(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
2025 年 2 月 6 日 (06.02.2025)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2025/026270 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/108192

(22) 国际申请日: 2024 年 7 月 29 日 (29.07.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202310946477.8	2023年7月28日 (28.07.2023)	CN
202311087184.5	2023年8月25日 (25.08.2023)	CN
202311110642.2	2023年8月30日 (30.08.2023)	CN
202311269491.5	2023年9月27日 (27.09.2023)	CN
202311372605.9	2023年10月20日 (20.10.2023)	CN
202311546779.2	2023年11月17日 (17.11.2023)	CN
202311690443.3	2023年12月8日 (08.12.2023)	CN
202311866263.6	2023年12月29日 (29.12.2023)	CN
202410140555.X	2024年1月31日 (31.01.2024)	CN
202410241733.8	2024年3月1日 (01.03.2024)	CN
202410385768.9	2024年3月29日 (29.03.2024)	CN
202410587643.4	2024年5月11日 (11.05.2024)	CN
202410882329.9	2024年7月2日 (02.07.2024)	CN

(71) 申请人: 上海翰森生物医药科技有限公司 (**SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区（上海）自由贸易试验区金科路 3728 号 11 幢, Shanghai 201203 (CN)。 江苏豪森药业集团有限公司 (**JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。

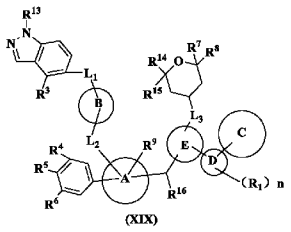
(72) 发明人: 毛枭峰 (**MAO, Xiaofeng**); 中国上海市浦东新区（上海）自由贸易试验区金科路3728号11幢, Shanghai 201203 (CN)。 汪军 (**WANG, Jun**); 中国上海市浦东新区（上海）自由贸易试验区金科路3728号11幢, Shanghai 201203 (CN)。 苏熠东 (**SU, Yidong**); 中国上海市浦东新区（上海）自由贸易试验区金科路3728号11幢, Shanghai 201203 (CN)。 俞文胜 (**YU, Wensheng**); 中国上海市浦东新区（上海）自由贸易试验区金科路3728号11幢, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (**GE CHENG & CO., LTD.**); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼10层, Beijing 100738 (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。

(54) **Title:** BENZO NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC DERIVATIVE REGULATOR, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种苯并含氮杂环类衍生物调节剂、其制备方法和应用



(XIX)

(57) **Abstract:** A benzo nitrogen-containing heterocyclic derivative regulator, a preparation method therefor and a use thereof. Particularly, the present invention relates to a compound represented by general formula (XIX), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing the compound, and a use of the compound as a regulator in the preparation of drugs for treating metabolic diseases and related diseases, wherein each substituent in the general formula (XIX) is the same as the definition in the description.

(57) 摘要: 一种苯并含氮杂环类衍生物调节剂、其制备方法和应用。特别地，涉及通式(XIX)所示的化合物、其制备方法及含有该化合物的药物组合物，及其作为调节剂在制备治疗代谢疾病及相关疾病的药物中的应用，其中通式(XIX)中的各取代基与说明书中的定义相同。

WO 2025/026270 A1

(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))。

一种苯并含氮杂环类衍生物调节剂、其制备方法和应用

技术领域

本发明属于医药生物领域，具体涉及一种苯并含氮杂环类衍生物调节剂及其制备方法和应用。

背景技术

糖尿病（diabetes mellitus）是一种常见的内分泌代谢疾病，由多种原因引起代谢紊乱而导致多系统、多脏器损害。发病率高，全球大约有 4.25 亿名糖尿病患者，中国的糖尿病发病率约为 10%，其中 II 型糖尿病占 90%，而且患病率仍在增加，患病年龄日趋年轻化。

目前针对 II 型糖尿病的治疗已有多类药物上市，包括胰岛素、双胍类、胰高血糖素样肽-1（glucagon-likepeptide 1, GLP-1）受体激动剂、二肽基肽酶（DPP-IV）抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT-2）抑制剂、α-糖苷酶抑制剂等，其中 GLP-1 受体激动剂最受关注。

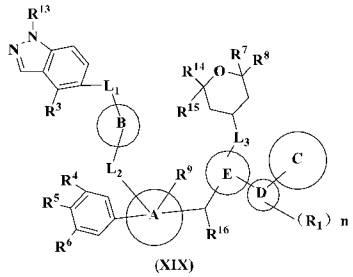
GLP-1 是由人肠道 L 细胞分泌的一种肽类激素，其受体分布在胰岛细胞、多种胃肠道细胞、中枢神经系统以及外周神经系统的神经元中，GLP-1 受体激活后具有促进胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌、抑制食欲和延缓胃排空等生理作用。临床证据显示，对比其他降血糖药物，GLP-1 受体激动剂具有更好的降血糖效果，不容易出现低血糖等副作用。此外还具有额外的心血管收益，且可减少食物摄取和延缓胃排空，有利于控制体重。

目前已上市的 GLP-1 受体激动剂均为多肽类药物，大多需要皮下给药，患者的依从性不佳，而口服多肽的生物利用度非常低。所以开发口服小分子 GLP-1 受体激动剂存在着很大的临床需求。

目前尚无小分子 GLP-1 受体激动剂获批，存在巨大的临床需求。成本更低，顺应性更佳的口服小分子 GLP-1 受体激动剂有治疗多种代谢类疾病的潜力，具有广阔的市场前景。

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式（XIX)所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(XIX)

其中，

R^{13} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

Conjupro EX1005
Page 3 of 295

L_1、L_2 或 L_3 各自独立地选自键、C_{2-4} 亚烯基、C_{2-4} 亚炔基或-$(CH_2)_{n1}$-；

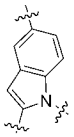
环 A 选自 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 氘代卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

环 C 选自 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 氘代卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

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

环 E 选自 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，环 E 为，任选的被甲基、乙基、甲氧基或乙氧基中的一个或多个取代基所取代；

R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{14}、R^{15} 或 R^{16} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$ 或$(=C)R_{c3}R_{c4}$，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$ 或$(=C)R_{c3}R_{c4}$，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{c1}、R_{c3} 或 R_{c4} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、-$(CH_2)_{m2}OR_{c2}$、-$(CH_2)_{m3}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 或-$(CH_2)_{m4}C(O)OR_{a2}$，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、-$(CH_2)_{m2}OR_{c2}$、-$(CH_2)_{m3}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 或-$(CH_2)_{m4}C(O)OR_{a2}$，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、

Conjupro EX1005
Page 4 of 295

C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{a2}、R_{b1}或R_{c2}各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者， R^9或R^{16}分别与其相连的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基；

或者，当n不为1时，

R^1和R^1、R^2和R^1、R^4和R^5、R^5和R^6、R^7和R^8分别与其相连的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n、n1、m1、m2、m3或m4各自独立地选自0、1、2、3、4或5。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XIX)化合物：

R^{13}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^{13}选自-CD_3、氢、氘、氟、氯、溴、甲基或环丙基，所述的甲基或环丙基，任选的进一步被氘、卤素或C_{1-3}烷基中的一个或多个取代基所取代。

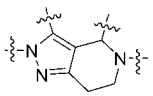
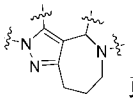
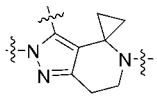
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XIX)化合物：

环A选自C_{3-12}环烷基、含有1-3个选自N、O或S原子的3-12元杂环基、C_{6-12}芳基或含有1-3个选自N、O或S原子的5-12元杂芳基；

优选地，环A选自C_{6-12}环烷基、含有1-3个N、O或S原子的6-12元杂环基或含有1-3

Conjupro EX1005
Page 5 of 295

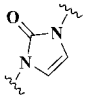
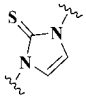
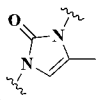
个 N、O 或 S 原子的 6-12 元杂芳基；

更优选地，环 A 选自 、或。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XIX)化合物：

环 B 选自 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基；任选的进一步被氘、卤素、氨基、氧代基、巯基、硫代基或 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

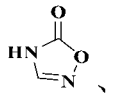
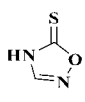
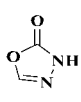
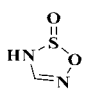
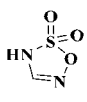
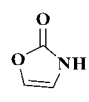
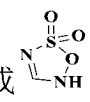
优选地，环 B 选自 C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-8 元杂芳基；任选的进一步被氘、卤素、氨基、氧代基、硫代基或 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地，环 B 选自 、或，任选的进一步被氘、卤素、氨基、氧代基、硫代基或 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XIX)化合物：

环 C 选自 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-8 元杂芳基；任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基或 C_{1-3} 氘代卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，环 C 选自 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 3-8 元杂环基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基；任选地进一步被氘、羟基、硫代基、氧代基或 C_{1-3} 卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地，环 C 选自 、、、、、或；任选地进一步被氘、羟基、硫代基或氧代基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XIX)化合物：

环 D 选自 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基；

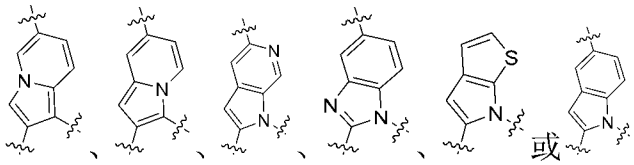
优选地，环 D 选自 C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-8 元杂芳基；

更优选地，环 D 选自、、 或 。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XIX)化合物：

环 E 选自 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 3-10 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

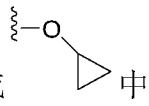
Conjupro EX1005
Page 6 of 295

优选地，环 E 选自、、、、或，任选的被甲基、乙基、甲氧基或乙氧基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XIX)化合物：

R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{14}、R^{15}或R^{16}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10}芳基、5-8 元杂芳基、$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$或$(=C)R_{c3}R_{c4}$，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10}芳基、5-8 元杂芳基、$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$或$(=C)R_{c3}R_{c4}$，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{14}、R^{15}或R^{16}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$或$(=C)R_{c3}R_{c4}$，所述的氨基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$或$(=C)R_{c3}R_{c4}$，任选的进一步被氘、氨基、卤素、氘代甲基、羟基、甲基、环丙基、氧代基、硫代基、C_{1-3}烷基或C_{1-3}烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地，R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{14}、R^{15}或R^{16}各自独立地选自氢、氧代基、硫代基、氰基、甲基、氟、氯、环丙基、乙炔基、$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$或$(=C)R_{c3}R_{c4}$，所述的环丙基、乙炔基、$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$或$(=C)R_{c3}R_{c4}$，任选的进一步被氘、氟、氯、溴、羟基、$-CD_3$、甲基、乙基、环丙基、氧代基、硫代基或中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XIX)化合物：

R_{c1}、R_{c3}或R_{c4}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10}芳基、5-8 元杂芳基、$-(CH_2)_{m2}OR_{c2}$、$-(CH_2)_{m3}C(O)NR_{a1}R_{b1}$或$-(CH_2)_{m4}C(O)OR_{a2}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$氘代卤代烷基、$C_{1-3}$羟烷基、$C_{1-3}$氘代羟烷基、$C_{1-3}$硫烷基、$C_{1-3}$氘代硫烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$氘代烷氧基、$C_{1-3}$卤代烷氧基、$C_{1-3}$氘代卤代烷氧基、$C_{2-4}$烯基、$C_{2-4}$炔基、$C_{3-6}$环烷基、3-6 元杂环基、$C_{6-10}$芳基、5-8 元杂芳基、$-(CH_2)_{m2}OR_{c2}$、$-(CH_2)_{m3}C(O)NR_{a1}R_{b1}$或$-(CH_2)_{m4}C(O)OR_{a2}$，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-8 元杂芳基中的一个

Conjupro EX1005
Page 7 of 295

或多个取代基所取代；

优选地，R_{c1}、R_{c3} 或 R_{c4} 选自氟、甲基、氰基、$-CH_2F$、二氟甲基、三氟甲基、乙炔基、甲硫基、氨基、环丙基、氧杂环丁烷、苯基、$-(CH_2)_{m2}OR_{c2}$、$-(CH_2)_{m3}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 或 $-(CH_2)_{m4}C(O)OR_{a2}$，所述的氨基、甲基、$-CH_2F$、二氟甲基、三氟甲基、乙炔基、甲硫基、环丙基、氧杂环丁烷、苯基、$-(CH_2)_{m2}OR_{c2}$、$-(CH_2)_{m3}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 或 $-(CH_2)_{m4}C(O)OR_{a2}$，任选地进一步被氘、卤素、甲氧基、氘代甲基或羟基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XIX)化合物：

R_{a1}、R_{a2}、R_{b1} 或 R_{c2} 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{a1}、R_{a2}、R_{b1} 或 R_{c2} 各自独立的选自氟、甲基、乙基、$-CH_2F$、氰基、二氟甲基、三氟甲基、乙炔基、甲硫基、氨基、环丙基、氧杂环丁烷或苯基，所述的氨基、甲基、乙基、$-CH_2F$、二氟甲基、三氟甲基、乙炔基、甲硫基、环丙基、氧杂环丁烷或苯基，任选地进一步被氘、卤素、甲氧基、氘代甲基或羟基中的一个或多个取代基所取代。

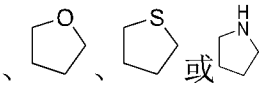
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XIX)化合物：

R^9 或 R^{16} 分别与其相连的原子链接形成 C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-8 元杂芳基；

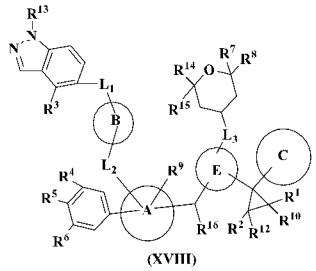
优选地， R^9 或 R^{16} 分别与其相连的原子链接形成环丙基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XIX)化合物：

R^1 和 R^1、R^2 和 R^1、R^4 和 R^5、R^5 和 R^6、R^7 和 R^8 分别与其相连的原子链接形成 C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-8 元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^1 和 R^1、R^2 和 R^1、R^4 和 R^5、R^5 和 R^6、R^7 和 R^8 分别与其相连的原子链接形成环丙基、，任选的进一步被氘、氟、氯、溴、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、甲基或乙基中的一个或多个取代基所取代。

本发明的目的在于提供一种通式（XVIII)所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(XVIII)

其中，

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{14}、R^{15} 或 R^{16} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{c1}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-(CH_2)_{m2}OR_{c2}$、$-(CH_2)_{m3}C(O)NR_{a1}R_{b1}$或$-(CH_2)_{m4}C(O)OR_{a2}$，所述的氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$氘代烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{1-6}$氘代卤代烷基、$C_{1-6}$羟烷基、$C_{1-6}$氘代羟烷基、$C_{1-6}$硫烷基、$C_{1-6}$氘代硫烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$氘代烷氧基、$C_{1-6}$卤代烷氧基、$C_{1-6}$氘代卤代烷氧基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$-(CH_2)_{m2}OR_{c2}$、$-(CH_2)_{m3}C(O)NR_{a1}R_{b1}$或$-(CH_2)_{m4}C(O)OR_{a2}$，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{a2}、R_{b1}或R_{c2}各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者， R^9或R^{16}分别与其相连的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基

Conjupro EX1005
Page 9 of 295

或 5-12 元杂芳基；

或者，

R^1 和 R^{10}、R^2 和 R^{12}、R^4 和 R^5、R^5 和 R^6、R^7 和 R^8、R^{10} 和 R^{12} 分别与其相连的原子链接形成 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

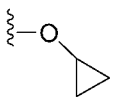
R^{13}、L_1、L_2、L_3、环 A、 环 B、环 C 、环 E 如通式（XIX）所述；

n1、m1、m2、m3 或 m4 各自独立地选自 0、1、2、3、4 或 5。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVIII)化合物：

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{14}、R^{15} 或 R^{16} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-8 元杂芳基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-8 元杂芳基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{14}、R^{15} 或 R^{16} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，所述的氨基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被氘、氨基、卤素、氘代甲基、羟基、甲基、环丙基、氧代基、硫代基、C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{14}、R^{15} 或 R^{16} 各自独立地选自氢、氧代基、硫代基、氰基、甲基、氟、氯、环丙基、乙炔基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，所述的环丙基、乙炔基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被氘、氟、氯、溴、羟基、-CD_3、甲基、乙基、环丙基、氧代基、硫代基或  中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVIII)化合物：

R_{c1} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-8 元杂芳基、-$(CH_2)_{m2}OR_{c2}$、-$(CH_2)_{m3}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 或-$(CH_2)_{m4}C(O)OR_{a2}$，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-8 元杂芳基、-$(CH_2)_{m2}OR_{c2}$、-$(CH_2)_{m3}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 或-

$(CH_2)_{m4}C(O)OR_{a2}$，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{c1} 选自氟、甲基、氰基、$-CH_2F$、二氟甲基、三氟甲基、乙炔基、甲硫基、氨基、环丙基、氧杂环丁烷、苯基、$-(CH_2)_{m2}OR_{c2}$、$-(CH_2)_{m3}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 或$-(CH_2)_{m4}C(O)OR_{a2}$，所述的氨基、甲基、$-CH_2F$、二氟甲基、三氟甲基、乙炔基、甲硫基、环丙基、氧杂环丁烷、苯基、$-(CH_2)_{m2}OR_{c2}$、$-(CH_2)_{m3}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 或$-(CH_2)_{m4}C(O)OR_{a2}$，任选地进一步被氘、卤素、甲氧基、氘代甲基或羟基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVIII)化合物：

R_{a1}、R_{a2}、R_{b1} 或 R_{c2} 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{a1}、R_{a2}、R_{b1} 或 R_{c2} 各自独立的选自氟、甲基、乙基、$-CH_2F$、氰基、二氟甲基、三氟甲基、乙炔基、甲硫基、氨基、环丙基、氧杂环丁烷或苯基，所述的甲基、乙基、$-CH_2F$、二氟甲基、三氟甲基、乙炔基、甲硫基、氨基、环丙基、氧杂环丁烷或苯基，任选地进一步被氘、卤素、甲氧基、氘代甲基或羟基中的一个或多个取代基所取代。

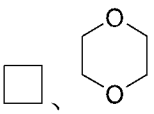
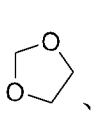
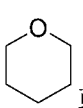
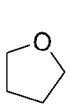
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVIII)化合物：

R^9 或 R^{16} 分别与其相连的原子链接形成 C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-8 元杂芳基；

优选地， R^9 或 R^{16} 分别与其相连的原子链接形成环丙基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVIII)化合物：

R^1 和 R^{10}、R^2 和 R^{12}、R^4 和 R^5、R^5 和 R^6、R^7 和 R^8、R^{10} 和 R^{12} 分别与其相连的原子链接形成 C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-8 元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

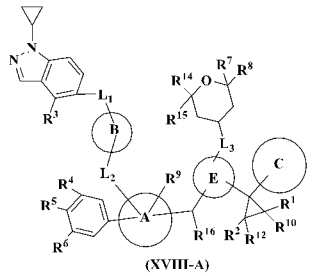
优选地，R^1 和 R^{10}、R^2 和 R^{12}、R^4 和 R^5、R^5 和 R^6、R^7 和 R^8、R^{10} 和 R^{12} 分别与其相连的原子链接形成环丙基、、、或，任选的进一步被氘、氟、氯、溴、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、甲基或乙基中的一个或多个取代基所取代。

Conjupro EX1005
Page 11 of 295

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVIII)化合物：

R^1 和 R^{10}、R^2 和 R^{12}、R^4 和 R^5、R^5 和 R^6、R^7 和 R^8、R^{10} 和 R^{12} 分别与其相连的原子链接形成环丙基、，任选的进一步被氘、氟、氯、溴、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、甲基或乙基中的一个或多个取代基所取代。

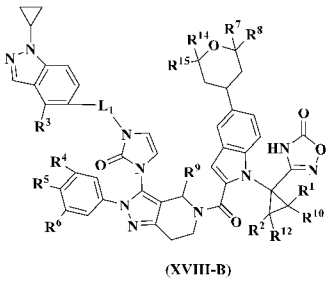
在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式（XVIII）化合物进一步如通式（XVIII-A）所示：



(XVIII-A)

其中，环 A、环 B、环 C、环 E、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、L_1、L_2 和 L_3 的定义如通式（XVIII）所述。

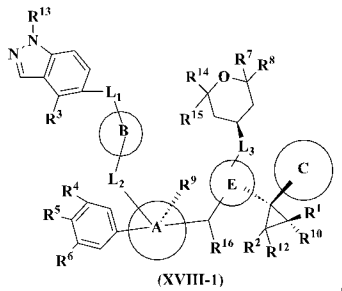
在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式（XVIII）化合物进一步如通式（XVIII-B）所示：



(XVIII-B)

其中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15} 和 L_1 的定义如通式（XVIII）所述。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式（XVIII）化合物进一步如通式（XVIII-1）所示：

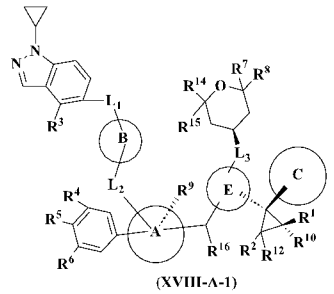


(XVIII-1)

。

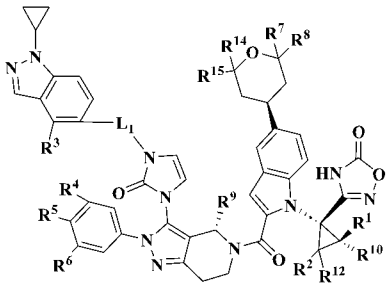
在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式（XVIII）化合物进一步如通式（XVIII-A-1）所示：

Conjupro EX1005
Page 12 of 295



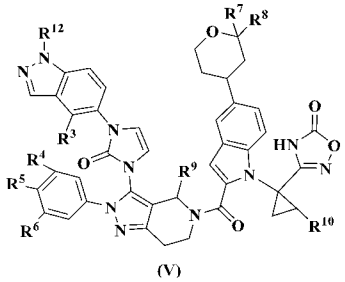
(XVIII-A-1)

在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式（XVIII）化合物进一步如通式（XVIII-B-1）所示：



(XVIII-B-1)

本发明的目的在于提供一种通式（V）所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐：



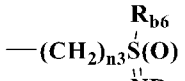
(V)

其中，

R^4、R^5或R^6各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R^5和R^6与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^3选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)\ R_{a3}R_{b3}$、

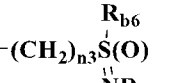

-$NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、-$(CH_2)_{n2}R_{a5}R_{b5}$ 或 ，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、-$NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{b5}、R_{a6} 或 R_{b6} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

或者，R_{a1} 和 R_{b1}、R_{a2} 和 R_{b2}、R_{a3} 和 R_{b3}、R_{a4} 和 R_{b4}、R_{a5} 和 R_{b5}、R_{a6} 和 R_{b6} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{c1} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{12} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳、5-10 元杂芳基、-$(CH_2)_{n2}R_{a5}R_{b5}$ 或 ，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n1-n3 为 0~5 的整数；

m1 为为 0~5 的整数；

其中当 R^7、R^8 为氢，R^9、R^{10}、R^{12} 为甲基，R^3、R^5 为氟时，R^4 和 R^6 不同时为甲基；

当 R^7 和 R^8 为氢， R^9、R^{10}、R^{12} 为甲基，R^3 为氢，R^5 为卤素时，R^4 和 R^6 不同时为甲基；

Conjupro EX1005
Page 14 of 295

当 R^7、R^8 、R^9、R^{10}、R^{12} 为甲基，R^5 为氟时，R^4 为卤素、三氟甲基或环丙基时，R^6 不同时为氢；

当 R^7、R^8、 R^9、R^{10} 为甲基，R^{12} 为氘代甲基， R^3 为氟，R^5 为卤素时，R^4 为氘代甲基时， R^6 不同时为氘代甲基；

当 R^4、R^6、R^7、R^8、 R^9、R^{10} 为甲基， R^3、R^5 为为氟时， R^{12} 不同时为氘代甲基；

当 R^7、R^8、 R^9、R^{10} 、R^{12} 为甲基， R^3 为氟，R^5 为卤素时，R^4 为甲基时， R^6 不同时为甲基；

当 R^7、R^8、 R^9、R^{10} 为甲基，R^{12} 为氘代甲基， R^3 为氟，R^5 为卤素时，R^4 为氘代甲基时， R^6 不同时为氘代甲基；

当 R^4、R^6、R^7、R^8、 R^9、R^{10} 为甲基， R^3、R^5 为为氟时， R^{12} 不同时为氘代甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

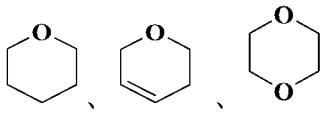
R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基；任选的进一步被卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氟、甲基、氰基、乙炔基、甲硫基、氨基、环丙基、氧杂环丁烷；任选地进一步被卤素、甲氧基、氘代甲基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R^5 和 R^6 与相邻的原子链接形成 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、C6-10 芳基或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、氧代基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^5 和 R^6 与相邻的原子链接形成含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-7 元杂环基；任选的进一步被卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、氧代基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，R^5 和 R^6 与相邻的原子链接形成；任选的进一步被卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、氧代基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R^7、R^8 各自独立地选自氘或 C_{1-6} 氘代烷基；

优选地，R^7、R^8 各自独立地选自氘或 C_{1-3} 氘代烷基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R^9 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^9 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C6-10 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，R^9 选自氰基、环丙基；任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C6-10 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个

Conjupro EX1005
Page 15 of 295

取代基所取代。

在本发明另一实施方式中，所述通式（V）化合物：

R^9与其相连的碳原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基；

优选地，R^9与其相连的碳原子链接形成C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基；

进一步优选地，R^9与其相连的碳原子进一步优选链接形成环丙基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R^3选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C6-10芳基、5-8元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n2}R_{a5}R_{b5}$或$—(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{NR_{a6}}{\overset{|}{\underset{||}{S(O)}}}}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$羟烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$卤代烷氧基、$C_{2-4}$烯基、$C_{2-4}$炔基、$C_{3-6}$环烷基、3-6元杂环基、$C_{6-10}$芳基或5-8元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C6-10芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^3选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n2}R_{a5}R_{b5}$或$—(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{NR_{a6}}{\overset{|}{\underset{||}{S(O)}}}}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基或$C_{1-3}$卤代烷基，任选的进一步被卤素、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$或$C_{1-3}$烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R^3选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$或$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$氘代烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{1-6}$羟烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$卤代烷氧基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{6-10}$芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^3选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C6-10芳基、5-8元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n2}R_{a5}R_{b5}$或$—(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{NR_{a6}}{\overset{|}{\underset{||}{S(O)}}}}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$羟烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$卤代烷氧基、$C_{2-4}$烯基、$C_{2-4}$炔基、$C_{3-6}$环烷基、3-6元杂环基、C6-10芳基或5-8元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C6-10芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，R^3选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$或$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基、

Conjupro EX1005
Page 16 of 295

C_{1-3}氘代烷基或C_{1-3}卤代烷基，任选的进一步被卤素、-NS(O)$R_{a1}R_{b1}$或C_{1-3}烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R^{12}选自C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、-$(CH_2)_{n2}R_{a5}R_{b5}$或$-(CH_2)_{n3}S(O)(=NR_{a6})R_{b6}$，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^{12}选自甲基、环丙基、-$(CH_2)_{n2}R_{a5}R_{b5}$或$-(CH_2)_{n3}S(O)(=NR_{a6})R_{b6}$，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R^{12}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^{12}选自C_{1-3}烷基；

进一步优选地，R^{12}选自甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{b5}、R_{a6}或R_{b6}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基；

优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{b5}、R_{a6}或R_{b6}各自独立地选自氢、氘、卤素或甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R_{a1}和R_{b1}、R_{a2}和R_{b2}、R_{a3}和R_{b3}、R_{a4}和R_{b4}、R_{a5}和R_{b5}、R_{a6}和R_{b6}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基；

优选地，R_{a2}和R_{b2}、R_{a3}和R_{b3}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、含有1-3个杂原子的3-6元杂环基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}或R_{b4}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基；

优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}或R_{b4}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基或C_{1-3}卤代烷基；

进一步优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}或R_{b4}各自独立地选自氢、氘、卤素或甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R_{a1}和R_{b1}、R_{a2}和R_{b2}、R_{a3}和R_{b3}、R_{a4}和R_{b4}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-

Conjupro EX1005
Page 17 of 295

8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{a1} 和 R_{b1}、R_{a2} 和 R_{b2}、R_{a3} 和 R_{b3}、R_{a4} 和 R_{b4} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基；

进一步优选地，R_{a2} 和 R_{b2}、R_{a3} 和 R_{b3} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个杂原子的 3-6 元杂环基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

进一步优选地，R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

进一步优选地，R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自甲基、氟、环丙基或乙炔基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 分别与其相连的原子链接形成 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；

优选地，R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 分别与其相连的原子链接形成 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基；

进一步优选地，R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 分别与其相连的原子链接形成环丙基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R^{12} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、

Conjupro EX1005
Page 18 of 295

C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳、5-8元杂芳基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$；

更优选地，R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自甲基、氟、环丙基、乙炔基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R_{c1}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{c1}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳或5-8元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，R_{c1}选自氟、甲基、氰基、二氟甲基、三氟甲基、乙炔基、甲硫基、氨基、环丙基或氧杂环丁烷；任选地进一步被卤素、甲氧基或氘代甲基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

R^{10}与其相连的原子和相邻的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基；

优选地，R^{10}与其相连的原子和相邻的原子链接形成C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基；

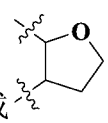
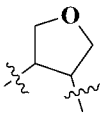
进一步优选地，R^{10}与其相连的原子和相邻的原子链接形成 。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

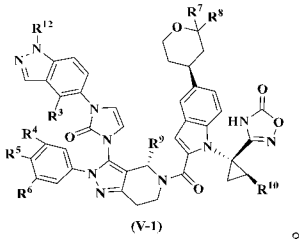
R^{10}与其相连的原子和相邻的原子链接形成 或 。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

Conjupro EX1005
Page 19 of 295

R^{10}与其相连的原子和相邻的原子链接形成、或 。

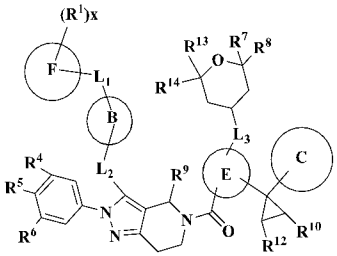
在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式（V）化合物进一步如通式（V-1）所示：



(V-1)

。

本发明的目的在于提供一种通式(XVI)所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(XVI)

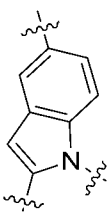
其中，

环 F 选自 C_{3-18}环烷基、3-18 元杂环基、C_{6-18}芳基或 5-18 元杂芳基；

环 B 选自 C_{3-12}环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基或 C_{1-6}氘代卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

环 C 选自 C_{3-12}环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基或 C_{1-6}氘代卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

环 E 选自 C_{3-12}环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，环 E 为，任选地进一步被卤素、甲氧基或氘代甲基中的一个或多个取代基所取代；

L_1、L_2或 L_3各自独立地选自键、亚 C_{2-4}烯基、亚 C_{2-4}炔基、$-(CH_2)_{n1}-$或$-(CH_2)_{n5}NR_{b5}$，所述的亚 C_{2-4}烯基、亚 C_{2-4}炔基、$-(CH_2)_{n1}-$或$-(CH_2)_{n5}NR_{b5}$，任选地可进一步被卤素、氨基、硝

Conjupro EX1005
Page 20 of 295

基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^1各自独立地选自$\{=NR_{15}$、氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$，所述的氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$氘代烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{1-6}$氘代卤代烷基、$C_{1-6}$羟烷基、$C_{1-6}$氘代羟烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$氘代烷氧基、$C_{1-6}$卤代烷氧基、$C_{1-6}$氘代卤代烷氧基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$，任选的进一步被$\{=NR_{15}$、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$氘代烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{1-6}$氘代卤代烷基、$C_{1-6}$羟烷基、$C_{1-6}$氘代羟烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$氘代烷氧基、$C_{1-6}$卤代烷氧基、$C_{1-6}$氘代卤代烷氧基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{6-10}$芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，

R^1分别与相连的原子链接形成C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选的进一步被$\{=NR_{15}$、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{NR_{a6}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$中的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}、R_{a9}、R_{b9}、R_{a10}或R_{b10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、

Conjupro EX1005
Page 21 of 295

C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、-NS(O)$R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，

R_{a1}和R_{b1}、R_{a2}和R_{b2}、R_{a3}和R_{b3}、R_{a4}和R_{b4}、R_{a6}和R_{b6}、R_{a8}和R_{b8}、R_{a9}和R_{b9}、R_{a10}和R_{b10}分别与相邻的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^4、R^5或R^6各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14}或R^{15}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{c1}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、

Conjupro EX1005
Page 22 of 295

C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14}或R^{15}分别与其相连的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12}芳基或 5-12 元杂芳基；

或者，

R^{10}和R^{12}与其相连的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12}芳基或 5-12 元杂芳基；

n1-n5、m1 或 x 各自独立地选自 0、1、2、3、4 或 5。

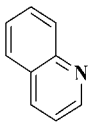
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

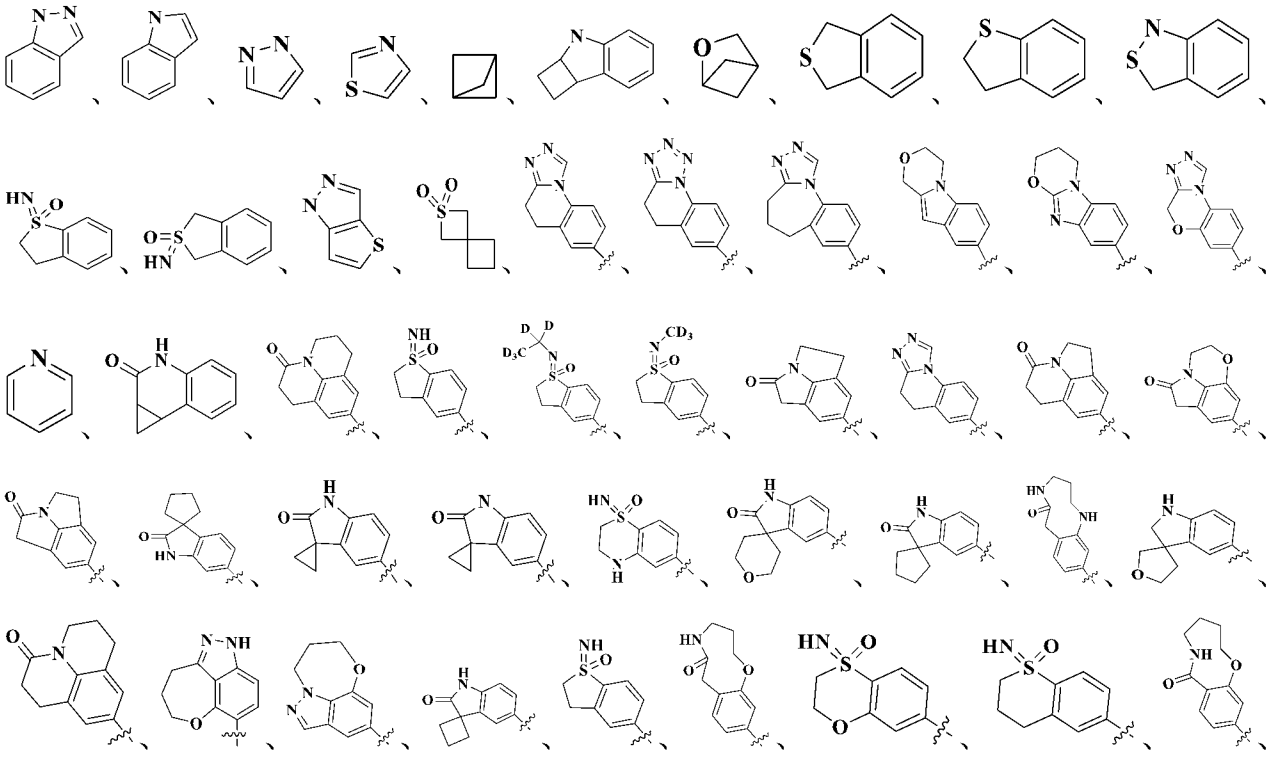
环 F 选自C_{3-12}环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 3-14 元杂环基、C_{6-14}芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-14 元杂芳基；

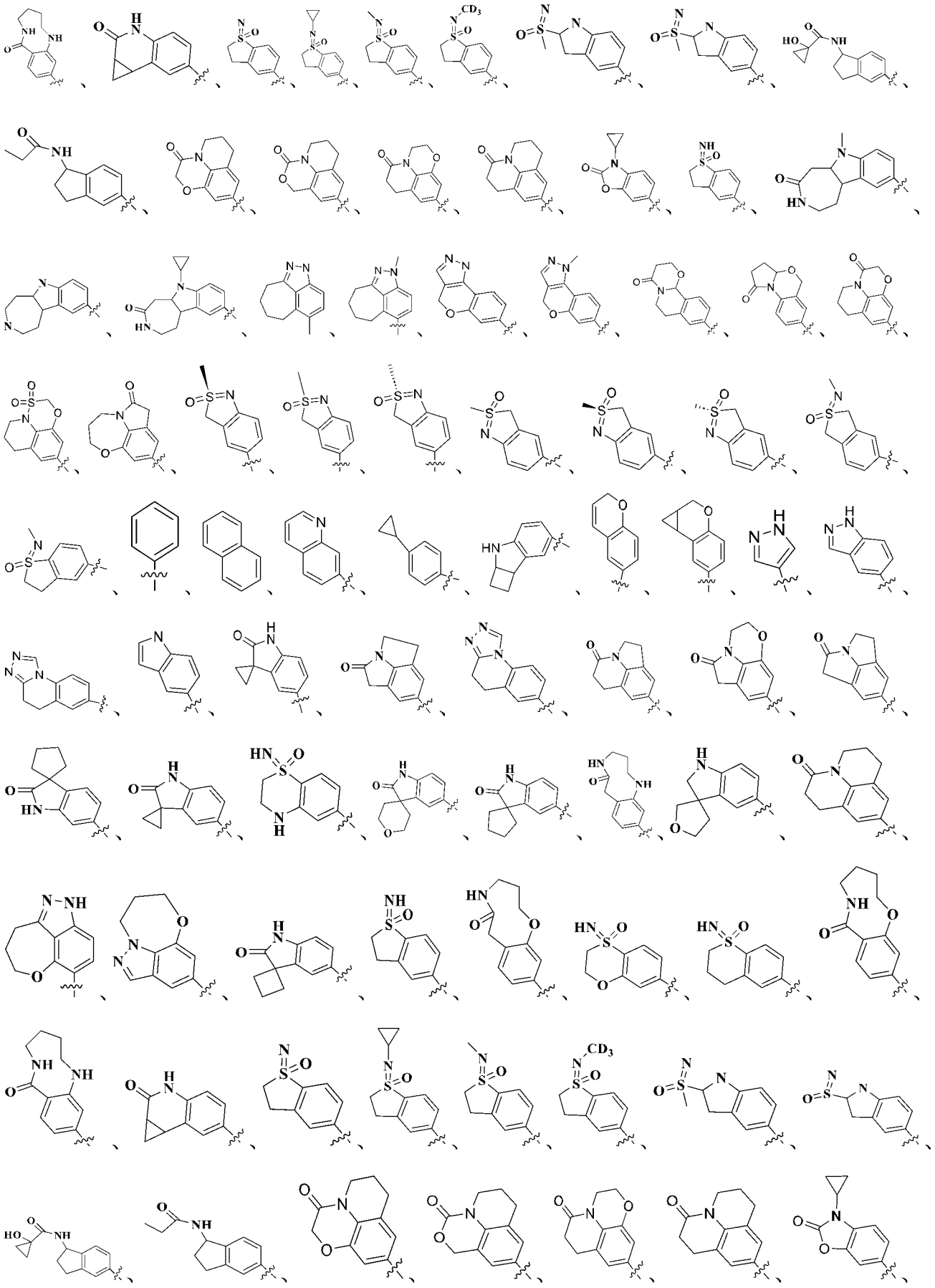
优选地，环 F 选自C_{3-10}环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-14 元杂环基、C_{6-10}芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-10 元杂芳基；

进一步优选地，环 F 选自C_{3-6}桥环烷基、含有 1-5 个杂原子的 8-14 元三环稠杂环基、含有 1-3 个杂原子的 3-8 元桥杂环基、含有 1-3 个杂原子的稠杂环基，含有 1-3 个杂原子的桥杂环基，C_{6-10}芳基或含有 1-3 个杂原子的 5-10 元稠杂芳基；

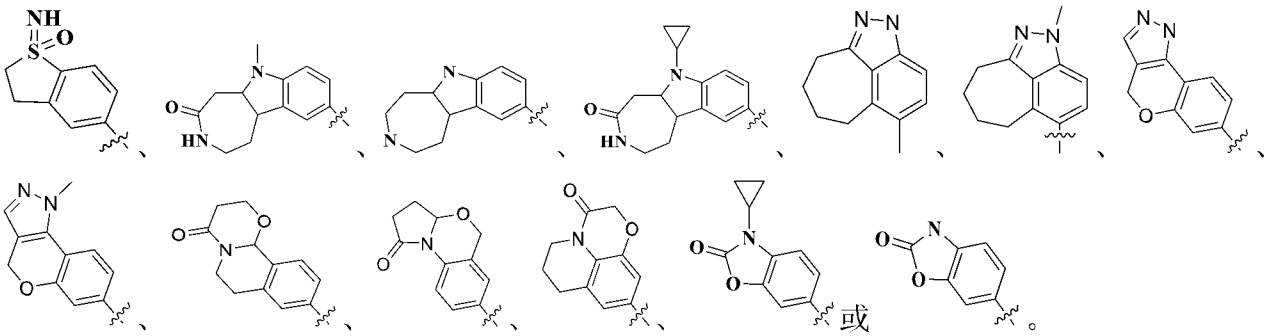
更优选地，环 F 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、哒嗪基、恶唑基、吗啉基、


、





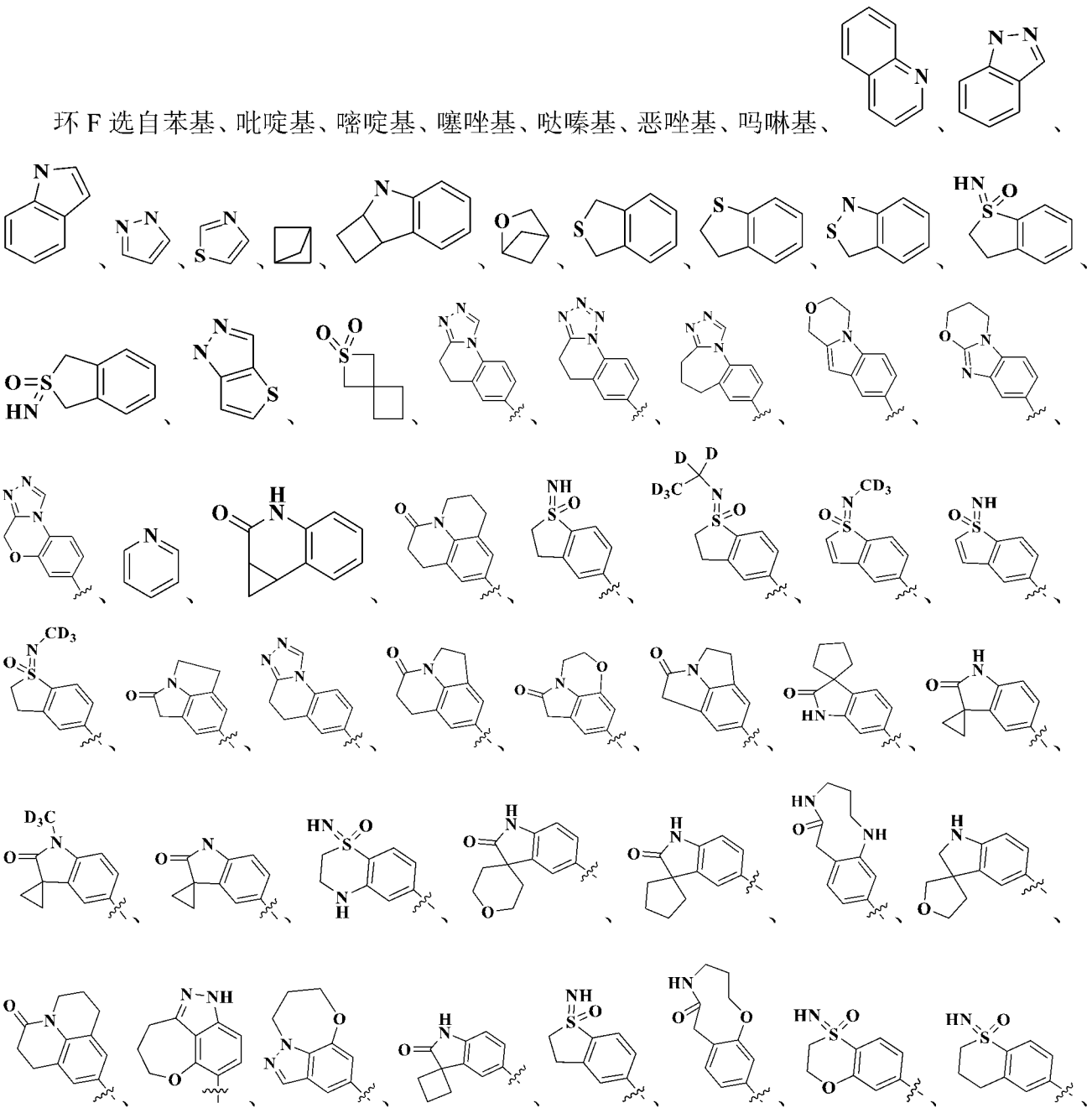
Conjupro EX1005
Page 24 of 295

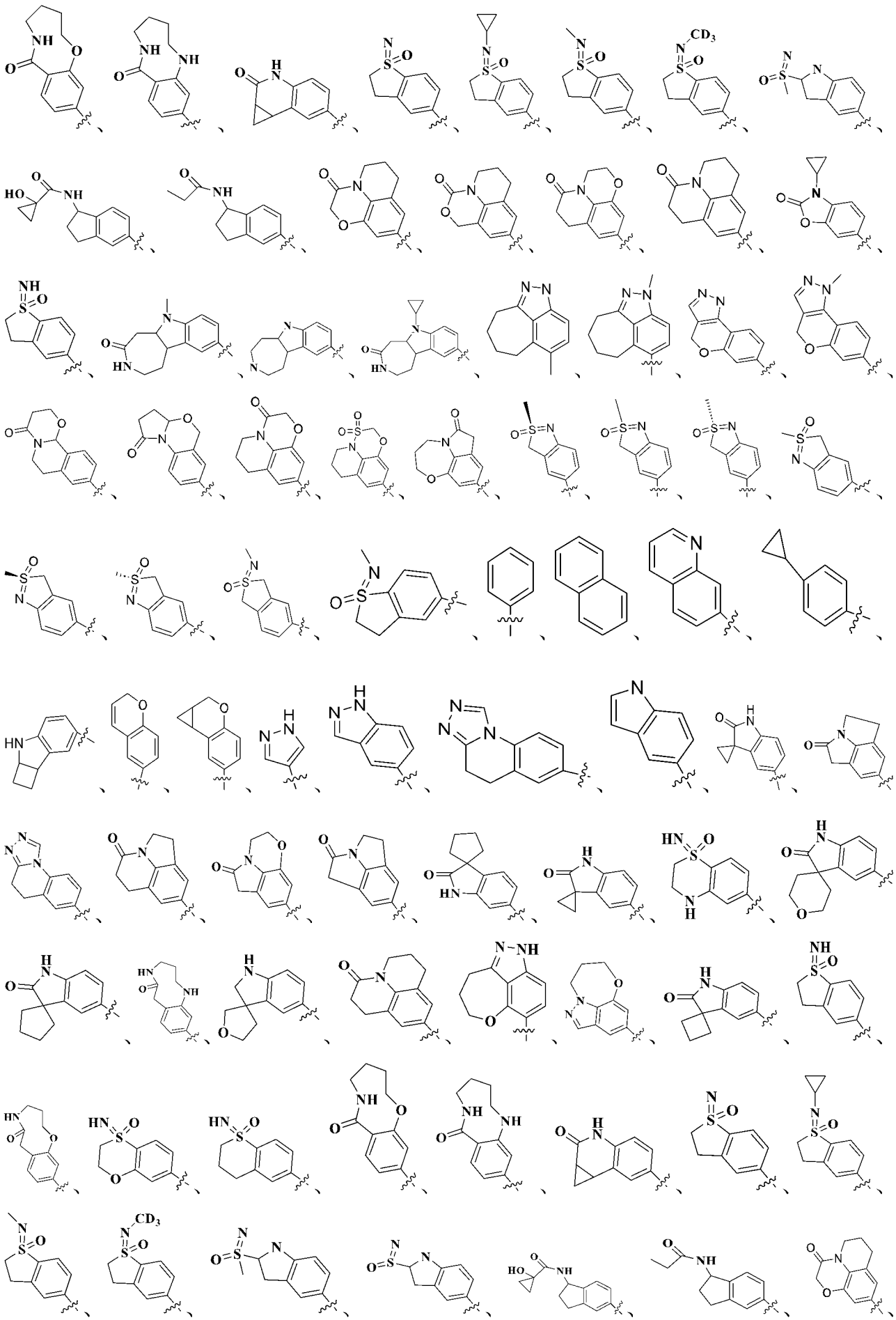

或。

注：“ ”代表与 L_1 相连。

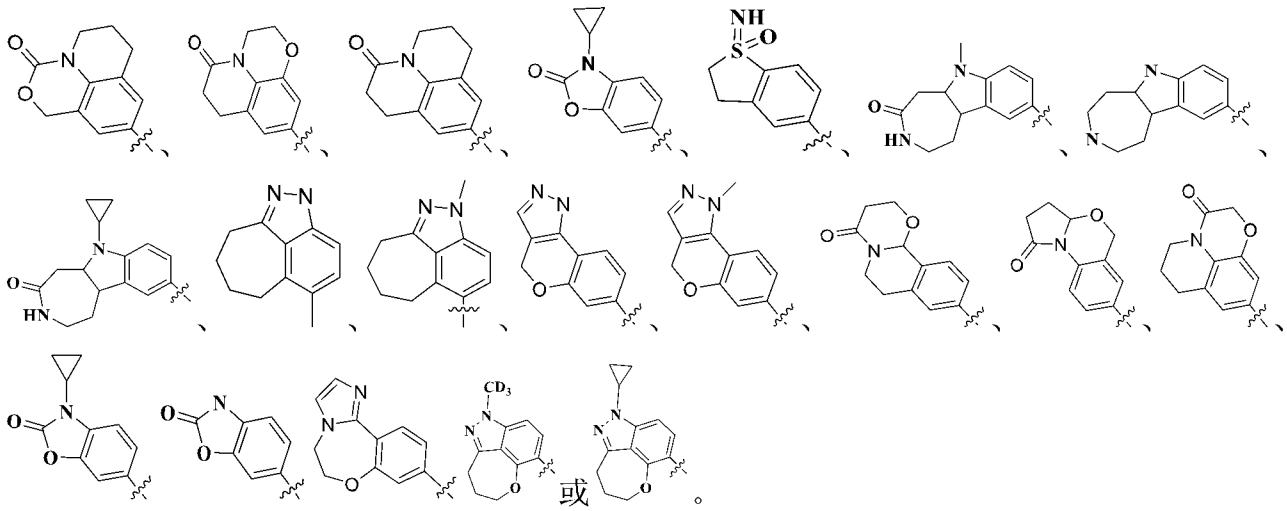
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

环 F 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、哒嗪基、恶唑基、吗啉基、





Conjupro EX1005
Page 26 of 295

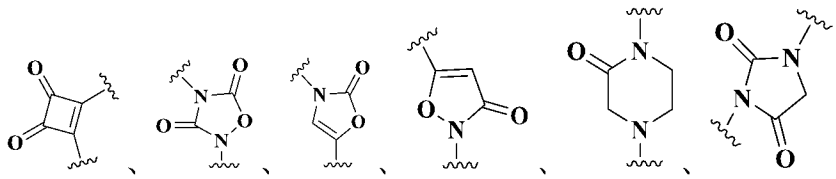


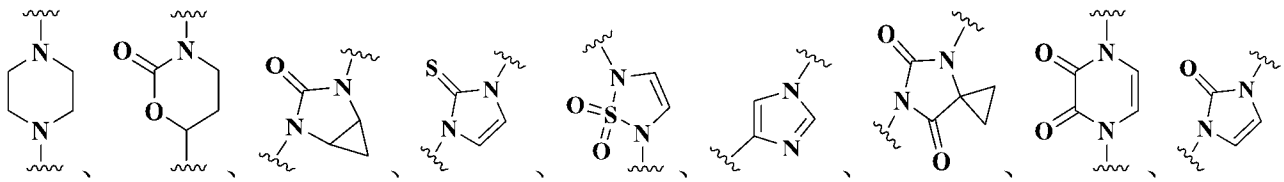
注：“ ”代表与 L_1 相连。

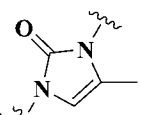
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

环 B 选自 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基或 C_{1-3} 氘代卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，环 B 选自 C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-8 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、氧代基、硫代基或 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，环 B 选自 





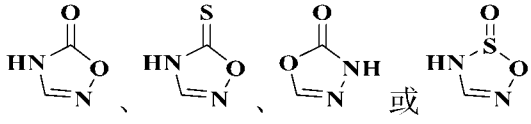
或 ；任选的进一步被卤素、氨基、氧代基、硫代基或 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

环 C 选自 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基或 C_{1-3} 氘代卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

Conjupro EX1005
Page 27 of 295

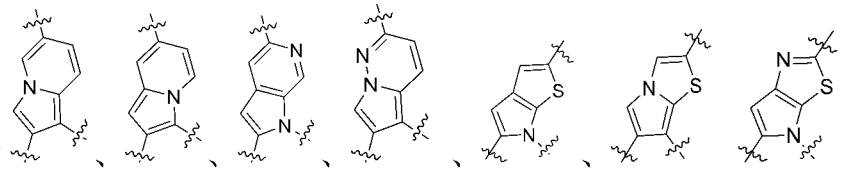
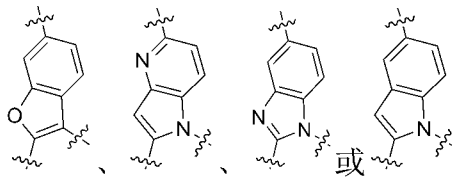
优选地，环 C 选自 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 3-6 元杂环基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-6 元杂芳基；任选地进一步被羟基、硫代基、氧代基或 C_{1-6} 卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，环 C 选自  ；任选地进一步被羟基、硫代基或氧代基中的一个或多个取代基所取代。

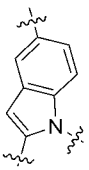
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

环 E 选自 C_{3-10} 环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-12 元杂环基、C_{6-12} 芳基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-12 元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，环 E 选自 C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-10 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基，任选地进一步被卤素、甲氧基或氘代甲基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，环 E 选自  、  或 ，任选地进一步被卤素、甲氧基或氘代甲基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

环 E 为  ，任选地进一步被卤素、甲氧基或氘代甲基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

R^1 各自独立地选自 $=NR_{15}$ 、氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-8 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{\overset{|}{\underset{\|}{S}}}}(O)$ 、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$ 或 $-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$，所述的氨

基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基、5-8元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$或$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$，任选的进一步被$=NR_{15}$、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$氘代卤代烷基、$C_{1-3}$羟烷基、$C_{1-3}$氘代羟烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$氘代烷氧基、$C_{1-3}$卤代烷氧基、$C_{1-3}$氘代卤代烷氧基、$C_{2-4}$烯基、$C_{2-4}$炔基、$C_{3-6}$环烷基、3-6元杂环基、$C_{6-10}$芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^1各自独立地选自$=NR_{15}$、氢、氘、氨基、氧代基、氟、氯、溴、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{2-4}炔基、C_{3-8}桥环烷基、C_{3-8}螺环烷基、含有1-3个杂原子的3-8元螺杂环基、5-8元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{2-4}$炔基、$C_{3-8}$桥环烷基、$C_{3-8}$螺环烷基、含有1-3个杂原子的3-8元螺杂环基、5-8元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$，任选的进一步被$=NR_{15}$、卤素、氰基或$C_{1-3}$烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

更进一步优选地，R^1各自独立地选自$=NR_{15}$、氢、氘、氨基、氧代基、氰基、氟、氯、溴、甲基、乙基、环丙基、$-CD_3$、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$，所述的氨基、甲基、乙基、环丙基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$，任选的进一步被$=NR_{15}$、卤素、氰基或$C_{1-3}$烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

R^1分别与相连的原子链接形成C_{3-6}环烷基、含有1-3个选自N、O或S的3-10元杂环

Conjupro EX1005
Page 29 of 295

基、C_{6-10}芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基，任选的进一步被$=NR_{15}$、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10}芳基、5-8 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{NR_{a6}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^1分别与相连的原子链接形成C_{3-4}环烷基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-7 元杂环基，任选的进一步被$=NR_{15}$、氘、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{3-6}环烷基、氨基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{NR_{a6}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，R^1分别与相连的原子链接形成环丙基，任选的进一步被$=NR_{15}$、氘、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{3-6}环烷基、氨基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{NR_{a6}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}、R_{a9}、R_{b9}、R_{a10}或R_{b10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{3-6}桥环烷基、C_{3-6}螺环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{3-6}桥环烷基、C_{3-6}螺环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-6 元杂芳基，任选地进一步被卤素或C_{1-3}烷基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}、R_{a9}、R_{b9}、R_{a10}或R_{b10}各自独立地选自氢、氘、卤素、甲基、乙基、氰基、氘代甲基、环丙基、环戊基、苯基、 、 、 、 或 ，所述的甲基、乙基、氘代甲基、环丙基、

环戊基、苯基、 、 、 、 或 ，任选地进一步被一个或多个氟取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

R_{a1} 和 R_{b1}、 R_{a2} 和 R_{b2}、 R_{a3} 和 R_{b3}、 R_{a4} 和 R_{b4}、 R_{a6} 和 R_{b6}、 R_{a8} 和 R_{b8}、 R_{a9} 和 R_{b9}、R_{a10} 和 R_{b10} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{a1} 和 R_{b1}、 R_{a2} 和 R_{b2}、 R_{a3} 和 R_{b3}、 R_{a4} 和 R_{b4}、 R_{a6} 和 R_{b6}、 R_{a8} 和 R_{b8}、 R_{a9} 和 R_{b9}、 R_{a10} 和 R_{b10} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-6} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 3-6 元杂环基，任选的进一步被卤素、氨基、氧代基、硫代基或 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-8 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氟、氰基、环丙基或甲基，所述的环丙基或甲基，任选的进一步被氘、氘代甲基、甲基、环丙基或氧代基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14} 或 R^{15} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳、5-8 元杂芳基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳、5-8 元杂芳基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14} 或 R^{15} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，所述的 C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被氘、氘代甲基、甲基、环丙基或氧代基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14} 或 R^{15} 各自独立地选自氰基、甲基、氟、

Conjupro EX1005
Page 31 of 295

环丙基、乙炔基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，所述的甲基、环丙基、乙炔基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被氘、氘代甲基、甲基、环丙基或氧代基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14}或R^{15}各自独立地选自氰基、甲基、氟、环丙基、乙炔基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，所述的甲基、环丙基、乙炔基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被氘、羟基、氘代甲基、甲基、环丙基或氧代基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

R_{c1}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳或5-8元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳或5-8元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{c1}选自氟、甲基、氰基、二氟甲基、三氟甲基、乙炔基、甲硫基、氨基、环丙基或氧杂环丁烷，所述的甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙炔基、甲硫基、氨基、环丙基或氧杂环丁烷，任选地进一步被卤素、甲氧基或氘代甲基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14}或R^{15}分别与其相连的原子链接形成C_{3-6}环烷基、含有1-3个N、O或S原子的3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或含有1-3个N、O或S原子的5-8元杂芳基；

优选地， R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14}或R^{15}分别与其相连的原子链接形成C_{3-6}环烷基、含有1-3个N、O或S原子的3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或含有1-3个N、O或S原子的5-8元杂芳基；

进一步优选地， R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14}或R^{15}分别与其相连的原子链接形成环丙基或 。

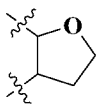
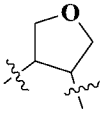
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

R^{10}和R^{12}与其相连的原子链接形成C_{3-8}环烷基、含有1-3个N、O或S原子的3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或含有1-3个N、O或S原子的5-10元杂芳基；

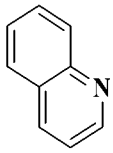
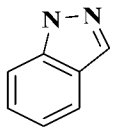
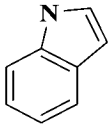
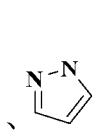
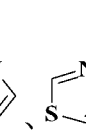
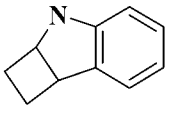
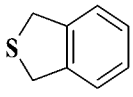
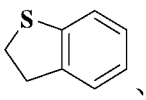
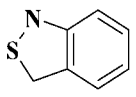
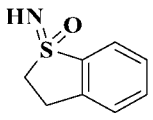
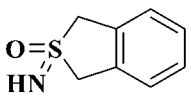
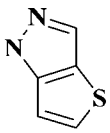
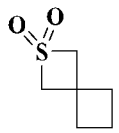
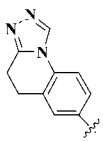
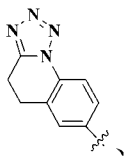
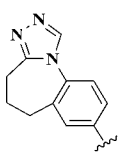
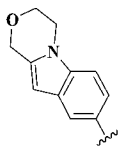
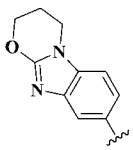
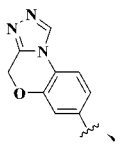
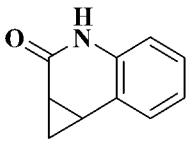
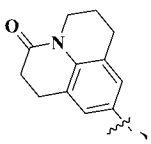
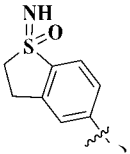
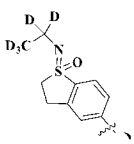
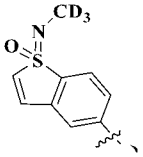
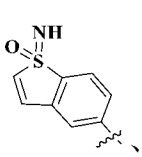
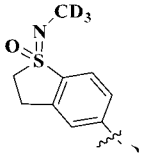
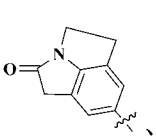
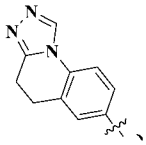
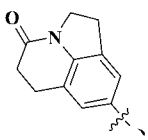
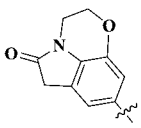
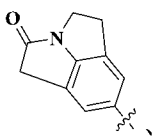
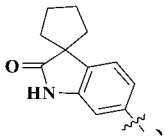
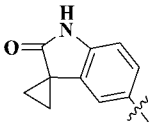
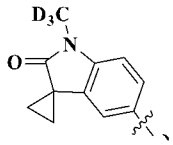
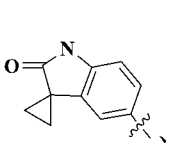
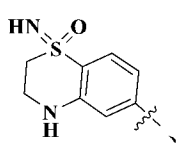
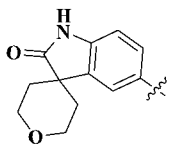
优选地，R^{10}和R^{12}与其相连的原子链接形成C_{3-6}环烷基、含有1-3个N、O或S原子的3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或含有1-3个N、O或S原子的5-8元杂芳基；

进一步优选地，R^{10}和R^{12}与其相连的原子链接形成 。

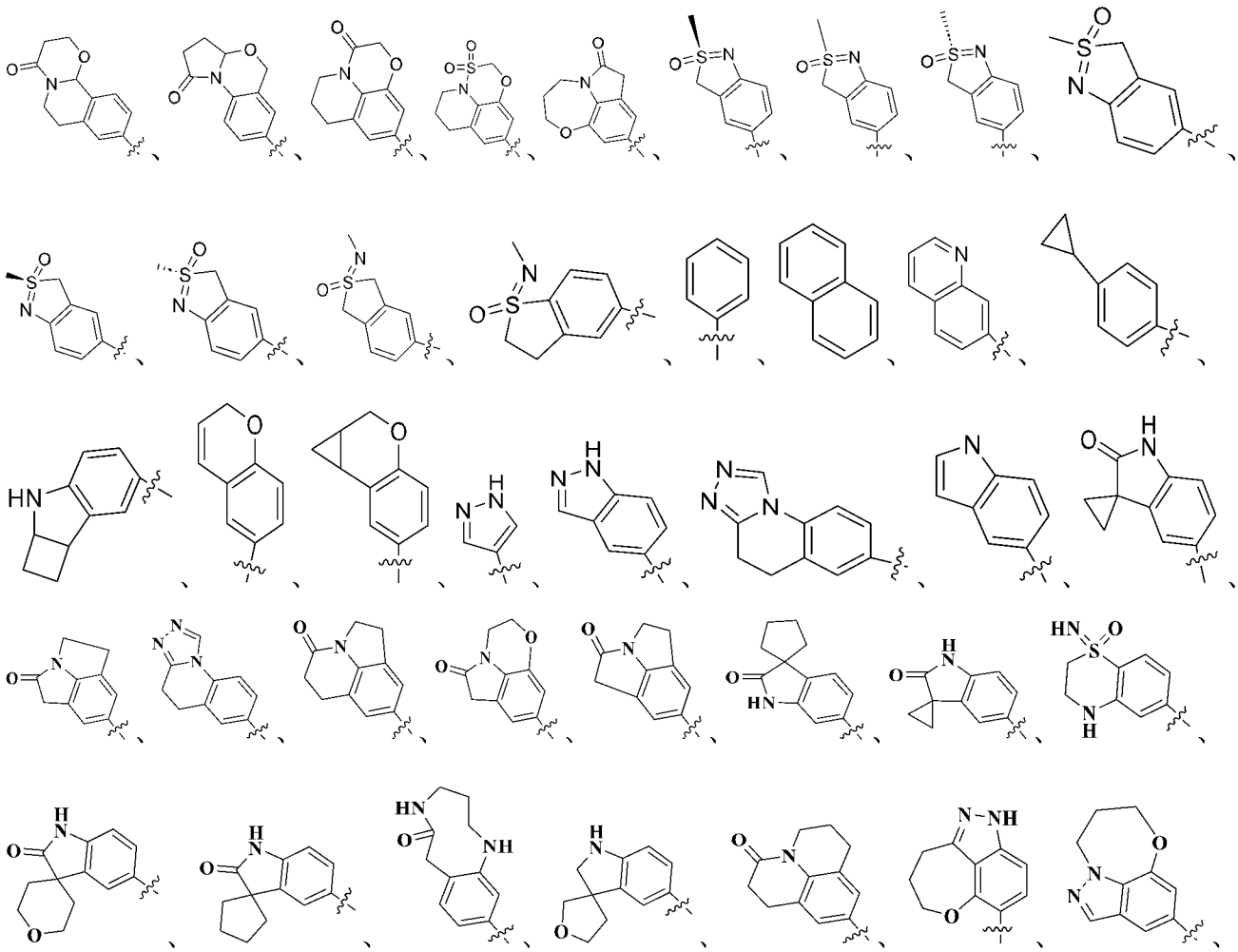
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XVI）化合物：

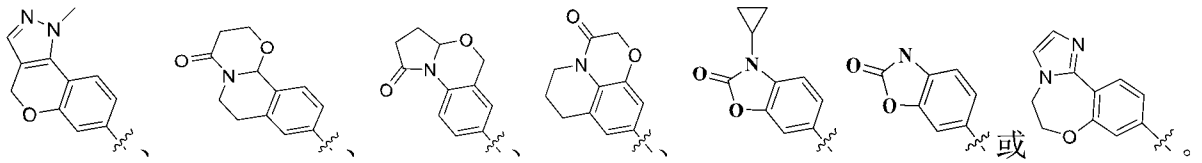
R^{10}与其相连的原子和相邻的原子链接形成或。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI)化合物：

环 F 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、哒嗪基、恶唑基、吗啉基、、、、、、 、、 、、、、、、、、、、、、、、 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

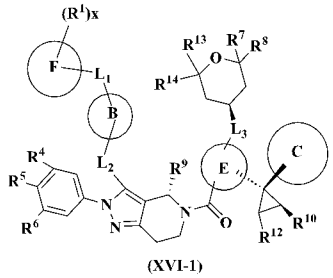
Conjupro EX1005
Page 33 of 295





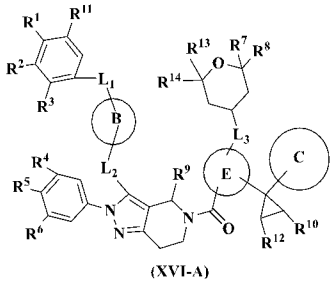
注：“$\sim$”代表与 L_1 相连。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式(XVI)化合物进一步如通式(XVI-1)所示：



(XVI-1)

在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式(XVI)化合物进一步如通式(XVI-A)所示：



(XVI-A)

其中，

R^1 和 R^2、R^1 和 R^{11} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选的进一步被$\overset{\}}{=}NR_{15}$、氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{NR_{a6}}{\overset{|}{\underset{\|}{S}}}}(O)$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$ 或 $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$ 中的一个或多个取代基所取代；

或者，

R^1、R^2、R^3 或 R^{11} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{\overset{|}{\underset{\|}{S}}}}(O)$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$ 或 $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$，所述的氨基、$C_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代

烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}、R_{a9}、R_{b9}、R_{a10}或R_{b10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，

R_{a1}和R_{b1}、R_{a2}和R_{b2}、R_{a3}和R_{b3}、R_{a4}和R_{b4}、R_{a6}和R_{b6}、R_{a8}和R_{b8}、R_{a9}和R_{b9}、R_{a10}和R_{b10}分别与相邻的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

环B、环C、环E、L_1、L_2、L_3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、n1、n2、n3、n4、n5、m1、x的定义如通式（XVI）所述。

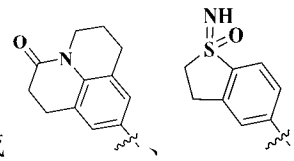
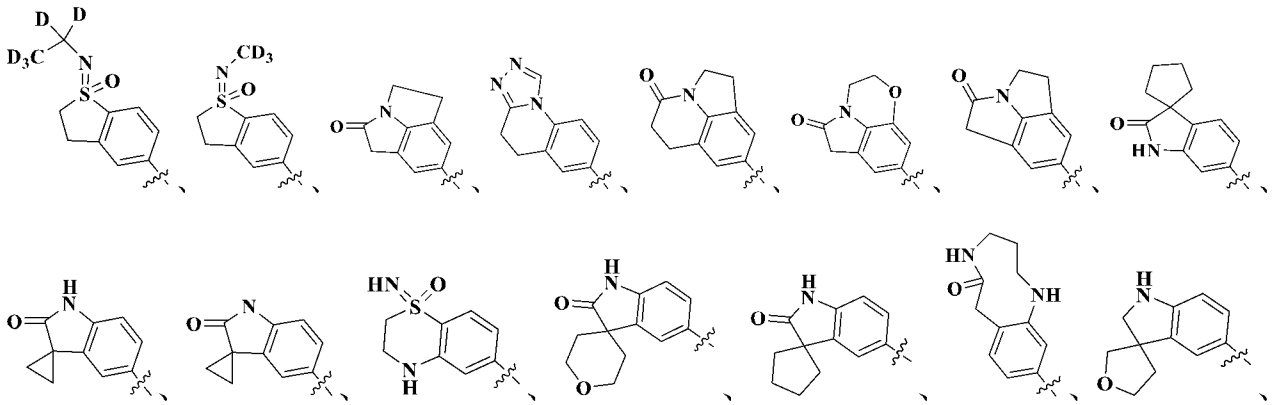
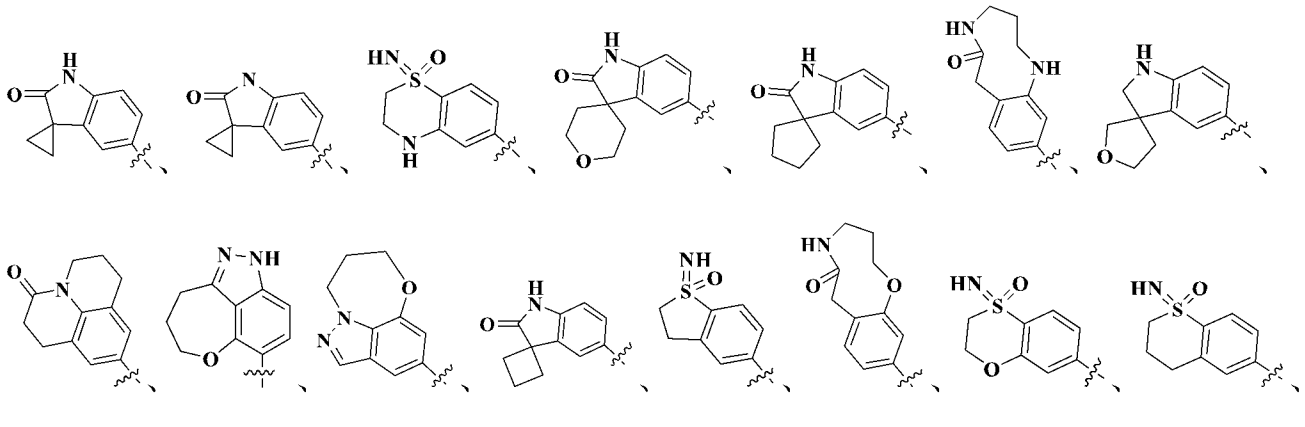
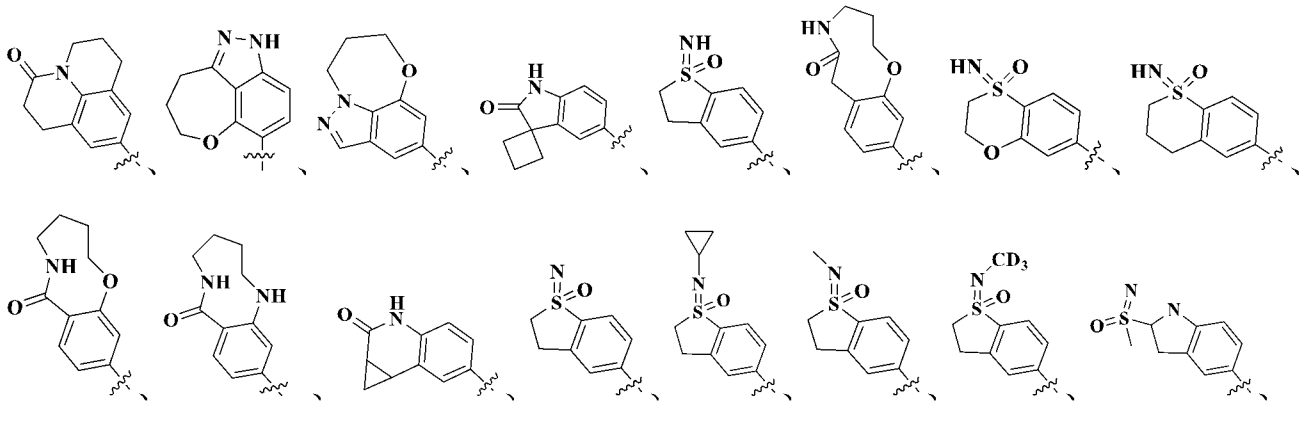
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI-A)化合物：

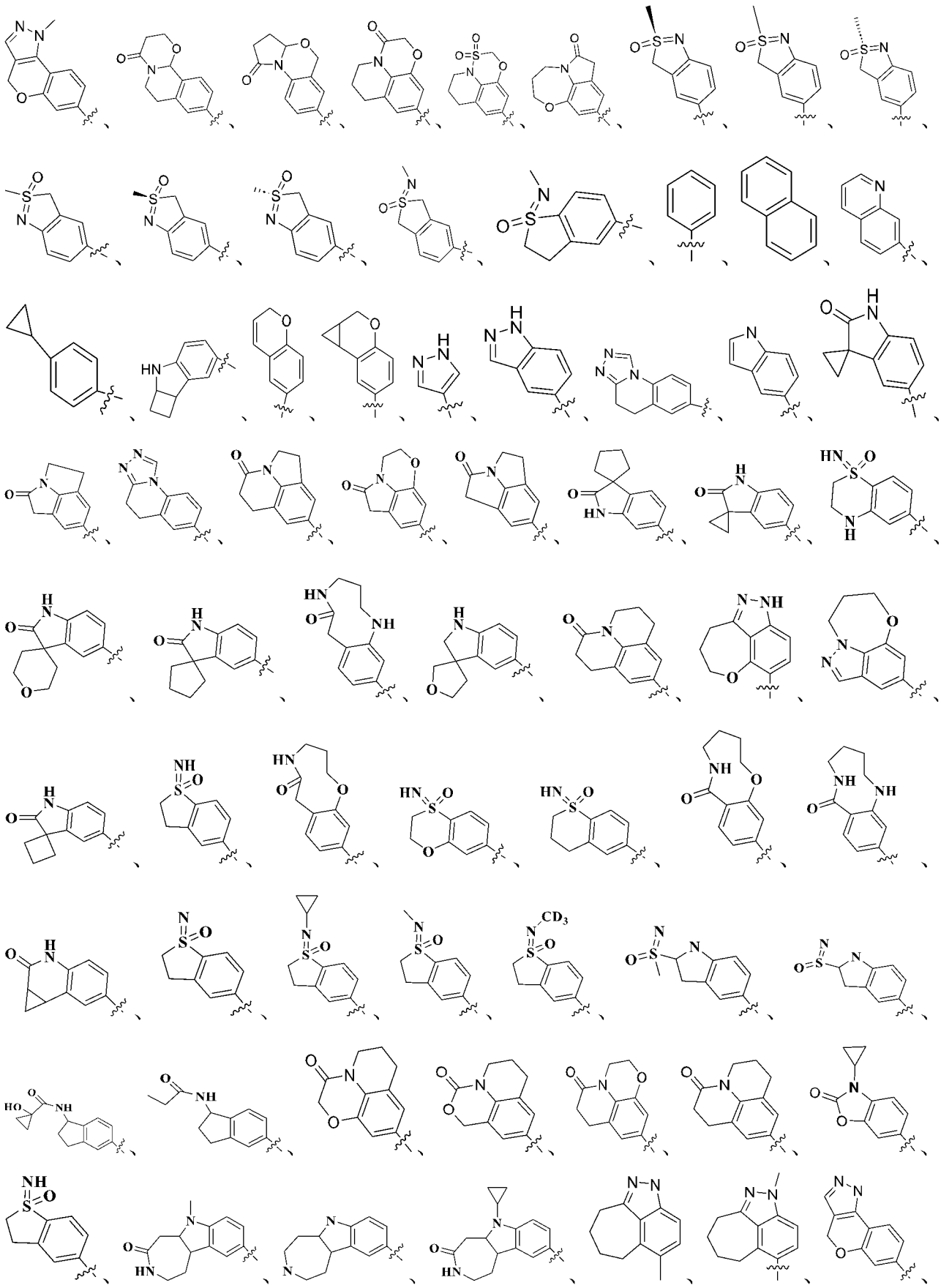
R^1和R^2、R^1和R^{11}分别与相邻的原子链接形成C_{3-6}环烷基、含有1-3个选自N、O或S的3-10元杂环基、C_{6-10}芳基或含有1-3个选自N、O或S的5-8元杂芳基，任选的进一步被$\overset{}{\underset{}{=}}NR_{15}$、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基、5-8元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{NR_{a6}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$中的一个或多个取代基所

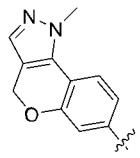
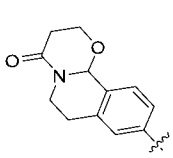
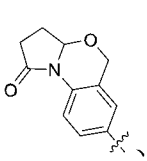
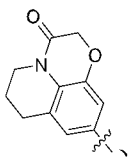
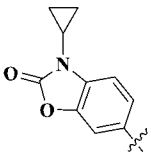
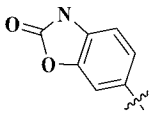
Conjupro EX1005
Page 36 of 295

取代；

优选地，R^1 和 R^2、R^1 和 R^{11} 分别与相邻的原子链接形成含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-7 元杂环基，任选的进一步被 $=NR_{15}$、氘、卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{3-6} 环烷基、氨基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}S(O)(R_{b6})=NR_{a6}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$ 或 $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$ 中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，R^1 和 R^2、R^1 和 R^{11} 与相邻的苯基链接形成 、、、、



、、、、或；任选的进一步被-$NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{NR_{a6}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$、$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$、$=NR_{15}$、氘、卤素、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基、$C_{3-6}$环烷基、氨基或氧代基中的一个或多个取代基所取代。

注：“”代表与L_1相连。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI-A)化合物：

R^1、R^2、R^3或R^{11}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10}芳基、5-8 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$氘代卤代烷基、$C_{1-3}$羟烷基、$C_{1-3}$氘代羟烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$氘代烷氧基、$C_{1-3}$卤代烷氧基、$C_{1-3}$氘代卤代烷氧基、$C_{2-4}$烯基、$C_{2-4}$炔基、$C_{3-6}$环烷基、3-6 元杂环基、$C_{6-10}$芳基、5-8 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

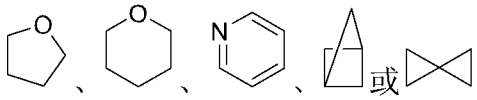
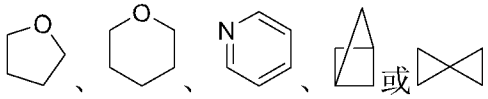
优选地，R^1、R^2、R^3或R^{11}各自独立地选自氢、氘、氨基、氧代基、氟、氯、溴、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{2-4}炔基、C_{3-8}桥环烷基、C_{3-8}螺环烷基、含有 1-3 个杂原子的 3-8 元螺杂环基、5-8 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{2-4}$炔基、$C_{3-8}$桥环烷基、$C_{3-8}$螺环烷基、含有 1-3 个杂原子的 3-8 元螺杂环基、5-8 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、-

Conjupro EX1005
Page 39 of 295

$-(CH_2)_{n3}S(O)(=NR_{a7})R_{b7}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$，任选的进一步被卤素、氰基或$C_{1-3}$烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI-A)化合物：

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}、R_{a9}、R_{b9}、R_{a10}或R_{b10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{3-6}桥环烷基、C_{3-6}螺环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{3-6}桥环烷基、C_{3-6}螺环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-6 元杂芳基，任选地进一步被卤素或C_{1-3}烷基中的一个或多个取代基所取代；

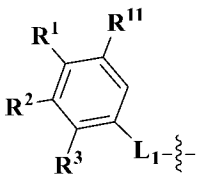
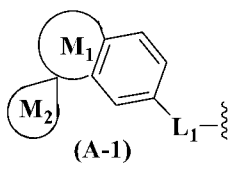
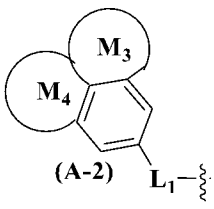
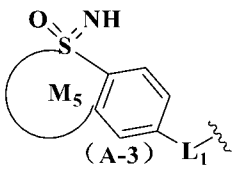
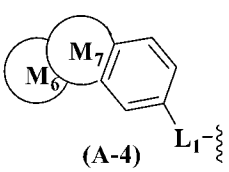
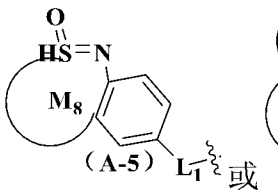
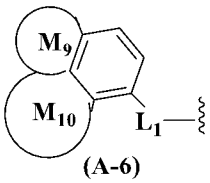
优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}、R_{a9}、R_{b9}、R_{a10}或R_{b10}各自独立地选自氢、氘、卤素、甲基、乙基、氰基、氘代甲基、环丙基、环戊基、苯基、或，所述的甲基、乙基、氘代甲基、环丙基、环戊基、苯基、或，任选地进一步被一个或多个氟取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI-A)化合物：

R_{a1}和R_{b1}、R_{a2}和R_{b2}、R_{a3}和R_{b3}、R_{a4}和R_{b4}、R_{a6}和R_{b6}、R_{a8}和R_{b8}、R_{a9}和R_{b9}、R_{a10}和R_{b10}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{a1}和R_{b1}、R_{a2}和R_{b2}、R_{a3}和R_{b3}、R_{a4}和R_{b4}、R_{a6}和R_{b6}、R_{a8}和R_{b8}、R_{a9}和R_{b9}、R_{a10}和R_{b10}分别与相邻的原子链接形成C_{3-6}环烷基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 3-6 元杂环基。

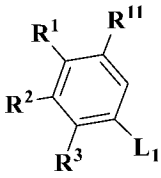
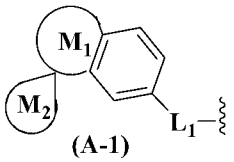
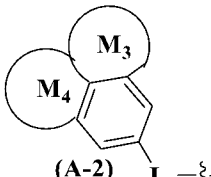
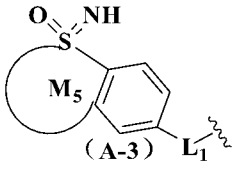
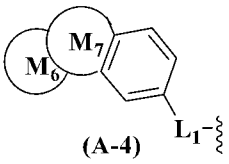
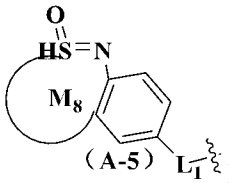
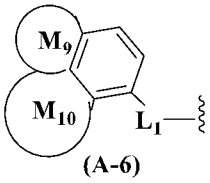
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI-A)化合物：

通式(XVI-A)中进一步如、、、、或所示，任选地进一步

被卤素、甲氧基、C_{1-3}环烷基、C_{3-6}环烷基或氘代甲基中的一个或多个取代基所取代；

环M_1、环M_2、环M_3、环M_4、环M_5、环M_6、环M_7、环M_8、M_9或M_{10}各自独立地选自C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

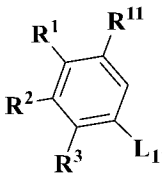
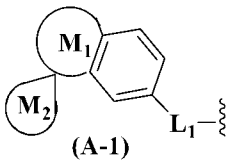
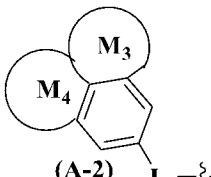
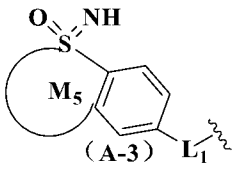
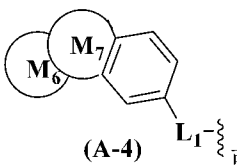
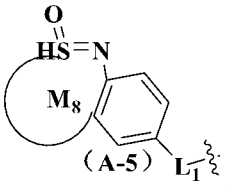
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI-A)化合物：

通式(XVI-A)中  进一步如  、 、 、 、 或  所示，任选地进一步被卤素、甲氧基、C_{1-3}环烷基、C_{3-6}环烷基或氘代甲基中的一个或多个取代基所取代；

环M_1、环M_2、环M_3、环M_4、环M_5、环M_6、环M_7、环M_8、M_9或M_{10}各自独立地选自C_{3-8}环烷基、含有1-3个N、O或S原子的3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或含有1-3个N、O或S原子的5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，环M_1、环M_2、环M_3、环M_4、环M_5、环M_6、环M_7、环M_8、M_9或M_{10}各自独立地选自C_{3-6}环烷基、含有1-3个N、O或S原子的3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或含有1-3个N、O或S原子的5-8元杂芳基，任选地进一步被卤素、甲氧基、C_{1-3}环烷基、C_{3-6}环烷基或氘代甲基中的一个或多个取代基所取代。

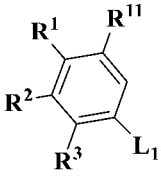
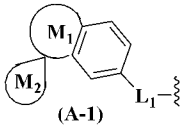
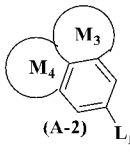
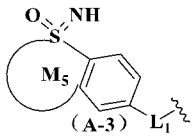
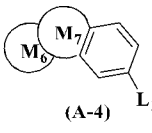
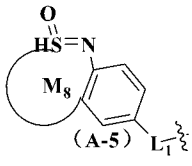
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI-A)化合物：

通式(XVI-A)中  进一步如  、 、 、 或  所示，任选地进一步被卤素、甲氧基、C_{1-3}环烷基、C_{3-6}环烷基或氘代甲基中的一个或多个取代基所取代；

环M_1、环M_2、环M_3、环M_4、环M_5、环M_6、环M_7或环M_8各自独立地选自C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、

氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

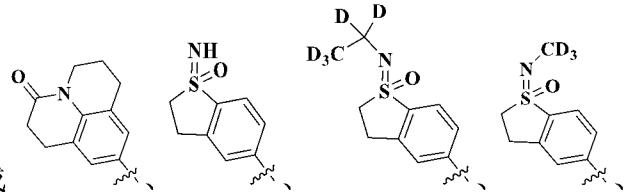
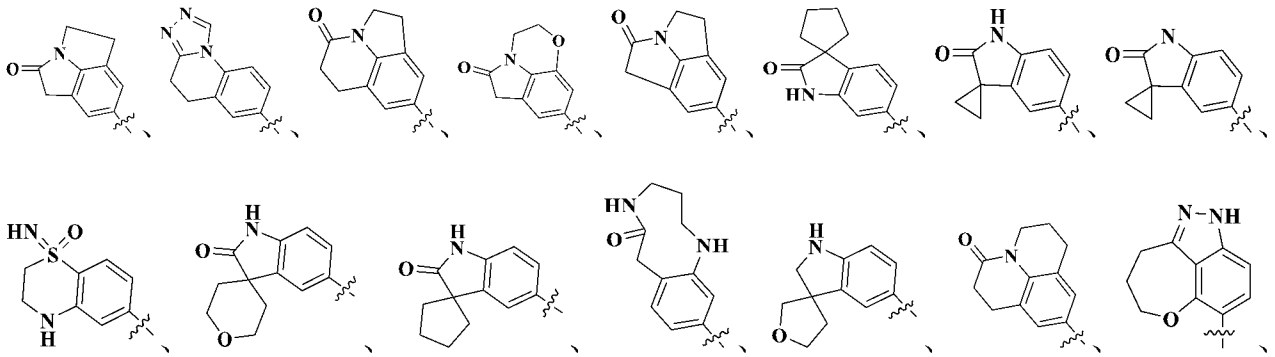
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI-A)化合物：

通式(XVI-A)中  进一步如 、、、或所示，任选地进一步被卤素、甲氧基、C_{1-3}环烷基、C_{3-6}环烷基或氘代甲基中的一个或多个取代基所取代；

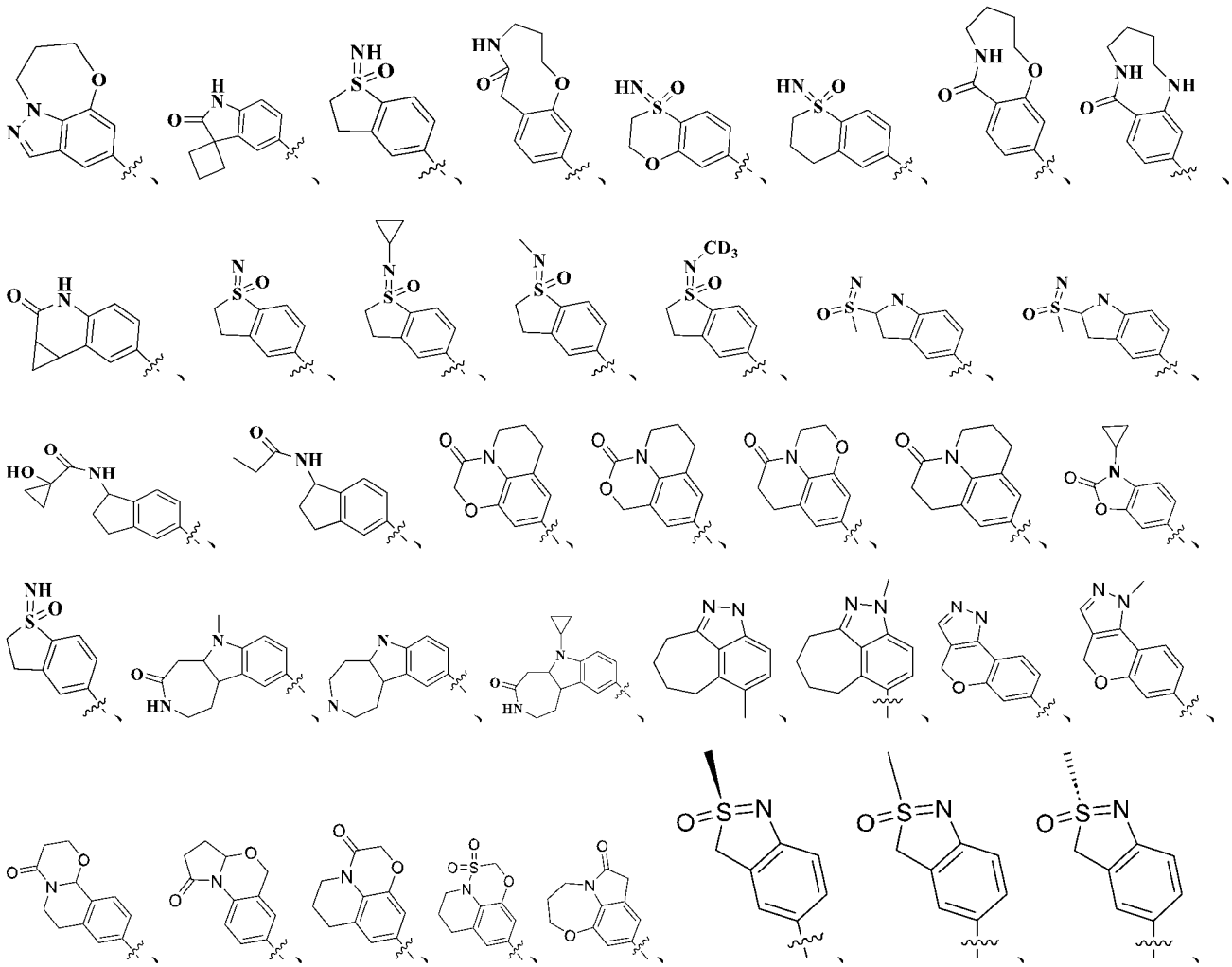
环 M_1、环 M_2、环 M_3、环 M_4、环 M_5、环 M_6、环 M_7或环 M_8各自独立地选自 C_{3-8}环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，环 M_1、环 M_2、环 M_3、环 M_4、环 M_5、环 M_6、环 M_7或环 M_8各自独立地选自 C_{3-6}环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基、C_{6-10}芳基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-8 元杂芳基，任选地进一步被卤素、甲氧基、C_{1-3}环烷基、C_{3-6}环烷基或氘代甲基中的一个或多个取代基所取代。

