

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024年1月4日 (04.01.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/002024 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/102500

(22) 国际申请日: 2023年6月26日 (26.06.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210734328.0 2022年6月27日 (27.06.2022) CN
202211120467.0 2022年9月15日 (15.09.2022) CN
202310135765.5 2023年2月20日 (20.02.2023) CN

(71) 申请人: 石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司(CSPC ZHONGQI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY (SHIJIAZHUANG) CO., LTD) [CN/CN]; 中国河北省石家庄市高新区中山东路896号, Hebei 050035 (CN)。

(72) 发明人: 王矿磊(WANG, Kuanglei); 中国河北省石家庄市高新区中山东路896号, Hebei 050035 (CN)。郭见桥(GUO, Jianqiao); 中国河北省石家庄市高新区中山东路896号, Hebei 050035 (CN)。赵传武(ZHAO, Chuanwu); 中国河北省石家庄市高新区中山东路896号, Hebei 050035 (CN)。褚文浩(CHU, Wenhao); 中国河北省石家庄市高新区中山东路896号, Hebei 050035 (CN)。张晓琳(ZHANG, Xiaolin); 中国河北省石家庄市高新区中山东路896号, Hebei 050035 (CN)。张雪娇(ZHANG, Xuejiao); 中国河北省石家庄市高新区中山东路896号, Hebei 050035 (CN)。郭文敏(GUO, Wenmin); 中国河北省石家庄市高新区中山东路896号, Hebei 050035 (CN)。耿佳(GENG, Jia); 中国河北省石家庄市高新区中山东路896号, Hebei 050035 (CN)。刘咏梅(LIU, Yongmei); 中国河北省石家庄市高新区中山东路896号, Hebei 050035 (CN)。

(74) 代理人: 北京知元同创知识产权代理事务所(普通合伙)(BEIJING ORIGINTELLIGENCE IP LAW FIRM); 中国北京市海淀区上地东路35号院1号楼4层3-509, Beijing 100085 (CN)。

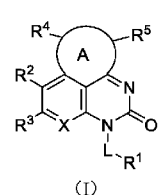
(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: TRICYCLIC COMPOUNDS AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 三环类化合物及其用途



(57) Abstract: The present invention provides a class of compounds represented by formula (I), or tautomers, stereoisomers, or pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds of the present invention have a strong MAT2A inhibitory effect and have medical use for treating and/or preventing diseases, symptoms, and conditions mediated by MAT2A, such as tumors.

(57) 摘要: 本发明提供一类式(I)所示的化合物, 或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐。本发明化合物具有较强的MAT2A抑制作用, 具有治疗和/或预防通过MAT2A介导的疾病、病症和病况, 例如肿瘤等的医药用途。



WO 2024/002024 A1

三环类化合物及其用途

本申请要求于2022年06月27日提交中国专利局的申请号为202210734328.0、于2022年09月15日提交中国专利局的申请号为202211120467.0、2023年02月20日提交中国专利局的申请号为202310135765.5的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明涉及医药技术领域，具体而言，涉及一类具有MAT2A抑制作用的新颖化合物及其在治疗和预防通过MAT2A介导的疾病、病症和病况，如肿瘤的运用。

背景技术

MAT2A 全称 Methionine adenosyltransferase 2A 又叫 S-Adenosylmethionine Synthase Isoform Type。

MAT2A 在所有组织中均存在表达，包括红细胞、脑、胎儿肝脏、肾、胰腺组织，但在成人肝脏组织含量较少。较高的 MAT2A 和 MAT2B 表达导致癌细胞生长，迁移和侵袭。总的来说，较低的 MAT2A 和 MAT2B 表达会导致细胞凋亡增加，细胞生长，迁移和转移减少。

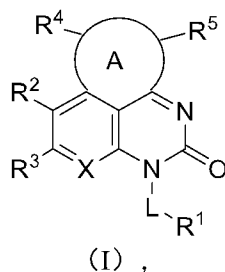
MTAP 是甲硫氨酸转移酶，能够催化腺苷酸的转移，在 ATP 的补救合成过程中发挥重要功能。MTAP 缺失在所有实体瘤中的占比约 15%。MTAP 在多种类型肿瘤中有不同程度的缺失。MTAP 缺失会导致酶底物甲硫基腺苷 (MTA) 积累。MTA 浓度增加会部分抑制 PRMT5 的活性，而其他甲基转移酶相对不受影响。抑制 MAT2A 会使甲基供体 S-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 减少，而 SAM 为 PRMT5 的底物，从而进一步抑制 PRMT5，影响肿瘤细胞 mRNA 剪接并引起 DNA 损伤，因此，MAT2A 抑制剂能够使 MTAP 缺失的肿瘤获益。

已有若干篇专利公开了 MAT2A 抑制剂，比如，WO2018039972、WO2019191470、WO2020139991、WO2020139992、WO2020243376、WO2020123395。

发明内容

本发明提供了一类新型结构的 MAT2A 抑制剂化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，同时提供该类化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐治疗和预防通过 MAT2A 介导的疾病、病症和病况的应用。

具体来说，**第一方面**本发明提供一种式 (I) 所示的化合物，或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其具有如下结构：



其中，

环 A 选自 C₅₋₁₀ 碳环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基、5-12 元杂环基；

R¹ 选自任选取代的 C₃₋₁₂ 碳环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、5-14 元杂环基；所述碳环基、芳基、杂芳基、杂环基任选被一个或多个 R^a 所取代；

L 选自键、-O-、-S-、-C₁₋₄ 亚烷基-、-OC₁₋₄ 亚烷基-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R^{a1})C(O)-、-C(O)N(R^{a1})- 或 -N(R^{a1})-；所述的亚烷基任选被一个或多个 R^{a1} 所取代；

R^a 每次出现时独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{a1}、-W-SR^{a1}、-W-C(O)R^{a4}、-W-C(O)OR^{a1}、-W-OC(O)R^{a1}、-W-OC(O)OR^{a1}、-W-C(O)NR^{a2}R^{a3}、-W-C(O)NR^{a2}OR^{a1}、-W-OC(O)NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}、-W-NR^{a2}C(O)OR^{a1}、-W-NR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}、-W-S(O)R^{a4}、-W-S(O)₂R^{a4}、-W-SO₂NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}S(O)₂R^{a4}、-W-OS(O)₂R^{a4}、-W-NR^{a2}S(O)₂NR^{a2}R^{a3}、-W-OS(O)₂NR^{a2}R^{a3}、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烯基、C₆₋₁₄ 芳基、3-12 元杂环基、5-16 元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、肟、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基、

C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

R^{a1} 每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基、3-20 元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₆₋₁₄ 芳基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

R^{a2} 和 R^{a3} 每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基，其中烷基、烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、苯基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；或当 R^{a2} 和 R^{a3} 连接至同一氮原子时，R^{a2} 和 R^{a3} 与它们所连接的氮原子一起形成被卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氟基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个任意取代的 3-10 元杂环烷基或 5-12 元杂芳基；

R^{a4} 每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基、3-20 元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、苯基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；X 为 N 或 CR⁶；

R²、R³ 和 R⁶ 各自独立的选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{b1}、-W-SR^{b1}、-W-C(O)R^{b4}、-W-C(O)OR^{b1}、-W-OC(O)R^{b1}、-W-OC(O)OR^{b1}、-W-C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-C(O)NR^{b2}OR^{b1}、-W-OC(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}C(O)R^{b4}、-W-NR^{b2}C(O)OR^{b1}、-W-NR^{b2}C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-S(O)R^{b4}、-W-S(O)₂R^{b4}、-W-SO₂NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}S(O)₂R^{b4}、-W-OS(O)₂R^{b4}、-W-NR^{b2}S(O)₂NR^{b2}R^{b3}、-W-OS(O)₂NR^{b2}R^{b3}、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烯基、C₆₋₁₄ 芳基、3-12 元杂环基、5-16 元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、胍、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

R^{b1} 每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₆₋₁₄ 芳基、3-20 元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₆₋₁₄ 芳基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

R^{b2} 和 R^{b3} 每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基，其中烷基、烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、苯基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；或当 R^{b2} 和 R^{b3} 连接至同一氮原子时，R^{b2} 和 R^{b3} 与它们所连接的氮原子一起形成被卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氟基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个任意取代的 3-10 元杂环烷基或 5-12 元杂芳基；

R^{b4} 每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₄ 芳基、3-20 元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₆₋₁₄ 芳基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

R⁴ 和 R⁵ 各自独立的选自氢、氘、卤素、胍、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{c1}、-W-SR^{c1}、-W-C(O)R^{c4}、-W-C(O)OR^{c1}、-W-OC(O)R^{c1}、-W-OC(O)OR^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}、-W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}、-W-NR^{c2}C(O)OR^{c1}、-W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-S(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}、-W-OS(O)₂R^{c4}、-W-NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{c3}、-W-OS(O)₂NR^{c2}R^{c3}、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烯基、C₆₋₁₄ 芳基、3-12 元杂环基、5-16 元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基任选被一个或多个 R^c 所取代；或者 R⁴ 和 R⁵ 连接在相同、相邻或间隔一个原子的环原子上，并与之相连的碳或氮原子一起形成任选取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基、5-12 元杂环基；所述任选取代是指被取代基团上的氢未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被选自 R^c 的取代基所取代；

R^c 独立地选自氘、卤素、胍、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{c1}、-W-SR^{c1}、-W-C(O)R^{c4}、-W-C(O)OR^{c1}、-W-OC(O)R^{c1}、-W-OC(O)OR^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}、-W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}、-W-NR^{c2}C(O)OR^{c1}、-W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-S(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}、-W-OS(O)₂R^{c4}、-W-NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{c3}、-W-OS(O)₂NR^{c2}R^{c3}、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烯基、3-12 元杂环基、5-16 元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代

基、肟、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₄芳基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

R^{c1}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₄芳基、3-20元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₄芳基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

R^{c2}和R^{c3}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基，其中烷基、烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、苯基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；或当R^{c2}和R^{c3}连接至同一氮原子时，R^{c2}和R^{c3}与它们所连接的氮原子一起形成被卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氟基、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₄芳基、5-12元杂芳基中的一个或多个任意取代的3-10元杂环烷基或5-12元杂芳基；

R^{c4}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₄芳基、3-20元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₄芳基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

W选自键、C₁₋₃亚烷基、-OC₁₋₃亚烷基、-SC₁₋₃亚烷基，所述的亚烷基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代；

除另有规定外，所述杂环基和杂芳基中杂原子独立地选自O、N或S，杂原子数量为1个、2个或3个。

在进一步优选实施方案中，其中，环A选自C₅₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、5-10元杂环基；

