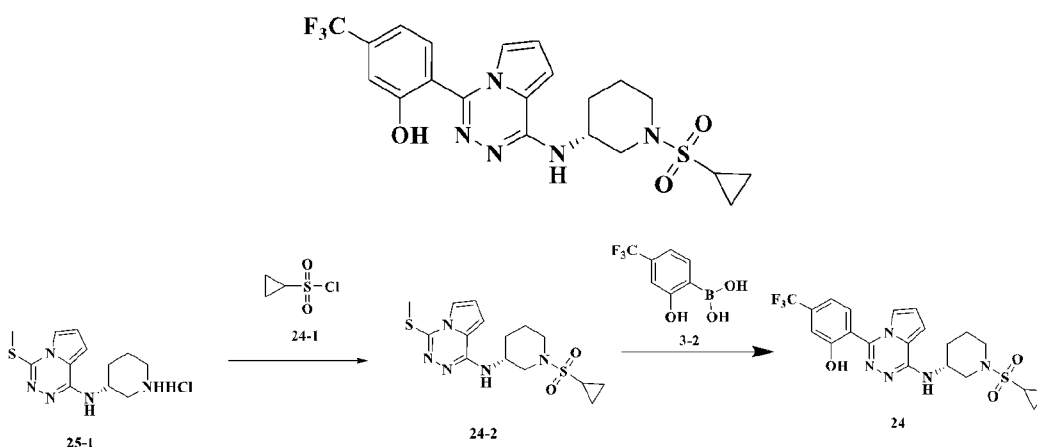
MS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 571.26。

步骤 D: 向 50 mL 两颈反应瓶中依次加入 **23-4** (150 g, 0.263 mmol)、DCM(5 mL), 氮气保护, 冰水浴冷却 10min 后加入三溴化硼 (330 mg, 0.659 ml, 1.317 mmol), 加毕, 缓慢升温至室温反应 2 h。反应结束后, 反应液缓慢倒至水 (50 mL) 中, 乙酸乙酯 (2* 125 mL) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤(50 ml), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋转蒸发仪减压蒸除溶剂, 所得粗品经液相制备 (CHIRALARTCellulose-SB 色谱柱; 水 (10mM 乙酸铵+0.1%冰醋酸) -乙腈 (62:38)), 得到化合物 **23** (15 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.82 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.40 – 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.86 – 6.62 (m, 3H), 4.32 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.41 (d, 1H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.00 (d, 1H), 1.90 (d, 1H), 1.63 (d, 1H), 1.52 (q, 1H)。

HRMS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 457.1277。

实施例 24



步骤 A: 向 25 mL 单口瓶中依次加入 **25-1** (200 mg, 0.67 mmol)、DCM (10 ml)、DIPEA (259 mg, 2.00 mmol), **24-1**, 反应液室温搅拌反应。反应结束, 旋转蒸发仪减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析纯化 (DCM: MeOH = 20: 1), 得到 **24-2** (220 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.46 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (dd, 1H), 4.20 – 4.08 (m, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.35 – 3.31 (m, 1H), 2.93 – 2.79 (m, 1H), 2.72 – 2.66 (m, 3H), 2.63 – 2.50 (m, 1H), 2.07 – 2.00 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.69 – 1.52 (m, 2H), 1.01 – 0.90 (m, 4H)。

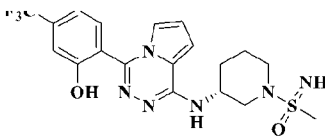
MS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 368.09。

步骤 B: 参考实施例 3 步骤 B 使用 **24-2** 替换 **3-1**, 得到 **24**。

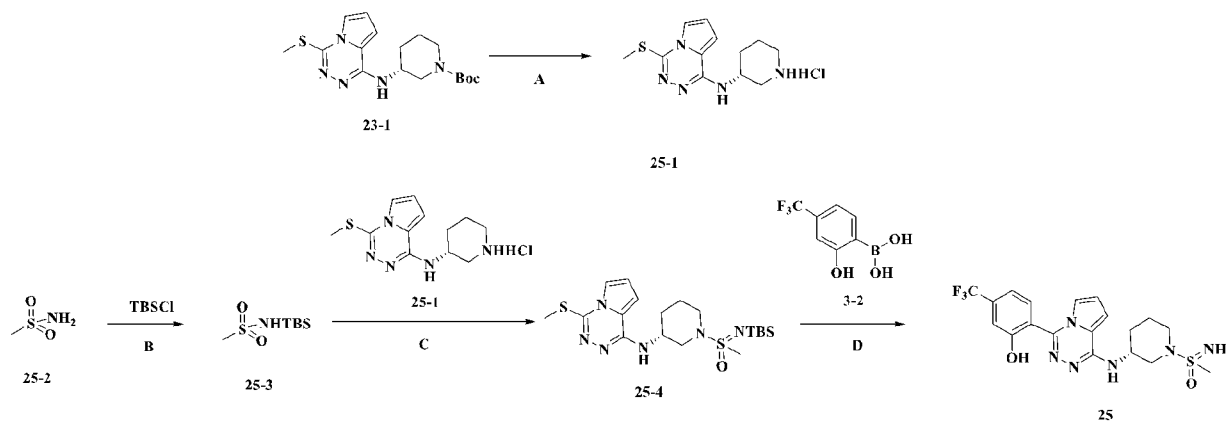
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.94 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.08 (dd, 2H), 6.78 – 6.73 (m, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.59 (d, 1H), 2.87 (dd, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.72 – 1.55 (m, 2H), 1.03 – 0.96 (m, 4H)。

HRMS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 482.1483。

实施例 25



反应流程:



步骤 A: 向 100 mL 单口瓶中依次加入 **23-1** (1.8 g, 4.95 mmol)、1,4-二氧六环(20 mL)、氯化氢 1,4-二氧六环溶液 (4N, 18.57mL, 74.3mmol), 室温反应 2h。反应结束后减压旋蒸除去溶剂, 所得粗品用乙酸乙酯 (30 mL) 打浆, 抽滤, 滤饼干燥, 得到 **25-1** (1.5 g)。

MS (ESI+,[M+H]⁺) *m/z*: 264.24。

步骤 B: 向 250 mL 单口瓶中依次加入 **25-2** (5.0 g, 52.6 mmol)、二氯甲烷(100 mL)、TBSCl (10.3 g, 68.3 mmol)、TEA (10.64 g, 105 mmol), 冰水浴反应 4 h。反应结束后, 反应液减压旋蒸除去溶剂, 向所得粗品中加入水(150 mL), 乙酸乙酯(150 mL), 分层, 有机相用水洗 (100 mL × 3), 饱和氯化钠水洗 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋转蒸发仪减压蒸除溶剂, 得到 **25-3** (9.2 g)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.29 (s, 6H)。

步骤 C: 向 50 mL 单口瓶中依次加入二氯三苯基膦 (1.07 g, 3.21 mmol)、氯仿 (8 mL)、TEA(0.58g, 5.73mmol), **25-3** (300 mg, 1.43mmol), 冰水浴反应 0.5h。加入 TEA(0.29 g, 2.87mmol)、**25-1** (344 mg, 1.146 mmol), 室温反应 0.5h。反应结束后, 减压旋蒸除去溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 =2:3), 得到 **25-4** (0.92 g)。

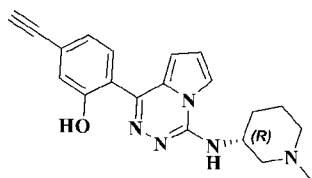
MS (ESI+,[M+H]⁺) *m/z*: 455.21。

步骤 D: 向 100 mL 单口瓶中依次加入 **25-4**(900 mg, 3.21 mmol)、1,4-二氧六环 (60 mL)、**3-2**(815 mg, 3.96mmol), 3-甲基水杨酸铜(850 mg, 3.96mmol)、四三苯基膦钨(572 mg, 0.49 mmol), 将混合物加热至 100℃ 反应 16 小时。反应结束后, 过滤, 旋转蒸发仪减压蒸除溶剂, 所得粗品经液相制备 (XB-C18 色谱柱; 水 (10mM 乙酸铵+0.1%冰醋酸)-乙腈 (65:35)), 得到化合物 **25** (8mg)。

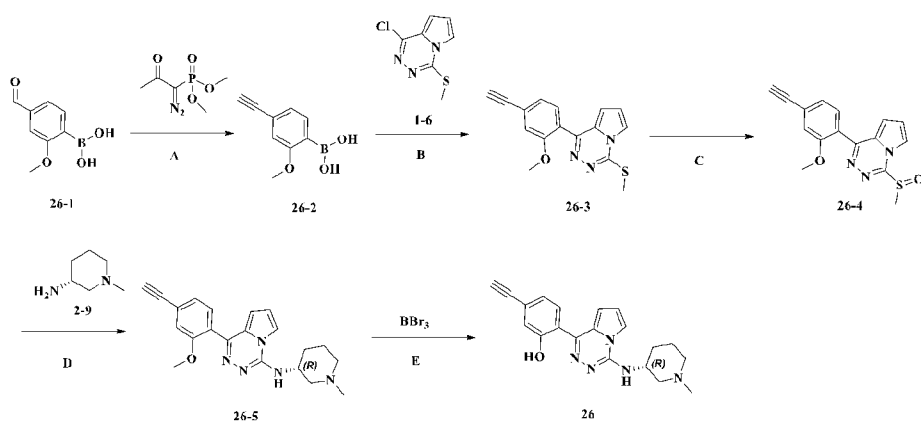
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.52 (d, 1H), 7.24 – 7.11 (m, 1H), 7.10 – 6.92 (m, 4H), 6.77 – 6.58 (m, 1H), 4.39 – 4.21 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.70 – 2.61 (m, 1H), 2.08 – 1.86 (m, 2H), 1.68 – 1.44 (m, 2H).

HRMS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 455.1490.

实施例 26



反应流程:



步骤 A: 向 100mL 单口瓶中依次加入 **26-1** (500 mg, 2.78 mmol)、甲醇 (50mL)、碳酸钠(883 mg, 8.33 mmol)、(1-重氨基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯 (1.60 g, 8.33mmol), 氮气保护, 室温反应 1.0 小时。反应结束后, 加入水(80 mL), 用二氯甲烷 (50 mL \times 2) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=5:1), 得到 **26-2** (260 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.79 (s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

MS (ESI-, $[\text{M}-\text{H}]^-$) m/z : 175.19。

步骤 B: 向 100mL 单口瓶中依次加入 **1-6** (500 mg, 2.50 mmol)、1,4-二氧六环(45 mL)、**26-2** (881 mg, 5.01 mmol)、XphosPdG3(318 mg, 0.376 mmol)、碳酸钾(1.04 g, 7.51 mmol), 水 (15 mL), 氮气保护, 将混合物加热至 90 °C 反应 5 小时。反应结束后, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析纯化(PE: EA = 3:1), 得到 **26-3** (445 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.70 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.84 (s, 3H).

MS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 296.04.