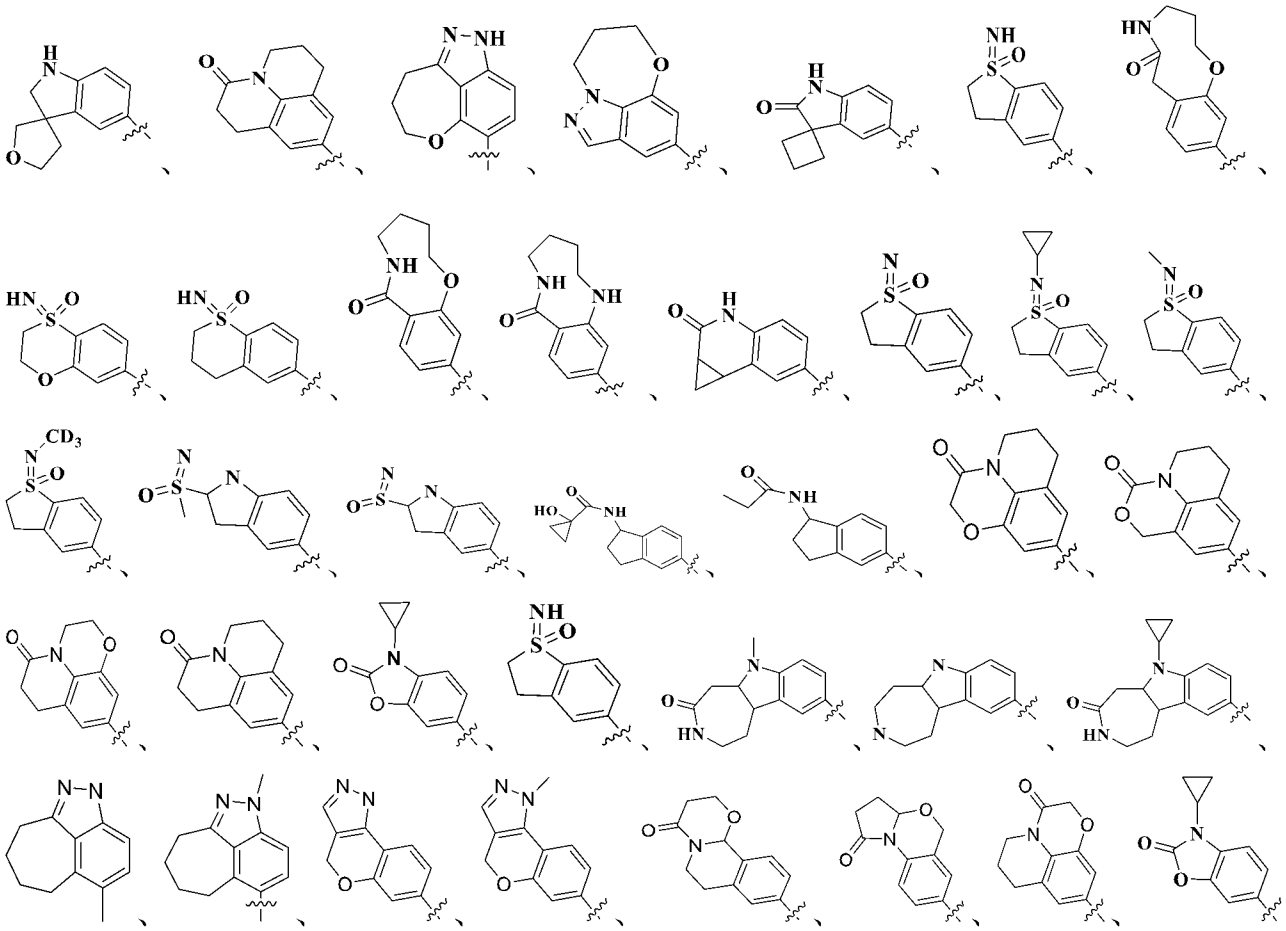
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVI-A)化合物：

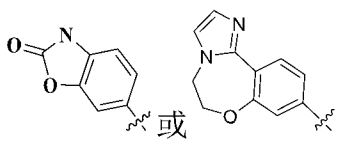
R^1和 R^2、R^1和 R^{11}与相邻的苯基链接形成 、

Conjupro EX1005
Page 42 of 295



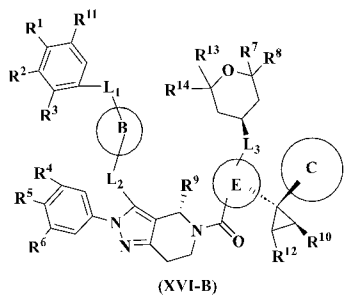
Conjupro EX1005
Page 43 of 295



或；任选的进一步被-NS(O)$R_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}$S(O)$NR_{a2}R_{b2}$、-P(O)$R_{a3}R_{b3}$、-NR_{a5}S(O)$NR_{a4}R_{b4}$、-$(CH_2)_{n1}$S(O)$_2R_{a5}$、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{NR_{a6}}{S(O)}}$、-$(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、-$(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、-$(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$、-$(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$、$\overset{}{=}NR_{15}$、氘、卤素、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基、$C_{3-6}$环烷基、氨基或氧代基中的一个或多个取代基所取代。

注：“$\diagup\!\!\!\diagup$”代表与 L_1 相连。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式(XVI-A)化合物进一步如通式(XVI-B)所示：

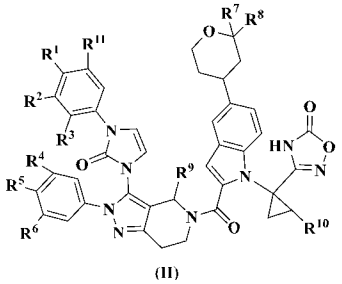


(XVI-B)

。

Conjupro EX1005
Page 44 of 295

本发明的目的在于提供一种通式（II）所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(II)

其中，

R^1 和 R^2、R^1 和 R^{11} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R^1、R^2、R^3 或 R^{11} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$ 或 $-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4} 或 R_{b4} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

或者，R_{a1} 和 R_{b1}、R_{a2} 和 R_{b2}、R_{a3} 和 R_{b3}、R_{a4} 和 R_{b4} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或 $-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6}

Conjupro EX1005
Page 45 of 295

$_6$羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{c1}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R^7、R^8、R^9或R^{10}分别与其相连的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12}芳基或 5-12 元杂芳基；

n1 为 0~5 的整数；

m1 为为 0~5 的整数。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

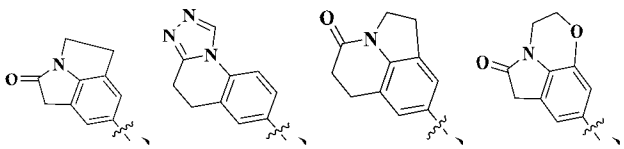
R^1和R^2、R^1和R^{11}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，所述C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

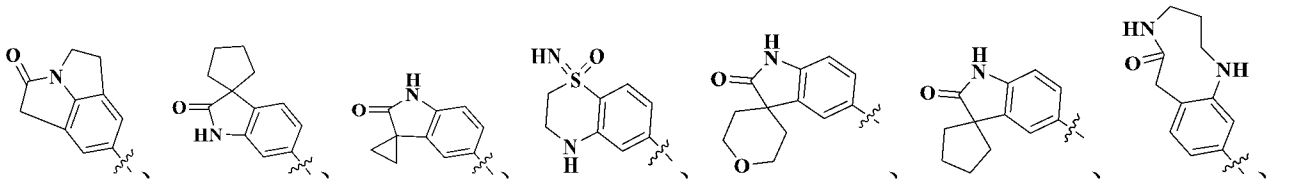
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

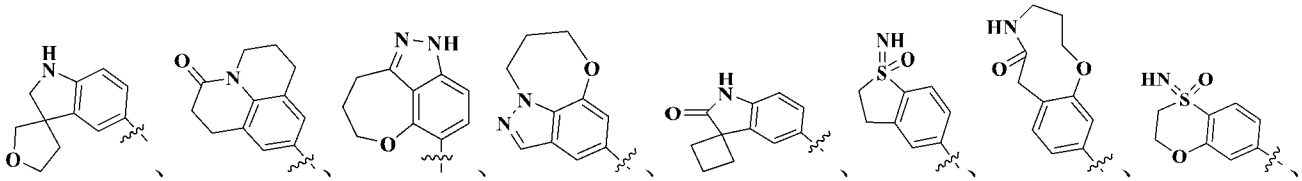
R^1和R^2、R^1和 R^{11}分别与相邻的原子链接形成C_{3-6}环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、C_{1-3}烷基、氨基或氧代基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^1和R^2、R^1和 R^{11}分别与相邻的原子链接形成含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-7 元杂环基，任选的进一步被氧代基所取代。

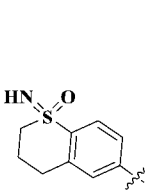
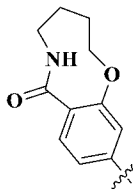
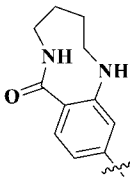
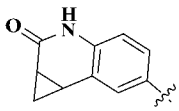
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

R^1和R^2、R^1和 R^{11}与相邻的苯基链接形成 





Conjupro EX1005
Page 46 of 295





，任选的进一步被卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{3-6}环烷基、氨基或氧代基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

R^1和R^2、R^1和R^{11}分别与相邻的原子链接形成C_{3-6}环烷基、3-8元杂环基、C6-10芳基或5-8元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、氧代基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^1和R^2、R^1和R^{11}分别与相邻的原子链接形成含有1-3个选自N、O或S的5-7元杂环基，任选的进一步被氧代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

R^3选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$或$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$氘代烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{1-6}$羟烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$卤代烷氧基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{6-10}$芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^3选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基、5-8元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$或$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$羟烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$卤代烷氧基、$C_{2-4}$烯基、$C_{2-4}$炔基、$C_{3-6}$环烷基、3-6元杂环基、C6-10芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，R^3选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$或$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基或$C_{1-3}$卤代烷基，任选的进一步被卤素、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$或$C_{1-3}$烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

R^1、R^2、R^3或R^{11}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基、5-8元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$或$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$羟烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$卤代烷氧基、$C_{2-4}$烯基、$C_{2-4}$炔基、$C_{3-6}$环烷基、3-6元杂环基、$C_{6-10}$芳基或5-8元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C6-10芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^1、R^2、R^3或R^{11}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷

Conjupro EX1005
Page 47 of 295

基、C_{1-3} 卤代烷基、-NS(O)$R_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}$S(O)N$R_{a2}R_{b2}$、-P(O)$R_{a3}R_{b3}$ 或-NR_{a5}S(O)N$R_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基，任选的进一步被卤素、-NS(O)$R_{a1}R_{b1}$ 或 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4} 或 R_{b4} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4} 或 R_{b4} 各自独立地选自氢、氘、卤素或甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

R_{a1} 和 R_{b1}、R_{a2} 和 R_{b2}、R_{a3} 和 R_{b3}、R_{a4} 和 R_{b4} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

R_{a2} 和 R_{b2}、R_{a3} 和 R_{b3} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基或含有 1-3 个杂原子的 3-6 元杂环基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

优选地，R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氟或甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

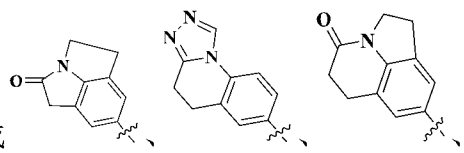
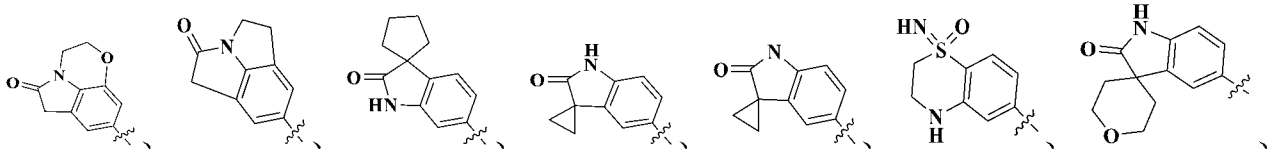
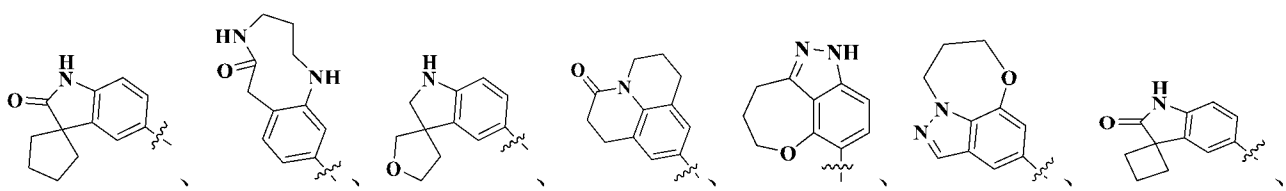
R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

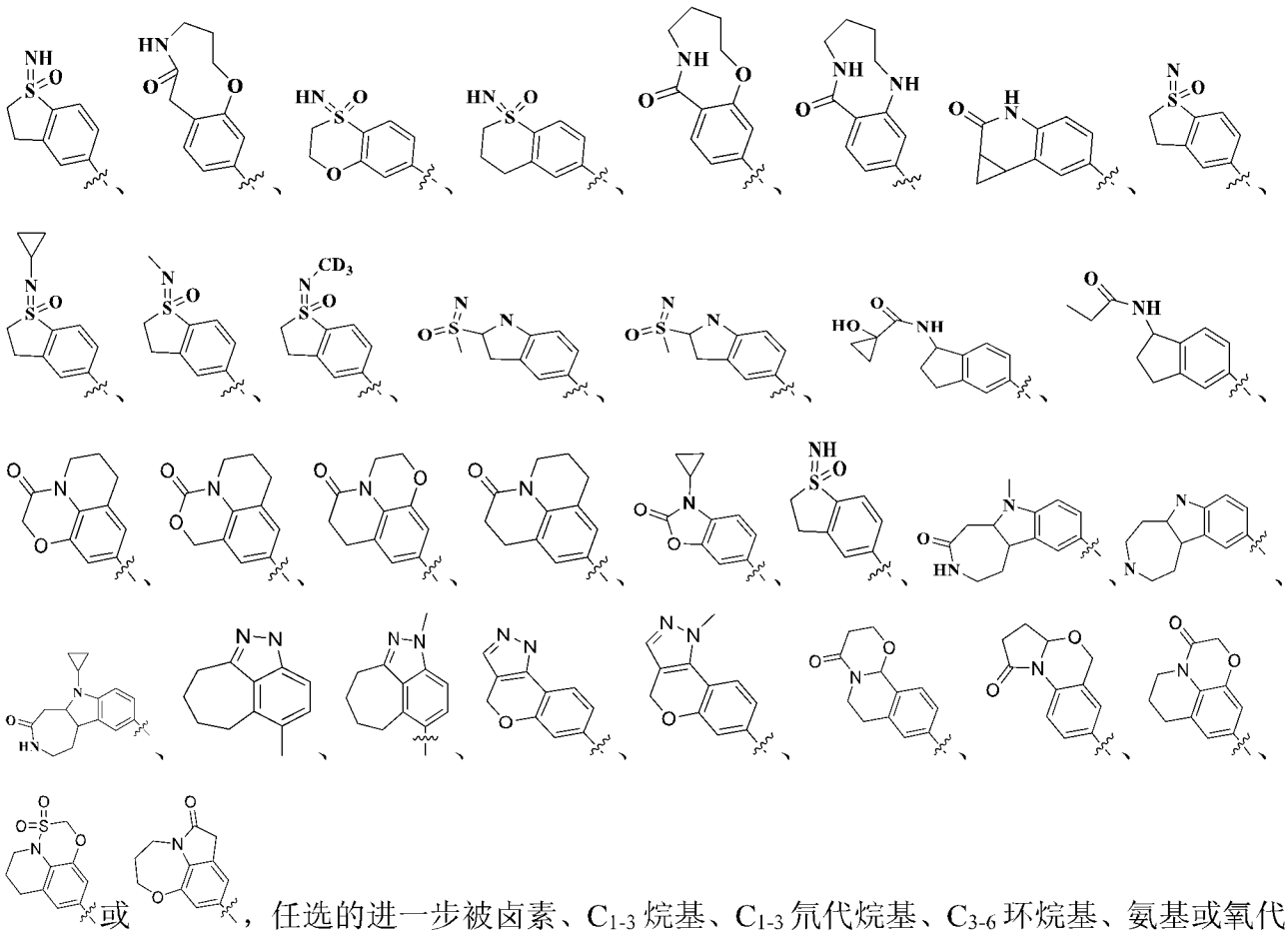
优选地，R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

R^1 和 R^2、R^1 和 R^{11} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-6} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 环烷基、氨基或氧代基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^1 和 R^2、R^1 和 R^{11} 分别与相邻的原子链接形成含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-7 元杂环基，任选的进一步被 C_{3-6} 环烷基、氧代基所取代；

进一步优选地，R^1 和 R^2、R^1 和 R^{11} 与相邻的苯基链接形成 、、。



或 ，任选的进一步被卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{3-6}环烷基、氨基或氧代基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

R^4、R^5或R^6各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、氰基、C_{3-6}环烷基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基或C_{1-3}卤代烷基；

优选地，R^4、R^5或R^6各自独立地选自氟、氰基、环丙基或甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、C_{3-6}环烷基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基或C_{1-3}卤代烷基；

优选地，R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自甲基或环丙基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

R^7、R^8、R^9或R^{10}分别与其相连的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基；

优选地，R^7、R^8、R^9或R^{10}分别与其相连的原子链接形成C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基；

进一步优选地，R^7、R^8、R^9或R^{10}分别与其相连的原子链接形成环丙基。

Conjupro EX1005
Page 49 of 295

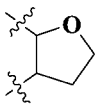
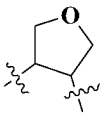
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

R^{10}与其相连的原子和相邻的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基；

优选地，R^{10}与其相连的原子和相邻的原子链接形成C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基；

进一步优选地，R^{10}与其相连的原子和相邻的原子链接形成 。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

R^{10}与其相连的原子和相邻的原子链接形成或。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

R_{c1}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳或5-8元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{c1}选自氟、甲基、氰基、二氟甲基、三氟甲基、乙炔基、甲硫基、氨基、环丙基或氧杂环丁烷；任选地进一步被卤素、甲氧基或氘代甲基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

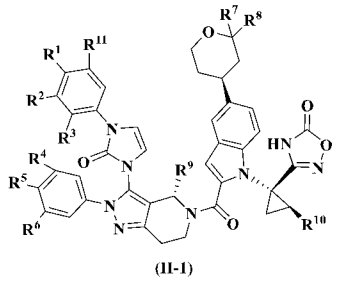
R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳、5-8元杂芳基或$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基或$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$；

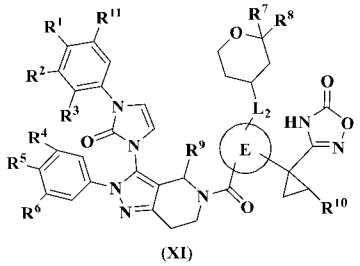
更优选地，R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自甲基、氟、环丙基、乙炔基或$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式（II）化合物进一步如通式（II-1）所示：



(II-1)。

本发明的目的在于提供一种通式（XI）所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(XI)

其中，

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

L_2 选自键、$-(CH_2)_{n4}-$、亚 C_{2-4} 烯基、亚 C_{2-4} 炔基；

R^1、R^2、R^3 或 R^{11} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{NR_{a6}}{\overset{|}{\underset{||}{S(O)}}}}$、$-(CH_2)_nP(O)R_{a7}R_{b7}$ 或 $-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$，所述的氨基、$C_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R^7、R^8、R^9或R^{10}分别与其相连的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5} 、R_{b5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}、R_{a9}或R_{b9}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基；

或者，R_{a1}和R_{b1}或R_{a2}和R_{b2}或R_{a3}和R_{b3}或R_{a4}和R_{b4} 或R_{a7}和R_{b7}或R_{a8}和R_{b8}或R_{a9}和R_{b9}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^4、R^5或R^6各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

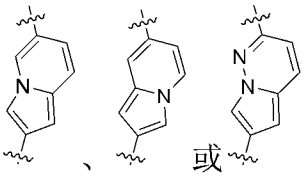
R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5} 、R_{b5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}、R_{a9}或R_{b9}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基；

或者，R_{a1}和R_{b1}或R_{a2}和R_{b2}或R_{a3}和R_{b3}或R_{a4}和R_{b4} 或R_{a7}和R_{b7}或R_{a8}和R_{b8}或R_{a9}和R_{b9}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

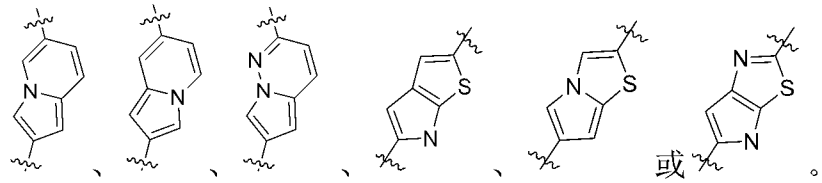
n1~n4为0~5的整数。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

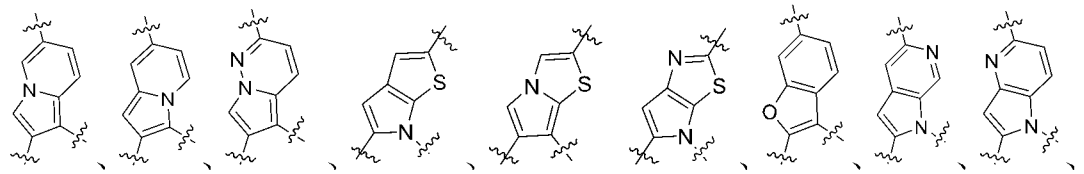
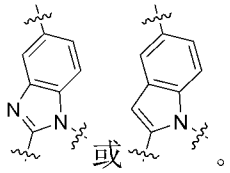
环E选自C_{3-8}环烷基、含有1-3个N、O或S原子的3-10元杂环基、C_{6-10}芳基或含有1-3个N、O或S原子的5-10元杂芳基；

优选地，环 E 选自。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

环 E 选自。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

环 E 选自、。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

R^1、R^2、R^3 或 R^{11} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{\overset{\|}{NR_{a6}}}{S(O)}}$，所述的氨基、$C_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

优选地，R^1、R^2、R^3 或 R^{11} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{\overset{\|}{NR_{a6}}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_nP(O)R_{a7}R_{b7}$ 或 $-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$，所述的氨基、$C_{1-3}$ 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟

Conjupro EX1005
Page 53 of 295

基、氰基、氧代基、-NS(O)$R_{a1}R_{b1}$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

R^1、R^2、R^3或R^{11}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、-NS(O)$R_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}$S(O)$NR_{a2}R_{b2}$、-P(O)$R_{a3}R_{b3}$、-NR_{a5}S(O)$NR_{a4}R_{b4}$、-$(CH_2)_{n1}$S(O)$_2R_{a5}$、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{\overset{\|}{NR_{a6}}}{S(O)}}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$羟烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$卤代烷氧基、$C_{2-4}$烯基、$C_{2-4}$炔基、$C_{3-6}$环烷基、3-6元杂环基、$C_{6-10}$芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、-NS(O)$R_{a1}R_{b1}$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

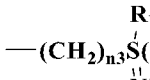
R^1和R^2或R^1和R^{11}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、-NS(O)$R_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}$S(O)$NR_{a2}R_{b2}$、-P(O)$R_{a3}R_{b3}$、-NR_{a5}S(O)$NR_{a4}R_{b4}$、-$(CH_2)_{n1}$S(O)$_2R_{a5}$、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{\overset{\|}{NR_{a6}}}{S(O)}}$中的一个或多个取代基所取代。在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

优选地，R^1和R^2或R^1和R^{11}分别与相邻的原子链接形成C_{3-6}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、-NS(O)$R_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}$S(O)$NR_{a2}R_{b2}$、-P(O)$R_{a3}R_{b3}$、-NR_{a5}S(O)$NR_{a4}R_{b4}$、-$(CH_2)_{n1}$S(O)$_2R_{a5}$、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{\overset{\|}{NR_{a6}}}{S(O)}}$中的一个或多个取代基所取代；

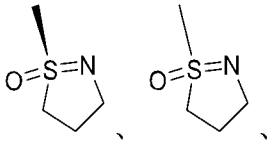
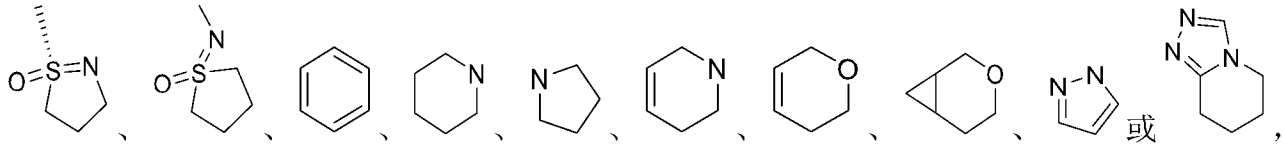
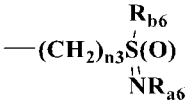
进一步优选地，R^1和R^2或R^1和R^{11}分别与相邻的原子链接形成苯基、含有1-3个选自N、O或S的5-7元杂环基，任选的进一步被氧代基、-NS(O)$R_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}$S(O)$NR_{a2}R_{b2}$、-P(O)$R_{a3}R_{b3}$、-NR_{a5}S(O)$NR_{a4}R_{b4}$、-$(CH_2)_{n1}$S(O)$_2R_{a5}$、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{\overset{\|}{NR_{a6}}}{S(O)}}$所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

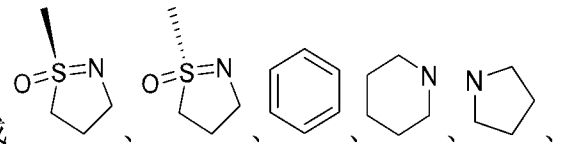
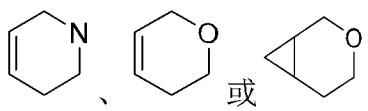
R^1和R^2或R^1和R^{11}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、-NS(O)$R_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}$S(O)$NR_{a2}R_{b2}$、

、-$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、、-$(CH_2)_nP(O)R_{a7}R_{b7}$或$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^1和R^2或R^1和R^{11}分别与相邻的原子链接形成苯基或含有1-3个选自N、O或S的5-7元杂环基，任选的进一步被甲基、卤素、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、、$-(CH_2)_nP(O)R_{a7}R_{b7}$或$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，R^1和R^2或R^1和R^{11}分别与相邻的原子链接形成、或，任选的进一步被甲基、卤素、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、、$-(CH_2)_nP(O)R_{a7}R_{b7}$或$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

R^1和R^2或R^1和R^{11}分别与相邻的原子链接形成、或。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

R^4、R^5或R^6各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{3-6}环烷基、C_{1-3}卤代烷基；

优选地，R^4、R^5或R^6各自独立地选自氟、甲基、环丙基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基；

优选地，R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢或甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{b5}、R_{a6}或R_{b6}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基；或者，R_{a1}和R_{b1}或R_{a2}和R_{b2}或R_{a3}和R_{b3}或R_{a4}和R_{b4}分别与相邻的原子链接形

Conjupro EX1005
Page 55 of 295

成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5} 、R_{b5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}、R_{a9} 或 R_{b9} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基；

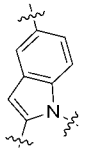
优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5} 、R_{b5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}、R_{a9} 或 R_{b9} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、环丙基、环戊基、甲基、乙基、苯基或 。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5} 、R_{b5}、R_{a6} 或 R_{b6} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基；

优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5} 、R_{b5}、R_{a6} 或 R_{b6} 各自独立地选自氢、氘、卤素、甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

环 E 为 。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{3-6} 环烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

优选地，R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氟、甲基、氰基或环丙基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 分别与其相连的原子链接形成 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；

优选地，R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 分别与其相连的原子链接形成 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基；

进一步优选地，R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 分别与其相连的原子链接形成环丙基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5} 、R_{b5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}、R_{a9} 或 R_{b9} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、环丙基、环戊基、甲基、乙基、氘代甲基、苯基或 。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

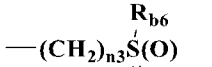
R_{a1} 和 R_{b1} 或 R_{a2} 和 R_{b2} 或 R_{a3} 和 R_{b3} 或 R_{a4} 和 R_{b4} 或 R_{a7} 和 R_{b7} 或 R_{a8} 和 R_{b8} 或 R_{a9} 和 R_{b9} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基，所述 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代

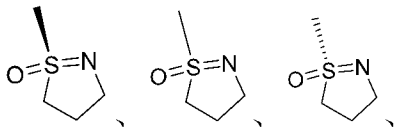
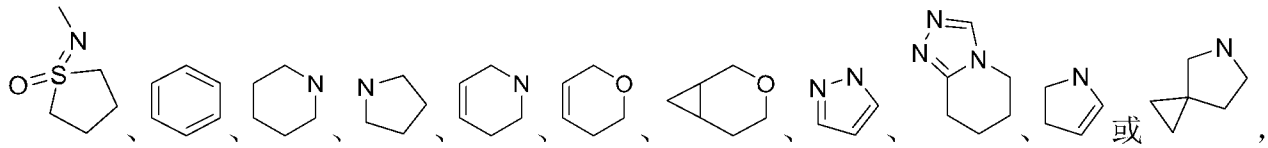
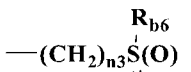
Conjupro EX1005
Page 56 of 295

烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

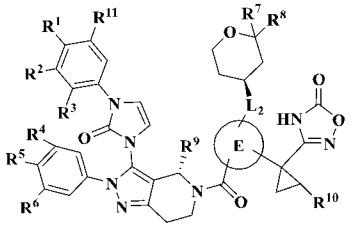
优选地，R_{a1}和R_{b1}或R_{a2}和R_{b2}或R_{a3}和R_{b3}或R_{a4}和R_{b4} 或R_{a7}和R_{b7}或R_{a8}和R_{b8}或R_{a9}和R_{b9}分别与相邻的原子链接形成环丙基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

R^1和R^2或R^1和 R^{11}分别与相邻的原子链接形成苯基或含有1-3个选自N、O或S的5-7元杂环基，任选的进一步被甲基、卤素、氧代基、环丙基、-$NS(O)R_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、-$P(O)R_{a3}R_{b3}$、-$NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、-$(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、、-$(CH_2)_{n1}P(O)R_{a7}R_{b7}$或-$(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^1和R^2或R^1和 R^{11}分别与相邻的原子链接形成、或，任选的进一步被甲基、卤素、氧代基、环丙基、-$NS(O)R_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、-$P(O)R_{a3}R_{b3}$、-$NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、-$(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、、-$(CH_2)_{n1}P(O)R_{a7}R_{b7}$或-$(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$中的一个或多个取代基所取代。

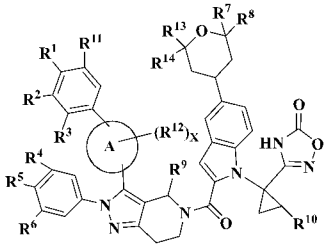
在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式（XI）化合物进一步如通式（XI-1）所示：



(XI-1)

。

本发明的目的在于提供一种通式(XV)所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(XV)

其中，

R^1、R^2、R^3或R^{11}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-}

Conjupro EX1005
Page 57 of 295

$_6$烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$，所述的氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$氘代烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{1-6}$羟烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$卤代烷氧基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{6-10}$芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，

R^1和R^2、R^1和R^{11}分别与相邻的原子链接形成C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}、R_{a9}、R_{b9}、R_{a10}或R_{b10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R_{a1}和R_{b1}或R_{a2}和R_{b2}或R_{a3}和R_{b3}或R_{a4}和R_{b4}或R_{a6}和R_{b6}或R_{a8}和R_{b8}或R_{a9}和R_{b9}或R_{a10}和R_{b10}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

环A选自C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

R^4、R^5或R^6各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

Conjupro EX1005
Page 58 of 295

R^7、R^8、R^9、R^{10} 、R^{12}、R^{13} 或 R^{14} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R^7、R^8、R^9、R^{10} 、R^{12}、R^{13} 或 R^{14} 分别与其相连的原子链接形成 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；

n1-n5 为 0~5 的整数；

x 为 0~5 的整数。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XV)化合物：

R^1、R^2、R^3 或 R^{11} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-8 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$ 或 $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$，所述的氨基、$C_{1-3}$ 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^1、R^2、R^3 或 R^{11} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、5-8 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$ 或 $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$，所述的氨基、$C_{1-3}$ 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基或 C_{2-4} 炔基，任选的进一步被卤素、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，R^1、R^2、R^3 或 R^{11} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 桥环烷基、C_{3-8} 螺环烷基、含有 1-3 个杂原子的 3-8 元螺杂环基、5-8 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$ 或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$，所述的氨基、$C_{1-3}$ 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基或 C_{2-4} 炔基，任选的进一步被卤素、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个取代基所取代。

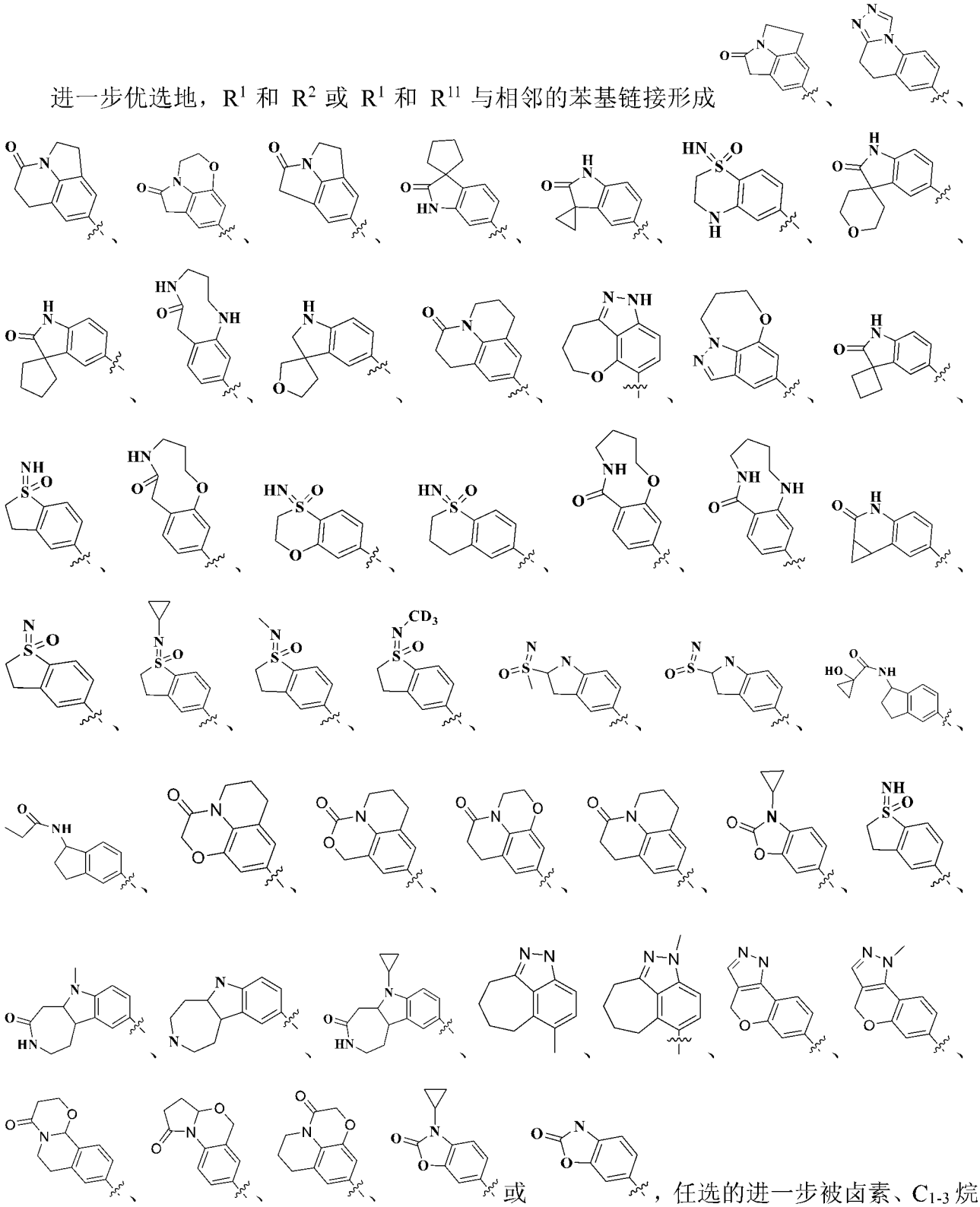
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XV)化合物：

R^1 和 R^2、R^1 和 R^{11} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-6} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 环烷基、氨基或氧代基中的一个或多个

Conjupro EX1005
Page 59 of 295

取代基所取代；

优选地，R^1 和 R^2、R^1 和 R^{11} 分别与相邻的原子链接形成含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-7 元杂环基，任选的进一步被 C_{3-6} 环烷基、氧代基所取代；

进一步优选地，R^1 和 R^2 或 R^1 和 R^{11} 与相邻的苯基链接形成 ，任选的进一步被卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{3-6} 环烷基、氨基或氧代基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XV)化合物：

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}、R_{a9}、R_{b9}、R_{a10} 或 R_{b10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、

Conjupro EX1005
Page 60 of 295

C_{3-6} 桥环烷基、C_{3-6} 螺环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{3-6} 桥环烷基、C_{3-6} 螺环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 选自 N、O 或 S 个杂原子的 5-6 元杂芳基，任选地进一步被卤素或 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}、R_{a9}、R_{b9} 、R_{a10} 或 R_{b10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、甲基、氘代甲基、环丙基、 、 、 或 ，任选地，进一步被氟取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XV)化合物：

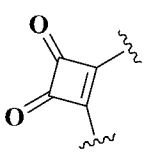
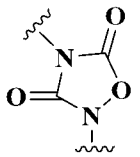
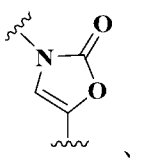
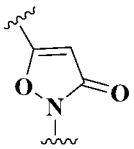
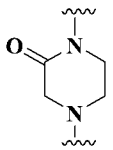
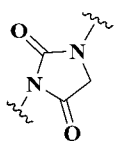
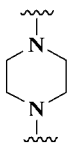
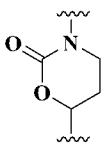
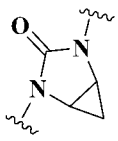
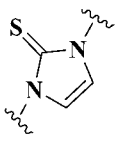
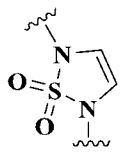
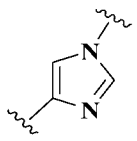
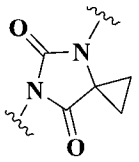
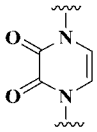
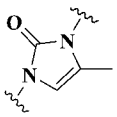
R_{a1} 和 R_{b1} 或 R_{a2} 和 R_{b2} 或 R_{a3} 和 R_{b3} 或 R_{a4} 和 R_{b4} 或 R_{a6} 和 R_{b6} 或 R_{a8} 和 R_{b8} 或 R_{a9} 和 R_{b9} 或 R_{a10} 和 R_{b10} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基；

优选地，R_{a1} 和 R_{b1} 或 R_{a2} 和 R_{b2} 或 R_{a3} 和 R_{b3} 或 R_{a4} 和 R_{b4} 或 R_{a6} 和 R_{b6} 或 R_{a8} 和 R_{b8} 或 R_{a9} 和 R_{b9} 或 R_{a10} 和 R_{b10} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-6} 环烷基或含有 1-3 个杂原子的 3-6 元杂环基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XV)化合物：

环 A 选自 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、氧代基、巯基、硫代基或 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，环 A 选自 C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-8 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、氧代基、硫代基或 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，环 A 选自、、、、、、、、、、、、、或。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XV)化合物：

R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、氰基、C_{3-6} 环烷基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

优选地，R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氟、氰基、环丙基或甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XV)化合物：

R^7、R^8、R^9、R^{10} 、R^{12}、R^{13} 或 R^{14} 各自独立地选自氢、氘、卤素、C_{3-6} 环烷基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

优选地，R^7、R^8、R^9、R^{10} 、R^{12}、R^{13} 或 R^{14} 各自独立地选自甲基或环丙基。

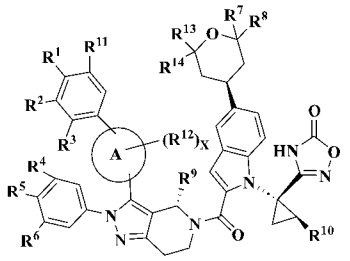
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XV)化合物：

R^7、R^8、R^9、R^{10} 、R^{12}、R^{13} 或 R^{14} 分别与其相连的原子链接形成 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基；

Conjupro EX1005
Page 61 of 295

优选地，R^7、R^8、R^9、R^{10} 、R^{12}、R^{13} 或 R^{14} 分别与其相连的原子链接形成环丙基。

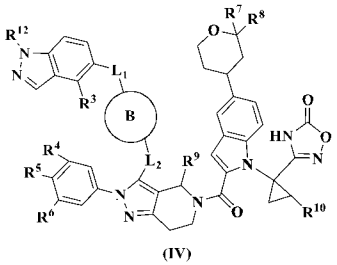
在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式(XV)化合物进一步如通式(XV-1)所示：



(XV-1)

。

本发明的目的在于提供一种通式（IV）所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(IV)

其中，

L_1、L_2 各自独立地选自键、亚 C2-4 烯基、亚 C2-4 炔基、$-(CH_2)_{n2}-$、$-(CH_2)_{n3}NR_{b5}$；

环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

R_{b5} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基；

R^3 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$ 或 $-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4} 或 R_{b4} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

或者，R_{a1} 和 R_{b1}、R_{a2} 和 R_{b2}、R_{a3} 和 R_{b3}、R_{a4} 和 R_{b4} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷

Conjupro EX1005
Page 62 of 295

基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{12}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n1 为 0~5 的整数；

n2 为 0~5 的整数；

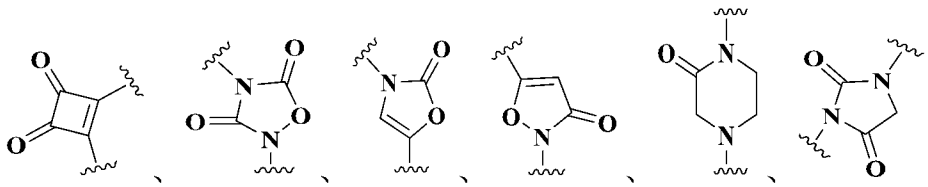
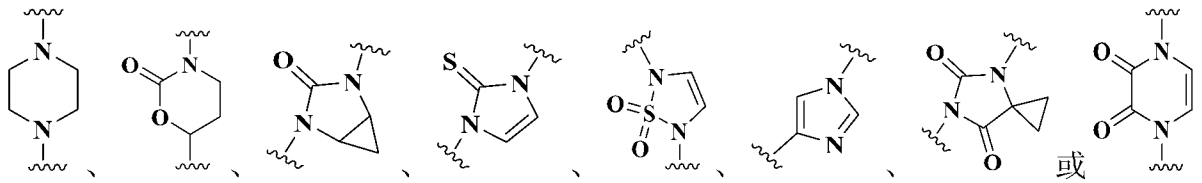
n3 为 0~5 的整数。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IV）化合物：

L_1、L_2各自独立地选自键、$-(CH_2)_{n3}NR_{b5}$。

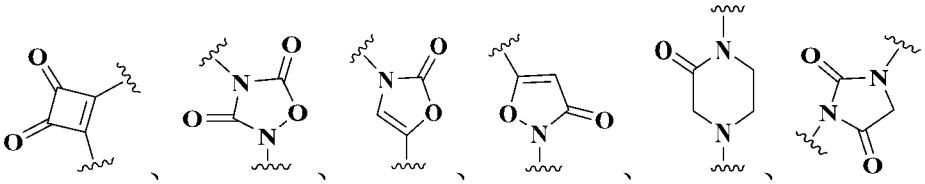
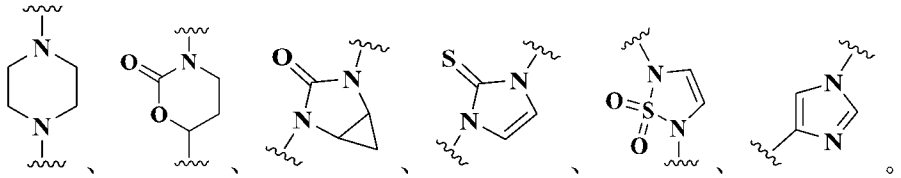
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IV）化合物：

环 B 选自 C_{3-6}环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-8 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、氧代基、硫代基或 C_{1-3}烷基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，环 B 选自 、或 。

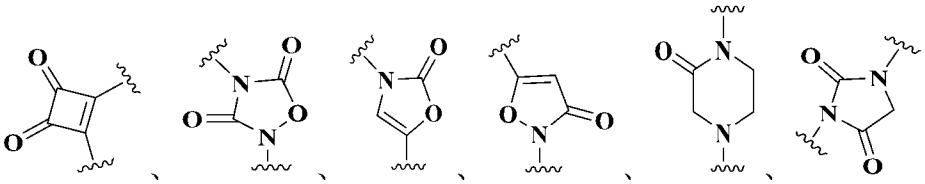
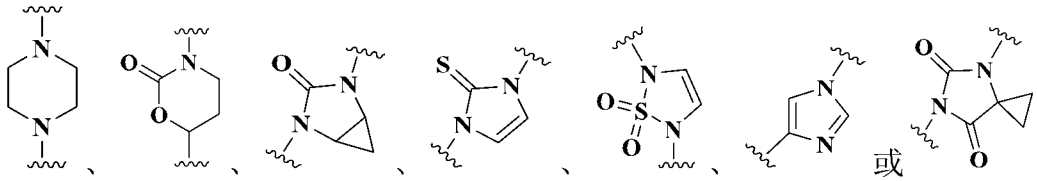
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IV）化合物：

环 B 选自 C_{3-6}环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、氧代基、硫代基或 C_{1-3}烷基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，环 B 选自、。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IV）化合物：

环 B 选自 C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、氧代基、硫代基或 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，环 B 选自、或。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IV）化合物：

R^3 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-8 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$ 或 $-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-3}$ 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C6-10 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^3 选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$ 或 $-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-3}$ 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基，任选的进一步被卤素、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$ 或 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IV）化合物：

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4} 或 R_{b4} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4} 或 R_{b4} 各自独立地选自氢、氘、卤素或甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IV）化合物：

R_{a1} 和 R_{b1}、R_{a2} 和 R_{b2}、R_{a3} 和 R_{b3}、R_{a4} 和 R_{b4} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IV）化合物：

R_{a2} 和 R_{b2}、R_{a3} 和 R_{b3} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基或含有 1-3 个杂原子的 3-6 元杂环基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IV）化合物：

R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

优选地，R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氟或甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IV）化合物：

R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

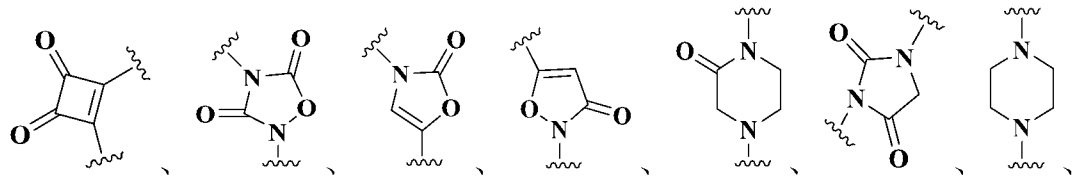
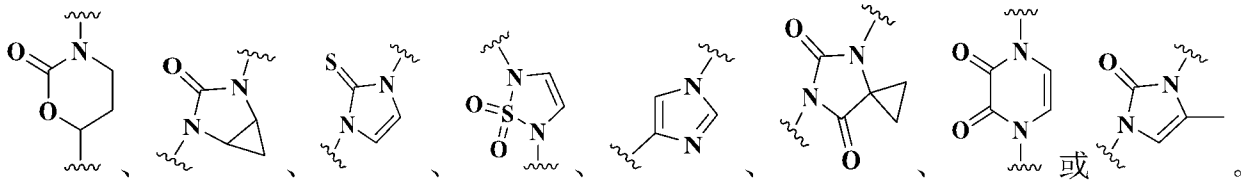
优选地，R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IV）化合物：

R^{12} 选自 C_{1-3} 烷基；

优选地，R^{12} 选自甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IV）化合物：

环 B 选自 、或。

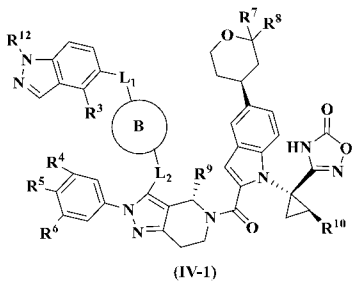
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IV）化合物：

R^{12} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^{12} 选自 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

进一步优选地，R^{12} 选自甲基或环丙基。

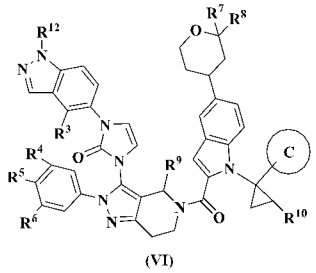
在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式（IV）化合物进一步如通式（IV-1）所示：



(IV-1)

。

本发明的目的在于提供一种通式（VI）所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(VI)

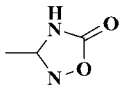
其中，

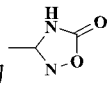
环 C 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、$-NR_{a6}S(O)_2R_{b6}$ 中的一个或多个取代基所取代；

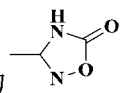
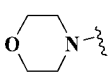
R^{10} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^{10} 与所连接的 C 原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{a6}、R_{b6} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基；

其中当 R^3 为氟，R^4 和 R^6 为甲基，R^5 为氟，R^7 和 R^8 为氢或甲基，R^{12} 为甲基，环 C 为 ，R^{10} 不能同时为甲基；

当 R^3 为氟，R^4 和 R^6 为甲基，R^5 为氟，R^7 和 R^8 为氢，R^{12} 为甲基，环 C 为 ，R^{10} 不能同时为羟甲基；

当 R^3 为氟，R^4 和 R^6 为甲基，R^5 为氟，R^7 和 R^8 为氢，R^{12} 为甲基，环 C 为 ，R^{10} 不能同时为 ；

R^3 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$ 或 $-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10

Conjupro EX1005
Page 66 of 295

元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、-NS(O)$R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}或R_{b4}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基；

或者，R_{a1}和R_{b1}、R_{a2}和R_{b2}、R_{a3}和R_{b3}、R_{a4}和R_{b4}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^4、R^5或R^6各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^7、R^8或R^9各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

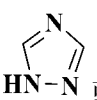
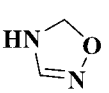
R^{12}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n1为0~5的整数。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（VI）化合物：

环C选自C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C6-10芳基或5-8元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、-$NR_{a6}S(O)_2R_{b6}$中的一个或多个取代基所取代；

优选地，环C选自C_{3-8}环烷基、含有1-3个选自N、O或S的3-8元杂环基，含有1-3个选自N、O或S的5-8元杂芳基；任选地进一步被羟基、氧代基、-$NR_{a6}S(O)_2R_{b6}$中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，环C选自 、 、 、 、或；任选地进一步被羟基、氧代基、-$NR_{a6}S(O)_2R_{b6}$中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（VI）化合物：

Conjupro EX1005
Page 67 of 295

R^{10}选自氢、氘、卤素、C_{1-3}烷基；

优选地，R^{10}选自甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（VI）化合物：

R^{10}与所连接的 C 原子链接形成C_{3-6}环烷基；

优选地，R^{10}与所连接的 C 原子优选链接形成环丙基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（VI）化合物：

R_{a6}、R_{b6}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{3-8}环烷基、5-7 元杂环基、C6-10 芳基、5-8 元杂芳基；

优选地，R_{a6}、R_{b6}各自独立地选自氢，甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（VI）化合物：

R^3选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C6-10 芳基、5-8 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$或$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$羟烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$卤代烷氧基、$C_{2-4}$烯基、$C_{2-4}$炔基、$C_{3-6}$环烷基、3-6 元杂环基、C6-10 芳基或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^3选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$或$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基或$C_{1-3}$卤代烷基，任选的进一步被卤素、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$或$C_{1-3}$烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（VI）化合物：

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}或R_{b4}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基或C_{1-3}卤代烷基；

优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}或R_{b4}各自独立地选自氢、氘、卤素或甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（VI）化合物：

R_{a1}和R_{b1}、R_{a2}和R_{b2}、R_{a3}和R_{b3}、R_{a4}和R_{b4}与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-8 元杂芳基；

优选地，R_{a2}和R_{b2}、R_{a3}和R_{b3}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基或含有 1-3 个杂原子的 3-6 元杂环基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（VI）化合物：

R^4、R^5或R^6各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基或C_{1-3}卤代烷基；

优选地，R^4、R^5或R^6各自独立地选自氟或甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（VI）化合物：

R^7、R^8、R^9各自独立地选自氢、氘、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基或C_{1-3}卤代烷基；

优选地，R^7、R^8、R^9各自独立地选自甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（VI）化合物：

R^{12}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10}芳或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-}

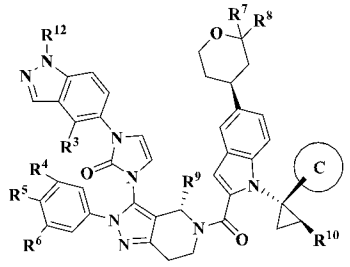
Conjupro EX1005
Page 68 of 295

$_4$烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^{12}选自C_{1-3}烷基；

进一步优选地，R^{12}选自甲基。

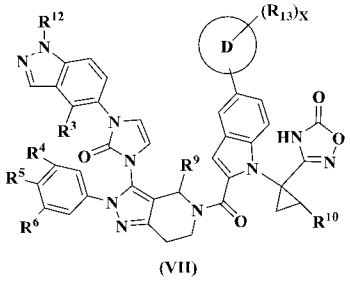
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（VI）化合物进一步如通式（VI-1）所示：



(VI-1)

。

本发明的目的在于提供一种通式（VII）所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(VII)

其中，

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

R^{13}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^3选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$或$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$氘代烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{1-6}$羟烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$卤代烷氧基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{6-10}$芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}或R_{b4}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基；

或者，R_{a1}和R_{b1}、R_{a2}和R_{b2}、R_{a3}和R_{b3}、R_{a4}和R_{b4}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘

Conjupro EX1005
Page 69 of 295

代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^4、R^5或R^6各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

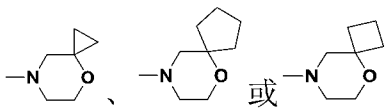
R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{12}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n1为0~5的整数；

x为0~5的整数。

其中当R^3为氢，R^4和R^6为甲基，R^5为氘，R^9、R^{10}、R^{12}为甲基时，R^{10}不能同时为

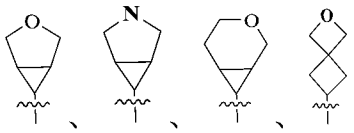


在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（VII）化合物：

环D选自5-12元双环稠杂环基、5-12元双螺杂环基、5-12元双环桥杂环基；

环D优选5-8元双环稠杂环基、5-8元双螺杂环基、5-8元双环桥杂环基；

环D更优选



在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（VII）化合物：

R^{13}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C6-10芳基或5-8元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C6-10芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；R^{13}进一步优选甲基。

在本发明另一实施方式中，所述通式（VII）化合物：

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

Conjupro EX1005
Page 70 of 295

R^{13}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{3}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)\ R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$氘代烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{1-6}$羟烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$卤代烷氧基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{6-10}$芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}或R_{b4}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基；

或者，R_{a1}和R_{b1}、R_{a2}和R_{b2}、R_{a3}和R_{b3}、R_{a4}和R_{b4}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R_{a1}和R_{b1}、R_{a2}和R_{b2}、R_{a3}和R_{b3}、R_{a4}和R_{b4}优选分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基；

R^{4}、R^{5}或R^{6}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{9}或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{12}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

Conjupro EX1005
Page 71 of 295

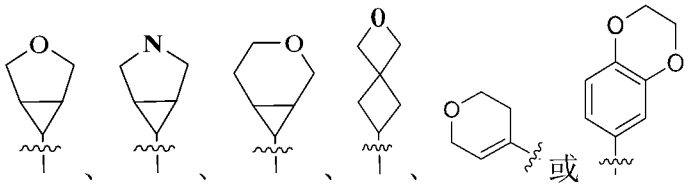
n1 为 0~5 的整数；

x 为 0~5 的整数。

在本发明另一实施方式中，所述通式（VII）化合物：

环 D 选自 3-8 元单环杂环基、5-12 元双环稠杂环基、5-12 元双螺杂环基、5-12 元双环桥杂环基；

优选地，环 D 选自 5-6 元单杂环基、5-10 元双环稠杂环基、5-10 元双螺杂环基、5-8 元双环桥杂环基；

更优选地，环 D 选自  。

在本发明另一实施方式中，所述通式（VII）化合物：

R^{13} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C6-10 芳基或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C6-10 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^{13} 选自甲基。

在本发明另一实施方式中，所述通式（VII）化合物：

R^3 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C6-10 芳基、5-8 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)\ R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-3}$ 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C6-10 芳基或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C6-10 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^3 选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)\ R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-3}$ 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基，任选的进一步被卤素、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明另一实施方式中，所述通式（VII）化合物：

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4} 或 R_{b4} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4} 或 R_{b4} 各自独立地选自氢、氘、卤素或甲基。

在本发明另一实施方式中，所述通式（VII）化合物：

R_{a2} 和 R_{b2}、R_{a3} 和 R_{b3} 各自独立地分别与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基或含有 1-3 个杂原子的 3-6 元杂环基。

在本发明另一实施方式中，所述通式（VII）化合物：

R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

优选地，R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氟或甲基。

Conjupro EX1005
Page 72 of 295

在本发明另一实施方式中，所述通式（VII）化合物：

R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

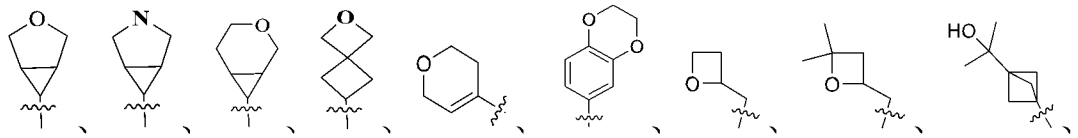
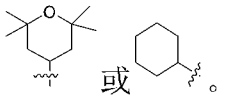
优选地，R^9 或 R^{10} 各自独立地选自甲基。

在本发明另一实施方式中，所述通式（VII）化合物：

R^{12} 选自 C_{1-3} 烷基；

优选地，R^{12} 选自甲基。

在本发明另一实施方式中，所述通式（VII）化合物：

环 D 选自 、。

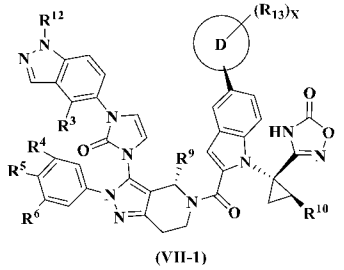
在本发明另一实施方式中，所述通式（VII）化合物：

R^{12} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^{12} 选自 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

进一步优选地，R^{12} 选自甲基或环丙基。

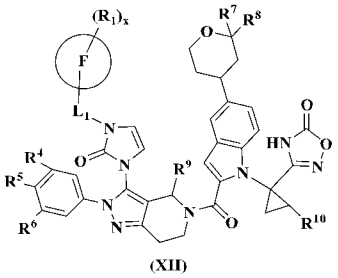
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（VII）化合物进一步如通式（VII-1）所示：



(VII-1)

。

本发明的目的在于提供一种通式（XII）所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(XII)

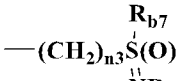
L_1 选自键、亚 C_{2-4} 烯基、亚 C_{2-4} 炔基、$-(CH_2)_{n4}-$、$-(CH_2)_{n5}NR_{b5}$，所述亚 C2-4 烯基、亚 C_{2-4} 炔基、$-(CH_2)_{n4}-$或$-(CH_2)_{n5}NR_{b5}$，任选地可进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取

Conjupro EX1005
Page 73 of 295

代基所取代；

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

R^1 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、



、$-(CH_2)_{n4}NR_{a8}C(O)R_{b8}$，所述的氨基、$C_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，

R^1 和相连的 C 原子链接形成 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；

R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8} 或 R_{b8} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基，所述的氨基 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n1~n5 为 0~5 的整数。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

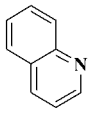
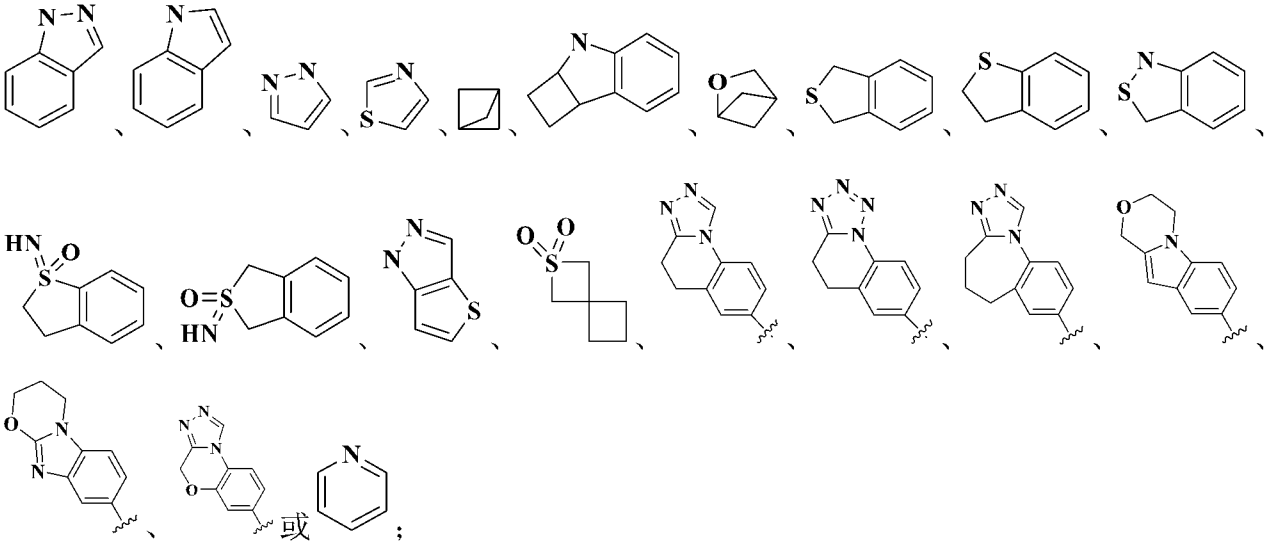
环 F 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基。在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

优选地，环 F 选自 C_{3-10} 环烷基、5-14 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

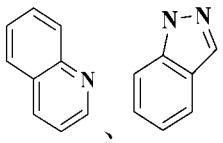
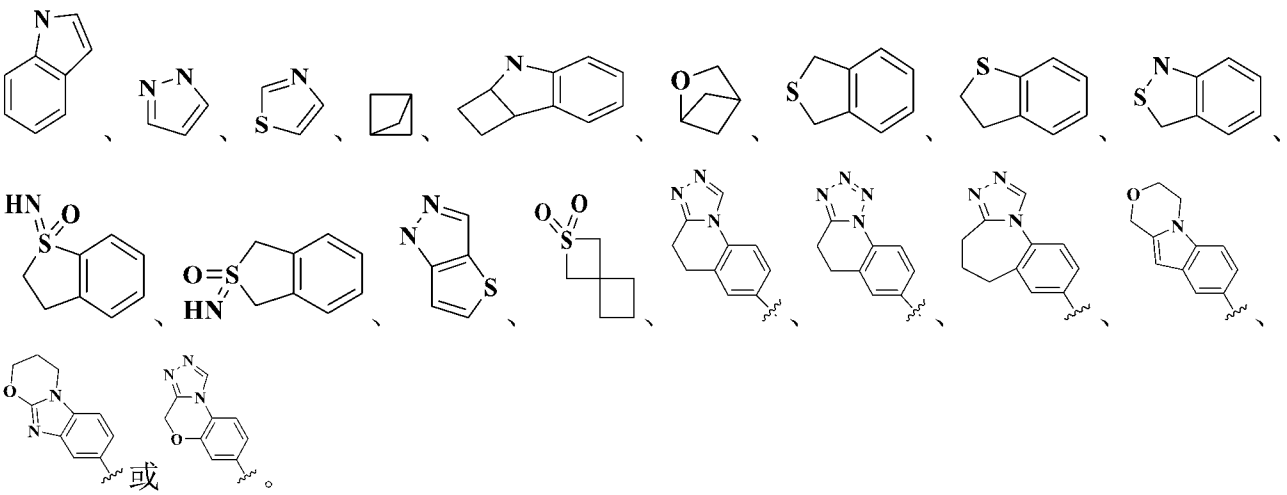
进一步优选地，环 F 选自 C_{3-6} 桥环烷基、含有 1-5 个杂原子的 8-14 元三环稠杂环基、含

Conjupro EX1005
Page 74 of 295

有 1-3 个杂原子的 3-8 元桥杂环基、含有 1-3 个杂原子的稠杂环基，含有 1-3 个杂原子的桥杂环基，C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个杂原子的 5-10 元稠杂芳基；

更优选地，环 F 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、哒嗪基、恶唑基、吗啉基、、或；

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

环 F 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、哒嗪基、恶唑基、吗啉基、、或。

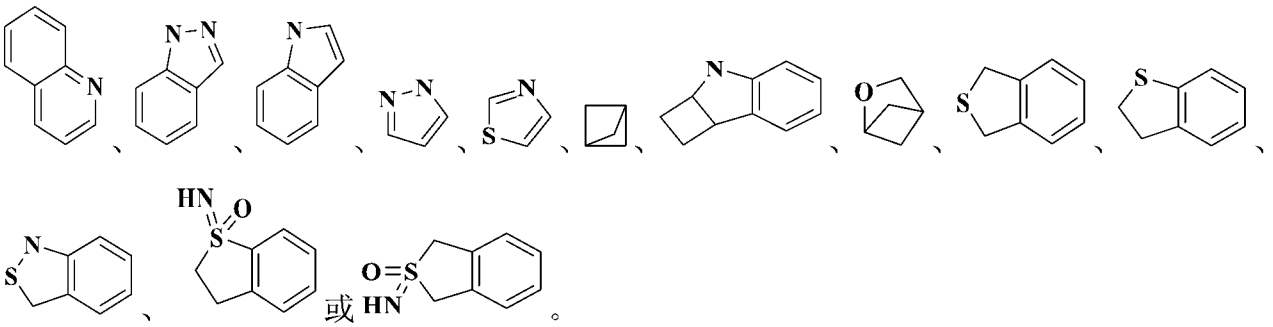
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

环 F 选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

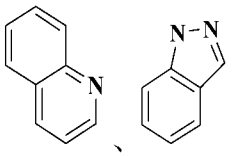
优选地，环 F 选自 C_{3-6} 桥环烷基、含有 1-3 个杂原子的 3-8 元桥杂环基、含有 1-3 个杂原子的稠杂环基，含有 1-3 个杂原子的桥杂环基，C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个杂原子的 5-10 元稠杂芳基；

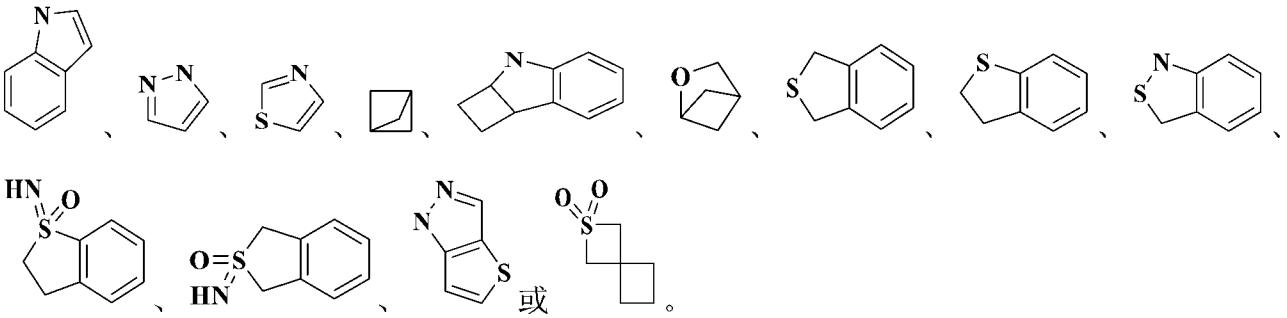
进一步优选地，环 F 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、哒嗪基、恶唑基、吗啉基、

Conjupro EX1005
Page 75 of 295

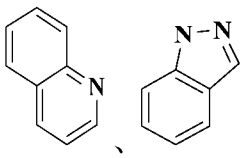


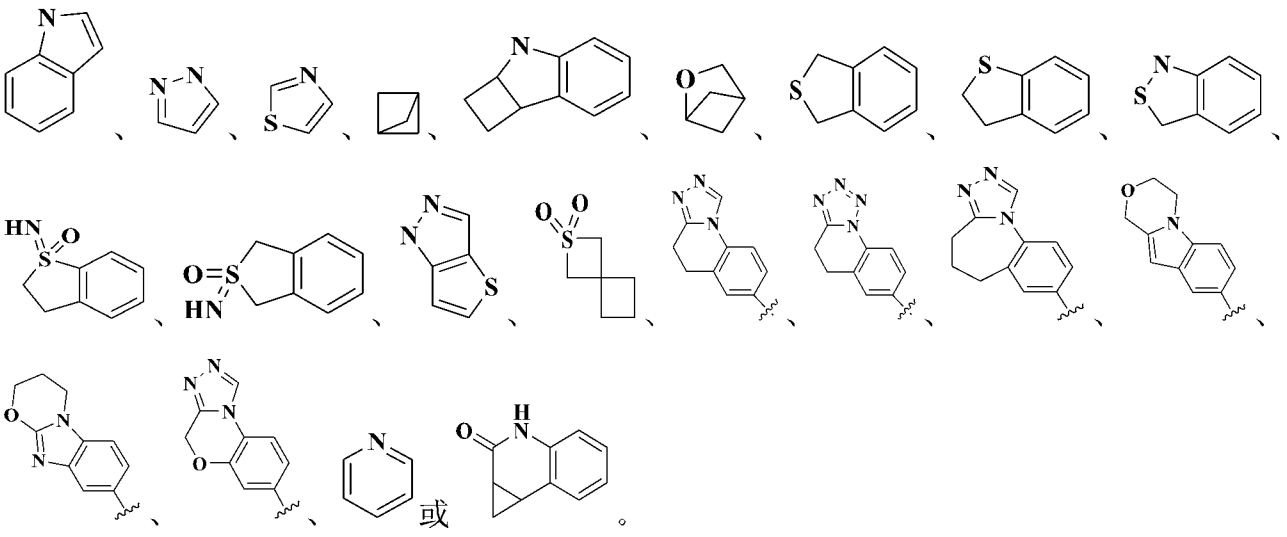
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

环 F 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、哒嗪基、恶唑基、吗啉基、



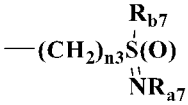
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

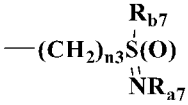
环 F 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、哒嗪基、恶唑基、吗啉基、

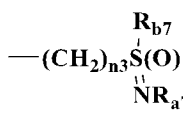


在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

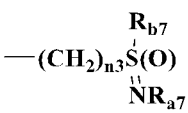
R^1 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、

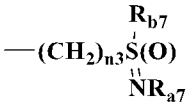
、-$(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$或-$(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$，所述的氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$氘代烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{1-6}$羟烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$卤代烷氧基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{6-10}$芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、-$NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^1各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、-$NS(O)R_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、-$P(O)R_{a3}R_{b3}$、-$NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、-$(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、-$(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、、-$(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$或-$(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$羟烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$卤代烷氧基、$C_{2-4}$烯基、$C_{2-4}$炔基、$C_{3-6}$环烷基、3-6元杂环基、$C_{6-10}$芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、-$NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，R^1各自独立地选自氨基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、-$NS(O)R_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、-$P(O)R_{a3}R_{b3}$、-$NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、-$(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、-$(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、、-$(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$或-$(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基，任选的进一步被氰基、$C_{1-3}$烷基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

R^1各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、-$NS(O)R_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、-$P(O)R_{a3}R_{b3}$、-$NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、-$(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、-$(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、、-$(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$氘代烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、$C_{1-3}$羟烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$卤代烷氧基、$C_{2-4}$烯基、$C_{2-4}$炔基、$C_{3-6}$环烷基、3-6元杂环基、$C_{6-10}$芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、-$NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^1各自独立地选自氨基、氧代基、C_{1-3}烷基、-$NS(O)R_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、-$P(O)R_{a3}R_{b3}$、-$NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、-$(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、-$(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、、-$(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$，所述的氨基、$C_{1-3}$烷基，任选的进一步被氰基、$C_{1-3}$烷

Conjupro EX1005
Page 77 of 295

基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

R^1 和相连的 C 原子链接形成 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

优选地，R^1 和相连的 C 原子进一步链接形成 C_{3-4} 环烷基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

优选地，R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氟或甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基；

优选地，R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{b5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{b5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-8 元杂芳基；

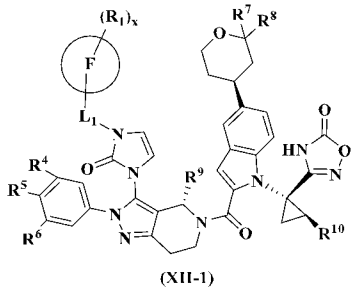
进一步优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{b5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8} 各自独立地选自氢、氘、卤素、苯基或甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基；

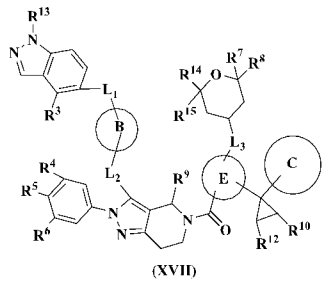
优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8} 各自独立地选自氢、氘、卤素、甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式（XII）化合物进一步如通式（XII-1）所示：



(XII-1)。

本发明的目的在于提供一种通式(XVII)所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(XVII)

其中，

R^3 或 R^{13} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

L_1、L_2 或 L_3 各自独立地选自键、C_{2-4} 亚烯基、C_{2-4} 亚炔基或-$(CH_2)_{n1}$-；

环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 氘代卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、 R^{14} 或 R^{15} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6}

Conjupro EX1005
Page 79 of 295

氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

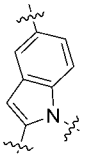
R_{c1}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者， R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{14}或R^{15}分别与其相连的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基；

或者，

R^7和R^8、R^{14}和R^{15}、R^{10}和R^{12}分别与其相连的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

环E选自C_{3-14}环烷基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基；

或者，环E为；

环C选自C_{3-14}环烷基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基或C_{1-6}氘代卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

n1、n2或m1各自独立地选自0、1、2、3、4或5。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVII)化合物：

R^3或R^{13}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫

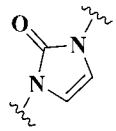
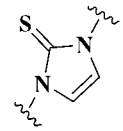
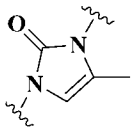
烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^3或R^{13}各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基或环丙基，所述的甲基或环丙基，任选的进一步被卤素或C_{1-3}烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVII)化合物：

环B选自C_{3-8}环烷基、含有1-3个选自N、O或S原子的3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或含有1-3个选自N、O或S原子的5-10元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、氧代基、巯基、硫代基或C_{1-3}烷基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，环B选自C_{3-6}环烷基、含有1-3个N、O或S原子的3-6元杂环基或含有1-3个N、O或S原子的5-8元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、氧代基、硫代基或C_{1-3}烷基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，环B选自、或，任选的进一步被卤素、氨基、氧代基、硫代基或C_{1-3}烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVII)化合物：

R^4、R^5或R^6各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳或5-8元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳或5-8元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^4、R^5或R^6各自独立地选自氟、氰基、环丙基或甲基，所述的环丙基或甲基，任选的进一步被卤素、氨基、氧代基、硫代基或C_{1-3}烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVII)化合物：

R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{14}或R^{15}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳、5-8元杂芳基或$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳、5-8元杂芳基或$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基

Conjupro EX1005
Page 81 of 295

中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、 R^{14}或R^{15}各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基或$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，所述的C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基或$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被氘、氘代甲基、甲基、环丙基或氧代基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、 R^{14}或R^{15}各自独立地选自氰基、甲基、氟、环丙基、乙炔基或$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，所述的甲基、环丙基、乙炔基或$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被氘、氘代甲基、甲基、环丙基或氧代基中的一个或多个取代基所取代 。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVII)化合物：

R_{c1}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳或5-8元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳或5-8元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{c1}选自氟、甲基、氰基、二氟甲基、三氟甲基、乙炔基、甲硫基、氨基、环丙基或氧杂环丁烷，所述的甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙炔基、甲硫基、氨基、环丙基或氧杂环丁烷，任选地进一步被卤素、甲氧基或氘代甲基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVII)化合物：

R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、 R^{14}或R^{15}分别与其相连的原子链接形成C_{3-6}环烷基、含有1-3个选自N、O或S原子的3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或含有1-3个选自N、O或S原子的5-8元杂芳基；

优选地， R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、 R^{14}或R^{15}分别与其相连的原子链接形成环丙基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVII)化合物：

R^{10}和R^{12}与其相连的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基；

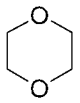
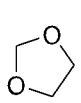
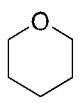
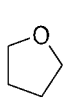
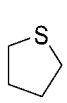
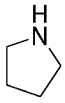
R^{10}和R^{12}与其相连的原子链接形成C_{3-6}环烷基、含有1-3个选自N、O或S原子的3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或含有1-3个选自N、O或S原子的5-8元杂芳基；

优选地，R^{10}和R^{12}与其相连的原子链接形成 。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVII)化合物：

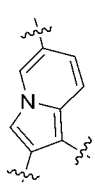
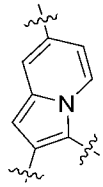
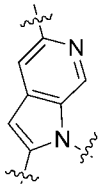
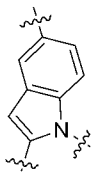
R^7和R^8、R^{14}和R^{15}、R^{10}和R^{12}分别与其相连的原子链接形成C_{3-6}环烷基、含有1-3个选自N、O或S原子的3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或含有1-3个选自N、O或S原子的5-8元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

Conjupro EX1005
Page 82 of 295

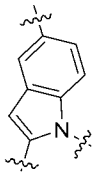
优选地，R^7 和 R^8、R^{14} 和 R^{15}、R^{10} 和 R^{12} 分别与其相连的原子链接形成环丙基、□、、、、、或，任选的进一步被氘、氟、氯、溴、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、甲基或乙基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVII)化合物：

环 E 选自 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 3-10 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基；

优选地，环 E 选自、、或。

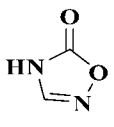
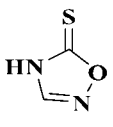
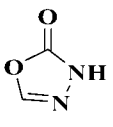
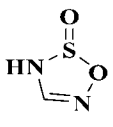
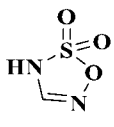
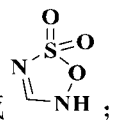
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVII)化合物：

环 E 为。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVII)化合物：

环 C 选自 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-8 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基或 C_{1-3} 氘代卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，环 C 选自 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 3-8 元杂环基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-8 元杂芳基；任选地进一步被羟基、硫代基、氧代基或 C_{1-3} 卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，环 C 选自、、、、或；任选地进一步被羟基、硫代基或氧代基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式(XVII)化合物：

R^{13} 选自 C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地， R^{13} 选自 C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基，所述的 C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 氘

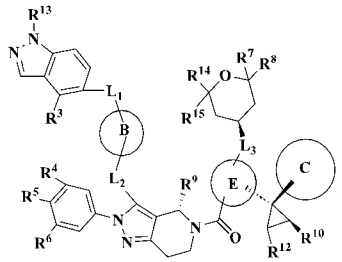
Conjupro EX1005
Page 83 of 295

代卤代烷氧基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地， R^{13} 选自-CD_3 或环丙基，所述的-CD_3 或环丙基，任选的进一步被氘、卤素或 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地， R^{13} 选自环丙基，任选的进一步被氘、卤素或 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代基所取代。

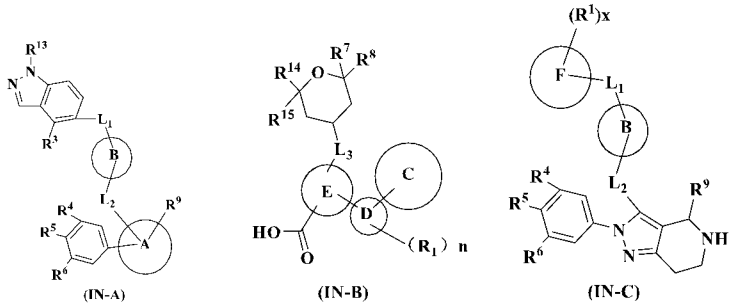
在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式(XVII)化合物进一步如通式(XVII-1)所示：



(XVII-1)

。

本发明进一步提供一种通式(IN-A)、(IN-B)或（IN-C）所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(IN-A) (IN-B) (IN-C)

其中，通式（IN-A）中，R^{13}、环 A、环 B、L_1、L_2、R^4、R^5、R^6、R^9 的定义如通式（XIX）所述；

通式（IN-B）中，环 C、环 D、环 E、L_3、R^1、R^7、R^8、R^{14}、R^{15}、n 的定义如通式（XIX）所述；

通式（IN-C）中，环 F、环 B、L_1、L_2、R^1、R^4、R^5、R^6、R^9、x 的定义如通式（XVI）所述。

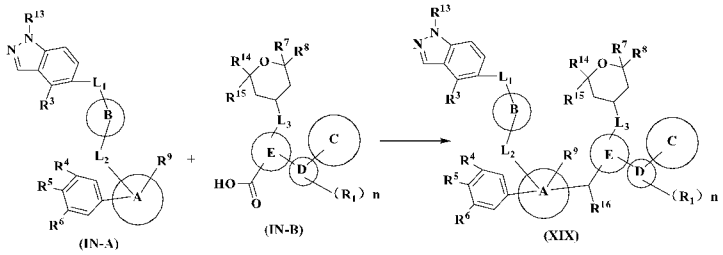
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IN-A）化合物：R^{13} 选自 C_{3-8} 环烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基；所述的 C_{3-8} 环烷基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IN-B）化合物：环 D 选自 C_{3-8} 双环环烷基、3-8 元双环杂环基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-10 元双环杂芳基；优选地，环 D 选自 C_{3-6} 双环环烷基，含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 3-8 元双环杂环基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-8 元双环杂芳基；优选地，环 D 选自 或 。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IN-C）化合物：环 F 选自含有 1-5 个杂原子的 8-14 元三环稠杂环基。

本发明进一步提供一种如前所述通式及化合物的方法，包括如下步骤，

Conjupro EX1005
Page 84 of 295



(IN-A) (IN-B) (XIX)

其中：环 A、环 B、环 C、环 D、环 E、L_1、L_2、L_3、R^1、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16} 的定义如通式（XIX）所述；

通式(IN-A)与通式(IN-B)在缩合剂和碱的作用下反应得到通式（XIX）；

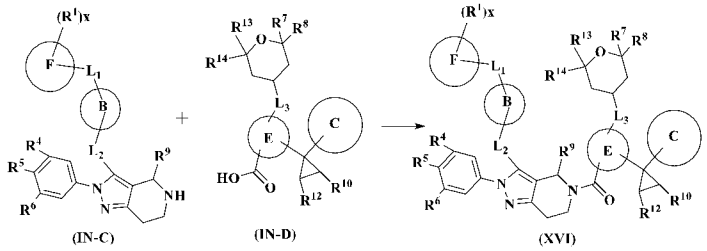
所述缩合剂选自 EDC、DIC、DCC、TBTU、HATU、HBTU、HCTU、DEPBT、PyBOP 或 PyAOP；

所述碱选自 DIPEA、DIEA、Et_3N、NMP、DBU 或 DABCO。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述制备方法中所述缩合剂选自 HATU；所述碱选自 DIPEA。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述制备方法在溶剂条件下进行，所述反应溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃、乙腈或二氯甲烷；优选 N,N-二甲基甲酰胺。

本发明进一步提供一种如前所述通式及化合物的方法，包括如下步骤，



(IN-C) (IN-D) (XVI)

其中：环 F、环 B、环 C、环 E、L_1、L_2、L_3、R^1、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x 的定义如通式（XVI）所述；

通式(IN-C)与通式(IN-D)在缩合剂和碱的作用下反应得到通式（XVI）；

所述缩合剂选自 EDC、DIC、DCC、TBTU、HATU、HBTU、HCTU、DEPBT、PyBOP 或 PyAOP；优选 HATU；

所述碱选自 DIPEA、DIEA、Et_3N、NMP、DBU 或 DABCO。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述制备方法中所述缩合剂选自 HATU；所述碱选自 DIEA。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述制备方法在溶剂条件下进行，所述反应溶剂选自 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃、乙腈或二氯甲烷；优选 N,N-二甲基甲酰胺。

本发明进一步涉及一种药用组合物，其包括治疗有效剂量的任一所示的通式化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

在本发明的某些实施方案中，所述的药物组合物，以游离碱计，所述化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐的重量百分比为 0.1%~95%，优选 5-70%，例如 70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%或 5%。

在本发明的某些实施方案中，所述药物组合物选自片剂、胶囊剂、液体制剂或注射剂，优选的，还包含填充剂，任选的还包含崩解剂，或者进一步包含助流剂或润滑剂中的一种或多种。

Conjupro EX1005
Page 85 of 295

在本发明的某些实施方案中，所述药物组合物为速释制剂或缓释制剂。

在本发明的某些实施方案中，所述的药物组合物，以游离碱计，所述化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐的单位剂量为 1-1000mg，优选 1-500mg，或者优选 1mg、2mg、3mg，5mg、10mg、20mg、40mg、50mg、60mg、80mg、100mg、200mg、300mg、400mg 或 500mg。

在本发明的某些实施方案中，所述化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐，可以通过任何便利的方法给予，例如，通过口服，肠胃外，口腔，舌下，鼻腔，直肠，鞘内或经皮给予，以及相应地调整的药物组合物。

在本发明的某些实施方案中，所述化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐，可以配制成液体或固体制剂，例如糖浆剂，混悬剂，乳剂，片剂，胶囊剂，粉剂，颗粒剂，或锭剂。

本发明进一步涉及任一所示的通式化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或所述的药物组合物在制备 GLP-1 受体激动剂药物中的应用。

本发明进一步涉及通式所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在制备治疗代谢性相关疾病的药物中的应用，其中所述疾病选自糖尿病、肥胖或非酒精性脂肪性肝炎相关疾病或由糖尿病、肥胖或非酒精性脂肪性肝炎引起的其他相关疾病。

本发明进一步涉及通式所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在制备治疗代谢疾病及相关疾病的药物中的方法。

本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗治疗代谢性相关疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的通式所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物。

本发明还提供了使用本发明的化合物或药物组合物治疗疾病状况的方法，该疾病状况包括但不限于与 GLP-1 受体调节剂有关的状况。

本发明还涉及治疗哺乳动物中的代谢疾病性相关疾病的方法，其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。

发明的详细说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷基，最更优选 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、

Conjupro EX1005
Page 86 of 295

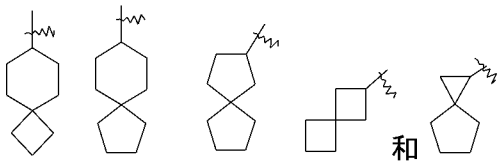
1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基，本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

术语“亚烷基”是指烷基的一个氢原子进一步被取代，例如：“亚甲基”指-CH_2-、“亚乙基”指-$(CH_2)_2$-、“亚丙基”指-$(CH_2)_3$-、“亚丁基”指-$(CH_2)_4$-等。

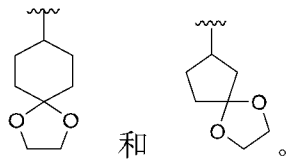
术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

术语“亚烯基”是指烯基的一个氢原子进一步被取代，例如“亚乙烯基”是指-CH_2=CH_2-、“亚丙烯基”是指-CH_2-=CH_2-CH_2-等。亚烯基可以是取代或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。 术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含3至20个碳原子，优选包含3至12个碳原子，更优选包含3至8个碳原子，进一步优选包含3至6个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基，优选环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

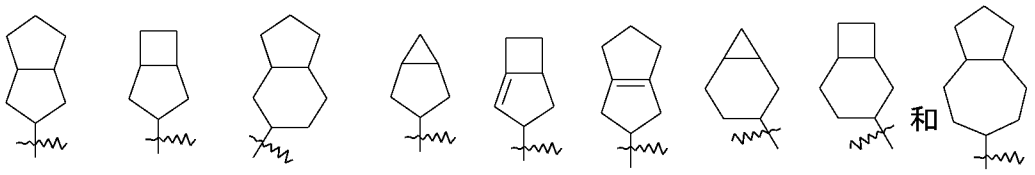
术语“螺环烷基”指5至20元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：


和 ；

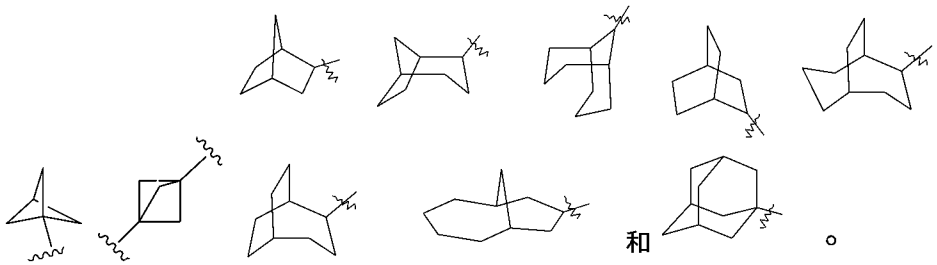
也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基，非限制性实例包括：


和 。

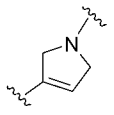
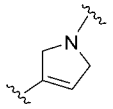
术语“稠环烷基”指5至20元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为5元/5元或5元/6元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



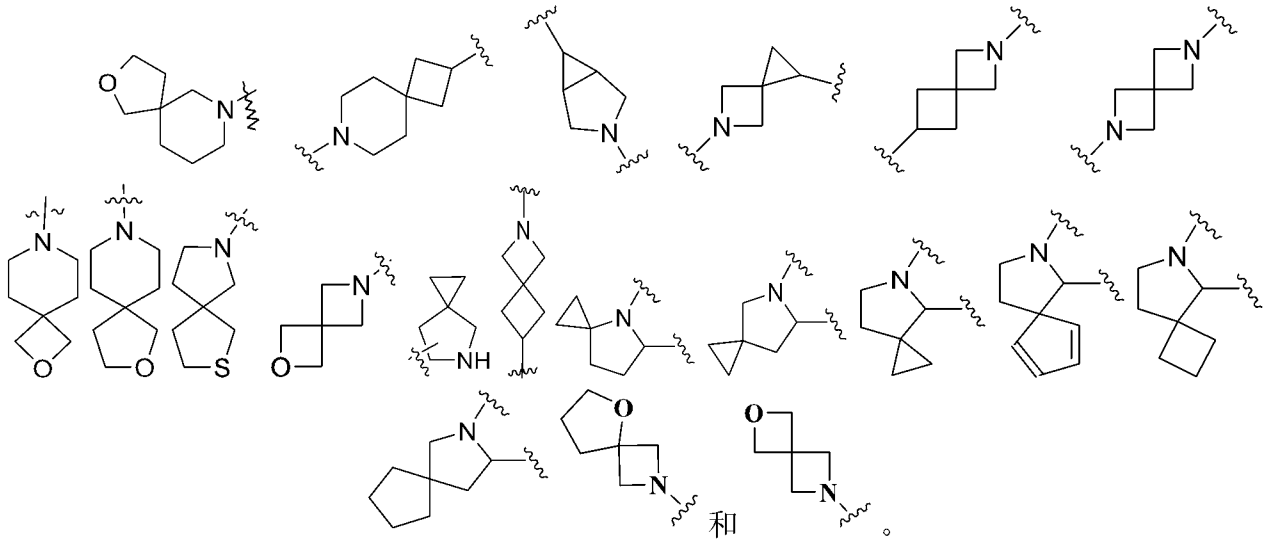
术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：



所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

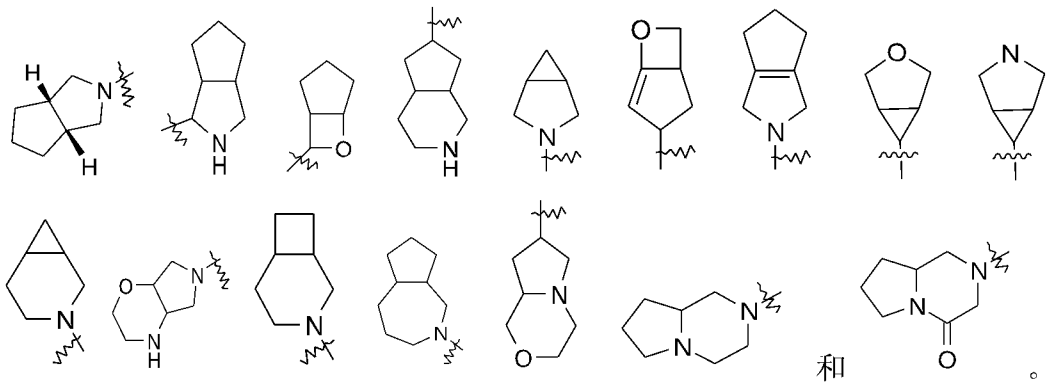
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1～4 个是杂原子；更优选包含 3 至 10 个环原子；进一步优选包含 3 至 8 个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、氧杂环己烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基和吡喃基等；优选咯烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡唑烷基、吗啉基、、哌嗪基和吡喃基；更有选咯烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、氧杂环己烷基、哌啶基、、哌嗪基和吡喃基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：



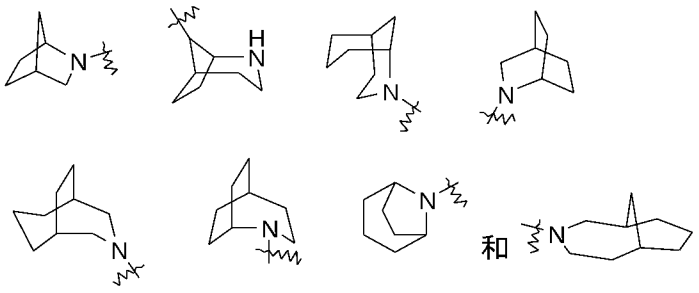
和。

术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



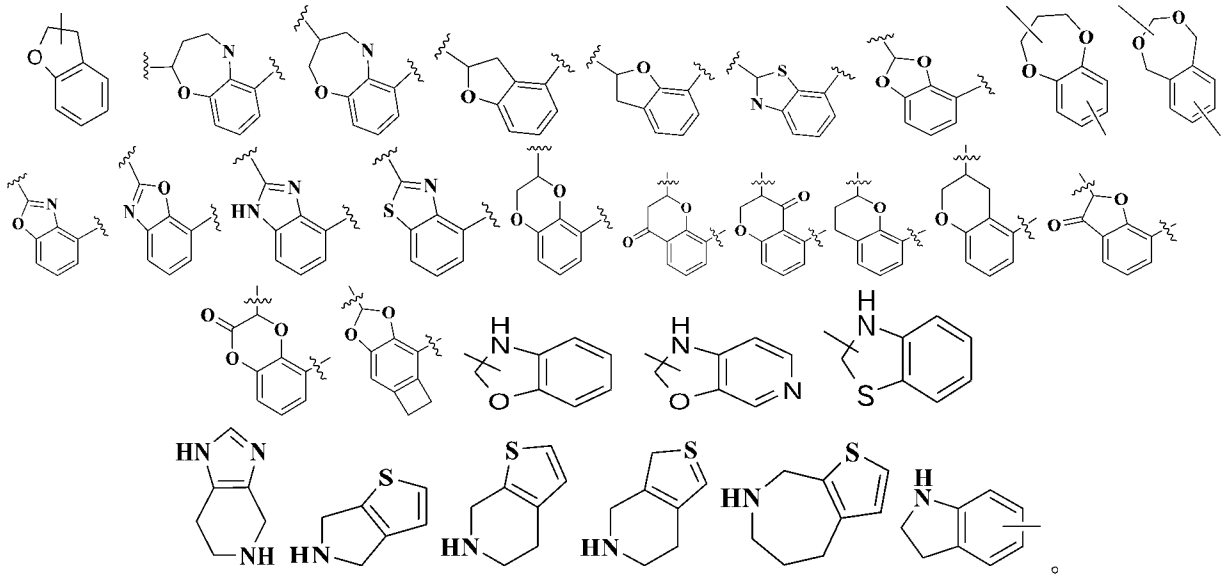
和。

术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：



和。

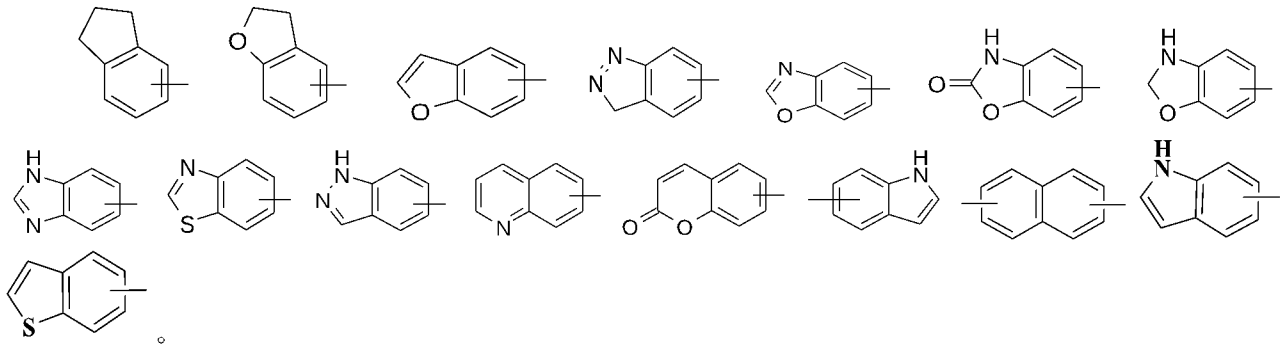
所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



。

杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

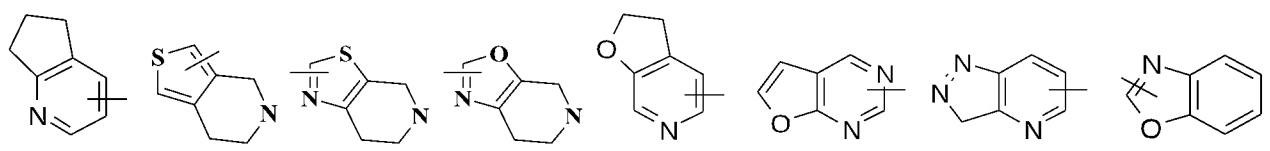
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 10 元，更优选 6 至 8 元，例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：

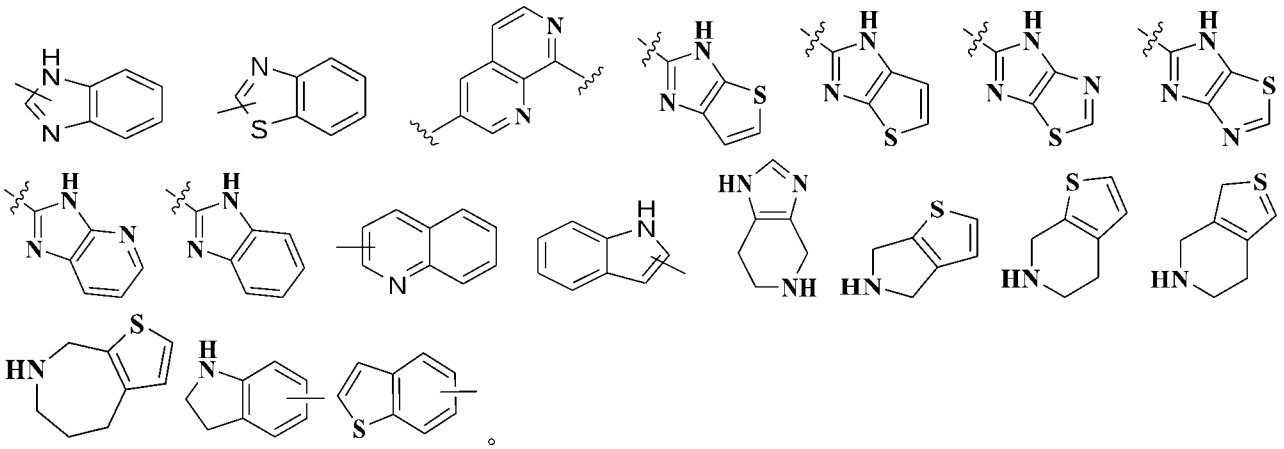


。

芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元，更优选 5 至 8 元，最优选为 5 元或 6 元，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选为三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基；更有选三唑基、吡咯基、噻吩基、噻唑基和嘧啶基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：





。

杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述，优选含有1至8个碳原子的烷基，更优选1至6个碳原子的烷基，最更优选1至3个碳原子的烷基。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“烯基”指链烯基，又称烯烃基，优选含有2至8个碳原子的烷基，更优选2至6个碳原子的烷基，最更优选2至3个碳原子的烷基。其中所述的烯基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

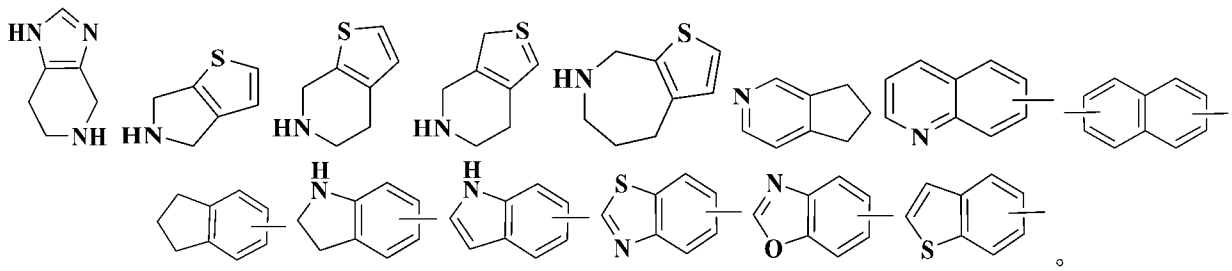
“炔基”指（CH≡C-），优选含有2至8个碳原子的烷基，更优选2至6个碳原子的烷基，最更优选2至3个碳原子的烷基。其中所述的炔基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“亚炔基”是指炔基的一个氢原子进一步被取代，例如“亚乙炔基”是指-C≡C-、“亚丙烯基”是指-C≡C-CH_2-等。亚炔基（含三个碳原子以上）可以是取代或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

“稠环基”指由两个或两个以上碳环或杂环以共有环边而形成的多环基，稠环基包含稠环烷基、稠环杂芳基、稠环芳基和稠环杂芳基，其中所述的稠环烷基是指环烷基和杂环基、芳

Conjupro EX1005
Page 91 of 295

基、杂芳基以共有环边而形成的多环基；所述的稠环杂环基是指杂环基和环烷基、芳基、杂芳基以共有环边而形成的多环基；所述的稠环芳基是指芳基和环烷基、杂环基、杂芳基以共有环边而形成的多环基；所述的稠环杂芳基是指杂芳基和环烷基、杂环基、杂基以共有环边而形成的多环基；例如：



。

“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

“羟基”指-OH 基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指-NH_2。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO_2。

“羧基”指-C(O)OH。

“THF”指四氢呋喃。

“EtOAc”指乙酸乙酯。

“MeOH”指甲醇。

“DMF”指 N、N-二甲基甲酰胺。

“DIPEA”指二异丙基乙胺。

“TFA”指三氟乙酸。

“MeCN”指乙晴。

“DMA”指 N,N-二甲基乙酰胺。

“Et_2O”指乙醚。

“DCE”指 1,2 二氯乙烷。

“DIPEA”指 N，N-二异丙基乙胺。

“NBS”指 N-溴代琥珀酰亚胺。

“NIS”指 N-碘代丁二酰亚胺。

“Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。

“$Pd_2(dba)_3$”指 三(二亚苄基丙酮)二钯。

“Dppf”指 1,1’-双二苯基膦二茂铁。

“HATU”指 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N’,N’-四甲基脲六氟磷酸酯。

“KHMDS”指六甲基二硅基胺基钾。

“LiHMDS”指双三甲基硅基胺基锂。

“MeLi”指甲基锂。

“n-BuLi”指正丁基锂。

“$NaBH(OAc)_3$”指三乙酰氧基硼氢化钠。

“X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一种或几种。

本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1～3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，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。

“可药用盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

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

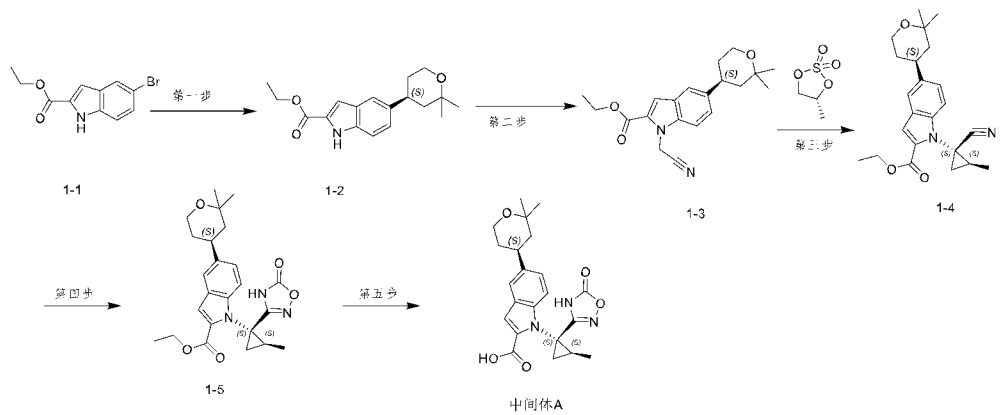
液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1200 Infinity Series 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪 (Sunfire C18 150 × 4.6 mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪 (Gimini C18 150 × 4.6 mm 色谱柱)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，TLC 采用的规格是 0.15 mm～0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm～0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200～300 目硅胶为载体。

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

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

中间体 A



第一步: 将锌粉(4.88g，74.6mmol)悬浮于 DMF(20mL)中，并且将混悬液进行氮气置换保护。加入氯三甲基硅烷(1.01g，9.32mmol)和 1 ,2-二溴乙烷(1.75g，9.32mmol)，并且将产生的混合物在室温搅拌 5 分钟。向混合物中滴加 4-碘-2 ,2-二甲基四氢吡喃(13.43g，55.95mmol)的 DMF (25mL)溶液，并且将混合物在室温搅拌 20 分钟。向上述溶液中加入乙酸钯(209mg,0.93 mmol)和 4-(N ,N-二甲基氨基)苯基]二叔丁基膦(494mg，1.86mmol)、5-溴吲哚-2-甲酸乙酯(5.0g，18.65mmol)，并且将氮气引入到容器中。将混合物在 50℃的外部温度搅拌 1 小时，然后将外部温度冷却至 0℃，并且加入 5N 盐酸(6mL)中和。加入 30％氯化钠水溶液(50mL)和乙酸乙酯(300mL)，并且用硅藻土除去不溶物质。将滤液应用乙酸乙酯萃取，并且将有机层用 30％氯化钠水溶液洗涤。然后用硫酸镁干燥并且通过过滤器，并且减压蒸发除去溶剂。将残留物经硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯：己烷=1：1)，得到产物，产物经手性分离得到产物化合物 (1 .96g，产率 35％)。

MS m/z (ESI): 302.2[M+1].