在进一步优选实施方案中，其中，环A选自C₅₋₁₀环烷基、C₆芳基、5-8元杂芳基、5-10元杂环基；

在进一步优选实施方案中，其中，环A选自C₅₋₁₀环烷基、5-10元杂环基；

在进一步优选实施方案中，其中，环A选自5-10元杂环基；

在进一步优选实施方案中，其中，环A选自5-8元杂环基；

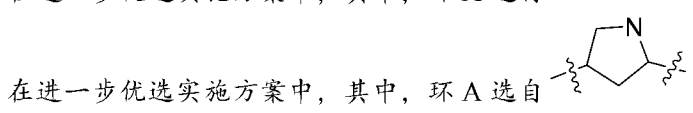
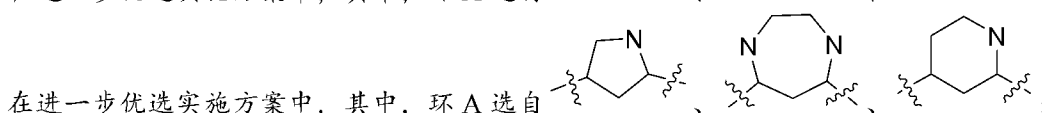
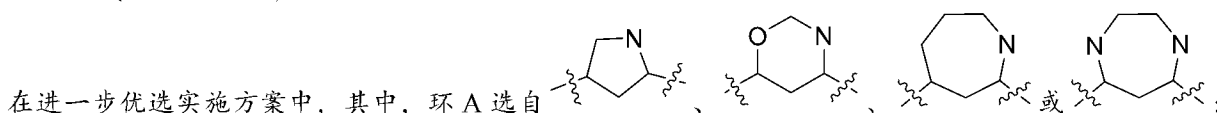
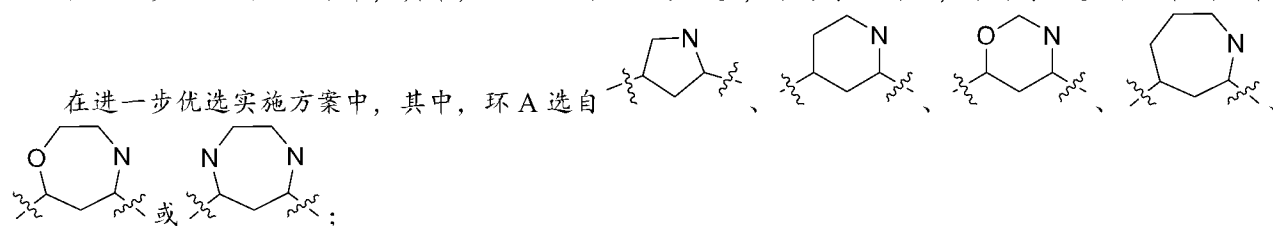
在进一步优选实施方案中，其中，环A选自5-7元杂环基，杂原子独立地选自O或N，杂原子数量为1个或2个；

在进一步优选实施方案中，其中，环A选自5-6元杂环基，杂原子独立地选自O或N，杂原子数量为1个或2个；

在进一步优选实施方案中，其中，环A选自5-6元杂环基，杂原子选自N，杂原子数量为1个或2个；

在进一步优选实施方案中，其中，环A选自5元杂环基，杂原子独立地选自O或N，杂原子数量为1个或2个；

在进一步优选实施方案中，其中，环A选自5元杂环基，杂原子选自N，杂原子数量为1个或2个；



在进一步优选实施方案中，其中，X选自N或CH；

在进一步优选实施方案中，其中，X选自N；

在进一步优选实施方案中，其中，X选自CH。

在进一步优选实施方案中，其中，R¹选自任选取代的C₃₋₁₀环烷基、C₅₋₁₀桥环烷基、C₅₋₁₀稠环烷基、C₅₋₁₀螺环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、5-10元单环杂环基、5-10元桥环杂环基、5-10元稠杂环基、

5-10元螺环杂环基；所述环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、单环杂环基、桥环杂环基、稠杂环基和螺环杂环基任选被一个或多个 R^a 所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^1 选自任选取代的 C_{3-6} 环烷基、 C_{5-10} 稠环烷基、 C_{5-10} 螺环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、5-10元单环杂环基、5-10元桥环杂环基、5-10元稠杂环基、5-10元螺环杂环基；所述环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、单环杂环基、桥环杂环基、稠杂环基和螺环杂环基任选被一个或多个 R^a 所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^1 选自任选取代的 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、5-10元单环杂环基、5-10元桥环杂环基、5-10元稠杂环基、5-10元螺环杂环基；所述芳基、杂芳基、单环杂环基、桥环杂环基、稠杂环基和螺环杂环基任选被一个或多个 R^a 所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^1 选自任选取代的 C_{6-10} 芳基、5-8元杂芳基、5-8元单环杂环基、5-8元桥环杂环基、5-8元稠杂环基、5-8元螺环杂环基；所述芳基、杂芳基、单环杂环基、桥环杂环基、稠杂环基和螺环杂环基任选被一个或多个 R^a 所取代；

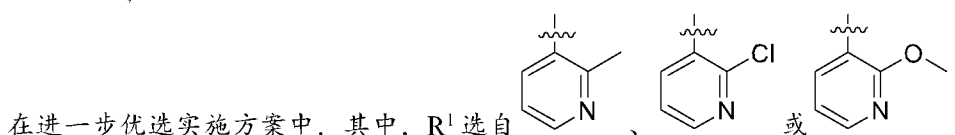
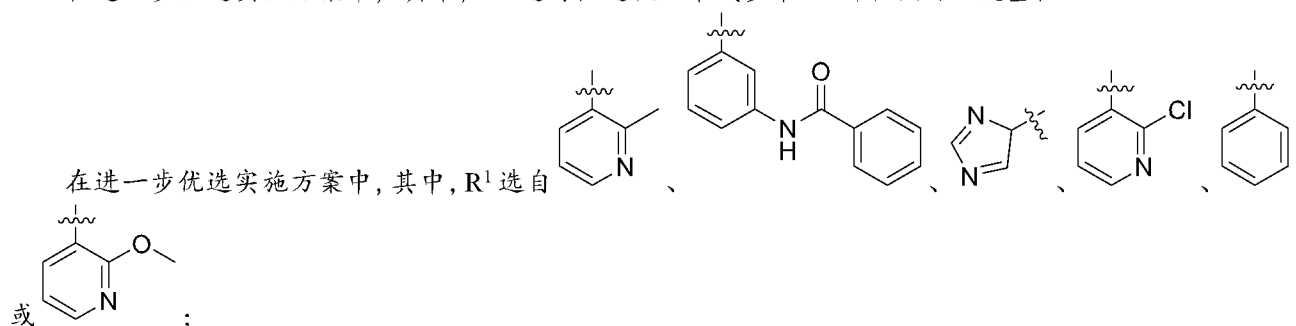
在进一步优选实施方案中，其中， R^1 选自任选取代的 C_6 芳基、5-8元杂芳基、5-8元单环杂环基；所述芳基、杂芳基、单环杂环基任选被一个或多个 R^a 所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^1 选自任选取代的 C_6 芳基、5-6元杂芳基、5-6元单环杂环基；所述芳基、杂芳基、单环杂环基任选被一个或多个 R^a 所取代；杂原子独立地选自O、N，杂原子数量为1个、2个；

在进一步优选实施方案中，其中， R^1 选自任选取代的 C_6 芳基、5-6元杂芳基；所述芳基、杂芳基任选被一个或多个 R^a 所取代；杂原子独立地选自N，杂原子数量为1个、2个；

在进一步优选实施方案中，其中， R^1 选自任选取代的一个或多个 R^a 所取代的苯基、吡啶基或咪唑基；

在进一步优选实施方案中，其中， R^1 选自任选取代的一个或多个 R^a 所取代的吡啶基；



在进一步优选实施方案中，其中，L选自键、-O-、-S-、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-或 $-OC_{1-4}$ 亚烷基-；所述的亚烷基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中，L选自键、-O-、-S-、 $-C_{1-2}$ 亚烷基-或 $-OC_{1-2}$ 亚烷基-；所述的亚烷基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中，L选自键、-O-、-S-、亚甲基或亚乙基；所述的亚甲基或亚乙基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中，L选自键、-O-、亚甲基或亚乙基；

在进一步优选实施方案中，其中，L选自键或亚甲基；

在进一步优选实施方案中，其中，L选自键。

在进一步优选实施方案中，其中， R^a 每次出现时独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{a1}、-W-SR^{a1}、-W-C(O)R^{a4}、-W-C(O)OR^{a1}、-W-OC(O)R^{a1}、-W-C(O)NR^{a2}R^{a3}、-W-OC(O)NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}、-W-S(O)R^{a4}、-W-S(O)₂R^{a4}、-W-SO₂NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}S(O)₂R^{a4}、-W-OS(O)₂R^{a4}、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-10} 环烷基、3-12元杂环基、5-16元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、肟、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^a 每次出现时独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{a1}、-W-SR^{a1}、-W-C(O)R^{a4}、-W-C(O)OR^{a1}、-W-OC(O)R^{a1}、-W-C(O)NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}R^{a3}、

$-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}$ 、 $-W-S(O)R^{a4}$ 、 $-W-S(O)_2R^{a4}$ 、 $-W-SO_2NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-W-NR^{a2}S(O)_2R^{a4}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-10} 环烷基、5-10 元杂环基、5-10 元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^a 每次出现时独立地选自氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-W-OR^{a1}$ 、 $-W-SR^{a1}$ 、 $-W-C(O)R^{a4}$ 、 $-W-C(O)OR^{a1}$ 、 $-W-OC(O)R^{a1}$ 、 $-W-C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-W-NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}$ 、 $-W-S(O)_2R^{a4}$ 、 $-W-SO_2NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-W-NR^{a2}S(O)_2R^{a4}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^a 每次出现时独立地选自氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-W-OR^{a1}$ 、 $-W-SR^{a1}$ 、 $-W-C(O)R^{a4}$ 、 $-W-C(O)OR^{a1}$ 、 $-W-OC(O)R^{a1}$ 、 $-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基；所述的烷基、烷氧基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^a 每次出现时独立地选自氘、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基；所述的烷基、烷氧基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^a 每次出现时独立地选自氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}$ 、 C_{1-4} 卤代烷基；所述的烷基或卤代烷基任选被一个或多个氘取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^a 每次出现时独立地选自氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}$ ；所述的烷基或卤代烷基任选被一个或多个氘取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^a 每次出现时独立地选自氘、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-NHC(O)R^{a4}$ ；所述的烷基任选被一个或多个氘取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^a 每次出现时独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基；

在进一步优选实施方案中，其中， R^a 每次出现时独立地选自氘、F、Cl、Br、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟乙基或 $-NHC(O)$ -苯基；

在进一步优选实施方案中，其中， R^a 每次出现时独立地选自 Cl、甲基、甲氧基、或 $-NHC(O)$ -苯基；

在进一步优选实施方案中，其中， R^a 每次出现时独立地选自 Cl、甲基或 $-NHC(O)$ -苯基。

在进一步优选实施方案中，其中， R^{a1} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10 元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氧基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基的取代基所取代；杂原子独立地选自 O、N 或 S，杂原子数量为 1 个、2 个或 3 个；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{a1} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8 元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氧基、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基所取代；杂原子独立地选自 O、N，杂原子数量为 1 个、2 个；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{a1} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、5-6 元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氧基、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基所取代；杂原子独立地选自 O、N，杂原子数量为 1 个、2 个；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{a1} 每次出现时独立地为氢、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基，其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{a1} 每次出现时独立地为氢、甲基、乙基、丙基，其中甲基、乙基、丙基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中， R^{a2} 和 R^{a3} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基，其中烷基、烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{a2} 和 R^{a3} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基，其中烷基、烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{a2} 和 R^{a3} 每次出现时独立地为氢、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基，其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟

基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中，R^{a2}和R^{a3}每次出现时独立地为氢、甲基、乙基、丙基，其中甲基、乙基、丙基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{a4}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、苯基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；杂原子独立地选自O、N或S，杂原子数量为1个、2个或3个；

在进一步优选实施方案中，其中，R^{a4}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆芳基、3-8元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；杂原子独立地选自O、N，杂原子数量为1个、2个；

在进一步优选实施方案中，其中，R^{a4}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆芳基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中，R^{a4}每次出现时独立地为氢、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙烷基、环丁烷基或苯基；其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙烷基、环丁烷基或苯基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中，R^{a4}每次出现时独立地为氢、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或苯基；其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或苯基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R²选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{b1}、-W-SR^{b1}、-W-C(O)R^{b4}、-W-C(O)OR^{b1}、-W-OC(O)R^{b1}、-W-OC(O)OR^{b1}、-W-C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-C(O)NR^{b2}OR^{b1}、-W-NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}C(O)R^{b4}、-W-NR^{b2}C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-S(O)R^{b4}、-W-S(O)₂R^{b4}、-W-SO₂NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}S(O)₂R^{b4}、-W-OS(O)₂R^{b4}、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-6元杂环基、5-12元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷硫基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中，R²选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{b1}、-W-SR^{b1}、-W-C(O)R^{b4}、-W-C(O)OR^{b1}、-W-OC(O)R^{b1}、-W-OC(O)OR^{b1}、-W-C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-C(O)NR^{b2}OR^{b1}、-W-NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}C(O)R^{b4}、-W-NR^{b2}C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-S(O)R^{b4}、-W-S(O)₂R^{b4}、-W-SO₂NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}S(O)₂R^{b4}、-W-OS(O)₂R^{b4}、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₂芳基、5-6元杂环基、5-6元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷硫基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基的取代基所取代；杂原子独立地选自O、N，杂原子数量为1个、2个；

