WIPO
WORLD
INTELLECTUAL PROPERTY
ORGANIZATION

DOCUMENT MADE AVAILABLE UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

International application number:		**PCT/CN2024/108192**
International filing date:		**29 July 2024 (29.07.2024)**
Document type:		**Certified copy of priority document**
Document details:	Country/Office:	**CN**
	Number:	**202311372605.9**
	Filing date:	**20 October 2023 (20.10.2023)**
Date of receipt at the International Bureau:		**09 August 2024 (09.08.2024)**

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a),(b) or (b-*bis*)

Digital Access Service
(DAS)

WIPO
WORLD
INTELLECTUAL PROPERTY
ORGANIZATION

CERTIFICATE OF AVAILABILITY OF A CERTIFIED PATENT DOCUMENT IN A DIGITAL LIBRARY

The International Bureau certifies that a copy of the patent application indicated below has been available to the WIPO Digital Access Service since the date of availability indicated, and that the patent application has been available to the indicated Office(s) as of the date specified following the relevant Office code:

Document details: Country/Office: CN

Filing date: 20 Oct 2023 (20.10.2023)

Application number: 2023113726059

Date of availability of document: 09 Jul 2024 (09.07.2024)

The following Offices can retrieve this document by using the access code:

AR, AT, AU, BE, BR, CA, CL, CN, CO, CU, DK, EA, EE, EP, ES, FI, GB, GE, IB, IE, IL, IN, IT, JP, KR, LT, LV, MA, MC, MX, NL, NO, NZ, PL, SE, US

Date of issue of this certificate: 09 Aug 2024 (09.08.2024)

34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

www.wipo.int

国家知识产权局

NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION, PRC

证　明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请文件副本。

申　　请　　号：202311372605.9

申　请　类　型：发明专利

发明 创造 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

申　　请　　日：2023年10月20日

申　　请　　人：上海翰森生物医药科技有限公司、江苏豪森药业集团有限公司

发明人或设计人：苏熠东

局长

申长雨

2024 年 07 月 09 日

说　　明　　书

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

本发明属于药物合成领域，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。

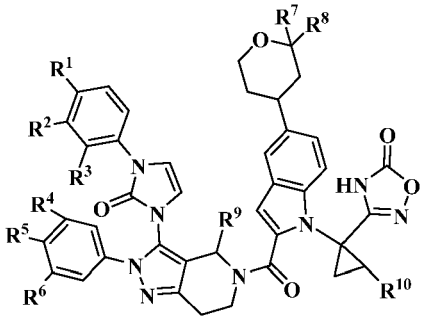
目前已上市的 GLP-1 受体激动剂均为多肽类药物，大多需要皮下给药，患者的依从性不佳，而口服多肽的生物利用度非常低。所以开发口服小分子 GLP-1 受体激动剂存在着很大的临床需求。

目前尚无小分子 GLP-1 受体激动剂获批，已有 3 个小分子 GLP-1 受体激动剂进入临床研究阶段，如 Pifzer 公司开发的 PF-06882961 和 PF-07081532，vTv 公司开发的 TTP273，目前均处于临床 I/II 期研究阶段。其中 PF-06882961 在早期临床中展示了显著的降糖和降体重的效果，且安全性和多肽类 GLP-1 受体激动剂相似，预期未来可以为糖尿病、肥胖症、NASH 患者带来更多的治疗选择。

GLP-1 受体激动剂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（I）所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(I)

其中：

R^1、R^2 或 R^3 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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$ 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_{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} 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，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

Conjupro EX1006
Page 5 of 373

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；

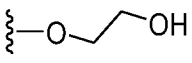
或者，R_{a1}和R_{b1}或R_{a2}和R_{b2}或R_{a3}和R_{b3}或R_{a4}和R_{b4}或R_{a6}和R_{b6}或R_{a8}和R_{b8}或R_{a9}和R_{b9}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，所述C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}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

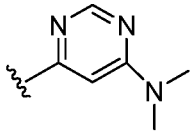
R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}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

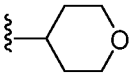
n1~n4 为 0~5 的整数；

当R^4、R^6、R^9、R^{10}为甲基，R^7、R^8为氢，R^5为氟，R^1为甲氧基，R^2为氟时，R^3不能为氢；

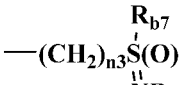
当R^4、R^6、R^9、R^{10}为甲基，R^7、R^8为氢，R^5为氟，R^1为  ，R^2为甲基时，R^3不能为氢；

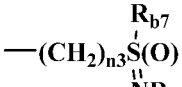
Conjupro EX1006
Page 6 of 373

当 R^4、R^6、R^9、R^{10} 为甲基，R^7、R^8 为氢，R^5 为氟，R^1 为  ，R^2 为甲基时，R^3 不能为氢；

当 R^4、R^6、R^9、R^{10} 为甲基，R^7、R^8 为氢，R^5 为氟，R^1 为  时，R^2 和 R^3 不能同时为氢。

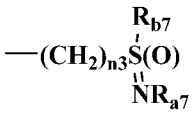
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（I）化合物：

R^1、R^2 或 R^3 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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、  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 5-8 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 或 R^3 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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、  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 或 R^3 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷

Conjupro EX1006
Page 7 of 373

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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、  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（I）化合物：

R^1、R^2或 R^3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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，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（I）化合物：

R^1、R^2或 R^3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、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 芳基和 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

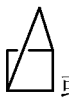
Conjupro EX1006
Page 8 of 373

的一个或多个取代基所取代；

R^1、R^2 或 R^3 各自独立地优选氢、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。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（I）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} 或 R_{b9} 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_{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} 或 R_{b9} 各自独立地选自氢、氘、卤素、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（I）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} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-6 元杂环基、C6-10 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} 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（I）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、

Conjupro EX1006
Page 9 of 373

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（I）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、C_{1-3}卤代烷基；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}或R_{b4}各自独立地优选氢、氘、卤素、甲基；

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、3-6元杂环基、C_{6-10}芳基或5-8元杂芳基；

优选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、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（I）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_{1-3}卤代烷基；

R^4、R^5或R^6各自独立地优选氟，甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（I）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；

R^7、R^8、R^9或R^{10}优选甲基。

在本发明的另一实施方式中，所述通式（I）化合物：

R^1、R^2或R^3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、-$NS(O)R_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、-$P(O)R_{a3}R_{b3}$、-$NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、、

Conjupro EX1006
Page 10 of 373

$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$，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另一实施方式中，所述通式（I）化合物：

R^1和R^2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。

在本发明进一步优选的另一实施方式中，所述通式（I）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}或R_{b7}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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、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另一实施方式中，所述通式（I）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}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。

Conjupro EX1006
Page 11 of 373

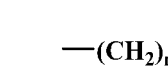
在本发明进一步优选的另一实施方式中，所述通式（I）化合物：

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_{1-6}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。

在本发明进一步优选的另一实施方式中，所述通式（I）化合物：

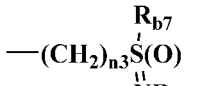
R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷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

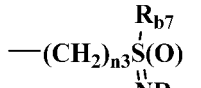
在本发明进一步优选的另一实施方式中，所述通式（I）化合物：

R^1、R^2或R^3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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}Rb6$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、  ，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

Conjupro EX1006
Page 12 of 373

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^1、R^2 或 R^3 各自独立地优选氢、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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)\ R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、  ，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，任选的进一步被卤素、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 环烷基中的一个或多个取代基所取代；

R^1、R^2 或 R^3 各自独立地进一步优选氢、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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)\ R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、  ，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，任选的进一步被卤素、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、C_{1-3} 烷基、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另一实施方式中，所述通式（I）化合物：

R^1 和 R^2 与相邻的原子链接形成含有 1-4 个杂原子的 3-10 元稠杂环基；

R^1 和 R^2 与相邻的原子链接优选形成含有 1-4 个 N 原子的 9 元稠杂环基。

在本发明进一步优选的另一实施方式中，所述通式（I）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} 或 R_{b7} 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_{3-6} 桥环烷基、C_{3-6} 螺环烷基、含有 1-3 个杂原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、含有 1-3 个杂原子的 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 个杂原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、含有 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳基，任选地进一步被卤素，C_{1-3} 烷基所取代；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7} 或 R_{b7} 各自

Conjupro EX1006
Page 13 of 373

独立地优选氢、氘、卤素、甲基、环丙基、  、  、  、  ，任选地，进一步被氟取代。

在本发明进一步优选的另一实施方式中，所述通式（I）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；

优选 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、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另一实施方式中，所述通式（I）化合物：

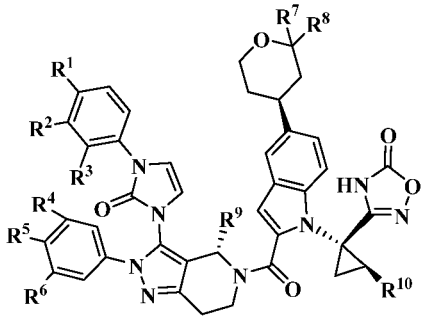
R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基；

R^4、R^5 或 R^6 各自独立地优选氟，甲基。

在本发明进一步优选的另一实施方式中，所述通式（I）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；

R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地优选甲基。在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式（I）化合物进一步如通式（I-1）所示：

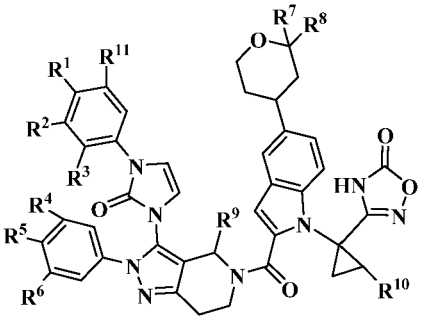


(I-1)

。

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

Conjupro EX1006
Page 14 of 373



(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；

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、

Conjupro EX1006
Page 15 of 373

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（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。

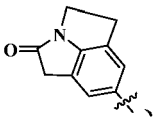
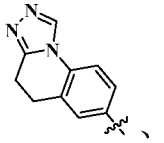
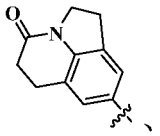
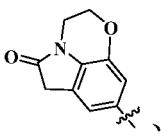
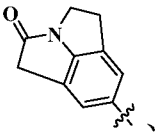
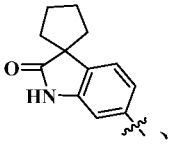
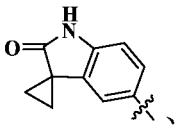
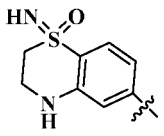
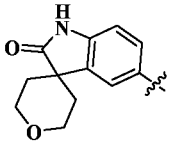
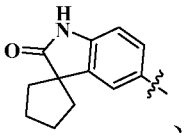
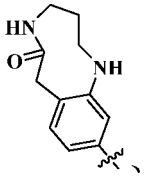
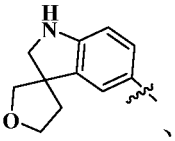
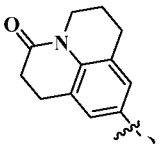
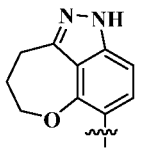
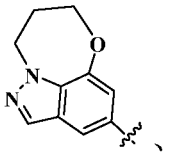
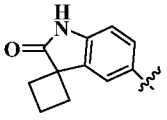
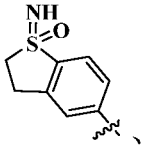
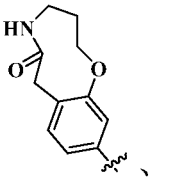
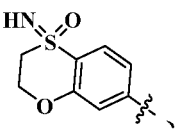
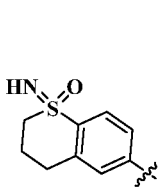
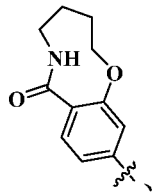
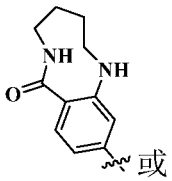
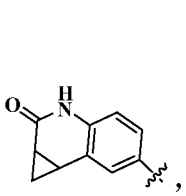
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

Conjupro EX1006
Page 16 of 373

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：

更进一步优选地，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^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；

R^1 和 R^2、R^1 和 R^{11} 优选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

Conjupro EX1006
Page 17 of 373

烷基、C_{1-6}卤代烷基、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^3优选氢、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；

R^3更优选氢、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}优选氢、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

Conjupro EX1006
Page 18 of 373

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；

R^1、R^2、R^3 或 R^{11} 更优选氢、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：

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；

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。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

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（II）化合物：

优选地，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；

进一步优选地，R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氟或甲基。

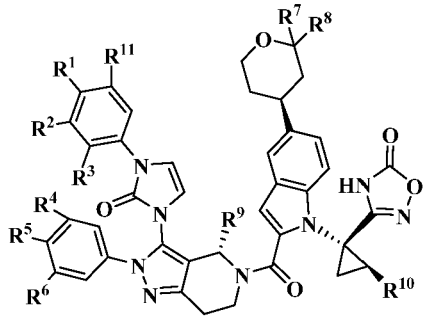
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

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，所述的通式（II）化合物进一步如通式（II-1）所示：

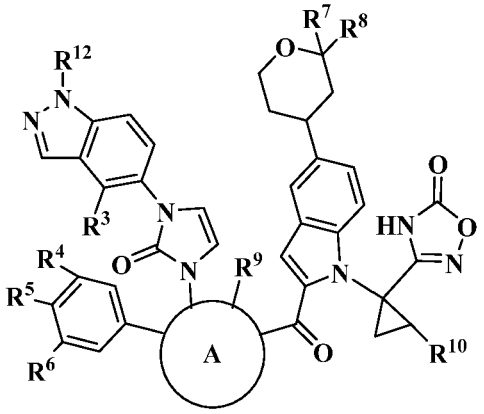
Conjupro EX1006
Page 19 of 373



(II-1)

。

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

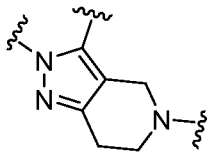


(III)

其中，

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；

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；

其中环 A 不能为  ；

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、

Conjupro EX1006
Page 20 of 373

C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、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、

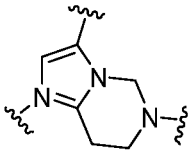
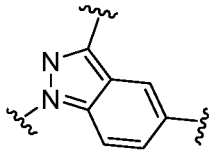
Conjupro EX1006
Page 21 of 373

C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、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；

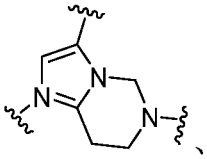
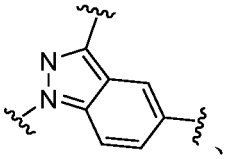
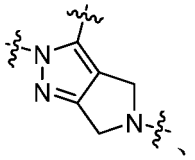
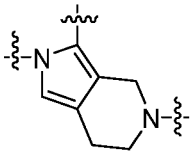
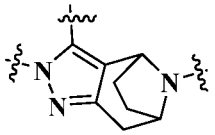
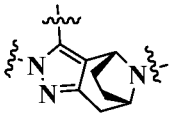
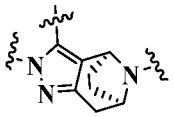
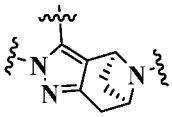
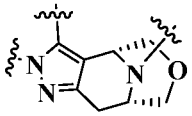
n1 为 0~5 的整数。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（III）化合物：

环 A 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；

环 A 进一步优选  、  。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（III）化合物：

环 A 更优选  、  、  、  、  、  、  、  或  。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（III）化合物：

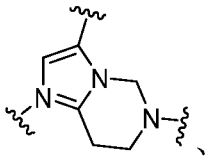
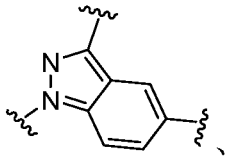
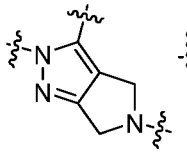
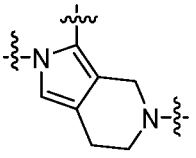
R^{12} 选自 C_{1-3} 烷基；

R^{12} 进一步优选甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（III）化合物：

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；

环 A 优选 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；

环 A 更优选  、  、  、  。

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 优选氢、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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、

Conjupro EX1006
Page 22 of 373

$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)\ R_{a3}R_{b3}$ 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；

R^3 更优选氢、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：

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；

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。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

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（II）化合物：

优选地，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；

进一步优选地，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：

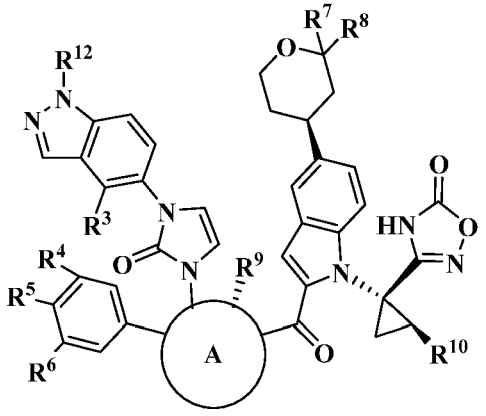
优选地，R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

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，所述的通式（III）化合物进一步如通式

Conjupro EX1006
Page 23 of 373

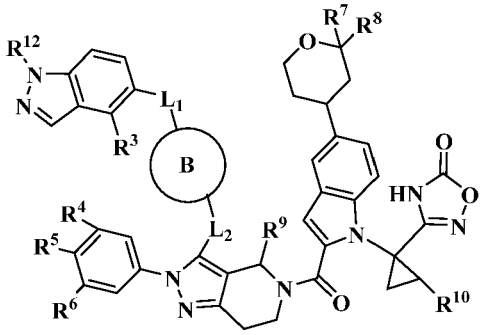
（III-1）所示：



(III-1)

。

本发明的目的在于提供一种通式（IV）所示的化合物、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、

Conjupro EX1006
Page 24 of 373

C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、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、

Conjupro EX1006
Page 25 of 373

C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、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；

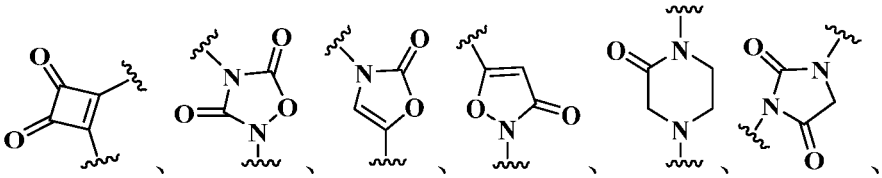
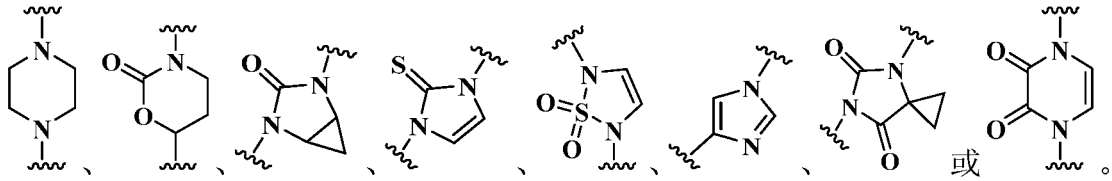
n3 为 0~5 的整数。

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：

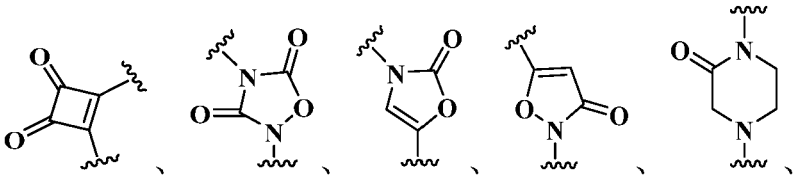
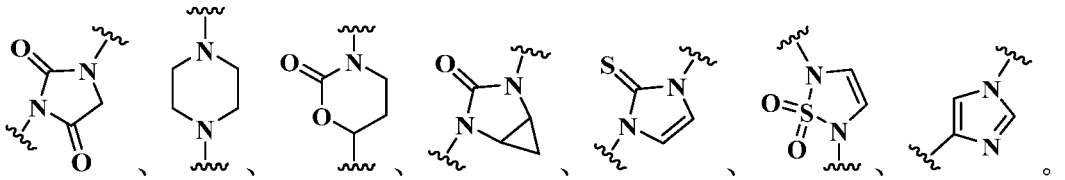
环 B 优选 C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-8 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、氧代基、硫代基或 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

环 B 更优选  、  或。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IV）化合物：

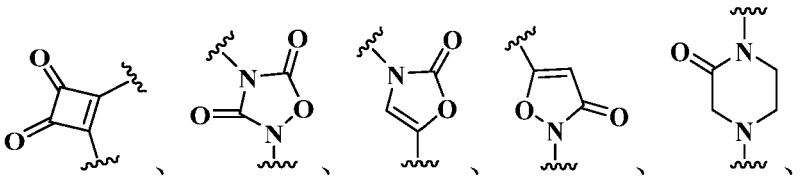
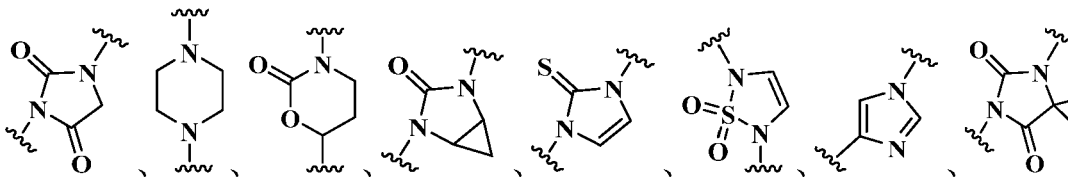
环 B 选自 C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5-10 元杂芳基；任选的进一步被卤素、氨基、氧代基、硫代基或 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

Conjupro EX1006
Page 26 of 373

环 B 进一步优选  、  。

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；

环 B 进一步优选  、  。

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 优选氢、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；

R^3 更优选氢、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 EX1006
Page 27 of 373

$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$ 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：

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；

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。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（II）化合物：

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（II）化合物：

优选地，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；

进一步优选地，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：

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；

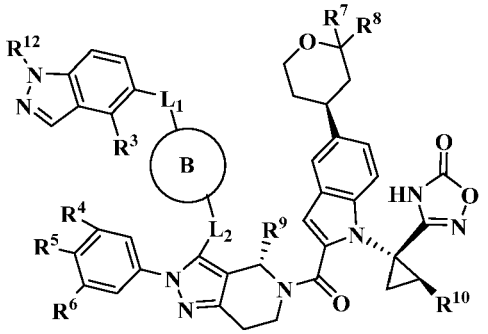
进一步优选地，R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（III）化合物：

R^{12} 选自 C_{1-3} 烷基；

R^{12} 进一步优选甲基。

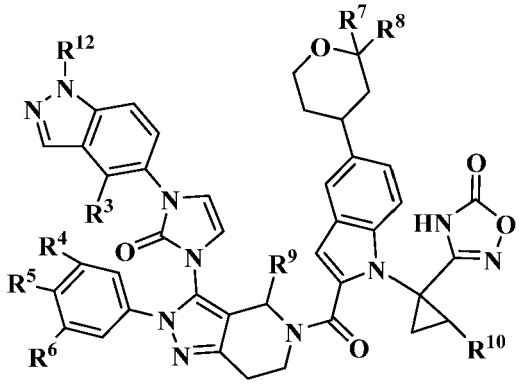
在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式（IV）化合物进一步如通式（IV-1）所示：



(IV-1)

。

本发明的目的在于提供一种通式（V）所示的化合物、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

Conjupro EX1006
Page 29 of 373

基、C_{2-6}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$—(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{NR_{a6}}{S(O)}}$，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；

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、

Conjupro EX1006
Page 30 of 373

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、$-(CH_2)_{n2}R_{a5}R_{b5}$ $—(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{\|}{S(O)}}NR_{a6}$ 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 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；

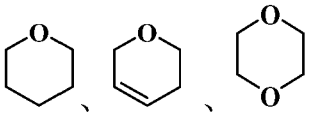
R^4、R^5 或 R^6 各自独立地进一步优选氟、甲基、氰基、乙炔基、甲硫基、氨基、环丙基、氧杂环丁烷；任选地进一步被卤素、甲氧基、氘代甲基所取代。

Conjupro EX1006
Page 31 of 373

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；

R^5 和 R^6 优选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；

R^5 和 R^6 进一步优选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；

R^7、R^8 优选氘或 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；

R^9 优选氢、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；

R^9 进一步优选氰基、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

Conjupro EX1006
Page 32 of 373

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；

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

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 优选氢、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 $—(CH_2)_{n3}\overset{\overset{R_{b6}}{|}}{\underset{\underset{NR_{a6}}{\|}}{S(O)}}$，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、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；

R^3 更优选氢、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 $—(CH_2)_{n3}\overset{\overset{R_{b6}}{|}}{\underset{\underset{NR_{a6}}{\|}}{S(O)}}$，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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、

Conjupro EX1006
Page 33 of 373

$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)\ R_{a3}R_{b3}$ 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^3 优选氢、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、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^3 更优选氢、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（V）化合物：

R^{12} 优选 C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 环烷基、$-(CH_2)_{n2}R_{a5}R_{b5}$ 或 $-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{NR_{a6}}{S(O)}}$，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^{12} 更优选甲基、环丙基、$-(CH_2)_{n2}R_{a5}R_{b5}$ 或 $-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{NR_{a6}}{S(O)}}$，任选的进一步被

Conjupro EX1006
Page 34 of 373

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；

R^{12}优选C_{1-3}烷基；R^{12}更优选甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

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、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；

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}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：

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、3-6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；

Conjupro EX1006
Page 35 of 373

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：

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_{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；

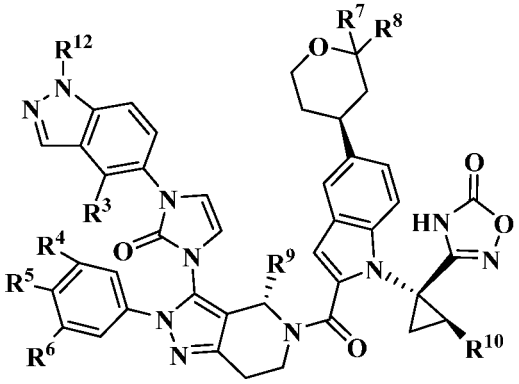
优选地，R_{a2}和R_{b2}、R_{a3}和R_{b3}分别与相邻的原子链接形成C_{3-8}环烷基、含有1-3个杂原子的3-6元杂环基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（V）化合物：

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。

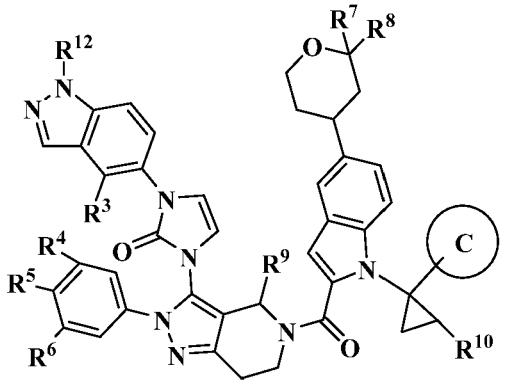
在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式（V）化合物进一步如通式（V-1）所示：



(V-1)

。

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



(VI)

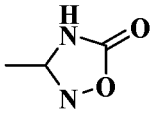
其中，

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；

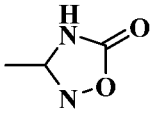
R^{10} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8}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

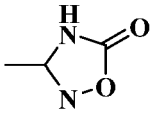
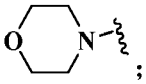
或者 R^{10} 与所连接的 C 原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多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

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；

Conjupro EX1006
Page 37 of 373

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 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}

Conjupro EX1006
Page 38 of 373

卤代烷氧基、C_{2-6}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；

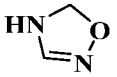
n1 为 0~5 的整数。

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；

环 C 优选 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；

Conjupro EX1006
Page 39 of 373

环 C 进一步优选  、  、  、  、  、  ；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：

R^{10} 优选氢、氘、卤素、C_{1-3} 烷基；

R^{10} 优选甲基。

或者 R^{10} 与所连接的 C 原子链接形成 C_{3-6} 环烷基；

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；

R_{a6}、R_{b6} 优选氢，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 优选氢、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、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^3 更优选氢、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} 各自独立地优选氢、氘、卤素、

Conjupro EX1006
Page 40 of 373

氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基或C_{1-3}卤代烷基；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}或R_{b4}各自独立地更优选氢、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：

优选地，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；

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：

优选地，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；

进一步优选地，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：

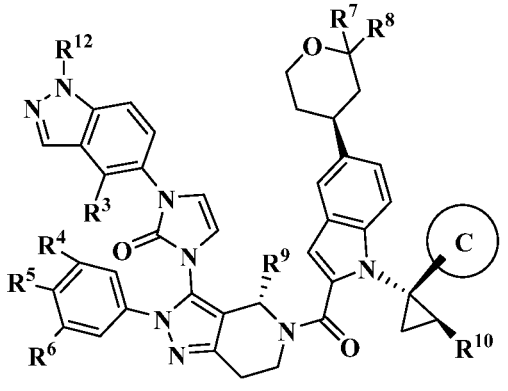
优选地，R^7、R^8、R^9各自独立地选自氢、氘、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基或C_{1-3}卤代烷基；

进一步优选地，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}优选C_{1-3}烷基；R^{12}更优选甲基。

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

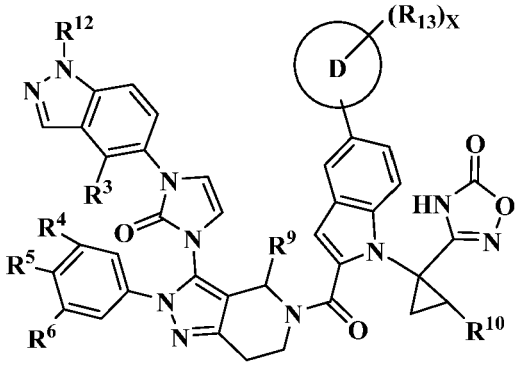


(VI-1)

。

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

Conjupro EX1006
Page 41 of 373



(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

Conjupro EX1006
Page 42 of 373

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；

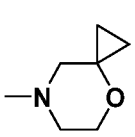
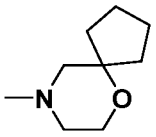
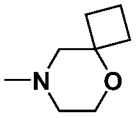
R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6}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

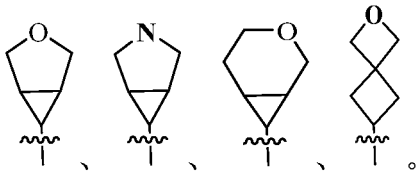
Conjupro EX1006
Page 43 of 373

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

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 进一步优选 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；

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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、

Conjupro EX1006
Page 44 of 373

$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$，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、C6-10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

Conjupro EX1006
Page 45 of 373

氧基、C_{2-6}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；

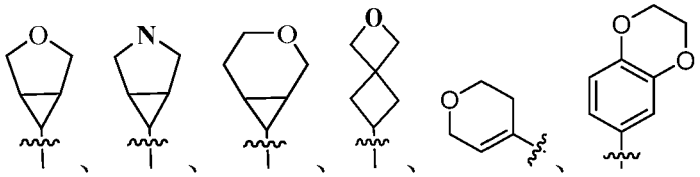
n1 为 0~5 的整数；

x 为 0~5 的整数。

在本发明另一实施方式中，所述通式（VII）化合物：

环 D 优选 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；

环 D 进一步优选 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；

环 D 更优选  。

在本发明另一实施方式中，所述通式（VII）化合物：

R^{13}优选氢、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；

Conjupro EX1006
Page 46 of 373

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：

R^3优选氢、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；

R^3更优选氢、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}各自独立地优选氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}或R_{b4}各自独立地更优选氢、氘、卤素、甲基。

在本发明另一实施方式中，所述通式（VII）化合物：

更优选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、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各自独立地优选氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基；

R^4、R^5或R^6各自独立地更优选氟，甲基。

在本发明另一实施方式中，所述通式（VII）化合物：

R^9或R^{10}各自独立地优选氢、氘、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代

Conjupro EX1006
Page 47 of 373

烷基；

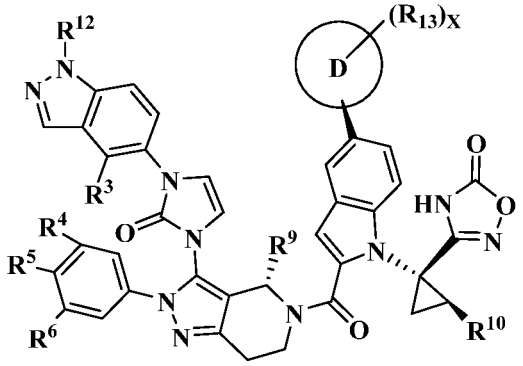
R^9 或 R^{10} 更优选甲基。

在本发明另一实施方式中，所述通式（VII）化合物：

R^{12} 优选 C_{1-3} 烷基；

R^{12} 更优选甲基。

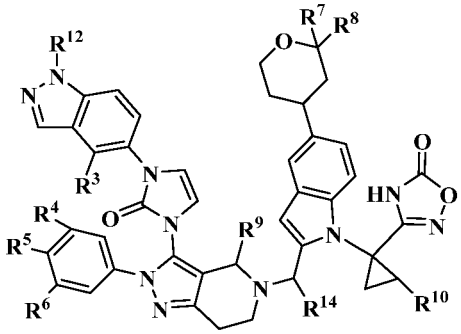
在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式（VII）化合物进一步如通式（VII-1）所示：



(VII-1)

。

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



(VIII)

其中，

R^{14} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、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、C_{2-6} 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^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}

Conjupro EX1006
Page 48 of 373

氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、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}

Conjupro EX1006
Page 49 of 373

卤代烷氧基、C_{2-6}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（IX）化合物：

R^{14}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、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、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-8}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_{1-6}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^{14}进一步优选硫代基、三氟甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IX）化合物：

R^3优选氢、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}

Conjupro EX1006
Page 50 of 373

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^3更优选氢、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、$C_{1-3}$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（IX）化合物：

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（IX）化合物：

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、C6-10芳基或5-8元杂芳基；

进一步优选地，R_{a2}和R_{b2}或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（IX）化合物：

优选地，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；

进一步优选地，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（IX）化合物：

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；

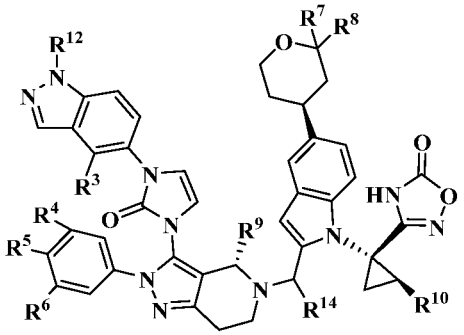
进一步优选地，R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IX）化合物：

R^{12}优选C_{1-3}烷基；R^{12}更优选甲基。

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

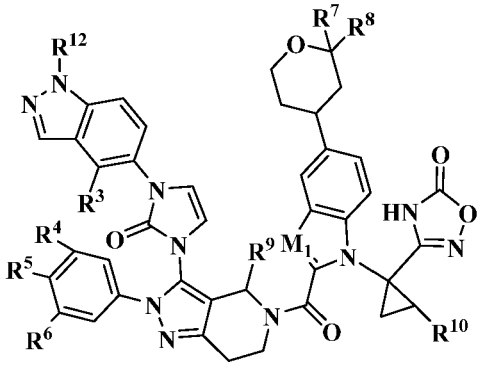
Conjupro EX1006
Page 51 of 373



(VIII-1)

。

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



(IX)

其中，

M_1 为 S 或 N；

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^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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、

Conjupro EX1006
Page 52 of 373

$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$ 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、

Conjupro EX1006
Page 53 of 373

C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、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（IX）化合物：

R^3 优选氢、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、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^3 更优选氢、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、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。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IX）化合物：

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。

Conjupro EX1006
Page 54 of 373

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（IX）化合物：

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、C6-10 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（IX）化合物：

优选地，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；

进一步优选地，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（IX）化合物：

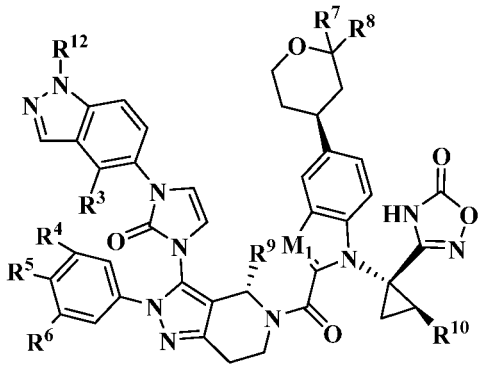
优选地，R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

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（IX）化合物：

R^{12} 优选 C_{1-3} 烷基；R^{12} 更优选甲基。

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

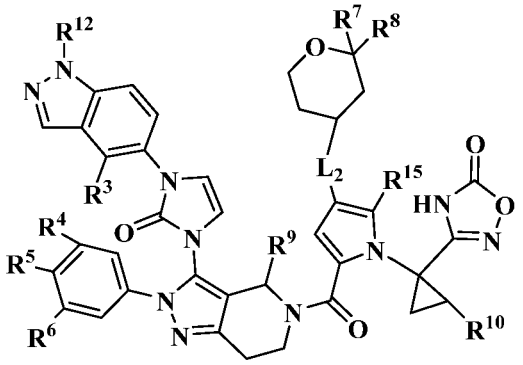


(IX-1)

。

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

Conjupro EX1006
Page 55 of 373



(X)

其中，

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

R^{15} 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^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、

Conjupro EX1006
Page 56 of 373

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；

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（X）化合物：

Conjupro EX1006
Page 57 of 373

R^{15}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^{15}进一步优选甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（X）化合物：

R^3优选氢、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、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^3更优选氢、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、$C_{1-3}$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。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（X）化合物：

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（X）化合物：

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

Conjupro EX1006
Page 58 of 373

接形成 C_{3-8} 环烷基、3-6 元杂环基、C6-10 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（X）化合物：

优选地，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；

进一步优选地，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（X）化合物：

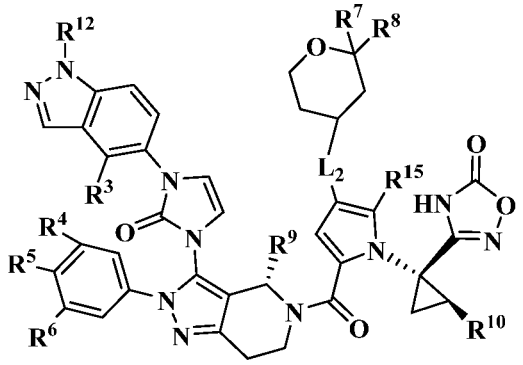
优选地，R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

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（X）化合物：

R^{12} 优选 C_{1-3} 烷基；R^{12} 更优选甲基。

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

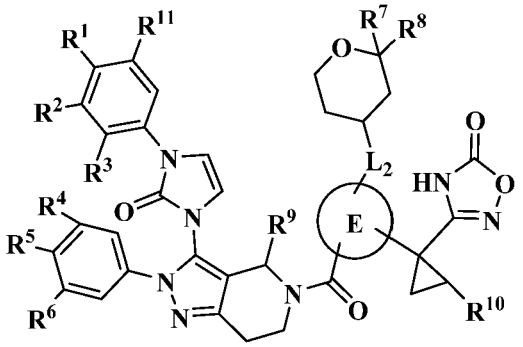


(X-1)

。

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

Conjupro EX1006
Page 59 of 373

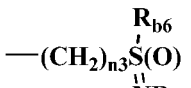


(XI)

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 C2-4 烯基、亚 C2-4 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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、  、$-(CH_2)_nP(O)R_{a7}R_{b7}$ 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、

Conjupro EX1006
Page 60 of 373

C_{2-6}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；

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；

Conjupro EX1006
Page 61 of 373

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；

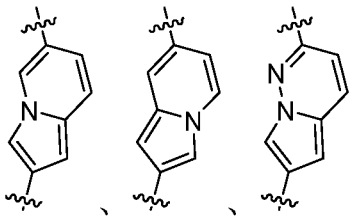
R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5} 、R_{b5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}、R_{a9}或R_{b9}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基；

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。

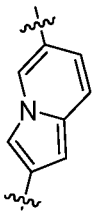
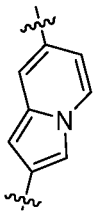
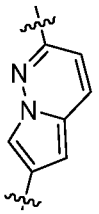
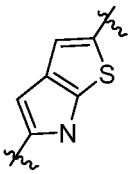
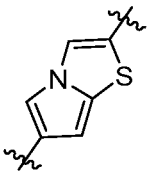
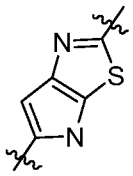
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

环E优选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；

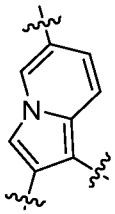
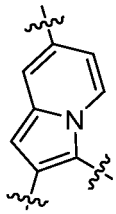
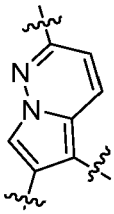
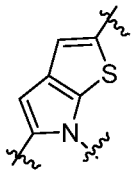
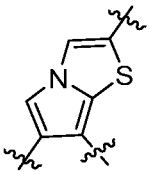
环E进一步优选  、、。

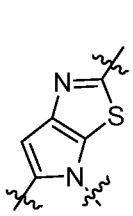
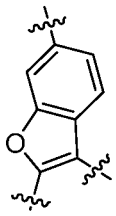
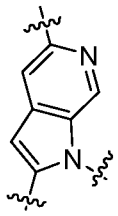
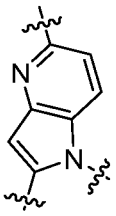
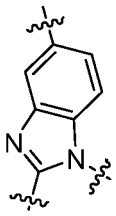
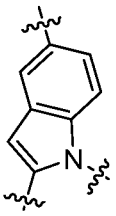
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

Conjupro EX1006
Page 62 of 373

环 E 进一步优选  、  或  、  、  或  。

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 进一步优选  、  或  、  、 

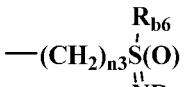
 、  、  、  、  或  。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

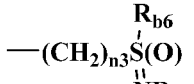
R^1、R^2、R^3 或 R^{11} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3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

Conjupro EX1006
Page 63 of 373

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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、  、$-(CH_2)_nP(O)R_{a7}R_{b7}$ 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} 各自独立地优选氢、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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)\ R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、  ，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。

Conjupro EX1006
Page 64 of 373

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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}S(O)(R_{b6})=NR_{a6}$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：

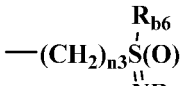
R^1和R^2或R^1和 R^{11}分别与相邻的原子链接形成优选C_{3-6}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-8 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_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

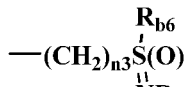
R^1和R^2或R^1和 R^{11}分别与相邻的原子链接形成更优选苯基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的 5-7 元杂环基，任选的进一步被氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、$-(CH_2)_{n3}S(O)(R_{b6})=NR_{a6}$所取代。

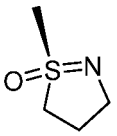
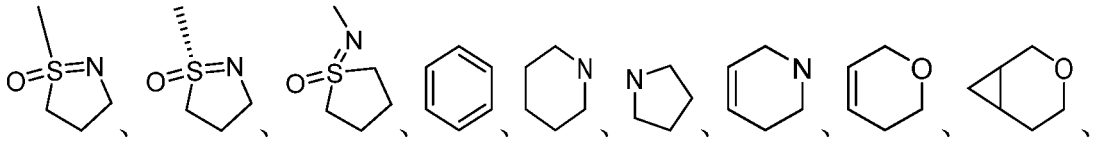
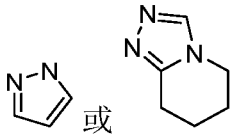
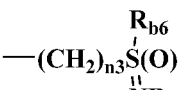
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XI）化合物：

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_{3-8}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}

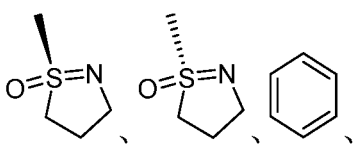
Conjupro EX1006
Page 65 of 373

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；

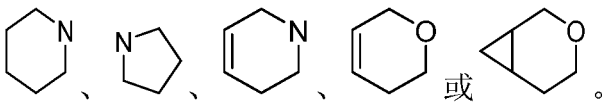
进一步优选地，R^1和R^2或R^1和R^{11}分别与相邻的原子链接形成苯基或含有1-3个选自N、O或S的5-7元杂环基，任选的进一步被甲基、卤素、氧代基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、  、$-(CH_2)_nP(O)R_{a7}R_{b7}$或$-(CR_{a8}R_{b8})_{n4}C(O)NR_{a9}R_{b9}$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

更进一步优选地，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  、

Conjupro EX1006
Page 66 of 373


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各自独立地优选氢、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；

R^4、R^5或R^6各自独立地更优选氟、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}各自独立地优选氢、氘、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基；

R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地更优选氢或甲基。

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。

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_{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；

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}、R_{a9}或R_{b9}各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、环丙

Conjupro EX1006
Page 67 of 373

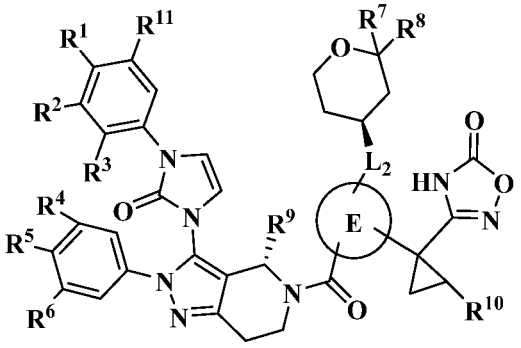
基、环戊基、甲基、乙基、苯基或  。

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} 各自独立地优选氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基；

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} 各自独立地进一步优选氢、氘、卤素、甲基。

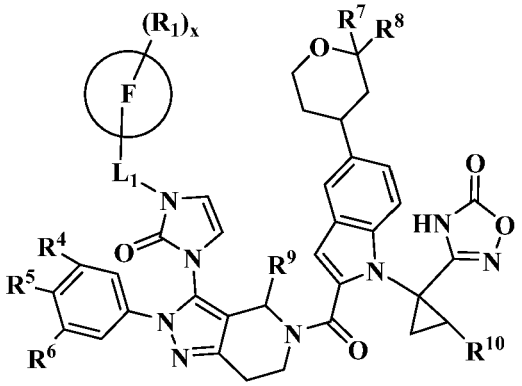
在本发明进一步优选的实施方式中，所述的通式（XI）化合物进一步如通式（XI-1）所示：



(XI-1)

。

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



(XII)

L_1 选自键、亚 C2-4 烯基、亚 C2-4 炔基、$-(CH_2)_{n4}-$、$-(CH_2)_{n5}NR_{b5}$，所述亚 C2-4 烯基、亚 C2-4 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代基所取代；

Conjupro EX1006
Page 68 of 373

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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}S(O)(R_{b7})=NR_{a7}$、$-(CH_2)_{n4}NR_{a8}C(O)R_{b8}$，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、

Conjupro EX1006
Page 69 of 373

C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、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} 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；

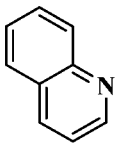
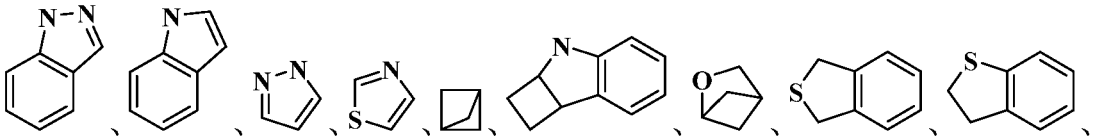
n1~n5 为 0~5 的整数。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

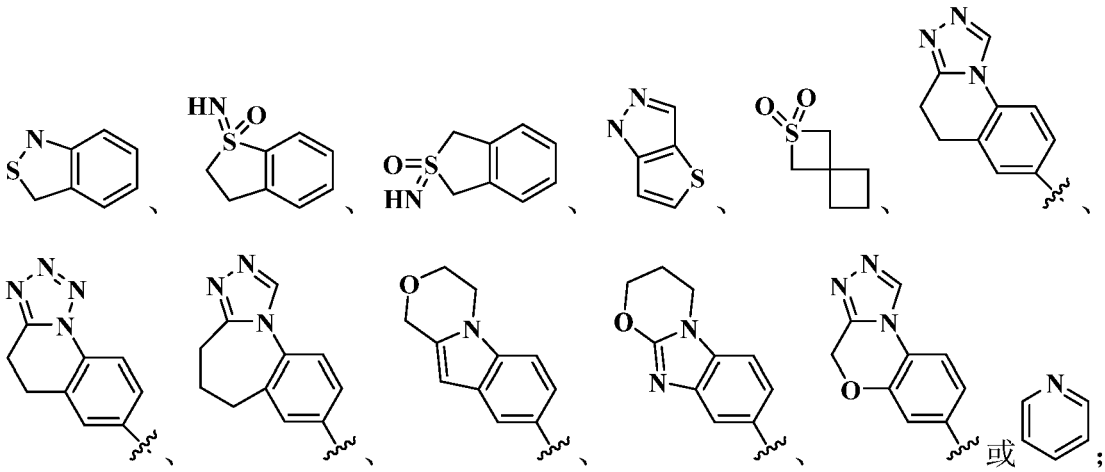
环 F 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基。在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

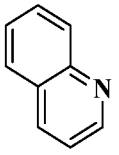
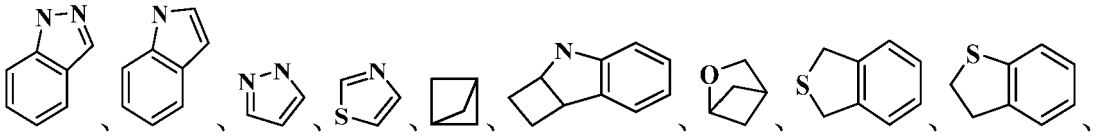
环 F 进一步优选 C_{3-10} 环烷基、5-14 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

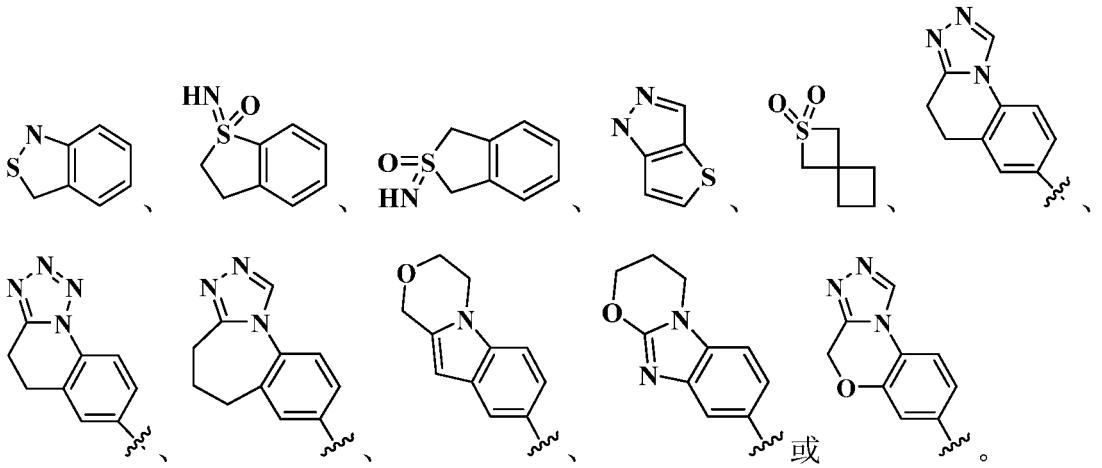
环 F 优选 C_{3-6} 桥环烷基、含有 1-5 个杂原子的 8-14 元三环稠杂环基、含有 1-3 个杂原子的 3-8 元桥杂环基、含有 1-3 个杂原子的稠杂环基，含有 1-3 个杂原子的桥杂环基，C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个杂原子的 5-10 元稠杂芳基；

环 F 更优选苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、哒嗪基、恶唑基、吗啉基、  、  、

Conjupro EX1006
Page 70 of 373



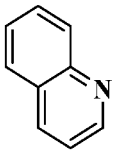
环 F 更优选苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、哒嗪基、恶唑基、吗啉基、  、 



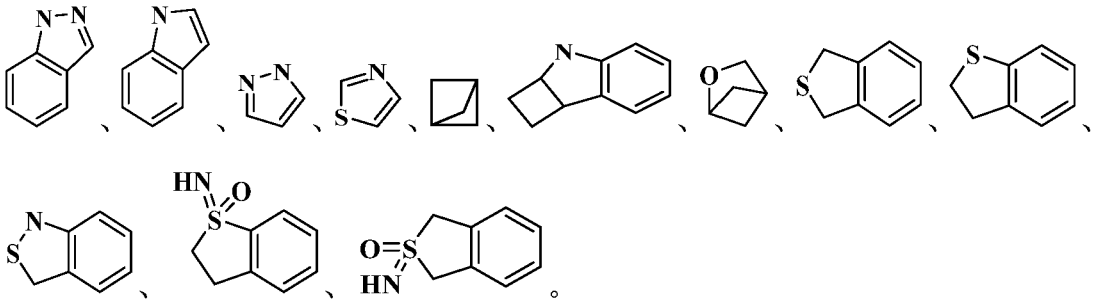
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

环 F 进一步优选 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

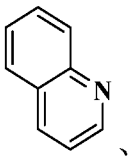
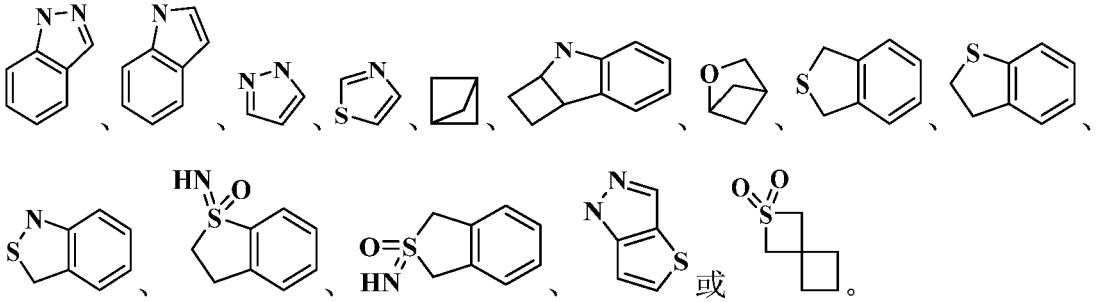
环 F 优选 C_{3-6} 桥环烷基、含有 1-3 个杂原子的 3-8 元桥杂环基、含有 1-3 个杂原子的稠杂环基，含有 1-3 个杂原子的桥杂环基，C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个杂原子的 5-10 元稠杂芳基；

环 F 更优选苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、哒嗪基、恶唑基、吗啉基、  、

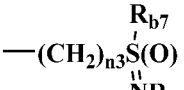
Conjupro EX1006
Page 71 of 373



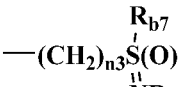
在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

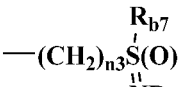
环 F 更优选苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、哒嗪基、恶唑基、吗啉基、  、 

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XII）化合物：

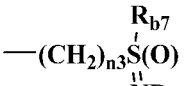
R^1 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、  、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$ 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；

Conjupro EX1006
Page 72 of 373

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；

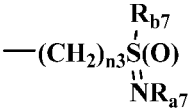
进一步优选地，R^1 各自独立地选自氨基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、  、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$ 或 $-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{b5}$，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 各自独立地优选氢、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}

Conjupro EX1006
Page 73 of 373

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；

R^1 各自独立地进一步优选氨基、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 原子优选链接形成 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

R^1 和相连的 C 原子进一步优选链接形成 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 各自独立地优选氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基；

R^4、R^5 或 R^6 各自独立地进一步优选氟，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} 各自独立地优选氢、氘、卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基；

R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地进一步优选甲基。

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

Conjupro EX1006
Page 74 of 373

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；

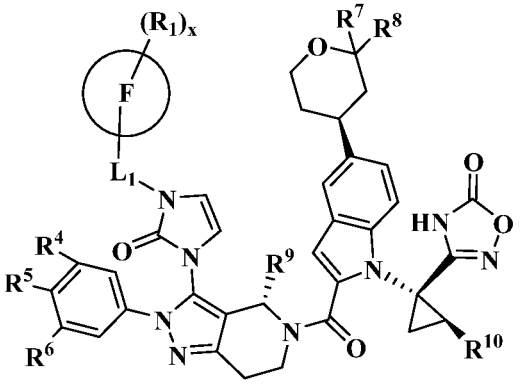
进一步优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{b5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}各自独立地选自氢、氘、卤素、苯基或甲基。

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}各自独立地优选氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基；

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}各自独立地进一步优选氢、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：

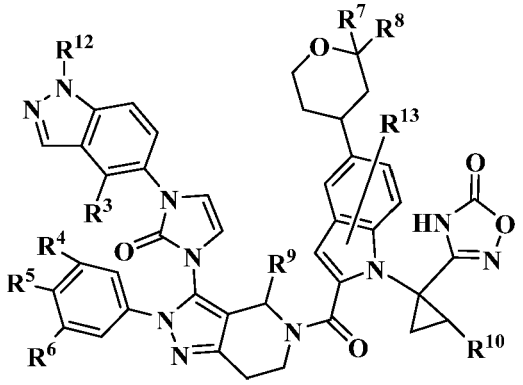


(XII-1)

。

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

Conjupro EX1006
Page 75 of 373



(XIII)

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；

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、

Conjupro EX1006
Page 76 of 373

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；

R^{13}选自氘、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（XIII）化合物：

R^4、R^5或R^6各自独立地优选氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基；

R^4、R^5或R^6各自独立地进一步优选氟，甲基。

Conjupro EX1006
Page 77 of 373

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XIII）化合物：

R^3 优选氢、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；

R^3 更优选氢、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。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XIII）化合物：

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

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4} 或 R_{b4} 各自独立地更优选氢、氘、卤素、甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XIII）化合物：

更优选 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、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（XIII）化合物：

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

R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地进一步优选甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XIII）化合物：

R^{12} 优选氢、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、

Conjupro EX1006
Page 78 of 373

C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 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_{1-3} 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；

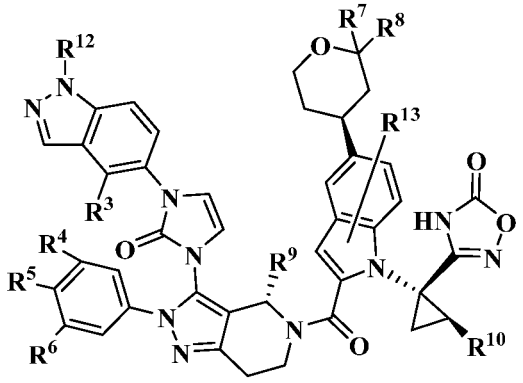
R^{12} 进一步优选甲基。

在本发明进一步优选的实施方式中，所述通式（XIII）化合物：

R^{13} 优选氘、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 5-10 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} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{13} 进一步优选甲氧基、环丙基。

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



(XIII-1)

。

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%。

Conjupro EX1006
Page 79 of 373

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。

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、

Conjupro EX1006
Page 80 of 373

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、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。

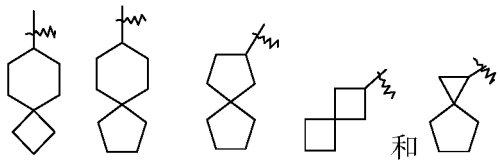
术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或 3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、

Conjupro EX1006
Page 81 of 373

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。

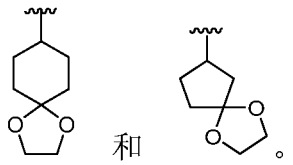
术语“亚烯基”是指烯基的一个氢原子进一步被取代，例如“亚乙烯基”是指- CH_2=CH_2-、“亚丙烯基”是指- CH_2-=CH_2-CH_2-等。亚烯基可以是取代或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 8 个碳原子，进一步优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限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

；

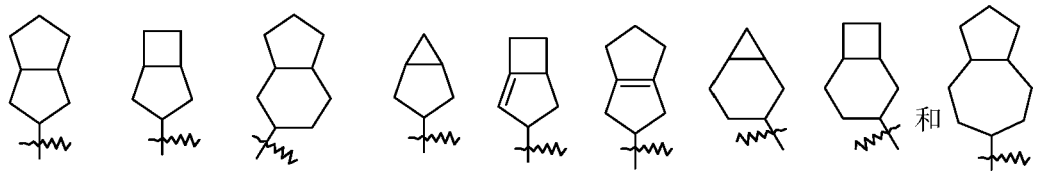
也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基，非限制性实例包括：


和

。

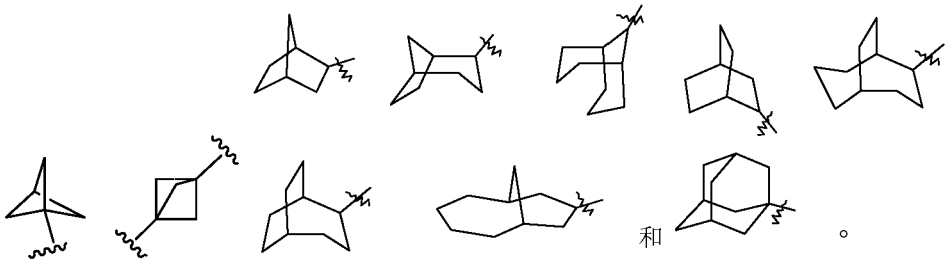
术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：

Conjupro EX1006
Page 82 of 373



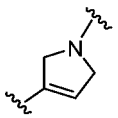
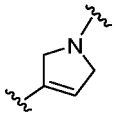
。

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：



。

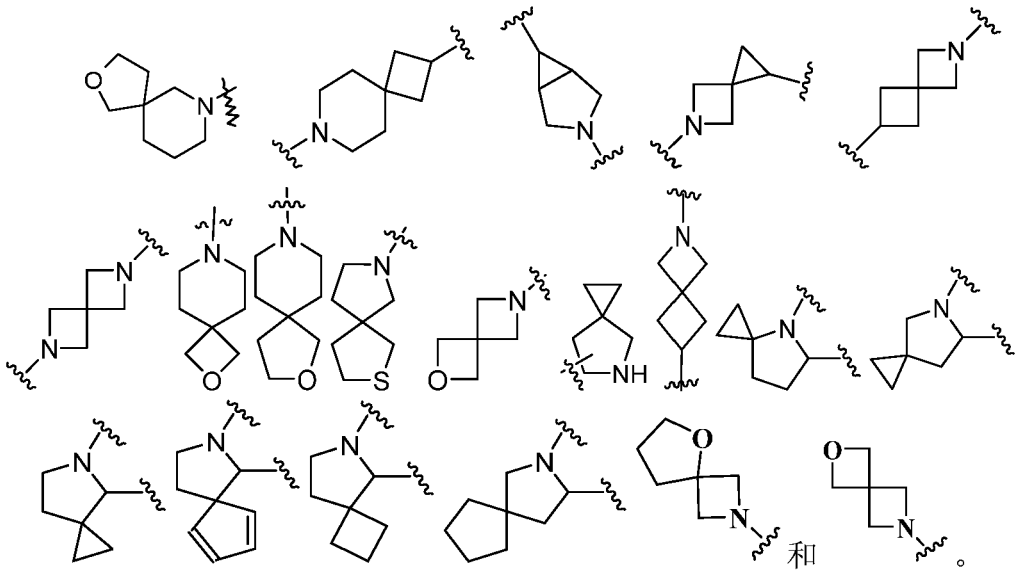
所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

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

Conjupro EX1006
Page 83 of 373

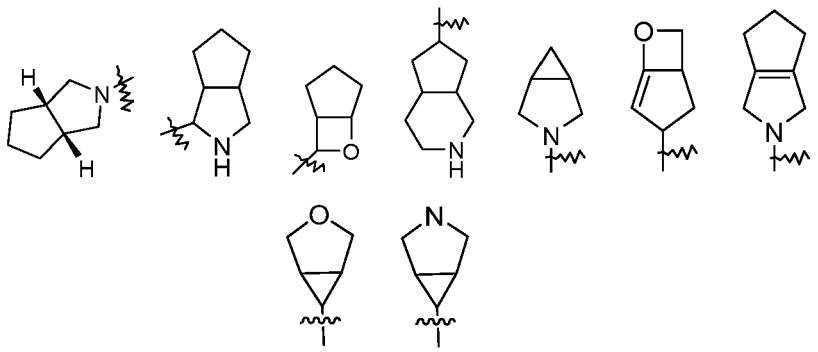
个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

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：

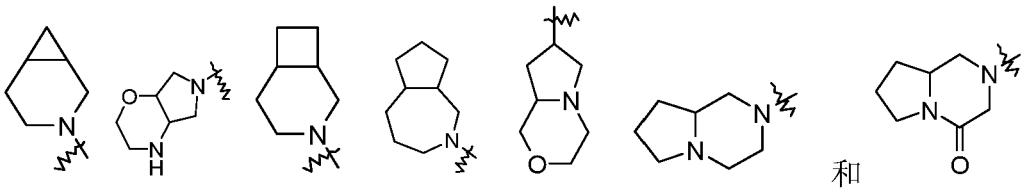


和 。

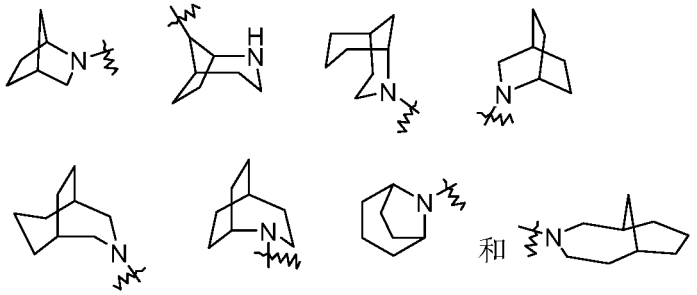
术语“稠杂环基”指5至20元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或$S(O)_m$(其中m是整数0至2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为5元/5元或5元/6元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



Conjupro EX1006
Page 84 of 373

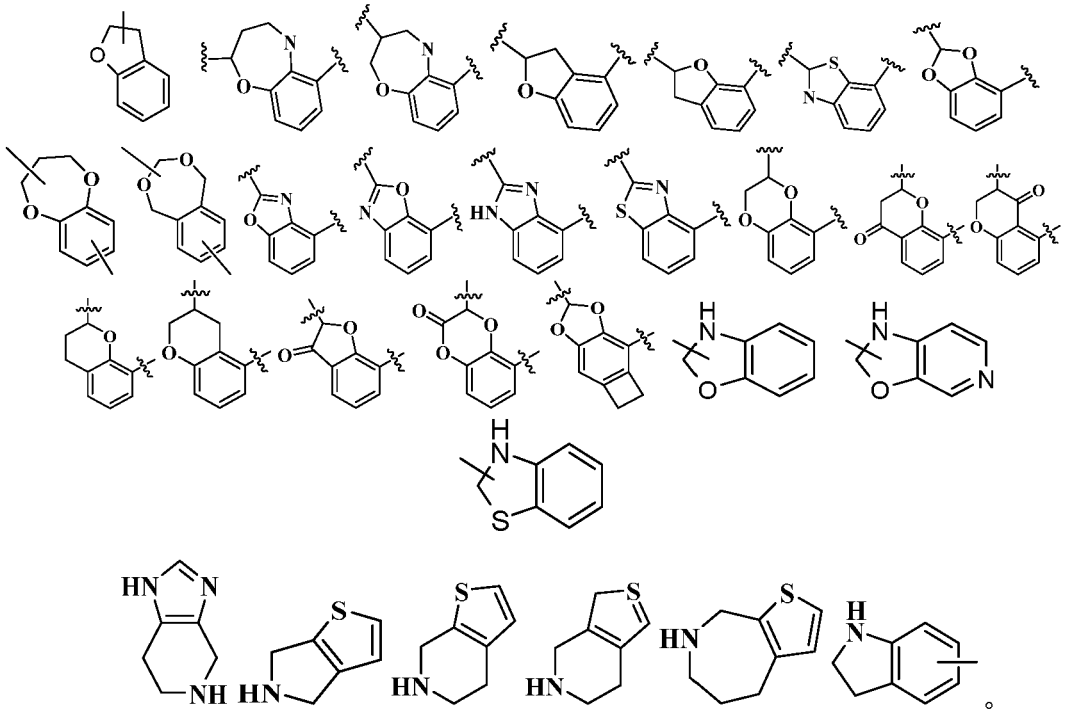

和

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：



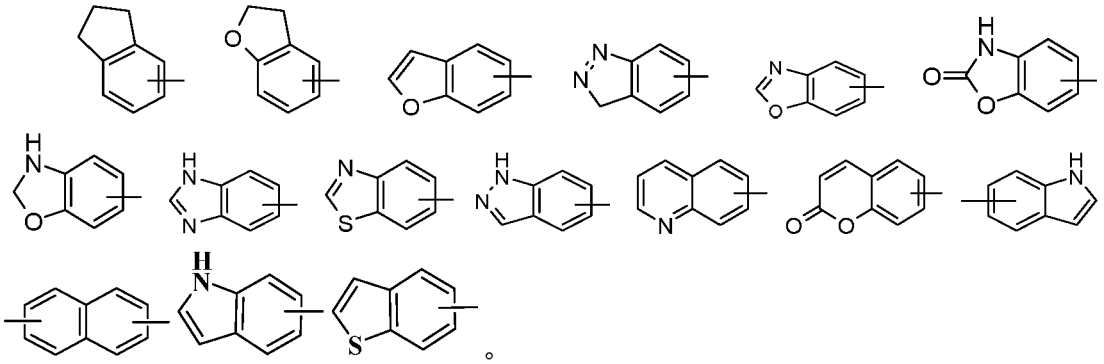
。

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、

Conjupro EX1006
Page 85 of 373

杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

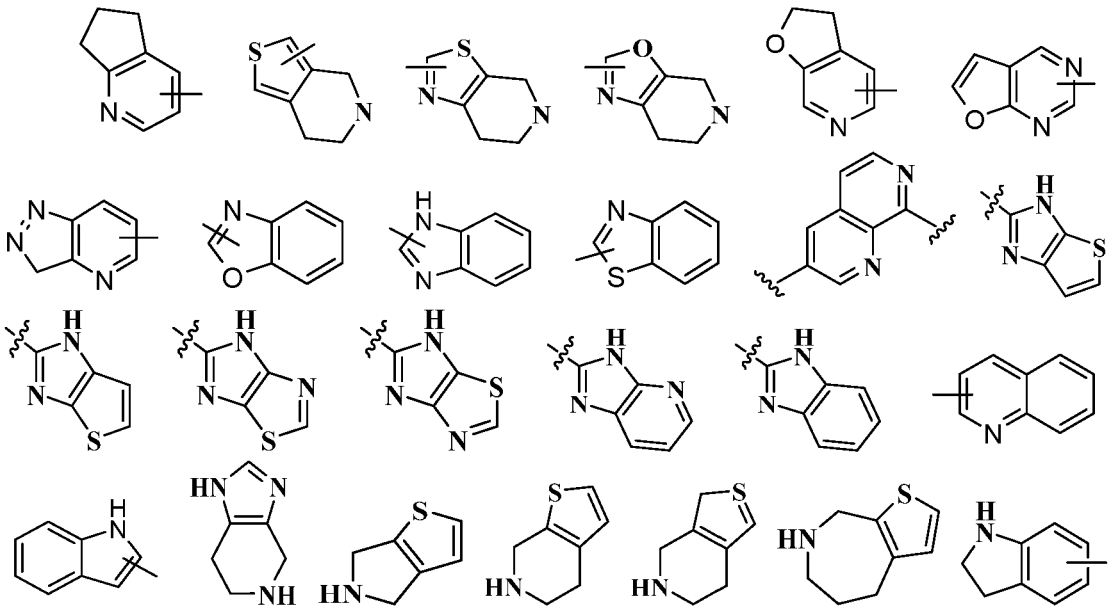
术语“芳基”指具有共轭的π电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为6至10元，更优选6至8元，例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



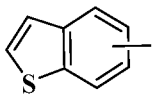
。

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：



Conjupro EX1006
Page 86 of 373

 。

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。

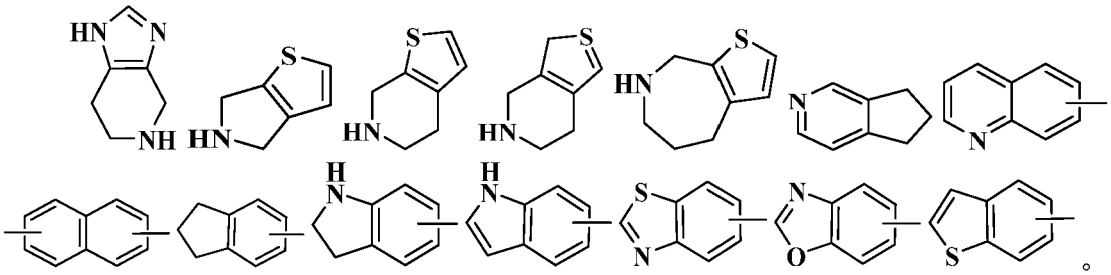
“炔基”指（CH≡C-），优选含有 2 至 8 个碳原子的烷基，更优选 2 至 6 个碳原子的烷基，最更优选 2 至 3 个碳原子的烷基。其中所述的炔基可以进一步被其他相关基团取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

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

Conjupro EX1006
Page 87 of 373

指环烷基和杂环基、芳基、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。

Conjupro EX1006
Page 88 of 373

“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)。

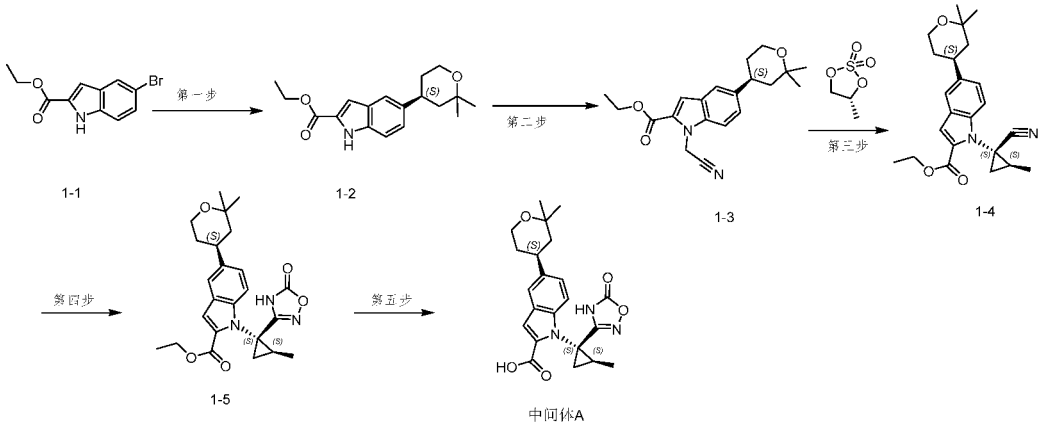
液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1200 Infinity Series 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪 (Sunfire C18 150 × 4.6 mm 色谱柱) 和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪 (Gimini C18 150 × 4.6 mm 色谱柱)。

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: （S）-5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

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（S）-5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(1 .96g，产率 35％)。

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

第二步: （S）-1-（氰基甲基）-5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲

Conjupro EX1006
Page 90 of 373

哚-2-羧酸乙酯

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（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），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: 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

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 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，产率 54％)。

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

第四步: 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

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

Conjupro EX1006
Page 91 of 373

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，产率69%)。

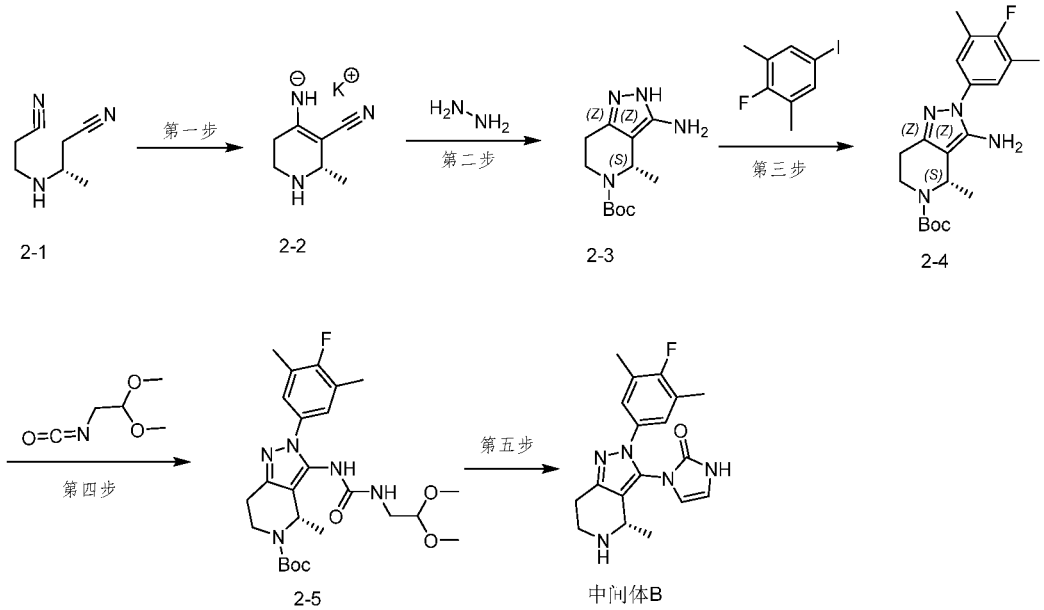
MS m/z (ESI): 440.2[M+1].

第五步：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

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(0.65g，产率72%)。

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

中间体B



第一步：（S）-（5-氰基-6-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基）酰胺钾

向（S）-3-((2-氰基乙基）氨基）丁腈(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

Conjupro EX1006
Page 92 of 373

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（S）-（5-氰基-6-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基）酰胺钾(2.7g，产率 88％)。

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

第二步: （S）-3-氨基-4-甲基-6,7-二氢-2l2-吡唑并[4,3-c]吡啶-5（4H）-羧酸叔丁酯

向肼盐酸盐(1.06g，15.4mmol)和（S）-（5-氰基-6-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基）酰胺钾(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（S）-3-氨基-4-甲基-6,7-二氢-2l2-吡唑并[4,3-c]吡啶-5（4H）-羧酸叔丁酯 (2.5g，产率 65％)。

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

第三步: （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

将（S）-3-氨基-4-甲基-6,7-二氢-2l2-吡唑并[4,3-c]吡啶-5（4H）-羧酸叔丁酯（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 °C 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），得到目标产物（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 (2.9 g, 产率 78%)。

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

第四步: （S）-3-（3-（2,2-二甲氧基乙基）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

向（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]

Conjupro EX1006
Page 93 of 373

吡啶-5-羧酸叔丁酯 (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（S）-3-（3-（2,2-二甲氧基乙基）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(3 .6g，产率 92％)。

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

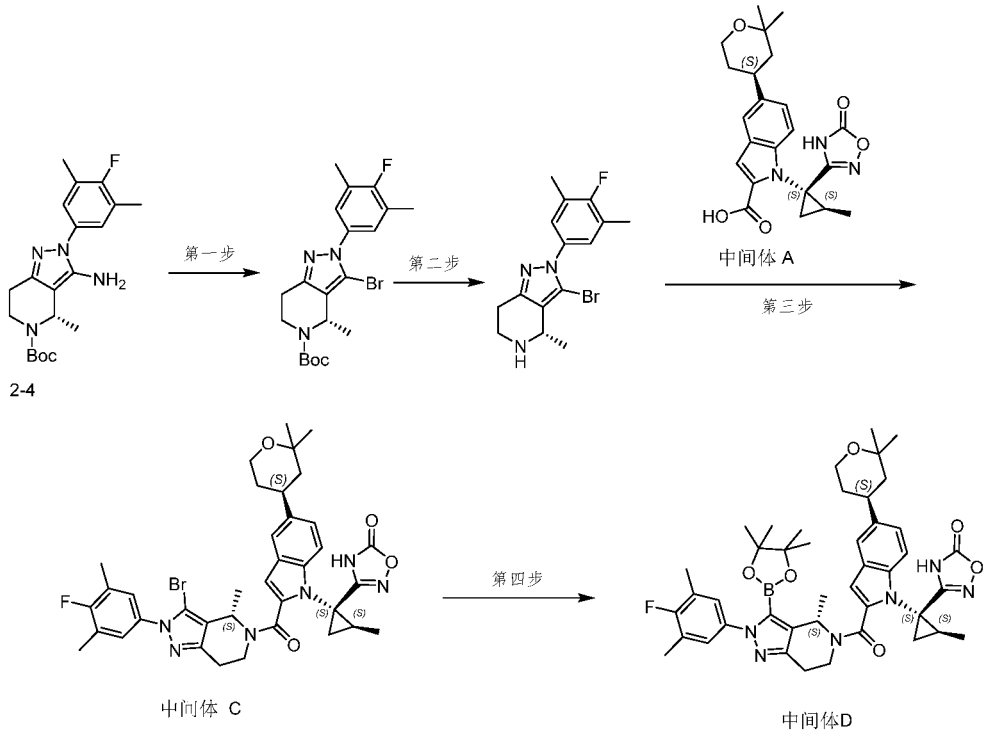
第五步: （S） -1-（2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基）-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮

向（S）-3-（3-（2,2-二甲氧基乙基）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(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，以得到的粗产物（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）-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮(3.6g)。

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

中间体 C 和中间体 D

Conjupro EX1006
Page 94 of 373



第一步: （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

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 °C 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: （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

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

Conjupro EX1006
Page 95 of 373

步。

MS m/z (ESI): 338.0，340.0[M+1].

第三步: 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

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 25°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 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].

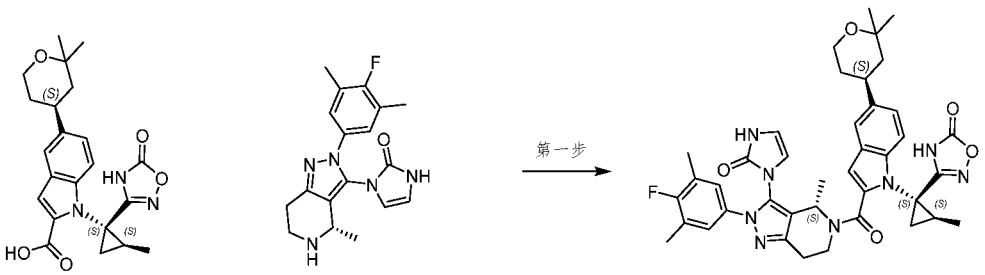
第四步: 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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 90°C 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

Conjupro EX1006
Page 96 of 373



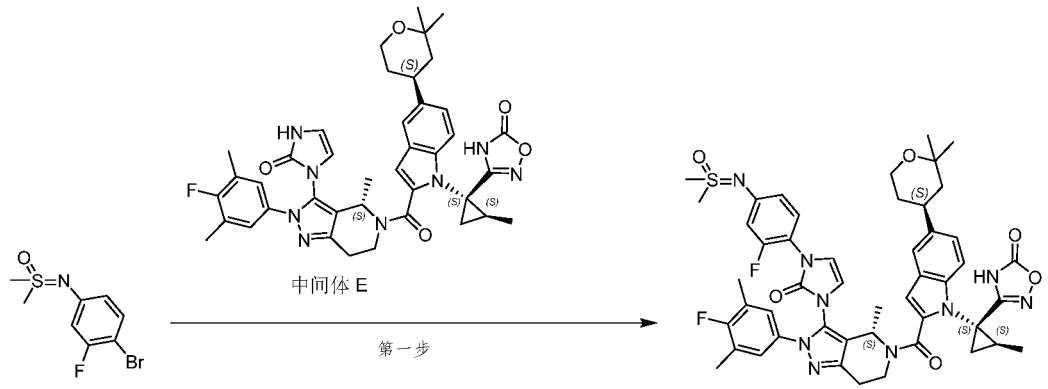
中间体 A　　中间体 B　　中间体E

第一步：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-(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

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].

实施例 1



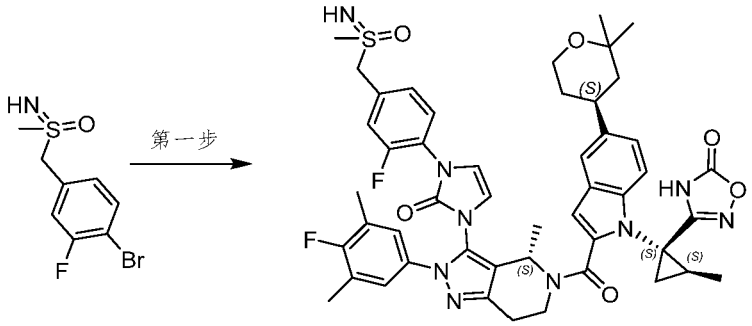
第一步：3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-((二甲基(羰基)-l6-硫烷亚基)氨基)-2-氟苯基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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-二甲基环已烷-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].

Conjupro EX1006
Page 97 of 373

实施例 2

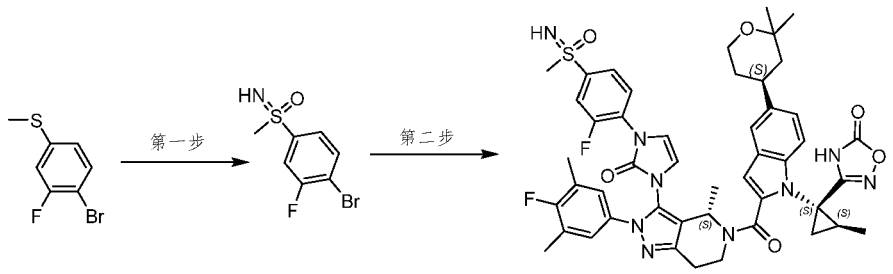


第一步： 3-（（1S，2S）-1-（5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（4S）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-3-（2-氟-4-（（S-甲基磺酰亚胺基）甲基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

以（4-溴-3-氟苄基）（亚氨基）（甲基）-l6 氨基磺酮为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

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

实施例 3



第一步：（4-溴-3-氟苯基）（亚氨基）（甲基）-l6 氨基磺酮

以 1-硫甲基-4-溴-3-氟苯为原料，参考 European Journal of Organic Chemistry, 2017, vol. 2017, # 44, p. 6486 - 6490 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 251.9，253.9[M+1].