第二步: 在室温，将（S）-5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(1.96g，6.5mmol)溶解于乙腈 (30mL)中，并且向溶液中加入碳酸钾(2.70g，19.51mmol)。在 10℃的外部温度，向得到的溶液中加入 2-氯乙腈(736mg，9.75mmol)，并且将溶液搅拌 12 小时。向反应溶液中加入饱和食盐水(50mL)和乙酸乙酯 (100mL)，以进行萃取，并且应用乙酸乙酯(20mL)，将水层进行第二次萃取。将合并的有机层用饱和食盐水溶液(50mL)洗涤，然后，通过在 40℃的外部温度减压浓缩，得到目标产物，并且将其用于随后的步骤，而无需纯化。

MS m/z (ESI): 341.2[M+1].

第三步: 将（S）-1-（氰基甲基）-5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(2g，5.88mmol)和(4R)-4-甲基-1 ,3 ,2-二氧杂硫杂环戊烷 2 ,2-二氧化物(2.43g，17.6mmol)溶于四氢呋喃（15mL），并且将混合物冷却至 0℃。在氮气气氛下，缓慢滴加二(三甲基甲硅烷基)酰胺钾的 THF 溶液(23.5mL，23.5mmol, 1M)。将反应混合物在 0℃搅拌 2 .5 小时，然后加入甲酸(3mL)，并且用乙酸乙酯(40mL)的混合物进行萃取。将有机层用水洗涤三次，用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤两次，并且用盐水洗涤一次，然后用硫酸钠干燥。过滤后，将滤液减压浓缩，并且将残留物经硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯：己烷＝1:4)，得到目标产物 (1 .20g，产率 54％)。

MS m/z (ESI): 381.2[M+1].

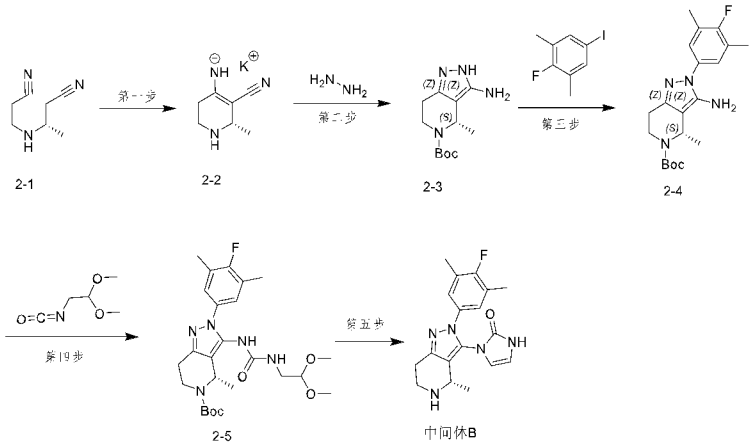
第四步: 向 1-((1S,2S)-1-氰基-2-甲基环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(1.20g，3.15mmol)的二甲亚砜(DMSO) (10mL)溶液中加入 50％羟基胺水溶液(2.08 g，31.5mmol)，并且将混合物在室温搅拌 17 小时。加入乙酸乙酯(50mL)，将混合物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤，然后用硫酸镁干燥。将混合物过滤后，将滤液减压浓缩，并且将得到的残留物溶解于 DMSO(10mL)中。然后，加入羰基二咪唑(1.02g，6.31mmol)和 1 ,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(1.20，7.88mmol)，并且将得到的混合物在室温搅拌 0 .5 小时。向混合物中加入甲酸，然后将其经反相色谱纯化(乙腈/水，0 .1％甲酸)，以得到目标产物(0.96g，产率 69％)。

MS m/z (ESI): 440.2[M+1].

第五步: 向 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(0.96g，2.18mmol)的 DMSO(8mL)溶液中加入 2M 氢氧化钠水溶液(3.28mL，6.55mmol)，并且将混合物在室温搅拌 1.5 小时。向混合物中加入甲酸，然后经反相色谱纯化(乙腈/水，0 .1％甲酸)，以得到目标产物 (0.65g，产率 72％)。

MS m/z (ESI): 412.2[M+1].

中间体 B



第一步: 向原料 2-1 (2 .4g ，17.9mmol)的四氢呋喃(THF)(20mL)溶液中加入 1M 叔丁醇钾的 THF 溶液(17.9mL)，并且将混合物在室温搅拌 1 小时。将反应混合物过滤，经 THF(50mL)洗涤，然后将滤液减压干燥，以得到中间体 2-2 (2.7g，产率 88%)。

MS m/z (ESI): 138.1[M+1].

第二步: 向肼盐酸盐(1.06g，15.4mmol)和中间体 2-2 (2.7g，15.4mmol)的乙醇(30mL)溶液中加入 2N 盐酸(11.5mL，23.1mmol)，并且将混合物在 5 0℃搅拌 1 小时。反应混合物冷却至 0℃后，加入 5 M 氢氧化钠水溶液(4.62m L ，23.1mmol)和二碳酸二叔丁酯(3.36g，15.4mmol)，并且将混合物在 0℃搅拌 1 小时。反应混合物中加入水，并且应用乙酸乙酯进行萃取，然后用盐水洗涤有机层，并且经无水硫酸镁干燥。过滤后，将滤液减压浓缩，并且将残留物经硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷：甲醇＝20:1)，以得到中间体 2-3 (2.5g，产率 65%)。

MS m/z (ESI): 253.1[M+1].

第三步: 将中间体 2-3（2.5 g, 9.91 mmol) 、2-氟-5-碘-1,3-二甲基苯 (2.48 g, 9.91 mmol) 和 L-脯氨酸(342.23 mg, 2.97 mmol) 溶解于二甲基亚砜(30 mL) 中，氮气保护下，加入碘化亚铜 (754.82 mg, 3.96 mmol) 和碳酸钾 (1.10 g, 7.93 mmol) 。混合物于 120 ℃ 下搅拌反应 19 小时。混合物加入饱和食盐水（150mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（50mL×3）萃取，有机相合并，依次用饱和食盐水（50mL×5）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100：0 到 50：50 洗脱），得到中间体 2-4 (2.9 g, 产率 78%)。

MS m/z (ESI): 375.2[M+1].

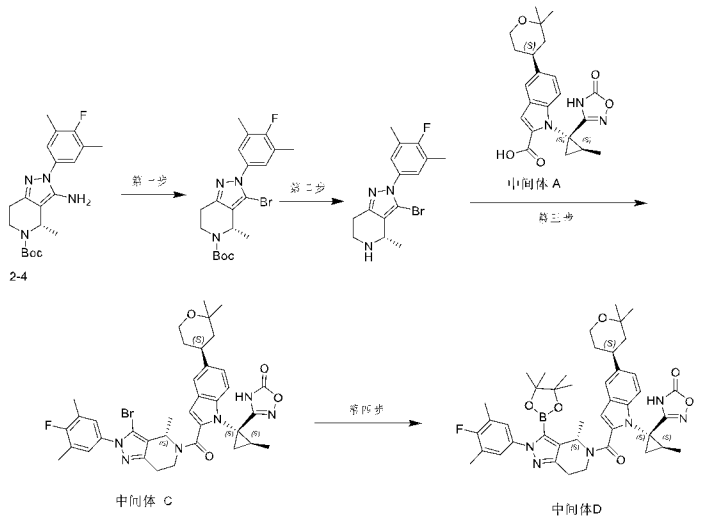
第四步: 向中间体 2-4 (2.9g，7.4mmol)的吡啶(10mL)溶液中，加入 2-异氰酸基-1 ,1-二甲氧基乙烷(2.03g，15.49mmol)，并且将混合物在室温搅拌。3 小时后，加入二乙胺(1 .13g，15 .49mmol)，并且将混合物在室温搅拌 5 分钟，然后加入水(50mL)，并且将得到的混合物在室温搅拌 20 分钟。将已变成混悬液的反应混合物过滤，并且将得到的固体用水(20mL)洗涤，然后减压干燥，以得到中间体 2-5 (3 .6g，产率 92%)。

MS m/z (ESI): 506.3[M+1].

第五步: 向（中间体 2-5 (3.6g，7.12mmol)中加入甲酸(40mL)，并且将混合物在室温搅拌 21 小时。将反应混合物减压浓缩，并且加入甲苯，并且减压蒸发除去溶剂。向残留物中加入二氯甲烷(10mL)，以溶解残留物，然后在室温加入氯化氢(4M 二烷溶液，10mL)， 在室温搅拌 2 小时。减压浓缩反应混合物。加入甲苯，并且减压蒸发除去溶剂，得到粗产物 (3.6g)。

MS m/z (ESI): 342.2[M+1].

中间体 C 和中间体 D



第一步: 将（S）-3-氨基-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯 (2.5 g, 6.68 mmol)溶解于溴仿 (8 mL)中，氮气保护下，加入亚硝酸异戊酯 (2.07 g, 20.03 mmol)。混合物于 60 ºC 下搅拌反应 2 小时。混合物减压浓缩,加入饱和食盐水（30mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（50mL）萃取，依次用饱和食盐水（50mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100：0 到 50：50 洗脱），得到目标产物（S）-3-溴-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2.1 g, 产率 72%)。

MS m/z (ESI): 438.1，440.1[M+1].

第二步: 将（S）-3-溴-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(2.1 g,4.79mmol)在室温加入到氯化氢(4M 二烷溶液，20mL)中， 在室温搅拌 2 小时。减压浓缩得到的粗产物（S） -3-溴-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶（1.7 g），粗品直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 338.0，340.0[M+1].

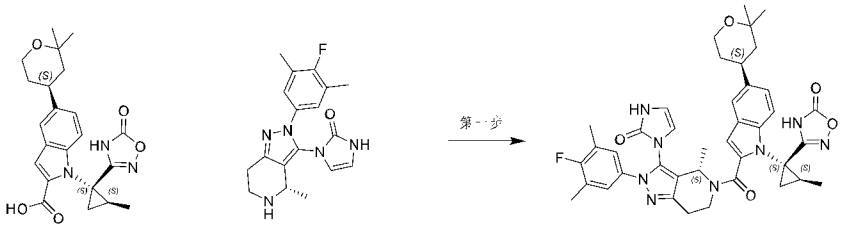
第三步: 将（S） -3-溴-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶盐酸盐 (1.7 g, 4.54 mmol) ,中间体 A (526.84 mg, 4.54 mmol) 和 二异丙基乙基胺(1.76 g, 13.61 mmol, 2.37 mL) 溶解于 N ,N’-二甲基甲酰胺 (15 mL)中，在氮气保护下加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (2.59 g, 6.81 mmol)。混合物于 25ºC 下搅拌反应 12 小时。反应液粗品经制备高效液相色谱分离得产物 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-溴-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 (2 g,产率 60%)。

MS m/z (ESI): 731.2，733.2[M+1].

第四步: 将 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-溴-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 (1 g, 1.37 mmol) 、双联频那醇硼酸酯(0.52g, 2.05mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(100mg, 137μmol) 溶解于 1'4-二氧六环(30 mL) 中，氮气保护下，加入乙酸钾(335mg, 3.42mmol) 。混合物于 90ºC 下搅拌反应 12 小时。混合物减压浓缩。粗品加入饱和食盐水（50mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（50mL×2）萃取，有机相合并，依次用饱和食盐水（50mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。反应液粗品经制备高效液相色谱分离得产物(0.6g, 产率 56%)。

MS m/z (ESI): 779.4[M+1].

中间体 E

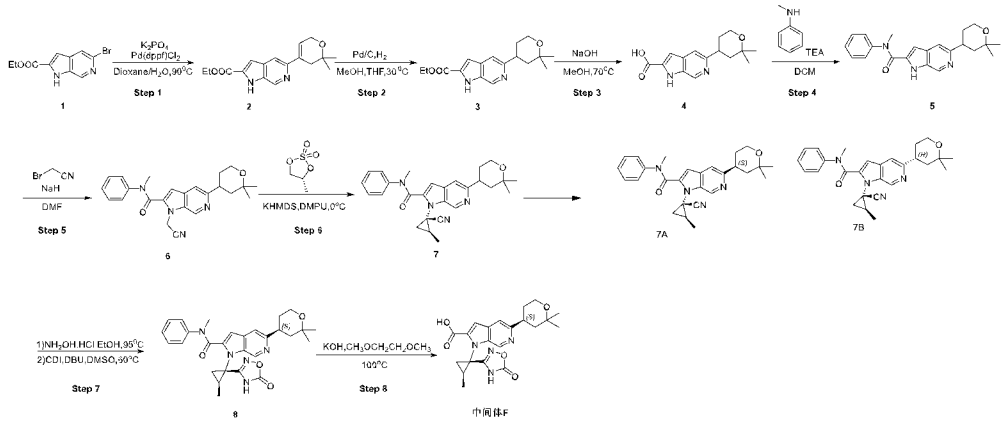


中间体 A 中间体 B 中间体E

第一步：参照中间体 C 和中间体 D 第三步得到产物。

MS m/z (ESI): 735.3[M+1].

中间体 F



中间体F

第一步：将 5-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯（5.0 g,18.58 mmol,1.0 eq.），2-（6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基）-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷（8.6 g,22.30 mmol,1.2 eq.），K_3PO_4(11.8 g,55.75 mmol,3.0 eq.), Pd(dppf)Cl_2（1.52 g,1.86 mmol,0.1 eq.）,依次加入到 500 ml 的三口瓶中，再加入 Dioxane(100 mL)和 H_2O（20 mL），氮气置换三次后，回流反应 12h。LCMS 检测到原料反应完全后， 将反应液冷却至室温,向体系中加 100 mL H_2O 萃取分层，水相用乙酸乙酯（100 mL×3）萃取，合并有机相，用饱和食盐水（100 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥， 过滤， 浓缩。用硅胶柱层析纯化得到产物 2（4.18 g, 74.90% yield)为黄色油状化合物。

MS m/z (ESI): 301.1[M+1].

第二步：将产物 2（4.0 g,13.32 mmol,1.0 eq.）溶于无水甲醇 (20 mL)和 THF（20 mL）的混合溶液中，向体系中加入 Pd/C (0.4 g, 10%w/w)， 氮气置换 3 次后，再用氢气置换 3 次，30°C 条件下用氢气球催化加氢反应 10 小时。LCMS 显示原料反应完全后，用硅藻土滤去 Pd/C，45°C 浓缩滤液至干，得到产物 3（4 g, 99.32% yield）为浅黄色油状物。

MS m/z (ESI): 303.1[M+1].

第三步：将产物 3 (4.0 g, 13.23 mmol，1.0 eq.)，氢氧化钠溶液 (14.6 ml, 29.11 mmol,2 N,2.2 eq.)溶于甲醇 (40 mL)中，体系在 70 °C 反应 3 小时。将反应液冷却至室温，水相用乙酸乙酯(50 mL x 3)洗涤，再用盐酸(3N)调节 pH 至 5 后用乙酸乙酯 (50 mL x 3)萃取，饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。得到产物 4 (2.72 g， 74.98% yield)类白色固体。

MS m/z (ESI): 275.1[M+1].

第四步：将产物 4 (2.0 g, 7.29 mmol)加入到 100 mL 的单口瓶中，再加入 20 mL 甲苯，氮气保护下，室温缓慢加入草酰氯（1.85 g，14.58 mmol,2.0 eq.）和 2 滴干燥的 DMF。加毕在 100 °C 下反应 2 小时。将反应液浓缩至干后加入干燥的二氯甲烷（100 ml）,往反应体系中缓慢加入 N-甲基苯胺（1.56 g,14.58 mmol,2.0 eq.），加毕，缓慢滴加三乙胺（1.48 g,14.58 mmol,2.0 eq.）,加毕，300C 反应 8 小时。LCMS 监测反应完全后，往反应体系中加 H2O(50 ml),用二氯甲烷 (100 mL x 3)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。用硅胶柱色谱纯化所得残余物得到目标产物(1.58 g, 59.63% yield) 黄色油状物。

MS m/z (ESI): 364.2[M+1].

第五步：将产物 5 (1.5 g, 4.13 mmol,1.0 eq.)溶于 15ml 干燥的 DMF 中，氮气保护下冰浴冷却至 0℃后，缓慢加入 NaH(495 mg12.38 mmol,3.0 eq.),加毕，在 0℃下搅拌反应 0.5 小时，缓慢加入溴乙腈（2.48 g,20.65 mmol,5.0 eq.）,加毕，30℃反应 8 小时。往反应体系中加入乙酸乙酯，水，用乙酸乙酯 (50 mL x 3)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。用硅胶柱色谱纯化所得残余物得到目标产物 (997 mg， 60% yield) 黄色泡沫状固体。

MS m/z (ESI): 403.2[M+1].

第六步：将产物 6 (900 mg, 2.24 mmol,1.0 eq.)和（R） -4-甲基-1,3,2-二恶硫杂环己烷 2,2-二氧化物（1.08 g,7.84 mmol,3.5 eq.）溶于 DMPU(20 mL)中，冰浴冷却至 0℃后，缓慢滴加 KHMDS(22.4 mmol,10.0 eq.,1M in THF),滴毕，保温反应 5 小时。往反应体系中加入乙酸乙酯，水，用乙酸乙酯 (50 mL x 3)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。用硅胶柱色谱纯化所得残余物得到目标产物(496 mg， 50% yield) 黄色泡沫状固体。

MS m/z (ESI): 443.2[M+1].

将 7 进行手性拆分得到 7A 和 7B

MS m/z (ESI): 443.2[M+1].

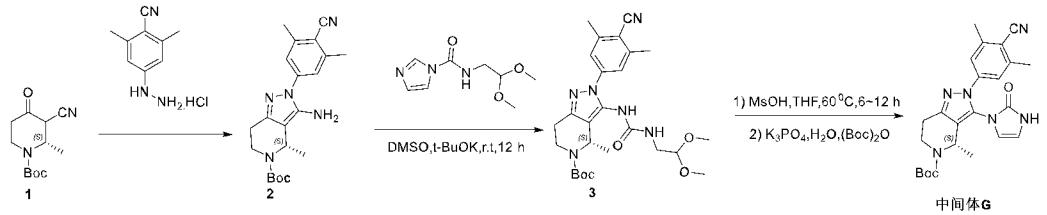
第七步：将产物 7A（450 mg,1.02 mmol,1.0 eq.）、盐酸羟胺(354 mg,5.10 mmol,5.0 eq.)、K_2CO_3(775 mg,5.61mmol,5.5 eq.)和无水乙醇(25 mL)，依次加入到 100 mL 的单口瓶中，95℃反应 5 小时。将反应液浓缩至干后加入干燥的 THF（30 ml）,搅拌溶清后滤去不溶物，往滤液中加入 N ,N '-羰基二咪唑(364mg,2.24 mmol,2.2 eq.)及 1 ,8-二氮杂双环[5 .4 .0]十一碳-7-烯(466mg,3.06 mmol,3.0 eq.)。将反应混合物 50℃搅拌三小时。将反应液浓缩至干后用硅胶柱色谱纯化所得残余物,得产物 8（417 mg, 81.6%yield）浅黄色固体 。

MS m/z (ESI): 502.2[M+1].

第八步：将产物 8(400 mg, 0.80 mmol,1.0 eq.)溶于乙二醇二甲醚(20 mL)中，加入 KOH(404 mg, 7.2 mmol, 9.0 eq.)体系在 100 °C 反应 5 小时。反应液浓缩至干后。用硅胶柱色谱纯化所得残余物得到目标产物(200 mg， 60.60% yield) 黄色固体。

MS m/z (ESI): 413.2[M+1].

中间体 G



第一步： 在瓶中加入叔-丁基 (2S)-3-氰基-2-甲基-4-羰基哌啶-1-羧酸酯（2 g，8.4 mmol），甲苯（20 mL，10v），4-肼基-2,6-二甲基苯甲腈盐酸盐（1.65 g，8.4 mmol），Pyridine hydrochloride（485 mg，4.2 mmol），加完氮气保护下升温至 96℃，搅拌过夜。反应完毕后加水，乙酸乙酯（50mL*3）萃取，有机相用 Na_2SO4 干燥，将残留物经硅胶柱色谱纯化（PE:EA=1:1）得到产物（1.32 g 产率 41.3%）。

MS m/z (ESI): 382.2[M+1].

第二步： 在瓶中加入化合物 2（1.22 g，3.2 mmol），二甲基亚砜（30 ml，15v），N-(2,2-二甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-甲酰胺（766 mg，3.8 mmol），叔丁醇钾（1.29 g，11.6 mmol），氮气置换后室温搅拌过夜。LC-MS 检测反应完毕，向反应液中加水，乙酸乙酯（80 mL*3）萃取，有机相用 Na_2SO_4 干燥，将残留物经硅胶柱色谱纯化（PE:EA=3:1）得到产物（1.08 g 产

Conjupro EX1005
Page 98 of 295

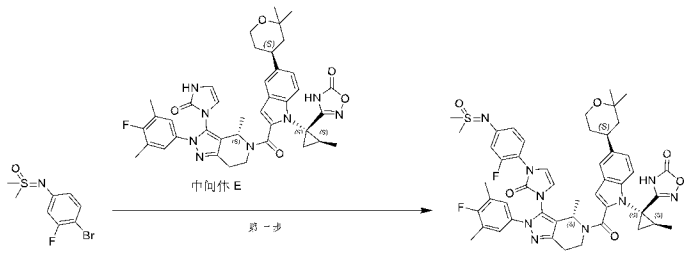
率 65.8%）。

MS m/z (ESI): 513.2[M+1].

第三步： 在瓶中加入化合物 3（500 mg，0.98 mmol），四氢呋喃（15ml，30v），MsOH（470.4 mg，4.90 mmol）加完氮气置换，升温 60℃反应 6 小时， LC-MS 检测无化合物 3。降温至室温，向反应液中加入磷酸钾（1.67 g，7.84 mmol），检测反应体系呈碱性后加入 Boc 酸酐（320 mg，1.47 mmol）。室温搅拌 2 小时，向反应液中加水，乙酸乙酯（80mL*3）萃取，有机相用 Na_2SO_4 干燥，将残留物经硅胶柱色谱纯化（PE:EA=3:1）得到产物（380 mg，产率 86.5%）。

MS m/z (ESI): 449.2[M+1].

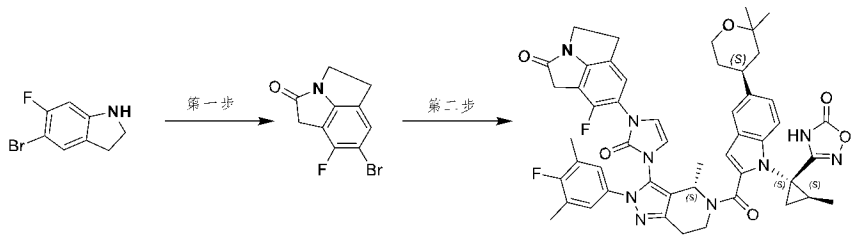
实施例 1



第一步：在室温，向中间体 E (20mg，0 .027mmol)、（（4-溴-3-氟苯基）亚氨基）二甲基-6-硫酮 (14.5mg ，0 .054mmol) 、(1 S ,2S) -1-N ,2-N-二甲基环己烷-1 ,2-二胺(1 .9mg ，0 .013mmol)和碳酸钾(11 .3mg，0 .082mmol)的 N-甲基吡咯烷酮(0.5mL)混悬液中加入碘化亚铜 (I) (1.0mg，0 .0054mmol)，并且在 130℃，将混合物在氮气气氛下搅拌 3 小时。将反应混合物经反相硅胶色谱纯化(乙腈/水，0 .1％甲酸) ，并且得到目标化合物 (10mg，产率 40％)。

MS m/z (ESI): 920.3[M+1].

实施例 2



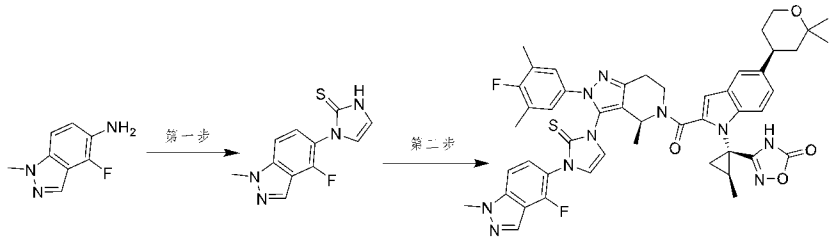
第一步： 以 5-溴-6-氟吲哚啉为原料，参考 Journal of Organic Chemistry, 1992, vol. 57, # 8, p. 2508 - 2511 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 256.0，258.0[M+1].

第二步： 参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 910.4[M+1].

实施例 3



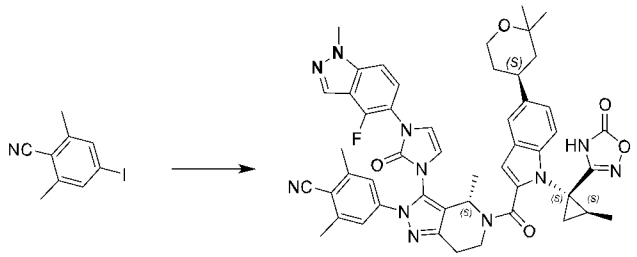
第一步： 以 4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-胺为原料，参照 New Journal of Chemistry, 2014, vol. 38, # 9, p. 4071 – 4082，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 249.1[M+1].

第二步： 以中间体 C 为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 899.4[M+1].

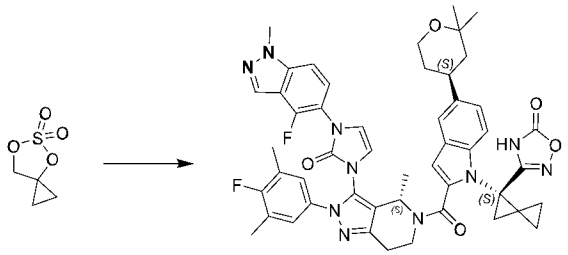
实施例 4



第一步： 参照中间体 B 第三步，以 4-碘-2,6-二甲基苄腈代替 2-氟-5-碘-1,3-二甲基苯合成中间体，后参照中间体 E 和实施例 1（以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑代替（(4-溴-3-氟苯基）亚氨基）二甲基-6-硫酮）合成目标产物。

MS m/z (ESI): 890.4[M+1].

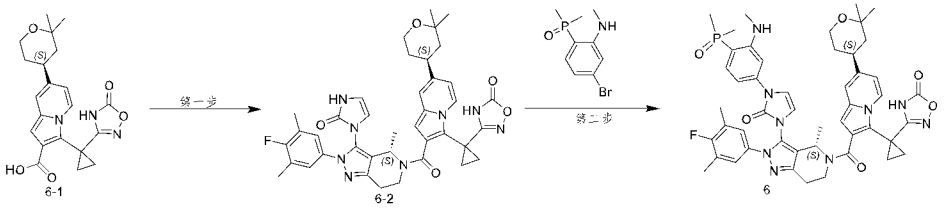
实施例 5



第一步： 参照中间体 A 第三步，以 4,6-二氧杂-5-硫螺[2.4]庚烷 5,5-二氧化物代替(4R)-4-甲基-1 ,3 ,2-二氧杂硫杂环戊烷 2 ,2-二氧化物合成中间体，后参照中间体 E 和实施例 1（以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑代替（(4-溴-3-氟苯基）亚氨基）二甲基-6-硫酮）合成目标产物。

MS m/z (ESI): 895.4[M+1].

实施例 6



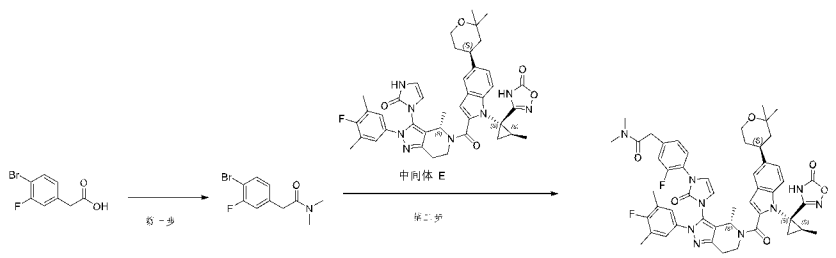
第一步： 以 6-1 为原料参照中间体 C 和中间体 D 第三步得到 6-2。

MS m/z (ESI):721.3 [M+1].

第二步： 以(4-溴-2-(甲基氨基)苯基)二甲基膦氧化物参考实施例 1 得到目标产物 6。

MS m/z (ESI):902.4[M+1].

实施例 7



第一步：2-(4-溴-3-氟苯基)-N,N-二甲基乙酰胺

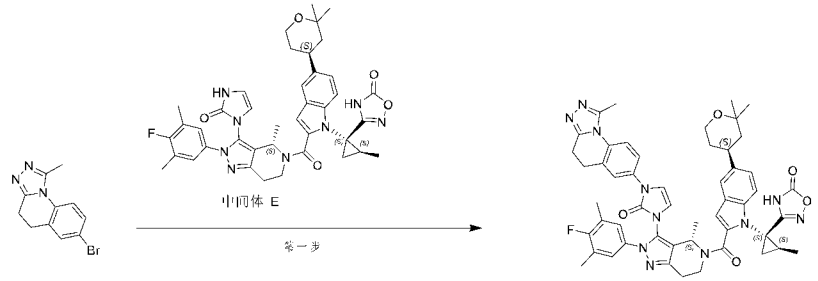
室温下， 将 2-(4-溴-3-氟苯基)乙酸（2.33 g, 10 mmol）溶解于 N，N-二甲基甲酰胺（30 mL），然后加入二甲胺盐酸盐（0.98 g, 12 mmol）和三乙胺（4.05 g, 40 mmol），随后加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（5.7 g, 15 mmol），室温搅拌过夜，LCMS 指示反应结束，反应液用乙酸乙酯稀释 （60 mL），然后用饱和食盐水洗涤（15 mL×4），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离（PE：EA＝1：1），得到目标产物为一白色固体（1.30 g, 产率 50%）。

MS m/z (ESI): 260.0，262.0[M+H]+.

第二步： 以 2-(4-溴-3-氟苯基)-N,N-二甲基乙酰胺和中间体 E 为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 914.4[M+H]+.

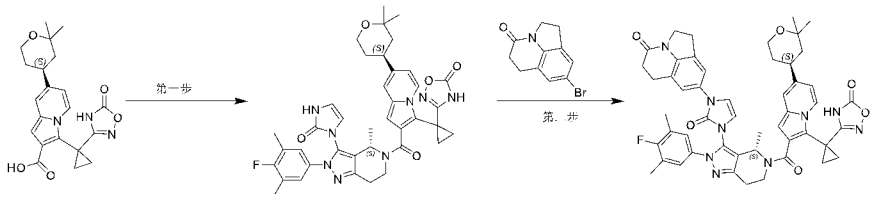
实施例 8



第一步： 以 7-溴-1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉和中间体 E 为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 918.4[M+H]+.

实施例 9



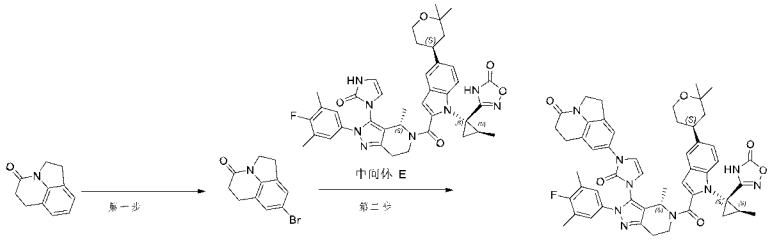
第一步： 参照中间体 C 和中间体 D 第三步得到产物。

MS m/z (ESI):721.3 [M+1].

第二步：以 8-溴-5,6-二氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4(2H)-酮为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI):892.4[M+1].

实施例 10



第一步： 0° C 下， 将 1,2,5,6-四氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮(1.73 g, 10 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(12 mL) ，然后滴加 N-溴代丁二酰亚胺(1.96 g, 11 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)，室温搅拌 2 小时， 反应液用水淬灭(60 mL)，然后用乙酸乙酯萃取（25 mL×3），

Conjupro EX1005
Page 101 of 295

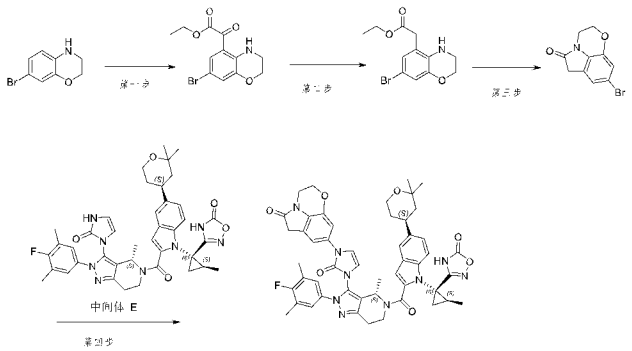
合并有机相， 有机相用饱和食盐水洗涤（25 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤， 旋干， 粗产物用丙酮/水结晶， 得到目标产物为一黄色固体（1.89 g, 产率 75%）。

MS m/z (ESI): 252.1，254.1[M+H]+.

第二步 ： 以 8-溴-1,2,5,6-四氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮和中间体 E 为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 906.4[M+H]+.

实施例 11



第一步 ： 冰浴下， 将草酰氯单乙酯 (1.64 g, 12 mmol) 溶解于二氯甲烷(20 mL)，然后加入三氯化铝（8.0 g, 60 mmol），冰浴下搅拌 30 分钟，然后加入 7-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(2.14 g, 10 mmol)，室温搅拌 2 小时，LCMS 指示有目标产物生成， 反应液用 10%氢氧化钠水溶液淬灭，过滤，滤渣用二氯甲烷洗涤， 有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤（25 mL×2）， 饱和食盐水洗涤（25 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥 ，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离， 得到目标产物（0.31 g, 产率 10%）。

MS m/z (ESI): 314.1，316.1[M+H]+.

第二步 ： 室温下，将乙基 2-(7-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-基)-2-羰基乙酸酯（0.31 g, 1 mmol）溶解于三氟乙酸（5 mL），然后加入三乙基硅氢（0.23 g, 2 mmol），加热至 60℃，反应 2 小时， LCMS 指示反应完全，冷却至室温，旋干，残留物用乙酸乙酯稀释(20 mL)，然后依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤（25 mL×2）， 饱和食盐水洗涤（25 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥 ，过滤，旋干，残留物直接用于下一步 。

MS m/z (ESI): 300.1，302.1[M+H]+.

第三步 ： 室温下，将乙基 2-(7-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-基)乙酸酯（0.30 g, 1 mmol）溶解于乙醇（5 mL），然后加入乙酸（0.2 mL）,加热至 80℃，反应 2 小时， 冷却至室温，LCMS 指示有目标产物生成，旋干，残留物用乙酸乙酯溶解(20 mL)，然后依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤（25 mL×2）， 饱和食盐水洗涤（25 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥 ，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离， 得到目标产物 11-3（0.05 g, 产率 20%）。

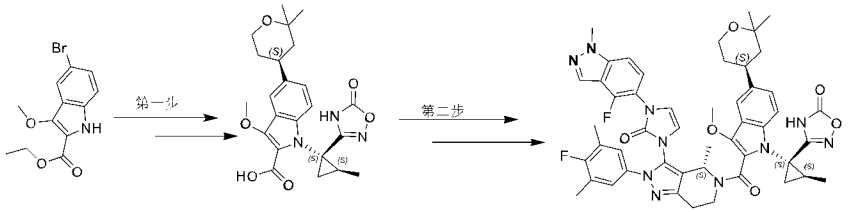
MS m/z (ESI): 254.1，256.1[M+H]+.

第四步 ： 以 8-溴-2,3-二氢-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-hi]吲哚-5(6H)-酮和中间体 E 为原料，参考实施例 1 得到目标产物 11。

MS m/z (ESI): 908.4[M+H]+.

实施例 12

Conjupro EX1005
Page 102 of 295



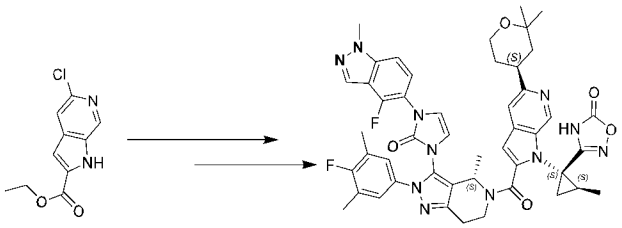
第一步： 以乙基 5-溴-3-甲氧基吲哚-2-羧酸酯为原料参考中间体 A 得到目标产物

MS m/z (ESI):442.2 [M+1].

第二步： 参照中间体 C 和中间体 D 第三步得到产物，然后以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑为原料参照实施例 1 得到目标产物

MS m/z (ESI):913.4 [M+1].

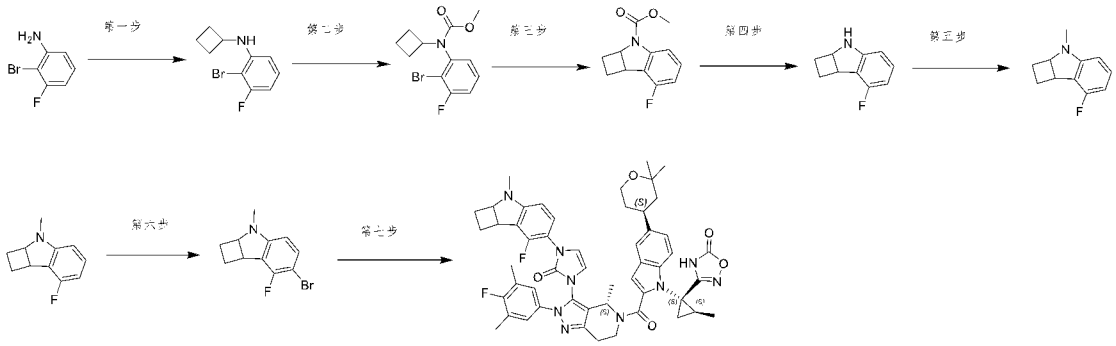
实施例 13



以乙基 5-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸酯为原料参照实施例 12 得到目标产物。

MS m/z (ESI):884.4 [M+1].

实施例 14



第一步： 以 2-溴-3-氟苯胺为原料，参照 MERCK & CO INC - WO2020/96871, 2020, A1，得到目标产品。

MS m/z (ESI): 244.0 [M+1].

第二步： 以 2-溴-N-环丁基-3-氟苯胺为原料，参照 MERCK & CO INC - WO2020/96871, 2020, A1，得到目标产品。

MS m/z (ESI): 302.0 [M+1].

第三步： 以(2-溴-3-氟苯基)(环丁基)氨基甲酸甲酯为原料，参照 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2021, vol. 47，得到目标产品。

MS m/z (ESI): 222.0 [M+1].

第四步： 以甲基 7-氟-1,2,2a,7b-四氢-3H-环丁二烯并[b]吲哚-3-羧酸酯为原料，参照 Tetrahedron, 2015, vol. 71, # 37, art. no. 26568, p. 6499 - 6505，得到目标产品。

MS m/z (ESI): 164.0 [M+1].

第五步： 以 7-氟-2,2a,3,7b-四氢-1H-环丁二烯并[b]吲哚为原料，参照 European Journal of Medicinal Chemistry, 2020, vol. 190，得到目标产品。

MS m/z (ESI): 178.1 [M+1].

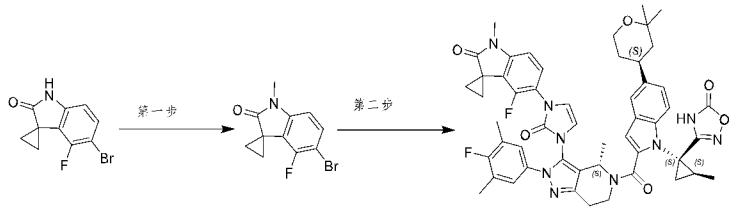
第六步： 以 7-氟-3-甲基-2,2a,3,7b-四氢-1H-环丁二烯并[b]吲哚为原料，参照 Chemistry - A European Journal, 2022, vol. 28, # 2, art. no. E202103135，得到目标产品。

MS m/z (ESI): 256.0 [M+1].

第七步： 以 6-溴-7-氟-3-甲基-2,2a,3,7b-四氢-1H-环丁二烯并[b]吲哚以及中间体 E 为为原料，参照实施例 1，得到目标产品。

MS m/z (ESI): 910.4 [M+1].

实施例 15



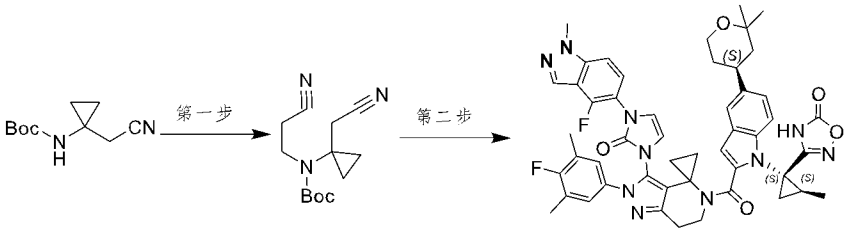
第一步： 以 5'-溴-4'-氟螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参照 European Journal of Medicinal Chemistry, 2020, vol. 190，得到目标产品。

MS m/z (ESI): 269.9 [M+1].

第二步： 以中间体 E 为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 924.3 [M+1].

实施例 16



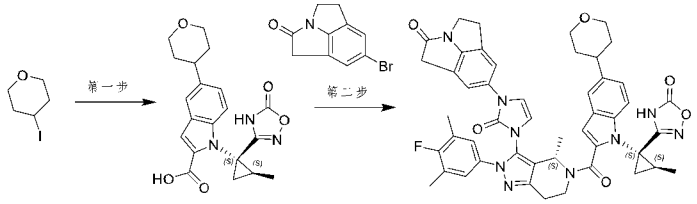
第一步： 将（1-（氰基甲基）环丙基）氨基甲酸叔丁酯 (5 g, 25.48 mmol) 和 3-溴丙腈 (3.41 g, 25.48 mmol) 溶解于乙腈(100 mL) 中，在氮气保护下加入碳酸钾(10.56 g, 76.43 mmol) 。混合物于 25oC 下搅拌反应 12 小时。反应液蒸干，粗品中加入饱和食盐水（130mL），用乙酸乙酯（80mL×2）萃取，有机相合并，有机相用饱和食盐水（30mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到（2-氰基乙基）（1-（氰基甲基）环丙基）氨基甲酸叔丁酯(6 g, 产率：94.46%) 。

MS m/z (ESI): 250.2[M+1].

第二步： 以（1-（氰基甲基）环丙基）氨基甲酸叔丁酯为原料，参照中间体 B 和中间体 E 和实施例一，合成目标产物。

MS m/z (ESI): 895.4[M+1].

实施例 17



第一步： 以 4-碘四氢-2H-吡喃为原料，参照中间体 A 合成 1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸。

MS m/z (ESI): 384.2[M+1].

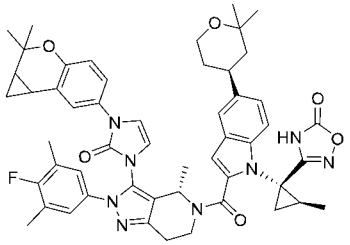
第二步： 以 7-溴-4,5-二氢吡咯并[3,2,1-hi]吲哚-2(1H)-酮为原料，参照实施例 1 合成目标

Conjupro EX1005
Page 104 of 295

化合物。

MS m/z (ESI): 864.4[M+1].

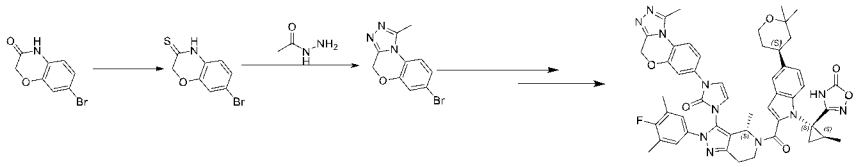
实施例 18



以 6-溴-2,2-二甲基-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并[c]色烯为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 907.4[M+1].

实施例 19



第一步： 将 7-溴-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (3 g,13.16 mmol)，劳森试剂 (3.19 g,7.89 mmol)，甲苯(100 mL)的混合物在 110 °C 搅拌 1 小时，冷却，直接加硅胶浓缩，柱层析（PE/EtOAc=10:1）分离，得到淡黄色固体 (600 mg,产率：18%)

MS m/z (ESI):244.0 246.0[M+1].

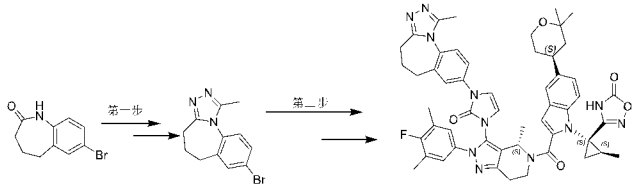
第二步：将 7-溴-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-硫酮(300 mg,1.23mmol)，乙酰肼 (109mg,1.47 mmol)，正丁醇(10 mL)的混合物在 120 °C 搅拌 24 小时，冷却，直接加硅胶浓缩，柱层析（DCM/MeOH=10:1）分离，得到目标产物(190 mg,产率：58%)

MS m/z (ESI):266.0 268.0[M+1].

第三步： 以 7-溴-1-甲基-4H-苯并[b][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁嗪为原料参照实施例 1 得到目标产物

MS m/z (ESI):920.4[M+1].

实施例 20



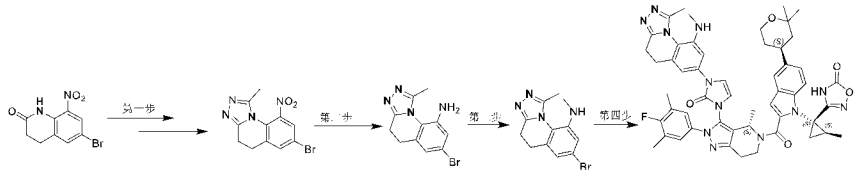
第一步： 以 7-溴-1,3,4,5-四氢-2H-1-苯并氮杂卓-2-酮为原料参考实施例 19 第一，二步得到 8-溴-1-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂卓

MS m/z (ESI):278.0 280.0[M+1].

第二步：以 8-溴-1-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂卓为原料参照实施例 1 得到目标产物

MS m/z (ESI):932.4[M+1].

实施例 21



第一步： 以 6-溴-8-硝基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮为原料参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 309.0 311.0[M+1].

第二步： 向 7-溴-1-甲基-9-硝基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉 (2 g, 6.49 mmol) 的乙醇(20 mL)和水 (15 mL)的溶液中加入连二亚硫酸钠(9.03 g, 51.92 mmol)，室温搅拌 12 小时，过滤，滤饼用 EtOH 洗涤，滤液加水，EtOAc 萃取，合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，得到 21-3 (1.5 g, 产率：83.1%)

MS m/z (ESI):279.0 281.0[M+1].

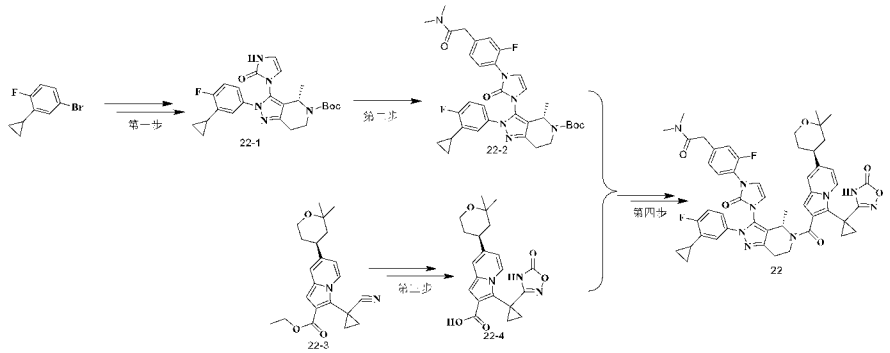
第三步： 向 7-溴-1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-9-胺(600 mg, 2.16 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入 NaH (130 mg,3.24 mmol, 60% purity)，室温搅拌 30 分钟，然后滴加碘甲烷 (457 mg,3.24 mmol)，室温搅拌 1 小时，加水，DCM 萃取三次，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，柱层析分离，得到淡黄色油状物 21-4(300 mg,产率：47.6%)

MS m/z (ESI):293.0 295.0[M+1].

第四步： 以 7-溴-N,1-二甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-9-胺为原料参照实施例 1 得到目标产物.

MS m/z (ESI):947.4[M+1].

实施例 22



第一步： 以 4-溴-2-环丙基-1-氟苯为原料参考中间体 B 第三至第五步的合成得产物 22-1.

MS m/z (ESI): 454.2 [M+1].

第二步： 以 22-1 和 2-(4-溴-3-氟苯基)-N,N-二甲基乙酰胺为原料参考实施例 1 的合成步骤得产物 22-2。

MS m/z (ESI): 633.3 [M+1].

第三步：以 22-3 为原料参考中间体 A 第四和第五步的合成步骤得产物 22-4。

MS m/z (ESI): 398.2 [M+1].

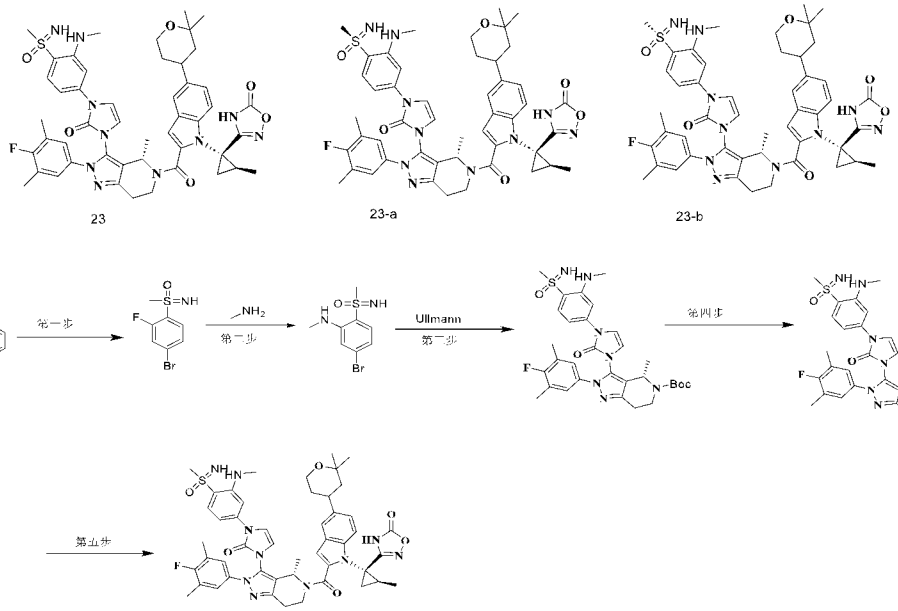
第四步：

以 22-2 和 22-4 为原料参考中间体 C 第二和第三步的合成得产物 22。

MS m/z (ESI): 912.4 [M+1].

实施例 23

Conjupro EX1005
Page 106 of 295



第一步： 向 4-溴-2-氟-1-甲基硫烷基-苯(2 g,9.05 mmol)的甲醇(100 mL)溶液中依次加入氨基甲酸铵(2.82 g,36.18 mmol)，[二(乙酰氧基)碘]苯(8.74 g,27.14 mmol)，然后室温搅拌半小时，加水，DCM 萃取三次，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，柱层析（DCM/MeOH=10:1）分离，得到淡黄色油状物 (2 g,产率：87.7%)

MS m/z (ESI):252.0，254.0M+H]+.

第二步： 将(4-溴-2-氟苯基)(亚氨基)(甲基)-l6-硫烷酮 (400 mg,1.59 mmol)甲胺盐酸盐(214mg, 3.17 mmol)，碳酸钾(657mg, 4.76 mmol)和 DMF (10 mL)的混合物在 120 °C 搅拌 3 小时，加水，DCM 萃取三次，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，柱层析（DCM/MeOH=10:1）分离，得到淡黄色油状物 (200 mg,产率：47.9%)

MS m/z (ESI):263.0 265.0 [M+H]+

第三步： 以(4-溴-2-(甲基氨基)苯基)(亚氨基)(甲基)-l6-硫烷酮为原料参照实施例 1 得到产物

MS m/z (ESI):624.3 [M+H]+

第四步： 向叔-丁基 (4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(3-(甲基氨基)-4-(S-甲基磺亚胺酰基)苯基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯(60 mg,96.19μmol)的 DCM(3 mL)溶液中滴加 TFA(1 mL)，室温搅拌 0.5 小时，旋干，加饱和 NaHCO3 调节 pH=10，DCM 萃取三次，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，得到淡黄色油状物 (50 mg,粗品)

MS m/z (ESI): 524.2[M+H]+

第五步： 向 1-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-(3-(甲基氨基)-4-(S-甲基磺亚胺酰基)苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮 (23.57 mg,57.29 μmol)，中间体 A (30 mg, 57.29 μmol)的 DMF (3 mL)溶液中加入 HATU (43.23 mg,114.59μmol)，DIEA(22 mg, 171.88 μmol)，室温搅拌 16 小时，加水，DCM 萃取三次，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，得到淡黄色油状物经制备色谱（酸性）分离，得到目标产物 **23** (9 mg,产率：16.7%)

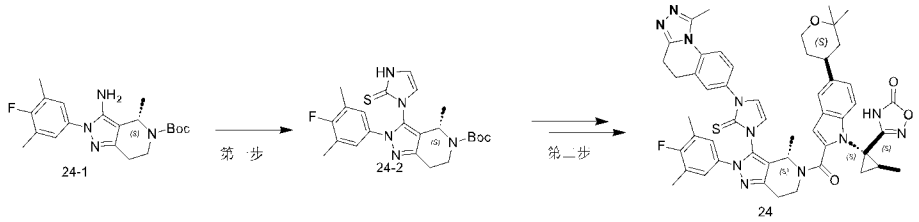
MS m/z (ESI): 917.4[M+H]+

通过手性拆分，得到目标产物 23-a 和 23-b

MS m/z (ESI): 917.4[M+H]+.

Conjupro EX1005
Page 107 of 295

实施例 24



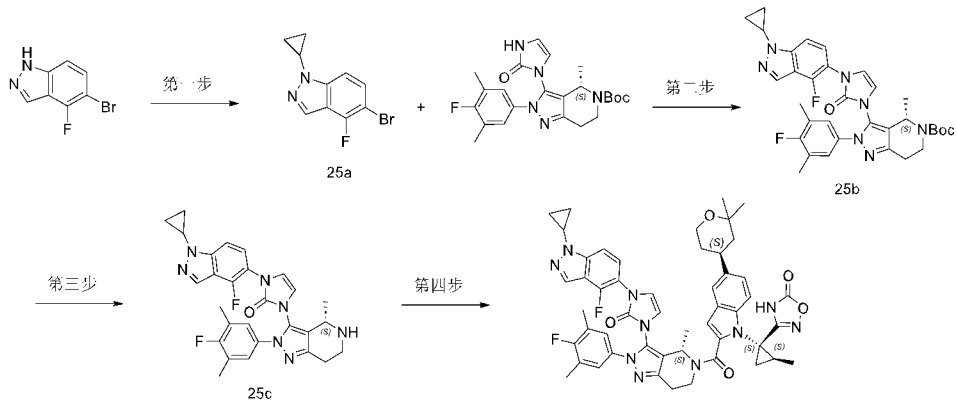
第一步： 以 24-1 为原料参考实施例 3 第一步的合成步骤得产物 24-2。

MS m/z (ESI): 458.2 [M+1].

第二步： 以 24-2 为原料参考中间体 E 和实施例 1 的合成步骤并将实施例 1 中的（(4-溴-3-氟苯基）亚氨基）二甲基-6-硫酮替换成 7-溴-1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉得标题产物 24。

MS m/z (ESI): 934.4 [M+1].

实施例 25



第一步：将 5-溴-4-氟-1H-吲唑(200 mg, 0.93 mmol)、环丙基硼酸(160 mg, 1.86 mmol)、醋酸铜(169 mg, 0.93 mmol)、2,2'-联吡啶(146 mg, 0.93 mmol)、碳酸钠(197 mg, 1.86 mmol)分散于乙腈(6 mL)中，将反应液加热至 70 ºC，搅拌反应 4 小时。将反应液冷却至室温，减压浓缩反应液，残余物经硅胶柱层析纯化，得到目标产物 25a(204 mg, 产率 86%)。

MS m/z (ESI): 255.0，257.0 [M+1].

第二步：将 25a(52 mg, 0.20 mmol)、4(*S*)-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-3-（2-氧代-1H-咪唑-3-基）-6,7-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(60 mg, 0.14 mmol)、(1*S*, 2*S*) -1-*N* ,2-*N*-二甲基环已烷-1, 2-二胺(19 mg, 0.14 mmol)、碳酸钾(19 mg, 0.14 mmol)、碘化亚铜(26 mg, 0.14 mmol) 分散于 *N*-甲基吡咯烷酮(2 mL)中，将反应液加热至 130 ºC，搅拌反应 4 小时。将反应液冷却至室温，加入饱和食盐水(5 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯(5 mL×3)萃取，有机相合并，用饱和食盐水(20 mL×5)洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化，得到目标产物 25b(55 mg, 产率：62%)。

MS m/z (ESI): 616.3[M+1].

第三步：将 25b (55 mg, 89.33 μmol)、三氟乙酸(0.5 mL)溶于二氯甲烷(2 mL)中，室温下搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，得目标产物 25c(42 mg, 产率：91%)

MS m/z (ESI): 516.2[M+1].

第四步：将 25c (42 mg, 81.5 μmol)、中间体 A (51 mg, 0.122 mmol)、HATU (46 mg, 0.122 mmol)、DIEA (53 mg, 0.407 mmol)溶于 DMF (3 mL)中，室温搅拌反应 3 小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取(5 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化得到目标产

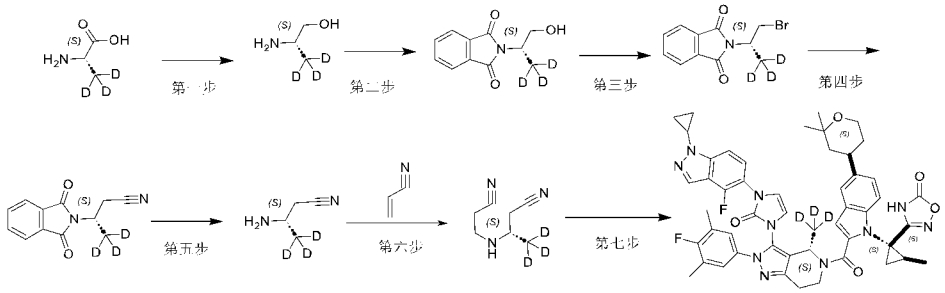
Conjupro EX1005
Page 108 of 295

物 (62 mg，产率：84%)。

MS m/z (ESI): 909.4[M+1]。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.74 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.95 (s, 2H), 5.58 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.71 (d, 2H), 3.62 (d, 1H), 3.18 (t, 1H), 3.09 – 2.98 (m, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.67 (d, 2H), 1.57 (d, 1H), 1.48 (d, 2H), 1.43 (s, 1H), 1.32 (s, 1H), 1.27 (s, 4H), 1.20 – 1.11 (m, 12H).

实施例 26



第一步： 在 500 mL 反应瓶中将 L-丙氨酸-3,3,3-d3 (10 g，108.56 mmol)溶于四氢呋喃(200 mL)，然后在 0°C 分批次加入氢化铝锂(4.12 g，108.56 mmol)，然后反应液氮气保护在 0°C 下搅拌 2 小时。停止反应，慢慢加入氢氧化钠水溶液(1M,15 mL)淬灭反应，过滤，浓缩得到目标产物（8 g，黄色油状物），产率：94.3%。

第二步：在 500 mL 反应瓶中将(S)-2-氨基丙烷-3,3,3-d3-1-醇 (8 g，102.39 mmol)，苯酐 (15.17 g，102.39 mmol)，三乙胺 (10.36 g，102.39 mmol)溶于甲苯(200 mL)，然后反应液氮气保护并加入分水器在 110°C 下搅拌 12 小时。停止反应，浓缩后用乙醚重结晶得到目标产物（17 g，黄色油状物），产率：79.7%。

MS m/z (ESI): 209.0 [M+1].

第三步： 在 500 mL 反应瓶中将(S)-2-(1-羟基丙烷-2-基-3,3,3-d3)异二氢吲哚-1,3-二酮 (17 g，81.64 mmol)溶于二氯甲烷(200 mL)，在 25°C 加入三溴化磷(22.1 g，81.64 mmol)，然后反应液氮气保护在 25°C 下搅拌 1 小时。停止反应，加入水溶液(100 mL)淬灭反应，用二氯甲烷(100 mL×2)，萃取，合并有机相用饱和氯化钠(100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后得到目标产物（19 g，黄色固体），产率：85.8%。

MS m/z (ESI): 271.0 [M+1].

第四步：在 500 mL 反应瓶中将(S)-2-(1-溴丙烷-2-基-3,3,3-d3)异二氢吲哚-1,3-二酮(19 g，70.08mmol)溶于 DMSO(200 mL)，在 25°C 加入氰化钠(3.43 g，70.08 mmol)，碘化钾(1.16 g，7.01 mmol)然后反应液氮气保护在 25°C 下搅拌 12 小时。停止反应，加入水溶液(200 mL)淬灭反应，用二氯甲烷(200 mL×2)，萃取，合并有机相用饱和氯化钠(200 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到得到目标产物（11 g，黄色固体），产率：72.2%。

MS m/z (ESI): 218.0 [M+1].

第五步：在 250 mL 反应瓶中将(S)-3-(1,3-二羰基异二氢吲哚-2-基)丁腈-4,4,4-d3 (11 g，50.63 mmol)溶于乙醇(100 mL)，在 25°C 加入水合肼(2.53g，50.63 mmol)，然后反应液氮气保护在 50°C 下搅拌 2 小时。停止反应，冷至室温，有白色固体析出，过滤后滤液浓缩后再加入 20 mL 乙醇处理，有固体析出，再次过滤后，滤液浓缩得目标产物（4 g，黄色油状物），产率：90.6%。

第六步：以(S)-3-氨基丁腈-4,4,4-d3 为原料参考实施例 516 第一步的合成得目标产物。

MS m/z (ESI): 141.0 [M+1].

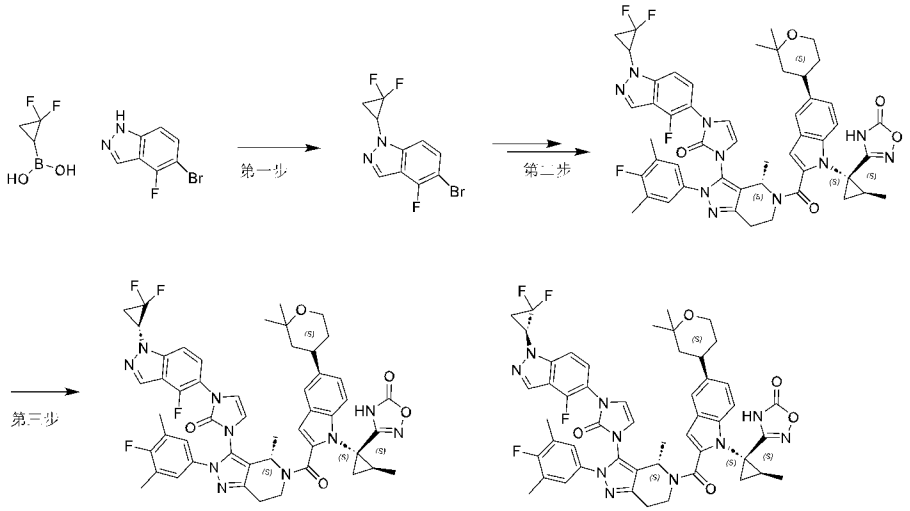
第七步： 以(S)-3-((2-氰基乙基)氨基)丁腈-4,4,4-d3 为原料参考中间体 B,中间体 E 及实施

Conjupro EX1005
Page 109 of 295

例 1 的合成得目标产物。

MS m/z (ESI): 912.4 [M+1].

实施例 27



第一步： 在 100 mL 反应瓶中将 5-溴-4-氟-1H-吲唑 (1 g，4.65 mmol)，(2,2-二氟环丙基)硼酸(1.13 g，9.30 mmol)，一水合醋酸铜 (928.37 mg，4.65 mmol)，碳酸钠 (985.81 mg，9.30 mmol)，2,2'-联吡啶(726.37 mg，4.65mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(25.0 mL)，然后反应液氮气保护在 25°C 下搅拌 4 小时。停止反应，加入饱和氯化铵水溶液(60 mL)淬灭反应，用二氯甲烷(60 mL×2)，萃取，合并有机相用饱和氯化钠(60 mL×1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到目标产物（700 mg，黄色固体），产率：51.7%。

MS m/z (ESI): 291.0 , 293.0[M+1].

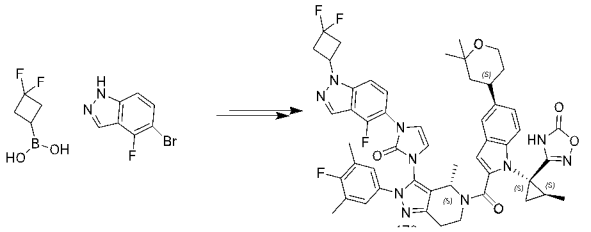
第二步： 以 5-溴-1-(2,2-二氟环丙基)-4-氟-1H-吲唑为原料参考实施例 1 的合成步骤得标题产物。

MS m/z (ESI): 945.3 [M+1].

第三步：经手性拆分后得到 27-1 和 27-2。

MS m/z (ESI): 945.3 [M+1].

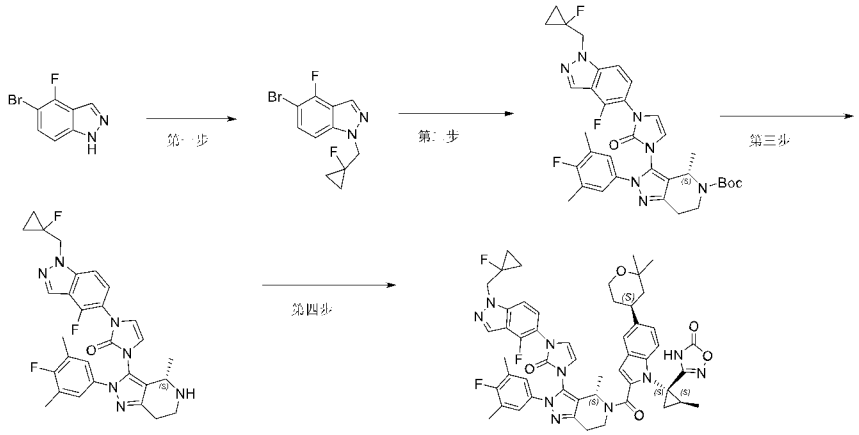
实施例 28



以 5-溴-4-氟-1H-吲唑和(3,3-二氟环丁基)硼酸为原料参考实施例 27 的合成步骤得目标产物。

MS m/z (ESI): 959.3 [M+1].

实施例 29



第一步： 冰浴下，将 5-溴-4-氟-1H-吲唑（0.43 g , 2 mmol）溶解于四氢呋喃（6 mL）,置换氮气，然后依次加入三苯基磷（0.79 g , 3 mmol）和偶氮二羧酸二异丙酯（0.61 g , 3 mmol），冰浴下搅拌 30 分钟，最后加入(1-氟环丙基)甲醇，室温下搅拌 2 小时，LCMS 指示反应结束，反应液用饱和氯化铵溶液淬灭（10 mL），然后用乙酸乙酯萃取（15 mL×2），合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离，得到目标产物（0.29 g, 产率 50%）。

MS m/z (ESI): 287.0, 289.0[M+1].

第二步： 室温下，将叔-丁基 (4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基-苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-1H-咪唑-3-基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯(50 mg, 0.11mmol)， 5-溴-4-氟-1-((1-氟环丙基)甲基)-1H-吲唑 (37mg, 0.13 mmol)，碘化亚铜 (11 mg, 0.06 mmol)，碳酸钾 (47 mg, 0.33 mmol) 和 (1S,2S)-N,N'-二甲基-1,2-二氨基环己烷 (8 mg, 0.06 mmol) 溶解于 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)，置换氮气，加热至 130°C，反应 5 小时，冷却至室温，LCMS 指示反应结束，反应液用乙酸乙酯稀释（15 mL），过滤，滤渣用乙酸乙酯洗涤（10 mL），合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤（15 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用薄层制备色谱纯化 （二氯甲烷 ：甲醇 ＝20: 1),得到目标产物为黄色油状物（0.043 g, 产率 60%）。

MS m/z (ESI): 648.2[M+1].

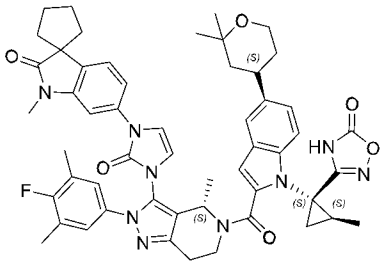
第三步： 室温下，将叔-丁基 (S)-3-(3-(4-氟-1-((1-氟环丙基)甲基)-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯 (43 mg, 0.07 mmol) 溶解于二氯甲烷（2 mL），然后加入盐酸/二氧六环溶液（4.0 M，1 mL）,室温搅拌 1 小时，LCMS 指示反应结束，旋干，残留物直接用于下一步(40 mg, 粗产物，黄色油状物)。

MS m/z (ESI): 548.2[M+1].

第四步： 室温下， 将(S)-1-(4-氟-1-((1-氟环丙基)甲基)-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮盐酸盐(40 mg, 0.07 mmol)溶解于 N，N-二甲基甲酰胺（3 mL），然后依次加入 N，N-二异丙基乙基胺（0.5 mL）, 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸 (29 mg, 0.07 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (38 mg, 0.1 mmol)，室温搅拌 14 小时，LCMS 指示反应结束，反应液用乙酸乙酯稀释（15 mL），然后用饱和食盐水洗涤（15 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用反相制备色谱纯化，冻干，得到目标化合物（10 mg, 产率 15.6% ）。

MS m/z (ESI): 941.3[M+1].

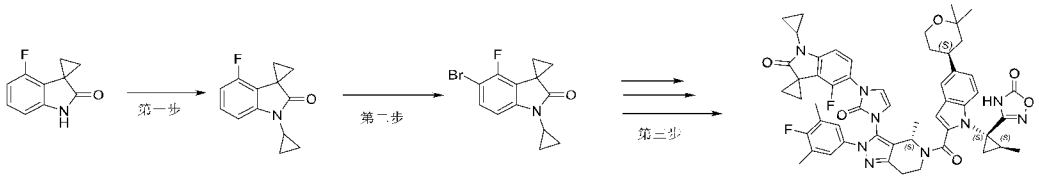
实施例 30



以 6'-溴螺[环戊烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料参考实施例 15 第一步，实施例 25 第二步到第四步得到产品。

MS m/z (ESI): 934.4[M+1].

实施例 31



第一步： 室温下，将 4'-氟螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮 (0.35 g, 2 mmol)，2-(2-吡啶基)吡啶 (0.47 g, 3 mmol)，环丙基硼酸 (0.52 g, 6 mmol)，醋酸铜 (0.54 g, 3 mmol) 和 碳酸钠 (0.64 g, 6 mmol) 溶解于 1,2-二氯乙烷 (10 mL)，置换氧气，加热至 80°C，反应 14 小时，冷却至室温，LCMS 指示反应结束，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离（PE：EA＝10：1），得到目标产物 (0.15 g, 产率：35%)。

MS m/z (ESI):218.1[M+1].

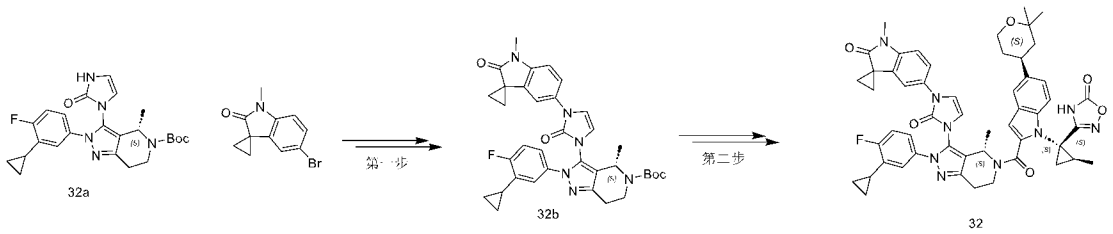
第二步： 室温下，将 1'-环丙基-4'-氟螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮(0.15 g, 0.7 mmol) 溶解于 N，N-二甲基甲酰胺(5 mL)，然后加入 N-溴代丁二酰亚胺（0.12 g, 0.7 mmol）,室温搅拌 1 小时，LCMS 指示反应结束，反应液用乙酸乙酯稀释(20 mL)，然后用饱和食盐水洗涤（15 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离（PE：EA＝10：1），得到目标产物(0.10 g, 产率：50%)。

MS m/z (ESI):296.0，298.0[M+1].

第三步： 以 5'-溴-1'-环丙基-4'-氟螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参考实施例 29 第二步，第三步，第四步，得到目标产物。

MS m/z (ESI):950.3[M+1].

实施例 32



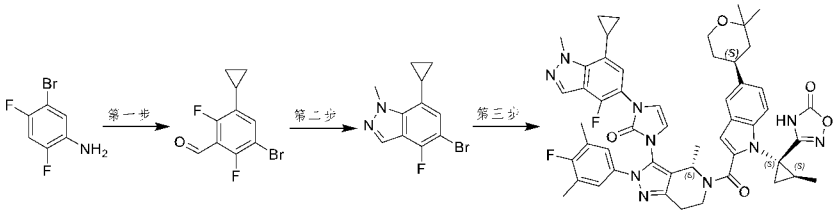
第一步： 以 32a 和 5'-溴-1'-甲基螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料参考实施例 1 的合成步骤得 32b。

MS m/z (ESI): 625.2 [M+1].

第二步： 以 32b 为原料参考中间体 C 第二至第三步的合成步骤得产物 32。

MS m/z (ESI): 918.4 [M+1].

实施例 33



第一步： 以 5-溴-2,4-二氟苯胺为原料，参考 WO2021/76890, 2021, A1，Page/Page column 163 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 261.0，263.0[M+1].

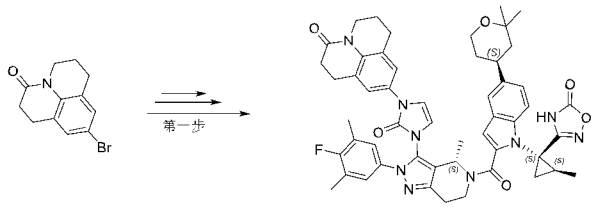
第二步： 以 3-溴-5-环丙基-2,6-二氟苯(甲)醛为原料，参考[Organic Letters, 2007, vol. 9, # 3, p. 525 - 528]得到目标产物。

MS m/z (ESI): 269.0，271.0[M+1].

第三步： 以 5-溴-7-环丙基-4-氟-1-甲基-1H-吲唑为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 923.4[M+1].

实施例 34

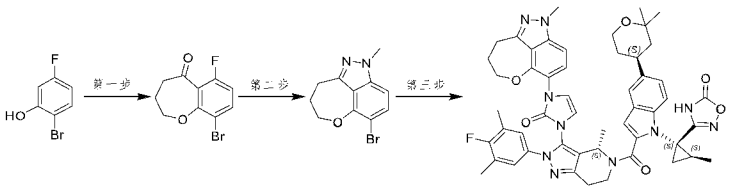


第一步： 以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原料，参考实施例 29 第二步，第三步，第四步，得到目标产物。

MS m/z (ESI):920.3[M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.73 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.27-7.03 (m, 4H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.87-6.70 (m, 1H), 5.62-5.50 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 3.73-3.57 (m, 5H), 3.24-3.11 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.89-2.70 (m, 5H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.22 (*br*, 6H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 3H), 1.55-1.48(m, 2H), 1.39-1.34 (m, 2H),1.27 (s, 6H), 1.18-1.11 (m, 6H),

实施例 35



第一步： 以 2-溴-5-氟苯酚为原料，参考 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2004, vol. 14, # 10, p. 2451 - 2457 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 259.0, 261.0[M+1].

第二步： 以 9-溴-6-氟-3,4-二氢苯并[b]噁庚-5(2H)-酮为原料，参考实施例 33 第二步得到目标产物。

MS m/z (ESI): 267.0, 269.0[M+1].

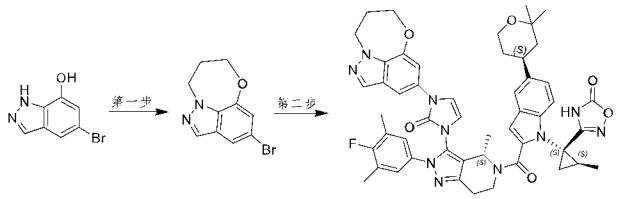
第三步： 以 5-溴-2-甲基-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ [12.30(s) and 11.77 (s), total 1 H], 7.53 (s, 1H), 7.41-7.32 (m,

1H), 7.27 – 7.11 (m, 5H), 7.00 – 6.60 (m, 3H), 5.79 – 5.18 (m, 1H), 4.66-4.14 (m, 2H), 4.04-3.93 (m, 3H), 3.75 – 3.59 (m, 3H), 3.23 – 2.81 (m, 5H), 2.26-2.07 (m, 8H), 1.83 – 1.40 (m, 10H), 1.33-1.02 (m, 10H).

MS m/z (ESI): 921.4[M+1].

实施例 36



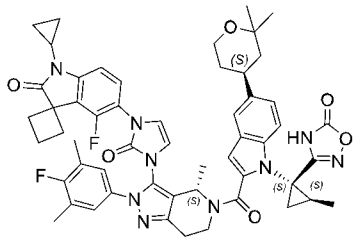
第一步： 以 5-溴-1H-吲唑-7-醇为原料，参考 NANJING SANHOME INVESTMENT GROUP CO LTD - EP3290419, 2018, A1，Paragraph 0592; 0593; 0594 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 253.0，255.0[M+1].

第二步： 以 9-溴-3,4-二氢-2H-[1,4]噁吖庚英并[2,3,4-hi]吲唑为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 907.4[M+1].

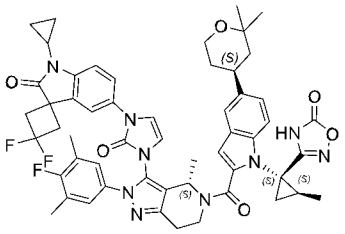
实施例 37



以 4'-氟螺[环丁烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮参照实施例 31 的合成方法得到目标产物。

MS m/z (ESI): 964.4[M+1].

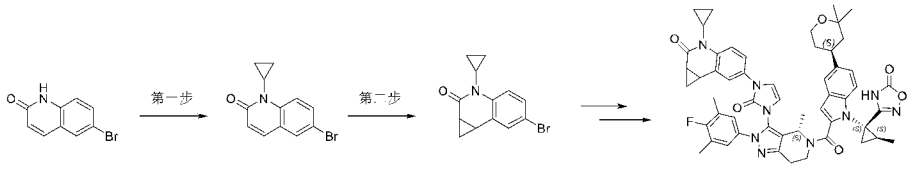
实施例 38



以 5'-溴-3,3-二氟螺[环丁烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料参照实施例 31 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 982.4[M+1].

实施例 39



第一步： 参考实施例 31 第一步得到目标产物。

MS m/z (ESI): 264.0, 266.0[M+1]。

第二步： 将三甲基碘化亚砜(94 mg, 0.43 mmol) 、NaH (20 mg, 0.84 mmol) 分散于 DMSO (5 mL) 中，室温下搅拌反应 30 分钟。随后，向其中加入 6-溴-1-环丙基喹啉-2(1H)-酮 (66 mg,

Conjupro EX1005
Page 114 of 295

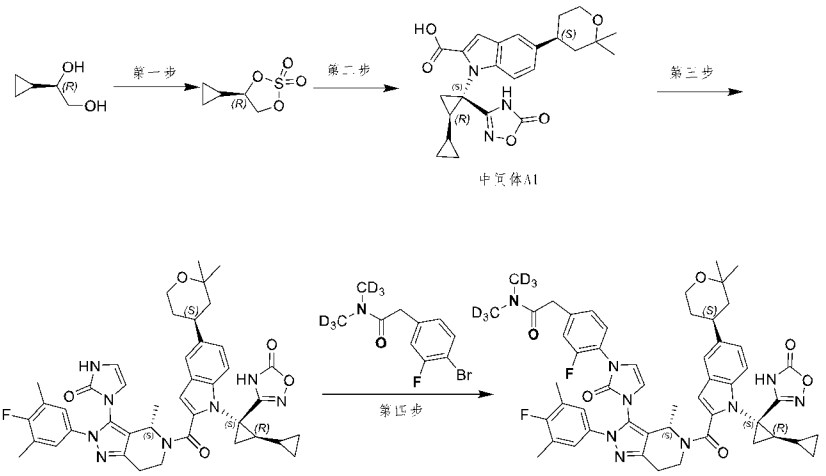
0.25 mmol)，将反应液温度升至 80 ° C，搅拌反应 18 小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化得到标题产物 6-溴-3-环丙基-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙烯并[c]喹啉-2-酮(42 mg，产率：60%)。

MS m/z (ESI): 278.0, 280.0[M+1]

第三步： 以 6-溴-3-环丙基-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙烯并[c]喹啉-2-酮为原料，参考实施例 25 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 932.4[M+1]。

实施例 40



第一步： 将（1R）-1-环丙基乙烷-1,2-二醇(1 g, 9.79 mmol) 溶解于四氢呋喃(20 mL) 中，氮气保护，冰水浴冷却下，加入氯化亚砜 (1.40 g, 11.75 mmol, 853.39 μL) 。混合物于 60ºC 下搅拌反应 1 小时。反应液蒸干得到粗品。将粗品溶解于乙腈(15 mL) 和水(15 mL) 中，在冰水浴冷却和氮气保护下，加入高碘酸钠(4.19 g, 19.58 mmol) ，再加入三氯化钌(101.55 mg, 489.57 μmol) 。混合物于 25ºC 下搅拌反应 3 小时。反应液用饱和食盐水（30mL）淬灭，有机相分离，水相用二氯甲烷（30mL×2）萃取，有机相合并，有机相用饱和食盐水（30mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品(R)-4-环丙基-1,3,2-二噁噻戊环 2,2-二氧化物 (1.3 g) 。粗品直接用于下一步。

MS m/z (ESI):165.0 [M+1].

第二步： 以(R)-4-环丙基-1,3,2-二噁噻戊环 2,2-二氧化物为原料，参照中间体 A 第三步到第五步，合成中间体 A1。

MS m/z (ESI): 438.2[M+1].

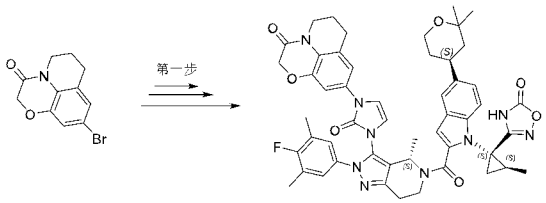
第三步：中间体 A1 为原料，参照中间体 E，合成中间体 E1。

MS m/z (ESI): 761.4[M+1].

第四步： 以氘代二甲胺盐酸盐为原料，参照实施例 7，合成目标产物。

MS m/z (ESI): 946.5[M+1].

实施例 41

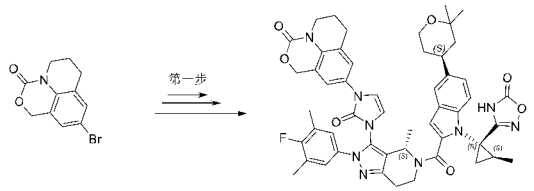


第一步： 以 9-溴-6,7-二氢-5H-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-ij]喹啉-3(2H)-酮为原料，参考实施例 34 得到目标化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [12.29 (s) and 11.74 (s), total 1H], 7.53-7.50 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.19-7.07(m, 4H), 6.97-6.72 (m, 2H), [5.73-5.56 (m) and 5.33-5.19 (m), total 1H], 4.68-4.64 (m, 2H), 4.40-4.35 (m, 1H),3.78-3.58 (m, 5H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.98-2.65 (m, 3H), 2.22(s，6H), 1.95-1.90(m, 2H), 1.80-1.49(m, 7H), 1.38-1.27 (m, 7H), 1.18-1.14(m, 5H).

MS m/z (ESI):922.3[M+H]+.

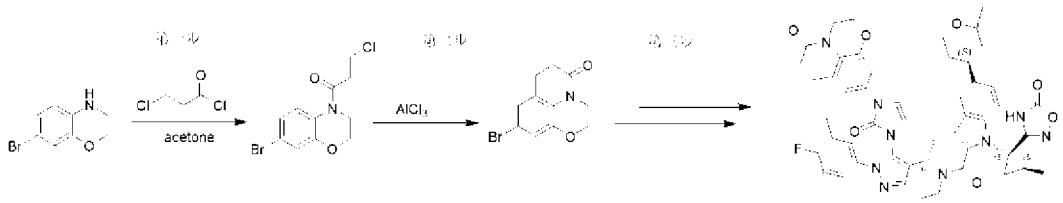
实施例 42



第一步： 以 9-溴-6,7-二氢-1H,3H,5H-[1,3]氧杂联氮基[5,4,3-ij]喹啉-3-酮为原料，参考实施例 34，得到目标化合物。

MS m/z (ESI):922.3[M+H]+.

实施例 43



第一步: 将 7-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(500 mg, 2.34 mmol) 溶于丙酮(20 mL)中，向其中加入 3-氯丙酰氯(444.87 mg, 3.50 mmol) 。反应体系在油浴 60℃下搅拌 4 小时。待反应完毕后，冷到室温，浓缩多余的溶剂后，加水(10 mL)稀释，乙酸乙酯萃取(20 mL x2)，饱和食盐水洗涤(20 mL x2)，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到粗品 1-(7-溴-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)-3-氯丙烷-1-酮(700 mg, crude) 。粗品没有继续纯化处理，直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI):304.0, 306.0$[M+H]^+$.

第二步: 将 1-(7-溴-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-4-基)-3-氯丙烷-1-酮(700 mg, 2.30 mmol) 与无水氯化铝(459.70 mg, 3.45 mmol) 混合在一个单口瓶中，置于油浴 120 ℃下熔融搅拌 4 小时。待反应完毕后，冷到室温，加水(10 mL)稀释，二氯甲烷萃取(20 mL x2)，饱和食盐水洗涤(20 mL x2)，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品。粗品经过柱纯化(Petroleum ether : Ethyl acetate=5:1, UV=254nm), 最后得到 9-溴-2,3,6,7-四氢-5H-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮(300 mg, 1.12 mmol, 48.69% yield) 。

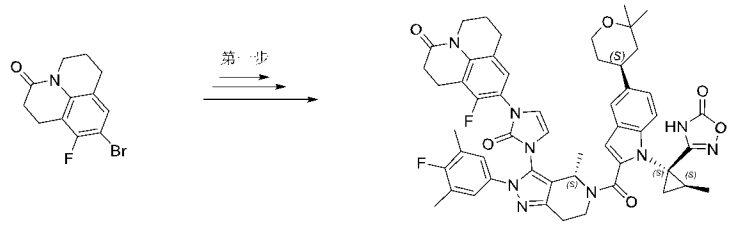
MS m/z (ESI):267.9, 269.9$[M+H]^+$.