在进一步优选实施方案中，其中，R²选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{b1}、-W-SO₂NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}S(O)₂R^{b4}、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆芳基；所述的烷基、烷氧基、环烷基、芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中，R²选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、-W-SO₂NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}S(O)₂R^{b4}；所述的甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中，R²选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、异丙基、-SO₂NH₂、-NHSO₂H；

在进一步优选实施方案中，其中，R²选自氢。

在进一步优选实施方案中，其中，R⁶选自氢。

在进一步优选实施方案中，其中，R³选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{b1}、-W-SR^{b1}、-W-C(O)R^{b4}、-W-C(O)OR^{b1}、-W-OC(O)R^{b1}、-W-OC(O)OR^{b1}、-W-C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-C(O)NR^{b2}OR^{b1}、

$-W-NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-W-NR^{b2}C(O)R^{b4}$ 、 $-W-NR^{b2}C(O)NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-W-S(O)R^{b4}$ 、 $-W-S(O)_2R^{b4}$ 、 $-W-SO_2NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-W-NR^{b2}S(O)_2R^{b4}$ 、 $-W-OS(O)_2R^{b4}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-6元杂环基、5-10元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷硫基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基的取代基所取代；杂原子独立地选自O、N，杂原子数量为1个、2个；

在进一步优选实施方案中，其中， R^3 选自氘、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-W-OR^{b1}$ 、 $-W-SR^{b1}$ 、 $-W-C(O)R^{b4}$ 、 $-W-C(O)OR^{b1}$ 、 $-W-OC(O)R^{b1}$ 、 $-W-OC(O)OR^{b1}$ 、 $-W-C(O)NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-W-C(O)NR^{b2}OR^{b1}$ 、 $-W-NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-W-NR^{b2}C(O)R^{b4}$ 、 $-W-NR^{b2}C(O)NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-W-S(O)R^{b4}$ 、 $-W-S(O)_2R^{b4}$ 、 $-W-SO_2NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-W-NR^{b2}S(O)_2R^{b4}$ 、 $-W-OS(O)_2R^{b4}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基的取代基所取代；杂原子独立地选自O、N，杂原子数量为1个、2个；

在进一步优选实施方案中，其中， R^3 选自氘、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-W-OR^{b1}$ 、 $-W-SR^{b1}$ 、 $-W-C(O)R^{b4}$ 、 $-W-C(O)OR^{b1}$ 、 $-W-OC(O)R^{b1}$ 、 $-W-C(O)NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-W-NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-W-NR^{b2}C(O)R^{b4}$ 、 $-W-NR^{b2}C(O)NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-W-S(O)R^{b4}$ 、 $-W-S(O)_2R^{b4}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基；所述的烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基的取代基所取代；杂原子独立地选自O、N，杂原子数量为1个、2个；

在进一步优选实施方案中，其中， R^3 选自氘、氘、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、5-6元杂环基；所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基所取代；杂原子独立地选自O、N，杂原子数量为1个、2个；

在进一步优选实施方案中，其中， R^3 选自F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2-CH_2$ 、 $-CH_2FCH_3$ 、 $-OCF_3$ 或环丙烷基；

在进一步优选实施方案中，其中， R^3 选自Cl或 $-CF_3$ ；

在进一步优选实施方案中，其中， R^3 选自卤素、任选被一个或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基；

在进一步优选实施方案中，其中， R^3 选自卤素；

在进一步优选实施方案中，其中， R^3 选自Cl。

在进一步优选实施方案中，其中， R^{b1} 每次出现时独立地为氘、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{b1} 每次出现时独立地为氘、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{b1} 每次出现时独立地为氘、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、5-6元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基所取代；杂原子独立地选自O、N，杂原子数量为1个、2个；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{b1} 每次出现时独立地为氘、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基，其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{b1} 每次出现时独立地为氘、甲基、乙基、丙基，其中甲基、乙基、丙基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中， R^{b2} 和 R^{b3} 每次出现时独立地为氘、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基，其中烷基、烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{b2} 和 R^{b3} 每次出现时独立地为氘、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基，其中烷基、烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{b2} 和 R^{b3} 每次出现时独立地为氘、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基，其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基所取代；

基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中，R^{b2}和R^{b3}每次出现时独立地为氢、甲基、乙基、丙基，其中甲基、乙基、丙基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R^{b4}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、苯基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；杂原子独立地选自O、N或S，杂原子数量为1个、2个或3个；

在进一步优选实施方案中，其中，R^{b4}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆芳基、3-8元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；杂原子独立地选自O、N，杂原子数量为1个、2个；

在进一步优选实施方案中，其中，R^{b4}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆芳基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中，R^{b4}每次出现时独立地为氢、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙烷基、环丁烷基或苯基；其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙烷基、环丁烷基或苯基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中，R^{b4}每次出现时独立地为氢、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基；其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中，R⁴和R⁵各自独立的选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{c1}、-W-SR^{c1}、-W-C(O)R^{c4}、-W-C(O)OR^{c1}、-W-OC(O)R^{c1}、-W-OC(O)OR^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}、-W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}、-W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-S(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}、-W-OS(O)₂R^{c4}、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、C₆₋₁₂芳基、4-12元杂环基、5-12元杂芳基；所述的烷基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个R^c所取代；或者R⁴和R⁵连接在相同、相邻或间隔一个原子的环原子上，并与其相连的碳或氮原子一起形成任选取代的C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、5-12元杂环基；所述任选取代是指被取代基团上的氢未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被选自R^c的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中，R⁴和R⁵各自独立的选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{c1}、-W-SR^{c1}、-W-C(O)R^{c4}、-W-C(O)OR^{c1}、-W-OC(O)R^{c1}、-W-OC(O)OR^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}、-W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}、-W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-S(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}、-W-OS(O)₂R^{c4}、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₃₋₆环烷基、C₄₋₆环烯基、C₆₋₁₂芳基、4-10元杂环基、5-12元杂芳基；所述的烷基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个R^c所取代；或者R⁴和R⁵连接在相同、相邻或间隔一个原子的环原子上，并与其相连的碳或氮原子一起形成任选取代的C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、5-12元杂环基；所述任选取代是指被取代基团上的氢未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被选自R^c的取代基所取代；杂原子独立地选自O、N或S，杂原子数量为1个、2个或3个；

在进一步优选实施方案中，其中，R⁴和R⁵各自独立的选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-W-OR^{c1}、-W-SR^{c1}、-W-C(O)R^{c4}、-W-C(O)OR^{c1}、-W-OC(O)R^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}、-W-S(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}、-W-OS(O)₂R^{c4}、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₃₋₆环烷基、C₄₋₆环烯基、C₆芳基、4-10元杂环基、5-12元杂芳基；所述的烷基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个R^c所取代；杂原子独立地选自O、N或S，杂原子数量为1个、2个或3个；

在进一步优选实施方案中，其中，R⁴和R⁵各自独立的选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-W-OR^{c1}、-W-SR^{c1}、-W-C(O)R^{c4}、-W-C(O)OR^{c1}、-W-OC(O)R^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}、-W-S(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}、-W-OS(O)₂R^{c4}、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₃₋₆环烷基、C₄₋₆环烯基、C₆芳基、4-10元杂环基、5-6元杂芳基；所述的烷基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个R^c所取代；杂原子独立地选自O、N或S，杂原子数量为1个、2个或3个；

在进一步优选实施方案中,其中, R^4 和 R^5 各自独立的选自氢、氟、卤素、-OH、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基或5-10元杂芳基;所述的烷基、环烷基、杂环基、苯基或杂芳基任选被一个或多个R^c所取代;或者 R^4 和 R^5 与之相连的碳或氮原子一起形成任选取代的C₃₋₁₀环烷基、5-12元杂环基;所述任选取代是指被取代基团上的氢未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被选自R^c的取代基所取代;杂原子独立地选自O、N或S,杂原子数量为1个、2个或3个;

在进一步优选实施方案中,其中, R^4 和 R^5 各自独立的选自氢、氟、卤素、-OH、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、4-10元杂环基、C₆₋₁₂芳基或5-6元杂芳基;所述的烷基、环烷基、杂环基、苯基或杂芳基任选被一个或多个R^c所取代;或者 R^4 和 R^5 与之相连的碳或氮原子一起形成任选取代的C₃₋₁₀环烷基、5-12元杂环基;所述任选取代是指被取代基团上的氢未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被选自R^c的取代基所取代;杂原子独立地选自O、N或S,杂原子数量为1个、2个或3个;

在进一步优选实施方案中,其中, R^4 为氢、氟、卤素、-OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、4-6元杂环基;所述烷基、烷氧基或杂环基任选被R^c所取代; R^5 选自氢、氟、卤素、-OH、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、4-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基;所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个R^c所取代;杂原子独立地选自O、N,杂原子数量为1个、2个;

在进一步优选实施方案中,其中, R^4 为氢、氟、卤素、-OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、4-6元杂环基;所述烷基、烷氧基或杂环基任选被R^c所取代; R^5 选自氢、氟、卤素、-OH、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、4-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-6元杂芳基;所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个R^c所取代;杂原子独立地选自O、N,杂原子数量为1个、2个;