步骤 C: 向 100mL 单口瓶中依次加入 **26-3** (520 mg, 1.76 mmol)、二氯甲烷(30 mL)、间氯过氧苯甲

酸(357 mg, 1.76 mmol), 氮气保护, 室温反应 1.0 小时。反应结束后, 加入二氯甲烷(30 mL), 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤(50 mL), 饱和食盐水洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1), 得到 **26-4** (190 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.38 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (s, 3H)。

MS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 312.05。

步骤 D: 向 10 mL 反应瓶中依次加入 **26-4**(160 mg, 0.514 mmol)、**2-9**(1.17 g, 10.28 mmol), 氮气保护, 将混合物加热至 100 °C 反应 2.0 小时。反应结束后, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析纯化(DCM: MeOH = 30: 1), 得到 **26-5** (100 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.91 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.36 – 4.20 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.07 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.07 – 1.85 (m, 3H), 1.83 – 1.71 (m, 1H), 1.66 – 1.55 (m, 1H), 1.48 – 1.37 (m, 1H)。

MS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 362.26。

步骤 E: 参考实施例 2, 在步骤 H 使用 **26-5** 替换 **2-10**, 得到 **26**。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.41 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.13 – 7.02 (m, 3H), 4.44-4.24 (m, 2H), 3.17 (d, 1H), 2.89 – 2.74 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 – 1.92 (m, 3H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 1H)。

HRMS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 348.1811。

实验例 1: 体外细胞抗焦亡活性测定

1.1 J774A.1 细胞抗焦亡活性测定

取处于生长状态良好的 J774A.1 细胞, PBS 清洗, 胰酶消化, 完全培养基终止, 收集至离心管, 调整细胞密度至 8×10^5 个/mL, 接种于 96 孔板(100 μL /孔), 在 37°C 5% CO_2 环境下孵育过夜; 弃去上清, 加入终浓度为 200 ng/mL 的血清脂酶 (厂家: Sigma, 50 μL /孔), 在 37°C 5% CO_2 环境下孵育 3 h; 使用纳升加样仪加样化合物, 使化合物终浓度为 10000 nM-4.57 nM, 2 个复孔, 在 37°C 5% CO_2 环境下孵育 1 h; 加入终浓度为 10 μM 的 Nigericin (厂家: Millipore, 50 μL /孔), 在 37°C 5% CO_2 环境下孵育 4 h; 加入检测试剂 CCK-8 (厂家: 北京同仁化学, 10 μL /孔), 在 37°C 5% CO_2 环境下孵育 1 h, PerkinElmer Envision 酶标仪 450 nm 处检测其吸光值, 四参数分析, 拟合量效曲线, 计算抗焦亡活性 (EC_{50}), 其中 A 代表: $\text{EC}_{50} \leq 100\text{nM}$; B 代表: $100\text{nM} < \text{EC}_{50} \leq 1000\text{nM}$; C 代表: $1000\text{nM} < \text{EC}_{50}$ 。

试验结果见表 1。

表 1

实施例	EC_{50} nM
1	A
2	A
3	B
4	B
5	A

0	B
9	A
13	A
15	B
16	B
17	B
18	B
21	A
22	B
23	A
24	B
25	B

实验例 2：体外细胞 (IL-1β) 表达测定

2.1 体外 THP-1 细胞 (IL-1β) 表达测定

取处于生长状态良好的 THP-1 细胞，收集至离心管，调整细胞密度至 2×10^6 个/mL，接种于 96 孔板(50 μL/孔)，同时加入终浓度为 100 ng/mL 的 LPS (厂家：Sigma，50 μL/孔)，37°C 5% CO₂ 孵育 3 h；化合物加样，使化合物终浓度为 1000 nM、100 nM、10 nM (50 μL/孔，2 个复孔)，37°C 5% CO₂ 孵育 1 h；加入终浓度为 10 μM 的 Nigericin (厂家：Millipore 50 μL/孔)，37°C 5% CO₂ 孵育 1 h；1500 rpm 离心 3 min，收集上清，-20°C 保存待检 Human IL-1β；

Human IL-1β 检测 (厂家：R&D)：高吸附 96 孔板中，加入终浓度为 4 μg/mL 的 Human IL-1β Capture Antibody 包被抗体 (100 μL/孔)，4°C 孵育过夜；弃上清，加入 PBST 清洗 (300 μL/孔，共 3 遍)，加入 1% BSA-PBS 封闭液 (200 μL/孔)，25°C 封闭 2 h；弃上清，加入 PBST 清洗 (300 μL/孔，共 3 遍)，加入标准曲线和稀释后的待检测样品 (100 μL/孔)，25°C 孵育 2 h；弃上清，加入 PBST 清洗 (300 μL/孔，共 3 遍)，加入终浓度为 200 ng/mL 的 Human IL-1β Detection Antibody 检测二抗 (100 μL/孔)，25°C 孵育 2 h；弃上清，加入 PBST 清洗 (300 μL/孔，共 3 遍)，加入 Streptavidin-HRP 检测三抗 (100 μL/孔)，25°C 孵育 20 min；弃上清，加入 PBST 清洗 (300 μL/孔，共 3 遍)，加入 TMB 显色 (100 μL/孔)，25°C 孵育 5 min，加入 1M H₂SO₄ 终止反应 (50 μL/孔)，PerkinElmer Envision 酶标仪 450/570nm 处检测其吸光值，四参数分析，计算 IL-1β 表达量和抑制率。试验结果见表 2；其中 A 代表：%抑制 ≥ 50；B 代表：10 ≤ %抑制 < 50；C 代表：%抑制 < 10。

表 2

实施例	100 nM (%抑制)	10 nM (%抑制)	1 nM (%抑制)
1	--	A	A
2	A	B	B
3	A	B	B
4	A	B	B
5	A	A	B
6	A	B	B
9	A	A	A
12	A	A	A

实验例 3：体外肝微粒体稳定性评价

肝微粒体温孵样本制备为混合 PBS 缓冲液 (PH7.4)，肝微粒体溶液 (0.5mg/ml)，受试化合物及 NADPH+ MgCl₂ 溶液于 37°C 及 300rpm 孵育 1 小时。0 小时样本制备为混合 PBS 缓冲液 (PH7.4)，肝微粒体溶液

(0.5mg/ml)，受试化合物。样本加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀制备上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定。实验结果见表 3，表明本公开化合物具有较好的人肝微粒体稳定性。

表 3

实施例编号	人
	60min 剩余量 (%)
1	95.57%
2	80.23%
5	72.41%
7	90.01%
8	79.13%
9	98.65%
10	99.00%
11	75.56%
12	100.53%
13	102.63%
14	93.13%
23	93.93%
25	98.06%

实验例 4：小鼠药代动力学评价

ICR 小鼠，体重 18~22 g，适应 3~5 天后，随机分组，每组 9 只，灌胃给药组按 10mg/kg 剂量灌胃受试化合物溶液。

给药后按照采血时间点 15min、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h；于眼眶取血制备待测血浆样品。

吸取 30 μ L 待测血浆样品和标曲样品，加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀得到上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定。

采用非房室模型拟合药代参数。

实验结果表明本公开化合物药代动力学较好，生物利用度高。

实验例 5：大鼠药代动力学评价

SD 大鼠，体重 180~220 g，适应 3~5 天后，随机分组，每组 3 只，按 10mg/kg 剂量灌胃受试化合物溶液，1mg/kg 剂量静脉注射受试化合物溶液。

灌胃给药采血时间点 0.25h、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h、30h、48h；

静注给药采血时间点 0.083h、0.25h、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h、30h、48h。

于眼眶取血制备待测血浆样品。

吸取 30 μ L 待测血浆样品和标曲样品，加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀得到上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定。

实验结果表明本公开化合物药代动力学较好，生物利用度高。

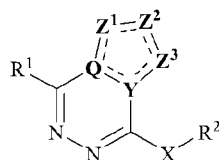
实验例 6：化合物对脂多糖 LPS 诱导的小鼠腹膜炎模型的药效学评价

雄性 C57BL/6 小鼠（来源：上海灵畅生物科技有限公司），根据小鼠体重随机入组，每组 6 只。实验 day1、day2，小鼠灌胃给予药物，每天给药一次。day3 灌胃给予药物（0h）进行预处理，1h 后腹腔注射给予造模剂脂多糖 LPS（15mg/kg），LPS 用 PBS 进行溶解配制，现配现用。3h 采集动物血清检测 IL-1 β 。

实验结果表明本公开化合物具有较好的体内抗炎药效，并且药效具有量效关系。

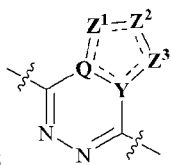
权利要求书

1. 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,



式 (I)

其中,



结构单元 包括稠和双环杂芳基;

Q 和 Y 各自独立地选自 C、Si 或 N, 且 Q 和 Y 中有一个为 N;

Z¹、Z² 和 Z³ 各自独立地选自 C(R³)、Si(R³)或 N;

X 选自 -N(R⁴)-(C(R⁵)(R⁶))_m-、-O-(C(R⁵)(R⁶))_m-、-S-(C(R⁵)(R⁶))_m-或-(C(R⁵)(R⁶))_m-;

R¹ 选自 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基, 所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代;

R² 选自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-(CH₂)_i-C₃₋₈ 环烷基、-(CH₂)_i-(3-8 元杂环烷基)、-(CH₂)_i-(C₆₋₁₀ 芳基)或-(CH₂)_i-(5-9 元杂芳基), 所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、NH₂ 或 CN 取代; 所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^b 取代;

每个 R³ 各自独立地选自 H、OH、CN、NH₂、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷硫基、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂ 任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、NH₂ 或 CN 取代; 所述 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^c 取代;

或者, Z¹、Z² 各自独立地选自 C(R³)或 Si(R³), Z¹ 和 Z² 上的 R³ 以及与它们相连的原子一起形成 C₃₋₈ 部分饱和环烷基、3-8 元部分饱和杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基, 所述 C₃₋₈ 部分饱和环烷基、3-8 元部分饱和杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代;

或者, Z²、Z³ 各自独立地选自 C(R³)或 Si(R³), Z² 和 Z³ 上的 R³ 以及与它们相连的原子一起形成 C₃₋₈ 部分饱和环烷基、3-8 元部分饱和杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基, 所述 C₃₋₈ 部分饱和环烷基、3-8 元部分饱和杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代;

R⁴ 选自 H、C₁₋₃ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 所述 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基可任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、NH₂ 或 CN 取代;

每个 R^5 和 R^6 各自独立地选自 H、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} 烷基或卤代 C_{1-3} 烷基；

每个 R^a 各自独立地选自 OH、CN、 NH_2 、卤素、 $=O$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_iC_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_iC_{2-6}$ 炔基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_iC_{2-6}$ 烯基或 $-(CH_2)_iC_{2-6}$ 炔基任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、 NH_2 或 CN 取代；所述 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^d 取代；

每个 R^b 各自独立地选自 OH、CN、 NH_2 、卤素、 $=O$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基、 $-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-S(=O)_2-NH-C_{1-3}$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_{3-6}$ 环烷基、 $-S(=O)_2-NH-C_{3-6}$ 环烷基、 $-S(=O)(NH)-C_{1-3}$ 烷基、 $-S(=O)(NH)-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷硫基、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $-N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-3}$ 烷基、 $-S(=O)_2-NH-C_{1-3}$ 烷基或 $-S(=O)(NH)-C_{1-3}$ 烷基任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、 NH_2 或 CN 取代；所述 $-S(=O)_2-C_{3-6}$ 环烷基、 $-S(=O)_2-NH-C_{3-6}$ 环烷基、 $-S(=O)(NH)-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^d 取代；

每个 R^c 各自独立地选自卤素、OH、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

每个 R^d 各自独立地选自卤素、OH、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

每个 R^e 各自独立地选自卤素、OH、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

m 选自 0、1、2 或 3；

i 选自 0、1 或 2；

每个 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^c 、 R^d 或 R^e 各自任选独立地被一个或多个取代基取代；