第三步： 以 9-溴-2,3,6,7-四氢-5H-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮为原料，参考实施例 **34**，最终得到目标化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ [12.29 (s) and 11.74 (s), total 1H], 7.53 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.17 – 7.08(m, 4H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 5.56 – 5.54 (q, 1H), 4.39 – 4.36 (m, 1H), 4.24 – 4.22(m, 2H), 3.87 – 3.82(m, 2H), 3.73 – 3.70(m, 2H), 3.62 (t, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.06 – 2.98(m, 1H), 2.95 – 2.86(m, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.78 –1.49(m, 7H), 1.36 (d, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 2H), 1.18-1.13 (m, 5H)

MS m/z (ESI):922.3[M+H]$^+$.

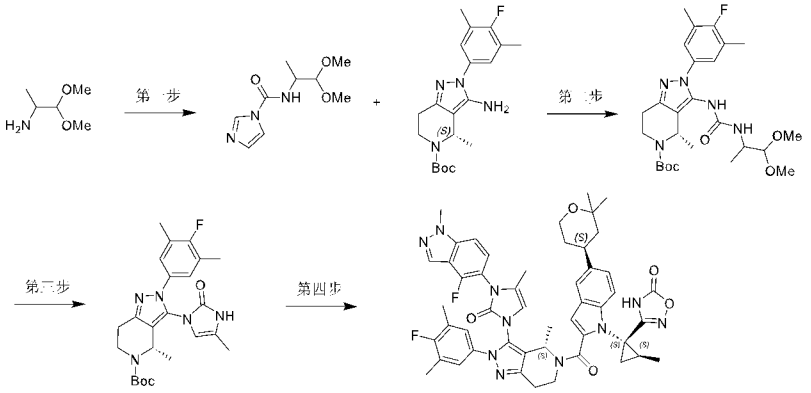
实施例 44



第一步：以 9-溴-8-氟-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原料，参考实施例 34，得到目标化合物。

MS m/z (ESI):938.3[M+H]+.

实施例 45



第一步：将 1,1-二甲氧基-2-丙胺(500 mg, 4.20 mmol)、羰基二咪唑(748 mg, 4.62 mmol)溶于 THF (15 mL)中，室温搅拌反应 4 小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化得到标题产物 N-（1,1-二甲氧基丙-2-基）-1H-咪唑-1-甲酰胺(742 mg，产率：82.9%)。

MS m/z (ESI): 214.1[M+1]。

第二步：将 N-（1,1-二甲氧基丙-2-基）-1H-咪唑-1-甲酰胺(300 mg, 1.41 mmol)、中间体 2-4 (527 mg, 1.41 mmol)、叔丁醇钾(475 mg, 4.23 mmol)溶于 DMA (10 mL)中，室温搅拌反应 4 小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化得到产物（4S）-3-（3-（1,1-二甲氧基丙-2-基）脲基）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(512 mg，产率：70.0%)。

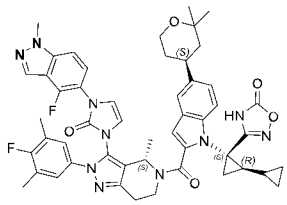
MS m/z (ESI): 520.3[M+1]。

第三步：将（4S）-3-（3-（1,1-二甲氧基丙-2-基）脲基）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(512 mg, 0.985 mmol)、溶于甲磺酸(1 mL)和 DCM (10 mL)的混合溶剂中，室温搅拌反应 2 小时。向反应液中加入饱和磷酸钾溶液(10 mL)、二碳酸二叔丁酯(430 mg, 1.97 mmol)，室温搅拌反应 1 小时。用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化得到标题产物（（S）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-3-（4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯(344 mg，产率：76.6%)。

MS m/z (ESI): 456.2[M+1]。

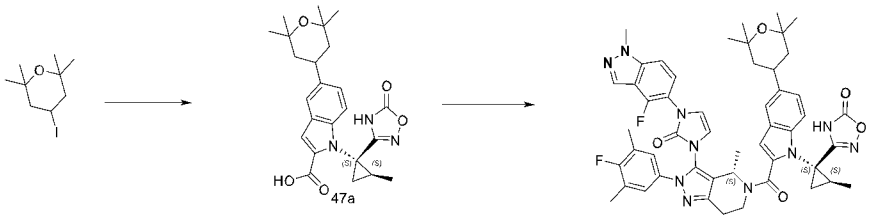
第四步：参考实施例 23 中第三步至第五步的合成方法，得到目标产物。
MS m/z (ESI): 897.4[M+1]。

实施例 46



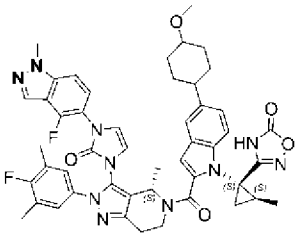
以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑和中间体 E1 为原料，参照实施例 1，合成目标化合物。
MS m/z (ESI): 909.4[M+1].

实施例 47



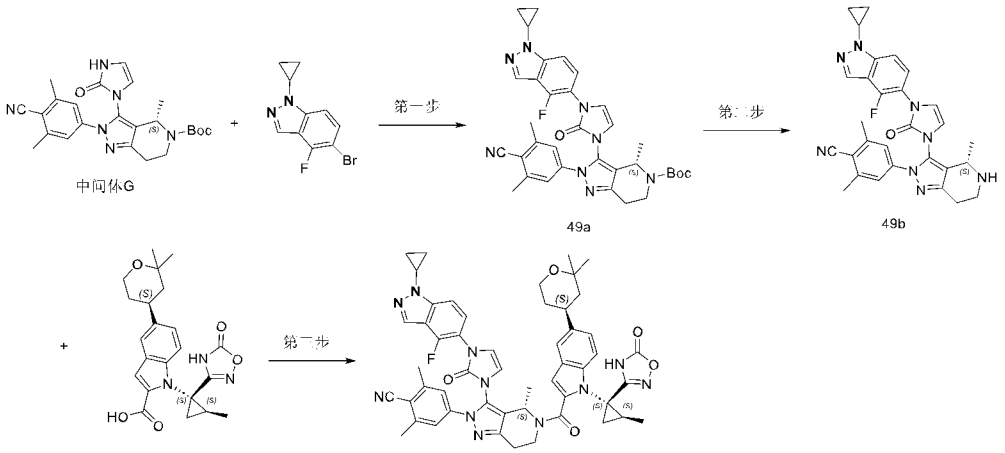
第一步：以 4-碘-2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃参考中间体 A 得到产物 47a。
MS m/z (ESI): 440.2[M+1].
第二步：以 47a 为原料参考实施例 23 第五步的合成方法得到产物。
MS m/z (ESI): 911.4[M+1].

实施例 48



以 1-碘-4-甲氧基环已烷为原料参考实施例 47 的合成方法得到产物。
MS m/z (ESI): 883.4[M+1].

实施例 49



第一步：将中间体 G (90 mg, 200.66 μmol)、5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑 (56.30 mg, 220.73 μmol)、CuI (38.22 mg, 200.66 μmol)、碳酸钾(83.20 mg, 601.98 μmol)、（1S，2S）-N，N'-二甲基-1,2-环已二胺 (28.54 mg, 200.66 μmol) 分散于 NMP (6 mL) 中，置换氮气保护，将反应液加

Conjupro EX1005
Page 118 of 295

热至 130 °C，搅拌反应 3 小时。

将反应液冷却至室温，向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭，乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，水洗涤一次，饱和氯化钠溶液洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液得黄色油状粗品。该粗品经硅胶柱层析纯化（洗脱剂：乙酸乙酯：石油醚 = 50%，v/v）得 49a（92 mg, 收率：74%）。

MS m/z (ESI): 623.3[M+1].

第二步：将 49a (92 mg, 147.75 μmol) 溶于 HCl (4M in dioxane) (2 mL) /DCM (4 mL) 的混合溶剂中，室温下搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，得产物 49b(74 mg, 收率：90%)，该产物不经纯化，直接用于下一步反应。

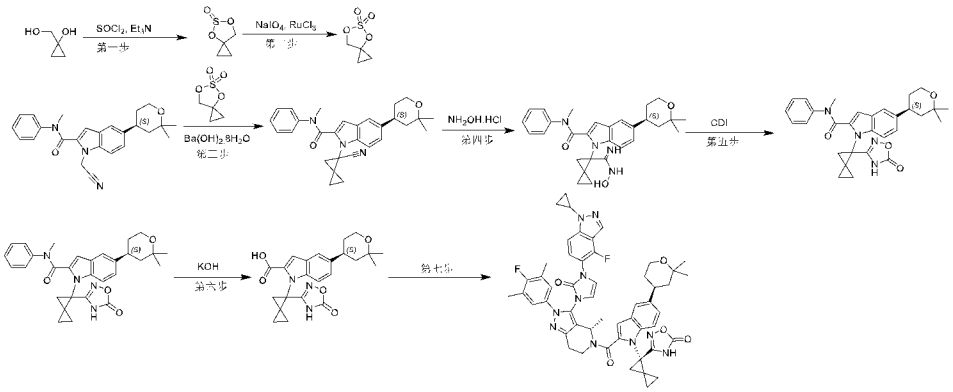
MS m/z (ESI): 523.2[M+1].

第三步：将 49b (74 mg, 132.37 μmol) 、5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1-（（1S，2S）-2-甲基-1-（5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基）环丙基）-1H-吲哚-2-羧酸 (54.46 mg, 132.37 μmol) 、HATU (74.91 mg, 198.56 μmol) 、DIEA (102.65 mg, 794.22 μmol, 138.34 μL) 溶于 DMF (4 mL) 中，室温下搅拌反应 18 小时。将反应液经硅藻土过滤，送制备 HPLC 纯化，得目标产物(81 mg, 收率：67%)。

MS m/z (ESI): 916.4[M+1].

H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.61 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.85 (brs, 1H), 3.71 (d, 3H), 3.63 (d, 1H), 3.03 (t, 1H), 2.93 (d, 1H), 1.84 – 1.47 (m, 8H), 1.43 (d, 3H), 1.38 – 1.22 (m, 7H), 1.22 – 1.07 (m, 10H).

实施例 50



第一步： 向 0 °C 的 1-(羟甲基)环丙烷-1-醇(4.5 g, 51.08 mmol)，三乙胺 (15.51 g, 153.23 mmol, 21.37 mL)和四氯化碳 (100 mL)的混合物中滴加氯化亚砜(9.11 g, 76.61 mmol, 5.56 mL)，0 °C 搅拌 1.5 小时，加水，DCM 萃取三次，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，得到淡黄色油状物 4,6-二氧杂-5-硫杂螺[2.4]庚烷 5-氧化 (6 g, 粗品)

第二步： 向 0 °C 的 4,6-二氧杂-5-硫杂螺[2.4]庚烷 5-氧化 (6 g, 44.72 mmol)的四氯化碳(50 mL)，乙腈 (50 mL)，水 (60 mL)的溶液中加入高碘酸钠(14.35 g, 67.09 mmol)，水合三氯化钌(504.15 mg, 2.24 mmol)，室温搅拌 1.5 小时，加水，DCM 萃取三次，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，柱层析（PE/EA=4:1）分离，得到无色油状物 4,6-二氧杂-5-硫杂螺[2.4]庚烷 5,5-二氧化(4 g,产率：59.6%) 。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.73 (s, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.02 – 0.96 (m, 2H).

第三步： 将(S)-1-(氰基甲基)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺（200 mg，0.5 mmol）和八水氢氧化钡（786mg, 0.25 mmol）加入反应瓶中，室温搅拌状态下加入 4,6-二氧杂-5-硫杂螺[2.4]庚烷 5,5-二氧化（374 mg,0.25 mmol）的 N,N-二甲基丙烯基脲溶液（8mL），加毕，体系室温下搅拌 1.5 小时后，将体系加热至 120 °C 搅拌反应 1.5

小时，停止加热，取样乙腈稀释，过滤后送检 LCMS 分析，可见目标产物信号峰，体系加适量乙腈稀释后过滤，直接送制备液相分离，冻干后得到白色固体 1-(1-氰基螺[2.2]戊烷-1-基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺（21mg，收率：9.2%）。

MS m/z (ESI): 454.2[M+1].

第四步： 将 1-(1-氰基螺[2.2]戊烷-1-基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺(80 mg,176.38μmol)，盐酸羟胺(28.00 mg, 402.94 μmol)，三乙胺 (57.11 mg, 564.41 μmol)，乙醇 (5 mL)的混合物在 85 °C 搅拌 12 小时，有白色固体析出，LCMS 显示反应完全，有目标产物的 MS,冷却，加水，EtOAc 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，得到淡黄色油状物 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(1-(N-羟基氨基甲亚胺酰基)螺[2.2]戊烷-1-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺 (80 mg,粗品) 。

MS m/z (ESI):487.3 [M+1].

第五步： 室温下，将 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(1-(N-羟基氨基甲亚胺酰基)螺[2.2]戊烷-1-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺(80 mg, 164.40 μmol) 溶解于 THF (3 mL)，然后依次加入 1,1'-羰基二咪唑(53.32 mg, 328.81 μmol)和 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (75.09 mg,493.21 μmol)，置换氮气，加热至 55 °C，反应 2 小时，LCMS 指示反应结束，冷却至室温，旋干，残留物用乙酸乙酯溶解，然后依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，柱层析（DCM/MeOH=10:1）分离，得到白色固体 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-1-(1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[2.2]戊烷-1-基)-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺(80 mg,产率：94.9%) 。

MS m/z (ESI): 513.2[M+1].

第六步： 将 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-1-(1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[2.2]戊烷-1-基)-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺 (80 mg, 156.07 μmol)，氢氧化钾 (87.57 mg, 1.56 mmol)和聚乙二醇(2 mL)的混合物在 165 °C 搅拌 3 小时，冷却，加水，加稀盐酸调节 pH=5,DCM 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩制备色谱酸性分离，得到白色固体 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[2.2]戊烷-1-基)-1H-吲哚-2-羧酸 (18 mg,产率：27.2%) 。

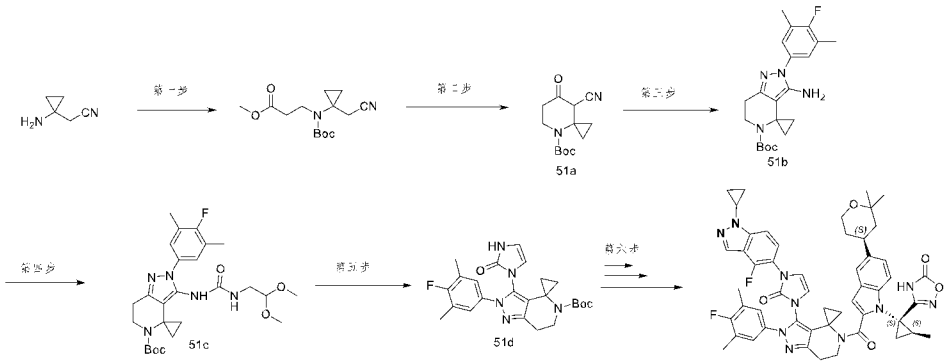
MS m/z (ESI): 424.2[M+1].

第七步： 向 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[2.2]戊烷-1-基)-1H-吲哚-2-羧酸(18 mg,42.51 μmol)，1-(1-环丙基-4-氟-吲唑-5-基)-3-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基-苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]咪唑-2-酮(26.30 mg, 51.01 μmol)的 DMF (2 mL) 溶液中加入 HATU (32.07 mg, 85.01 μmol)，DIEA (16.48 mg, 127.52 μmol, 22.21 μL)，室温搅拌 16 小时，LCMS 显示反应完全，有目标产物的 MS，加水，DCM 萃取三次，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，得到淡黄色油状物经制备色谱（酸性）分离，得到目标产物 (13 mg, 产率：33.2%) 。

MS m/z (ESI): 921.4[M+1].

Conjupro EX1005
Page 120 of 295

实施例 51



第一步： 室温下，将 2-(1-氨基环丙基)乙酰腈 (9.6 g, 0.1 mol)溶解于乙醇（100 mL），然后依次加入丙烯酸乙酯(12 g, 0.12 mol)和三乙胺(15.2 g, 0.15 mol)，加热至 70°C，反应三小时，然后冷却至室温，往反应体系中加入 N-甲基哌嗪(3 g, 0.03 mol)和二碳酸二叔丁酯(26.2 g, 0.12 mol)，室温搅拌过夜，反应结束后，减压去除溶剂，残留物用乙酸乙酯溶解（100mL），然后用饱和食盐水洗涤（100 mL×3），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到粗产物直接用于下一步。

MS m/z (ESI):283.1[M+H]$^+$.

第二步： 室温下，将甲基 3-((叔-丁氧基羰基)(1-(氰基甲基)环丙基)氨基)丙酸酯(28.2 g, 0.1 mol)溶解于四氢呋喃（100mL），然后加入叔丁醇钾(11.2 g, 0.1 mol)，室温搅拌 2 小时，然后往反应体系中加入稀盐酸（2N，80mL），室温搅拌 30 分钟，然后往反应体系中加入水（200mL），然后用乙酸乙酯萃取（100 mL×3），合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，粗产物用 Flash 柱色谱分离，得到目标化合物 51a（7.5 g, 产率 30%）。

MS m/z (ESI):251.1[M+H]$^+$.

第三步：室温下，将二-叔-丁基 1-(4-氟-3,5-二甲基苯基)肼-1,2-二羧酸酯(2.58 g,7.28 mmol)溶解于 N-甲基吡咯烷酮（20mL），然后加入甲磺酸(1.40 g, 14.58 mmol),加热至 80° C，反应 12 小时。然后冷却至室温， 然后将反应物加入到甲苯中（20mL），然后用碳酸钾水溶液调节 pH 至 9，分液，收集有机相，有机相用无水硫酸钠干燥， 过滤， 然后 51a(1.82 g, 7.28mmol)和吡啶盐酸盐(0.08 g, 0.73mmol)加入到有机相中，加热至 90°C，反应 1 小时。 冷却至室温，然后将反应液倒入水中（40mL），然后用氢氧化钠水溶液将 pH 调节至 9 ，然后用乙酸乙酯萃取（50 mL ×3），合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，粗产物用 Flash 柱色谱分离， 得到目标化合物 51b（1.69 g, 产率 60%）。

MS m/z (ESI):387.2[M+H]$^+$.

第四步： 室温下，将 N-(2,2-二甲氧基乙基)咪唑-1-甲酰胺(1.29 g, 6.47mmol)和 51b(2.27 g, 5.88 mol)溶解于 N,N-二甲基乙酰胺（30 mL），然后加入叔丁醇钾(1.98 g, 17.65mmol)，室温反应 4 小时， 然后将反应液缓慢的倒入水中（80mL），然后用乙酸乙酯萃取（50 mL×3），合并有机相，有机相再有饱和食盐水洗涤（50 mL×3），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤， 旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离，得到目标化合物 51c（1.22 g, 产率 40%）。

MS m/z (ESI):518.3[M+H]$^+$.

第五步：室温下，将 51c（20mL），然后加入甲磺酸(0.18 g, 1.88 mmol) ，加热至 60℃，反应 2 小时。冷却至室温， 然后用磷酸钾水溶液将 pH 值调节到 9，然后加入二碳酸二叔丁酯(0.51 g, 2.35 mmol)，室温搅拌 2 小时， LCMS 指示反应结束，然后将反应液倒入水中（40mL），然后用乙酸乙酯萃取（30 mL ×3），合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤（30

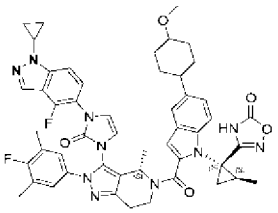
mL ×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤， 旋干， 粗产物用 Flash 柱色谱分离， 得到目标产物 51d（0.53 g, 产率 50%）。

MS m/z (ESI):454.2[M+H]$^+$.

第六步： 以 51d 和 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参考实施例 29 第二，第三，第四步，得到目标化合物。

MS m/z (ESI):921.4[M+H]$^+$.

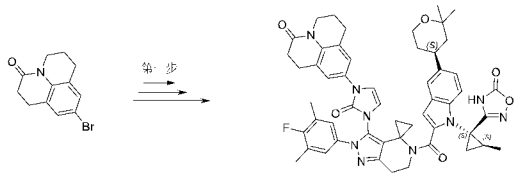
实施例 52



以 25c 为原料参考实施例 48 的合成方法得到产物.

MS m/z (ESI): 909.4[M+1].

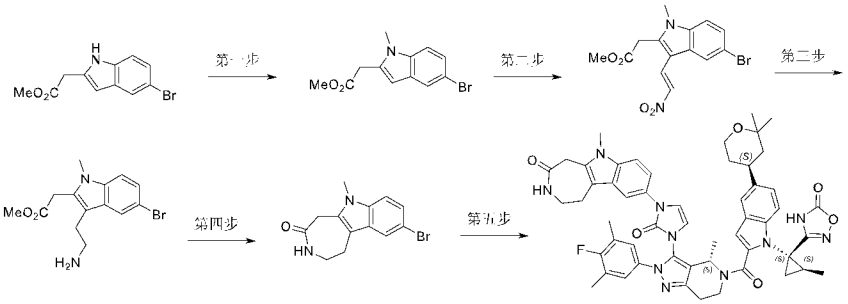
实施例 53



第一步： 以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原料，参考实施例 29 第二，第三，第四步，得到目标化合物。

MS m/z (ESI):932.3[M+H]+

实施例 54



第一步：将 2-（5-溴-1H-吲哚-2-基）乙酸甲酯(200 mg, 0.75 mmol)、氢化钠(36 mg, 1.49 mmol)、碘甲烷(127 mg, 0.90 mmol)分散于 DMF (10 mL)中，室温搅拌反应 4 小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化得到标题产物 2-（5-溴-1-甲基-1H-吲哚-2-基）乙酸甲酯(174 mg，产率：82.7%)。

MS m/z (ESI): 282.0，284.0[M+1]。

第二步：将 2-（5-溴-1-甲基-1H-吲哚-2-基）乙酸甲酯(174 mg, 0.62 mmol)、（E）-N，N-二甲基-2-硝基乙烯-1-胺(86 mg, 0.74 mmol)溶于 DCM (10 mL)和三氟乙酸(5 mL)的混合溶剂中，室温搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，粗品用二氯甲烷溶解，用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化得到产物（E）-2-（5-溴-1-甲基-3-（2-硝基乙烯基）-1H-吲哚-2-基）乙酸甲酯(186 mg，产率：85.4%)。

MS m/z (ESI): 353.0，355.0[M+1]。

第三步：将（E）-2-（5-溴-1-甲基-3-（2-硝基乙烯基）-1H-吲哚-2-基）乙酸甲酯(186 mg, 0.53 mmol)、钯碳(19 mg, 10% wt.)分散于乙醇(5 mL)中，氢气球压力下室温搅拌反应 5 小时。

将反应液经硅藻土过滤，滤液减压浓缩后，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化得到产物 2-（3-（2-氨基乙基）-5-溴-1-甲基-1H-吲哚-2-基）乙酸甲酯(151 mg，产率：88.2%)。

MS m/z (ESI): 325.0，327.0[M+1]。

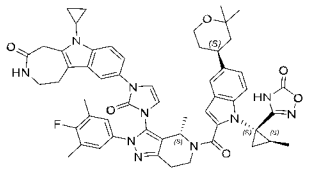
第四步：将 2-（3-（2-氨基乙基）-5-溴-1-甲基-1H-吲哚-2-基）乙酸甲酯(151 mg, 0.46 mmol)、对甲苯磺酸(268 mg, 1.39 mmol)溶于甲苯(5 mL)中，80 ℃ 搅拌反应 12 小时。将反应液冷却至室温，加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化得到产物 9-溴-6-甲基-2,3,5,6-四氢氮杂卓并[4,5-b]吲哚-4（1H）-酮(92 mg，产率：67.6%)。

MS m/z (ESI): 293.0，295.0[M+1]。

第五步：参考实施例 23 中第三步至第五步的合成方法，得到产物 3-（(1S，2S）-1-（5-（(S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（(S）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-3-（3-（6-甲基-4-氧代-1,2,3,4,5,6-六氢氮杂卓并[4,5-b]吲哚-9-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-噁二唑-5(4H）-酮。

MS m/z (ESI): 947.4[M+1]。

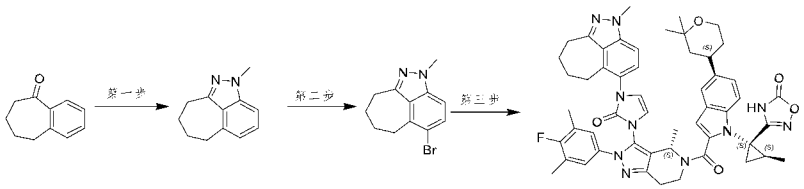
实施例 55



参考实施例 54 的合成方法得到目标产物。

MS m/z (ESI): 973.4[M+1]。

实施例 56



第一步 将甲基肼盐酸盐(2.97 g, 24.97 mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL) 中，在氮气保护下加入碳酸钾(1.73 g, 12.48 mmol) 。混合物于 25°C 下搅拌反应 15 分钟。后依次加入 6,7,8,9-四氢苯并[7]环烯-5-酮(1 g, 6.24 mmol)和乙酸(374.83 mg, 6.24 mmol) ，2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物 (3.90 g, 24.97 mmol)和乙酸铜(283.43 mg, 1.56 mmol)。混合物于 140°C 下搅拌反应 48 小时。混合物减压除去大部分溶剂，加入饱和食盐水（100mL），用乙酸乙酯（50mL×2）萃取，有机相合并，依次用饱和食盐水（50mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=3：1 洗脱），得到目标产物(0.26 g, 产率：22.36%) 。

MS m/z (ESI): 187.1[M+1].

第二步： 将 2-甲基-6,7,8,9-四氢-2H-环庚三烯并[cd]吲唑（0.26 g, 1.40 mmol) 溶解于二氯甲烷(15 mL) 中，在氮气保护下加入 N-溴代丁二酰亚胺(NBS)(273.30 mg, 1.54 mmol)。混合物于室温下搅拌反应 2 小时。混合物加入饱和食盐水（50mL）淬灭反应，有机相分离，用饱和食盐水（30mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100：0 到 60：40 洗脱），得到目标产物 (0.35 g,产率：94.56%)。

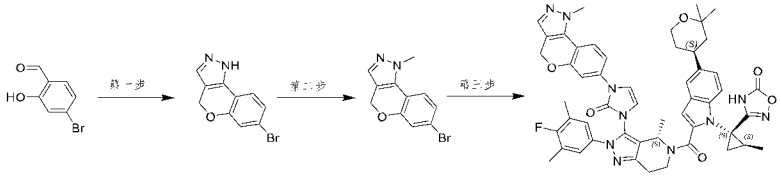
MS m/z (ESI):265.0 ，267.0[M+1].

第三步： 参照实施例 1，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 919.4[M+1].

Conjupro EX1005
Page 123 of 295

实施例 57



第一步： 以 4-溴-2-羟基苯(甲)醛为原料，参照 Tetrahedron Letters, 2018, vol. 59, # 15, p. 1501 - 1505，合成目标产物。

MS m/z (ESI): 251.0，253.0[M+1].

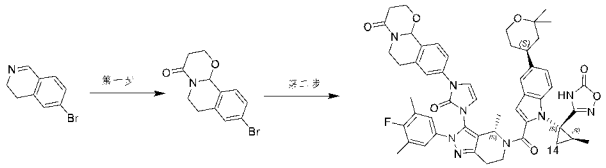
第二步：将 7-溴-1,4-二氢铬烯桥[4,3-c]吡唑(150 mg, 597.42 μmol)溶解于四氢呋喃(10 mL)中，在冰水浴冷却和氮气保护下，加入钠氢(28.67 mg, 716.91 μmol，60%w/w) 。混合物于 0°C 下搅拌反应 15 分钟。加入碘甲烷(127.20 mg, 896.13 μmol) 。混合物于 0°C 下搅拌反应 1 小时。混合物加入饱和食盐水（50mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（50mL）萃取，有机相合并，用饱和食盐水（50mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100：0 到 70：30 洗脱），得到目标产物(0.12 g, 产率：75.77%)。

MS m/z (ESI): 265.0，267.0[M+1].

第三步： 参照实施例 1，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 919.4[M+1].

实施例 58



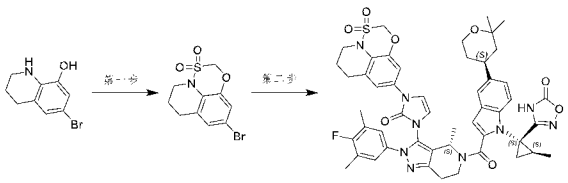
第一步： 以 6-溴-3,4-二氢异喹啉为原料，参照 Journal of Organic Chemistry, 2014, vol. 79, # 3, p. 1368 - 1376，合成目标产物。

MS m/z (ESI): 282.0，284.0[M+1].

第二步： 参照实施例 1，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 936.4[M+1].

实施例 59



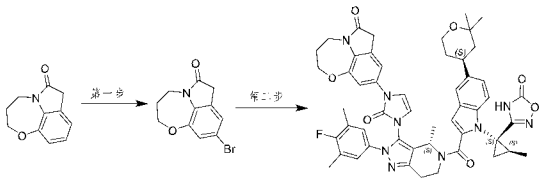
第一步： 以 6-溴-1,2,3,4-四氢喹啉-8-酚为原料，参照 European Journal of Medicinal Chemistry, 2015, vol. 90, p. 788 – 796，合成目标产物。

MS m/z (ESI): 304.0，306.0[M+1].

第二步： 参照实施例 1，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 958.4[M+1].

实施例 60



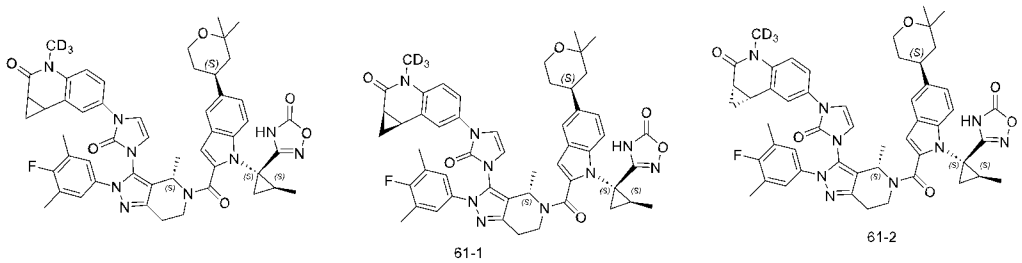
第一步： 参照实施例 56 第二步，合成目标化合物

MS m/z (ESI): 268.0，270.0[M+1].

第二步： 参照实施例 1，合成目标化合物。

MS m/z (ESI): 922.4[M+1].

实施例 61



61-1 61-2

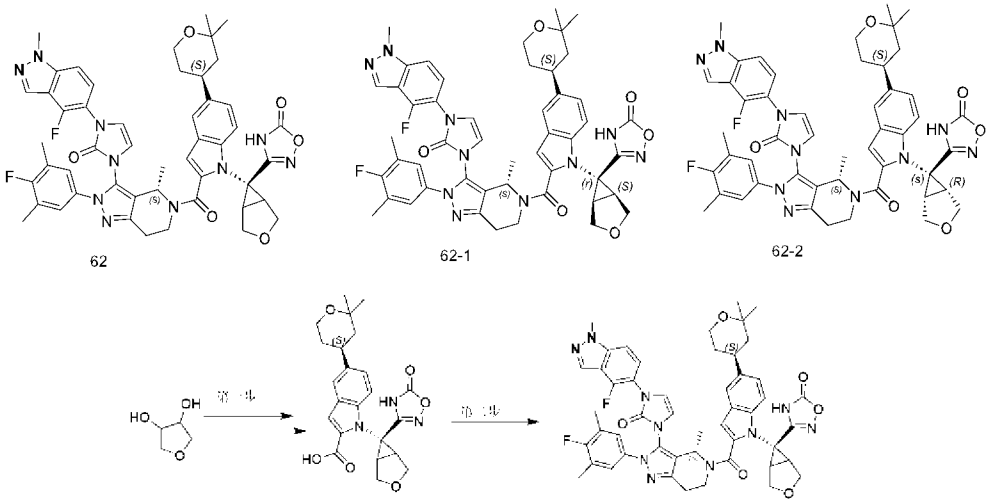
参考实施例 39 的合成方法得到产品。

MS m/z (ESI): 909.4[M+1].

将实施例 61 进行拆分得到 61-1 和 61-2。

MS m/z (ESI): 909.4[M+1].

实施例 62



62 62-1 62-2

第一步： 以 3,4-二羟基四氢呋喃为原料，参考实施例 40 得到目标化合物。

MS m/z (ESI):440.2[M+1].

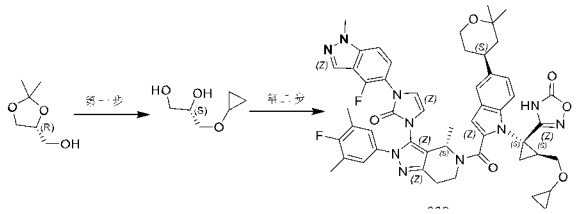
第二步： 以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(6-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料参考实施例 29 第二、三、四步得到目标产物。

MS m/z (ESI):911.4[M+1].

第三步：将 62 进行拆分得到 62-1 和 62-2。

MS m/z (ESI):911.4[M+1].

实施例 63



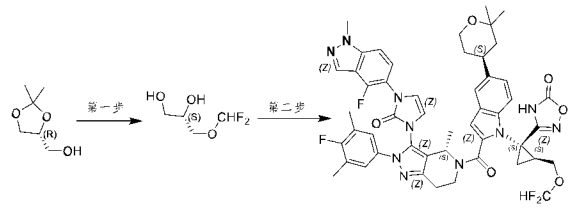
第一步： 将(R)-(2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-基)甲醇 (1 g, 7.57 mmol) 和溴代环丙烷(1.01 g, 8.32 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中，在氮气保护下加入碳酸钾(3.14 g, 22.70 mmol) 。混合物于 25°C 下搅拌反应 12 小时。反应液用饱和食盐水（50mL）淬灭，有机相分离，水相用二氯甲烷（30mL×2）萃取，有机相合并，有机相用饱和食盐水（30mL×5）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品 。将粗品溶解于 MeOH (15 mL) 中，在氮气保护下加入一水合对甲苯磺酸(0.144 g, 0.757 mmol) 。混合物于 25°C 下搅拌反应 3 小时。混合物减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100：0 到 10：90 洗脱），得到目标产物(0.3 g, 收率：30.00%)。

MS m/z (ESI): 133.1[M+1].

第二步： 参照实施例 40 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 939.4[M+1].

实施例 64

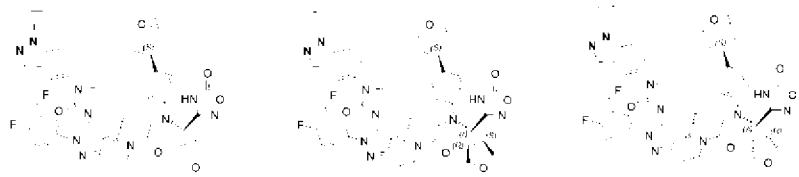


以(R)-(2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-基)甲醇和二氟碘甲烷为原料，参照实施例 63 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 949.4[M+1].

实施例 65

3-(4-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料参考实施例 29 第二步、第三步、第四步得到目标产物。

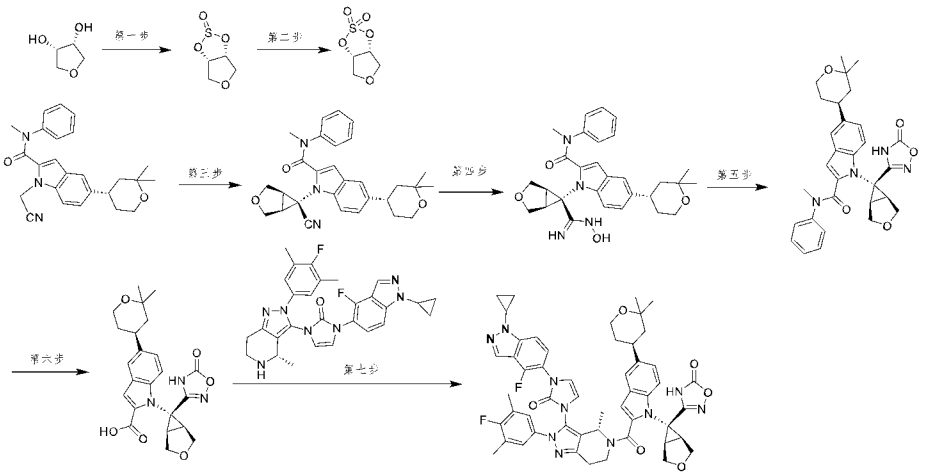
MS m/z (ESI):937.4[M+1].

将 65 进行拆分得到 65-1 和 65-2。

MS m/z (ESI):937.4[M+1].

实施例 65-1

3-((3R,4r,5S)-4-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



第一步： 将(3R,4S)-四氢呋喃-3,4-二醇(8 g, 76.85 mmol) 和三乙胺(31.10 g, 307.38 mmol, 42.87 mL) 溶解于二氯甲烷(150 mL) 中，在冰水浴冷却和氮气保护下，加入氯化亚砜(10.97 g, 92.22 mmol, 6.70 mL) 。混合物于 0°C 下搅拌反应 1 小时。反应液用饱和食盐水（130mL×2）洗涤，有机相分离，，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品 (11.5 g) 。粗品直接用于下一步。

第二步： 将(3aR,6aS)-四氢呋喃并[3,4-d][1,3,2]二噁噻唑 2-氧化物(11.5 g, 76.59 mmol) 溶解于二氯甲烷 (50 mL),乙腈 (50 mL) 和水(50 mL) 中，在冰水浴冷却和氮气保护下，加入高碘酸钠(32.76 g, 153.18 mmol) ，三氯化钌 (794.34 mg, 3.83 mmol) 。混合物于 0°C 下搅拌反应 2 小时。混合物过滤，固体用二氯甲烷（50mL）洗涤，液相加入饱和食盐水（50mL），用二氯甲烷（50mL×2）萃取，有机相合并，依次用饱和食盐水（50mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100：0 到 60：40 洗脱），得到目标产物(3aR,6aS)-四氢呋喃并[3,4-d][1,3,2]二噁噻唑 2,2-二氧化物 (4.8 g, 28.89 mmol, 产率：37.72%) 。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 5.45 - 5.33 (m, 2H), 4.42 - 4.28 (m, 2H), 3.81 - 3.68 (m, 2H).

第三步： 将(S)-1-(氰基甲基)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺(0.65 g, 1.62 mmol) 和(3aR,6aS)-四氢呋喃并[3,4-d][1,3,2]二噁噻唑 2,2-二氧化物 (806.97 mg, 4.86 mmol) 溶解于 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2-嘧啶酮(6 mL) 和四氢呋喃(6 mL) 中，在-40° C 和氮气保护下，加入二异丙基氨基锂 (2 M, 4.86 mL) 。混合物于-40°C 下搅拌反应 1 小时。混合物加入饱和食盐水（50mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（50mL）萃取，有机相合并，依次用饱和食盐水（50mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100：0 到 40：60 洗脱），得到目标产物 (0.4 g, 851.84 μmol, 产率：52.62%) 。

MS m/z (ESI):470.2 [M+1].

第四步： 将 1-((1R,5S,6r)-6-氰基-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺(0.51 g, 1.09 mmol) 和三乙胺 (329.70 mg, 3.26 mmol, 454.45 μL) 溶解于乙醇(10 mL) 中，氮气保护下，加入盐酸羟胺(150.95 mg, 2.17 mmol) 。混合物于 80°C 下搅拌反应 12 小时。反应液蒸干，用饱和食盐水（30mL）淬灭，水相用乙酸乙酯（30mL×2）萃取，有机相分离，有机相用饱和食盐水（30mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品(0.5 g) 。粗品直接用于下一步。

MS m/z (ESI):503.3 [M+1].

第五步： 将 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1R,5S,6r)-6-(N-羟基氨基甲亚胺酰基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺 (0.5 g, 994.82 μmol) 和 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(378.62 mg, 2.49 mmol, 371.20 μL) 溶解于四氢呋喃 (10 mL)

Conjupro EX1005
Page 127 of 295

中，氮气保护下，加入 N,N-羰基二咪唑(322.62 mg, 1.99 mmol) 。混合物于 55°C 下搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温，加入饱和食盐水（50mL）淬灭反应，继续搅拌 0.5 小时。混合物分液，水相用乙酸乙酯（50mL）萃取，有机相合并，饱和食盐水（50mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化（二氯甲烷：甲醇=100：0 到 95：5 洗脱），得到目标产物 (0.33 g, 624.29 μmol, 产率： 62.75%) 。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.95 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.08 (m, 4H), 5.92 (s, 1H), 4.77 - 4.64 (m, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 2H), 3.89 - 3.68 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 1.76 - 1.48 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

MS m/z (ESI): 529.2[M+1].

第六步： 将 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-1-((1R,5S,6r)-6-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基)-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺(60 mg, 113.51 μmol) 溶解于聚乙二醇 400 (1 mL) 中，氮气保护下，加入氢氧化钾(63.68 mg, 1.14 mmol) 。混合物于 160°C 下搅拌反应 1 小时。反应液冷却，用 1N 盐酸水溶液（1.5mL）淬灭，水相用二氯甲烷（30mL×2）萃取，有机相合并，有机相用饱和食盐水（30mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品。粗品直接用于下一步。

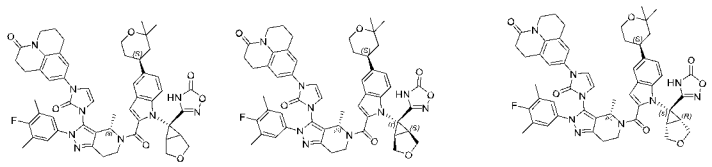
MS m/z (ESI): 440.2[M+1].

第七步： 将 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1R,5S,6r)-6-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基)-1H-吲哚-2-羧酸(19 mg, 43.23 μmol)，(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮 (17.83 mg, 34.59 μmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(22.35 mg, 172.94 μmol, 30.12 μL) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5 mL) 中，在氮气保护下加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(24.66 mg, 64.85 μmol) 。混合物于 15°C 下搅拌反应 12 小时。反应液粗品经制备高效液相色谱分离得产物(4 mg, 产率：9.68%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ [12.17 (s) and 11.53 (s), total 1H], 7.73 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.18 – 6.98 (m, 4H), 6.87 – 6.60 (m, 3H), [5.80 – 5.39 (m), 5.43 – 4.99 (m)，total 1H], 4.43 – 3.90 (m, 5H), 3.90 – 3.47 (m, 5H), 3.15-2.61 (m, 7H), 2.29 – 2.06 (m, 8H), 1.71 – 1.26 (m, 7H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

MS m/z (ESI): 937.4[M+1].

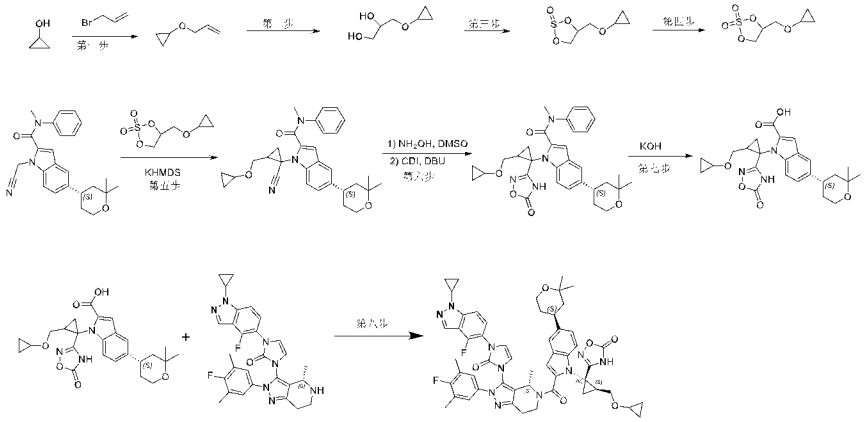
实施例 66



以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原料参考实施例 29 第二步、第三步、第四步得到目标产物。

MS m/z (ESI):948.4[M+1].

实施例 67



第一步： 0-5℃ 加入环丙醇(2 g, 34.43 mmol)，四氢呋喃 (40 mL)，氮气保护，分批加入钠氢 (2.76 g，68.88 mmol, 60%)，冰水浴下搅拌 35 分钟后，注入 3-溴丙-1-烯(8.32g, 68.88 mmol)，搅拌 10 分钟后撤去冰水浴，自然恢复至室温后加热回流过夜。反应液降至室温后倒入冰的饱和氯化铵水溶液（40 mL）淬灭，分层，分液得到有机相直接用于下一步反应。

第一步： 向上步有机相中加入水（55 mL）、锇酸钾二水合物（1.26 g，3.44 mmol）、铁氰化钾（33.6 g,10.32 mmol）和碳酸钾（14 g, 10.32 mmol），室温搅拌过夜。反应液中加入亚硫酸钠（5.3 g, 4.30 mmol），乙酸乙酯萃取，少量饱和氯化铵水溶液洗，饱和食盐水洗，干燥，浓缩，得油状物粗品。柱层析得到黄色油状物 3-环丙氧基丙烷-1,2-二醇（1.07 g，产率：23%）

MS m/z (ESI): 133.1[M+1].

第三步： 冰水浴控温，圆口烧瓶中加入 3-环丙氧基丙烷-1,2-二醇(876 mg, 6.61 mmol) 、四氯化碳(20 mL)、三乙胺(2.01g,19.82 mmol)，滴加氯化亚砜(1.18 g,9.91 mmol)，冰水浴下搅拌反应 3.5 小时。 TLC 显示反应完成，反应液中加入水（15 mL），二氯甲烷提取，水洗，饱和食盐水洗，干燥，浓缩得黑色油状物 4-(环丙氧基甲基)-1,3,2-二噁噻戊环 2-氧化(1.22 g，粗品)，粗品直接用于下一步反应。

第四步： 冰水浴下圆口烧瓶中加入 4-(环丙氧基甲基)-1,3,2-二噁噻戊环 2-氧化(1.18 g,6.61 mmol)、四氯化碳 (10 mL)、乙腈(10 mL)、水(10 mL)、高碘酸钠 (2.12 g,9.08 mmol) 、三氯化钌水合物(75 mg,302μmol)，搅拌 30 分钟后自然恢复至室温反应过夜。TLC 显示反应完成后，反应液中加入水（25 mL），二氯甲烷提取，水洗，饱和食盐水洗，干燥浓缩得油状物，柱层析得无色油状物 4-(环丙氧基甲基)-1,3,2-二噁噻戊环 2,2-二氧化(673 mg,收率 52.3%)。

第五步： 向三口烧瓶中投入(S)-1-(氰基甲基)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺(130 mg,0.324 mmol)、N,N-二甲基丙烯基脲 (3 mL)、4-(环丙氧基甲基)-1,3,2-二噁噻戊环 2,2-二氧化(188 mg,0.972 mmol)，氮气保护，0℃下将双(三甲基硅烷基)氨基钾(1.3 mmol,1.3 mL ,1M in THF)滴入，0℃搅拌反应 3 小时。LCMS 显示反应完成后。反应液中加入甲酸淬灭，加入水，乙酸乙酯萃取，合并后水洗两次，饱和 NaHCO3 水溶液洗一次，饱和食盐水洗，干燥，浓缩得油状物。柱层析得到 1-(1-氰基-2-(环丙氧基甲基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺 (127 mg，收率：78.8%)。

MS m/z (ESI):498.3 [M+1].

第六步： 圆口烧瓶中加入 1-(1-氰基-2-(环丙氧基甲基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺(127 mg, 255.21 μmol)、乙醇 (5 mL)、盐酸羟胺(35.47 mg, 510.42 μmol)、三乙胺(77.47 mg, 765.63 μmol)，氮气保护，90℃加热反应 2 小时。LCMS 显示反应完成后，加入乙酸乙酯（50mL）,水（10 mL*2）洗，饱和食盐水（10 mL*2 ）洗，干燥浓缩得到油状物。将上述油状物用 THF(10 mL)溶解，加入 N,N'-羰基二咪唑 (82.77 mg, 510.42μmol)、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(97.13 mg,638.03μmol)，55℃加热反应 4 小

时，LCMS 显示反应完成后，加入乙酸乙酯（30 mL）,水（10 mL*2）洗，饱和食盐水（10 mL*2 ）洗，干燥浓缩得到油状物，柱层析得到油状物 1-(2-(环丙氧基甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺（90 mg，收率 63.3%）。

MS m/z (ESI):557.3 [M+1].

第七步： 圆口烧瓶中加入 1-(2-(环丙氧基甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺 (90 mg, 161.68 μmol) 、聚乙二醇 400(6 mL) 和氢氧化钾 (181.08 mg, 3.23 mmol) ，外温 165℃加热反应 3 小时。LCMS 显示反应完成后，反应液降至室温，加水（10 mL），滴入盐酸（6N），用乙酸乙酯萃取，合并有机相后水洗，干燥，浓缩，经反相制备得到 1-(2-(环丙氧基甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸（12 mg 收率 15.9%）。

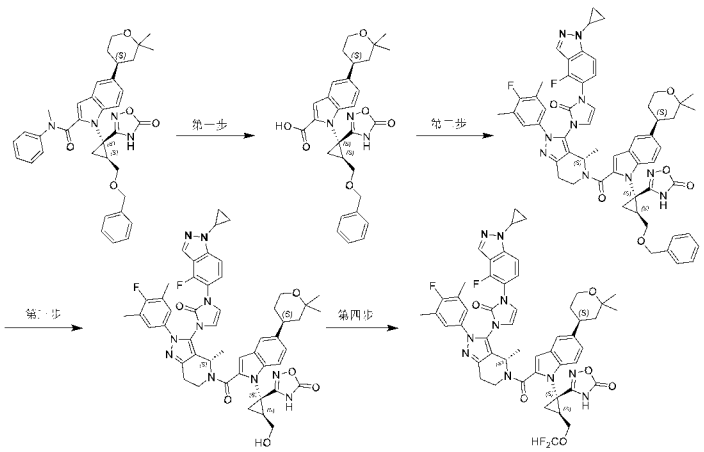
MS m/z (ESI): 468.2[M+1].

第八步： 向(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮 (15.88 mg, 30.80 μmol)，1-(2-(环丙氧基甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(12.00 mg, 25.67 μmol)的 DMF(3 mL)溶液中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(19.37 mg, 51.34 μmol)，N,N-二异丙基乙胺(9.95 mg,77.00μmol)，室温搅拌 12 小时，LCMS 显示反应完全，有目标产物的 MS，加水，DCM 萃取三次，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，制备色谱（酸性）分离，得到 3-((1S,2S)-2-(环丙氧基甲基)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(6.4 mg,产率：25.8%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ [12.27 (s) and 11.84 (s), total 1 H], 8.28 -8.16(m, 1H), 7.76-7.60 (m, 1H), 7.65 -7.35 (m, 3H), 7.28 -7.09 (m, 4H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.76-6.54 (m, 1H), 5.78 -5.55 (m, 1H), 5.40 -5.20 (m, 1H), 4.81-4.38 (m, 1H), 4.00 -3.63 (m, 4H), 3.19 -2.67 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.85 -1.46 (m, 6H), 1.32 -1.14 (m, 14H), 0.49-0.34 (m, 4H).

MS m/z (ESI): 965.4[M+1].

实施例 68



第一步： 将 1-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺(350 mg, 576.88 μmol)，KOH (323.69 mg, 5.77 mmol)和聚乙二醇(4 mL)的混合物在 165 °C 搅拌 3 小时，冷却至室温，

Conjupro EX1005
Page 130 of 295

LCMS 指示反应结束，反应液用稀盐酸（1N）中和，调节 pH 到 5-6，有固体析出，过滤，固体依次用水和石油醚洗涤，干燥，直接用于下一步，得到褐色固体(290 mg, 粗品)。

MS m/z (ESI):518.2 [M+1]

第二步： 向 1-(1-环丙基-4-氟-吲唑-5-基)-3-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基-苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]咪唑-2-酮(79.69 mg,154.57 μmol)，1-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(100 mg, 193.21μmol)的 DMF (5 mL)溶液中加入 HATU (145.78 mg, 386.42 μmol)，DIEA (74.91 mg, 579.63 μmol, 100.96 μL)，室温搅拌 12 小时，加水，DCM 萃取三次，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，得到淡黄色油状物经柱层析色谱（DCM/MeOH=10:1）分离，得到白色固体 (120 mg,产率：61.2%) 。

MS m/z (ESI): 1015.4[M+1]

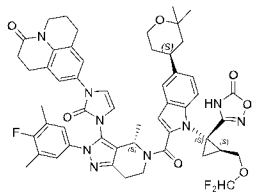
第三步： 将 3-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(120 mg, 0.12 mmol)溶于三氟乙酸(2 mL)中，将反应液加热至 80 ℃，搅拌反应 3 小时。将反应液冷却至室温，减压浓缩反应液，残余物以二氯甲烷溶解，饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液得黄色油状产物 (80 mg, 粗品)。

MS m/z (ESI): 925.4[M+1]

第四步： 向 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-(羟甲基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(50 mg,54.05 μmol)，[溴(二氟)甲基]-三甲基-硅烷(43.91 mg, 216.22 μmol)的 DCM (1 mL),水(1 mL)溶液中加入醋酸钾 (21.22 mg, 216.22 μmol)，室温搅拌 1 小时，加水，DCM 萃取三次，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，制备色谱（酸性）分离，得到目标产物 (0.43 mg,产率：0.8%)。

MS m/z (ESI): 975.4[M+1]

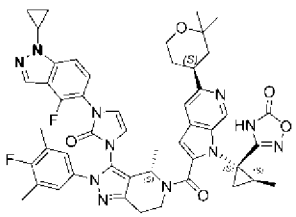
实施例 69



以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原料，参照实施例 64 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 986.4[M+1].

实施例 70

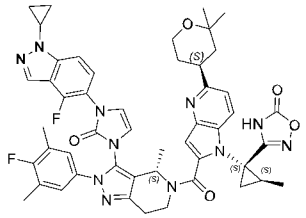


参照实施例 13 合成目标化合物。

MS m/z (ESI): 910.4[M+1].

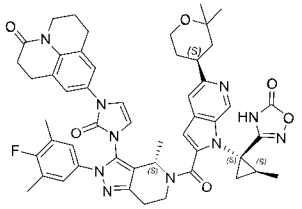
Conjupro EX1005
Page 131 of 295

实施例 71



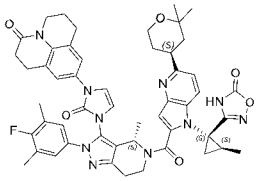
参照实施例 13 合成目标化合物。
MS m/z (ESI): 910.4[M+1].

实施例 72



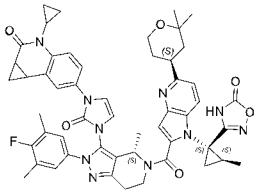
参照实施例 13 合成目标化合物。
MS m/z (ESI): 921.4[M+1].

实施例 73



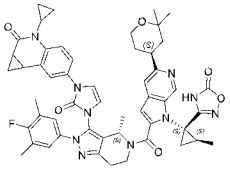
参照实施例 13 合成目标化合物。
MS m/z (ESI): 921.4[M+1].

实施例 74



参考实施例 39 的合成方法得到目标产物。
MS m/z (ESI): 933.4[M+1]。

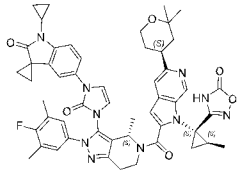
实施例 75



参考实施例 39 的合成方法得到目标产物。
MS m/z (ESI): 933.4[M+1]。

Conjupro EX1005
Page 132 of 295

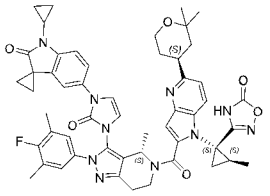
实施例 76



参考实施例 31 的合成方法得到目标产物。

MS m/z (ESI): 933.4[M+1]。

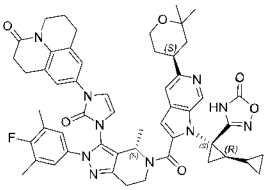
实施例 77



参考实施例 31 的合成方法得到目标产物。

MS m/z (ESI): 933.4[M+1]。

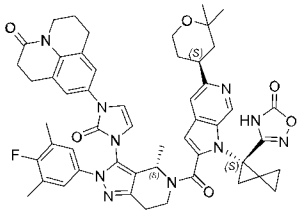
实施例 78



以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原料，参考实施例 46，得到目标化合物。

MS m/z (ESI):947.3[M+H]+

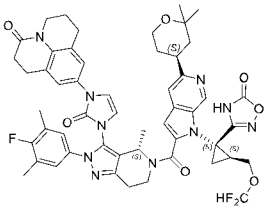
实施例 79



以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原料，参考实施例 50，得到目标化合物。

MS m/z (ESI):933.3[M+H]+

实施例 80

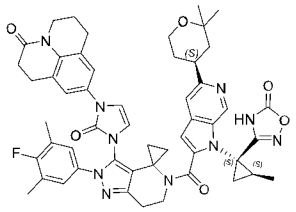


以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原料，参考实施例 64，得到目标化合物。

MS m/z (ESI):987.3[M+H]+

Conjupro EX1005
Page 133 of 295

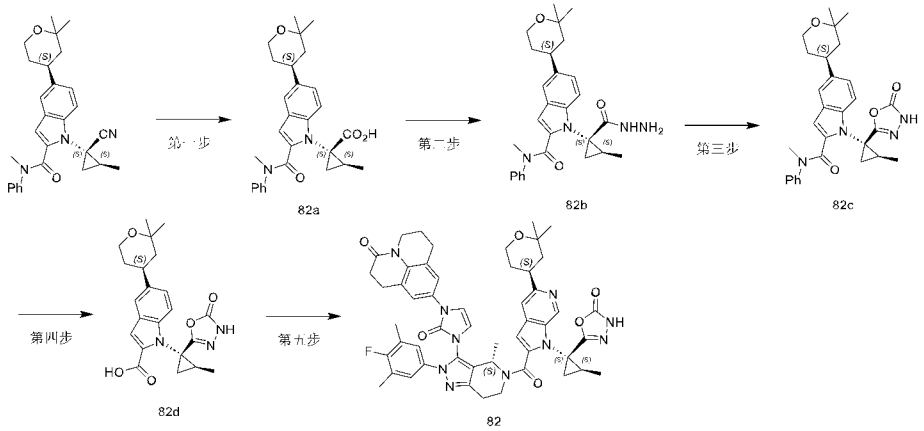
实施例 81



以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原料，参考实施例 51，得到目标化合物。

MS m/z (ESI):933.4[M+H]+

实施例 82



第一步：将 1-（(1S，2S）-1-氰基-2-甲基环丙基）-5-（(S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺(300 mg, 0.68 mmol)、氢氧化钠(136 mg, 3.41 mmol)溶于乙醇(5 mL)和水(5 mL)的混合溶剂中，100 ºC 搅拌反应 6 小时。向反应液中加入盐酸调 pH＝2，用二旅甲哇萃取(10 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化得到目标产物 (235 mg，产率：75%)。

MS m/z (ESI): 461.2[M+1].

第二步：将 82a (235 mg, 0.51 mmol) 、HATU (291 mg, 0.77 mmol) 、水合肼(33 mg, 1.02 mmol)、DIEA (196 mg, 1.53 mmol)溶于 DMF (10 mL) 中，室温下搅拌反应 3 小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化得到目标产物 (184 mg，产率：72%)。

MS m/z (ESI): 475.3[M+1]

第三步：将 82b (184 mg, 0.39 mmol) 、二氯亚砜 (51 mg, 0.43 mmol) 溶于甲苯(5 mL) 中，80 ºC 搅拌反应 1 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化得到目标产物 82c (131 mg，产率：68%)。

MS m/z (ESI): 501.2[M+1]

第四步：参考中间体 A 第五步的合成方法，得到目标产物 82d。

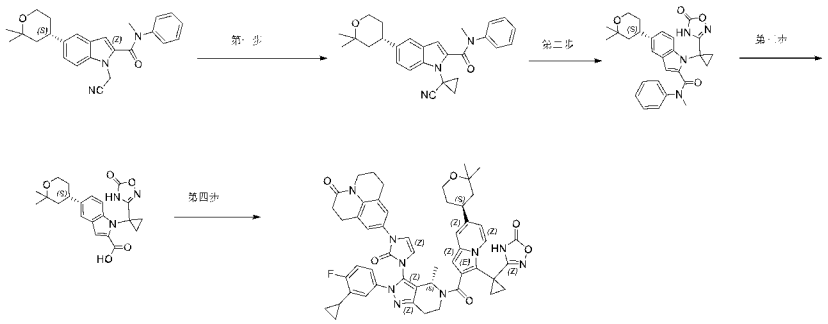
MS m/z (ESI): 412.2[M+1]

第五步：参考实施例 34 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 921.4[M+1]

Conjupro EX1005
Page 134 of 295

实施例 83



第一步： 冰浴下，将(S)-1-(氰基甲基)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺（0.80 g, 2 mmol）溶解于 N，N-二甲基甲酰胺（12 mL），置换氮气，然后加入钠氢（0.24 g, 6 mmol, 60% in minerol oil）,冰浴下搅拌 30 分钟，然后加入 1，2-二溴乙烷（0.56 g, 3 mmol），室温下搅拌 2 小时，LCMS 指示反应结束，反应液用饱和氯化铵溶液淬灭（20 mL），然后用乙酸乙酯萃取（15 mL×3），合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤（15 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离（PE: EA = 10:1-3:1 进行洗脱），得到目标产物为白色固体（0.34 g, 产率 40%）。

MS m/z (ESI):428.3[M+H]+

第二步： 室温下， 将(S)-1-(1-氰基环丙基)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺（0.34 g, 0.8 mmol） 溶解于乙醇 (5 mL)，然后依次加入三乙胺 (0.24 g, 2.4 mmol,)，盐酸羟胺 (0.11 g, 1.6 mmol)，置换氮气，加热至 90°C，反应 3 小时，LCMS 指示反应结束，冷却至室温，旋干，残留物用乙酸乙酯溶解（15 mL），然后依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤（10 mL×3），饱和食盐水洗涤（15 mL×3），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，然后将残留物溶解于四氢呋喃(5 mL)，然后依次加入 N，N-二羰基咪唑（0.23 g, 1.6 mmol）和 1，8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.36 g, 2.4 mmol)，置换氮气，加热至 55°C，反应 2 小时，LCMS 指示反应结束，冷却至室温，旋干，残留物用乙酸乙酯溶解（30 mL），，然后依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤（15 mL×2），，饱和食盐水洗涤（15 mL×2），，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离，得到目标化合物为白色固体（0.25 g, 产率 65%）。

MS m/z (ESI):487.3[M+H]+

第三步： 室温下，将(S)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-1-(1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺（0.25 g, 0.52 mmol）溶解于 PEG-400 (5 mL)，然后加入氢氧化钾 (0.29 g, 5.2 mmol)，置换氮气，然后加热至 165°C，反应三小时，冷却至室温，LCMS 指示反应结束，反应液用稀盐酸（6N）中和，调节 pH 到 5-6，有固体析出，过滤，固体依次用水和石油醚洗涤，空气干燥，将所得固体直接用于下一步（0.15 g, 产率 75%）。

MS m/z (ESI):398.2[M+H]+

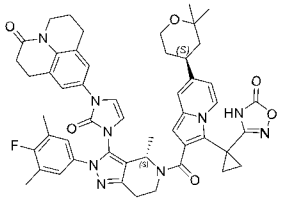
第四步：

参考实施例 29 第四步，得到目标产物。

MS m/z (ESI):918.4[M+H]+

Conjupro EX1005
Page 135 of 295

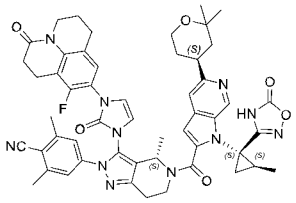
实施例 84



以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原料，参考实施例 83，得到目标化合物。

MS m/z (ESI):906.4[M+H]+

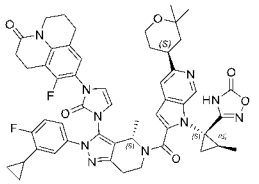
实施例 85



参照实施例 44 合成目标化合物。

MS m/z (ESI): 946.4[M+1].

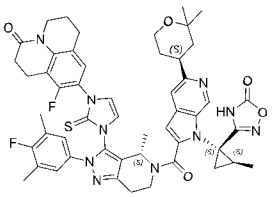
实施例 86



参照实施例 44 合成目标化合物。

MS m/z (ESI): 951.4[M+1].

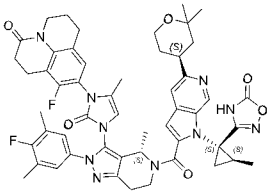
实施例 87



参照实施例 3 合成目标化合物。

MS m/z (ESI): 955.4[M+1].

实施例 88

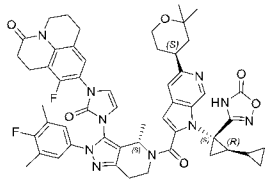


参照实施例 45 合成目标化合物。

MS m/z (ESI): 953.4[M+1].

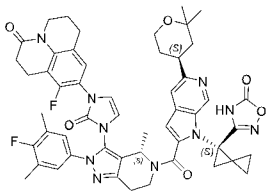
Conjupro EX1005
Page 136 of 295

实施例 89



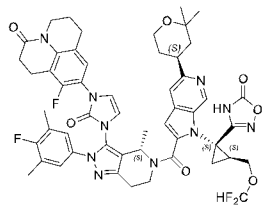
参照实施例 46 合成目标化合物。
MS m/z (ESI): 965.4[M+1].

实施例 90



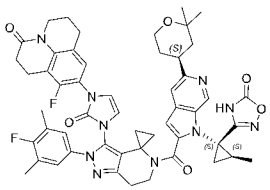
参照实施例 79 合成目标化合物。
MS m/z (ESI): 951.4[M+1].

实施例 91



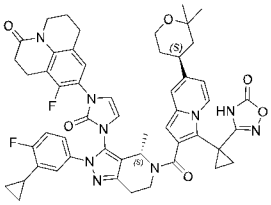
参照实施例 64 合成目标化合物。
MS m/z (ESI): 1005.4[M+1].

实施例 92



参照实施例 16 合成目标化合物。
MS m/z (ESI): 951.4[M+1].

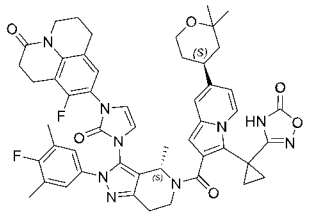
实施例 93



参照实施例 44 合成目标化合物。
MS m/z (ESI): 936.4[M+1].

Conjupro EX1005
Page 137 of 295

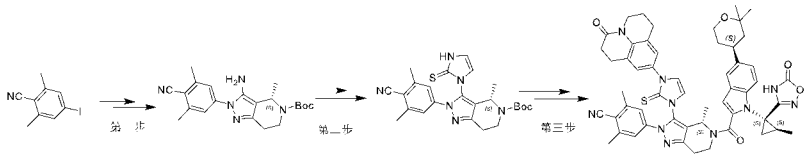
实施例 94



参照实施例 44 合成目标化合物。

MS m/z (ESI): 924.4[M+1].

实施例 95



第一步

以 4-碘-2,6-二甲基苄腈为原料参考中间体 B 第三步的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 382.2[M+1].

第二步

以（S）-3-氨基-2-（4-氰基-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯为原料参考实施例 3 第一步的合成得目标产物。

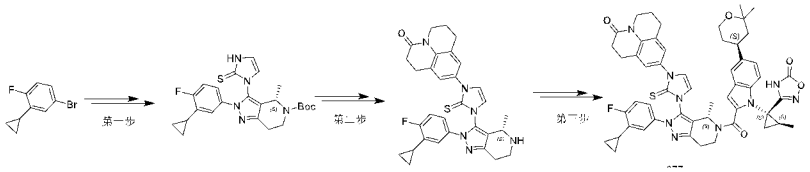
MS m/z (ESI): 465.2[M+1].

第三步

以（S）-2-（4-氰基-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-3-（2-硫氧基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯为原料参考实施例 25 第二至第四步的合成并将 5-溴-1-环丙基-4-氟吲唑替换成 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H，5H-吡啶并[3,2-1-ij]喹啉-5-酮得目标产物。

MS m/z (ESI): 943.4[M+1].

实施例 96



第一步：以 4-溴-2-环丙基-1-氟苯为原料参考实施例 95 第一步和第二步的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 470.1[M+1].

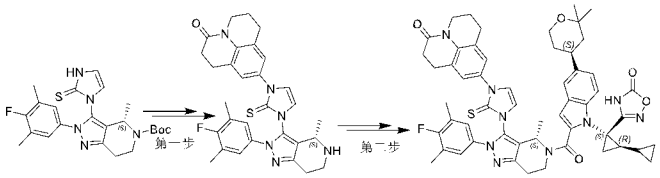
第二步：以（S）-2-（3-环丙基-4-氟苯基）-4-甲基-3-（2-硫氧基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯为原料参考实施例 25 第二至第三步的合成方法并将 5-溴-1-环丙基-4-氟吲唑替换成 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H，5H-吡啶并[3,2-1-ij]喹啉-5-酮得目标产物。

MS m/z (ESI): 555.2[M+1].

第三步：以（S） -9-（3-（2-（3-环丙基-4-氟苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基）-2-硫氧基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-2,3,6,7-四氢-1H，5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原料参考实施例 25 第四步的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 948.4[M+1].

实施例 97



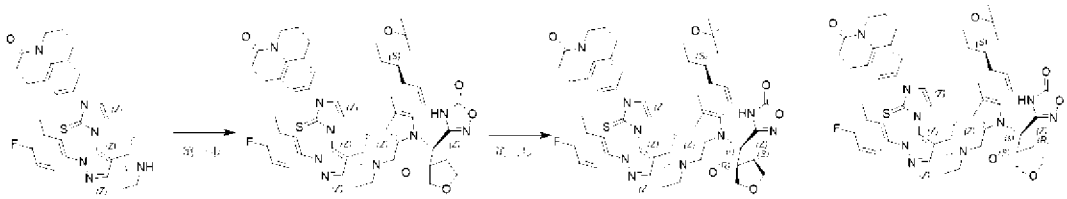
第一步：以（S）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-3-（2-硫氧基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯为原料参考实施例 25 第二和第三步的合成方法并将 5-溴-1-环丙基-4-氟吲唑替换成 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H，5H-吡啶并[3,2-1-ij]喹啉-5-酮得目标产物。

MS m/z (ESI): 543.2[M+1].

第二步：以（S） -9-（3-（2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基）-2-硫氧基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-2,3,6,7-四氢-1H，5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮和 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1R,2S)-2-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料参考实施例 25 第四步的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 962.4[M+1].

实施例 98



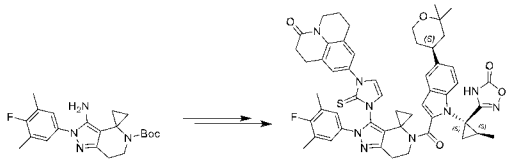
第一步：以（S） -9-（3-（2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基）-2-硫氧基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-2,3,6,7-四氢-1H，5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮和 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(6-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料参考实施例 25 第四步的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 964.3 [M+1].

第二步化合物 98 经手性拆分后得标题产物 98-1 和 98-2。

MS m/z (ESI): 964.3 [M+1].

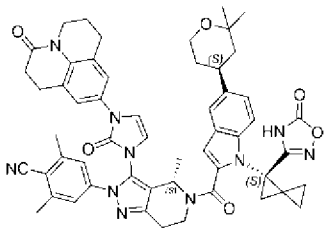
实施例 99



以叔-丁基 3'-氨基-2'-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,4'-吡唑并[4,3-c]吡啶]-5'(2'H)-羧酸酯为原料参考实施例 95 第二和第三步的合成得目标产物。

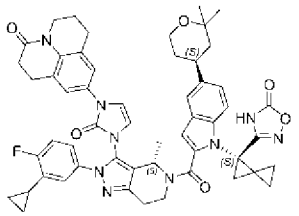
MS m/z (ESI): 948.4 [M+1].

实施例 100

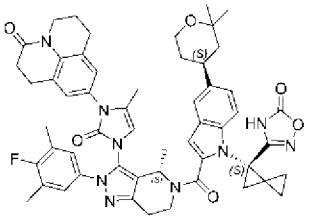


参考实施例 403 的合成方式得到目标产物。
MS m/z (ESI):939.4[M+1].

实施例 101

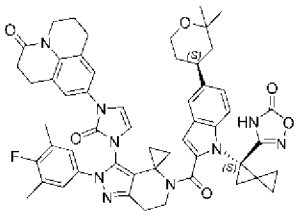


参考实施例 22 的合成方式得到目标产物。
MS m/z (ESI):944.4[M+1].



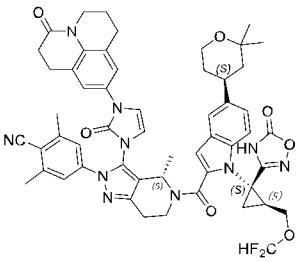
参考实施例 406 的合成方式得到目标产物。
MS m/z (ESI): 946.4[M+1].

实施例 103



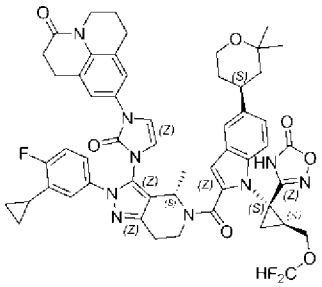
参考实施例 51 的合成方式，得到目标化合物。
MS m/z (ESI):944.4[M+1].

实施例 104



参考实施例 403 的合成方式，得到目标化合物。
MS m/z (ESI): 993.4[M+1].

实施例 105

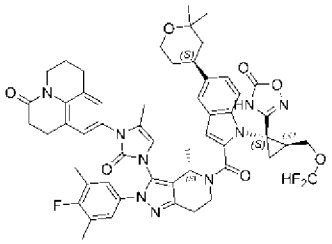


参考实施例 22 的合成方式得到目标产物。

Conjupro EX1005
Page 140 of 295

MS m/z (ESI): 998.4[M+1].

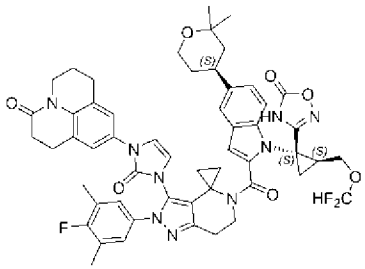
实施例 106



参考实施例 406 的合成方式得到目标产物。

MS m/z (ESI):1000.4 [M+1].

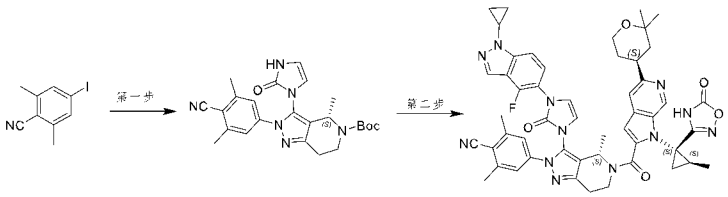
实施例 107



参考实施例 51 的合成方式，得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 998.4[M+1].

实施例 108



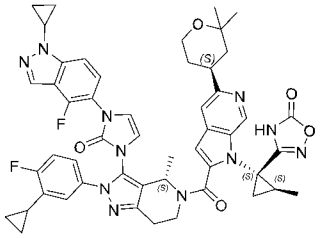
第一步： 以 4-碘-2,6-二甲基苯甲腈为原料，参照中间体 B 的合成目标产物。

MS m/z (ESI): 449.2[M+1].

第二步： 参照实施例 25 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 917.4[M+1].

实施例 109

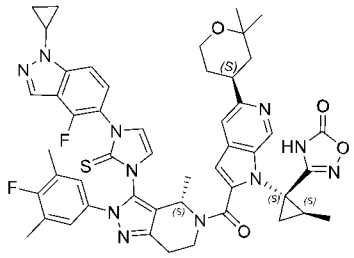


以 2-环丙基-1-氟-4-碘苯为原料，参照实施例 108 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 922.4[M+1].

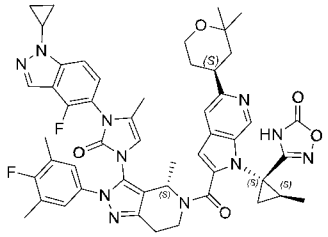
Conjupro EX1005
Page 141 of 295

实施例 110



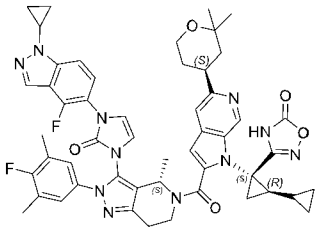
以 1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-胺为原料，参照实施例 3 合成目标产物。
MS m/z (ESI): 926.4[M+1].

实施例 111



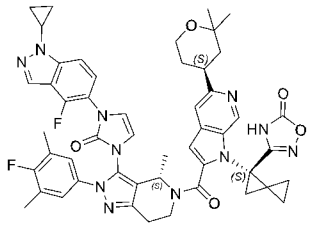
以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参照实施例 45 合成目标产物。
MS m/z (ESI): 924.4[M+1].

实施例 112



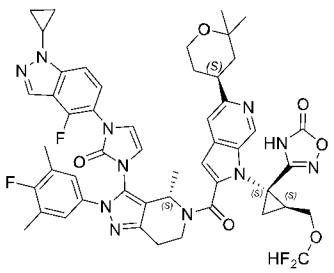
以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参照实施例 40 合成目标产物。
MS m/z (ESI): 936.4[M+1].

实施例 113



以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参照实施例 5 合成目标产物。
MS m/z (ESI): 922.4[M+1].

实施例 114

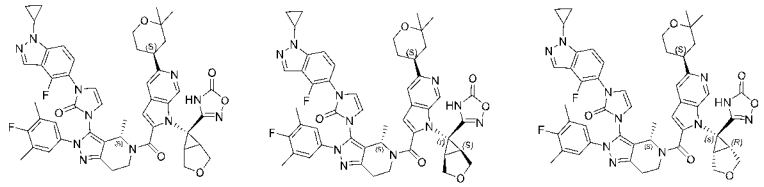


Conjupro EX1005
Page 142 of 295

以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参照实施例 64 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 976.4[M+1].

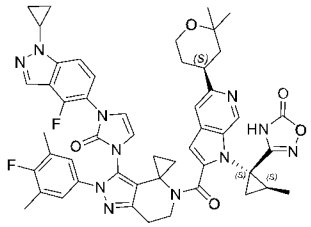
实施例 115



以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参照实施例 62 合成目标产物，并手性拆分得到 115-1 和 115-2。

MS m/z (ESI): 938.4[M+1].

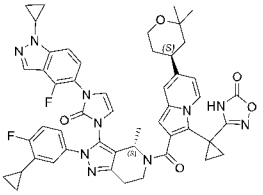
实施例 116



参照实施例 110 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 922.4[M+1].

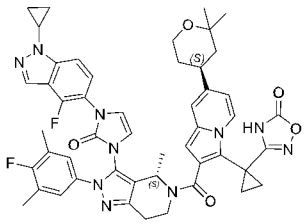
实施例 117



参照实施例 109 和 6 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 907.4[M+1].

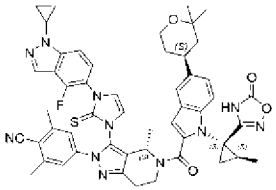
实施例 118



以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参照实施例 6 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 895.4[M+1].

实施例 119

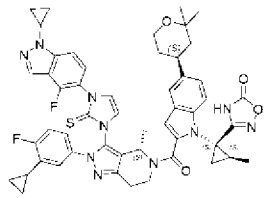


以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参考实施例 4，最终得到目标产物。

Conjupro EX1005
Page 143 of 295

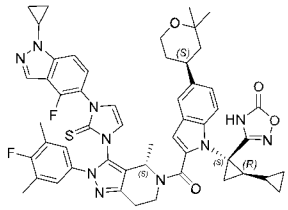
MS m/z (ESI): 932.4[M+1].

实施例 120



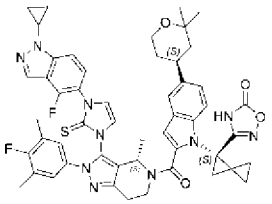
以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参考实施例 4，最终得到目标产物。
MS m/z (ESI): 937.3[M+1].

实施例 121



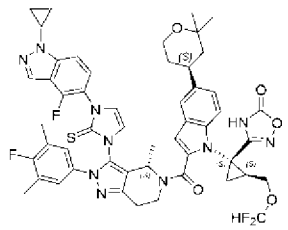
以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参考实施例 46，最终得到目标产物。
MS m/z (ESI): 951.4[M+1].

实施例 122



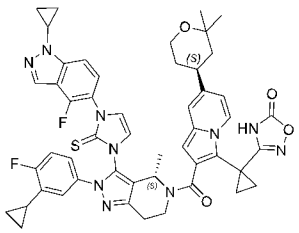
以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参考实施例 46，最终得到目标产物。
MS m/z (ESI): 937.4[M+1].

实施例 123



以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参考实施例 64，最终得到目标产物。
MS m/z (ESI): 991.4[M+1].

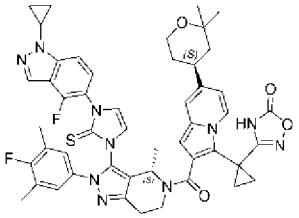
实施例 124



以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参考实施例 47，最终得到目标产物。
MS m/z (ESI): 923.3[M+1].

Conjupro EX1005
Page 144 of 295

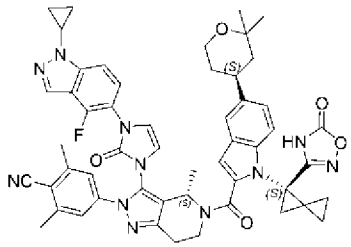
实施例 125



以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参考实施例 47，最终得到目标产物。

MS m/z (ESI): 911.3[M+1].

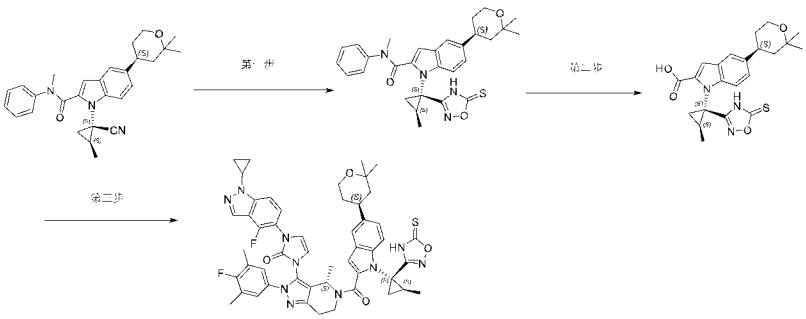
实施例 126



以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑，叔-丁基 (S)-2-(4-氰基-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯和 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((S)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[2.2]戊烷-1-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料参考实施例 29 得到产物。

MS m/z (ESI): 928.4[M+1].

实施例 127



第一步： 室温下， 将 1-((1S,2S)-1-氰基-2-甲基环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺（0.44 g, 1 mmol） 溶解于乙醇 (6 mL)，然后依次加入三乙胺 (0.30 g, 3 mmol,)，盐酸羟胺 (0.14 g, 2 mmol)，置换氮气，加热至 90°C，反应 3 小时，LCMS 指示反应结束，冷却至室温，旋干，残留物用乙酸乙酯溶解（15 mL），然后依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤（10 mL ×3），饱和食盐水洗涤（15 mL ×3），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，然后将残留物溶解于四氢呋喃(5 mL)，然后依次加入 N，N-硫羰基二咪唑（0.36 g, 2 mmol）和 1，8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.45 g, 3 mmol)，置换氮气，加热至 55°C，反应 2 小时，LCMS 指示反应结束，冷却至室温，旋干，残留物用乙酸乙酯溶解（30 mL），然后依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤（15 mL ×2），，饱和食盐水洗涤（15 mL ×2），，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离，得到目标化合物为白色固体（0.28 g, 产率 55%）。

MS m/z (ESI): 517.2[M+H]+

第二步： 室温下，将 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-硫代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺（0.28 g, 0.55 mmol）溶解于 PEG-400 (6 mL)，然后加入氢氧化钾 (0.31 g, 5.5 mmol)，置换氮气，然后加热至 165°C，反

Conjupro EX1005
Page 145 of 295

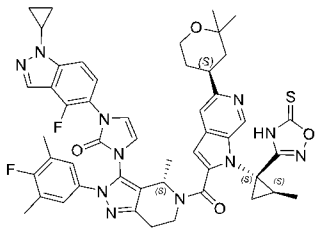
应三小时，冷却至室温，LCMS 指示反应结束，反应液用稀盐酸（6N）中和，调节 pH 到 5-6，有固体析出，过滤，固体依次用水和石油醚洗涤，空气干燥，将所得固体直接用于下一步（0.16 g, 产率 70%）。

MS m/z (ESI):428.2[M+H]+

第三步： 以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-硫代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料，参考实施例 25 第四步得到目标化合物。

MS m/z (ESI):925.4[M+H]+

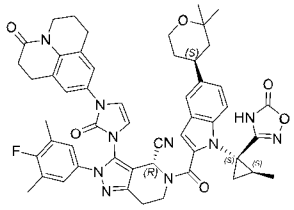
实施例 128



以乙基 5-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸酯为原料为原料，参考实施例 13 和实施例 448，得到目标化合物。

MS m/z (ESI):926.4[M+H]+

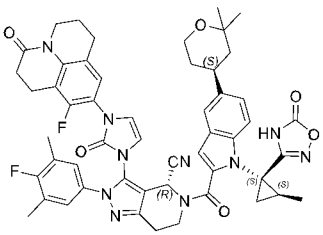
实施例 129



以参考 407 的合成方式得到目标化合物。

MS m/z (ESI):931.4[M+H]+。

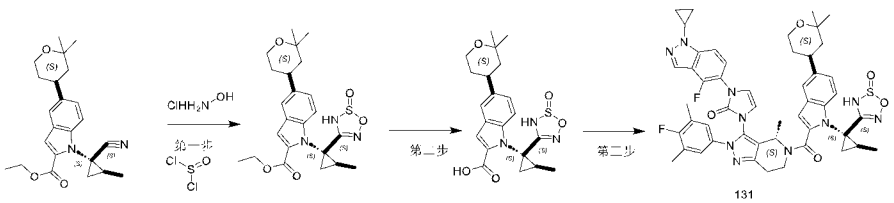
实施例 130



以参考 407 的合成方式得到目标化合物。

MS m/z (ESI):949.4[M+H]+

实施例 131



第一步：以 1-((1S,2S)-1-氰基-2-甲基环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 为原料参考中间体 A 第四步的合成方法并将羰基二咪唑替换成二氯亚砜得目标产物。

MS m/z (ESI): 460.1[M+1].

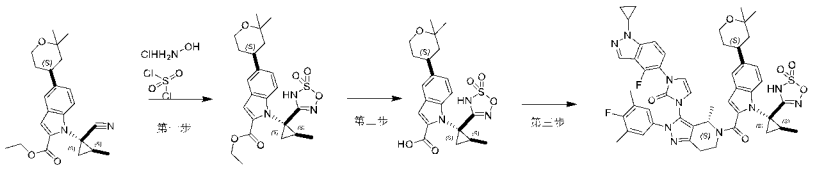
第二步：以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(2-羟基-3H-1,2,3,5-噁噻二唑-4-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯为原料参考中间体 A 第五步的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 432.1[M+1].

第三步：以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(2-羟基-3H-1,2,3,5-噁噻二唑-4-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸和(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮为原料参考实施例 25 第四步的合成方法得目标。

MS m/z (ESI): 929.3[M+1].

实施例 132



第一步：以 1-((1S,2S)-1-氰基-2-甲基环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 为原料参考中间体 A 第四步的合成方法并将羰基二咪唑替换成磺酰氯得目标产物。

MS m/z (ESI): 476.1[M+1].

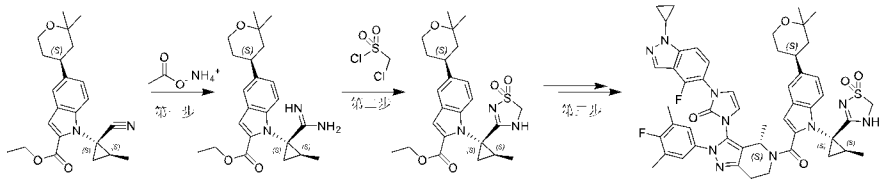
第二步：以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-1-(2,2-二羟基-3H-1,2,3,5-噁噻二唑-4-基)-2-甲基环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯为原料参考中间体 A 第五步的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 448.1[M+1].

第三步：以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-1-(2,2-二羟基-3H-1,2,3,5-噁噻二唑-4-基)-2-甲基环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸和(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮为原料参考实施例 25 第四步的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 945.3[M+1].

实施例 133



第一步将 1-((1S,2S)-1-氰基-2-甲基环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (1 g，2.63 mmol)，乙酸铵(202.7 mg，2.63 mmol)溶解于 10 mL DMF 中，在 100℃回流反应 12 小时。反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物(洗脱剂：二氯甲烷：甲醇=10：1)，得到目标产物(260 mg，黄色固体)，产率：24.8%。

MS m/z (ESI): 398.2 [M+1]

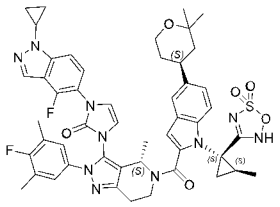
第二步：将 1-((1S,2S)-1-氨基甲亚胺酰基-2-甲基环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (260 mg，654.06 μmol)，三乙胺(198.56 mg，1.96 mmol)溶解于 5 mL DCM 中，然后慢慢加入氯甲磺酰氯 (97.44 g，654.06 μmol)的二氯甲烷溶液，反应液在室温下搅拌 10 小时。反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物(洗脱剂：二氯甲烷：甲醇=10：1)，得到目标产物(110 mg，黄色固体)，产率：35.5%。

MS m/z (ESI): 474.2 [M+1]

第三步：以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-1-(1,1-二羟基-4,5-二氢-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-甲基环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯为原料参考实施例 25 的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 943.3[M+1].

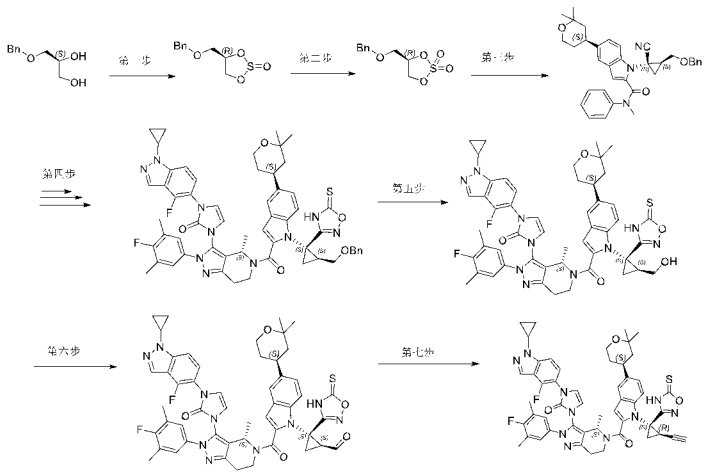
实施例 134



以 1-((1S,2S)-1-氰基-2-甲基环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 为原料参考实施例 132 的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 945.3[M+1].

实施例 135



第一步： 冰浴下，将(2S)-3-苄氧基丙烷-1,2-二醇 (5 g, 27.44 mmol) 溶解于二氯甲烷（100 mL），然后加入三乙胺(11.11 g, 109.76 mmol, 15.31 mL)，然后缓慢滴加二氯亚砜(4.90 g, 41.16 mmol, 2.99 mL)，冰浴下搅拌一小时，LCMS 显示反应完全，反应液加水淬灭（150 mL），然后用二氯甲烷萃取（100mL×3），合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤（100mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干得到目标产物(6 g, crude) 。

第二步： 冰浴下，将(4R)-4-((苄氧基)甲基)-1,3,2-二噁噻戊环 2-氧化 (6 g, 26.29 mmol) 溶解于乙腈(90 mL) 和 Water (10 mL)，然后加入高碘酸钠(8.43 g, 39.43 mmol)，氯化水合物钌(296.29 mg, 1.31 mmol)，室温下搅拌三小时， LCMS 指示反应结束，反应液加水淬灭（150 mL），然后用二氯甲烷萃取（100mL×3），合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤（100mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，粗产物用 Flash 柱色谱分离（PE/EA=4:1）。得到目标化合物(5 g, 产率 55%) 。

第三步： 冰浴下，将 1-(氰基甲基)-5-[(4S)-2,2-二甲基四氢吡喃-4-基]-N-甲基-N-苯基-吲哚-2-甲酰胺(0.5 g, 1.25 mmol) 溶解于 DMPU (15 mL)，然后加入(R)-4-((苄氧基)甲基)-1,3,2-二噁噻戊环 2,2-二氧化(1.06 g, 4.36 mmol)，置换氮气，然后缓慢滴加六甲基二硅基胺基钾（1.0M, 5.6 mL)，滴加结束后，反应液在冰浴下搅拌 2 小时，LCMS 指示反应结束，反应液用饱和氯化铵溶液淬灭（20 mL），然后加入饱和食盐水（20 mL），反应液用乙酸乙酯萃取（30mL×3），合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱层析分离，得到目标

Conjupro EX1005
Page 148 of 295

化合物为淡黄色固体（0.48 g, 产率 70.4%）。

第四步： 参考实施例 127 第一，第二，第三步得到目标产物。

MS m/z (ESI): 1031.4[M+H]+.

第五步： 室温下，将 1-((S)-5-(1-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-(5-硫代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羰基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮 (0.20 g, 0.19 mmol) 溶解于二氯甲烷（5 mL），然后滴加三氯化硼(1.0M, 1 mL)，室温搅拌一小时，LCMS 指示反应结束，反应液用饱和碳酸氢钠溶液淬灭（10 mL）， 反应液用二氯甲烷萃取（15 mL ×3），合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用反相制备色谱纯化，得到目标产物（0.10 g, 产率 55%）。

MS m/z (ESI): 941.4[M+H]+.

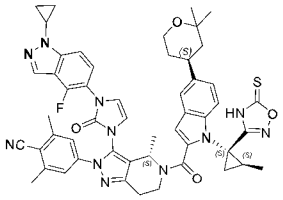
第六步： 室温下，将 1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-((S)-5-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-(羟甲基)-1-(5-硫代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羰基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮(0.10 g, 0.11 mmol) 溶解于二氯甲烷（5 mL），然后加入 Dess-Martin(0.09 g, 0.22 mmol)，室温搅拌 14 小时，LCMS 指示反应结束，反应液用二氯甲烷稀释（20 mL），然后依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤（15 mL ×2），饱和食盐水洗涤（15 mL ×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离，得到目标化合物（0.06 g, 产率 60%）。

MS m/z (ESI): 939.4[M+H]+.

第七步： 室温下，将(1S,2S)-2-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-(5-硫代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙烷-1-甲醛(0.06 g, 0.06 mmol)溶解于甲醇（3 mL），然后加入 1-重氮基-1-二甲氧基磷基-丙烷-2-酮(0.02 g, 0.1 mmol)和碳酸钾(0.02 g, 0.14 mmol)，室温搅拌 5 小时，LCMS 指示反应结束，反应液用饱和食盐水淬灭（20 mL ），然后用乙酸乙酯萃取（15 mL ×3），合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用反相制备色谱纯化，得到目标化合物（0.02 g, 产率 35.7%）。

MS m/z (ESI): 935.4[M+H]+.

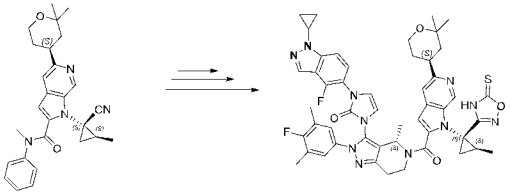
实施例 136



以中间体 G 为原料，参考实施例 25 和实施例 127 ，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 932.4[M+H]+.

实施例 137

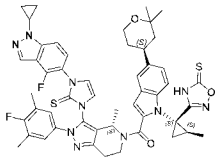


以 1-((1S,2S)-1-氰基-2-甲基环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基

-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺为原料，参考实施例 127，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 926.2[M+H]+.

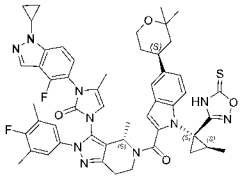
实施例 138



参考实施例 3 和实施例 127，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 941.4[M+H]+.

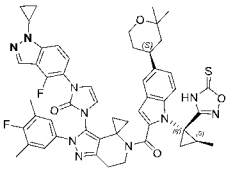
实施例 139



参考实施例 45 和实施例 127，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 939.4[M+H]+.