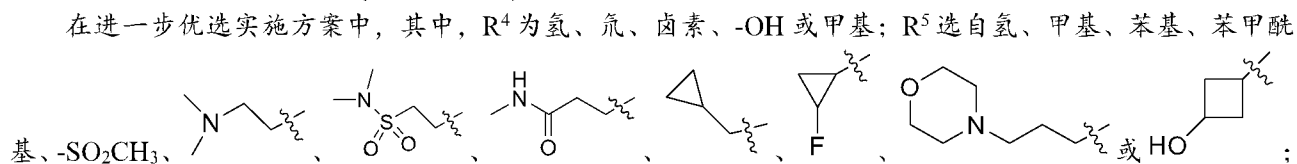
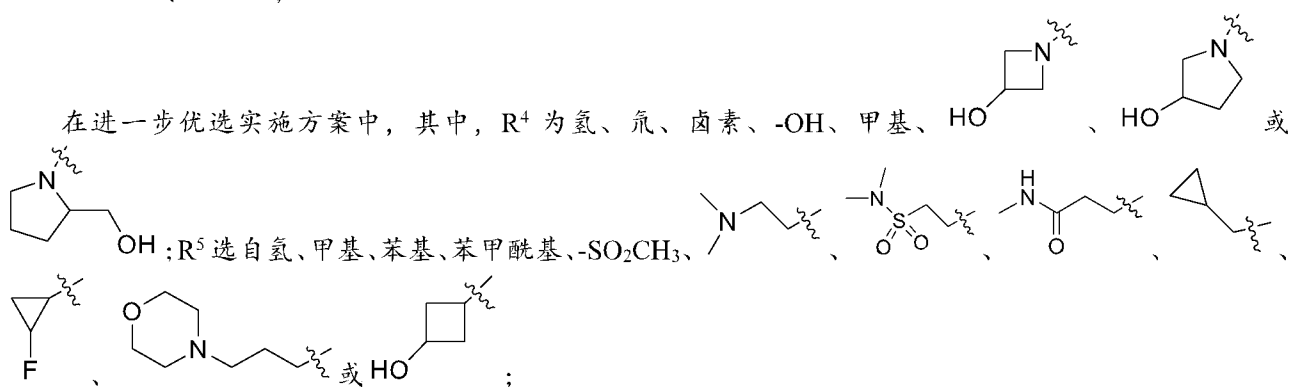
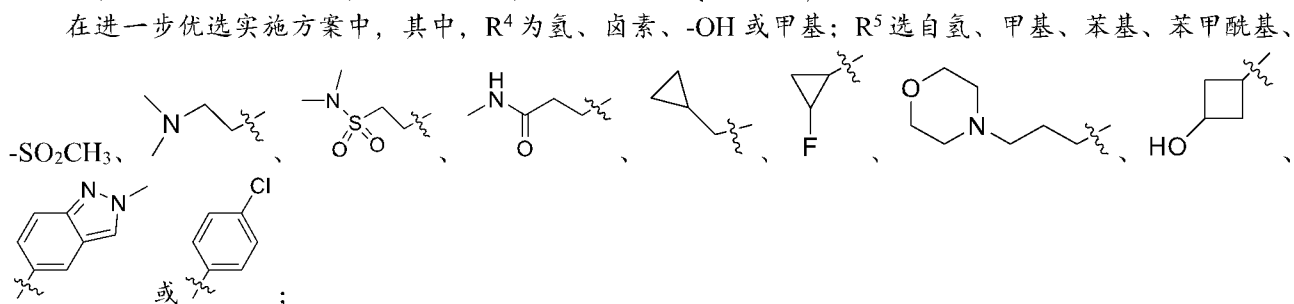
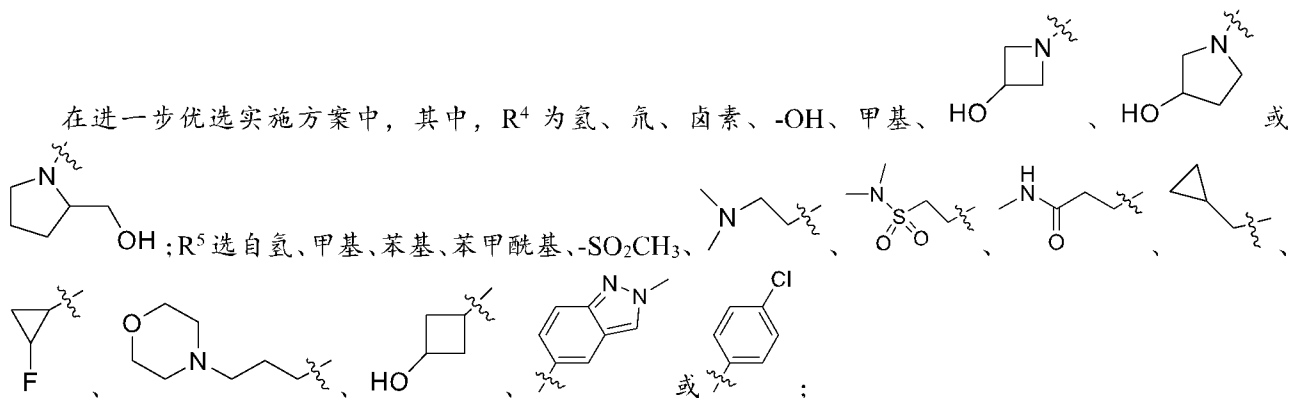
在进一步优选实施方案中,其中, R^4 为氢、氟、卤素、-OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、4-6元杂环烷基;所述的烷基、烷氧基、杂环烷基任选被一个或多个R^c所取代; R^5 选自氢、氟、卤素、-OH、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、4-6元杂环烷基、苯基或9-10元杂芳基;所述的烷基、环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基任选被一个或多个R^c所取代;

在进一步优选实施方案中,其中, R^4 为氢、氟、卤素、-OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、4-6元杂环烷基;所述的烷基、烷氧基、杂环烷基任选被一个或多个R^c所取代; R^5 选自氢、氟、卤素、-OH、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、4-6元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基;所述的烷基、环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基任选被一个或多个R^c所取代;

在进一步优选实施方案中,其中, R^4 为氢、氟、卤素、-OH、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氮杂环丁烷基或吡咯烷基;所述的甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氮杂环丁烷基或吡咯烷基任选被一个或多个R^c所取代; R^5 选自氢、氟、卤素、-OH、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并吡唑基;所述的甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并吡唑基任选被一个或多个R^c所取代;

在进一步优选实施方案中,其中, R^4 为氢、氟、卤素、-OH、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氮杂环丁烷基或吡咯烷基;所述的甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氮杂环丁烷基或吡咯烷基任选被一个或多个R^c所取代; R^5 选自氢、氟、卤素、-OH、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基;所述的甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基任选被一个或多个R^c所取代;

在进一步优选实施方案中,其中, R^4 为氢、卤素、-OH、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、氮杂环丁烷基或吡咯烷基;所述的甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、氮杂环丁烷基或吡咯烷基任选被一个或多个R^c所取代; R^5 选自氢、卤素、-OH、-C₁₋₃亚烷基-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-C₁₋₃亚烷基-NR^{c2}R^{c3}、-C₁₋₃亚烷基-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-C(O)R^{c4}、-S(O)₂R^{c4}、甲基、乙基、苯基、环丙基、环丁基、苯基、吡啶基、苯并吡唑基;所述的甲基、乙基、苯基、环丙基、环丁基、苯基、吡啶基、苯并吡唑基任选被一个或多个R^c所取代;



在进一步优选实施方案中，其中， R^4 为氢； R^5 选自氢、 C_{1-6} 烷基、任选被一个或多个 R^c 取代的苯基、9-10 元双环杂芳基；

在进一步优选实施方案中，其中， R^4 为氢； R^5 选自氢、 C_{1-4} 烷基、任选被一个或多个卤素、-OH、 C_{1-4} 烷基取代的苯基、9-10 元双环杂芳基；

在进一步优选实施方案中，其中， R^4 为氢； R^5 选自氢、 C_{1-4} 烷基、任选被一个或多个 -F、-Cl、-Br、-OH、甲基、乙基、正丙基、异丙基取代的苯基、9-10 元双环杂芳基；所述杂芳基中的杂原子选自 N，杂原子数量为 1 个、2 个、3 个。

在进一步优选实施方案中，其中， R^c 独立地选自氟、卤素、胍、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{c1}、-W-SR^{c1}、-W-C(O)R^{c4}、-W-C(O)OR^{c1}、-W-OC(O)R^{c1}、-W-OC(O)OR^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}、-W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}、-W-NR^{c2}C(O)OR^{c1}、-W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-S(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}、-W-OS(O)₂R^{c4}、-W-NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{c3}、-W-OS(O)₂NR^{c2}R^{c3}、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-12} 芳基、3-12 元杂环基、5-16 元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氟、卤素、氧代基、胍、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^c 独立地选自氟、卤素、胍、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{c1}、

$-W-SR^{c1}$ 、 $-W-C(O)R^{c4}$ 、 $-W-C(O)OR^{c1}$ 、 $-W-OC(O)R^{c1}$ 、 $-W-OC(O)OR^{c1}$ 、 $-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}$ 、 $-W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}$ 、 $-W-NR^{c2}C(O)OR^{c1}$ 、 $-W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-S(O)R^{c4}$ 、 $-W-S(O)_2R^{c4}$ 、 $-W-SO_2NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-NR^{c2}S(O)_2R^{c4}$ 、 $-W-OS(O)_2R^{c4}$ 、 $-W-NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-OS(O)_2NR^{c2}R^{c3}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-12} 芳基、3-12元杂环基、5-16元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、胍、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^c 独立地选自氘、卤素、胍、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-W-OR^{c1}$ 、 $-W-SR^{c1}$ 、 $-W-C(O)R^{c4}$ 、 $-W-C(O)OR^{c1}$ 、 $-W-OC(O)R^{c1}$ 、 $-W-OC(O)OR^{c1}$ 、 $-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}$ 、 $-W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}$ 、 $-W-NR^{c2}C(O)OR^{c1}$ 、 $-W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-S(O)R^{c4}$ 、 $-W-S(O)_2R^{c4}$ 、 $-W-SO_2NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-NR^{c2}S(O)_2R^{c4}$ 、 $-W-OS(O)_2R^{c4}$ 、 $-W-NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-OS(O)_2NR^{c2}R^{c3}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、3-12元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、胍、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^c 独立地选自氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-W-OR^{c1}$ 、 $-W-SR^{c1}$ 、 $-W-C(O)R^{c4}$ 、 $-W-C(O)OR^{c1}$ 、 $-W-OC(O)R^{c1}$ 、 $-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}$ 、 $-W-S(O)_2R^{c4}$ 、 $-W-SO_2NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-NR^{c2}S(O)_2R^{c4}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、4-8元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-8元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、胍、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^c 独立地选自氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-W-OR^{c1}$ 、 $-W-SR^{c1}$ 、 $-W-C(O)R^{c4}$ 、 $-W-C(O)OR^{c1}$ 、 $-W-OC(O)R^{c1}$ 、 $-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}$ 、 $-W-S(O)_2R^{c4}$ 、 $-W-SO_2NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-NR^{c2}S(O)_2R^{c4}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、4-8元杂环基、 C_6 芳基、5-6元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、胍、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基所取代；杂原子独立地选自O、N，杂原子数量为1个、2个；

在进一步优选实施方案中，其中， R^c 独立地选自氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-W-OR^{c1}$ 、 $-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-SO_2NR^{c2}R^{c3}$ 、 C_{1-4} 烷基、4-8元杂环基；所述的杂环基任选被一个或多个选自氘、卤素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基所取代；杂原子独立地选自O、N，杂原子数量为1个、2个；

在进一步优选实施方案中，其中， R^c 独立地选自氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-W-OR^{c1}$ 、 $-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-NR^{c2}R^{c3}$ 、 $-W-SO_2NR^{c2}R^{c3}$ 、4-8元杂环基；所述的杂环基任选被一个或多个选自氘、卤素、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基所取代；杂原子独立地选自O、N，杂原子数量为1个、2个；

在进一步优选实施方案中，其中， R^c 独立地选自-F、-Cl、-Br、 $-CH_2-OH$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、吗啉基、甲基、乙基、正丙基、异丙基；

在进一步优选实施方案中，其中， R^c 独立地选自-F、-Cl、-Br、 $-CH_2-OH$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、吗啉基。

在进一步优选实施方案中，其中， R^{c1} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{c1} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{c1} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、5-6元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基所取代；杂原子独立地选自O、N，杂原子数量为1个、2个；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{c1} 每次出现时独立地为氢、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基，其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{c1} 每次出现时独立地为氢、甲基、乙基、丙基，其中甲基、乙基、丙基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中， R^{c2} 和 R^{c3} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基，其中烷基、烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{c2} 和 R^{c3} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基，其中烷基、烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{c2} 和 R^{c3} 每次出现时独立地为氢、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基，其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{c2} 和 R^{c3} 每次出现时独立地为氢、甲基、乙基、丙基，其中甲基、乙基、丙基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中， R^{c4} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-10 元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{c4} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、3-8 元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基的取代基所取代；杂原子独立地选自 O、N，杂原子数量为 1 个、2 个；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{c4} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中， R^{c4} 每次出现时独立地为氢、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙烷基、环丁烷基或苯基；其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙烷基、环丁烷基或苯基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

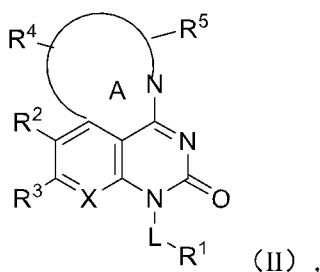
在进一步优选实施方案中，其中， R^{c4} 每次出现时独立地为氢、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基；其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代。

在进一步优选实施方案中，其中，W 选自键、 C_{1-3} 亚烷基，所述的亚烷基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中，W 选自键、 C_{1-3} 亚烷基，所述的亚烷基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代；

在进一步优选实施方案中，其中，W 选自键、亚甲基或亚乙基，所述的亚甲基或亚乙基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代。