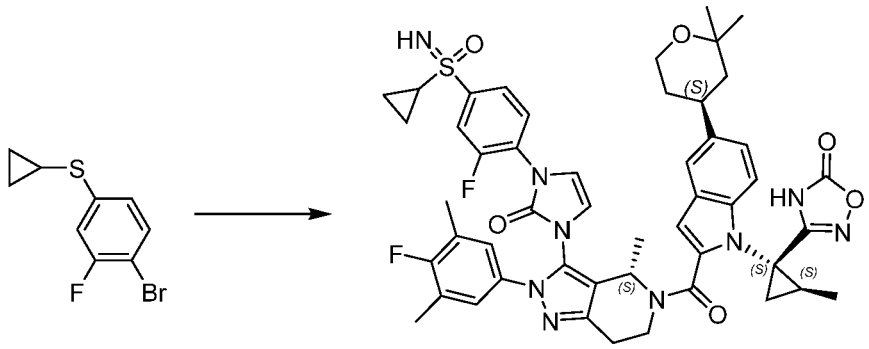
第二步：3-（（1S，2S）-1-（5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（4S）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-3-（2-（2-氟-4-（S-甲基磺酰亚胺基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 906.4[M+1].

实施例 4

Conjupro EX1006
Page 98 of 373

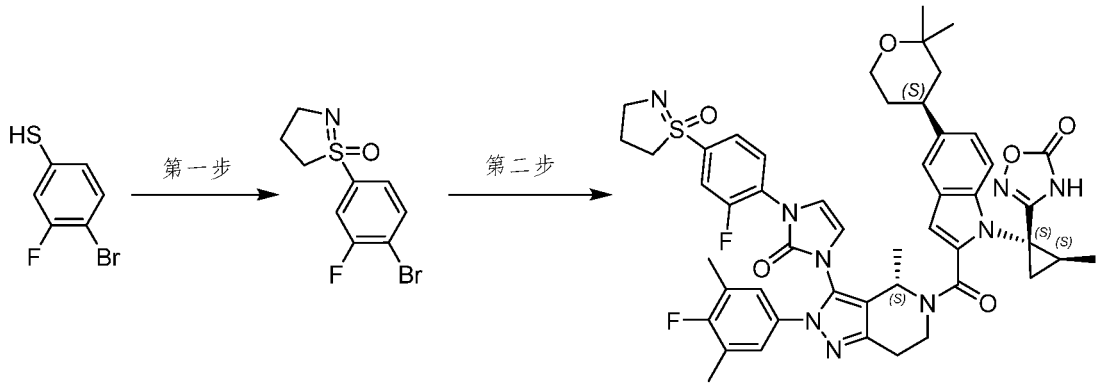


第一步：3-((1S，2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(4-(环丙烷磺酰)-2-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)2-甲基环丙基)-1,2,4-恶二唑-5(4H)-酮

以(4-溴-3-氟苯基)(环丙基)砜为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

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

实施例 5



第一步：1-(4-溴-3-氟苯基)-4,5-二氢-3H-异噻唑 1-氧化物

以 4-溴-3-氟苯硫醇为原料，参考 Angewandte Chemie - International Edition, 2018, vol. 57, # 37, p. 12053 - 12056 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 278.0，280.0[M+1].

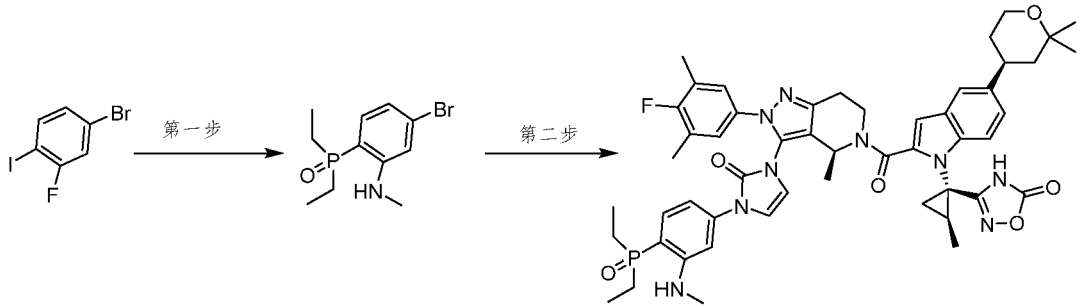
第二步：3-((1S，2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(2-氟-4-(1-氧化-4,5-二氢-3H-1l6-异噻唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-恶二唑-5(4H)-酮

参考实施例 1 得到目标产物。

Conjupro EX1006
Page 99 of 373

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

实施例 6



第一步：（4-溴-2-（甲氨基）苯基）二乙基氧化膦

以 4-溴-2-氟-1-碘苯为原料，参考 WO2023/16546, 2023, A1 Page/Page column 160-162 得到目标产物。

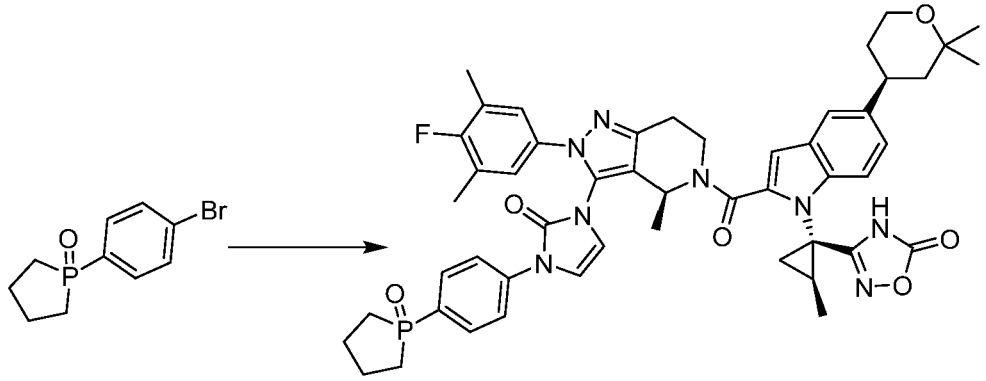
MS m/z (ESI): 290.0，292.0[M+1].

第二步：3-（（1S，2S）-1-（2-（（S）-3-（3-（4-（二乙基磷酰基）-3-（甲氨基）苯基）-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]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-恶二唑-5（4H）-酮

参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 944.4[M+1].

实施例 7

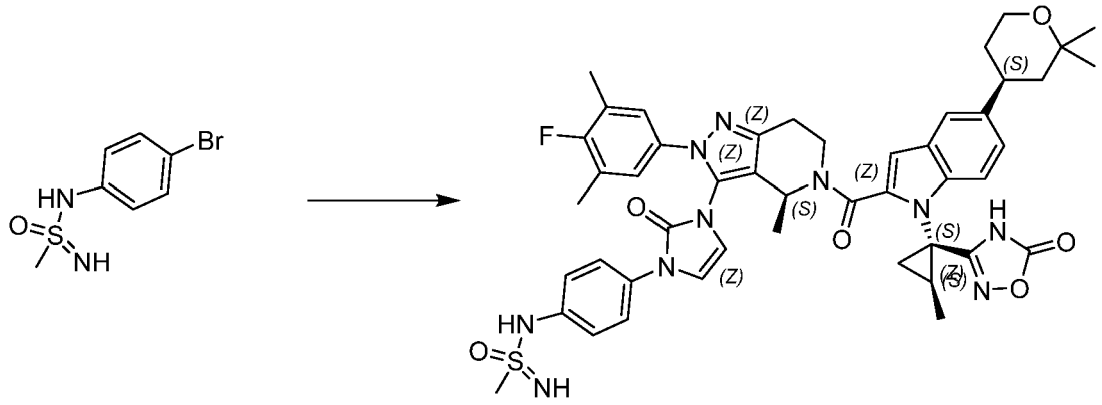


第一步：3-（（1S，2S）-1-（5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-3-（3-（4-（1-氧化膦-1-基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

以 1-（4-溴苯基）环戊磷 1-氧化物为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

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

实施例 8

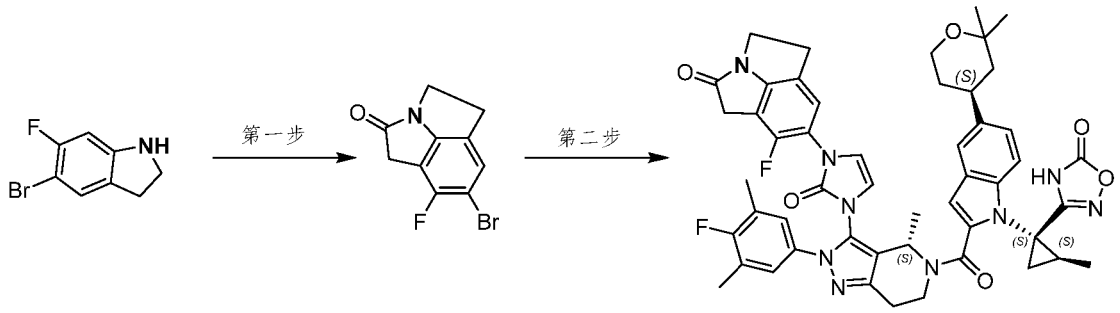


第一步：N-（4-（3-（（S）-5-（5-（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1-（（1S，2S）-2-甲基-1-（5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基）环丙基）-1H-吲哚-2-羰基）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡喃并[4,3]吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）苯基）甲磺酰胺

以 N-（4-溴苯基）甲磺酰胺为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 903.4[M+1].

实施例 9



第一步：7-溴-8-氟-4,5-二氢吡咯并[3,2,1-hi]吲哚-2（1H）-酮

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：3-（（1S，2S）-1-（5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（3-（8-氟-2-氧代-1,2,4,5-四氢吡咯并[3,2,1-hi]吲哚-7-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-

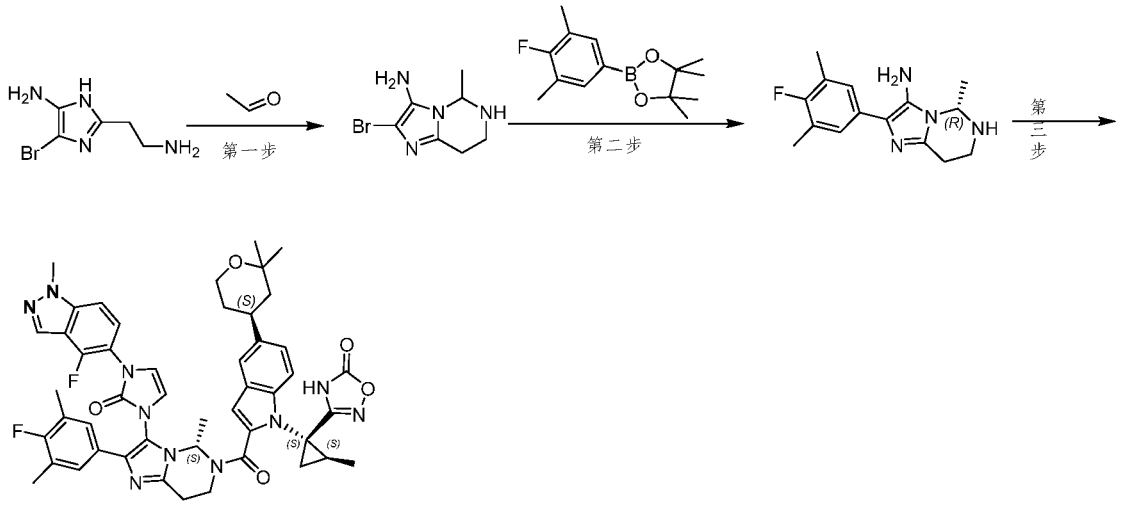
Conjupro EX1006
Page 101 of 373

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）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

参考实施例 1 得到目标产物。

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

实施例 10



第一步：2-溴-5-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-胺

将 2-（2-氨基乙基）-4-溴-1H-咪唑-5-胺（0.2g，0.97mmol）溶于 1，2-二氯乙烷（10mL），后加入乙醛水溶液（859mg，4.88mmol，25%水溶液），反应液室温搅拌 1 小时，后加热到回流 5 小时。反应液蒸干，水洗，干燥得到粗品（0.2g），粗品直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 231.0,233.0[M+1].

第二步：（R） -2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-5-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-胺

将 2-溴-5-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-胺(0.2g, 0.87mmol) 、 2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4,4,5-5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(216mg, 0.87mmol) 和碳酸钠(273.77 mg, 2.58 mmol) 溶解于 1'4-二氧六环(8 mL) 和水(2 mL) 中，氮气保护下，加入二三苯基二氯化钯 (30.22 mg, 43.05 μmol) 。混合物于 90°C 下搅拌反应 5 小时。反应液冷却后，加入饱和食盐水（5mL）淬灭反应，乙酸乙酯（30mL×2）萃取，混合物分液，有机相无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品，粗品经制备高效液相色谱分离和手性拆分得产物（45mg，产率 19%）。

Conjupro EX1006
Page 102 of 373

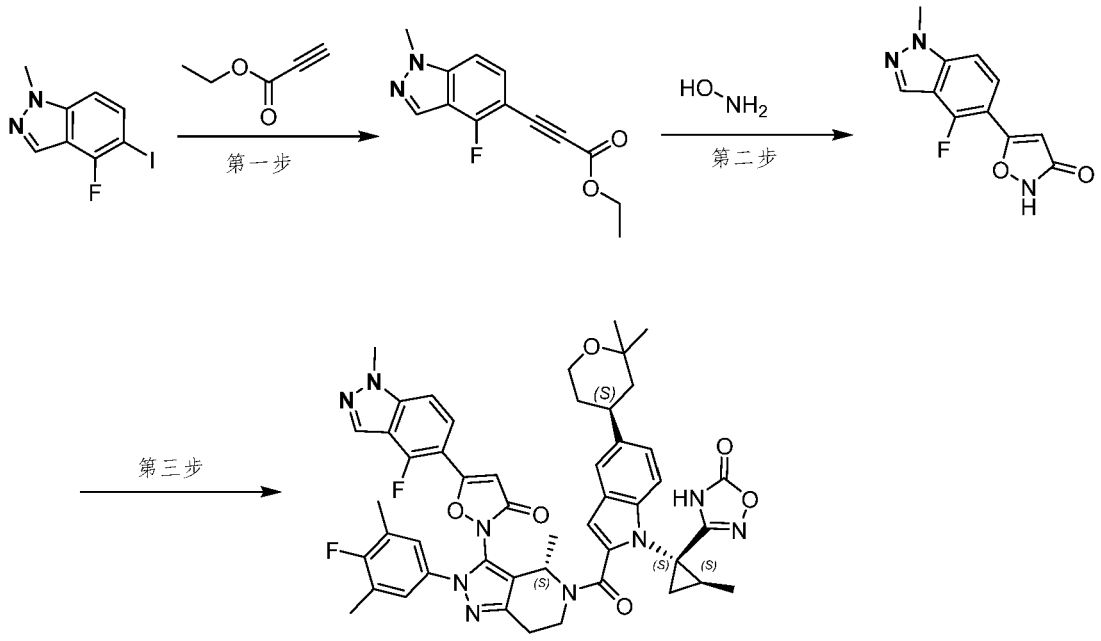
MS m/z (ESI): 275.2[M+1].

第三步：3-（(1S，2S）-1-（5-（((（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-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）-5-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-c]嘧啶-6-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

参照中间体 B 第四步第五步，中间体 E 第一步，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): 883.4[M+1].

实施例 11



第一步: 3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）丙酸乙酯

以 4-氟-5-碘-1-甲基-1H-吲唑为原料，参照 Organic and Biomolecular Chemistry, 2018, vol. 16, # 34, p. 6341 – 6349 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 247.1[M+1].

第二步: 5-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）异恶唑-3（2H）-酮

将 3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）丙酸乙酯(1.43 g, 5.8 mmol)溶于乙醇(15 mL),后滴加盐酸羟胺(1.2 g, 17.5 mmol)的 10%氢氧化钠溶液(17 mL)，反应液室温搅拌过夜。用浓盐酸调节反应液 PH=2，搅拌 30 分钟，过滤，水洗得到固体产物（0.6g，产率 44%），

Conjupro EX1006
Page 103 of 373

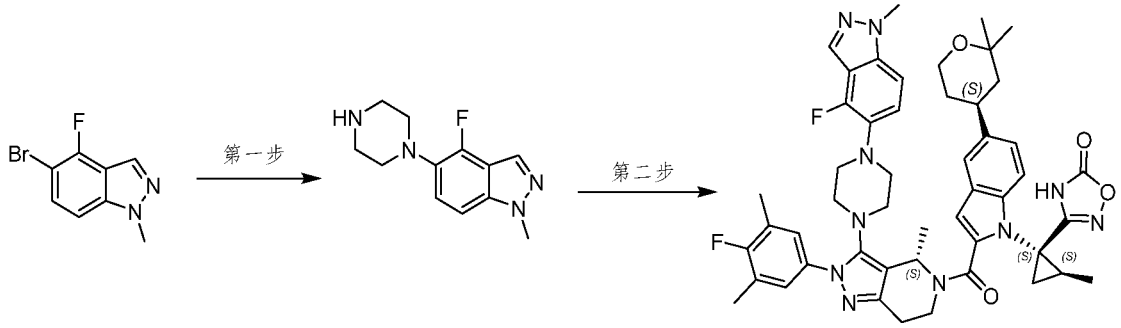
MS m/z (ESI): 234.1[M+1].

第三步: 3-（(1S，2S）-1-（5-（(S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（5-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-3-氧代异恶唑-2（3H）-基）2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡喃并[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

以中间体 C 为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

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

实施例 12



第一步: 4-氟-1-甲基-5-（哌嗪-1-基）-1H-吲唑

以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑为原料，参照 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2010, vol. 20, # 13, p. 3941 – 3945 得到目标产物。

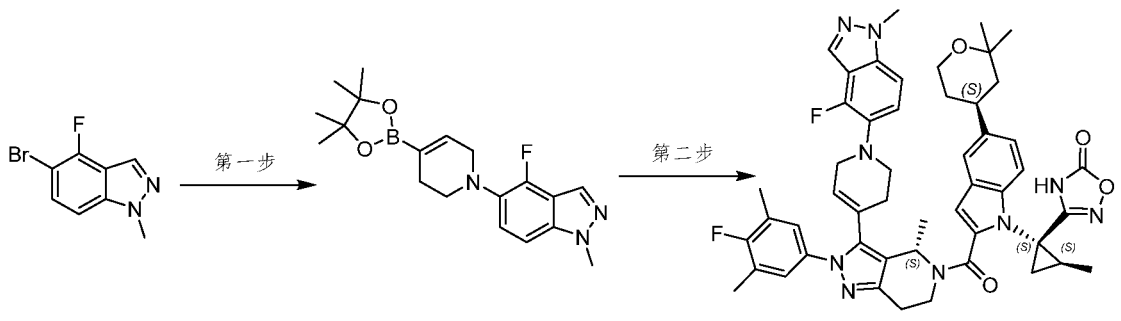
MS m/z (ESI): 235.1[M+1].

第二步: 3-（(1S，2S）-1-（5-（(S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（4-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）哌嗪-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）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

以中间体 C 为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 885.4[M+1].

实施例 13



Conjupro EX1006
Page 104 of 373

第一步: 4-氟-1-甲基-5-（4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基）-3,6-二氢吡啶-1（2H）-基）-1H-吲唑

以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑为原料，参照 ACS Medicinal Chemistry Letters, 2021, vol. 12, # 7, p. 1108 – 1115，得到目标产物。

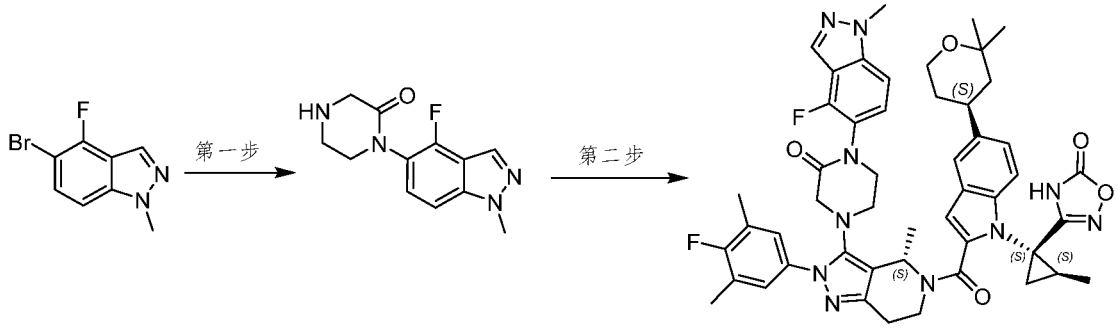
MS m/z (ESI): 358.2[M+1].

第二步：3-（（1S，2S）-1-（5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（1-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-1,2,3,6-四氢吡啶-4-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）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

以中间体 C 为原料，参照实施例 10 第二步得到目标产物。

MS m/z (ESI): 882.4[M+1].

实施例 14



第一步：1-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）哌嗪-2-酮

以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑为原料，参照 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2010, vol. 20, # 13, p. 3941 - 3945，得到目标产物。

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

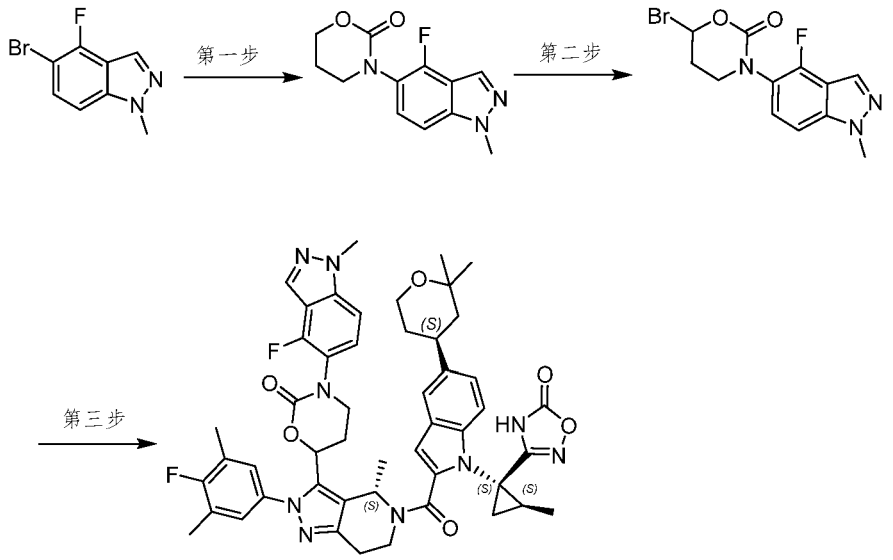
第二步：3-（（1S，2S）-1-（5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（4-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-3-氧代哌嗪-1-基）2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H 吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

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 15

Conjupro EX1006
Page 105 of 373



第一步：3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-1,3-恶嗪-2-酮

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): 250.1[M+1].

第二步：6-溴-3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-1,3-恶嗪-2-酮

将 3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-1,3-恶嗪-2-酮（50mg，0.20mmol）溶于二氯甲烷（4mL），后加入 N-溴代丁二酰亚胺(NBS)（35mg，0.20mmol），反应液室温搅拌 1 小时。后直接 TCL（石油醚：乙酸乙酯=1：1）分离，得到目标产物（10 mg，产率 15%）。

MS m/z (ESI): 328.0，330.0[M+1].

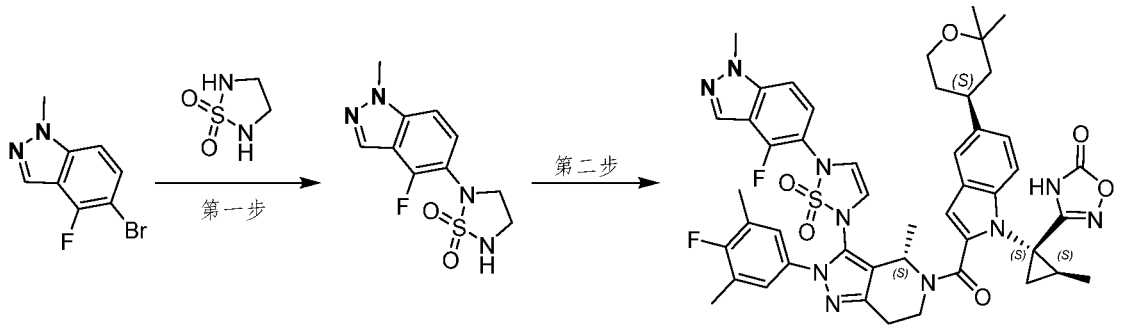
第三步：6-（（S）-5-（5-（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1-（（1S，2S）-2-甲基-1-（5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基）环丙基）-1H-吲哚-2-羰基）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H 吡唑并[4,3]吡啶-3-基）-3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-1,3-恶嗪-2-酮

以中间体 D 为原料，参照实施例 10 第二步得到目标产物。

MS m/z (ESI): 900.4[M+1].

实施例 16

Conjupro EX1006
Page 106 of 373



第一步：2-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-1,2,5-噻二唑烷 1,1-二氧化物

以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑和 1,2,5-噻二唑烷 1,1-二氧化物为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

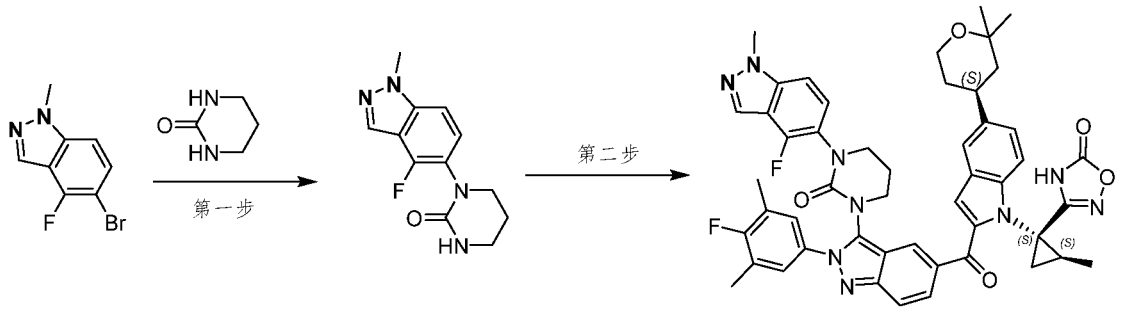
MS m/z (ESI): 271.1[M+1].

第二步：3-((1S，2S）-1-（5-((S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（5-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑-2（5H）-基）-2--（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡喃并[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

以中间体 C 为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 919.3[M+1].

实施例 17



第一步：1-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）四氢嘧啶-2（1H）-酮

以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑和四氢嘧啶-2（1H）-酮为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

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

第二步：3-((1S，2S）-1-（5-(((S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（3-（4-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代四氢嘧啶-1（2H）-基）-2--（4-氟-3,5-二甲基苯基）-2H-吲咪唑-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-

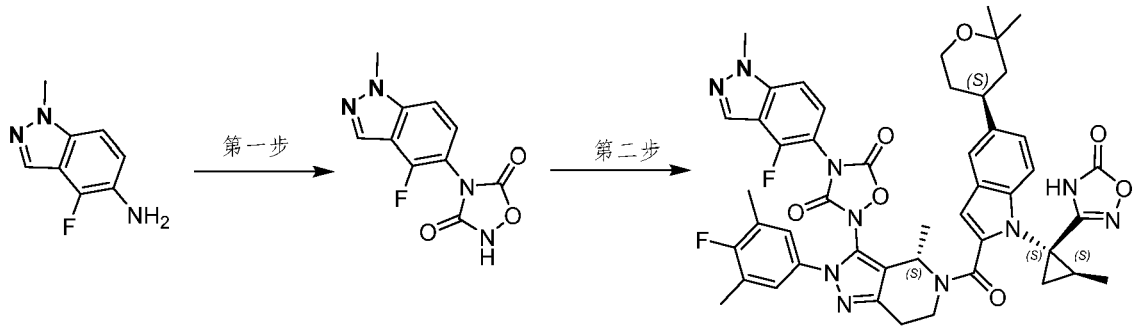
Conjupro EX1006
Page 107 of 373

恶二唑-5（4H）-酮

以中间体 C 为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 880.4[M+1].

实施例 18



第一步：4-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-1,2,4-恶二唑烷-3,5-二酮

以 4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-胺为原料，参照 Archiv der Pharmazie, 1981, vol. 314, # 4, p. 294 – 302，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 251.1[M+1].

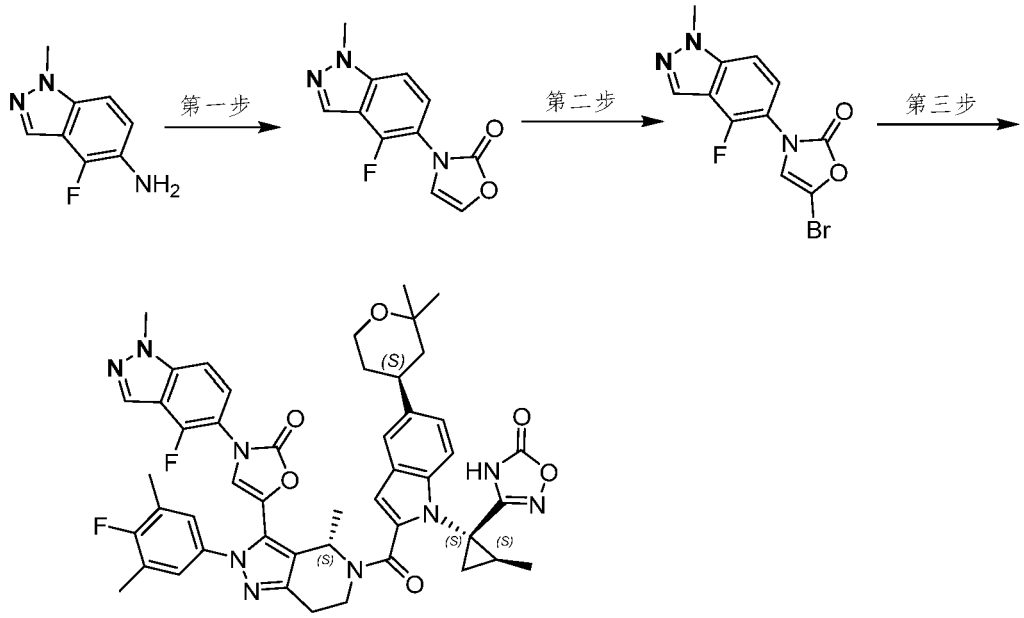
第二步：2-（（S）-5-（5-（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1-（（1S，2S）-2-甲基-1-（5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基）环丙基）-1H-吲哚-2-羰基）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H 吡唑并[4,3]吡啶-3-基）-4-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-1,2,4-恶二唑嗪-3,5-酮

以中间体 C 为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 901.4[M+1].

实施例 19

Conjupro EX1006
Page 108 of 373



第一步：3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）恶唑-2（3H）-酮

以 4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-胺为原料，参照 Organic Letters, 2008, vol. 10, # 5, p. 925 – 928，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 234.1[M+1].

第二步：5-溴-3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）恶唑-2（3H）-酮

参照实施例 15 第二步得到目标产物。

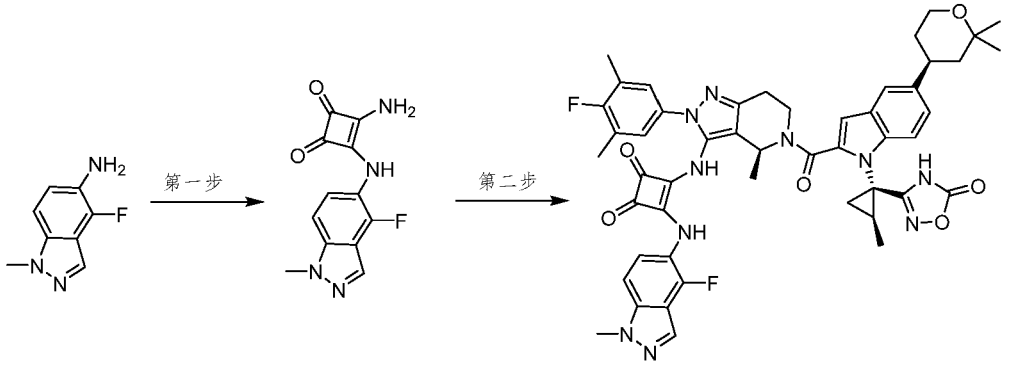
MS m/z (ESI): 312.0，314.0 [M+1].

第三步：3-（（1S，2S）-1-（5-（（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢恶唑-5-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]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

以中间体 D 为原料，参照实施例 10 第二步得到目标产物。

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

实施例 20



Conjupro EX1006
Page 109 of 373

第一步：3-乙氧基-4-（（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）氨基）环丁-3-烯-1,2-二酮

以 4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-胺为原料，参照 Journal of Organic Chemistry, 2010, vol. 75, # 12, p. 3983 – 3992，得到目标产物。

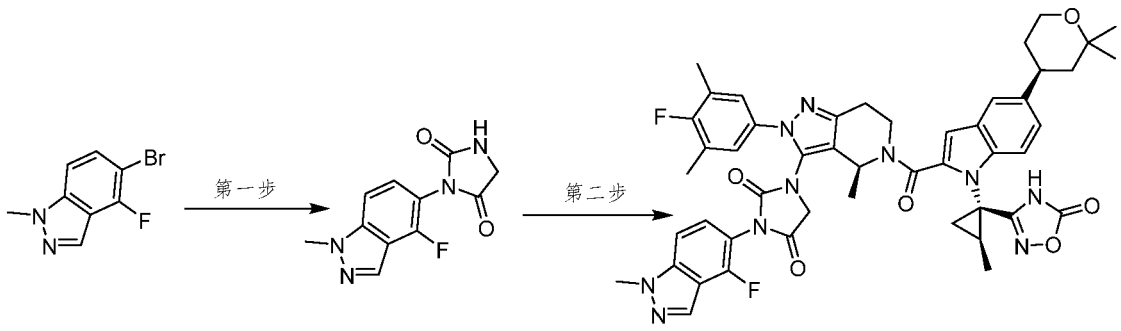
MS m/z (ESI): 261.0[M+1].

第二步：3-（（（（S）-5-（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-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]吡啶-3-基）氨基）-4-（（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）氨基-环丁-3-烯-1,2-酮

以中间体 C 为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 911.4[M+1].

实施例 21



第一步：3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）咪唑烷-2,4-二酮

以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑为原料，参照 Journal of Medicinal Chemistry, 2012, vol. 55, # 7, p. 2945 – 2959，得到目标产物。

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

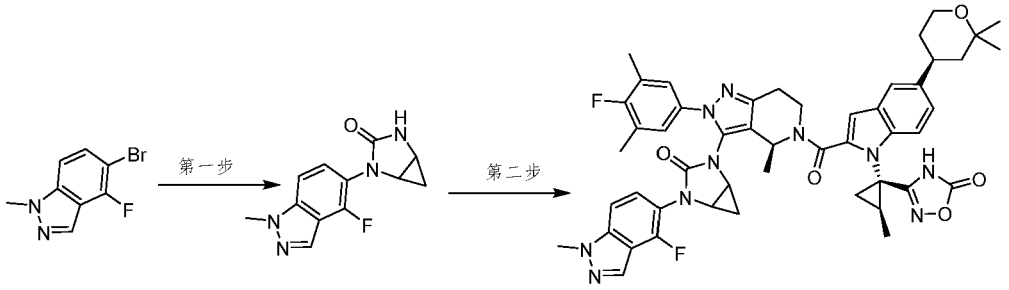
第二步：1-（（S）-5-（5-（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1-（（1S，2S）-2-甲基-1-（5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-3-基）环丙基）-1H-吲哚-2-羰基）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H 吡唑并[4,3]吡啶-3-基）-3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）咪唑烷-2,4-二酮

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 22

Conjupro EX1006
Page 110 of 373



第一步：2-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2,4-二氮杂双环[3.1.0]己-3-酮

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。

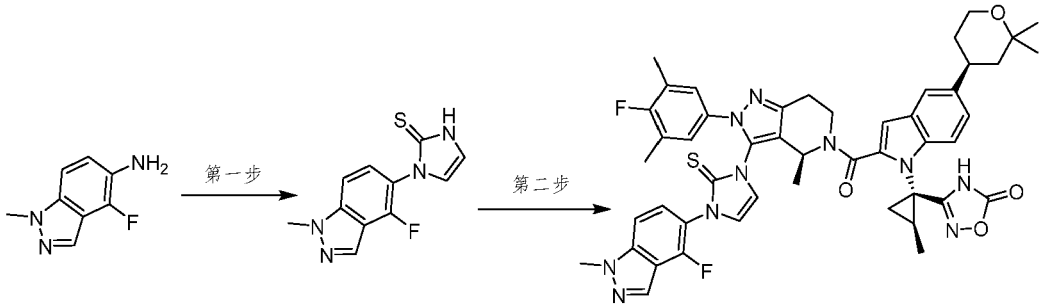
MS m/z (ESI): 247.1[M+1].

第二步：3-（（1S，2S）-1-（5-（（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（（4S）-3-（4-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-3-氧代-2,4-二氮杂双环[3.1.0]己-2-基）2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H 吡唑[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

以中间体 C 为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 897.4[M+1].

实施例 23



第一步：1-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-1,3-二氢-2H-咪唑-2-硫酮

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].

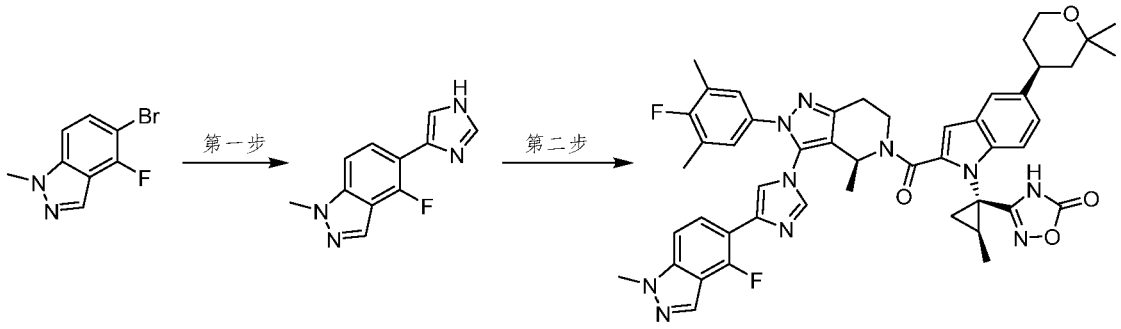
第二步：3-（（1S，2S）-1-（5-（（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-硫氧基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

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].

Conjupro EX1006
Page 111 of 373

实施例 24



第一步：4-氟-5-（1H-咪唑-4-基）-1-甲基-1H-吲唑

以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑为原料，参照 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2001, vol. 11, # 16, p. 2061 – 2065，得到目标产物。

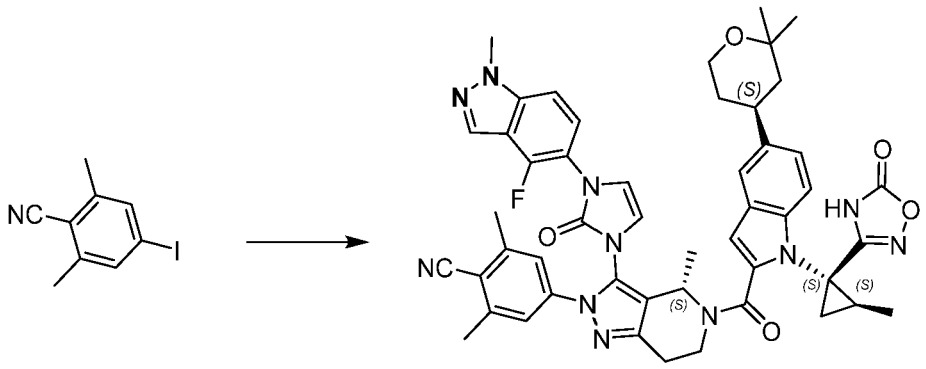
MS m/z (ESI): 217.1[M+1].

第二步：3-((1S，2S)-1-（5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（4-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-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）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

以中间体 C 为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 867.4[M+1].

实施例 25



第一步：4-((S)-5-（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-羰基）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H 吡唑并[4,3]吡啶-2-基）-2,6-二甲基苄腈

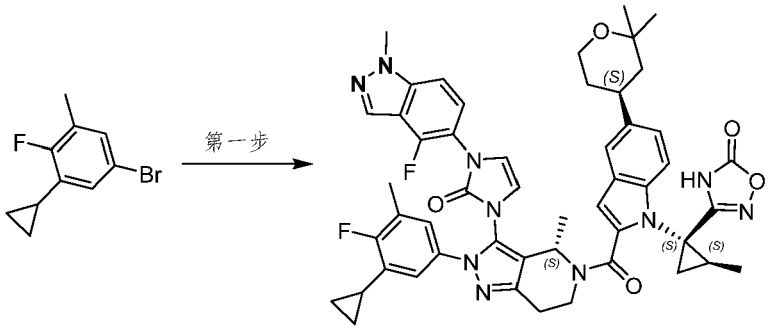
参照中间体 B 第三步，以 4-碘-2,6-二甲基苄腈代替 2-氟-5-碘-1,3-二甲基苯

Conjupro EX1006
Page 112 of 373

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 26

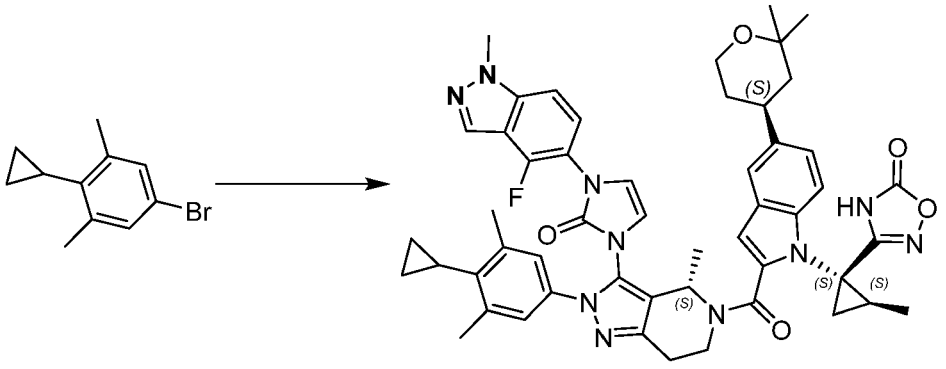


第一步： 3-（（1S，2S）-1-（2-（（（S）-2-（3-环丙基-4-氟-5-甲基苯基）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基）-5-（（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

参照中间体 B 第三步，以 5-溴-1-环丙基-2-氟-3-甲苯代替 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): 909.4[M+1].

实施例 27



第一步：3-（（1S，2S）-1-（2-（（（S）-2-（4-环丙基-3,5-二甲基苯基）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-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-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-恶二唑-5（4H）-酮

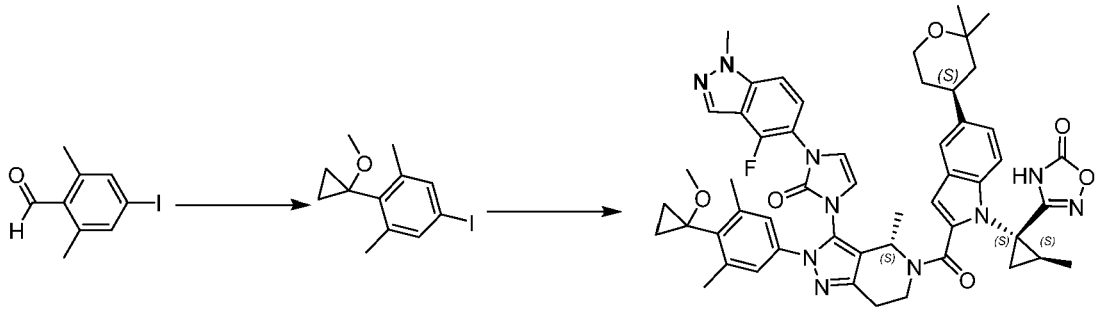
参照中间体 B 第三步，以 5-溴-2-环丙基-1,3-二甲基苯代替 2-氟-5-碘-1,3-二甲基苯合成中间体，后参照中间体 E 和实施例 1（以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑

Conjupro EX1006
Page 113 of 373

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): 905.4[M+1].

实施例 28



第一步：5-碘-2-（1-甲氧基环丙基）-1,3-二甲基苯

以 4-碘-2,6-二甲基苯甲醛为原料，参照 WO2020/201079 合成目标产物。

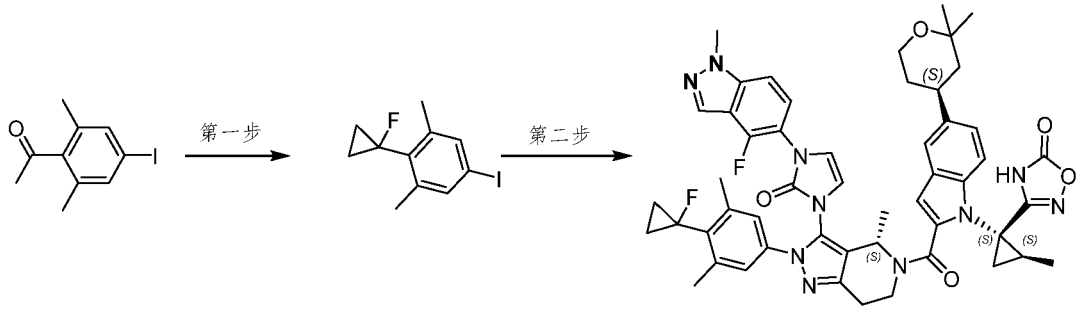
MS m/z (ESI): 303.0[M+1].

第二步：3-（（1S，2S）-1-（5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）2-（4-（1-甲氧基环丙基）-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H 吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

参照中间体 B 第三步，以 5-碘-2-（1-甲氧基环丙基）-1,3-二甲基苯代替 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): 935.4[M+1].

实施例 29



第一步：2-（1-氟环丙基）-5-碘-1,3-二甲基苯

以 1-（4-碘-2,6-二甲基苯基）乙烷-1-酮为原料，参照 Chemical Communications, 1996, # 10, p. 1103 – 1104，得到目标产物。

Conjupro EX1006
Page 114 of 373

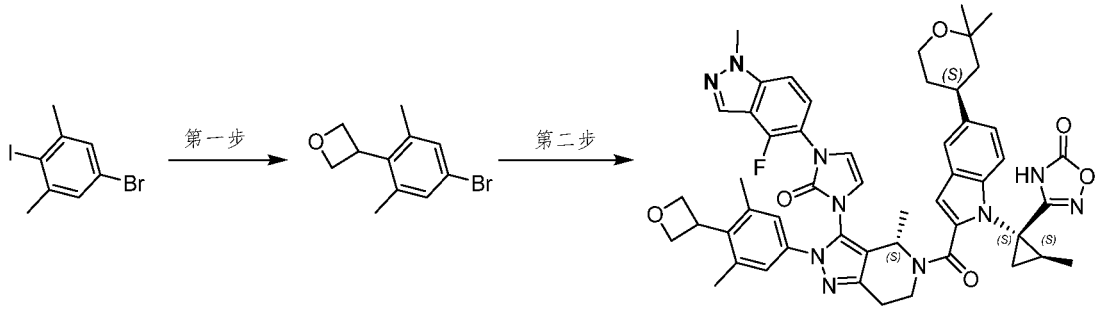
MS m/z (ESI): 291.0[M+1].

第二步：3-（（1S，2S）-1-（5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）2-（4-（1-氟环丙基）-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H 吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

参照中间体 B 第三步，以 2-（1-氟环丙基）-5-碘-1,3-二甲基苯代替 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): 923.4[M+1].

实施例 30



第一步：3-（4-溴-2,6-二甲基苯基）氧杂环丁烷

以 5-溴-2-碘-1,3-二甲基苯为原料，参照 WO2021/155320, 2021, A1 Page/Page column 71; 115-116，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 241.0[M+1].

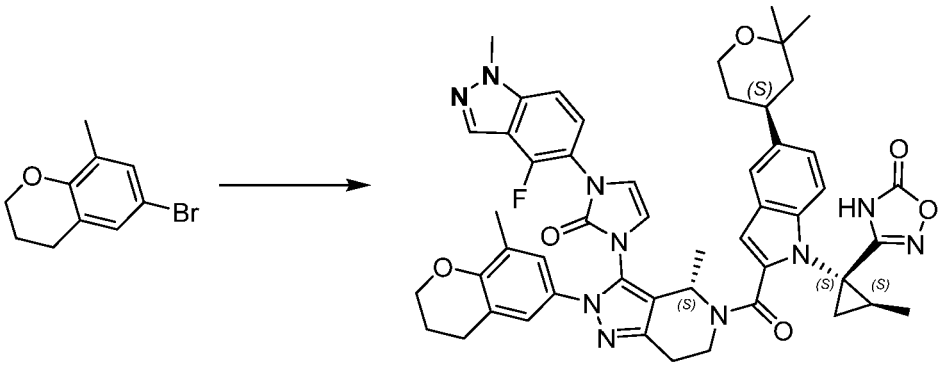
第二步：3-（（1S，2S）-1-（2-（（（S）-2-（3,5-二甲基-4-（氧杂环丁烷-3-基）苯基）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基）-5-（（（S）-2,2-二甲基四氢-2H 吡喃-4-基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

参照中间体 B 第三步，以 3-（4-溴-2,6-二甲基苯基）氧杂环丁烷代替 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): 921.4[M+1].

实施例 31

Conjupro EX1006
Page 115 of 373

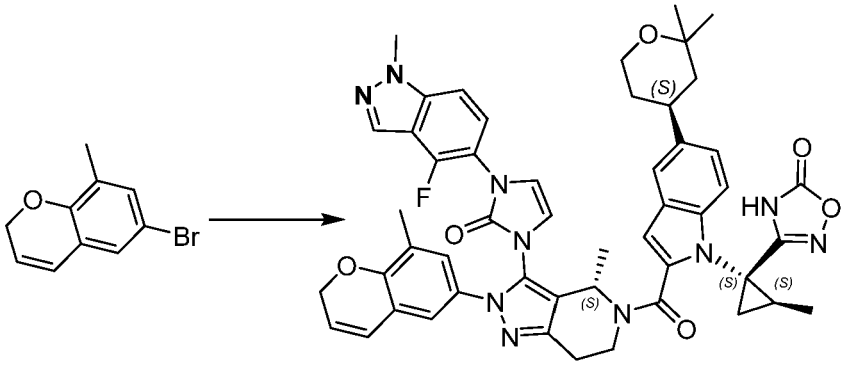


第一步：3-（(1S，2S)-1-（5-(((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-4-甲基-2-（8-甲基色满-6-基）-4,5,6,7-四氢-2H 吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

参照中间体 B 第三步，以 6-溴-8-甲基-罗马烯代替 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): 907.4[M+1].

实施例 32



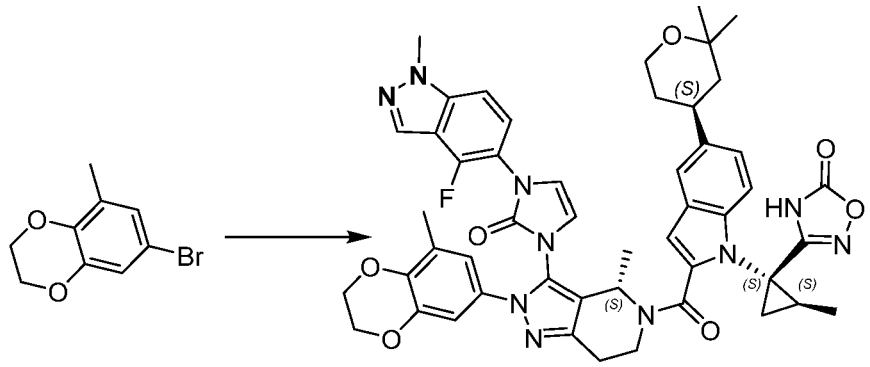
第一步：3-（(1S，2S)-1-（5-(((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-4-甲基-2-（8-甲基-2H-甲烯-6-基）-4,5,6,7-四氢-2H 吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

参照中间体 B 第三步，以 6-溴-8-甲基-2H-色烯代替 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): 905.4[M+1].

实施例 33

Conjupro EX1006
Page 116 of 373

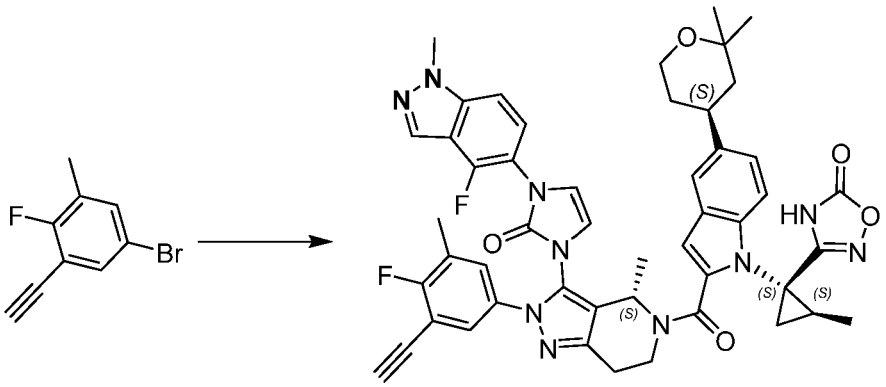


第一步：3-((1S，2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(S)-3-(3-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-2-(8-甲基-2,3-双氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基)-4,5,6,7-四氢-2H 吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-恶二唑-5(4H)-酮

参照中间体 B 第三步，以 7-溴-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶嗪代替 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): 909.4[M+1].

实施例 34



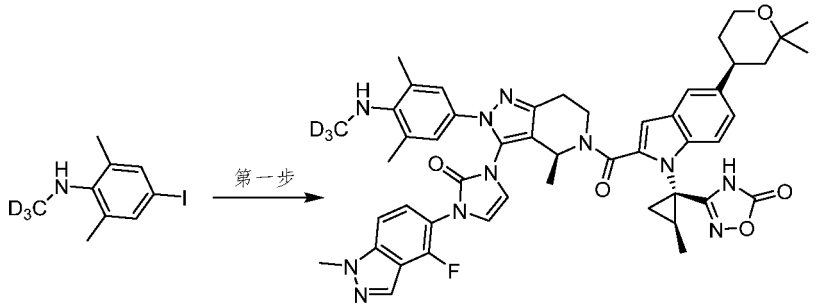
第一步：3-((1S，2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(S)-2-(3-乙炔基-4-氟-5-甲基苯基)-3-(3-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H 吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-恶二唑-5(4H)-酮

参照中间体 B 第三步，以 5-溴-1-乙炔基-2-氟-3-甲苯代替 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): 893.4[M+1].

Conjupro EX1006
Page 117 of 373

实施例 35

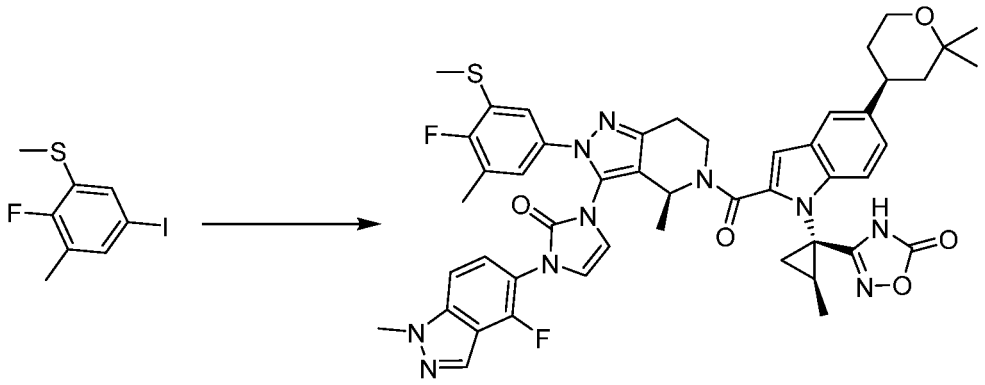


第一步：3-((1S，2S)-1-(2-((S)-2-(3,5-二甲基-4-((甲基-d3)氨基)苯基)-3-(3-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基)-5-((S-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-恶二唑-5(4H)-酮

参照中间体 B 第三步，以 4-碘-2,6-二甲基-N-（甲基-d3）苯胺代替 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): 897.4[M+1].

实施例 36



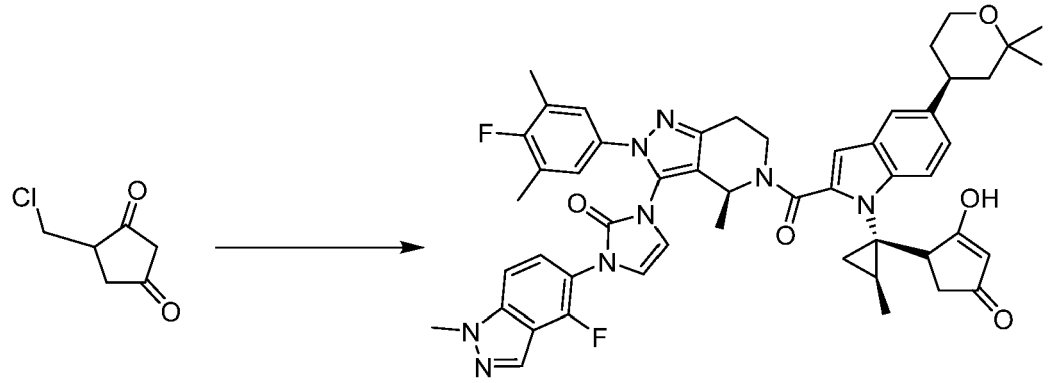
第一步：3-((1S，2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(S)-3-(3-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)2-(4-氟-3-甲基-5-(甲硫基）苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H 吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-恶二唑-5(4H)-酮

参照中间体 B 第三步，以 2-氟-5-碘-3-甲基（硫甲基）苯代替 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): 915.4[M+1].

Conjupro EX1006
Page 118 of 373

实施例 37

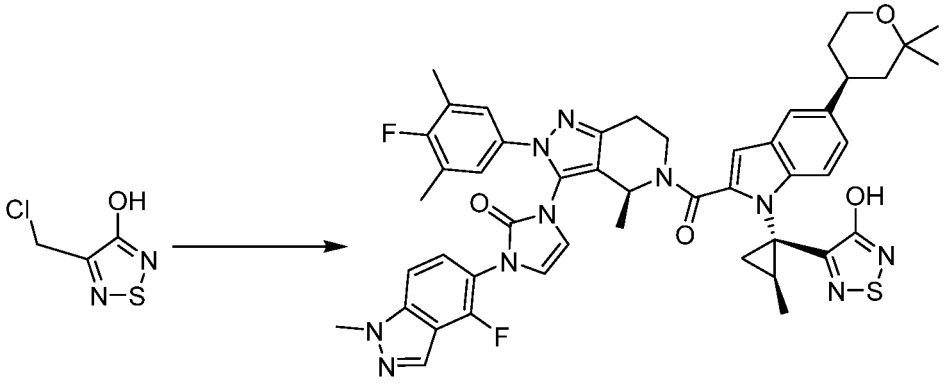


第一步：1-（（S）-5-（5-（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1-（1S，2S）-1-（（R）-2-羟基-4-氧代环戊-2-烯-1-基）-2-甲基环丙基）-1H-吲哚-2-羰基）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3]吡啶-3-基）-3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮

参照中间体 A 第二步，以 4-（氯甲基）环戊烷-1,3-二酮代替 2-氯乙腈合成中间体，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 38



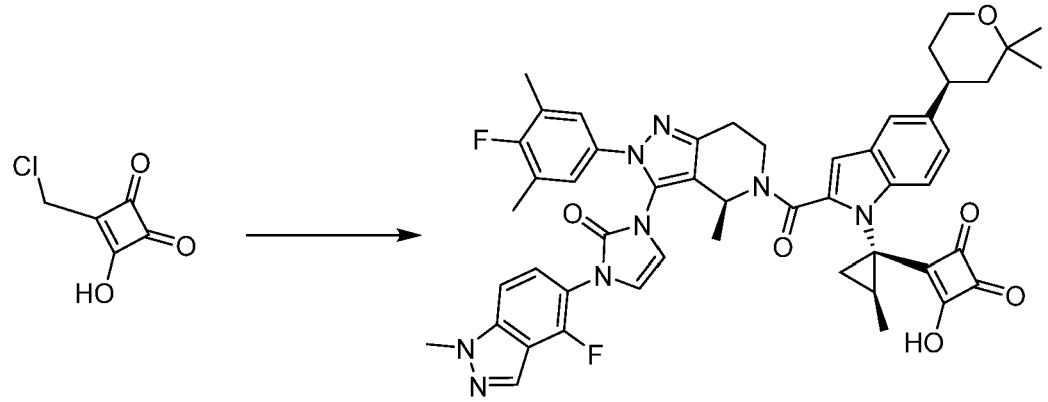
第一步：1-（（S）-5-（5-（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1-（（1S，2S）-1-（4-羟基-1,2,5-噻二唑-3-基）-2-甲基环丙基）-1H-吲哚-2-羰基）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡喃并[4,3-c]吡啶-3-基）-3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮

参照中间体 A 第二步，以 4-（氯甲基）-1,2,5-噻二唑-3-醇代替 2-氯乙腈合成中间体，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。

Conjupro EX1006
Page 119 of 373

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

实施例 39

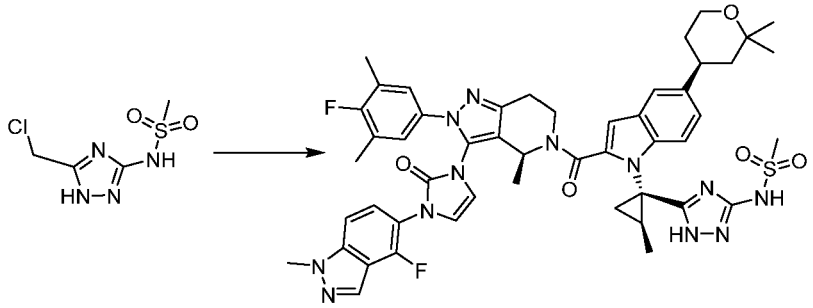


第一步：3-((1S，2S)-1-(5-(((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(S)-3-(3-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2--(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H 吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)2-甲基环丙基)-4-羟基环丁-3-烯-1,2-二酮

参照中间体 A 第二步，以 3-(氯甲基)-4-羟基环丁-3-烯-1,2-二酮代替 2-氯乙腈合成中间体，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 40



第一步：N-(5-((1S，2S)-1-(5-(S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(S)-3-(3-(4-氟-1-甲基-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]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲磺酰胺

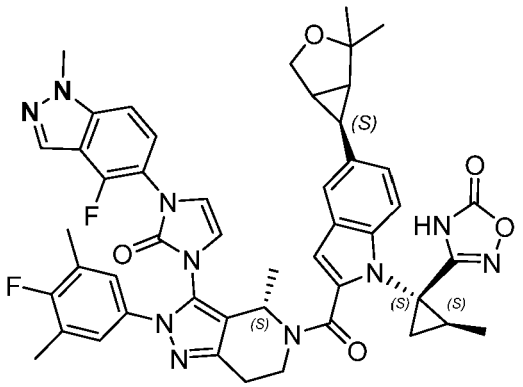
参照中间体 A 第二步，以 N-(5-(氯甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲磺酰胺代替 2-氯乙腈合成中间体，后参照中间体 E 和实施例 1（以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑代替((4-溴-3-氟苯基)亚氨基)二甲基-6-硫酮）合成目标产物。

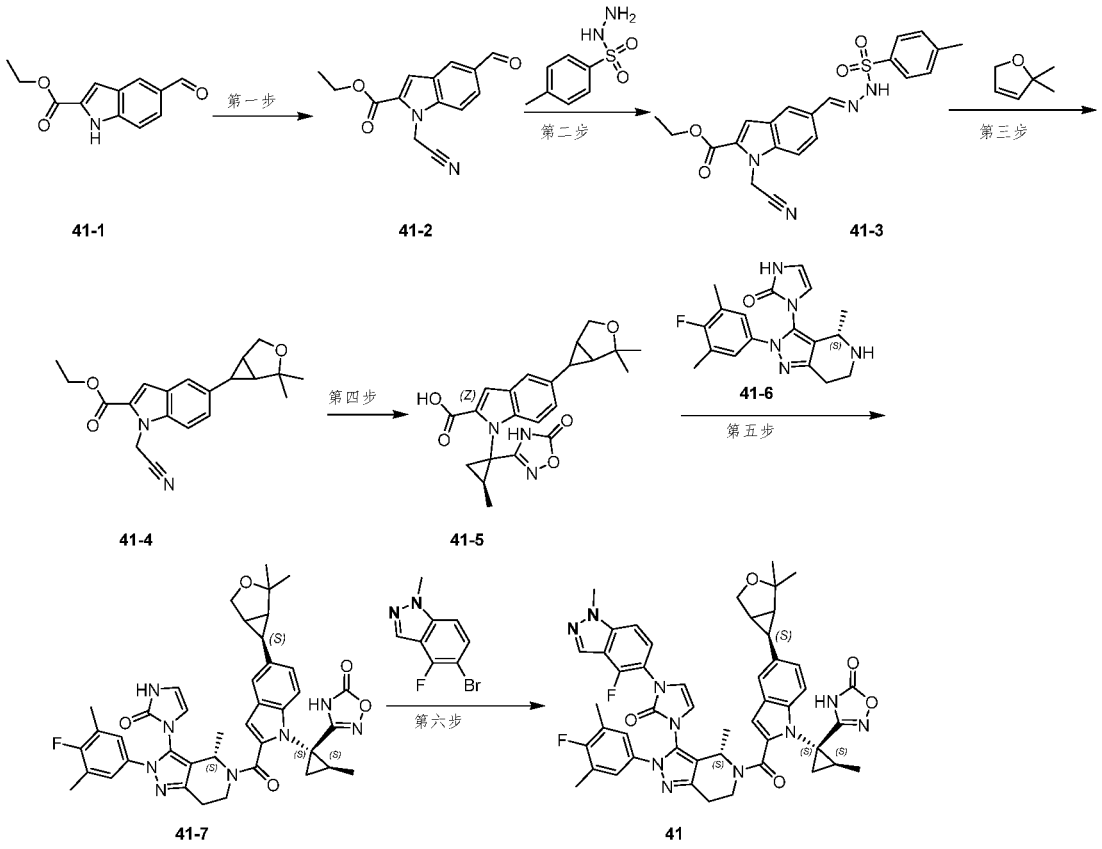
Conjupro EX1006
Page 120 of 373

MS m/z (ESI): 959.4[M+1].

实施例 41

3-（（1S，2S）-1-（5-（（6S）-2,2-二甲基-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基）-2-（（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-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-4,6,7-四氢-2H-吡唑[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二二烯





第一步

1-（氰基甲基）-5-甲酰基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

Conjupro EX1006
Page 121 of 373

参考中间体 **A** 第二步的合成条件，得到标题产物 1-（氰基甲基）-5-甲酰基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 **41-2**，

MS m/z (ESI):257.1 [M+1].

第二步

（E）-1-（氰基甲基）-5-（(2-甲苯磺酰肼亚基）甲基）-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

将 1-（氰基甲基）-5-甲酰基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 **41-2**（3.2 g, 12.5 mmol）, 4-甲基苯磺酰肼(2.33 g,12.5 mmol)和四氢呋喃（50 mL）的混合物在室温搅拌 12 小时，反应完毕，减压浓缩干，粗品直接用于下一步，得到标题产物（E）-1-（氰基甲基）-5-（(2-甲苯磺酰肼亚基）甲基）-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 **41-3**（5.7 g, 粗品）

MS m/z (ESI):425.1 [M+1].

第三步

1-（氰基甲基）-5-（2,2-二甲基-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基）-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

向（E）-1-（氰基甲基）-5-（(2-甲苯磺酰肼亚基）甲基）-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 **41-3**(5.7 g, 13.44 mmol)的四氢呋喃 (50 mL)溶液中加入钠氢(60%, 538 mg,13.44 mmol)， 60 °C 搅拌 1 小时，冷却，过滤，滤液减压浓缩干得到残余物。将残余物用二氯甲烷（20 mL）溶解，然后滴加到 2,5-二氢-2,2-二甲基呋喃(1.32 g, 13.44 mmol)，碘化锌(41 mg, 0.13 mmol)的二氯甲烷（15 mL）溶液中，室温搅拌 1 小时，加水，二氯甲烷（50 mL*3）萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，然后柱层析分离，得到标题产物 1-（氰基甲基）-5-(2,2-二甲基-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 **41-4**（900 mg），产率：19.8%

MS m/z (ESI):339.2 [M+1].

第四步

5-（2,2-二甲基-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基）-1-（(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

参考中间体 **A** 的合成条件，得到标题产物 5-（2,2-二甲基-3-氧杂双环[3.1.0]

Conjupro EX1006
Page 122 of 373

己烷-6-基）-1-（（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 **41-5**，

MS m/z (ESI):410.1 [M+1].

第五步

3-（（1S，2S）-1-（5-（（6S）-2,2-二甲基-3-二甲基-3-氧杂双环 3.1.1.0]己烷-6-基）-2-（（S）-2-（4-氟氟代-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-3-（2-氧代-2,3-二氢-1-咪唑-1-基）-4,5,6,6,7-四氢-2-吡唑基-4,3-c]吡啶-5-羰基-1-苄基-1-基-4,3-吡啶-5-羰基 1-1-1-1-乙烯基-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

参考中间体 E 的合成条件，得到标题产物 3-（（1S，2S）-1-（5-（（6S）-2,2-二甲基-3-二甲基-3-氧杂双环 3.1.1.0]己烷-6-基）-2-（（S）-2-（4-氟氟代-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-3-（2-氧代-2,3-二氢-1-咪唑-1-基）-4,5,6,6,7-四氢-2-吡唑基-4,3-c]吡啶-5-羰基-1-苄基-1-基-4,3-吡啶-5-羰基 1-1-1-1-乙烯基-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮 **41-6**，

MS m/z (ESI):733.3 [M+1].

第六步

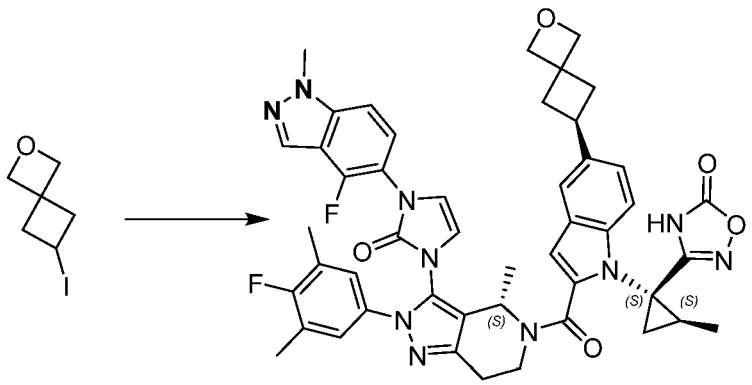
3-（（1S，2S）-1-（5-（（6S）-2,2-二甲基-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基）-2-（（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,6,7-四氢-2H-吡唑[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二二烯

参考实施例 1 的合成条件，然后手性拆分，得到标题产物 3-（（1S，2S）-1-（5-（（6S）-2,2-二甲基-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基）-2-（（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-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-4,6,7-四氢-2H-吡唑[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二二烯 **41**

MS m/z (ESI):881.4 [M+1].

实施例 42

Conjupro EX1006
Page 123 of 373

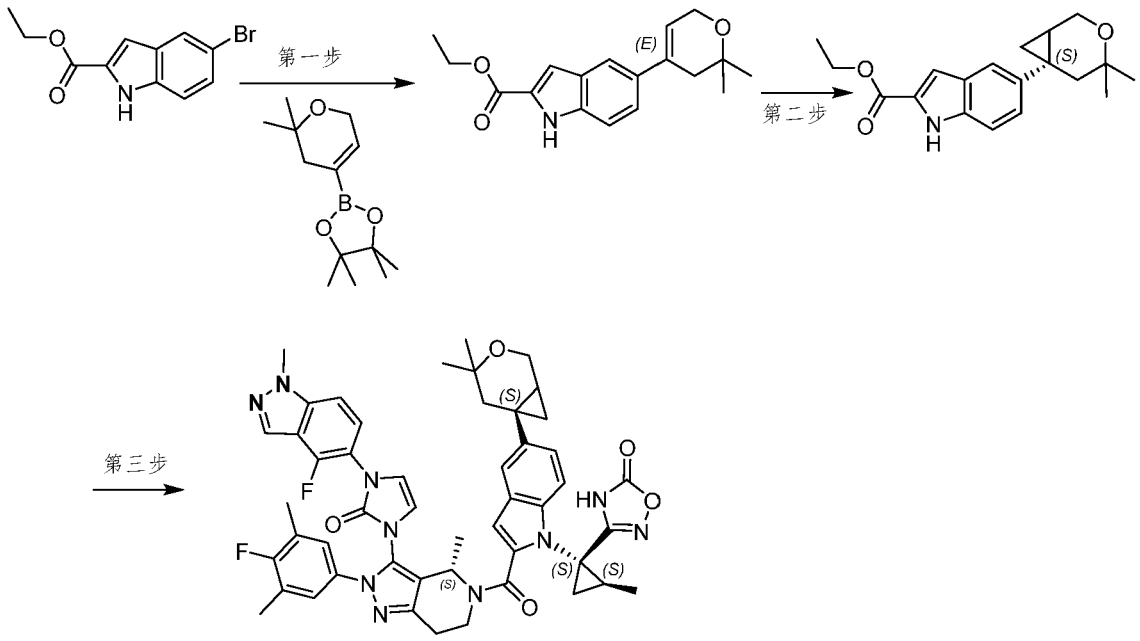


第一步：3-（(1S，2S）-1-（2-（(S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基）-5-（2-氧螺[3.3]庚烷-6-基）-1H-吲哚-1-基）2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

参照中间体 A 第一步，以 6-碘-2-氧杂螺[3.3]庚烷代替 4-碘-2 ,2-二甲基四氢吡喃合成中间体，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): 867.4[M+1].

实施例 43



第一步：5-（2,2-二甲基-3,6-二氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

将 5-溴-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (0.3 g, 1.12 mmol) 、2-（2,2-二甲基-3,6-二氢-2H-吡喃-4-基）-4,4,5-5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷 (266.46 mg, 1.12 mmol) 和碳酸

Conjupro EX1006
Page 124 of 373

钠 (355.79 mg, 3.36 mmol) 溶解于 1'4-二氧六环(12 mL) 和水(4 mL) 中，氮气保护下，加入二三苯基二氯化钯(39.27 mg, 55.95 μmol) 。混合物于 90°C 下搅拌反应 5 小时。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（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 50：50 洗脱），得到目标产物(0.28 g, 产率 84%)。

MS m/z (ESI): 300.2[M+1].

第二步：5-（（6S）-4,4-二甲基-3-氧杂双环[4.1.0]庚烷-6-基）-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

将三甲基碘化亚砜(617.51 mg, 2.81 mmol) 溶解于二甲基亚砜(10 mL) 中，在氮气保护下加入钠氢(112.23 mg, 2.81 mmol，60%w/w) 。混合物于 25°C 下搅拌反应 1 小时。后在 0°C 下，加入 5-（2,2-二甲基-3,6-二氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(0.28 g, 935.32 μmol)。混合物于 25°C 下搅拌反应 12 小时。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（30mL×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），得到目标产物 (0.13 g,产率 44%) 。产物经手性分离得到 5-（（6S）-4,4-二甲基-3-氧杂双环[4.1.0]庚烷-6-基）-1H-吲哚-2-羧酸乙酯（46mg）

MS m/z (ESI): 314.2[M+1].

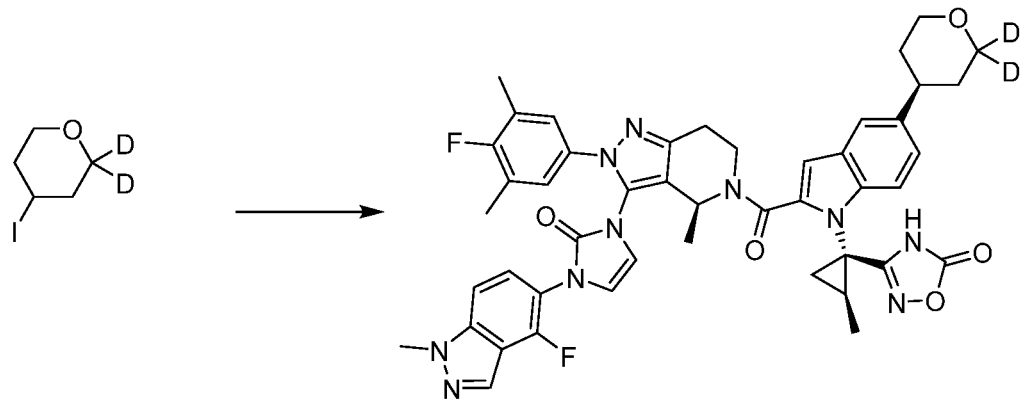
第三步：3-（（1S，2S）-1-（5-（（6S）-4,4-二甲基-3-氧杂双环[4.1.0]庚烷-6-基）-2-（（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

参照中间体 A 第二步，以 5-（（6S）-4,4-二甲基-3-氧杂双环[4.1.0]庚烷-6-基）-1H-吲哚-2-羧酸乙酯代替（S）-5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-羧酸乙酯合成中间体，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 44

Conjupro EX1006
Page 125 of 373

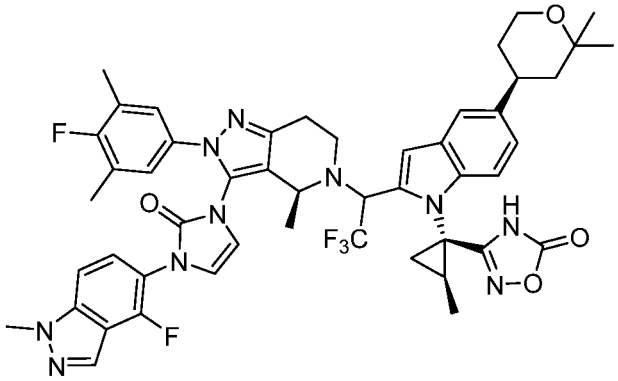


第一步：3-（（1S，2S）-1-（2-（（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基）-5-（（S-四氢-2H-吡喃-4-基-2,2-d2）-1H-吲哚-1-基）2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

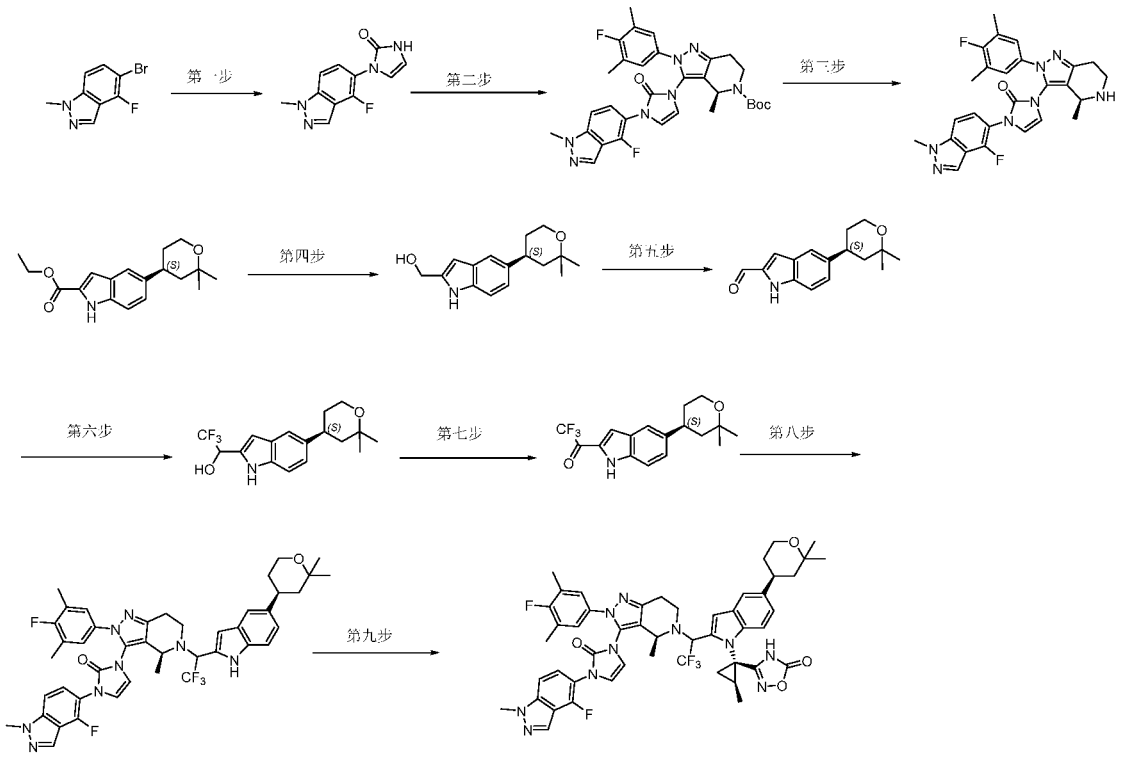
参照中间体 A 第一步，以 4-碘代四氢-2H-吡喃-2,2-d2 代替 4-碘-2 ,2-二甲基四氢吡喃合成中间体，后参照中间体 E 和实施例 1（以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑代替（（4-溴-3-氟苯基）亚氨基）二甲基-6-硫酮）合成目标产物。

MS m/z (ESI): 857.4[M+1].

实施例 45



Conjupro EX1006
Page 126 of 373



第一步：1-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮

室温下，将 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑（2.29 g , 10 mmol）, 1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮（0.84 g , 10 mmol）,碘化亚铜（1.91 g, 10 mmol）,磷酸钾（3.92 g, 20 mmol）和 N,N,N',N'-四甲基乙二胺（1.16 g, 10 mmol）溶解于甲苯（30 mL）,置换氮气，加热回流 24 小时，冷却至室温，过滤，滤渣用乙酸乙酯（30 mL）洗涤，有机相用饱和食盐水洗涤（20 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱子纯化（二氯甲烷：甲醇 = 20：1）得到 1-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮（1.28 g, 产率: 55%）

MS m/z (ESI): 233.1[M+H]+.

第二步：（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-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-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯

室温下，将 1-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮（1.28 g, 5.5 mmol）,（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（2.41 g, 5.5 mmol）, 碘化亚铜（1.05 g, 5.5 mmol）, 磷酸钾（2.16 g, 11 mmol）和 N,N,N',N'-四甲基乙二胺（0.64 g, 5.5 mmol）溶解于

Conjupro EX1006
Page 127 of 373

甲苯（30 mL）,置换氮气，加热回流 24 小时，冷却至室温，过滤，滤渣用乙酸乙酯（20 mL）洗涤，有机相用饱和食盐水洗涤（20 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱子纯化（二氯甲烷：甲醇 = 20：1）得到（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-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-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯（1.26 g, 产率: 39%）

MS m/z (ESI): 590.2[M+H]+.

第三步：（S） -1-（4-氟-1-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

室温下，将 S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-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-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯（1.26 g, 2.15 mmol）溶解于二氯甲烷（25 mL），然后加入三氟乙酸（6 mL），室温下搅拌 2 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（15 mL×2）， 饱和食盐水洗涤（20 mL×2）， 有机相用无水硫酸钠干燥， 过滤， 旋干， 得到（S）-1-（4-氟-1-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（1.0 g, 产率: 95%）

MS m/z (ESI): 490.2[M+H]+.

第四步：（S） -（5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基）甲醇

冰浴下， 将 （S）-5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-羧酸乙酯（3.01 g, 10 mmol）溶解于四氢呋喃 （30 mL）,置换氮气， 然后缓慢加入四氢锂铝（0.76 g, 20 mmol），冰浴下搅拌 2 小时， LCMS 指示反应结束， 反应液用乙酸乙酯（50 mL）淬灭，然后用饱和食盐水洗涤， 有机相用无水硫酸钠干燥， 过滤， 旋干， 残留物用 Flash 柱子纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 10：1-3：1 进行洗脱 ）得到（S） -（5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基）甲醇（2.07 g, 产率: 80%）

MS m/z (ESI): 260.2[M+H]+.

第五步：（S） -5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-甲醛

室温下， 将 （S） -（5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基）

Conjupro EX1006
Page 128 of 373

甲醇（2.07 g, 8mmol）溶解于二氯甲烷 （30 mL）,然后加入 Dess-Martin(6.78 g, 16 mmol), 室温搅拌 2 小时， LCMS 指示反应结束，反应液用饱和碳酸氢钠溶液（30 mL）淬灭，然后用二氯甲烷萃取（25 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 Flash 柱子纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 10：1-5：1 进行洗脱 ）得到（S） -5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-甲醛（1.64 g, 产率: 80%）

MS m/z (ESI): 258.2[M+H]+.

第六步：1-（5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基）-2,2,2-三氟乙烷-1-醇

室温下， 将（S） -5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-甲醛（1.64 g, 6.4mmol）溶解于 N,N-二甲基甲酰胺（20 mL），然后加入碳酸钾（1.77 g, 12.8 mmol）和三氟甲基三甲基硅烷（1.82 g, 12.8 mmol），室温搅拌过夜， LCMS 指示反应结束，反应液用水淬灭（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， 得到 1-（5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基）-2,2,2-三氟乙烷-1-醇（1.51 g, 产率: 72%）

MS m/z (ESI): 328.1[M+H]+.

第七步：（S） -1-（5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基）-2,2,2-三氟乙烷-1-酮

室温下， 将 1-（5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基）-2,2,2-三氟乙烷-1-醇（1.51 g, 4.61 mmol）溶解于二氯甲烷 （30 mL）, 然后加入 Dess-Martin(2.93 g, 6.92 mmol), 室温搅 3 小时，LCMS 指示反应结束，反应液用饱和碳酸氢钠溶液（30 mL）淬灭，然后用二氯甲烷萃取（25 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 Flash 柱子纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 10：1-5：1 进行洗脱 ）得到（S） -1-（5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基）-2,2,2-三氟乙烷-1-酮（1.23 g, 产率: 82%）。

MS m/z (ESI): 326.1[M+H]+.