任选地，每个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 或 R^b 各自独立地被一个或多个其他取代基取代。

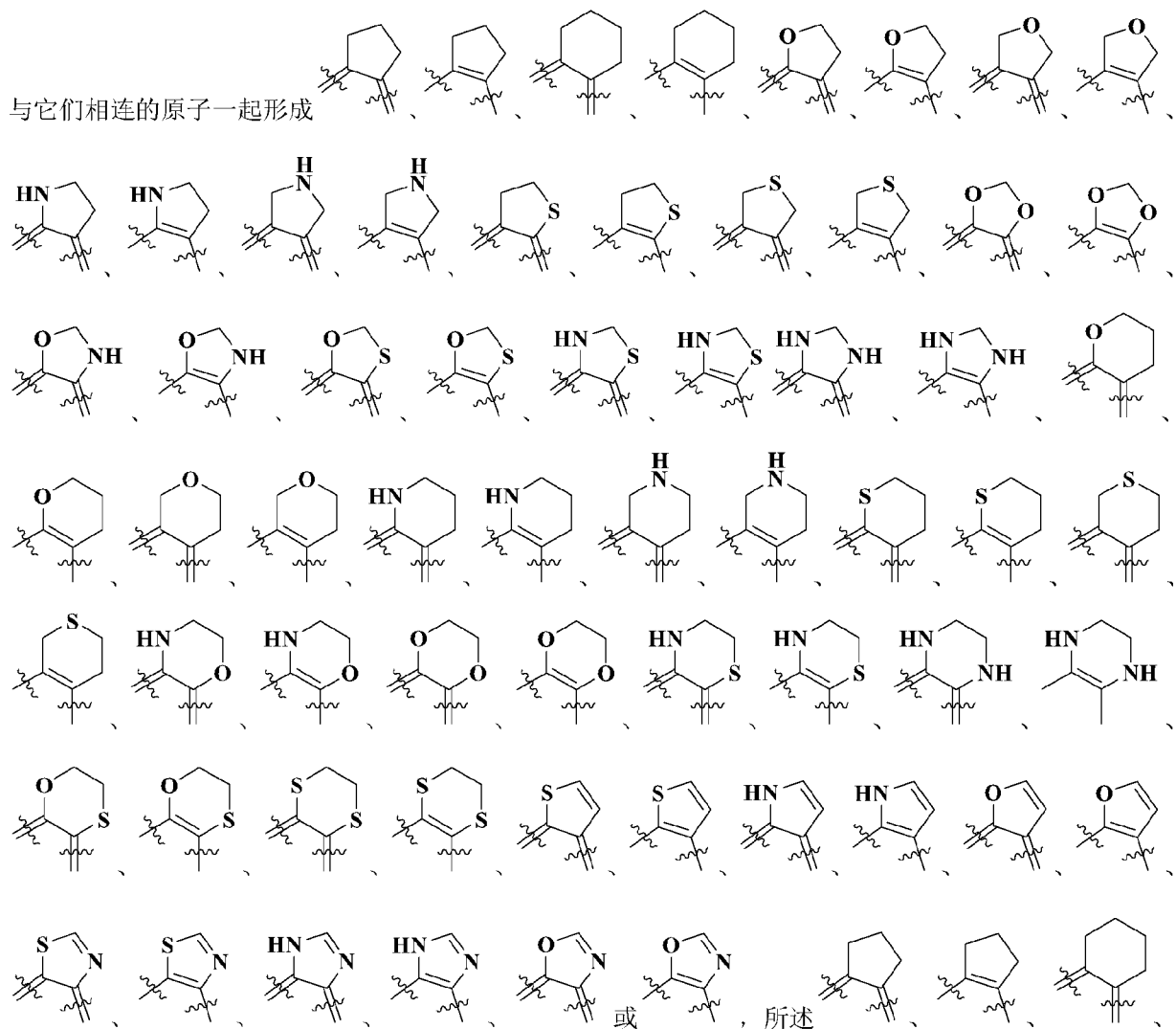
2. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐， Q 和 Y 各自独立地选自 C 或 N，且 Q 和 Y 中有一个为 N； Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各自独立地选自 $C(R^3)$ 或 N。

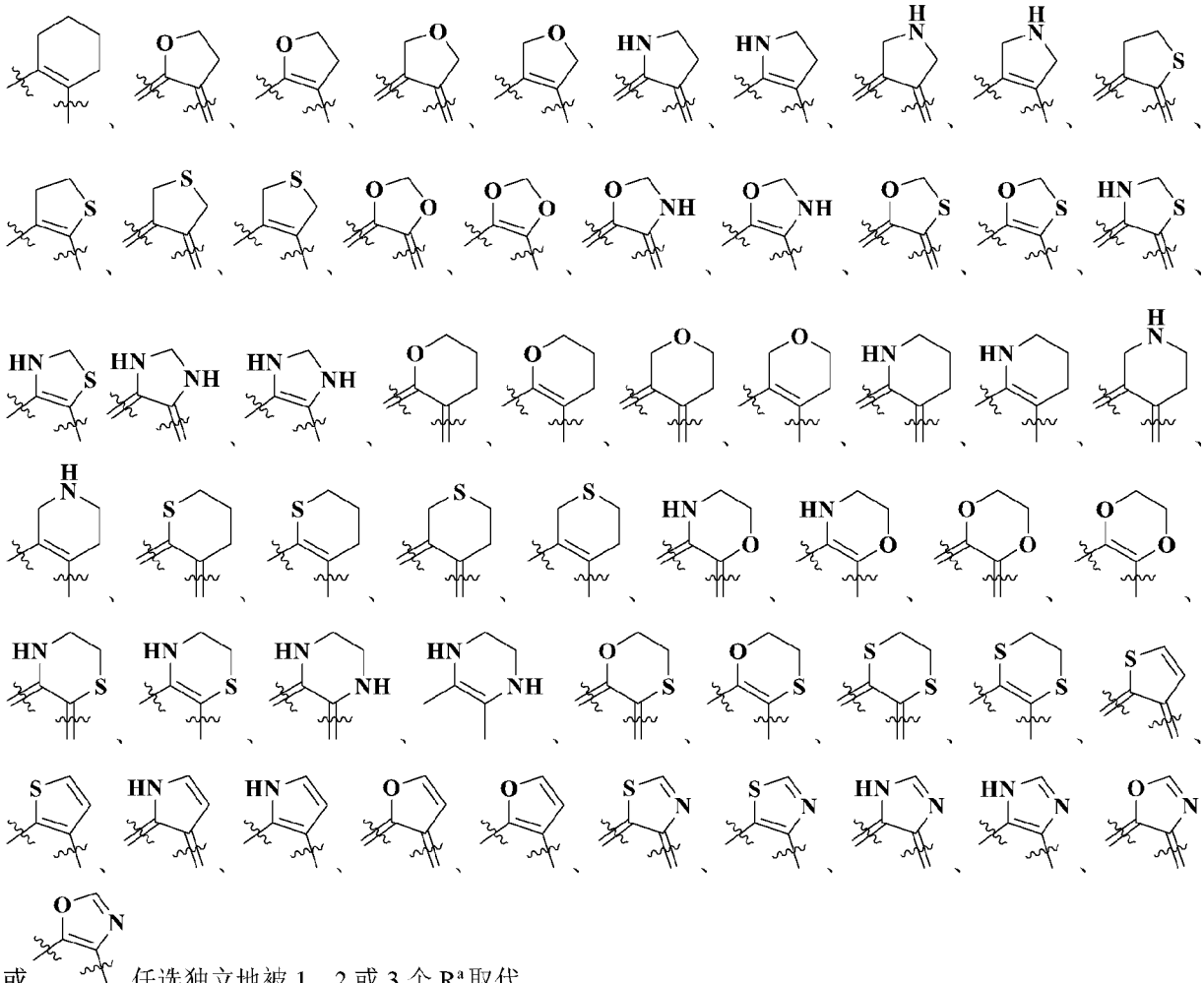
3. 如权利要求 2 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐， Z^1 选自 N， Z^2 和 Z^3 选自 $C(R^3)$ ；或 Z^1 和 Z^2 选自 N， Z^3 选自 $C(R^3)$ ；或 Z^1 和 Z^3 选自 N， Z^2 选自 $C(R^3)$ ；或 Z^2 选自 N， Z^1 和 Z^3 选自 $C(R^3)$ ；或 Z^2 和 Z^3 选自 N， Z^1 选自 $C(R^3)$ ；或 Z^3 选自 N， Z^1 和 Z^2 选自 $C(R^3)$ ；或 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 均选自 $C(R^3)$ ；或 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 均选自 N。

4. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，每个 R^3 各自独立地选自 H、OH、CN、 NH_2 、卤素、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、氧杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、硫杂环丁基或氮杂环丁基，所述甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、 NH_2 或 CN 取代；所述环丙基、环丁基、氧杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、硫杂环丁基或

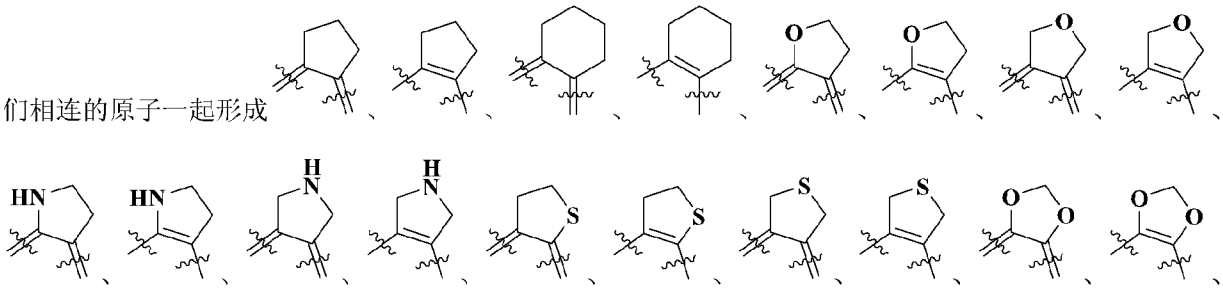
氮杂环丁基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代；优选的，每个 R³ 各自独立地选自 H、OH、CN、NH₂、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；进一步优选的，每个 R³ 各自独立地选自 H。