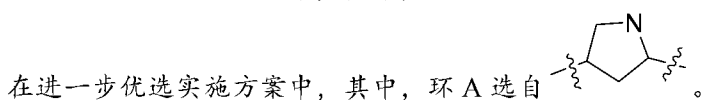
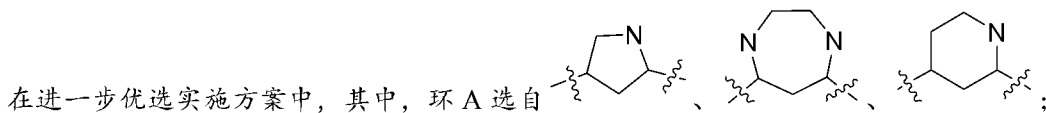
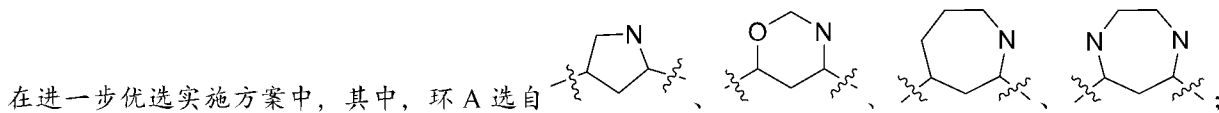
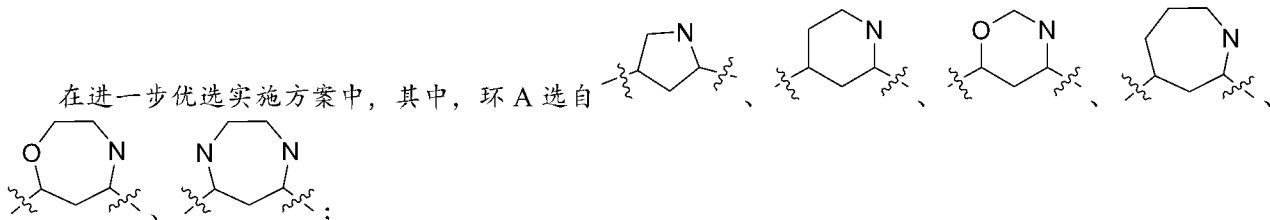
第二方面，本发明提供一种式(II)所示的化合物，或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐：



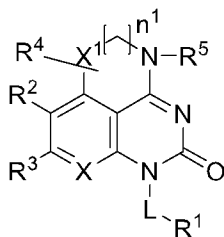
其中，环 A 为 5-12 元杂芳环或 5-12 元杂环基； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、L 和 X 定义同本发明式(I)所示化合物所述。

在进一步优选实施方案中，其中，L 为键。

在进一步优选实施方案中，其中，R⁵取代位置为环上的N原子。



第三方面，本发明提供一种式(III)所示的化合物，或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其具有如下结构：



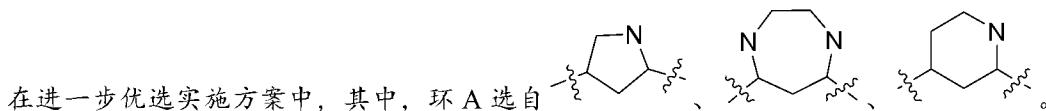
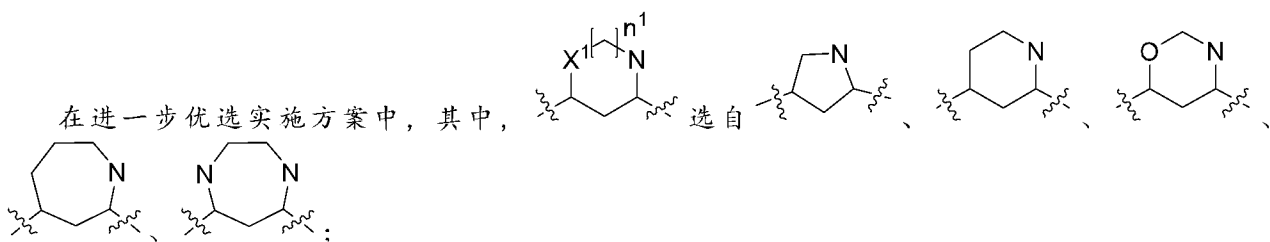
(III)

其中X¹选自C、N、O或S；n¹选自0、1、2、3；R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、L和X的定义如本发明式(I)所示化合物所述。

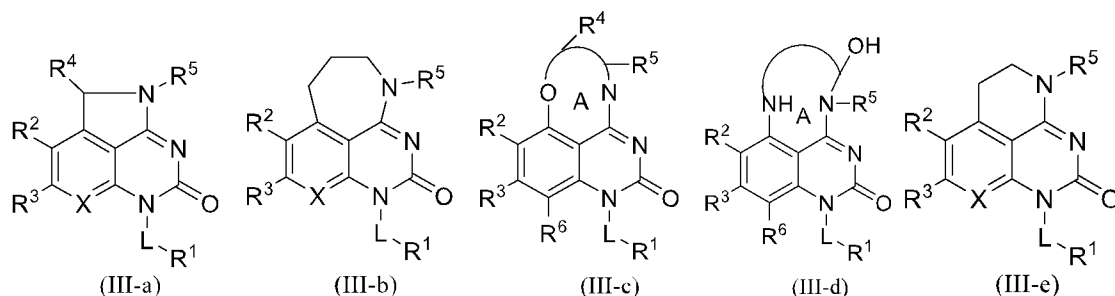
在进一步优选实施方案中，其中n¹选自0、1或2；

在进一步优选实施方案中，其中L选自键；

在进一步优选实施方案中，其中X¹选自C、N或O；



第四方面，本发明提供一种式(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d)或(III-e)所示的化合物，或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其具有如下结构：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、L 和 X 的定义如式(I)所示化合物所述。

在进一步优选实施方案中，其中 L 选自键；

在进一步优选实施方案中，其中，式 (III-c) 中 R^5 取代位置为环上的 N 原子。

在进一步优选实施方案中，其中环 A 选自 ；
 在进一步优选实施方案中，其中 X 选自 N 或 CH；
 在进一步优选实施方案中，其中 L 为键；
 在进一步优选实施方案中，其中， R^3 选自 -Cl 或 -CF₃；
 在进一步优选实施方案中，其中， R^2 选自氢；
 在进一步优选实施方案中，其中， R^6 选自氢；

在进一步优选实施方案中，其中， R^4 为氢； R^5 选自氢、甲基、苯基、 或 ；
 在进一步优选实施方案中，其中， R^1 选自任被一个或多个 R^a 所取代的吡啶基；
 在进一步优选实施方案中，其中， R^a 每次出现时独立地选自 Cl、甲基、甲氧基；

在进一步优选实施方案中，其中， R^1 选自 。

第五方面，本发明提供一种式 (III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d) 或 (III-e) 所示化合物的阻转异构体或其阻转异构体的药学上可接受的盐：

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、L 和 X 如上述式(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d) 或 (III-e) 所示化合物所述，其中 L 为键、 R^1 至少被一个 R^a 所取代。

阻转异构体是由单键轴的受阻旋转产生的立体异构体，其中旋转壁垒足够高，以允许单个旋转异构体的分离。(LaPlante et al., J. Med. Chem., 54:7005(2011))。式(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d) 或 (III-e) 化合物，其中 R^1 被一个或多个 R^a 所取代，在喹唑啉酮环与基团 R^1 之间的键处具有手性轴(stereogenic axis)。由于在通过该键上连接的环上的取代的不对称性质，并且由于由空间位阻引起的该键的受限旋转，此类化合物可形成旋转异构体。因此，这些式(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d) 或 (III-e) 化合物可形成两种旋转异构体，所述旋转异构体在某些情况下，诸如在手性固定相上的色谱，可分离成单独阻转异构体。

在进一步优选实施方案中，式(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d) 或 (III-e) 化合物可作为两种阻转异构体的混合物或作为单一阻转异构体提供。在环境和生理温度下，在溶液中是可分离和稳定的。阻转异构体的绝对空间结构可通过单晶 X 射线晶体学来确定。

在进一步优选实施方案中，式(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d) 或 (III-e) 化合物可作为单独阻转异构体或作为包含任意比例的式(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d) 或 (III-e) 的两种阻转异构体的混合物提供。

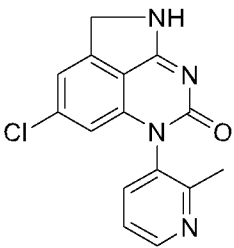
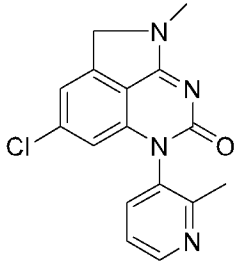
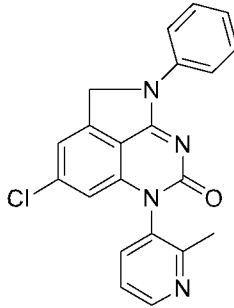
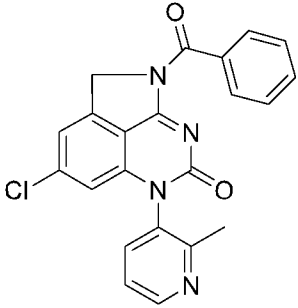
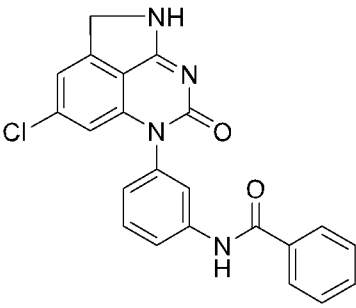
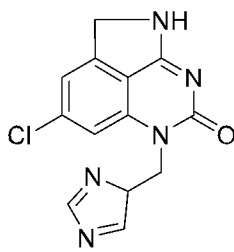
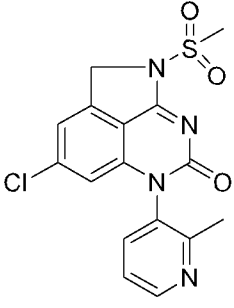
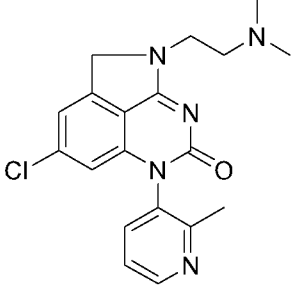
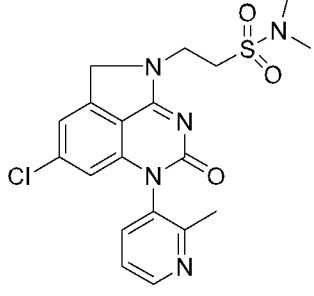
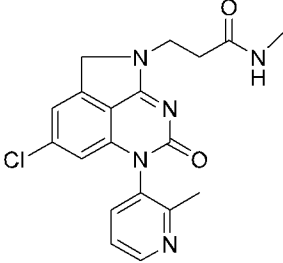
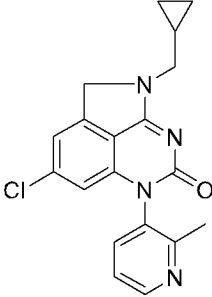
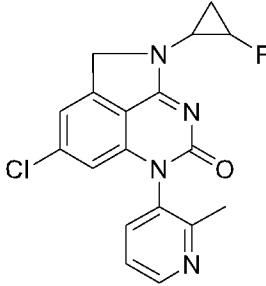
在进一步优选实施方案中，式(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d) 或 (III-e) 化合物或其盐，其中仅提供一种阻转异构体，或者其中仅提供一种与少量其它阻转异构体混合的阻转异构体。如果未归属绝对构型，则在特定条件下在手性固定相上进行色谱期间，所提供的阻转异构体可通过相对于另一阻转异构体的洗脱顺序来定义。