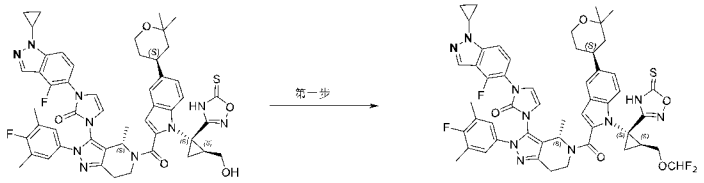
实施例 140



参考实施例 51 和实施例 127，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 937.4[M+H]+.

实施例 141

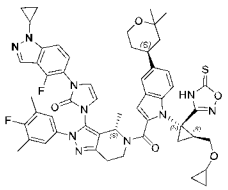


第一步： 将 1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-((S)-5-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-(羟甲基)-1-(5-硫代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羰基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮 (0.05 g, 0.053 mmol) 溶解于二氯甲烷(2 mL)，然后加入醋酸钾(0.02 g, 0.212 mmol)，然后滴加(溴二氟甲基)三甲基硅烷(0.022 g, 0.11 mmol) ,室温搅拌 12 小时，LCMS 指示反应结束， 反应液加水淬灭(5 mL)，然后用二氯甲烷萃取（10 mL ×3），合并有机相， 有机相用饱和食盐水洗涤（10 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥， 过滤， 旋干残留物用反相制备色谱纯化得到目标化合物（0.01 g, 产率 19%）。

MS m/z (ESI): 991.4[M+H]+.

实施例 142

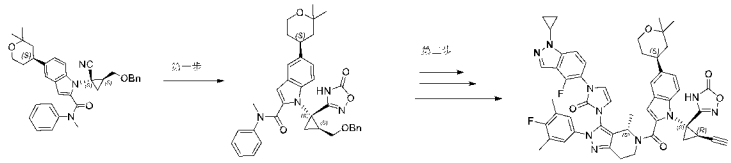
Conjupro EX1005
Page 150 of 295



参考实施例 63 和实施例 135，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 981.4[M+H]+.

实施例 143



第一步：1-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺

室温下， 将 1-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-氰基环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺（0.55 g, 1 mmol） 溶解于乙醇 (8 mL)，然后依次加入三乙胺 (0.30 g, 3 mmol,)，盐酸羟胺 (0.14 g, 2 mmol)，置换氮气，加热至 90°C，反应 3 小时，LCMS 指示反应结束，冷却至室温，旋干，残留物用乙酸乙酯溶解（15 mL），然后依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤（10 mL ×3），饱和食盐水洗涤（15 mL ×3），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，然后将残留物溶解于四氢呋喃(5 mL)，然后依次加入 N，N-羰基二咪唑（0.32 g, 2 mmol）和 1，8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.45 g, 3 mmol)，置换氮气，加热至 55°C，反应 2 小时，LCMS 指示反应结束，冷却至室温，旋干，残留物用乙酸乙酯溶解（30 mL），然后依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤（15 mL ×2），饱和食盐水洗涤（15 mL ×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离，得到目标化合物为白色固体（0.42 g, 产率 70%）。

MS m/z (ESI): 607.3[M+H]+.

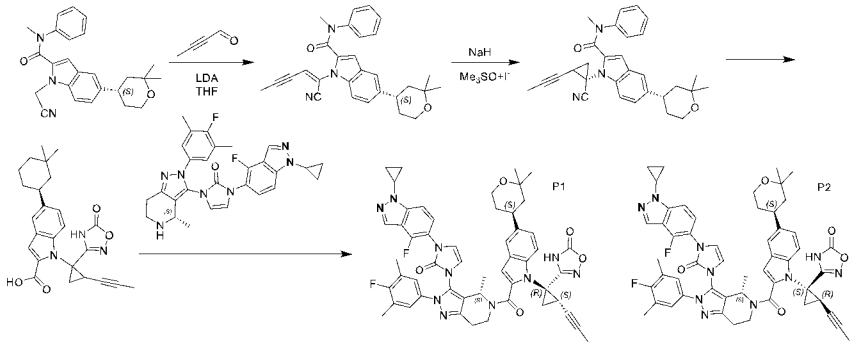
第二步：3-((1S,2R)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-乙炔基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 1-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺为原料，参考实施例 127 第二步，第三步和实施例 135 第五步，第六步，第七步，得到目标化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [12.49 (s) and 11.96 (s), total 1H], 8.29 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.54-7.27 (m, 4H), 7.20-7.08 (m, 3H), 6.98-6.74 (m, 2H), [5.77-5.60 (m) and 5.33-5.17 (m), total 1H], [4.82-4.69 (m) and 4.51-4.35 (m), total 1H], 3.88-3.78 (m, 1H), 3.72-3.47 (m, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.17-3.01 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.01-1.95 (m, 1H),1.67-1.49 (m, 6H), 1.38-1.27 (m, 5H), 1.18-1.13 (m, 7H).

MS m/z (ESI): 919.4[M+H]+.

实施例 144



第一步：(S)-1-(1-氰基戊-1-烯-3-炔-1-基)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺

将 (S)-1-(氰基甲基)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺 (1.8 g, 4.48 mmol) 和丁-2-炔醛 (915.56 mg, 13.45 mmol) 溶解于无水四氢呋喃(18 mL) 中，氮气保护-40 °C 下，加入二异丙基氨基锂 (2 M, 4.48 mL)。混合物于-40 °C 下搅拌反应 2 小时。反应液缓慢升到室温。LCMS 显示有目标产物生成。将粗品反应液直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 452.2[M+1].

第二步：1-(1-氰基-2-(丙-1-炔-1-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺

将三甲基碘化亚砜(1.46 g, 6.64 mmol) 溶解于二甲基亚砜(8 mL) 中，在氮气保护下加入钠氢 (265.72 mg, 6.64 mmol，w/w 60%) 。混合物于 18°C 下搅拌反应 3 小时。后在 0°C 下，反应液加入到第一步粗品溶液中。后室温搅拌过夜。混合物加入饱和食盐水（50mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（30mL×2）萃取，有机相合并，依次用饱和食盐水（50mL×4）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100：0 到 40：60 洗脱），得到粗品。粗品经制备高效液相色谱分离得产物(0.26 g, 558.44 μmol,产率： 12.61%)，为白色固体。

MS m/z (ESI): 466.2[M+1].

第三步：5-((S)-3,3-二甲基环己基)-1-(1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(丙-1-炔-1-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸

参照中间体 A 第四步，第五步合成目标化合物。

MS m/z (ESI): 434.2[M+1].

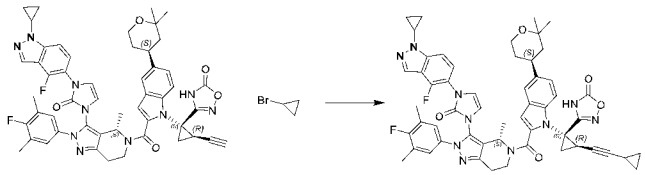
第四步： 3-((1S,2R)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-(丙-1-炔-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

参照中间体 C 和中间体 D 第三步合成粗品，粗品经制备高效液相色谱分离得 P1，P2，P2 为目标化合物，即为实施例 144。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ, [12.42 (s) and 11.92 (s), total 1H]，8.28 (s, 1H), 7.77 – 7.59 (m, 1H), 7.58 – 7.23 (m, 4H), 7.23 – 7.02 (m, 3H), 7.02 – 6.85 (m, 2H), [5.83 – 5.53 (m), 5.38 – 5.05 (m), total 1H], [4.88 – 4.61 (m), 4.56 – 4.23 (m) , total 1H], 3.93 – 3.78 (m, 1H), 3.78 – 3.41 (m, 3H), 3.23 – 2.96 (m, 2H), 2.96 – 2.64 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.04 – 1.87 (m, 1H), 1.87 – 1.40 (m, 9H), 1.40 – 0.96 (m, 12H).

MS m/z (ESI): 933.4[M+1].

实施例 145

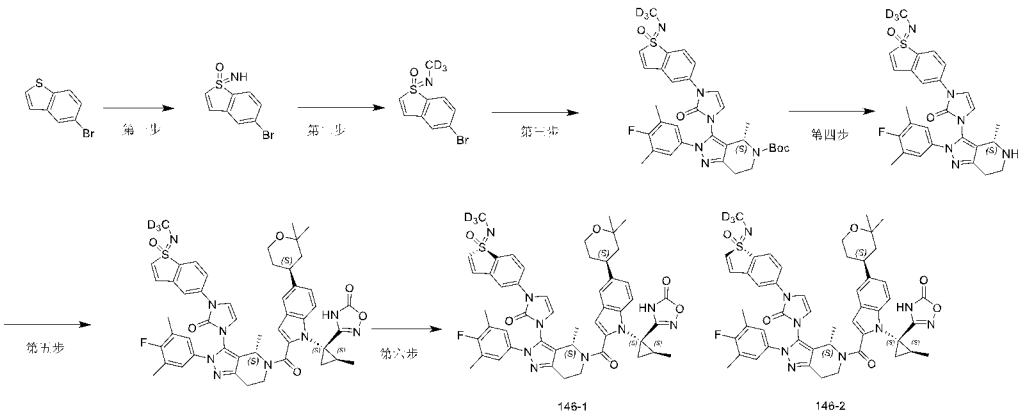


将 3-((1S,2R)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-乙炔基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(100 mg, 108.81 umol)，[μ2-N2，N2'-双（3-甲酰基-4-氧化亚苄基磺酸钠）苯-1,3-二碳酰肼基]双[水铜（II）]一水合物(7.79 mg, 10.88 umol)，碳酸钾(30.07 mg, 217.63 umol)，环丙基溴(26.33 mg, 217.63 umol)溶解于乙醇(5 mL) 中，反应液在 80℃氮气保护下搅拌反应 10 小时。反应液加入水（5 mL）淬灭反应，用乙酸乙酯(5 mL×2)萃取，合并有机相用饱和氯化钠(5 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到目标产物（10 mg），产率：9.58%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ [12.36 (s) and 11.93 (s), total 1H], 8.28 (s, 1H), 7.73 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.23 (m, 4H), 7.22 – 6.97 (m, 3H), 6.98 – 6.67 (m, 2H), [5.84 – 5.53 (m), 5.35 – 5.05 (m), total 1H], 4.87 – 4.23 (m, 1H), 3.92 – 3.43 (m, 4H), 3.21 – 2.64 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.09 – 1.43 (m, 8H), 1.38 – 0.99 (m, 12H), 0.85 – 0.69 (m, 2H), 0.60 – 0.37 (m, 2H).

MS m/z (ESI): 959.4[M+1].

实施例 146



第一步： 将 5-溴苯并[b]噻吩(453 mg, 2.13 mmol)和氨基甲酸铵(664.10 mg, 8.51 mmol) 溶解于甲醇(15mL) 中，在氮气保护下加入碘苯二乙酸 (2.05 g, 6.38 mmol) 。混合物于 25 °C 下搅拌反应 12 小时。混合物减压蒸干，加入饱和食盐水（100mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（30mL×2）萃取，有机相合并，依次用饱和食盐水（50mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100：0 到 0：100 洗脱），得到目标产物（410 mg，白色固体），产率：79.0%。

MS m/z (ESI): 243.9,245.9[M+1].

第二步： 将 5-溴-1-亚氨基-1H-1l4-苯并[b]噻吩 1-氧化物(410 mg, 1.68 mmol) 溶解于四氢呋喃(10 mL) 中，在氮气保护下加入钠氢(100.77 mg, 2.52 mmol，60%w/w) 。混合物于 25℃下搅拌反应 0.5 小时。在氮气保护下加入碘甲烷(486.94 mg, 3.36 mmol)。混合物于 25℃下搅拌反应 12 小时。反应液加入饱和食盐水（50mL）淬灭反应，混合物分液，有机相无水硫酸钠干燥，减压蒸干得到粗品，粗品用快速硅胶色谱柱纯化（石油醚：乙酸乙酯=1：1），得到目标产物（260 mg，白色固体），产率：59.2%。

MS m/z (ESI): 261.0,263.0[M+1].

Conjupro EX1005
Page 153 of 295

第三步：以 5-溴-1-((甲基-d3)亚氨基)-1H-1l4-苯并[b]噻吩 1-氧化物为原料参考实施例 25 第二步得目标产物。

MS m/z (ESI): 622.2 [M+1].

第四步：以(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(1-((甲基-d3)亚氨基)-1-羟基-1H-1l4-苯并[b]噻吩-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁基酯为原料参考实施例 25 第三步得目标产物。

MS m/z (ESI): 522.2 [M+1].

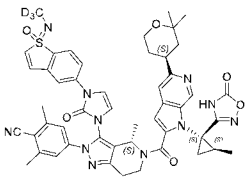
第五步：以(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(1-((甲基-d3)亚氨基)-1-羟基-1H-1l4-苯并[b]噻吩-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁基酯为原料参考实施例 25 第三至第四步得目标产物

MS m/z (ESI): 915.3 [M+1].

第六步：经手性拆分后得到 146-1 和 146-2。

MS m/z (ESI): 915.3 [M+1].

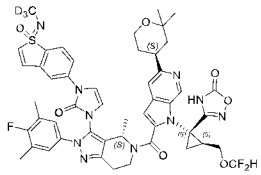
实施例 147



以 5-溴苯并[b]噻吩以及中间体 **G** 为初始原料，参考实施例 **146**, 最终得到目标产品。

MS m/z (ESI): 923.4[M+1].

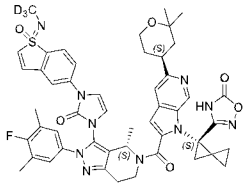
实施例 148



以 5-溴苯并[b]噻吩为初始原料，参考实施例 **135** 以及 **146**, 最终得到目标产品。

MS m/z (ESI): 982.4[M+1].

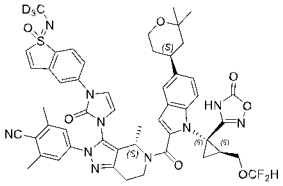
实施例 149



以 5-溴苯并[b]噻吩为初始原料，参考实施例 **135** 以及 **146**, 最终得到目标产品。

MS m/z (ESI): 928.4[M+1].

实施例 150



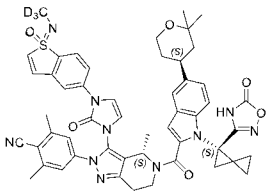
以 5-溴苯并[b]噻吩以及中间体 G 为初始原料，参考实施例 **146** 以及 **135**, 最终得到目标

Conjupro EX1005
Page 154 of 295

产品。

MS m/z (ESI): 988.4[M+1].

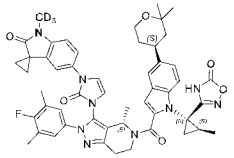
实施例 151



以 5-溴苯并[b]噻吩以及中间体 G 为初始原料，参考实施例 **146** 以及 **135**, 最终得到目标产品。

MS m/z (ESI): 934.4[M+1].

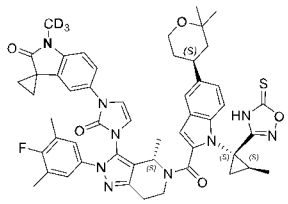
实施例 152



以 5'-溴螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为初始原料，参考实施例 **146**, 最终得到目标产品。

MS m/z (ESI): 909.4[M+1].

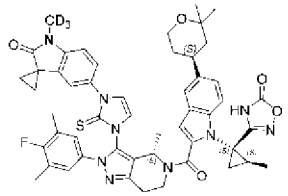
实施例 153



以 5'-溴螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为初始原料，参考实施例 **146** 以及中间体 F, 最终得到目标产品。

MS m/z (ESI): 925.4[M+1].

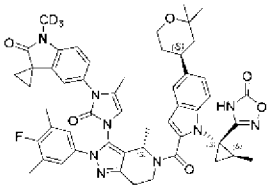
实施例 154



以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参考实施例 3 和实施例 127，合成目标化合物。

MS m/z (ESI):925.4[M+1].

实施例 155

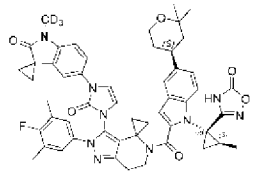


Conjupro EX1005
Page 155 of 295

以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参考实施例 45 和实施例 127，得到目标产物。

MS m/z (ESI):923.4[M+1].

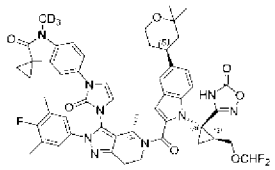
实施例 156



以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参考实施例 51 和实施例 127，得到目标产物

MS m/z (ESI):921.4[M+1].

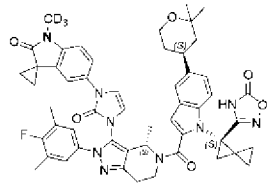
实施例 157



以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参照实施例 141 合成目标化合物。

MS m/z (ESI):975.4[M+1].

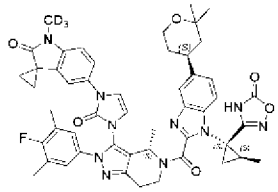
实施例 158



以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参照实施例 79 合成目标化合物。

MS m/z (ESI):921.4[M+1].

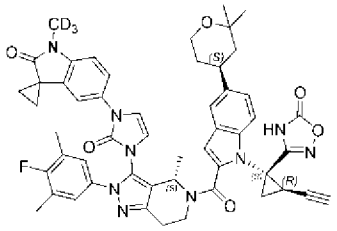
实施例 159



以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参照实施例 364 合成目标化合物。

MS m/z (ESI):910.4[M+1].

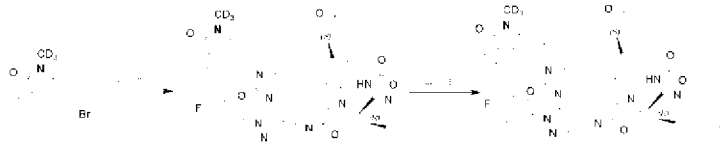
实施例 160



以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参照实施例 143 合成目标化合物。

MS m/z (ESI):919.4[M+1].

实施例 161



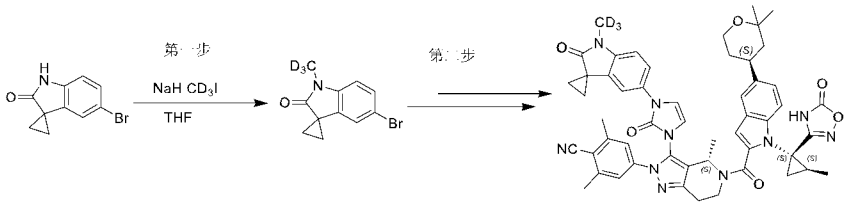
第一步： 以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参照实施例 135 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 919.4[M+1].

第二步： 参照实施例 145 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 959.4[M+1].

实施例 162



第一步： 将 5'-溴螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮(200 mg, 840.05 μmol)溶于无水四氢呋喃(10 mL)中，在室温 20℃下，向其中加入钠氢(67.20 mg, 1.68 mmol, 60% purity) ，在室温下搅拌 0.5 小时后，滴加 氘代碘甲烷(243.54 mg, 1.68 mmol) 。反应体系在室温 20 ℃下继续搅拌 3.5 小时。待反应完毕后，滴加饱和的氯化铵溶液(10 mL)淬灭反应，乙酸乙酯萃取(20 mL x2)，饱和食盐水洗涤(20 mL x2)，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮 (210 mg, crude) 。粗品直接用于下一步反应，没有继续纯化处理。

MS m/z (ESI): 255.0, 257.0[M+1].

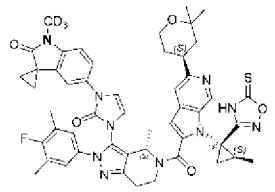
第二步： 以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参照实施例 **147** 得到目标产物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ [11.97 (s) and 11.74 (s), total 1H], 7.50 (d, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.59 – 5.57 (q, 1H), 4.41 – 4.38 (m, 1H), 3.70 – 3.60(m, 5H), 3.50 – 3.46(m, 1H), 3.25– 3.17(m, 1H), 3.03 – 2.89(m, 3H), 2.47 (s, 6H), 1.78 – 1.49(m, 7H), 1.36 (d, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 2H), 1.18-1.13 (m, 5H)

MS m/z (ESI): 917.4[M+1].

实施例 163

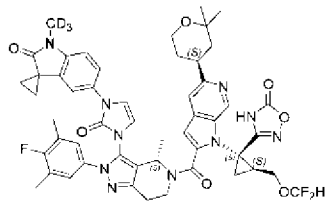
Conjupro EX1005
Page 157 of 295



以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参照实施例 137 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 926.4[M+1].

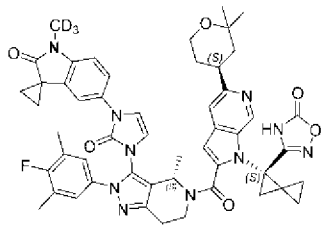
实施例 164



以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参照实施例 148 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 976.4[M+1].

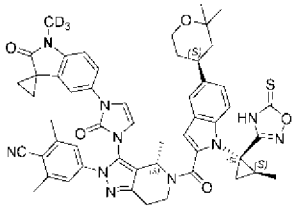
实施例 165



以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参照实施例 149 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 922.4[M+1].

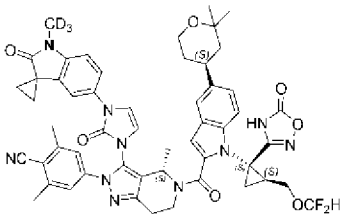
实施例 166



以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参照实施例 136 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 932.4[M+1].

实施例 167



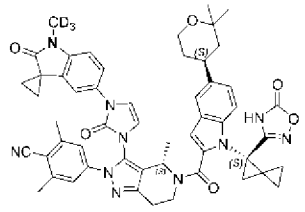
以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参照实施例 150 得到目标

Conjupro EX1005
Page 158 of 295

产物。

MS m/z (ESI): 982.4[M+1].

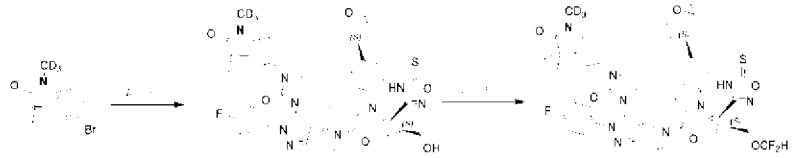
实施例 168



以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参照实施例 151 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 928.4[M+1].

实施例 169



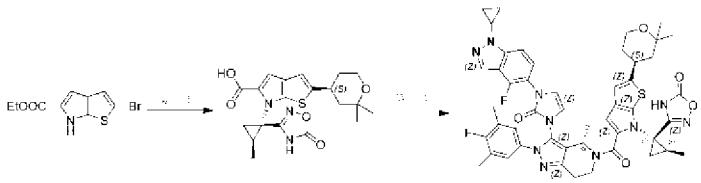
第一步： 以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参照实施例 135 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 941.4[M+1].

第二步： 参照实施例 141 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 991.4[M+1].

实施例 170



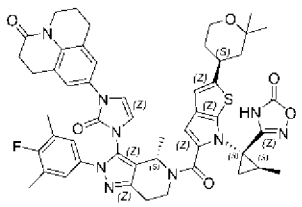
第一步: 以乙基 2-溴-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸酯为原料，参照中间体 F 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 418.1[M+1].

第二步： 参照实施例 25 第四步得到目标产物。

MS m/z (ESI): 915.4[M+1].

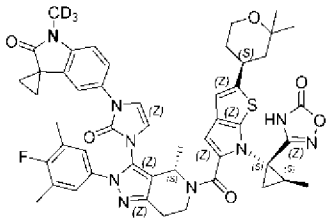
实施例 171



以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原料，参照实施例 170 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 926.4[M+1].

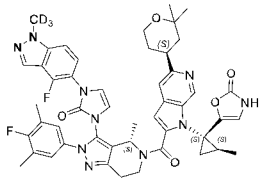
实施例 172



以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料，参照实施例 170 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 915.4[M+1].

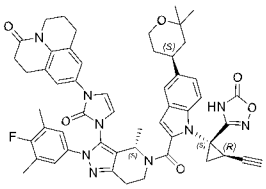
实施例 173



参考实施例 370 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 886.4[M+1]

实施例 174

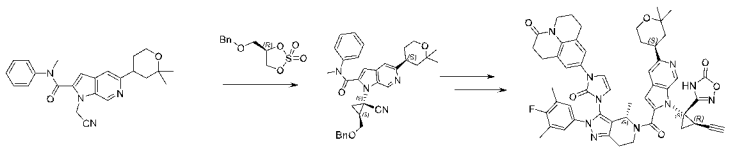


参考实施例 143 的合成方法，得到目标产物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [12.47 (s) and 11.94 (s), total 1H], 7.54-7.51 (m, 1H), 7.43-7.09 (m, 7H), 6.98-6.70 (m, 2H), [5.72-5.58 (m) and 5.32-5.14 (m), total 1H], [4.81-4.67 (m) and 4.49-4.35 (m), total 1H], 3.75-3.47 (m, 5H),3.21-3.01 (m, 2H), 2.99-2.73 (m, 6H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 7H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.73-1.41 (m, 6H), 1.28-1.14(m, 8H).

MS m/z (ESI): 930.4[M+1].

实施例 175



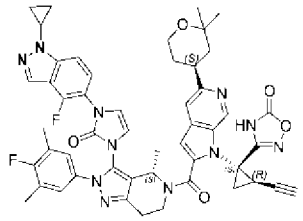
第一步： 以 1-(氰基甲基)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺和(R)-4-((苄氧基)甲基)-1,3,2-二噁噻戊环 2,2-二氧化为原料参考中间体 F 第六步并进行拆分得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 549.2[M+1].

第二步： 以 1-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-氰基环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺和叔-丁基 (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-3-(3-羰基-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯为原料参考实施例 143 得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 931.4[M+1].

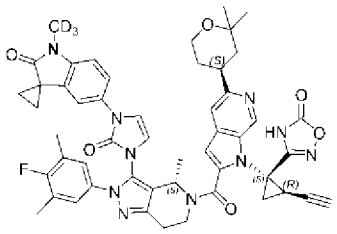
实施例 176



以叔-丁基 (S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯为原料参考实施例 175 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 920.4[M+1].

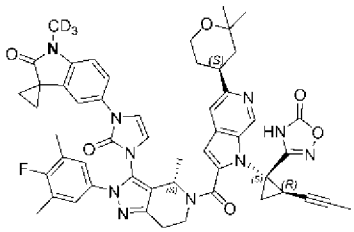
实施例 177



以叔-丁基 (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(1'-(甲基-d3)-2'-羰基螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-5'-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯为原料参考实施例 176 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 920.4[M+1].

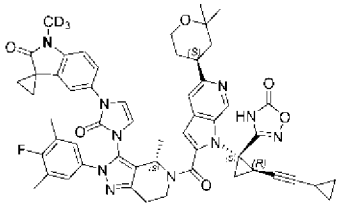
实施例 178



以叔-丁基 (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(1'-(甲基-d3)-2'-羰基螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-5'-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯为原料参考实施例 465 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 934.4[M+1].

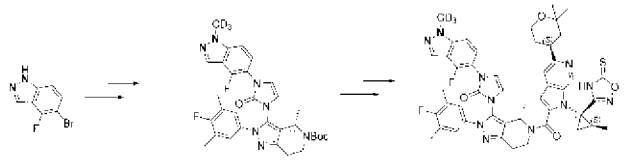
实施例 179



以叔-丁基 (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(1'-(甲基-d3)-2'-羰基螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-5'-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯为原料参考实施例 471 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 960.4[M+1].

实施例 180



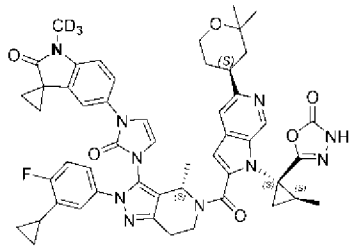
第一步以 5-溴-4-氟-1H-吲唑为原料参考实施例 145 第二步，第三步得到目标产物。

MS m/z (ESI): 593.2[M+1].

第二步： 以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-硫代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-羧酸和叔-丁基 (S)-3-(3-(4-氟-1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯为原料参考实施例 25 第三步和第四步得到目标产物

MS m/z (ESI): 903.4[M+1].

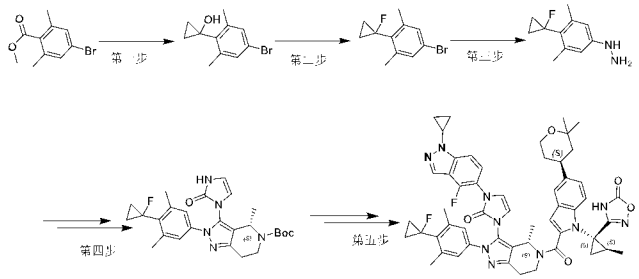
实施例 181



以-丁基 (S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-4-甲基-3-(3-(1'-(甲基-d3)-2'-羰基螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-5'-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯为原料参考实施例 478 的合成方法得到目标产物。

MS m/z (ESI): 922.4[M+1].

实施例 182



第一步:在 100 mL 反应瓶中将 4-溴-2,6-二甲基苯酸甲酯（3 g, 12.34 mmol)，钛(IV)异丙酸酯(5.26 g, 18.51 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)，然后在 80°C 慢慢加入乙基溴化镁 (37.02 mL, 37.02 mmol,1M)，反应液在 80°C 下搅拌 1 小时。停止反应，加入饱和氯化铵水溶液(30 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯(30 mL×2)，萃取，合并有机相用饱和氯化钠(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到目标产物（1.1 g，黄色固体），产率：37.0%。

MS m/z (ESI): 241.0 [M+1].

第二步:将 1-(4-溴-2,6-二甲基苯基)环丙烷-1-醇 (1.1 g, 4.56 mmol)溶于二氯甲烷（10 mL）中，然后在 0°C 加入 DAST(1.10 g, 6.84 mmol)。反应液在 25°C 下搅拌 2 小时。停止反应，加水(10 mL)淬灭，用二氯甲烷(10 mL×2)，萃取，合并有机相用饱和氯化钠(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到目标产物（800 mg, 黄色固体），产率：72.1%。

MS m/z (ESI): 243.0 [M+1].

第三步:在 50 mL 反应瓶中将 5-溴-2-(1-氟环丙基)-1,3-二甲基苯（800 mg, 3.29 mmol)，碘

化亚铜(125.34 mg, 658.11 μmol)，磷酸钠（1.08 g, 16.58 mmol)，85%水合肼(1 mL)，溶于 PEG-400 (10 mL)，反应液氮气保护在 120°C 下搅拌 6 小时。停止反应，加入饱和氯化铵水溶液(30 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯(30 mL×2)，萃取，合并有机相用饱和氯化钠(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到目标产物（400 mg，黄色固体），产率：62.5%。

MS m/z (ESI): 195.1[M+1].

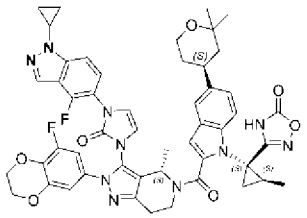
第四步:以(4-(1-氟环丙基)-3,5-二甲基苯基)肼为原料参考中间体 G 的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 482.3[M+1].

第五步:以(S)-2-(4-(1-氟环丙基)-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁基酯为原料参考实施例 25 的合成方法得目标产物.

MS m/z (ESI): 949.4[M+1].

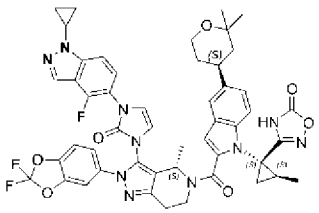
实施例 183



以(8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)肼为初始原料，参考中间体 G 以及实施例 136 ，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 939.4[M+H]$^+$.

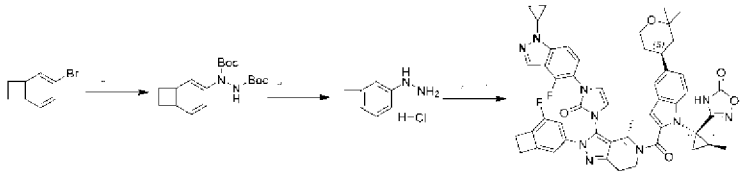
实施例 184



以(2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)肼为初始原料，参考中间体 G 以及实施例 136 ，得到 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

MS m/z (ESI): 943.3[M+H]$^+$.

实施例 185



第一步： 将 3-溴二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯(1 g, 5.46 mmol) 溶解于四氢呋喃(20 mL) 中，氮气保护，干冰乙醇浴冷却下，加入正丁基锂 (2.5 M, 2.40 mL) 。混合物于-78 ° C 下搅拌反应 0.5h。后在，干冰乙醇浴冷却下，加入偶氮二甲酸二叔丁酯 (1.26 g, 5.46 mmol)的四氢呋喃（4mL）溶液 。反应液缓慢升到室温搅拌 12 小时。混合物加入饱和食盐水（50mL）淬灭反应，用乙酸乙酯（50mL）萃取，有机相合并，依次用饱和食盐水（50mL×2）洗涤，无水硫

酸钠干燥，减压浓缩。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100：0 到 80：20 洗脱），得到目标产物 (1.5 g, 4.49 mmol, 产率： 82.11%)，为淡棕色固体。

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.24 – 7.14 (m, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 1H), 6.81 – 6.59 (m, 1H), 3.13 (s, 4H), 1.49 (s, 18H).

MS m/z (ESI):335.2 [M+H]

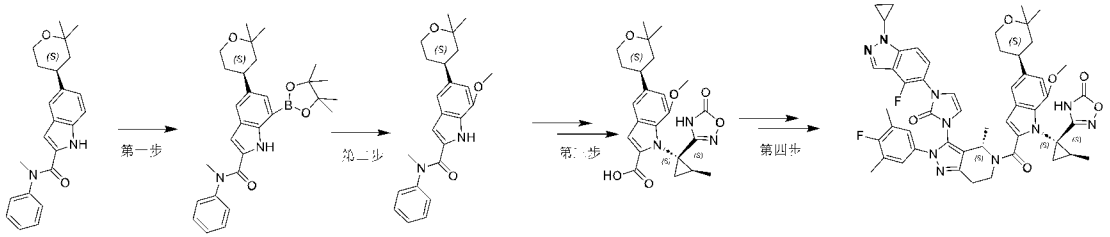
第二步：将二-叔-丁基 1-(二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-3-基)肼-1,2-二羧酸酯 (1g，6 3mmol)溶解于 NMP(8mL)中，向其中加入甲磺酸(0.65g，6.6mmol)，并且将混合物在 80℃的外部温度搅拌 7 小时。将反应溶液冷却至室温后，向其中加入甲苯(15mL)、碳酸钾(0.46g)和水(6g)，并且将反应溶液在室温搅拌 10 分钟。除去水层后，有机相直接用于下一步。

MS m/z (ESI):135.1 [M+H]

第三步： 以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参照实施例 515 第一步，第二步得到目标产物。

MS m/z (ESI): 907.4[M+H]

实施例 186



第一步：在 50 mL 反应瓶中将 5-[(4S)-2,2-二甲基四氢吡喃-4-基]-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺(1 g, 2.76 mmol), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1,3,2-二噁硼戊环 (1.05 g, 4.14 mmol) 溶于 THF (10 mL)，在 25°C 加入 4,4'-Di-叔-丁基-2,2'-二吡啶基 (74.05 mg, 275.89 μmol), Di-μ-甲羰基二(1,5-环辛二烯)二铱(I) (180.65 mg, 275.89 μmol)，然反应液氮气保护并且在 60°C 下搅拌 1 小时。 停止反应，加入水溶液(10 mL)淬灭反应，用二氯甲烷(10 mL×2)，萃取，合并有机相用饱和氯化钠(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到目标产物（900 mg，黄色固体），产率：66.7%。

MS m/z (ESI): 489.3 [M+1].

第二步：在 50 mL 反应瓶中将 (S)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吲哚-2-甲酰胺 (900 mg, 1.84 mmol) ,DMAP (450.22 mg, 3.69 mmol) ,醋酸铜 (183.94 mg, 921.33 μmol)溶于 MeOH (5 mL) ,DCM (25 mL)，加入 4A 分子筛（5g），然反应液氮气保护并且在 25°C 下搅拌 1 小时。停止反应，加入水溶液(10 mL)淬灭反应，用二氯甲烷(10 mL×2)，萃取，合并有机相用饱和氯化钠(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到目标产物（500 mg, 黄色固体），产率：69.1%。

MS m/z (ESI): 393.2 [M+1].

第三步：以(S)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲氧基-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺为原料参考中间体 F 第五至第八步的合成方法得目标产物。

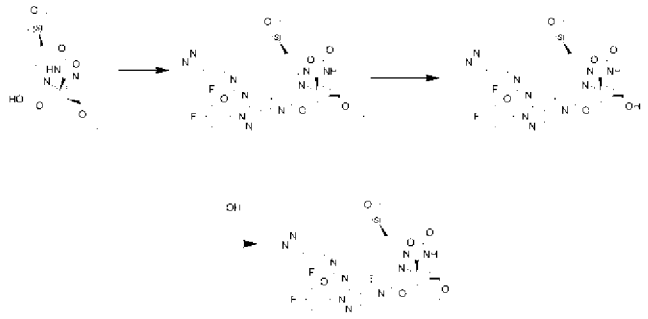
MS m/z (ESI): 442.2[M+1].

第四步：以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲氧基-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料参考实施例 25 第四步的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 939.4[M+1].

Conjupro EX1005
Page 164 of 295

实施例 187



第一步：参考实施例 25 第四步得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 1015.4[M+1].

第二步：

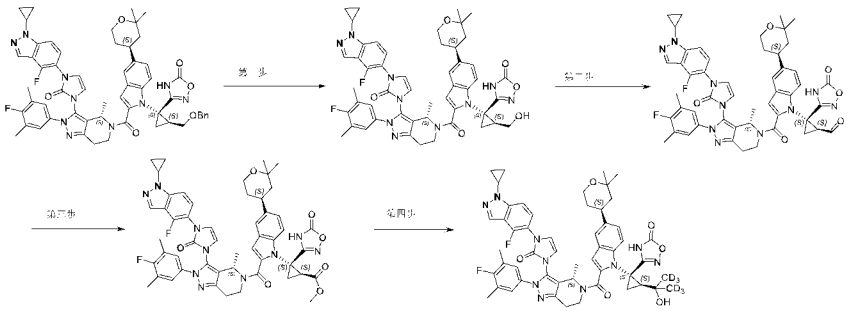
室温下，将 3-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 (0.51 g, 0.5 mmol) 溶解于三氟乙酸（20 mL），加热至 80℃反应 14 小时，旋干，残留物用乙酸乙酯溶解（30 mL），然后依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤（20mL ×2），饱和食盐水洗涤（20mL ×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离（二氯甲烷：甲醇 = 95：5 进行洗脱），得到目标化合物为一白色固体(0.26 g, 产率 55%) 。

MS m/z (ESI): 925.4[M+H]+.

第三步： 以为原料参考文献[Chemical Communications, 2016, vol. 52, # 8, p. 1665 - 1668]得到目标产物

MS m/z (ESI): 1001.4[M+1].

实施例 188



第一步： 室温下，将 3-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 (0.51 g, 0.5 mmol) 溶解于三氟乙酸（20 mL），加热至 80℃，反应 14 小时，LCMS 指示反应结束，旋干，残留物用乙酸乙酯溶解（30 mL），然后依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤（20mL ×2），饱和食盐水洗涤（20mL ×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离（二氯甲烷：甲醇 = 95：5 进行洗脱），得到目标化合物为一白色固体(0.26 g, 产率 55%) 。

MS m/z (ESI): 925.4[M+H]+.

第二步： 室温下，将 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-(羟甲基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-

5(4H)-酮 (0.26 g, 0.28 mmol) 溶解于二氯甲烷（10 mL），然后加入戴斯-马丁试剂(0.24 g, 0.56 mmol)，室温下搅拌 2 小时，LCMS 指示反应结束，反应液用二氯甲烷稀释（20 mL），然后依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤（20mL×2），饱和食盐水洗涤（20mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物直接用于下一步（0.25 g, crude）

MS m/z (ESI): 923.4[M+H]+.

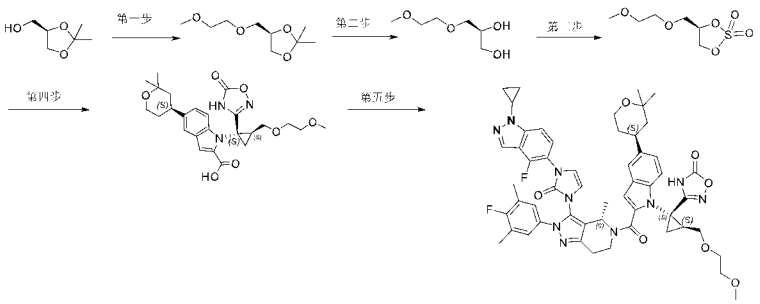
第三步： 室温下，将(1S,2S)-2-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙烷-1-甲醛(0.25 g, 0.27 mmol) 溶解于叔丁醇（10 mL），然后依次加入 2-甲基丁-2-烯(0.38 g, 5.4 mmol)，磷酸二氢钠(0.12 g, 1.03 mmol) 和亚氯酸钠(0.098 g, 1.08 mmol) 的水溶液（1 mL），室温下搅拌一小时，LCMS 指示反应结束，反应液用乙酸乙酯稀释（30 mL），反应液用饱和食盐水洗涤（20mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。然后将得到的羧酸粗产物溶解于甲醇（10 mL），冷却至 0℃，然后滴加三甲基硅基重氮甲烷溶液(2.0 M /乙醚，0.34 mL，0.68 mmol)，冰浴下搅拌半小时，LCMS 指示反应结束，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离，得到目标化合物(0.19 g, 产率 71%)。

MS m/z (ESI): 953.4[M+H]+.

第四步： -78℃下，将甲基 (1S,2S)-2-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙烷-1-羧酸酯 (0.19g, 0.2 mmol) 溶解于四氢呋喃（5 mL），置换氮气，然后滴加溴化(甲基-d3)镁(1.0/四氢呋喃，1 mL, 1 mmol)，-78℃反应一小时，LCMS 指示反应结束，反应液用饱和氯化胺溶液淬灭（10 mL），然后用饱和食盐水洗涤（20mL×3），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离，得到目标化合物(0.086 g, 产率 45%)。

MS m/z (ESI): 959.2[M+H]+.

实施例 189



第一步： 室温下，将(R)-(2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-基)甲醇(1.38 g, 10.44 mmol)，1-溴-2-甲氧基-乙烷 (2.90 g, 20.88 mmol) 和四丁基碘化胺 (385.70 mg, 1.04 mmol) 溶解于甲苯 (10 mL)，然后加入氢氧化钠 (4.18 g, 104.42 mmol) 的水 (10 mL) 溶液，加热至 80°C，反应 14 小时，冷却至室温，TLC 指示有新点产生，反应液用乙酸乙酯萃取（20mL ×3），合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离（PE：EA = 10:1--2:1 进行洗脱），得到目标产物为无色油状物 (1.40 g, 产率 70.5%)。

MS m/z (ESI): 191.1[M+H]+.

第二步： 室温下，将(R)-4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环(1.4 g, 7.36 mmol) 溶解于丙酮 (15 mL)，然后加入稀盐酸 (1.0M, 15 mmol, 15 mL)，室温搅拌 2 小时，TLC 指示反应结束，旋蒸移除丙酮，水相冻干得到目标化合物为一无色油状物(0.80 g, 产率 72%)。

MS m/z (ESI): 151.0[M+H]+.

第三步： 以(S)-3-(2-甲氧基乙氧基)丙烷-1,2-二醇为原料，参考实施例 135 第一步和第二步，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 213.0[M+H]+.

第四步： 以(R)-4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1,3,2-二噁噻戊环 2,2-二氧化为原料，参考中间体 F 第六步，第七步，第八步，第九步，得到目标产物。

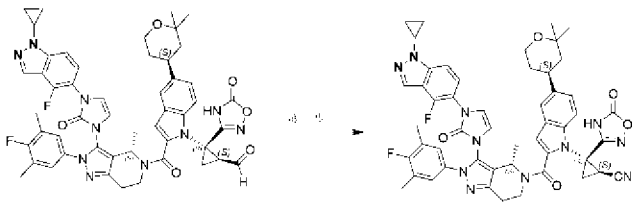
MS m/z (ESI): 486.2[M+H]+.

第五步： 以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料，参考实施例 25 第四步得到目标化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.21-7.07 (m, 5H), 6.98-6.74 (m, 2H), [5.54-5.43 (m) and 5.22-5.11 (m), total 1H], [4.60-4.48 (m) and 4.37-4.25 (m), total 1H],3.93-3.80 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 6H), 3.28 (s, 3H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.94-2.72 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 7H), 2.03-1.94 (m, 1H),1.76-1.49 (m, 6H), 1.38-1.27 (m, 5H), 1.19-1.13 (m, 7H).

MS m/z (ESI): 983.2[M+H]+.

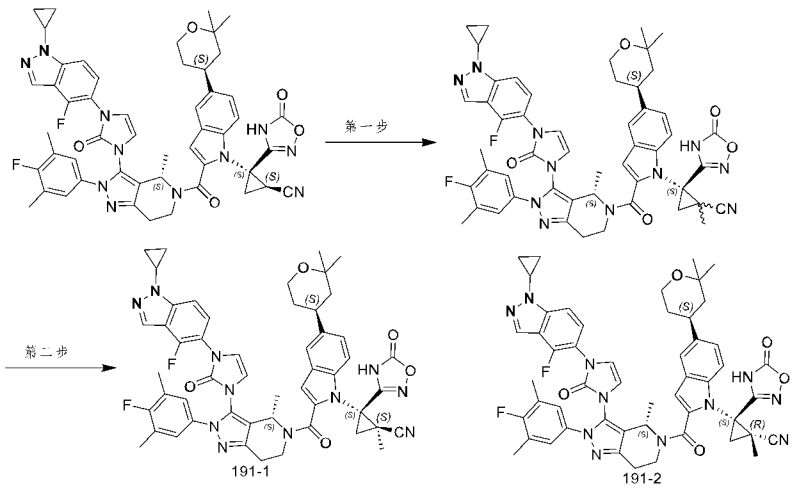
实施例 190



第一步： 将(1S,2S)-2-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙烷-1-甲醛(0.1 g, 108.35 μmol) 和盐酸羟胺(9.79 mg, 140.85 μmol) 溶解于乙腈(3 mL) 中，氮气保护，冰水浴冷却下，加入 iodosodium (16.24 mg, 108.35 μmol) 。混合物于 90°C 下搅拌反应 1 小时。反应液蒸干制备 HPLC 分离得到产物(23 mg, 25.00 μmol, 产率：23.08%) 。

MS m/z (ESI): 920.4[M+H]

实施例 191



第一步： (0.1 g, 108.70 μmol) 和碘甲烷 (20.06 mg, 141.31 μmol, 8.80 μL) 溶解于乙

Conjupro EX1005
Page 167 of 295

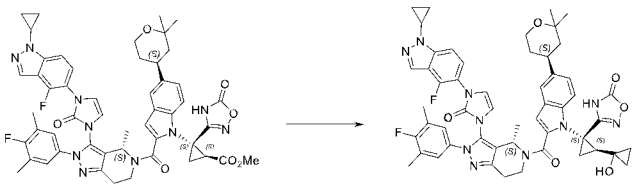
腈 (3 mL) 中，氮气保护下，加入碳酸钾 (45.07 mg, 326.10 μmol) 。混合物于 80ºC 下搅拌反应 3 小时。反应液蒸干，得到产物 (15 mg, 产率： 14.77%) 。

MS m/z (ESI):934.4 [M+H]

第二步： 经手性分离得到 191-1 和 191-2。

MS m/z (ESI):934.4 [M+H]

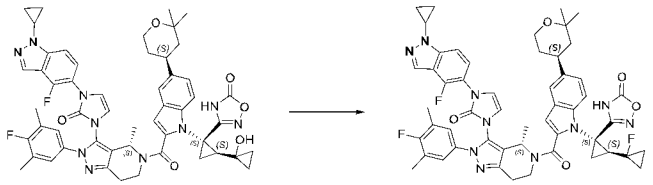
实施例 192



将（1S，2S）-2-（2-（（S）-3-（3-（1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基）-5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-1-基）-2-（5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基）环丙烷-1-羧酸甲酯(200 mg, 0.210 mmol)、肽酸四异丙酯(179 mg, 0.630 mmol)溶于 THF (10 mL)中。0 ºC 下，向反应液中加入乙基溴化镁(053 mL, 0.525 mmol, 1 M in THF)搅拌反应。1 小时后，向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭，乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液得黄色油状粗品。该粗品经硅胶柱层析纯化得目标产物 (104 mg, 收率：52%)。

MS m/z (ESI): 951.4[M+1]

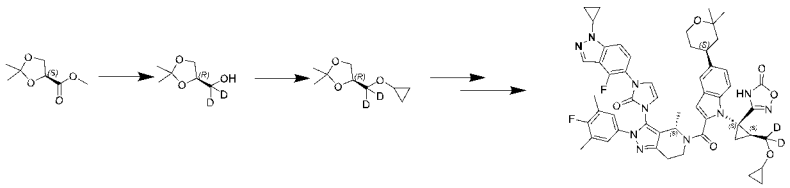
实施例 193



将 3-（（1S，2S）-2-（2-（（S）-3-（3-（1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基）-5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-1-基）-1'-羟基-[1,1'-双（环丙烷）]-2-基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮(100 mg, 0.105 mmol)、BAST (1 mL)溶于二氯甲烷(5 mL)中。0 ºC 下搅拌反应 1 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭，乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液得黄色油状粗品。该粗品经硅胶柱层析纯化得目标产物(36 mg, 收率：36%)。

MS m/z (ESI): 953.4[M+1]

实施例 194



第一步：向(*S*)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸甲酯（5g, 31.25mmol）的甲醇（50 mL）溶液中加入硼氘化钠（3.94g,93.75）,室温反应 12 小时， TLC 指示有新点产生，反应液加饱和氯化铵淬灭，用乙酸乙酯萃取（50mL×3），合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到目标产物为无色油状物 (1.40 g,粗品)。

MS m/z (ESI):135.1 [M+1].

第二步： 参考实施例 189 第一步得到目标产物。

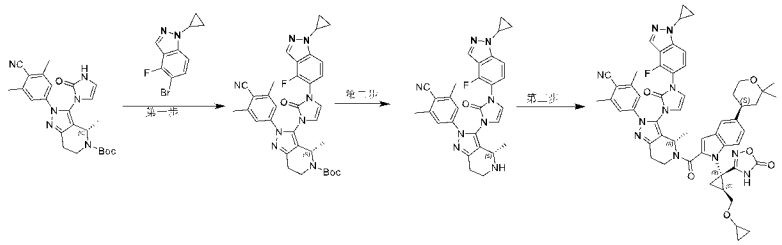
MS m/z (ESI):175.1 [M+1].

第三步： 参考实施例 189 得到目标产物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ[12.25 (s) and 11.82 (s), total 1 H], 8.26-8.16 (m, 1H), 7.81 – 7.60 (m, 1H), 7.60 – 7.33 (m, 3H), 7.28– 7.09 (m, 4H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.75– 5.58 (m, 1H), 5.2-4.65(m, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.72 – 3.48 (m, 3H), 3.17 – 2.65 (m, 4H), 2.40-2.26 (m, 6H), 2.07 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.42 (m, 6H), 1.35 – 1.10 (m, 11H), 0.49– 0.31 (m, 4H).

MS m/z (ESI): 967.4[M+1].

实施例 195



第一步： 将中间体 G(1.5 g,3.34 mmol)，5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑(1.28 g, 5.02 mmol)，CuI(509.55 mg,2.68 mmol)，(1S,2S)-N1,N1-二甲基环已烷-1,2-二胺(475.70 mg, 3.34 mmol)，碳酸钾(1.38 g,10.03 mmol)和 NMP (20 mL)的混合物在氮气保护下 130 °C 搅拌 4 小时，LCMS 显示反应完全，有目标产物的 MS，加水，EtOAc 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，柱层析（DCM/MeOH=10:1）分离，得到目标产物(2 g,产率 96%)

MS m/z (ESI):623.3 [M+1].

第二步：向(S)-4-(3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)-2,6-二甲基苯甲腈 (2 g, 3.21 mmol)的 DCM (30 mL)溶液中滴加 HCl(4 M,15 mL)，室温搅拌 0.5 小时，LCMS 显示反应完全，有目标产物的 MS，旋干，得到淡黄色固体 (1.6 g,粗品)

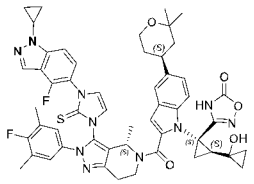
MS m/z (ESI): 523.2[M+1].

第三步：向(S)-4-(3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)-2,6-二甲基苯甲腈(215.24 mg,385.02 μmol)，1-(2-(环丙氧基甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(150.00 mg, 320.85 μmol)的 DMF (5 mL)溶液中加入 HATU(242.09 mg, 641.69 μmol)，DIEA(165.86 mg,1.28 mmol)，室温搅拌 12 小时，加水，DCM 萃取三次，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，制备色谱（酸性）分离，得到目标产物 (188mg,产率：60.2%)

MS m/z (ESI): 972.4[M+1].

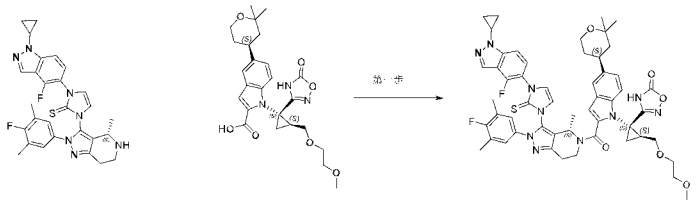
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ [12.20 (s) and 11.75 (s), total 1 H],8.22-8.15 (m, 1H), 7.70-7.60(m, 1H), 7.54-7.40(m, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.20 – 6.84 (m, 3H), 6.83 – 6.34 (m, 2H), 5.60-5.22 (m, 1H), 4.72 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.56 (m, 4H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.03 – 1.81 (m, 3H), 1.69 – 1.29 (m, 6H), 1.26 – 1.02 (m, 16H), 0.84 – 0.74 (m, 1H), 0.33-0.25 (m, 4H).

实施例 196



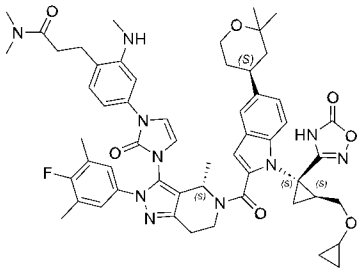
参考实施例 192 的合成方法，得到目标产物。
MS m/z (ESI): 967.4[M+1]

实施例 197



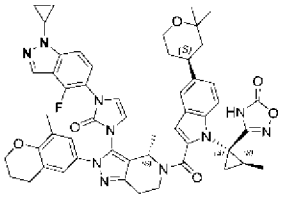
第一步： 参考实施例 25 第四步，得到目标化合物。
MS m/z (ESI): 999.4 [M+H]+.

实施例 198



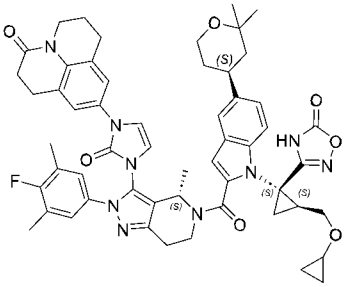
参考实施例 25，63 和实施例 135，得到标题产物。
MS m/z (ESI): 995.5[M+H]+.

实施例 199



以(8-甲基色烷-6-基)肼为初始原料，参考中间体 G 以及实施例 136 ，得到目标产物。
MS m/z (ESI): 933.4[M+H]$^+$.

实施例 200



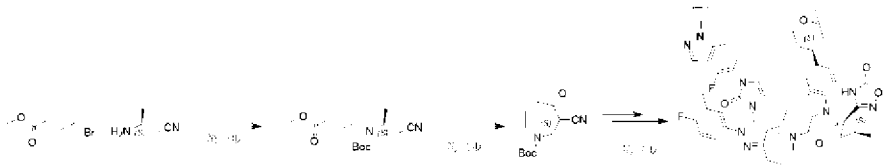
参考实施例 25，63 和实施例 135，得到标题产物。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [12.27 (s) and 11.83 (s), total 1H], 7.77-7.32 (m, 3H), 7.28-

Conjupro EX1005
Page 170 of 295

7.20 (m, 2H), 7.17-7.05 (m, 3H),6.96-6.89 (m, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), [5.72-5.57 (m) and 5.24-5.14 (m), total 1H], [4.79-4.63 (m) and 4.46-4.38 (m), total 1H], 3.97-3.59 (m, 5H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.26-3.00 (m, 3H), 2.90-2.65 (m, 5H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.43-2.29 (m, 1H), 2.22(s, 6H),2.08-1.93 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.73-1.50 (m, 5H), 1.42-1.38 (m, 1H),1.27-1.18(m, 8H),0.48-0.21 (m, 4H).

MS m/z (ESI): 976.4[M+H]+.

实施例 201



第一步：在 50 mL 反应瓶中将 4-溴丁酸乙酯(1 g, 5.13 mmol), (S)-3-氨基丁腈(431.27 mg, 5.13 mmol) 溶于 THF (10 mL)，在 25°C 加入三乙胺(5.19 g, 51.27 mmol)，然反应液氮气保护并且在 60°C 下搅拌 10 小时。 反应液冷至室温，加入 Di-叔-丁基二碳酸酯(1 g, 5.13 mmol)，继续搅拌 2h。停止反应，加入水溶液(10 mL)淬灭反应，用二氯甲烷(10 mL×2)，萃取，合并有机相用饱和氯化钠(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到目标产物（500 mg，黄色液体），产率：32.6%。

MS m/z (ESI): 299.2 [M+1].

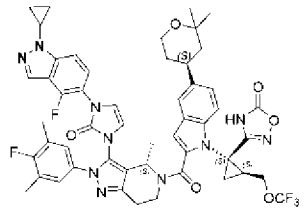
第二步：在 50 mL 反应瓶中将 (S)-4-((1-氰基丙烷-2-基)氨基)丁酸乙酯 (500 mg, 1.68 mmol) ,叔丁醇钾(188.04 mg, 1.68 mmol)溶于四氢呋喃 (5 mL)，然反应液氮气保护并且在 25°C 下搅拌 2 小时。然后向反应液中加入 2N 盐酸（1 mL，2.0 mmol）。停止反应，加入水溶液(10 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯(10 mL×2)，萃取，合并有机相用饱和氯化钠(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到目标产物（300 mg, 黄色固体），产率：70.9%。

MS m/z (ESI): 253.2 [M+1].

第三步以(2S)-3-氰基-2-甲基-4-羰基吖庚环-1-羧酸叔丁酯为原料参考中间体 G 和实施例 25 的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 923.4[M+1].

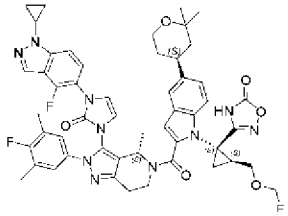
实施例 202



以 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-(羟甲基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮为原料参考文献[Journal of Organic Chemistry,1964,29,11 - 15]得到目标产物。

MS m/z (ESI):993.4 [M+1].

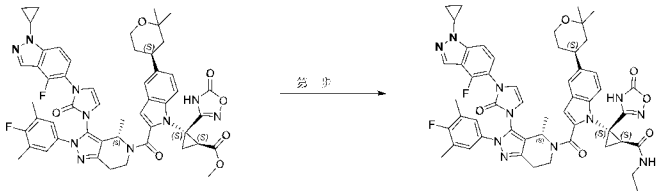
实施例 203



以 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-(羟甲基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮为原料参考文献 [Journal of Organic Chemistry,2017,82,16,8604 - 8610] 得到目标产物。

MS m/z (ESI):957.4 [M+1].

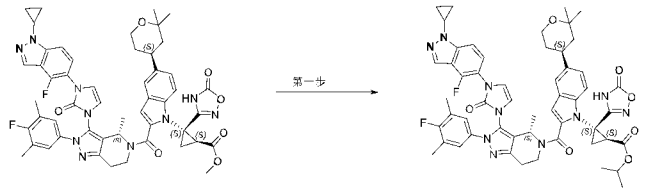
实施例 204



室温下，将甲基 (1S,2S)-2-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙烷-1-羧酸酯 (0.095 g, 0.1 mmol) 溶解于四氢呋喃(10 mL)，然后加入乙胺盐酸盐(0.016 g, 0.2 mmol)和三乙胺(0.03 g, 0.3 mmol)，室温搅拌过夜，LCMS 指示反应结束，反应液用乙酸乙酯稀释(30 mL)，然后依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤（20mL×2），饱和食盐水洗涤（20mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用反相制备色谱纯化，得到目标化合物(0.029 g, 产率 30%)。

MS m/z (ESI): 966.4[M+H]+.

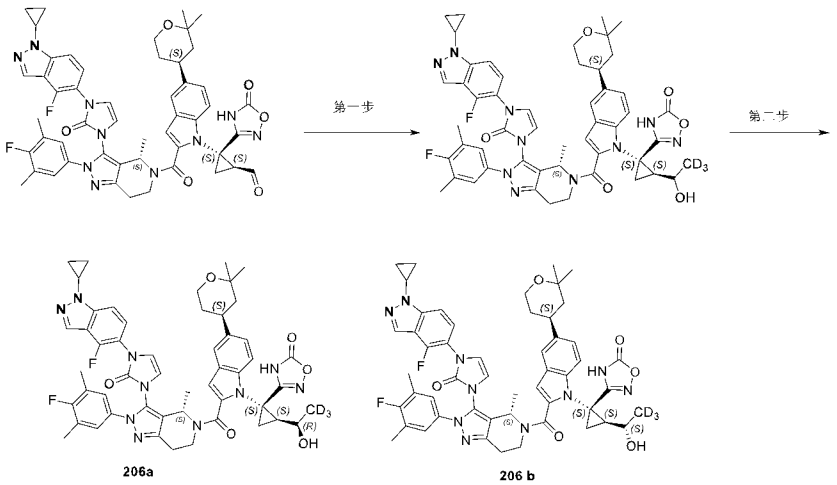
实施例 205



室温下，将甲基 (1S,2S)-2-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙烷-1-羧酸酯 (0.095 g, 0.1 mmol) 溶解于异丙醇(10 mL)，然后滴加浓硫酸(0.015 g, 0.15 mmol)，置换氮气，加热回流 14 小时，LCMS 指示反应结束，冷却至室温，旋干除去异丙醇，残留物用乙酸乙酯溶解(10 mL)，然后依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤（20mL×2），饱和食盐水洗涤（20mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用反相制备色谱纯化，得到目标化合物(0.02 g, 产率 20%)。

MS m/z (ESI): 981.4[M+H]+.

实施例 206



第一步： -78℃下，将(1S,2S)-2-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙烷-1-甲醛(0.092 g, 0.1 mmol)溶解于四氢呋喃(10 mL)，置换氮气，然后滴加溴化(甲基-d3)镁(1.0 M, 0.3 mmol, 0.3 mL)，-78℃下搅拌 2 小时，LCMS 指示反应结束，反应液用饱和氯化铵溶液淬灭(50 mL)，然后用乙酸乙酯萃取（20mL×3），合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用反相制备色谱纯化，得到目标化合物(0.047 g, 产率 50%)。

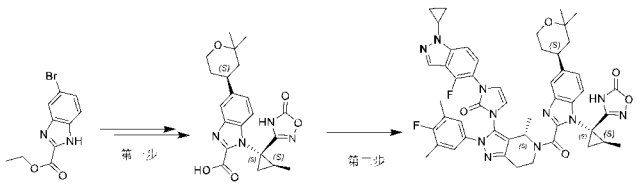
MS m/z (ESI): 942.4[M+H]+.

第二步：

将化合物 206 拆分，得到化合物 206 a 和化合物 206b.

MS m/z (ESI): 942.4[M+H]+.

实施例 207



第一步：以 5-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-羧酸乙酯为原料参考中间体 F 的合成方法得目标产物。

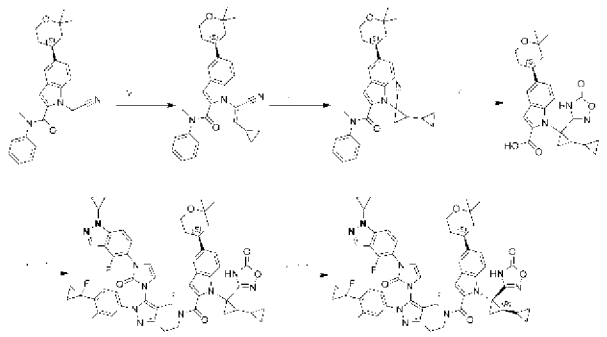
MS m/z (ESI): 413.2[M+1].

第二步：以(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮和 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-羧酸为原料参考实施例 25 第四步的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 910.4[M+1].

实施例 208

Conjupro EX1005
Page 173 of 295



第一步： 将(S)-1-(氰基甲基)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺（300mg，0.75），环丙甲醛（262mg，3.74mmol）和氢氧化钾（3.0 eq., 126mg, 2.24mmol）加入反应瓶中，加入四氢呋喃（6mL），室温搅拌反应 2h，体系加适量氯化铵（10mL）淬灭，乙酸乙酯（15mL）萃取，合并有机相，干燥后浓缩干得淡黄色固体粗品（320mg），直接投下一步反应。

MS m/z (ESI): 454.2[M+H]

第二步： 将叔丁醇钾（1.1eq., 6.2mg）和三甲基碘化亚砜（1.1 eq., 12.1mg）加入反应瓶中，加入二甲基亚砜（0.2mL），加热至 50℃反应 1h 后，加入(S,E)-1-(1-氰基-2-环丙基乙烯基)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺（0.05mmol, 1.0 eq. 23mg）的二甲基亚砜（0.2mL）溶液，体系继续保持 50℃反应 3h，反应液冷却，加入饱和食盐水（15mL），后乙酸乙酯（10mL）萃取，饱和食盐水（15mL×3）， 制备 TLC 分离得到目标产物（7mg，产率：29.5%）。

MS m/z (ESI): 468.3[M+H]

第三步： 参照中间体 F 第七步，第八步合成目标产物。

MS m/z (ESI): 438.2[M+H]

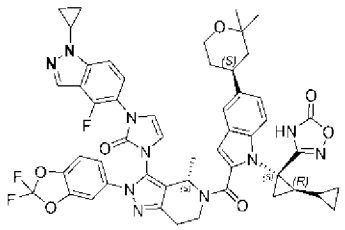
第四步： 参照实施例 182 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 961.4[M+H]

第五步： 经手性拆分得到目标产物。

MS m/z (ESI):961.4 [M+H]

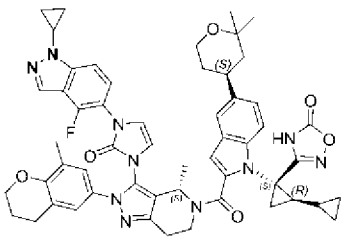
实施例 209



以 5-溴-2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁唑为原料，参照实施例 208 合成目标产物。

MS m/z (ESI):969.4 [M+H]

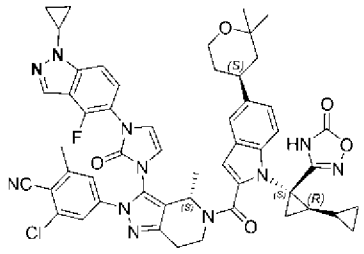
实施例 210



以 6-溴-8-甲基色烷为原料，参照实施例 208 合成目标产物。

MS m/z (ESI):959.4[M+H]

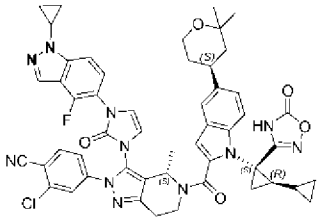
实施例 211



以 4-溴-2-氯-6-甲基苯甲腈为原料，参照实施例 208 合成目标产物。

MS m/z (ESI):962.4 [M+H]

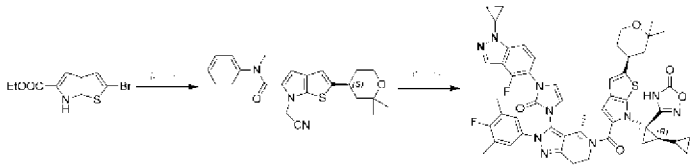
实施例 212



以 4-溴-2-氯苯甲腈为原料，参照实施例 208 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 948.3[M+H]

实施例 213



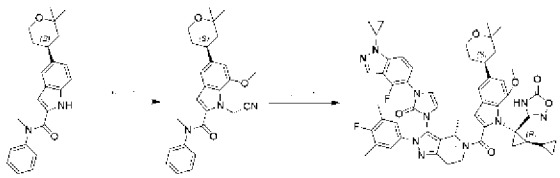
第一步：以乙基 2-溴-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸酯为原料，参照中间体 F 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 408.2[M+1].

第二步：参照实施例 208 合成目标产物。

MS m/z (ESI):941.4 [M+H]

实施例 214



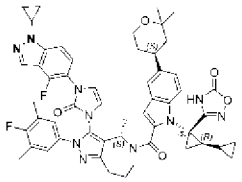
第一步：以(S)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺为原料，参照实施例 186 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 432.2[M+1].

第二步：参照实施例 208 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 965.4[M+H]

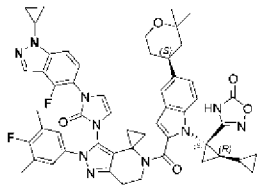
实施例 215



以为原料，参照实施例 201 和 208 合成目标产物。

MS m/z (ESI):949.4 [M+H]

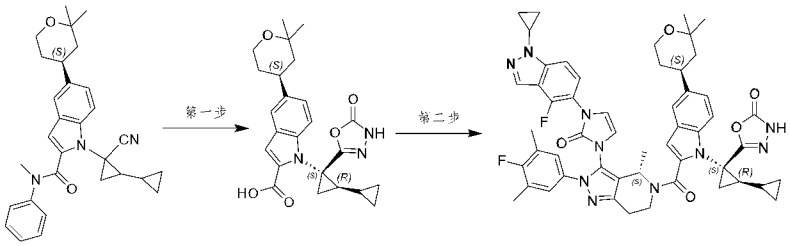
实施例 216



以为原料，参照实施例 51 和 208 合成目标产物。

MS m/z (ESI):947.4 [M+H]

实施例 217



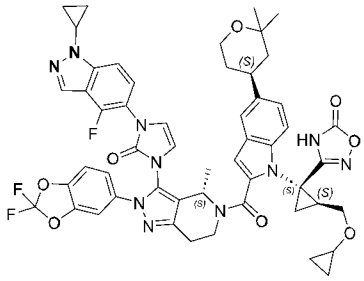
第一步：以 1-(2-氰基-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺为原料，参照实施例 237 第一步到第四步合成目标产物。

MS m/z (ESI): 438.2[M+1].

第二步：以(4-氟-3,5-二甲基苯基)肼盐酸为原料，参照中间体 G 和实施例 208 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 935.4[M+H]

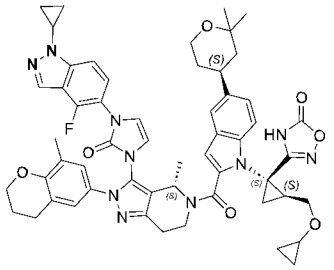
实施例 218



参考实施例 184 得到标题产物。

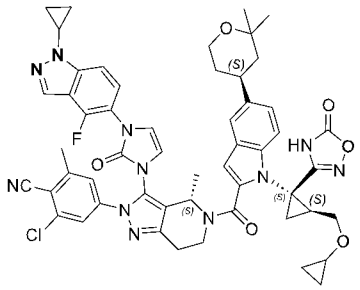
MS m/z (ESI):999.4[M+1].

实施例 219



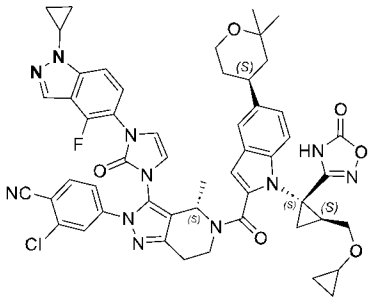
参考实施例 199 得到标题产物。
MS m/z (ESI):989.4[M+1].

实施例 220



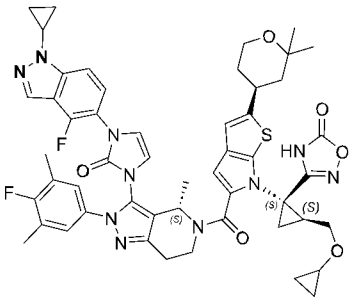
参考实施例 484 得到标题产物。
MS m/z (ESI):992.4[M+1].

实施例 221



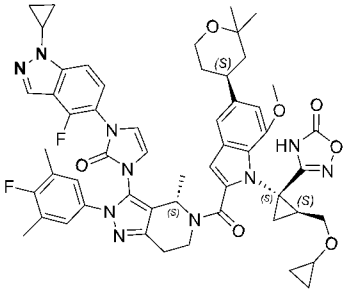
参考实施例 485 得到标题产物。
MS m/z (ESI):978.4[M+1].

实施例 222



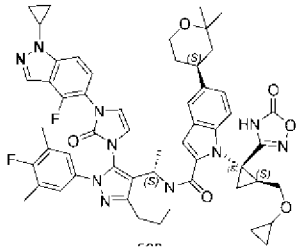
参考实施例 213 得到标题产物。
MS m/z (ESI):971.4[M+1].

实施例 223



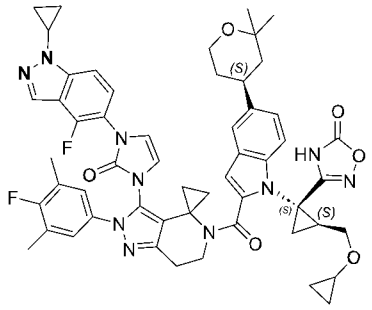
参考实施例 186 得到标题产物。
MS m/z (ESI):995.4[M+1].

实施例 224



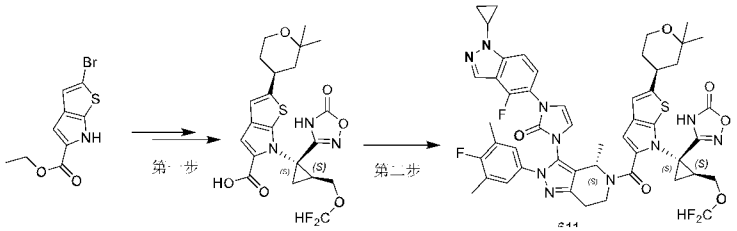
参考实施例 215 得到标题产物。
MS m/z (ESI):979.4[M+1].

实施例 225



参考实施例 51 的合成方式，得到目标化合物。
MS m/z (ESI):977.4[M+1].

实施例 226



第一：以 2-溴-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸乙酯为原料参考中间体 F 的合成方法并将（R）-4-甲基-1,3,2-二恶硫杂环己烷 2,2-二氧化物替换成(R)-4-((二氟甲氧基)甲基)-1,3,2-二噁噻戊环 2,2-二氧化物得目标产物。

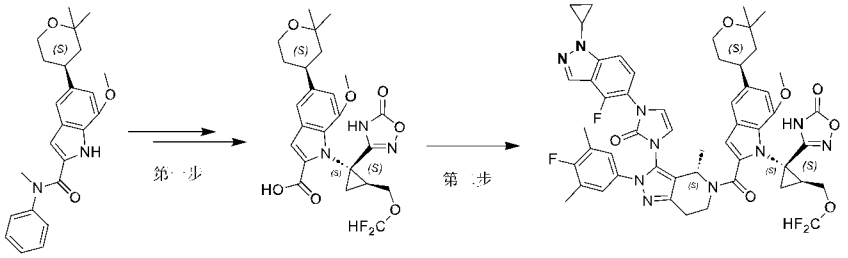
MS m/z (ESI): 484.1[M+1].

第二步：以(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮和 6-((1S,2S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸为原料参考实施例 25 第四步的合成方法得目标产物。

Conjupro EX1005
Page 178 of 295

MS m/z (ESI): 981.3[M+1].

实施例 227



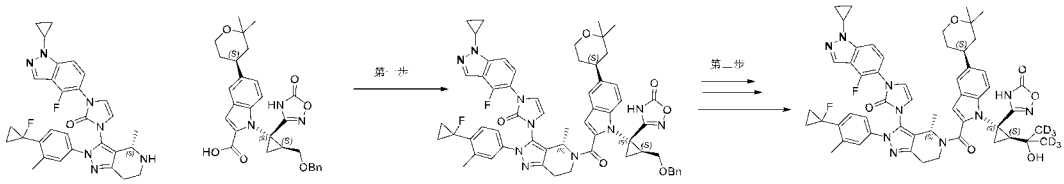
第一步以(S)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲氧基-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺为原料参考中间体 F 的合成方法并将（R） -4-甲基-1,3,2-二恶硫杂环己烷 2,2-二氧化物替换成(R)-4-((二氟甲氧基)甲基)-1,3,2-二噁噻戊环 2,2-二氧化物得目标产物。

MS m/z (ESI): 508.1[M+1].

第二步：以(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮和 1-((1S,2S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲氧基-1H-吲哚-2-羧酸为原料参考实施例 25 第四步的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 1005.4[M+1].

实施例 228



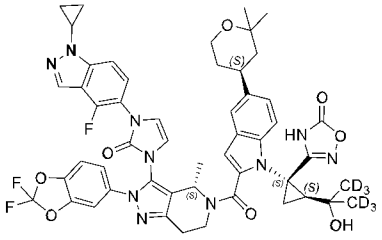
第一步： 以(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-(1-氟环丙基)-3-甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮和 1-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料，参考实施例 25 第四步得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 1041.2[M+H]+.

第二步：以 3-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-(1-氟环丙基)-3-甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮为原料，参考实施例 188 第一，第二，第三，第四步得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 985.5[M+H]+.

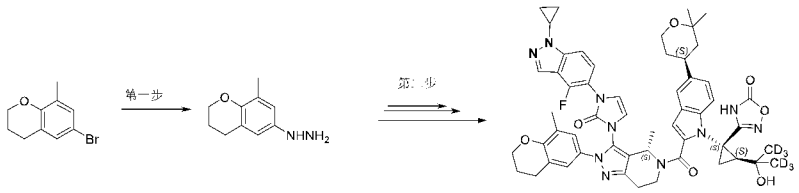
实施例 229



以(2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)肼为原料，参考中间体 G 以及实施例 228，得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 993.4[M+H]+.

实施例 230



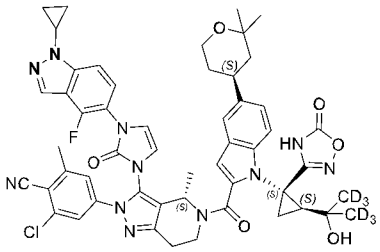
第一步： 以 6-溴-8-甲基色烷为原料，参考实施例 182 第三步得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 179.1[M+H]+.

第二步： 以(8-甲基色烷-6-基)肼为原料，参考中间体 G 以及实施例 228，得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 983.5[M+H]+.

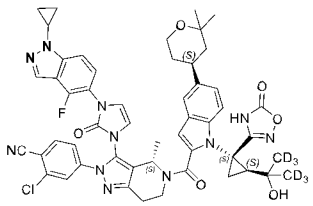
实施例 231



以 4-溴-2-氯-6-甲基苯甲腈为原料参考实施例 182 第三至第五步和实施例 228 得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 986.4[M+H]+.

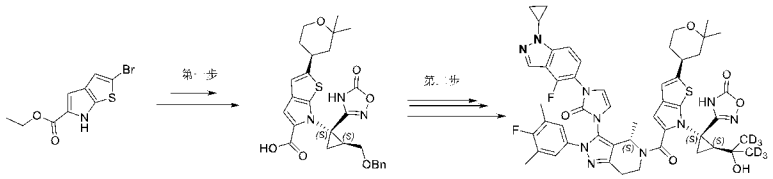
实施例 232



以 4-溴-2-氯苯甲腈为原料参考实施例 182 第三至第五步和实施例 228 得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 972.4[M+H]+.

实施例 233



第一步： 以乙基 2-溴-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸酯为原料，参考实施例 135 第一步，第二步和中间体 F 的合成步骤得到目标化合物。

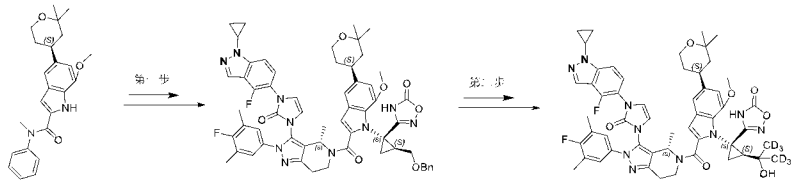
MS m/z (ESI): 524.2[M+H]+.

第二步： 以 6-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸为原料，参考实施例 228 得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 965.2[M+H]+.

Conjupro EX1005
Page 180 of 295

实施例 234



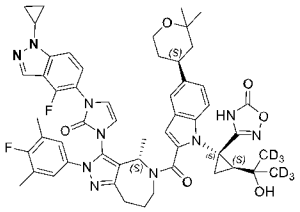
第一步： 以(S)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲氧基-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺为原料，参考实施例 135 第一步，第二步和中间体 F 的合成步骤得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 1045.2[M+H]+.

第二步：以 3-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲氧基-1H-吲哚-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮为原原料，参考实施例 228 得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 989.4[M+H]+.

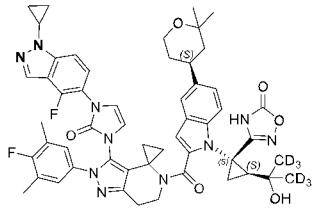
实施例 235



参考实施例 201 和实施例 228，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 973.4[M+H]+.

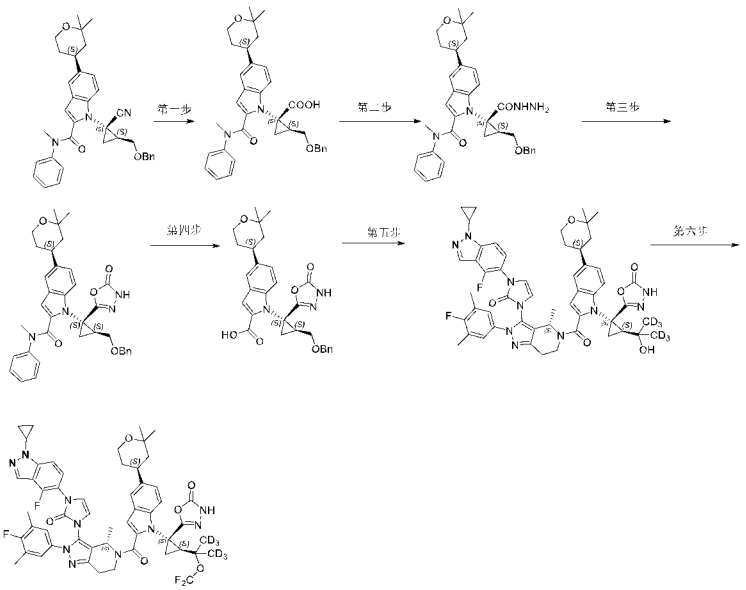
实施例 236



参考实施例 51 和实施例 228 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 971.4[M+H]+.

实施例 237



第一步： 将 1-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-氰基环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺 (0.30 g, 0.55 mmol) 溶于浓硫酸 (2 mL) 和 HCl (2 M in EtOH，6 mL) 的混合溶剂中，将反应液加热至 80 ° C，搅拌反应。18 小时后停止加热，将反应液冷却至室温，LCMS 指示反应结束，将反应液缓慢滴入冰水(20 mL)中淬灭，乙酸乙酯萃取（20mL ×3），合并有机相，水洗涤一次（20mL ×1），饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次（20mL ×1），无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液得无色油状粗品。该粗品经硅胶柱层析纯化（洗脱剂：乙酸乙酯：石油醚 = 50%，v/v）得到酰胺和酯的混合物（0.15 g）。

将该酯和酰胺的混合物(0.15 g) 溶于乙醇 (3 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶剂中，然后加入氢氧化锂(0.10 g, 4.2 mmol)，将反应液加热至 85 ° C 搅拌反应。32 小时后停止加热，将反应液冷却至室温，LCMS 指示反应结束，向反应液中加入稀盐酸（1 M），调 pH = 1，乙酸乙酯萃取（20mL ×3），合并有机相，水洗涤一次（20mL ×1），无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液得无色油状粗品（130 mg），该粗品不经纯化，直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 567.2[M+H]+.

第二步： 将(1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲基(苯基)氨基甲酰)-1H-吲哚-1-基)环丙烷-1-羧酸

(0.13 g, 0.23 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 和 N，N-二甲基甲酰胺 (0.1 mL) 的混合溶剂中，向反应液中加入草酰氯 (0.058 g, 0.46 mmol) ，室温下搅拌反应一小时。，LCMS 检测反应结束，旋干，得黄色油状粗品（0.13 g），该粗品不经纯化，直接用于下一步反应。将上面得到的酰氯粗产物(0.13 mg, 0.22 mmol) 和三乙胺 (0.067 g, 0.66 mmol) 溶于水和肼 50% (1 mL) 和四氢呋喃 (2 mL) 的混合溶剂中，室温下搅拌反应一小时。LCMS 检测反应结束，然后用饱和氯化铵溶液淬灭反应(5 mL)，然后用二氯甲烷萃取（20mL ×3），合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得黄色油状粗品。该粗品经制备 TLC 纯化（展开剂：甲醇：二氯甲烷 = 10%，v/v）得目标产物产物(0.13 g, 产率 97%) 。

MS m/z (ESI): 581.3 [M+H]+.

第三步： 将 1-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-(肼羰基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺(0.13 g , 0.22 mmol) 、N,N'二羰基咪唑 (0.07 g, 0.44 mmol) , 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.17 g, 1.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中，置换氮气保护反应，将反应液加热至 55 ° C，搅拌反应 2 小时。，LCMS 指示反应结束，旋干，残留物用乙酸乙酯溶解(20 mL)，然后用饱和食盐水洗涤（20mL ×3），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，该粗品经制备 TLC 纯化（展开剂：甲醇：乙酸乙酯 = 10%，v/v），得到目

Conjupro EX1005
Page 182 of 295

标产物产物(0.093 g, 产率 70%) 。

MS m/z (ESI): 607.3 [M+H]+.

第四步： 参考中间体 F 第八步得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 518.3 [M+H]+.

第五步：

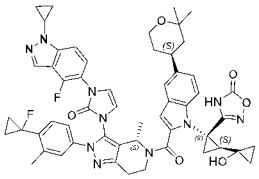
以 1-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料，参考实施例 188 第一，第二，第三，第四步得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 959.4[M+H]+.

第六步： 以 5-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)环丙基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮为原料，参考实施例 141 第一步得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 1008.4[M+H]+.

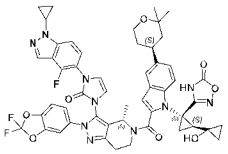
实施例 238



参考实施例 192 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 977.4[M+1]

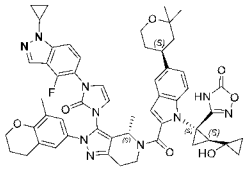
实施例 239



参考实施例 192 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 985.4[M+1]

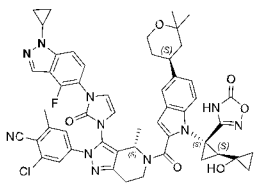
实施例 240



参考实施例 192 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 975.4[M+1]

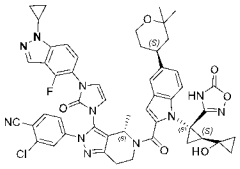
实施例 241



参考实施例 192 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 978.4[M+1]

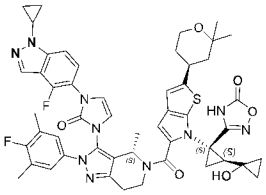
实施例 242



参考实施例 192 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 964.3[M+1]

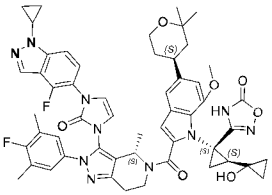
实施例 243



参考实施例 192 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 957.4[M+1]

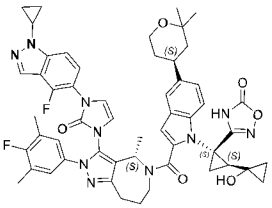
实施例 244



参考实施例 192 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 981.4[M+1]

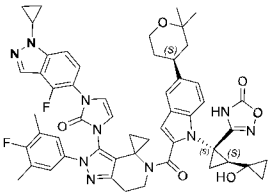
实施例 245



参考实施例 192 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 965.4[M+1]

实施例 246

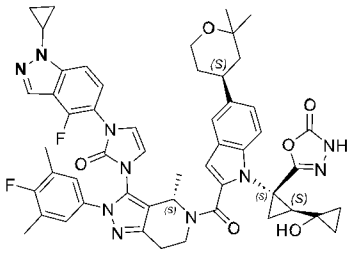


参考实施例 192 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 963.4[M+1]

实施例 247

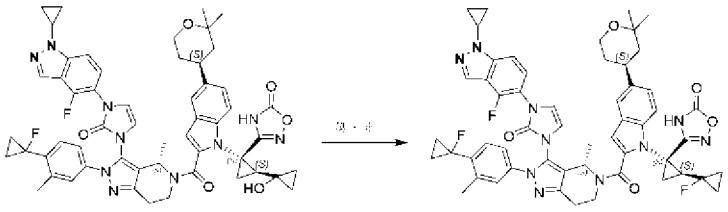
Conjupro EX1005
Page 184 of 295



参考实施例 192 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 951.4[M+1]

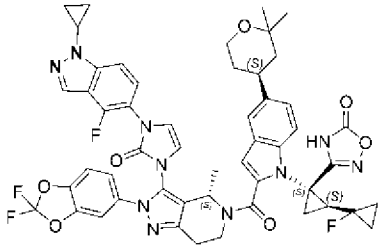
实施例 248



第一步： 将 3-((1S,2S)-2-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-(1-氟环丙基)-3-甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-1'-羟基-[1,1'-联(环丙烷)]-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(0.44 g, 0.456 mmol)溶于二氯甲烷（10 mL）中，然后在 0°C 加入 DAST(0.11 g, 0.684 mmol)。反应液在 25°C 下搅拌 2 小时。停止反应，加水(10 mL)淬灭，用二氯甲烷(10 mL×2)，萃取，合并有机相用饱和氯化钠(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系石油醚和乙酸乙酯纯化所得残余物得到目标产物（0.21g），产率：47.6%。

MS m/z (ESI): 979.4[M+1].

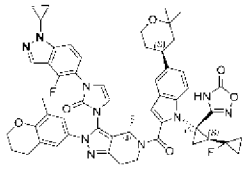
实施例 249



以实施例 239 终产物为原料，参照实施例 248 合成目标产物。

MS m/z (ESI):987.4 [M+H]

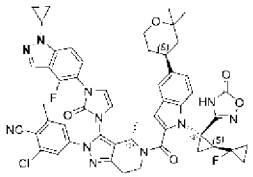
实施例 250



以实施例 240 终产物为原料，参照实施例 248 合成目标产物。

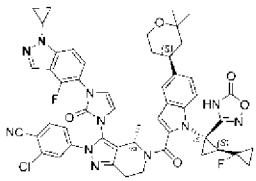
MS m/z (ESI): 977.4[M+H]

实施例 251



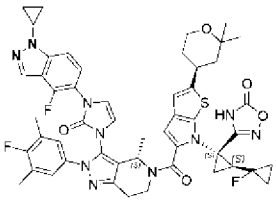
以实施例 241 终产物为原料，参照实施例 248 合成目标产物。
MS m/z (ESI): 980.4[M+H]

实施例 252



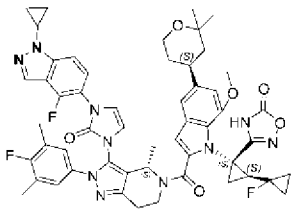
以实施例 242 终产物为原料，参照实施例 248 合成目标产物。
MS m/z (ESI):966.3 [M+H]

实施例 253



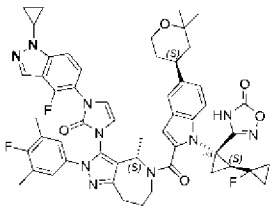
以实施例 243 终产物为原料，参照实施例 248 合成目标产物。
MS m/z (ESI):959.4 [M+H]

实施例 254



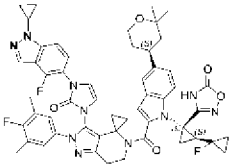
以实施例 244 终产物为原料，参照实施例 248 合成目标产物。
MS m/z (ESI): 983.4[M+H]

实施例 255



以实施例 245 终产物为原料，参照实施例 248 合成目标产物。
MS m/z (ESI): 967.4[M+H]

实施例 256

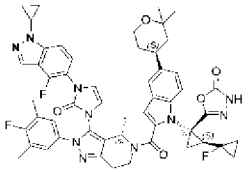


以实施例 246 终产物为原料，参照实施例 248 合成目标产物。

Conjupro EX1005
Page 186 of 295

MS m/z (ESI):965.4 [M+H]

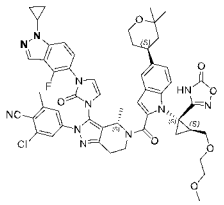
实施例 257



以实施例 247 终产物为原料，参照实施例 248 合成目标产物。

MS m/z (ESI):953.4 [M+H]

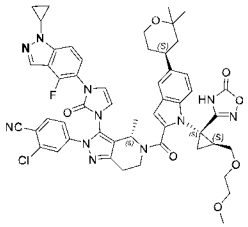
实施例 258



以 4-溴-2-氯-6-甲基苯甲腈为原料参考实施例 182 第三至第五步和实施例 189 得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 1010.3[M+H]+.

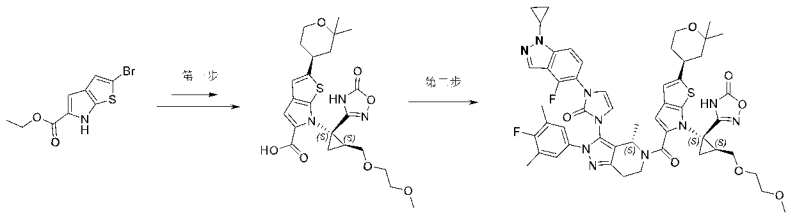
实施例 259



以 4-溴-2-氯苯甲腈为原料参考实施例 182 第三至第五步和实施例 189 得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 996.3[M+H]+.

实施例 260



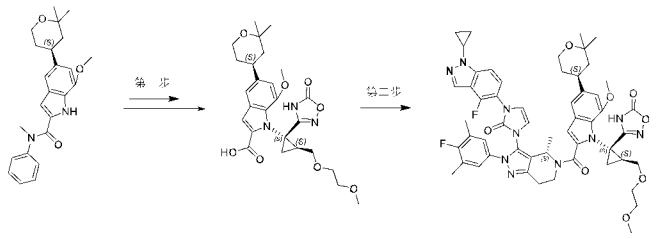
第一步： 以乙基 2-溴-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸酯为原料，参考实施例 189 第一步，第二步，第三步和中间体 F 的合成步骤得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 492.2[M+H]+.

第二步： 以(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮和 2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-((1S,2S)-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸为原料，参考实施例 25 第四步得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 989.3[M+H]+.

实施例 261



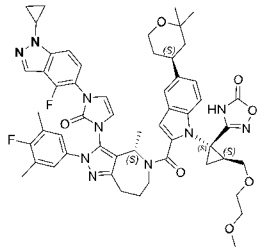
第一步： 以(S)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲氧基-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺为原料，参考实施例 189 第一步，第二步，第三步和中间体 F 的合成步骤得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 516.2[M+H]+.

第二步： 以(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮和 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲氧基-1-((1S,2S)-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料，参考实施例 25 得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 1013.4[M+H]+.

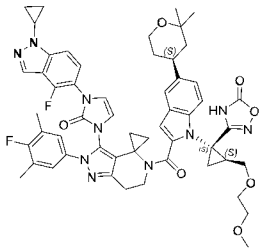
实施例 262



参考实施例 201 和实施例 189，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 997.4[M+H]+.

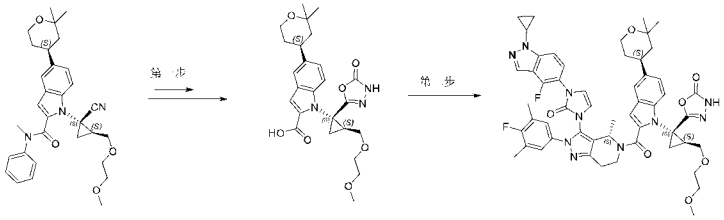
实施例 263



参考实施例 51 和实施例 189 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 995.4[M+H]+.