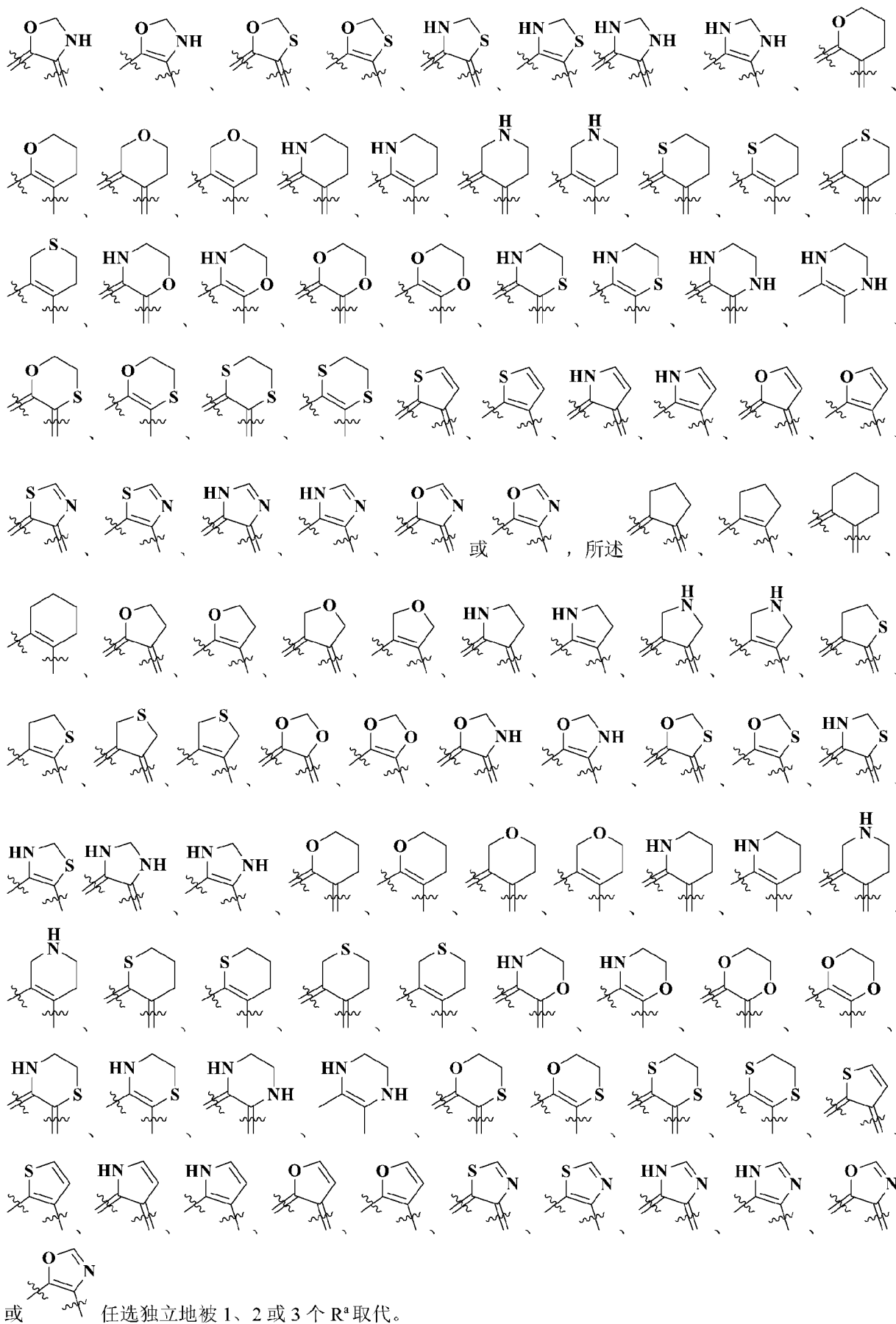
5. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，Z¹、Z² 各自独立地选自 C(R³)，Z¹ 和 Z² 上的 R³ 以及与它们相连的原子一起形成 C₃₋₈ 部分饱和环烷基、3-8 元部分饱和杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基，所述 C₃₋₈ 部分饱和环烷基、3-8 元部分饱和杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代；优选的，Z¹、Z² 各自独立地选自 C(R³)，Z¹ 和 Z² 上的 R³ 以及与它们相连的原子一起形成 C₅₋₆ 部分饱和环烷基、含有 1 或 2 个选自 N、O、S 的环杂原子的 5-6 元部分饱和杂环烷基或含有 1 或 2 个选自 N、O、S 的环杂原子的 5 元杂芳基，所述 C₅₋₆ 部分饱和环烷基、5-6 元部分饱和杂环烷基或 5 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代；更优选的，Z¹、Z² 各自独立地选自 C(R³)，Z¹ 和 Z² 上的 R³ 以及



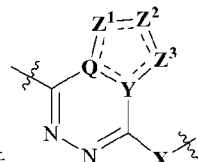


6. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, Z²、Z³ 各自独立地选自 C(R³), Z² 和 Z³ 上的 R³ 以及与它们相连的原子一起形成 C₃₋₈ 部分饱和环烷基、3-8 元部分饱和杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基, 所述 C₃₋₈ 部分饱和环烷基、3-8 元部分饱和杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-9 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代; 优选的, Z²、Z³ 各自独立地选自 C(R³), Z² 和 Z³ 上的 R³ 以及与它们相连的原子一起形成 C₅₋₆ 部分饱和环烷基、含有 1 或 2 个选自 N、O、S 的环杂原子的 5-6 元部分饱和杂环烷基或含有 1 或 2 个选自 N、O、S 杂原子的 5 元杂芳基, 所述 C₅₋₆ 部分饱和环烷基、5-6 元部分饱和杂环烷基或 5 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代; 更优选的, Z²、Z³ 各自独立地选自 C(R³), Z² 和 Z³ 上的 R³ 以及与其