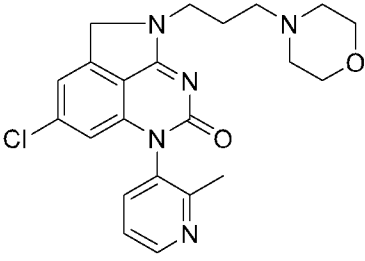
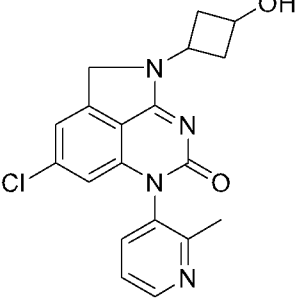
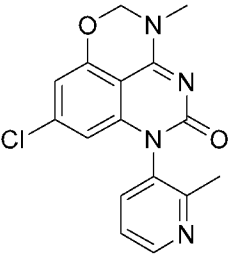
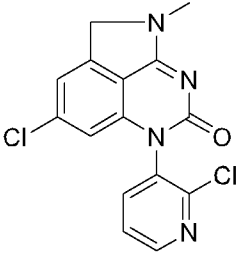
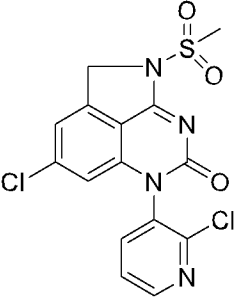
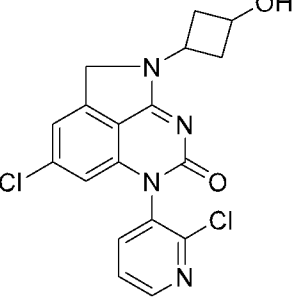
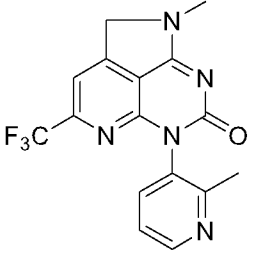
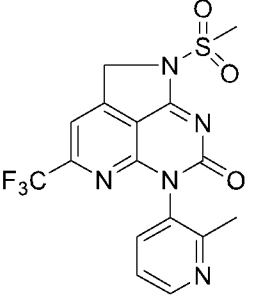
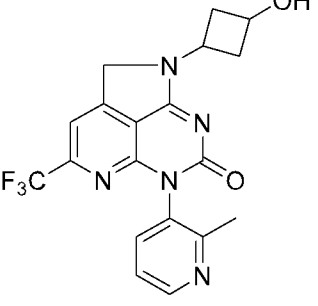
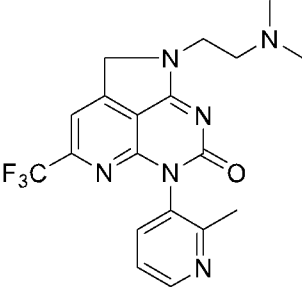
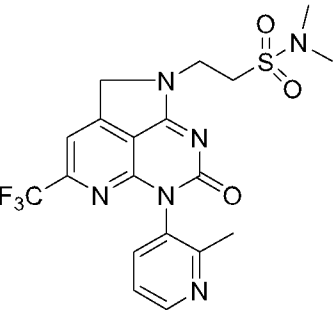
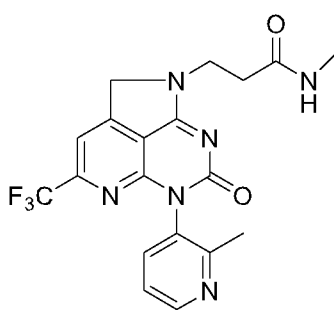
在进一步优选实施方案中，式(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d) 或 (III-e) 化合物的阻转异构体，

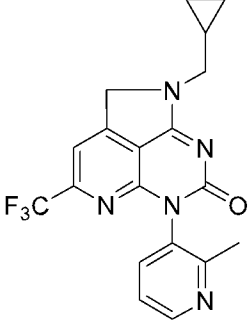
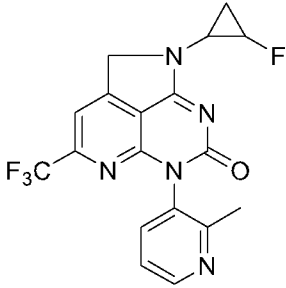
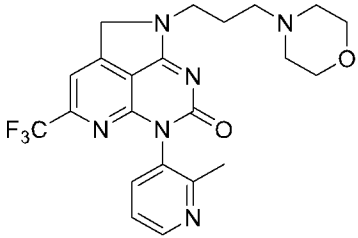
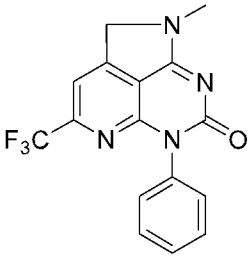
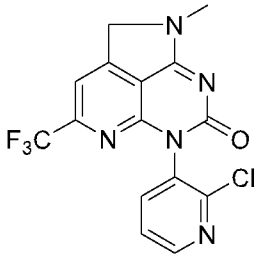
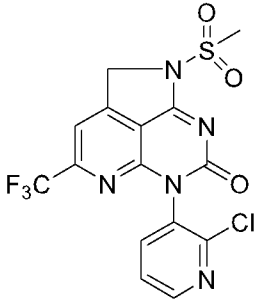
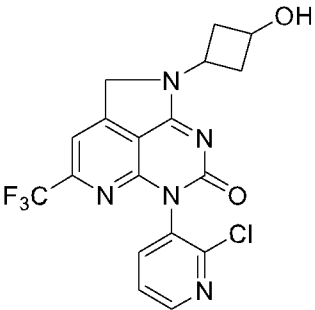
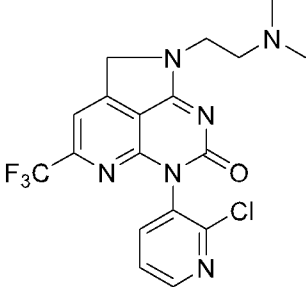
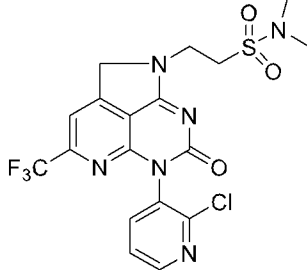
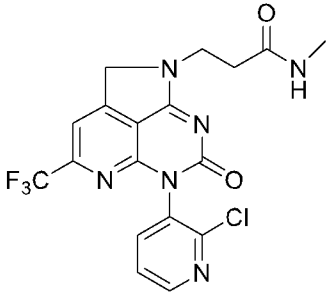
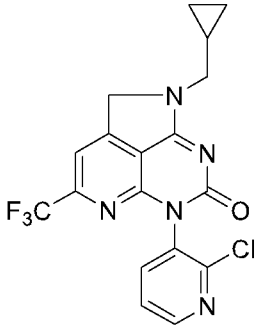
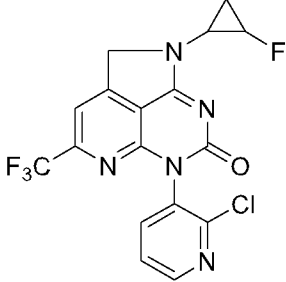
其中可提供基本上不含其互补阻转异构体的每种式(III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d)或(III-e)的阻转异构体化合物。本发明使用的“基本上不含”是指提供具有至少95%阻转异构体纯度,优选至少99%阻转异构体纯度,更优选至少99.5%阻转异构体纯度的式(I)化合物。

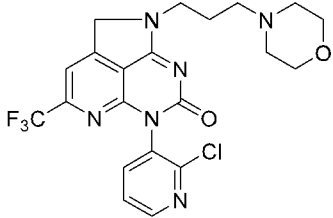
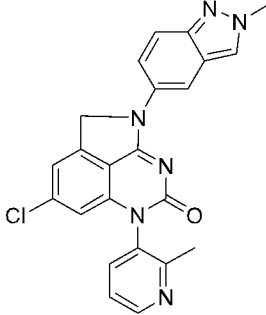
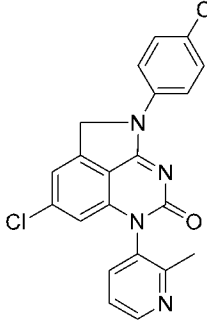
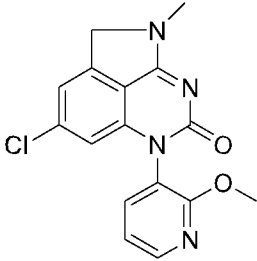
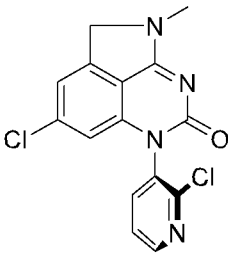
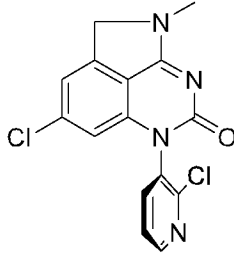
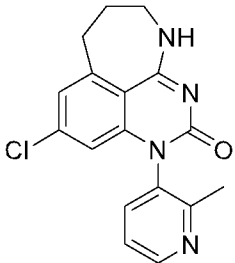
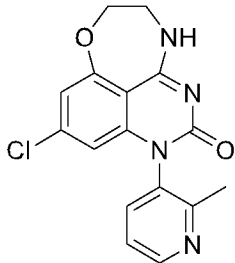
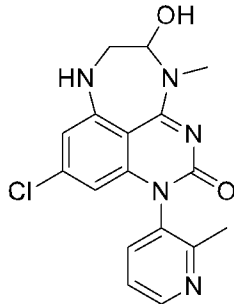
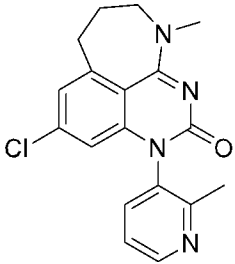
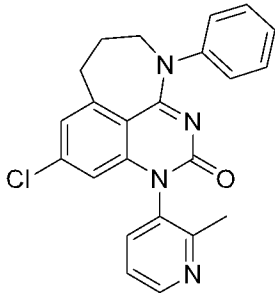
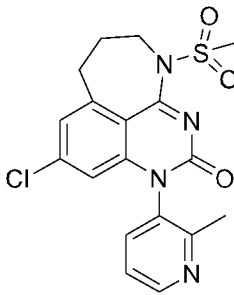
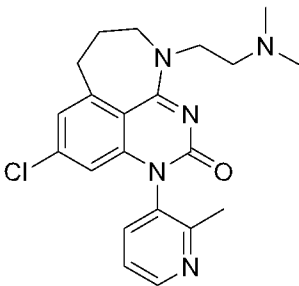
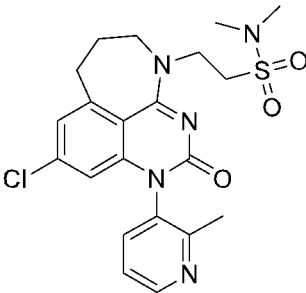
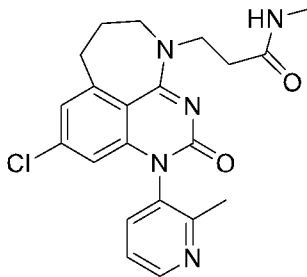
在符合本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