第八步：1-（（4S）-5-（1-（5-（5-（（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基-2-2-2-2-2-氟氟氟乙基）-2-（4-氟代-3,5-3-二甲基苯基）-4-甲基

Conjupro EX1006
Page 129 of 373

4,5-5,6,6,7-四氢-2-二氢-4-吡唑基-4,3-c]吡啶-3-基-3-基-3-（4-氟-1-甲基-1-1-二氢-3-二氢-1-1 1 1 1 1-4-二氢 3-二氢-1 1 1 1 2H-咪唑-2-酮

室温下， 将（S） -1-（5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基）-2,2,2-三氟乙烷-1-酮（1.23 g, 3.78 mmol）和（S） -1-（4-氟-1-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（2.03 g, 4.16 mmol）溶解于四氢呋喃（20 mL），然后加入钛酸四异丙酯（2.15 g, 7.56 mmol），加热至 60° C，反应 2 小时， 冷却至 0° C，然后加入硼氢化钠 （0.29 g, 7.56 mmol），室温搅拌 2 小时， 然后将反应液倒入氨水中，有固体析出， 过滤， 滤渣用乙酸乙酯洗涤， 分液，有机相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， 残留物用用 Flash 柱子纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 10：1-1：1 进行洗脱 ）得到 1-（（4S）-5-（1-（5-（5-（（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基-2-2-2-2-2-氟氟氟乙基）-2-（4-氟代-3,5-3-二甲基苯基）-4-甲基 4,5-5,6,6,7-四氢-2-二氢-4-吡唑基-4,3-c]吡啶-3-基-3-基-3-（4-氟-1-甲基-1-1-二氢-3-二氢-1-1 1 1 1 1-4-二氢 3-二氢-1 1 1 1 2H-咪唑-2-酮（1.27 g, 产率: 42%）。

MS m/z (ESI): 799.3[M+H]+.

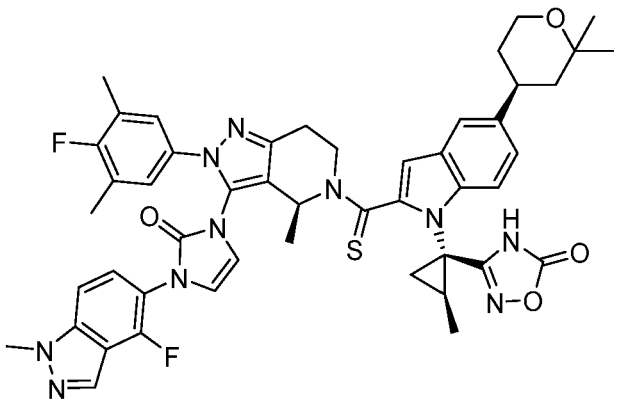
第九步：3-（（1S，2S）-1-（5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（2,2,2-三氟-1-（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑[4,3]吡啶-5-基）乙基）-1H-吲哚基）-1-基）-2-基）-2-甲基环丙基）-1 -1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

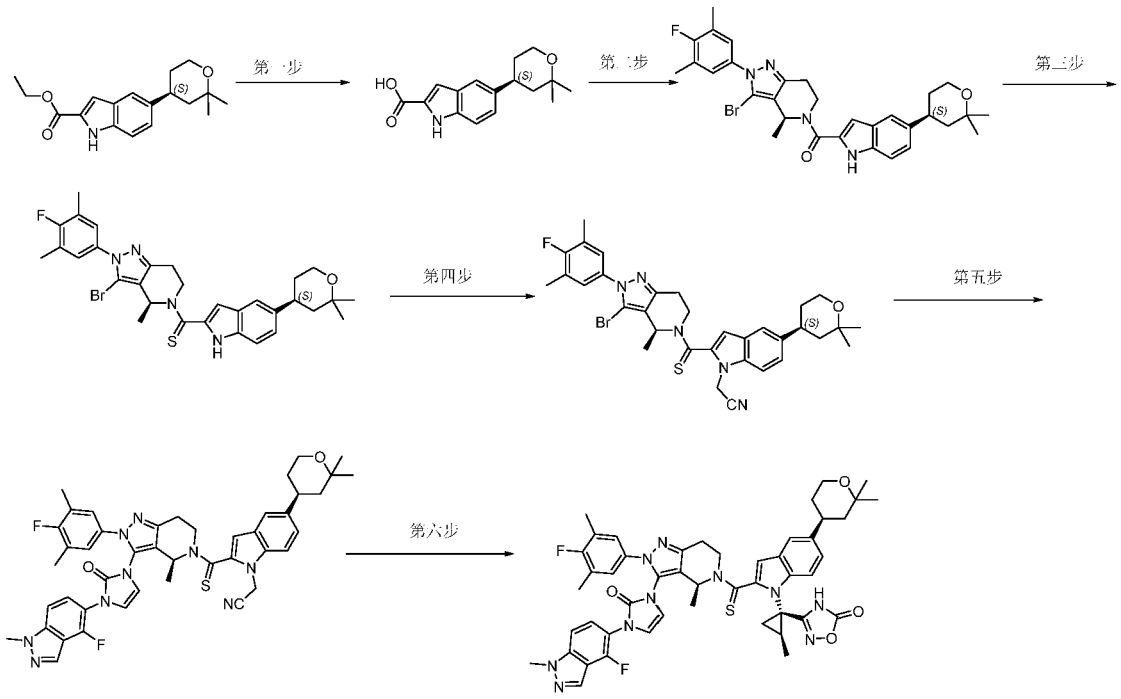
以 1-（（4S）-5-（1-（5-（5-（（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基-2-2-2-2-2-氟氟氟乙基）-2-（4-氟代-3,5-3-二甲基苯基）-4-甲基 4,5-5,6,6,7-四氢-2-二氢-4-吡唑基-4,3-c]吡啶-3-基-3-基-3-(4-氟-1-甲基-1-1-二氢-3-二氢-1-1 1 1 1 1-4-二氢 3-二氢-1 1 1 1 2H-咪唑-2-酮为原料， 参考中间体 A 第二，第三，第四得到 3-（（1S，2S）-1-（5-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（2,2,2-三氟-1-（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-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-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑[4,3]吡啶-5-基）乙基）-1H-吲哚基）-1-基）-2-基）-2-甲基环丙基）-1 -1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮。

MS m/z (ESI): 937.4[M+H]+.

实施例 46

Conjupro EX1006
Page 130 of 373





第一步：（S） -5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-羧酸

以 （S）-5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-羧酸乙酯为原料，参考实施例中间体 A 第五步， 得到（S）-5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-羧酸。

MS m/z (ESI): 274.1[M+H]+.

第二步：（（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-基（5-（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基）甲酮

以（S）-5-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-羧酸和（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]吡啶为原料，

Conjupro EX1006
Page 131 of 373

参考实施例中间体 D 第三步，得到（（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-基（5-（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基）甲酮 。

MS m/z (ESI): 593.2[M+H]+.

第三步：（（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-基（5-（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基）甲硫酮

室温下， 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-基（5-（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基）甲酮（2.97 g, 5 mmol）溶解于甲苯（30 mL）,然后加入劳森试剂（1.01 g, 2.5 mmol）,加热回流 14 小时， 冷却至室温， 过滤， 滤渣用乙酸乙酯洗涤， 有机相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， 残留物用 Flash 柱层析分离 （PE: EA = 2:1）,得到（（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-基（5-（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基）甲硫酮 （1.52 g, 产率: 42%）。

MS m/z (ESI): 609.2[M+H]+.

第四步：2-（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-羰硫基）-5-（（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-1-基）乙腈

以（（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-基（5-（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-2-基）甲硫酮为原料，参考实施例中间体 A 第二步， 得到 2-（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-羰硫基）-5-（（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-1-基）乙腈。

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

第五步： 2-（5-（（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（（（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-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[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）乙腈

以 1-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮和 2-（2-（（（S）

Conjupro EX1006
Page 132 of 373

-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-羰硫基）-5-（（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-1-基）乙腈为原料，参考实施例 45 第一步，得到 2-（5-（（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（（（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-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[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）乙腈。

MS m/z (ESI): 800.3[M+H]+.

第六步：3-（（1S，2S）-1-（5-（（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-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-吡喃[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚）-2-甲基环丙基）-1,2,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

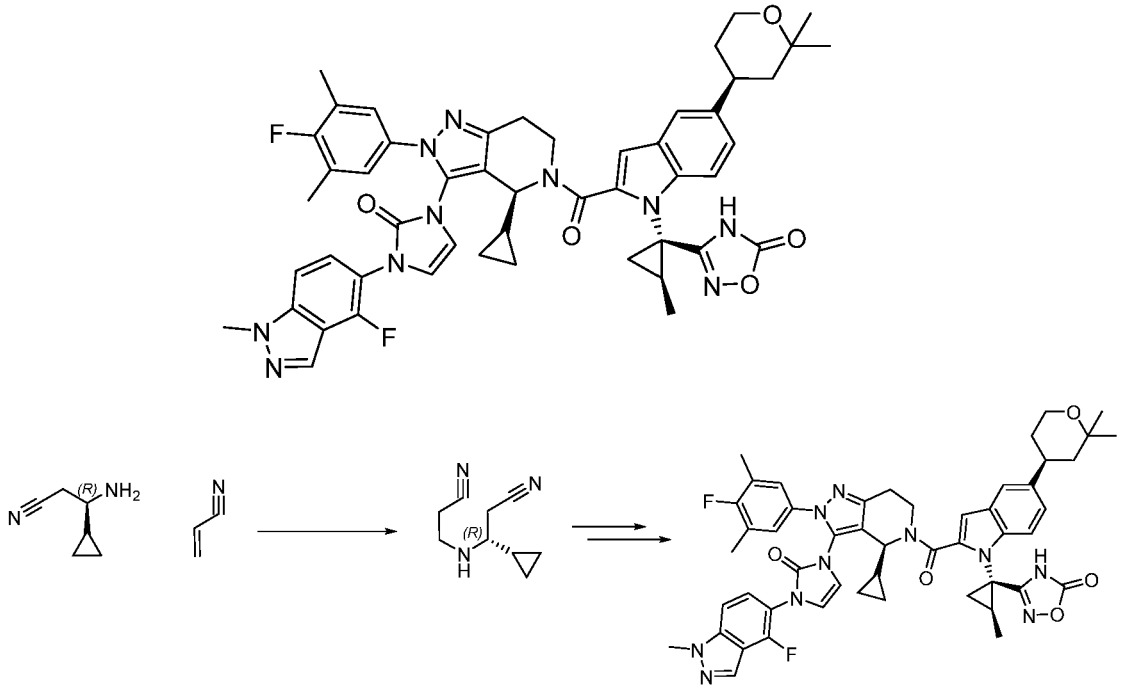
以 2-（5-（（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（（（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H 吡唑[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）乙腈为原料， 参考中间体 A 第三步，第四步得到 3-（（1S，2S）-1-（5-（（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡喃[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚）-2-甲基环丙基）-1,2,2,4-恶二唑-5（4H）-酮。

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

实施例 47

3-（（1S，2S）-1-（2-（（（S）-4-环丙基-3-（3-（4-氟代-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢二氢-1H-咪唑-1-基）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4,5,6,7-四氢-2-二甲基苯酚-3,3-吡啶-5-羰基-5-5-5-5-（S）-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-恶二唑 5（4H）-酮

Conjupro EX1006
Page 133 of 373



第一步：（R） -3-（(2-氰基乙基）氨基）-3-环丙基丙腈

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].

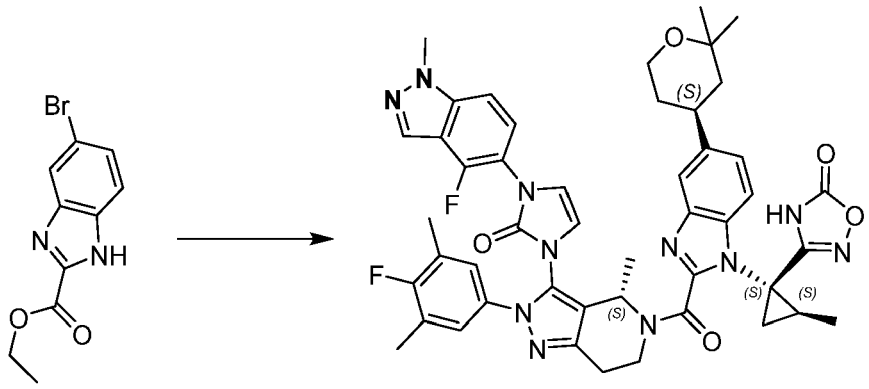
第二步：3-（(1S，2S）-1-（2-（((S）-4-环丙基-3-（3-（4-氟代-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4,5,6,7-四氢-2-二甲基苯酚-3,3-吡啶-5-羰基-5-5-5-5-（S）-5-（(((S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-1H-吲哚-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑 5（4H）-酮

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 3-（(1S，2S）-1-（2-（((S）-4-环丙基-3-（3-（4-氟代-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢二氢-1H-咪唑-1-基）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4,5,6,7-四氢-2-二甲基苯酚-3,3-吡啶-5-羰基-5-5-5-5-（S）-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-恶二唑 5（4H）-酮

MS m/z (ESI): 909.3[M+1].

实施例 48

Conjupro EX1006
Page 134 of 373



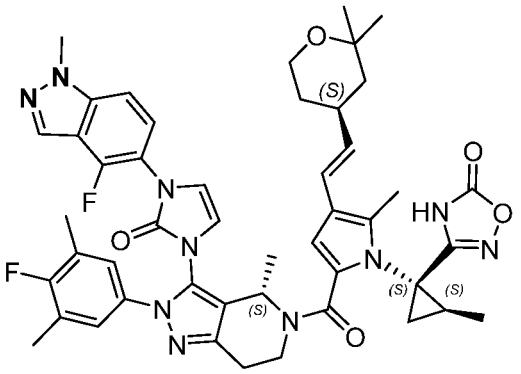
第一步：3-（（1S，2S）-1-（5-（（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-2--（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H 吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-苯并[d]咪唑-1-基]-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

参照中间体 A 第一步，以 5-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-羧酸乙酯代替 5-溴吲哚-2-甲酸乙酯合成中间体，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): 884.4[M+1].

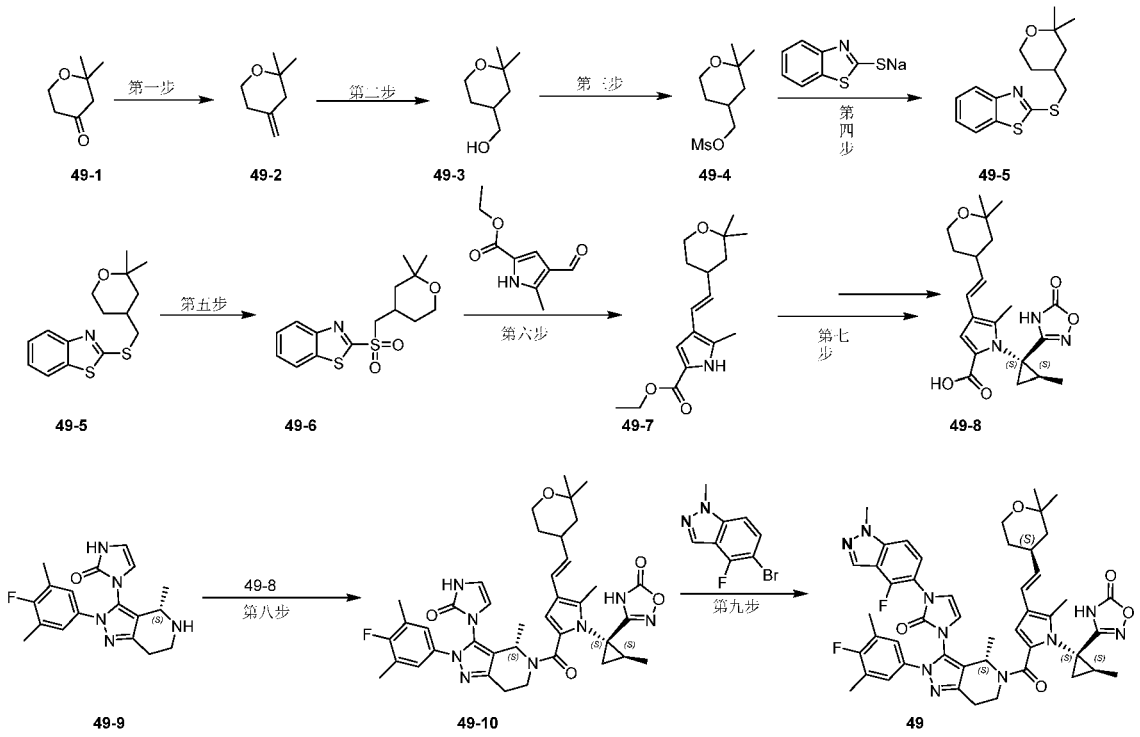
实施例 49

3-（（1S，2S）-1-（3-（（E）-2-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）乙烯基）-5-（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-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）-2-甲基-1H-吡咯-1-基）2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮



49

Conjupro EX1006
Page 135 of 373



第一步

2,2-二甲基-4-亚甲基四氢-2H-吡喃

向甲基三苯基溴化鏻(27.9 g, 78.13 mmol)的二甲基亚砜（300 mL）溶液中加入叔丁醇钾(8.75 g, 78.13 mmol)，室温搅拌 1 小时，然后加入 2,2-二甲基四氢-4H-吡喃-4-酮 **49-1**(5 g, 39.06 mmol)在 80 摄氏度搅拌 12 小时，加水，二氯甲烷萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，然后柱层析分离，得到标题产物 2,2-二甲基-4-亚甲基四氢-2H-吡喃 **49-2**（3.5 g ）,产率：71%

MS m/z (ESI): 127.1[M+1].

第二步

（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）甲醇

向 2,2-二甲基-4-亚甲基四氢-2H-吡喃 **49-2**（3.5 g, 27.78 mmol)）的四氢呋喃（50 mL）溶液中滴加硼烷-四氢呋喃溶液（55.6 mL,55.6 mmol，1M），然后 70 摄氏度搅拌 1 小时，冷却，加甲醇淬灭，然后滴加氢氧化钠水溶液（2N, 27.8 mL）和双氧水（30 %，12 mL）室温搅拌 2 小时，加水，二氯甲烷萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，然后柱层析分离，得到标题产物（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）甲醇 **49-3**（2.7 g）,产率：67%

MS m/z (ESI): 145.1 [M+1].

Conjupro EX1006
Page 136 of 373

第三步

（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）甲基甲磺酸盐

在 25 mL 反应瓶中将（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）甲醇 **49-3** (2.7 g, 18.75 mmol)，三乙胺 (3.8 g, 37.5 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)，然后滴加甲磺酰氯(3.2 g, 28.13 mmol)，反应液室温搅拌 3 小时。停止反应，加水(50 mL)淬灭反应，用二氯甲烷(50 mL×3)萃取，合并有机相用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，得到标题产物（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）甲基甲磺酸盐 **49-4**（3 g，粗品）。

MS m/z (ESI):223.1 [M+1].

第四步

2-（((2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）甲基）硫代）苯并[d]噻唑

将 2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）甲基甲磺酸盐 **49-4**（3 g，13.51 mmol），巯基苯并噻唑钠（5.1 g，27.02 mmol），甲苯（50 mL）,水（20 mL）的混合物在 80 摄氏度搅拌 12 小时，冷却，加水，二氯甲烷萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，然后柱层析分离，得到标题产物 2-（((2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）甲基）硫代）苯并[d]噻唑 **49-5**（1.4 g），产率：35%

MS m/z (ESI):294.1 [M+1].

第五步

2-（((2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）甲基）磺酰基）苯并[d]噻唑

向 2-（((2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）甲基）硫代）苯并[d]噻唑 **49-5**（1.4 g,4.77 mmol）的二氯甲烷（15 mL）溶液中加入间氯过氧苯甲酸（1.6 g, 9.56 mmol），然后室温搅拌过夜，加饱和碳酸氢钠水溶液，二氯甲烷萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，然后柱层析分离，得到标题产物 2-（((2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）甲基）磺酰基）苯并[d]噻唑 **49-6**（1.1 g）,产率：71%

MS m/z (ESI): 326.1[M+1].

第六步

（E）-4-（2-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）乙烯基）-5-甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯

向-40 摄氏度的 2-（((2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）甲基）磺酰基）苯并

Conjupro EX1006
Page 137 of 373

[d]噻唑 **49-6**（1.1 g,3.38 mmol）四氢呋喃（15 mL）溶液中滴加双三甲基硅基胺基锂（6.8 mL, 6.8 mmol,1M）,搅拌 0.5 小时后加入 4-甲酰基-5-甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯（612 mg,3.38 mmol），继续搅拌 2 小时，然后加饱和氯化铵水溶液淬灭，二氯甲烷萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，然后柱层析分离，得到标题产物（E）-4-（2-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）乙烯基）-5-甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯 **49-7**（400 mg）,产率：41%

MS m/z (ESI):292.2 [M+1].

第七步

4-（（E）-2-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）乙烯基）-5-甲基-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-吡咯-2-羧酸

参考中间体 A 的合成条件，得到标题产物 4-（（E）-2-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）乙烯基）-5-甲基-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-吡咯-2-羧酸 **49-8**

MS m/z (ESI): 402.2[M+1].

第八步

3-（（1S，2S）-1-（3-（（E）-2-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）乙烯基）-5-（（S）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-3-（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）-2-甲基-1H-吡咯-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

参考中间体 E 的合成条件，得到标题产物 3-（（1S，2S）-1-（3-（（E）-2-（2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）乙烯基）-5-（（S）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-3-（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）-2-甲基-1H-吡咯-1-基）-2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮 **49-10**

MS m/z (ESI): 725.3[M+1].

第九步

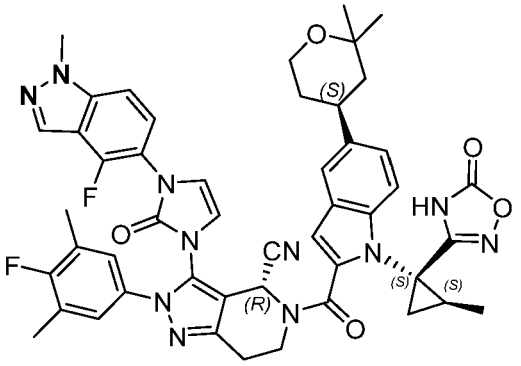
3-（（1S，2S）-1-（3-（（E）-2-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）乙烯基）-5-（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基）-2-甲基-1H-吡咯-1-基）2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

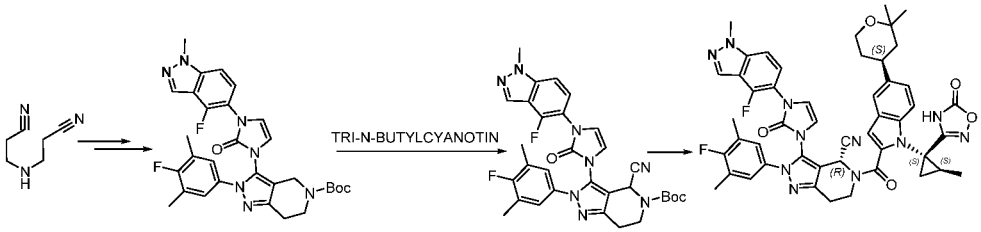
Conjupro EX1006
Page 138 of 373

参考实施例 1 的合成条件，然后手性拆分，得到标题产物 3-（（1S，2S）-1-（3-（（E）-2-（（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）乙烯基）-5-（S）-3-（3-（4-氟-1-甲基-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）-2-甲基-1H-吡咯-1-基）2-甲基环丙基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮 **49**

MS m/z (ESI): 873.4[M+1].

实施例 50





第一步：3-（3-（4-氟-1-甲基-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）-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯

以 3,3'-氮二基二丙腈为原料参考实施例 1 得产品 3-（3-（4-氟-1-甲基-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）-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯

MS m/z (ESI): 576.2[M+1].

第二步：4-氰基-3-（3-（4-氟-1-甲基-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）-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯

在 50 mL 反应瓶中将 3-(3-(4-氟-1-甲基-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）-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧

Conjupro EX1006
Page 139 of 373

酸叔丁酯 (100 mg, 173.73μmol)，4 Å MS(molecular sieves, 120 mg)溶于二氯甲烷(2 mL)，然后分批次加入 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (DDQ) (43.38 mg, 191.10 μmol)，反应液在 25°C 下搅拌 1 小时。然后滴加氰化三丁基锡 ((n-Bu)3SnCN) (137.28 mg, 434.31 μmol)，反应液在 25°C 下搅拌 1 小时。停止反应，加入碳酸氢钠水溶液(2 mL)淬灭反应，用二氯甲烷(2 mL×2)，萃取，合并有机相用饱和氯化钠(2 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，然后拆分得到标题产物 4-氰基-3-（3-（4-氟-1-甲基-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）-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯（60 mg），产率：57.5%。

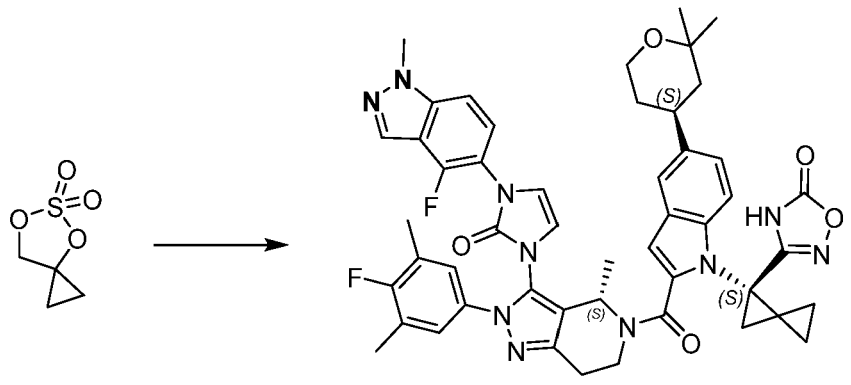
MS m/z (ESI): 601.2 [M+1].

第三步：（R） -5-（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-羰基）-3-（3-（3-氟-甲基-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）-4,6,7-四氢-2H 吡唑[4,3-吡唑]

以 4-氰基-3-（3-（4-氟-1-甲基-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）-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 1 得产品（R） -5-（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-羰基）-3-（3-（3-氟-甲基-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）-4,6,7-四氢-2H 吡唑[4,3-吡唑]。

MS m/z (ESI): 894.3 [M+1].

实施例 51



Conjupro EX1006
Page 140 of 373

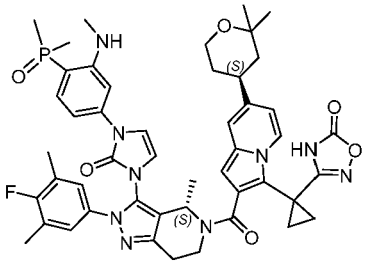
第一步：3-（（S）-1-（5-（S）-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基）-2-（S）-3-（3-（4-（4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H 吡唑并[4,3]吡啶-5-羰基）-1H-吲哚-1-基）螺[2.2]戊-1-基）-1,2,4-恶二唑-5（4H）-酮

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。

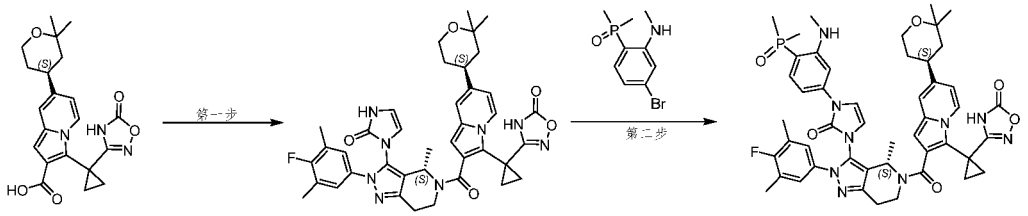
MS m/z (ESI): 895.4[M+1].

实施例 52

3-(1-(2-((S)-3-(3-(4-(二甲基磷基)-3-(甲基氨基)苯基)-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)-7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



52



第一步：3-(1-(7-((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-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)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以(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].

Conjupro EX1006
Page 141 of 373

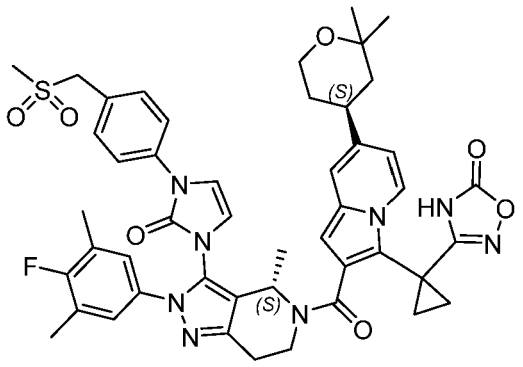
第二步： 3-(1-(2-((S)-3-(3-(4-(二甲基磷基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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。

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

实施例 53

3-(1-(7-((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-(4-((甲磺酰)甲基)苯基)-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)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

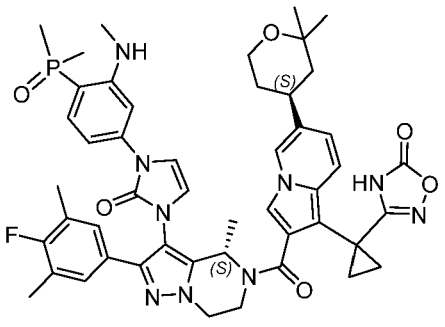


53

以 1-溴-4-((甲磺酰基)甲基)苯和 3-(1-(7-((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-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)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮为原料参考实施例 1 得到目标产物。

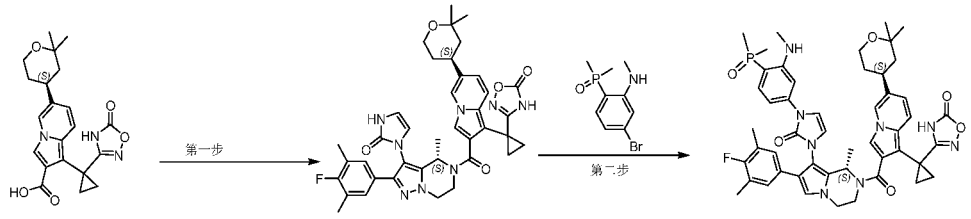
MS m/z (ESI):889.4 [M+1].

实施例 54



54

Conjupro EX1006
Page 142 of 373



第一步：3-(1-(6-((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-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-羰基)中氮茚-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以(S)-6-(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)环丙基)中氮茚-2-羧酸为原料参照中间体 C 和中间体 D 第三步得到产物。

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

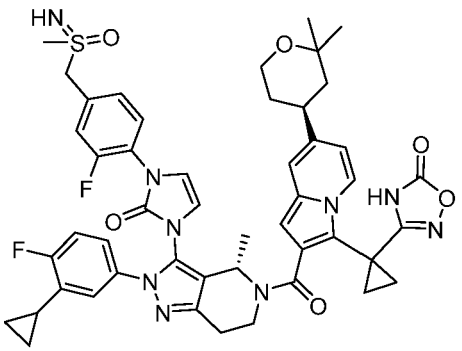
第二步：3-(1-(2-((S)-8-(3-(4-(二甲基磷基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-7-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

参考实施例 1 得到目标产物

MS m/z (ESI):902.3 [M+1].

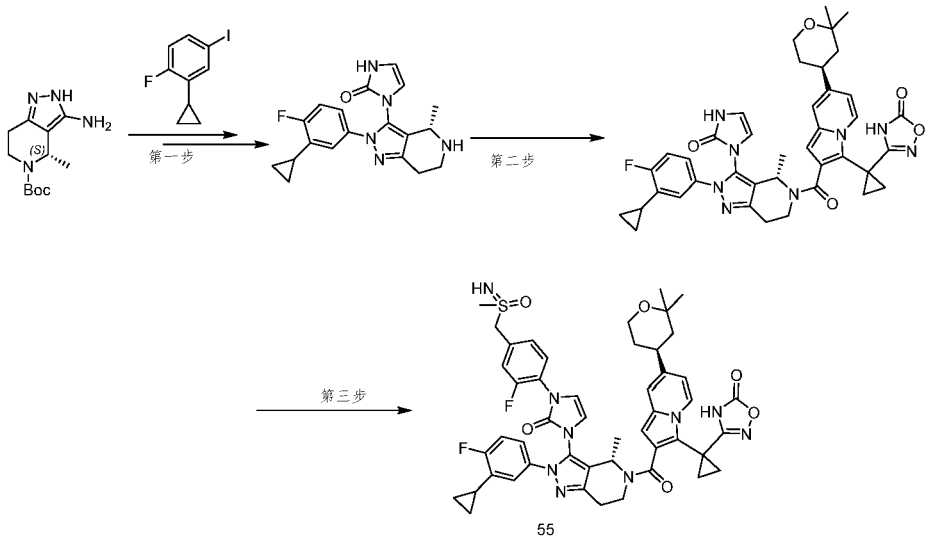
实施例 55

3-(1-(2-((4S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(2-氟-4-((S-甲基磺亚胺酰基)甲基)苯基)-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-5-羰基)-7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



55

Conjupro EX1006
Page 143 of 373



55

第一步：(S)-1-(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)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮

以（S）-3-氨基-4-甲基-6,7-二氢-2l2-吡唑并[4,3-c]吡啶-5（4H）-羧酸叔丁酯和 2-环丙基-1-氟-4-碘苯为原料参照中间体 B 得到产物。

MS m/z (ESI): 354.2[M+1].

第二步：3-(1-(2-((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)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

参照中间体 C 和中间体 D 第三步得到产物。

MS m/z (ESI):733.3 [M+1].

第三步：3-(1-(2-((4S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(2-氟-4-((S-甲基磺亚胺酰基)甲基)苯基)-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-5-羰基)-7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以（4-溴-3-氟苄基）（亚氨基）（甲基）-l6 氨基磺酮为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

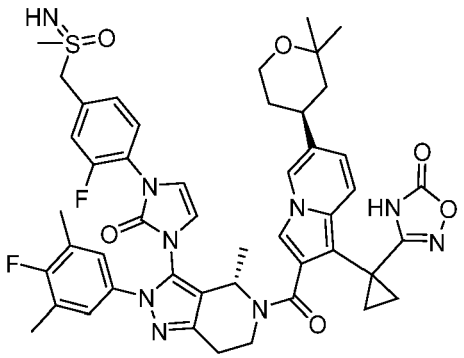
MS m/z (ESI):918.4 [M+1].

实施例 56

3-(1-(6-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(2-氟-4-((S-甲基磺亚胺酰基)甲基)苯基)-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-5-羰基)中氮茚-1-基)环丙基)-1,2,4-

Conjupro EX1006
Page 144 of 373

噁二唑-5(4H)-酮



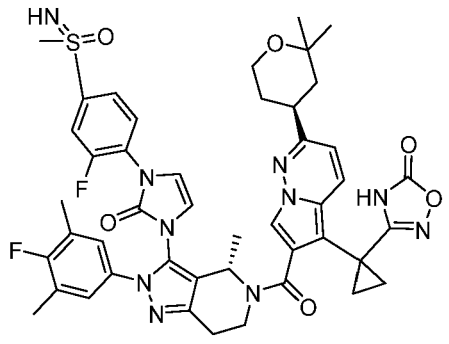
56

以（4-溴-3-氟苄基）（亚氨基）（甲基）-l6 氨基磺酮为原料，参考实施例 1 得到目标产物

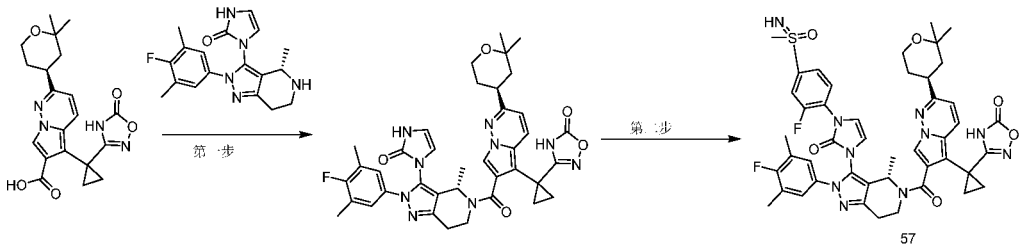
MS m/z (ESI):906.3 [M+1].

实施例 57

3-(1-(2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(2-氟-4-(S-甲基磺亚胺酰基)苯基)-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-5-羰基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-5-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



57



57

第一步：3-(1-(2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-((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)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡

Conjupro EX1006
Page 145 of 373

啶-5-羰基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-5-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以(S)-2-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-羧酸为原料参照中间体 C 和中间体 D 第三步得到产物。

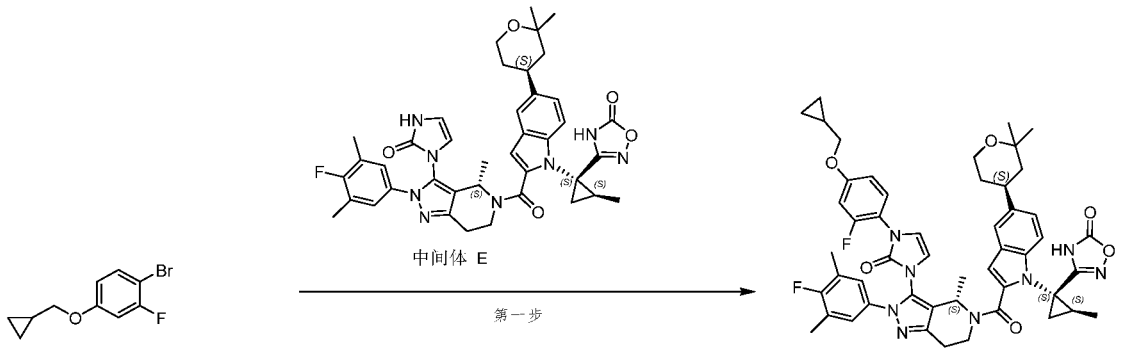
MS m/z (ESI):722.3 [M+1].

第二步：3-(1-(2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(2-氟-4-(S-甲基磺亚胺酰基)苯基)-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-5-羰基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-5-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 4-溴-3-氟苯基）（亚氨基）（甲基）-l6 氨基磺酮为原料参考实施例 3 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 893.3[M+1].

实施例 58



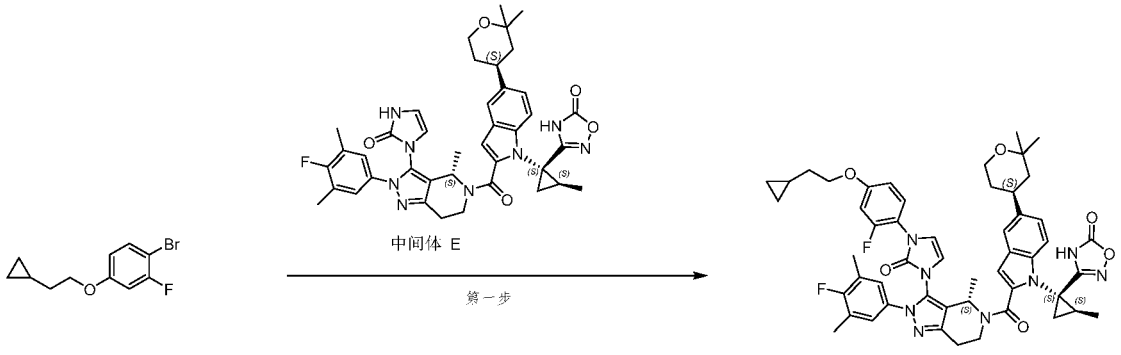
第一步： 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 1-溴-4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯和中间体 E 为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

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

实施例 59

Conjupro EX1006
Page 146 of 373

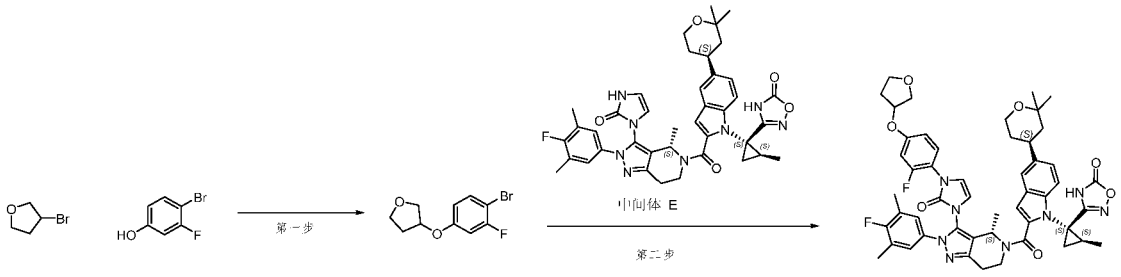


第一步：3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(2-环丙基乙氧基)-2-氟苯基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 1-溴-4-(2-环丙基乙氧基)-2-氟苯和中间体 E 为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

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

实施例 60



第一步：3-(4-溴-3-氟苯氧基)四氢呋喃

室温下，将 4-溴-3-氟苯酚（1.91 g, 10 mmol）溶解于乙腈（30 mL），然后加入碳酸钾（4.15 g, 30 mmol）和 3-溴四氢呋喃（3.02 g, 20 mmol），加热至 85° C，反应 24 小时，冷却至室温，反应液用乙酸乙酯稀释 （30 mL），然后用饱和食盐水洗涤（25 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离（PE：EA = 2：1），得到目标产物为一黄色油状物（2.09 g, 产率 80%）。

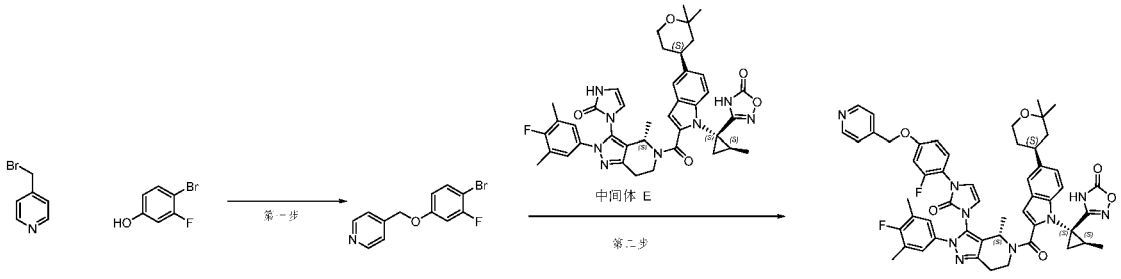
第二步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(2-氟-4-((四氢呋喃-3-基)氧代)苯基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

Conjupro EX1006
Page 147 of 373

以 3-(4-溴-3-氟苯氧基)四氢呋喃和中间体 E 为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 915.4[M+H]+.

实施例 61



第一步：4-((4-溴-3-氟苯氧基)甲基)吡啶

室温下，将 4-溴-3-氟苯酚（1.91 g, 10 mmol）溶解于 N，N-二甲基甲酰胺（30 mL），然后加入碳酸钾（2.76 g, 20 mmol）和 4-溴甲基吡啶（2.06 g, 12 mmol），室温反应 12 小时，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（25 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（PE：EA = 2：1），得到目标产物为一黄色固体（0.28 g, 产率 10%）。

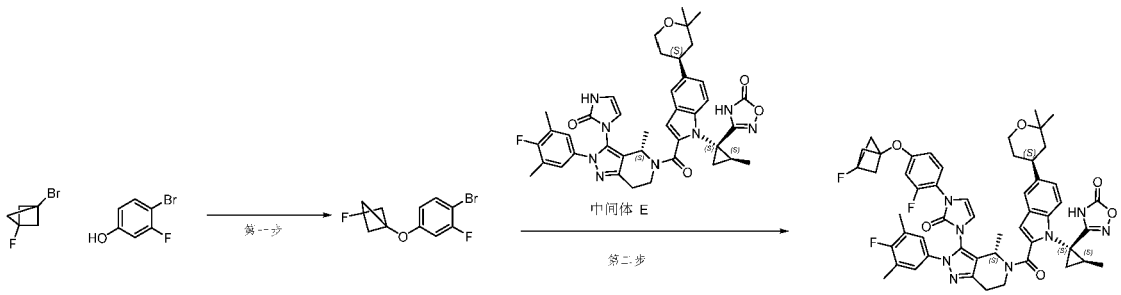
MS m/z (ESI): 282.1,284.1[M+H]+.

第二步：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)-3-(3-(2-氟-4-(吡啶-4-基甲氧基)苯基)-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-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 4-((4-溴-3-氟苯氧基)甲基)吡啶和中间体 E 为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 936.4[M+H]+.

实施例 62



Conjupro EX1006
Page 148 of 373

第一步：1-(4-溴-3-氟苯氧基)-3-氟二环[1.1.1]戊烷

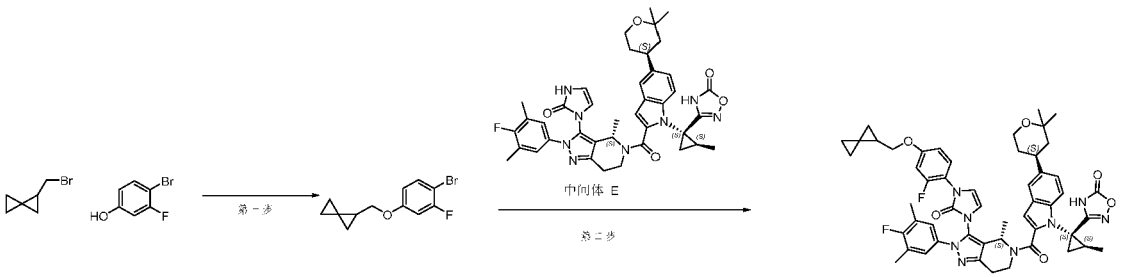
室温下，将 4-溴-3-氟苯酚（1.91 g, 10 mmol）溶解于乙腈（30 mL），然后加入碳酸钾（4.15 g, 30 mmol）和 1-溴-3-氟二环[1.1.1]戊烷（3.3 g, 20 mmol），加热至 85° C，反应 24 小时，冷却至室温，反应液用乙酸乙酯稀释 （30 mL），然后用饱和食盐水洗涤（25 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离（PE：EA = 3：1），得到目标产物为一黄色油状物（1.93 g, 产率 70%）。

第二步：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)-3-(3-(2-氟-4-((3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-基)氧代)苯基)-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-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 1-(4-溴-3-氟苯氧基)-3-氟二环[1.1.1]戊烷和中间体 E 为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 929.4[M+H]+.

实施例 63



第一步：1-((4-溴-3-氟苯氧基)甲基)螺[2.2]戊烷

室温下，将 4-溴-3-氟苯酚（1.91 g, 10 mmol）溶解于乙腈（30 mL），然后加入碳酸钾（4.15 g, 30 mmol）和 1-(溴甲基)螺[2.2]戊烷（3.22 g, 20 mmol），加热至 85° C，反应 24 小时，冷却至室温，反应液用乙酸乙酯稀释 （30 mL），然后用饱和食盐水洗涤（25 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离（PE：EA = 3：1），得到目标产物为一黄色油状物（2.03 g, 产率 75%）。

第二步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(2-氟-4-(螺[2.2]戊烷-1-基甲氧基)苯基)-2-羰基-2,3-二氢

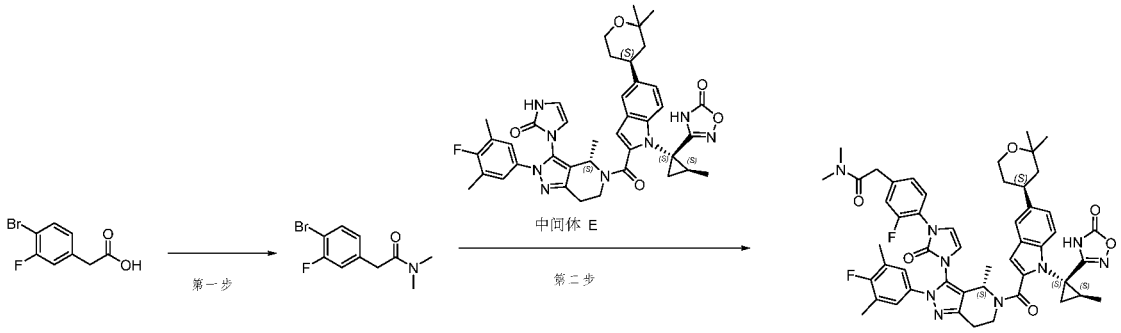
Conjupro EX1006
Page 149 of 373

-1H-咪唑-1-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 1-((4-溴-3-氟苯氧基)甲基)螺[2.2]戊烷和中间体 E 为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 925.4[M+H]+.

实施例 64



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]+.

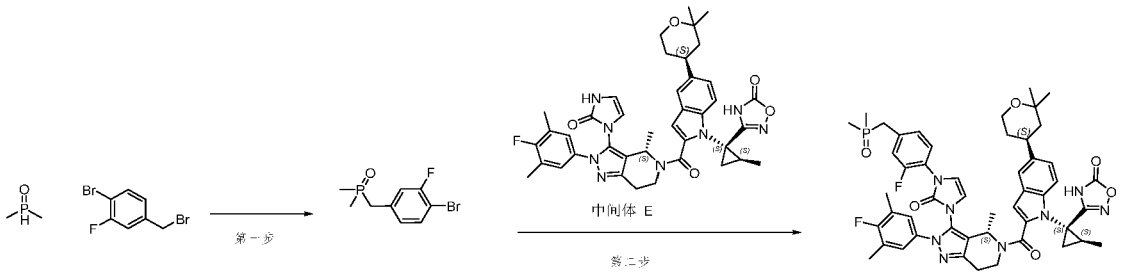
第二步：2-(4-(3-((S)-5-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羰基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯基)-N,N-二甲基乙酰胺

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 65

Conjupro EX1006
Page 150 of 373



第一步：(4-溴-3-氟苯甲基)二甲基膦氧化

室温下，将二甲基氧化磷（0.78 g, 10 mmol）溶解于四氢呋喃（ 10 mL），置换氮气，然后加入六甲基二硅基胺基钠（12 mL, 1.0M in THF），室温搅拌 30 分钟，然后将 3-氟-4-溴苄溴（2.41 g, 9 mmol）的四氢呋喃（ 20 mL）溶液滴加到反应体系中，室温搅拌过夜，反应液用饱和氯化铵溶液淬灭，分液，水相再用乙酸乙酯溶液萃取（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（PE：EA = 1：1），得到目标产物为一白色固体（1.59 g, 产率 60%）。

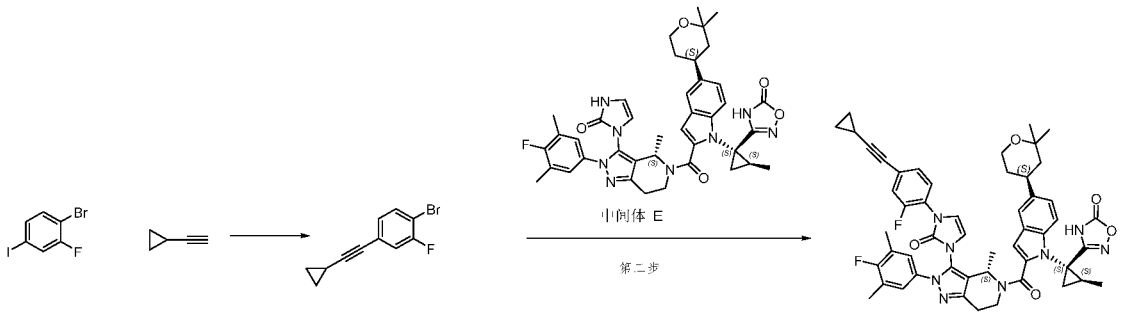
MS m/z (ESI): 265.0, 267.0[M+H]+.

第二步：3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-((二甲基磷基)甲基)-2-氟苯基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以(4-溴-3-氟苯甲基)二甲基膦氧化和中间体 E 为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 919.4[M+H]+.

实施例 66



第一步：1-溴-4-(环丙基乙炔基)-2-氟苯

Conjupro EX1006
Page 151 of 373

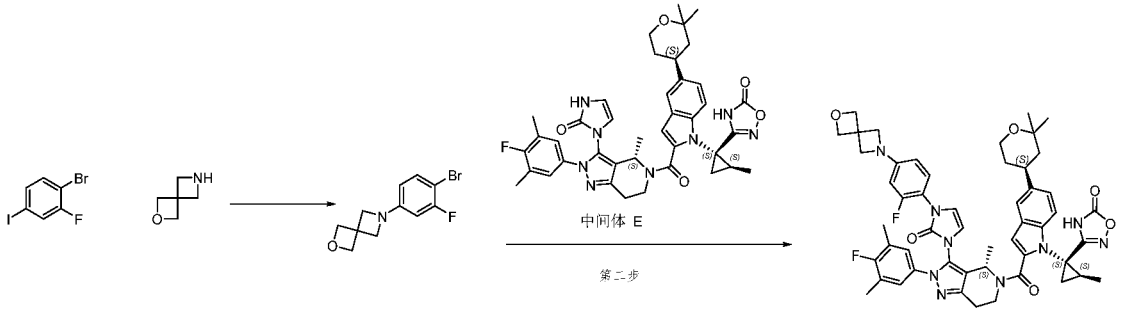
室温下，将3-氟-4-溴碘苯(3.01 g, 10 mmol)，环丙基乙炔 (6.61 g, 100 mmol)，碘化亚铜 (0.38 g, 2 mol)，二氯二（三苯基磷钯）(0.75 g, 1 mmol) 溶解于三乙胺(40 mL)，置换氮气，加热至100°C，反应14小时，冷却至室温，LCMS 指示反应结束，旋干，残留物用乙酸乙酯溶解（40 mL），，然后用饱和食盐水洗涤（15 mL×2），，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，残留物用Flash柱色谱分离（PE：EA = 10：1），得到目标产物为一黄色油状物（0.91 g, 产率 38%）。

第二步：3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(环丙基乙炔基)-2-氟苯基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以1-溴-4-(环丙基乙炔基)-2-氟苯和中间体 E 为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 893.4[M+H]+.

实施例 67



第一步：6-(4-溴-3-氟苯基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷

室温下，将 3-氟-4-溴碘苯 (0.30 g, 1 mmol) ，2-氧杂-6-氮杂-螺[3,3]庚烷(0.09 g, 0.9 mmol)， 三(二苯亚甲基丙酮)二钯 (0.09 g, 0.1 mmol)，4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.12 g, 0.2 mmol)，叔丁醇钠 (0.14 g, 1.5 mmol) 溶解于1'4-Dioxane (3 mL),置换氮气，加热至100°C，反应14小时，冷却至室温， 反应液用乙酸乙酯稀释（15 mL），过滤，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 = 3：1），得到目标产物为一黄色油状物（0.095 g, 产率 35%）。

MS m/z (ESI): 272.1，274.1[M+H]+.

第二步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟

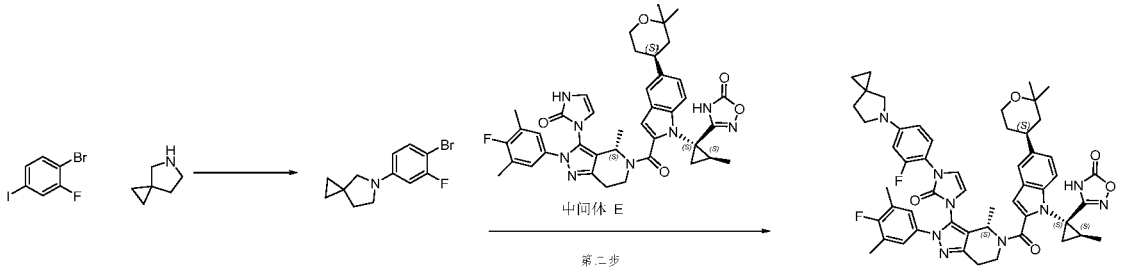
Conjupro EX1006
Page 152 of 373

-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(2-氟-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)苯基)-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-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 6-(4-溴-3-氟苯基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷和中间体 E 为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 926.4[M+H]+.

实施例 68



第一步：5-(4-溴-3-氟苯基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷

以 3-氟-4-溴碘苯和 5-氮杂螺[2.4]庚烷为原料， 参考实施例 67 第一步， 得到目标产物 5-(4-溴-3-氟苯基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷。

MS m/z (ESI): 270.1，272.1[M+H]+.

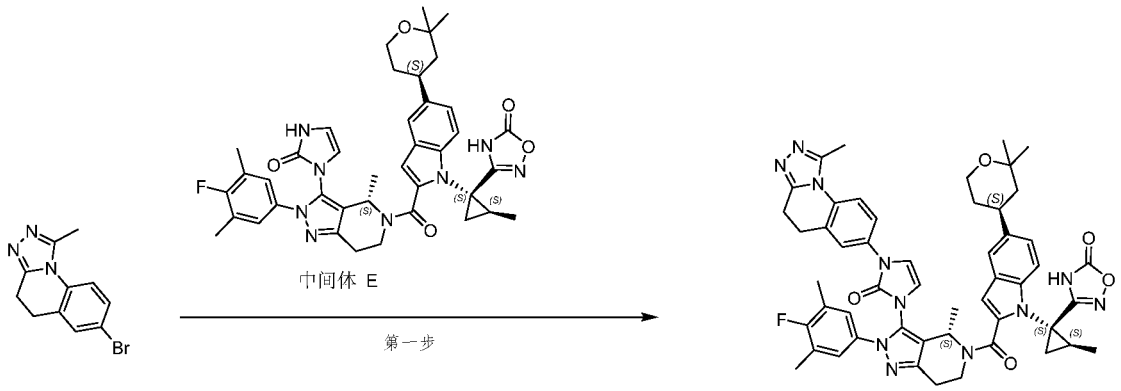
第二步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(2-氟-4-(5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)苯基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 5-(4-溴-3-氟苯基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷和中间体 E 为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 924.4[M+H]+.

实施例 69

Conjupro EX1006
Page 153 of 373



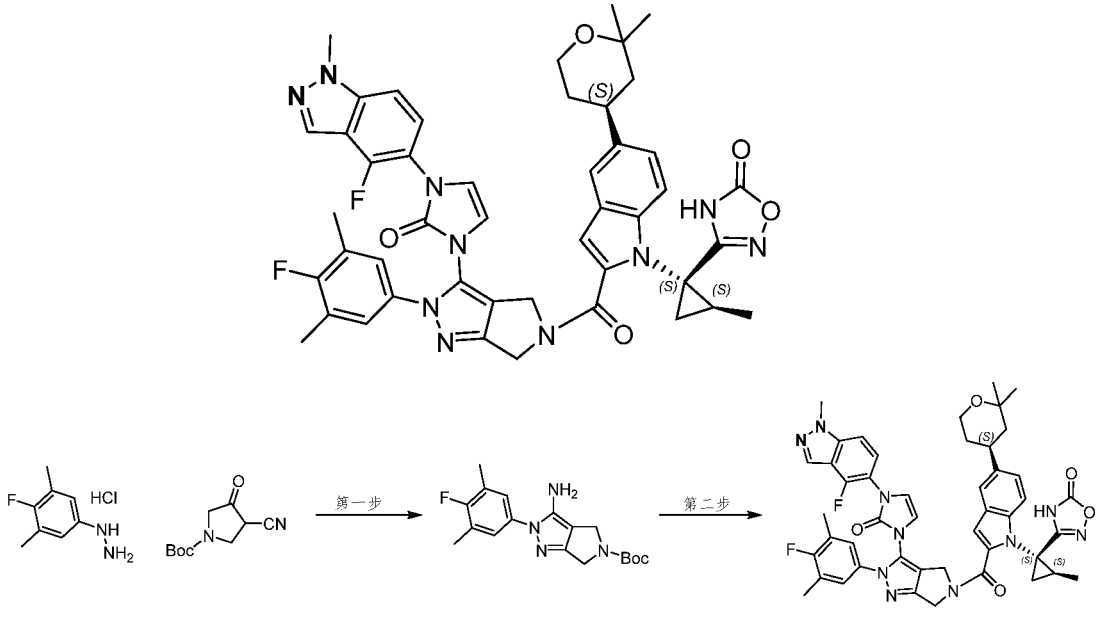
第一步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-7-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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 70

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3-(3-(4-氟-1-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)-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



Conjupro EX1006
Page 154 of 373

第一步：叔-丁基 3-氨基-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-2,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(4H)-羧酸酯

将 4-氟-3,5-二甲基苯基)肼盐酸盐 (10 g, 52.45 mmol) 和叔-丁基 3-氰基-4-羰基吡咯烷-1-羧酸酯(11.03 g, 52.45 mmol) 溶解于乙醇(120 mL) 和乙酸(30 mL) 中，氮气保护下，混合物于 50°C 下搅拌反应 12 小时。混合物减压除去大部分溶剂，加入 1N 氢氧化钠水溶液调节 PH=8，用乙酸乙酯（100mL×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 50：50 洗脱），得到目标产物叔-丁基 3-氨基-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-2,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(4H)-羧酸酯 (9.1 g,产率 50.08%) 。

MS m/z (ESI): 347.2[M+1].

第二步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3-(3-(4-氟-1-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)-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

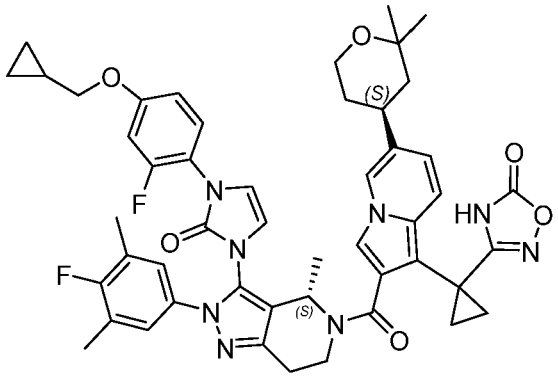
参照中间体 B 第四步，第五步和中间体 E 和实施例一，合成 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3-(3-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

MS m/z (ESI): 855.4[M+1].

实施例 71

3-(1-(2-((S)-3-(3-(4-(环丙基甲氧基)-2-氟苯基)-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)-6-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

Conjupro EX1006
Page 155 of 373



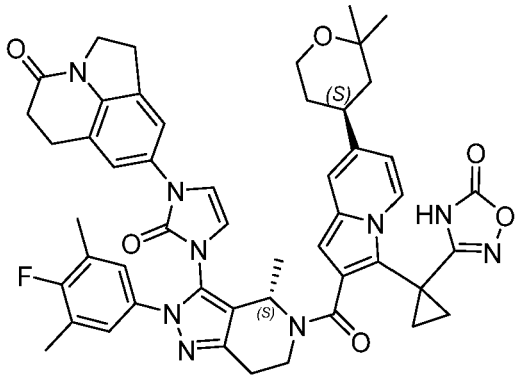
71

以 1-溴-4-环丙基甲氧基-2-氟苯和 3-(1-(6-((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-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-羰基)中氮茚-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮为原料，参考实施例 1 得到目标产物

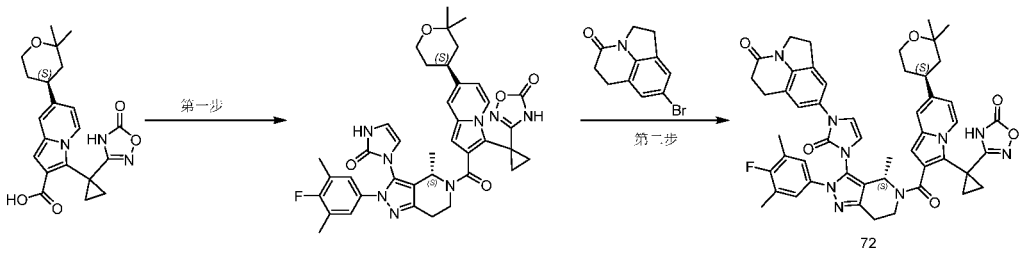
MS m/z (ESI):885.4[M+1].

实施例 72

3-(1-(7-((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-(4-羰基-1,2,5,6-四氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-8-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)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



72



Conjupro EX1006
Page 156 of 373

第一步：3-(1-(7-((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-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)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

参照中间体 C 和中间体 D 第三步得到产物。

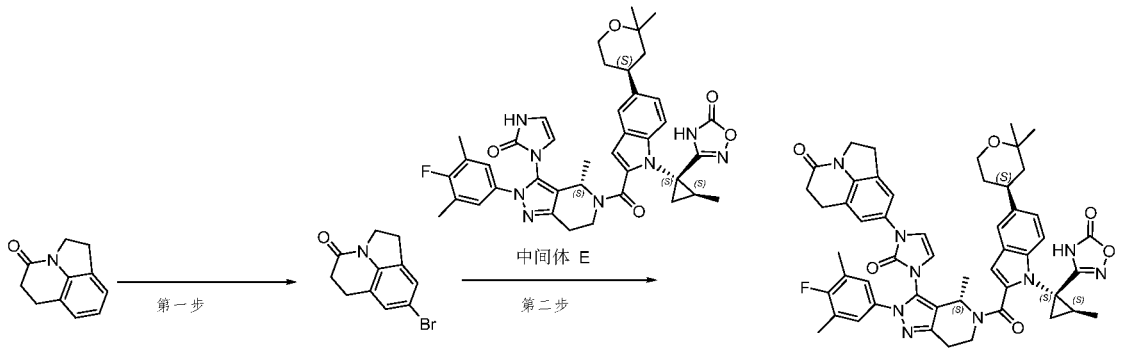
MS m/z (ESI):721.3 [M+1].

第二步：3-(1-(7-((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-(4-羰基-1,2,5,6-四氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-8-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)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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 73



第一步：8-溴-1,2,5,6-四氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮

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），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 ：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-(2-羰基-3-(4-羰基-1,2,5,6-四氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹

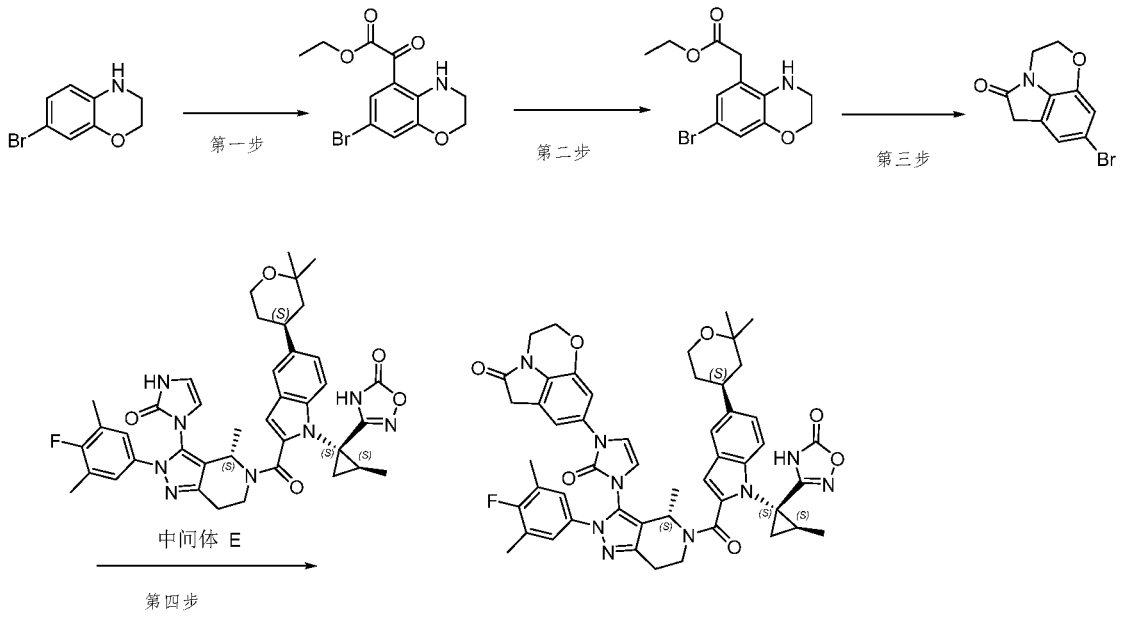
Conjupro EX1006
Page 157 of 373

啉-8-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

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 74



第一步 ： 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

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, 产率 10%）。

MS m/z (ESI): 314.1，316.1[M+H]+.

第二步 ：乙基 2-(7-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-基)乙酸酯

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

Conjupro EX1006
Page 158 of 373

（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°C，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 ：8-溴-2,3-二氢-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-hi]吲哚-5(6H)-酮

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°C，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 8-溴-2,3-二氢-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-hi]吲哚-5(6H)-酮（0.05 g, 产率 20%）。

MS m/z (ESI): 254.1，256.1[M+H]+.

第四步 ：8-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,3-二氢-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-hi]吲哚-5(6H)-酮

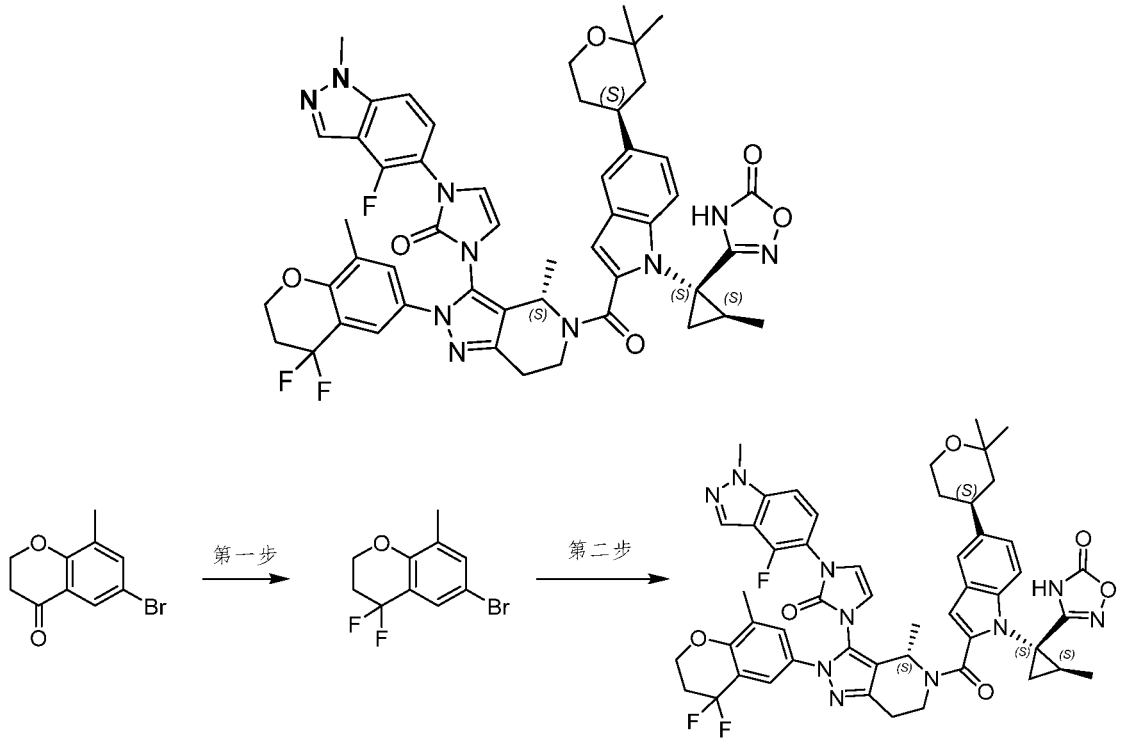
以 8-溴-2,3-二氢-[1,4]氧杂联氮基[2,3,4-hi]吲哚-5(6H)-酮和中间体 E 为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

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

实施例 75

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4,4-二氟-8-甲基色烷-6-基)-3-(3-(4-氟-1-甲基-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-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

Conjupro EX1006
Page 159 of 373



第一步：6-溴-4,4-二氟-8-甲基色烷

将 6-溴-8-甲基色烷-4-酮 (5 g, 20.57 mmol) 溶解于二氯甲烷(50 mL) 和乙醇(1 mL) 中，氮气保护，冰水浴冷却下，加入双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(45.50 g, 205.68 mmol, 37.92 mL) 。混合物于 50°C 下搅拌反应 36 小时。混合物冷却，滴加饱和碳酸氢钠水溶液（150mL）淬灭反应，用二氯甲烷（50mL×3）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 95：5 洗脱），得到目标产 6-溴-4,4-二氟-8-甲基色烷(2.1 g, 产率 38.51%) 。

第二步：3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4,4-二氟-8-甲基色烷-6-基)-3-(3-(4-氟-1-甲基-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-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

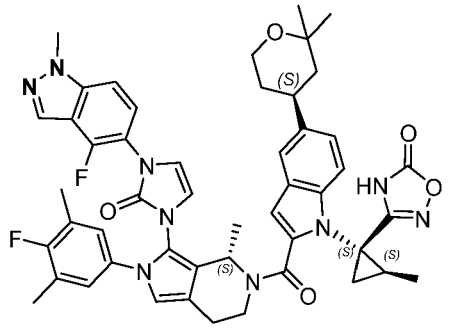
参照中间体 B 第三步，第四步，第五步和中间体 E 和实施例一，合成 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4,4-二氟-8-甲基色烷-6-基)-3-(3-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

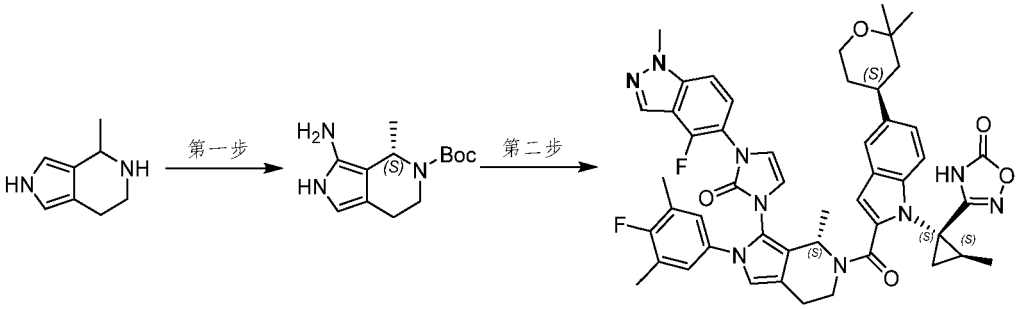
Conjupro EX1006
Page 160 of 373

MS m/z (ESI): 943.4[M+1].

实施例 76

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-4,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[3,4-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





第一步：叔-丁基 (S)-3-氨基-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羧酸酯

以 4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶为原料，参照 Tetrahedron Letters, 2005, vol. 46, # 42, p. 7101 – 7105，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 252.2[M+1].

第二步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-4,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[3,4-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

参照中间体 B 第三步，第四步，第五步和中间体 E 和实施例一，合成 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-4,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-

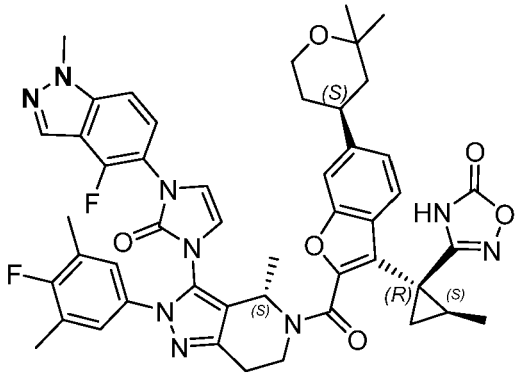
Conjupro EX1006
Page 161 of 373

噁二唑-5(4H)-酮。

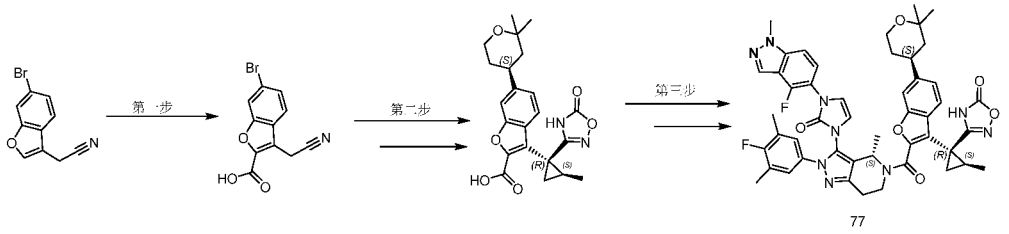
MS m/z (ESI): 882.4[M+1].

实施例 77

3-((1R,2S)-1-(6-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)苯并呋喃-3-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



77



77

第一步：6-溴-3-(氰基甲基)苯并呋喃-2-羧酸

以 2-(6-溴-1-苯并呋喃-3-基)乙酰腈为原料参考文献[Chemistry - An Asian Journal, 2015, vol. 10, # 4, p. 1010 - 1016]得到目标产物

MS m/z (ESI):279.9 [M+1].

第二步： 6-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-((1R,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)苯并呋喃-2-羧酸

参考中间体 A 得到目标产物

MS m/z (ESI): 413.1[M+1].

第三步： 3-((1R,2S)-1-(6-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)苯并呋喃-3-基)-2-甲基环

Conjupro EX1006
Page 162 of 373

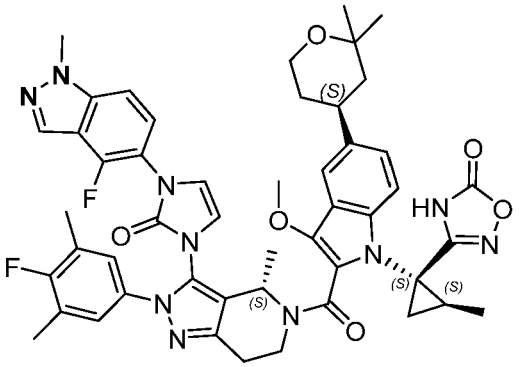
丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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

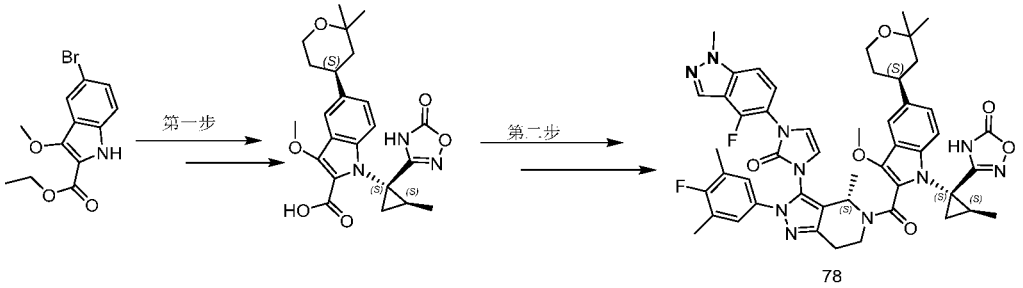
MS m/z (ESI):884.4 [M+1].

实施例 78

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-3-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



78



78

第一步：5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-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

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：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-3-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

参照中间体 C 和中间体 D 第三步得到产物，然后以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲

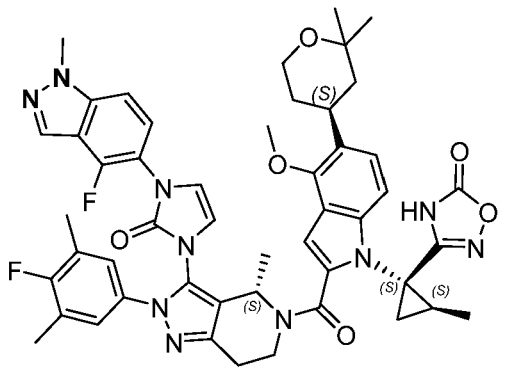
Conjupro EX1006
Page 163 of 373

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 79

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-4-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



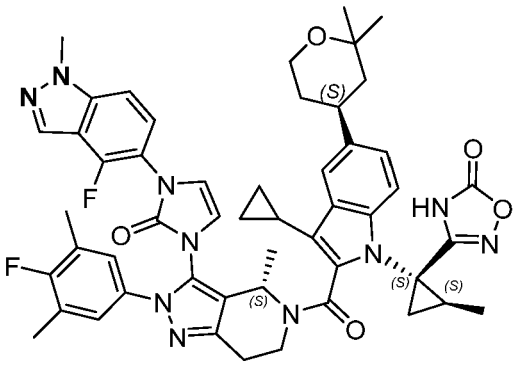
79

以乙基 5-溴-4-甲氧基-1H-吲哚-2-羧酸酯为原料为原料参照实施例 78 得到目标产物

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

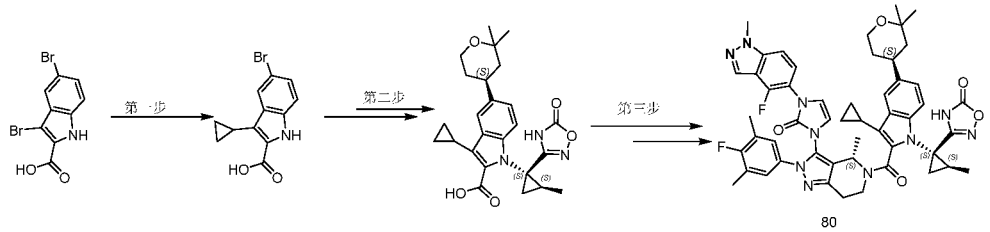
实施例 80

3-((1S,2S)-1-(3-环丙基-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-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



80

Conjupro EX1006
Page 164 of 373



80

第一步：5-溴-3-环丙基-1H-吲哚-2-羧酸

以 3,5-二溴-吲哚-2-羧酸和环丙基硼酸为原料参考实施例 10 第二步得到目标产物。

MS m/z (ESI):279.9 [M+1].

第二步：3-环丙基-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

参考中间体 A 得到目标产物

MS m/z (ESI): 452.2[M+1].

第三步：3-((1S,2S)-1-(3-环丙基-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-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

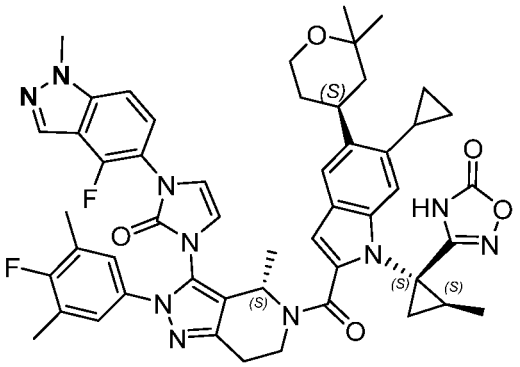
参照中间体 C 和中间体 D 第三步得到产物，然后以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑为原料参照实施例 1 得到目标产物

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

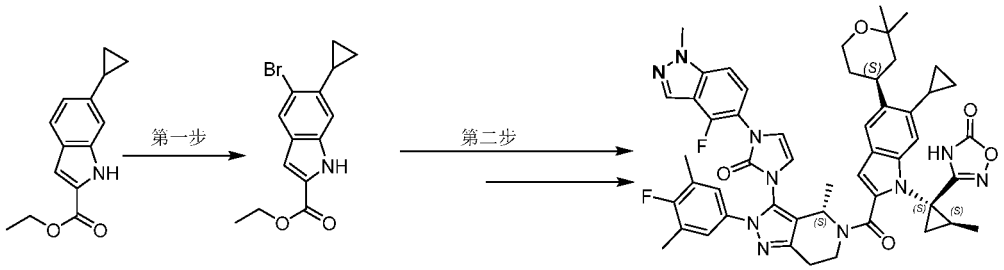
实施例 81

3-((1S,2S)-1-(6-环丙基-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-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

Conjupro EX1006
Page 165 of 373



81



81

第一步：乙基 5-溴-6-环丙基-1H-吲哚-2-羧酸酯

以乙基 6-环丙基-1H-吲哚-2-羧酸酯为原料参考文献[Heterocycles, 1992, vol. 34, # 12, p. 2349 - 2362] 得到目标产物

MS m/z (ESI): 308.0[M+1].

第二步：3-((1S,2S)-1-(6-环丙基-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-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

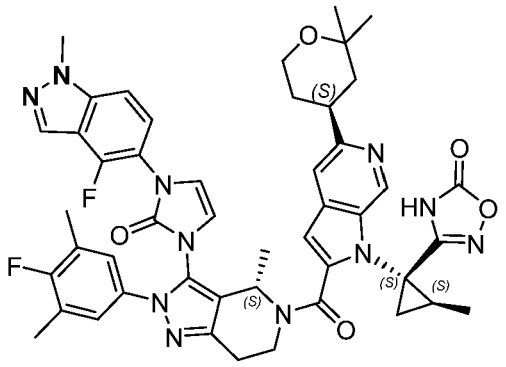
参照实施例 80 得到目标产物

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

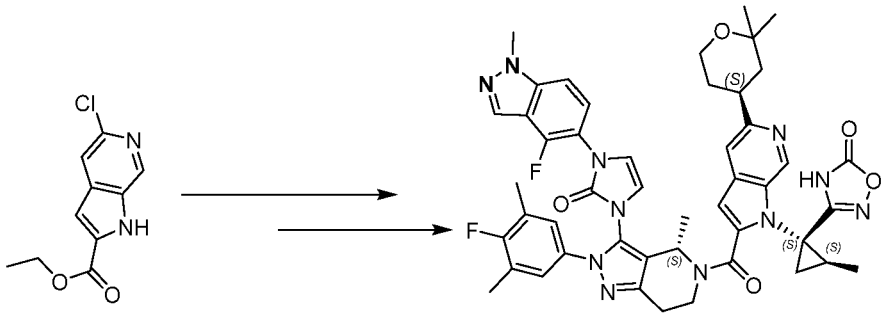
实施例 82

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

Conjupro EX1006
Page 166 of 373



82



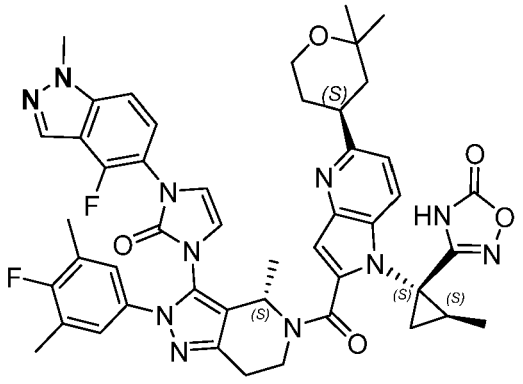
82

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 78 得到目标产物

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

实施例 83

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((4S)-2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



83

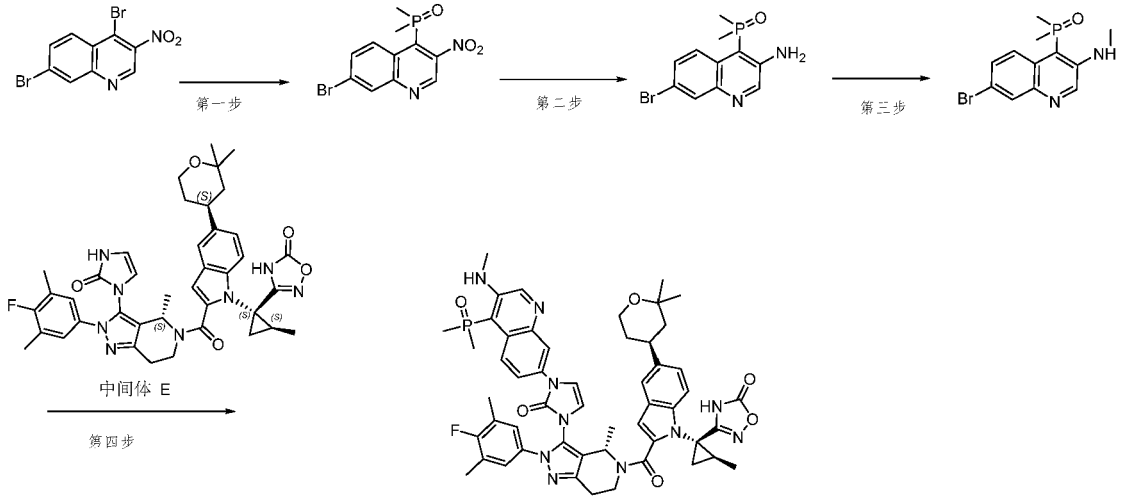
以甲基 5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸酯为原料参照实施例 78 得到目标

Conjupro EX1006
Page 167 of 373

产物

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

实施例 84



第一步 ：(7-溴-3-硝基喹啉-4-基)二甲基膦氧化

室温下，将 4,7-二溴-3-硝基喹啉 (0.99 g,3 mmol)，二甲基氧化磷（0.36 g, 4.5 mmol），醋酸钯(0.07 g,0.3 mmol)，4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.36 g, 0.6 mmol)，磷酸钾(1.27 g,6 mmol) 溶解于二氧六环(15 mL)，置换氮气， 加热至 100°C，反应 18 小时，冷却至室温，反应液用乙酸乙酯稀释(20 mL)，过滤，滤渣用乙酸乙酯洗涤，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤， 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 (7-溴-3-硝基喹啉-4-基)二甲基膦氧化（0.49 g, 产率 50%）。

MS m/z (ESI): 329.1，331.1[M+H]+.