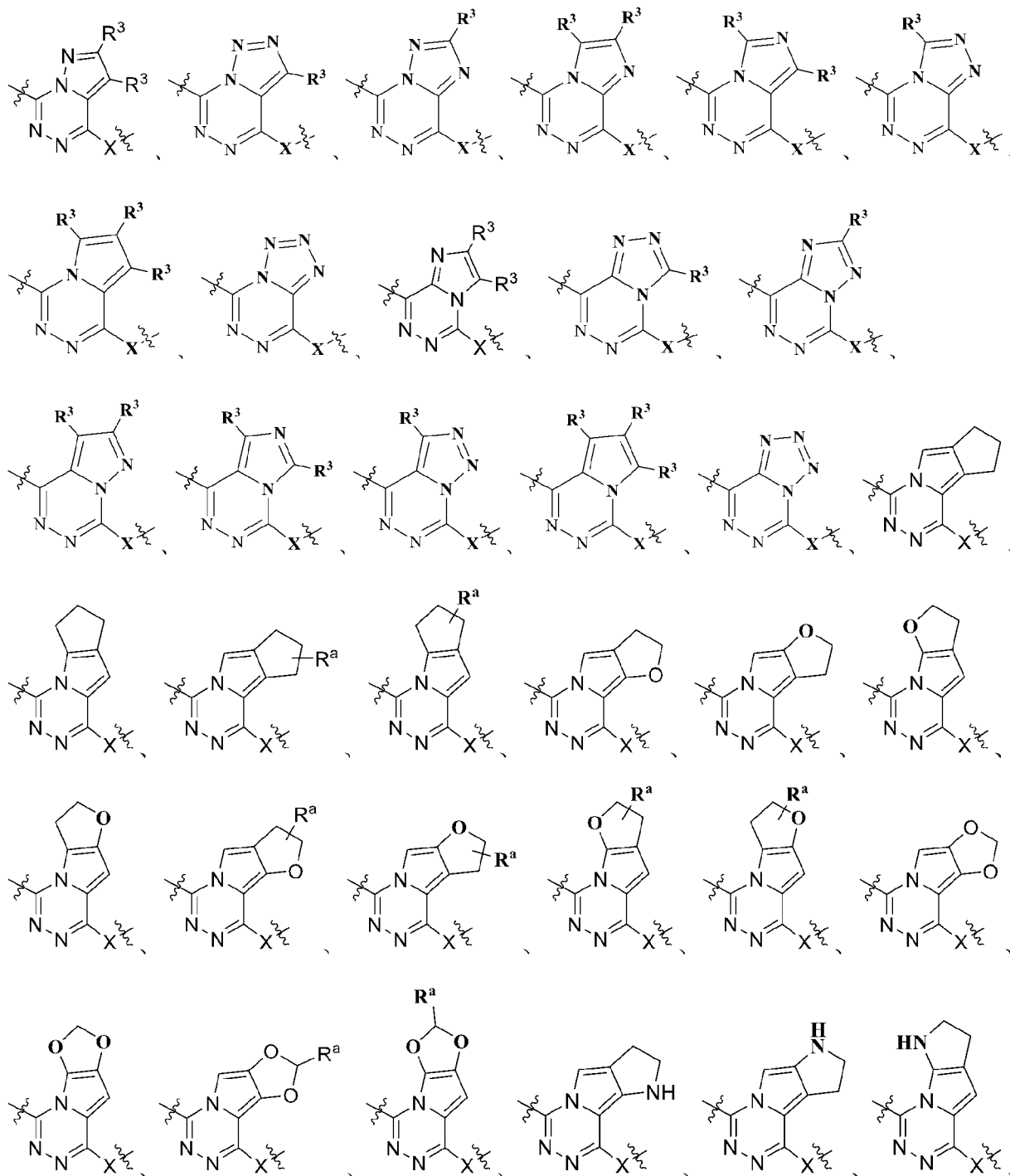


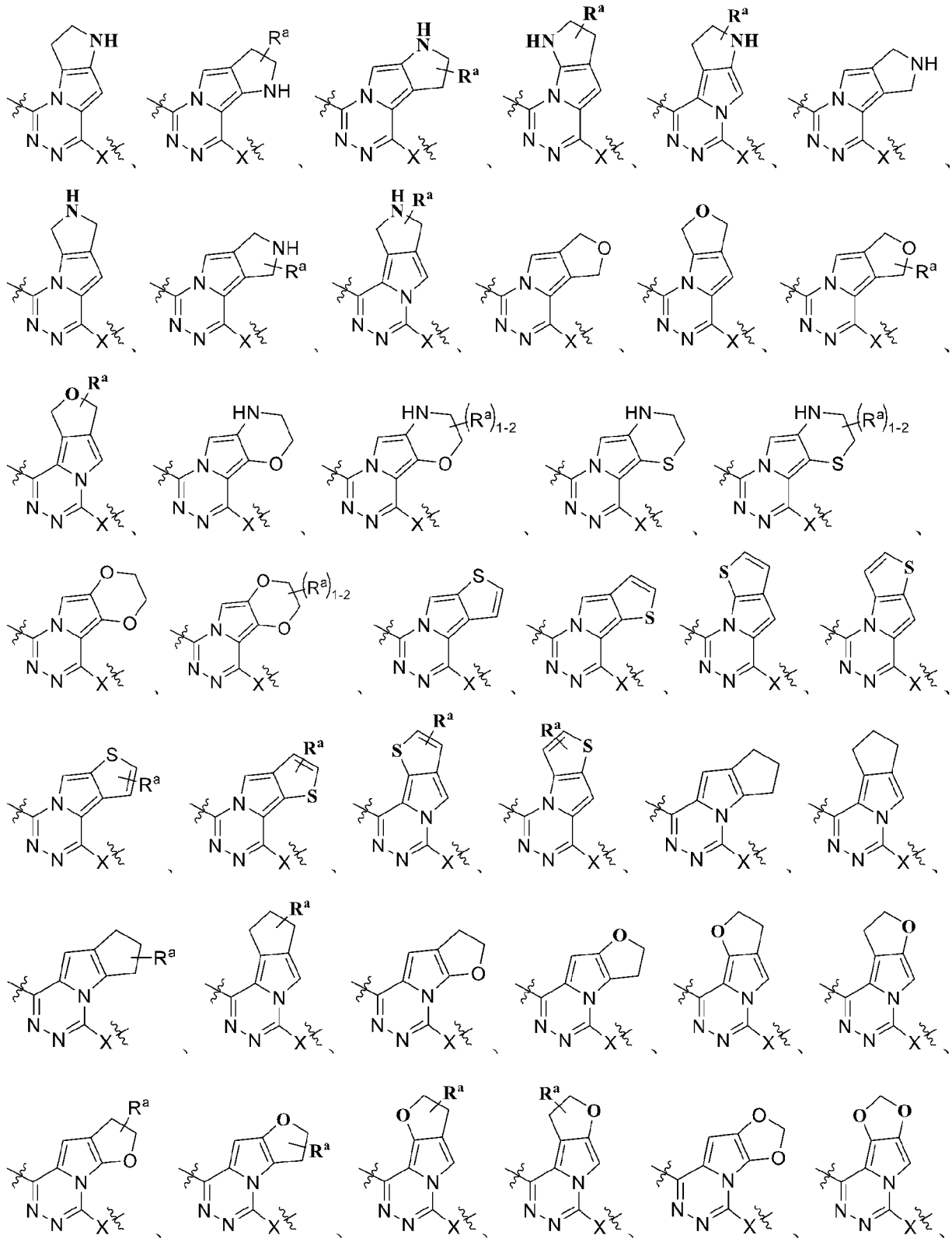


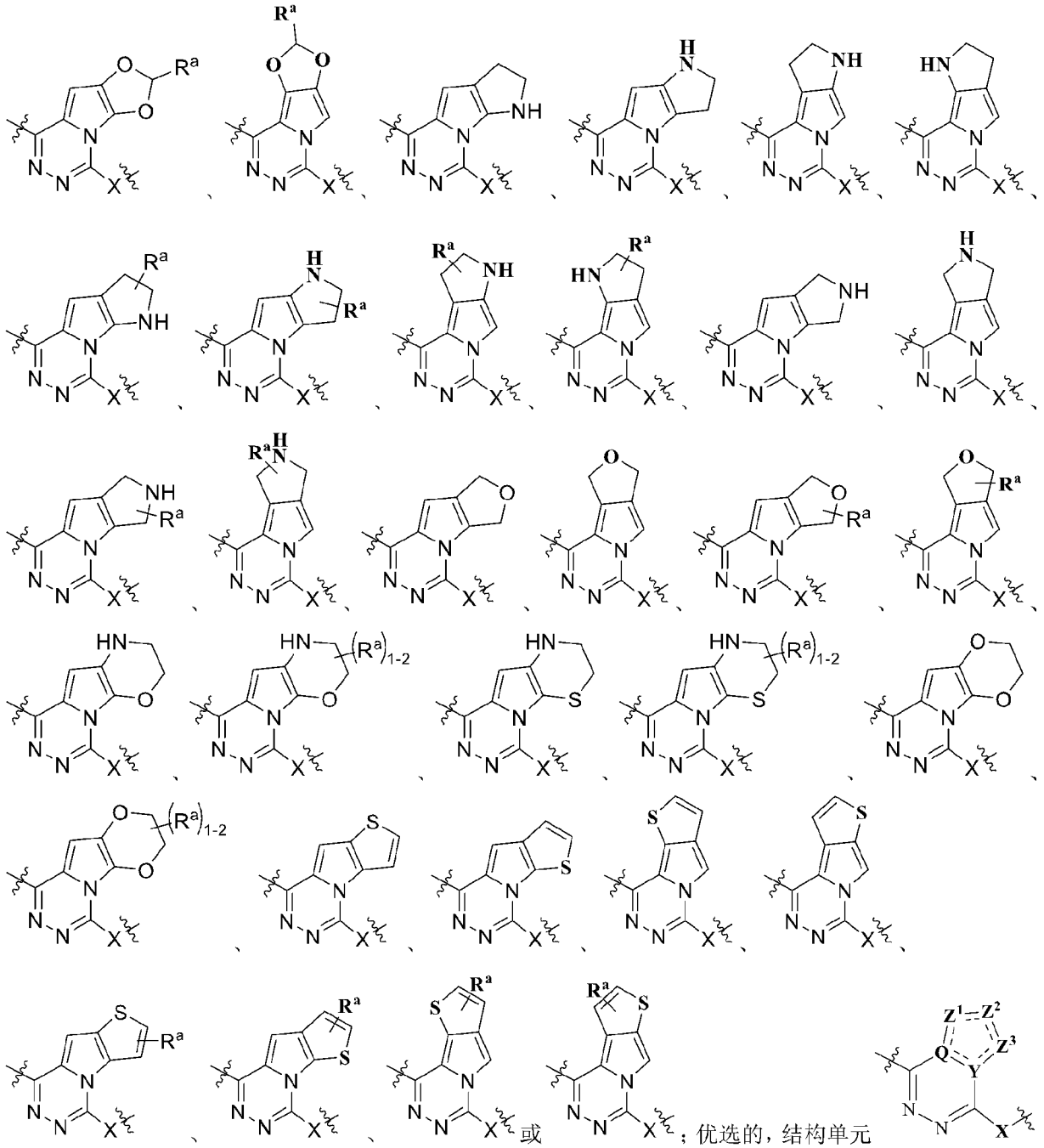
7. 如权利要求 4 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 每个 R^c 各自独立地选自 F、Cl、OH、甲基或三氟甲基; 优选的, 每个 R^c 各自独立地选自 OH 或甲基。



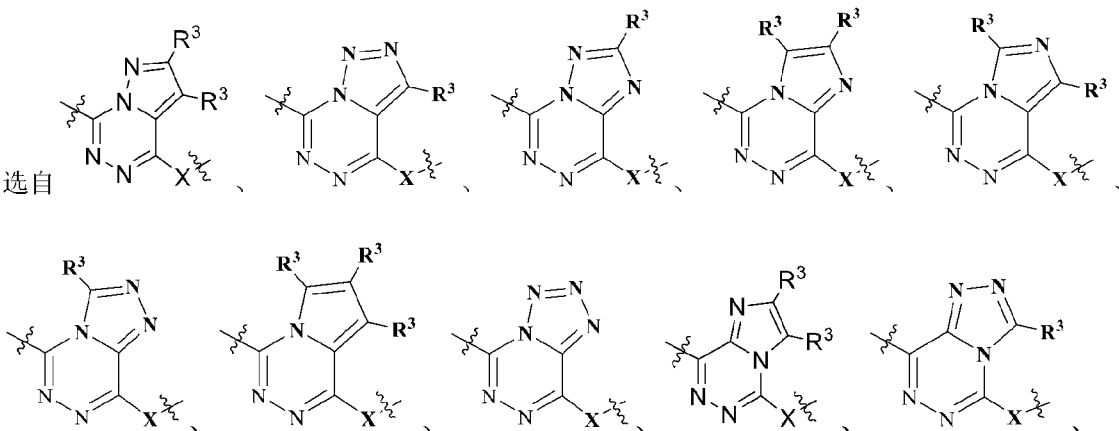
8. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 结构单元

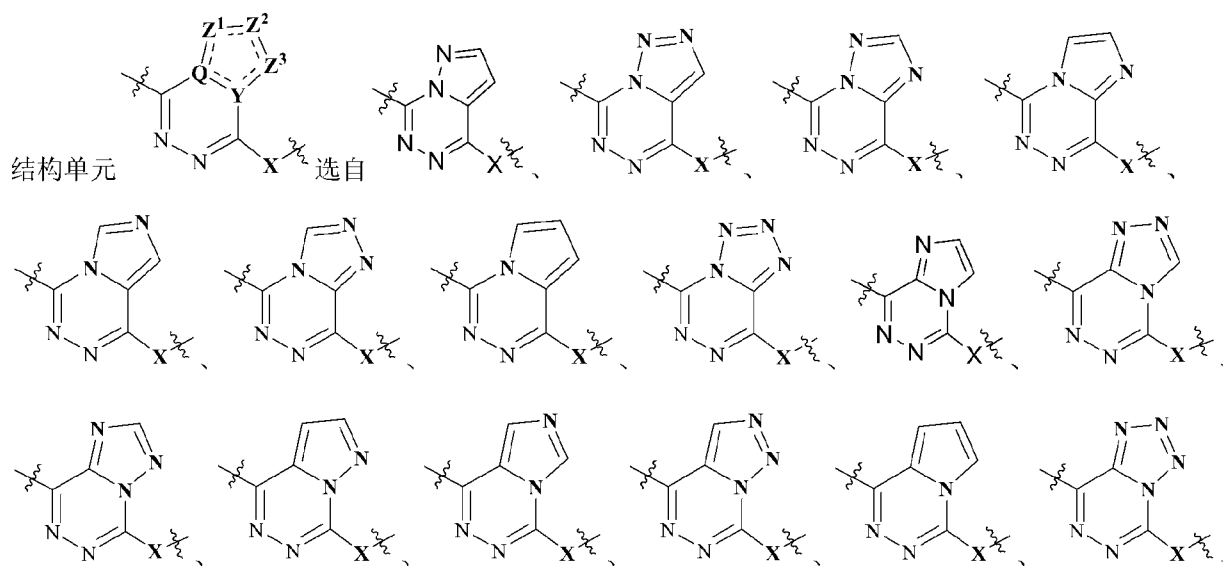
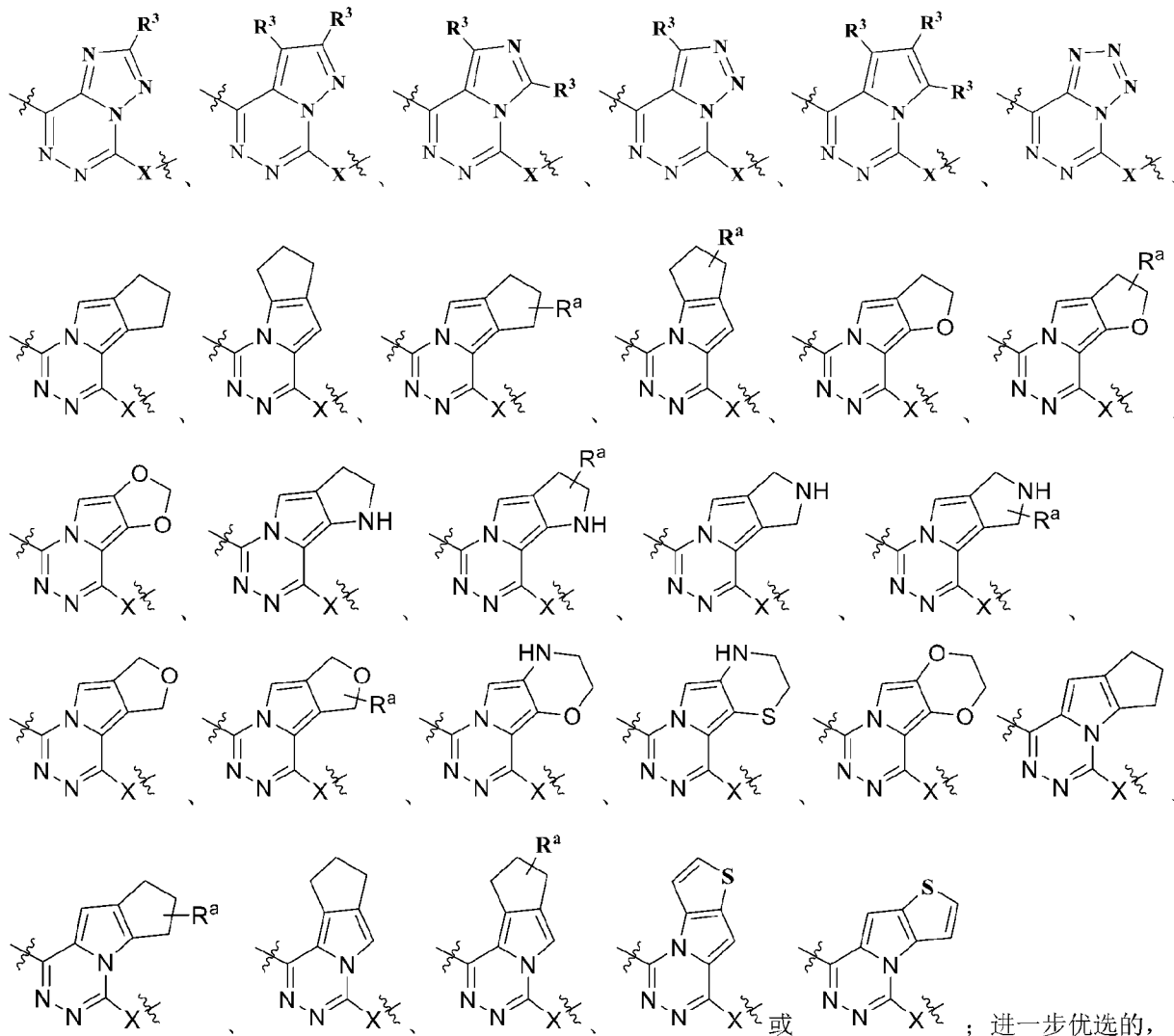