实施例 264



第一步： 以 1-((1S,2S)-1-氰基-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺为原料，参考实施例 237 第一步，第二步，第三步，第四步得到目标化合物。

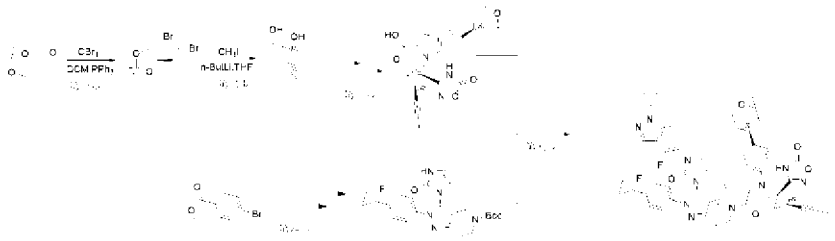
MS m/z (ESI): 486.2[M+H]+.

Conjupro EX1005
Page 188 of 295

第二步： 以(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮和 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料，参考实施例 25 第四步，得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 983.4[M+H]+

实施例 265



第一步： 室温下，将三苯基膦(48.6 g, 185 mmol) 溶解于二氯甲烷 (150mL)，0°C 下加入四溴化碳 (30.6 g, 92.3 mmol)，室温反应 30 分钟。0°C 下加入(S)-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-甲醛 (6 g, 46.1 mmol)的二氯甲烷溶液(10mL)，室温反应 3h。0°C 下加入 250mL 正己烷，搅拌 1h。过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离得到目标产物 (12g, 产率 91%)。

MS m/z (ESI): 286.9, 284.9[M+H]+.

第二步： -78°C 下，将正丁基锂(2.5 M, 12.4 mL, 31.0 mmol) 加入(R)-4-(2,2-二溴乙烯基)-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环(4.0 g, 13.99 mmol) 的 THF (700mL) 溶液中，-78°C 搅拌 1h，缓慢升至室温，室温下加入碘甲烷(1.31 mL, 21.04 mmol)，室温搅拌 4h。加入 30mL 水，反应液用乙酸乙酯萃取（50mL×3），合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。加入 30mL 甲醇以及对甲苯磺酸(133 mg, 0.7 mmol)，室温搅拌 18h，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离得到目标产物 (700 mg, 产率 50%)。

第三步：以(R)-戊-3-炔-1,2-二醇为原料参考中间体 F 的合成方法得到目标产物。

MS m/z (ESI): 436.2[M+H]+.

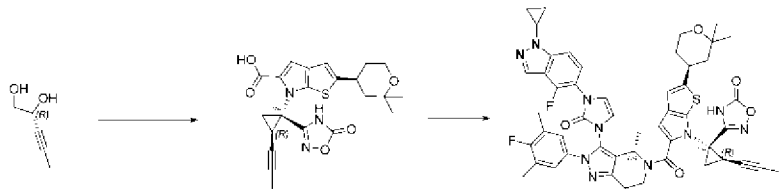
第四步： 以甲基 4-溴-2-甲基苯酸酯为原料参考实施例 182 第一步到第四步的合成方法得到目标产物。

MS m/z (ESI): 468.2[M+H]+.

第五步： 以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2R)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(丙-1-炔-1-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸和叔-丁基 (S)-2-(4-(1-氟环丙基)-3-甲基苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯为原料参考实施例 25 的合成方法得到目标产物。

MS m/z (ESI): 959.4[M+H]+.

实施例 266



第一步： 以(R)-戊-3-炔-1,2-二醇和 2-溴-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸乙酯为原料参考中间体 F 的合成方法得到产物。

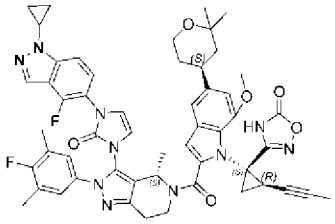
MS m/z (ESI): 442.1[M+H]+.

第二步： 以 2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-((1S,2R)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁

二唑-3-基)-2-(丙-1-炔-1-基)环丙基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸为原料参考实施例 25 的合成方法得到产物。

MS m/z (ESI): 939.4[M+H]+.

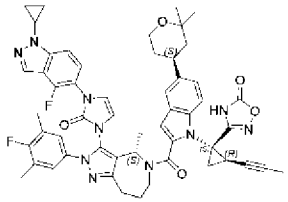
实施例 267



以(R)-戊-3-炔-1,2-二醇为原料参考实施例 214 的合成方法得到产物。

MS m/z (ESI): 963.4[M+H]+.

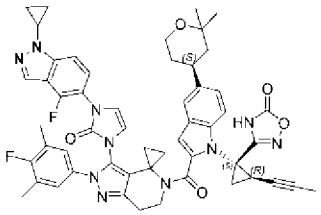
实施例 268



以(R)-戊-3-炔-1,2-二醇为原料参考实施例 215 的合成方法得到产物。

MS m/z (ESI): 947.4[M+H]+.

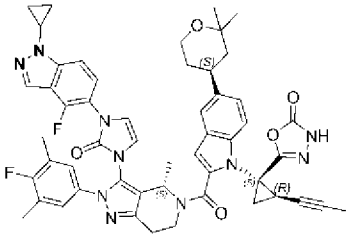
实施例 269



以(R)-戊-3-炔-1,2-二醇为原料参考实施例 216 的合成方法得到产物。

MS m/z (ESI): 945.4[M+H]+.

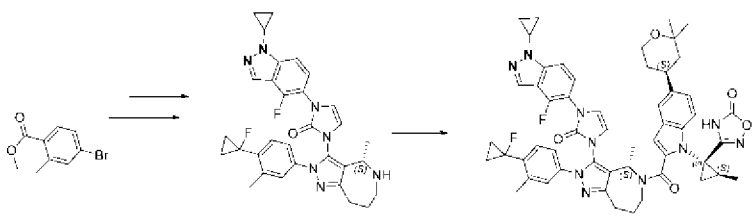
实施例 270



以(R)-戊-3-炔-1,2-二醇为原料参考实施例 217 的合成方法得到产物。

MS m/z (ESI): 933.4[M+H]+.

实施例 271



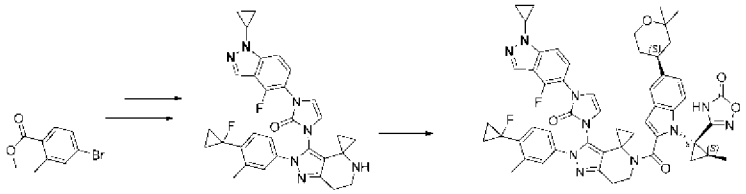
第一步： 以甲基 4-溴-2-甲基苯酸酯为原料参考实施例 208 和 215 的合成方法得到目标产物。

MS m/z (ESI): 556.3[M+H]+.

第二步： 以(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-(1-氟环丙基)-3-甲基苯基)-4-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]吖庚英-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮为原料参考实施例 25 的合成方法得到目标产物。

MS m/z (ESI): 949.4[M+H]+.

实施例 272



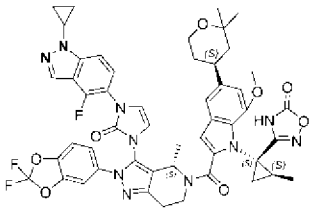
第一步： 以甲基 4-溴-2-甲基苯酸酯为原料参考实施例 208 和 206 的合成方法得到目标产物。

MS m/z (ESI): 554.2[M+H]+.

第二步： 以 1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2'-(4-(1-氟环丙基)-3-甲基苯基)-2',5',6',7'-四氢螺[环丙烷-1,4'-吡唑并[4,3-c]吡啶]-3'-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮为原料参考实施例 25 的合成方法得到目标产物。

MS m/z (ESI): 947.4[M+H]+.

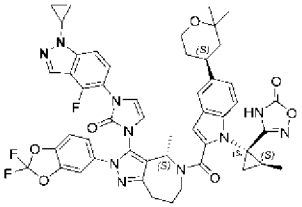
实施例 273



以(2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)肼原料，参考实施例实施例 186 的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 973.3[M+1].

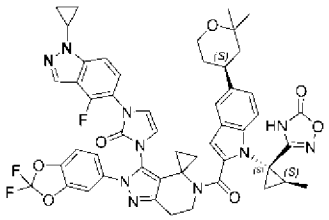
实施例 274



以(2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)肼原料，参考实施例实施例 201 的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 957.3[M+1].

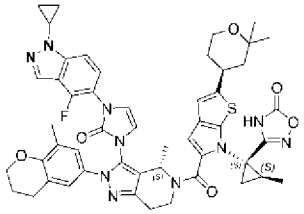
实施例 275



以(2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)肼原料，参考实施例实施例 51 的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 955.3[M+1].

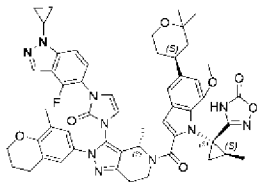
实施例 276



以(8-甲基色烷-6-基)肼原料，参考实施例实施例 226 的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 939.3[M+1].

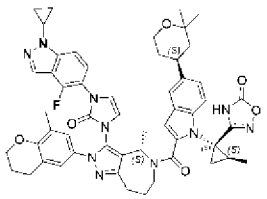
实施例 277



以(8-甲基色烷-6-基)肼为原料，参考实施例实施例 186 的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 963.4[M+1].

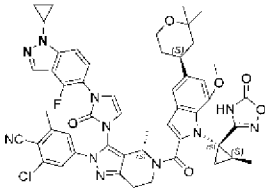
实施例 278



以(8-甲基色烷-6-基)肼原料，参考实施例实施例 201 的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 947.4[M+1].

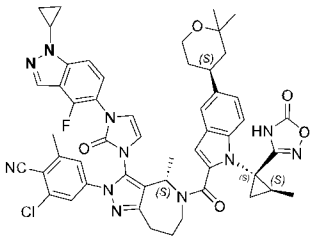
实施例 279



参考实施例 485 得到标题产物。

MS m/z (ESI):966.4[M+1].

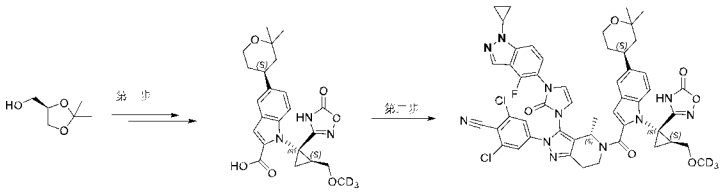
实施例 280



参考实施例 215 得到标题产物。

MS m/z (ESI):950.4[M+1].

实施例 281



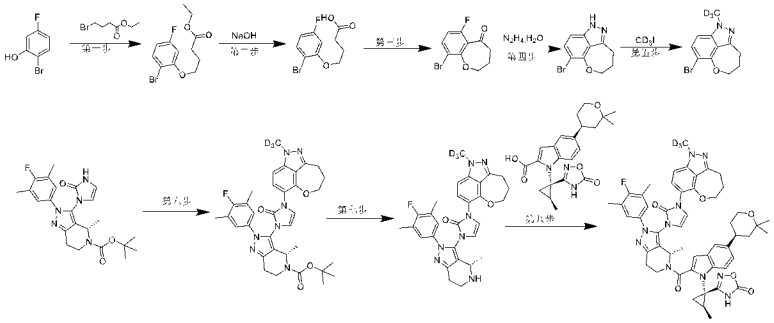
第一步：以(R)-(2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-基)甲醇为原料参考实施例 189 的合成方法并将 1-溴-2-甲氧基-乙烷更换为氘代碘甲烷得目标产物。

MS m/z (ESI): 445.2[M+1].

第二步：以(S)-2,6-二氯-4-(3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)苯甲腈和 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-((甲氧基-d3)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料参考实施例 25 第四步的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 989.3[M+1].

实施例 282



第一步： 乙基 4-(2-溴-5-氟苯氧基)丁酸酯

将 2-溴-5-氟苯酚(5 g, 26.18 mmol)，乙基 4-溴丁酸酯 (10.21 g, 52.36 mmol)，DMF (50 mL)，碳酸钾 (10.85 g, 78.54 mmol) 的混合物在 100 ° C 搅拌 1 小时，LCMS 显示反应完全，有目标产物的 MS，停止反应，加入水淬灭反应，用二氯甲烷(100 mL×2)萃取，合并有机相用饱和氯化钠(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，柱层析分离（PE/EA=4:1），得到无色油状物(7 g, 产率：87.6%)

MS m/z (ESI): 305.0 307.0[M+1].

第二步： 4-(2-溴-5-氟苯氧基)丁酸

向乙基 4-(2-溴-5-氟苯氧基)丁酸酯 (5 g, 16.39 mmol) 的 THF (30 mL)，水 (30 mL)，甲醇 (30 mL) 的混合物中加入氢氧化钠(1.97 g, 49.16 mmol)，室温 搅拌 2 小时，LCMS 显示反应完全，有目标产物的 MS，加稀盐酸调节 pH=3，DCM 萃取三次，有机相用饱和食盐水洗

涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，得到白色固体 (4 g, 粗品)

MS m/z (ESI):277.0 279.0 [M+1].

第三步： 9-溴-6-氟-3,4-二氢苯并[b]噁庚-5(2H)-酮

将 4-(2-溴-5-氟苯氧基)丁酸(2.6 g, 9.38 mmol) 和多聚磷酸 (3.17 g, 9.38 mmol, 20 mL)，甲苯 (60 mL) 的混合物在 120 ° C 搅拌 12 小时，加入水淬灭反应，用二氯甲烷(50 mL×2)萃取，合并有机相用饱和氯化钠(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，柱层析（PE/EtOAc=2:1）色谱分离，浓缩后得标题产物 (500 mg, 产率：20.6%)

MS m/z (ESI):259.0 261.0 [M+1].

第四步： 5-溴-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑

将 9-溴-6-氟-3,4-二氢苯并[b]噁庚-5(2H)-酮 (500 mg, 1.93 mmol)，水合肼 (727.60 mg, 19.30 mmol, 85% purity)，1,4-二氧六环 (10 mL) 的混合物在 110 ° C 搅拌 12 小时，LCMS 显示反应完全，有目标产物的 MS，加入水淬灭反应，用二氯甲烷(50 mL×2)萃取，合并有机相用饱和氯化钠(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，制备色谱（PE/EA=1:1）分离，浓缩后得标题产物 (400 mg, 产率：81.9%)

MS m/z (ESI): 253.0 255.0[M+1].

第五步： 向 5-溴-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑 (100 mg, 395.11 μmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中加入钠氢 (23.70 mg, 592.66 μmol, 60% purity)，室温搅拌 0.5 小时，滴加氘代碘甲烷(85.94 mg, 592.66 μmol)，然后室温搅拌 0.5 小时，LCMS 显示反应完全，有目标产物的 MS，加入水淬灭反应，用二氯甲烷(50 mL×2)萃取，合并有机相用饱和氯化钠(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，制备色谱（PE/EtOAc=1:1）分离，浓缩后得产物 5-溴-2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑 (60 mg,产率：56.2%)

MS m/z (ESI): 270.0 272.0[M+1].

第六步：将 5-溴-2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑(64.25 mg, 237.83 μmol)，叔-丁基 (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯(70 mg, 158.55 μmol)，碘化亚铜 (24.16 mg, 126.84 μmol)，（1S，2S）-N，N'-二甲基-1,2-环己二胺 (22.55 mg, 158.55 μmol)，碳酸钾(65.64 mg, 475.65 μmol) 和 NMP (3 mL) 的混合物在 N2 保护下 130 ° C 搅拌 16 小时，LCMS 显示反应完全，有目标产物的 MS，加水，EtOAc 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，柱层析（DCM/MeOH=10:1）分离，得到叔-丁基 (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯(40 mg, 产率：40.0%)

MS m/z (ESI): 631.1[M+1].

第七步： 向叔-丁基 (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯(40 mg, 63.42 μmol) 的 DCM (2 mL) 溶液中滴加 TFA (7.23 mg, 63.42 μmol, 1 mL)，室温搅拌 0.5 小时，LCMS 显示反应完全，有目标产物的 MS，旋干，加饱和 $NaHCO_3$ 调节 pH=10，DCM 萃取三次，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，得到淡黄色油状物(S)-1-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮 (30 mg, 粗品)

MS m/z (ESI):531.3 [M+1].

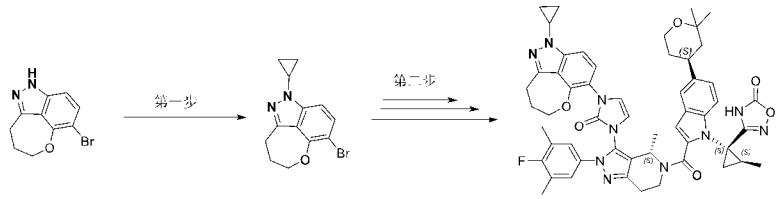
第八步： 向(S)-1-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮(15 mg, 28.27 μmol)，5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二

唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸(17.45 mg, 42.40 μmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入 HATU (21.33 mg, 56.54 μmol)，DIEA (10.96 mg, 84.81 μmol, 14.77 μL)，室温 搅拌 16 小时，LCMS 显示反应完全，有目标产物的 MS，加水，DCM 萃取三次，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，得到淡黄色油状物经制备色谱（酸性）分离，得到3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 (5.8 mg, 产率：22.1%) 。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ [12.30(s) and 11.77 (s), total 1 H], 7.54 (s, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 1H), 7.28 – 7.05 (m, 5H), 6.99 – 6.60 (m, 3H), 5.76-5.20 (m, 1H), 4.62-4.16 (m, 2H), 3.80 – 3.57 (m, 3H), 3.22 – 2.76 (m, 5H), 2.25-2.07 (m, 8H), 1.81 – 1.41 (m, 10H), 1.35 – 1.15 (m, 10H).

MS m/z (ESI): 924.4[M+1].

实施例 283



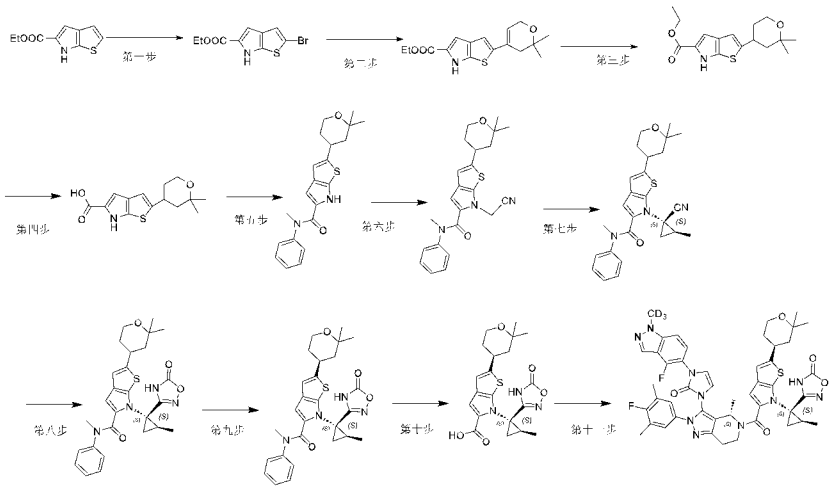
第一步：室温下，将 5-溴-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑 (2.53 g, 10 mmol)溶解于 1，2-二氯乙烷(30 mL)，然后加入环丙基硼酸(1.29 g, 15 mmol)，醋酸酮(0.91 g, 5 mmol)，2，2-二联吡啶(0.78 g, 5 mmol)和碳酸钠(3.18 g, 30 mmol)，置换氧气，加热至 80℃，反应 16 小时，LCMS 指示反应结束，冷却至室温， 反应液用硅藻土过滤，然后用二氯甲烷洗涤，合并有机相，然后将有机相旋干，残留物用 Flash 柱色谱纯化(石油醚：乙酸乙酯：1：1)，得到目标化合物为白色固体(2.05 g, 产率 70%) 。

MS m/z (ESI): 293.1，295.1[M+H]+.

第二步： 以 5-溴-2-环丙基-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑为原料，参考实施例 282 第六，第七，第八步，得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 947.4[M+H]+.

实施例 284



第一步：将 6*H*-噻吩并[2,3-*b*]吡咯-5-羧酸乙酯 (9 g, 46.10 mmol) 溶于 $CHCl_3$ (100 mL) 中，在 0°C 下分三批加入 NBS (8.20 g, 46.10 mmol)，反应液搅拌 0.5 小时。通过 LCMS 监测，原料消失。加入 500 mL 水和 DCM(300 mL X 3)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，真空浓缩，粗

Conjupro EX1005
Page 195 of 295

品经柱层析（PE:EtOAc=96:4）分离得到 2-溴-6*H*-噻吩并[2,3-*b*]吡咯-5-羧酸乙酯 (9 g，黄色固体)，产率：71.22%。

MS m/z (ESI): 273.9，275.9[M+1].

第二步：将 2-溴-6*H*-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸乙酯 (9 g, 32.83 mmol) 和 2-(6,6-二甲基-2,5-二氢吡喃-4-基)-4,4,5-5-四甲基-1,3,2-二恶硼烷 (10.16 g, 42.68 mmol) 溶于 H_2O (20 mL) 和 1'4-Dioxane (100 mL) 中，室温下加入 $Pd(dppf)CI_2$ (2.40 g, 3.28 mmol) 和 K_3PO_4 (13.94 g, 65.66 mmol) 。置换氮气三次，反应液在 90°C 下搅拌 8 小时。通过 LCMS 监测，原料消失。反应液加入水 500 mL 和 EtOAC(300 mLX 3)萃取，有机相加入无水硫酸钠干燥，真空浓缩，粗品经柱层析（PE:EA=90:10)得到目标产物(4.1 g，黄色固体)，产率：40.89%.

MS m/z (ESI): 306.1[M+1].

第三步：2-(6,6-二甲基-2,5-二氢吡喃-4-基)-6*H*-噻吩并[2,3-*b*]吡咯-5-羧酸乙酯 (4.1 g, 13.43 mmol) 溶于 TFA (40 mL) 中，室温下加入 Et_3SiH (1.56 g, 13.43 mmol)，反应搅拌 10min，通过 LCMS 监测,原料消失。向反应液中加入冰块，加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 PH 至 7-8，加入 EtOAc(200 mLX 3)萃取，无水硫酸钠干燥，有机相真空浓缩，粗品经柱层析得到 目标产物 (2.8 g，黄色固体)，产率：67.82%

MS m/z (ESI): 308.1[M+1].

第四步：将 2-[2,2-二甲基四氢吡喃-4-基]-6*H*-噻吩并[2,3-*b*]吡咯-5-羧酸乙酯 (2.8 g, 9.11 mmol) 溶于 MeOH (20 mL) 和 H_2O (10 mL) 中，室温下加入 NaOH (801.49 mg, 20.04 mmol)，反应液在 70°C 下搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测，原料消失。反应液冷却至室温后，加入 200 mL EtOAc 萃取有机相，水相加入盐酸调节 PH 至 5 到 6，再加入 EtOAc(200 mL X 3)萃取有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，真空浓缩，粗品经柱层析（DCM:MeOH=96:4）得到产品 2-[2,2-二甲基四氢吡喃-4-基]-6*H*-噻吩并[2,3-*b*]吡咯-5-羧酸 (2.2 g，黄色固体)，产率：86.46% 。

MS m/z (ESI): 280.0[M+1].

第五步：2-[2,2-二甲基四氢吡喃-4-基]-6*H*-噻吩并[2,3-*b*]吡咯-5-羧酸(2.2 g, 7.88 mmol) 溶于 Tol. (20 mL) 中，置换氮气三次。室温下加入 DMF (57.56 mg, 787.53 μmol, 60.98 μL) 和草酰氯 (2.00 g, 15.75 mmol) ，反应液在 100°C 下搅拌 2 小时。反应液直接真空浓缩，抽干。混合物溶于 DCM (20 mL) ，依次加入三乙胺 (1.59 g, 15.75 mmol, 2.20 mL) 和 N-甲基苯胺 (1.69 g, 15.75 mmol) ，置换氮气三次，在 30°C 下反应 8 小时。反应液真空浓缩，粗品经柱层析（PE:EA=80:20）得到目标产物 (1.9 g，黄色固体)，产率：65.47%.

MS m/z (ESI): 369.1[M+1].

第六步：将 2-[2,2-二甲基四氢吡喃-4-基]-*N*-甲基-*N*-苯基-6*H*-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-甲酰胺 (1.9 g, 5.16 mmol) 溶于 DMF (15 mL) 中，置换氮气三次，在 0°C 下缓慢加入 NaH (371.21 mg, 15.47 mmol)，搅拌 0.5 小时，再加入 2-溴乙腈(1.86 g, 15.47 mmol)，反应在 30°C 下搅拌 8 小时。LCMS 监测，原料还有少量剩余，产物生成。反应液加入 H_2O(300 mL)和 EtOAc(200 mLX3)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，真空浓缩，粗品经柱层析 (PE:EtOAc=74:26)得到目标产物 (2 g，黄色固体)，产率：95.18%

MS m/z (ESI): 408.1[M+1].

第七步：将 6-(氰基甲基)-2-[2,2-二甲基四氢吡喃-4-基]-*N*-甲基-*N*-苯基噻吩并[2,3-*b*]吡咯-5-甲酰胺 和(4*R*)-4-甲基-1,3,2-二恶硫杂环己烷 2,2-二氧化物 (2.37 g, 17.18 mmol) 溶于 DMPU (20 mL) 中，冰浴冷却至 0°C 后，缓慢滴加 KHMDS (9.79 g, 49.08 mmol)，滴毕，0°C 反应 5 小时。通过 LCMS 监测，原料消失，加入甲酸调节 PH 至酸性，搅拌 5min，再加入水 300 mL 和 EtOAc(300mL X3)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，真空浓缩，粗品经柱层析（PE:EA=55 :45）得到目标产物 (450 mg，黄色固体)，产率：20.49%.

MS m/z (ESI): 448.2[M+1].

第八步：(6R)-6-[(1S，2S)-1-氰基-2-甲基-环丙基]-2-[2,2-二甲基四氢吡喃-4-基]-*N*-甲基-*N*-苯基-噻吩并[2,3-*b*]吡咯-5-甲酰胺 (450 mg, 1.01 mmol), K_2CO_3 (764.25 mg, 5.53 mmol) 和盐酸羟胺(349.32 mg, 5.03 mmol) 溶于 THF (20 mL) 中，在 90°C 下搅拌 2 小时，通过 LCMS 监测，中间体形成，原料消失。将反应液浓缩干，加入无水 EtOH (20 mL) 溶清后滤去不溶物，往滤液中 加入 DBU (459.17 mg, 3.02 mmol, 450.17 μL) 和 CDI (318.40 mg, 2.21 mmol) 溶于 1ml THF (20 mL) 中，反应液搅拌 3 小时。通过 LCMS 监测，产物形成，中间体消失。反应液直接拌硅胶旋干，粗品经柱层析（DCM:MeOH=98:2）得到目标产物(390 mg，黄色固体)，产率：76.57% .

MS m/z (ESI): 507.2[M+1].

第九步：2-[2,2-二甲基四氢吡喃-4-基]-*N*-甲基-6-[(1*S*，2*S*)-2-甲基-1-(5-氧代-4H-1,2,4-恶二唑-3-基)环丙基]-*N*-苯基噻吩并[2,3-*b*]吡咯-5-甲酰胺通过手性拆分后得标题产物 2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-6-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-N-苯基-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-甲酰胺。

MS m/z (ESI): 507.2[M+1].

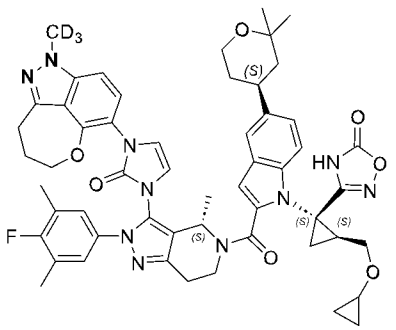
第十步：2-[2,2-二甲基四氢吡喃-4-基]-*N*-甲基-6-[(1*S*，2*S*)-2-甲基-1-（5-氧代-4H-1,2,4-恶二唑-3-基）环丙基]-N-苯基噻吩并[2,3-*b*]吡咯-5-甲酰胺(390 mg, 769.81 μmol) 溶于 乙二醇二甲醚 (10 mL) 中，室温下加入 KOH (345.53 mg, 6.16 mmol) ，置换氮气三次，反应液在 100 °C 下搅拌 8 小时。通过 LCMS 监测，原料消失，产物生成。将反应液加入 H_2O(200 mL)和 EtOAc(100 mL X3)萃取有机相，水相加入盐酸调节 PH 至 5 到 6 左右，加入 EA(100 mL X 3) 萃取有机相，无水硫酸钠干燥，真空浓缩,粗品经反相柱（H_2O:ACN=55:45)得到目标产物(168 mg，黄色固体)，产率：52.27%。

MS m/z (ESI): 418.1[M+1].

第十一步：以(S)-1-(4-氟-1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮和 2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸为原料参考实施例 25 第四步的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 892.3[M+1].

实施例 285



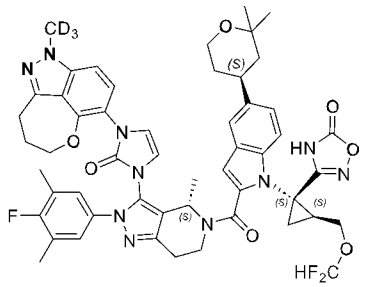
参考实施例 282 的合成方法，得到标题产物 3-((1S,2S)-2-(环丙氧基甲基)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

MS m/z (ESI):980.5 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ11.59 (s, 1H), 7.81 – 7.64 (m, 1H), 7.53 – 7.35 (m, 1H), 7.29 – 7.05 (m, 5H), 6.93 – 6.59 (m, 3H), 5.69-5.59 (m, 1H), 5.34-5.31(m, 1H), 4.41 (s, 2H),3.93- 3.82 (m, 1H), 3.75 -3.41 (m, 3H), 3.11 -2.89 (m, 2H), 2.77 -2.64 (m, 1H), 2.33-2.19 (m, 6H), 2.11 – 1.90 (m,

2H), 1.73 – 1.43 (m, 6H), 1.30 – 1.18 (m, 14H), 0.47-0.33 (m, 4H).

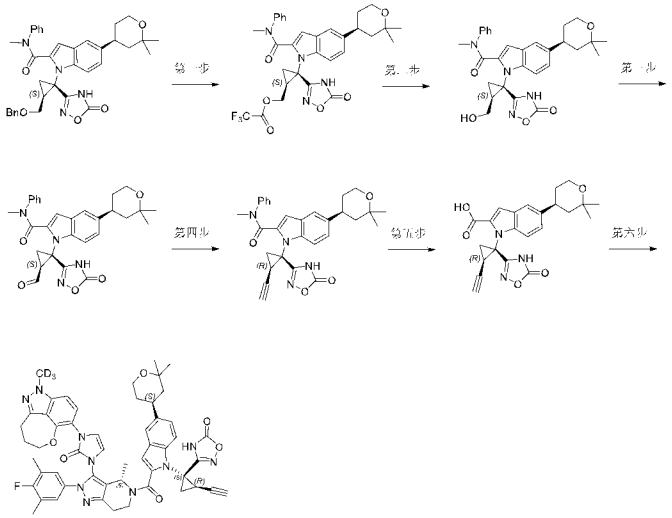
实施例 286



参考实施例 282 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 990.4[M+1].

实施例 287



第一步（(1S，2S)-2-（5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（甲基（苯基）氨基甲酰基）-1H-吲哚-1-基）-2-（5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基）环丙基）甲基 2,2,2-三氟乙酸酯

将 1-((1S，2S)-2-((苄氧基）甲基）-1-（5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基）环丙基）-5-（(S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺(2.44 g, 4.02 mmol) 溶于三氟乙酸(9 mL) 中，将反应液加热至 80 ℃，搅拌反应 3 小时。将反应液冷却至室温，减压浓缩反应液，残余物以二氯甲烷溶解，饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液得黄色油状产物 2.31 g (产率：93.8%)。

MS m/z (ESI): 613.2[M+1]

第二步 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1-((1S，2S)-2-（羟甲基）-1-（5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基）环丙基）-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺

将((1S，2S)-2-（5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（甲基（苯基）氨基甲酰基）-1H-吲哚-1-基）-2-（5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基）环丙基）甲基 2,2,2-三氟乙酸酯(2.31 g, 3.77 mmol) 、碳酸钾(1.56 g, 11.31 mmol) 分散于 MeOH (15 mL) 中，室温下搅拌反应 1 小时。将反应液经硅藻土过滤，减压浓缩滤液得黄色油状粗品，该粗品经硅胶柱层析纯化（洗脱剂：甲醇：乙酸乙酯 = 5%，v/v）得标题产物 1.81g (产率：92.9%)。

MS m/z (ESI): 517.2[M+1]

第三步 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1-((1S，2S)-2-甲酰基-1-（5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基）环丙基）-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺

将((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1-((1S，2S)-2-（羟甲基）-1-（5-氧代-4,5-二

氢-1,2,4-噁二唑-3-基）环丙基）-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺(1.81 g, 3.50 mmol)、Dess-martin Periodinane (2.97 g, 7.00 mmol) 溶于 DCM (30 mL) 中，室温下搅拌反应 1 小时。向反应液中加入饱和亚硫酸钠溶液淬灭，二氯甲烷萃取(30 mL × 2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液得无色油状粗品。该粗品以硅胶柱层析纯化（洗脱剂：甲醇：乙酸乙酯 = 5%，v/v）得标题产物 1.42 g (产率：78.8%)。

MS m/z (ESI): 515.2[M+1]

第四步 5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1-（（1S，2R）-2-乙炔基-1-（5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基）环丙基）-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺

将 5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1-（（1S，2S）-2-甲酰基-1-（5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基）环丙基）-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺 (1.42 g, 2.76 mmol)、碳酸钾(1.14 g, 8.28 mmol)、(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(1.59 g, 8.28 mmol) 分散于甲醇(20 mL) 中，室温下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液淬灭，乙酸乙酯萃取(20 mL × 2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液得无色油状粗品。该粗品以硅胶柱层析纯化（洗脱剂：乙酸乙酯）得标题产物 964 mg (产率：74.2%)。

MS m/z (ESI): 511.2[M+1]

第五步将 5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1-（（1S，2R）-2-乙炔基-1-（5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基)环丙基)-N-甲基-N-苯基-1H-吲哚-2-甲酰胺 (964 mg, 1.89 mmol)、氢氧化钾(1.06 g, 18.90 mmol)溶于 DME (20 mL) 中，100 ℃ 下搅拌反应 2 小时。将反应液冷却至室温，加稀盐酸(1 M)调 pH = 1, 二氯甲烷萃取(20 mL × 5)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩滤液得无色油状粗品。该粗品经制备 HPLC 纯化，得标题产物 5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1-（（1S，2R）-2-乙炔基-1-（5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基）环丙基）-1H-吲哚-2-羧酸 355 mg (产率：44.6%)。

MS m/z (ESI): 422.2[M+1]

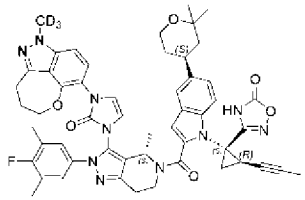
第六步 3-((1S,2R)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-乙炔基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

参考实施例 282 的合成方法，得到标题产物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [12.46 (s) and 11.94 (s), total 1H], 7.54-7.45 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.29-7.06 (m, 5H), 6.96-6.63 (m, 3H), [5.78-5.60 (m) and 5.33-5.16 (m), total 1H], [4.81-4.70 (m) and 4.21-4.14 (m), total 1H], 4.40-4.32 (m, 2H),3.72-3.58 (m, 3H), 3.13-2.96 (m, 4H), 2.89-2.67 (m, 2H), 2.33-2.14(m, 8H), 2.12-1.96(m, 2H), 1.67-1.47 (m, 6H), 1.30-1.18(m, 8H).

MS m/z (ESI): 934.4[M+1].

实施例 288

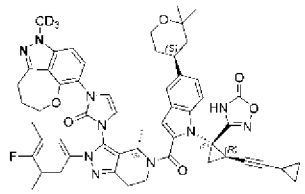


参考实施例 282 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI):948.4 [M+1].

实施例 289

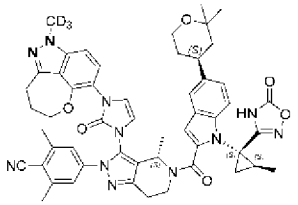
Conjupro EX1005
Page 199 of 295



参考实施例 282 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 974.5[M+1].

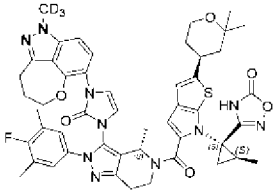
实施例 290



以叔-丁基 (S)-2-(4-氰基-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯为原料，参考实施例 282 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 931.4[M+1].

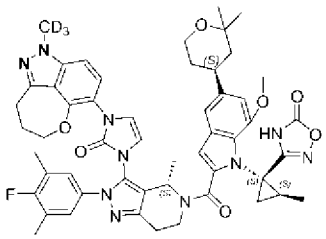
实施例 291



参考实施例 282 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 930.4[M+1].

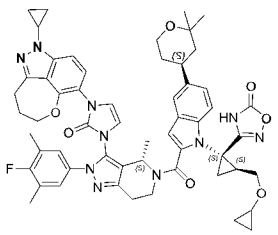
实施例 292



参考实施例 282 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI):954.4 [M+1].

实施例 293

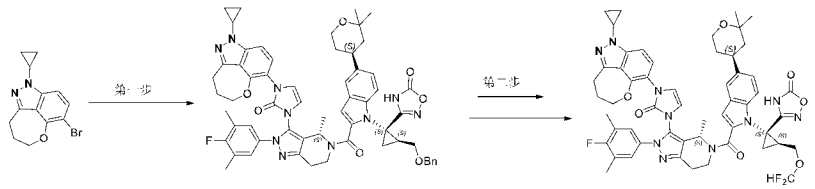


参考实施例 285 得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 1003.2[M+H]+.

实施例 294

Conjupro EX1005
Page 200 of 295



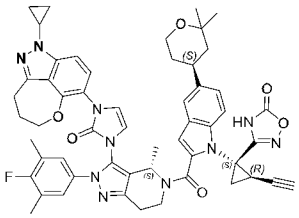
第一步：以 5-溴-2-环丙基-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑为原料，参考实施例 282 第六，第七，第八步，得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 1053.5[M+H]+.

第二步：以 3-((1S,2S)-2-((苄氧基)甲基)-1-(2-((S)-3-(3-(2-环丙基-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮为原料，参考实施例 188 第一步和实施例 141 第一步，得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 1013.4[M+H]+.

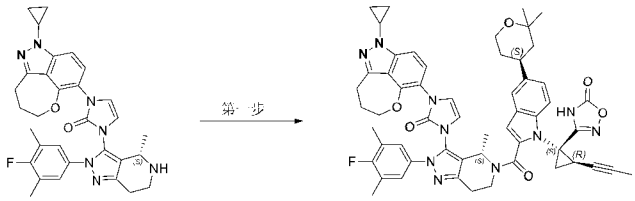
实施例 295



参考实施例 287 得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 957.4[M+H]+.

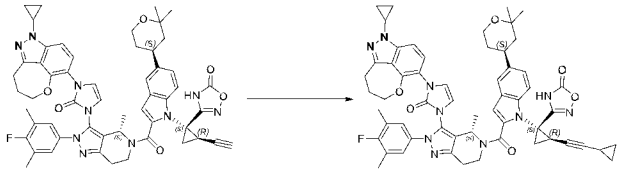
实施例 296



参考实施例 282 第八步得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 971.4[M+H]+.

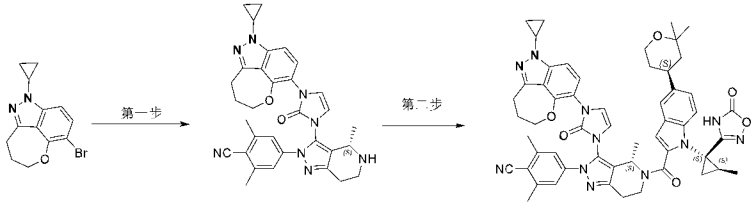
实施例 297



参考实施例 145 第一步得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 997.4[M+H]+.

实施例 298



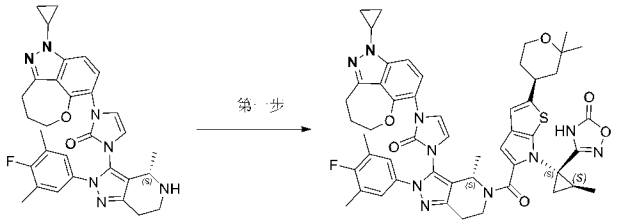
第一步： 以 5-溴-2-环丙基-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑为原料，参考实施例 282 第六，第七步，得到目标化合物。

MS m/z (ESI): 561.2[M+H]+.

第二步： 参考实施例 282 第八步，得到目标化合物

MS m/z (ESI): 954.4[M+H]+.

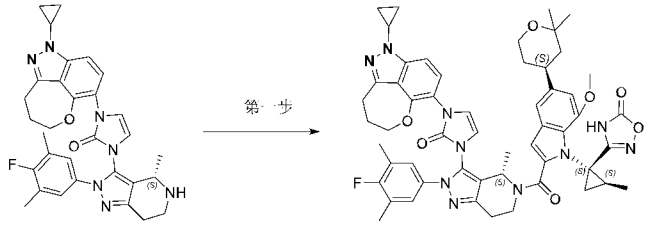
实施例 299



参考实施例 282 第八步，得到目标化合物

MS m/z (ESI): 953.4[M+H]+.

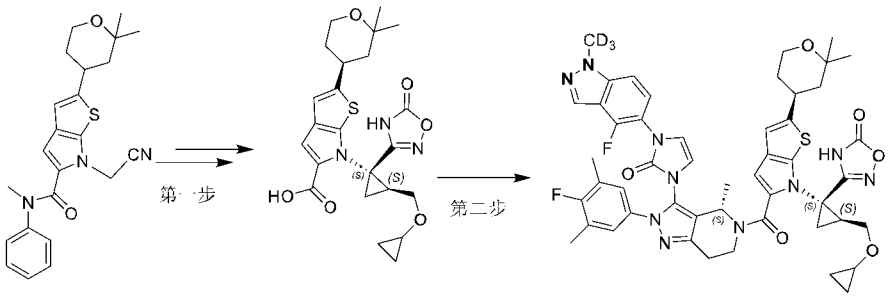
实施例 300



参考实施例 282 第八步，得到目标化合物

MS m/z (ESI): 977.4[M+H]+.

实施例 301



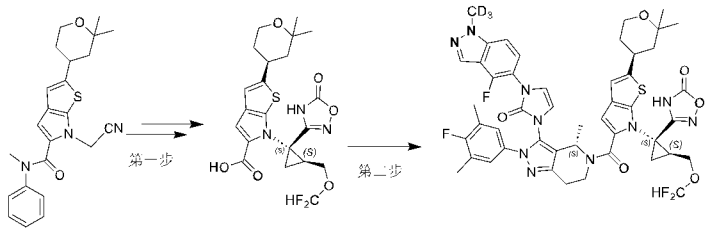
第一步：以 6-(氰基甲基)-2-[2,2-二甲基四氢吡喃-4-基]-*N*-甲基-*N*-苯基噻吩并[2,3-*b*]吡咯-5-甲酰胺为原料参考实施例 284 第六至第十步的合成方法并将（R） -4-甲基-1,3,2-二恶硫杂环己烷 2,2-二氧化物替换成(R)-4-(环丙氧基甲基)-1,3,2-二噁噻戊环 2,2-二氧化物得标题产物 6-((1S,2S)-2-(环丙氧基甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸。

MS m/z (ESI): 474.1[M+1].

第二步：以(S)-1-(4-氟-1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮和 6-((1S,2S)-2-(环丙氧基甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸为原料参考实施例 25 第四步的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 948.3[M+1].

实施例 302



第一步

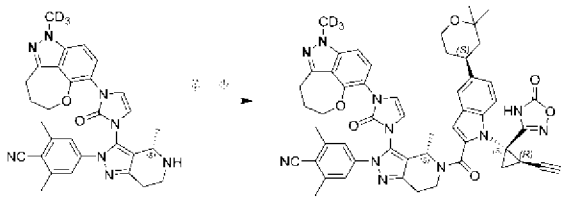
以 6-(氰基甲基)-2-[2,2-二甲基四氢吡喃-4-基]-*N*-甲基-*N*-苯基噻吩并[2,3-*b*]吡咯-5-甲酰胺为原料参考实施例 284 第六至第十步的合成方法并将（R） -4-甲基-1,3,2-二恶硫杂环己烷 2,2-二氧化物替换成(R)-4-((二氟甲氧基)甲基)-1,3,2-二噁噻戊环 2,2-二氧化物得目标产物。

MS m/z (ESI): 484.1[M+1].

第二步：以(S)-1-(4-氟-1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮和 6-((1S,2S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸为原料参考实施例 25 第四步的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 958.3[M+1].

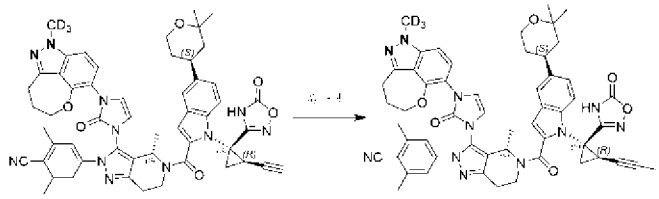
实施例 303



第一步： 以(S)-2,6-二甲基-4-(4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)苯甲腈为原料，参照实施例 143 合成目标化合物。

MS m/z (ESI):941.4 [M+H]

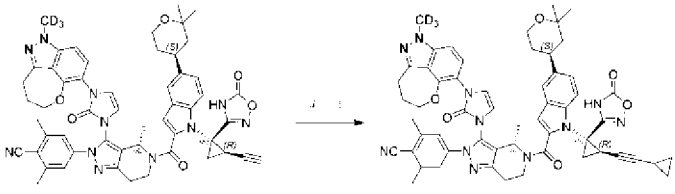
实施例 304



第一步： 以 4-((S)-5-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2R)-2-乙炔基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羰基)-4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)-2,6-二甲基苯甲腈为原料，参照实施例 144 合成目标化合物。

MS m/z (ESI): 955.4[M+H]

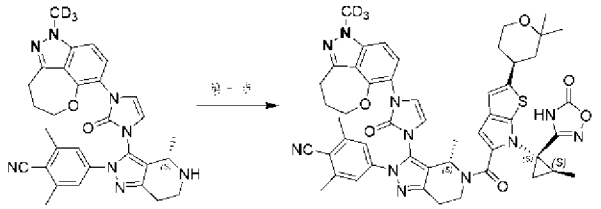
实施例 305



第一步： 以 4-((S)-5-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2R)-2-乙炔基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羰基)-4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)-2,6-二甲基苯甲腈为原料，参照实施例 145 合成目标化合物。

MS m/z (ESI):981.5 [M+H]

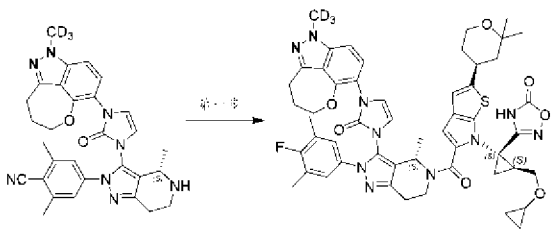
实施例 306



第一步： 以(S)-2,6-二甲基-4-(4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)苯甲腈为原料，参照实施例 170 合成目标化合物。

MS m/z (ESI):937.4 [M+H]

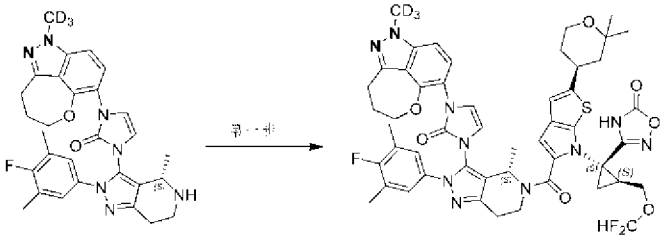
实施例 307



第一步： 以(S)-2,6-二甲基-4-(4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)苯甲腈为原料，参照实施例 222 合成目标化合物。

MS m/z (ESI): 986.4[M+H]

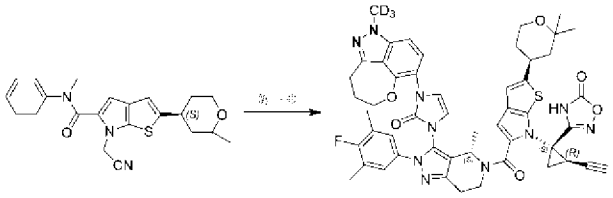
实施例 308



第一步： 以(S)-1-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮为原料，参照实施例 226 合成目标化合物。

MS m/z (ESI):996.4 [M+H]

实施例 309

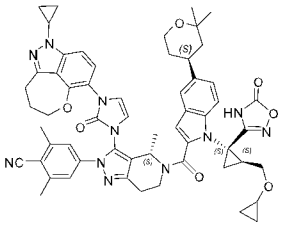


Conjupro EX1005
Page 204 of 295

第一步： 以(S)-6-(氰基甲基)-2-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-甲酰胺为原料，参照实施例 135 合成目标化合物。

MS m/z (ESI): 940.4[M+H]

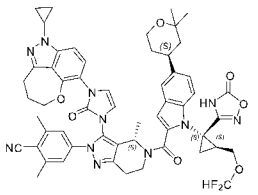
实施例 310



参考实施例 293 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 1010.5[M+1]

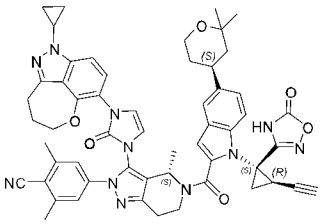
实施例 311



参考实施例 294 的合成方法，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 1020.4[M+1]

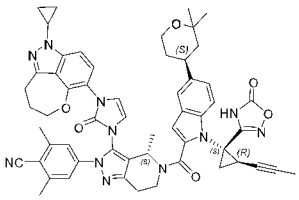
实施例 312



参考实施例 287 的合成方法，得标题产物.

MS m/z (ESI): 964.4[M+1]

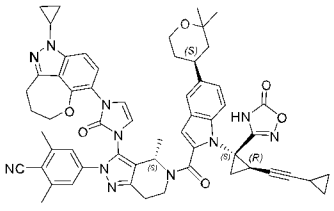
实施例 313



参考实施例 296 的合成方法，得到目标产物。

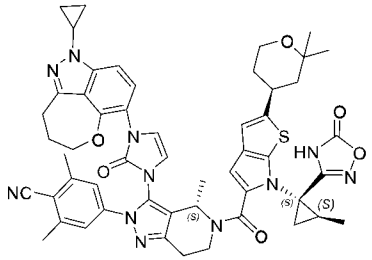
MS m/z (ESI): 978.4[M+1]

实施例 314



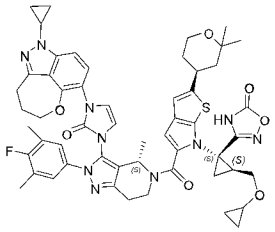
参考实施例 297 的合成方法，得到目标产物。
MS m/z (ESI): 1004.5[M+1]

实施例 315



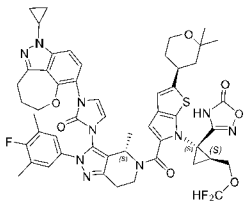
参考实施例 284 的合成方法，得到目标产物。
MS m/z (ESI): 960.4[M+1]

实施例 316



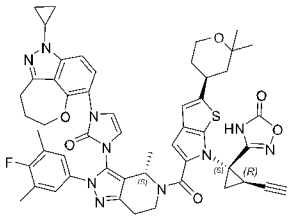
参考实施例 301 的合成方法，得到目标产物。
MS m/z (ESI): 1009.4[M+1]

实施例 317



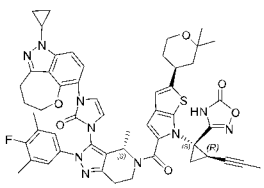
参考实施例 302 的合成方法，得到目标产物。
MS m/z (ESI): 1019.4[M+1]

实施例 318



参考实施例 460 的合成方法，得到目标产物。
MS m/z (ESI): 963.4[M+1]

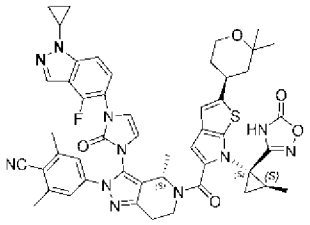
实施例 319



参考实施例 466 的合成方法，得到目标产物。

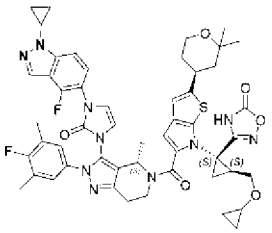
MS m/z (ESI): 977.4[M+1]

实施例 320



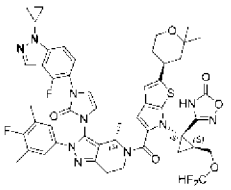
以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参考实施例 **282** 的合成方法得目标产物。
MS m/z (ESI): 922.3[M+1].

实施例 321



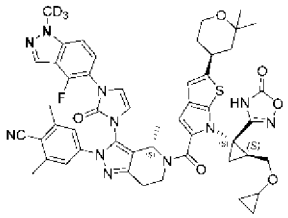
以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参考实施例 **67** 的合成方法得目标产物。
MS m/z (ESI): 971.4[M+1].

实施例 322



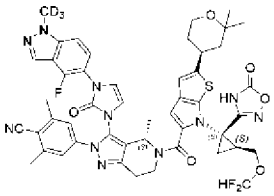
以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料，参考实施例 **286** 的合成方法得目标产物。
MS m/z (ESI): 981.3[M+1].

实施例 323



以 5-溴-4-氟-1-(甲基-d3)-1H-吲唑为原料，参考实施例 **67** 的合成方法得目标产物。
MS m/z (ESI): 955.3[M+1].

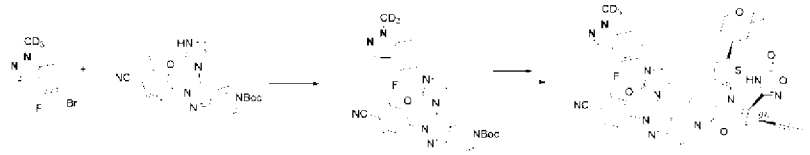
实施例 324



以 5-溴-4-氟-1-(甲基-d3)-1H-吲唑为原料，参考实施例 **286** 的合成方法得目标产物。
MS m/z (ESI): 965.3[M+1].

Conjupro EX1005
Page 207 of 295

实施例 325



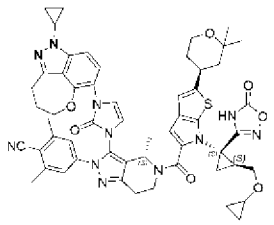
第一步：以 5-溴-4-氟-1-(甲基-d3)-1H-吲唑和叔-丁基 (S)-2-(4-氰基-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯为原料参考实施例 25 第二步得到产物。

MS m/z (ESI): 600.2[M+1].

第二步：以叔-丁基 (S)-2-(4-氰基-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(4-氟-1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯和 2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-((1S,2R)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(丙-1-炔-1-基)环丙基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸为原料参考实施例 25 第三步和第四步得到产物。

MS m/z (ESI): 923.3[M+1].

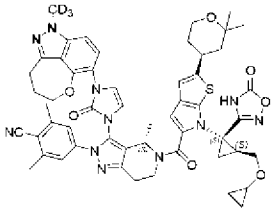
实施例 326



以叔-丁基 (S)-2-(4-氰基-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(2-环丙基-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯和 6-((1S,2S)-2-(环丙氧基甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸为原料参考实施例 25 第三步和第四步得到产物。

MS m/z (ESI): 1016.4[M+1].

实施例 327

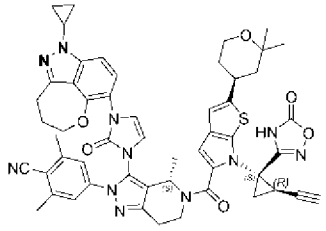


以叔-丁基 (S)-2-(4-氰基-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯和 6-((1S,2S)-2-(环丙氧基甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸为原料参考实施例 25 第三步和第四步得到产物。

MS m/z (ESI): 993.4[M+1].

实施例 328

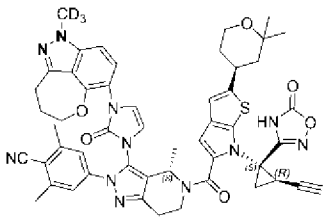
Conjupro EX1005
Page 208 of 295



以叔-丁基 (S)-2-(4-氰基-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(2-环丙基-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯和 2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-((1S,2R)-2-乙炔基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸为原料参考实施例 25 第三步和第四步得到产物。

MS m/z (ESI): 970.3[M+1].

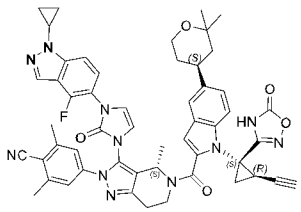
实施例 329



以叔-丁基 (S)-2-(4-氰基-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯和 2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-((1S,2R)-2-乙炔基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸为原料参考实施例 25 第三步和第四步得到产物。

MS m/z (ESI): 947.3[M+1].

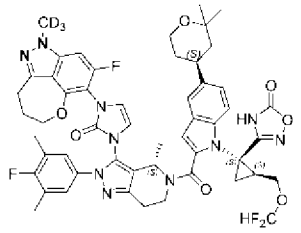
实施例 330



以叔-丁基 (S)-2-(4-氰基-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯和 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2R)-2-乙炔基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料参考实施例 25 第三步和第四步得到产物。

MS m/z (ESI): 926.3[M+1].

实施例 331

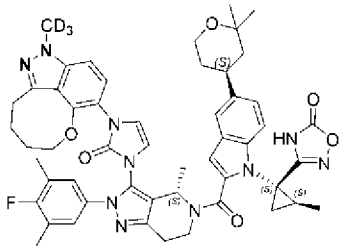


以 2-溴-3,5-二氟苯酚为原料参考实施例 282 的合成方法得到产物。

MS m/z (ESI): 1008.4[M+1].

实施例 332

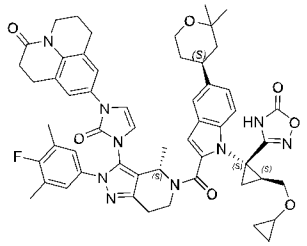
Conjupro EX1005
Page 209 of 295



以 5-溴戊酸乙酯为原料参考实施例 282 的合成方法得到产物。

MS m/z (ESI): 938.4[M+1].

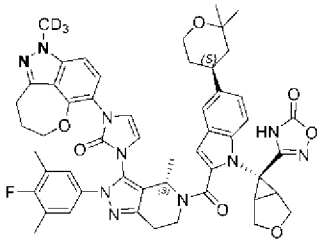
实施例 333



以叔-丁基 (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-3-(3-羰基-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯和 1-((1S,2S)-2-(环丙氧基甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料参考实施例 25 第三步和第四步得到产物。

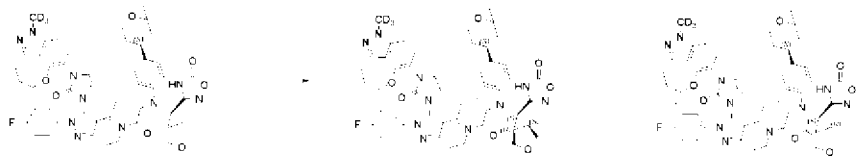
MS m/z (ESI): 976.4[M+1].

实施例 334



以叔-丁基 (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯和 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(6-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料参考实施例 25 第三步和第四步得到产物。

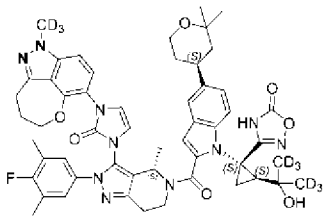
MS m/z (ESI): 952.4[M+1].



将实施例 334 进行拆分得到 334-1 和 334-2

MS m/z (ESI): 952.4[M+1].

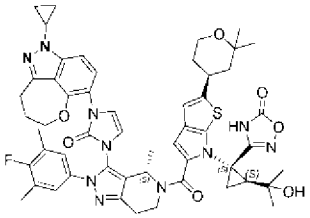
实施例 335



以叔-丁基 (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯和 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-(2-羟基丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料参考实施例 25 第三步和第四步得到产物。

MS m/z (ESI): 974.4[M+1].

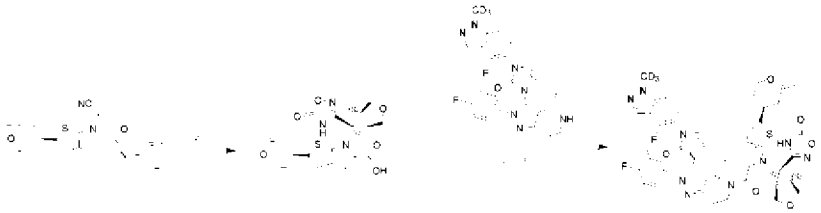
实施例 336



以叔-丁基 (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯和 2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-((1S,2S)-2-(2-羟基丙烷-2-基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸为原料参考实施例 25 第三步和第四步得到产物。

MS m/z (ESI): 997.4[M+1].

实施例 337



第一步：以(3aR,6aS)-四氢呋喃并[3,4-d][1,3,2]二噁噻唑 2,2-二氧化物和(S)-6-(氰基甲基)-2-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-甲基-N-苯基-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-甲酰胺为原料，参照实施例 65 第三步到第六步合成目标化合物。

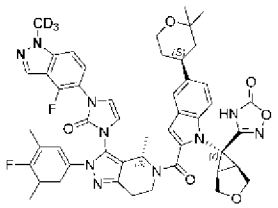
MS m/z (ESI): 446.1[M+1].

第二步：以 2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-((1R,5S,6r)-6-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸和(S)-1-(4-氟-1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮为原料，参照实施例 65 第七步合成目标化合物。

MS m/z (ESI): 920.4[M+1].

实施例 338

3-((3R,4r,5S)-4-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

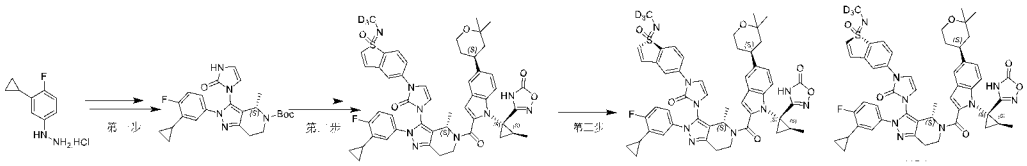


参考实施例 65-1 的合成方法得到产物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ [12.25 (s) and 11.59 (s), total 1 H], 8.32 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.97-6.87 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.27 -4.07(m, 3H), 3.83 – 3.63 (m, 5H), 3.13 – 2.80 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 1.68 – 1.42(m, 8H), 1.28 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).

MS m/z (ESI):914.3 [M+1].

实施例 515



第一步： 以(3-环丙基-4-氟苯基)肼盐酸盐为原料参考中间体 G 的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 454.2 [M+1].

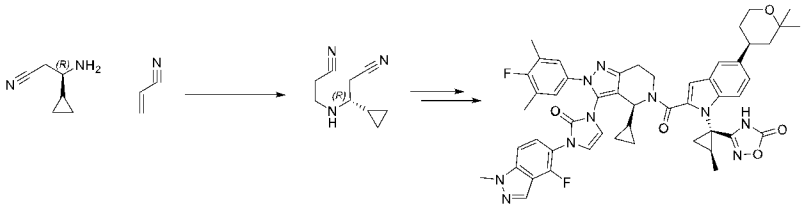
第二步： 以 5-溴-1-((甲基-d3)亚氨基)-1H-1l4-苯并[b]噻吩 1-氧化物和(S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁基酯为原料参考实施例 175 第二至第四步的合成方法得目标产物。

MS m/z (ESI): 927.3 [M+1].

第三步：经手性拆分后得到 515-1 和 515-2。

MS m/z (ESI): 927.3 [M+1].

实施例 516



第一步：在 250 mL 反应瓶中将（R） -3-氨基-3-环丙基丙腈 (10 .0g，90.78 mmol)溶于乙醇(50 .0mL)，然后加入三乙胺(11.02 g，108.93 mmol)和 丙烯腈(5.78 g，108.93 mmol)，反应液在 70°C 下搅拌 3 小时。停止反应，冷至室温，浓缩得标题产物（R） -3-（(2-氰基乙基）氨基）-3-环丙基丙腈（21.0 g），产率：87.8%。

MS m/z (ESI): 164.1[M+1].

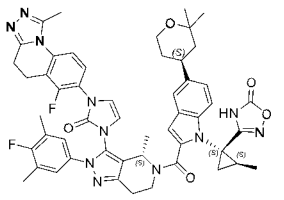
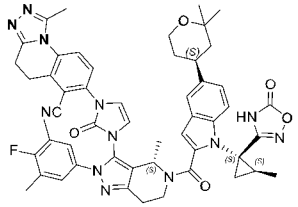
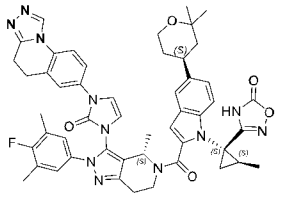
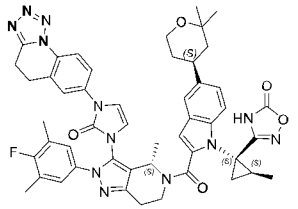
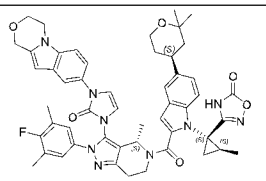
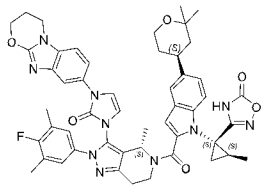
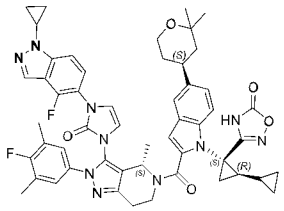
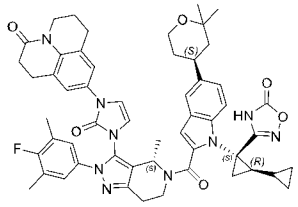
第二步：以（R）-3-（(2-氰基乙基）氨基）-3-环丙基丙腈为原料参考实施例 1 得产品

MS m/z (ESI): 909.3[M+1].

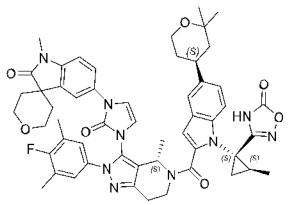
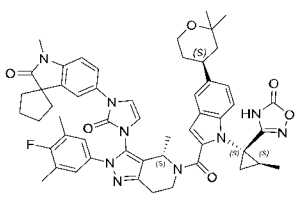
如下实施例可参考实施例 1 制备得到

实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)	实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)

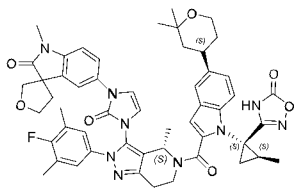
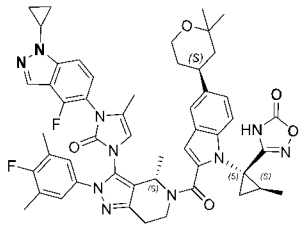
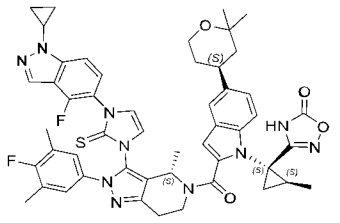
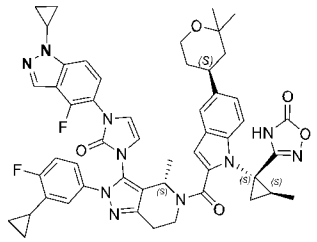
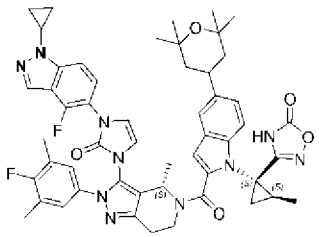
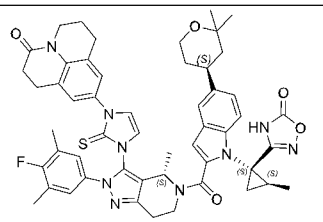
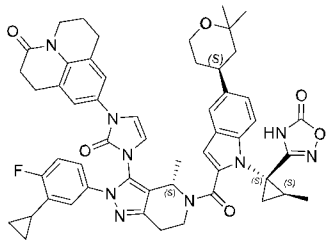
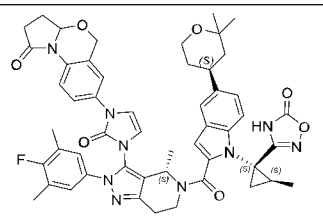
Conjupro EX1005
Page 212 of 295

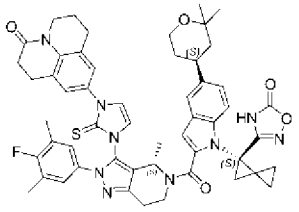
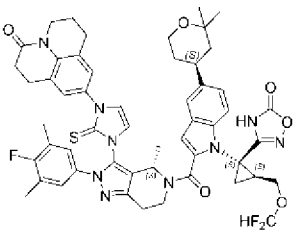
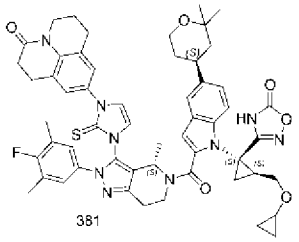
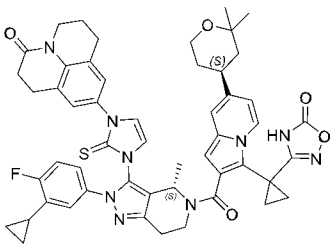
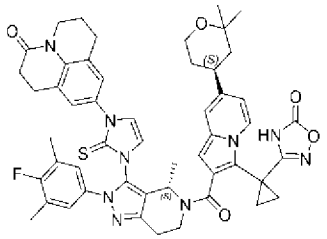
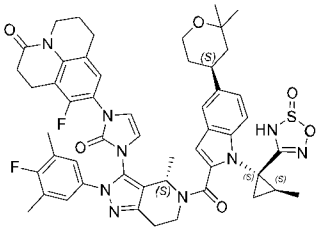
339	 以 7-溴-6-氟-1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉为原料	936.4[M+1]	340	 原料参考实施例 339	943.4[M+1]
341	 原料参考实施例 339	904.4[M+1]	342	 以 7-溴-4,5-二氢四唑并[1,5-a]喹啉为原料	905.4[M+1]
343	 以 8-溴-3,4-二氢-1H-[1,4]氧杂联氮基[4,3-a]吲哚为原料	906.4[M+1]	344	 以 8-溴-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪为原料	907.4[M+1]
345	 以 5-溴-4-氟-1-环丙基-1H-吲唑和中间体 E1 为原料	935.4[M+1]	346	 以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮和中间体 E1	946.4[M+1]

如下实施例可参考实施例 25 制备得到

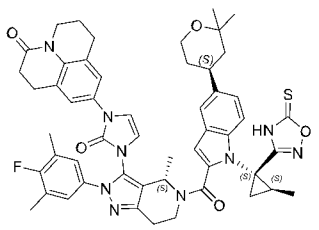
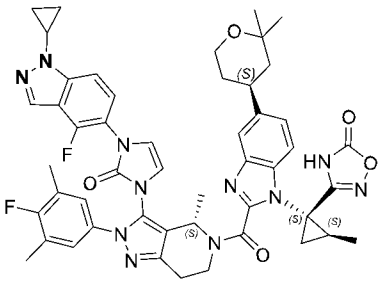
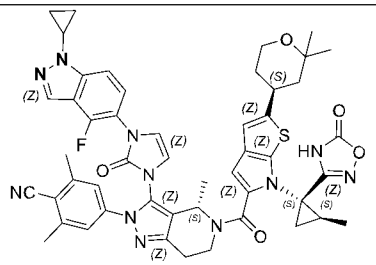
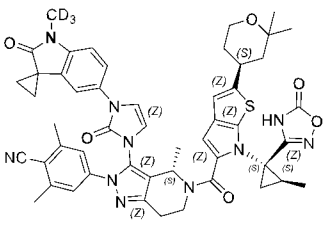
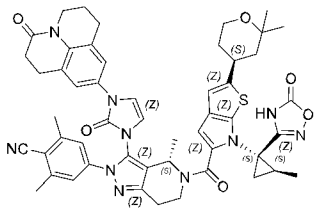
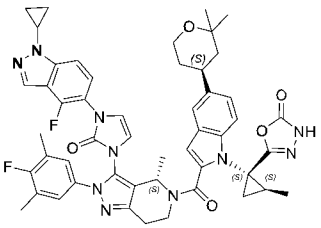
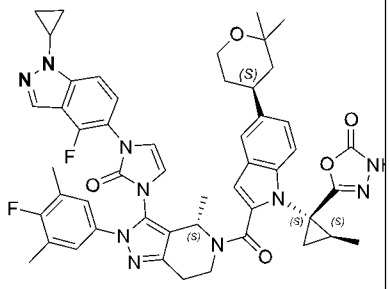
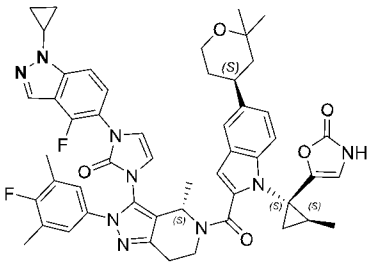
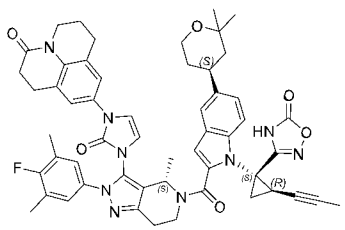
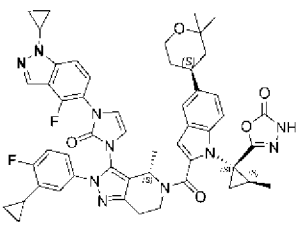
实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)	实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)
347	 以 5-溴-1-甲基-2,3,5,6-四氢螺吲哚啉-3,4-吡喃-2-酮为原料	950.4 [M+1]	348	 以 5-溴-1-甲基螺环戊烷-1,3-吲哚啉-2-酮为原料	934.4 [M+1]

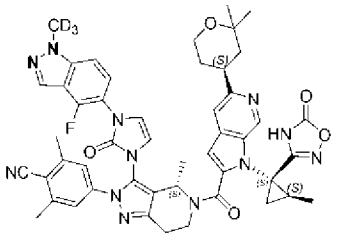
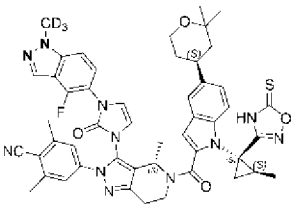
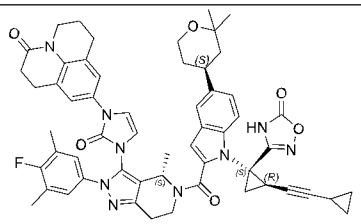
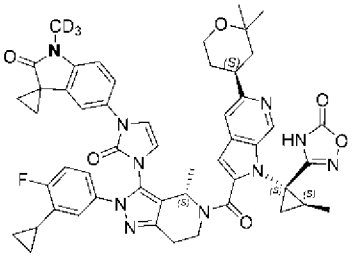
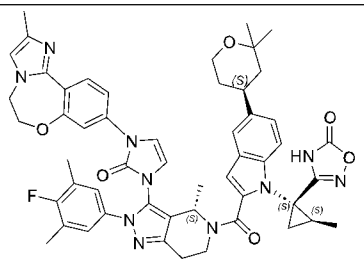
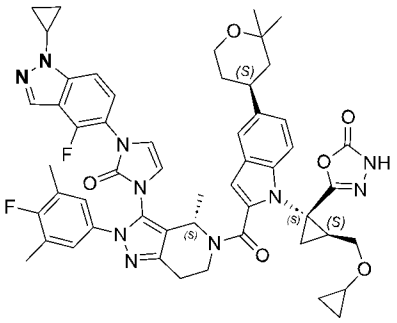
Conjupro EX1005
Page 213 of 295

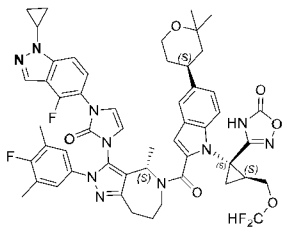
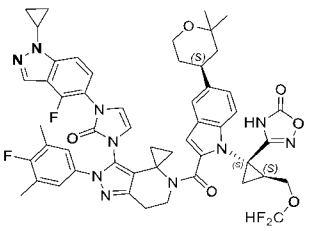
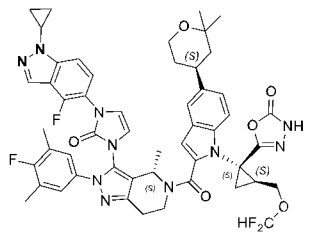
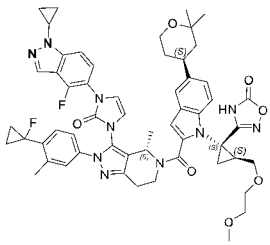
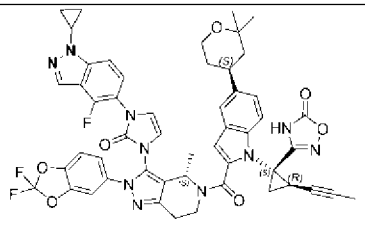
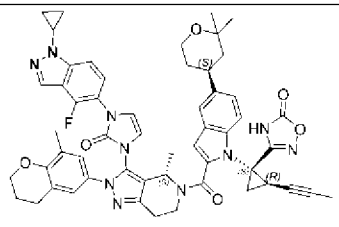
349	 以 5-溴-1-甲基-4,5-二氢-2H-螺呋喃-3,3-吲哚啉-2-酮为原料	936.4[M+1]	351		923.4[M+1]
350	 以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑和(S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-硫代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁基酯为原料	925.3[M+1]	352	 以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑和(S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁基酯为原料	921.3[M+1]
353	 以 1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸和 175c 为原料	937.4[M+1]	354	 以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮和(S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-硫代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁基酯为原料	936.4[M+1]
355	 以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮和(S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁基酯为原料	932.4[M+1]	356	 以 7-溴-3,3a-二氢-5H-苯并[d]吡咯并[2,1-b][1,3]噁嗪-1(2H)-酮和（S）-1-（2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基）-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮为原料	

357	 以（S） -9-（3-（2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基）-2-硫氧基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-2,3,6,7-四氢-1H，5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮和 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((S)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)螺[2.2]戊烷-1-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料	948.4[M+1]	358	 以（S） -9-（3-（2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基）-2-硫氧基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-2,3,6,7-四氢-1H，5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮和 1-((1S,2S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料	1002.3[M+1]
359	 以（S） -9-（3-（2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基）-2-硫氧基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-2,3,6,7-四氢-1H，5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮和 1-((1S,2S)-2-(环丙氧基甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料	992.4[M+1]	360	 以(S)-9-(3-(2-(3-环丙基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-硫代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮和(S)-7-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)中氮茚-2-羧酸为原料	934.3[M+1]
361	 以（S） -9-（3-（2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基）-2-硫氧基-2,3-二氢-1H-咪	922.3[M+1]	363	 以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(2-羟基-3H-1,2,3,5-噁噻二唑-4-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸和(S)-8-氟-9-	958.3[M+1]

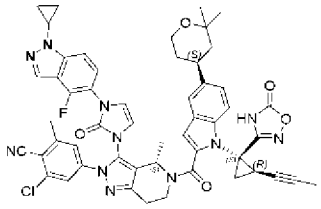
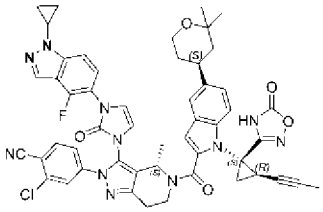
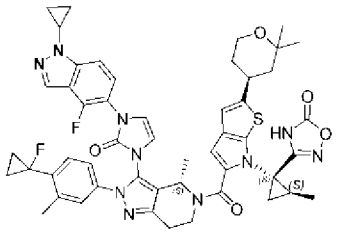
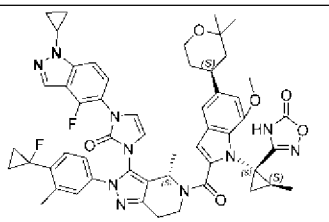
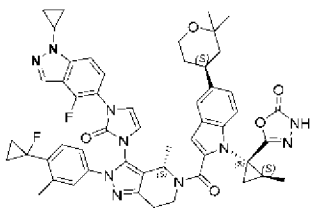
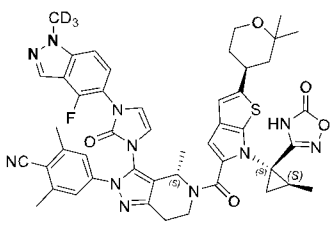
Conjupro EX1005
Page 215 of 295

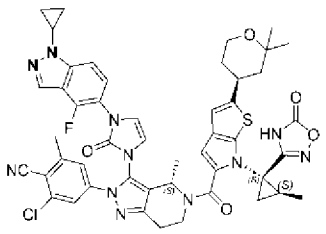
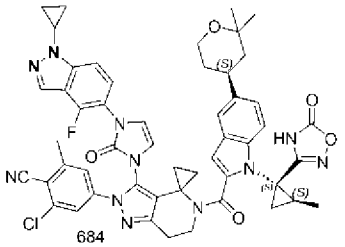
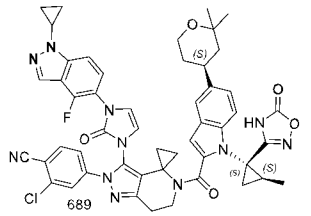
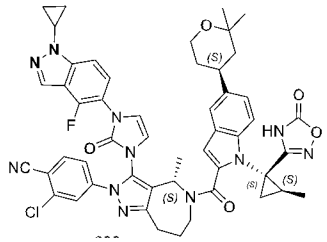
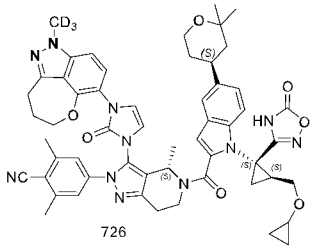
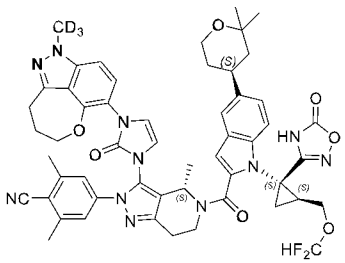
	唑-1-基）-2,3,6,7-四氢-1H，5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮和(S)-7-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)中氨茚-2-羧酸为原料			(3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原料	
362	 以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原料	936.4[M+H]+	364	 以甲基 5-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-羧酸酯为原料，参考实施例中间体 F	910.4[M+H]+
365	 以中间体 G 为原料	922.4[M+1]	366	 以中间体 G 为原料	922.4[M+1]
367	 以中间体 G 为原料	933.4[M+1]	368		909.4[M+1]
369		909.4[M+1]	370		908.4[M+1]
371	 以叔-丁基 (S)-2-(4-氟-3,5-二	944.4[M+1]	375	 以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑，	921.4[M+1]

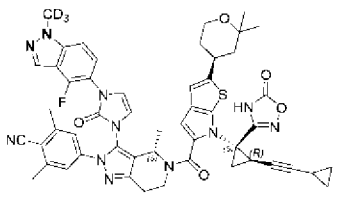
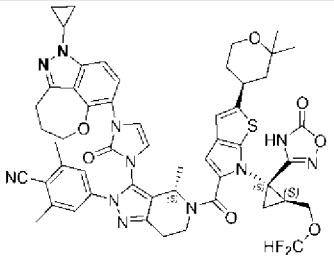
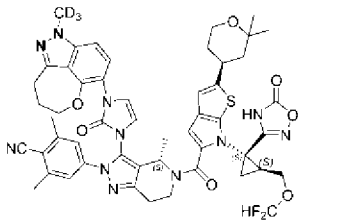
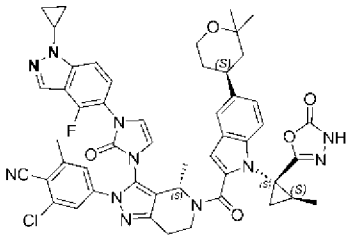
	甲基苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-3-(3-羰基-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯和 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2R)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(丙-1-炔-1-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料			叔-丁基 (S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯和 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-2-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料	
373	 以 5-溴-4-氟-1-(甲基-d3)-1H-吲唑，中间体 G 和中间体 F 为原料	894.4[M+1]	374	 以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-硫代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料参考实施例 373	909.4[M+1]
372	 以 1-((1S,2R)-2-(环丙基乙炔基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料	970.4[M+1]	376	 以中间体 F 为原料参考实施例 375 的合成方法	922.4[M+1]
377	 以 9-溴-2-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂卓为原料	933.4[M+1]	378		965.4[M+1]

379	 以(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-c]吖庚英-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮 和 1-((1S,2S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 为原料	989.4[M+1]	380	 以 1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2'-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-2',5',6',7'-四氢螺[环丙烷-1,4'-吡唑并[4,3-c]吡啶]-3'-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮和 1-((1S,2S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料	987.4[M+1]
381	 以(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮和 1-((1S,2S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸 为原料	975.4[M+1]	382	 以(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-(1-氟环丙基)-3-甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮和 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料	1009.4[M+H]+
383	 以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2R)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(丙-1-炔-1-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸和(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-	967.3[M+H]+	384	 以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2R)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(丙-1-炔-1-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸和 1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(8-甲基色烷-6-基)-4,5,6,7-四	957.4[M+H]+

Conjupro EX1005
Page 218 of 295

	(2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮为原料			氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮为原料	
385	 以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2R)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(丙-1-炔-1-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸和(S)-2-氯-4-(3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)-6-甲基苯甲腈为原料	960.3[M+H]+	386	 以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2R)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-(丙-1-炔-1-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸和(S)-2-氯-4-(3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)苯甲腈为原料	946.3[M+H]+
387	 以 2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸和(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-(1-氟环丙基)-3-甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮为原料	941.3[M+H]+	388	 以 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲氧基-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸和(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-(1-氟环丙基)-3-甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮为原料	965.4[M+H]+
389	 以(S)-1-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-(1-氟环丙基)-3-甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四	935.4[M+H]+	395	 以(S)-4-(3-(3-(4-氟-1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-	899.3[M+1]

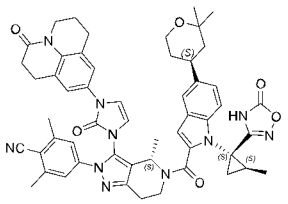
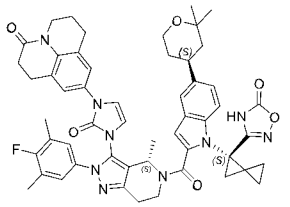
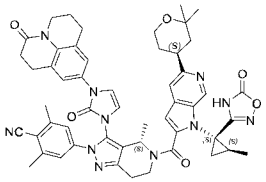
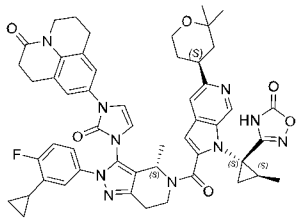
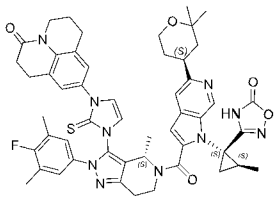
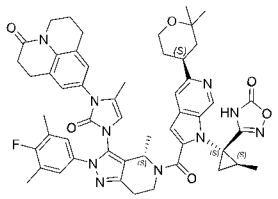
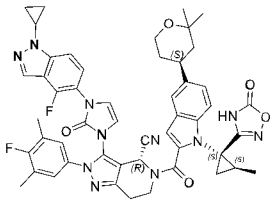
	氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮和 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料			1H-咪唑-1-基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)-2,6-二甲基苯甲腈和 2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸为原料	
390		942.3[M+1]	391	 684	948.3[M+1]
394	 689 以 8-氰基-7-羰基-4-氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸叔丁基酯 和 4-溴-2-氯苯甲腈为原料参考中间体 G 和实施例 25	934.3[M+1]	393	 以(2S)-3-氰基-2-甲基-4-羰基吖庚环-1-羧酸叔丁酯和 4-溴-2-氯苯甲腈为原料参考中间体 G 和实施例 25	936.3[M+1]
396	 726 以(S)-2,6-二甲基-4-(4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲哚-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)苯甲腈 和 1-((1S,2S)-2-(环丙氧基甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料	987.4[M+1]	397	 以(S)-2,6-二甲基-4-(4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲哚-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)苯甲腈 和 1-((1S,2S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料	997.4[M+1]

398	 以叔-丁基 (S)-2-(4-氰基-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(4-氟-1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯和 6-((1S,2R)-2-(环丙基乙炔基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸为原料	949.3[M+1]	399	 以叔-丁基 (S)-2-(4-氰基-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(2-环丙基-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯和 6-((1S,2S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸为原料	1026.3[M+1]
400	 以叔-丁基 (S)-2-(4-氰基-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯和 6-((1S,2S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸为原料	1003.3[M+1]	392		936.3[M+1]

如下实施例可参考实施例 29 制备得到

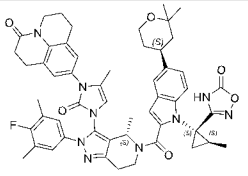
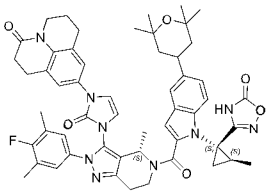
实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)	实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)

Conjupro EX1005
Page 221 of 295

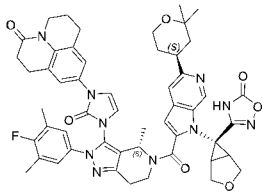
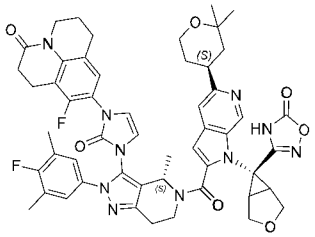
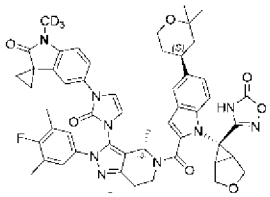
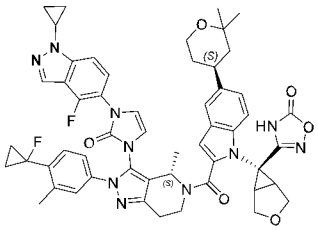
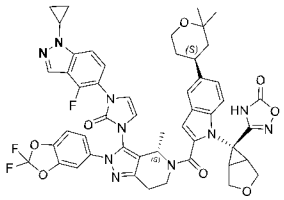
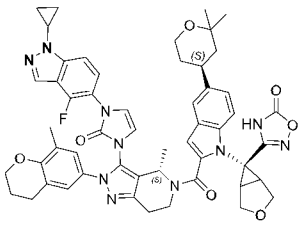
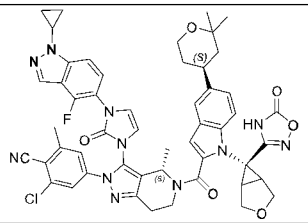
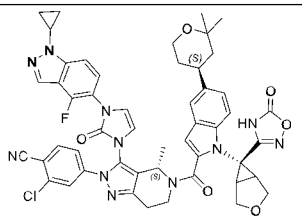
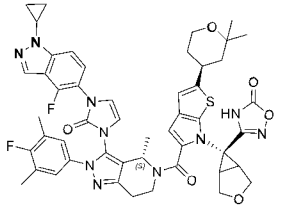
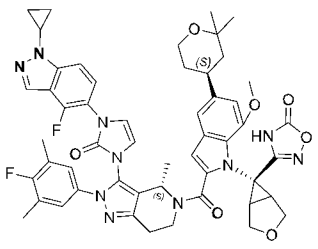
401	 以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原	927.4[M+1]	402	 以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原料	932.4[M+1]
403	 以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮和叔-丁基 (S)-2-(4-氰基-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯为原料	928.3[M+H]+	404	 以 403 实施例原料为原料	933.3[M+H]+
405	 以 403 实施例原料为原料	937.3[M+H]+	406	 以 403 实施例原料为原料	935.3[M+H]+
407	 以(R)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-甲腈为原料	920.4[M+1]			

如下实施例可参考实施例 34 制备得到

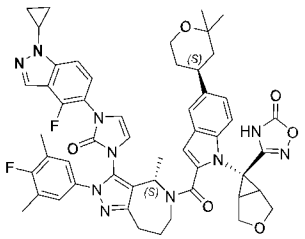
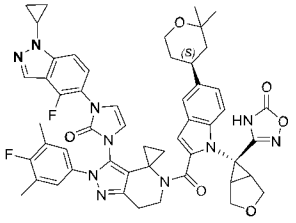
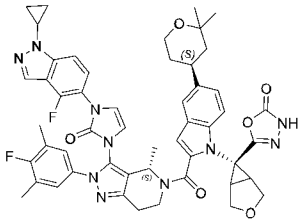
实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)	实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)

408		934.4 [M+1]	409	 以 1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸原料	948.4 [M+1]

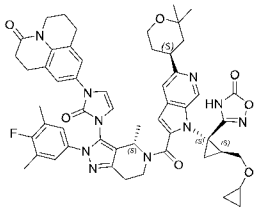
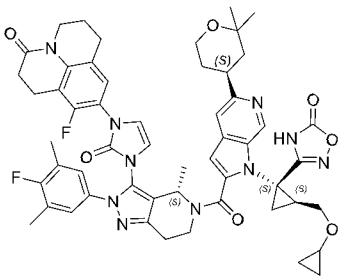
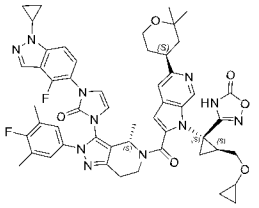
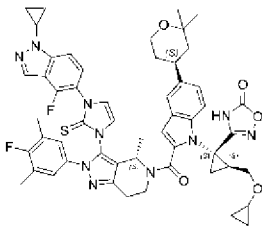
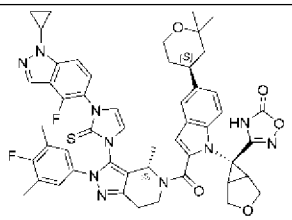
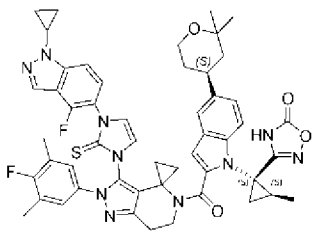
如下实施例可参考实施例 62 制备得到

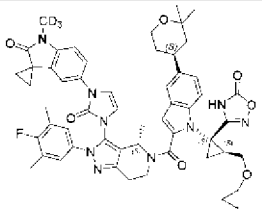
实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)	实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)
410	 以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原料	949.4 [M+H]+	411		967.4 [M+1]
412	 以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料	937.4 [M+1]	413		963.4 [M+1]
414		971.3 [M+1]	415		961.4 [M+1]
416		964.3 [M+1]	417		950.3 [M+1]
418		943.3 [M+1]	419		967.4 [M+1]

Conjupro EX1005
Page 223 of 295

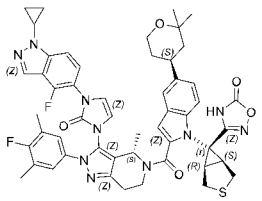
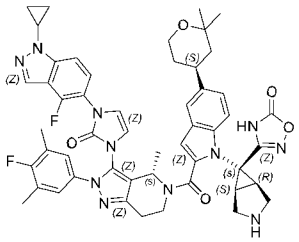
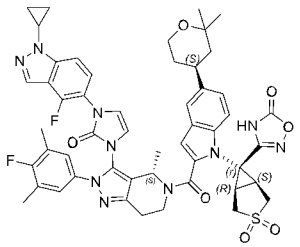
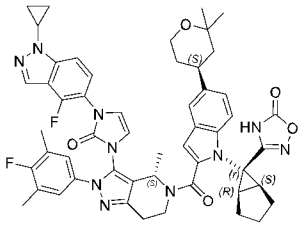
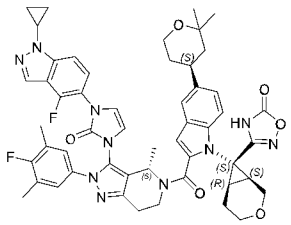
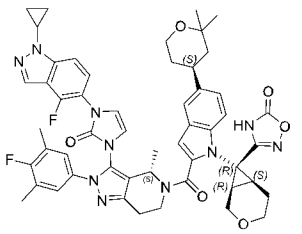
420		951.4 [M+1]	421		949.4 [M+1]
422		937.4 [M+1]			

如下实施例可参考实施例 63 制备得到

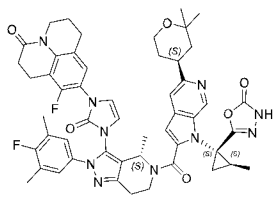
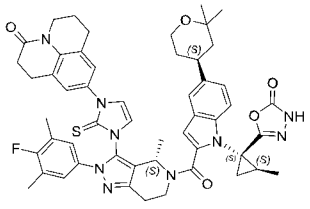
实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)	实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)
423	 以 9-溴-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-5-酮为原料	977.4[M+H]+	424		995.4[M+1]
425	 以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料	966.4[M+1]	426	 以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料	981.4[M+1]
427	 以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料	953.4[M+1]	428	 以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料	937.4[M+1]