第二步 ：(3-氨基-7-溴喹啉-4-基)二甲基膦氧化

室温下，将(7-溴-3-硝基喹啉-4-基)二甲基膦氧化（0.49 g, 1.5 mmol）溶解于乙醇(10 mL)，然后加入锌粉（0.49 g, 7.5 mmol）和饱和氯化铵水溶液(50 mL)，加热至 60°C，反应 2 小时，LCMS 指示反应结束，冷却至室温，过滤，滤渣用乙醇洗涤(10 mL)，旋去乙醇，水相用乙酸乙酯萃取（15 mL×3），合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥， 过滤，旋干，残留物直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 299.1，301.1[M+H]+.

第三步 ：(7-溴-3-(甲基氨基)喹啉-4-基)二甲基膦氧化

室温下， 将(3-氨基-7-溴喹啉-4-基)二甲基膦氧化（0.45 g, 1.5 mmol）溶解

Conjupro EX1006
Page 168 of 373

于四氢呋喃(10 mL)，然后加入甲醛水溶液（3 mL），室温搅拌 20 分钟，然后加入醋酸硼氢化钠（0.38 g, 1.8 mmol），室温搅拌 14 小时，LCMS 指示反应结束，反应液用水淬灭，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 (7-溴-3-(甲基氨基)喹啉-4-基)二甲基膦氧化（0.23 g, 产率 50%）。

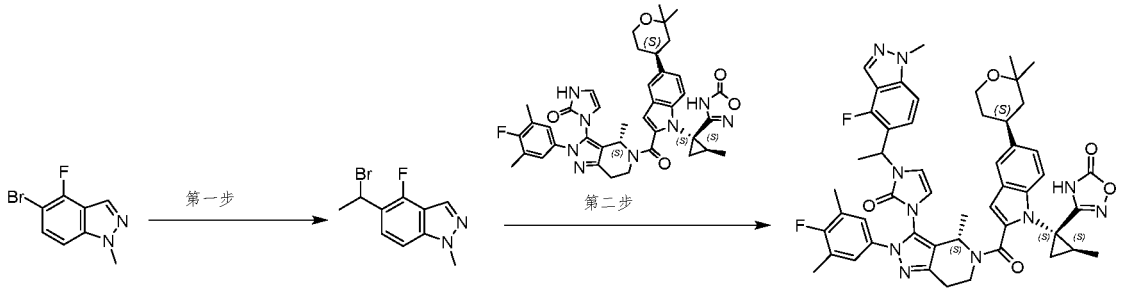
MS m/z (ESI): 313.1，315.1[M+H]+.

第四步：3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二甲基磷基)-3-(甲基氨基)喹啉-7-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以(7-溴-3-(甲基氨基)喹啉-4-基)二甲基膦氧化和中间体 E 为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 967.4[M+H]+.

实施例 85



第一步： 5-(1-溴乙基)-4-氟-1-甲基-1H-吲唑

以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑为原料，参照 BRISTOL-MYERS SQUIBB CO - WO2020/6018, 2020, A1，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 257.0[M+1].

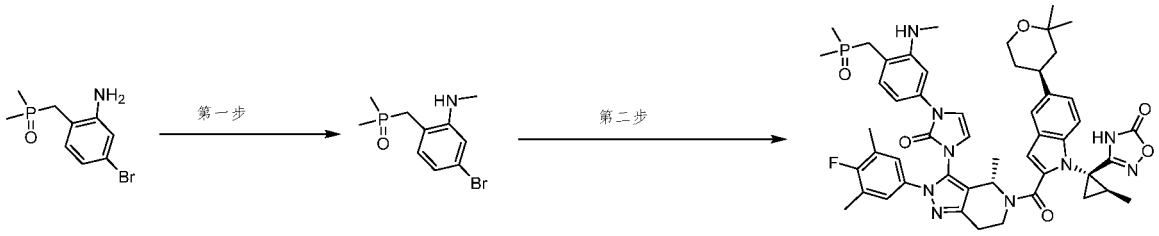
第二步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-3-(3-(1-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)乙基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以中间体 E 为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 911.4[M+1].

Conjupro EX1006
Page 169 of 373

实施例 86



第一步：(4-溴-2-(甲基氨基)苯甲基)二甲基膦氧化

以(2-氨基-4-溴苯甲基)二甲基膦氧化为原料，参照 Organic and Biomolecular Chemistry, 2018, vol. 16, # 25, p. 4701 - 4714，得到目标产物。

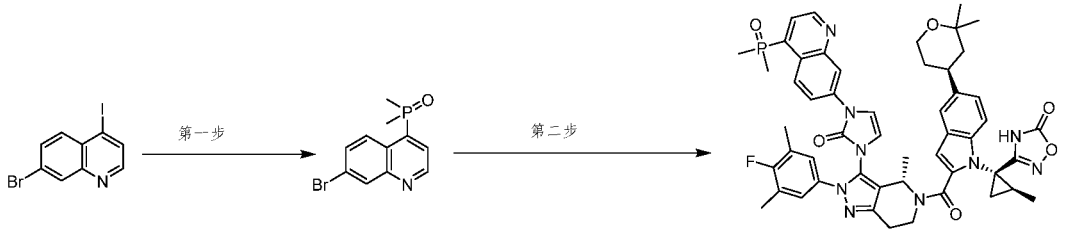
MS m/z (ESI): 276.0[M+1].

第二步： 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-((二甲基磷基)甲基)-3-(甲基氨基)苯基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以中间体 E 为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 930.4[M+1].

实施例 87



第一步：(7-溴喹啉-4-基)二甲基膦氧化

以 7-溴-4-碘喹啉为原料，参照 Journal of Organic Chemistry, 2021, vol. 86, # 18, p. 12783 - 12801，得到目标产物。

MS m/z (ESI): 283.9 [M+1].

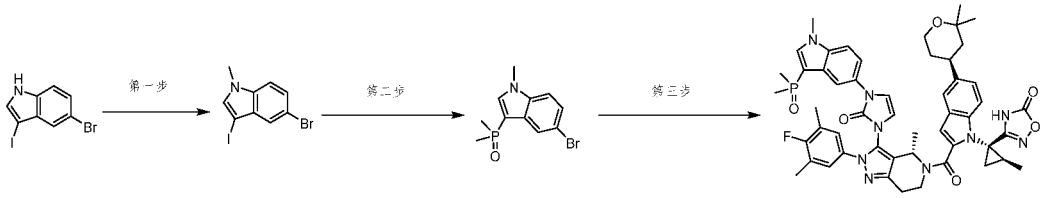
第二步：3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二甲基磷基)喹啉-7-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

Conjupro EX1006
Page 170 of 373

以中间体 E 为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 938.3 [M+1].

实施例 88



第一步：5-溴-3-碘-1-甲基-1H-吲哚

以 5-溴-3-碘-1H-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): 335.8 [M+1].

第二步：(5-溴-1-甲基-1H-吲哚-3-基)二甲基膦氧化

以 5-溴-3-碘-1-甲基-1H-吲哚为原料，参照 Journal of Organic Chemistry, 2021, vol. 86, # 18, p. 12783 - 12801，得到目标产物。

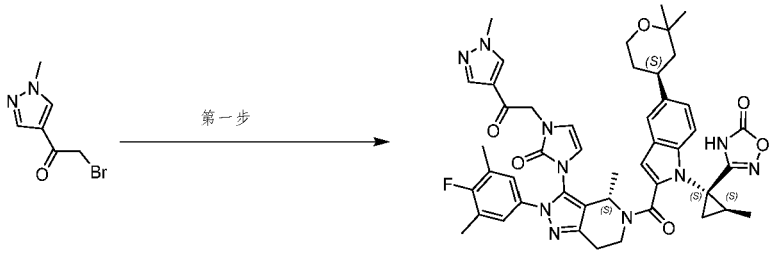
MS m/z (ESI): 318.0 [M+1].

第三步：3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-(二甲基磷基)-1-甲基-1H-吲哚-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以中间体 E 为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 940.4 [M+1].

实施例 89



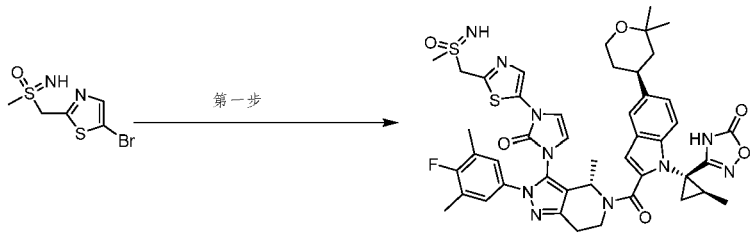
第一步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-羰基乙基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

Conjupro EX1006
Page 171 of 373

以 2-溴-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙烷-1-酮为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 857.3 [M+1].

实施例 90

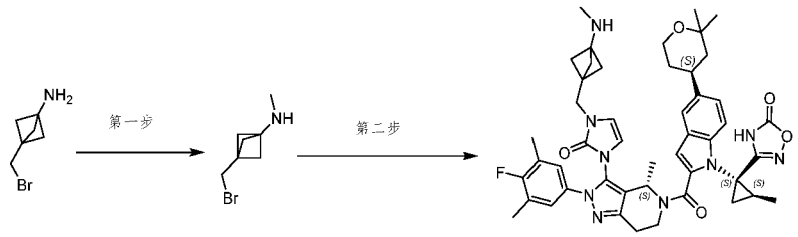


第一步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-(甲基-l3-氧烷亚基)-3-(2-((S-甲基磺亚胺酰基)甲基)噻唑-5-基)-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以((5-溴噻唑-2-基)甲基)(亚氨基)(甲基)-l6-硫烷酮为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 909.4 [M+1].

实施例 91



第一步：3-(溴甲基)-N-甲基二环[1.1.1]戊烷-1-胺

以 3-(溴甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-胺为原料，参照 European Journal of Medicinal Chemistry, 2020, vol. 190，得到目标产品。

MS m/z (ESI): 190.0 [M+1].

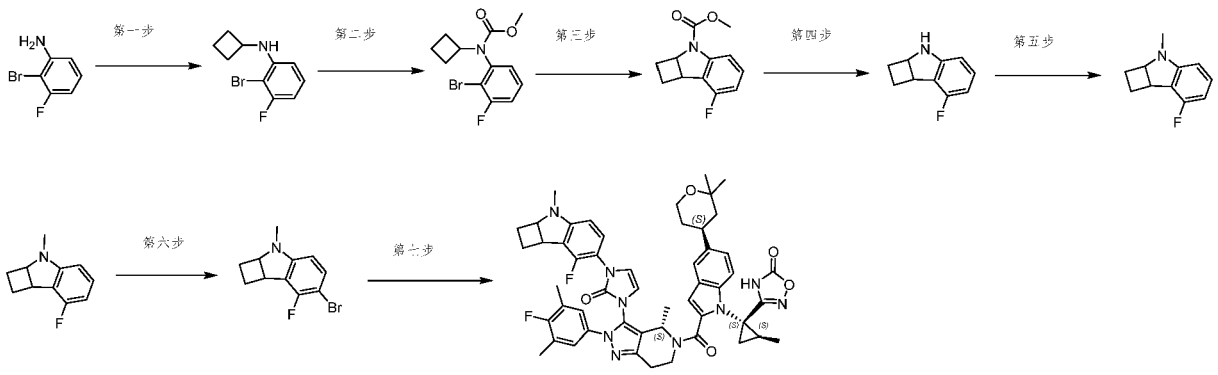
第二步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-((3-(甲基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以中间体 E 为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 844.4 [M+1].

Conjupro EX1006
Page 172 of 373

实施例 92



第一步：2-溴-N-环丁基-3-氟苯胺

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：(2-溴-3-氟苯基)(环丁基)氨基甲酸甲酯

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：甲基 7-氟-1,2,2a,7b-四氢-3H-环丁二烯并[b]吲哚-3-羧酸酯

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：7-氟-2,2a,3,7b-四氢-1H-环丁二烯并[b]吲哚

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：7-氟-3-甲基-2,2a,3,7b-四氢-1H-环丁二烯并[b]吲哚

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：6-溴-7-氟-3-甲基-2,2a,3,7b-四氢-1H-环丁二烯并[b]吲哚

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

Conjupro EX1006
Page 173 of 373

- A European Journal, 2022, vol. 28, # 2, art. no. E202103135，得到目标产品。

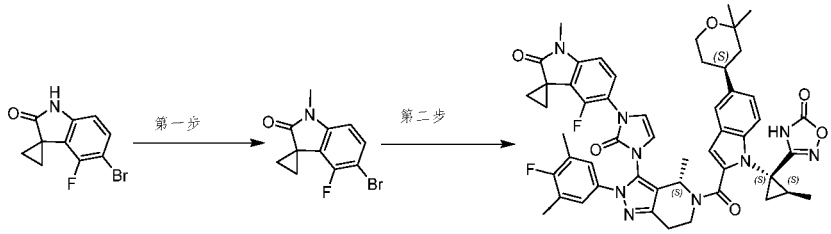
MS m/z (ESI): 256.0 [M+1].

第七步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(7-氟-3-甲基-2,2a,3,7b-四氢-1H-环丁二烯并[b]吲哚-6-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-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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 93



第一步：5'-溴-4'-氟-1'-甲基螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮

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。

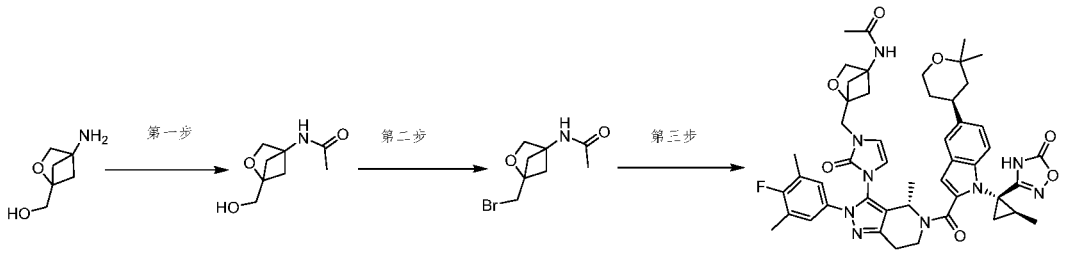
MS m/z (ESI): 269.9 [M+1].

第二步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4'-氟-1'-甲基-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-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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 94



Conjupro EX1006
Page 174 of 373

第一步：N-(1-(羟甲基)-2-氧杂二环[2.1.1]己烷-4-基)乙酰胺

以(4-氨基-2-氧杂二环[2.1.1]己烷-1-基)甲醇为原料，参照 BAYER AG - US3960945, 1976, A，得到目标产品。

MS m/z (ESI): 172.0 [M+1].

第二步：N-(1-(溴甲基)-2-氧杂二环[2.1.1]己烷-4-基)乙酰胺

以 N-(1-(羟甲基)-2-氧杂二环[2.1.1]己烷-4-基)乙酰胺为原料，参照 Tetrahedron Letters, 2015, vol. 56, # 24, p. 3758 - 3761，得到目标产品。

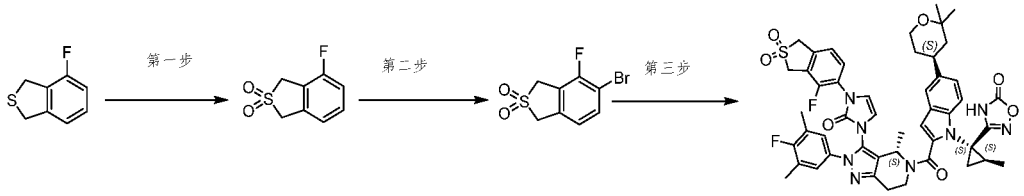
MS m/z (ESI): 234.0 [M+1].

第三步：N-(1-((3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)甲基)-2-氧杂二环[2.1.1]己烷-4-基)乙酰胺

以 N-(1-(溴甲基)-2-氧杂二环[2.1.1]己烷-4-基)乙酰胺以及中间体 E 为为原料，参照实施例 1，得到目标产品。

MS m/z (ESI): 888.4 [M+1].

实施例 95



第一步：4-氟-1,3-二氢苯并[c]噻吩 2,2-二氧化

以 4-氟杂-1,3-二氢-苯并噻吩为原料，参照 Catalysis Communications, 2014, vol. 56, p. 68 - 71，得到目标产品。

MS m/z (ESI): 187.0 [M+1].

第二步：5-溴-4-氟-1,3-二氢苯并[c]噻吩 2,2-二氧化

以 4-氟-1,3-二氢苯并[c]噻吩 2,2-二氧化为原料，参照[Chemistry - A European Journal, 2022, vol. 28, # 2, art. no. E202103135]，得到目标产品。

MS m/z (ESI): 264.9 [M+1].

第三步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟

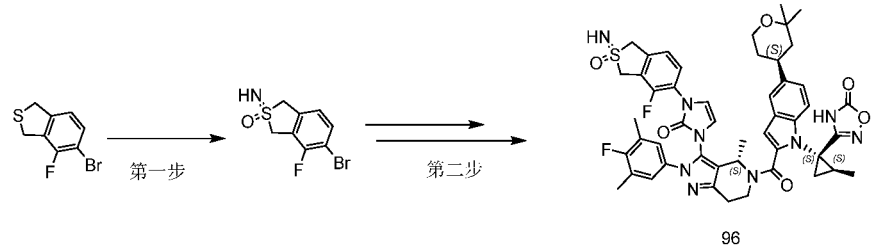
Conjupro EX1006
Page 175 of 373

-2,2-二羟基-1,3-二氢苯并[c]噻吩-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 5-溴-4-氟-1,3-二氢苯并[c]噻吩 2,2-二氧化以及中间体 E 为为原料，参照实施例 1，得到目标产品。

MS m/z (ESI): 919.3 [M+1].

实施例 96



96

第一步：5-溴-4-氟-2-亚氨基-2,3-二氢-1H-2l4-苯并[c]噻吩 2-氧化物

以 5-溴-4-氟-1,3-二氢苯并[c]噻吩为原料参考实施例 3 第一步得标题产物 5-溴-4-氟-2-亚氨基-2,3-二氢-1H-2l4-苯并[c]噻吩 2-氧化物。

MS m/z (ESI): 263.9，265.9 [M+1].

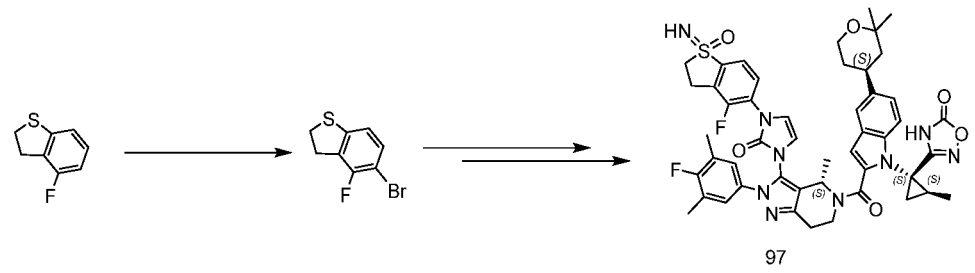
第二步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-3-(3-(4-氟-2-亚氨基-2-羟基-2,3-二氢-1H-2l4-苯并[c]噻吩-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 5-溴-4-氟-2-亚氨基-2,3-二氢-1H-2l4-苯并[c]噻吩 2-氧化物为原料参考实施例 1 得标题产物 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-3-(3-(4-氟-2-亚氨基-2-羟基-2,3-二氢-1H-2l4-苯并[c]噻吩-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

MS m/z (ESI): 918.3[M+1].

实施例 97

Conjupro EX1006
Page 176 of 373



97

第一步：5-溴-4-氟-2,3-二氢苯并[b]噻吩

以4-氟-2,3-二氢苯并[b]噻吩为原料参考实施例95第一步得标题产物5-溴-4-氟-2,3-二氢苯并[b]噻吩。

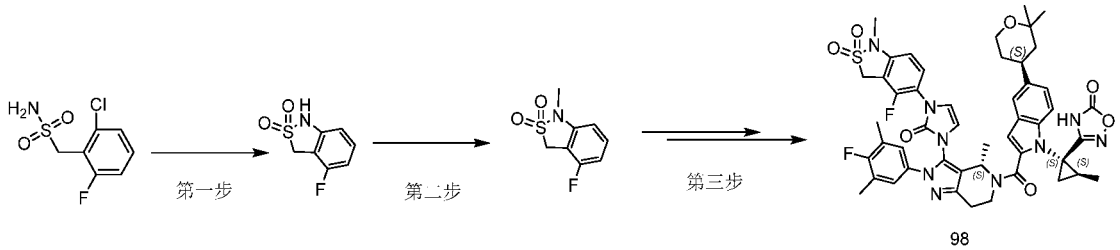
MS m/z (ESI): 232.9，234.9 [M+1].

第二步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-3-(3-(4-氟-1-亚氨基-1-羟基-2,3-二氢-1H-1l4-苯并[b]噻吩-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以5-溴-4-氟-2,3-二氢苯并[b]噻吩为原料参考实施例96得标题产物3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-3-(3-(4-氟-1-亚氨基-1-羟基-2,3-二氢-1H-1l4-苯并[b]噻吩-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

MS m/z (ESI): 918.3[M+1].

实施例98



98

第一步：4-氟-1,3-二氢苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化 物

在50 mL反应瓶中将(2-氯-6-氟苯基)甲磺酰胺 (1 g，4.47 mmol)，三(二亚苄基丙酮)二钯(204.73 mg，223.57 μmol)，2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(189.88 mg，447.13 μmol)，碳酸钾(1.24 g，8.94 mmol)溶于四氢呋喃(10 .0mL)，然反应液氮气保护并且在80°C下搅拌10小时。停止反应，加入水溶液(10 mL)

Conjupro EX1006
Page 177 of 373

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标题产物 4-氟-1,3-二氢苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物（410 mg，黄色固体），产率：49.0%。

MS m/z (ESI): 188.0 [M+1].

第二步：4-氟-1-甲基-1,3-二氢苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物

在 50 mL 反应瓶中将 4-氟-1,3-二氢苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物 (410 mg，2.19 mmol)，碘甲烷(466.34 mg，3.29 mmol), 碳酸钾(605.42 g，4.38 mmol)溶于DMF(5.0 mL)，然反应液氮气保护并且在 25°C 下搅拌 10 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标题产物 4-氟-1-甲基-1,3-二氢苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物（400 mg，黄色固体），产率：90.7%。

MS m/z (ESI): 202.0 [M+1].

第三步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-甲基-2,2-二羟基-1,3-二氢苯并[c]异噻唑-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

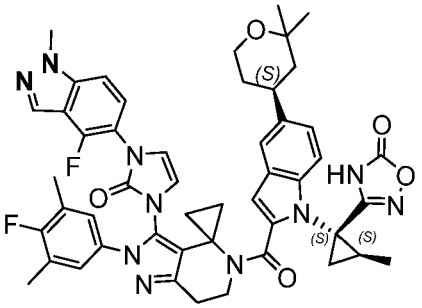
以 4-氟-1-甲基-1,3-二氢苯并[c]异噻唑 2,2-二氧化物为原料参考实施例 95 第一步和实施例 1 得标题产物 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-甲基-2,2-二羟基-1,3-二氢苯并[c]异噻唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

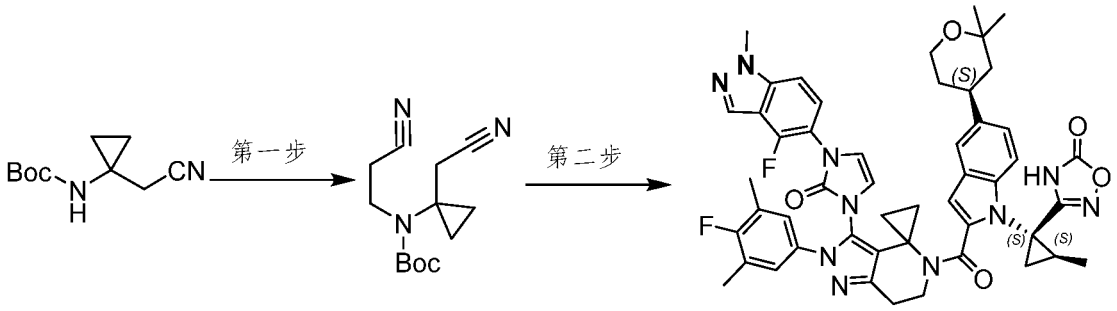
MS m/z (ESI): 934.3[M+1].

实施例 99

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3'-(3-(4-氟-1-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)-2',5',6',7'-四氢螺[环丙烷-1,4'-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

Conjupro EX1006
Page 178 of 373





第一步：（2-氰基乙基）（1-（氰基甲基）环丙基）氨基甲酸叔丁酯

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].

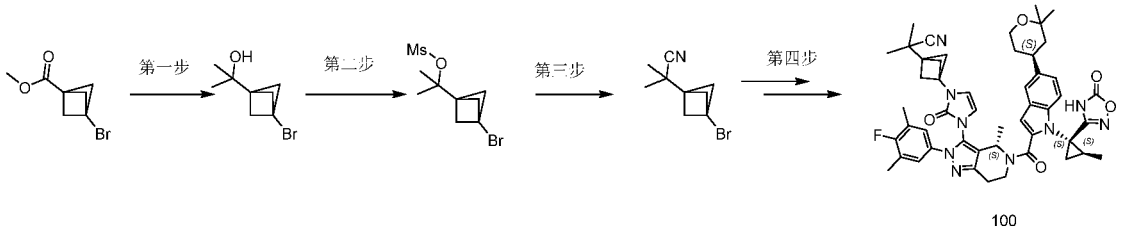
第二步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3'-(3-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2'-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-2',5',6',7'-四氢螺[环丙烷-1,4'-吡唑并[4,3-c]吡啶]-5'-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-4,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[3,4-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): 895.4[M+1].

Conjupro EX1006
Page 179 of 373

实施例 100



第一步：2-(3-溴二环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-2-醇

以 3-溴二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯为原料，参考[Chemical Communications, 2022, vol. 58, # 71, p. 9886 - 9889]，得到目标产品 2-(3-溴二环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-2-醇。

MS m/z (ESI): 205.0[M+1].

第二步：2-(3-溴二环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-2-基甲磺酸酯

以 2-(3-溴二环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-2-醇为原料，参考 Chemistry - A European Journal, 2019, vol. 25, # 25, p. 6290 - 6294，得到目标产品 2-(3-溴二环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-2-基甲磺酸酯。

MS m/z (ESI): 282.9[M+1].

第三步：2-(3-溴二环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-甲基丙腈

以 2-(3-溴二环[1.1.1]戊烷-1-基)丙烷-2-基甲磺酸酯为原料，参考[Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2007, vol. 17, # 8, p. 2150 - 2155]，得到目标产品 2-(3-溴二环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-甲基丙腈。

MS m/z (ESI): 214.0[M+1].

第四步：2-(3-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)二环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-甲基丙腈

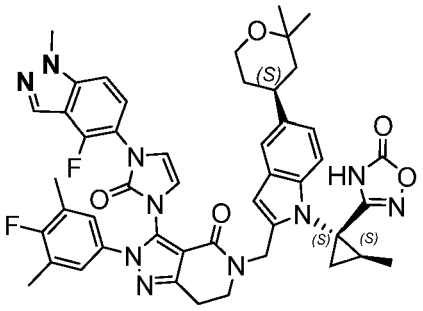
以 2-(3-溴二环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-甲基丙腈以及中间体 E 为为原料，参照实施例 1，得到目标产品。

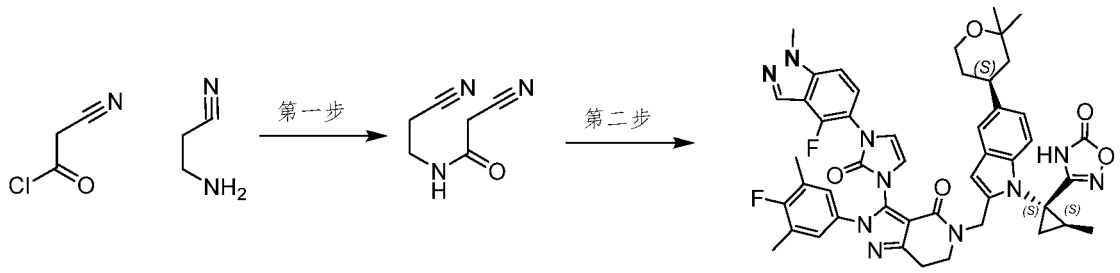
MS m/z (ESI): 868.4[M+1].

实施例 101

Conjupro EX1006
Page 180 of 373

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((3-(3-(4-氟-1-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-羰基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)甲基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮





第一步：2-氰基-N-(2-氰基乙基)乙酰胺

将 3-氨基丙腈 (2.71 g, 38.64 mmol) 和三乙胺 (11.73 g, 115.93 mmol, 16.16 mL) 溶解于二氯甲烷(80 mL) 中，在冰水浴冷却和氮气保护下，加入 2-氰基乙酰基氯化 (4 g, 38.64 mmol) 。混合物于 0°C 下搅拌反应 1 小时。反应液中加入饱和食盐水（130mL），用二氯甲烷（40mL×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-N-(2-氰基乙基)乙酰胺(5 g, 产率：94.34% yield)。

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

第二步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((3-(3-(4-氟-1-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-羰基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)甲基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 2-氰基-N-(2-氰基乙基)乙酰胺为原料，参照中间体 B 和中间体 E 和实施例一，合成 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((3-(3-(4-氟-1-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-羰基

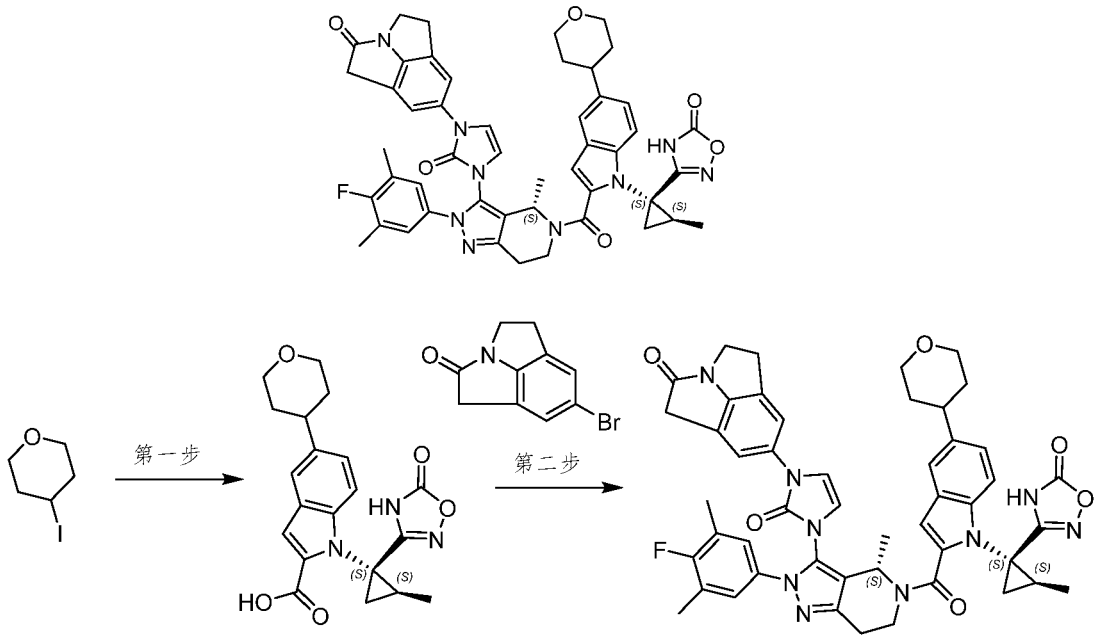
Conjupro EX1006
Page 181 of 373

-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)甲基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

MS m/z (ESI): 869.4[M+1].

实施例 102

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-3-(2-羰基-1,2,4,5-四氢吡咯并[3,2,1-hi]吲哚-7-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)-5-(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



第一步：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

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].

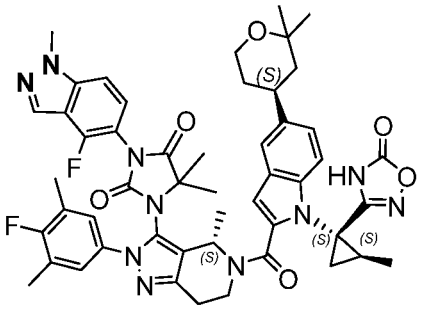
第二步：3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-3-(2-羰基-1,2,4,5-四氢吡咯并[3,2,1-hi]吲哚-7-基)-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

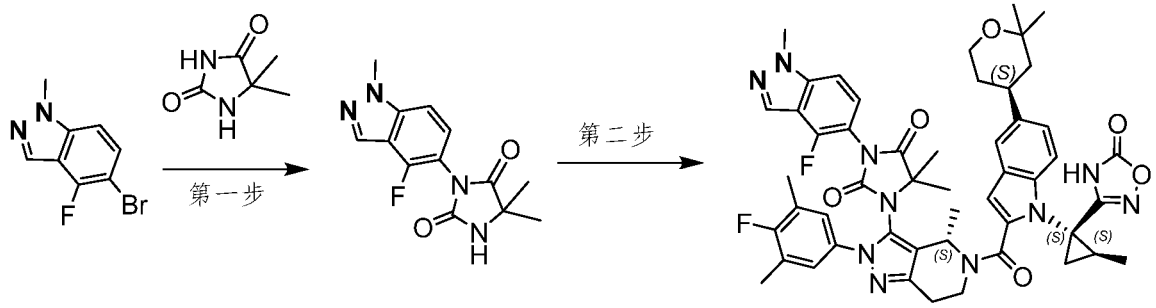
以 7-溴-4,5-二氢吡咯并[3,2,1-hi]吲哚-2(1H)-酮为原料，参照实施例 1 合成目标化合物。

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

实施例 103

1-((S)-5-(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-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-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮





第一步：3-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮

以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑和 5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 277.1[M+1].

第二步：1-((S)-5-(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-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-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮

以中间体 C 为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

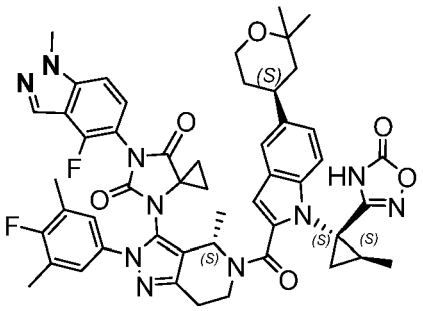
MS m/z (ESI): 927.4[M+1].

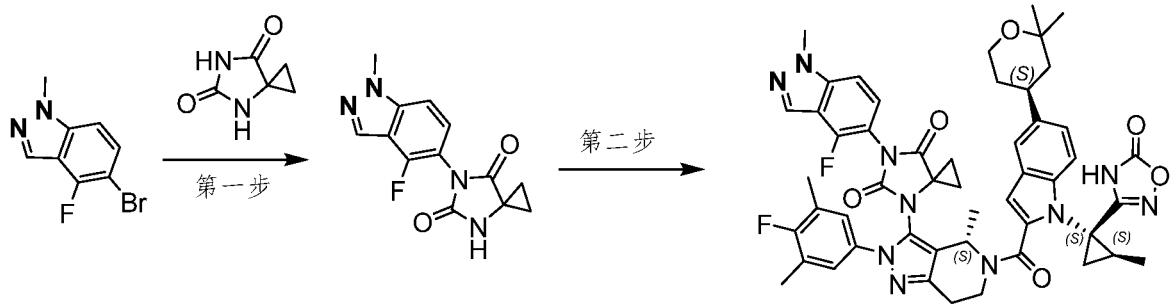
实施例 104

4-((S)-5-(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-羰基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-

Conjupro EX1006
Page 183 of 373

甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-6-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-4,6-二氮杂螺[2.4]庚烷-5,7-二酮





第一步： 6-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-4,6-二氮杂螺[2.4]庚烷-5,7-二酮

以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑和 4,6-二氮杂螺[2.4]庚烷-5,7-二酮为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

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

第二步： 4-((S)-5-(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-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)-6-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-4,6-二氮杂螺[2.4]庚烷-5,7-二酮

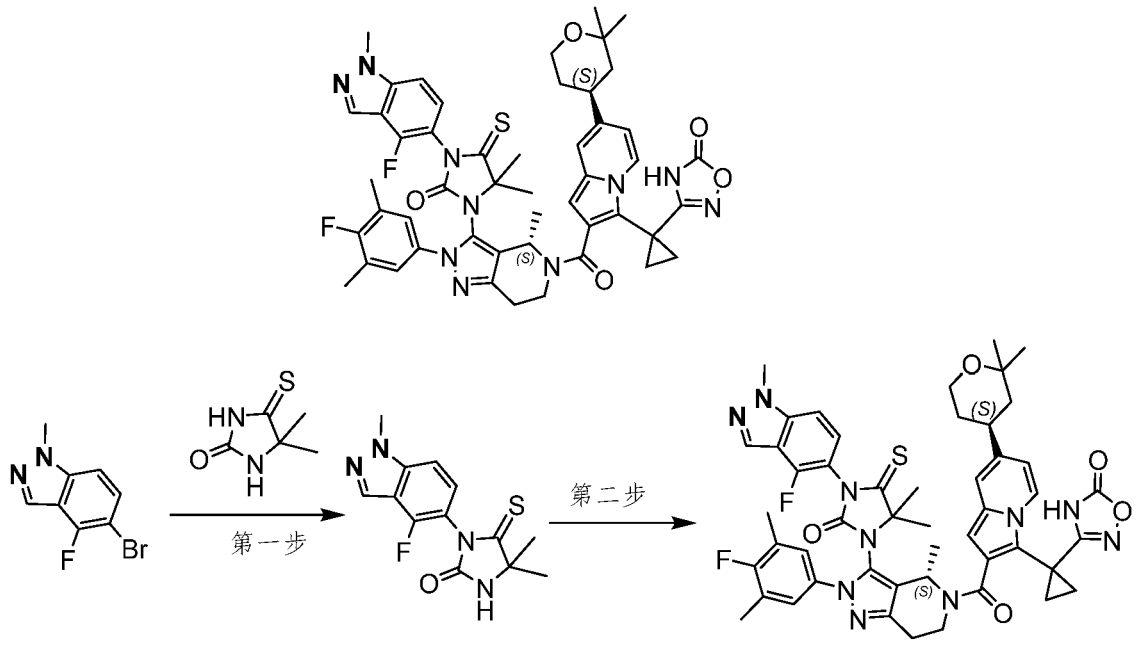
以中间体 C 为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 925.4[M+1].

实施例 105

3-(1-(7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-5,5-二甲基-2-羰基-4-硫代咪唑烷-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)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

Conjupro EX1006
Page 184 of 373



第一步： 1-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-4,4-二甲基-5-硫代咪唑烷-2-酮

以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑和 4,4-二甲基-5-硫代咪唑烷-2-酮为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 293.1[M+1].

第二步： 3-(1-(7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-5,5-二甲基-2-羰基-4-硫代咪唑烷-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)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

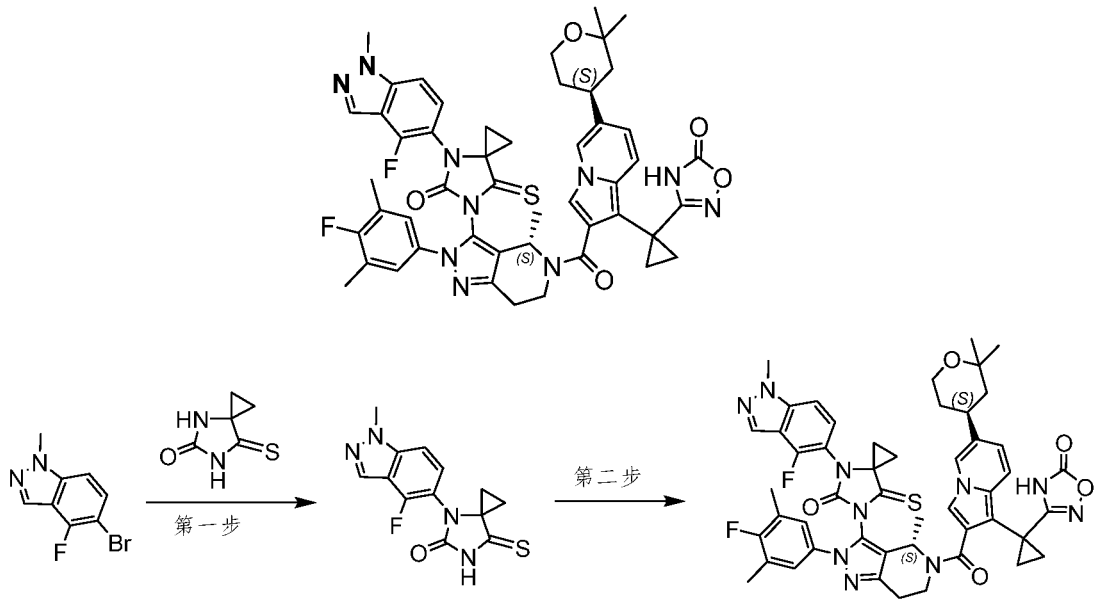
以实施例 52 第二步为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 929.4[M+1].

实施例 106

3-(1-(6-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(4-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-5-羰基-7-硫代-4,6-二氮杂螺[2.4]庚烷-6-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)中氮茚-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

Conjupro EX1006
Page 185 of 373



第一步： 4-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-7-硫代-4,6-二氮杂螺[2.4]庚烷-5-酮

以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑和 7-硫代-4,6-二氮杂螺[2.4]庚烷-5-酮为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 291.1[M+1].

第二步： 3-(1-(6-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(4-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-5-羰基-7-硫代-4,6-二氮杂螺[2.4]庚烷-6-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)中氮茚-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

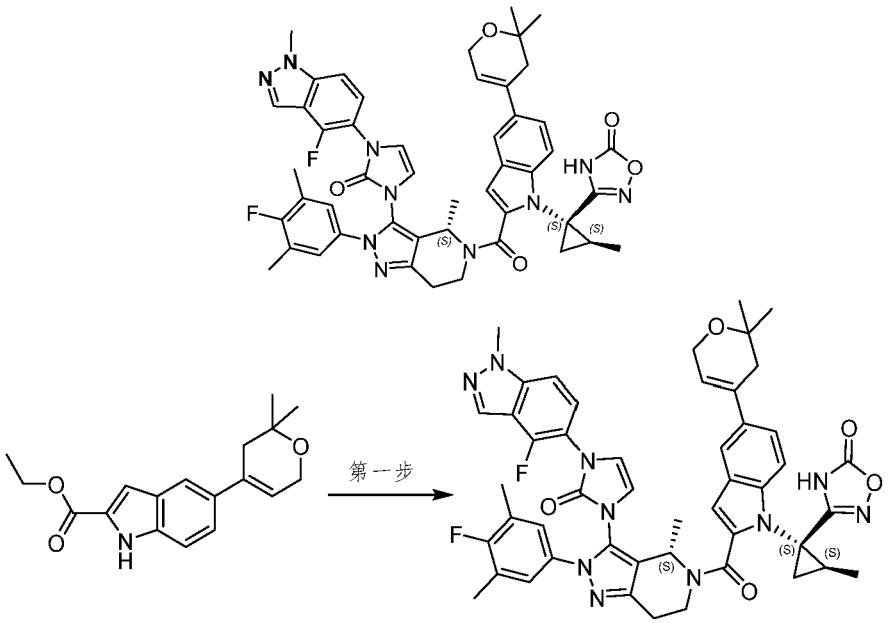
参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 927.4[M+1].

实施例 107

3-((1S,2S)-1-(5-(2,2-二甲基-3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-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

Conjupro EX1006
Page 186 of 373



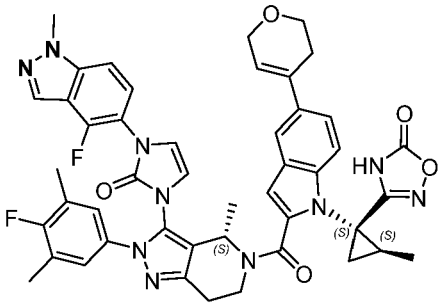
第一步：3-((1S,2S)-1-(5-(2,2-二甲基-3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以乙基 5-(2,2-二甲基-3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸酯为原料，参照中间体 A，中间体 B，中间体 E 和实施例 1 合成目标产物。

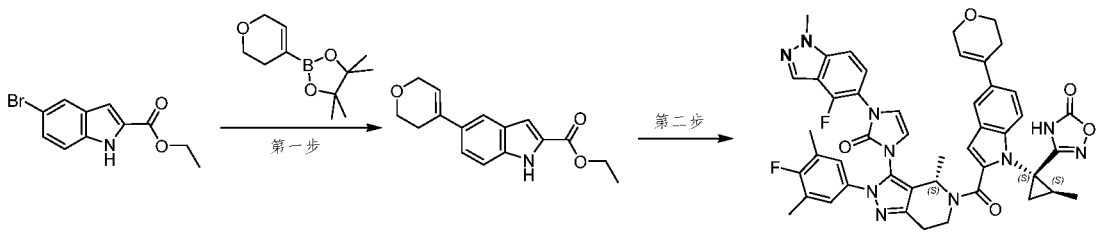
MS m/z (ESI): 881.4[M+1].

实施例 108

3-((1S,2S)-1-(5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-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



Conjupro EX1006
Page 187 of 373



第一步：乙基 5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸酯

将 5-溴-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (3 g, 11.19 mmol) 、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环(2.35 g, 11.19 mmol) 和碳酸钾 (3.09 g, 22.38 mmol) 溶解于二氧六环 (30 mL) 中，氮气保护下，加入 (409.37 mg, 559.48 μmol) 。混合物于 90°C 下搅拌反应 4 小时。混合物加入饱和食盐水（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。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=100：0 到 90：10 洗脱），得到目标产物乙基 5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸酯 (1.3 g, 产率： 42.82%) 。

MS m/z (ESI): 272.1[M+1].

第二步：3-((1S,2S)-1-(5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-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

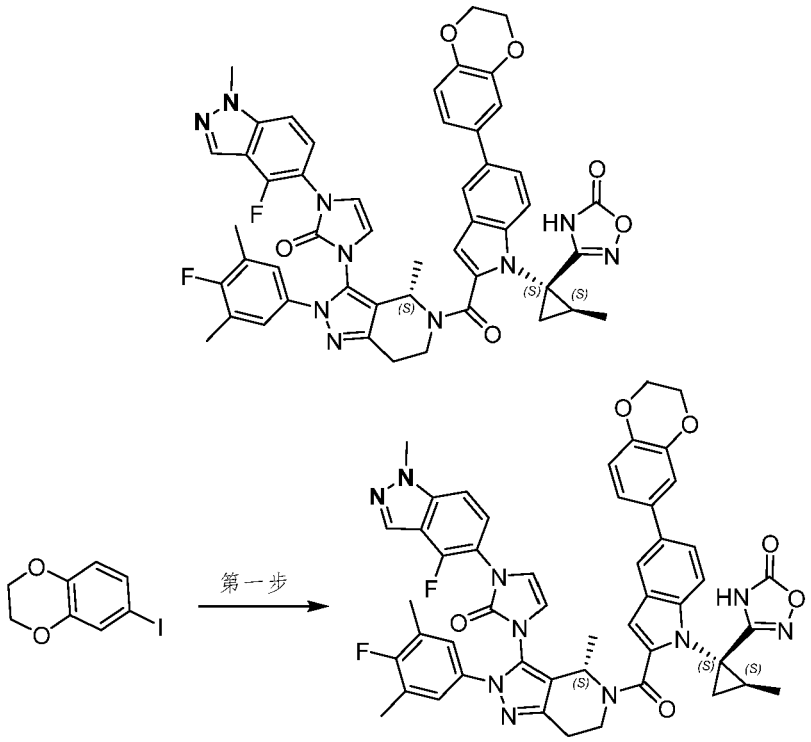
以乙基 5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸酯为原料，参照中间体 A，中间体 B，中间体 E 和实施例 1 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 853.3[M+1].

实施例 109

3-((1S,2S)-1-(5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-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

Conjupro EX1006
Page 188 of 373

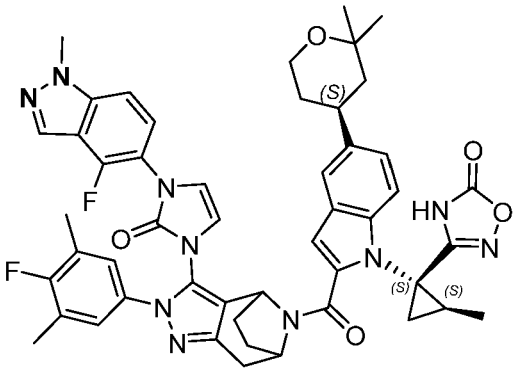


第一步：3-((1S,2S)-1-(5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 6-碘-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英为原料，参照中间体 A，中间体 B，中间体 E 和实施例 1 合成目标产物。

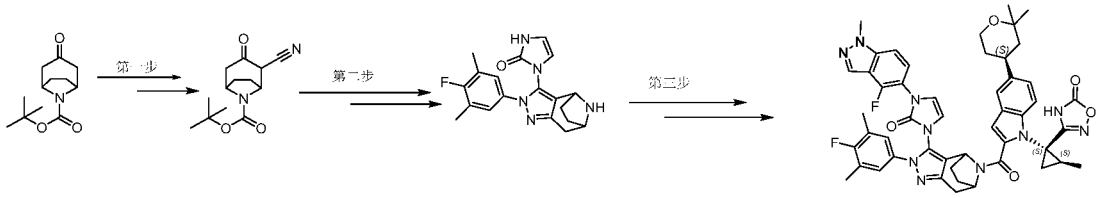
MS m/z (ESI): 905.3 [M+1].

实施例 110



110

Conjupro EX1006
Page 189 of 373



第一步：叔-丁基 (1S,5R)-2-氰基-3-羰基-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯

以 N-叔丁氧羰基-去甲托品酮为原料参考文献[*Eur. J. Org. Chem.* 2015, 6679–6686]得到目标产物

MS m/z (ESI): 251.1[M+1].

第二步：1-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-2,4,5,6,7,8-六氢-4,7-环亚氨基环庚三烯并[c]吡唑-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮

参考中间体 B 的合成得到目标产物

MS m/z (ESI): 354.2[M+1].

第三步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3-(3-(4-氟-1-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)-2,4,5,6,7,8-六氢-4,7-环亚氨基环庚三烯并[c]吡唑-9-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

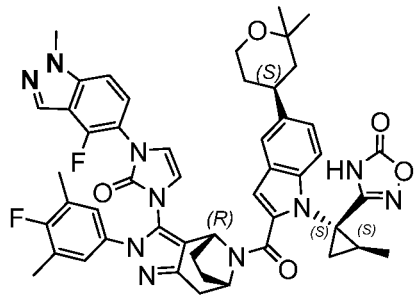
参照中间体 C 和中间体 D 第三步得到产物，然后以 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑为原料参照实施例 1 得到目标产物

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

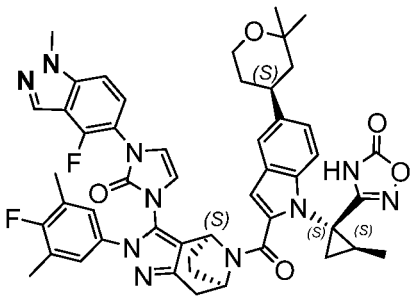
实施例 110-1 和实施例 110-2

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4R,7S)-3-(3-(4-氟-1-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)-2,4,5,6,7,8-六氢-4,7-环亚氨基环庚三烯并[c]吡唑-9-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

Conjupro EX1006
Page 190 of 373



110-1



110-2

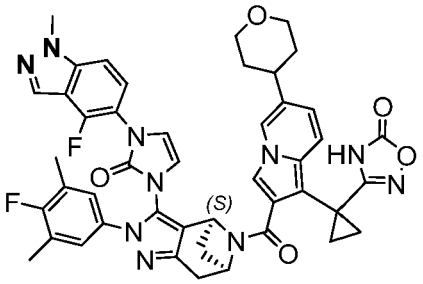
将实施例 110 手性拆分，得到目标产物 110-1 和 110-2

110-1 MS m/z (ESI): 895.4[M+1].

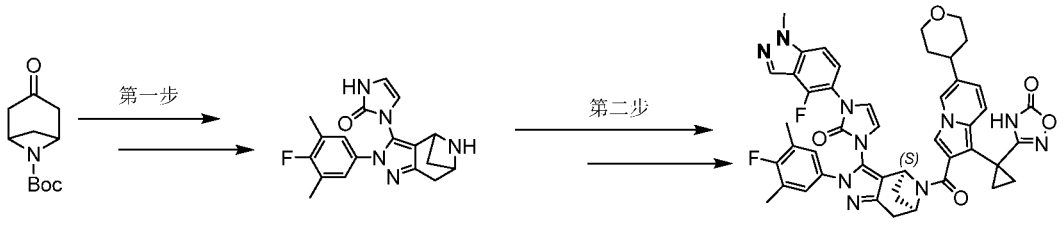
110-2 MS m/z (ESI): 895.4[M+1].

实施例 111

3-(1-(2-((4S,6R)-3-(3-(4-氟-1-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)-4,5,6,7-四氢-2H-4,6-环亚氨基吲唑-8-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



111



111

第一步：1-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-4,6-环亚氨基吲唑-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮--甲烷 (1/1)

以叔-丁基 3-羰基-6-氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-羧酸酯为原料参考实施例 110 得到目标产物

MS m/z (ESI): 356.2[M+1].

Conjupro EX1006
Page 191 of 373

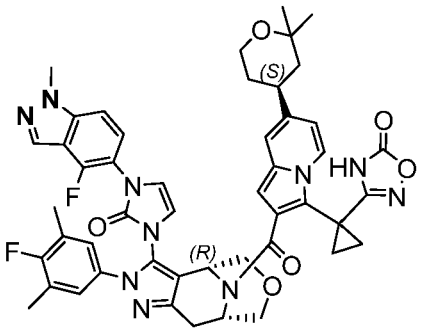
第二步：3-(1-(2-((4S,6R)-3-(3-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4,5,6,7-四氢-2H-4,6-环亚氨基吲唑-8-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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 得到产物，经过手性拆分，得到目标产物

MS m/z (ESI): 839.3[M+1].

实施例 112

3-(1-(7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4R,8S)-3-(3-(4-氟-1-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)-2,4,5,7,8,9-六氢-4,8-环亚氨基噁辛英并[5,4-c]吡唑-10-羰基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

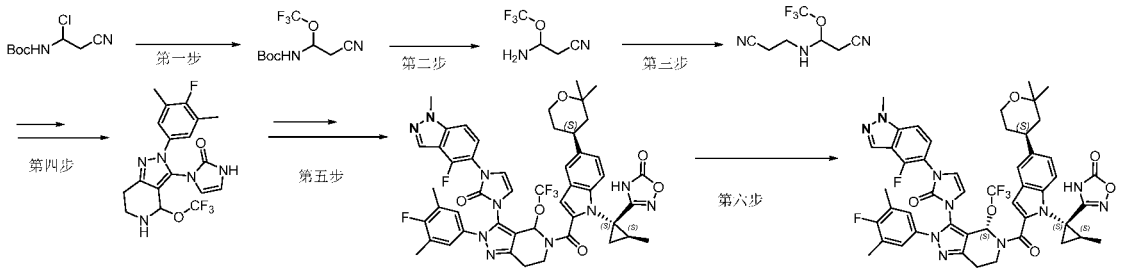


112

以叔-丁基 7-羰基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-羧酸酯为原料参考实施例 110 的合成方法，得到目标产物

MS m/z (ESI): 897.4[M+1].

实施例 113



第一步：叔-丁基 (2-氰基-1-(三氟甲氧基)乙基)氨基甲酸酯

室温下，将叔-丁基 (1-氯-2-氰基乙基)氨基甲酸酯（2.04 g, 10 mmol）溶解于 N，N-二甲基甲酰胺（50 mL），然后加入（E）-4-(叔-丁基)苯(甲)醛 氧-三氟甲

Conjupro EX1006
Page 192 of 373

基肼（12.25 g, 50 mmol）和碳酸铯（11.41 g, 35 mmol），置换氮气，加热至 90°C，反应 14 小时，冷却至室温，然后加入 N-甲基吗啡啉（1.01 g, 10 mmol），加热至 50°C，反应 2 小时，冷却至室温，过滤，反应液用乙酸乙酯稀释（200 mL），然后用饱和食盐水洗涤（35 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，得到叔-丁基 (2-氰基-1-(三氟甲氧基)乙基)氨基甲酸酯（1.52 g, 产率 60%）。

MS m/z (ESI): 255.1[M+H]+.

第二步：3-氨基-3-(三氟甲氧基)丙腈

室温下，将叔-丁基 (2-氰基-1-(三氟甲氧基)乙基)氨基甲酸酯（1.52 g, 6 mmol）溶解于二氯甲烷（15 mL），然后加入三氟乙酸（5 mL），室温搅拌 2 小时，LCMS 指示反应结束，旋干，残留物直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 155.1[M+H]+.

第三步：3-((2-氰基乙基)氨基)-3-(三氟甲氧基)丙腈

室温下，将 3-氨基-3-(三氟甲氧基)丙腈（0.92 g, 6 mmol）溶解于乙腈（15 mL），然后加入溴丙腈（2.01 g, 15 mmol）和碘化钾（0.1 g, 0.6 mmol）,加热回流 14 小时，冷却至室温，，反应液用乙酸乙酯稀释（20 mL），然后用饱和食盐水洗涤（10 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 3-((2-氰基乙基)氨基)-3-(三氟甲氧基)丙腈（0.49 g, 产率 40%）。

MS m/z (ESI): 208.1[M+H]+.

第四步：1-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-(三氟甲氧基)-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

以 3-((2-氰基乙基)氨基)-3-(三氟甲氧基)丙腈为原料，参考中间体 B 的合成步骤，得到 1-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-(三氟甲氧基)-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。

MS m/z (ESI): 412.1[M+H]+.

第五步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3-(3-(4-氟-1-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-(三氟甲氧基)-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

Conjupro EX1006
Page 193 of 373

以 1-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-(三氟甲氧基)-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，参考中间体E和实施例1的合成步骤，得到 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3-(3-(4-氟-1-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-(三氟甲氧基)-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。

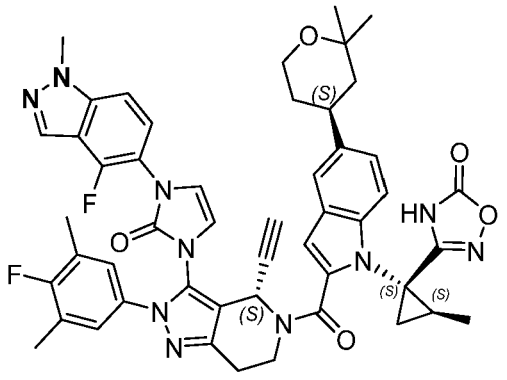
MS m/z (ESI): 953.3[M+H]+.

第六步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-(三氟甲氧基)-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

将 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3-(3-(4-氟-1-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-(三氟甲氧基)-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)-酮进行手性拆分，得到 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-(三氟甲氧基)-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。

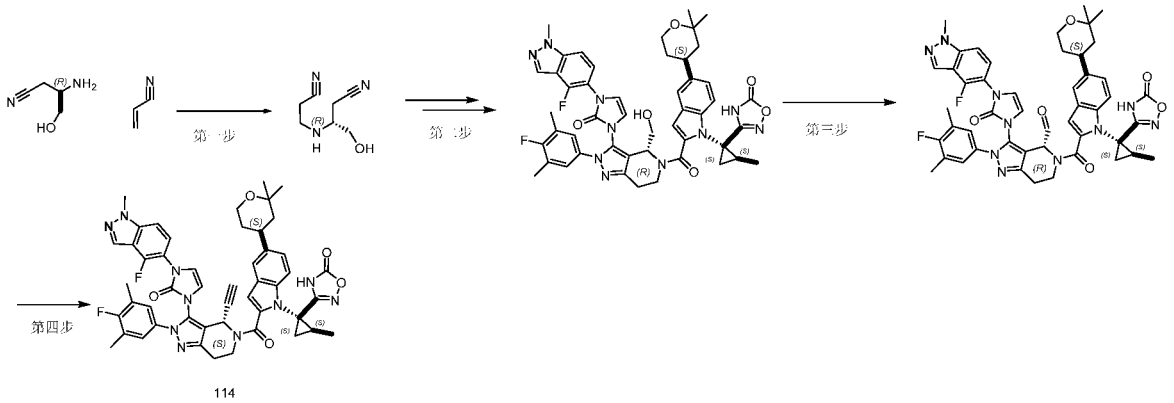
MS m/z (ESI): 953.3[M+H]+.

实施例 114



114

Conjupro EX1006
Page 194 of 373



114

第一步：(R)-3-((2-氰基乙基)氨基)-4-羟基丁腈

以(R)-3-氨基-4-羟基丁腈为原料参考实施例 47 第一步得标题产物(R)-3-((2-氰基乙基)氨基)-4-羟基丁腈。

MS m/z (ESI): 154.1[M+1].

第二步： 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((R)-3-(3-(4-氟-1-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-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以(R)-3-((2-氰基乙基)氨基)-4-羟基丁腈为原料参考实施例 1 的合成方法得标题产物 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((R)-3-(3-(4-氟-1-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-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

MS m/z (ESI): 899.3 [M+1].

第三步：(R)-5-(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-羰基)-3-(3-(4-氟-1-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)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-甲醛

在 50 mL 反应瓶中将 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((R)-3-(3-(4-氟-1-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-(羟甲基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 (100 mg，111.24 μmol)溶于二氯甲

Conjupro EX1006
Page 195 of 373

烷(5.0 mL)，然后加入二氧化锰(96.71 mg，1.11 mmol)，反应液氮气保护并且在25°C 下搅拌 10 小时。停止反应，过滤，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标题产物(R)-5-(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-羰基)-3-(3-(4-氟-1-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)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-甲醛（60 mg，黄色固体），产率：60.1%。

MS m/z (ESI): 897.3 [M+1].

第四步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-4-乙炔基-3-(3-(4-氟-1-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)-4,5,6,7-四氢-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

在 50 mL 反应瓶中将(R)-5-(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-羰基)-3-(3-(4-氟-1-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)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-甲醛 (60 mg，66.89 μmol)和 1-重氮基-2-羰基丙基磷羧酸酯(19.28 mg，100.34 μmol)溶于甲醇(5.0 mL)，然后加入碳酸钾(18.49 mg，133.79 μmol)，反应液氮气保护并且在 25°C 下搅拌 10 小时。停止反应，过滤，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 prep-hplc 制备所得残余物得到标题产物 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-4-乙炔基-3-(3-(4-氟-1-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)-4,5,6,7-四氢-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（16 mg），产率：26.8%。

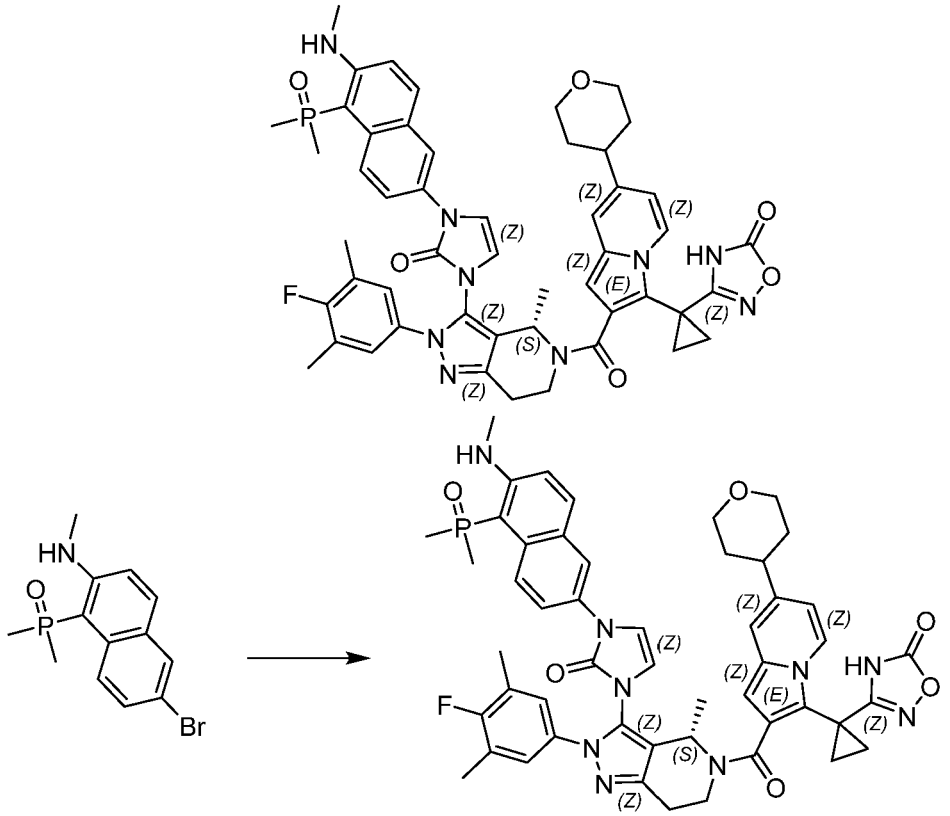
MS m/z (ESI): 893.3 [M+1].

实施例 115

（S） -3-（1-（2-（3-（3-（5-（二甲基磷酰基）-6-（甲氨基）萘-2-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]吡啶-5-羰基）-7-（四氢-2H-吡喃-4-基）中氮茚-3-基）环丙基）-1,2,4-

Conjupro EX1006
Page 196 of 373

恶二唑-5（4H）-酮

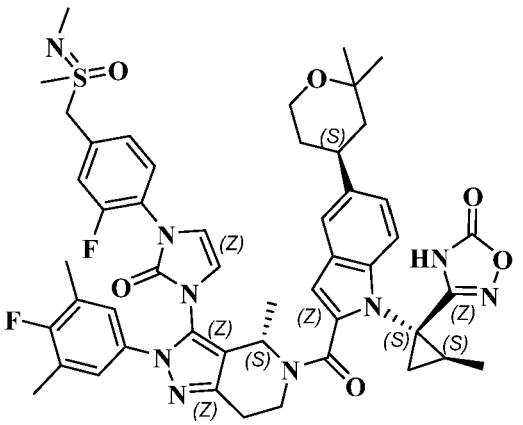


以（6-溴-2-（甲氨基）萘-1-基）二甲基氧化膦为原料，参照实施例 52 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 924.4 [M+1].

实施例 116

3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(4-((N,S-二甲基磺亚胺酰基)甲基)-2-氟苯基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



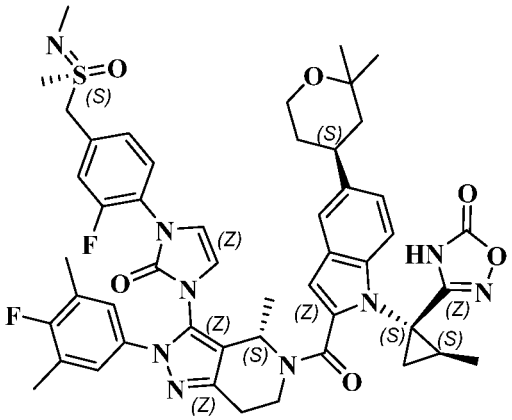
Conjupro EX1006
Page 197 of 373

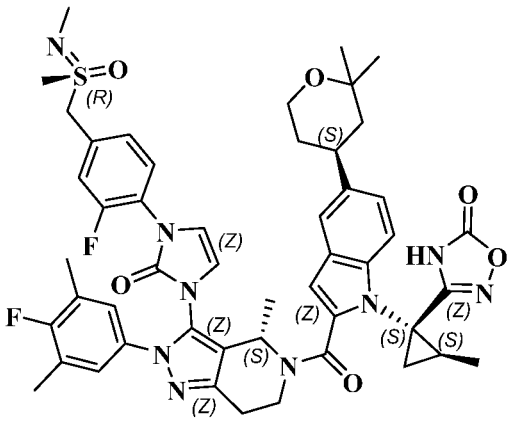
以(4-溴-3-氟苯甲基)(甲基)(甲基亚氨基)- l6-硫烷酮为原料，参考实施例 53 得到目标产物。

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

实施例 116-1，116-2

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(((S)-N,S-二甲基磺亚胺酰基)甲基)-2-氟苯基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮和 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(((R)-N,S-二甲基磺亚胺酰基)甲基)-2-氟苯基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮





实施例 116 产物 3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(4-((N,S-二甲基磺亚胺酰基)甲基)-2-氟苯基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮经手性拆分得到目标产物。

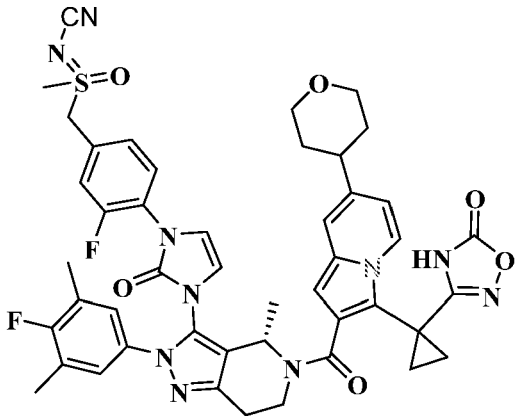
MS m/z (ESI): 934.4[M+1].

实施例 117

N-((3-氟-4-(3-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-5-(3-(1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-2-羰基)-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)苯甲基)(甲基)(羰

Conjupro EX1006
Page 198 of 373

基)-l6-硫烷亚基)氰基酰胺

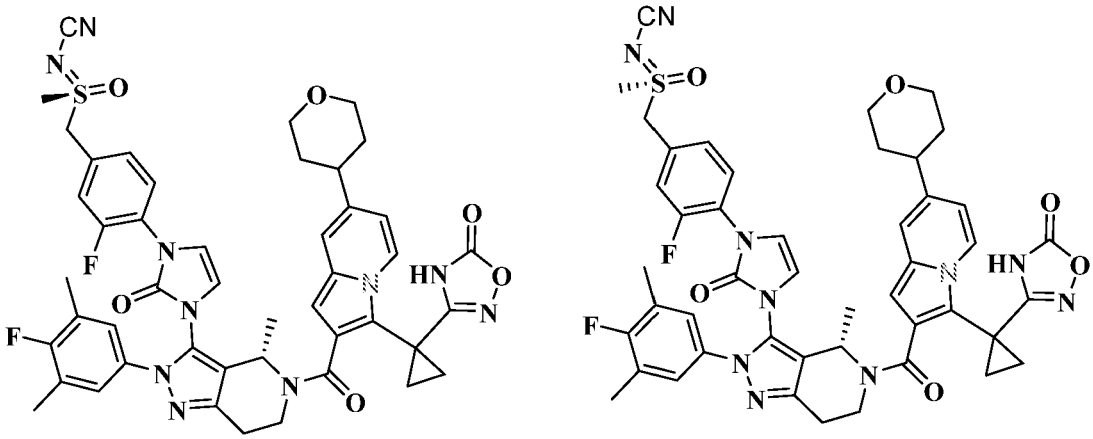


以 N-((4-溴-3-氟苯甲基)(甲基)(羰基)-l6-硫烷亚基)氰基酰胺为原料，参考实施例 52 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 903.3[M+1].

实施例 117-1，117-2

N-((R)-(3-氟-4-(3-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-5-(3-(1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-2-羰基)-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)苯甲基)(甲基)(羰基)-l6-硫烷亚基)氰基酰胺和 N-((S)-(3-氟-4-(3-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-5-(3-(1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-2-羰基)-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)苯甲基)(甲基)(羰基)-l6-硫烷亚基)氰基酰胺



实施例 117 产物 N-((3-氟-4-(3-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基

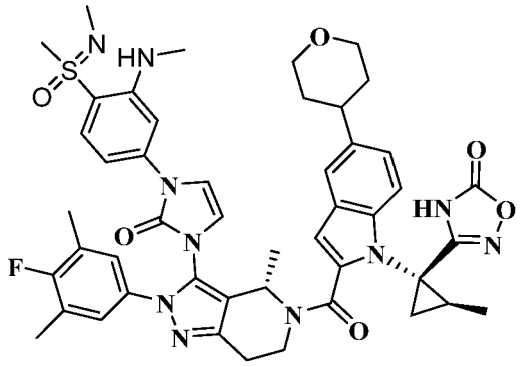
Conjupro EX1006
Page 199 of 373

-5-(3-(1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-2-羰基)-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)苯甲基)(甲基)(羰基)-l6-硫烷亚基)氰基酰胺经手性拆分得到目标产物。

MS m/z (ESI): 903.3[M+1].

实施例 118

3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(4-(N,S-二甲基磺亚胺酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-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-(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



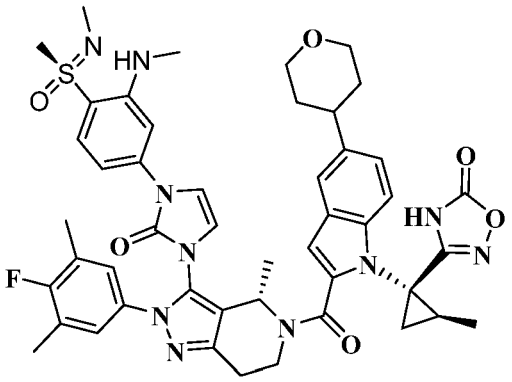
以(4-溴-2-(甲基氨基)苯基)(甲基)(甲基亚氨基)-l6-硫烷酮为原料，参考实施例52得到目标产物。

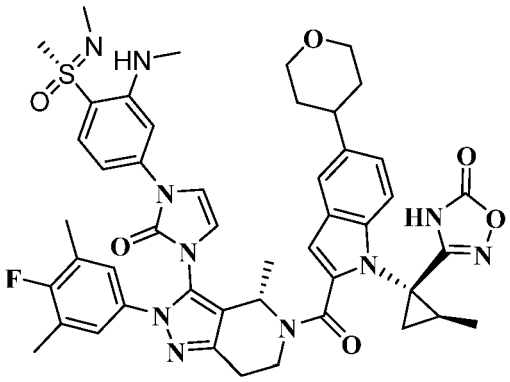
MS m/z (ESI): 903.4[M+1].

实施例 118-1，118-2

3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(4-(N,S-二甲基磺亚胺酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-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-(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)-酮和 3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(4-(N,S-二甲基磺亚胺酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-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-(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

Conjupro EX1006
Page 200 of 373



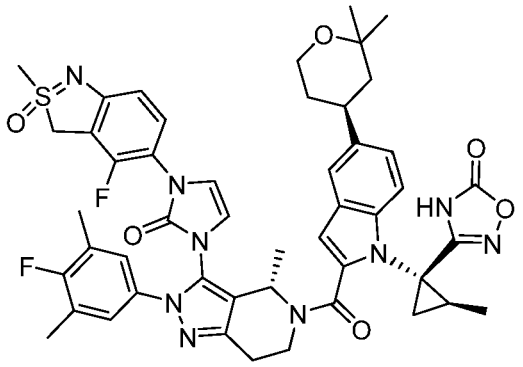


实施例 118 产物经手性拆分得到目标产物。

MS m/z (ESI): 903.4[M+1].

实施例 119

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-3-(3-(4-氟-2-甲基-2-羟基-3H-2l4-苯并[c]异噻唑-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



以 5-溴-4-氟-2-甲基-3H-214-苯并[c]异噻唑 2-氧化为原料，参考实施例 53 得到目标产物。

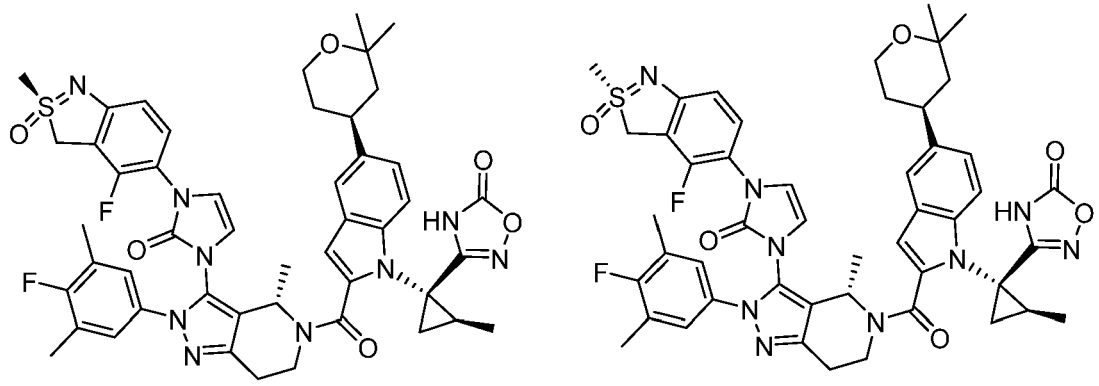
MS m/z (ESI): 918.4[M+1].

实施例 119-1，119-2

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-((S)-4-氟-2-甲基-2-羟基-3H-214-苯并[c]异噻唑-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮和 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-((R)-4-氟-2-甲基-2-羟基-3H-214-苯并[c]异噻唑-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁

Conjupro EX1006
Page 201 of 373

二唑-5(4H)-酮

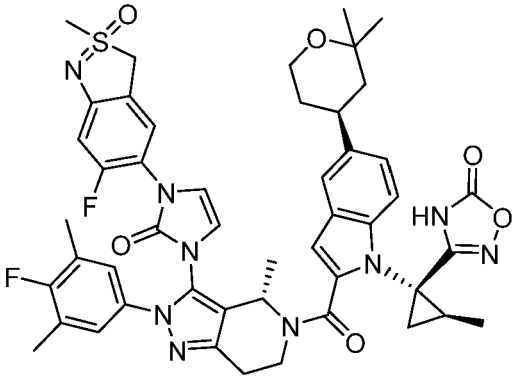


实施例 119 产物经手性拆分得到目标产物。

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

实施例 120

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2- 二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-3-(3-(6-氟-2-甲基-2-羟基-3H-214-苯并[c]异噻唑-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



以 5-溴-6-氟-2-甲基-3H-214-苯并[c]异噻唑 2-氧化物为原料，参考实施例 53 得到目标产物。

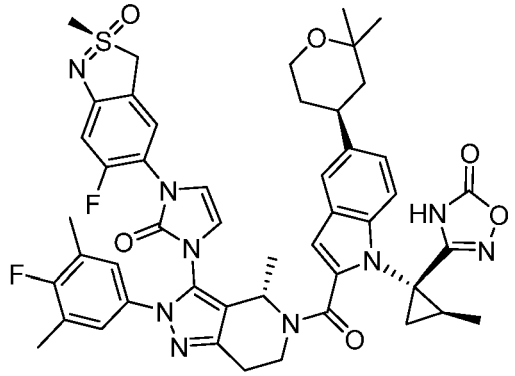
MS m/z (ESI): 918.4[M+1].

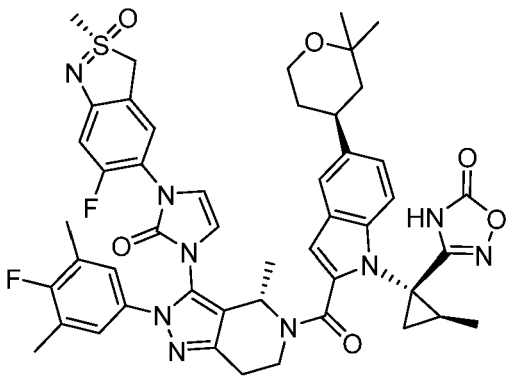
实施例 120-1，120-2

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2- 二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-((R)-6-氟-2-甲基-2-羟基-3H-214-苯并[c]异噻唑-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮和 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-((S)-6-氟-2-甲基-2-羟基-3H-214-苯并[c]异噻唑-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

Conjupro EX1006
Page 202 of 373

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



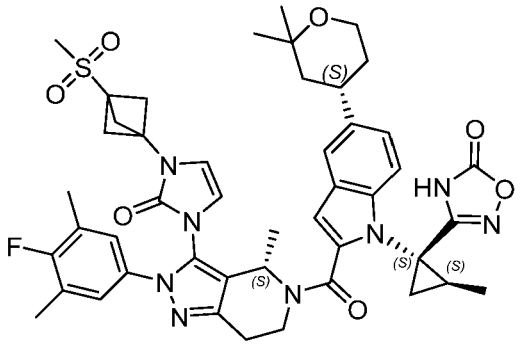


实施例 120 产物经手性拆分得到目标产物。

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

实施例 121

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-(3-(甲磺酰)二环[1.1.1]戊烷-1-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



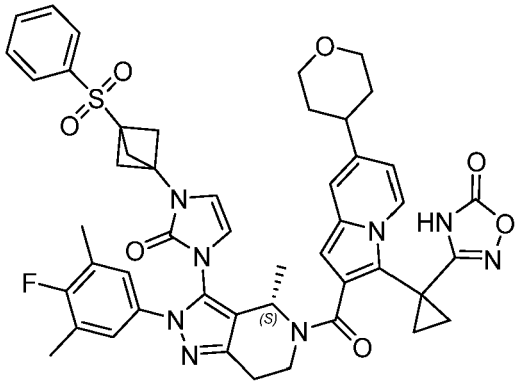
以 1-溴-3-(甲磺酰)二环[1.1.1]戊烷为原料,参考实施例 53 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 879.4[M+1].

实施例 122

(S)-3-(1-(2-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-3-(3-(苯磺酰)二环[1.1.1]戊烷-1-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)-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

Conjupro EX1006
Page 203 of 373

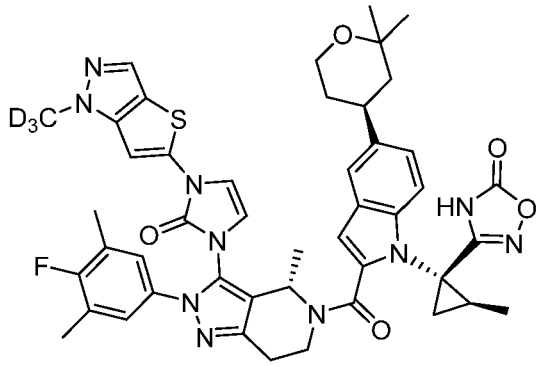


以 1-溴-3-(苯磺酰)二环[1.1.1]戊烷为原料，参考实施例 52 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 899.3[M+1].

实施例 123

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-(1-(甲基-d3)-1H-噻吩并[3,2-c]吡唑-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



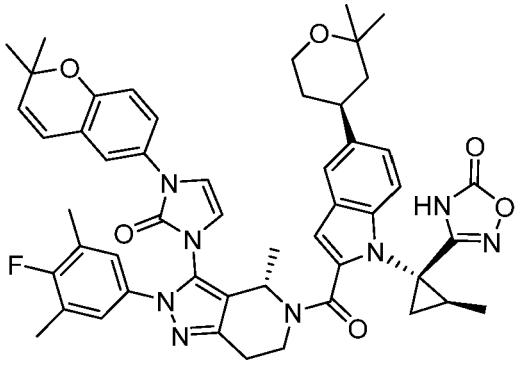
以 5-溴-1-(甲基-d3)-1H-噻吩并[3,2-c]吡唑为原料，参考实施例 53 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 874.4[M+1].

实施例 124

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(2,2-二甲基-2H-色烯-6-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

Conjupro EX1006
Page 204 of 373

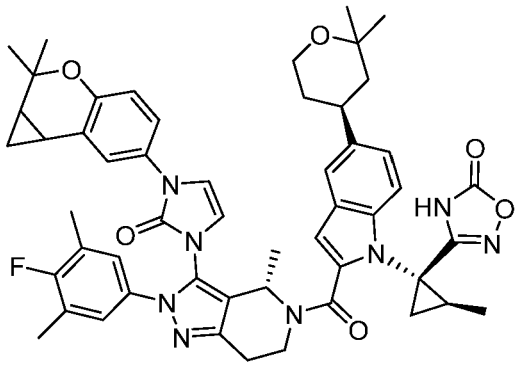


以 6-溴-2,2-二甲基-2H-色烯为原料，参考实施例 53 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 893.4[M+1].