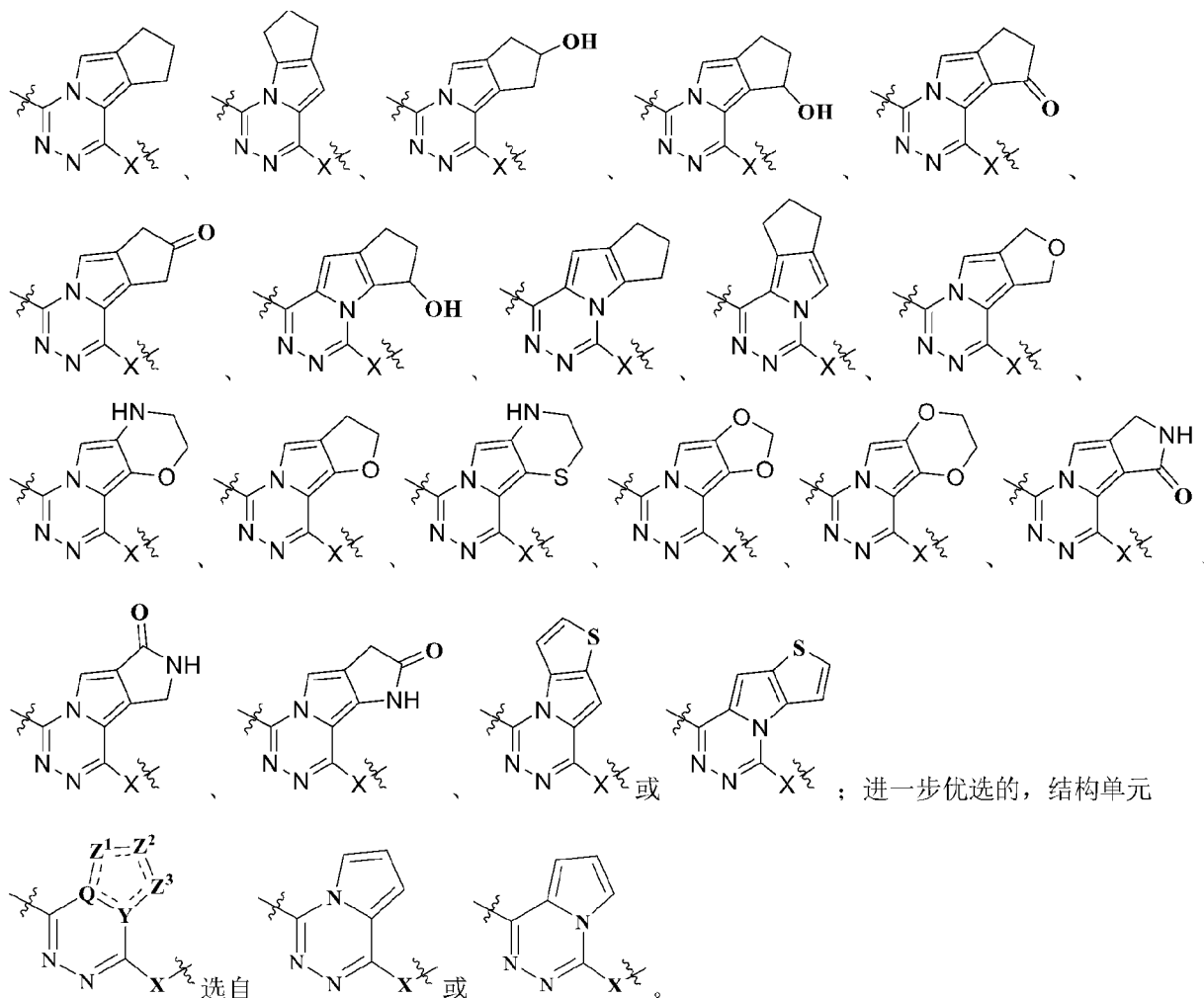


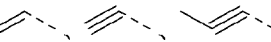


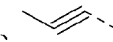


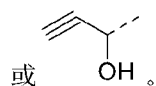
选自







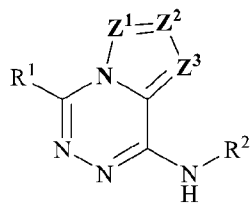
9. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, X 选自 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-(\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6))_m-$ 。
10. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, R^1 选自 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代; 优选的, R^1 选自苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑环、异噻唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基, 所述苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑环、异噻唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代; 进一步优选的, R^1 选自苯基, 所述苯基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^a 取代。
11. 如权利要求 8 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 每个 R^a 各自独立地选自 OH、CN、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 $-(\text{CH}_2)_i\text{C}_{2-4}$ 炔基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 $-(\text{CH}_2)_i\text{C}_{2-4}$ 炔基任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、 NH_2 或 CN 取代; 优选的, 每个 R^a 各自独立地选自 F、Cl、=O、OH、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、 CF_3CH_2- 、CN、、、、、



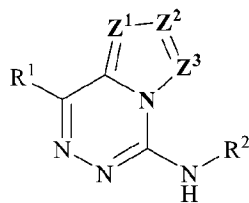
12. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, R^2 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-(CH_2)_iC_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_i-(3-6)$ 元杂环烷基)、 $-(CH_2)_i$ -苯基或 $-(CH_2)_i$ -(5-6 元杂芳基), 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^b 取代; 优选的, R^2 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑环、异噻唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基, 所述 R^2 任选独立地被 1、2 或 3 个 R^b 取代; 进一步优选的, R^2 选自哌啶基, 所述哌啶基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^b 取代。

13. 如权利要求 10 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 每个 R^b 各自独立地选自 OH、CN、 NH_2 、卤素、=O、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、氧杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、氮杂环丁基、 $-S(=O)_2-CH_3$ 、 $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-S(=O)_2-NH-CH_3$ 、 $-S(=O)_2-NH-CH_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2$ -环丙基、 $-S(=O)_2-NH$ -环丙基、 $-S(=O)(NH)-CH_3$ 、 $-S(=O)(NH)-CH_2CH_3$ 或 $-S(=O)(NH)$ -环丙基, 所述甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲硫基、乙硫基、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)_2-CH_3$ 、 $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2-NH-CH_3$ 、 $-S(=O)_2-NH-CH_2CH_3$ 、 $-S(=O)(NH)-CH_3$ 或 $-S(=O)(NH)-CH_2CH_3$ 任选独立地被 1、2 或 3 个卤素、OH、 NH_2 或 CN 取代; 所述环丙基、环丁基、氧杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、氮杂环丁基、 $-S(=O)_2$ -环丙基、 $-S(=O)_2-NH$ -环丙基或 $-S(=O)(NH)$ -环丙基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^c 取代; 优选的, 每个 R^b 各自独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、甲基、三氟甲基、乙基、2-羟基乙基、 $-S(=O)_2-CH_3$ 、 $-S(=O)_2-NH_2$ 、 $-S(=O)_2$ -环丙基或 $-S(=O)(NH)-CH_3$ 。

14. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其选自式 (I-1a) 化合物或式 (I-1b) 化合物, 或其药学上可接受的盐,



式 (I-1a)