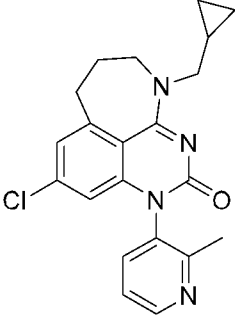
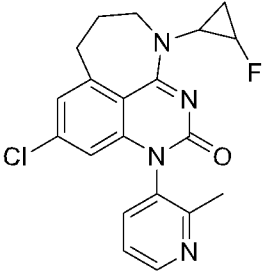
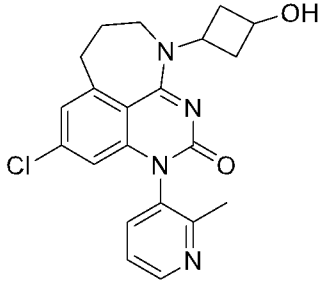
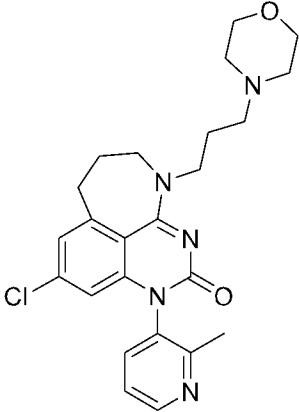
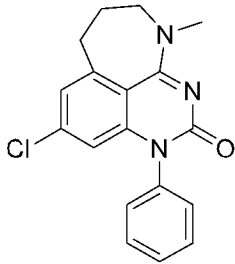
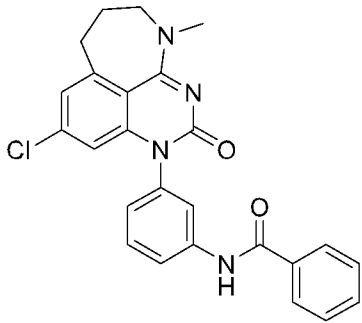
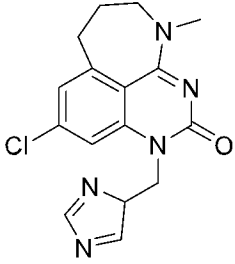
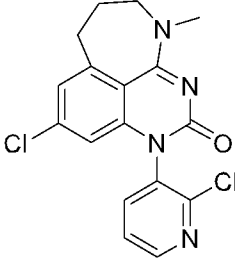
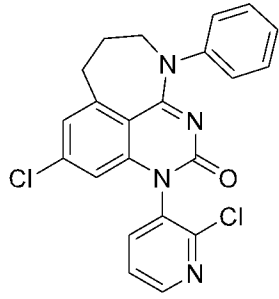
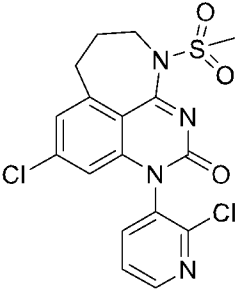
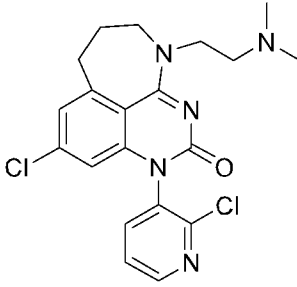
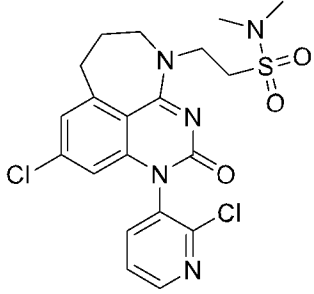
优选地,本发明提供的化合物或其互变异构体、立体异构体、阻转异构体或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物具有如下结构:

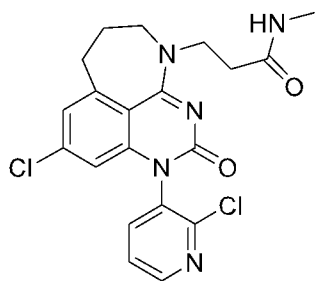
| 化合物结构式及编号 | 化合物结构式及编号 | 化合物结构式及编号 |
|---|---|---|
|  <p>A1</p> |  <p>A2</p> |  <p>A3</p> |
|  <p>A4</p> |  <p>A5</p> |  <p>A6</p> |
|  <p>A7</p> |  <p>A8</p> |  <p>A9</p> |
|  <p>A10</p> |  <p>A11</p> |  <p>A12</p> |

| | | |
|---|---|---|
|  <p>A13</p> |  <p>A14</p> |  <p>A15</p> |
|  <p>A16</p> |  <p>A17</p> |  <p>A18</p> |
|  <p>A19</p> |  <p>A20</p> |  <p>A21</p> |
|  <p>A22</p> |  <p>A23</p> |  <p>A24</p> |

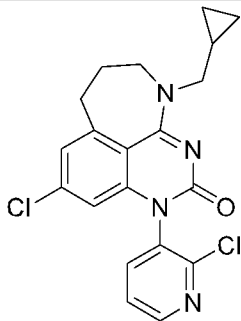
| | | |
|---|---|---|
|  <p>A25</p> |  <p>A26</p> |  <p>A27</p> |
|  <p>A28</p> |  <p>A29</p> |  <p>A30</p> |
|  <p>A31</p> |  <p>A32</p> |  <p>A33</p> |
|  <p>A34</p> |  <p>A35</p> |  <p>A36</p> |

| | | |
|--|--|--|
|  <p>A37</p> |  <p>A38</p> |  <p>A39</p> |
|  <p>A40</p> |  |  |
|  <p>B1</p> |  <p>B2</p> |  <p>B3</p> |
|  <p>B4</p> |  <p>B5</p> |  <p>B6</p> |
|  <p>B7</p> |  <p>B8</p> |  <p>B9</p> |

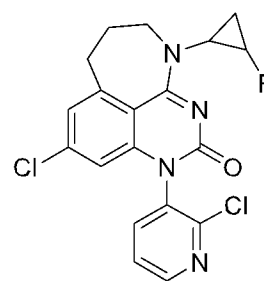
| | | |
|---|---|---|
|  <p>B10</p> |  <p>B11</p> |  <p>B12</p> |
|  <p>B13</p> |  <p>B14</p> |  <p>B15</p> |
|  <p>B16</p> |  <p>B17</p> |  <p>B18</p> |
|  <p>B19</p> |  <p>B20</p> |  <p>B21</p> |



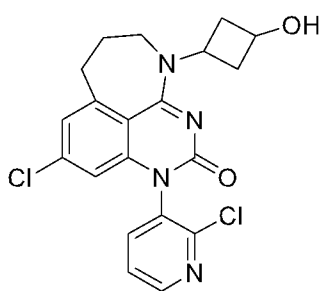
B22



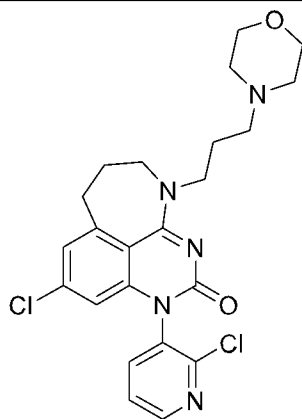
B23



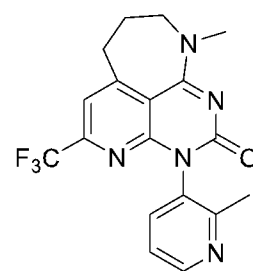
B24



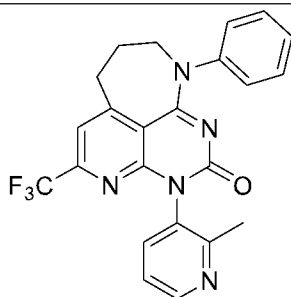
B25



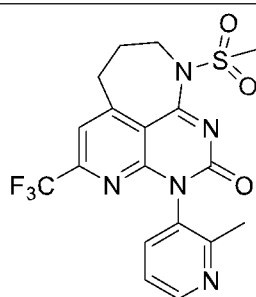
B26



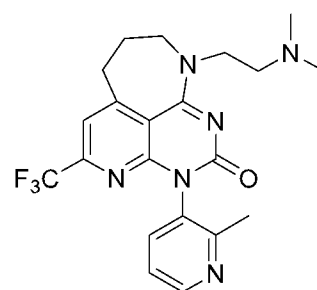
B27



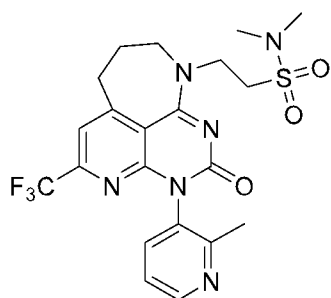
B28



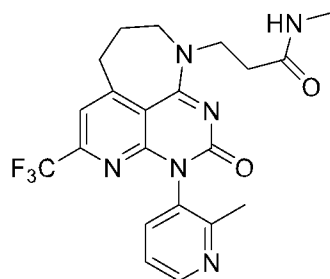
B29



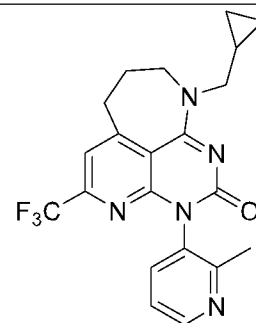
B30



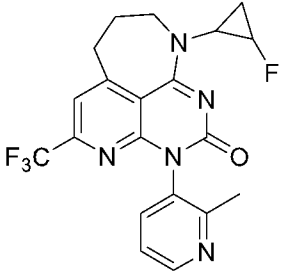
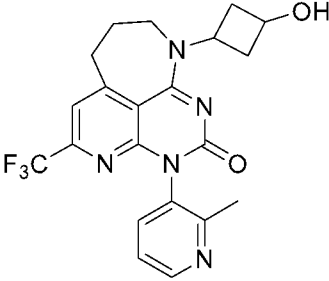
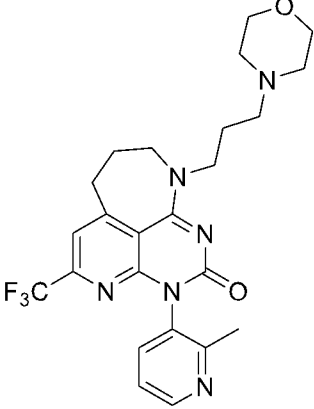
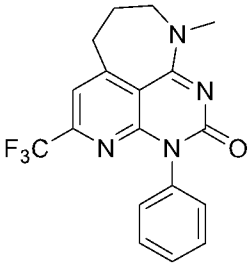
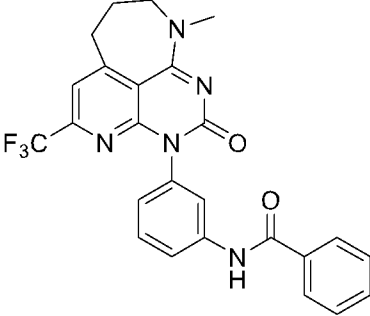
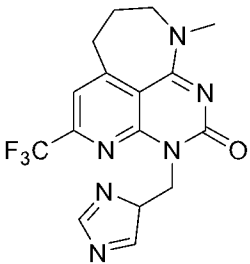
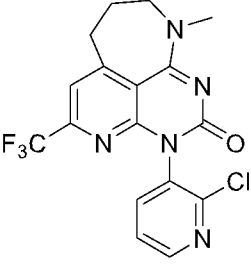
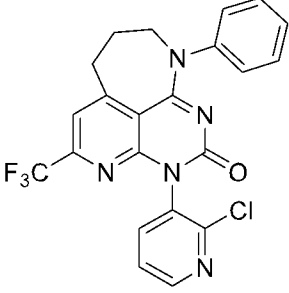
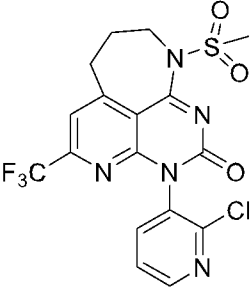
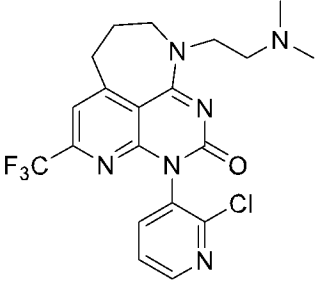
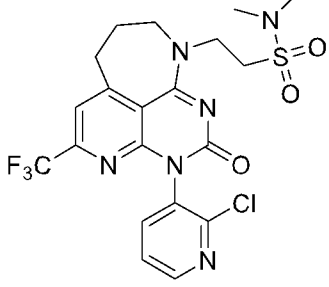
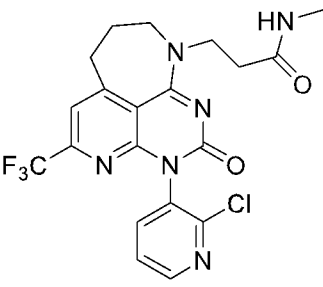
B31