实施例 125

3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(2,2-二甲基-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并[c]色烯-6-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

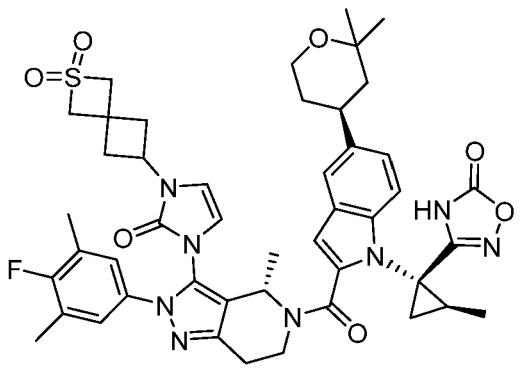


以 6-溴-2,2-二甲基-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并[c]色烯为原料，参考实施例 53 得到目标产物。

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

实施例 126

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(2,2-二羟基-2-硫杂螺[3.3]庚烷-6-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



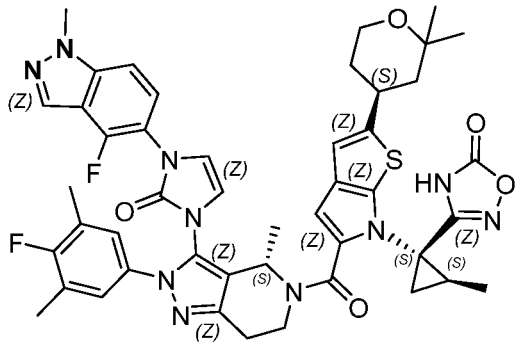
Conjupro EX1006
Page 205 of 373

以 6-溴-2-硫杂螺[3.3]庚烷 2,2-二氧化物为原料，参考实施例 53 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 879.4[M+1].

实施例 127

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

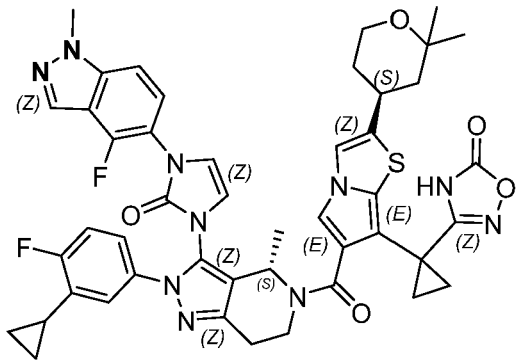


以乙基 2-溴-6H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-羧酸酯为原料，参考中间体 A，中间体 E 和实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 889.3[M+1].

实施例 128

3-(1-(6-((S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(4-氟-1-甲基-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-5-羰基)-2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[2,1-b]噻唑-7-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



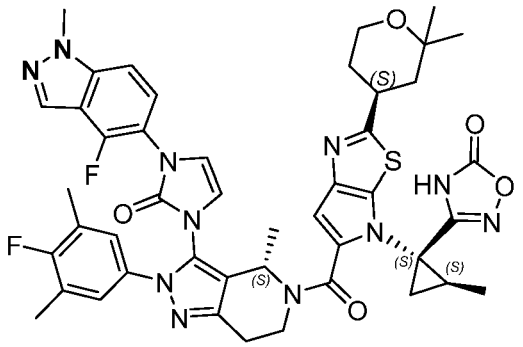
以 3-(5-溴噻唑-2-基)丙腈为原料，参考 ECCOGENE - WO2022/17338, 2022, A1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 887.3[M+1].

实施例 129

Conjupro EX1006
Page 206 of 373

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-((S)-3-(3-(4-氟-1-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-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-4H-吡咯并[3,2-d]噻唑-4-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

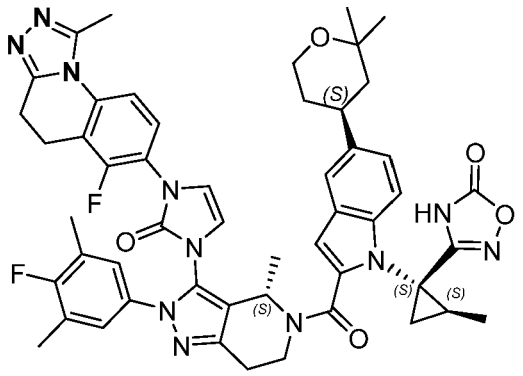


参照实施例 127 的合成方法得到产品。

MS m/z (ESI): 890.3[M+1].

实施例 130

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-3-(3-(6-氟-1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-7-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



130

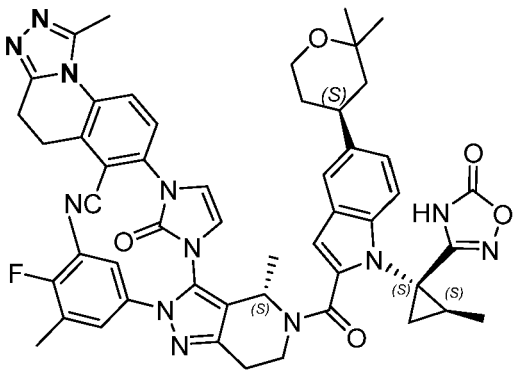
以 7-溴-6-氟-1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉为原料参照实施例 1 得到目标产物

MS m/z (ESI):936.4[M+1].

实施例 131

7-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-6-甲腈

Conjupro EX1006
Page 207 of 373



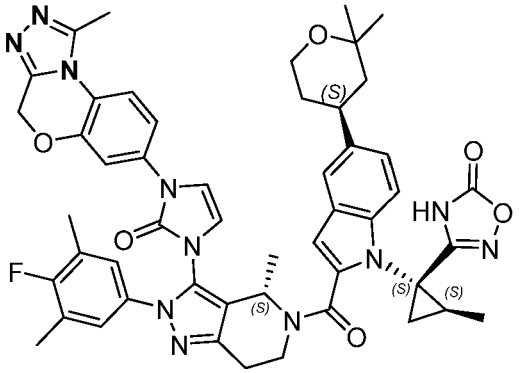
131

以 7-溴-1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-6-甲腈为原料参照实施例 1 得到目标产物

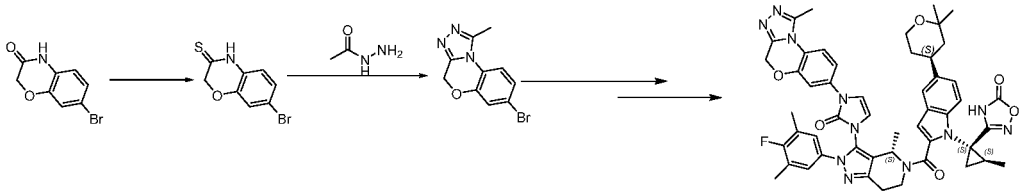
MS m/z (ESI):943.4[M+1].

实施例 132

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-(1-甲基-4H-苯并[b][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁嗪-7-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



132



第一步：7-溴-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-硫酮

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 7-溴-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-硫酮(600 mg,产率：18%)

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

Conjupro EX1006
Page 208 of 373

第二步：7-溴-1-甲基-4H-苯并[b][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁嗪

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 7-溴-1-甲基-4H-苯并[b][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁嗪(190 mg,产率：58%)

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

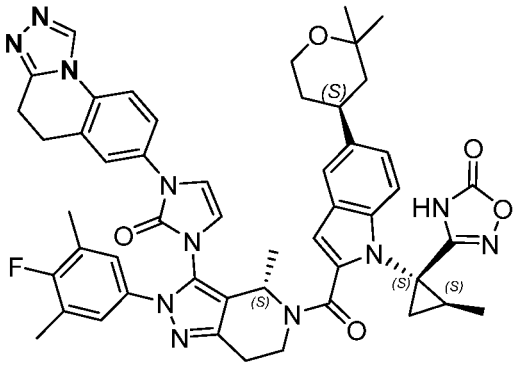
第三步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(1-甲基-4H-苯并[b][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁嗪-7-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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 133

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-7-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



133

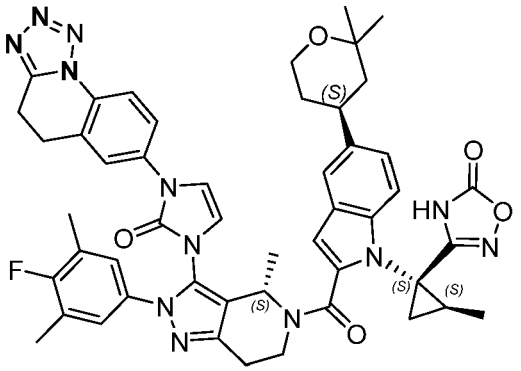
以 7-溴-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉为原料参照实施例 1 得到目标产物

MS m/z (ESI):904.4[M+1].

实施例 134

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4,5-二氢四唑并[1,5-a]喹啉-7-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

Conjupro EX1006
Page 209 of 373



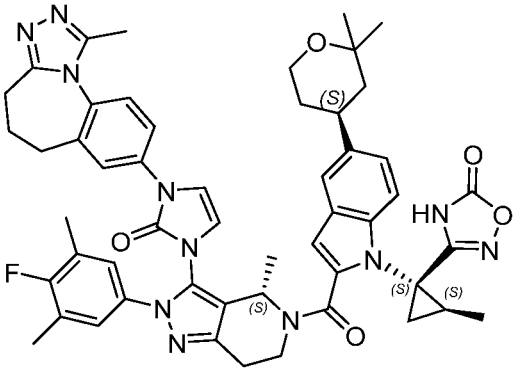
134

以 7-溴-4,5-二氢四唑并[1,5-a]喹啉为原料参照实施例 1 得到目标产物

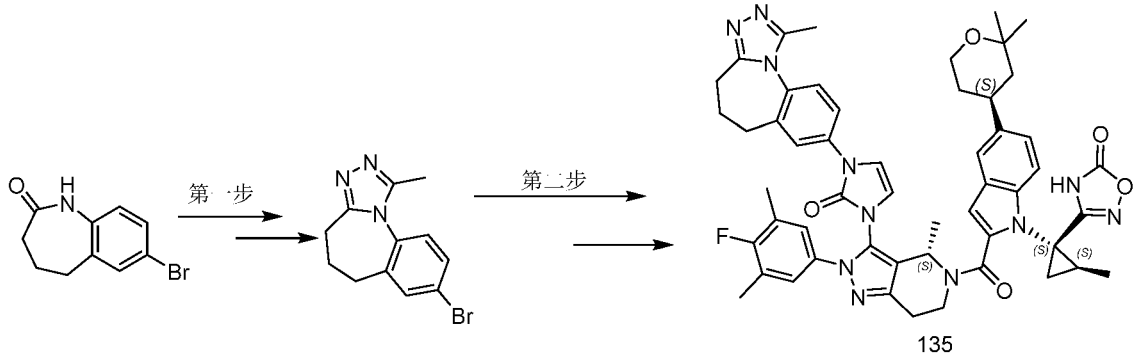
MS m/z (ESI):905.4[M+1].

实施例 135

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(1-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]吖庚英-8-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



135



135

第一步：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

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 132 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

Conjupro EX1006
Page 210 of 373

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

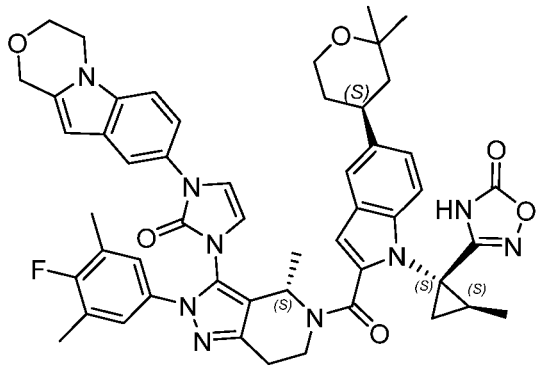
第二步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(1-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]吖庚英-8-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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136

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3,4-二氢-1H-[1,4]氧杂联氮基[4,3-a]吲哚-8-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



136

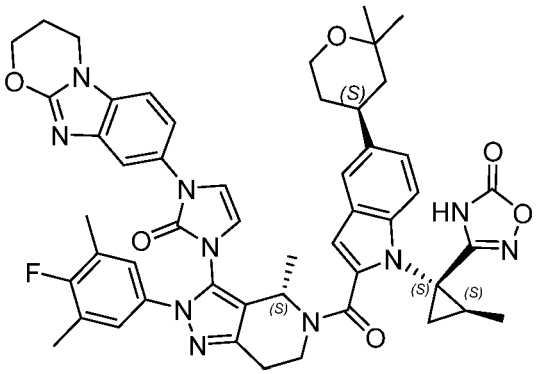
以8-溴-3,4-二氢-1H-[1,4]氧杂联氮基[4,3-a]吲哚为原料参照实施例1得到目标产物

MS m/z (ESI):906.4[M+1].

实施例137

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-8-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

Conjupro EX1006
Page 211 of 373



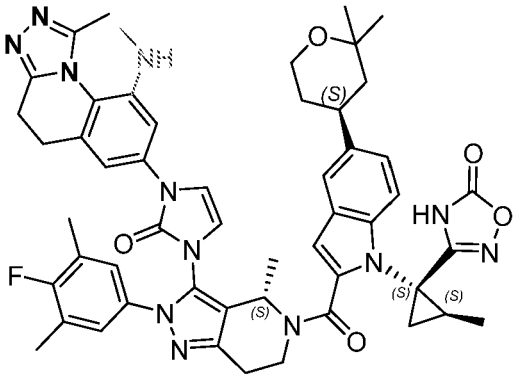
137

以 8-溴-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪为原料参照实施例 1 得到目标产物

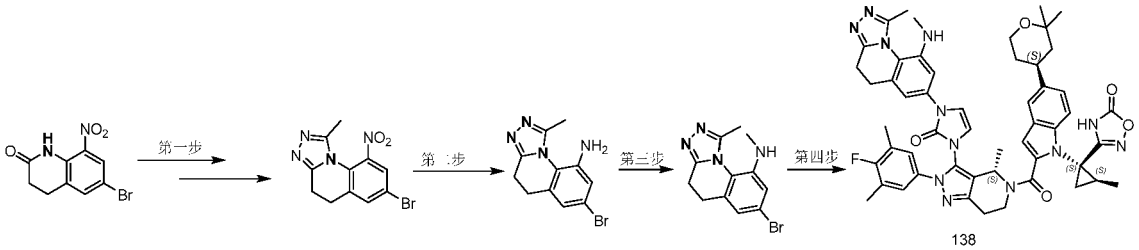
MS m/z (ESI):907.4[M+1].

实施例 138

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-(1-甲基-9-(甲基氨基)-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-7-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



138



138

第一步： 7-溴-1-甲基-9-硝基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉

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

Conjupro EX1006
Page 212 of 373

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

第二步： 7-溴-1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-9-胺

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 7-溴-1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-9-胺(1.5 g, 产率：83.1%)

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

第三步： 7-溴-N,1-二甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-9-胺

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 7-溴-N,1-二甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-9-胺(300 mg,产率：47.6%)

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

第四步： 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-(1-甲基-9-(甲基氨基)-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-7-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

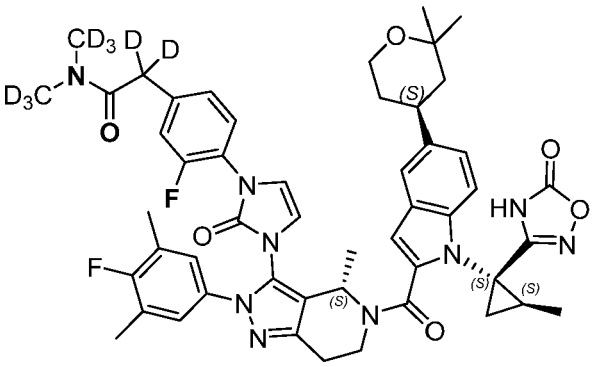
以 7-溴-N,1-二甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-9-胺为原料参照实施例 1 得到目标产物

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

实施例 139

2-(4-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯基)-N,N-二(甲基-d3)乙酰胺-d2

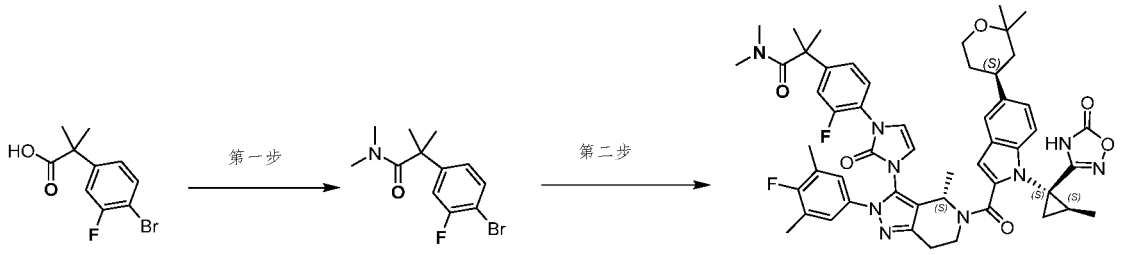
Conjupro EX1006
Page 213 of 373



参考实施例 64 的合成方式得到目标产物

MS m/z (ESI): 922.4[M+1].

实施例 140



第一步：2-(4-溴-3-氟苯基)-N,N,2-三甲基丙酰胺

以 2-(4-溴-3-氟苯基)-2-甲基丙酸为原料，参考实施例 139 的第一步，得到目标产品。

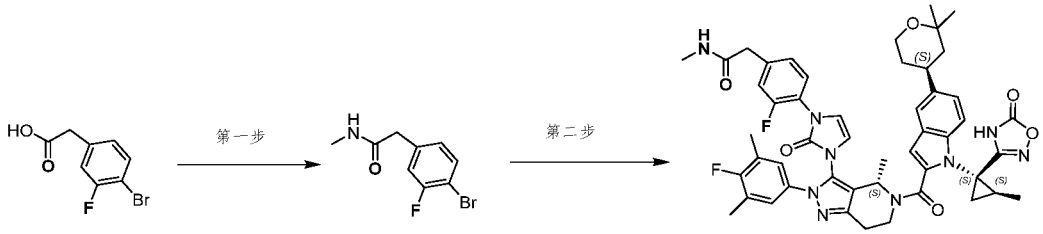
MS m/z (ESI): 288.0,290.0[M+1].

第二步 2-(4-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯基)-N,N,2-三甲基丙酰胺

以 2-(4-溴-3-氟苯基)-N,N,2-三甲基丙酰胺为原料，参考实施例 1，最后得到目标产品。

MS m/z (ESI): 942.4[M+1].

实施例 141



第一步：2-(4-溴-3-氟苯基)-N-甲基乙酰胺

以 2-(4-溴-3-氟苯基)乙酸为原料，参考实施例 139 的第一步反应，得到目

Conjupro EX1006
Page 214 of 373

标产品。

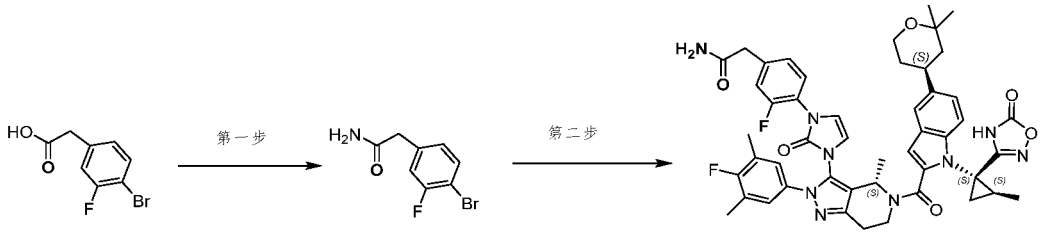
MS m/z (ESI): 246.0,248.0[M+1].

第二步 2-(4-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯基)-N-甲基乙酰胺

以2-(4-溴-3-氟苯基)-N-甲基乙酰胺为原料，参考实施例1，最后得到目标产品。

MS m/z (ESI): 900.4[M+1].

实施例142



第一步：2-(4-溴-3-氟苯基)乙酰胺

以2-(4-溴-3-氟苯基)乙酸为原料，参考实施例139的第一步反应，得到目标产品。

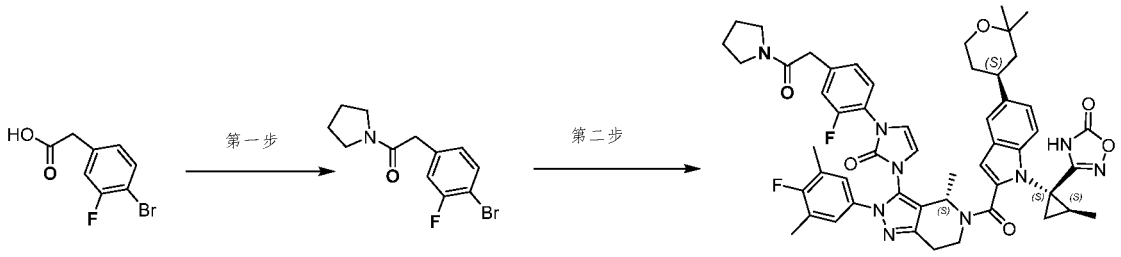
MS m/z (ESI): 232.0,234.0[M+1].

第二步 2-(4-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯基)乙酰胺

以2-(4-溴-3-氟苯基)乙酰胺为原料，参考实施例1，最后得到目标产品。

MS m/z (ESI): 886.4[M+1].

实施例143



第一步：2-(4-溴-3-氟苯基)-1-(吡咯烷-1-基)乙烷-1-酮

以2-(4-溴-3-氟苯基)乙酸为原料，参考实施例139的第一步反应，得到目标产品。

Conjupro EX1006
Page 215 of 373

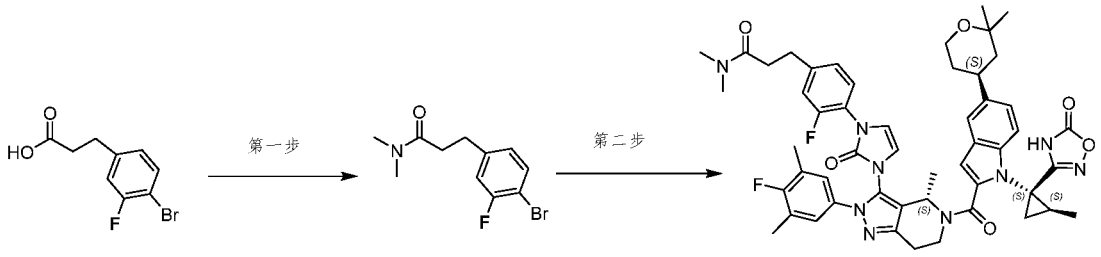
MS m/z (ESI): 286.0,288.0[M+1].

第二步 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)-3-(3-(2-氟-4-(2-羰基-2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯基)-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-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以2-(4-溴-3-氟苯基)-1-(吡咯烷-1-基)乙烷-1-酮为原料，参考实施例1，最后得到目标产品。

MS m/z (ESI): 940.4[M+1].

实施例144



第一步：3-(4-溴-3-氟苯基)-N,N-二甲基丙酰胺

以3-(4-溴-3-氟苯基)丙酸为原料，参考实施例139的第一步反应，得到目标产品。

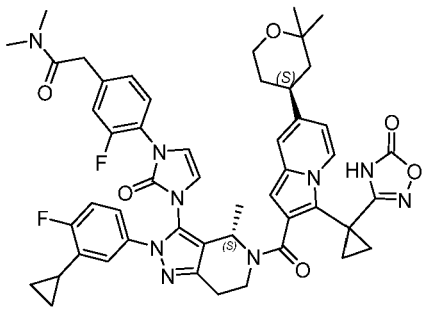
MS m/z (ESI): 274.0,276.0[M+1].

第二步 3-(4-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯基)-N,N-二甲基丙酰胺

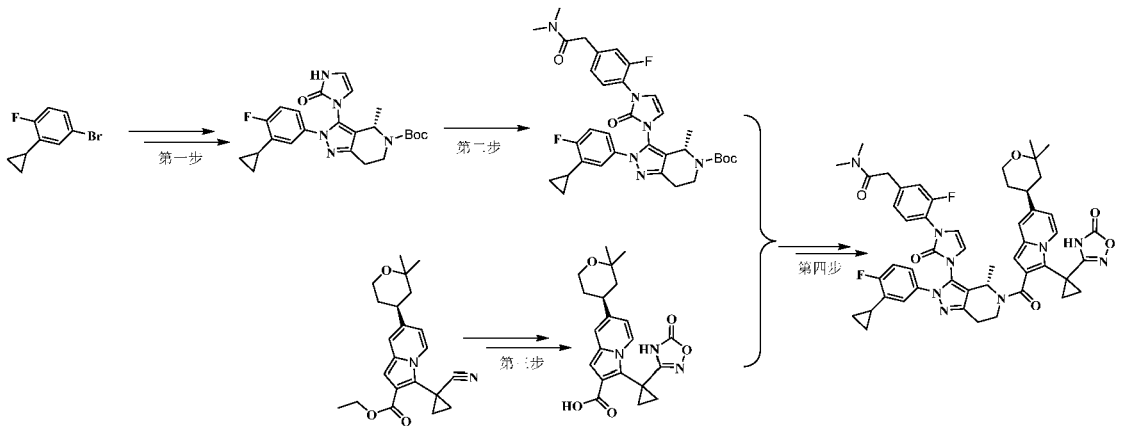
以3-(4-溴-3-氟苯基)-N,N-二甲基丙酰胺为原料，参考实施例1，最后得到目标产品。

MS m/z (ESI): 928.4[M+1].

实施例145



Conjupro EX1006
Page 216 of 373



第一步： (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

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标题产物(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。

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

第二步： 叔-丁基 (S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(4-(2-(二甲氨基)-2-羰基乙基)-2-氟苯基)-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

以(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 的合成步骤得标题产物叔-丁基(S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(4-(2-(二甲氨基)-2-羰基乙基)-2-氟苯基)-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。

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

第三步：(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

以(S)-3-(1-氰基环丙基)-7-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-2-羧酸乙基酯为原料参考中间体 A 第四和第五步的合成步骤得标题产物(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。

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

第四步：2-(4-(3-((S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-5-(7-((S)-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-羰基)-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)-3-氟苯基)-N,N-二甲基乙酰胺

以叔-丁基 (S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(4-(2-(二甲氨基)-2-羰基

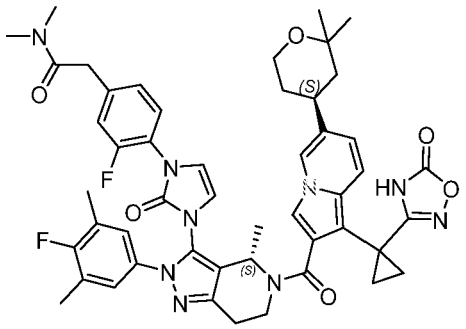
Conjupro EX1006
Page 217 of 373

乙基)-2-氟苯基)-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(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-羧酸为原料参考中间体C第二和第三步的合成得标题产物2-(4-(3-((S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-5-(7-((S)-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-羰基)-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)-3-氟苯基)-N,N-二甲基乙酰胺。

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

实施例146

2-(4-(3-((S)-5-(6-((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)环丙基)中氮茚-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯基)-N,N-二甲基乙酰胺

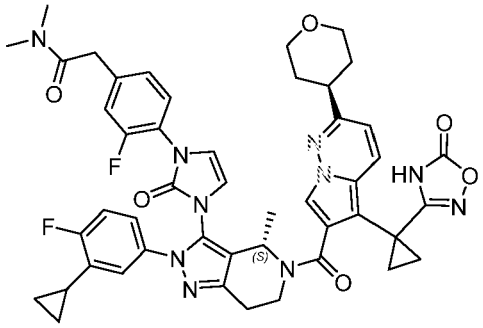


以5-溴-2-氟-1,3-二甲基苯为原料参考实施例145的合成方式得到目标产物。

MS m/z (ESI): 900.4 [M+1].

实施例147

(S)-2-(4-(3-(2-(3-环丙基-4-氟苯基)-4-甲基-5-(5-(1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-羰基)-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)-3-氟苯基)-N,N-二甲基乙酰胺



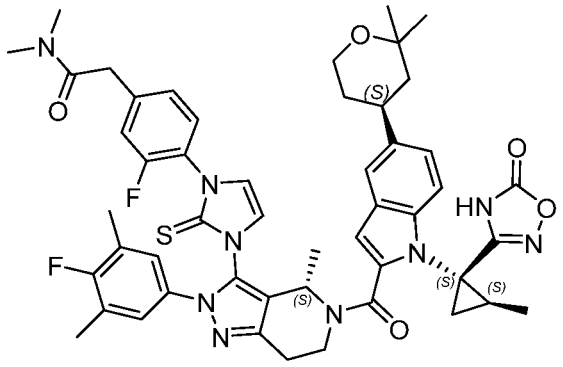
Conjupro EX1006
Page 218 of 373

参考实施例 145 的合成方式得到目标产物。

MS m/z (ESI): 885.4 [M+1].

实施例 148

2-(4-(3-((S)-5-(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-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)-2-硫代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯基)-N,N-二甲基乙酰胺

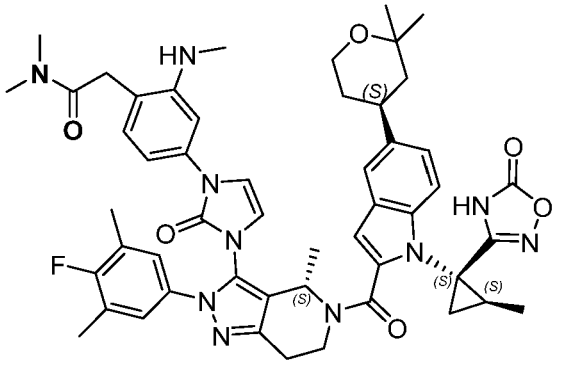


以 2-(4-溴-3-氟苯基)-N,N-二甲基乙酰胺参考实施例 23 的合成方式得到目标产物。

MS m/z (ESI): 930.4 [M+1].

实施例 149

2-(4-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(甲基氨基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺



以 2-(4-溴-2-(甲基氨基)苯基)乙酸为原料参考实施例 31 的合成方式得到目标产物。

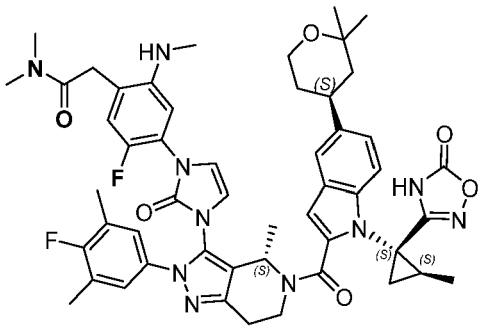
MS m/z (ESI): 925.4 [M+1].

实施例 150

2-(4-(3-((S)-5-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-

Conjupro EX1006
Page 219 of 373

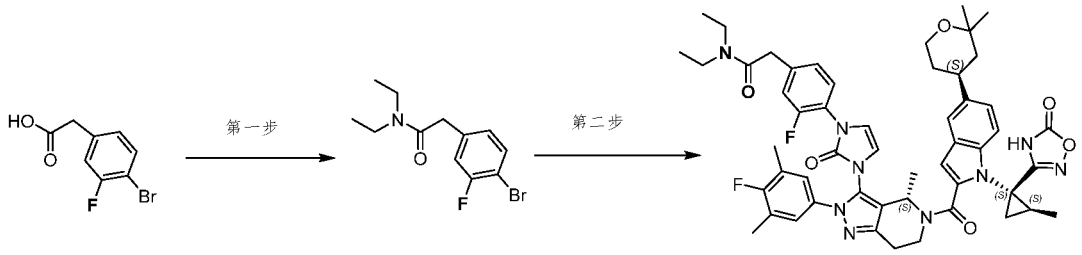
甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羰基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-5-氟-2-(甲基氨基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺



以2-(4-溴-5-氟-2-(甲基氨基)苯基)乙酸参考实施例64的合成方式得到目标产物。

MS m/z (ESI): 943.4 [M+1].

实施例151



第一步：2-(4-溴-3-氟苯基)-N,N-二乙基乙酰胺

以2-(4-溴-3-氟苯基)乙酸为原料，参考实施例139的第一步反应，得到目标产品。

MS m/z (ESI): 288.0,290.0[M+1].

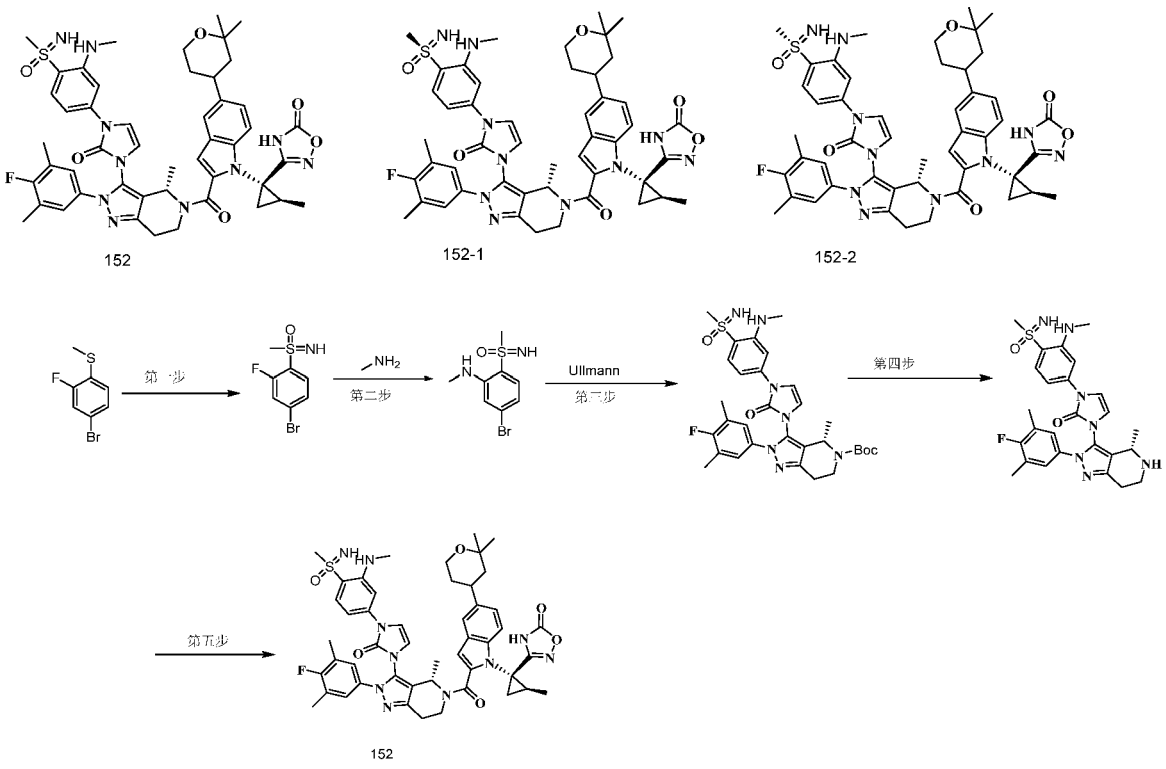
第二步 2-(4-(3-((S)-5-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羰基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯基)-N,N-二乙基乙酰胺

以3-(4-溴-3-氟苯基)-N,N-二甲基丙酰胺为原料，参考实施例1，最后得到目标产品。

MS m/z (ESI): 942.4[M+1].

实施例152

Conjupro EX1006
Page 220 of 373



第一步：(4-溴-2-氟苯基)(亚氨基)(甲基)-16-硫烷酮

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(4-溴-2-氟苯基)(亚氨基)(甲基)-16-硫烷酮(2 g,产率：87.7%)

MS m/z (ESI):252.0，254.0M+H]+.

第二步：(4-溴-2-(甲基氨基)苯基)(亚氨基)(甲基)-16-硫烷酮

将(4-溴-2-氟苯基)(亚氨基)(甲基)-16-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(4-溴-2-(甲基氨基)苯基)(亚氨基)(甲基)-16-硫烷酮(200 mg,产率：47.9%)

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

第三步：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

以(4-溴-2-(甲基氨基)苯基)(亚氨基)(甲基)-16-硫烷酮为原料参照实施例 1 得到产物

Conjupro EX1006
Page 221 of 373

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

第四步：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

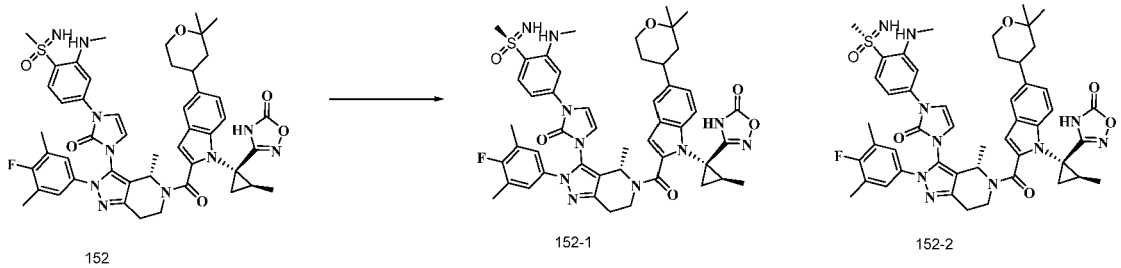
向叔-丁基 (4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(3-(甲基氨基)-4-(S-甲基磺亚胺酰基)苯基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯(60 mg,96.19 μmol)的DCM(3 mL)溶液中滴加TFA(1 mL)，室温搅拌0.5小时，旋干，加饱和NaHCO3调节pH=10，DCM萃取三次，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，得到淡黄色油状物 1-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-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

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

第五步：3-((1S,2S)-1-(5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((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)-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

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,114.59 μmol)，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，得到白色固体 3-((1S,2S)-1-(5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((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)-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 52(9 mg,产率：16.7%)

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



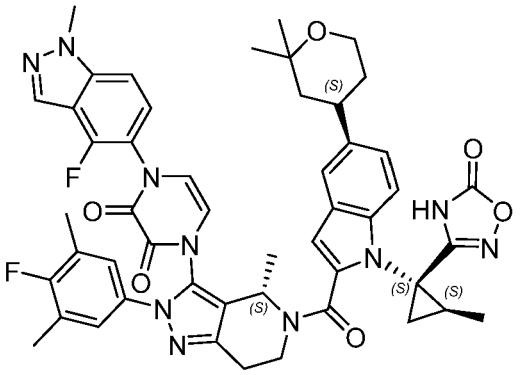
152　　152-1　　152-2

Conjupro EX1006
Page 222 of 373

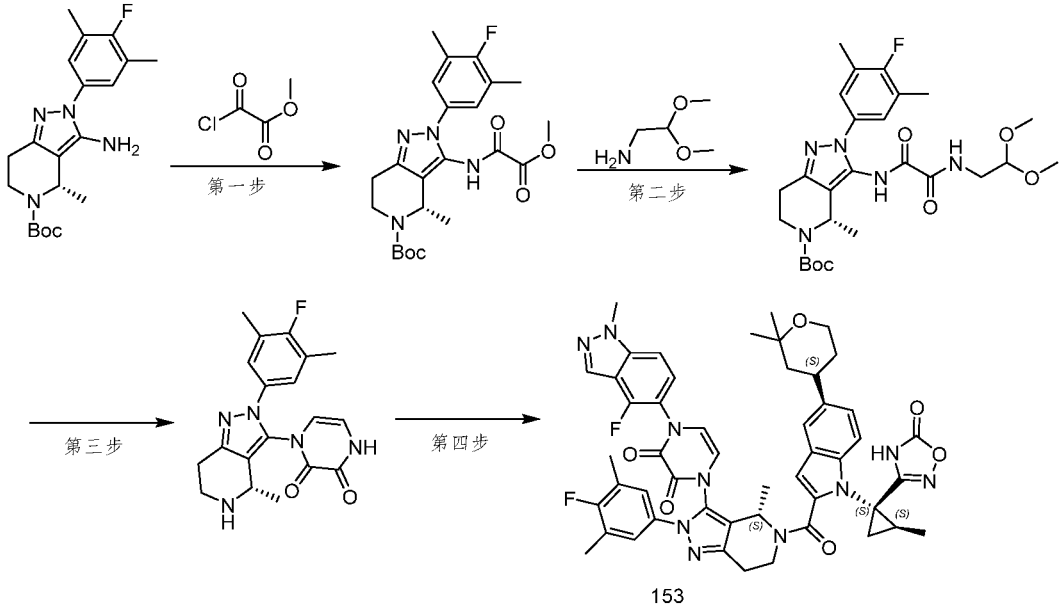
通过手性拆分，得到目标产物 3-((1S,2S)-1-(5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(3-(甲基氨基)-4-(S-甲基磺亚胺酰基)苯基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 152-1 和 3-((1S,2S)-1-(5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(3-(甲基氨基)-4-(S-甲基磺亚胺酰基)苯基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-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 151-2

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

实施例 153



153



153

第一步：叔-丁基 (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(2-甲氧基-2-羰基乙酰氨基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯

将叔-丁基 (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-羧酸酯(0.5 g, 1.34 mmol) 和三乙胺(405.35 mg, 4.01 mmol, 558.72 μL) 溶解于 DCM (15 mL) 中，在氮气保护下加入草酰氯

Conjupro EX1006
Page 223 of 373

单甲酯（212.66 mg，1.74 mmol）。混合物于25°C下搅拌反应2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）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，减压浓缩得到粗品叔-丁基 (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(2-甲氧基-2-羰基乙酰氨基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯(0.61 g)。粗品直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 461.2[M+1].

第二步：叔-丁基 (S)-3-(2-((2,2-二甲氧基乙基)氨基)-2-羰基乙酰氨基)-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-羧酸酯

将叔-丁基 (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(2-甲氧基-2-羰基乙酰氨基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯（0.61 g，1.32 mmol）溶解于甲醇(20 mL)中，氮气保护下，加入2,2-二甲氧基乙胺(417.80 mg，3.97 mmol)。混合物于80°C下搅拌反应12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30：70洗脱），得到目标产物叔-丁基 (S)-3-(2-((2,2-二甲氧基乙基)氨基)-2-羰基乙酰氨基)-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-羧酸酯(0.6 g，产率：84.89%)，为白色固体。

MS m/z (ESI): 534.3[M+1].

第三步：(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)-1,4-二氢吡嗪-2,3-二酮

将叔-丁基 (S)-3-(2-((2,2-二甲氧基乙基)氨基)-2-羰基乙酰氨基)-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-羧酸酯(0.7 g，1.31 mmol）溶解于冰醋酸(10 mL)中，氮气保护下，加入甲磺酸(1 mL)。混合物于130°C下搅拌反应2小时。反应液蒸干，粗品和三乙胺(3 mL)溶解于二氯甲烷(20 mL）中，在氮气保护下加入二碳酸二叔丁酯(567.19 mg，2.60 mmol)。混合物于25°C下搅拌反应1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（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），得到产物，将产物溶解于4M盐酸二氧六环（7mL），反应液室温搅拌1小时，反应液蒸干得到产物(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)-1,4-二氢吡嗪-2,3-二酮（0.12g，产率：22.54%)。

MS m/z (ESI): 370.2[M+1].

第四步：1-((S)-5-(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-羰基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡

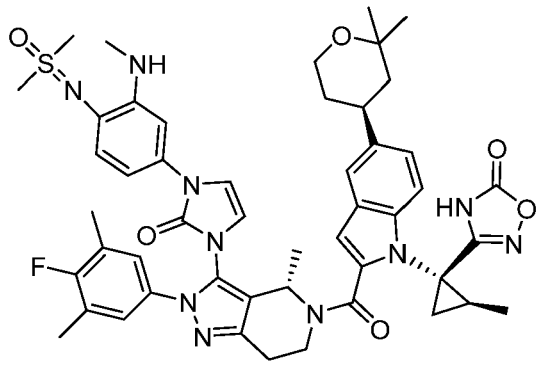
Conjupro EX1006
Page 224 of 373

唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-4-(4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1,4-二氢吡嗪-2,3-二酮

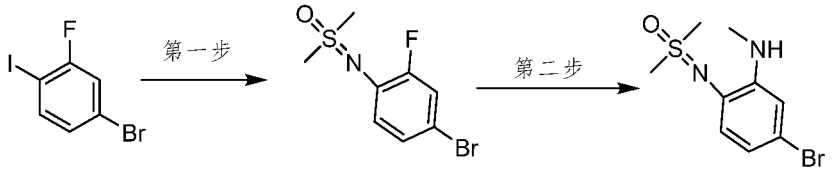
参照中间体 E 和实施例 1 合成目标产物。

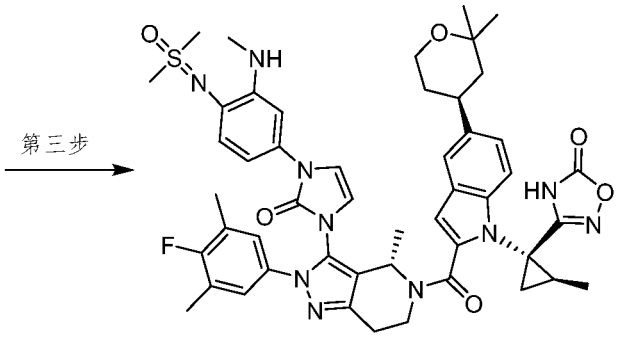
MS m/z (ESI): 911.4[M+1].

实施例 154



154





154

第一步: ((4-溴-2-氟苯基)亚氨基)二甲基-λ6-硫烷酮

将 4-溴-2-氟-1-碘苯(0.5 g, 1.66 mmol) 、二甲基亚磺酰亚胺(154.78 mg, 1.66 mmol) 和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(96.15 mg, 166.17 μmol) 溶解于 1'4-二氧六环 (10 mL) 中,氮气保护下,加入三二亚苄基丙酮二钯(47.77 mg, 83.09 μmol) 和碳酸铯 (1.08 g, 3.32 mmol) 。混合物于 100℃ 下搅拌反应 12 小时。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 (30mL×2) 洗涤,无水硫酸钠干燥,减

Conjupro EX1006
Page 225 of 373

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((4-溴-2-氟苯基)亚氨基)二甲基-λ6-硫烷酮 (0.35 g，产率：79.14%)。

MS m/z (ESI)：266.0,268.0[M+1].

第二步：((4-溴-2-(甲基氨基)苯基)亚氨基)二甲基-λ6-硫烷酮

将((4-溴-2-氟苯基)亚氨基)二甲基-λ6-硫烷酮(0.35 g，1.32 mmol) 溶解于甲胺甲醇溶液(4 M，10 mL) 中，氮气保护下，混合物于 80 ° C 下搅拌反应 12 小时。反应液蒸干，粗品((4-溴-2-(甲基氨基)苯基)亚氨基)二甲基-λ6-硫烷酮(0.36 g) 直接用于下一步。

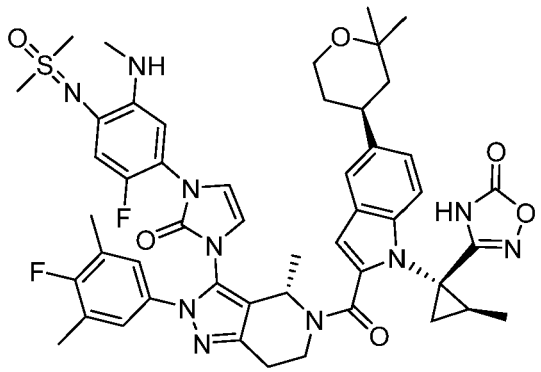
MS m/z (ESI)：277.0,279.0 [M+1].

第三步：3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-((二甲基(羰基)-16-硫烷亚基)氨基)-3-(甲基氨基)苯基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

参照实施例 1 合成目标产物。

MS m/z (ESI)：931.4[M+1].

实施例 155



155

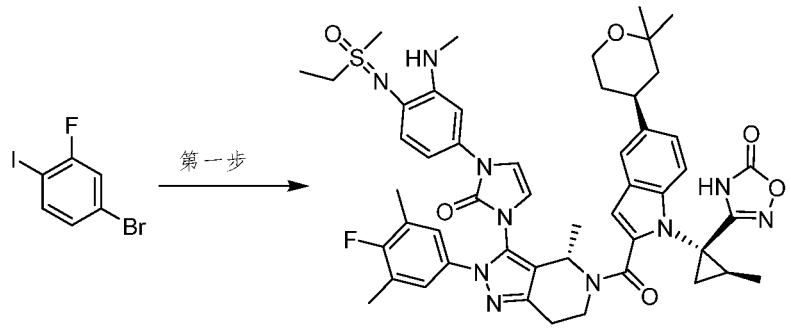
第一步：3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-((二甲基(羰基)-16-硫烷亚基)氨基)-2-氟-5-(甲基氨基)苯基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

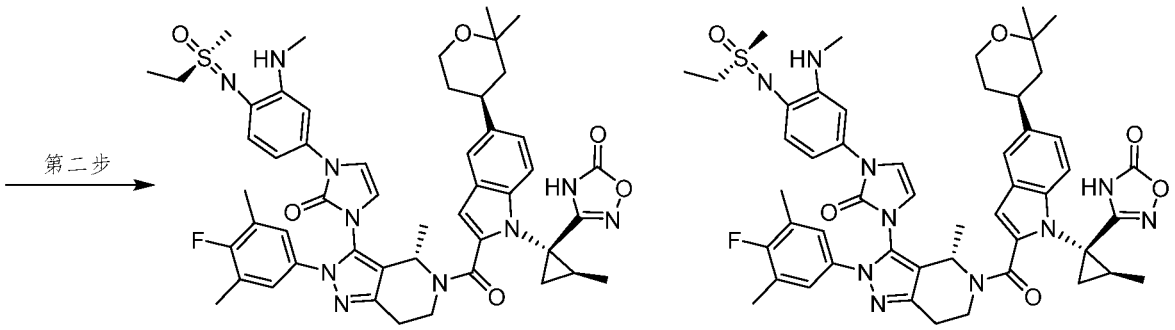
以 1-溴-2,5-二氟-4-碘苯为原料，参照实施例 154 合成目标产物。

MS m/z (ESI)：949.4[M+1].

Conjupro EX1006
Page 226 of 373

实施例 156





156-1　　156-2

第一步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-3-(3-(4-((乙基(甲基)(羰基)-16-硫烷亚基)氨基)-3-(甲基氨基)苯基)-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 4-溴-2-氟-1-碘苯和 S-乙基-S-甲基硫氧杂亚胺为原料，参照实施例 154 合成目标产物.

MS m/z (ESI): 945.4[M+1].

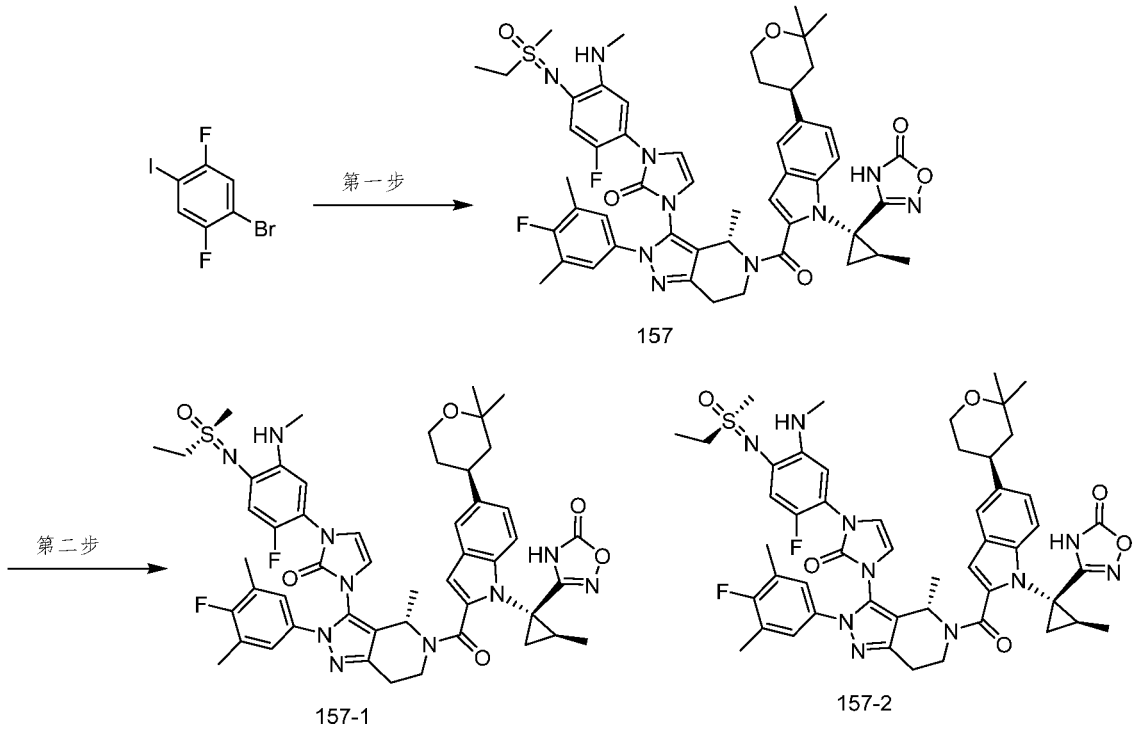
第二步：

经手性拆分后得到 156-1 和 156-2。

MS m/z (ESI): 945.4[M+1].

实施例 157

Conjupro EX1006
Page 227 of 373



第一步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-3-(3-(4-((乙基(甲基)(羰基)-16-硫烷亚基)氨基)-2-氟-5-(甲基氨基)苯基)-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以1-溴-2,5-二氟-4-碘苯和S-乙基-S-甲基硫氧杂亚胺为原料，参照实施例154合成目标产物。

MS m/z (ESI): 963.4[M+1].

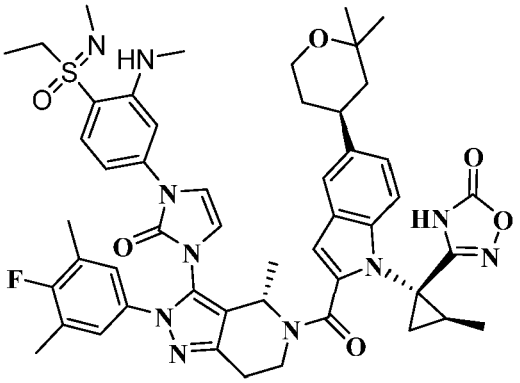
第二步：

经手性拆分后得到157-1和157-2。

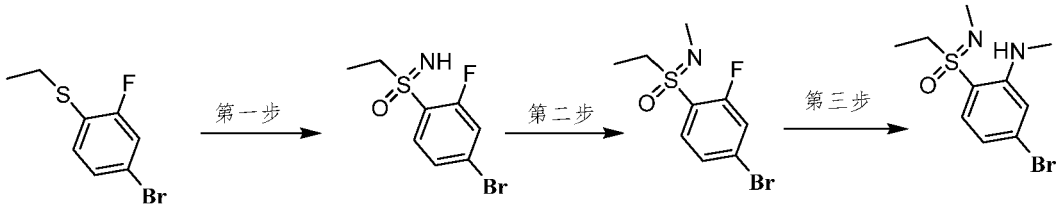
MS m/z (ESI): 963.4[M+1].

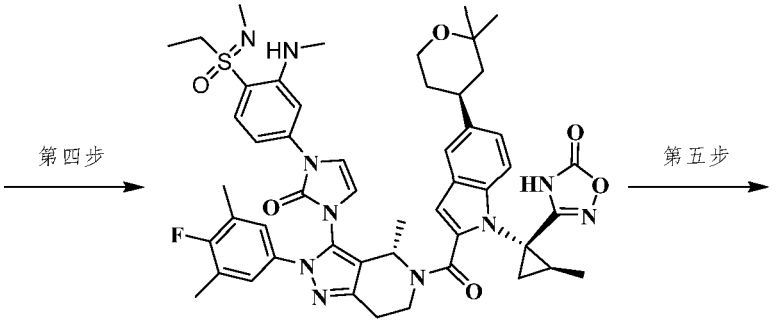
实施例158

Conjupro EX1006
Page 228 of 373

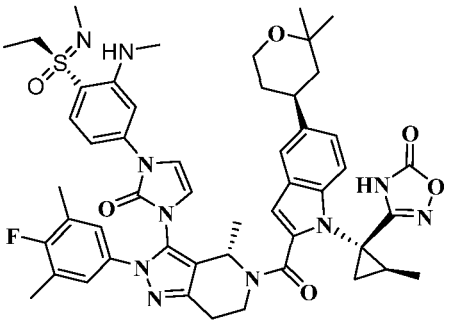


158

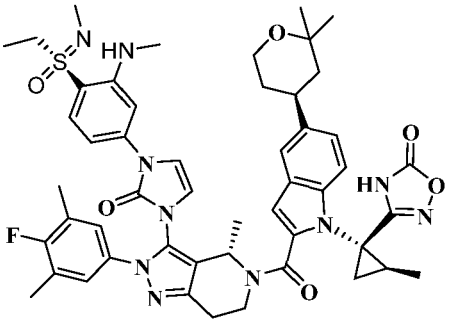




158



158-1



158-2

第一步：(4-溴-2-氟苯基)(乙基)(亚氨基)- λ6-硫烷酮

将(4-溴-3-氟苯基)(乙基)硫烷(0.5 g，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

Conjupro EX1006
Page 229 of 373

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(4-溴-2-氟苯基)(乙基)(亚氨基)- λ6-硫烷酮 (0.46 g,产率：81.28%) ，为白色固体。

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

第二步: (4-溴-2-氟苯基)(乙基)(甲基亚氨基)- 6-硫烷酮

将(4-溴-2-氟苯基)(乙基)(亚氨基)- λ6-硫烷酮(0.46 g, 1.73 mmol) 溶解于四氢呋喃(20 mL) 中，在氮气保护下加入钠氢(82.96 mg, 2.07 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(368.01 mg, 2.59 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(4-溴-2-氟苯基)(乙基)(甲基亚氨基)- λ6-硫烷酮 (0.21 g,产率：43.37%)，为白色固体。

MS m/z (ESI): 280.0,282.0[M+1].

第三步: (4-溴-2-(甲基氨基)苯基)(乙基)(甲基亚氨基)- λ6-硫烷酮

参照实施例 154 第二步得到目标产物。

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

第四步： 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(3-(甲基氨基)-4-(N-甲基乙基磺亚胺酰基)苯基)-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

参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 945.4[M+1].

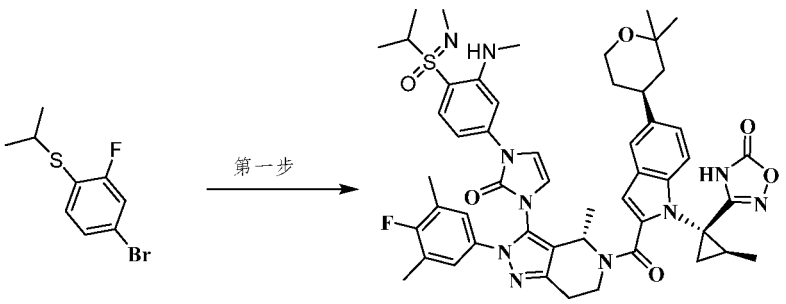
第五步：

经手性拆分后得到 158-1 和 158-2。

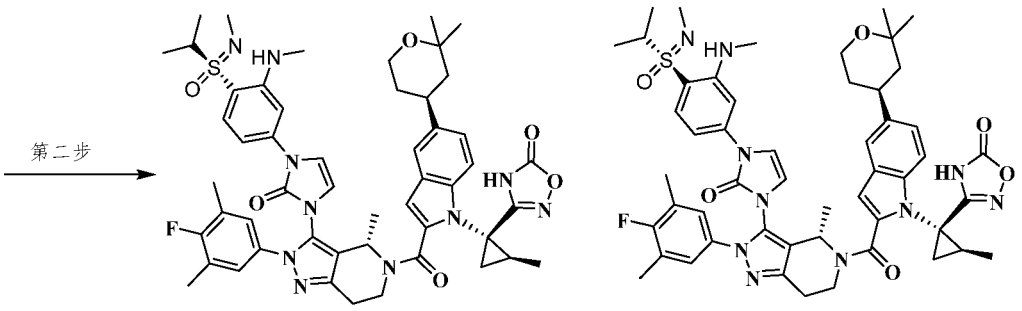
MS m/z (ESI): 945.4[M+1].

实施例 159

Conjupro EX1006
Page 230 of 373



159



159-1　　159-2

第一步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(3-(甲基氨基)-4-(N-甲基丙烷-2-基磺亚胺酰基)苯基)-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

以(4-溴-2-氟苯基)(异丙基)硫烷为原料，参照实施例 158 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 959.4[M+1].

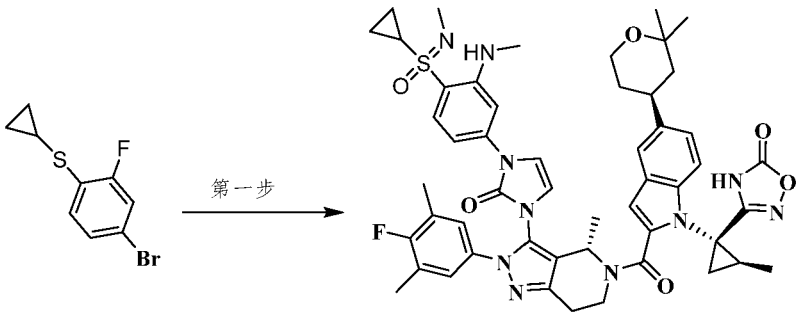
第二步：

经手性拆分后得到 159-1 和 159-2。

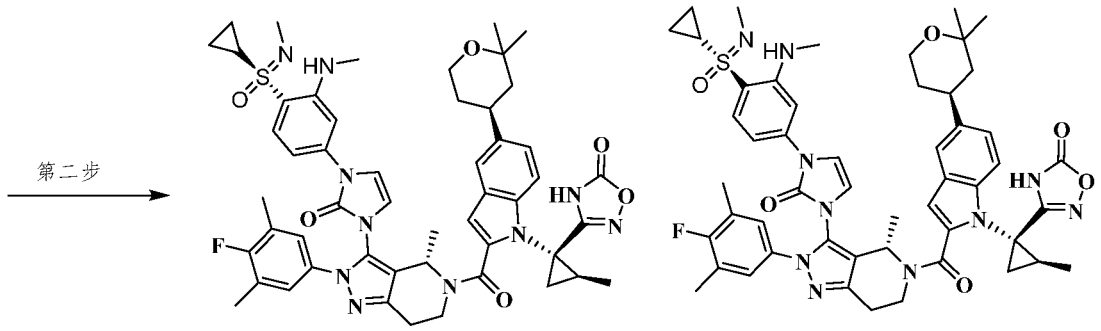
MS m/z (ESI): 959.4[M+1].

实施例 160

Conjupro EX1006
Page 231 of 373



160



160-1　　160-2

第一步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(3-(甲基氨基)-4-(N-甲基环丙磺亚胺酰基)苯基)-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

以(4-溴-2-氟苯基)(环丙基)硫烷为原料，参照实施例 158 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 957.4[M+1].

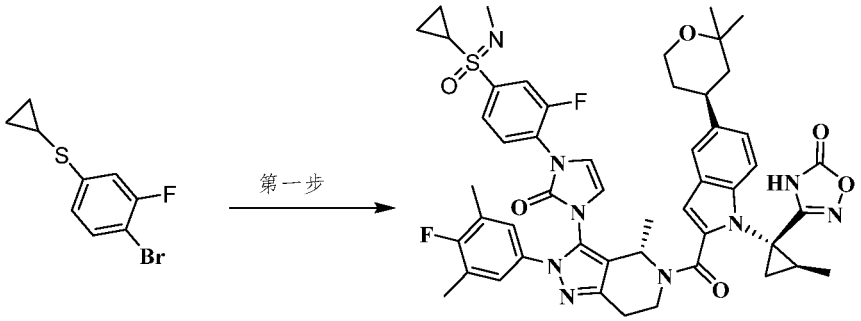
第二步：

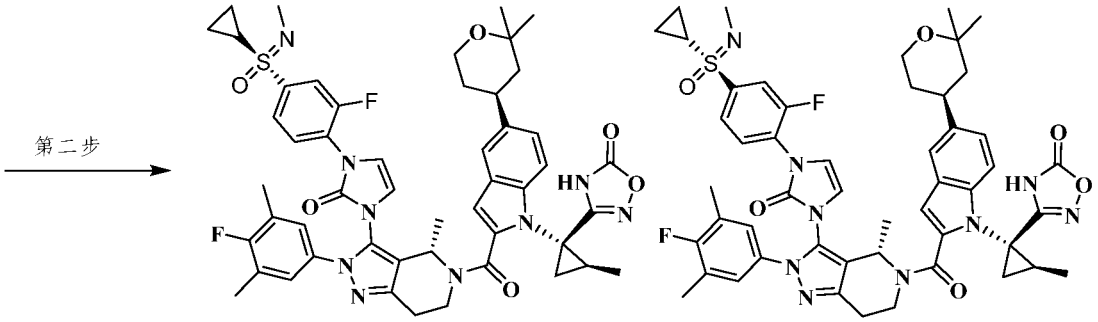
经手性拆分后得到 160-1 和 160-2。

MS m/z (ESI): 957.4[M+1].

实施例 161

Conjupro EX1006
Page 232 of 373





第一步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(2-氟-4-(N-甲基环丙磺亚胺酰基)苯基)-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-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以(4-溴-3-氟苯基)(环丙基)硫烷为原料，参照实施例 158 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 946.4[M+1].

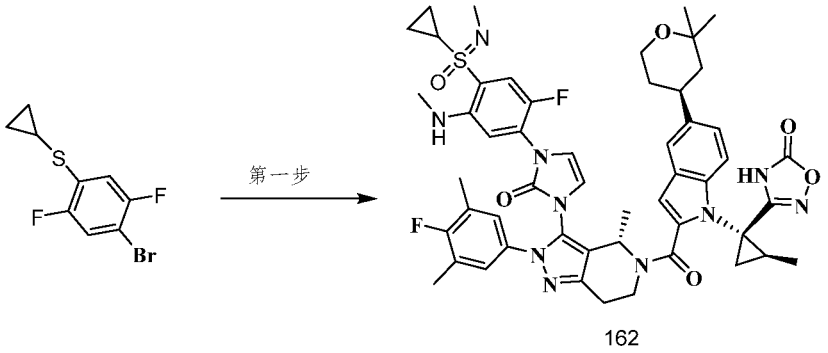
第二步：

经手性拆分后得到 161-1 和 161-2。

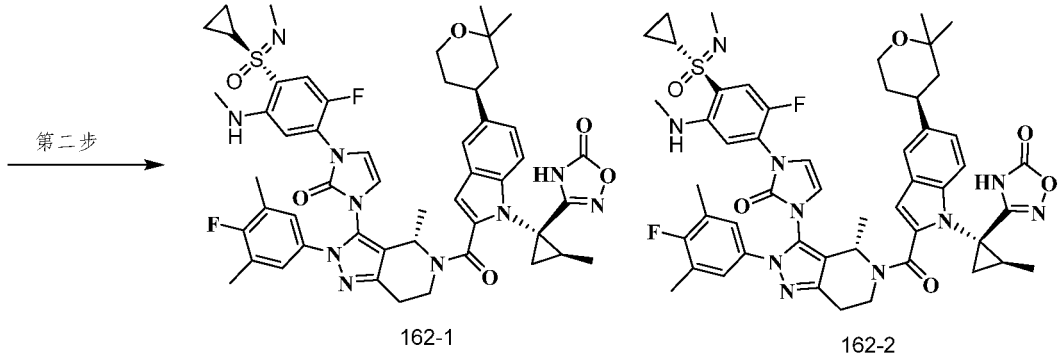
MS m/z (ESI): 946.4[M+1].

实施例 162

Conjupro EX1006
Page 233 of 373



162



162-1　　162-2

第一步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(2-氟-5-(甲基氨基)-4-(N-甲基环丙磺亚胺酰基)苯基)-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-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以(4-溴-2,5-二氟苯基)(环丙基)硫烷为原料，参照实施例 154 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 975.4[M+1].

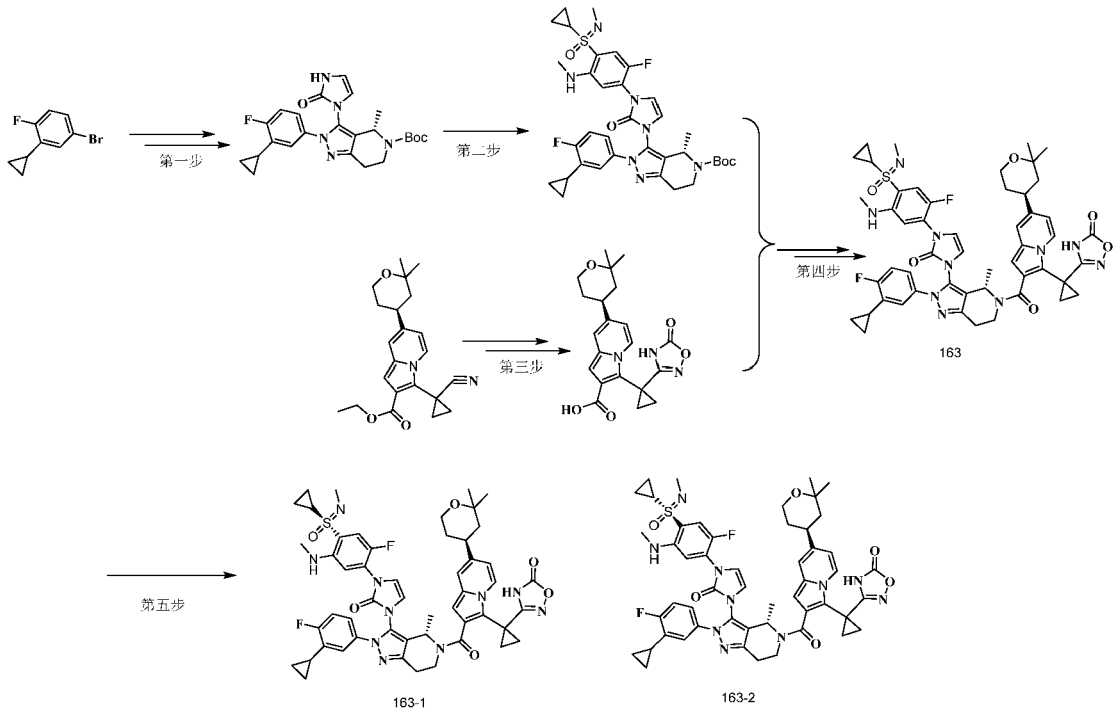
第二步：

经手性拆分后得到 162-1 和 162-2。

MS m/z (ESI): 975.4[M+1].

实施例 163

Conjupro EX1006
Page 234 of 373



第一步： (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

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标题产物(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。

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

第二步： (4S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(2-氟-5-(甲基氨基)-4-(N-甲基环丙磺亚胺酰基)苯基)-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-羧酸叔丁基酯

以(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-羧酸叔丁基酯和(4-溴-5-氟-2-(甲基氨基)苯基)(环丙基)(甲基亚氨基)-16-硫烷酮为原料参考实施例1的合成步骤得标题产物(4S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(2-氟-5-(甲基氨基)-4-(N-甲基环丙磺亚胺酰基)苯基)-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-羧酸叔丁基酯。

MS m/z (ESI): 694.3 [M+1].

第三步：(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

以(S)-3-(1-氰基环丙基)-7-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-2-羧酸乙基酯为原料参考中间体A第四和第五步的合成步骤得标题产物(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。

Conjupro EX1006
Page 235 of 373

MS m/z (ESI): 398.4 [M+1].

第四步：3-(1-(2-((4S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(2-氟-5-(甲基氨基)-4-(N-甲基环丙磺亚胺酰基)苯基)-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-5-羰基)-7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以(4S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(2-氟-5-(甲基氨基)-4-(N-甲基环丙磺亚胺酰基)苯基)-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-羧酸叔丁基酯和(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-羧酸为原料参考中间体C第二和第三步的合成得标题产物3-(1-(2-((4S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(2-氟-5-(甲基氨基)-4-(N-甲基环丙磺亚胺酰基)苯基)-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-5-羰基)-7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

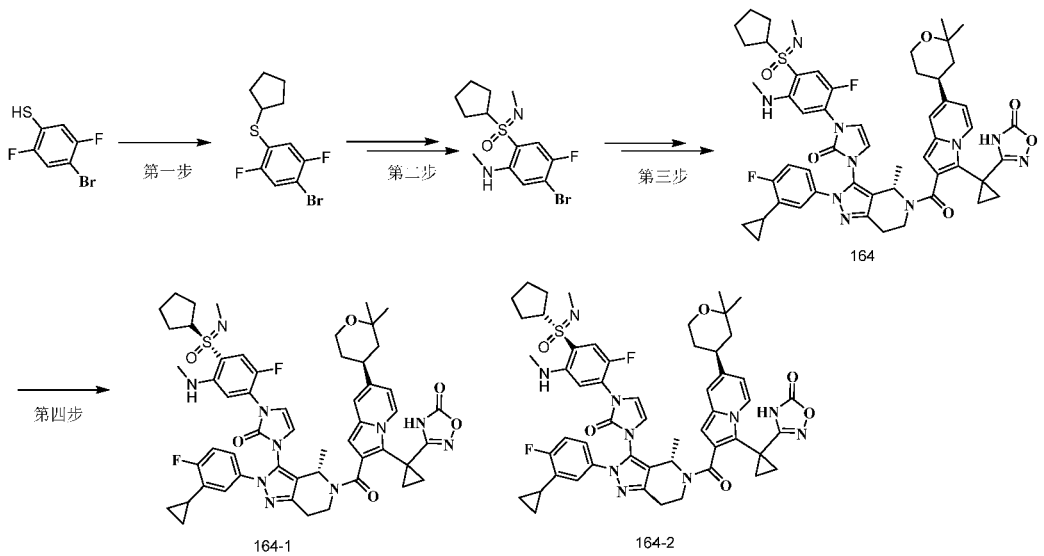
MS m/z (ESI): 973.4 [M+1].

第五步：

经手性拆分后得到163-1和163-2。

MS m/z (ESI): 973.4 [M+1].

实施例164



第一步：(4-溴-2,5-二氟苯基)(环戊基)硫烷

在100 mL反应瓶中将叔丁醇钾 (997.23 mg,8.89 mmol)溶于DMSO(25.0 mL)，然后反应液氮气保护加入4-溴-2,5-二氟苯硫醇(2 g，8.89 mmol)，然后反应液在25° C下搅拌30分钟，然后加入溴环戊烷(1.82g，17.77 mmol)，反应液在80° C下搅拌10小时。停止反应，加入水溶液(60 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯(60 mL×2)，萃取，合并有机相用饱和氯化钠(60 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过

Conjupro EX1006
Page 236 of 373

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标题产物(4-溴-2,5-二氟苯基)(环戊基)硫烷（1.1g，黄色固体），产率：42.2%。

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

第二步：(4-溴-5-氟-2-(甲基氨基)苯基)(环戊基)(甲基亚氨基)-16-硫烷酮

以(4-溴-2,5-二氟苯基)(环戊基)硫烷为原料参考实施例158第一至第三步的合成得标题产物(4-溴-5-氟-2-(甲基氨基)苯基)(环戊基)(甲基亚氨基)-16-硫烷酮。

MS m/z (ESI): 349.0,351.0 [M+1].

第三步：3-(1-(2-((4S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(2-氟-5-(甲基氨基)-4-(N-甲基环戊磺亚胺酰基)苯基)-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-5-羰基)-7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以(4-溴-5-氟-2-(甲基氨基)苯基)(环戊基)(甲基亚氨基)-16-硫烷酮为原料参考实施例163第二至第四步的合成步骤得标题产物3-(1-(2-((4S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(2-氟-5-(甲基氨基)-4-(N-甲基环戊磺亚胺酰基)苯基)-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-5-羰基)-7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

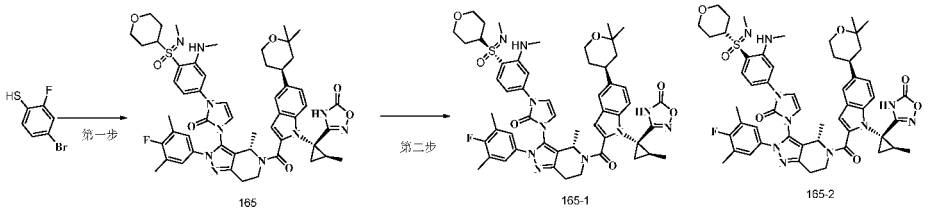
MS m/z (ESI): 1001.4 [M+1].

第四步：

经手性拆分后得到164-1和164-2。

MS m/z (ESI): 1001.4 [M+1].

实施例165



第一步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(3-(甲基氨基)-4-(N-甲基四氢-2H-吡喃-4-磺亚胺酰基)苯基)-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

以4-溴-2-氟苯硫醇和4-溴四氢-2H-吡喃为原料参考实施例164第一步和实施例158第一至第三步的合成得标题产物3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(3-(甲基氨基)-4-(N-甲基四氢-2H-吡喃-4-磺亚胺酰基)苯基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪

Conjupro EX1006
Page 237 of 373

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。

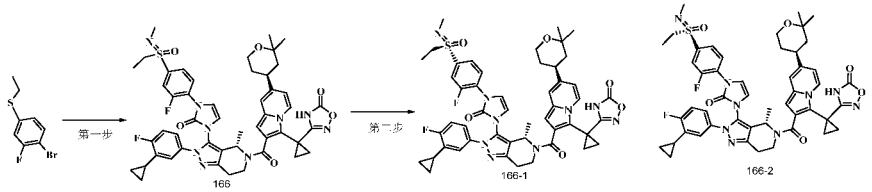
MS m/z (ESI): 1001.4 [M+1].

第二步：

经手性拆分后得到 165-1 和 165-2。

MS m/z (ESI): 1001.4 [M+1].

实施例 166



第一步：3-(1-(2-((4S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(2-氟-4-(N-甲基乙基磺亚胺酰基)苯基)-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-5-羰基)-7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以(4-溴-3-氟苯基)(乙基)硫烷为原料参考实施例 158 第一至第二步及 163 第二至四步的合成得标题产物 3-(1-(2-((4S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(2-氟-4-(N-甲基乙基磺亚胺酰基)苯基)-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-5-羰基)-7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

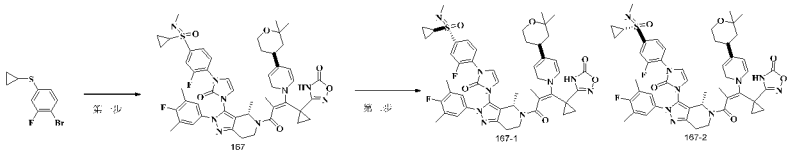
MS m/z (ESI): 932.4 [M+1].

第二步：

经手性拆分后得到 166-1 和 166-2。

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

实施例 167



第一步：3-(1-(7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(2-氟-4-(N-甲基环丙磺亚胺酰基)苯基)-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-5-羰基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以(4-溴-3-氟苯基)(环丙基)硫烷为原料参考实施例 158 第一至第二步及 163 第二至四步的合成并将实施例 163 中(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-羧酸叔丁基酯替换成(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-羧酸叔丁基酯得标题产物 3-(1-(7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-

Conjupro EX1006
Page 238 of 373

氟-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(2-氟-4-(N-甲基环丙磺亚胺酰基)苯基)-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-5-羰基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

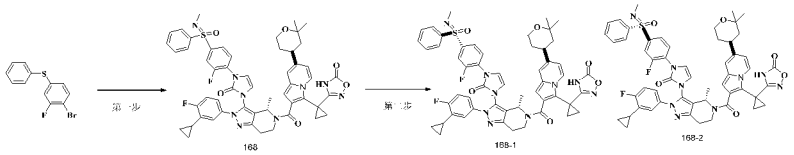
MS m/z (ESI): 936.4 [M+1].

第二步：

经手性拆分后得到 167-1 和 167-2。

MS m/z (ESI): 936.4 [M+1].

实施例 168



第一步：3-(1-(2-((4S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(2-氟-4-(N-甲基苯基磺亚胺酰基)苯基)-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-5-羰基)-7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 4-溴-3-氟-1-苯基-硫代苯为原料参考实施例 158 第一至第二步及 163 第二至四步的合成得标题产物 3-(1-(2-((4S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(2-氟-4-(N-甲基苯基磺亚胺酰基)苯基)-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-5-羰基)-7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

MS m/z (ESI): 980.4 [M+1].

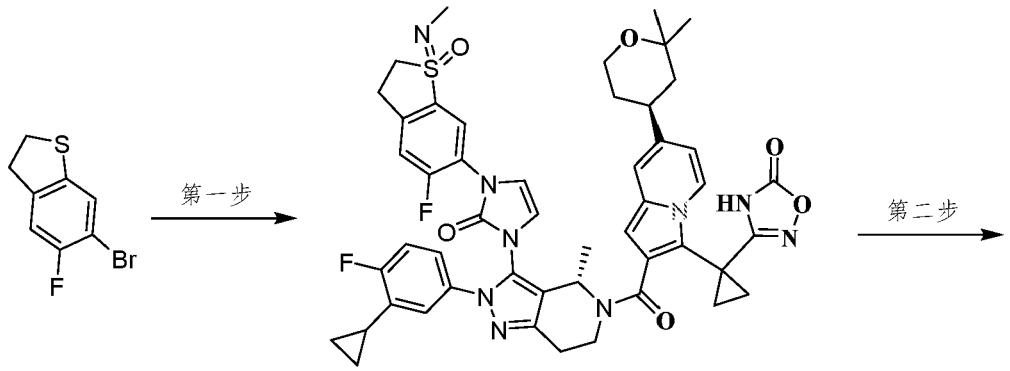
第二步：

经手性拆分后得到 168-1 和 168-2。

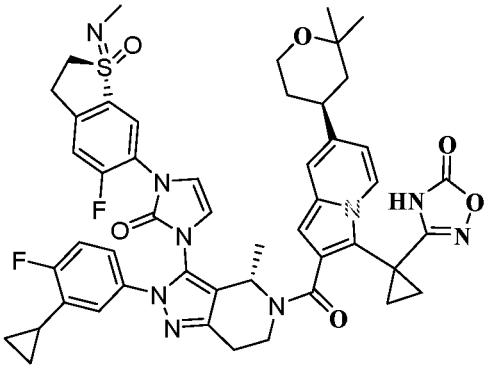
MS m/z (ESI): 980.4 [M+1].

实施例 169

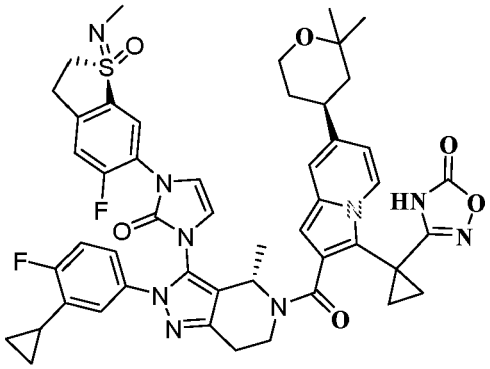
Conjupro EX1006
Page 239 of 373



169



169-1



169-2

第一步：3-(1-(2-((4S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-3-(3-(5-氟-1-(甲基亚氨基)-1-羟基-2,3-二氢-1H-114-苯并[b]噻吩-6-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-5-羰基)-7-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)中氮茚-3-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 6-溴-5-氟-2,3-二氢苯并[b]噻吩为原料，参照实施例 158 第一步，第二步和实施例 52 合成目标产物。

MS m/z (ESI): 930.4[M+1].

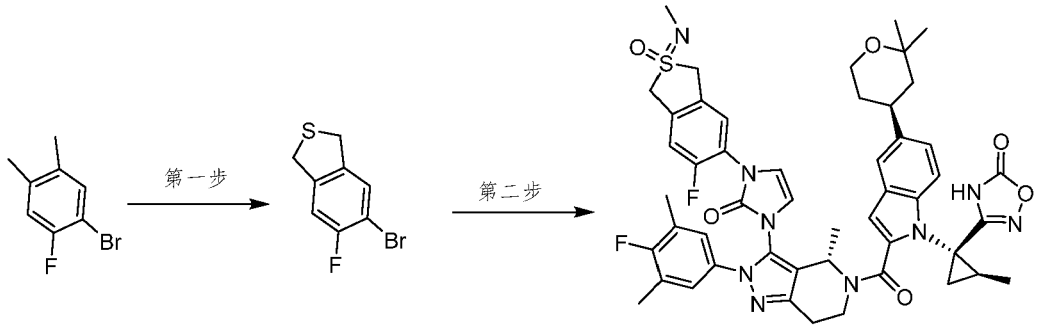
第二步：

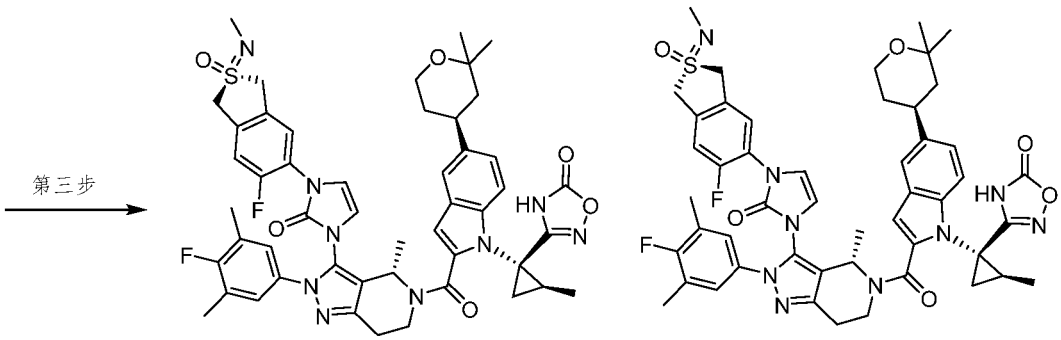
经手性拆分后得到 169-1 和 169-2。

MS m/z (ESI): 930.4[M+1].