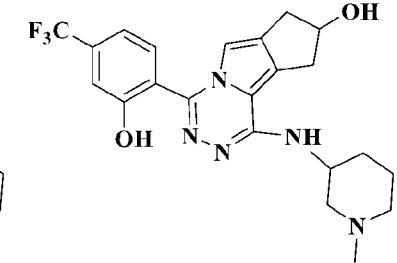
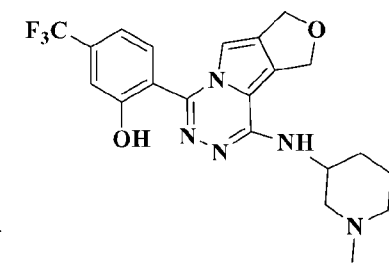
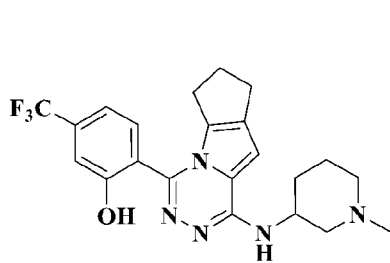
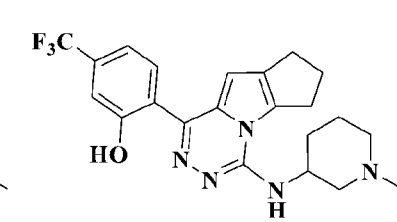
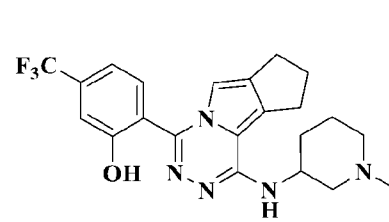
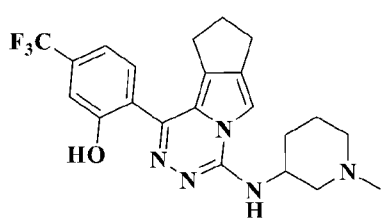
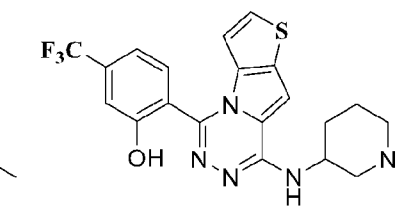
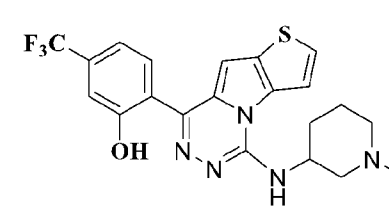
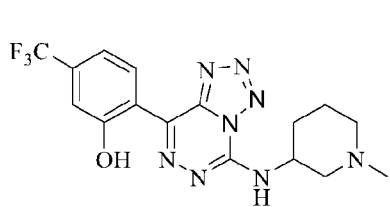
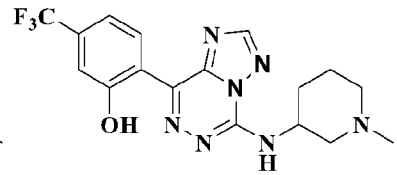
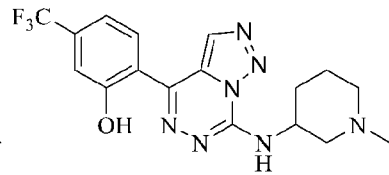
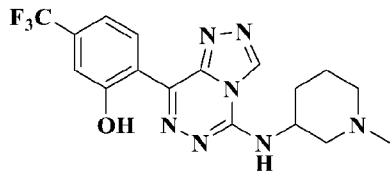
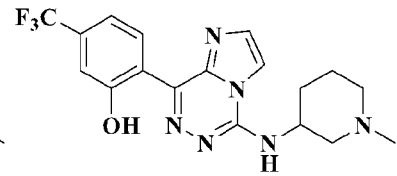
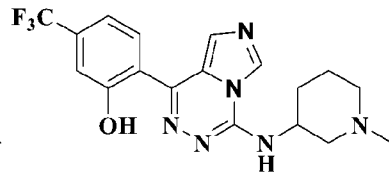
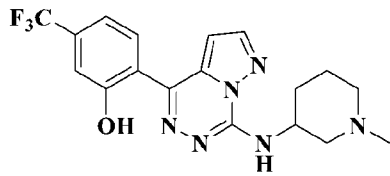
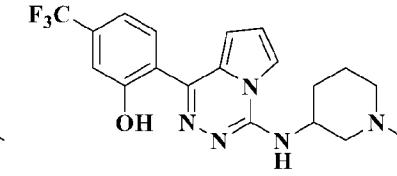
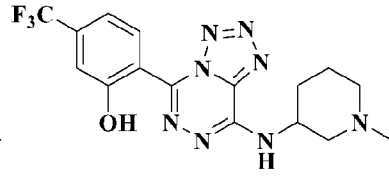
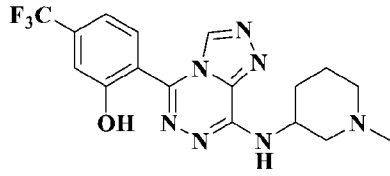
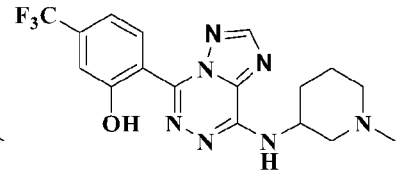
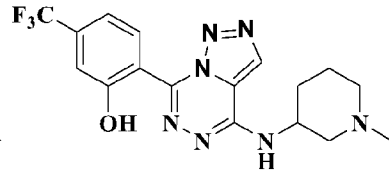
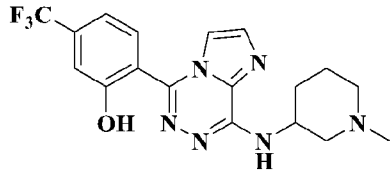
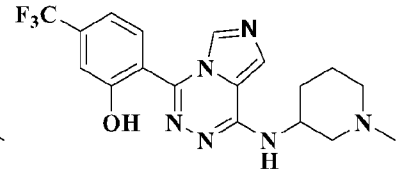
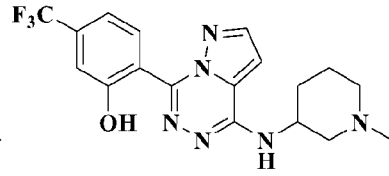
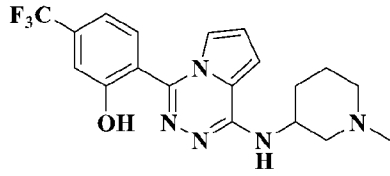


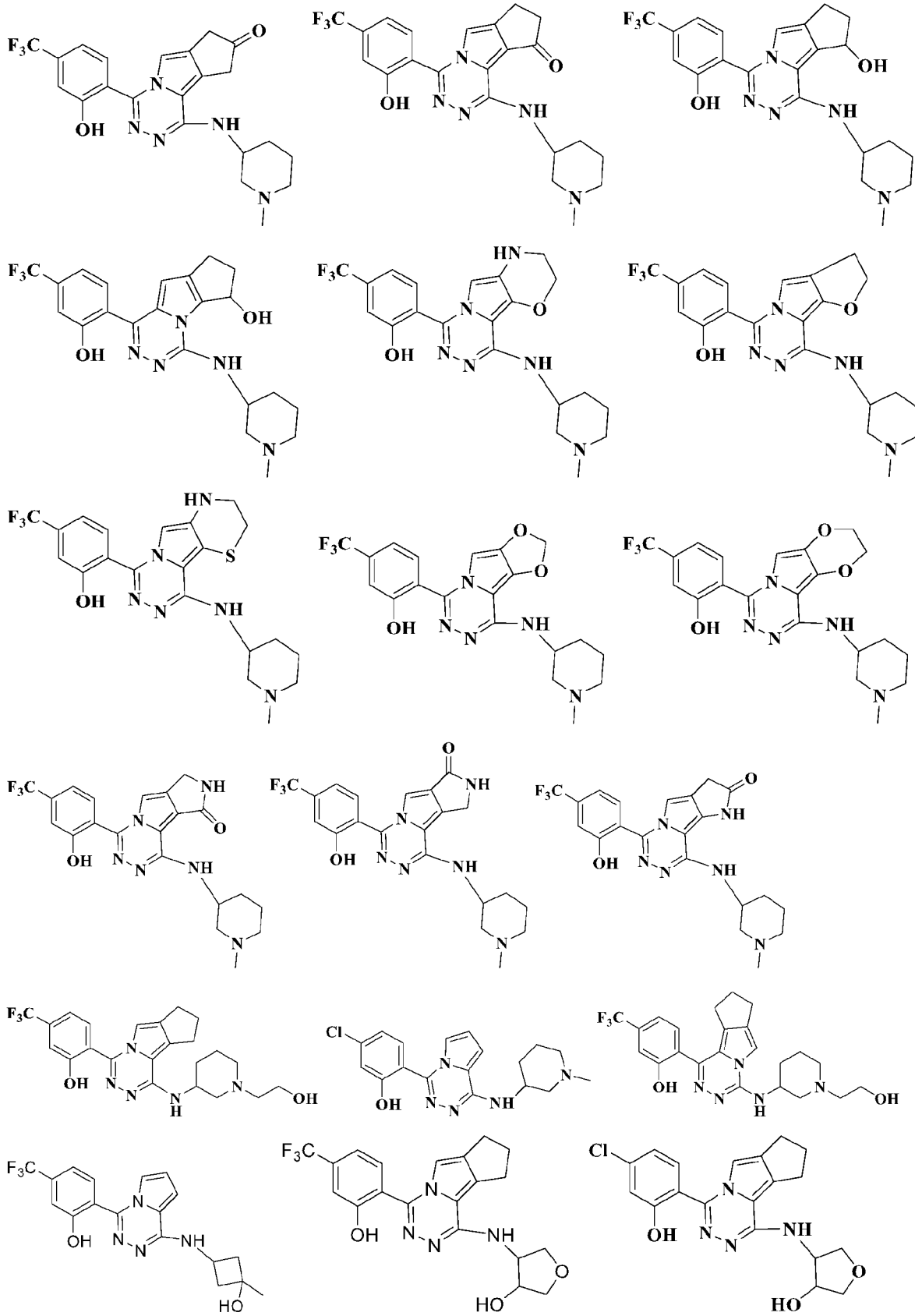
式 (I-1b)

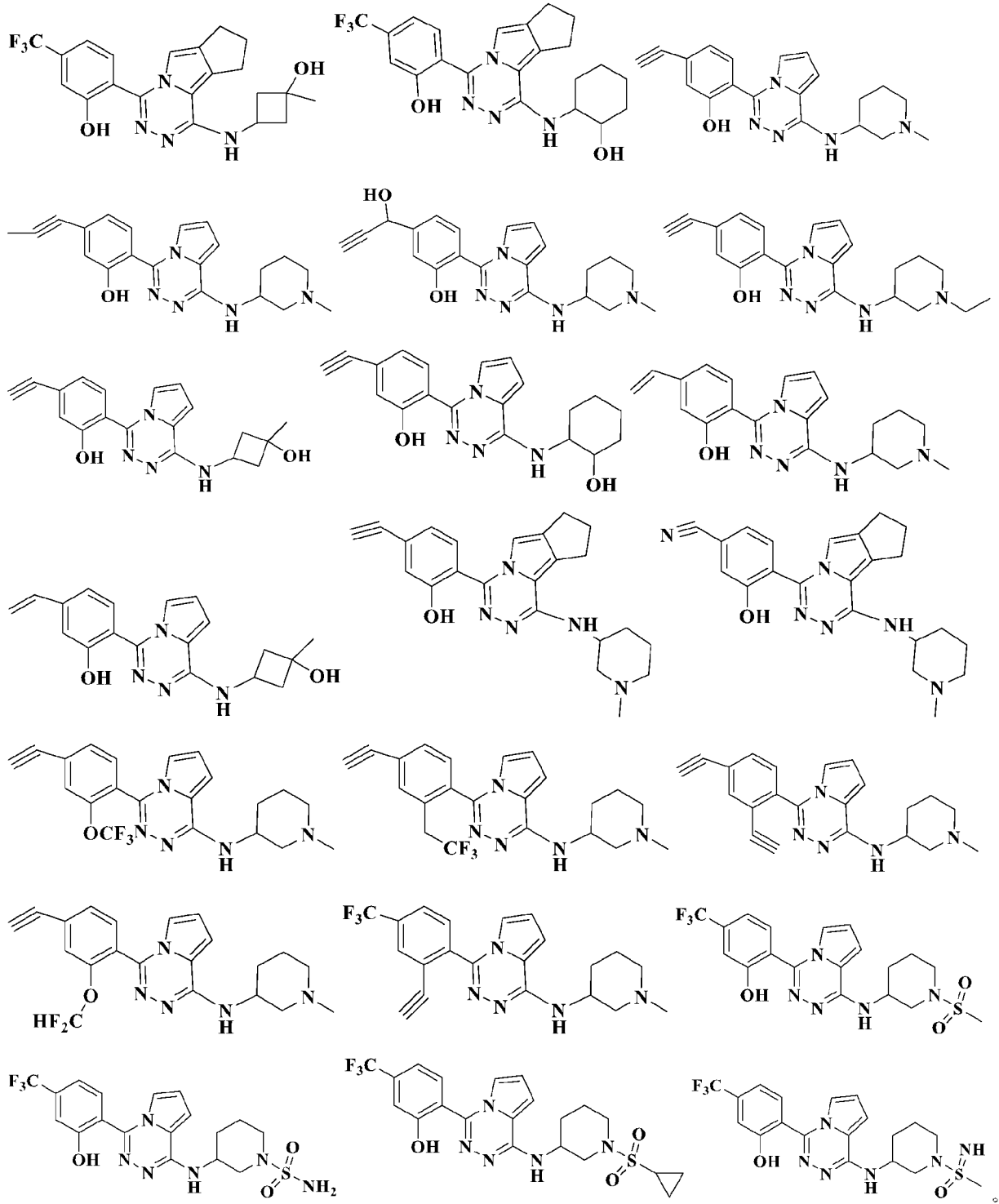
其中,

R^1 、 R^2 、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 如权利要求 1 中所定义。

15. 下式化合物或其药学上可接受的盐,







16. 一种药物组合物，其含有治疗有效量的权利要求 1-15 所述的化合物或其药学上可接受的盐。

17. 权利要求 1-15 所述的化合物或其药学上可接受的盐，权利要求 16 所述的药物组合物在制备治疗或预防 NLRP3 炎性小体介导的疾病的药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/142013