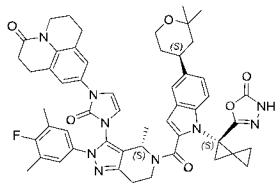
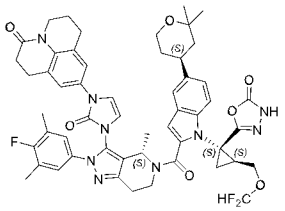
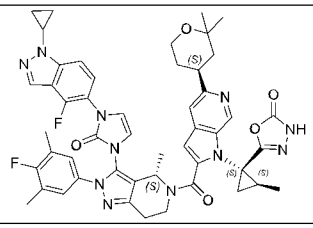
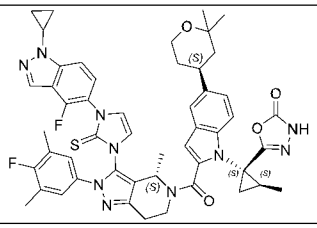
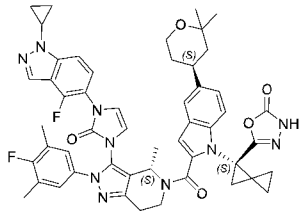
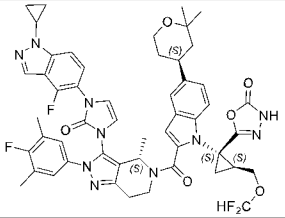
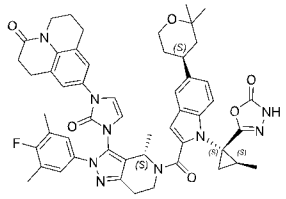
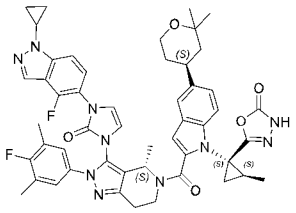
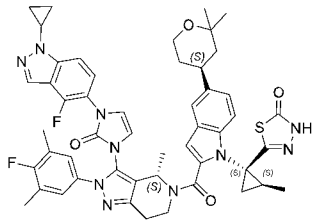
429	 以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料	965.4[M+1]			

如下实施例可参考实施例 65 或 65-1 制备得到

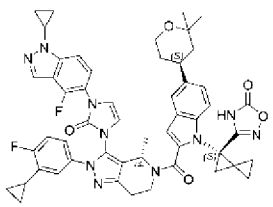
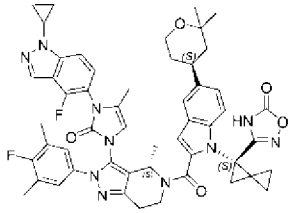
实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)	实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)
430	 以(3R,4S)-四氢噻吩-3,4-二醇为原料	953.4 [M+1]	431	 以(3R,4R)-1-(叔丁氧羰基)-3,4-二羟基吡咯烷为原料	936.4 [M+1]
432		985.4 [M+1]	433		935.4 [M+1]
434		951.4 [M+1]	435		951.4 [M+1]

如下实施例可参考实施例 82 制备得到

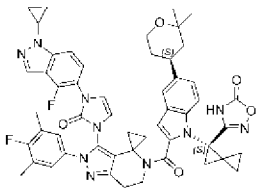
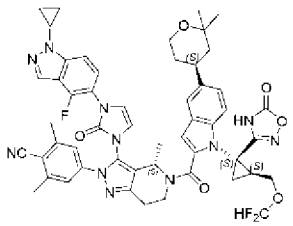
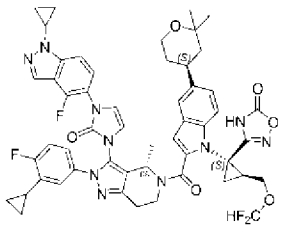
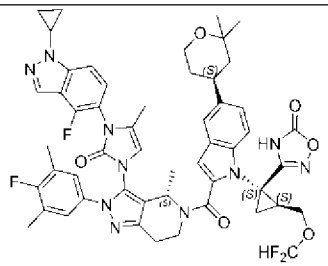
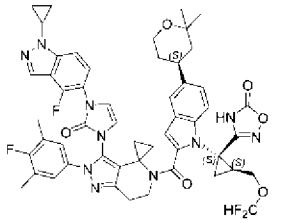
实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)	实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)
436		939.4 [M+1]	437		936.4[M+1]

438		932.4 [M+1]	439		986.4[M+1]
440		910.4 [M+1]	441		925.4[M+1]
442		921.4 [M+1]	443		975.4[M+1]
444		920.4 [M+1]	445		909.4[M+1]
446		925.4 [M+1]			

如下实施例可参考实施例 126 制备得到

实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)	实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)
447	 以叔-丁基 2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯为原料	933.4 [M+1]	448	 以(S)-1-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-4-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮为原料	935.4 [M+1]

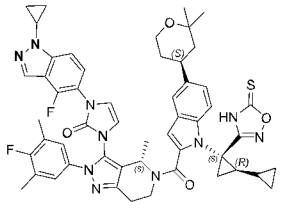
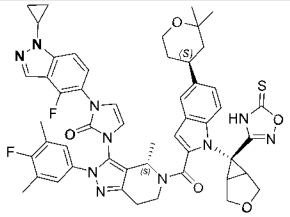
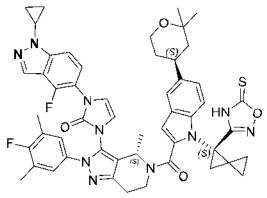
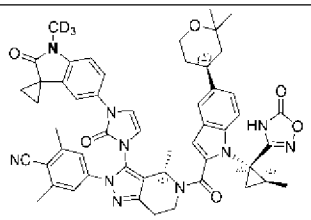
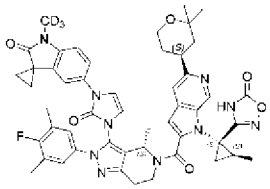
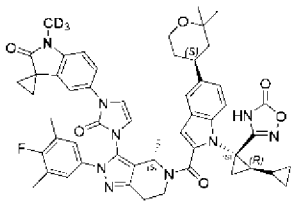
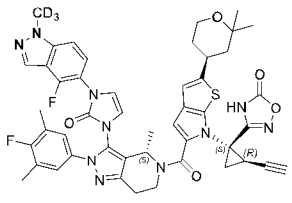
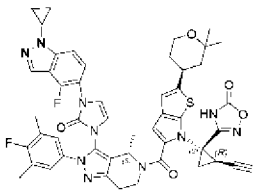
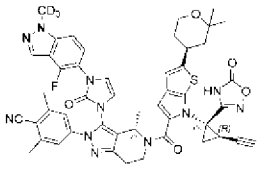
Conjupro EX1005
Page 226 of 295

449	 以 1-(2'-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-2',5',6',7'-四氢螺[环丙烷-1,4'-吡唑并[4,3-c]吡啶]-3'-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮为原料	933.4 [M+1]	450	 以 1-((1S,2S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料	982.4 [M+1]
451	 以 1-((1S,2S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料	987.4 [M+1]	452	 以 1-((1S,2S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料	989.4 [M+1]
453	 以 1-((1S,2S)-2-((二氟甲氧基)甲基)-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸为原料	987.4 [M+1]			

如下实施例可参考实施例 135 制备得到

实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)	实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)

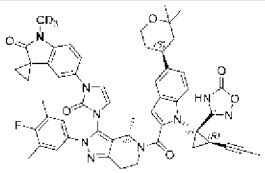
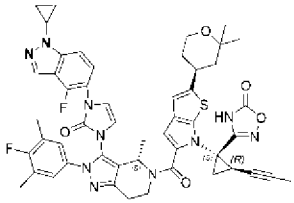
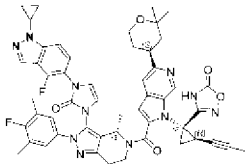
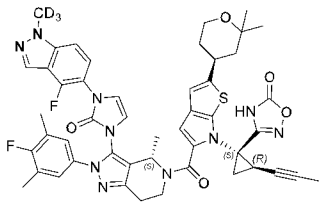
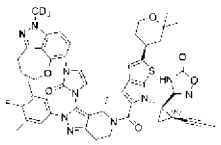
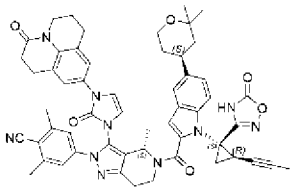
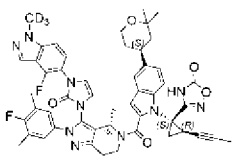
Conjupro EX1005
Page 227 of 295

454		951.4 [M+H]+	455	 以 3，4-二羟基四氢呋喃为原料	953.4 [M+H]+
458	 以 1-(羟甲基)环丙烷-1-醇为原料	937.4 [M+H]+	457	 以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮和中间体 G 为原料	916.4 [M+1]
458	 以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮和中间体 F 为原料	910.4 [M+1]	459	 以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料	935.4 [M+1]
460	 以 6-(氰基甲基)-2-[2,2-二甲基四氢吡喃-4-基]-*N*-甲基-*N*-苯基噻吩并[2,3-*b*]吡咯-5-甲酰胺为原料	902.3 [M+1]	461	 以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料	925.3 [M+1]
462	 以 5-溴-4-氟-1-(甲基-d3)-1H-吲唑为原料	909.3 [M+1]			

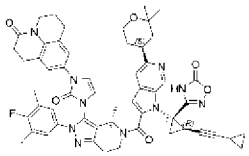
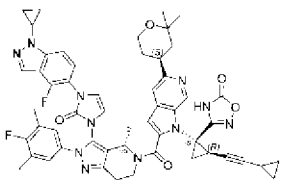
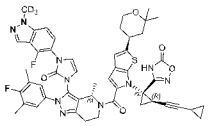
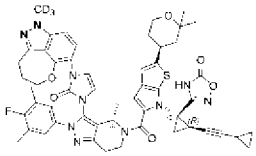
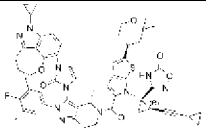
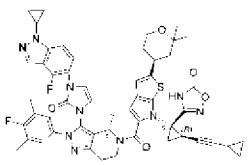
如下实施例可参考实施例 144 制备得到

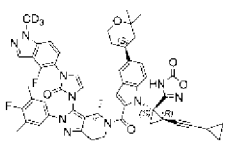
实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)	实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)

Conjupro EX1005
Page 228 of 295

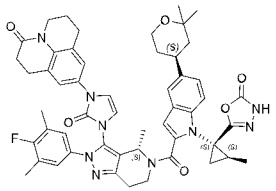
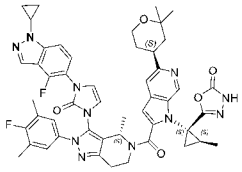
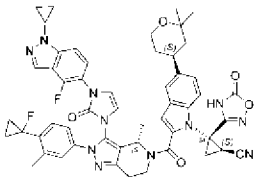
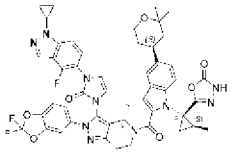
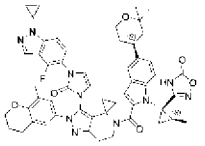
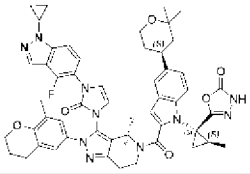
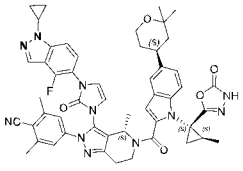
463	 以 5'-溴-1'-(甲基-d3)螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料	933.4[M+1]	468	 以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料	939.3[M+1]
465	 以 3-((1S,2R)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-2-乙炔基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮为原料	934.4[M+1]	466	 以 3-((1S,2R)-1-(2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-((S)-3-(3-(4-氟-1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-6-基)-2-乙炔基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮为原料	916.3[M+1]
467	 以 3-((1S,2R)-1-(2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-6-基)-2-乙炔基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮为原料	954.4 [M+H]	464	 以 3-((1S,2R)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-3-(3-羰基-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-2-乙炔基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮为原料	951.4[M+1]
469		910.4 [M+1]			

如下实施例可参考实施例 145 制备得到

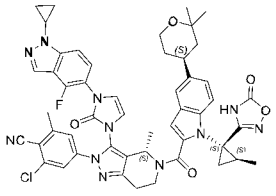
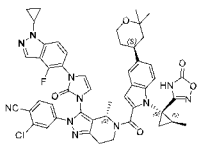
实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)	实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)
470	 以 3-((1S,2R)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-3-(3-羰基-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-2-乙炔基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮为原料	971.4[M+1]	471	 以 3-((1S,2R)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-2-乙炔基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮为原料	960.4[M+1]
472	 以 3-((1S,2R)-1-(2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-((S)-3-(3-(4-氟-1-(甲基-d3)-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-6-基)-2-乙炔基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮为原料	942.3[M+1]	473	 以 3-((1S,2R)-1-(2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(2-(甲基-d3)-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-6-基)-2-乙炔基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮为原料	980.4[M+H]
474	 以 5-溴-2-环丙基-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑原料	1003.4[M+1]	475	 以 5-溴-1-环丙基-4-氟-1H-吲唑为原料	965.3[M+1]

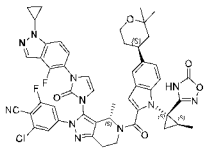
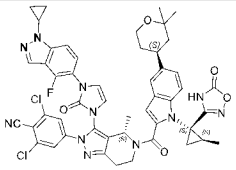
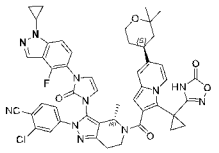
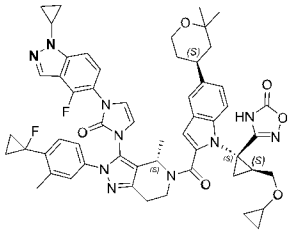
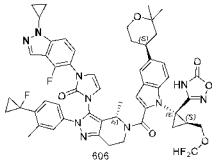
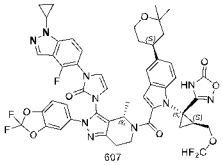
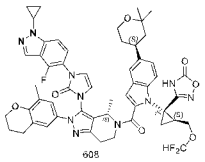
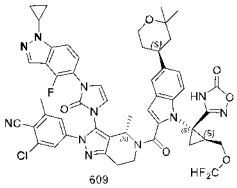
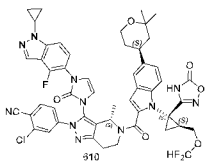
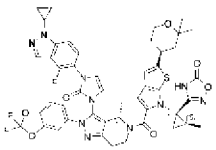
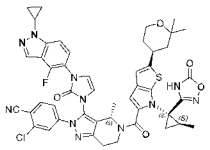
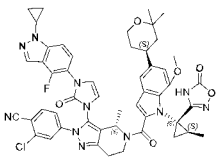
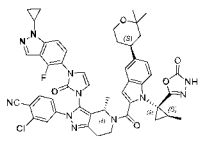
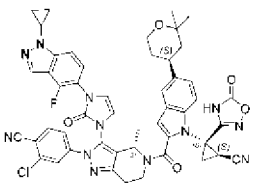
476		936.4 [M+1]			

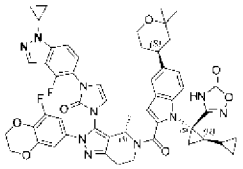
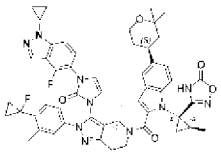
如下实施例可参考实施例 368 制备得到

实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)	实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)
477		920.4[M+1]	478		910.4 [M+1]
483	 以(4-(1-氟环丙基)-3-甲基苯基)肼原料	946.4[M+1]	480	 以(2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)肼原料	943.3 [M+1]
481		945.4[M+1]	482		933.4 [M+1]
479		916.4[M+1]			

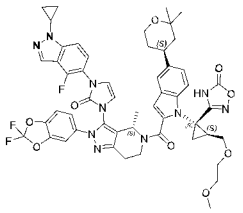
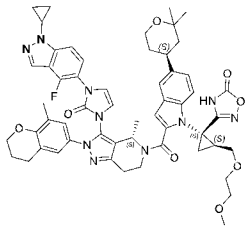
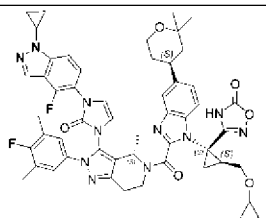
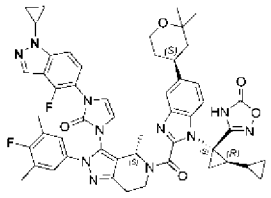
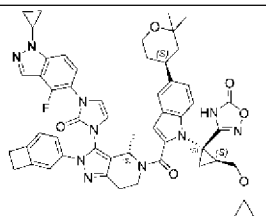
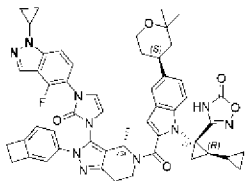
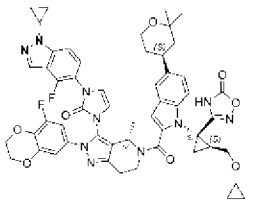
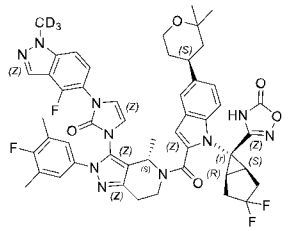
如下实施例可参考实施例 182 制备得到

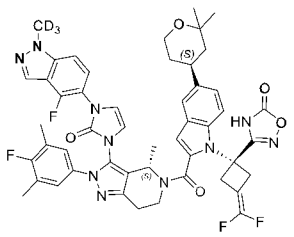
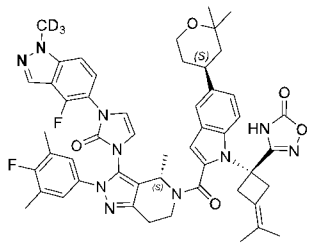
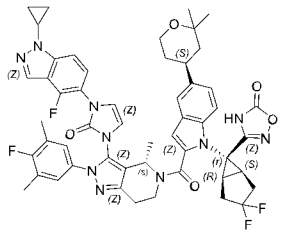
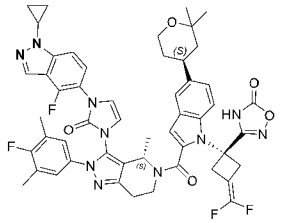
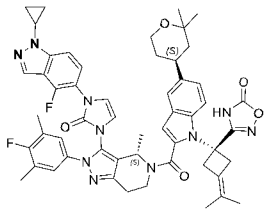
实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)	实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)
484	 以 4-溴-2-氯-6-甲基苯甲腈为原料	936.3[M+1]	485	 以 4-溴-2-氯苯甲腈为原料	922.3[M+1]

486	 以 4-溴-2-氯-6-氟苯甲腈为原料	940.3[M+1]	487	 以 4-溴-2,6-二氯苯甲腈为原料	956.3[M+1]
488	 以 4-溴-2-氯苯甲腈为原料	908.3[M+1]	489		991.4[M+1]
490	 以 5-溴-2-(1-氟环丙基)-1,3-二甲基苯为原料	1001.4[M+1]	491	 以 5-溴-2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁唑为原料	1009.3[M+1]
492	 以 6-溴-8-甲基色烷为原料	999.4[M+1]	493	 以 4-溴-2-氯-6-甲基苯甲腈为原料	1002.3[M+1]
494	 以 4-溴-2-氯苯甲腈为原料	988.3[M+1]	495	 以(2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)肼原料	949.3[M+1]
496	 以 4-溴-2-氯苯甲腈为原料	928.2[M+1]	497	 以 4-溴-2-氯苯甲腈为原料	952.3[M+1]
498	 以 4-溴-2-氯苯甲腈为原料	922.3[M+1]	499		933.3[M+1]

500	 以(8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)肼原料	965.4[M+1]	501	 以(4-(1-氟环丙基)-3-甲基苯基)肼原料	

如下实施例可参考实施例 189 制备得到

实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)	实施例	化合物结构式	MS m/z (ESI)
502	 以(2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)肼为原料，参考中间体 G	1017.3 [M+H]+	503	 以(8-甲基色烷-6-基)肼为原料，参考中间体 G	1007.4 [M+H]+
504	 以(4-氟-3,5-二甲基苯基)肼原料	966.4 [M+1]	505	 以(4-氟-3,5-二甲基苯基)肼原料	936.4 [M+1]
506	 以二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基肼原料	945.4[M+1]	507	 以二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基肼原料	915.4[M+1]
508	 以(8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)肼原料	995.4[M+1]	509	 以顺式-4,4-二氟环戊烷-1,2-二醇为原料	948.4[M+1]

510	 以 5-(二氟亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷为原料	934.4[M+1]	511	 以 2-异亚丙基丙烷-1,3-二醇为原料	926.4[M+1]
512	 以顺式-4,4-二氟环戊烷-1,2-二醇为原料	971.4[M+1]	513	 以 5-(二氟亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷为原料	957.4[M+1]
514	 以 2-异亚丙基丙烷-1,3-二醇为原料	949.4[M+1]			

生物学测试评价

以下结合测试例进一步描述解释本发明，但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

一、本发明化合物刺激人 GLP1 受体稳转细胞株产生 cAMP 能力的测定

1. 实验目的：

该测试例的目的是测试化合物激活细胞表面人 GLP-1 受体的能力。激动后刺激生成 cAMP 的 EC_{50} 表征化合物对人 GLP-1 受体的激活能力。

本实验中化合物和细胞共孵育 30 分钟。

2. 实验试剂和仪器

2.1 实验仪器：

酶标仪(BioTek Synergy H1)

移液器(Eppendorf & Rainin)

2.2 实验试剂

DMEM/F12，酪蛋白，384 孔板，IBMX，Cisbio cAMP - Gs Dynamic kit

3. 实验方法：

从液氮罐中取出冻存的人 GLP1 受体稳转细胞株 CHO-K1/GLP-1R/CRE-luc，放入 37℃水浴锅中快速融化，用 DMEM/F12 培养基重悬，离心后清洗一遍细胞，使用实验缓冲液即含 0.1%酪蛋白的 DMEM/F12 培养基重悬，离心后再使用实验缓冲液调整细胞密度，以 1500 个细胞/5μL/孔的密度铺于 384 孔板，然后每孔加入 2.5μL 缓冲液配制的 IBMX 工作液，IBMX 终浓度为 0.5mM，以及 2.5μL 梯度稀释的化合物样品（1000~333.33nM 起始，3 倍稀释，12 个浓

度），1000rpm 离心 1 分钟，37℃静置孵育 0.5 小时。使用 Cisbio cAMP - Gs Dynamic kit 进行检测，将 cAMP-d2 和 Anti-cAMP-Eu3+-Cryptate 分别用 cAMP Lysis & Detection Buffer 稀释 18 倍和 20 倍混匀。每孔加入 5μL 稀释后的 cAMP-d2 溶液，1000rpm 离心 1 分钟，震荡 30 秒混匀，再加入 5μL 稀释后的 Anti-cAMP- Eu3+-Cryptate 溶液，1000rpm 离心 1 分钟，室温避光孵育 1 小时。使用 Biotek Synergy H1 酶标仪进行 HTRF 的信号读取，激发波长为 320nm，发射波长为 620nm 和 665nm。

4. 实验数据处理方法：

计算信号比值（665nm/620nm*10,000），并在 GraphPad Prism 10 中将信号比值与样品浓度使用四参数方程进行非线性拟合，得出 EC_{50} 值。

5. 实验结论：

通过以上方案得出，本发明化合物刺激 hGLP1R 稳转细胞株 0.5 小时产生 cAMP 的实验中，显示出如表 1 所示生成 cAMP 的 EC_{50} 值。

表 1 本发明实施例化合物刺激人 GLP1 受体稳转细胞株产生 cAMP 的 EC_{50} 值

实施例	EC_{50} (nM)	实施例	EC_{50} (nM)
1	0.37	67	1.4
7	0.30	144	1.0
8	0.51	162	0.25
15	0.32	285	0.71
19	0.88	287	0.9
23	0.14	339	0.51
41	0.9	342	1.5
61	1.39		

实验结果显示，本发明实施例化合物刺激人 GLP1 受体稳转细胞株产生 cAMP 的实验中，显示出良好的生物活性。

二、本发明化合物刺激人 GLP1 受体稳转细胞株产生 cAMP 能力的测定

1. 实验目的：该测试例的目的是测试化合物激活细胞表面人 GLP-1 受体的能力。激动后刺激生成 cAMP 的 EC_{50} 表征化合物对人 GLP-1 受体的激活能力。

本实验中化合物和细胞共孵育 2 小时。

2. 实验试剂和仪器

2.1 实验仪器：

酶标仪，移液器

2.2 实验试剂

DMEM/F12 培养基，酪蛋白，384 孔板，IBMX，Cisbio cAMP - Gs Dynamic kit

3. 实验方法：

从液氮罐中取出冻存的人 GLP1 受体稳转细胞株 CHO-K1/GLP-1R/CRE-luc，放入 37℃水浴锅中快速融化，用 DMEM/F12 培养基重悬，离心后清洗一遍细胞，使用实验缓冲液即含 0.1% 酪蛋白的 DMEM/F12 培养基重悬，离心后再使用实验缓冲液调整细胞密度，以 1500 个细胞/5μL/孔的密度铺于 384 孔板，然后每孔加入 2.5μL 缓冲液配制的 IBMX 工作液，IBMX 终浓度为 0.5mM，以及 2.5μL 梯度稀释的化合物样品（1000~333.33nM 起始，3 倍稀释，12 个浓度），1000rpm 离心 1 分钟，37℃静置孵育 2 小时。使用 Cisbio cAMP - Gs Dynamic kit 进行检

测，将 cAMP-d2 和 Anti-cAMP-Eu^{3+}-Cryptate 分别用 cAMP Lysis & Detection Buffer 稀释 18 倍和 20 倍混匀。每孔加入 5μL 稀释后的 cAMP-d2 溶液，1000rpm 离心 1 分钟，震荡 30 秒混匀，再加入 5μL 稀释后的 Anti-cAMP- $Eu3^{+}$-Cryptate 溶液，1000rpm 离心 1 分钟，室温避光孵育 1 小时。使用 Biotek Synergy H1 酶标仪进行 HTRF 的信号读取，激发波长为 320nm，发射波长为 620nm 和 665nm。

4. 实验数据处理方法：

计算信号比值（665nm/620nm*10,000），并在 GraphPad Prism 10 中将信号比值与样品浓度使用四参数方程进行非线性拟合，得出 EC_{50} 值。

5. 实验结论：

通过以上方案得出，本发明化合物刺激 hGLP1R 稳转细胞株 2 小时产生 cAMP 的实验中，显示出如表 2 所示生成 cAMP 的 EC_{50} 值。

表 2 本发明实施例化合物刺激人 GLP1 受体稳转细胞株产生 cAMP 的 EC_{50} 值

实施例	EC_{50} (nM)	实施例	EC_{50} (nM)
34	0.11	174	0.15
43	0.06	187	0.08
49	0.032	190	0.04
50	0.053	194	0.009
65-1	0.06	195	0.035
67	0.024	200	0.09
68	0.016	282	0.074
143	0.013	285	0.09
144	0.05	338	0.023
162	0.10		

三、本发明化合物单次给药对 GLP-1R 人源化小鼠腹腔糖耐量的影响

1. 试验目的：

评价本发明化合物单次给药在 GLP-1R 人源化 C57BL/6 小鼠的腹腔糖耐量（*ip*GTT）实验中对血糖变化的影响。

2. 实验材料：

C57BL/6_*hGLP-1R*，雄性，5-8 周；超净工作台；电子天平；活力型血糖仪；葡萄糖。

3 实验操作及数据处理：

3.1、实验前一天，根据动物体重进行随机分组，每组 5 只。所有动物撤去粮食过夜禁食，至给药时禁食 16 h 以上；

3.2、使用纯水配制 0.2 g/mL 的葡萄糖溶液，经 0.22 μm 滤膜过滤后备用；

3.3、测试当天，给药前通过剪尾法依次测量每只动物血糖值，记为 Baseline 值；

血糖测试方法：将小鼠置于保定器内，用酒精棉球消毒尾尖部位，然后用剪刀剪去少许尾尖，弃去第 1 滴血后，将第 2 滴血滴至准备好的血糖试纸上检测血糖值；

3.4、根据动物体重进行给药并记录每只动物给药时间。给药 1 h 后，依次测量每只动物的血糖值，记为 0 min 血糖值；

3.5、随后根据当天体重，立即腹腔注射纯水或葡萄糖溶液，体积为 10 mL/kg，葡萄糖剂量为 2 g/kg；

3.6、在纯水或葡萄糖溶液注射 15、30、60、90 和 120 min 后分别测量每只小鼠的血糖值并记录时间和数据；

3.7、测试结束后，所有动物恢复进食。

3.8、数据处理：

绘制血糖 (BG)-时间曲线，并计算血糖-时间曲线下面积，计算公式：

AUC (mmol/L.hr)＝(BG0+BG15)×0.25/2 + (BG15+BG30)×0.25/2 + (BG30+BG60)×0.5/2 + (BG60+BG90)×0.5/2+ (BG90+BG120)×0.5/2。

注：BG0、BG15、BG30、BG60、BG90 和 BG120 分别代表给糖前（0 min）、给糖后 15、30、60、90 和 120 min 时的血糖值。

根据每个时间点的平均血糖值和血糖 AUC 计算各时间点和 AUC 的血糖下降率，计算公式：血糖下降率＝(模型对照组血糖/AUC－给药组血糖/AUC)/ 模型对照组血糖/AUC×100%。

本发明实施例化合物能够有效地降低小鼠血糖，血糖下降率大于20%，优选化合物血糖下降率大于40%，更优选化合物血糖下降率大于60%。

四、本发明化合物长期给药对CDAHFD高脂饲料喂养的GLP-1R人源化小鼠体重和摄食的影响

1. 实验目的：

该测试目的在于评价化合物长期给药对CDAHFD高脂饲料喂养的GLP-1R人源化C57BL/6小鼠的体重和摄食的影响。

2. 实验试剂和仪器

C57BL/6_*hGLP-1R*，雄性，5-8周，购自百奥赛图(北京)医药科技股份有限公司。

胆碱缺乏、左旋氨基酸高脂饲料（CDAHFD (Choline-deficient, L-amino acid-defined, high-fat diet)，购自上海博派生物科技有限公司（Research diet-A06071302）

超净工作台（CJ-2F，苏州冯氏实验动物设备有限公司

电子天平（BSA2202S-CW，赛多利斯）

3. 实验方法

3.1 高脂饲料开始喂养当天，将 C57BL/6 小鼠根据体重随机分成两组，第一组为 Blank，7 只，喂养正常对照饲料，剩余动物为造模组，喂养高脂饲料，持续到实验终点。

3.2 CDAHFD 喂养第 4 周，将造模组动物根据体重随机分组，每组 7 只，第一组为 Vehicle 组(Vehicle：10%PEG400/10%PG/80% glycine buffer (100 mM glycine, 26 mM NaOH, pH 9) buffer)，给予溶媒；剩余组为给药组；给药方案：口服给予相应化合物，给药周期为 21 天，每天一次，给药剂量为 0.3mg/kg 、1mg/kg 、3mg/kg 、10mg/kg，给药体积为 10 mL/kg。Blank 组继续喂养正常饲料，每天一次口服给予溶媒。

3.3 给药当天定义为 Day 0。

3.4 每次给药时，动物进行称重并记录数据，根据体重进行口服给药，给药体积为 10 mL/kg。

3.5 从实验第 0 天开始，每三天一次，测量各组小鼠摄食量，具体为每次称重给药后更换饲料并记录添加和剩余量。

3.6 Day 21 终点当天，根据分组顺序依次安乐死所有小鼠，取血浆及组织（肝、肾、回肠、胰腺、脑）进行 PK 检测，取血清进行血生化检测（ALT，AST，TG，TC，LDL-C）。

4. 实验数据处理及统计分析

对给药后小鼠的体重和体重变化率进行汇总和统计分析。体重变化率计算：(BWt - BW0) / BW0 × 100%。BWt 表示实验第 t 天的小鼠体重，BW0 表示实验第 0 天的小鼠体重。

摄食量计算：（添加量（g）- 剩余量（g））/ 每笼动物数量，累计摄食量为给药期间每只动物每天摄食量的总和。

实验数据用GraphPad Prism软件分析和作图。两组之间比较采用t-test方法检验。三组或多组间比较用one-way ANOVA方法检验。$p<0.05$定义为差异有统计学显著性。

实验结果见下表3所示，

表3 本发明化合物长期给药对CDAHFD高脂饲料喂养的GLP-1R人源化小鼠体重和摄食实验

实施例	剂量	体重变化 (%)-D21
实施例67	3 mg/kg	-20.34%
实施例143	3 mg/kg	-19.43%
实施例144	0.3mg/kg	-10.40%
	1mg/kg	-14.70%

五、小鼠药代动力学评价试验

1. 研究目的：

以 Balb/c 小鼠为受试动物，研究本发明化合物，在 5 mg/kg 剂量下口服给药及 1 mg/kg 剂量下静脉给药在小鼠体内（血浆）的药代动力学行为。

2. 实验方案：

2.1 实验药品：

本发明实施例化合物，自制。

2.2 实验动物：

Balb/c 小鼠每组 3 只，雄性。

2.3 制剂处方：

口服给药药物配制：10%PEG400/10%PG/80% glycine buffer(100 mM glycine, 64 Mm NaOH, pH 10) buffer。

量取 PEG400 10ml，PG10ml，80ml（100 mM glycine, 64 Mm NaOH, pH =9）至于 100 ml 容量瓶，涡旋、混匀、超声，得到澄清溶液。

Single PK：称取实施例化合物加入 4 mL 玻璃瓶中，加入该溶液，超声 10 分钟，得到无色澄清溶液，浓度为 0.5 mg/mL。

Cassette PK：称取重量相近实施例 5 个化合物加入 4 mL 玻璃瓶中混合，加入该溶液，超声 10 分钟，得到无色澄清溶液，浓度为 0.5 mg/mL。

静脉给药药物配制：5%DMSO+10%Solutol HS15+85%PBS

称取实施例化合物，按给药总体积比例先加入 5% DMSO，涡旋、超声 2min，使其完全溶解；再加入 10%Solutol HS15，涡旋、超声 2min，使其完全溶解；最后加入 85%PBS，涡旋、超声 5min，过 0.22um 滤膜，得到无色透明澄清溶液，浓度为 0.2 mg/mL。

2.4 给药：

Balb/c 小鼠 3 只，雄性，禁食一夜后分别 p.o.；剂量为 5 mg/kg，给药体积 10 mL/kg。

Balb/C 小鼠 3 只，雄性；禁食一夜后分别 IV 给药，剂量为 1 mg/kg，给药体积 5 mL/kg。

2.5 样品采集：

血液采集：小鼠于给药前和给药后 0.083（IV）、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24h 眼眶采血 0.04 mL，置于 EDTA-K_2 抗凝管中，4 °C 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆，于-80°C 保存；给药后 4 h 进食。

2.6 样品处理：

1）血浆样品 40 μL 加入 160 μL 乙腈沉淀，混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟。

2）取处理后上清溶液进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度，LC/MS/MS 分析仪器：AB Sciex API 4000 Qtrap。

2.7 液相分析：

- 液相条件：Shimadzu LC-20AD 泵
- 色谱柱：Agilent ZORBAX XDB-C18 (50×2.1 mm, 3.5 μm)移动相：A 液为 0.1%

甲酸水溶液，B 液为乙腈

- 流速：0.4 mL/min
- 洗脱时间：0-4.0 分钟，洗脱液如下：

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

3. 试验结果与分析

药代动力学主要参数用 WinNonlin 6.1 计算得到，小鼠药代实验结果见下表 4 所示：

表 4：本发明化合物的小鼠口服给药药代动力学参数

Parameters	tmax(h)	Cmax(ng/mL)	AUC 0-t (ng/mL*h)	AUC 0-∞ (ng/mL*h)	t1/2(h)	MRT 0-∞ (h)
实施例 7	0.5	2970	10324	10768	1.6	2.8
实施例 25	2.0	2057	30498	39006	10.7	15.2
实施例 32	1.0	1044	8986	9322	5.3	6.7
实施例 34*	1.0	1510	12052	13316	7.8	9.0
实施例 35*	1.2	3073	32868	40998	10.3	13.9
实施例 49*	1.0	2430	15698	16631	6.5	7.1
实施例 65-1*	2.7	1220	10636	10946	4.8	6.5
实施例 67*	4.0	1430	11219	12121	7.6	8.2
实施例 143*	2.0	1204	12212	13260	6.9	9.0
实施例 144*	3.0	2237	23506	35060	15.7	20.8
实施例 194	2.7	1843	19136	32185	19.9	26.6
实施例 282*	2.0	1510	15026	18163	9.7	13.0
实施例 287*	1.0	5323	27885	27973	3.0	4.2

备注：*代表“single PK”

3.4 实验结论：

实验结果表明，本发明实施例化合物表现出良好的代谢性质，暴露量 AUC 和最大血药浓度 C_{max} 都表现良好。

六、 SD 大鼠药代动力学测定

1. 研究目的：

以 SD 大鼠为受试动物，研究以下化合物实施例，在 5 mg/kg 剂量下口服给药在大鼠体内血浆的药代动力学行为。

2. 试验方案

2.1 试验药品：

本发明实施例，自制。

2.2 试验动物：

SD 大鼠每组 3 只，雄性。

2.3 制剂处方：

Conjupro EX1005
Page 239 of 295

口服给药药物配制：10%PEG400/10%PG/80% glycine buffer(100 mM glycine, 64 Mm NaOH, pH 10) buffer。

量取 PEG400 10ml，PG10ml，80ml（100 mM glycine, 64 Mm NaOH, pH= 9）至于 100 ml 容量瓶，涡旋、混匀、超声，得到澄清溶液。

称取实施例化合物加入 4 mL 玻璃瓶中，加入该溶液，先用 1M NaOH 调节 PH 至溶清后再用 1M HCl 回调到 PH 9.0-9.5，超声 10 分钟，得到无色澄清溶液，浓度为 0.5 mg/mL。

静脉给药药物配制：5%DMSO+10%Solutol HS15+85%PBS

称取实施例化合物，按给药总体积比例先加入 5% DMSO，涡旋、超声 2min，使其完全溶解；再加入 10%Solutol HS15，涡旋、超声 2min，使其完全溶解；最后加入 85%PBS，涡旋、超声 5min，过 0.22um 滤膜，得到无色透明澄清溶液，浓度为 0.2 mg/mL。

2.4 给药：

大鼠 3 只，雄性，禁食一夜后分别 p.o.；剂量为 5 mg/kg，给药体积 10 mL/kg。

大鼠 3 只，雄性；禁食一夜后分别 IV 给药，剂量为 1 mg/kg，给药体积 5 mL/kg。

2.5 样品采集：

大鼠给药前和给药后，在 0.083（IV）、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时，采用颈静脉采血 0.2mL，置于 EDTA-K_2 试管中，4℃ 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆，于-80℃保存，给药后 4 h 进食。

2.6 样品处理：

1） 血浆样品 40 uL 加入 160 uL 乙腈沉淀，混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟。

2）取处理后上清溶液 100 uL 进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度。

2.6 液相分析

- 液相条件：Shimadzu LC-20AD 泵
- 质谱条件: AB Sciex API 4000 质谱仪
- 色谱柱：phenomenex Gemiu 5 um C18 50 × 4.6 mm
- 移动相：A 液为 0.1%甲酸水溶液，B 液为甲醇
- 流速：1.0 mL/min
- 洗脱时间：0-4.0 分钟，洗脱液如下：

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

3. 试验结果与分析

药代动力学主要参数用 WinNonlin 8.2 计算得到，大鼠药代实验结果见下表所示：

表 5：本发明化合物的大鼠口服给药药代动力学参数

Parameters	tmax(h)	Cmax(ng/mL)	AUC 0-t (ng/mL*h)	AUC 0-∞ (ng/mL*h)	t1/2(h)	MRT 0-∞ (h)
实施例 25	6.0	1963	28488	37268	10.5	16.4
实施例 35	4.7	1111	12387	14093	7.2	11.5
实施例 282	6.0	971	12151	13888	7.3	12.0

本发明实施例化合物表现出良好的代谢性质，暴露量 AUC 和最大血药浓度 C_{max} 都表现良好。

Conjupro EX1005
Page 240 of 295

七、比格犬药代动力学评价试验

1. 研究目的：

以比格犬为受试动物，研究本发明化合物，在 2 mg/kg 剂量下口服给药在比格犬体内（血浆）的药代动力学行为。

2. 实验方案：

2.1 实验药品：

本发明实施例化合物，自制。

2.2 实验动物：

比格犬每组 3 条，雄性。

2.3 制剂处方：

口服给药药物配制：10%PEG400/10%PG/80% glycine buffer(100 mM glycine, 64 Mm NaOH, pH 10) buffer。

量取 PEG400 10ml，PG10ml，80ml（100 mM glycine, 64 mM NaOH, pH= 9）至于 100 ml 容量瓶，涡旋、混匀、超声，得到澄清溶液。

Single PK：称取本发明化合物加入 100 mL 玻璃瓶中，加入该溶液，先用 1M NaOH 调节 PH 至溶清后再用 1M HCl 回调到 PH 9.0-9.5，超声 10 分钟，得到无色澄清溶液，浓度为 0.4 mg/mL。

2.4 给药：

比格犬 3 条，雄性，禁食一夜后分别 p.o.；剂量为 2 mg/kg，给药体积 5 mL/kg。

2.5 样品采集：

血液采集：比格犬于给药前和给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8、24h 前肢静脉采血 0.3 mL，置于 EDTA-K_2 抗凝管中，4 ° C 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆，于-80° C 保存；给药后 4 h 进食。

2.6 样品处理：

1）血浆样品 40 μL 加入 160 μL 乙腈沉淀，混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟。

2）取处理后上清溶液进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度，LC/MS/MS 分析仪器：AB Sciex API 4000 Qtrap。

2.7 液相分析：

- 液相条件：Shimadzu LC-20AD 泵
- 色谱柱：Agilent ZORBAX XDB-C18 (50×2.1 mm, 3.5 μm)移动相：A 液为 0.1%甲酸水溶液，B 液为乙腈
- 流速：0.4 mL/min
- 洗脱时间：0-4.0 分钟，洗脱液如下：

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

3. 试验结果与分析

比格犬药代动力学试验结果见下表 6 所示：

表 6：本发明化合物的犬口服给药药代动力学参数

Parameters	tmax(h)	Cmax(ng/mL)	AUC 0-t (ng/mL*h)	AUC 0-∞ (ng/mL*h)	t1/2(h)	MRT 0-∞ (h)

实施例 34	1.7	1330	9088	9387	5.1	5.7
实施例 65-1	2.8	4362	40996	43882	5.9	8.1
实施例 67	1.5	2111	11497	11782	4.2	5.7
实施例 143	2.7	2044	13798	17797	3.3	4.8
实施例 144	1.7	2473	15894	16614	5.8	6.5
实施例 194	1.0	5830	40130	43742	7.6	8.3
实施例 282	2.0	858	9131	10795	8.5	12.1
实施例 285	1.5	3597	19167	19417	4.1	5.3
实施例 287	2.3	1880	17008	17250	3.7	6.1
实施例 338	1.3	3915	20922	21417	4.4	5.3

八、食蟹猴药代动力学评价试验

口服给药

1. 研究目的：

以食蟹猴为受试动物，研究本发明化合物，在 5 mg/kg 剂量下口服给药在食蟹猴体内（血浆）的药代动力学行为。

2. 实验方案：

2.1 实验药品：

本发明实施例化合物，自制。

2.2 实验动物：

食蟹猴每组 3 条，雄性。

2.3 制剂处方：

口服给药药物配制：10%PEG400/10%PG/80% glycine buffer(100 mM glycine, 64 Mm NaOH, pH 10) buffer。

量取 PEG400 10ml，PG10ml，80ml（100 mM glycine, 64 mM NaOH, pH= 9）至于 100 ml 容量瓶，涡旋、混匀、超声，得到澄清溶液。

Single PK：称取本发明化合物加入 100 mL 玻璃瓶中，加入该溶液，先用 1M NaOH 调节 PH 至溶清后再用 1M HCl 回调到 PH 9.0-9.5，超声 10 分钟，得到无色澄清溶液，浓度为 1 mg/mL。

2.4 给药：

食蟹猴 3 条，雄性，禁食一夜后分别 p.o.；剂量为 5 mg/kg，给药体积 5 mL/kg。

2.5 样品采集：

血液采集：食蟹猴于给药前和给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8、24h 前肢静脉采血 0.3 mL，置于 EDTA-K_2 抗凝管中，4 ° C 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆，于-80° C 保存；给药后 4 h 进食。

2.6 样品处理：

1）血浆样品 40 μL 加入 160 μL 乙腈沉淀，混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟。

2）取处理后上清溶液进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度，LC/MS/MS 分析仪器：AB Sciex API 4000 Qtrap。

2.7 液相分析：

- 液相条件：Shimadzu LC-20AD 泵
- 色谱柱：Agilent ZORBAX XDB-C18 (50×2.1 mm, 3.5 μm)移动相：A 液为 0.1%甲酸水溶液，B 液为乙腈
- 流速：0.4 mL/min

- 洗脱时间：0-4.0 分钟，洗脱液如下：

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

3. 试验结果与分析

食蟹猴药代动力学试验结果见下表 7 所示：

表 7：本发明化合物的猴口服给药药代动力学参数

Parameters	tmax(h)	Cmax(ng/mL)	AUC 0-t (ng/mL*h)	AUC 0-∞ (ng/mL*h)	t1/2(h)	MRT 0-∞ (h)
实施例 65-1	2.0	4458	29678	30783	5.6	7.5
实施例 143	2.7	4044	26020	26180	3.2	5.1
实施例 282	4.0	570	7557	17047	47.6	68.9

静脉给药

1. 研究目的：

以食蟹猴为受试动物，研究本发明化合物，在 0.2 mg/kg 剂量下静脉给药在食蟹猴体内（血浆）的药代动力学行为。

2. 试验方案

2.1 试验药品：

本发明实施例化合物，自制。

2.2 试验动物：

食蟹猴每组 3 条，雄性，广西雄森，动物生产许可证编号：SCXK（桂）2021-0004）。

2.3 制剂处方：

静脉给药药物配制：5%DMSO+10%Solutol HS15+85%PBS

称取本发明化合物，按总体积比例先加入 5%DMSO，涡旋、超声 2min，使其完全溶解；再加入 10%Solutol HS15，涡旋、超声 2min，使其完全溶解；最后加入 85%PBS，涡旋、超声 5min，过 0.22um 滤膜，得到无色透明澄清溶液，浓度为 0.1 mg/mL。

2.4 给药：

食蟹猴 3 条，雄性，禁食一夜后分别 I.V.；剂量为 0.2mg/kg，给药体积 2 mL/kg。2.5 样品采集：

食蟹猴给药前和给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8 和 24 小时，采用前肢静脉采血 0.5 mL，置于 EDTA-K_2 试管中，4 °C 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆，于-80°C 保存。

2.6 样品处理：

血浆样品 40 uL 加入 160 uL 乙腈沉淀，混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟。

取处理后上清溶液 100 uL 进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度。

2.7 液相分析

液相条件：Shimadzu LC-20AD 泵

质谱条件: AB Sciex API 4000 质谱仪

色谱柱：phenomenex Gemiu 5 um C18 50 × 4.6 mm

移动相：A 液为 0.1%甲酸水溶液，B 液为乙腈

流速：0.8 mL/min

洗脱时间：0-4.0 分钟，洗脱液如下：

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

3. 试验结果与分析

药代动力学主要参数用 WinNonlin 8.2 计算得到，食蟹猴药代实验结果见下表 8：

表 8：本发明化合物的猴注射给药药代动力学参数

Parameters	C0(ng/mL)	AUC 0-t (ng/mL*h)	AUC 0-∞ (ng/mL*h)	t1/2(h)	MRT 0-∞ (h)
实施例 282	1076	1676	1929	9.8	10.3

九、本发明化合物长期给药对HFD高脂饲料喂养的GLP-1R人源化小鼠体重和摄食的影响

1. 实验目的：

该测试目的在于评价化合物长期给药对高脂饲料喂养的GLP-1R人源化C57BL/6小鼠的体重和摄食的影响。

2. 实验试剂和仪器

C57BL/6_*hGLP-1R*，雄性，60%高脂饲料（HFD），超净工作台，电子天平。

3. 实验方法

3.1 高脂饲料开始喂养当天，将 C57BL/6 小鼠根据体重随机分成两组，第一组为 Blank，7 只，喂养正常对照饲料，剩余动物为造模组，喂养高脂饲料，持续到实验终点。

3.2 HFD 喂养第 8 周，将造模组动物根据体重随机分组，每组 7 只，第一组为 Vehicle 组 (Vehicle：10%PEG400/10%PG/80% glycine buffer (100 mM glycine, 26 mM NaOH, pH 9) buffer)，给予溶媒；剩余组为给药组；给药方案：口服给予相应化合物，给药周期为 21 天，每天一次，给药剂量为 10mg/kg，给药体积为 10 mL/kg。Blank 组继续喂养正常饲料，每天一次口服给予溶媒。

3.3 给药当天定义为 Day 0。

3.4 每次给药时，动物进行称重并记录数据，根据体重进行口服给药，给药体积为 10 mL/kg。

3.5 从实验第 0 天开始，每三天一次，测量各组小鼠摄食量，具体为每次称重给药后更换饲料并记录添加和剩余量。

3.7 Day 21 终点当天，根据分组顺序依次安乐死所有小鼠，取血浆及组织（肝、肾、回肠、胰腺、脑）进行 PK 检测，取血清进行血生化检测（ALT，AST，TG，TC，LDL-C）。

4. 实验数据处理及统计分析

对给药后小鼠的体重和体重变化率进行汇总和统计分析。体重变化率计算：（BWt - BW0）/ BW0 × 100%。BWt 表示实验第 t 天的小鼠体重，BW0 表示实验第 0 天的小鼠体重。

摄食量计算：（添加量（g）- 剩余量（g））/ 每笼动物数量，累计摄食量为给药期间每只

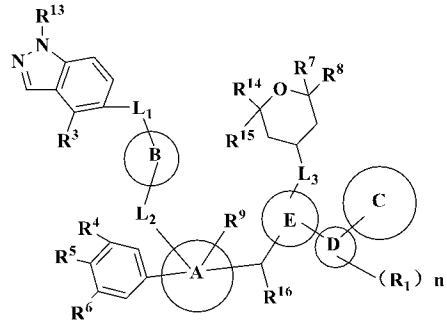
动物每天摄食量的总和。

实验数据用GraphPad Prism软件分析和作图。两组之间比较采用t-test方法检验。三组或多组间比较用one-way ANOVA方法检验。$p<0.05$定义为差异有统计学显著性。

本发明实施例化合物长期给药对高脂饲料喂养的 GLP-1R 人源化 C57BL/6 小鼠具有较好地降体重效果，体重下降率大于 5%，进一步优选大于 10%。

权利要求书：

1. 一种通式(XIX)所示化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(XIX)

R^{13}选自C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，所述的C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

L_1、L_2或L_3各自独立地选自键、C_{2-4}亚烯基、C_{2-4}亚炔基或-$(CH_2)_{n1}$-；

环A选自C_{3-14}环烷基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基；

环B选自C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基；任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基或C_{1-6}氘代卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

环C选自C_{3-14}环烷基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基；任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基或C_{1-6}氘代卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

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

环E选自C_{3-14}环烷基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{14}、R^{15}或R^{16}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环

Conjupro EX1005
Page 246 of 295

基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$或$(=C)R_{c3}R_{c4}$，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$或$(=C)R_{c3}R_{c4}$，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{c1}、R_{c3}或R_{c4}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-(CH_2)_{m2}OR_{c2}$、$-(CH_2)_{m3}C(O)NR_{a1}R_{b1}$或$-(CH_2)_{m4}C(O)OR_{a2}$，所述的氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$氘代烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{1-6}$氘代卤代烷基、$C_{1-6}$羟烷基、$C_{1-6}$氘代羟烷基、$C_{1-6}$硫烷基、$C_{1-6}$氘代硫烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$氘代烷氧基、$C_{1-6}$卤代烷氧基、$C_{1-6}$氘代卤代烷氧基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基、$-(CH_2)_{m2}OR_{c2}$、$-(CH_2)_{m3}C(O)NR_{a1}R_{b1}$或$-(CH_2)_{m4}C(O)OR_{a2}$，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{a2}、R_{b1}或R_{c2}各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者， R^9或R^{16}分别与其相连的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基；

优选地， R^9或R^{16}分别与其相连的原子链接形成C_{3-6}环烷基、含有1-3个选自N、O或S原子的3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或含有1-3个选自N、O或S原子的5-8元杂芳基；

更优选地， R^9或R^{16}分别与其相连的原子链接形成环丙基；

或者，当n不为1时，

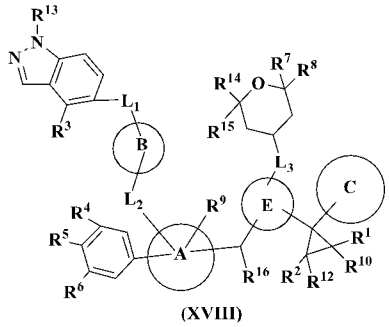
R^1和R^1、R^4和R^5、R^5和R^6、R^7和R^8分别与其相连的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10

Conjupro EX1005
Page 247 of 295

元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n、n1、m1、m2、m3 或 m4 各自独立地选自 0、1、2、3、4 或 5。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述通式(XIX)进一步如通式(XVIII)所示：



(XVIII)

其中，

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{14}、R^{15} 或 R^{16} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-8 元杂芳基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-8 元杂芳基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{c1} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-8 元杂芳基、-$(CH_2)_{m2}OR_{c2}$、-$(CH_2)_{m3}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 或-$(CH_2)_{m4}C(O)OR_{a2}$，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-8 元杂芳基、-$(CH_2)_{m2}OR_{c2}$、-$(CH_2)_{m3}C(O)NR_{a1}R_{b1}$ 或-$(CH_2)_{m4}C(O)OR_{a2}$，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

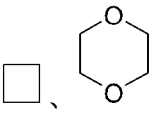
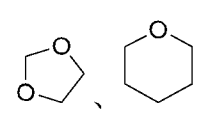
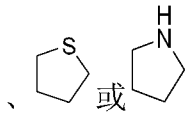
R_{a1}、R_{a2}、R_{b1} 或 R_{c2} 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧

Conjupro EX1005
Page 248 of 295

基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，

R^1和R^{10}、R^2和R^{12}、R^4和R^5、R^5和R^6、R^7和R^8、R^{10}和R^{12}分别与其相连的原子链接形成C_{3-6}环烷基、含有1-3个选自N、O或S原子的3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或含有1-3个选自N、O或S原子的5-8元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氘代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}氘代卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^1和R^{10}、R^2和R^{12}、R^4和R^5、R^5和R^6、R^7和R^8、R^{10}和R^{12}分别与其相连的原子链接形成环丙基、、、、或，任选的进一步被氘、氟、氯、溴、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、甲基或乙基中的一个或多个取代基所取代；

R^{13}、L_1、L_2、L_3、环A、 环B、环C 、环E 如权利要求1所述；

n1、m1、m2、m3或m4各自独立地选自0、1、2、3、4或5。

3. 根据权利要求2所述的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，

R^{13}选自C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}氘代烷氧基或C_{1-6}氘代卤代烷氧基，所述的C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}氘代烷氧基或C_{1-6}氘代卤代烷氧基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

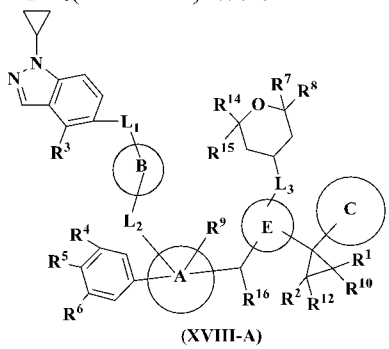
优选地， R^{13}选自C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基、5-8元杂芳基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}氘代烷氧基或C_{1-3}氘代卤代烷氧基，所述的C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基、5-8元杂芳基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}氘代卤代烷基、C_{1-3}氘代羟烷基、C_{1-3}氘代硫烷基、C_{1-3}氘代烷氧基或C_{1-3}氘代卤代烷氧基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地， R^{13}选自环丙基或-CD_3，所述的环丙基或-CD_3，任选的进一步被氘、卤素或C_{1-3}烷基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地， R^{13}选自环丙基，所述的环丙基，任选的进一步被氘、卤素或C_{1-3}烷基中的一个或多个取代基所取代。

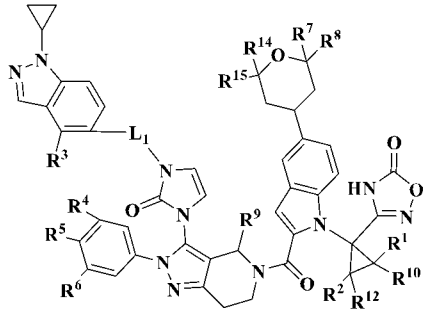
4. 根据权利要求2所述的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特

征在于，所述通式(XVIII)进一步如通式(XVIII-A) 所示：



(XVIII-A)

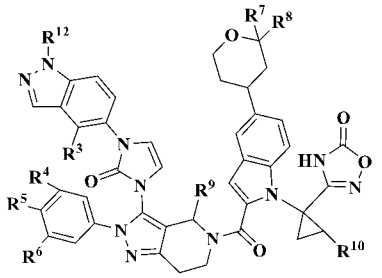
或者，所述通式(XVIII)进一步如通式(XVIII-B) 所示：



(XVIII-B)

其中，环 A、环 B、环 C、环 E、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、L_1、L_2 和 L_3 的定义如权利要求 2 所述。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述通式(XIX)进一步如通式(V) 所示：



(V)

其中，

R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基；任选的进一步被卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基和 C_{1-3} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地，R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氟、甲基、氰基、乙炔基、甲硫基、氨基、环丙

Conjupro EX1005
Page 250 of 295

基、氧杂环丁烷；任选地进一步被卤素、甲氧基、氘代甲基所取代；

或者，R^5 和 R^6 链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^3 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)\ R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4} 或 R_{a5} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基；

或者，R_{a1} 和 R_{b1}、R_{a2} 和 R_{b2}、R_{a3} 和 R_{b3}、R_{a4} 和 R_{b4} 链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{a1} 和 R_{b1}、R_{a2} 和 R_{b2}、R_{a3} 和 R_{b3}、R_{a4} 和 R_{b4} 链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基；

R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{12} 选自 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳、5-10 元杂芳基氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n1 为 0~5 的整数；

其中当 R^7、R^8 为氢，R^9、R^{10}、R^{12} 为甲基，R^3、R^5 为氟时，R^4 和 R^6 不同时为甲基；

当 R^7 和 R^8 为氢， R^9、R^{10}、R^{12} 为甲基，R^3 为氢，R^5 为卤素时，R^4 和 R^6 不同时为甲基；

当 R^7、R^8 、R^9、R^{10}、R^{12} 为甲基，R^5 为氟时，R^4 为卤素、三氟甲基或环丙基时，R^6 不为氢；

当 R^7、R^8、 R^9、R^{10} 为甲基，R^{12} 为氘代甲基， R^3 为氟，R^5 为卤素时，R^4 为氘代甲基时， R^6 不为氘代甲基；

当 R^4、R^6、R^7、R^8、 R^9、R^{10} 为甲基， R^3、R^5 为为氟时， R^{12} 不为氘代甲基；

当 R^7、R^8、 R^9、R^{10} 、R^{12} 为甲基， R^3 为氟，R^5 为卤素时，R^4 为甲基时， R^6 不为甲

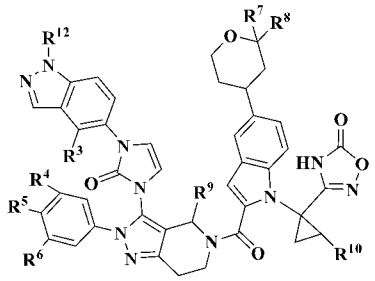
Conjupro EX1005
Page 251 of 295

基；

当 R^7、R^8、 R^9、R^{10} 为甲基，R^{12} 为氘代甲基， R^3 为氟，R^5 为卤素时，R^4 为氘代甲基时， R^6 不为氘代甲基；

当 R^4、R^6、R^7、R^8、 R^9、R^{10} 为甲基， R^3、R^5 为为氟时， R^{12} 不为氘代甲基。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述通式(XIX)进一步如通式(V) 所示：



(V)

其中，

R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基；任选的进一步被卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地，R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氟、甲基、氰基、乙炔基、甲硫基、氨基、环丙基或氧杂环丁烷；任选地进一步被卤素、甲氧基或氘代甲基所取代；

或者，R^5 和 R^6 与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^3 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)\ R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n2}R_{a5}R_{b5}$ 或 $—(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{\|}{S(O)}}NR_{a6}$，所述的氨基、$C_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{b5}、R_{a6} 或 R_{b6} 各自独立地选自氢、氘、

Conjupro EX1005
Page 252 of 295

卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基；

或者，R_{a1}和R_{b1}、R_{a2}和R_{b2}、R_{a3}和R_{b3}、R_{a4}和R_{b4}、R_{a5}和R_{b5}、R_{a6}和R_{b6}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

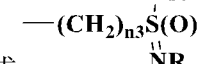
R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳、5-8元杂芳基或$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{c1}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{c1}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳或5-8元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R^7、R^8、R^9或R^{10}分别与其相连的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基；

R^{12}选自C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳、5-10元杂芳基、氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_{n2}R_{a5}R_{b5}$或，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，

R^{10} 与其相连的原子和相邻的原子链接形成 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；

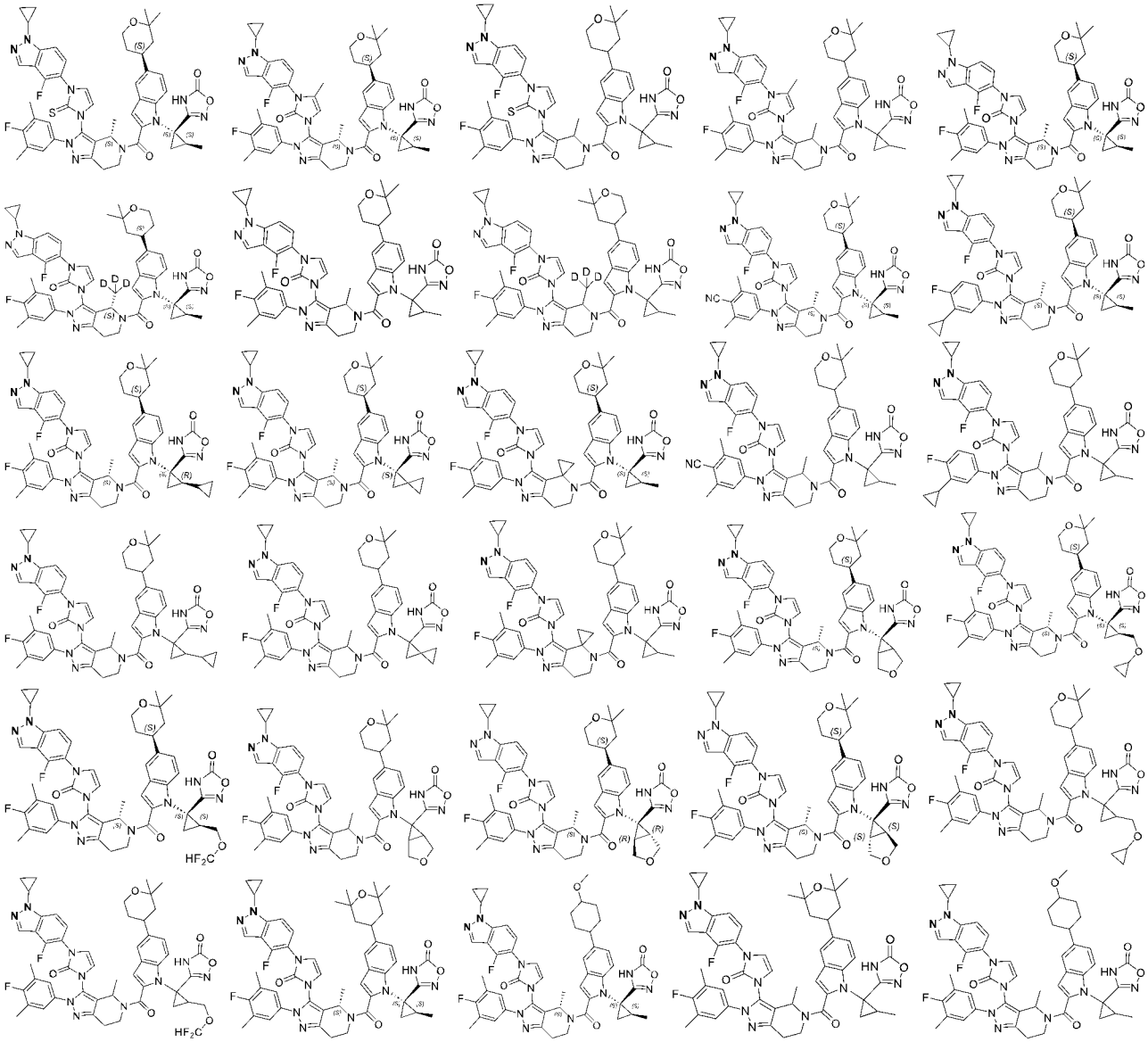
优选地，R^{10} 与其相连的原子和相邻的原子链接形成 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基；

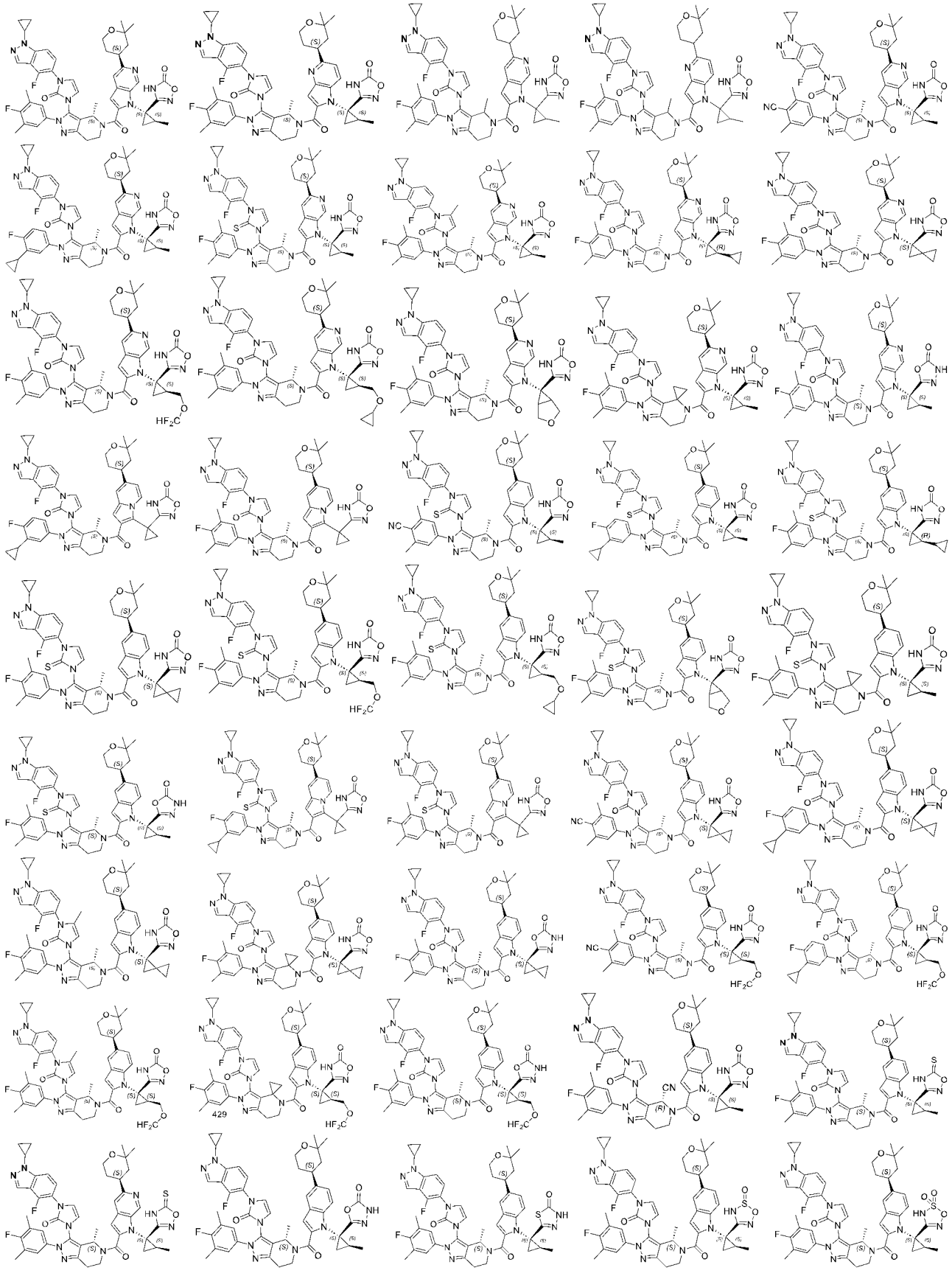
更优选地，R^{10} 与其相连的原子和相邻的原子链接形成 ；

n1-n3 为 0~5 的整数；

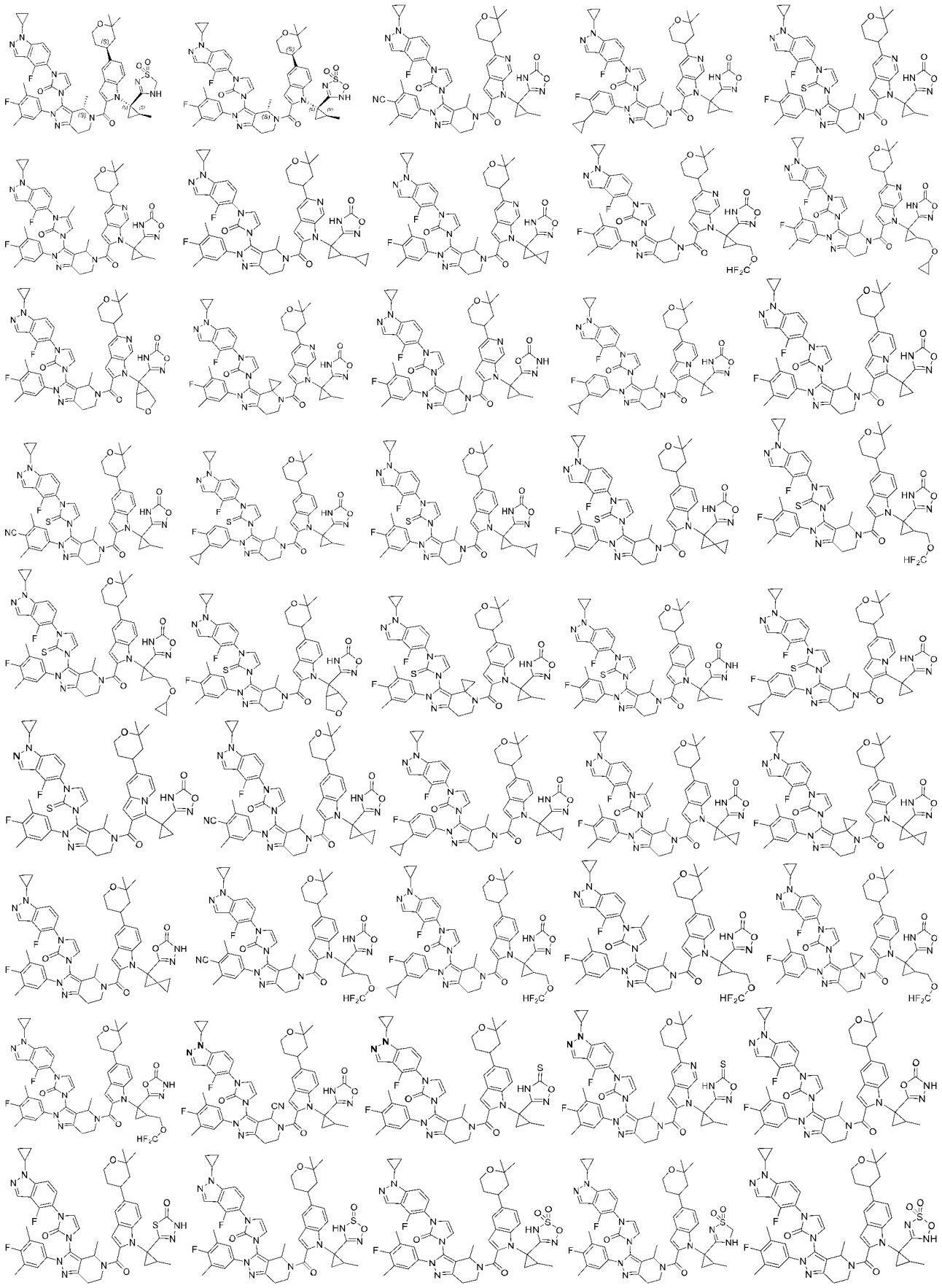
m1 为为 0~5 的整数。

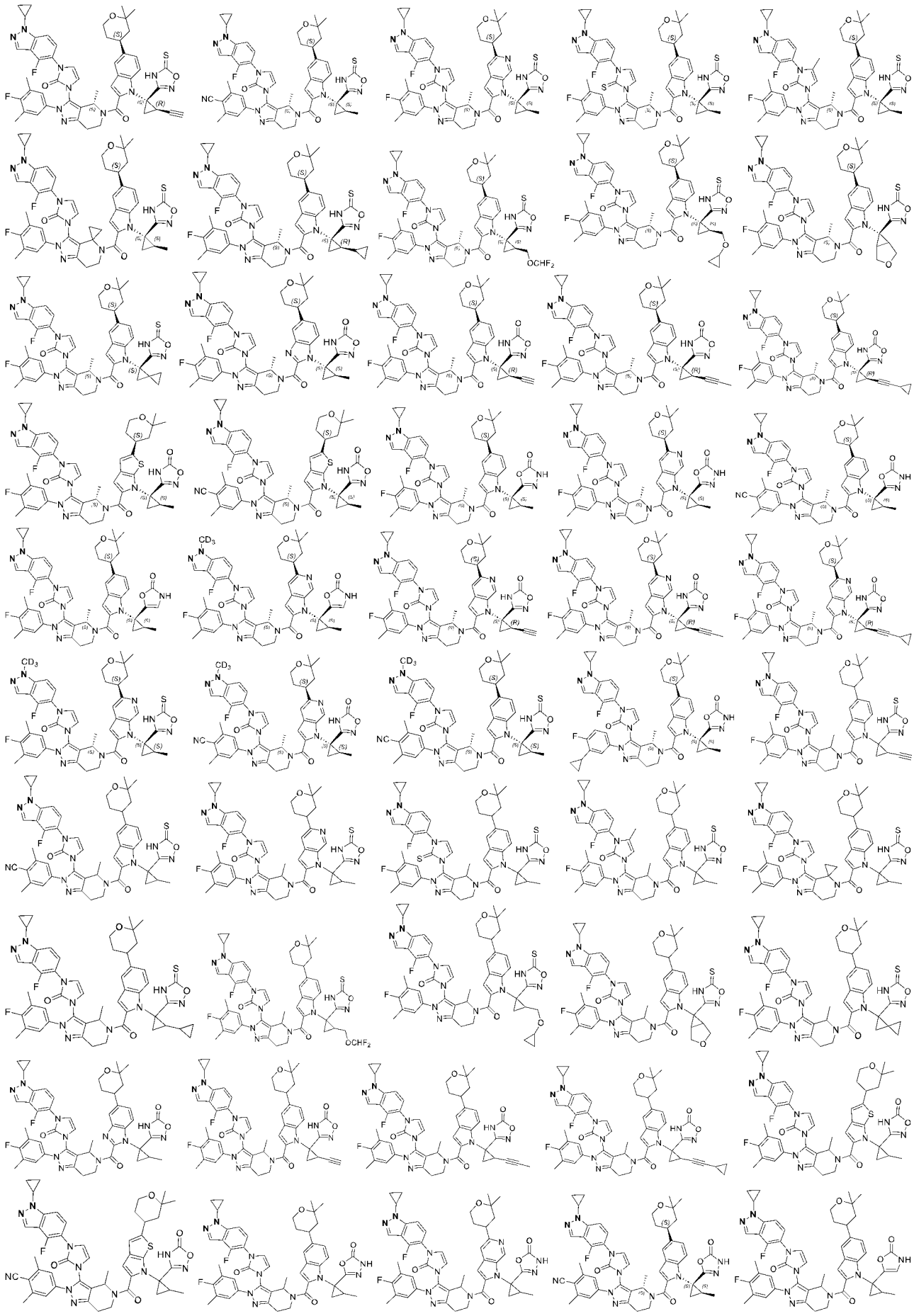
7. 根据权利要求 1 所述的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物结构如下：