实施例 170

Conjupro EX1006
Page 240 of 373





第一步：5-溴-6-氟-1,3-二氢苯并[c]噻吩

以 1-溴-2-氟-4,5-二甲基苯为原料，参照[Journal of Organic Chemistry, 1985, vol. 50, # 24, p. 4969 - 4971]，合成目标化合物。

第二步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-3-(3-(6-氟-2-(甲基亚氨基)-2-羟基-2,3-二氢-1H-214-苯并[c]噻吩-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

参照实施例 158 第一步，第二步和实施例 1 合成目标产物。

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

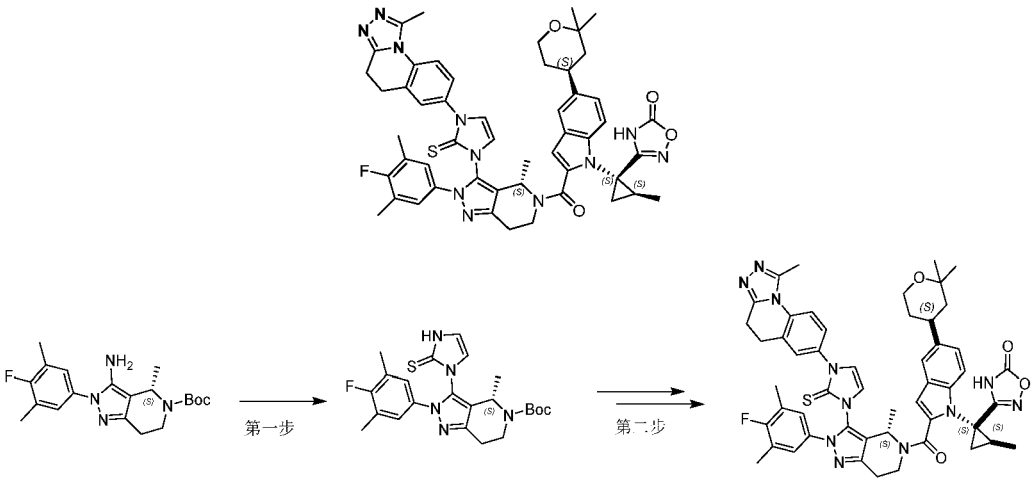
第三步：

经手性拆分后得到 170-1 和 170-2。

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

实施例 171

Conjupro EX1006
Page 241 of 373



第一步：(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

以(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-羧酸叔丁基酯为原料参考实施例 23 第一步的合成步骤得标题产物(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。

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

第二步：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-(1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-7-基)-2-硫代-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

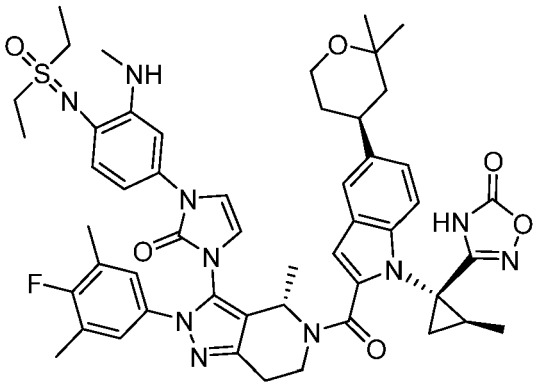
以(S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-硫代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁基酯为原料参考中间体 E 和实施例 1 的合成步骤并将实施例 1 中的((4-溴-3-氟苯基)亚氨基)二甲基-6-硫酮替换成 7-溴-1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉得标题产物 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(1-甲基-4,5-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-7-基)-2-硫代-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): 934.4 [M+1].

实施例 172

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-((二乙基(羰基)-16-硫烷亚基)氨基)-3-(甲基氨基)苯基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

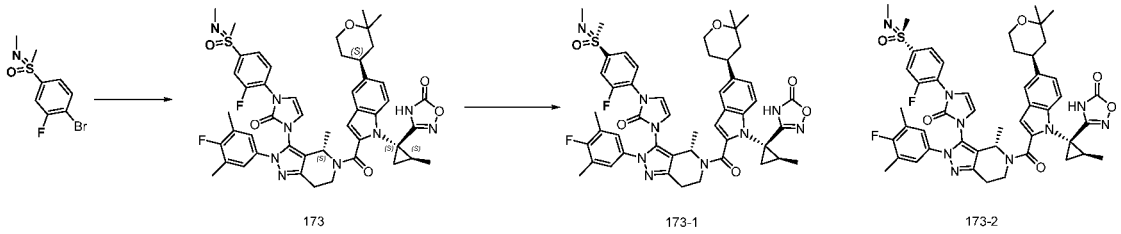
Conjupro EX1006
Page 242 of 373



参考实施例 154 的合成方法得到目标产物

MS m/z (ESI): 959.4 [M+1].

实施例 173



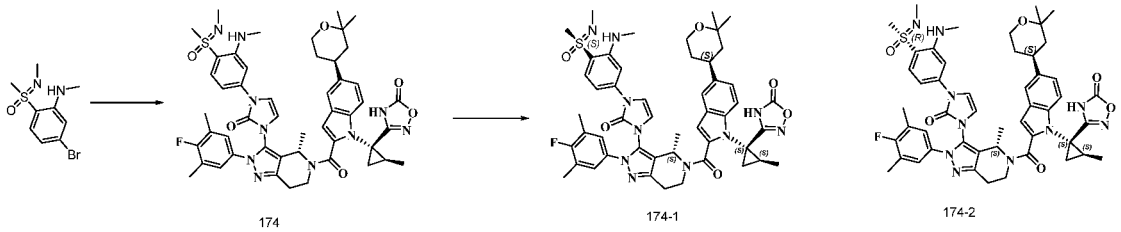
参考实施例 116 的合成方法得到目标产物 3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(4-(N,S-二甲基磺亚胺酰基)-2-氟苯基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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

将 173 手性拆分得到 173-1 和 173-2

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

实施例 174



参考实施例 118 的合成方法得到目标产物 3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(4-(N,S-

Conjupro EX1006
Page 243 of 373

二甲基磺亚胺酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

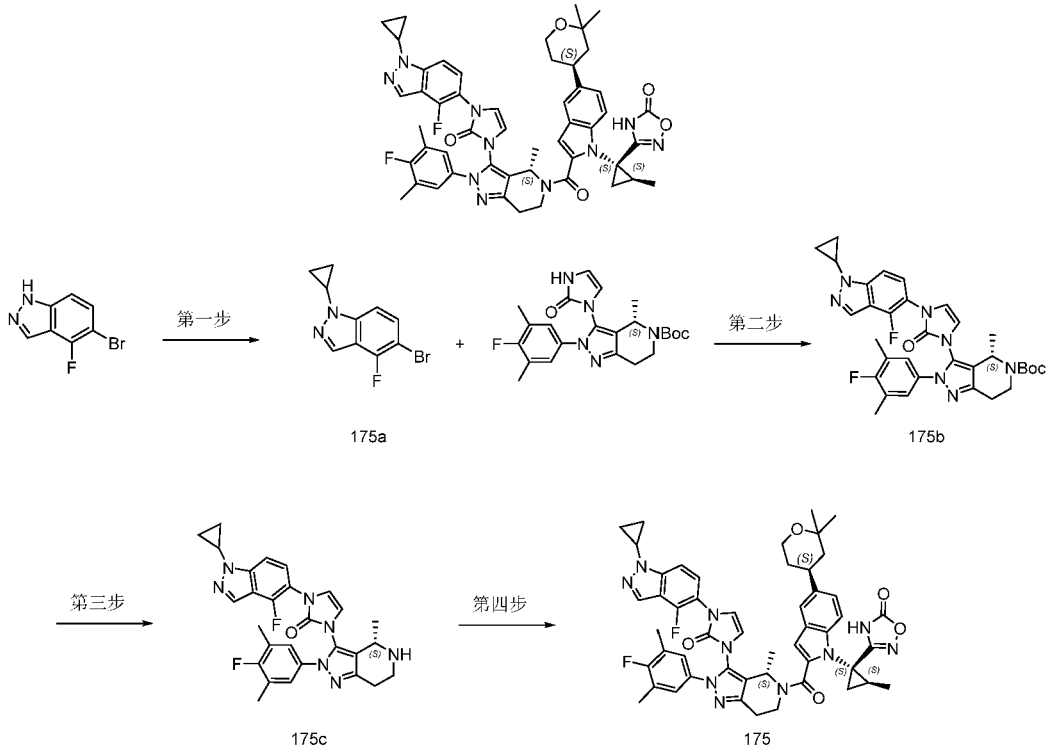
MS m/z (ESI): 931.4 [M+1].

将 174 手性拆分得到 174-1 和 174-2

MS m/z (ESI): 931.4 [M+1].

实施例 175

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-恶二唑-5（4H）酮



第一步

5-溴-1-环丙基-4-氟吲唑

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 ℃，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 5-溴-1-

Conjupro EX1006
Page 244 of 373

环丙基-4-氟吲唑(204 mg, 产率 86%)。

MS m/z (ESI): 255.0，257.0 [M+1].

第二步

(*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-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯

将 5-溴-1-环丙基-4-氟吲唑(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*-二甲基环己烷-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 ℃，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(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-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯(55 mg, 产率：62%)。

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

第三步

(*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

将 175b (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(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(42 mg, 产率：91%)

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

第四步

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-恶二唑-5（4H）酮

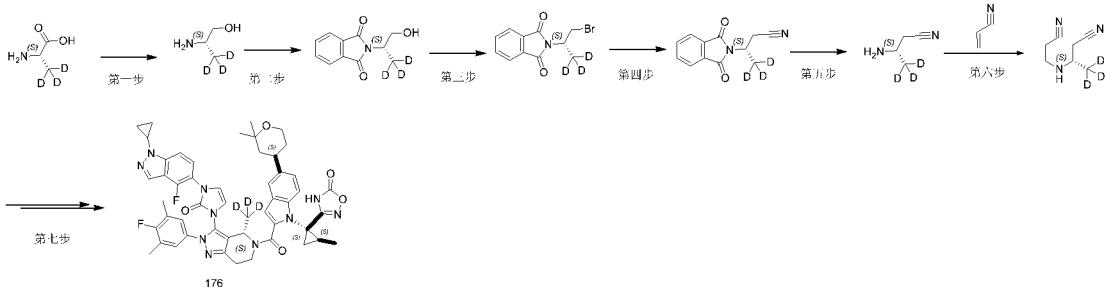
Conjupro EX1006
Page 245 of 373

将 175c (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标题产物 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-恶二唑-5（4H）酮(62 mg，产率：84%)。

MS m/z (ESI): 909.4[M+1]。

实施例 176

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-d3)-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



第一步：(S)-2-氨基丙烷-3,3,3-d3-1-醇

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，浓缩得到标题产物(S)-2-氨基丙烷-3,3,3-d3-1-醇（8 g，黄色油状物），产率：94.3%。

第二步：(S)-2-(1-羟基丙烷-2-基-3,3,3-d3)异二氢吲哚-1,3-二酮

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)，

Conjupro EX1006
Page 246 of 373

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标题产物(S)-2-(1-羟基丙烷-2-基-3,3,3-d3)异二氢吲哚-1,3-二酮（17 g，黄色油状物），产率：79.7%。

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

第三步：(S)-2-(1-溴丙烷-2-基-3,3,3-d3)异二氢吲哚-1,3-二酮

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，过滤浓缩后得到标题产物(S)-2-(1-溴丙烷-2-基-3,3,3-d3)异二氢吲哚-1,3-二酮（19 g，黄色固体），产率：85.8%。

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

第四步：(S)-3-(1,3-二羰基异二氢吲哚-2-基)丁腈-4,4,4-d3

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标题产物(S)-3-(1,3-二羰基异二氢吲哚-2-基)丁腈-4,4,4-d3（11 g，黄色固体），产率：72.2%。

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

第五步：(S)-3-氨基丁腈-4,4,4-d3

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，滤液浓缩得标题产物(S)-3-氨基丁腈-4,4,4-d3（4 g，黄色油状物），产率：90.6%。

第六步：(S)-3-((2-氰基乙基)氨基)丁腈-4,4,4-d3

以(S)-3-氨基丁腈-4,4,4-d3 为原料参考实施例 47 第一步的合成得标题产物

Conjupro EX1006
Page 247 of 373

(S)-3-((2-氰基乙基)氨基)丁腈-4,4,4-d3。

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

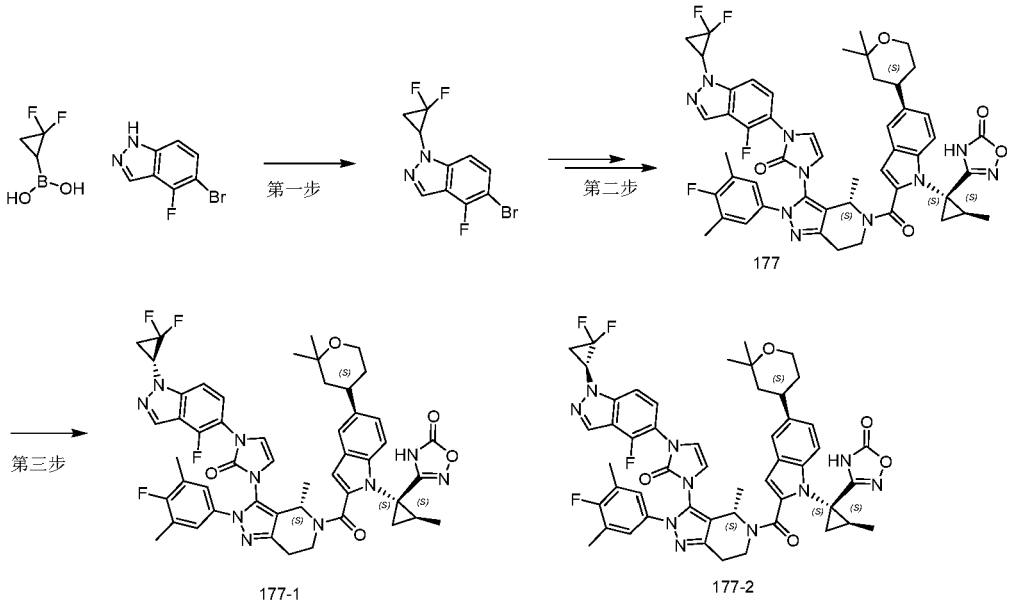
第七步：3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(1-环丙基-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-(甲基-d3)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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 及实施例 1 的合成得标题产物 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-d3)-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): 912.4 [M+1].

实施例 177

3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(1-(2,2-二氟环丙基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



第一步：5-溴-1-(2,2-二氟环丙基)-4-氟-1H-吲唑

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

Conjupro EX1006
Page 248 of 373

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标题产物 5-溴-1-(2,2-二氟环丙基)-4-氟-1H-吲唑（700 mg，黄色固体），产率：51.7%。

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

第二步：3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(1-(2,2-二氟环丙基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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 3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(1-(2,2-二氟环丙基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

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

第三步：

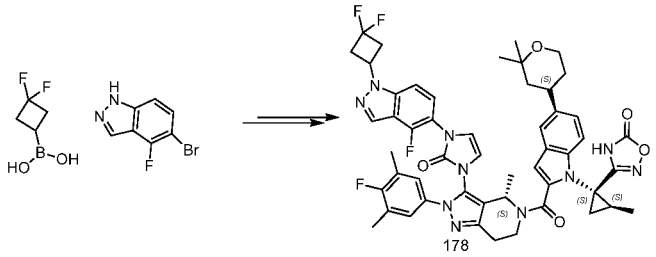
经手性拆分后得到 177-1 和 177-2。

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

实施例 178

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(1-(3,3-二氟环丁基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

Conjupro EX1006
Page 249 of 373



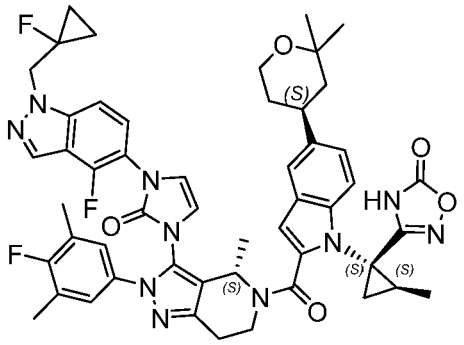
178

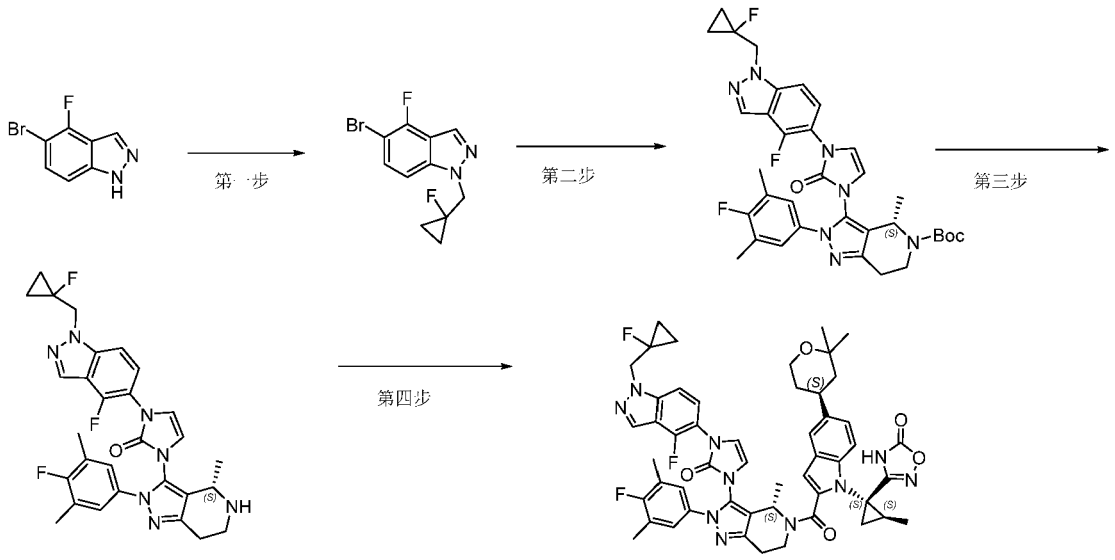
以 5-溴-4-氟-1H-吲唑和(3,3-二氟环丁基)硼酸为原料参考实施例 177 的合成步骤得标题产物 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(1-(3,3-二氟环丁基)-4-氟-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

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

实施例 179

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((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-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





第一步：5-溴-4-氟-1-((1-氟环丙基)甲基)-1H-吲唑

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 5-溴-4-氟-1-((1-氟环丙基)甲基)-1H-吲唑（0.29 g, 产率 50%）。

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

第二步：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

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：(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

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：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((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-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

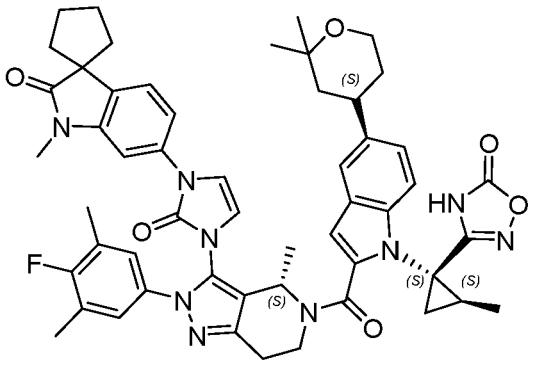
室温下， 将(S)-1-(4-氟-1-((1-氟环丙基)甲基)-1H-吲唑-5-基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮盐酸盐(40 mg, 0.07 mmol)溶解于 N，N-二甲基甲酰胺（3 mL），然后依次加入 N，N-二异丙基乙基胺（0.5 mL）， 5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羧酸 (29 mg, 0.07 mmol)和 2-(7-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，得到目标化合物为白色固体（10 mg, 产率 15.6% ）。

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

实施例 180

Conjupro EX1006
Page 252 of 373

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-(1'-甲基-2'-羰基螺[环戊烷并-1,3'-二氢吲哚]-6'-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

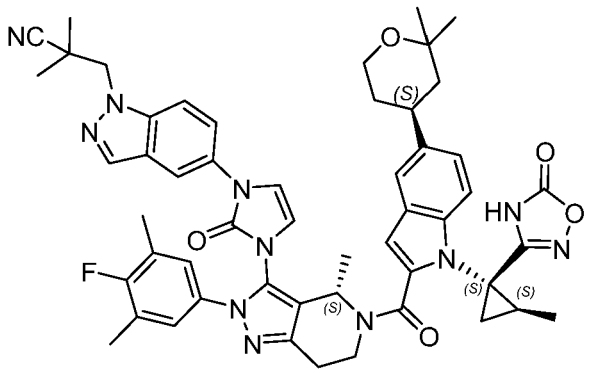


以 6'-溴螺[环戊烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料参考实施例 93 第一步，实施例 175 第二步到第四步得到产品。

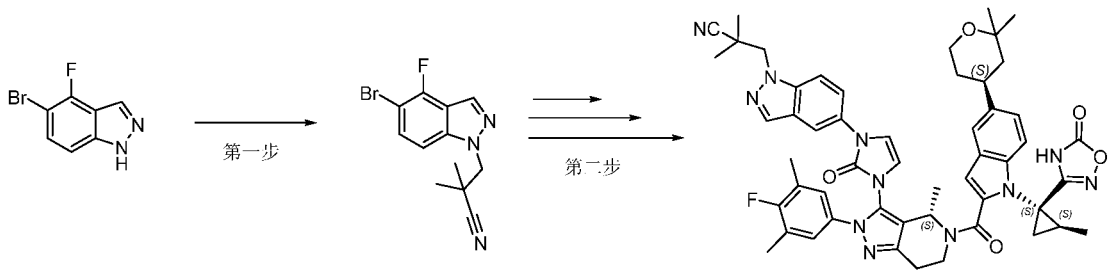
MS m/z (ESI): 934.4[M+1].

实施例 181

3-(5-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-1H-吲唑-1-基)-2,2-二甲基丙腈



Conjupro EX1006
Page 253 of 373



第一步：3-(5-溴-4-氟-1H-吲唑-1-基)-2,2-二甲基丙腈

以 3-羟基-2,2-二甲基丙腈为原料，参考实施例 179 第一步，得到 3-(5-溴-4-氟-1H-吲唑-1-基)-2,2-二甲基丙腈。

MS m/z (ESI): 296.0，298.0[M+1].

第二步：3-(5-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-1H-吲唑-1-基)-2,2-二甲基丙腈

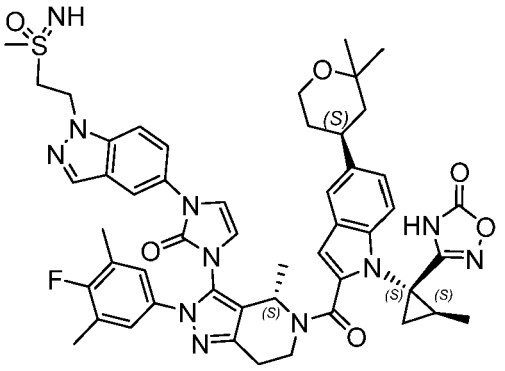
以 3-(5-溴-4-氟-1H-吲唑-1-基)-2,2-二甲基丙腈为原料，参考实施例 179 第二步，第三步，第四步，得到 3-(5-(3-((S)-5-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羰基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-1H-吲唑-1-基)-2,2-二甲基丙腈。

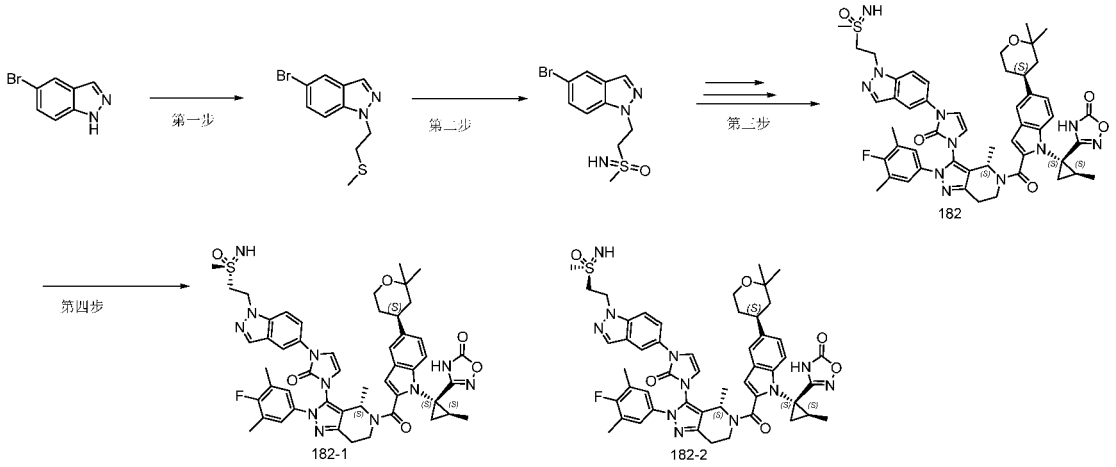
MS m/z (ESI): 932.4[M+1].

实施例 182

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(1-(2-(S-甲基磺亚胺酰基)乙基)-1H-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

Conjupro EX1006
Page 254 of 373





第一步：5-溴-1-(2-(甲硫基)乙基)-1H-吲唑

以 5-溴-1H-吲唑和(2-溴乙基)(甲基)硫烷为原料，按照实施例 180 第一步，得到 5-溴-1-(2-(甲硫基)乙基)-1H-吲唑。

MS m/z (ESI): 271.0，273.0[M+1].

第二步：(2-(5-溴-1H-吲唑-1-基)乙基)(亚氨基)(甲基)-l6-硫烷酮

室温下，将 5-溴-1-(2-(甲硫基)乙基)-1H-吲唑（0.54 g, 2 mmol）溶解于甲醇（20 mL),然后依次加入[二(乙酰氧基)碘]苯(1.93 g, 6 mmol) 和氨基甲酸铵(0.62 g, 8 mmol)，室温搅拌 2 小时，LCMS 指示反应结束，旋干，残留物用 Flash 柱色谱分离（DCM：MeOH = 10：1 进行洗脱），得到目标产物为无色固体(0.24 g, 产率：40%)。

MS m/z (ESI):302.0, 304.0[M+1].

第三步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(1-(2-(S-甲基磺亚胺酰基)乙基)-1H-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

Conjupro EX1006
Page 255 of 373

-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以(2-(5-溴-1H-吲唑-1-基)乙基)(亚氨基)(甲基)-l6-硫烷酮为原料，参考实施例179 第二，第三，第四步得到 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(1-(2-(S-甲基磺亚胺酰基)乙基)-1H-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

MS m/z (ESI):956.3[M+1].

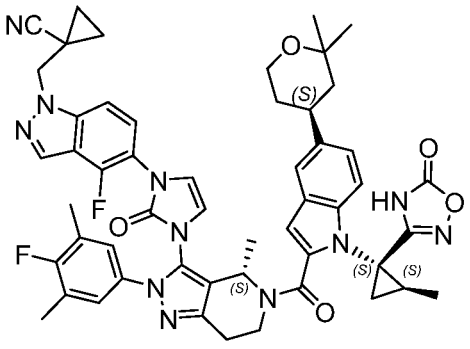
第四步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(1-(2-((S)-S-甲基磺亚胺酰基)乙基)-1H-吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮和3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(1-(2-((R)-S-甲基磺亚胺酰基)乙基)-1H-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

经手性拆分后得到 182-1 和 182-2。

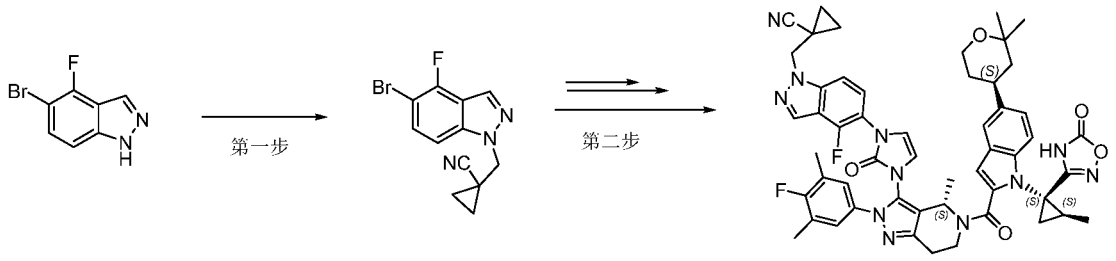
MS m/z (ESI):956.3[M+1]

实施例 183

1-((5-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-氟-1H-吲唑-1-基)甲基)环丙烷-1-甲腈



Conjupro EX1006
Page 256 of 373



第一步：1-((5-溴-4-氟-1H-吲唑-1-基)甲基)环丙烷-1-甲腈

以 1-(羟甲基)环丙烷-1-甲腈和 5-溴-4-氟-1H-吲唑为原料，参考实施例 179 第一步得到 1-((5-溴-4-氟-1H-吲唑-1-基)甲基)环丙烷-1-甲腈。

MS m/z (ESI):294.0，296.0[M+1].

第二步：1-((5-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-氟-1H-吲唑-1-基)甲基)环丙烷-1-甲腈

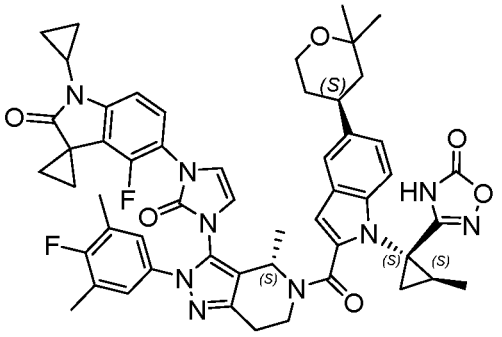
以 1-((5-溴-4-氟-1H-吲唑-1-基)甲基)环丙烷-1-甲腈为原料，参考实施例 179 第二步，第三步，第四步得到 1-((5-(3-((S)-5-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羰基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-氟-1H-吲唑-1-基)甲基)环丙烷-1-甲腈。

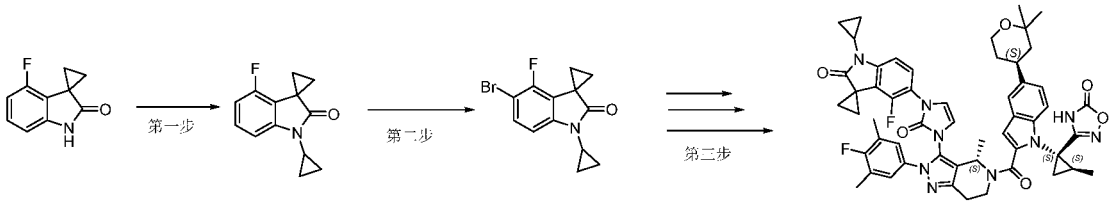
MS m/z (ESI):948.3[M+1].

实施例 184

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(1'-环丙基-4'-氟-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-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

Conjupro EX1006
Page 257 of 373





第一步：1'-环丙基-4'-氟螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮

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 1'-环丙基-4'-氟螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮 (0.15 g, 产率：35%)。

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

第二步：5'-溴-1'-环丙基-4'-氟螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮

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 5'-溴-1'-环丙基-4'-氟螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮(0.10 g, 产率：50%)。

MS m/z (ESI):296.0，298.0[M+1].

第三步：3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(1'-环丙基-4'-氟-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-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-

Conjupro EX1006
Page 258 of 373

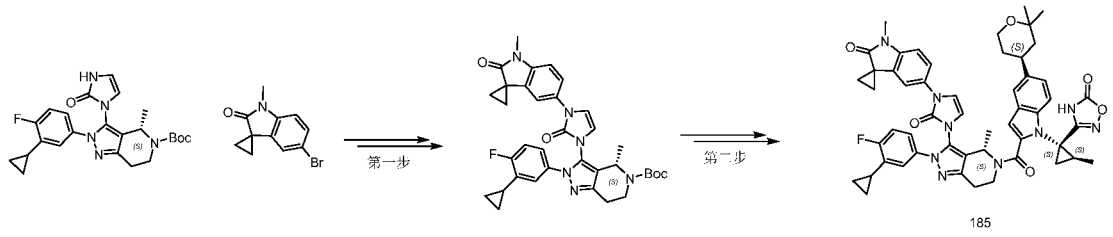
基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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 179 第二步，第三步，第四步，得到 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(1'-环丙基-4'-氟-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-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。

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

实施例 185

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-4-甲基-3-(3-(1'-甲基-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)-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



第一步：(S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-4-甲基-3-(3-(1'-甲基-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-羧酸叔丁基酯

以 (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 的合成步骤得标题产物(S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-4-甲基-3-(3-(1'-甲基-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-羧酸叔丁基酯。

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

第二步：3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-4-甲基-3-(3-(1'-甲基-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)-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

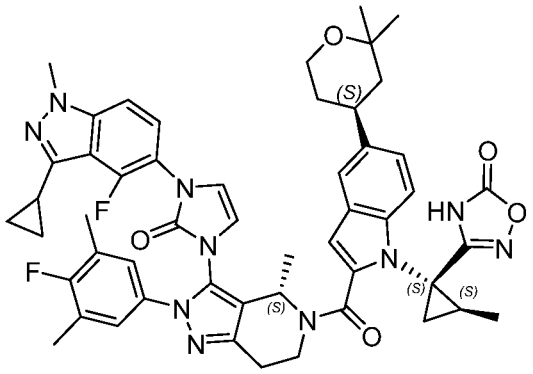
Conjupro EX1006
Page 259 of 373

-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

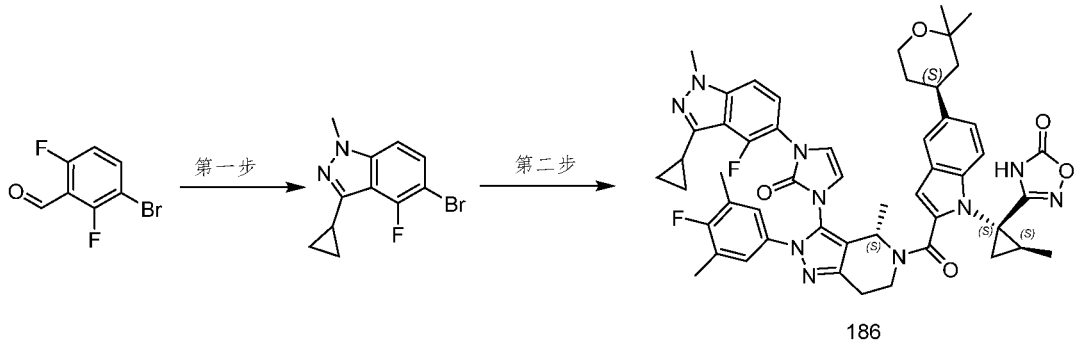
以(S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-4-甲基-3-(3-(1'-甲基-2'-羰基螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-5'-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸叔丁基酯为原料参考中间体 C 第二至第三步的合成步骤得标题产物 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(3-环丙基-4-氟苯基)-4-甲基-3-(3-(1'-甲基-2'-羰基螺[环丙烷并-1,3'-二氢吲哚]-5'-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-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): 918.4 [M+1].

实施例 186



186



186

第一步：5-溴-3-环丙基-4-氟-1-甲基-1H-吲唑

以 3-溴-2,6-二氟苯(甲)醛为原料，参考 ROCHE HOLDING AG; WUXI APPTEC CO., LTD.; MORPHOSYS AG - WO2016/55028, 2016, A1，Page/Page column 141 得到目标产物。

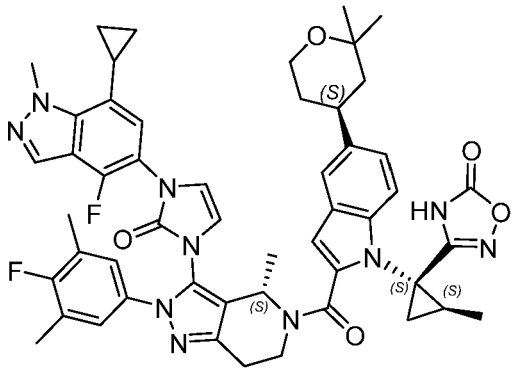
MS m/z (ESI): 269.0，271.0 [M+1].

第二步：3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-环丙基-4-氟-1-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-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

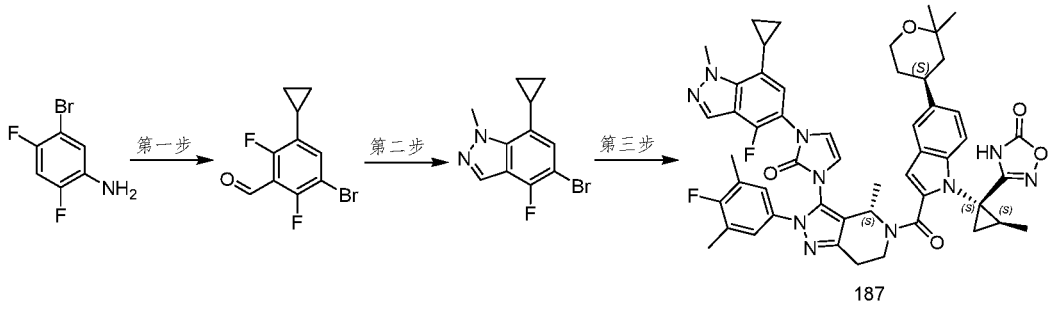
以 5-溴-3-环丙基-4-氟-1-甲基-1H-吲唑为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

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

实施例 187



187



187

第一步：3-溴-5-环丙基-2,6-二氟苯(甲)醛

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：5-溴-7-环丙基-4-氟-1-甲基-1H-吲唑

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：3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(7-环丙基-4-氟-1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-羰基

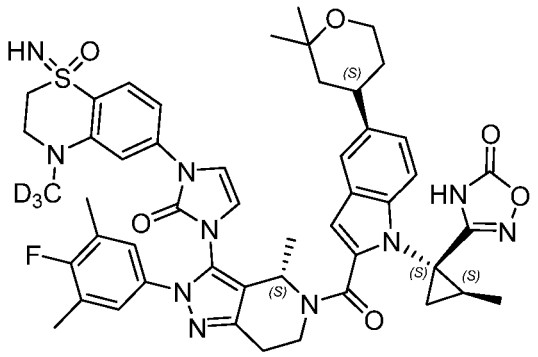
Conjupro EX1006
Page 261 of 373

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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

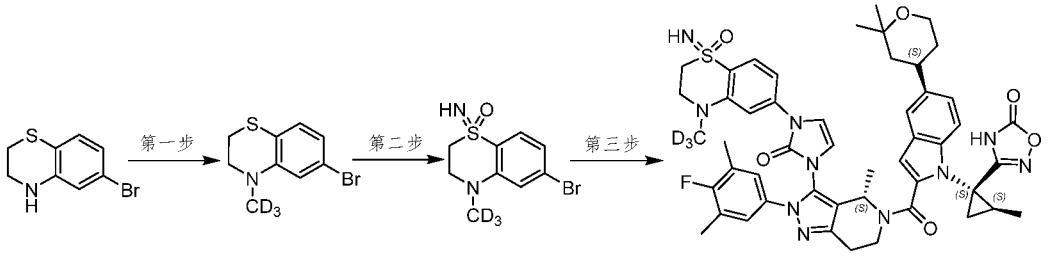
以 5-溴-7-环丙基-4-氟-1-甲基-1H-吲唑为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

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

实施例 188



188



188

第一步： 6-溴-4-(甲基-d3)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪

以 6-溴-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪为原料，参考实施例 88 第一步得到目标产物。

MS m/z (ESI): 247.0，249.0[M+1].

第二步：6-溴-1-亚氨基-4-(甲基-d3)-1,2,3,4-四氢-1l4-苯并[b][1,4]噻嗪 1-氧化物

以 6-溴-4-(甲基-d3)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪为原料，参考 US2018/170869, 2018,得到目标产物。

MS m/z (ESI): 278.0，280.0[M+1].

第三步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(1-亚氨基-4-(甲基-d3)-1-羟基-1,2,3,4-四氢-1l4-苯并[b][1,4]

Conjupro EX1006
Page 262 of 373

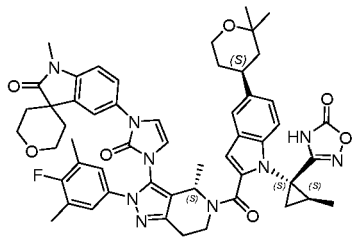
噻嗪-6-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 6-溴-1-亚氨基-4-(甲基-d3)-1,2,3,4-四氢-1l4-苯并[b][1,4]噻嗪 1-氧化物为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

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

实施例 189

5-（3-（S）-5-（5-（S）-2,2-二甲基四氢吡喃-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-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）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-1-甲基-2,3,5,6-四氢螺吲哚啉-3,4-吡喃-2-酮



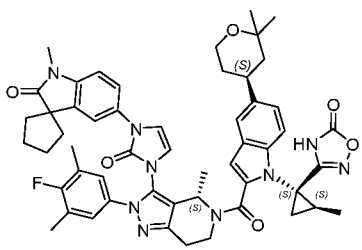
189

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，参考实施例 175 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 950.4[M+1]。

实施例 190

3-（1S，2S）-1-（5-（S）-2,2-二甲基四氢吡喃-4-基）-2-（S）-2-（4-氟-3,5-二甲基苯基）-4-甲基-3-（3-（1'-甲基-2'-氧代螺环戊烷-1,3'-吲哚啉）-5'-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-恶二唑-5（4H）酮



190

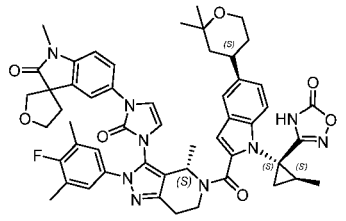
Conjupro EX1006
Page 263 of 373

以 5-溴-1-甲基螺环戊烷-1,3-吲哚啉-2-酮为原料，参考实施例 175 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 934.4[M+1]。

实施例 191

5-（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-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）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基）-1'-甲基-4,5-二氢-2H-螺[呋喃-3,3'-吲哚啉]-2'-酮



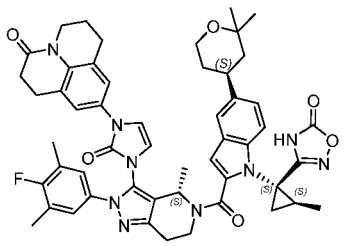
191

以 5-溴-1-甲基-4,5-二氢-2H-螺呋喃-3,3-吲哚啉-2-酮为原料，参考实施例 175 得到目标产物。

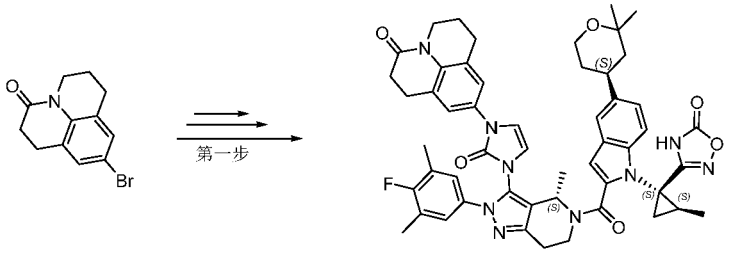
MS m/z (ESI): 936.4[M+1]。

实施例 192

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-(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-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



Conjupro EX1006
Page 264 of 373



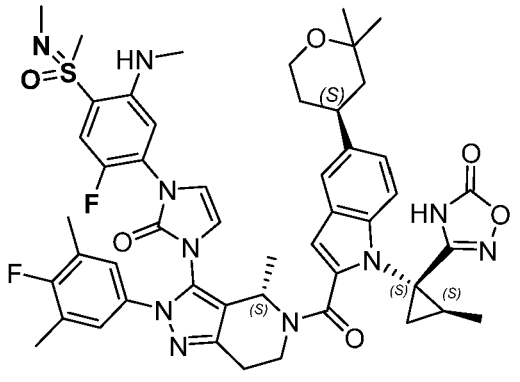
第一步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-3-(3-羰基-2,3,6,7-四氢-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-9-基)-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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179第二步，第三步，第四步，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-(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-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

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

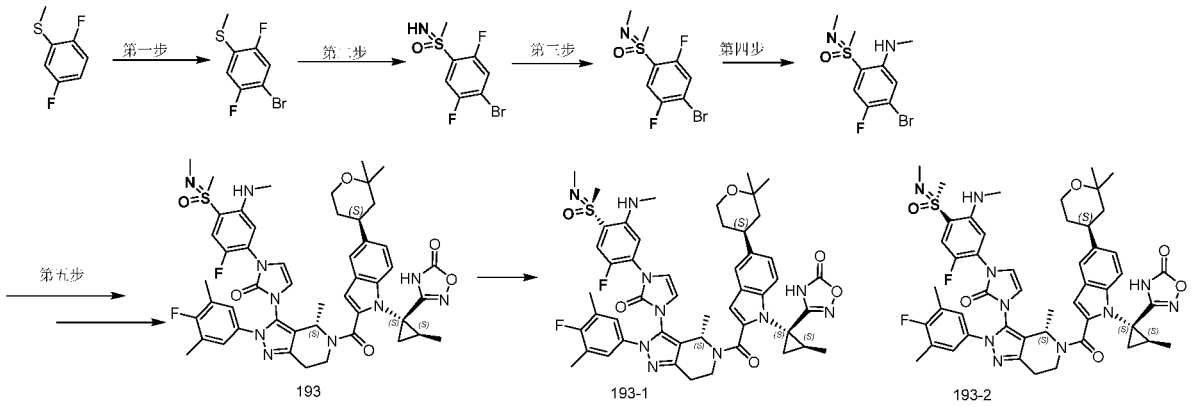
实施例 193

3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(4-(N,S-二甲基磺亚胺酰基)-2-氟-5-(甲基氨基)苯基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



193

Conjupro EX1006
Page 265 of 373



第一步：(4-溴-2,5-二氟苯基)(甲基)硫烷

参照实施例 15 第二步得到目标产物(4-溴-2,5-二氟苯基)(甲基)硫烷。

MS m/z (ESI): 239.0 241.0[M+1].

第二步：(4-溴-2,5-二氟苯基)(亚氨基)(甲基)-l6-硫烷酮

参考实施例 3 第一步得到目标产物(4-溴-2,5-二氟苯基)(亚氨基)(甲基)-l6-硫烷酮。

MS m/z (ESI): 270.0 272.0[M+1].

第三步：(4-溴-2,5-二氟苯基)(甲基)(甲基亚氨基)-l6-硫烷酮

向(4-溴-2,5-二氟苯基)(亚氨基)(甲基)-l6-硫烷酮(600 mg,2.22 mmol)的DCM(10 mL)溶液中加入三甲基氧鎓四氟硼酸(329 mg,2.22 mmol),室温搅拌 15 分钟，然后加碳酸钠(1.12 g,11.1 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（PE/EA=1:1）分离，得到淡黄色油状物(4-溴-2,5-二氟苯基)(甲基)(甲基亚氨基)-l6-硫烷酮(500 mg, 产率：84%)

MS m/z (ESI):284.0 286.0[M+1].

第四步：(4-溴-5-氟-2-(甲基氨基)苯基)(甲基)(甲基亚氨基)-l6-硫烷酮

将(4-溴-2,5-二氟苯基)(甲基)(甲基亚氨基)-l6-硫烷酮(500 mg,1.86 mmol)，甲胺盐酸盐 (253 mg, 3.71 mmol)，碳酸钾 (770 mg,5.58 mmol)和 DMF (10 mL)的混合物在 120 ° C 搅拌 3 小时，冷却加水，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：36%)

MS m/z (ESI): 295.0 297.0[M+1].

Conjupro EX1006
Page 266 of 373

第五步：3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(4-(N,S-二甲基磺亚胺酰基)-2-氟-5-(甲基氨基)苯基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以(4-溴-5-氟-2-(甲基氨基)苯基)(甲基)(甲基亚氨基)-l6-硫烷酮为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 949.4[M+1].

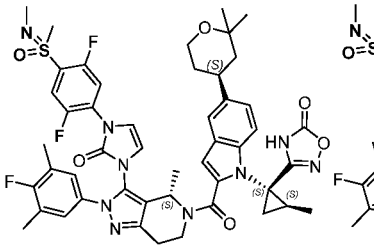
第六步：

经手性拆分后得到 193-1 和 193-2。

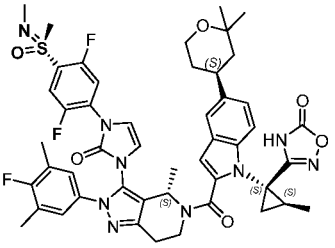
MS m/z (ESI): 949.4[M+1].

实施例 194

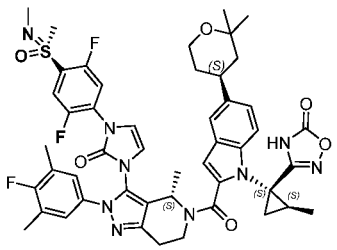
3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(4-(N,S-二甲基磺亚胺酰基)-2,5-二氟苯基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



194



194-1



194-2

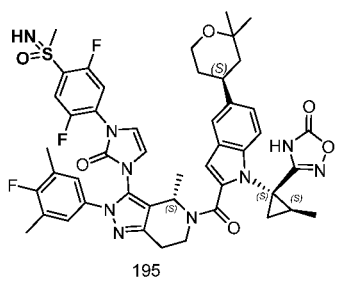
以(4-溴-2,5-二氟苯基)(甲基)(甲基亚氨基)-l6-硫烷酮为原料，参照实施例 1 得到目标产物。然后手性拆分得到 194-1 和 194-2

MS m/z (ESI): 938.4[M+1].

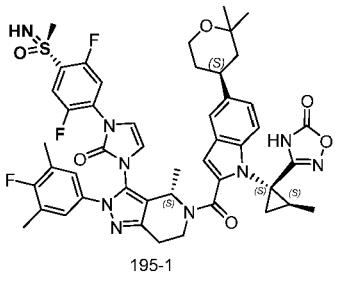
实施例 195

3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(2,5-二氟-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-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

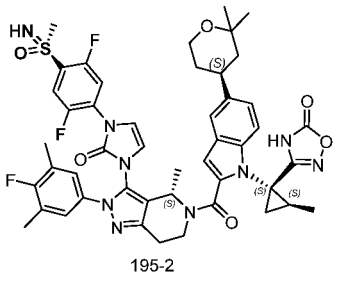
Conjupro EX1006
Page 267 of 373



195



195-1



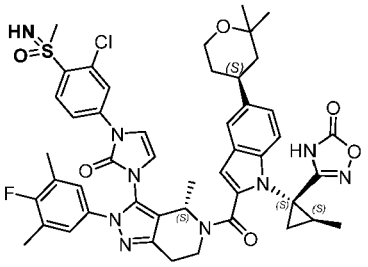
195-2

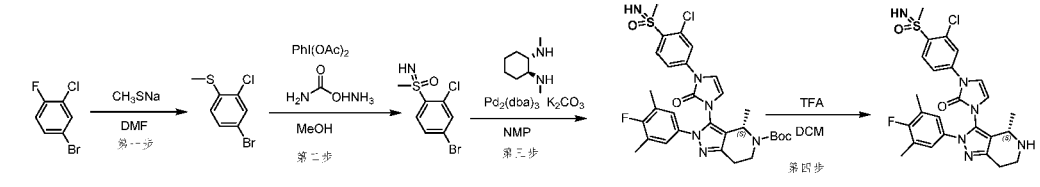
以(4-溴-2,5-二氟苯基)(亚氨基)(甲基)-l6-硫烷酮为原料，参照实施例 1 得到目标产物。然后手性拆分得到 195-1 和 195-2。

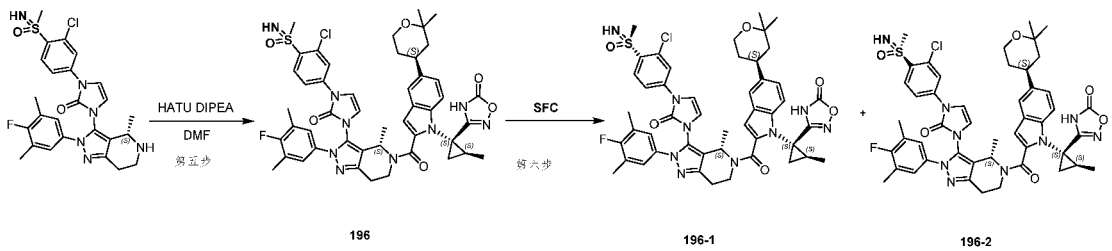
MS m/z (ESI):924.3[M+1].

实施例 196

3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(3-氯-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-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







196

196-1

196-2

第一步：(4-溴-2-氯苯基)(甲基)硫烷

Conjupro EX1006
Page 268 of 373

以 4-溴-2-氯-1-氟苯为原料，参考 IPSEN SA - WO2015/100617, 2015, A1 Page/Page column 39，得到目标产品(4-溴-2-氯苯基)(甲基)硫烷。

MS m/z (ESI): 236.9, 238.9[M+1].

第二步：(4-溴-2-氯苯基)(亚氨基)(甲基)-I6-硫烷酮

以(4-溴-2-氯苯基)(甲基)硫烷为原料，参考[Journal of Medicinal Chemistry, 2022, vol. 65, # 18, p. 12256 - 12272]，得到目标产物，得到目标产品(4-溴-2-氯苯基)(亚氨基)(甲基)-I6-硫烷酮。

MS m/z (ESI): 267.9, 269.9[M+1].

第三步：叔-丁基 (4S)-3-(3-(3-氯-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-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

以(4-溴-2-氯苯基)(亚氨基)(甲基)-I6-硫烷酮为原料，参考实施例 1，得到目标产物叔-丁基 (4S)-3-(3-(3-氯-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-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 。

MS m/z (ESI): 629.2[M+1].

第四步 1-(3-氯-4-(S-甲基磺亚胺酰基)苯基)-3-((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)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮

以叔-丁基 (4S)-3-(3-(3-氯-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-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，参考中间体 C 的第二步反应，得到目标产品 1-(3-氯-4-(S-甲基磺亚胺酰基)苯基)-3-((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)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮。

MS m/z (ESI): 529.2[M+1].

第五步 3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(3-氯-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-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

Conjupro EX1006
Page 269 of 373

以 1-(3-氯-4-(S-甲基磺亚胺酰基)苯基)-3-((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)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮以及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-羧酸为原料，参考中间体 E 的合成，最终得到目标产品。

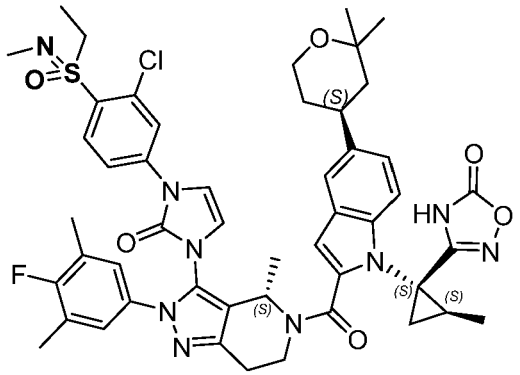
MS m/z (ESI): 922.3[M+1].

第六步 经手性拆分，得到 **196-1** 以及 **196-2**

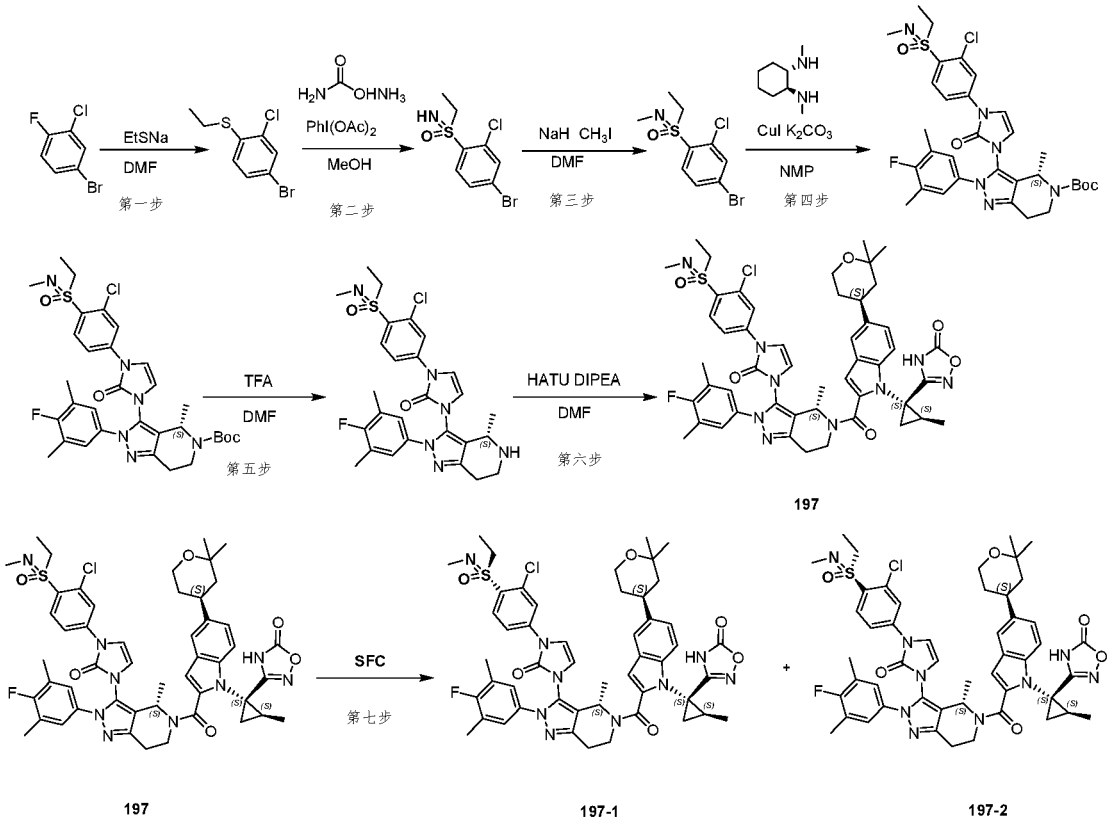
MS m/z (ESI): 922.3[M+1].

实施例 197

3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(3-氯-4-(N-甲基乙基磺亚胺酰基)苯基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



Conjupro EX1006
Page 270 of 373



以 4-溴-2-氯-1-氟苯为起始原料，分别参考实施例 **196** 以及实施例 **158** 的第二步反应，得到目标产品 3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(3-氯-4-(N-甲基乙基磺亚胺酰基)苯基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

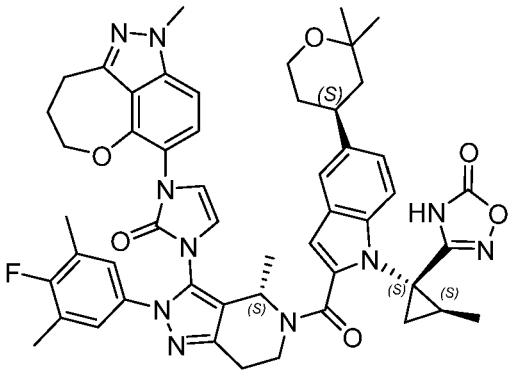
MS m/z (ESI): 950.3[M+1].

第七步 经手性拆分，得到 **197-1** 以及 **197-2**

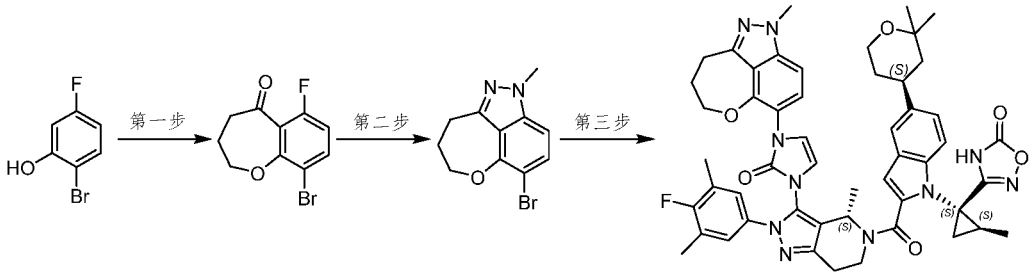
MS m/z (ESI): 950.3[M+1].

实施例 198

Conjupro EX1006
Page 271 of 373



198



198

第一步：9-溴-6-氟-3,4-二氢苯并[b]噁庚-5(2H)-酮

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：5-溴-2-甲基-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑

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 187 第二步得到目标产物。

MS m/z (ESI): 267.0, 269.0[M+1].

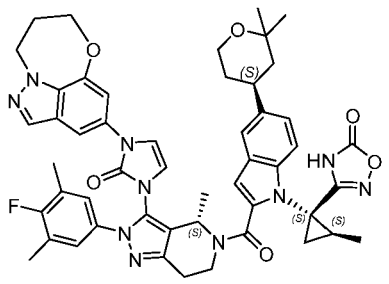
第三步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(2-甲基-2,7,8,9-四氢噁庚并[4,3,2-cd]吲唑-5-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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。

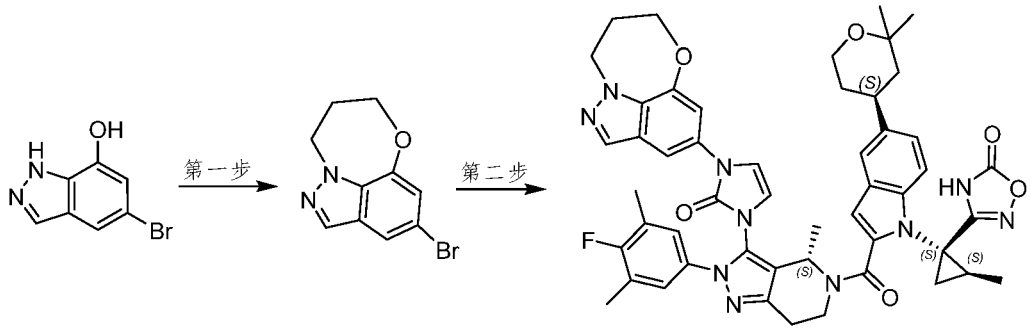
MS m/z (ESI): 921.4[M+1].

实施例 199

Conjupro EX1006
Page 272 of 373



199



199

第一步：9-溴-3,4-二氢-2H-[1,4]噁吖庚英并[2,3,4-hi]吲唑

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：3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3,4-二氢-2H-[1,4]噁吖庚英并[2,3,4-hi]吲唑-9-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

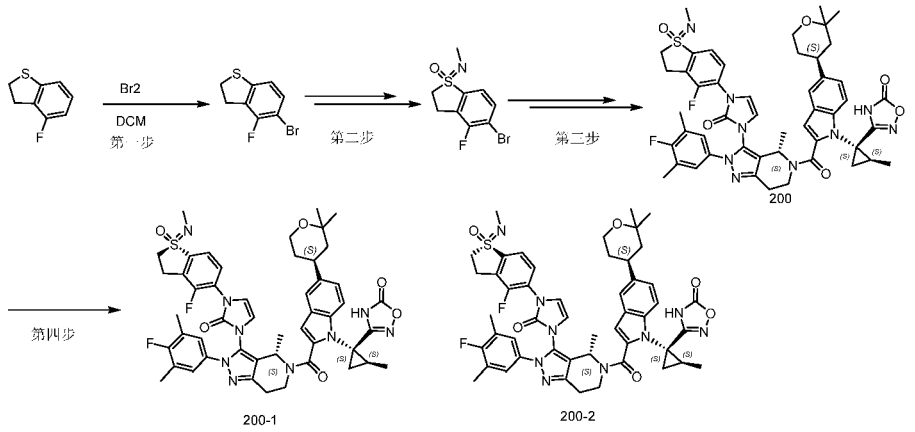
以 9-溴-3,4-二氢-2H-[1,4]噁吖庚英并[2,3,4-hi]吲唑为原料，参考实施例 1 得到目标产物。

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

实施例 200

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-3-(3-(4-氟-1-(甲基亚氨基)-1-羟基-2,3-二氢-1H-1l4-苯并[b]噻吩-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

Conjupro EX1006
Page 273 of 373



第一步：5-溴-4-氟-2,3-二氢苯并噻吩

在 50 mL 反应瓶中将 4-氟-2,3-二氢苯并噻吩(300 mg, 1.95 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) ，然反应液氮气保护并且在 25°C 下加入 Br2 (310.90 mg, 1.95 mmol) 。反应液在 25°C 下搅拌 0.5 小时。停止反应，加入碳酸氢钠水溶液(5 mL)淬灭反应，用二氯甲烷(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标题产物 5-溴-4-氟-2,3-二氢苯并噻吩（400 mg，黄色固体），产率：88.2%。

MS m/z (ESI): 232.9, 234.9[M+1].

第二步：5-溴-4-氟-1-(甲基亚氨基)-2,3-二氢-1H-1l4-苯并[b]噻吩 1-氧化物

以 5-溴-4-氟-2,3-二氢苯并噻吩为原料参考实施例 158 第一至第二步的合成步骤得标题产物 5-溴-4-氟-1-(甲基亚氨基)-2,3-二氢-1H-1l4-苯并[b]噻吩 1-氧化物。

MS m/z (ESI):277.9, 279.9 [M+1].

第三步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-3-(3-(4-氟-1-(甲基亚氨基)-1-羟基-2,3-二氢-1H-1l4-苯并[b]噻吩-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 5-溴-4-氟-1-(甲基亚氨基)-2,3-二氢-1H-1l4-苯并[b]噻吩 1-氧化物为原料参考实施例 1 的合成步骤得标题产物 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-3-(3-(4-氟-1-(甲基亚氨基)-1-羟基-2,3-二氢-1H-1l4-苯并[b]噻吩-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)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑

Conjupro EX1006
Page 274 of 373

-5(4H)-酮。

MS m/z (ESI):932.3 [M+1].

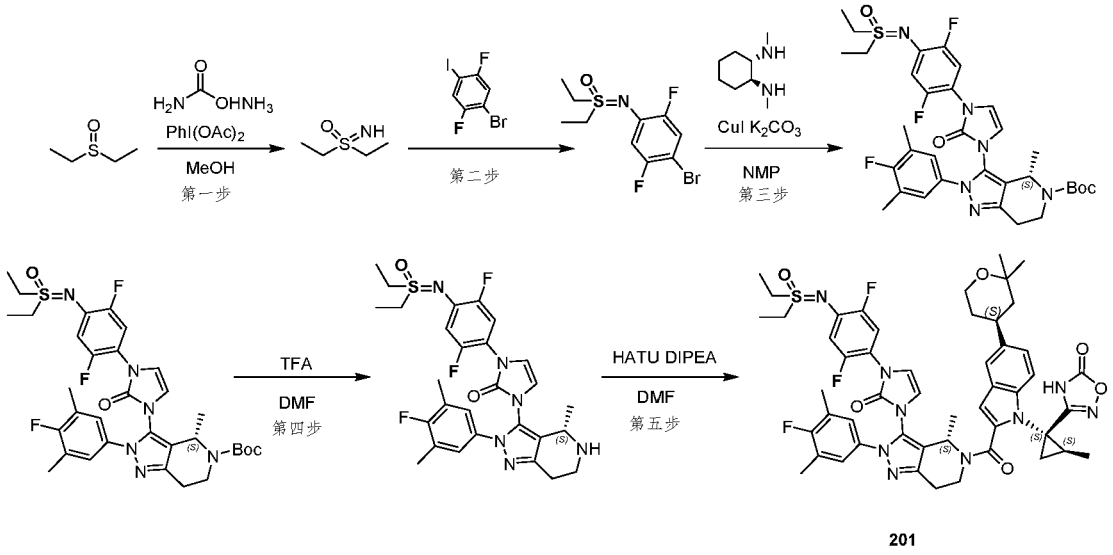
第四步：

经手性拆分后得到 200-1 和 200-2。

MS m/z (ESI): 932.3 [M+1].

实施例 201

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-((二乙基(羰基)-I6-硫烷亚基)氨基)-2,5-二氟苯基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



以乙亚磺酰乙烷以及 1-溴-2,5-二氟-4-碘苯为起始原料，参考实施例 **196** 以及实施例 **157** 的第一步反应，最终得到目标产品 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-((二乙基(羰基)-I6-硫烷亚基)氨基)-2,5-二氟苯基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

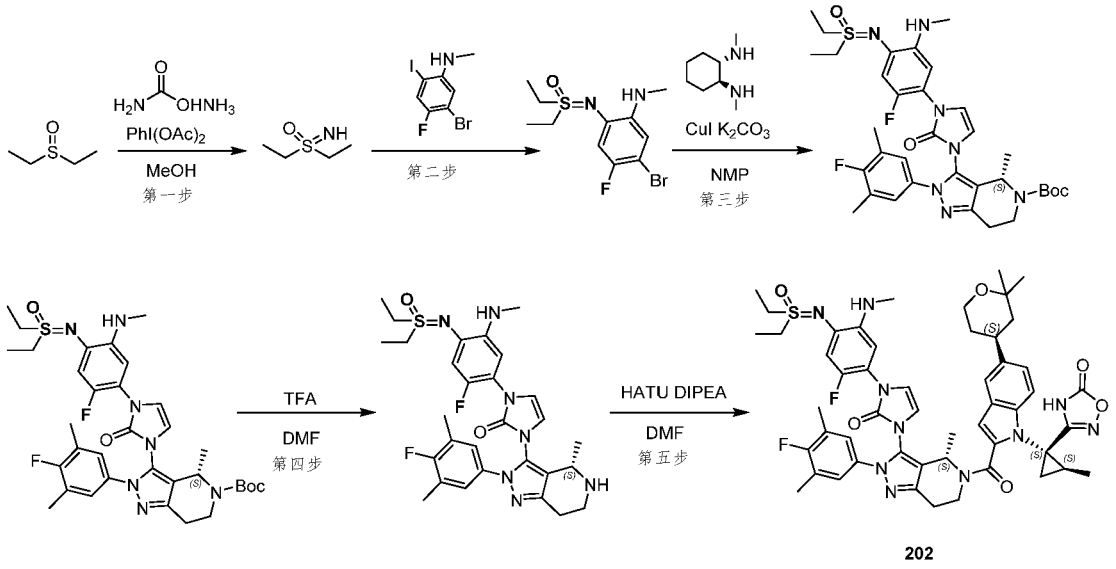
MS m/z (ESI): 966.4[M+1].

实施例 202

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-((二乙基(羰基)-I6-硫烷亚基)氨基)-2-氟-5-(甲基氨基)苯基)-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

Conjupro EX1006
Page 275 of 373

-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



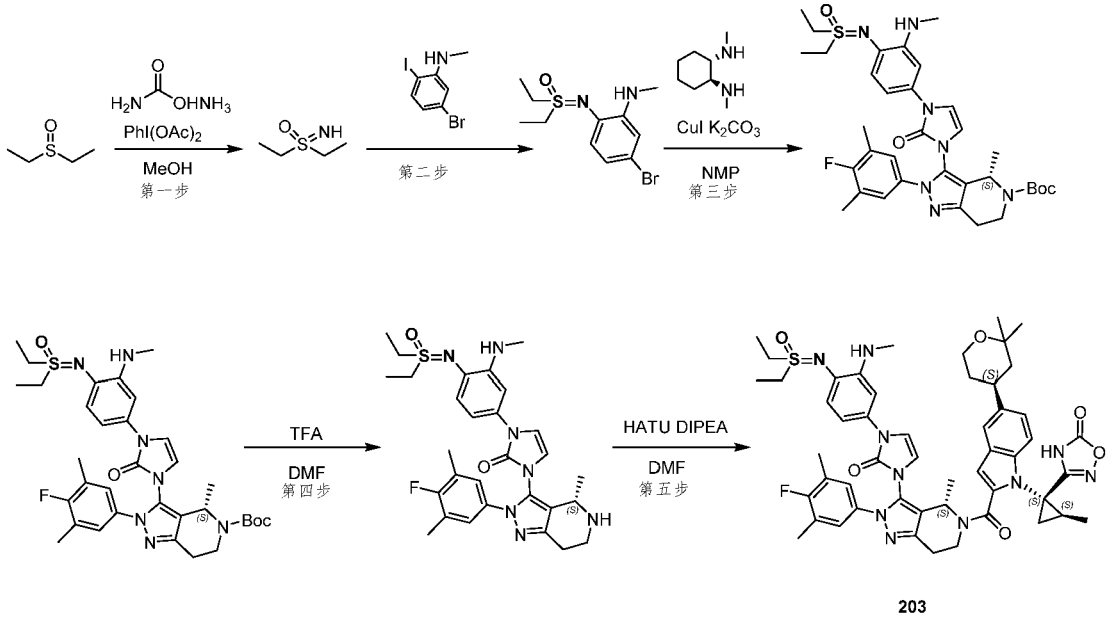
以乙亚磺酰乙烷以及 5-溴-4-氟-2-碘-N-甲基苯胺为起始原料，参考实施例 **201**，最终得到目标产品 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-((二乙基(羰基)-I6-硫烷亚基)氨基)-2-氟-5-(甲基氨基)苯基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

MS m/z (ESI): 977.4[M+1].

实施例 203

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-((二乙基(羰基)-I6-硫烷亚基)氨基)-3-(甲基氨基)苯基)-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

Conjupro EX1006
Page 276 of 373

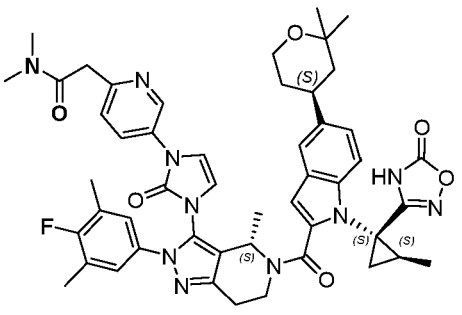


以乙亚磺酰乙烷以及 5-溴-2-碘-N-甲基苯胺为起始原料，参考实施例 **202**，最终得到目标产品 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-((二乙基(羰基)-I6-硫烷亚基)氨基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

MS m/z (ESI): 959.4[M+1].

实施例 204

2-(5-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)吡啶-2-基)-N,N-二甲基乙酰胺



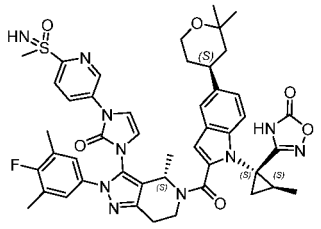
以 2-(5-溴吡啶-2-基)乙酸为原料，参照实施例 64 的方法合成目标化合物。

MS m/z (ESI): 897.4[M+1].

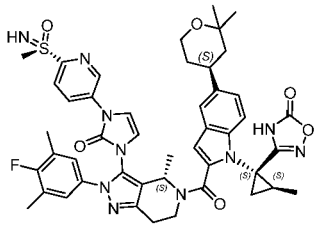
Conjupro EX1006
Page 277 of 373

实施例 205

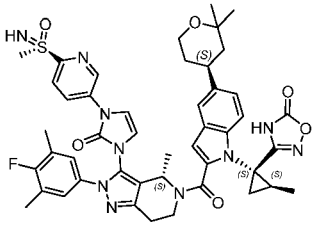
3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(6-(S-甲基磺亚胺酰基)吡啶-3-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



205



205-1



205-2

以 5-溴-2-(甲硫基)吡啶为原料，参照实施例 3 的方法合成目标化合物 205。

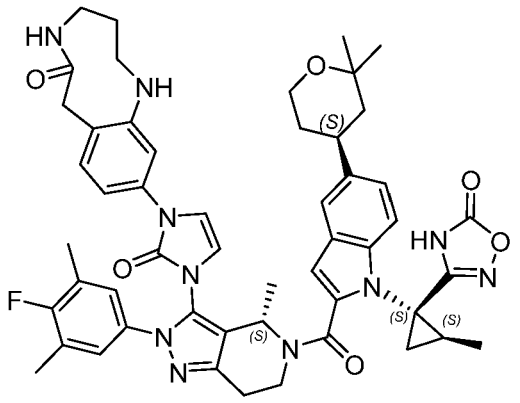
MS m/z (ESI): 889.3[M+1].

将 205 进行手性拆分得到 205-1 和 205-2。

MS m/z (ESI): 889.3[M+1].

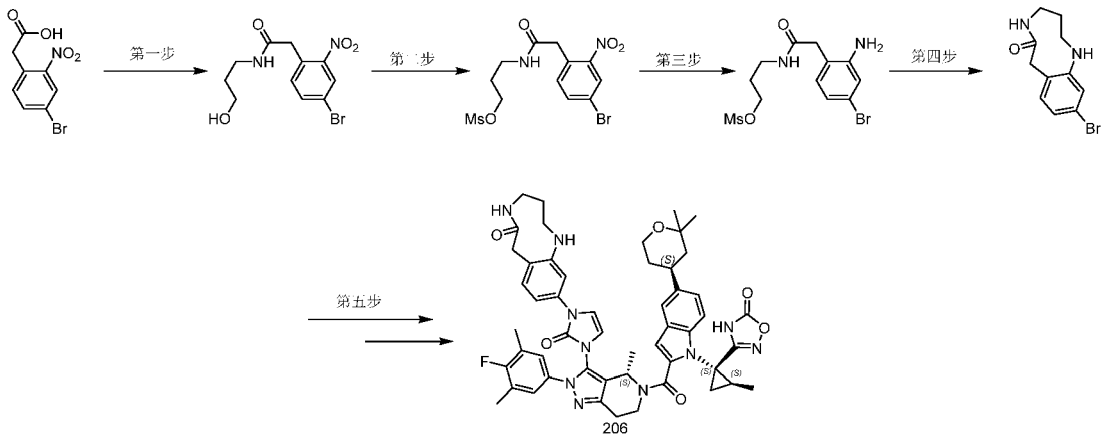
实施例 206

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-(2-羰基-3-(6-羰基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-苯并[f][1,5]重氮基壬英-10-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



206

Conjupro EX1006
Page 278 of 373



第一步：2-(4-溴-2-硝基苯基)-N-(3-羟基丙基)乙酰胺

以 2-(4-溴-2-硝基苯基)乙酸和 3-氨基丙醇为原料参考中间体 C 和中间体 D 第三步得到目标产物。

MS m/z (ESI): 317.0 319.0 [M+1].

第二步：3-(2-(4-溴-2-硝基苯基)乙酰氨基)丙基甲磺酸酯

以 2-(4-溴-2-硝基苯基)-N-(3-羟基丙基)乙酰胺为原料，参照实施例 49 第三步得到目标产物。

MS m/z (ESI):395.0 397.0 [M+1].

第三步： 3-(2-(2-氨基-4-溴苯基)乙酰氨基)丙基甲磺酸酯

向 3-(2-(4-溴-2-硝基苯基)乙酰氨基)丙基甲磺酸酯(500 mg, 1.26 mmol)，4,4'-联吡啶 (20 mg,0.13 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入四羟基二硼(449 mg,5 mmol)，室温搅拌 10 分钟，加水，DCM 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，柱层析(PE/EA=1:1）分离，得到淡黄色油状物(300 mg, 产率：65%)

MS m/z (ESI):365.0 367.0 [M+1].

第四步： 10-溴-1,2,3,4,5,7-六氢-6H-苯并[f][1,5]重氮基壬英-6-酮

将 3-(2-(4-溴-2-硝基苯基)乙酰氨基)丙基甲磺酸酯(300 mg, 0.82 mmol)，碳酸钾(340 mg, 2.46 mmol)和 DMF (10 mL)的混合物微波条件下 80 °C 搅拌 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=1:1）分离，得到淡黄色油状物 10-溴-1,2,3,4,5,7-六氢-6H-苯并[f][1,5]重氮基壬英-6-酮(100 mg，产率：45 %)

MS m/z (ESI): 269.0 271.0[M+1].

Conjupro EX1006
Page 279 of 373

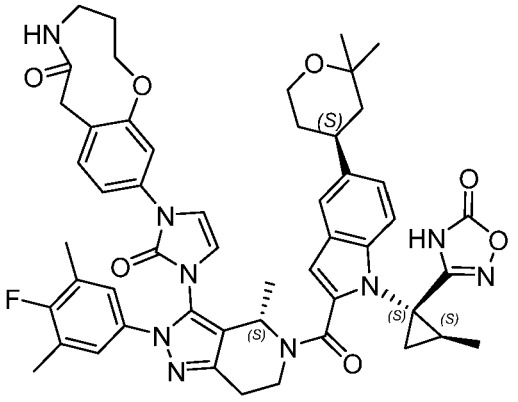
第五步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-羰基-3-(6-羰基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-苯并[f][1,5]重氮基壬英-10-基)-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

以 10-溴-1,2,3,4,5,7-六氢-6H-苯并[f][1,5]重氮基壬英-6-酮为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

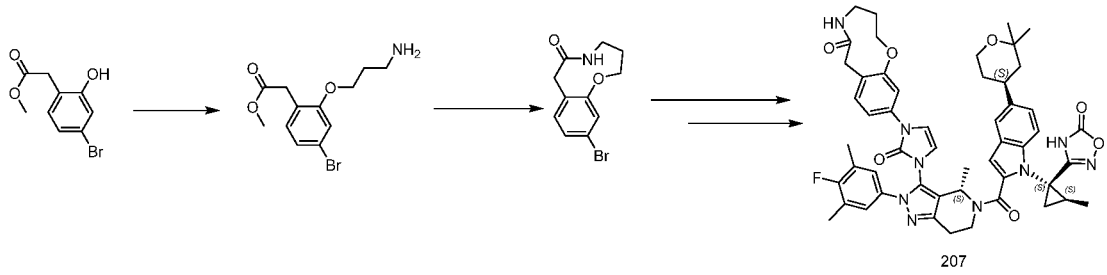
MS m/z (ESI):923.4[M+1].

实施例 207

10-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,3,4,5-四氢苯并[h][1,5]噁吖壬英-6(7H)-酮



207



207

第一步：甲基 2-(2-(3-氨基丙氧基)-4-溴苯基)乙酸酯

以甲基 2-(4-溴-2-羟基苯基)乙酸酯为原料，参考文献[European Journal of Medicinal Chemistry,1993,vol.28,#7-8,p.625 - 632]得到方法，得到目标产物甲基 2-(2-(3-氨基丙氧基)-4-溴苯基)乙酸酯。

MS m/z (ESI):302.0 304.0 [M+1].

Conjupro EX1006
Page 280 of 373

第二步：10-溴-2,3,4,5-四氢苯并[h][1,5]噁吖壬英-6(7H)-酮

向甲基 2-(2-(3-氨基丙氧基)-4-溴苯基)乙酸酯(400 mg,1.32 mmol)的 THF 溶液中滴加 LiHMDS(2.64 mL,2.64 mmol,1M)，然后室温反应 2 小时。反应液加水，然后用乙酸乙酯萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤， 旋干。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=5:1），得到目标产物 10-溴-2,3,4,5-四氢苯并[h][1,5]噁吖壬英-6(7H)-酮(150 mg,产率：42%)。

MS m/z (ESI):270.0 272.0 [M+1].

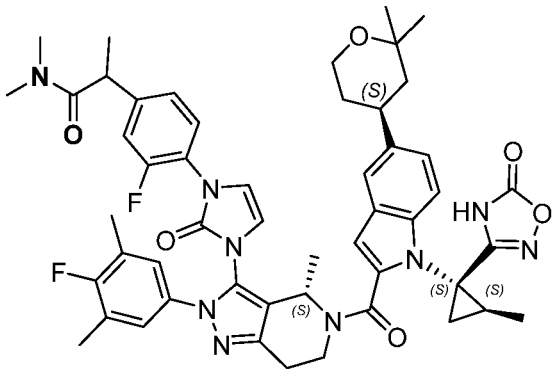
第三步: 10-(3-((S)-5-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羰基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,3,4,5-四氢苯并[h][1,5]噁吖壬英-6(7H)-酮

以 10-溴-2,3,4,5-四氢苯并[h][1,5]噁吖壬英-6(7H)-酮为原料，参照实施例 1 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 924.4[M+1].

实施例 208

2-(4-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯基)-N,N-二甲基丙酰胺



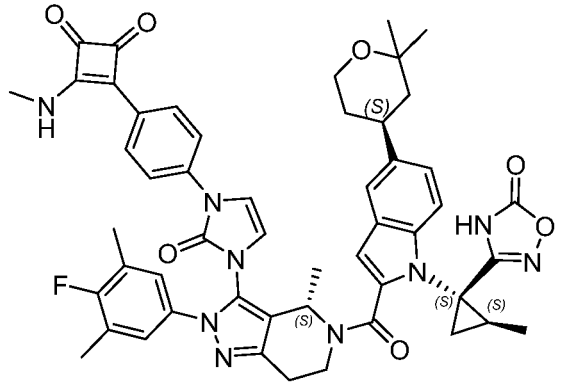
以 5 2-(4-溴-3-氟苯基)丙酸为原料，参照实施例 64 的方法合成目标化合物。

MS m/z (ESI): 928.4[M+1].

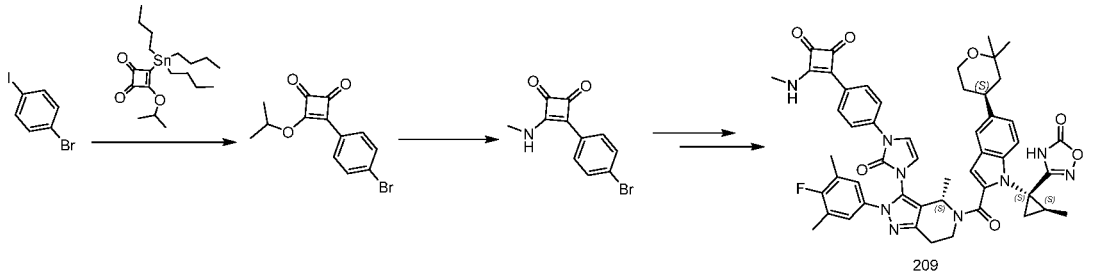
Conjupro EX1006
Page 281 of 373

实施例 209

3-(4-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)苯基)-4-(甲基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮



209



209

第一步：3-(4-溴苯基)-4-异丙氧基环丁-3-烯-1,2-二酮

将 1-溴-4-碘苯(1 g,3.55 mmol),3-异丙氧基-4-(三正丁基锡)-3-环丁烯-1,2-二酮(1.5 g,3.55 mmol)和氯化亚铜(36 mg,0.35 mmol)溶解于 DMF(12 mL)中，氮气保护下，加入三（二亚苄基丙酮）钯(146 mg,0.16mmol)。混合物于 50°C 下反应 2 小时。反应液加水，然后用乙酸乙酯萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。残余物用快速硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=5：1），得到目标产物 3-(4-溴苯基)-4-异丙氧基环丁-3-烯-1,2-二酮(300 mg,产率 28%)。

MS m/z (ESI):295.0　297.0 [M+1].

第二步：3-(4-溴苯基)-4-(甲基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮

将 3-(4-溴苯基)-4-异丙氧基环丁-3-烯-1,2-二酮（300 mg,1.02 mmol）,甲胺乙

醇溶液（10 mL）的混合物在室温搅拌 12 小时，反应完毕，减压浓缩干，粗品直接用于下一步，得到标题产物3-(4-溴苯基)-4-(甲基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮（5.7 g,粗品）

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

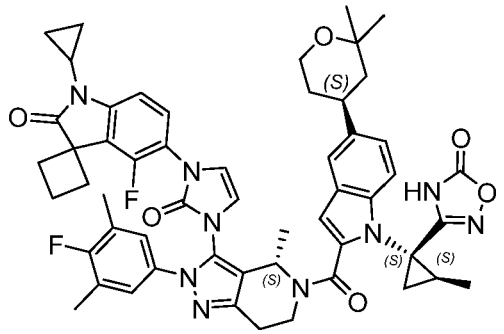
第三步：3-(4-(3-((S)-5-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-羰基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吲哚-2-羰基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)苯基)-4-(甲基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮

以 3-(4-溴苯基)-4-(甲基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮和中间体 E 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 210

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(1'-环丙基-4'-氟-2'-羰基螺[环丁烷并-1,3'-二氢吲哚]-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



以 4'-氟螺[环丁烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮参照实施例 184 的合成方法得到目标产物。

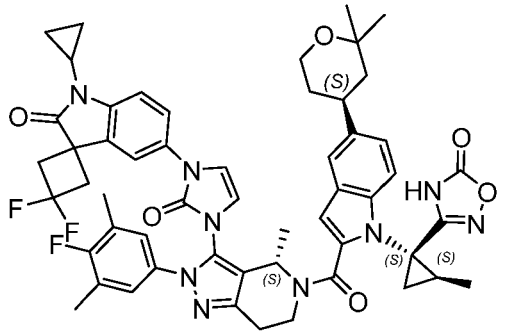
MS m/z (ESI): 964.4[M+1].