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D487/04(2006.01)i; A61K31/53(2006.01)i; A61P29/00(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:C07D,A61K,A61P		
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)		
CNTXT, VEN, ENTXT, CNKI, 万方, WANFANG, Web of Science, STN: 哒嗪, 炎性小体, 稠, pyridazin, NLRP3, inflammasome, fused, condensed, 权利要求以及说明书实施例化合物涉及的结构检索, structural search related to the claims and description embodiment compounds		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 115417856 A (CHENGDU AORUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 02 December 2022 (2022-12-02) claims 1-4, 7, and 9-10, and description, embodiment 89	1-17
PX	CN 116410140 A (TRANSTHERA (NANJING) TECHNOLOGY CO., LTD.) 11 July 2023 (2023-07-11) claims 1 and 15-17, and description, paragraphs 179-193	1-17
PX	CN 116789674 A (HANGZHOU HIGHLIGHTLL PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 September 2023 (2023-09-22) claims 1-20, 21, 25-26, and 28	1-17
PX	WO 2023028534 A1 (PTC THERAPEUTICS INC.) 02 March 2023 (2023-03-02) claims 1-2, 9-18, and 20-22, and description, table 1	1-17
PX	WO 2023088856 A1 (HOFFMANN LA ROCHE AG et al.) 25 May 2023 (2023-05-25) claims 1-28, and description, embodiments 1-19	1-17
PX	WO 2023159148 A2 (PTC THERAPEUTICS INC. et al.) 24 August 2023 (2023-08-24) claims 1-10, and description, pages 4-8	1-17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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		Date of mailing of the international search report
29 February 2024		21 March 2024
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/142013

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2023186020 A1 (HANGZHOU HIGHLIGHTLL PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 05 October 2023 (2023-10-05) claims 1-28	1-17
PX	WO 2023278438 A1 (ZOMAGEN BIOSCIENCES LTD.) 05 January 2023 (2023-01-05) claims 22-47 and 74-102, and description, paragraphs 88-95, and embodiments 13-18 and 24-27	1-17
E	WO 2024013395 A1 (AC IMMUNE SA) 18 January 2024 (2024-01-18) claims 12-14 and 16-17, and description, embodiments 1 and 12	1-17
A	CN 113784957 A (NOVARTIS AG) 10 December 2021 (2021-12-10) claims 1-19	1-17
A	CN 115433163 A (TRANSTHERA (NANJING) TECHNOLOGY CO., LTD.) 06 December 2022 (2022-12-06) claims 1-17	1-17
A	TW 202231281 A (TUOJIE BIOTECH(SHANGHAI) CO., LTD.) 16 August 2022 (2022-08-16) claims 1-64	1-17
A	US 2022340567 A1 (VENTUS THERAPEUTICS U.S., INC.) 27 October 2022 (2022-10-27) claims 1-48	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/142013

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	115417856	A	02 December 2022	WO	2023051761	A1	06 April 2023
CN	116410140	A	11 July 2023	TW	202327604	A	16 July 2023
				WO	2023131277	A1	13 July 2023
CN	116789674	A	22 September 2023	None			
WO	2023028534	A1	02 March 2023	None			
WO	2023088856	A1	25 May 2023	TW	202334153	A	01 September 2023
WO	2023159148	A2	24 August 2023	WO	2023159148	A3	05 October 2023
WO	2023186020	A1	05 October 2023	None			
WO	2023278438	A1	05 January 2023	TW	202319054	A	16 May 2023
WO	2024013395	A1	18 January 2024	US	2024034735	A1	01 February 2024
CN	113784957	A	10 December 2021	US	2020361899	A1	19 November 2020
				US	11254653	B2	22 February 2022
				DOP	2021000228	A	15 December 2021
				JOP	20210307	A1	30 January 2023
				ECSP	21080740	A	30 December 2021
				BR	112021022796	A2	12 April 2022
				US	2022251067	A1	11 August 2022
				PE	20220133	A1	27 January 2022
				IL	287042	A	01 December 2021
				JP	2022532354	A	14 July 2022
				CA	3138226	A1	26 November 2020
				WO	2020234715	A1	26 November 2020
				AU	2020277738	A1	18 November 2021
				AU	2020277738	B2	02 March 2023
				KR	20220008887	A	21 January 2022
				US	2020361898	A1	19 November 2020
				US	11208399	B2	28 December 2021
				SG	11202111029	PA	30 December 2021
				MX	2021013941	A	11 March 2022
				CO	2021015030	A2	30 November 2021
				AR	119731	A1	05 January 2022
				EP	3969441	A1	23 March 2022
				CR	20210552	A	26 November 2021
				TW	202110809	A	16 March 2021
				CU	20210094	A7	06 June 2022
				CL	2021003012	A1	09 September 2022
CN	115433163	A	06 December 2022	WO	2022253326	A1	08 December 2022
TW	202231281	A	16 August 2022	WO	2022135567	A1	30 June 2022
US	2022340567	A1	27 October 2022	IL	308378	A	01 January 2024
				KR	20230167394	A	08 December 2023
				BR	112023020483	A2	21 November 2023
				TW	202304905	A	01 February 2023
				CO	2023013356	A2	30 October 2023
				TW	202330522	A	01 August 2023
				AU	2023263450	A1	23 November 2023
				IL	307303	A	01 November 2023
				CA	3214676	A1	13 October 2022
				US	11319319	B1	03 May 2022

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/142013

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		AU 2022256052 A1	16 November 2023
		US 2023159526 A1	25 May 2023
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>			

A. 主题的分类 C07D487/04(2006.01)i; A61K31/53(2006.01)i; A61P29/00(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:C07D,A61K,A61P 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)) CNTXT,VEN,ENTXT,CNKI,万方,Web of Science,STN, 哒嗪, 炎性小体, 稠, pyridazin, NLRP3,inflammasome, fused, condensed, 权利要求以及说明书实施例化合物涉及的结构检索。		
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
X	CN 115417856 A (成都奥睿药业有限公司) 2022年12月2日 (2022 - 12 - 02) 权利要求1-4、7、9-10, 说明书实施例89	1-17
PX	CN 116410140 A (药捷安康(南京)科技股份有限公司) 2023年7月11日 (2023 - 07 - 11) 权利要求1、15-17, 说明书第179-193段	1-17
PX	CN 116789674 A (杭州高光制药有限公司) 2023年9月22日 (2023 - 09 - 22) 权利要求1-20,21,25-26,28	1-17
PX	WO 2023028534 A1 (PTC THERAPEUTICS INC) 2023年3月2日 (2023 - 03 - 02) 权利要求1-2、9-18、20-22, 说明书表1	1-17
PX	WO 2023088856 A1 (HOFFMANN LA ROCHE AG et al.) 2023年5月25日 (2023 - 05 - 25) 权利要求1-28, 说明书实施例1-19	1-17
PX	WO 2023159148 A2 (PTC THERAPEUTICS INC et al.) 2023年8月24日 (2023 - 08 - 24) 权利要求1-10, 说明书第4-8页	1-17
PX	WO 2023186020 A1 (HANGZHOU HIGHLIGHTLL PHARMACEUTICAL CO LTD) 2023年10月5日 (2023 - 10 - 05) 权利要求1-28	1-17
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 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 2024年2月29日	国际检索报告邮寄日期 2024年3月21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	授权官员 朱亚莉 电话号码 (+86) 027-59182830	

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
PX	WO 2023278438 A1 (ZOMAGEN BIOSCIENCES LTD) 2023年1月5日 (2023 - 01 - 05) 权利要求22-47、74-102, 说明书第88-95段, 实施例13-18、24-27	1-17
E	WO 2024013395 A1 (AC IMMUNE SA) 2024年1月18日 (2024 - 01 - 18) 权利要求12-14、16-17, 说明书实施例1、12	1-17
A	CN 113784957 A (诺华股份有限公司) 2021年12月10日 (2021 - 12 - 10) 权利要求1-19	1-17
A	CN 115433163 A (药捷安康(南京)科技股份有限公司) 2022年12月6日 (2022 - 12 - 06) 权利要求1-17	1-17
A	TW 202231281 A (TUOJIE BIOTECH SHANGHAI CO LTD) 2022年8月16日 (2022 - 08 - 16) 权利要求1-64	1-17
A	US 2022340567 A1 (VENTUS THERAPEUTICS U S INC) 2022年10月27日 (2022 - 10 - 27) 权利要求1-48	1-17

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/142013

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)
CN	115417856	A	2022年12月2日	WO	2023051761	A1	2023年4月6日
CN	116410140	A	2023年7月11日	TW	202327604	A	2023年7月16日
				WO	2023131277	A1	2023年7月13日
CN	116789674	A	2023年9月22日	无			
WO	2023028534	A1	2023年3月2日	无			
WO	2023088856	A1	2023年5月25日	TW	202334153	A	2023年9月1日
WO	2023159148	A2	2023年8月24日	WO	2023159148	A3	2023年10月5日
WO	2023186020	A1	2023年10月5日	无			
WO	2023278438	A1	2023年1月5日	TW	202319054	A	2023年5月16日
WO	2024013395	A1	2024年1月18日	US	2024034735	A1	2024年2月1日
CN	113784957	A	2021年12月10日	US	2020361899	A1	2020年11月19日
				US	11254653	B2	2022年2月22日
				DOP	2021000228	A	2021年12月15日
				JOP	20210307	A1	2023年1月30日
				ECSP	21080740	A	2021年12月30日
				BR	112021022796	A2	2022年4月12日
				US	2022251067	A1	2022年8月11日
				PE	20220133	A1	2022年1月27日
				IL	287042	A	2021年12月1日
				JP	2022532354	A	2022年7月14日
				CA	3138226	A1	2020年11月26日
				WO	2020234715	A1	2020年11月26日
				AU	2020277738	A1	2021年11月18日
				AU	2020277738	B2	2023年3月2日
				KR	20220008887	A	2022年1月21日
				US	2020361898	A1	2020年11月19日
				US	11208399	B2	2021年12月28日
				SG	11202111029	PA	2021年12月30日
				MX	2021013941	A	2022年3月11日
				CO	2021015030	A2	2021年11月30日
				AR	119731	A1	2022年1月5日
				EP	3969441	A1	2022年3月23日
				CR	20210552	A	2021年11月26日
				TW	202110809	A	2021年3月16日
				CU	20210094	A7	2022年6月6日
				CL	2021003012	A1	2022年9月9日
CN	115433163	A	2022年12月6日	WO	2022253326	A1	2022年12月8日
TW	202231281	A	2022年8月16日	WO	2022135567	A1	2022年6月30日
US	2022340567	A1	2022年10月27日	IL	308378	A	2024年1月1日
				KR	20230167394	A	2023年12月8日
				BR	112023020483	A2	2023年11月21日
				TW	202304905	A	2023年2月1日
				CO	2023013356	A2	2023年10月30日
				TW	202330522	A	2023年8月1日
				AU	2023263450	A1	2023年11月23日
				IL	307303	A	2023年11月1日
				CA	3214676	A1	2022年10月13日
				US	11319319	B1	2022年5月3日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/142013

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)
		AU	2022256052	A1	2023年11月16日
-----		US	2023159526	A1	2023年5月25日