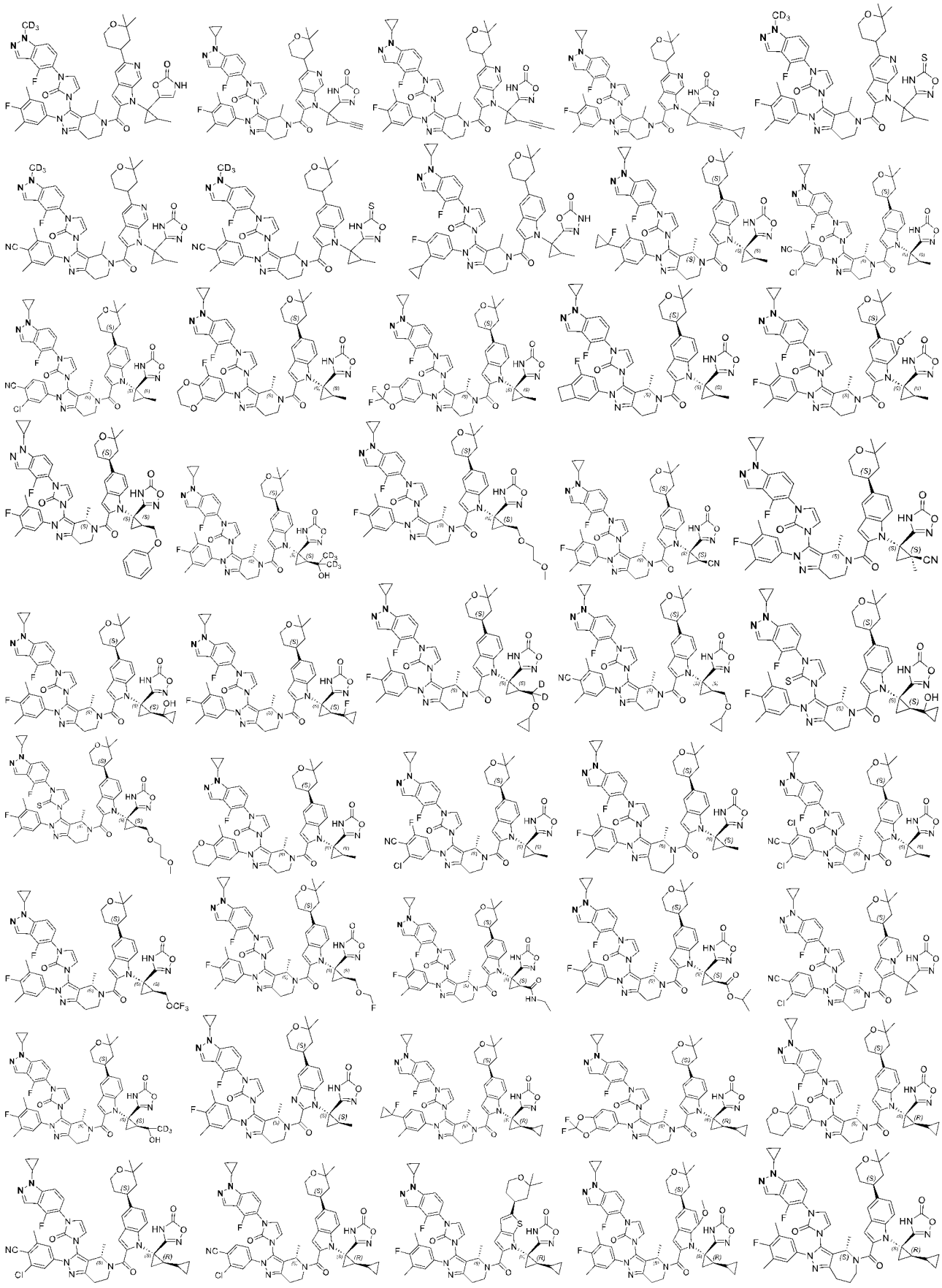


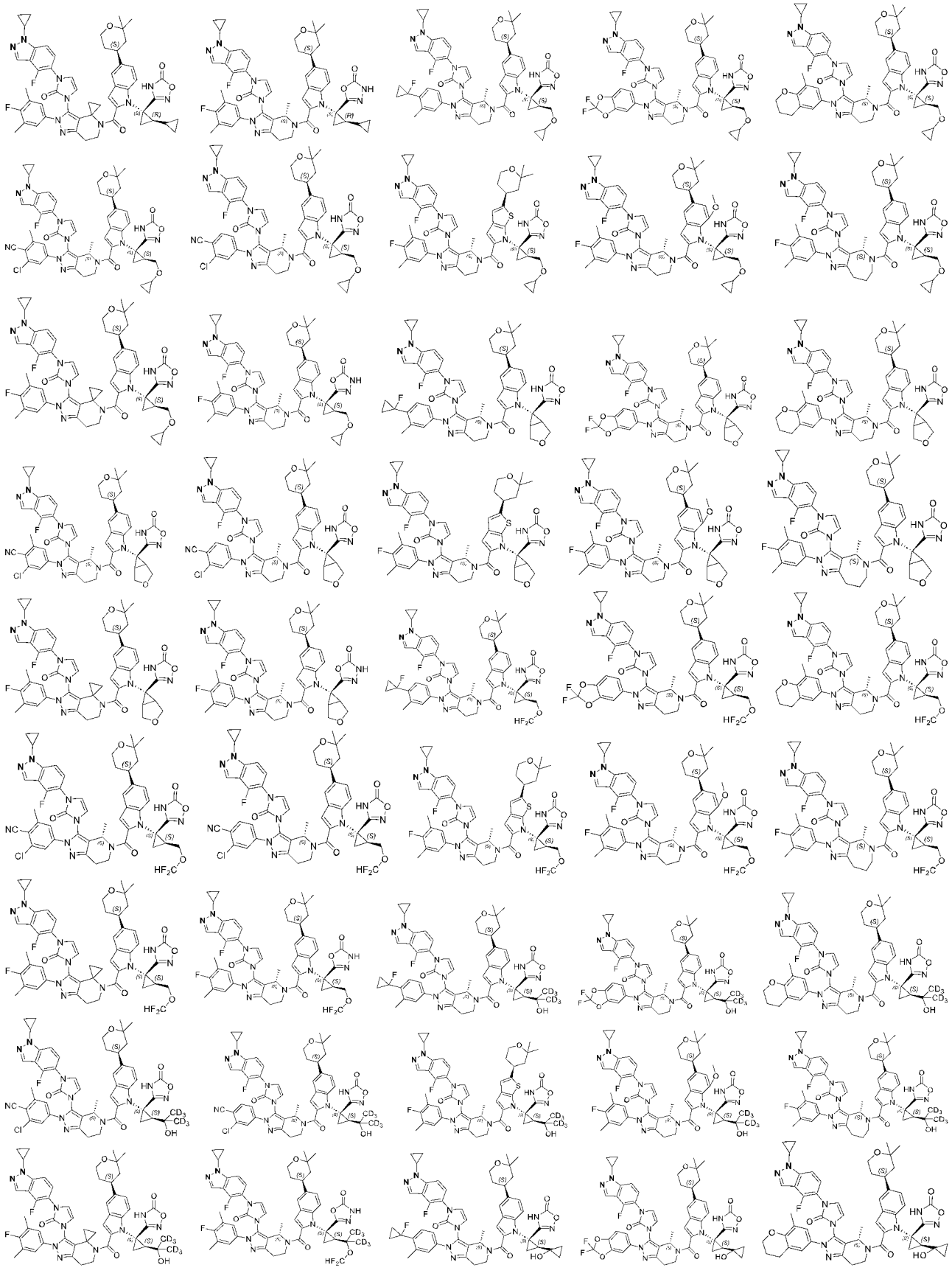
Conjupro EX1005
Page 255 of 295



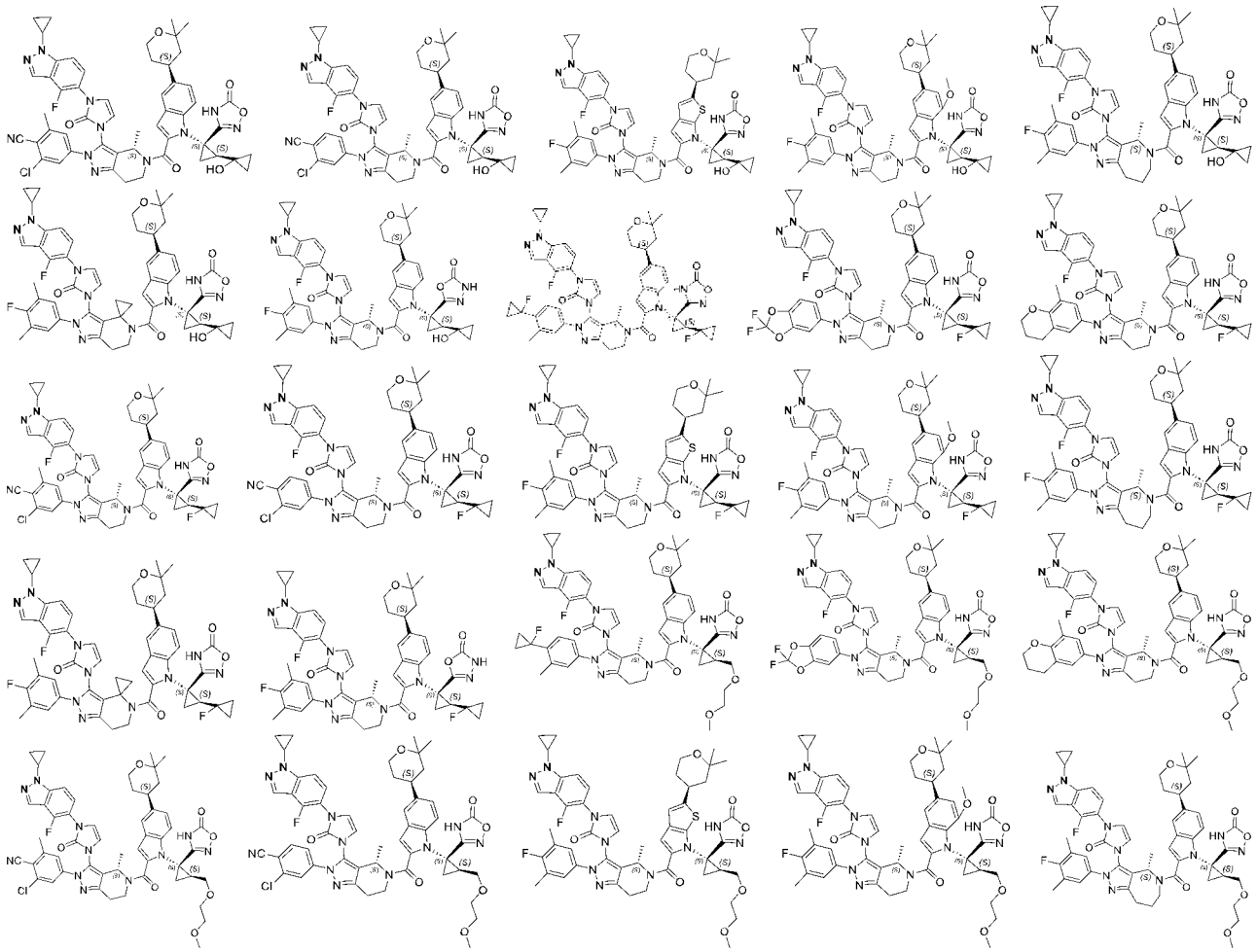


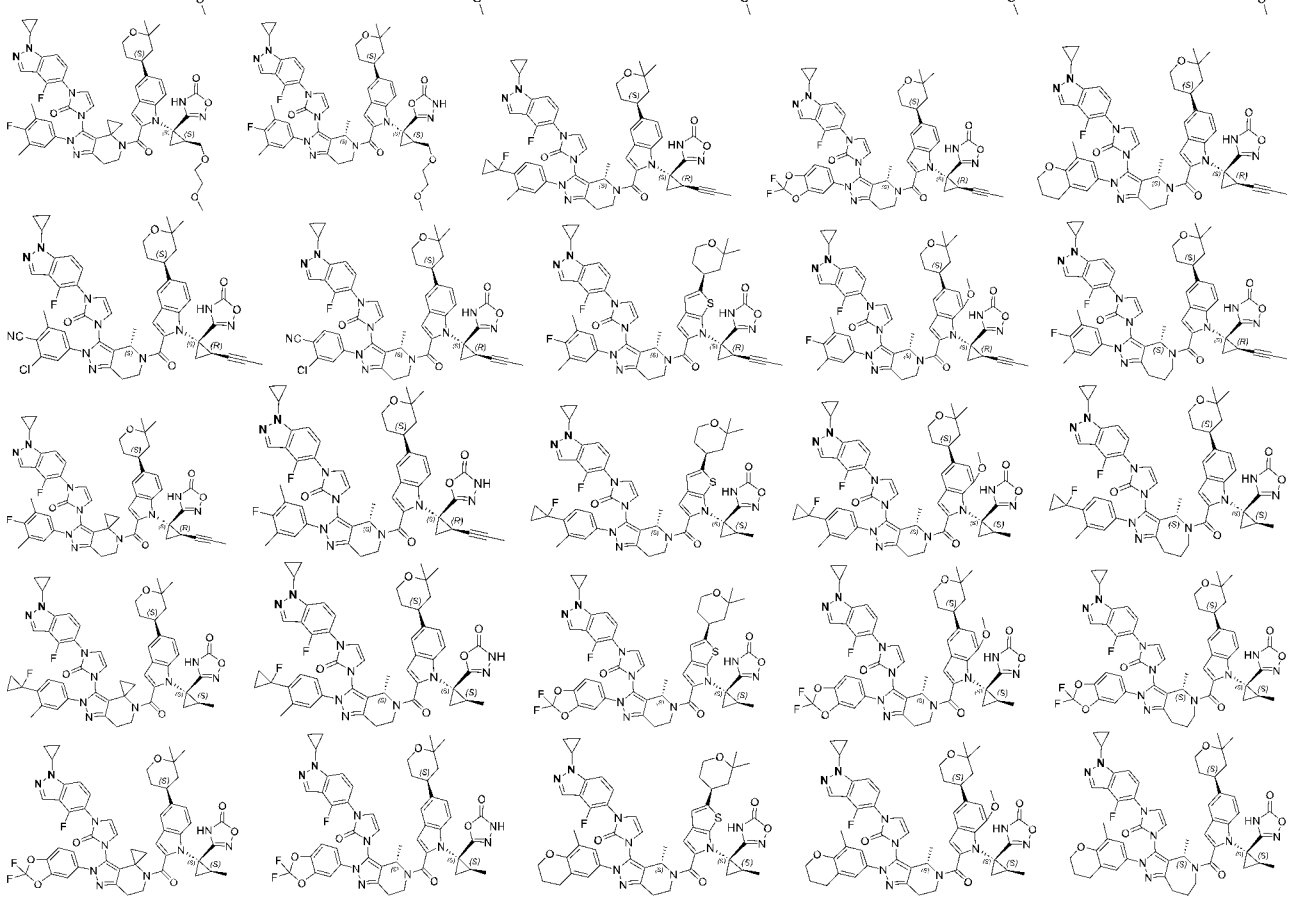
Conjupro EX1005
Page 257 of 295

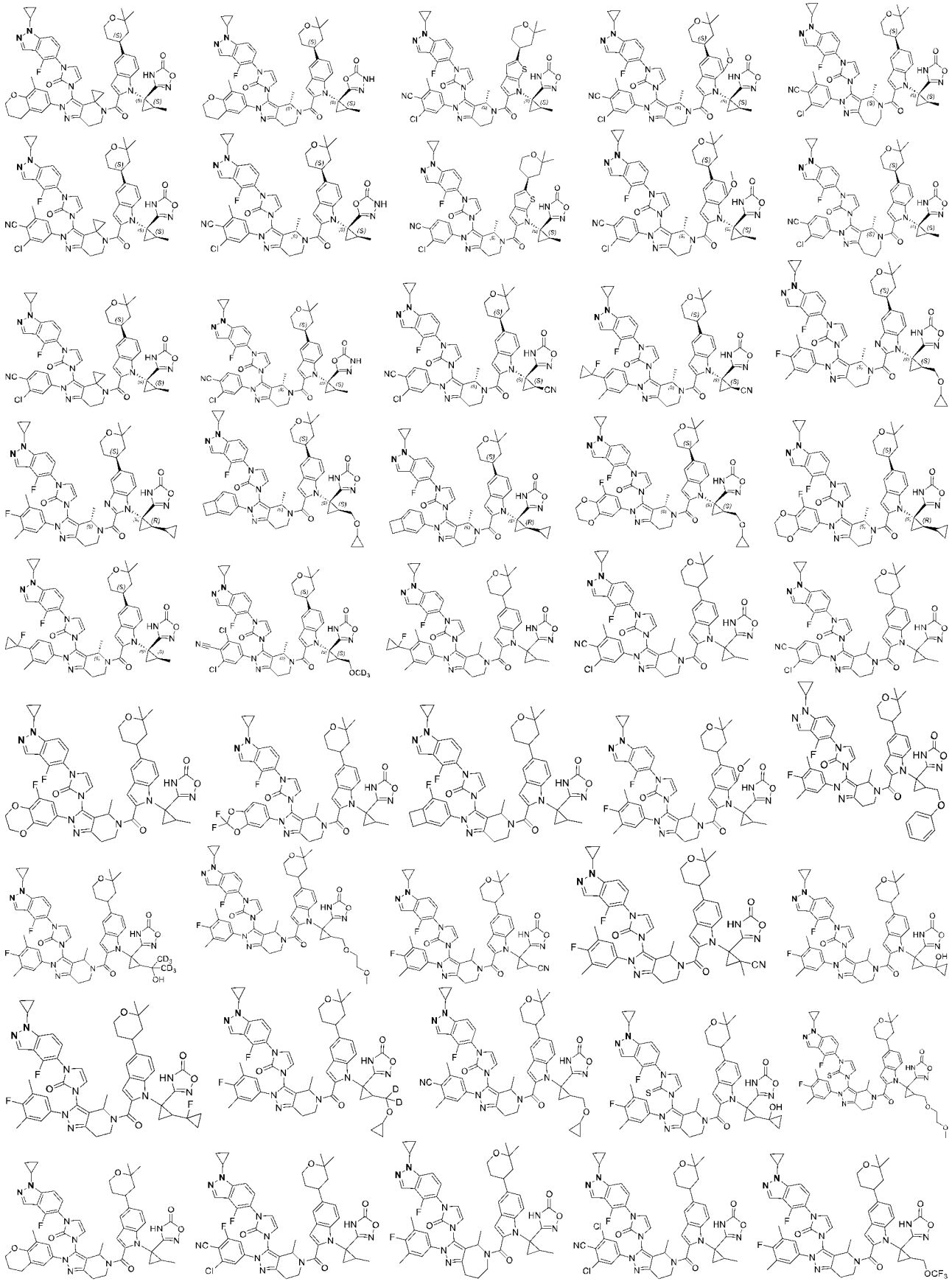


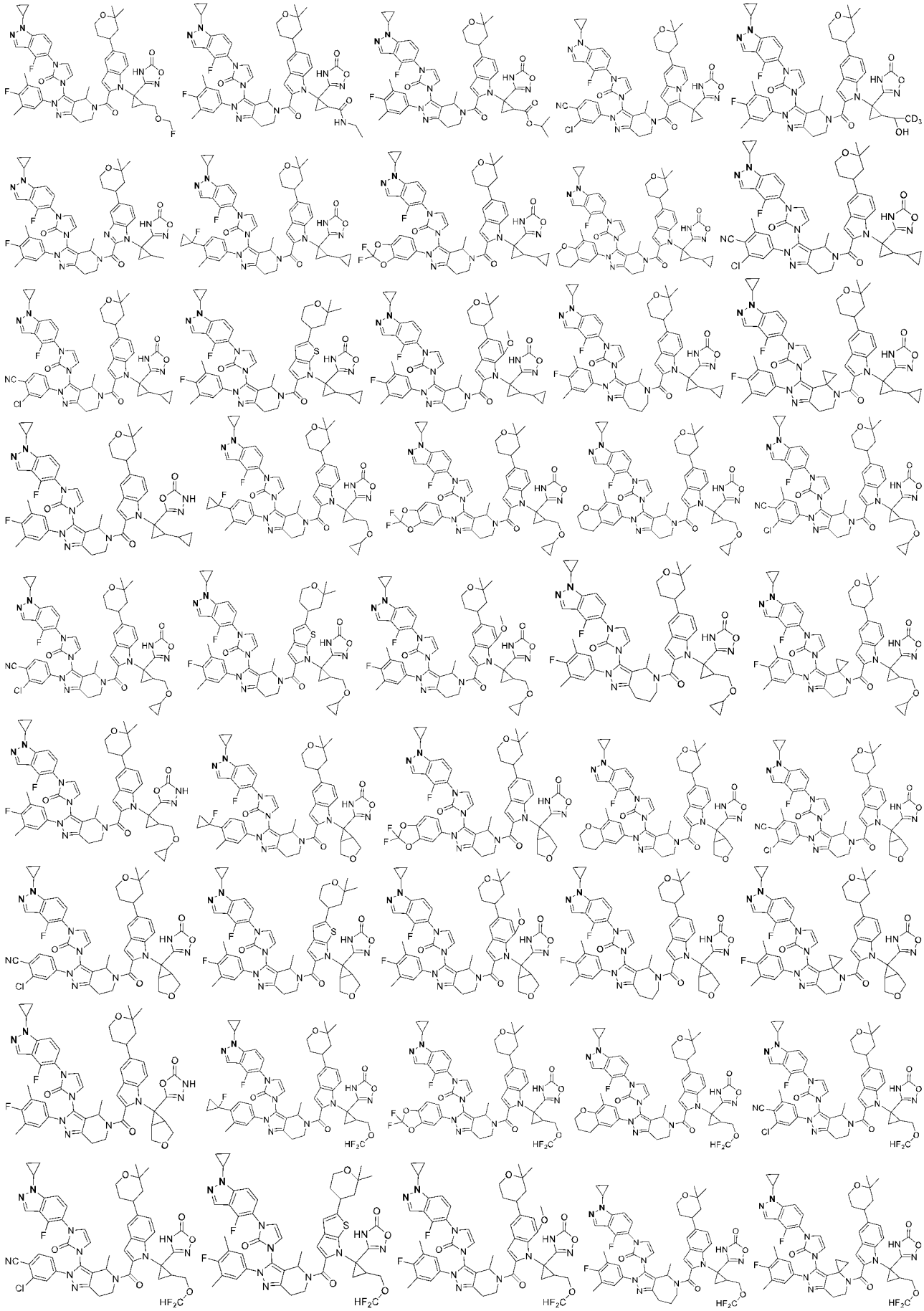


Conjupro EX1005
Page 259 of 295

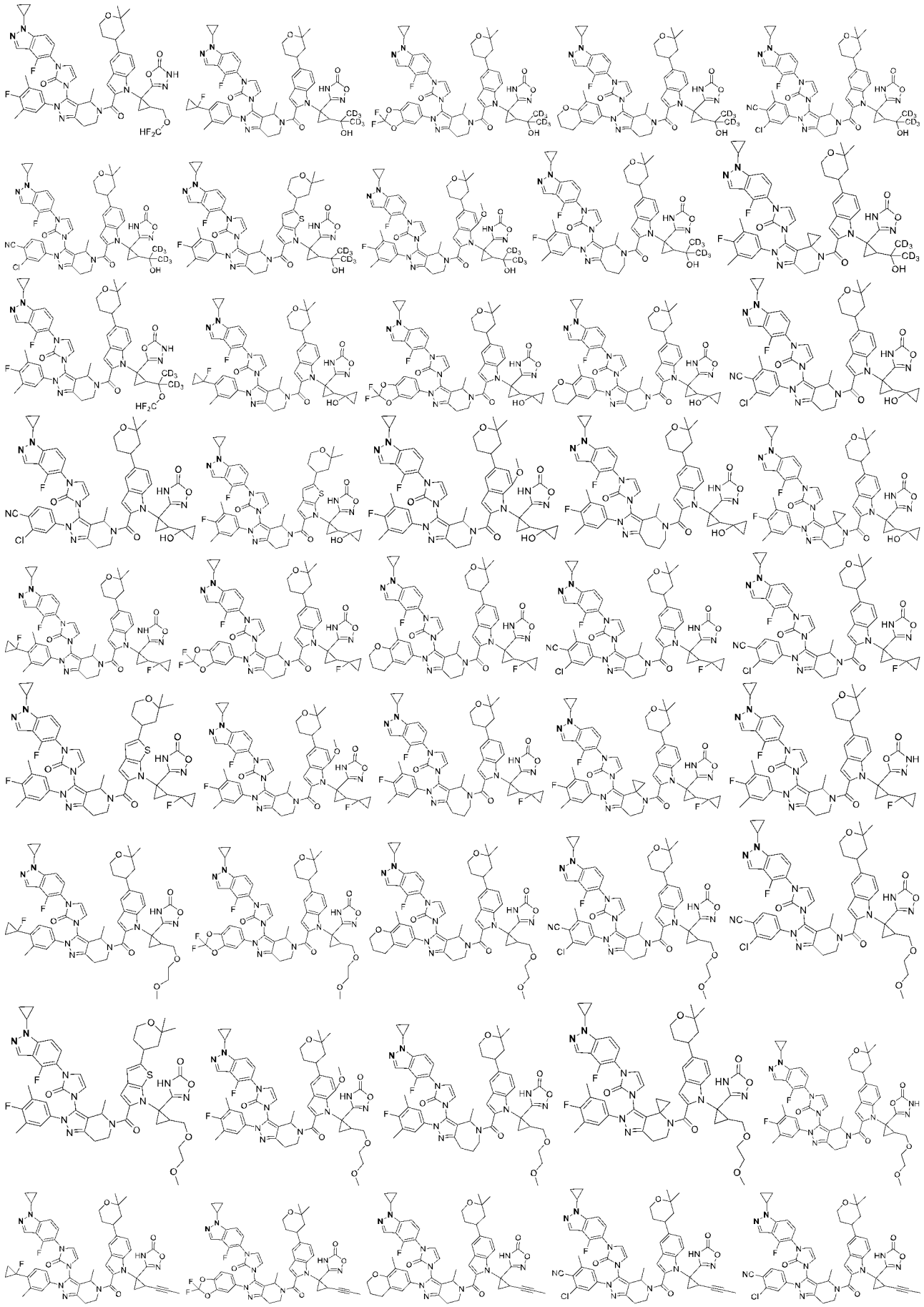


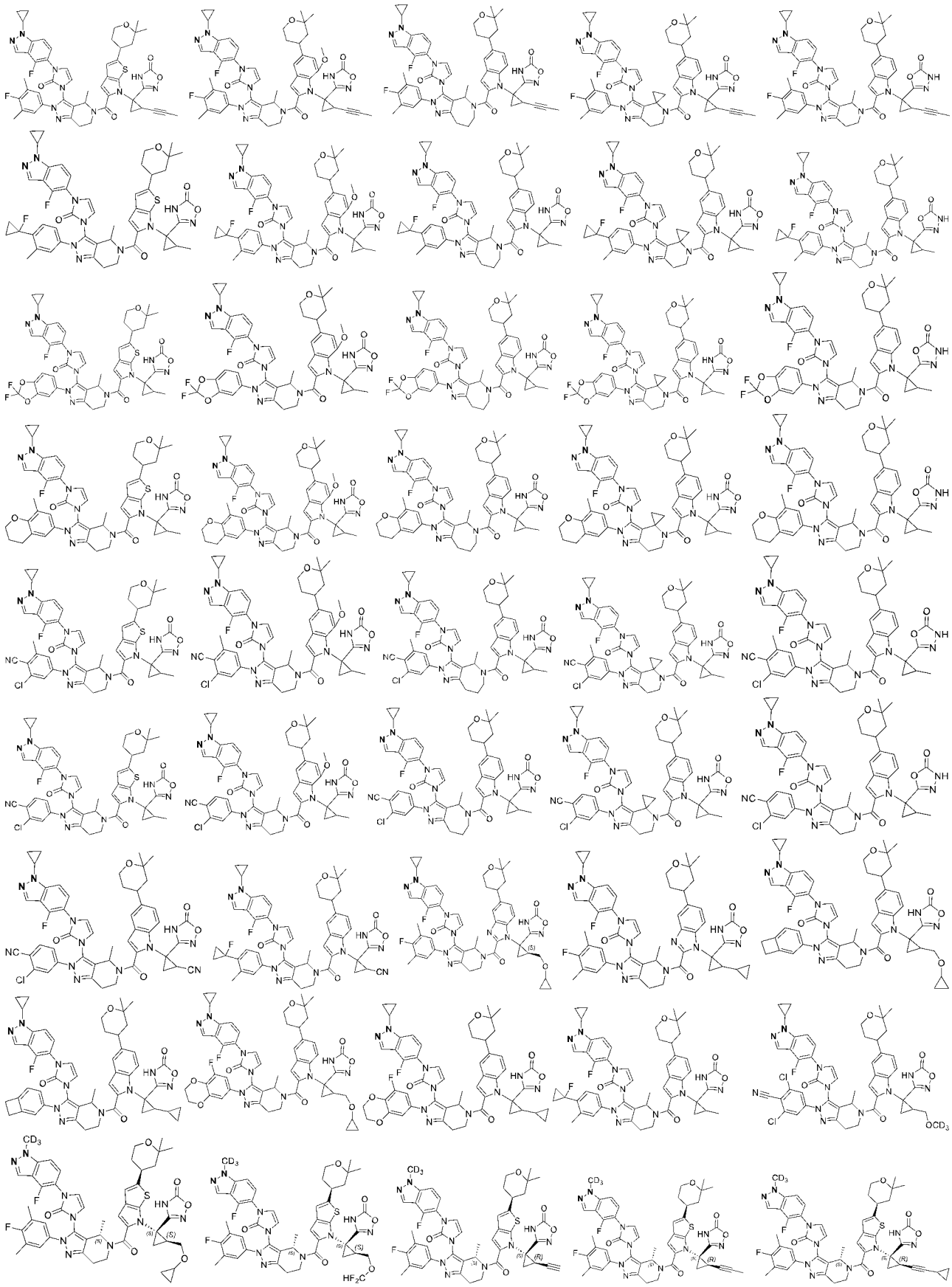


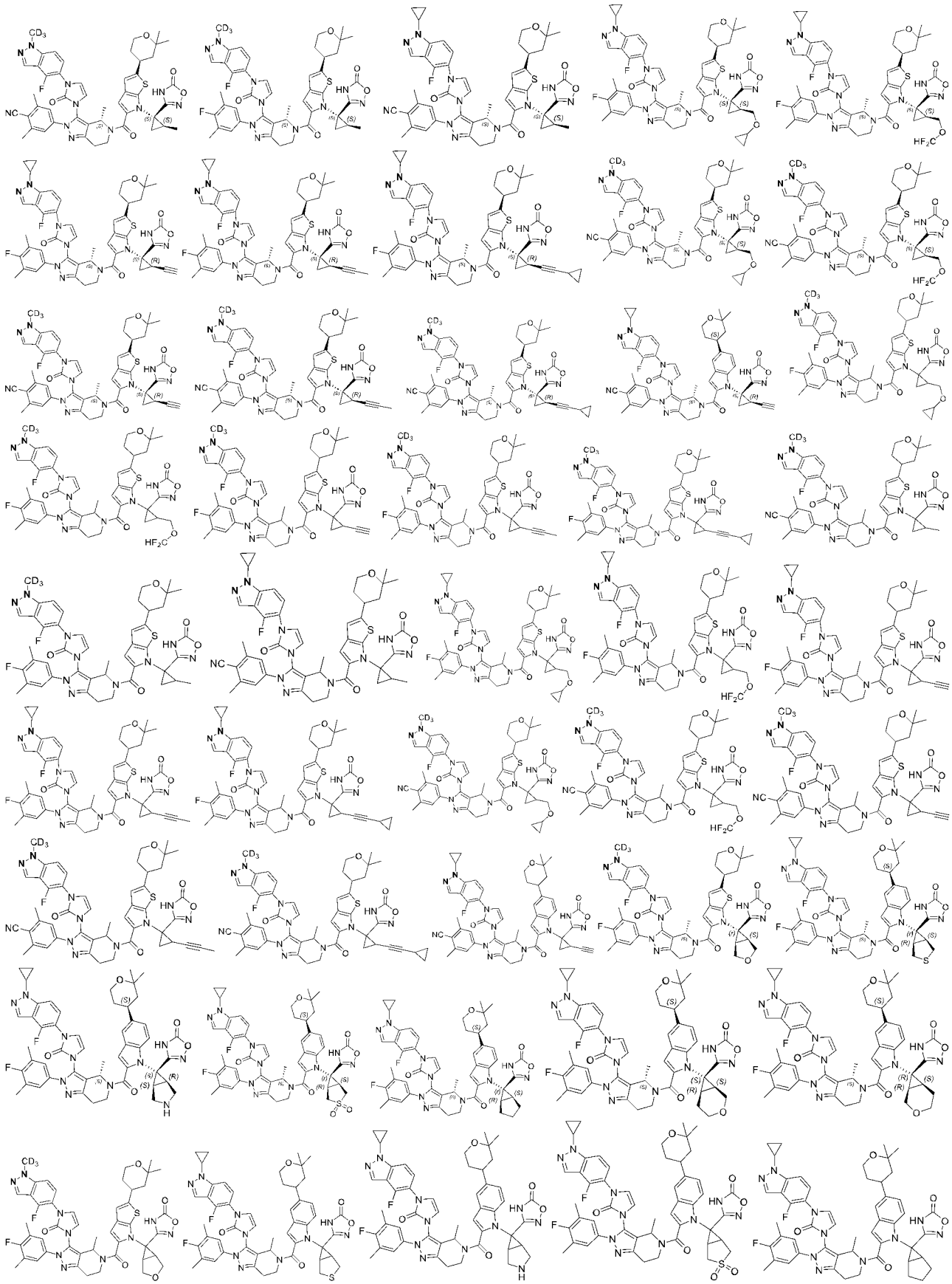


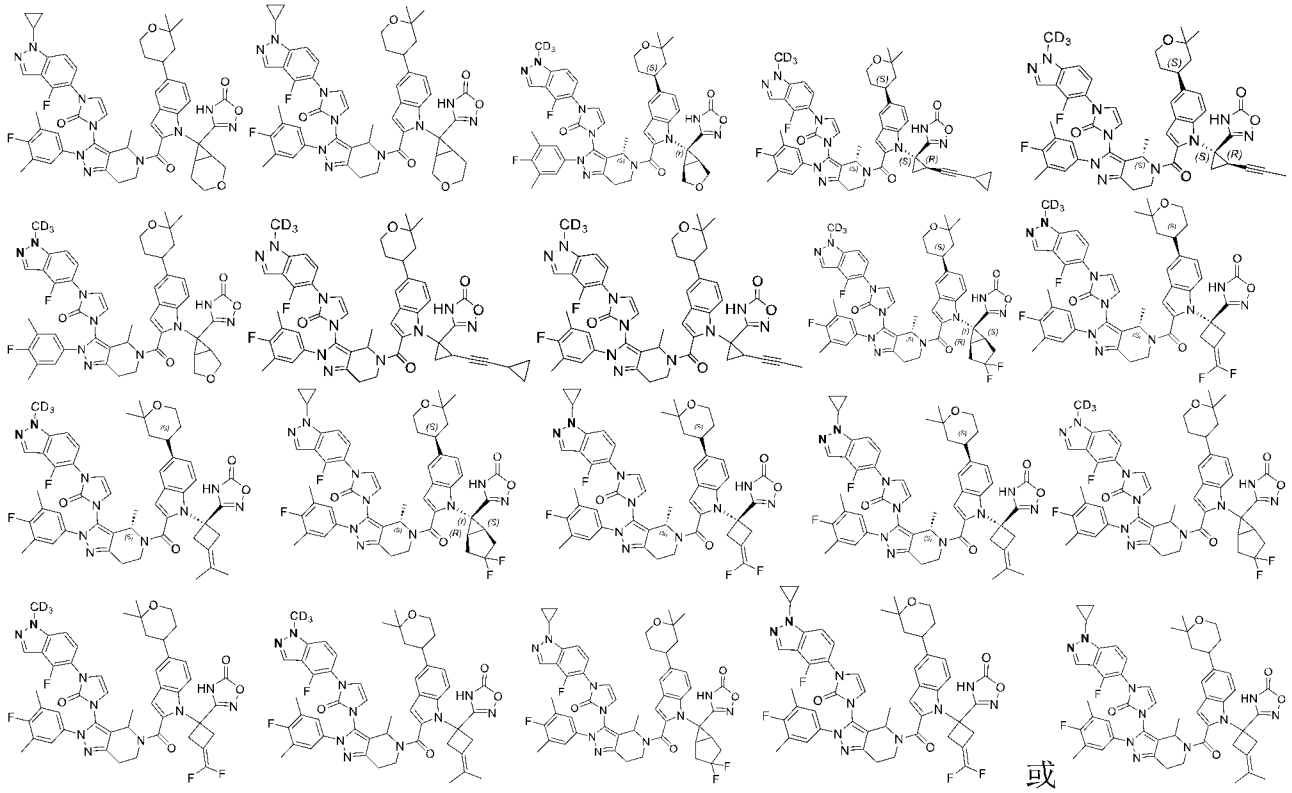


Conjupro EX1005
Page 262 of 295



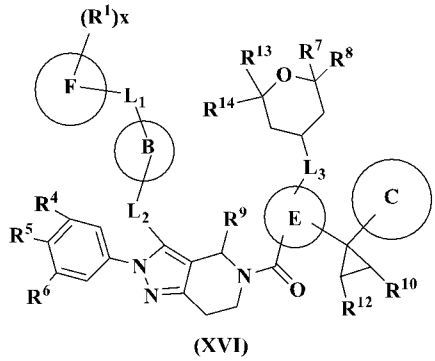






或。

8. 一种通式(XVI)所示化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(XVI)

其中，

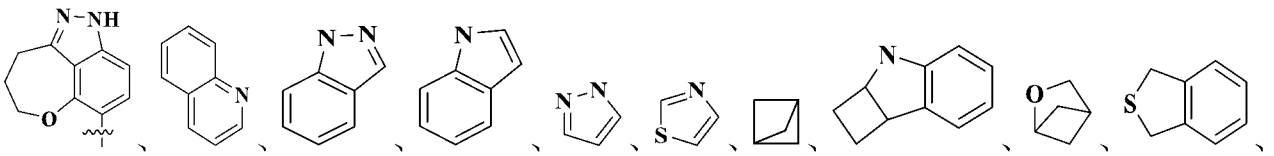
环 F 选自 3-18 元杂环基、C_{3-18} 环烷基、C_{6-18} 芳基或 5-18 元杂芳基；

优选地，环 F 选自含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 3-14 元杂环基、C_{3-12} 环烷基、C_{6-14} 芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-14 元杂芳基；

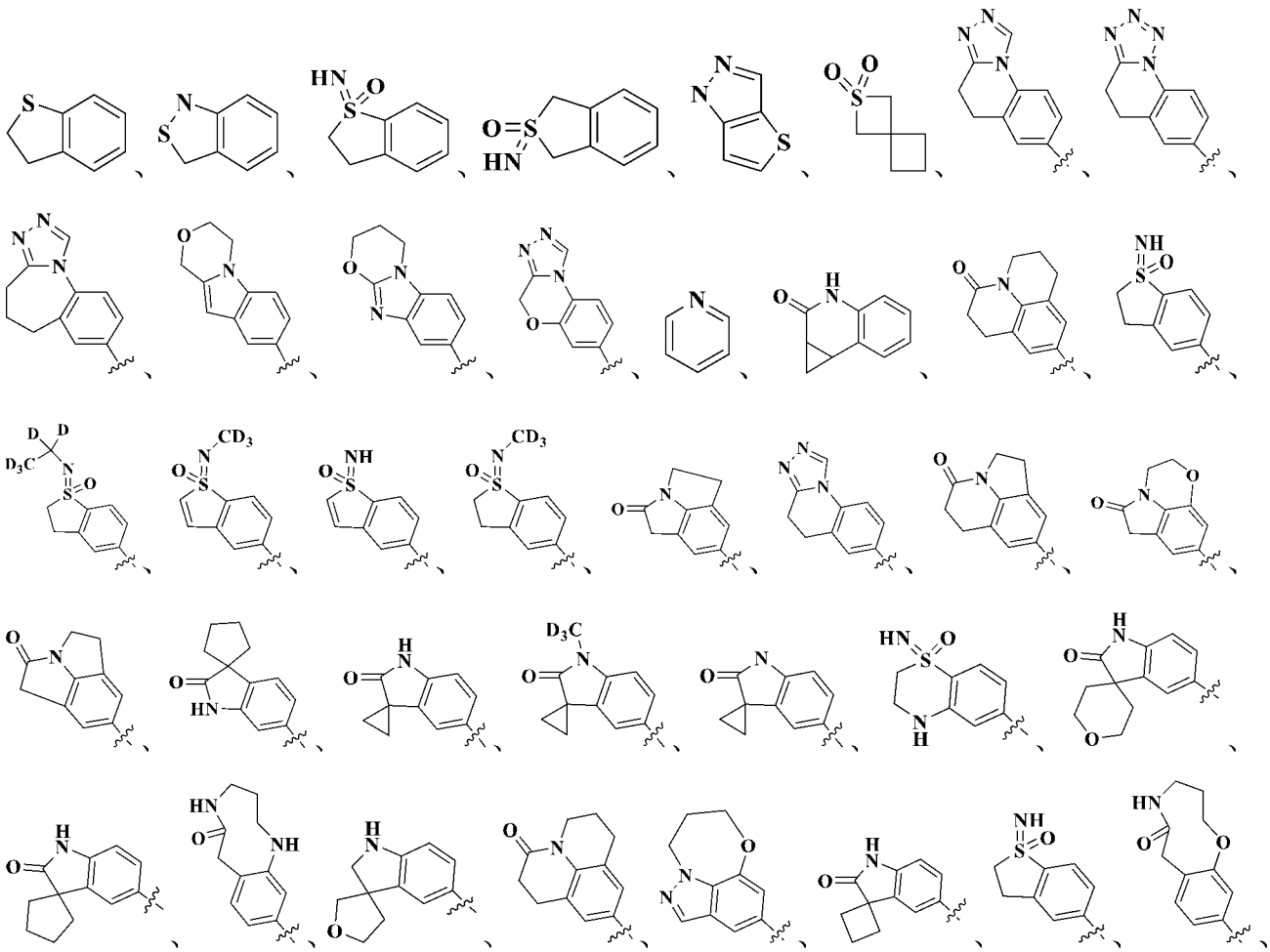
更优选地，环 F 选自含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-14 元杂环基、C_{3-10} 环烷基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 杂原子的 5-10 元杂芳基；

进一步优选地，环 F 选自含有 1-5 个杂原子的 8-14 元三环稠杂环基、C_{3-6} 桥环烷基、含有 1-3 个杂原子的 3-8 元桥杂环基、含有 1-3 个杂原子的稠杂环基，含有 1-3 个杂原子的桥杂环基，C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个杂原子的 5-10 元稠杂芳基；

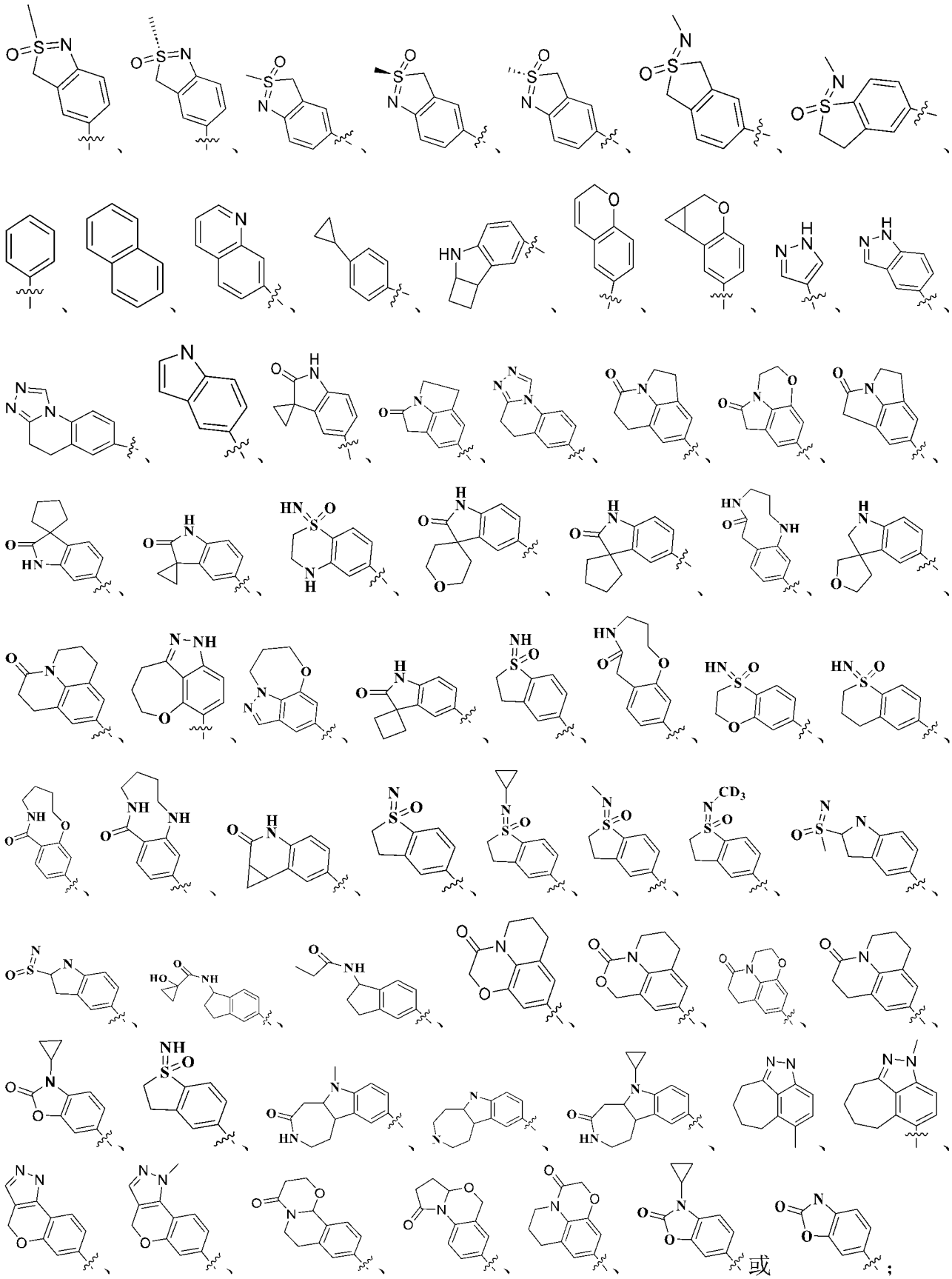
更进一步优选地，环 F 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、哒嗪基、恶唑基、吗啉基、



Conjupro EX1005
Page 266 of 295



Conjupro EX1005
Page 267 of 295



或；

环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6}

Conjupro EX1005
Page 268 of 295

卤代烷氧基或 C_{1-6} 氘代卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

环 C 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、巯基、硫代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 氘代卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

环 E 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

L_1、L_2 或 L_3 各自独立地选自键、亚 C_{2-4} 烯基、亚 C_{2-4} 炔基、$-(CH_2)_{n1}-$或$-(CH_2)_{n5}NR_{b5}$，任选地可进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^1 各自独立地选自$\{=NR_{15}$、氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$ 或 $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$，任选的进一步被$\{=NR_{15}$、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$C_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，

R^1 分别与相连的原子链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选的进一步被$\{=NR_{15}$、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、硫代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{NR_{a6}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$、$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$ 或$-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{a10}R_{b10}$ 中的一个或多个取代基所

Conjupro EX1005
Page 269 of 295

取代；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}、R_{a9}、R_{b9}、R_{a10}或R_{b10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、-NS(O)$R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，

R_{a1}和R_{b1}、 R_{a2}和R_{b2}、 R_{a3}和R_{b3}、 R_{a4}和R_{b4}、 R_{a6}和R_{b6}、 R_{a8}和R_{b8}、 R_{a9}和R_{b9}、R_{a10}和R_{b10}分别与相邻的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^4、R^5或R^6各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14}或R^{15}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或-$(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{c1}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}氘代卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}氘代羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}氘代硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}氘代烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}氘代卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14}或R^{15}分别与其相连的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基；

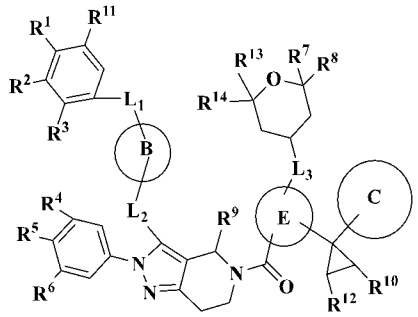
或者，

R^{10} 和 R^{12} 与其相连的原子链接形成 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；

优选地，R^{10} 和 R^{12} 与其相连的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基；

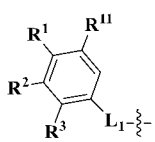
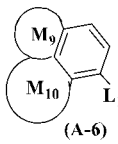
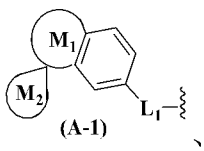
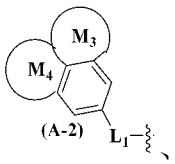
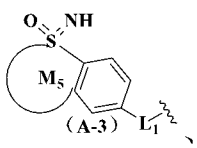
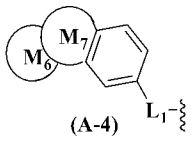
n1-n5、m1 或 x 各自独立地选自 0、1、2、3、4 或 5。

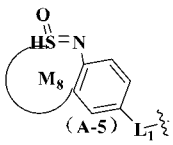
9. 根据权利要求 8 所述的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述通式(XVI)进一步如通式(XVI -A)所示：



(XVI-A)

其中，


进一步如

(A-6)、

(A-1)、

(A-2)、

(A-3)、

(A-4)


(A-5)
或 所示，任选地进一步被卤素、甲氧基、C_{1-3} 环烷基、C_{3-6} 环烷基或氘代甲基中的一个或多个取代基所取代；

环 M_1、环 M_2、环 M_3、环 M_4、环 M_5、环 M_6、环 M_7、环 M_8、M_9 或 M_{10} 各自独立地选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 氘代卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 氘代羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 氘代硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 氘代烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 氘代卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

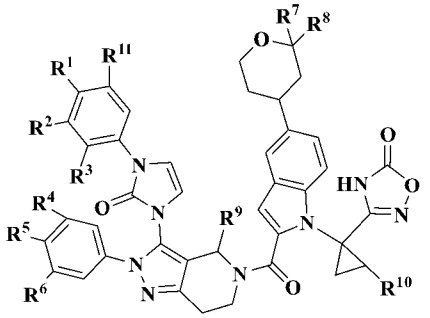
优选地，环 M_1、环 M_2、环 M_3、环 M_4、环 M_5、环 M_6、环 M_7、环 M_8、M_9 或 M_{10} 各自独立地选自 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 氘代羟烷基、C_{1-3} 硫烷基、C_{1-3} 氘代硫烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 氘代烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-3} 氘代卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

进一步优选地，环 M_1、环 M_2、环 M_3、环 M_4、环 M_5、环 M_6、环 M_7、环 M_8、M_9 或 M_{10} 各自独立地选自 C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-8 元杂芳基，任选地进一步被卤素、甲氧基、C_{1-3} 环烷基、C_{3-6} 环烷基或氘代甲基中的一个或多个取代基所取代；

Conjupro EX1005
Page 271 of 295

环 B、环 C、环 E、L_1、L_2、L_3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14} 的定义如权利要求 9 所述。

10. 根据权利要求 8 所述的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述通式(XVI)进一步如通式(II)所示：



(II)

其中，

R^1 和 R^2、R^1 和 R^{11} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^1 和 R^2、R^1 和 R^{11} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基或氧代基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地，R^1 和 R^2、R^1 和 R^{11} 分别与相邻的原子链接形成含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-7 元杂环基，任选的进一步被氧代基所取代；

R^3 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$ 或 $-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-6}$ 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4} 或 R_{b4} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

或者，R_{a1} 和 R_{b1}、R_{a2} 和 R_{b2}、R_{a3} 和 R_{b3}、R_{a4} 和 R_{b4} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R_{a1} 和 R_{b1}、R_{a2} 和 R_{b2}、R_{a3} 和 R_{b3}、R_{a4} 和 R_{b4} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基；

R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘

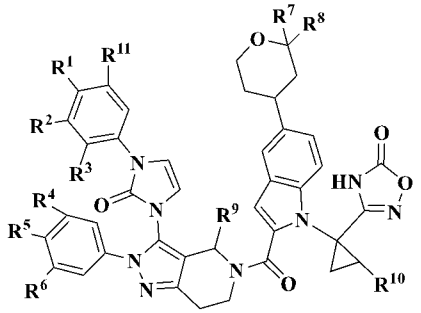
Conjupro EX1005
Page 272 of 295

代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n1为0~5的整数。

11. 根据权利要求8所述的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，所述通式(XVI)进一步如通式(II)所示：



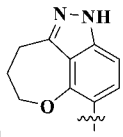
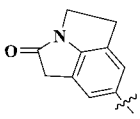
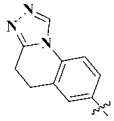
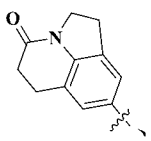
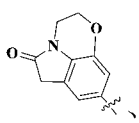
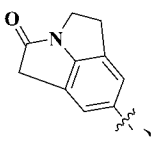
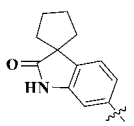
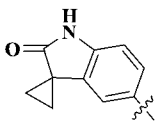
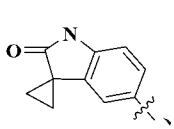
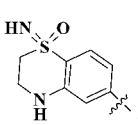
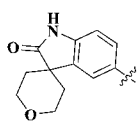
(II)

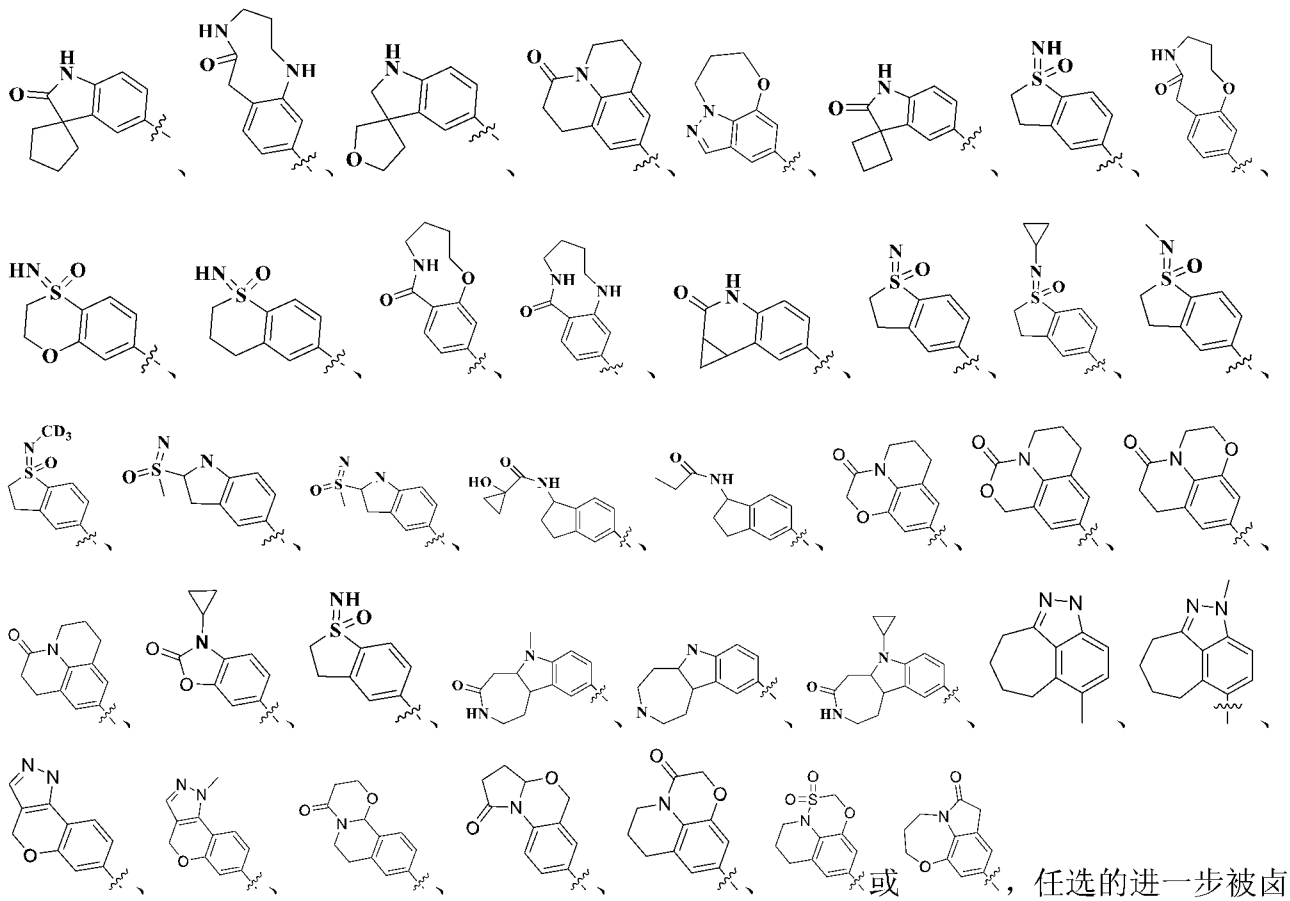
其中，

R^1和R^2、R^1和 R^{11}分别与相邻的原子链接形成C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^1和R^2、R^1和 R^{11}分别与相邻的原子链接形成C_{3-6}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基，任选的进一步被卤素、C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、氨基或氧代基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地，R^1和R^2、R^1和 R^{11}分别与相邻的原子链接形成含有1-3个选自N、O或S的5-7元杂环基，任选的进一步被C_{3-6}环烷基、氧代基所取代；

进一步优选地，R^1和R^2、R^1和 R^{11}与相邻的苯基链接形成 、、、、、、、、、、、



或，任选的进一步被卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{3-6}环烷基、氨基或氧代基中的一个或多个取代基所取代；

R^1、R^2、R^3或R^{11}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$或$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，所述的氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$氘代烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{1-6}$羟烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$卤代烷氧基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$环烷基、3-8元杂环基、$C_{6-10}$芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}或R_{b4}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基；

或者，R_{a1}和R_{b1}、R_{a2}和R_{b2}、R_{a3}和R_{b3}、R_{a4}和R_{b4}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^4、R^5或R^6各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟

Conjupro EX1005
Page 274 of 295

基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基或$-(CH_2)_{m1}OR_{c1}$，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{c1}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}硫烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

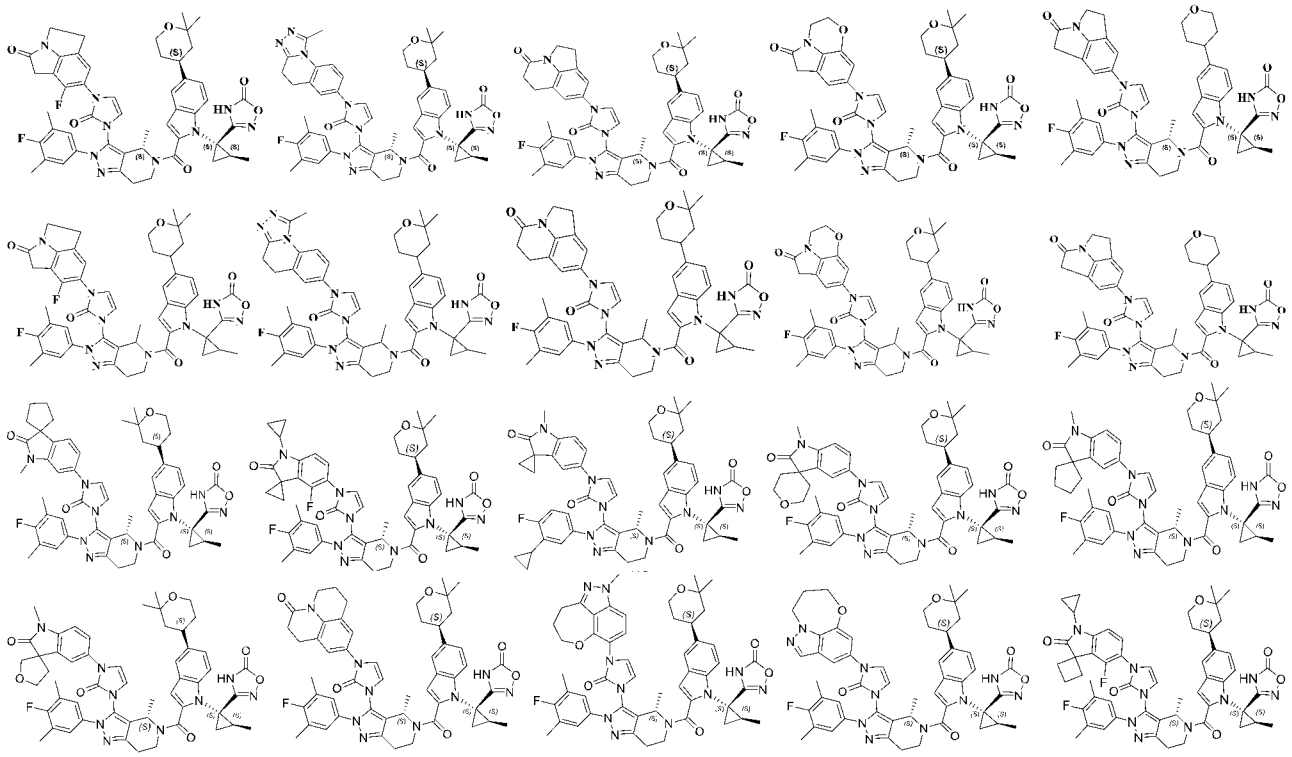
或者，

R^{10}与其相连的原子和相邻的原子链接形成C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基；

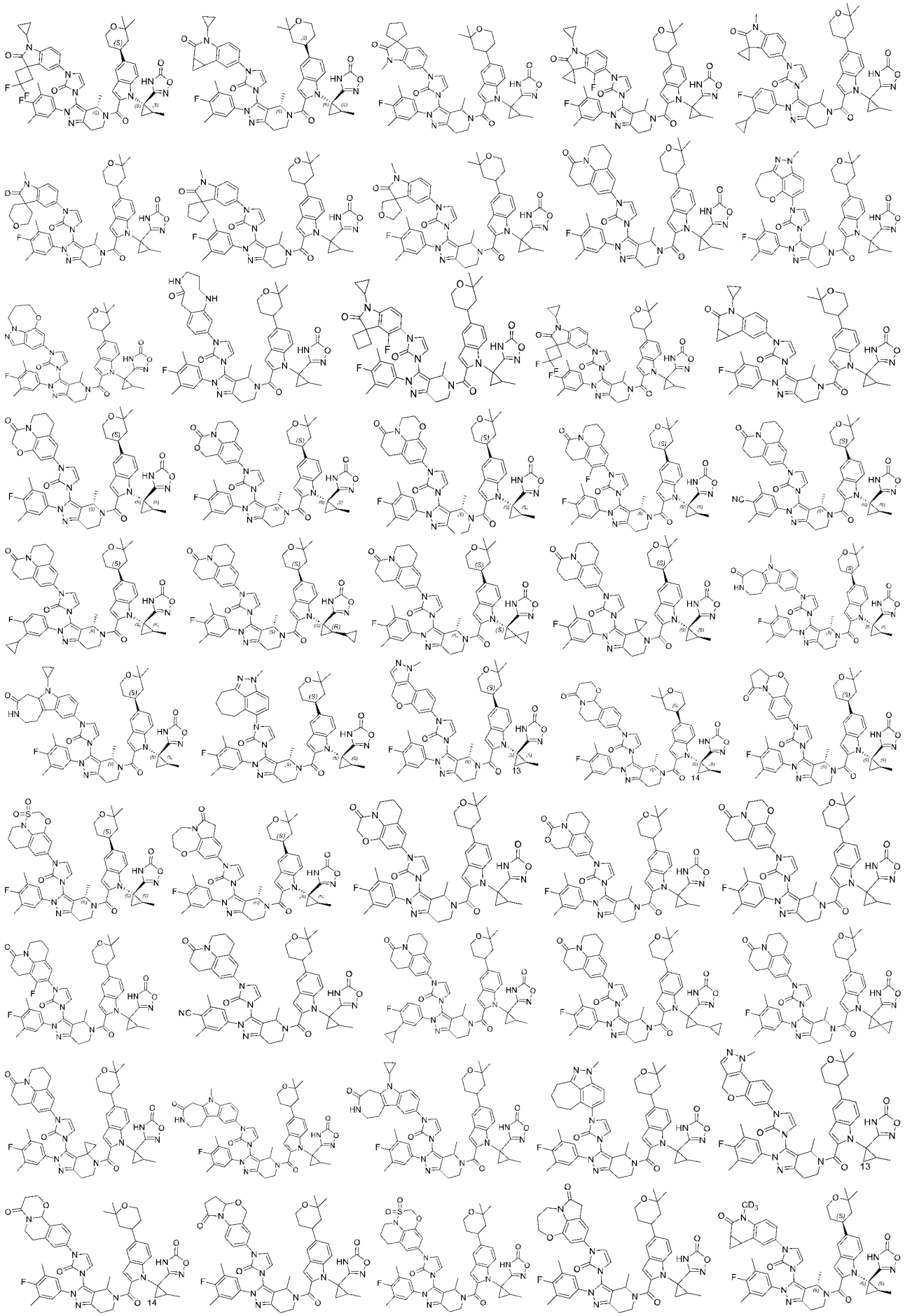
n1为0~5的整数；

m1为为0~5的整数。

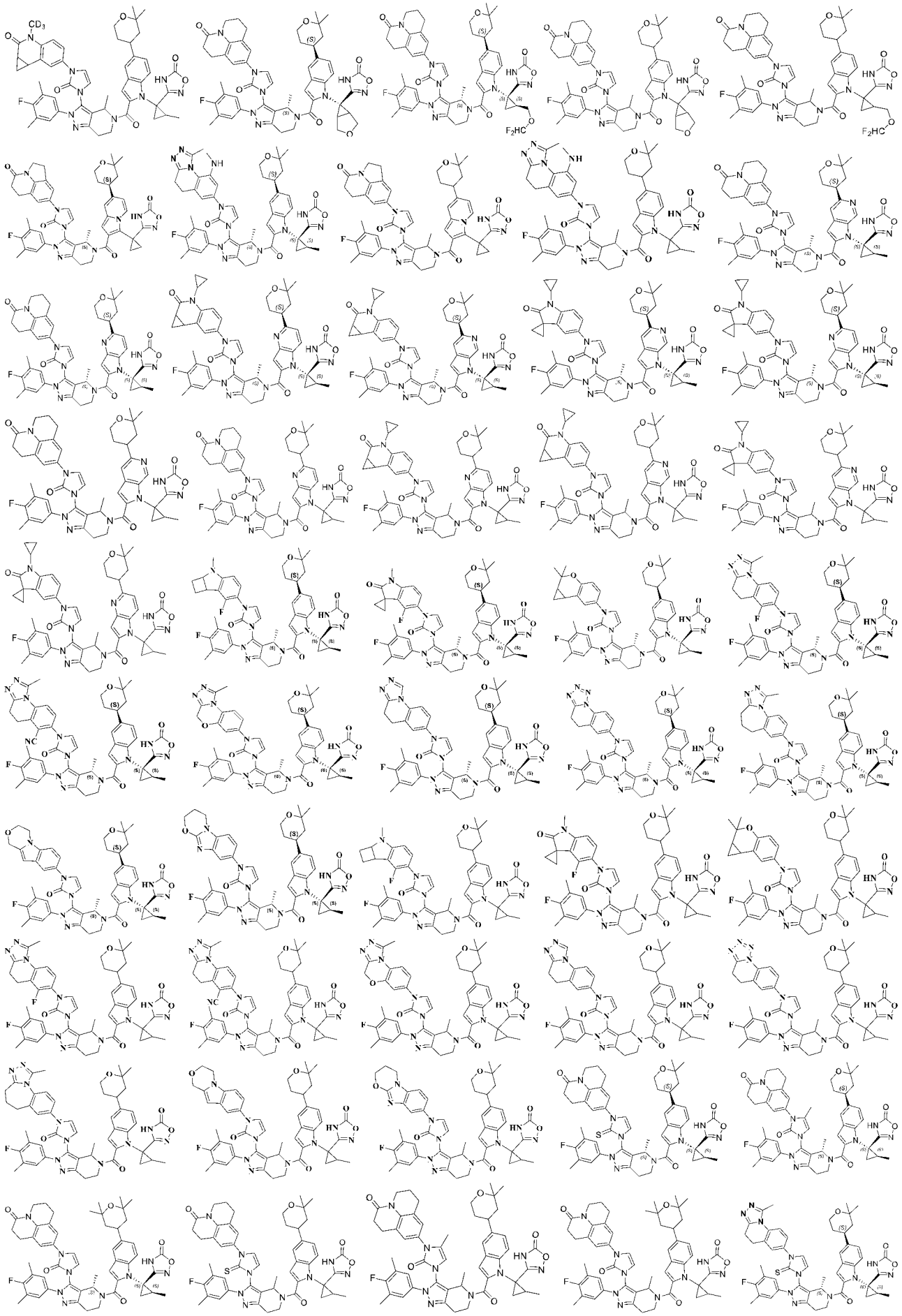
12. 根据权利要求8-11任一项所述的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物结构如下：



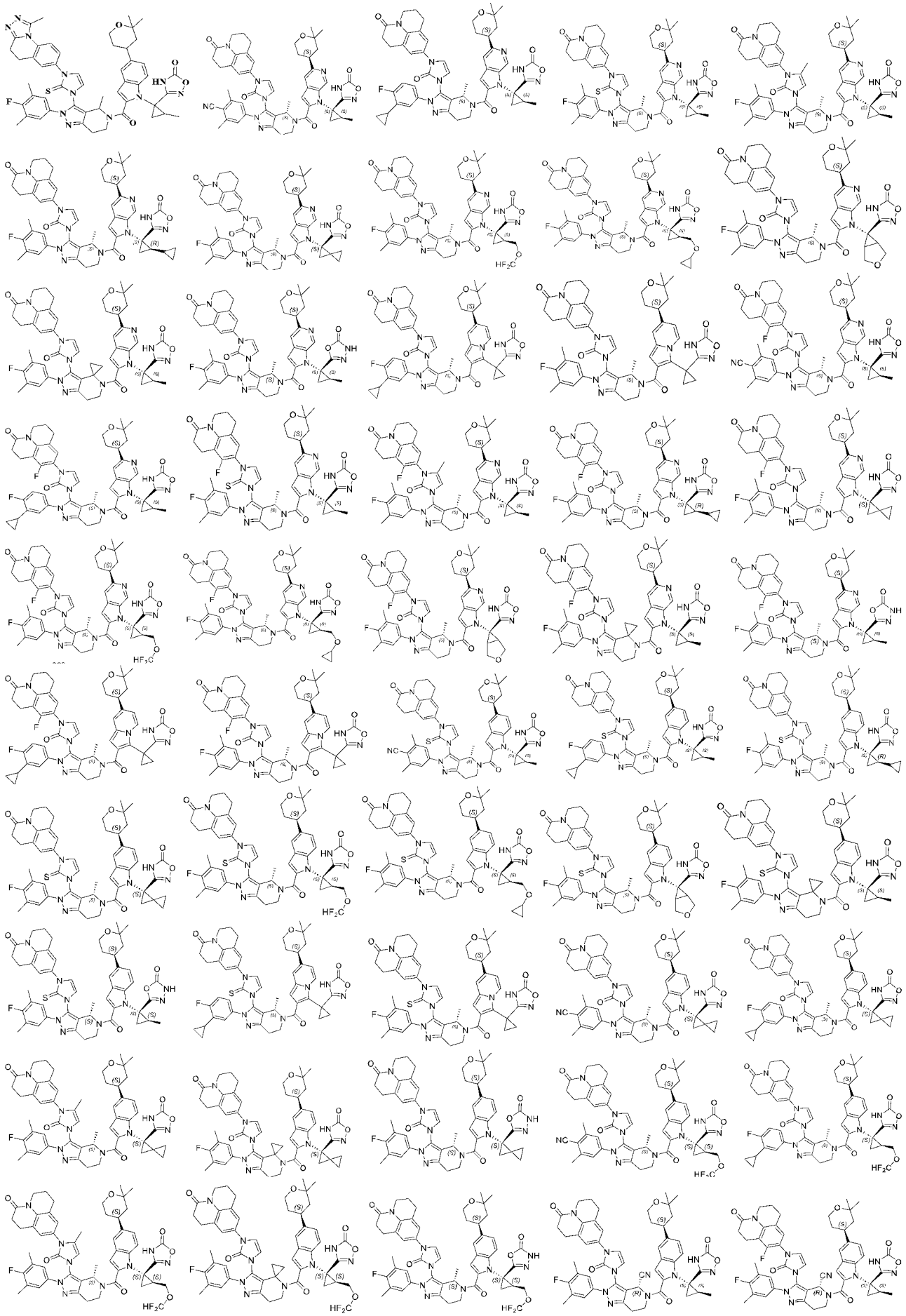
Conjupro EX1005
Page 275 of 295



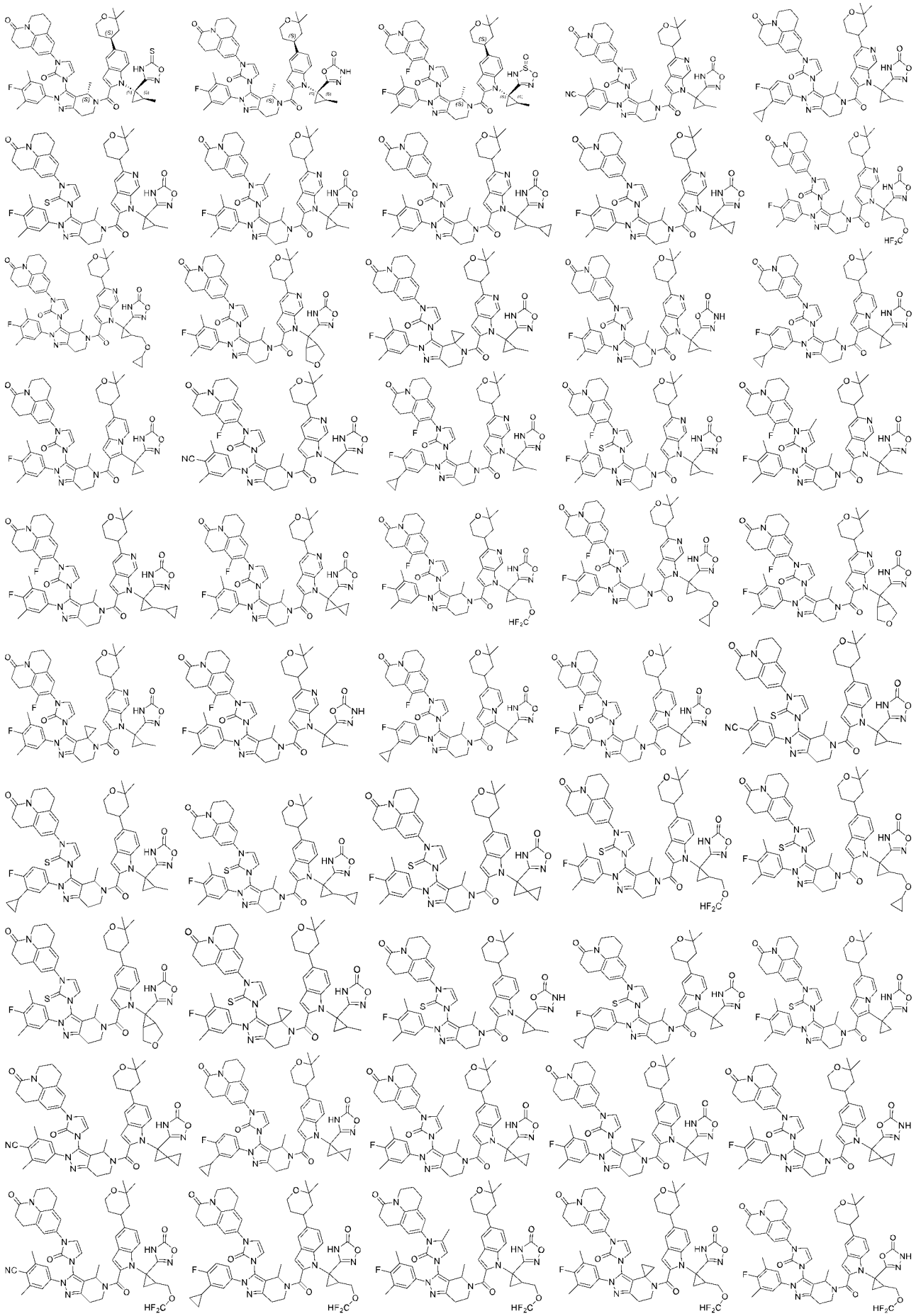
Conjupro EX1005
Page 276 of 295



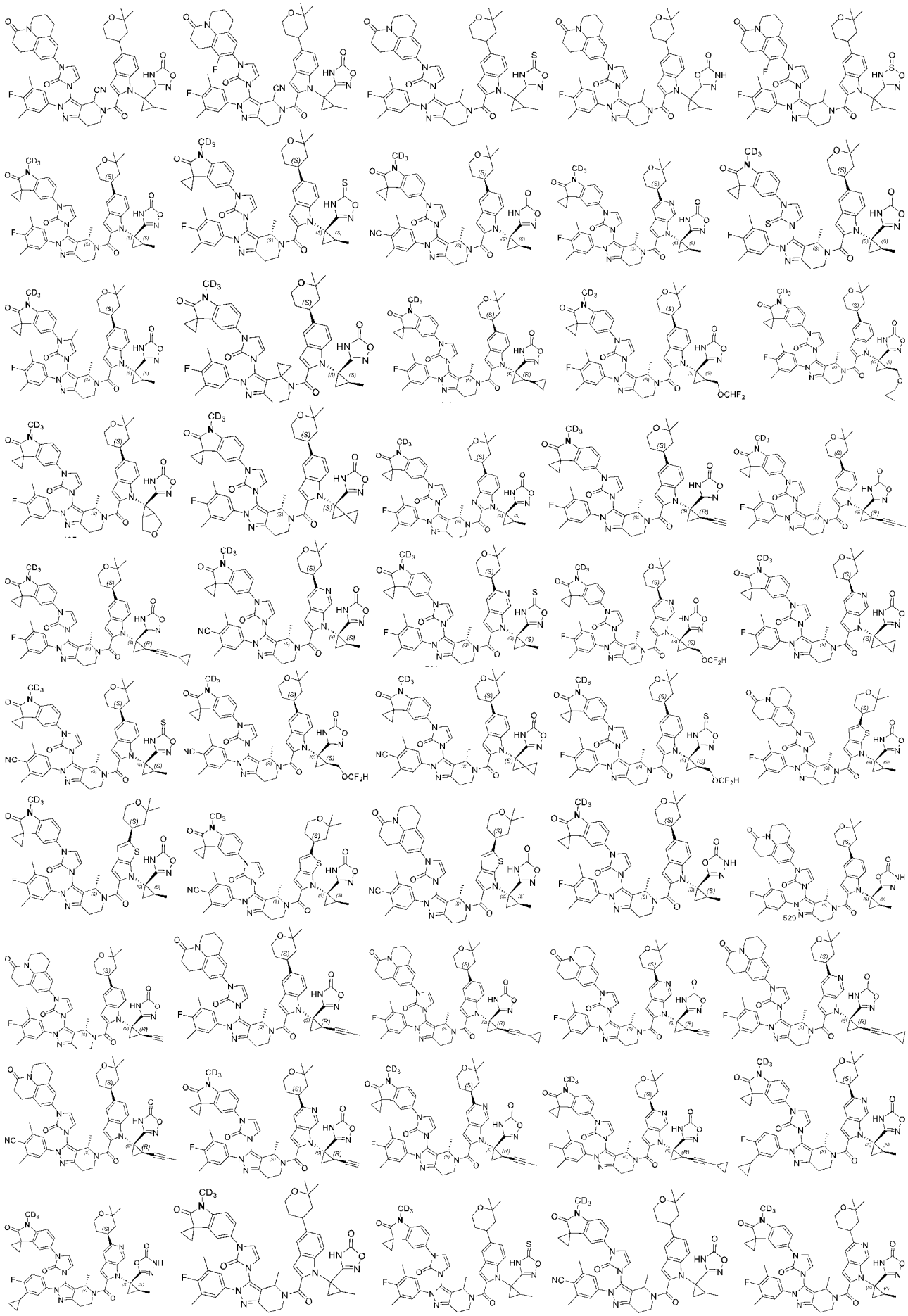
Conjupro EX1005
Page 277 of 295



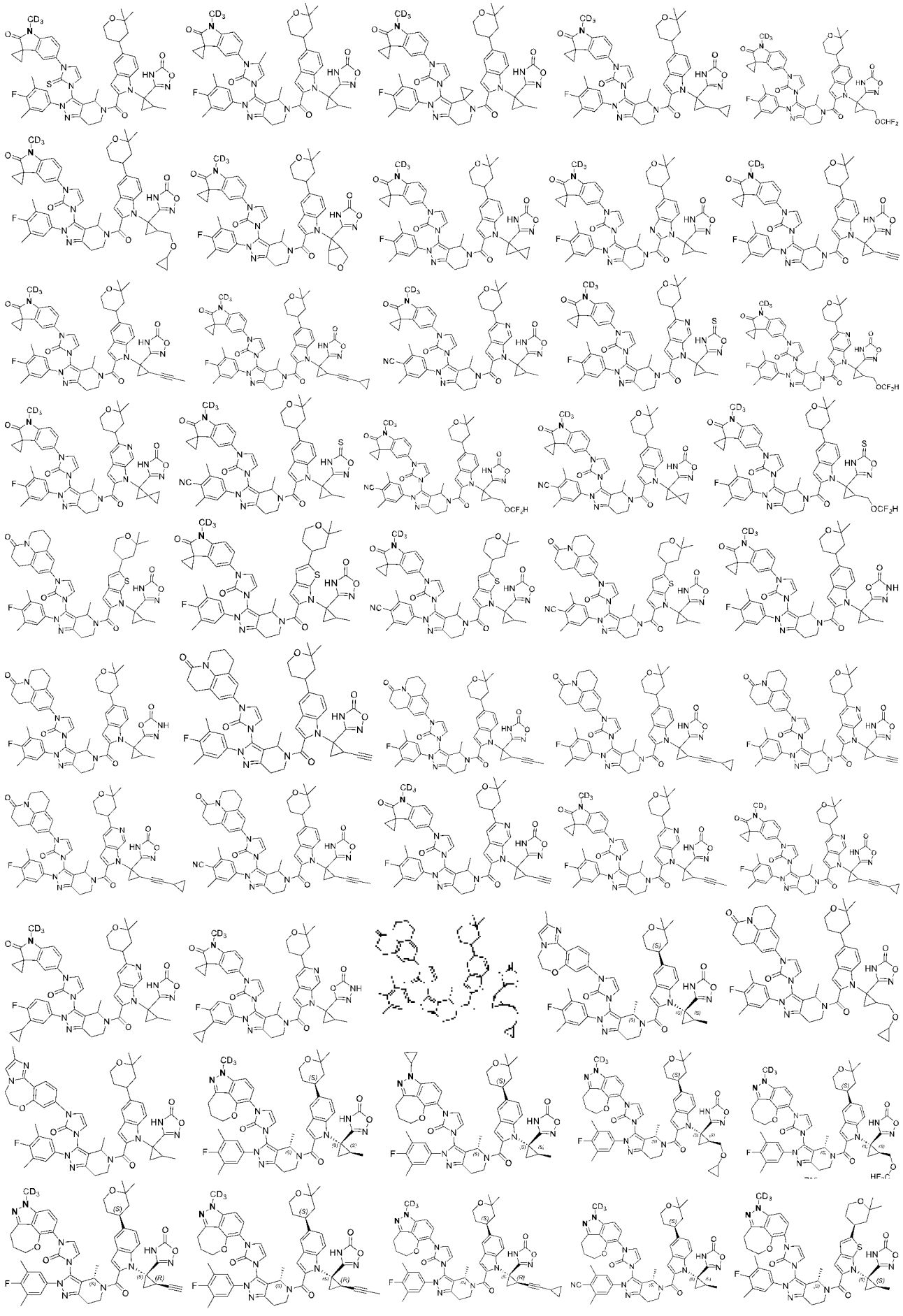
Conjupro EX1005
Page 278 of 295



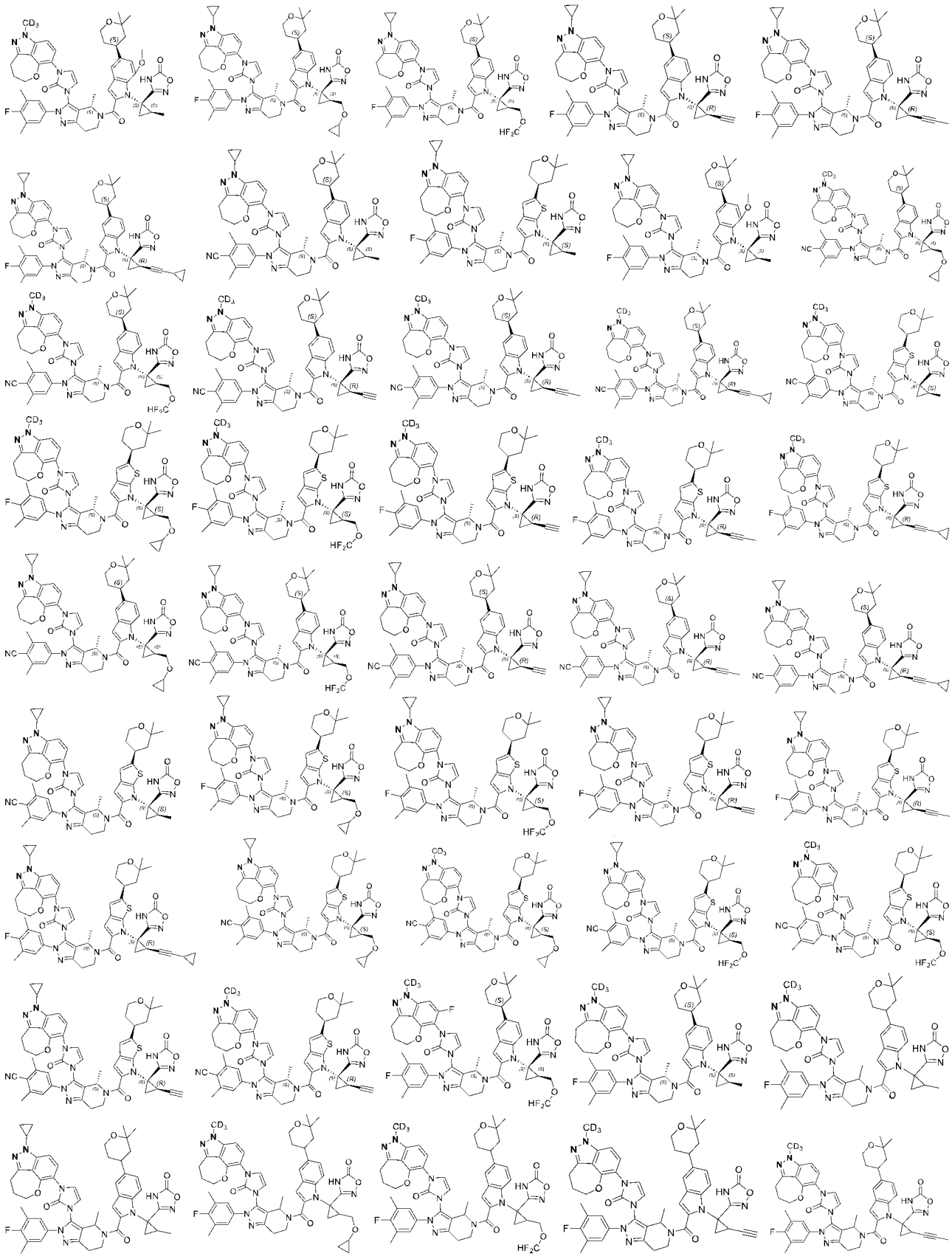
Conjupro EX1005
Page 279 of 295



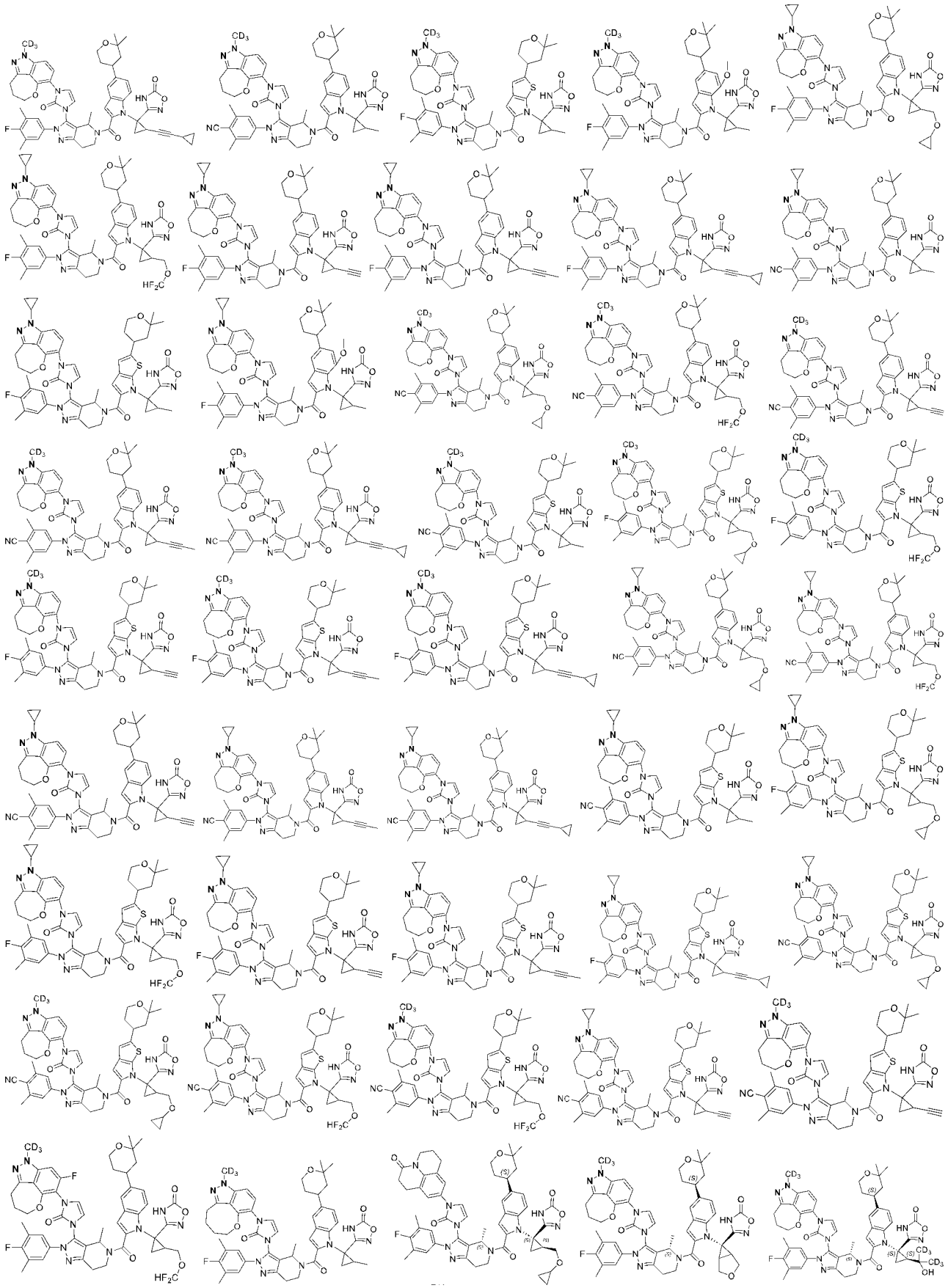
Conjupro EX1005
Page 280 of 295



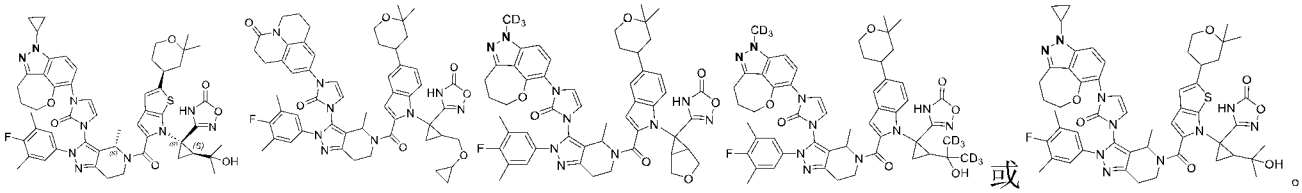
Conjupro EX1005
Page 281 of 295



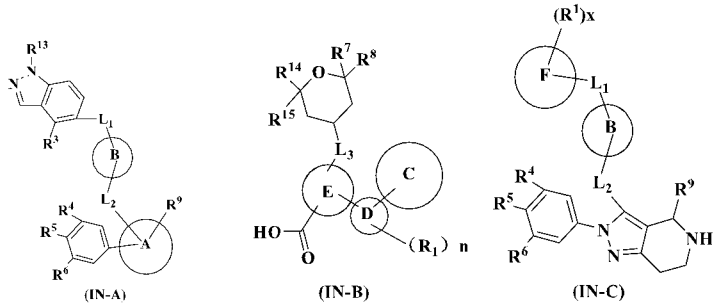
Conjupro EX1005
Page 282 of 295



Conjupro EX1005
Page 283 of 295



13. 一种通式(IN-A)、(IN-B)或（IN-C）所示化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受盐：



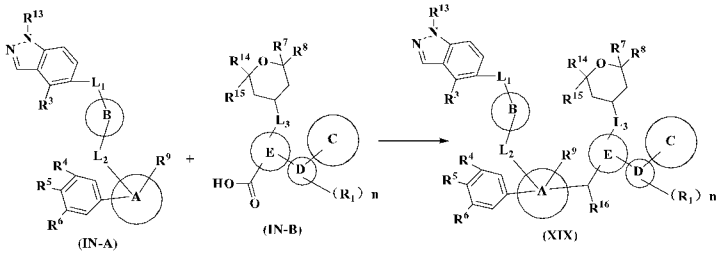
(IN-A) (IN-B) (IN-C)

其中，通式（IN-A）中，R^{13}选自C_{3-8}环烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基；所述的C_{3-8}环烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基，任选的进一步被氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基中的一个或多个取代基所取代；环A、环B、L_1、L_2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^9的定义如权利要求1所述；

通式（IN-B）中，环D选自C_{3-8}双环环烷基、3-8元双环杂环基或含有1-3个选自N、O或S原子的5-10元双环杂芳基；环C、环E、L_3、R^1、R^7、R^8、R^{14}、R^{15}、n的定义如权利要求1所述；

通式（IN-C）中，环F 选自含有1-5个杂原子的8-14元三环稠杂环基；环B、L_1、L_2、R^1、R^4、R^5、R^6、R^9、x的定义如权利要求8所述。

14. 一种制备如权利要求1-12所述的通式化合物的方法，其特征在于，包含如下步骤：



(IN-A) (IN-B) (XIX)

其中：环A、环B、环C、环D、环E、L_1、L_2、L_3、R^1、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}的定义如权利要求1所述；

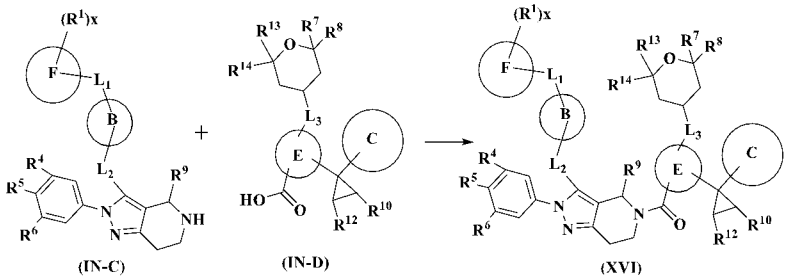
通式(IN-A)与通式(IN-B)在缩合剂和碱作用下反应得到通式（XIX）；

所述缩合剂选自EDC、DIC、DCC、TBTU、HATU、HBTU、HCTU、DEPBT、PyBOP或PyAOP,优选HATU；

所述碱选自DIPEA、DIEA、Et_3N、NMP、DBU或DABCO,优选DIPEA；

或者，包含如下步骤，

Conjupro EX1005
Page 284 of 295



(IN-C) (IN-D) (XVI)

其中：环 F、环 B、环 C、环 E、L_1、L_2、L_3、R^1、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x 的定义如权利要求 8 所述；

通式(IN-C)与通式(IN-D)在缩合剂和碱作用下反应得到通式（XVI）；

所述缩合剂选自 EDC、DIC、DCC、TBTU、HATU、HBTU、HCTU、DEPBT、PyBOP 或 PyAOP,优选 HATU；

所述碱选自 DIPEA、DIEA、Et_3N、NMP、DBU 或 DABCO,优选 DIEA。

15. 一种药物组合物，其包括治疗有效剂量的权利要求 1-12 任一项所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

16. 根据权利要求 1～12 任一项所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 15 所述的药物组合物在制备 GLP-1 受体激动剂药物中的应用。

17. 根据权利要求 1～12 任一项所示的化合物、其前药、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 15 所述的药物组合物在制备治疗代谢性相关疾病的药物中的应用；所述的疾病选自糖尿病、肥胖或非酒精性脂肪性肝炎相关疾病或由糖尿病、肥胖或非酒精性脂肪性肝炎引起的其他相关疾病。

Conjupro EX1005
Page 285 of 295

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2024/108192

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04(2006.01)i; C07D498/22(2006.01)i; A61K31/437(2006.01)i; A61K31/4709(2006.01)i; A61P1/16(2006.01)i; A61P3/04(2006.01)i; A61P3/10(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)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), VEN, CNTXT, CNKI: 糖尿病, 肥胖, 肝炎, 胰高血糖素样肽, 吡啶并吡唑, 六氢吡喃, 环丙基, diabetes, obesity, hepatitis, hepatic, GLP-1, pyridopyrazole, hexahydropyran, cyclopropyl, STN中的结构式检索, structural formula search in STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 109790161 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 21 May 2019 (2019-05-21) abstract, claims 1-13, and description, page 42, embodiments 1-159	1-3, 5-6, 8, 10-11, 15-17
Y	CN 109790161 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 21 May 2019 (2019-05-21) abstract, claims 1-13, and description, page 42, embodiments 1-159	4, 7
A	CN 109790161 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 21 May 2019 (2019-05-21) entire document	9, 12
X	JP 2019099571 A (CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 24 June 2019 (2019-06-24) abstract, claims 1-14, and description, embodiments 1-159	1-3, 5-6, 8, 10-11, 15-17
X	CN 116390926 A (ECCOGENE (SHANGHAI) CO., LTD.) 04 July 2023 (2023-07-04) abstract, claims 1-62, and description, embodiments 1-103	1-3, 5-6, 8, 10-11, 13-17
X	CN 116003403 A (SYNTRON INC.) 25 April 2023 (2023-04-25) abstract, claims 1-8, and description, paragraph 14, and embodiments 1-5	1-3, 5-6, 8, 10-11, 13, 15-17

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 October 2024	**22 October 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.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 116368140 A (GASHERBRUM BIO, INC.) 30 June 2023 (2023-06-30) abstract, claims 1-182, and description, page 23, embodiments 1-17	1-4, 13, 15-17
Y	CN 116368140 A (GASHERBRUM BIO, INC.) 30 June 2023 (2023-06-30) abstract, claims 1-182, and description, page 23, embodiments 1-17	4, 7
X	CN 115698003 A (GASHERBRUM BIO, INC.) 03 February 2023 (2023-02-03) abstract, claims 1-258, and description, embodiments 1-9	8, 11, 13-17
X	WO 2023016546 A1 (GASHERBRUM BIO, INC. et al.) 16 February 2023 (2023-02-16) abstract, claims 1-270, and description, embodiments 1-7	8, 11, 13-17
X	WO 2022048665 A1 (GASHERBRUM BIO, INC. et al.) 10 March 2022 (2022-03-10) abstract, claims 1-204, and description, embodiments 1-2	8, 11, 13-17
PX	CN 117069743 A (BEIJING SHENOGEN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 17 November 2023 (2023-11-17) abstract, claims 1-8, and description, embodiments 1-2	1-3, 8, 11, 13-17
PX	CN 117447493 A (SYNTRON INC.) 26 January 2024 (2024-01-26) abstract, claims 1-8, and description, paragraph 12, and embodiments 1-5	1-3, 5-6, 8, 11, 13-17
PX	WO 2023169456 A1 (GASHERBRUM BIO, INC. et al.) 14 September 2023 (2023-09-14) abstract, claims 1-36, and description, embodiments 1-6	8, 11, 13, 15-17
E	WO 2024169952 A1 (GASHERBRUM BIO, INC. et al.) 22 August 2024 (2024-08-22) description, pages 99-141, compounds 101, 103-139, 142-152, 155-156, 160, 164, 166-169, and 172-238, in particular, compound 101	8-11, 13-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2024/108192

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 109790161 A	21 May 2019	PE 20190709 A1	17 May 2019
		IL 287166 A	01 December 2021
		TW 201827426 A	01 August 2018
		TWI 753946 B	01 February 2022
		CR 20190149 A	27 August 2019
		MX 2019003488 A	16 December 2019
		UA 125586 C2	27 April 2022
		BR 112019005322 A2	02 July 2019
		EP 3517538 A1	31 July 2019
		EP 3517538 A4	10 June 2020
		EP 3517538 B1	13 March 2024
		DK 3517538 T3	25 March 2024
		PL 3517538 T3	10 June 2024
		HRP 20240499 T1	05 July 2024
		SG 11201901565 VA	28 March 2019
		CO 2019002595 A2	29 March 2019
		AU 2017330733 A1	14 March 2019
		AU 2017330733 B2	28 May 2020
		MX 2022004071 A	03 May 2022
		TN 2019000054 A1	15 July 2020
		HUE 066583 T2	28 August 2024
		US 2019225604 A1	25 July 2019
		US 10858356 B2	08 December 2020
		WO 2018056453 A1	29 March 2018
		FI 3517538 T3	20 May 2024
		IL 264945 A	30 May 2019
		IL 264945 B	31 October 2021
		US 2023382912 A1	30 November 2023
		US 2021017176 A1	21 January 2021
		US 11814381 B2	14 November 2023
		EA 201990518 A1	30 December 2019
		EA 037989 B1	21 June 2021
		NZ 751725 A	26 March 2021
		PT 3517538 T	09 April 2024
		AU 2022205222 A1	04 August 2022
		AU 2022205222 B2	04 April 2024
		RS 65398 B1	30 April 2024
		AU 2024201884 A1	11 April 2024
		KR 20190039591 A	12 April 2019
		KR 102223227 B1	08 March 2021
		JP 2023100963 A	19 July 2023
		JPWO 2018056453 A1	11 July 2019
		JP 6567778 B2	28 August 2019
		SA 519401409 B1	07 April 2022
		EP 4134367 A1	15 February 2023
		US 2024246971 A1	25 July 2024
		JOP 20190060 A1	26 March 2019
		CL 2019000663 A1	26 July 2019
		ECSP 19020228 A	30 June 2019
		EA 202190802 A2	30 July 2021

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				EA	202190802	A3	29 October 2021
				EP	4349840	A2	10 April 2024
				EP	4349840	A3	10 July 2024
				AU	2020223687	A1	10 September 2020
				AU	2020223687	B2	14 April 2022
				CA	3038479	A1	29 March 2018
				CA	3038479	C	22 June 2021
				JP	2019203015	A	28 November 2019
				JP	6957564	B2	02 November 2021
				SI	3517538	T1	31 May 2024
				LT	3517538	T	10 May 2024
				DOP	2019000074	A	31 May 2019
				MA	46286	A	31 July 2019
				US	2024262824	A1	08 August 2024
				JP	2022003087	A	11 January 2022
				JP	7280929	B2	24 May 2023
				ZA	201901070	B	30 June 2021
				PH	12019500659	A1	16 December 2019
JP	2019099571	A	24 June 2019	JP	2024079762	A	11 June 2024
				JP	7461104	B2	03 April 2024
CN	116390926	A	04 July 2023	BR	112023000932	A2	03 October 2023
				EP	4182020	A1	24 May 2023
				IL	299704	A	01 March 2023
				JP	2023534983	A	15 August 2023
				CO	2023001407	A2	16 February 2023
				WO	2022017338	A1	27 January 2022
				AU	2021311567	A1	16 February 2023
				CA	3186217	A1	27 January 2022
				MX	2023000943	A	22 February 2023
				US	2023051320	A1	16 February 2023
				US	12037339	B2	16 July 2024
				KR	20230048056	A	10 April 2023
				CL	2023000196	A1	15 September 2023
				PE	20230854	A1	29 May 2023
				US	11584751	B1	21 February 2023
CN	116003403	A	25 April 2023	None			
CN	116368140	A	30 June 2023	EP	4211139	A1	19 July 2023
				JP	2023540609	A	25 September 2023
				US	2023331732	A1	19 October 2023
				WO	2022052958	A1	17 March 2022
CN	115698003	A	03 February 2023	DOP	2022000158	A	30 September 2022
				US	2022213130	A1	07 July 2022
				US	11492365	B2	08 November 2022
				PE	20231066	A1	17 July 2023
				AU	2021216324	A1	25 August 2022
				US	2023174565	A1	08 June 2023
				US	11926643	B2	12 March 2024
				FI	4097099	T3	30 July 2024
				KR	20220156535	A	25 November 2022

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 4097099 A1	07 December 2022
		EP 4097099 A4	27 September 2023
		EP 4097099 B1	26 June 2024
		CL 2022002105 A1	17 March 2023
		CR 20220371 A	27 October 2022
		MX 2022009524 A	11 January 2023
		CO 2022011065 A2	31 October 2022
		CA 3169975 A1	12 August 2021
		WO 2021155841 A1	12 August 2021
		DK 4097099 T3	15 July 2024
		PT 4097099 T	19 July 2024
		JP 2023513272 A	30 March 2023
		IL 295281 A	01 October 2022
		TW 202142538 A	16 November 2021
WO 2023016546 A1	16 February 2023	None	
WO 2022048665 A1	10 March 2022	US 2023322771 A1	12 October 2023
		JP 2023540558 A	25 September 2023
		EP 4211133 A1	19 July 2023
CN 117069743 A	17 November 2023	None	
CN 117447493 A	26 January 2024	None	
WO 2023169456 A1	14 September 2023	None	
WO 2024169952 A1	22 August 2024	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2024/108192

A. 主题的分类

C07D471/04(2006.01)i；C07D498/22(2006.01)i；A61K31/437(2006.01)i；A61K31/4709(2006.01)i；A61P1/16(2006.01)i；A61P3/04(2006.01)i；A61P3/10(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）)

REGISTRY（STN），CAPLUS（STN），VEN，CNTXT，CNKI，糖尿病，肥胖，肝炎，胰高血糖素样肽，吡啶并吡唑，六氢吡喃，环丙基，diabetes, obesity, hepatitis, hepatic, GLP-1, pyridopyrazole, hexahydropyran, cyclopropyl, STN中的结构式检索

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 109790161 A (中外制药株式会社) 2019年5月21日 (2019 - 05 - 21) 摘要，权利要求1-13，说明书第42页、实施例1-159	1-3、5-6、8、10-11、15-17
Y	CN 109790161 A (中外制药株式会社) 2019年5月21日 (2019 - 05 - 21) 摘要，权利要求1-13，说明书第42页、实施例1-159	4、7
A	CN 109790161 A (中外制药株式会社) 2019年5月21日 (2019 - 05 - 21) 全文	9、12
X	JP 2019099571 A (中外制药株式会社) 2019年6月24日 (2019 - 06 - 24) 摘要，权利要求1-14，说明书实施例1-159	1-3、5-6、8、10-11、15-17
X	CN 116390926 A (上海诚益生物科技有限公司) 2023年7月4日 (2023 - 07 - 04) 摘要，权利要求1-62，说明书实施例1-103	1-3、5-6、8、10-11、13-17
X	CN 116003403 A (药康众拓（北京）医药科技有限公司) 2023年4月25日 (2023 - 04 - 25) 摘要，权利要求1-8，说明书第14段、实施例1-5	1-3、5-6、8、10-11、13、15-17

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2024年10月14日	2024年10月22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	受权官员 原悦 电话号码 (+86) 010-53962235

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 116368140 A (加舒布鲁姆生物公司) 2023年6月30日 (2023 - 06 - 30) 摘要，权利要求1-182，说明书第23页、实施例1-17	1-4、13、15-17
Y	CN 116368140 A (加舒布鲁姆生物公司) 2023年6月30日 (2023 - 06 - 30) 摘要，权利要求1-182，说明书第23页、实施例1-17	4、7
X	CN 115698003 A (加舒布鲁姆生物公司) 2023年2月3日 (2023 - 02 - 03) 摘要，权利要求1-258，说明书实施例1-9	8、11、13-17
X	WO 2023016546 A1 (GASHERBRUM BIO, INC.等) 2023年2月16日 (2023 - 02 - 16) 摘要，权利要求1-270，说明书实施例1-7	8、11、13-17
X	WO 2022048665 A1 (GASHERBRUM BIO, INC.等) 2022年3月10日 (2022 - 03 - 10) 摘要，权利要求1-204，说明书实施例1-2	8、11、13-17
PX	CN 117069743 A (北京盛诺基医药科技股份有限公司) 2023年11月17日 (2023 - 11 - 17) 摘要，权利要求1-8，说明书实施例1-2	1-3、8、11、13-17
PX	CN 117447493 A (药康众拓（北京）医药科技有限公司) 2024年1月26日 (2024 - 01 - 26) 摘要，权利要求1-8，说明书第12段、实施例1-5	1-3、5-6、 8、11、13-17
PX	WO 2023169456 A1 (GASHERBRUM BIO, INC.等) 2023年9月14日 (2023 - 09 - 14) 摘要，权利要求1-36，说明书实施例1-6	8、11、13、15-17
E	WO 2024169952 A1 (GASHERBRUM BIO, INC. 等) 2024年8月22日 (2024 - 08 - 22) 说明书第99-141页，化合物101、103-139、142-152、155-156、160、164、166-169、172-238，尤其是化合物101	8-11、13-17

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/108192

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 109790161 A	2019年5月21日	PE	20190709	A1	2019年5月17日
		IL	287166	A	2021年12月1日
		TW	201827426	A	2018年8月1日
		TWI	753946	B	2022年2月1日
		CR	20190149	A	2019年8月27日
		MX	2019003488	A	2019年12月16日
		UA	125586	C2	2022年4月27日
		BR	112019005322	A2	2019年7月2日
		EP	3517538	A1	2019年7月31日
		EP	3517538	A4	2020年6月10日
		EP	3517538	B1	2024年3月13日
		DK	3517538	T3	2024年3月25日
		PL	3517538	T3	2024年6月10日
		HRP	20240499	T1	2024年7月5日
		SG	11201901565	VA	2019年3月28日
		CO	2019002595	A2	2019年3月29日
		AU	2017330733	A1	2019年3月14日
		AU	2017330733	B2	2020年5月28日
		MX	2022004071	A	2022年5月3日
		TN	2019000054	A1	2020年7月15日
		HUE	066583	T2	2024年8月28日
		US	2019225604	A1	2019年7月25日
		US	10858356	B2	2020年12月8日
		WO	2018056453	A1	2018年3月29日
		FI	3517538	T3	2024年5月20日
		IL	264945	A	2019年5月30日
		IL	264945	B	2021年10月31日
		US	2023382912	A1	2023年11月30日
		US	2021017176	A1	2021年1月21日
		US	11814381	B2	2023年11月14日
		EA	201990518	A1	2019年12月30日
		EA	037989	B1	2021年6月21日
		NZ	751725	A	2021年3月26日
		PT	3517538	T	2024年4月9日
		AU	2022205222	A1	2022年8月4日
		AU	2022205222	B2	2024年4月4日
		RS	65398	B1	2024年4月30日
		AU	2024201884	A1	2024年4月11日
		KR	20190039591	A	2019年4月12日
		KR	102223227	B1	2021年3月8日
		JP	2023100963	A	2023年7月19日
		JPWO	2018056453	A1	2019年7月11日
		JP	6567778	B2	2019年8月28日
		SA	519401409	B1	2022年4月7日
		EP	4134367	A1	2023年2月15日
		US	2024246971	A1	2024年7月25日
		JOP	20190060	A1	2019年3月26日
		CL	2019000663	A1	2019年7月26日
		ECSP	19020228	A	2019年6月30日
		EA	202190802	A2	2021年7月30日

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)
				EA	202190802	A3	2021年10月29日
				EP	4349840	A2	2024年4月10日
				EP	4349840	A3	2024年7月10日
				AU	2020223687	A1	2020年9月10日
				AU	2020223687	B2	2022年4月14日
				CA	3038479	A1	2018年3月29日
				CA	3038479	C	2021年6月22日
				JP	2019203015	A	2019年11月28日
				JP	6957564	B2	2021年11月2日
				SI	3517538	T1	2024年5月31日
				LT	3517538	T	2024年5月10日
				DOP	2019000074	A	2019年5月31日
				MA	46286	A	2019年7月31日
				US	2024262824	A1	2024年8月8日
				JP	2022003087	A	2022年1月11日
				JP	7280929	B2	2023年5月24日
				ZA	201901070	B	2021年6月30日
				PH	12019500659	A1	2019年12月16日
JP	2019099571	A	2019年6月24日	JP	2024079762	A	2024年6月11日
				JP	7461104	B2	2024年4月3日
CN	116390926	A	2023年7月4日	BR	112023000932	A2	2023年10月3日
				EP	4182020	A1	2023年5月24日
				IL	299704	A	2023年3月1日
				JP	2023534983	A	2023年8月15日
				CO	2023001407	A2	2023年2月16日
				WO	2022017338	A1	2022年1月27日
				AU	2021311567	A1	2023年2月16日
				CA	3186217	A1	2022年1月27日
				MX	2023000943	A	2023年2月22日
				US	2023051320	A1	2023年2月16日
				US	12037339	B2	2024年7月16日
				KR	20230048056	A	2023年4月10日
				CL	2023000196	A1	2023年9月15日
				PE	20230854	A1	2023年5月29日
				US	11584751	B1	2023年2月21日
CN	116003403	A	2023年4月25日	无			
CN	116368140	A	2023年6月30日	EP	4211139	A1	2023年7月19日
				JP	2023540609	A	2023年9月25日
				US	2023331732	A1	2023年10月19日
				WO	2022052958	A1	2022年3月17日
CN	115698003	A	2023年2月3日	DOP	2022000158	A	2022年9月30日
				US	2022213130	A1	2022年7月7日
				US	11492365	B2	2022年11月8日
				PE	20231066	A1	2023年7月17日
				AU	2021216324	A1	2022年8月25日
				US	2023174565	A1	2023年6月8日
				US	11926643	B2	2024年3月12日
				FI	4097099	T3	2024年7月30日
				KR	20220156535	A	2022年11月25日

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)
				EP	4097099	A1	2022年12月7日
				EP	4097099	A4	2023年9月27日
				EP	4097099	B1	2024年6月26日
				CL	2022002105	A1	2023年3月17日
				CR	20220371	A	2022年10月27日
				MX	2022009524	A	2023年1月11日
				CO	2022011065	A2	2022年10月31日
				CA	3169975	A1	2021年8月12日
				WO	2021155841	A1	2021年8月12日
				DK	4097099	T3	2024年7月15日
				PT	4097099	T	2024年7月19日
				JP	2023513272	A	2023年3月30日
				IL	295281	A	2022年10月1日
				TW	202142538	A	2021年11月16日
WO	2023016546	A1	2023年2月16日		无		
WO	2022048665	A1	2022年3月10日	US	2023322771	A1	2023年10月12日
				JP	2023540558	A	2023年9月25日
				EP	4211133	A1	2023年7月19日
CN	117069743	A	2023年11月17日		无		
CN	117447493	A	2024年1月26日		无		
WO	2023169456	A1	2023年9月14日		无		
WO	2024169952	A1	2024年8月22日		无		