实施例 211

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(1'-环丙基-3,3-二氟-2'-羰基螺[环丁烷并-1,3'-二氢吲哚]-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-

Conjupro EX1006
Page 283 of 373

基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

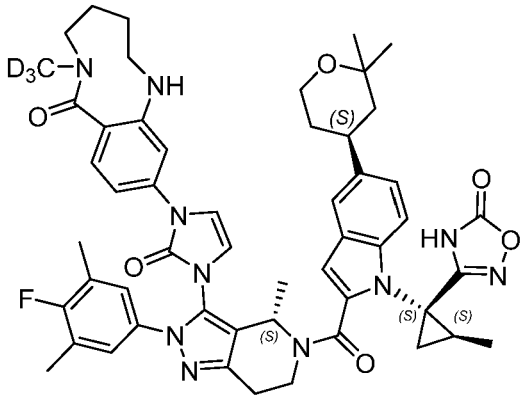


以 5'-溴-3,3-二氟螺[环丁烷并-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮为原料参照实施例 184 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 982.4[M+1].

实施例 212

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-d3)-7-羰基-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-苯并[b][1,5]重氮基壬英-10-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



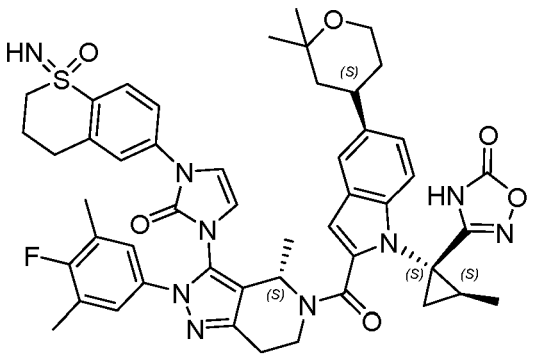
以 2-氨基-4-溴苯甲酸为原料参照实施例 207 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 940.4[M+1].

实施例 213

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(1-亚氨基-1-羟基-1l4-硫代色烷-6-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-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙

基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

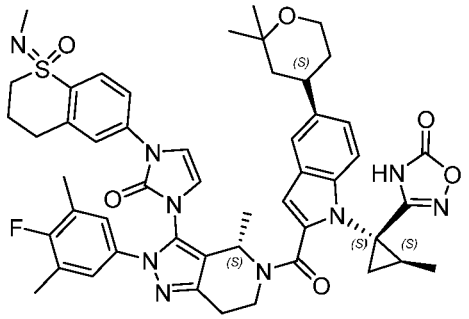


以 6-溴硫代色烷为原料参照实施例 3 第一步，实施例 175 第二步到第四步得到目标产物。

MS m/z (ESI): 914.3[M+1].

实施例 214

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(1-(甲基亚氨基)-1-羟基-1l4-硫代色烷-6-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



以 3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(1-亚氨基-1-羟基-1l4-硫代色烷-6-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-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮为原料参照实施例 193 第三步得到目标产物。

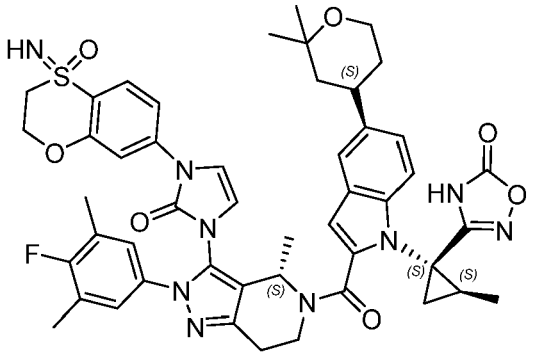
MS m/z (ESI): 928.3[M+1].

实施例 215

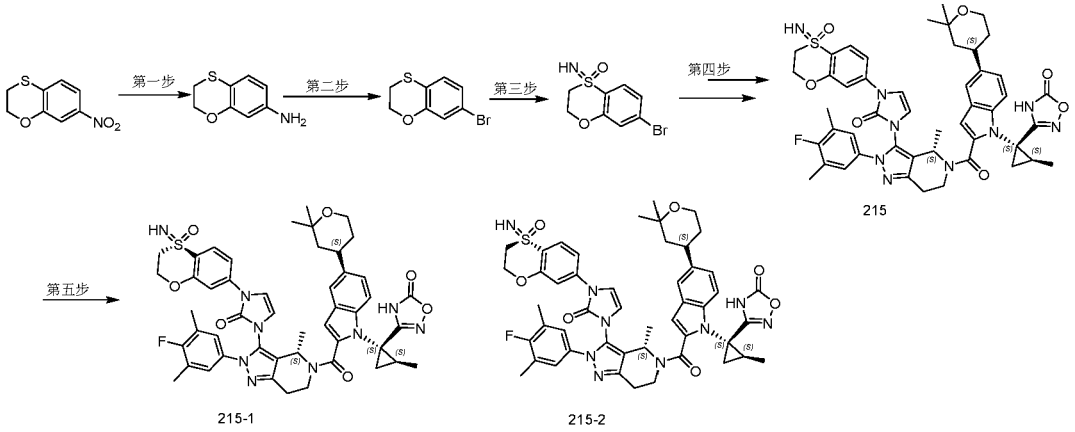
3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(4-亚氨基-4-羟基-3,4-二氢-2H-4l4-苯并[b][1,4]噁噻英-7-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-1H-

Conjupro EX1006
Page 285 of 373

吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



215



第一步：2,3-二氢苯并[b][1,4]噁噻英-7-胺

参照实施例 206 第三步得到目标产物。

MS m/z (ESI):168.0 [M+1].

第二步：7-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]噁噻英

参照中间体 C 和中间体 D 第一步得到目标产物。

MS m/z (ESI): 231.0 233.0[M+1].

第三步：7-溴-4-亚氨基-3,4-二氢-2H-4l4-苯并[b][1,4]噁噻英 4-氧化

参考实施例 182 第二步得到目标产物

MS m/z (ESI):262.0 264.0 [M+1].

第四步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-(3-(4-亚氨基-4-羟基-3,4-二氢-2H-4l4-苯并[b][1,4]噁噻英-7-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-5-羰基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

参照实施例 175 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 916.4[M+1].

Conjupro EX1006
Page 286 of 373

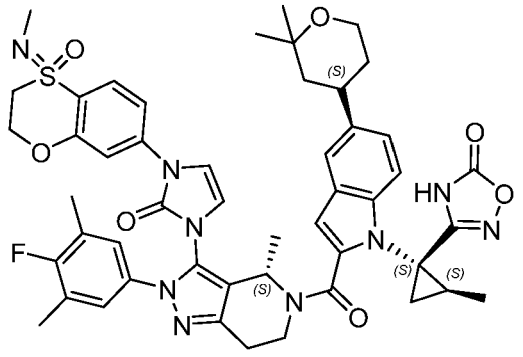
第五步：

215 经手性拆分后得到 215-1 和 215-2。

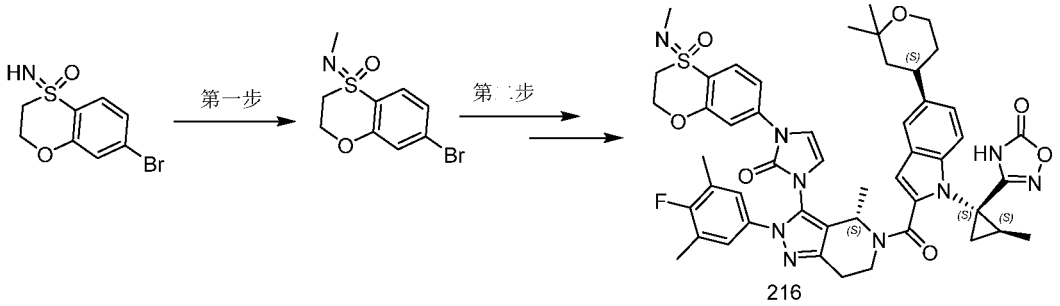
MS m/z (ESI):916.4 [M+1].

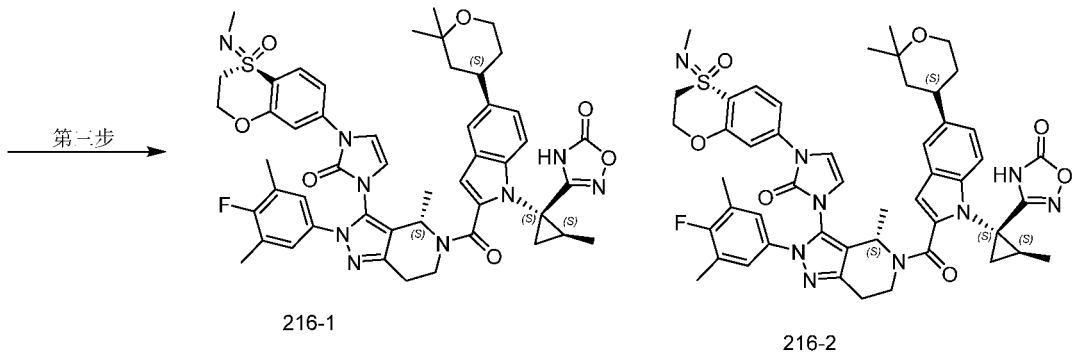
实施例 216

3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(4-(甲基亚氨基)-4-羟基-3,4-二氢-2H-4l4-苯并[b][1,4]噁噻英-7-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



216





第一步：7-溴-4-(甲基亚氨基)-3,4-二氢-2H-4l4-苯并[b][1,4]噁噻英 4-氧化

参考实施例 193 第三步得到目标产物

MS m/z (ESI):276.0 278.0 [M+1].

Conjupro EX1006
Page 287 of 373

第二步：3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-((4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(4-(甲基亚氨基)-4-羟基-3,4-二氢-2H-4l4-苯并[b][1,4]噁噻英-7-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

参照实施例 175 得到目标产物。

MS m/z (ESI):930.4 [M+1].

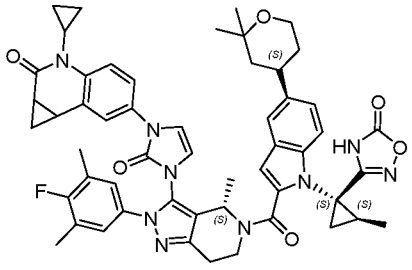
第三步：

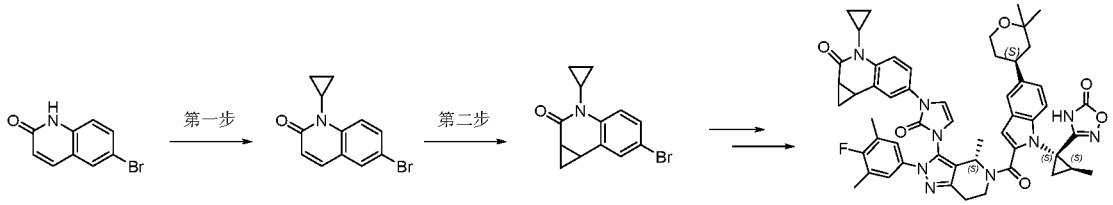
216 手性拆分得到 216-1 和 216-2

MS m/z (ESI):930.4 [M+1].

实施例 217

3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(3-环丙基-2-羰基-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烯并[c]喹啉-6-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-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮





217a　　217b　　217

第一步：6-溴-1-环丙基喹啉-2(1H)-酮

参考实施例 184 第一步得到目标产物

MS m/z (ESI): 264.0, 266.0[M+1]。

第二步：6-溴-3-环丙基-1,1a,3,7b-四氢-2H-环丙烯并[c]喹啉-2-酮

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, 0.25 mmol)，将反应液温度升至 80 ° C，搅拌反应 18 小时。

Conjupro EX1006
Page 288 of 373

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]

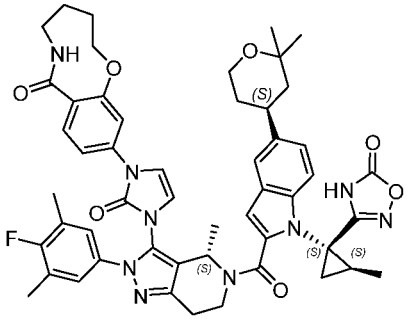
第三步：3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(3-环丙基-2-羰基-1a,2,3,7b-四氢-1H-环丙烯并[c]喹啉-6-基)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

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 175 得到目标产物。

MS m/z (ESI): 932.4[M+1]。

实施例 218

10-(3-((S)-5-(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-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)-2-羰基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-3,4,5,6-四氢苯并[b][1,5]噁吖壬英-7(2H)-酮



以 2-羟基-4-溴苯甲酸为原料参考实施例 207 得到目标产物

MS m/z (ESI): 924.4[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

Conjupro EX1006
Page 289 of 373

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 AMP 的 EC_{50} 表征化合物对人 GLP-1 受体的激活能力。

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 培养基购自 Gibco，货号 11330032；

酪蛋白购自 Sigma，货号 C3400；

384 孔板购自 Sigma，货号 CLS4514；

IBMX 购自 Sigma，货号 I7018；

Cisbio cAMP - Gs Dynamic kit 购自 Cisbio，货号 62AM4PEC。

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，使用实验缓冲液调整细胞密度，以 2500 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 nM 起始，3 倍稀释，11 个浓度），1000rpm 离心 1min，震荡 30 秒混匀，室温静置孵育 30 分钟。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 20 倍混匀。每孔加入 5 μL 稀释后的 cAMP-d2 溶液，再加入 5 μL 稀释后的 Anti-cAMP- $Eu3^{+}$-Cryptate 溶液，震荡 30 秒混匀，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 320 nm，发射波长为 620 nm 和 665 nm。

4.实验数据处理方法：

计算信号比值（665nm/620nm*10,000），并在 GraphPad Prism 6 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。

在一些实施方案中，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，本发明的化合物刺激 hGLP1R 稳转细胞株产生 cAMP 实验的 EC50 小于约 100 nM、优选化合物小于约 50 nM、进一步优选小于约 10 nM、更优选小于约 5nM、更优选小于约 1 nM、本发明所列示的化合物中最优选小于 0.1 nM。

二、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＝(给药组血糖/AUC－模型对照组血糖/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%，更优选化合物血脂下降率大于 60%。

三、本发明化合物长期给药对高脂饲料喂养的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，5-8周，购自百奥赛图(北京)医药科技股份有限公司。

60%高脂饲料（HFD），购自上海博派生物科技有限公司（D12492，Research Diet）

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 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：0.5%CMC-Na+1%Tween 80)，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 14 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，不做任何给药操作。

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 14 终点当天，根据分组顺序依次安乐死所有小鼠，解剖取出肝脏并称重。

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%。

四、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，上海必凯验动物有限公司，动物生产许可证号(SCXK（沪）2013-0006 N0.311620400001794)。

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 10）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，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 1，实施例 2，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 0.25、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 3 所示：

表 3：本发明化合物的大鼠口服给药药代动力学参数

Parameters	实施例 1	实施例 3	实施例 64	实施例 173	实施例 174
tmax(h)	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0
Cmax(ng/mL)	1377	1897	2970	2610	1135

AUC 0-t (ng/mL*h)	5360	4416	10324	8179	5793
AUC 0-∞(ng/mL*h)	5425	4429	10768	8448	5837
t1/2(h)	1.0	0.8	1.6	1.4	3.8
MRT 0-∞(h)	2.5	1.9	2.8	2.7	4.3

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。

五 、 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 50 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：

溶媒配方：0.5%CMC-Na(1%吐温 80)；

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 给药：

SD 大鼠每组 3 只，雄性，禁食一夜后分别 PO，剂量为 50 mg/kg，给药体积 10 mL/kg。

2.4 样品采集：

大鼠给药前和给药后，在 0、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。

2.5 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	

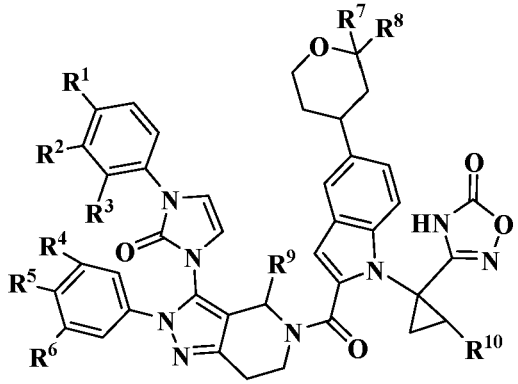
3. 试验结果与分析

药代动力学主要参数用 WinNonlin 8.2 计算得到。

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。

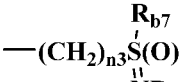
权 利 要 求 书

1. 一种通式(Ⅰ)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(I)

其中：

R^1、R^2或R^3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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、  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；

或者，

R^1和R^2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；

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}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、

Conjupro EX1006
Page 297 of 373

C_{2-6}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}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；

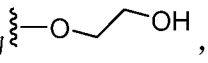
R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}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

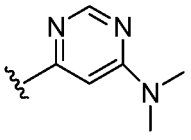
Conjupro EX1006
Page 298 of 373

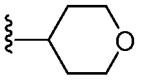
个或多个取代基所取代；

n1~n4 为 0~5 的整数；

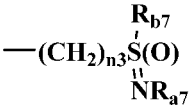
当 R^4、R^6、R^9、R^{10} 为甲基，R^7、R^8 为氢，R^5 为氟，R^1 为甲氧基，R^2 为氟时，R^3 不能为氢；

当 R^4、R^6、R^9、R^{10} 为甲基，R^7、R^8 为氢，R^5 为氟，R^1 为  ，R^2 为甲基时，R^3 不能为氢；

当 R^4、R^6、R^9、R^{10} 为甲基，R^7、R^8 为氢，R^5 为氟，R^1 为  ，R^2 为甲基时，R^3 不能为氢；

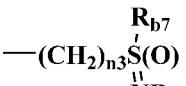
当 R^4、R^6、R^9、R^{10} 为甲基，R^7、R^8 为氢，R^5 为氟，R^1 为  时，R^2 和 R^3 不能同时为氢。

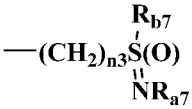
2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或药学上可接受盐，其特征在于，

R^1、R^2 或 R^3 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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、  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 5-8 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 或 R^3 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、

Conjupro EX1006
Page 299 of 373

$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、  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或R^3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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、  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；

或者，

R^1和R^2与相邻的原子链接形成含有1-4个杂原子的3-10元稠杂环基；

优选地，R^1和R^2与相邻的原子链接形成含有1-4个N原子的9元稠杂环基；

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}或R_{b9}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_{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}或R_{b9}各自独立地选自氢、氘、卤素、甲基、环丙基、  、

Conjupro EX1006
Page 300 of 373

 ，任选地，进一步被氟取代；

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} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-6 元杂环基、C6-10 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} 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；

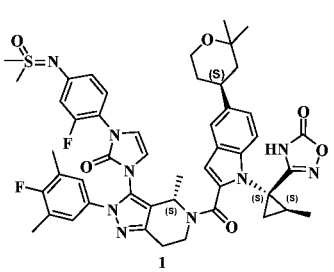
R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

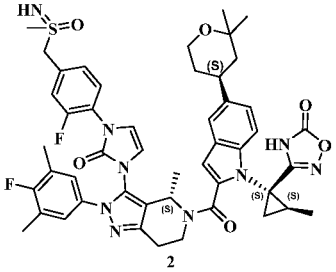
优选地，R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氟或甲基；

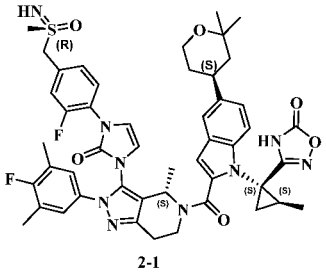
R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

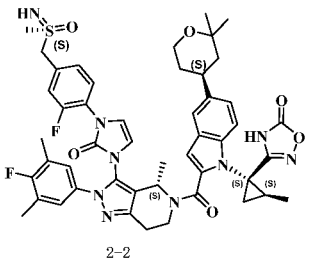
优选地，R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自甲基。

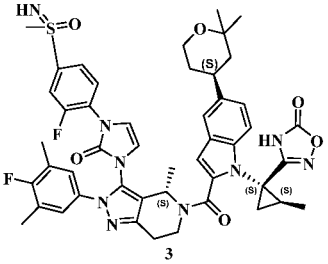
3. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物结构如下：

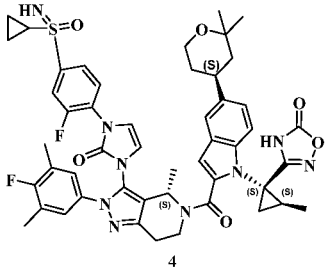

1


2

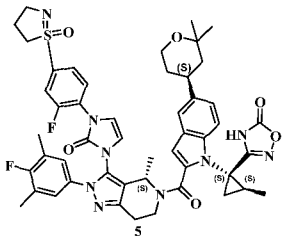

2-1


2-2

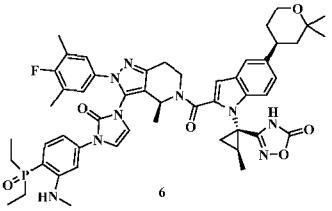

3


4

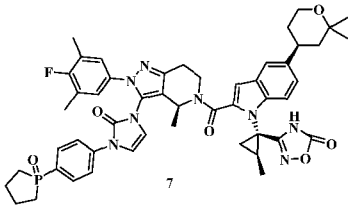
Conjupro EX1006
Page 301 of 373



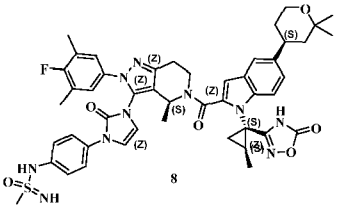
5



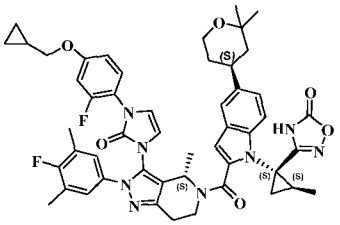
6



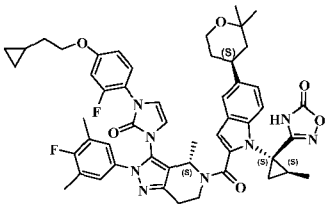
7



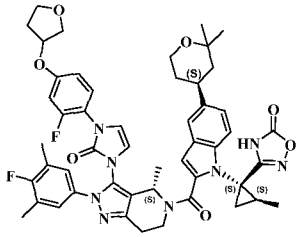
8



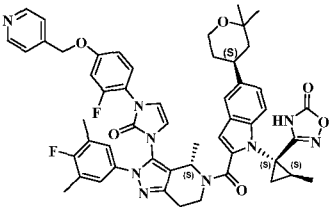
58



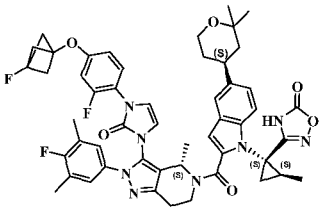
59



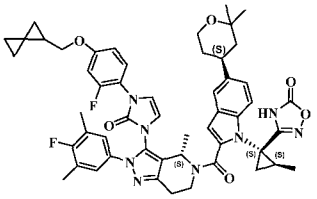
60



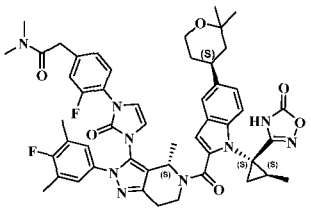
61



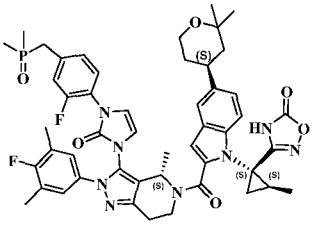
62



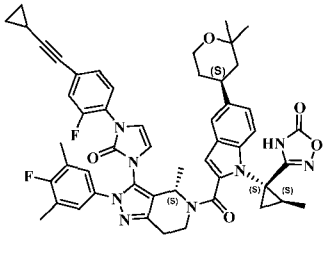
63



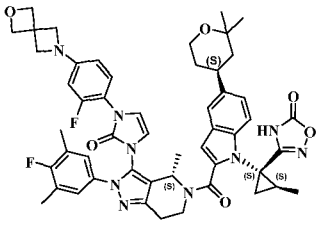
64



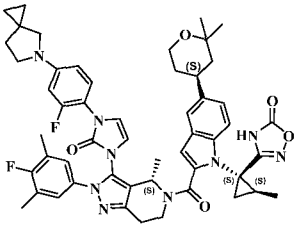
65



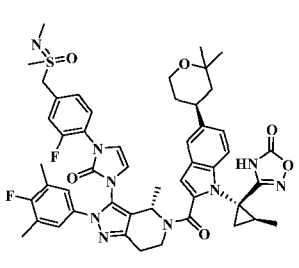
66



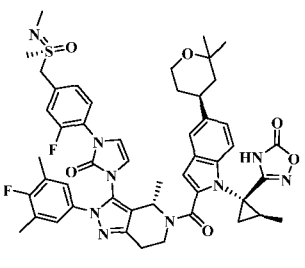
67



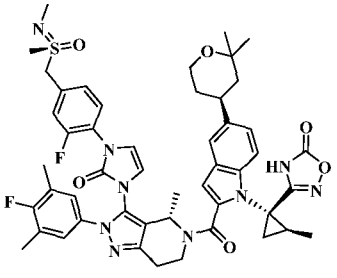
68



116

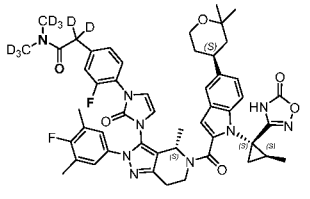


116-1

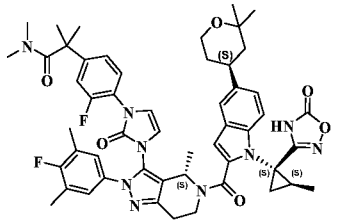


116-2

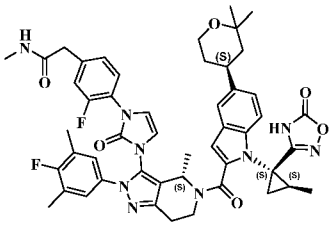
Conjupro EX1006
Page 302 of 373



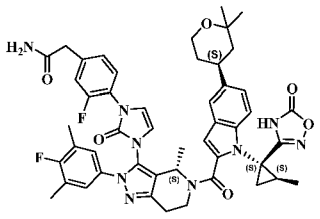
139



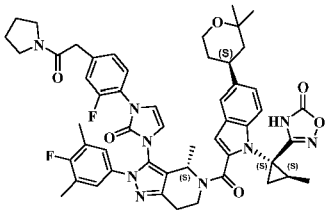
140



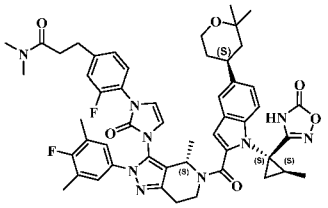
141



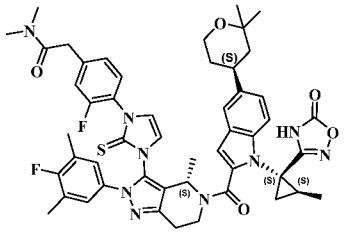
142



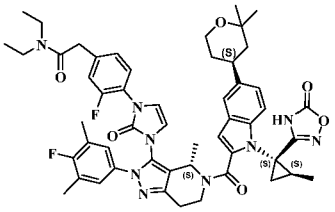
143



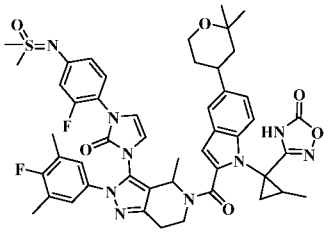
144

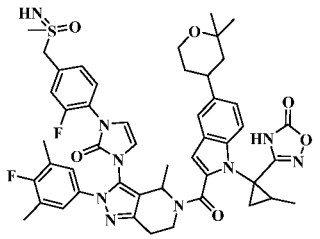


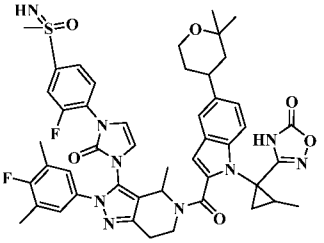
148

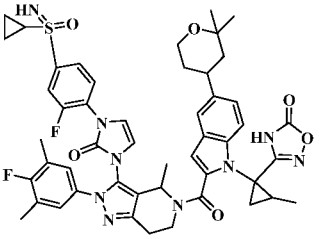


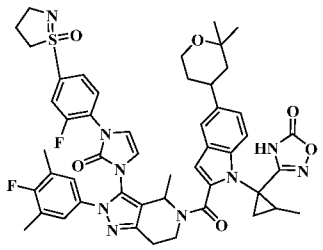
151

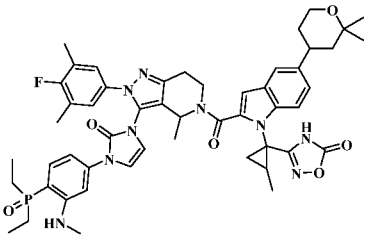


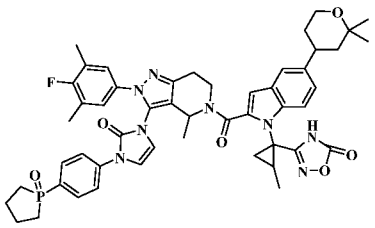


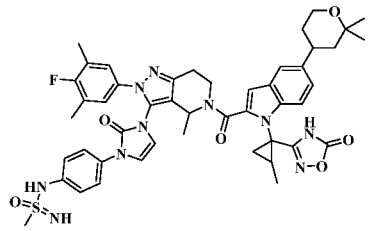


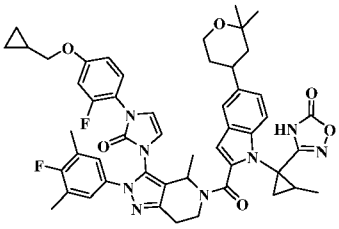


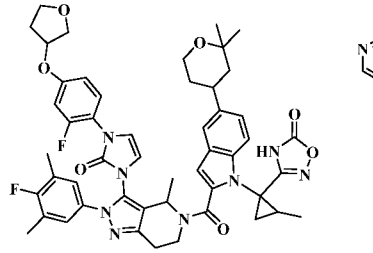


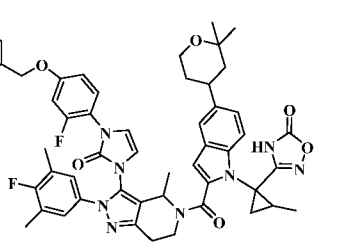


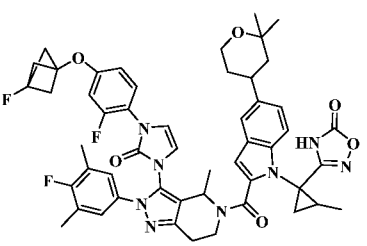




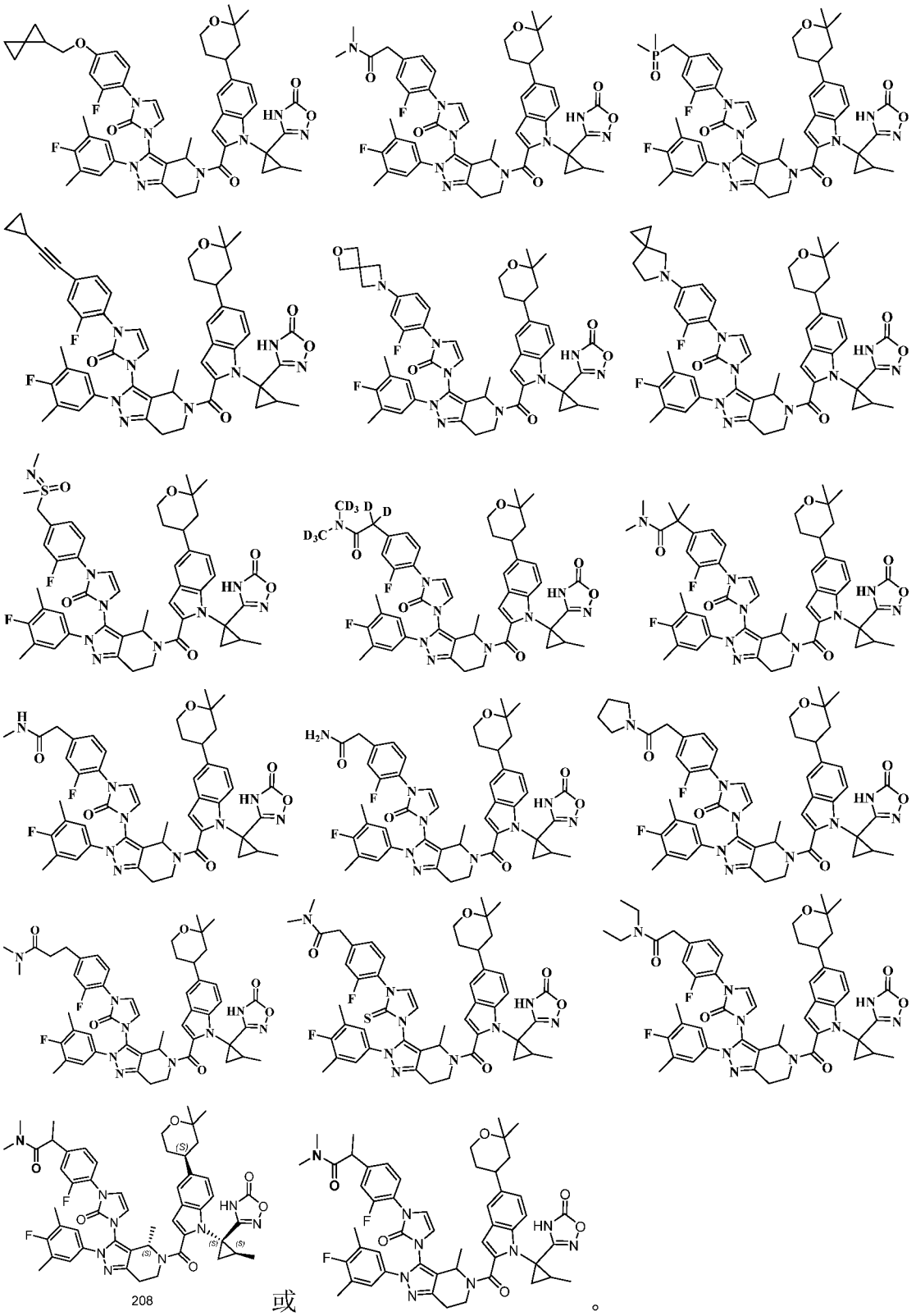








Conjupro EX1006
Page 303 of 373

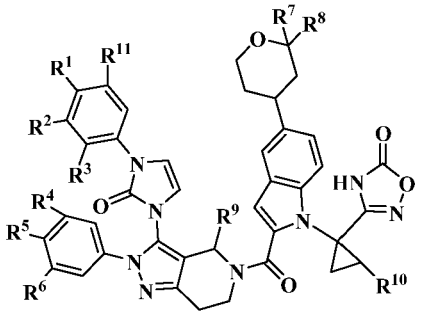


或

。

4. 一种通式(Ⅱ)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：

Conjupro EX1006
Page 304 of 373



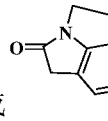
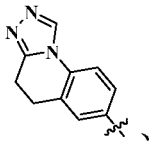
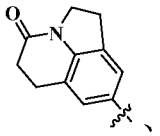
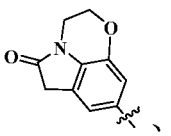
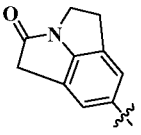
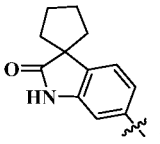
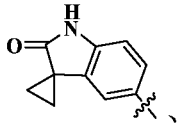
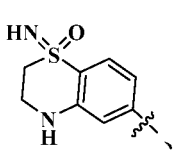
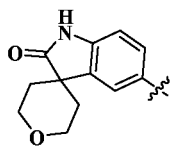
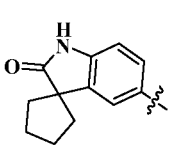
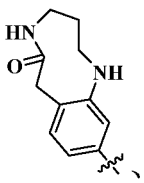
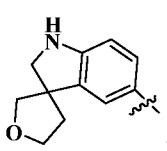
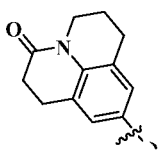
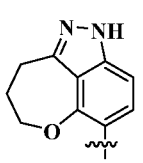
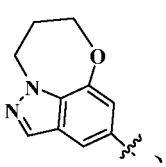
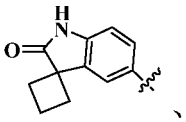
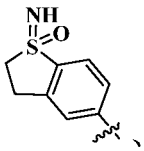
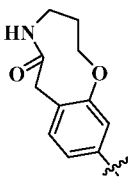
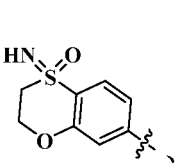
(II)

其中，

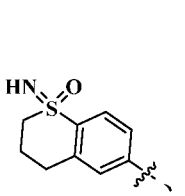
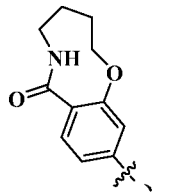
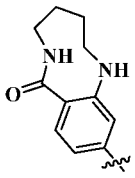
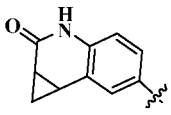
R^1和R^2、R^1和 R^{11}分别与相邻的原子链接形成C_{3-12}环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，所述C_{3-12}环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14}芳基或 5-14 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

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、氨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^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；

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

Conjupro EX1006
Page 305 of 373

 、  、  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^1、R^2、R^3或R^{11}优选氢、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；

R^1、R^2、R^3或R^{11}更优选氢、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；

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、

Conjupro EX1006
Page 306 of 373

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；

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；

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；

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；

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；

优选地，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；

进一步优选地，R^4、R^5或R^6各自独立地选自氟或甲基；

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、

Conjupro EX1006
Page 307 of 373

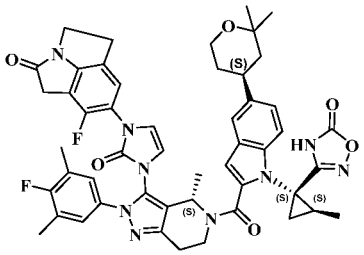
氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基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

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；

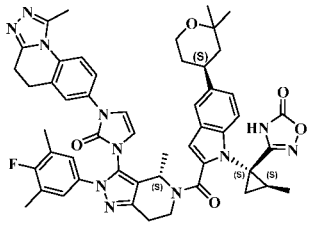
进一步优选地，R^7、R^8、R^9 或 R^{10} 各自独立地选自甲基；

n1 为 0~5 的整数。

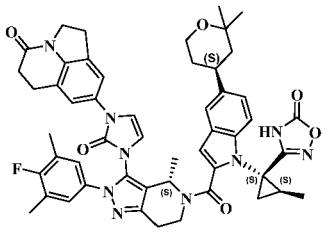
5. 根据权利要求 4 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物结构如下：



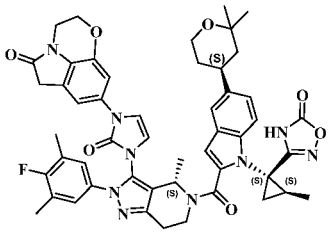
9



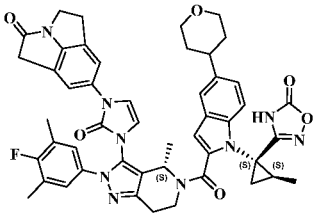
69



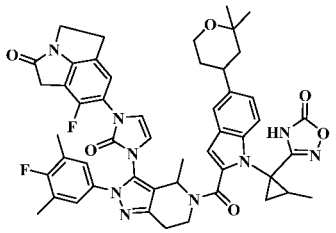
73

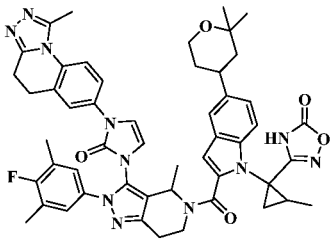


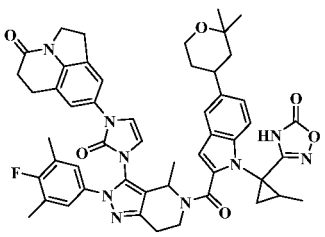
74

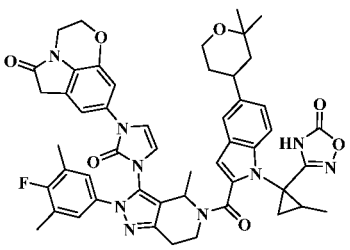


102

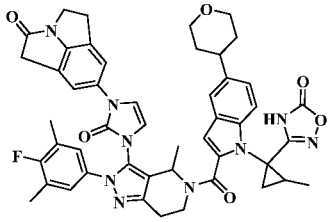


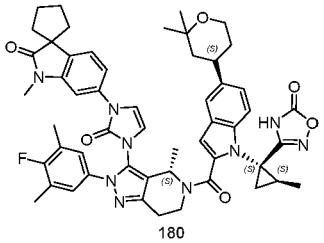




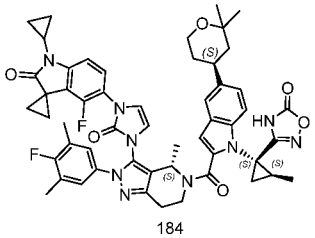


Conjupro EX1006
Page 308 of 373

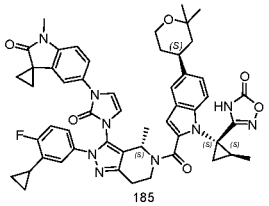




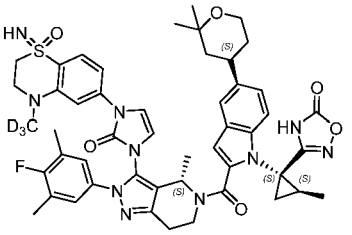
180



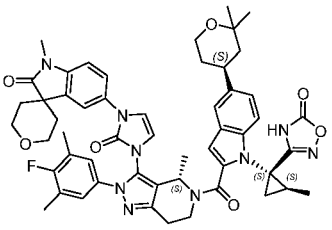
184



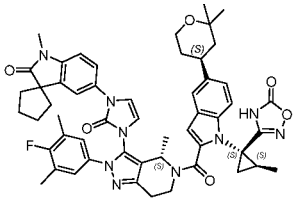
185



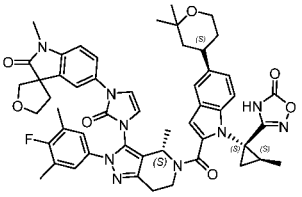
188



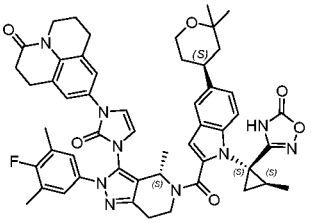
189



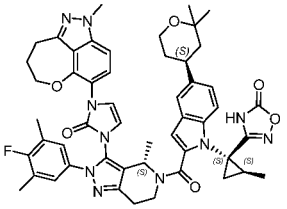
190



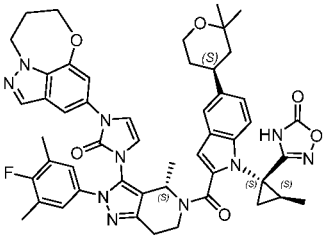
191



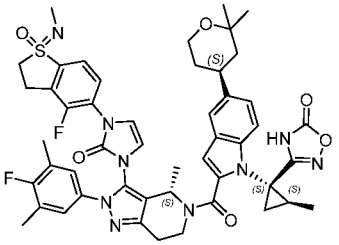
192



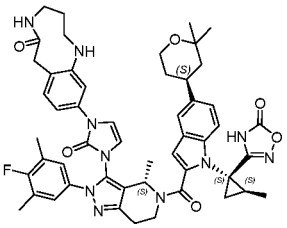
198



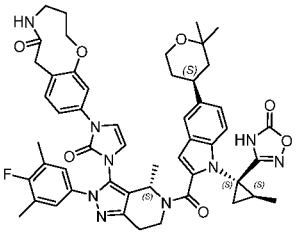
199



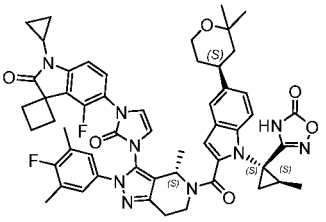
200



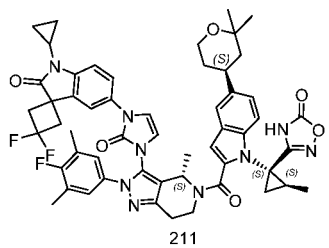
206



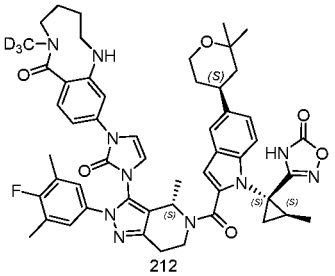
207



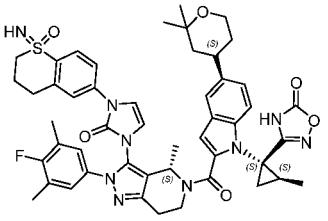
210



211

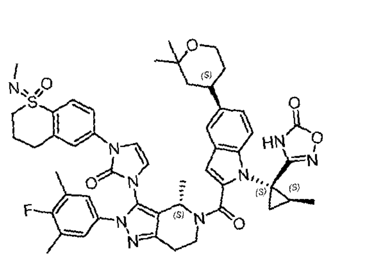


212

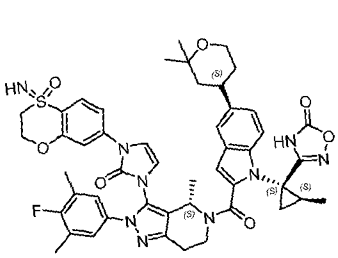


213

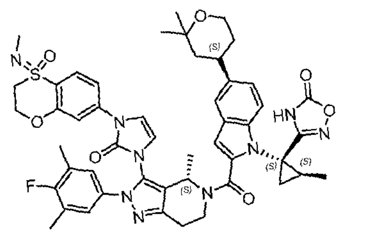
Conjupro EX1006
Page 309 of 373



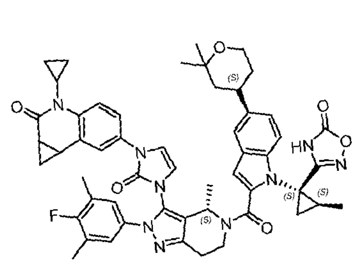
214



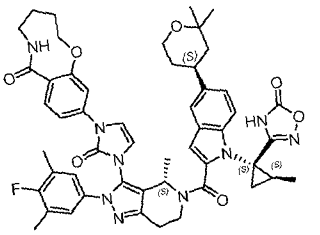
215



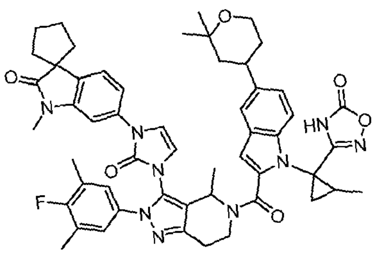
216

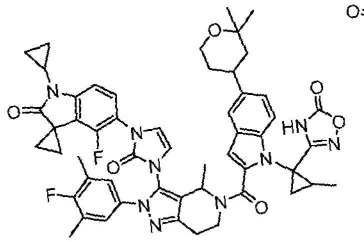


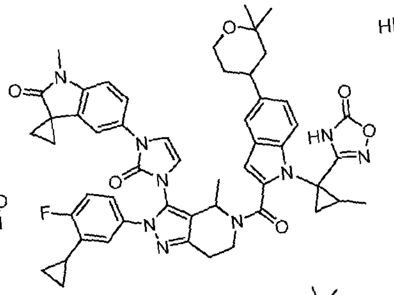
217

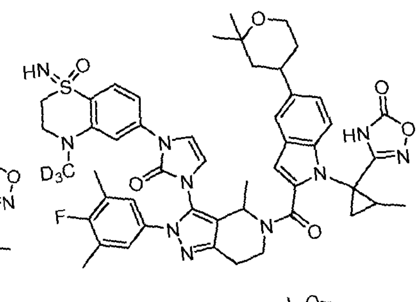


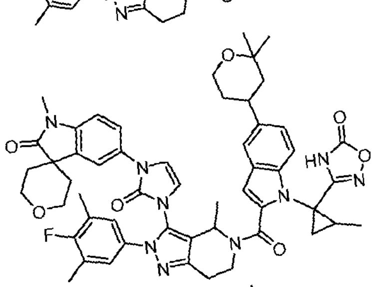
218

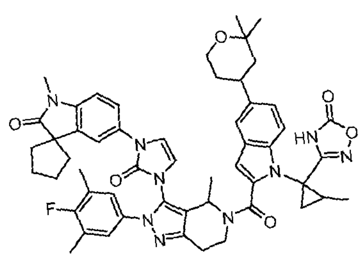


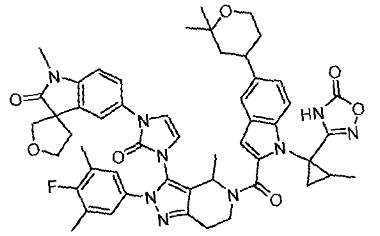


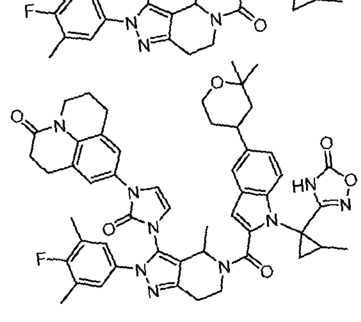


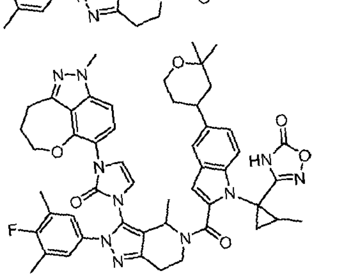


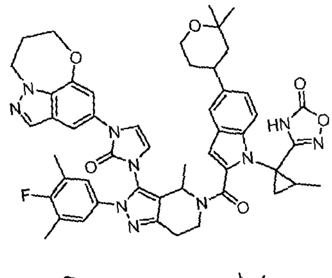


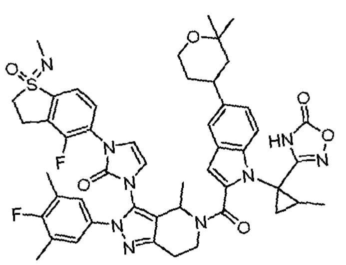


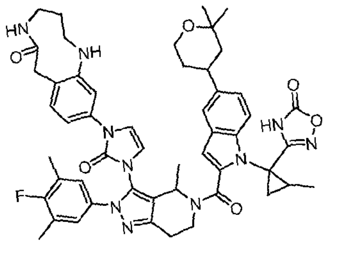


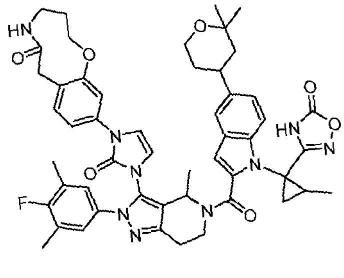


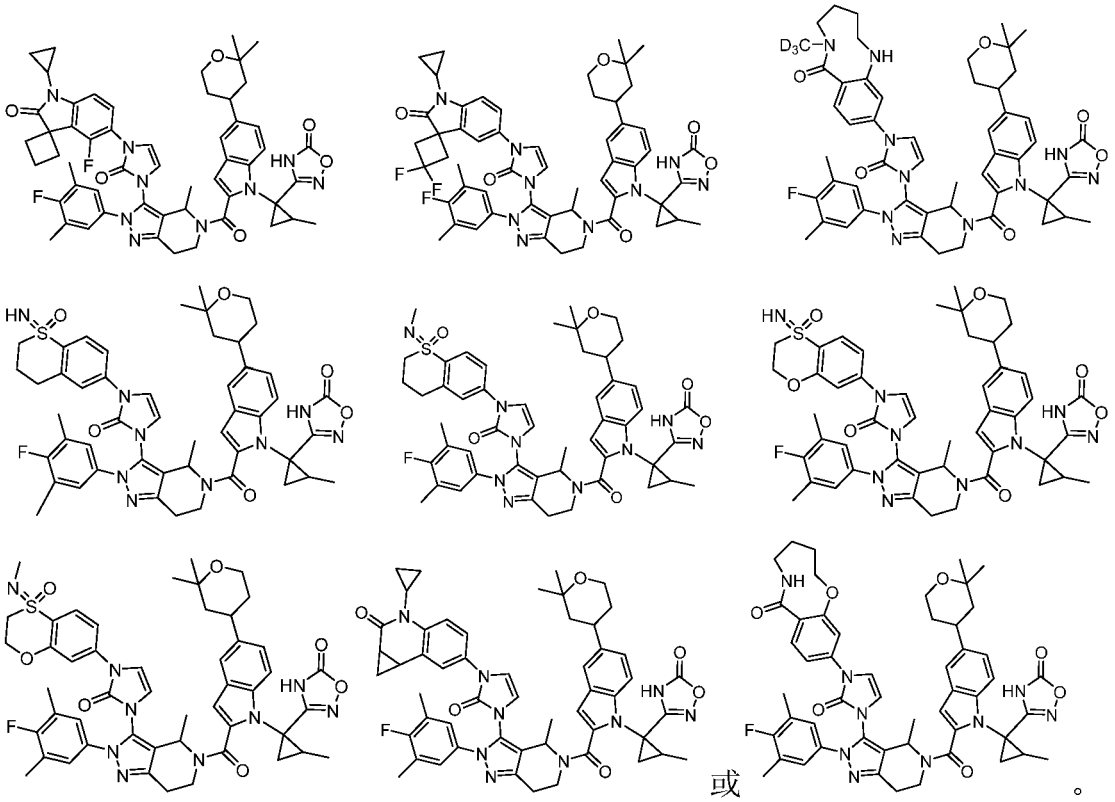






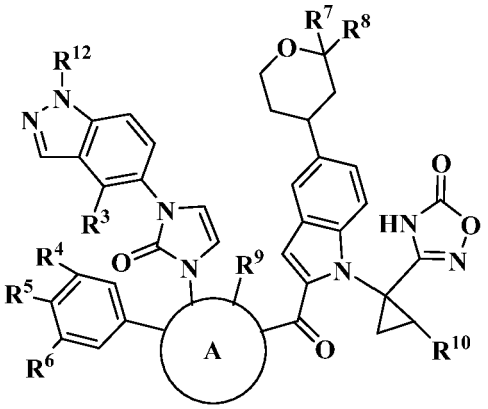






或 。

6. 一种通式(III)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：

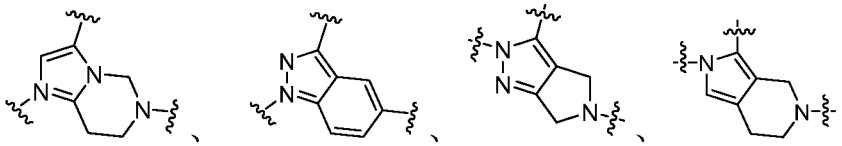


(III)

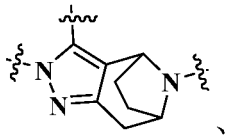
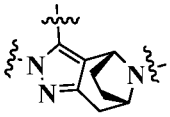
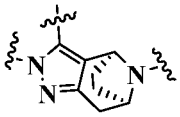
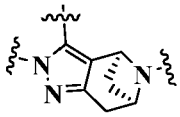
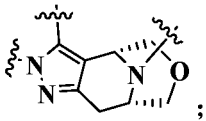
其中，

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；

环 A 优选 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；

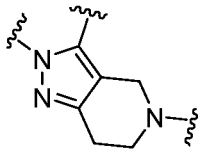
环 A 更优选 

Conjupro EX1006
Page 311 of 373

 、  、  、  或  ；

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；

R^{12}优选C_{1-3}烷基；R^{12}更优选甲基；

其中环A不能为  ；

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^3优选氢、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、

Conjupro EX1006
Page 312 of 373

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^3 更优选氢、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；

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；

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；

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、C6-10 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；

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、

Conjupro EX1006
Page 313 of 373

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、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^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氟或甲基；

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；

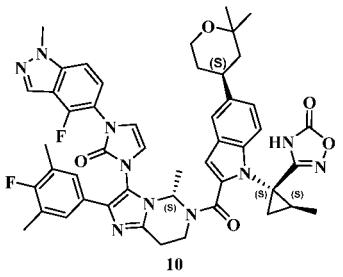
R^{12} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8}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

R^{12} 优选 C_{1-3} 烷基；R^{12} 更优选甲基；

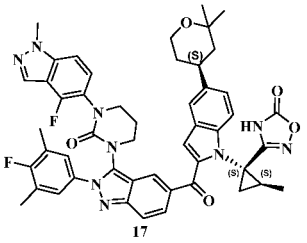
n1 为 0~5 的整数。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物、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：

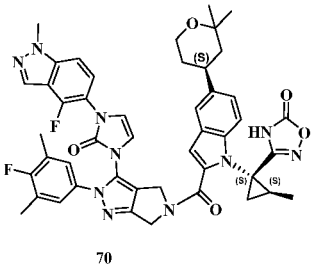
Conjupro EX1006
Page 314 of 373



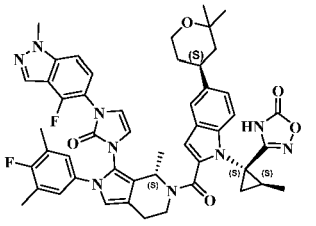
10



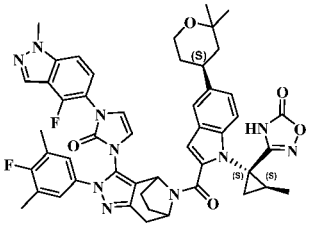
17



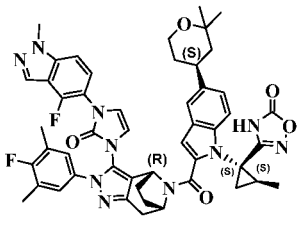
70



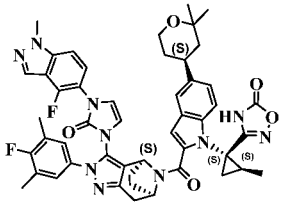
76



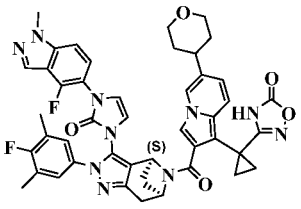
110



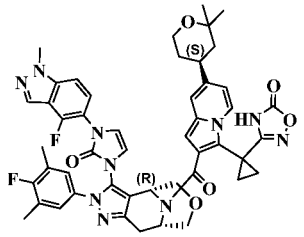
110-1



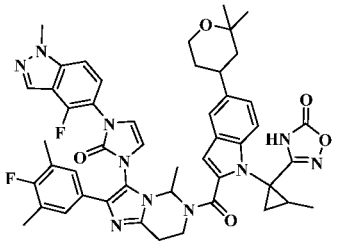
110-2

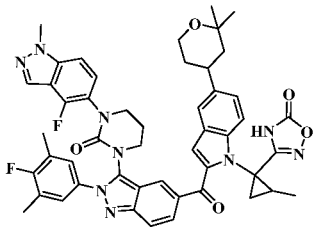


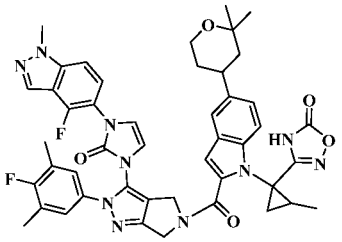
111

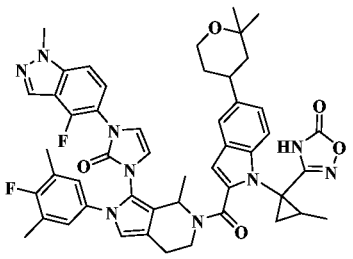


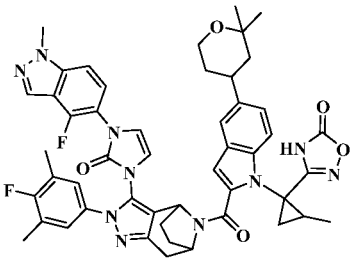
112

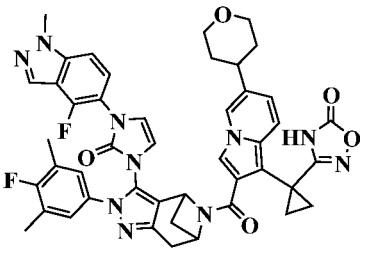




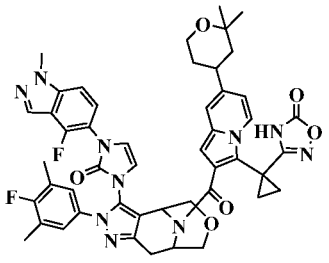








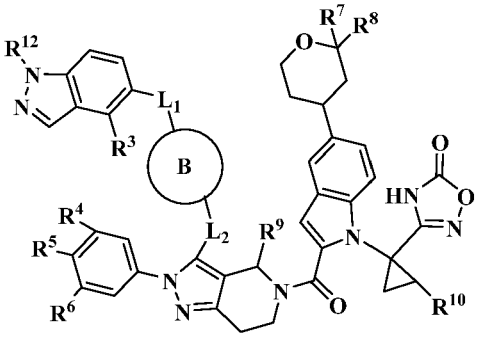
5 或



。

8. 一种通式(IV)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：

Conjupro EX1006
Page 315 of 373



(IV)

其中，

L_1、L_2 各自独立地选自键、亚 C_{2-4} 烯基、亚 C_{2-4} 炔基、$-(CH_2)_{n2}-$或$-(CH_2)_{n3}NR_{b5}$；

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} 芳基或 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；

Conjupro EX1006
Page 316 of 373

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；

Conjupro EX1006
Page 317 of 373

n2 为 0~5 的整数；

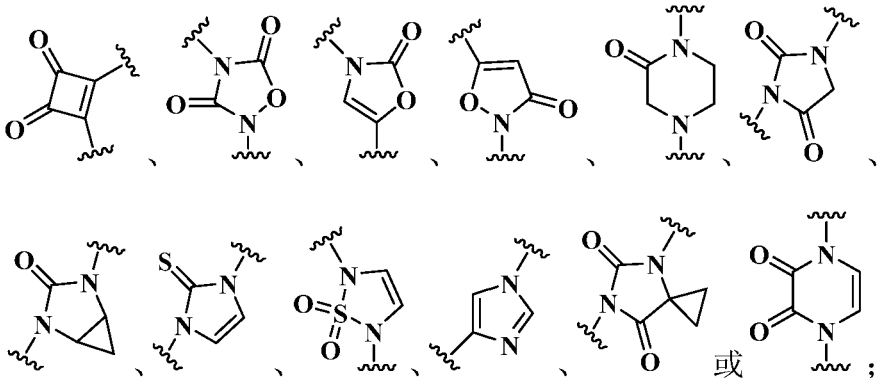
n3 为 0~5 的整数。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物、其立体异构体或药学上可接受盐，其特征在于，

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

环 B 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；

环 B 优选 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；

环 B 更优选  ；

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；

R^3 优选氢、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

Conjupro EX1006
Page 318 of 373

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；

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；

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；

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；

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；

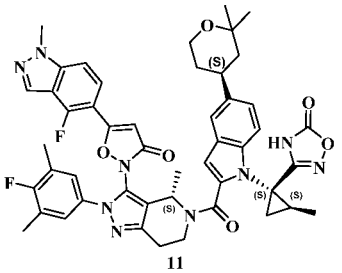
优选地，R^4、R^5或R^6各自独立地选自氟或甲基；

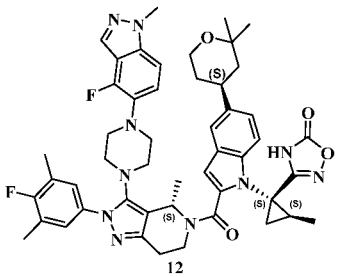
R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基或C_{1-3}卤代烷基；

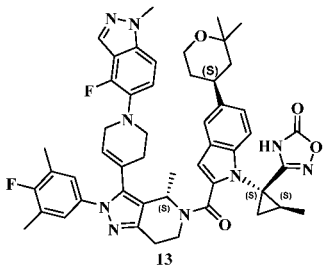
优选地，R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自甲基；

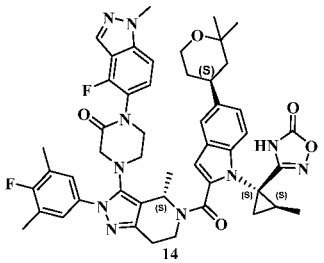
R^{12}优选C_{1-3}烷基；R^{12}更优选甲基。

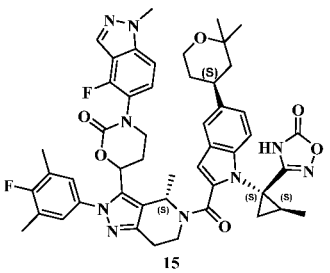
10. 根据权利要求 8 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物结构如下：

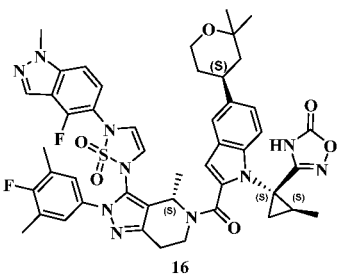

11


12

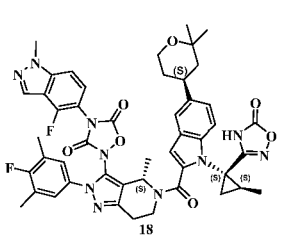

13


14

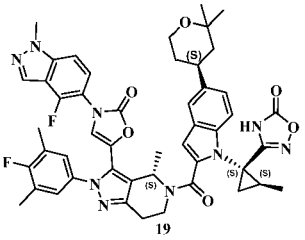

15


16

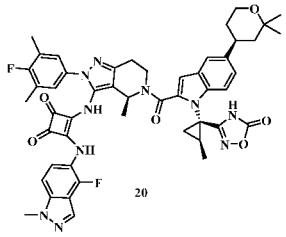
Conjupro EX1006
Page 319 of 373



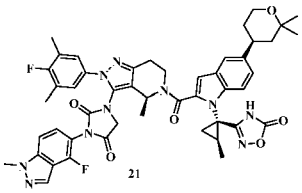
18



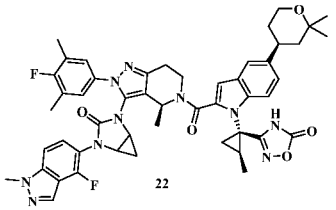
19



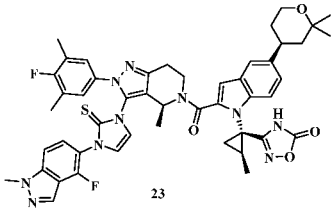
20



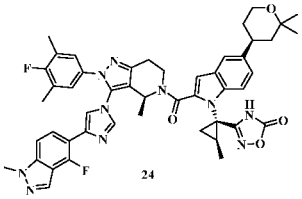
21



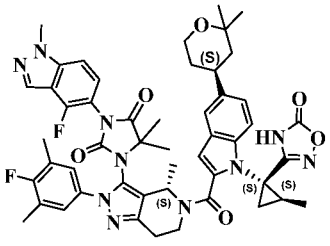
22



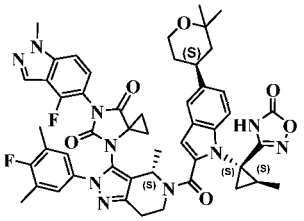
23



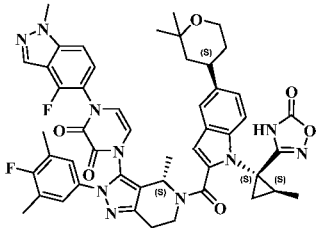
24



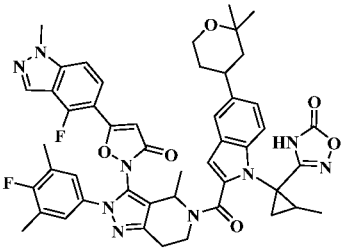
103

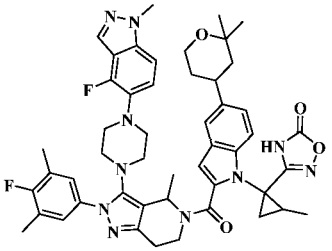


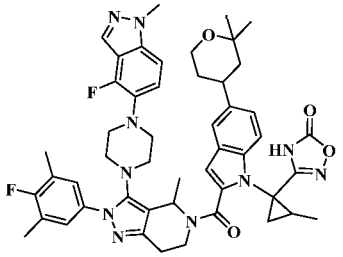
104

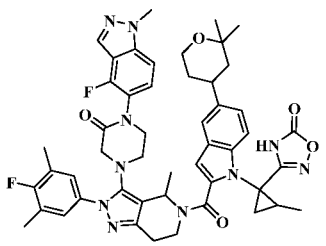


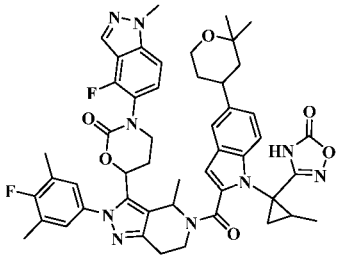
153

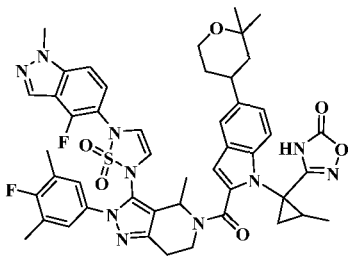


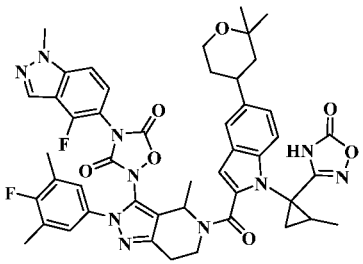


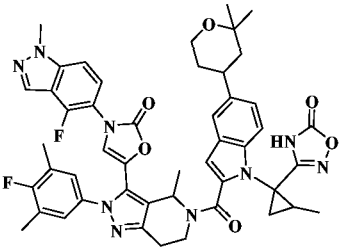






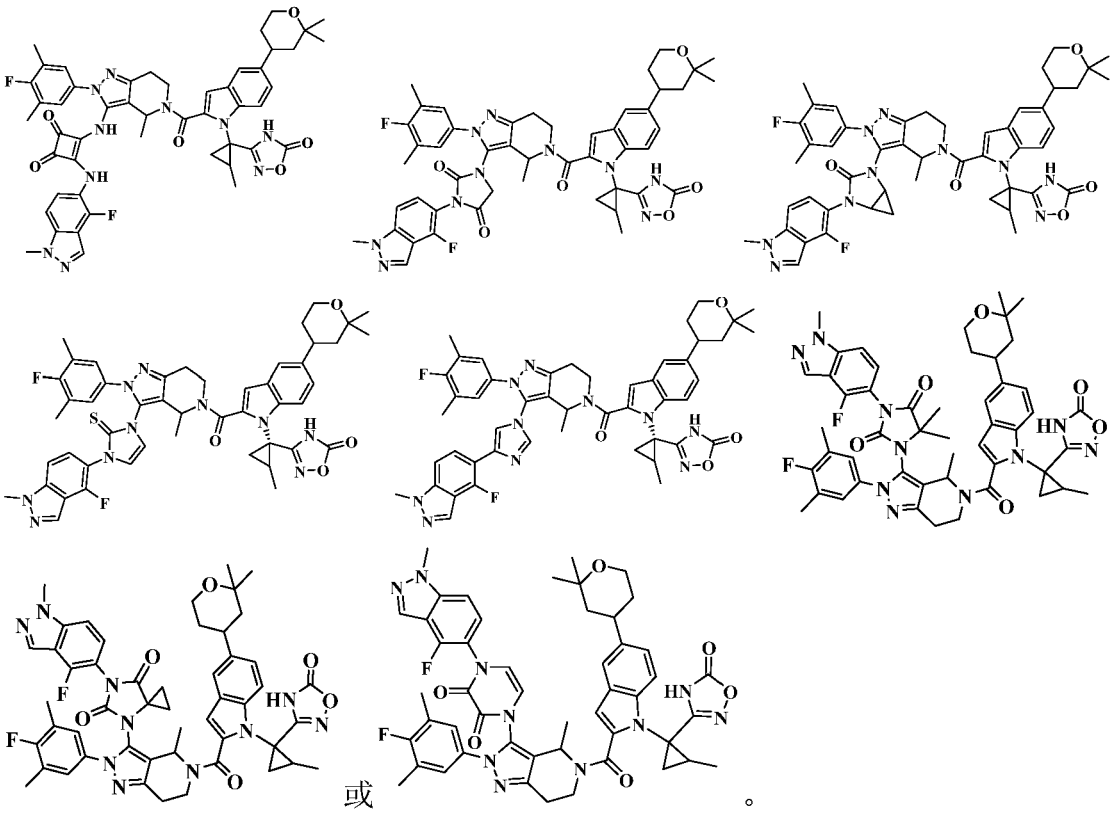






5

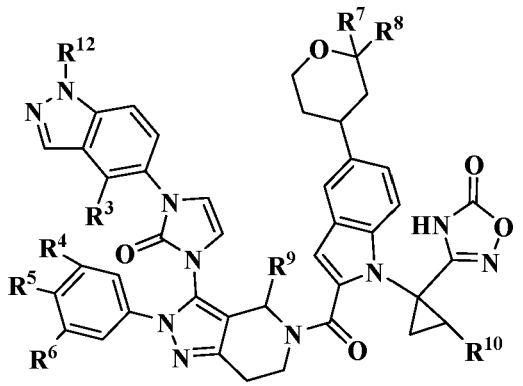
Conjupro EX1006
Page 320 of 373



或

。

11. 一种通式(Ⅴ)所示化合物、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、

Conjupro EX1006
Page 321 of 373

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；

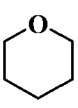
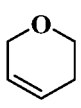
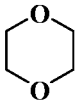
R^4、R^5或R^6优选氢、氘、卤素、氨基、氰基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}硫烷基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基或含有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 3-6 元杂环基；任选的进一步被卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基或C_{1-3}烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

R^4、R^5或R^6更优选氟、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；

优选地，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}烷基或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}烷基或氧代基中的一个或多个取代基所取代；

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

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；

Conjupro EX1006
Page 322 of 373

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；

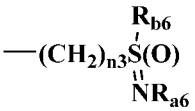
当 R^4、R^6、R^7、R^8、 R^9、R^{10} 为甲基， R^3、R^5 为为氟时， R^{12} 不为氘代甲基；

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 $—(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{\underset{NR_{a6}}{\|}}{S(O)}}$，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；

R^3 优选氢、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 $—(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{\underset{NR_{a6}}{\|}}{S(O)}}$，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、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、

Conjupro EX1006
Page 323 of 373

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；

R^3更优选氢、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  ，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；

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；

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、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；

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}或R_{b6}各自独立地选自氢、氘、卤素或甲基；

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、3-6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}、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、含有1-3个杂原子的3-6元杂环基；

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}

Conjupro EX1006
Page 324 of 373

卤代烷氧基、C_{2-6}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；

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、$-(CH_2)_{n2}R_{a5}R_{b5}$ $—(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{\|}{\overset{|}{S}}}(O)NR_{a6}$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；

R^{12}优选 C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、$-(CH_2)_{n2}R_{a5}R_{b5}$或 $—(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{\|}{\overset{|}{S}}}(O)NR_{a6}$，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^{12}更优选甲基、环丙基、$-(CH_2)_{n2}R_{a5}R_{b5}$或 $—(CH_2)_{n3}\overset{R_{b6}}{\underset{\|}{\overset{|}{S}}}(O)NR_{a6}$，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各自独立地选自氘或 C_{1-6}氘代烷基；

R^7、R^8优选氘或 C_{1-3}氘代烷基；

Conjupro EX1006
Page 325 of 373

或者，

R^9 优选氢、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、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^9 更优选氰基或环丙基；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、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，

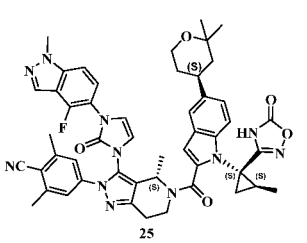
R^9 与其相连的碳原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

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；

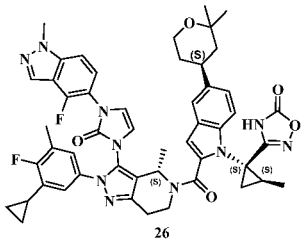
进一步优选地，R^9 与其相连的碳原子链接形成环丙基；

n1 为 0~5 的整数。

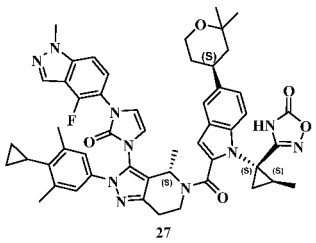
12. 根据权利要求 11 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物结构如下：



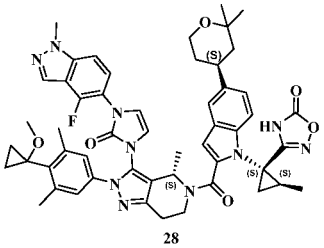
25



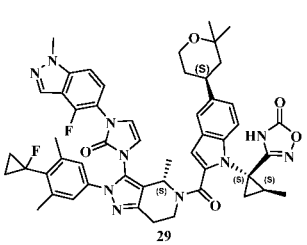
26



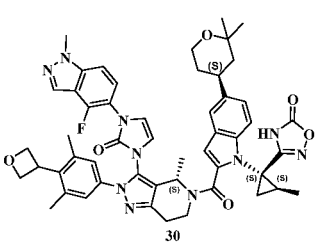
27



28

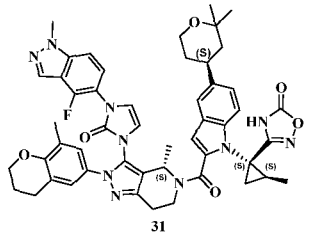


29

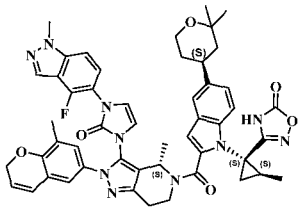


30

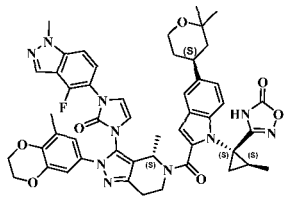
Conjupro EX1006
Page 326 of 373



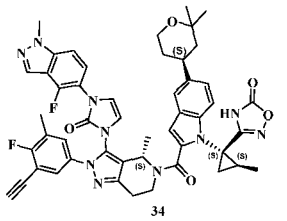
31



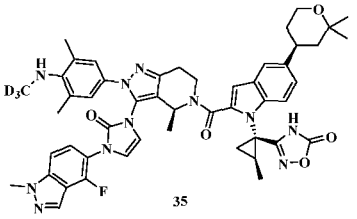
32



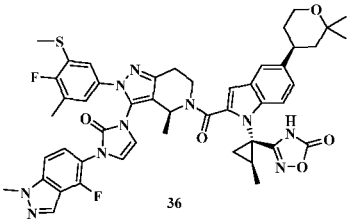
33



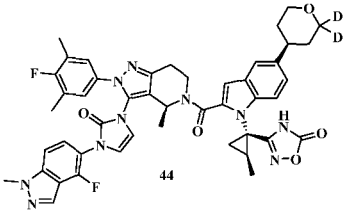
34



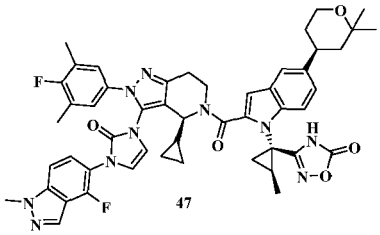
35



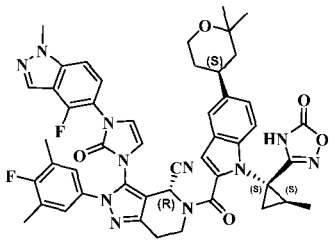
36



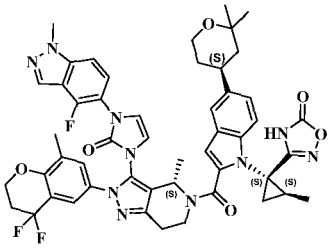
44



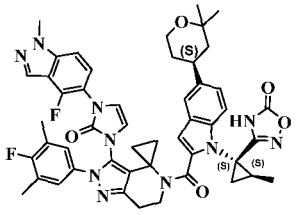
47



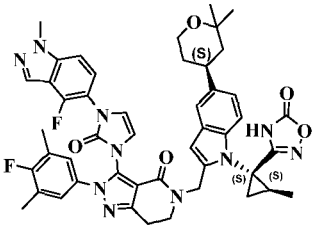
50



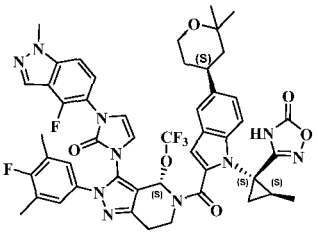
75



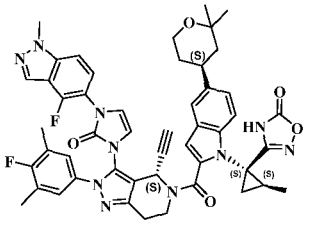
99



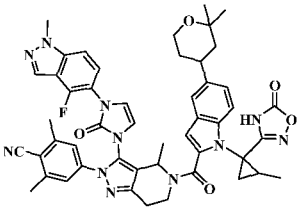
101

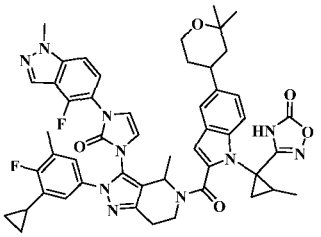


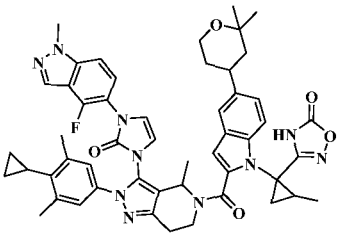
113

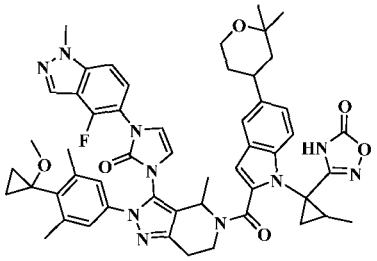


114

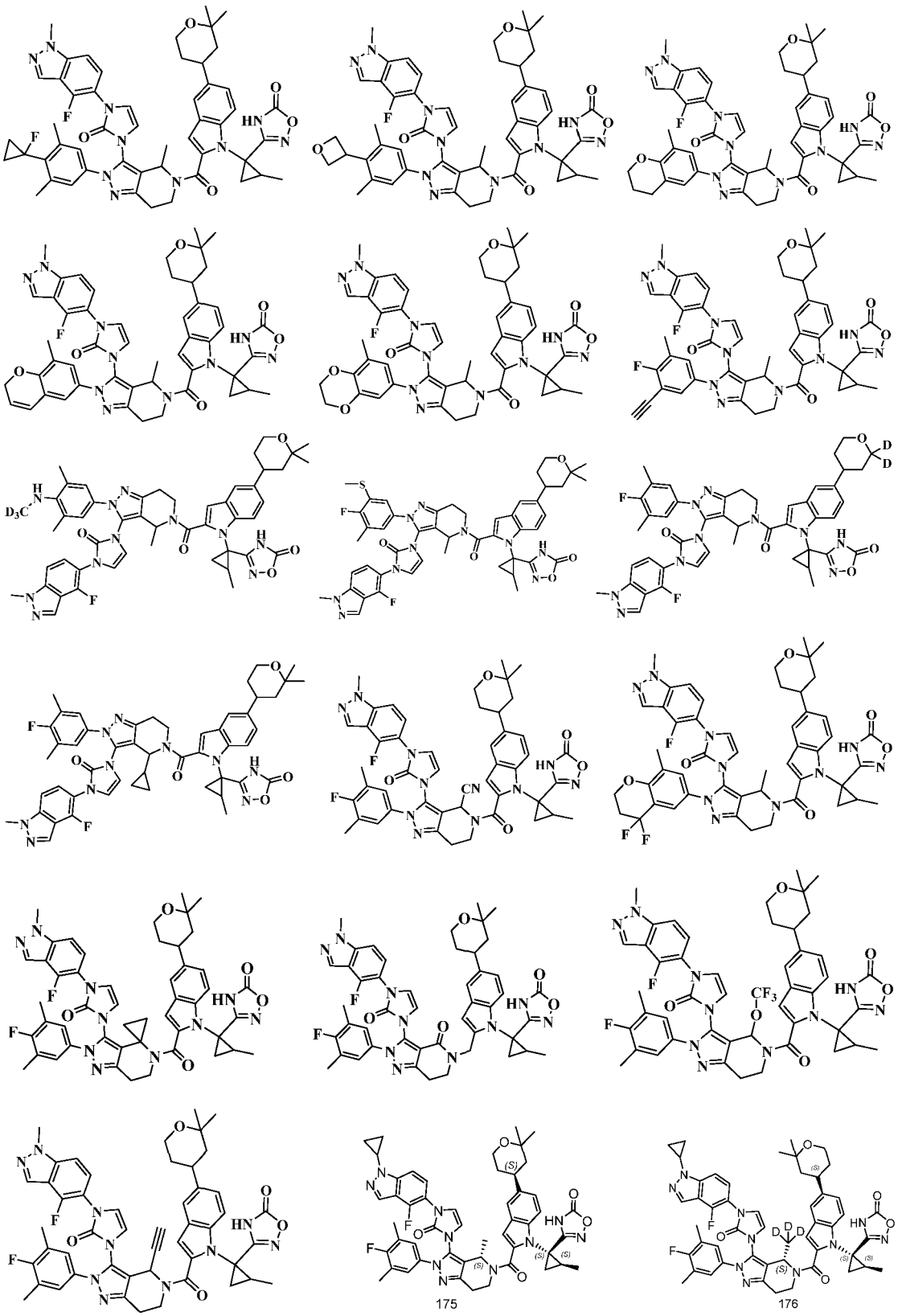




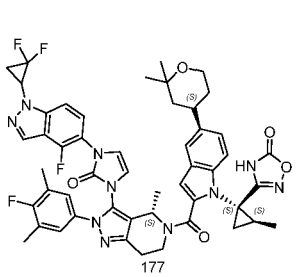


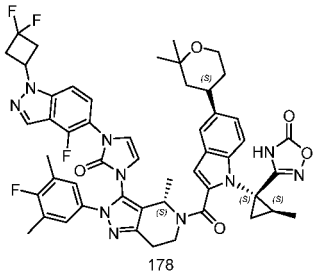


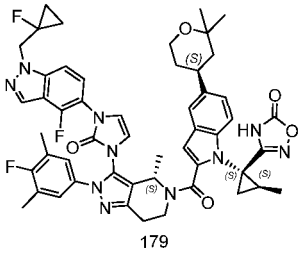
Conjupro EX1006
Page 327 of 373

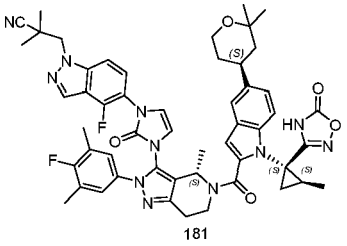


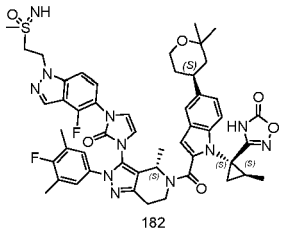
Conjupro EX1006
Page 328 of 373

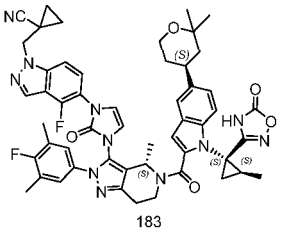

177

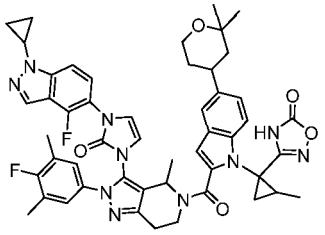

178

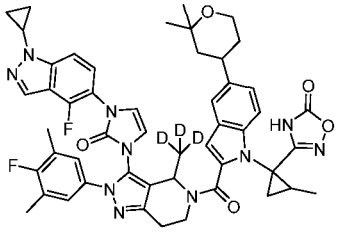

179

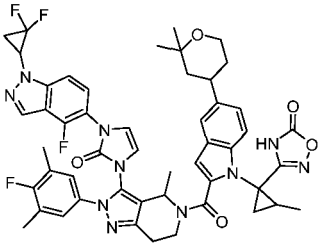

181

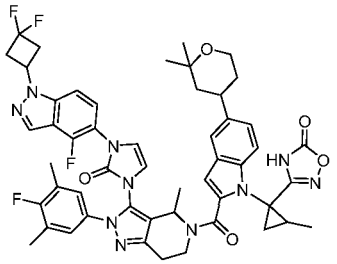

182

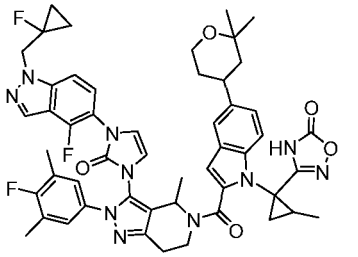

183

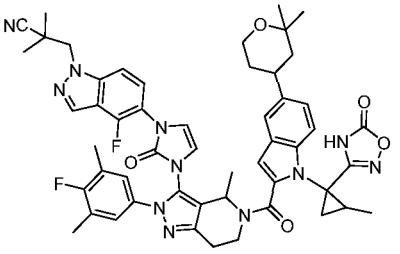


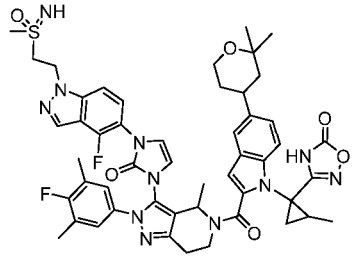




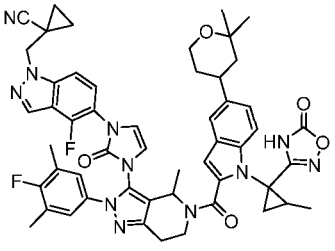








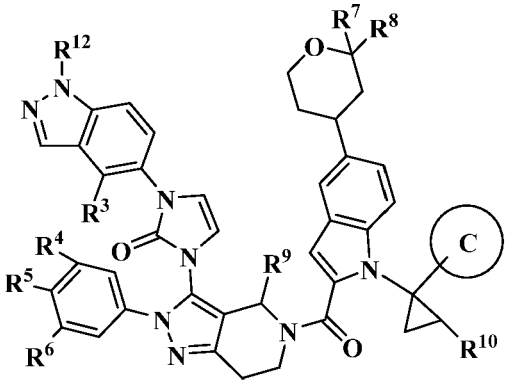
或



。

13. 一种通式(VI)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：

Conjupro EX1006
Page 329 of 373



(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} 卤代烷氧基或 $-NR_{a6}S(O)_2R_{b6}$ 中的一个或多个取代基所取代；

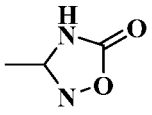
R^{10} 选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8}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

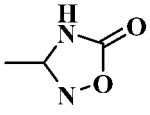
或者 R^{10} 与所连接的 C 原子链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 硫烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多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

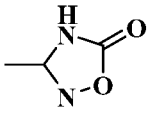
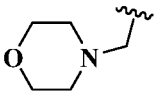
R_{a6}、R_{b6} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

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

Conjupro EX1006
Page 330 of 373

基，环 C 为  ，R^{10} 不能为甲基；

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 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^3 优选氢、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、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^3 更优选氢、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

Conjupro EX1006
Page 331 of 373

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；

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_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}或R_{b4}各自独立地优选氢、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；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}或R_{b4}各自独立地更优选氢、氘、卤素或甲基；

或者，

优选地，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；

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}环烷基或含有1-3个杂原子的3-6元杂环基；

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；

Conjupro EX1006
Page 332 of 373

优选地，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；

进一步优选地，R^4、R^5或R^6各自独立地选自氟或甲基；

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；

优选地，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；

进一步优选地，R^7、R^8、R^9各自独立地选自甲基；

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；

R^{12}优选C_{1-3}烷基；R^{12}更优选甲基；

n1 为 0~5 的整数。

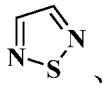
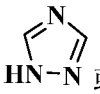
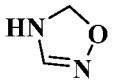
14. 根据权利要求 13 所述的化合物、其立体异构体或药学上可接受盐，其特征在于，

环 C 选自C_{3-8}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、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}卤代烷氧基或$-NR_{a6}S(O)_2R_{b6}$中的一个或多个取代基所取代；

环 C 优选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、氧代基或$-NR_{a6}S(O)_2R_{b6}$

Conjupro EX1006
Page 333 of 373

中的一个或多个取代基所取代；

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

R^{10} 选自氢、氘、卤素或 C_{1-3} 烷基；

R^{10} 优选甲基；

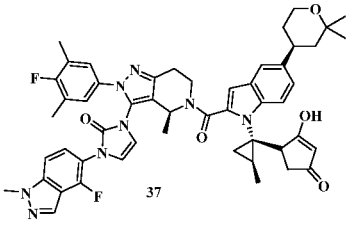
或者 R^{10} 与所连接的 C 原子与相邻的原子链接形成 C_{3-6} 环烷基；

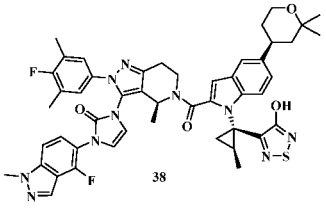
优选地，R^{10} 与所连接的 C 原子与相邻的原子链接形成环丙基；

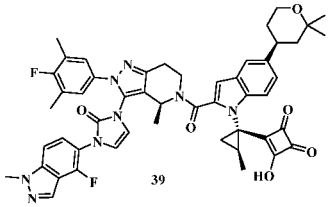
R_{a6}、R_{b6} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{3-8} 环烷基、5-7 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-8 元杂芳基；

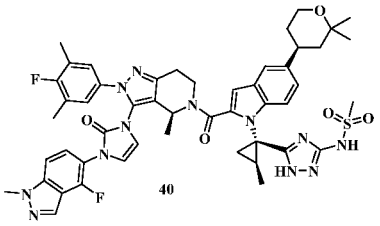
R_{a6}、R_{b6} 各自独立地优选氢或甲基。

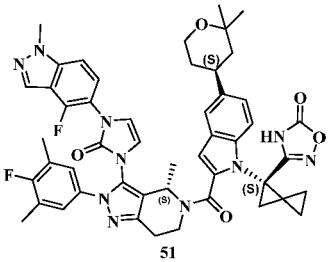
15. 根据权利要求 13 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物结构如下：

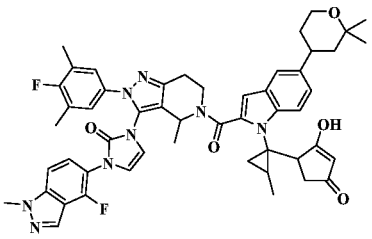

37

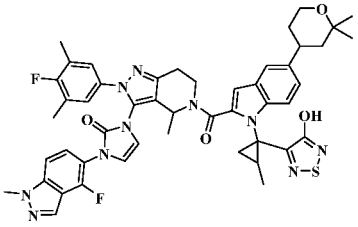

38

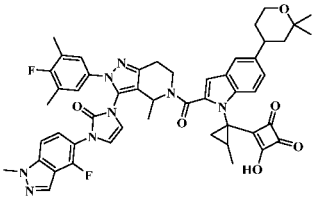

39

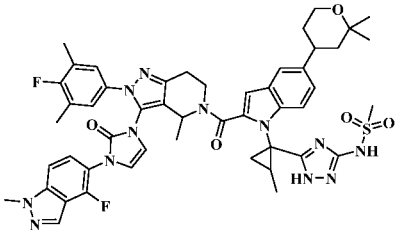

40


51

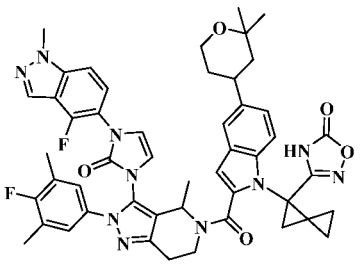




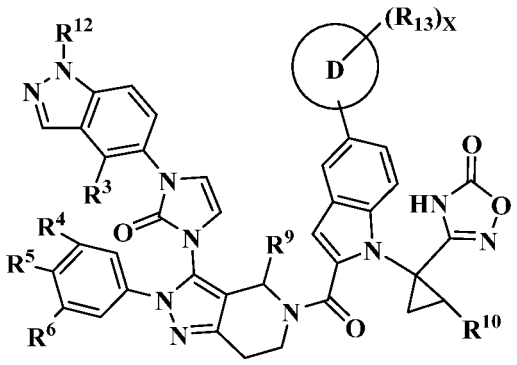



或

Conjupro EX1006
Page 334 of 373


。

16. 一种通式(VII)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：

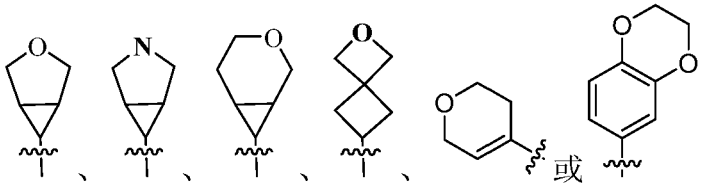

(VII)

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；

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

环 D 进一步优选 5-6 元单杂环基、5-10 元双环稠杂环基、5-10 元双螺杂环基或 5-8 元双环桥杂环基；

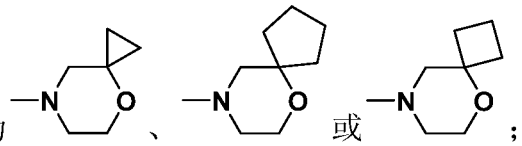
环 D 更优选  ；

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；

Conjupro EX1006
Page 335 of 373

R^{13}优选氢、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；

其中当R^3为氢，R^4和R^6为甲基，R^5为氟，R^9、R^{10}、R^{12}为甲基时，R^{10}不能为  ；

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^3优选氢、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}

Conjupro EX1006
Page 336 of 373

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^3更优选氢、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；

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_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}或R_{b4}各自独立地优选氢、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；

R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}或R_{b4}各自独立地更优选氢、氘、卤素或甲基；

或者，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}环烷基或含有1-3个杂原子的3-6元杂环基；

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、

Conjupro EX1006
Page 337 of 373

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、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^4、R^5或R^6各自独立地选自氟或甲基；

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^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^9或R^{10}各自独立的选自甲基；

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；

R^{12}优选C_{1-3}烷基；

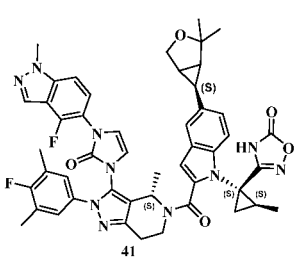
R^{12}更优选甲基；

n1为0~5的整数；

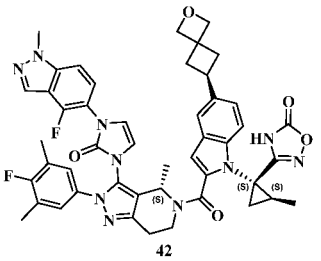
x为0~5的整数。

17. 根据权利要求16所述的化合物、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：

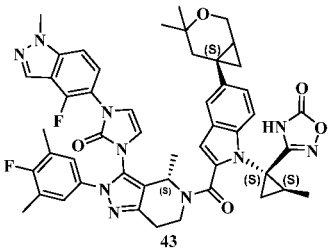
Conjupro EX1006
Page 338 of 373



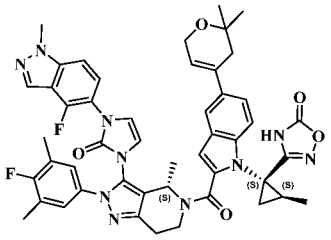
41



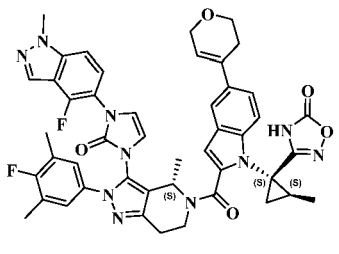
42



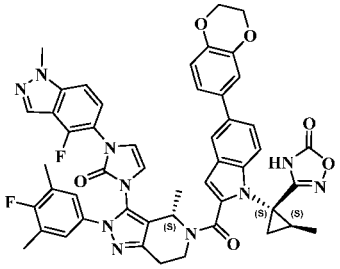
43



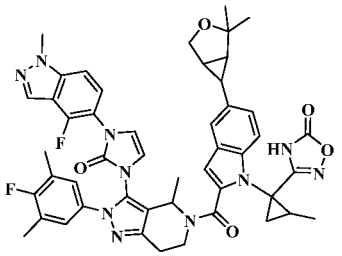
107

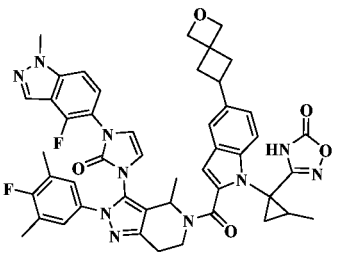


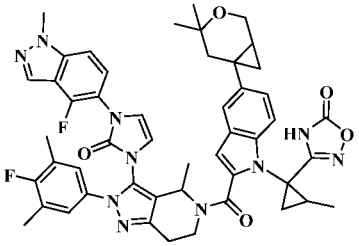
108

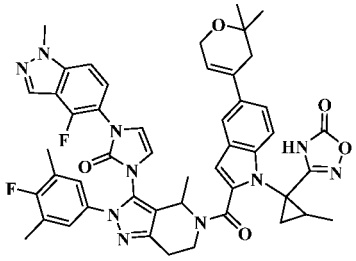


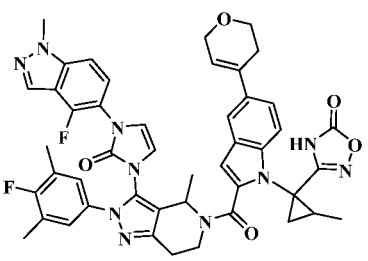
109



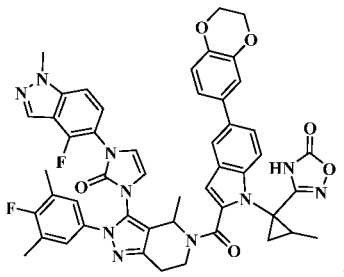








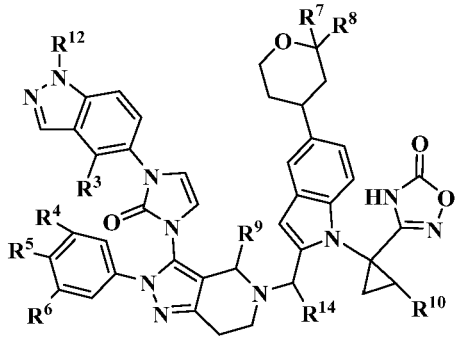
或



。

5

18. 一种通式(VIII)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(VIII)

其中，

R^{14}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、硫代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}

Conjupro EX1006
Page 339 of 373

氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、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^{14} 优选氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、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、C_{2-5} 烯基、C_{2-5} 炔基、C_{3-8} 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_{1-6} 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^{14} 进一步优选硫代基或三氟甲基；

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^3 优选氢、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}

Conjupro EX1006
Page 340 of 373

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^3更优选氢、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、$C_{1-3}$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；

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；

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；

或者，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、C6-10芳基或5-8元杂芳基；

进一步优选地，R_{a2}和R_{b2}或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；

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、

Conjupro EX1006
Page 341 of 373

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、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^4、R^5或R^6各自独立地选自氟或甲基；

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；

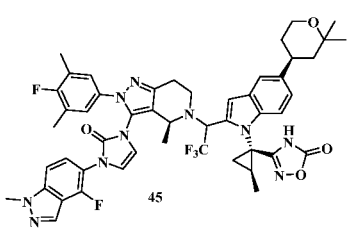
R^{12}选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳或5-10元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}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

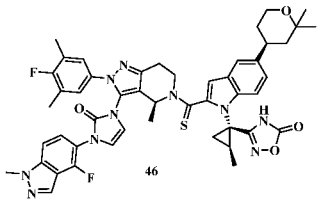
R^{12}优选C_{1-3}烷基；R^{12}更优选甲基；

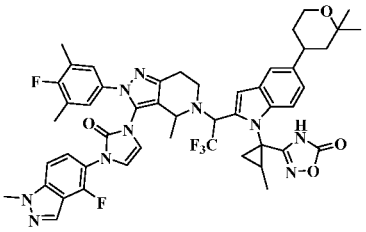
n1为0~5的整数。

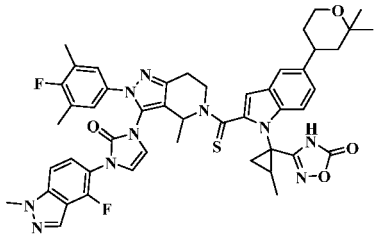
19. 根据权利要求18所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物结构如下：

Conjupro EX1006
Page 342 of 373

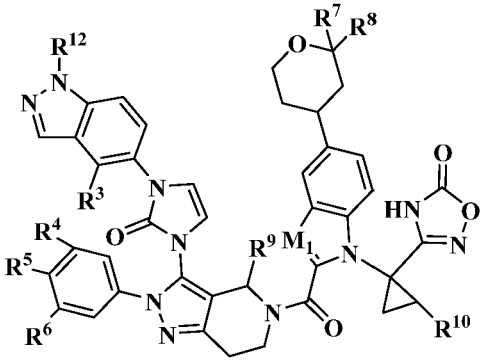

45


46


或


。

20. 一种通式(IX)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：


(IX)

其中，

M_1 为 S 或 N；

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、

Conjupro EX1006
Page 343 of 373

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

Conjupro EX1006
Page 344 of 373

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优选氢、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、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^3更优选氢、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、$C_{1-3}$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；

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；

或者，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、C6-10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}环烷基或含有1-3个杂原子的3-6元杂环基；

优选地，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；

进一步优选地，R^4、R^5或R^6各自独立地选自氟或甲基；

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；

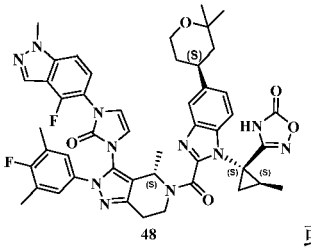
进一步优选地，R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自甲基；

Conjupro EX1006
Page 345 of 373

R^{12} 优选 C_{1-3} 烷基；R^{12} 更优选甲基；

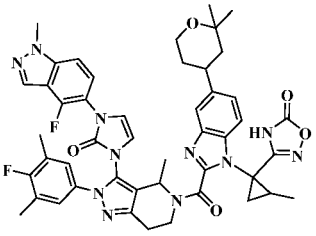
n1 为 0~5 的整数。

21. 根据权利要求 20 所述的化合物、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：



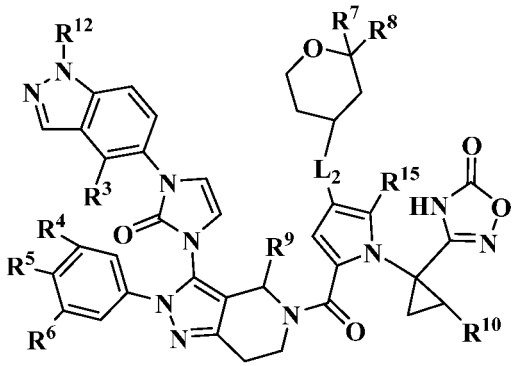
48

或



。

22. 一种通式(X)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(X)

其中，

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

R^{15} 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^{15} 优选氢、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

Conjupro EX1006
Page 346 of 373

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^{15}进一步优选甲基；

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}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、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、

Conjupro EX1006
Page 347 of 373

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；

R^3优选氢、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、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^3更优选氢、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、$C_{1-3}$卤代烷基，任选的进一步被卤素、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、

Conjupro EX1006
Page 348 of 373

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}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；

或者，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、C6-10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}环烷基或含有1-3个杂原子的3-6元杂环基；

优选地，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；

进一步优选地，R^4、R^5或R^6各自独立地选自氟或甲基；

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；

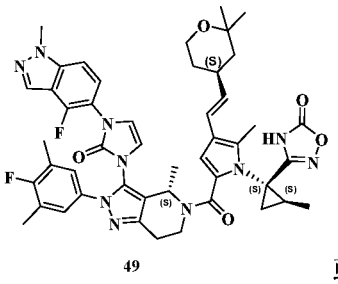
进一步优选地，R^7、R^8、R^9或R^{10}各自独立地选自甲基；

R^{12}优选C_{1-3}烷基；R^{12}更优选甲基；

n1为0~5的整数；

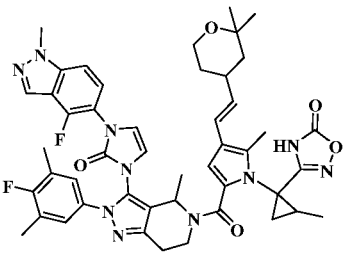
n4为0~5的整数。

23. 根据权利要求22所述的化合物、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：



49

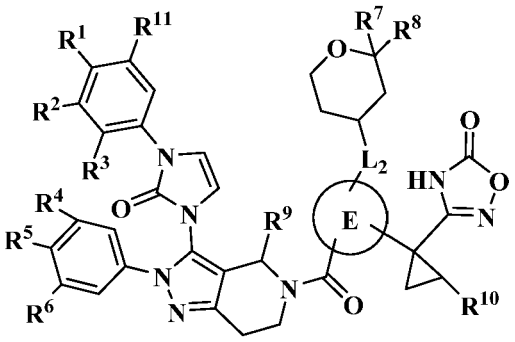
或



。

24. 一种通式(XI)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：

Conjupro EX1006
Page 349 of 373

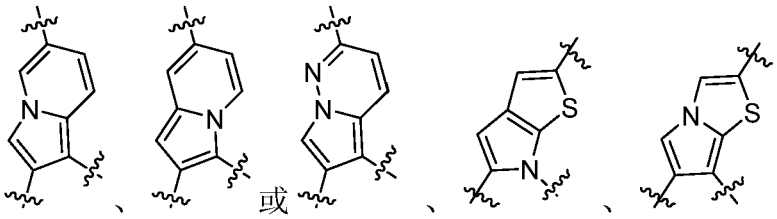
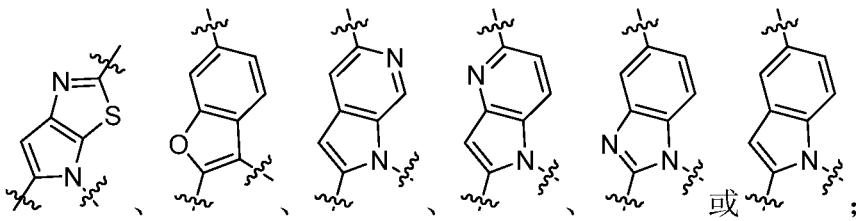


(XI)

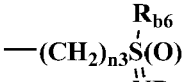
其中，

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；

环 E 优选 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；

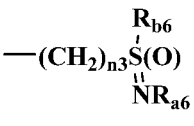
环 E 进一步优选  、  或 ；

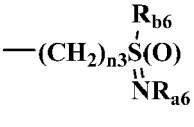
L_2 选自键、$-(CH_2)_{n4}-$、亚 C_{2-4} 烯基或亚 C_{2-4} 炔基；

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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、  、$-(CH_2)_{n4}P(O)R_{a7}R_{b7}$ 或 $-(CR_{a8}R_{b8})_{n5}C(O)NR_{a9}R_{b9}$，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、

Conjupro EX1006
Page 350 of 373

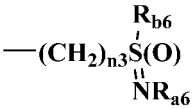
C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

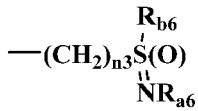
优选地，R^1、R^2、R^3 或 R^{11} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、  、$-(CH_2)_nP(O)R_{a7}R_{b7}$ 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；

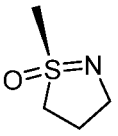
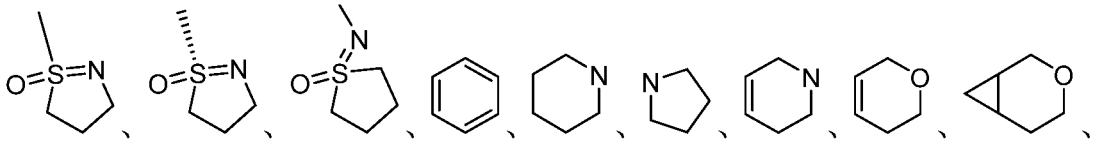
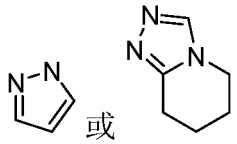
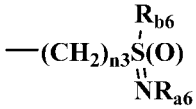
或者，R^1 和 R^2 或 R^1 和 R^{11} 分别与相邻的原子链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 羟烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)\ R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、  、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a7}R_{b7}$ 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 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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、

Conjupro EX1006
Page 351 of 373

-$NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、-$(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、  、-$(CH_2)_{n1}P(O)R_{a7}R_{b7}$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；

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、-$NS(O)R_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、-$P(O)R_{a3}R_{b3}$、-$NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、-$(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、  、-$(CH_2)_{n1}P(O)R_{a7}R_{b7}$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；

更进一步优选地，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、-$NS(O)R_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、-$P(O)R_{a3}R_{b3}$、-$NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、-$(CH_2)_{n1}S(O)_2R_{a5}$、-$(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{b5}$、  、-$(CH_2)_{n1}P(O)R_{a7}R_{b7}$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；

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；

Conjupro EX1006
Page 352 of 373

优选地，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}环烷基或C_{1-3}卤代烷基；

进一步优选地，R^4、R^5或R^6各自独立地选自氟、甲基或环丙基；

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^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}各自独立地选自氢或甲基；

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；

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、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；

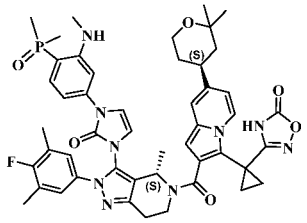
进一步优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{b5}、R_{a6}、

Conjupro EX1006
Page 353 of 373

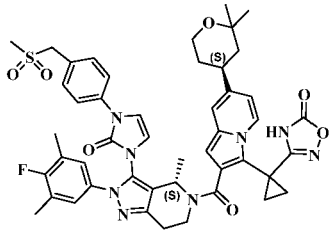
R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8}、R_{a9}或R_{b9}各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、环丙基、环戊基、甲基、乙基、苯基或  ；

n1~n4为0~5的整数。

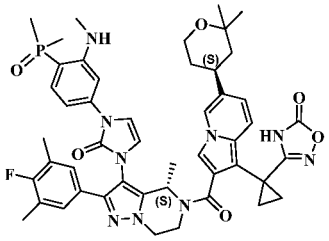
25. 根据权利要求24所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物结构如下：



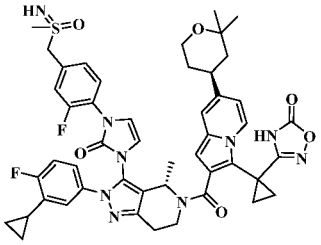
52



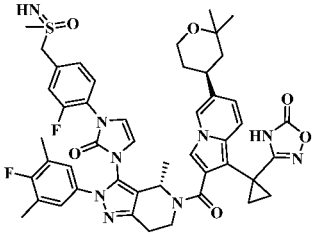
53



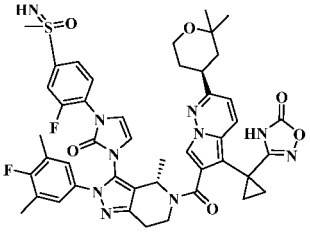
54



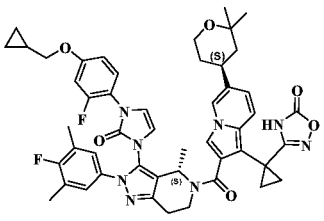
55



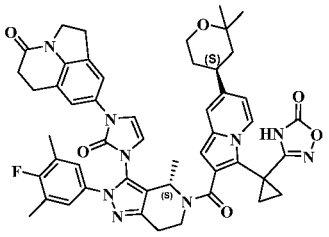
56



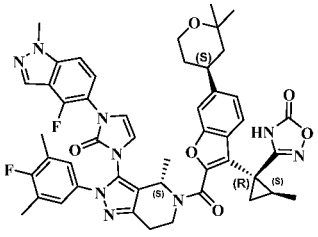
57



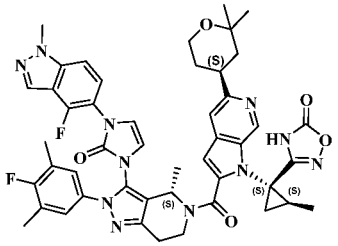
71



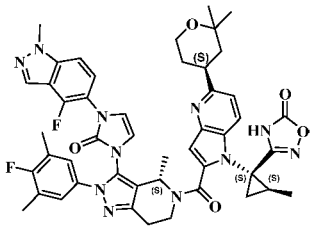
72



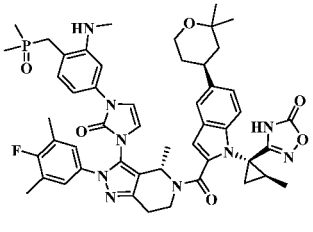
77



82

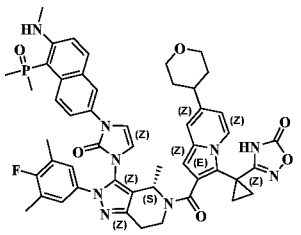


83

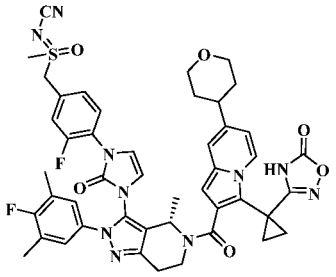


86

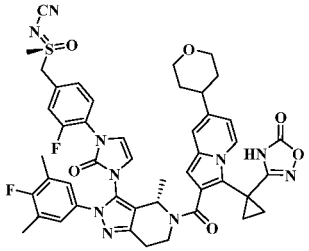
Conjupro EX1006
Page 354 of 373



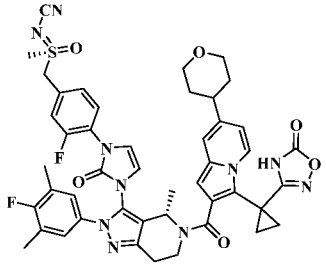
115



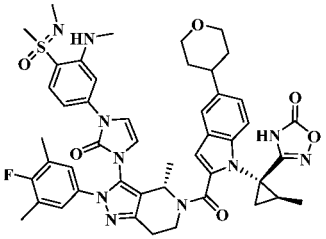
117



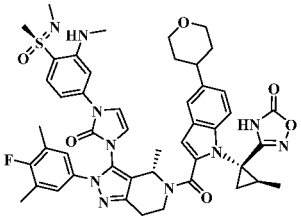
117-1



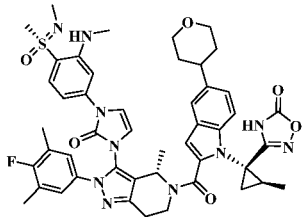
117-2



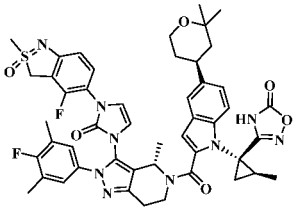
118



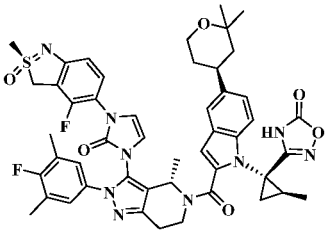
118-1



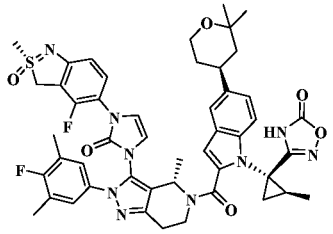
118-2



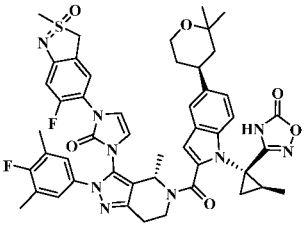
119



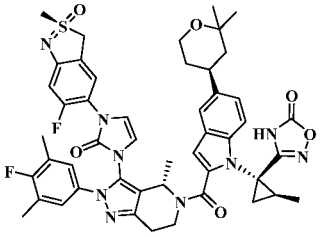
119-1



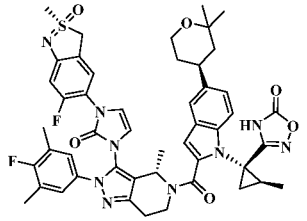
119-2



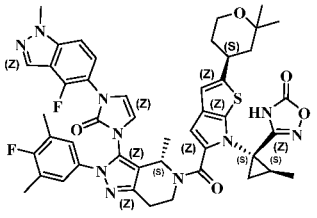
120



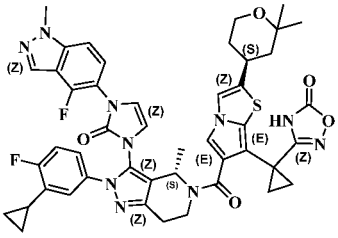
120-1



120-2

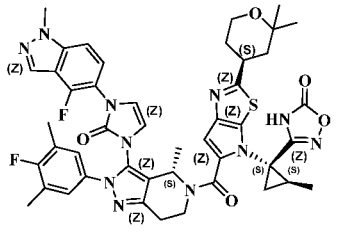


127

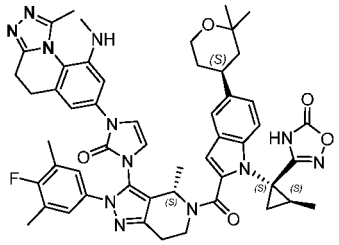


128

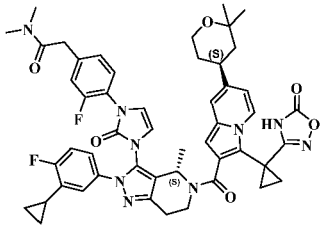
Conjupro EX1006
Page 355 of 373



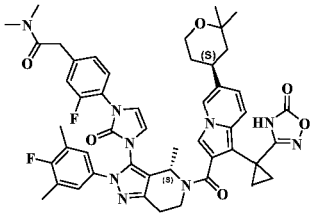
129



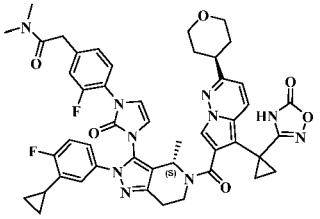
138



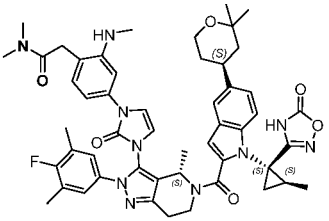
145



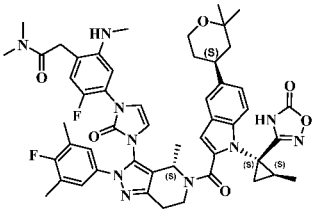
146



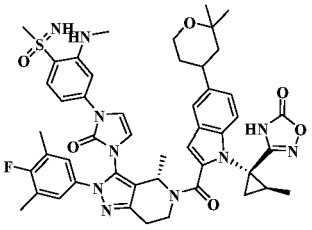
147



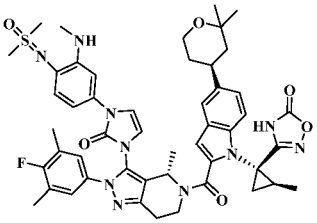
149



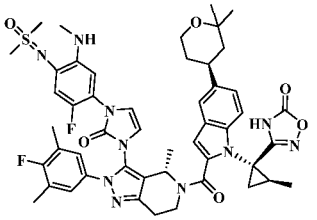
150



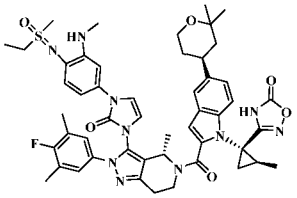
152



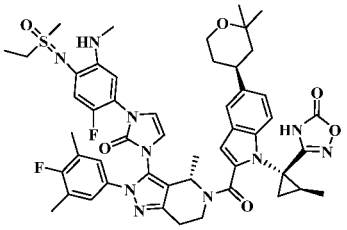
154



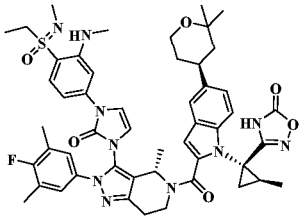
155



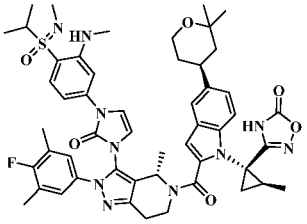
156



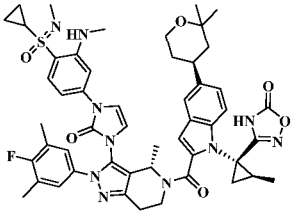
157



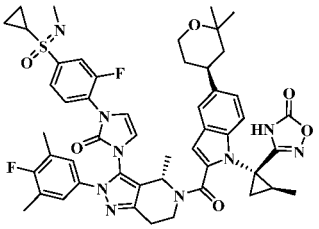
158



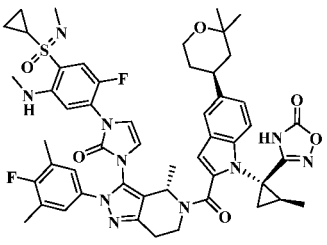
159



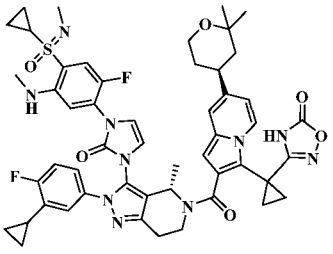
160



161

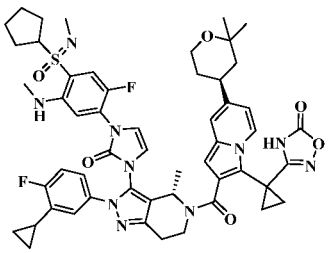


162

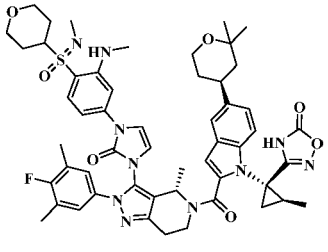


163

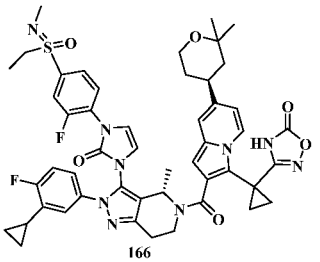
Conjupro EX1006
Page 356 of 373



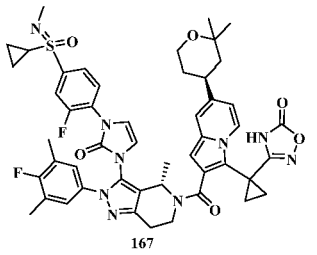
164



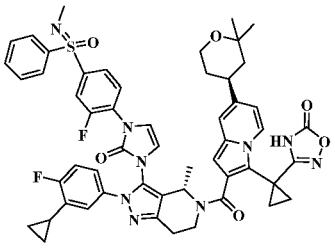
165



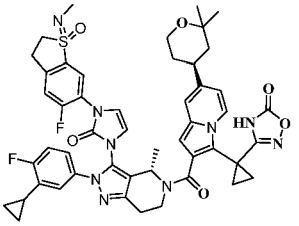
166



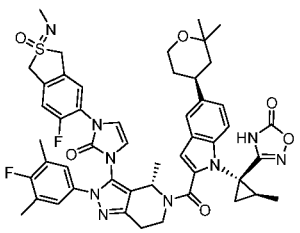
167



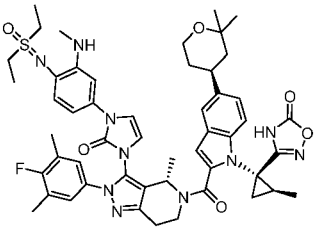
168



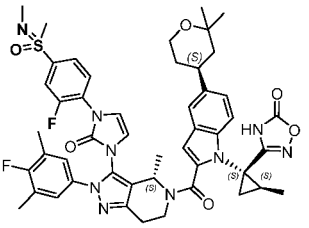
169



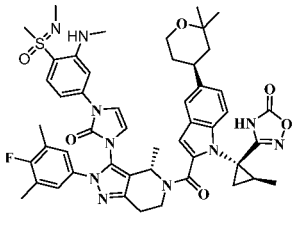
170



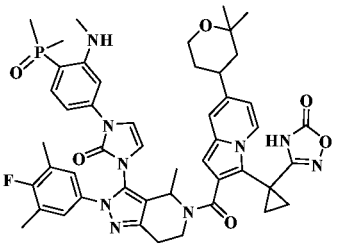
172

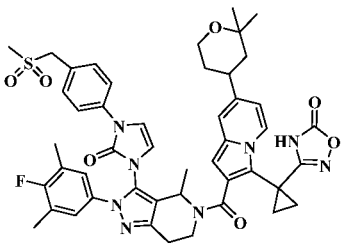


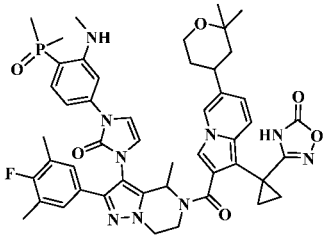
173

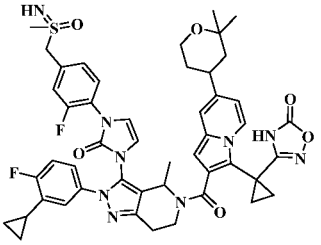


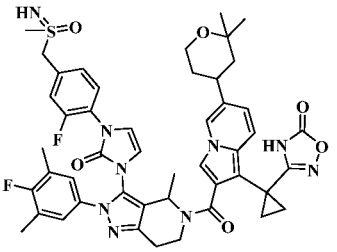
174

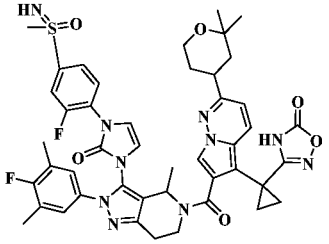


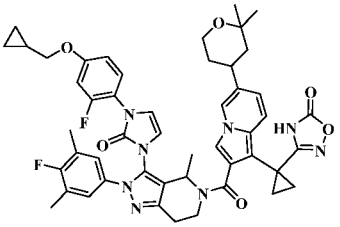


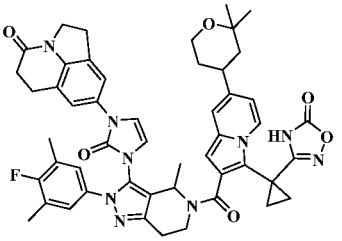




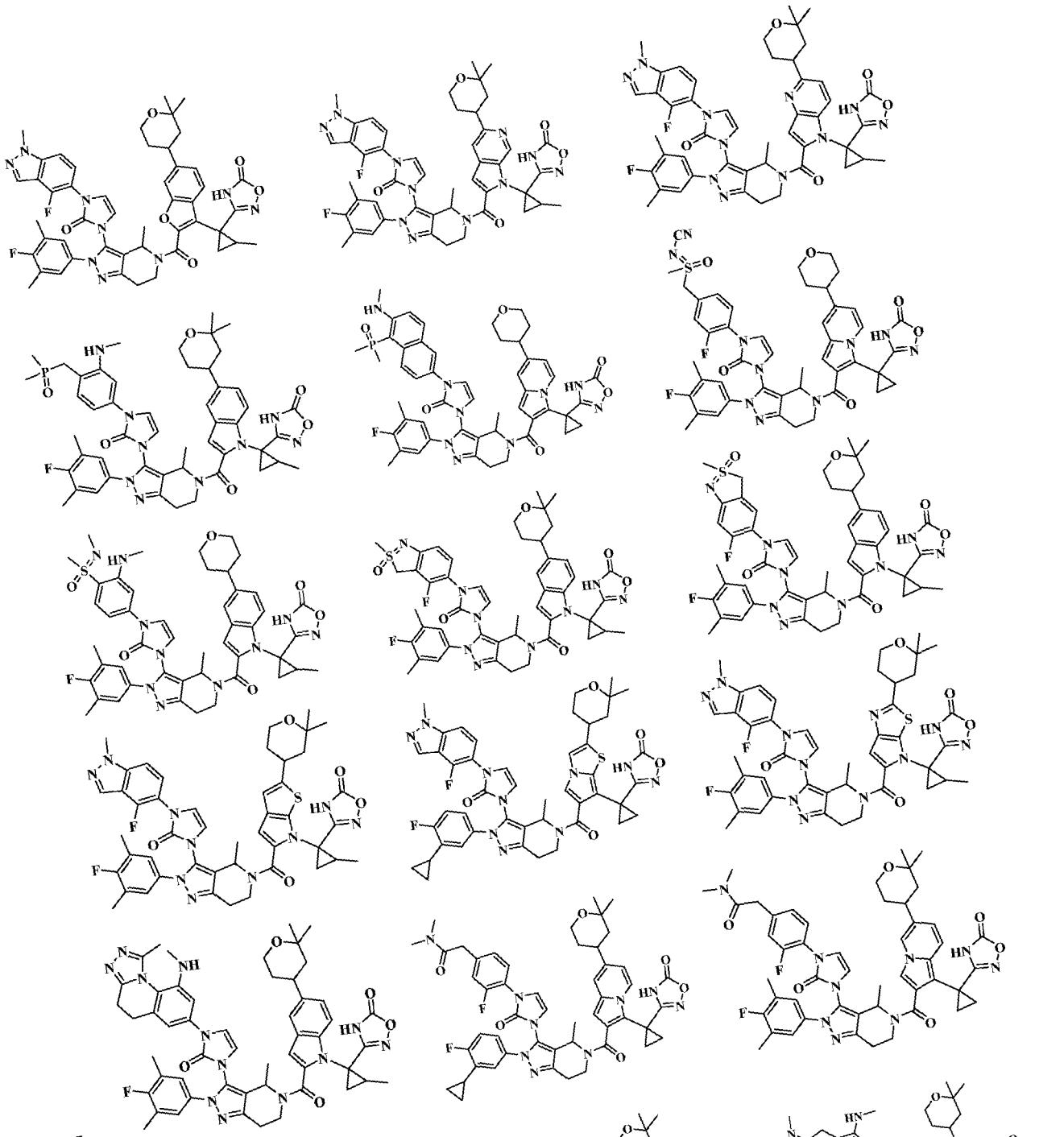




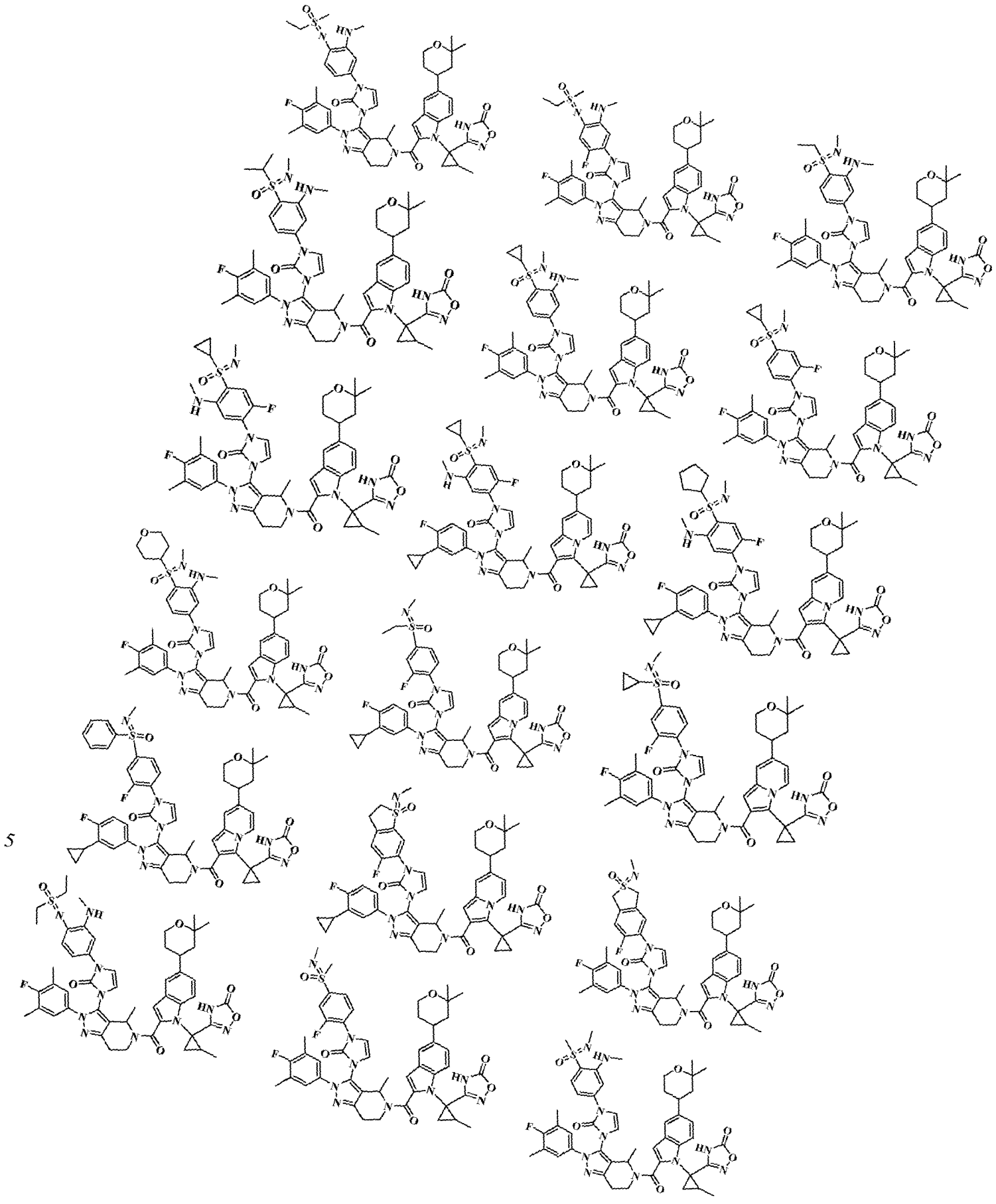


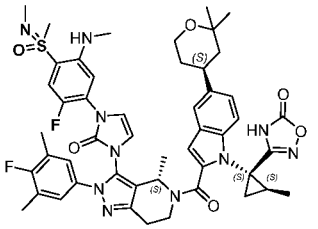


Conjupro EX1006
Page 357 of 373

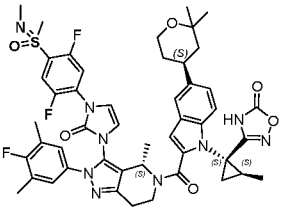


Conjupro EX1006
Page 358 of 373

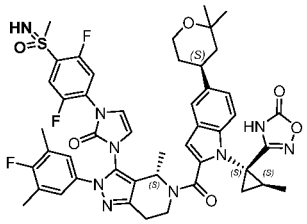




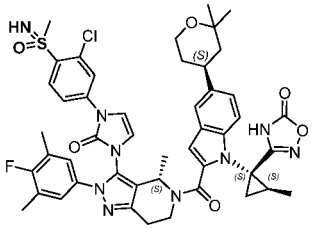
193



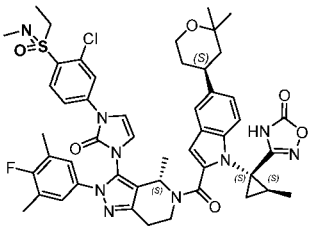
194



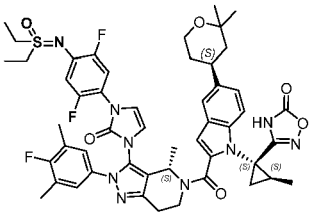
195



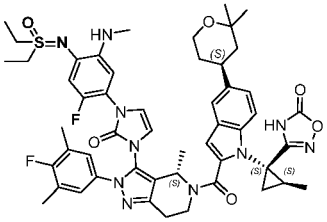
196



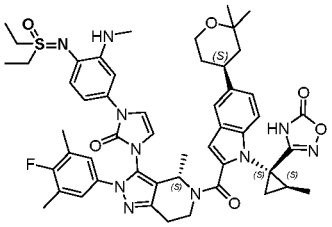
197



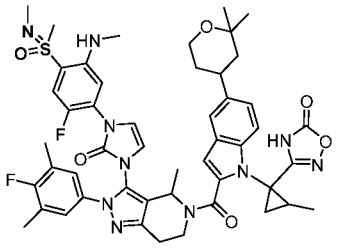
201

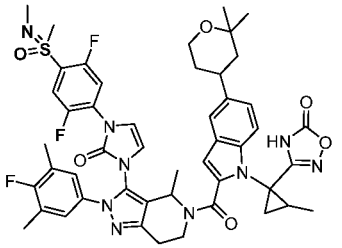


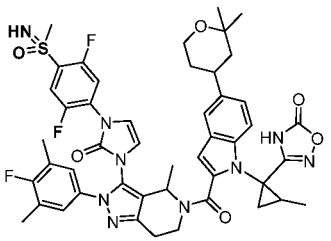
202

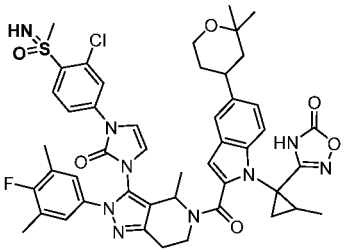


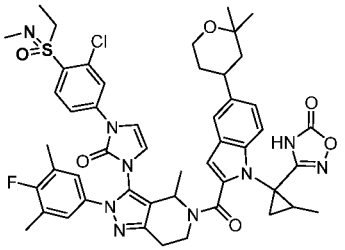
203

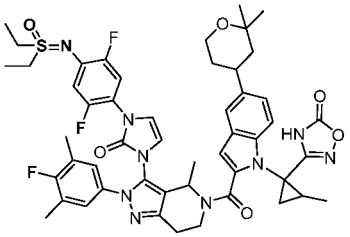


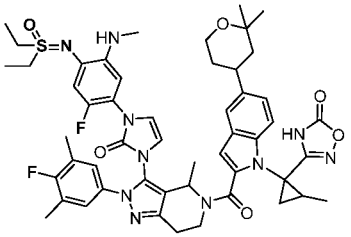




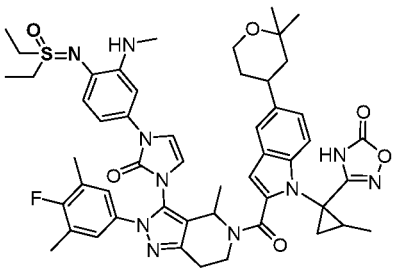






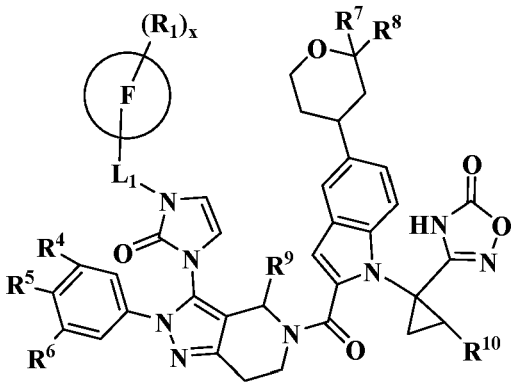


5 或



。

26. 一种通式(XII)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(XII)

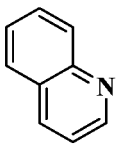
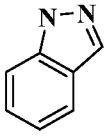
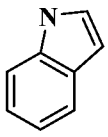
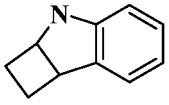
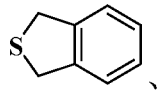
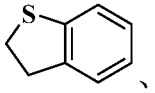
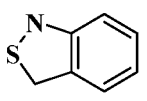
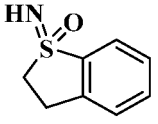
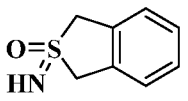
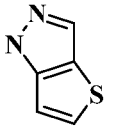
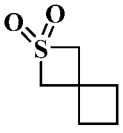
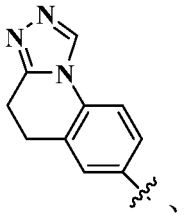
其中，

L_1 选自键、亚 C_{2-4} 烯基、亚 C_{2-4} 炔基、$-(CH_2)_{n4}-$或$-(CH_2)_{n5}NR_{b5}$，所述亚 C_{2-4} 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；

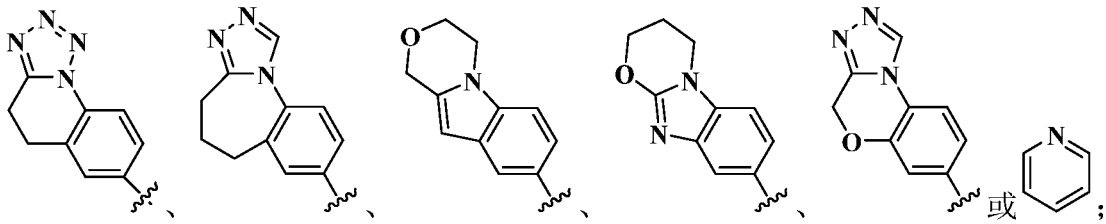
环 F 进一步优选 C_{3-10} 环烷基、5-14 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

环 F 优选 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；

环 F 更优选苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、哒嗪基、恶唑基、吗啉基、  、  、  、  、  、、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

15

Conjupro EX1006
Page 361 of 373



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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$ 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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}\overset{R_{b7}}{\underset{NR_{a7}}{S(O)}}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$ 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

Conjupro EX1006
Page 362 of 373

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、$-NS(O)R_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)NR_{a2}R_{b2}$、$-P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-NR_{a5}S(O)NR_{a4}R_{b4}$、$-(CH_2)_{n1}O(CH_2)_{n2}R_{a5}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a6}R_{b6}$、$-(CH_2)_{n1}P(O)R_{a3}R_{b3}$、$-(CH_2)_{n3}S(O)(R_{b7})=NR_{a7}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a8}C(O)R_{b8}$ 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；

或者，

R^1 和相连的 C 原子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；

优选地，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；

进一步优选地，R^1 和相连的 C 原子链接形成 C_{3-4} 环烷基；

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；

优选地，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；

进一步优选地，R^4、R^5 或 R^6 各自独立地选自氟或甲基；

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、

Conjupro EX1006
Page 363 of 373

C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、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；

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；

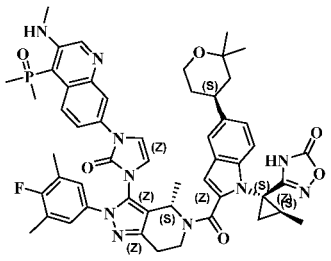
优选地，R_{a1}、R_{b1}、R_{a2}、R_{b2}、 R_{a3}、R_{b3}、R_{a4}、R_{b4}、R_{a5}、R_{b5}、R_{a6}、R_{b6}、R_{a7}、R_{b7}、R_{a8}、R_{b8} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或含有 1-3 个选自 N、O 或 S 原子的 5-8 元杂芳基；

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；

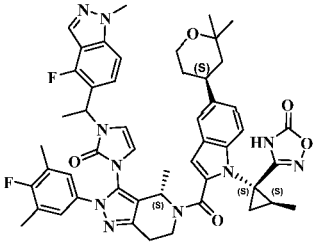
n1~n5 为 0~5 的整数。

27. 根据权利要求 26 所述的化合物、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：

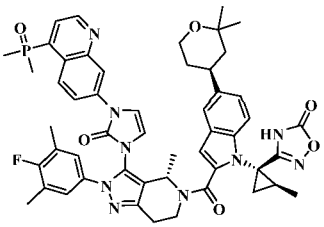
Conjupro EX1006
Page 364 of 373



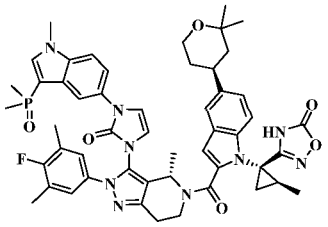
84



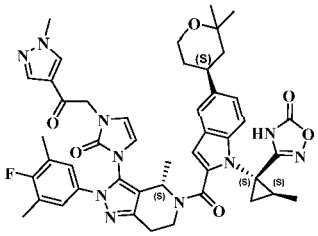
85



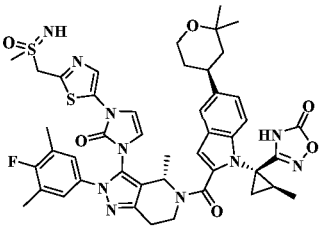
87



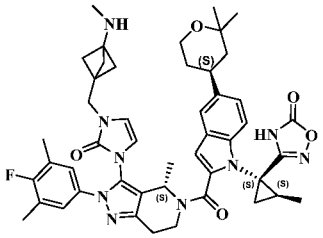
88



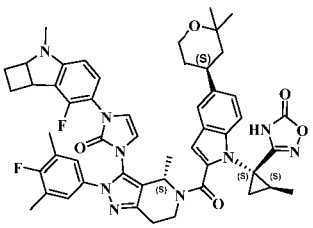
89



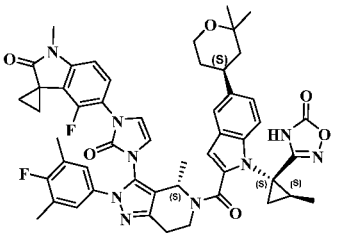
90



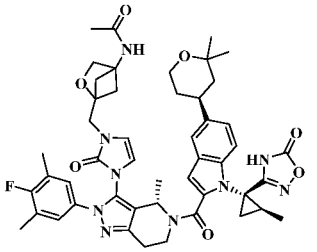
91



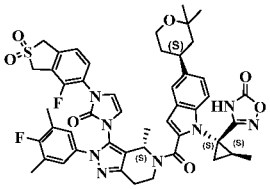
92



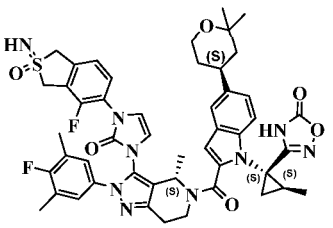
93



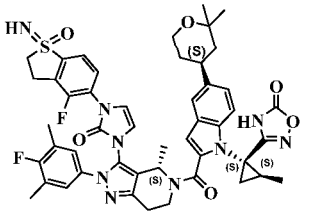
94



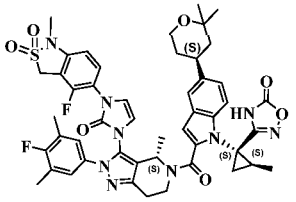
95



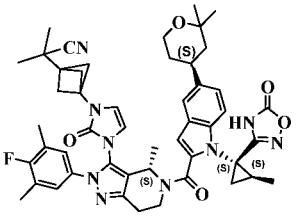
96



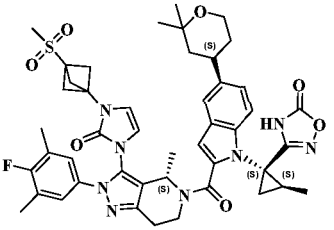
97



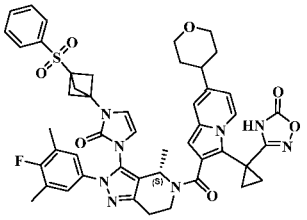
98



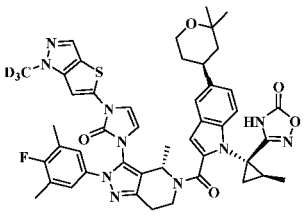
100



121

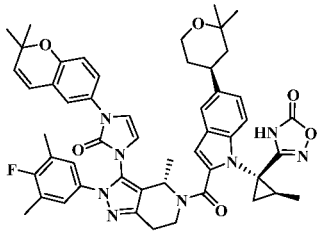


122

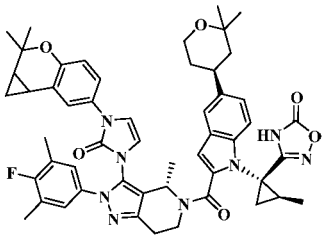


123

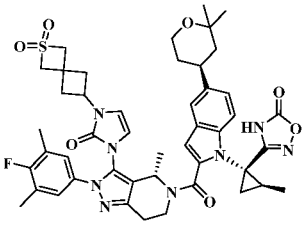
Conjupro EX1006
Page 365 of 373



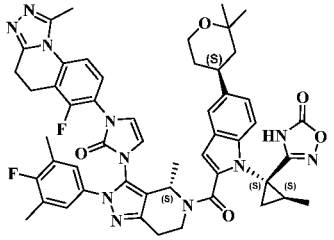
124



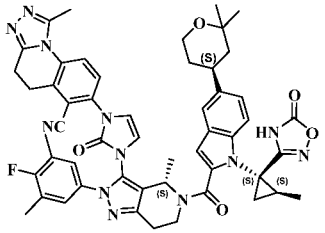
125



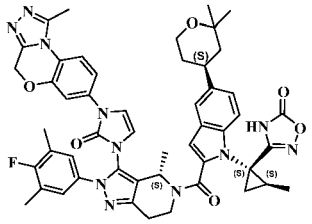
126



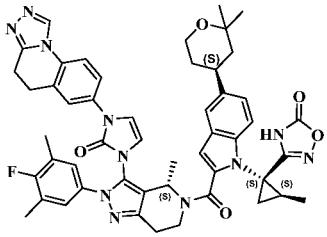
130



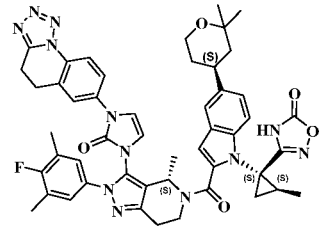
131



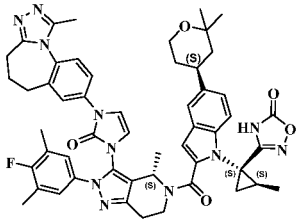
132



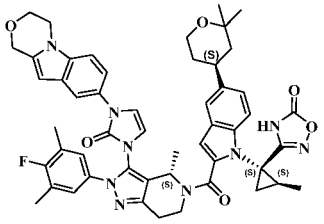
133



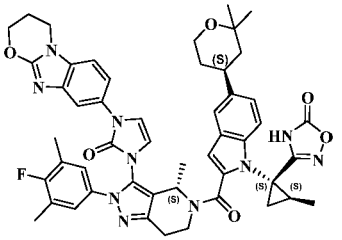
134



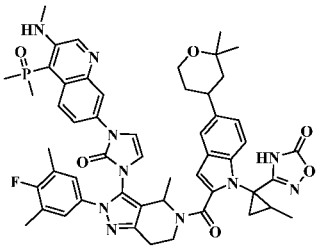
135

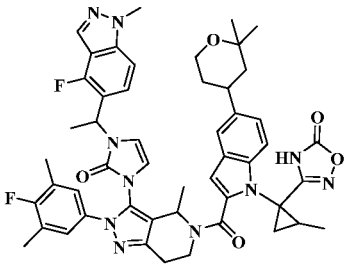


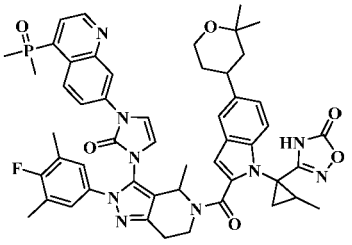
136

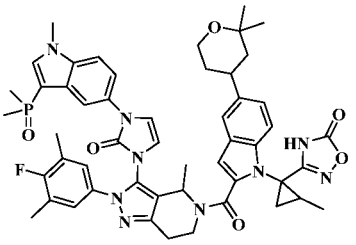


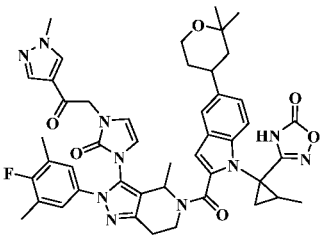
137

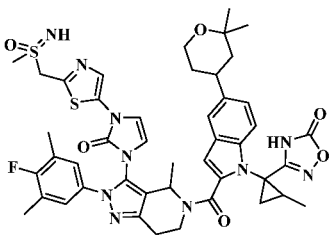


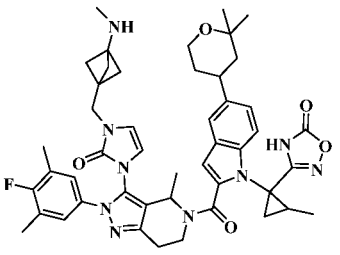




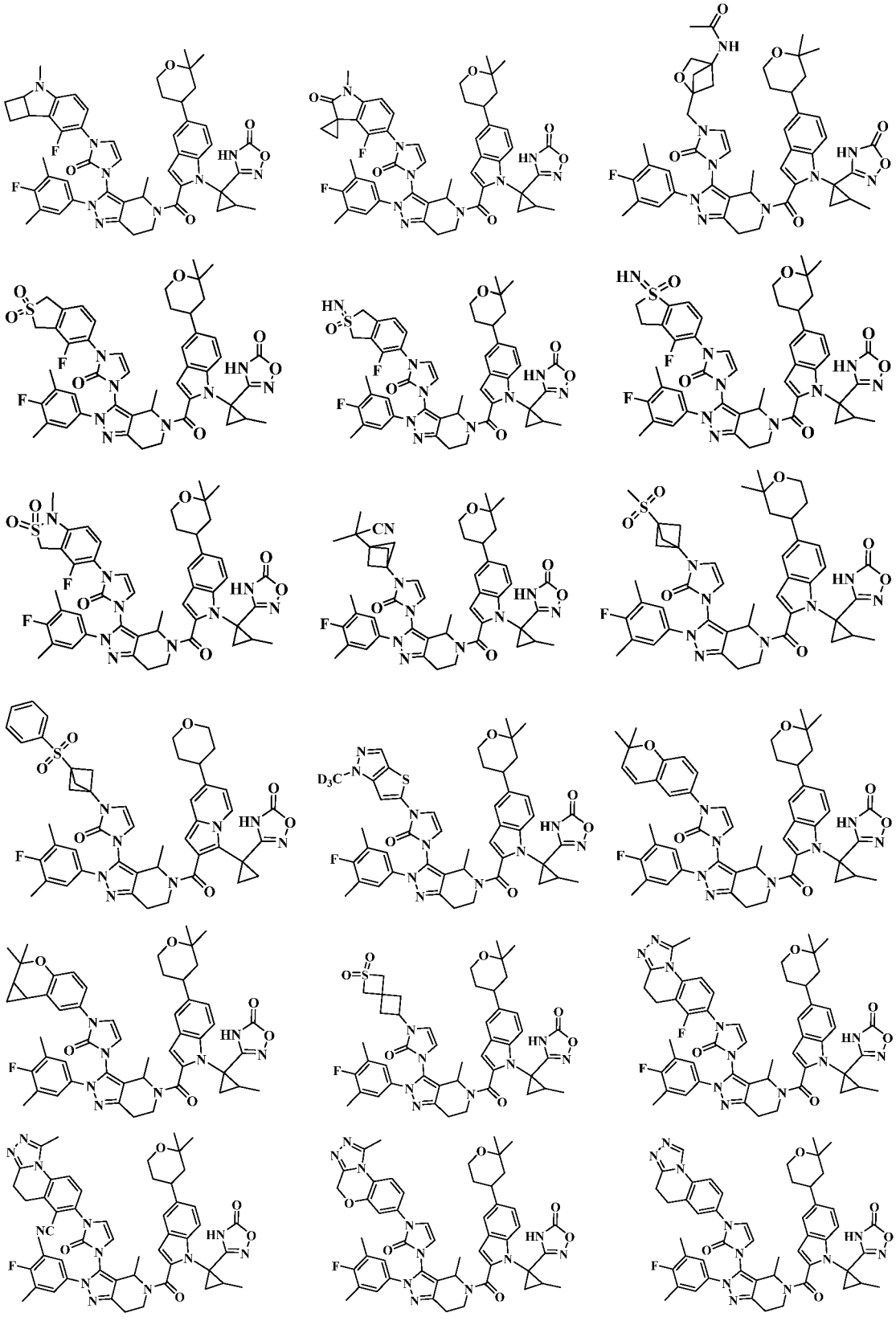




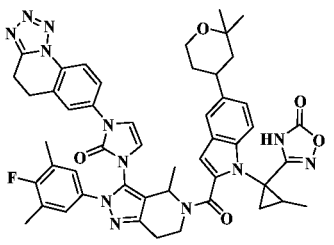


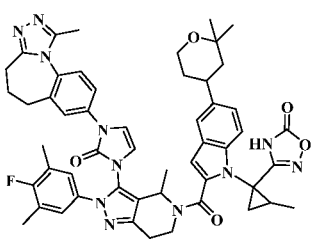


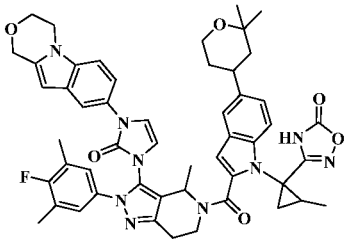
5

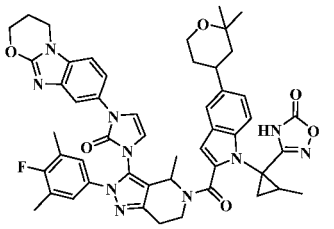


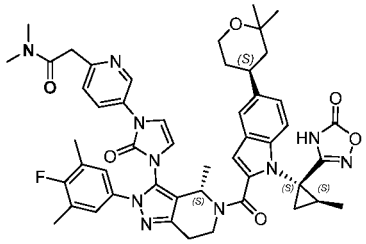
Conjupro EX1006
Page 367 of 373



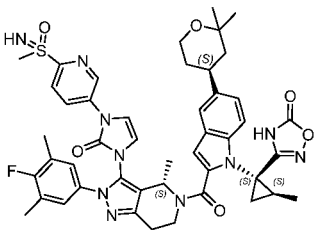




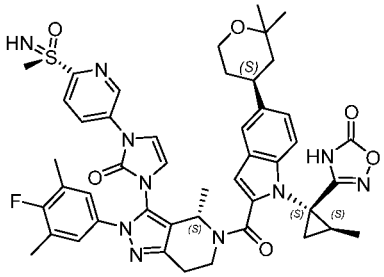




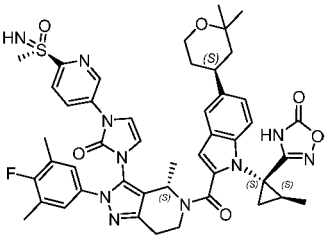
204



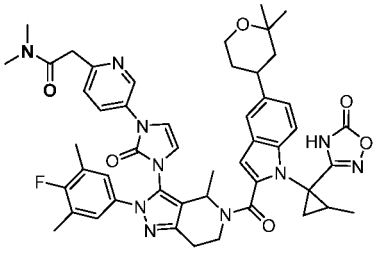
205

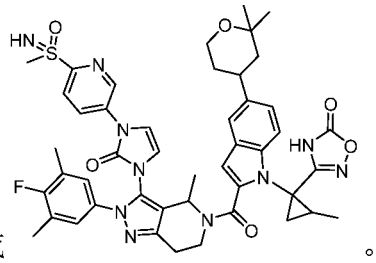


205-1



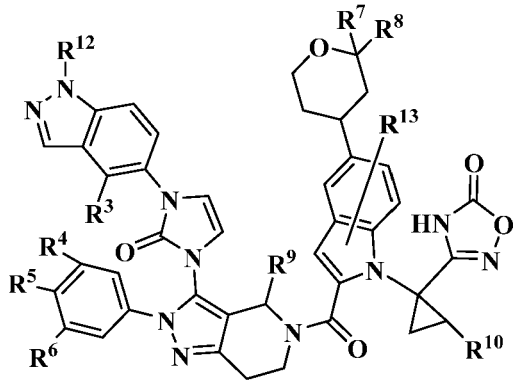
205-2



或  。

5

28. 一种通式(XIII)所示化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(XIII)

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

Conjupro EX1006
Page 368 of 373

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、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^4、R^5或R^6各自独立地进一步选自氟或甲基；

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^3优选氢、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、C6-10芳基或5-8元杂芳基中的一

Conjupro EX1006
Page 369 of 373

个或多个取代基所取代；

R^3 更优选氢、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、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；

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；

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；

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、C6-10 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；

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}

Conjupro EX1006
Page 370 of 373

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；

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；

R^{12} 优选氢、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 5-10 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} 芳基或 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{12} 进一步优选甲基；

R^{13} 选自氘、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；

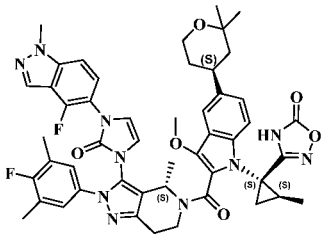
R^{13} 优选氘、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-10} 芳或 5-10 元杂芳基，任选的进一步被卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 羟烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6}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

R^{13} 进一步优选甲氧基或环丙基；

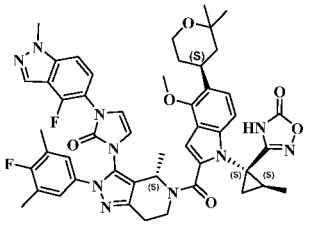
n1 为 0~5 的整数。

Conjupro EX1006
Page 371 of 373

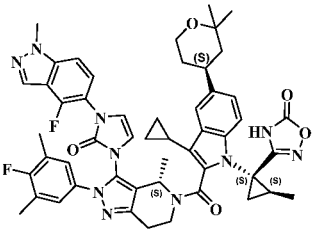
29. 根据权利要求28所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物结构如下：



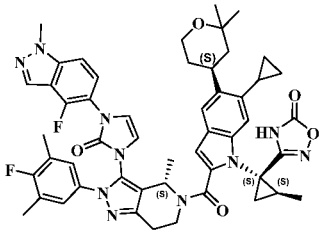
78



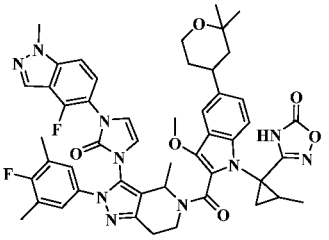
79

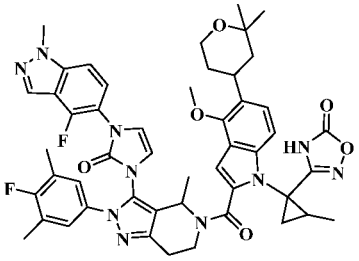


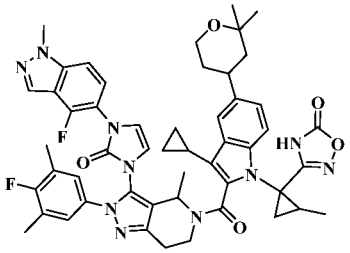
80



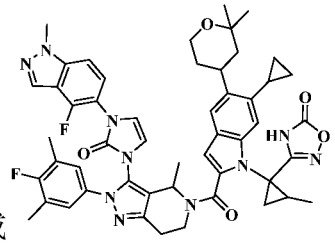
81





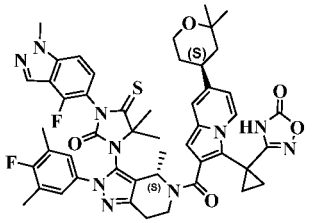


或

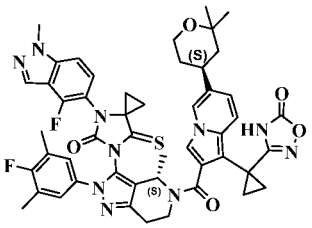


。

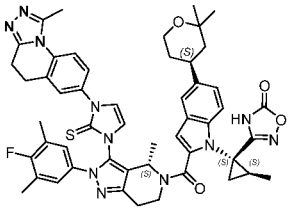
30. 一种化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物结构如下：



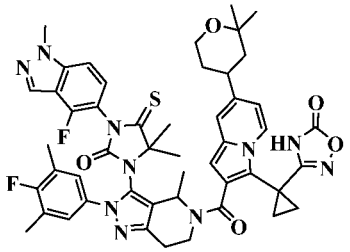
105

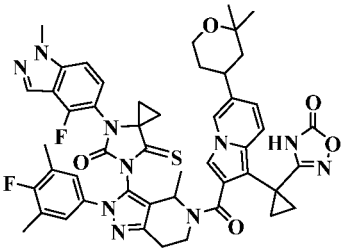


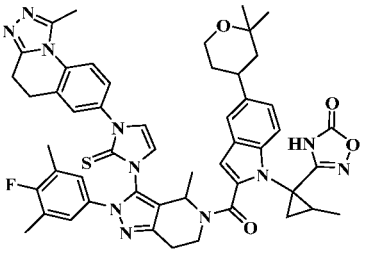
106



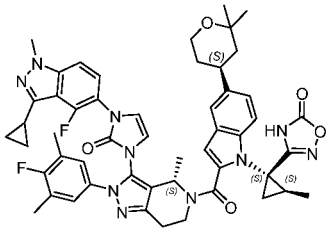
171



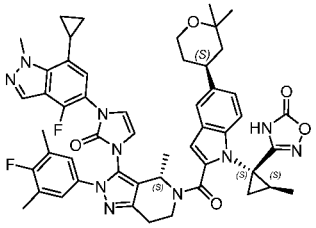




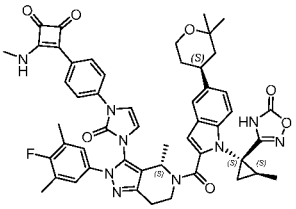
Conjupro EX1006
Page 372 of 373



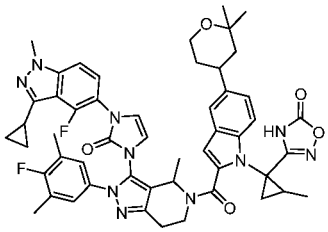
186

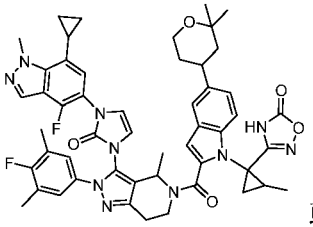


187

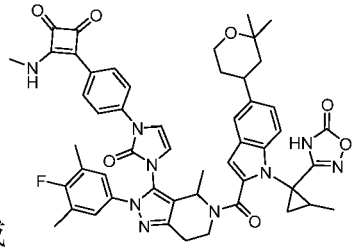


209





或



。

31. 一种药物组合物，其包括治疗有效剂量的权利要求 1～30 任一项所示的化合物、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。

32. 根据权利要求 1～30 任一项所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 31 所述的药物组合物在制备 GLP-1 受体激动剂药物中的应用。

33. 根据权利要求 1～30 任一项所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 32 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 EX1006
Page 373 of 373