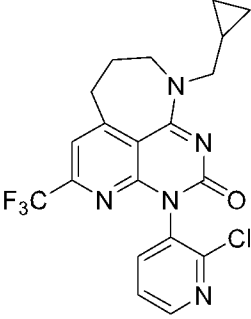
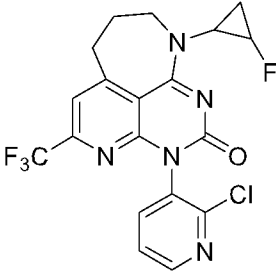
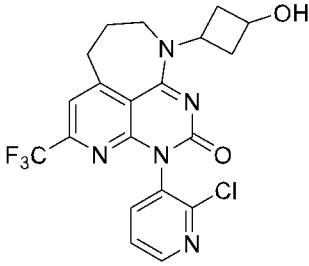
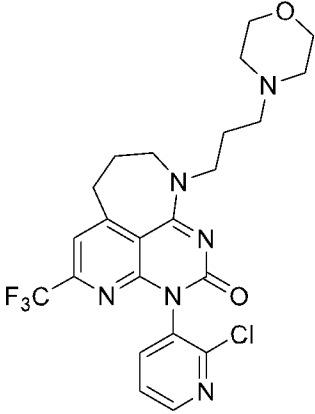
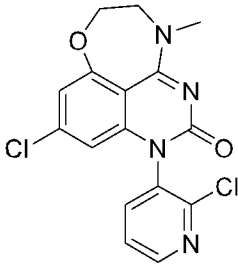
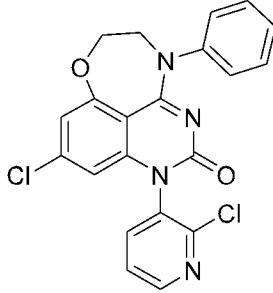
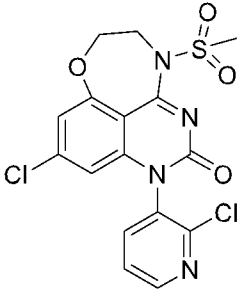
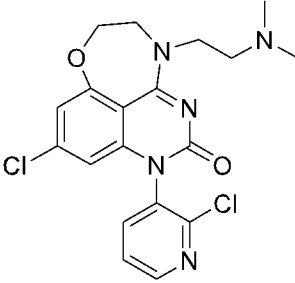
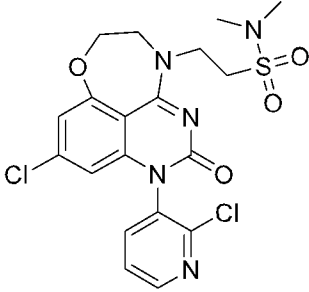
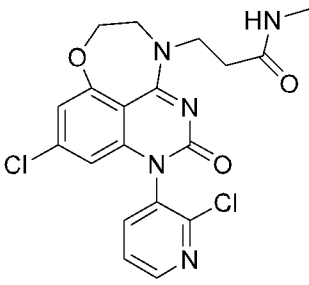
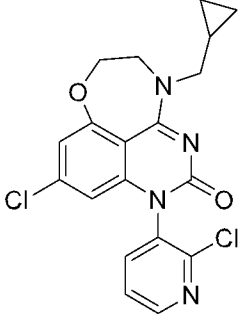
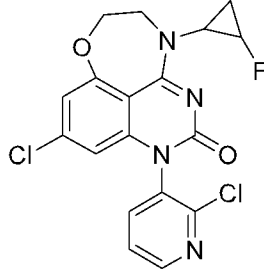


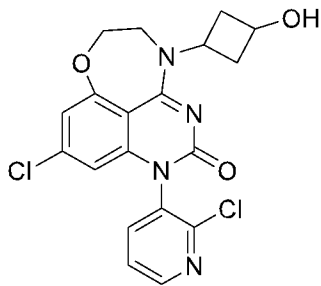
B32



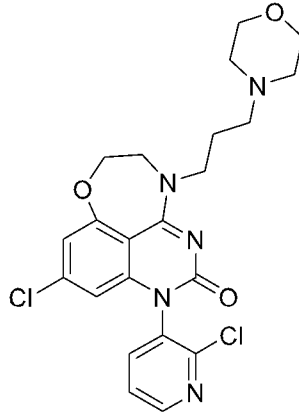
B33

| | | |
|---|---|---|
|  <p>B34</p> |  <p>B35</p> |  <p>B36</p> |
|  <p>B37</p> |  <p>B38</p> |  <p>B39</p> |
|  <p>B40</p> |  <p>B41</p> |  <p>B42</p> |
|  <p>B43</p> |  <p>B44</p> |  <p>B45</p> |

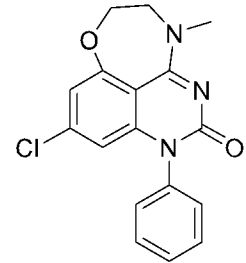
| | | |
|---|---|---|
|  <p>B46</p> |  <p>B47</p> |  <p>B48</p> |
|  <p>B49</p> |  <p>B50</p> |  <p>B51</p> |
|  <p>B52</p> |  <p>B53</p> |  <p>B54</p> |
|  <p>B55</p> |  <p>B56</p> |  <p>B57</p> |



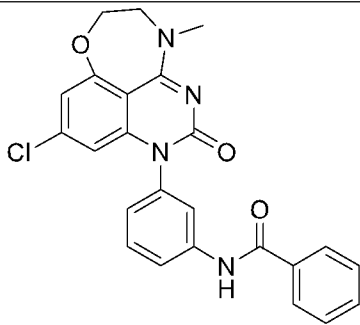
B58



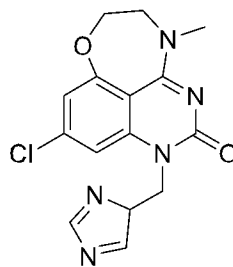
B59



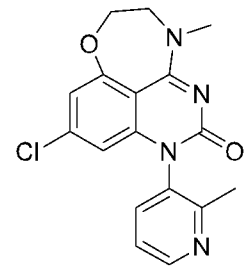
B60



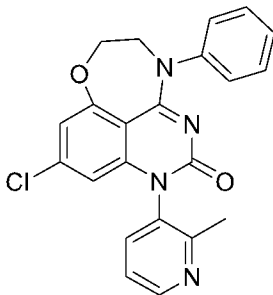
B61



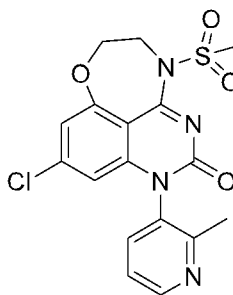
B62



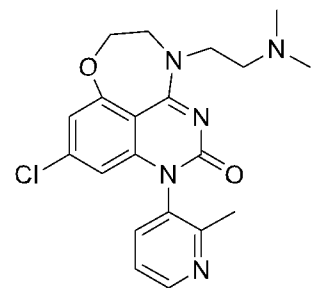
B63



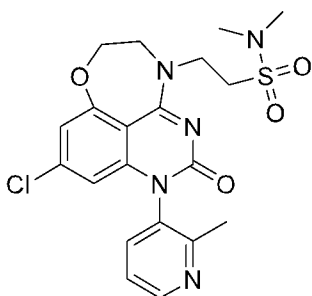
B64



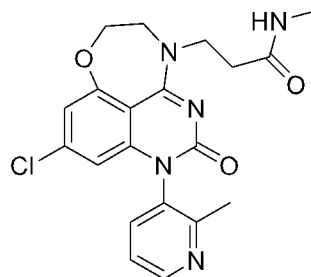
B65



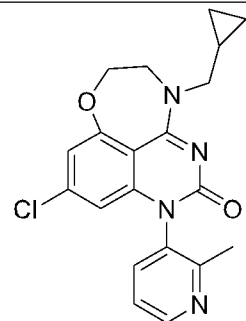
B66



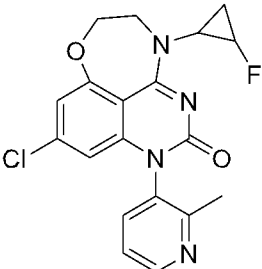
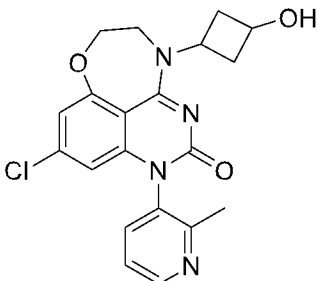
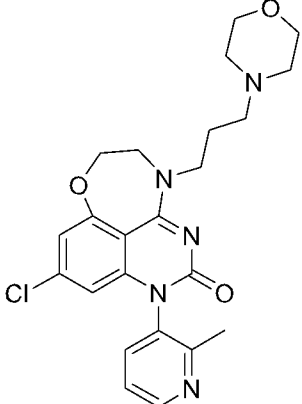
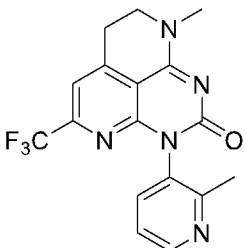
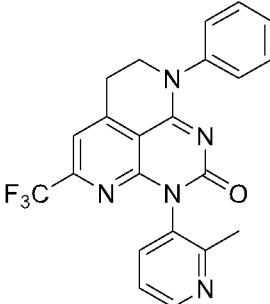
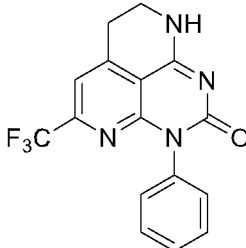
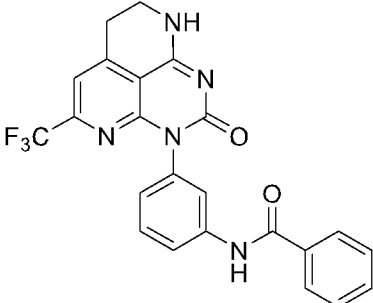
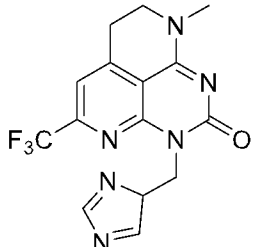
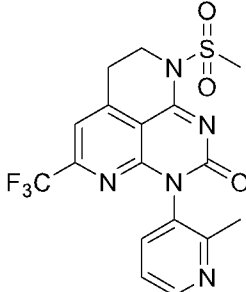
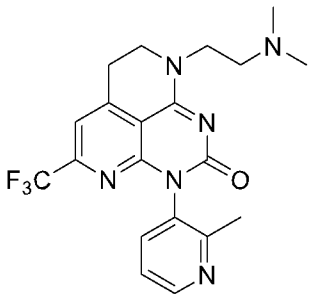
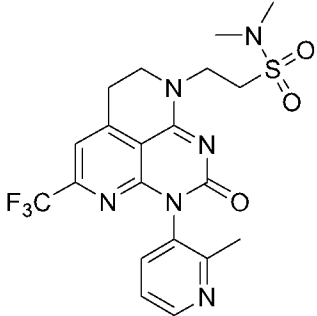
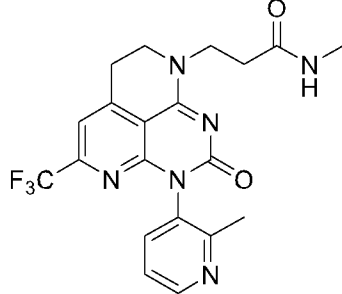
B67

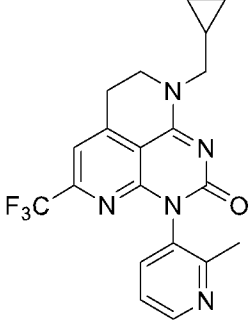
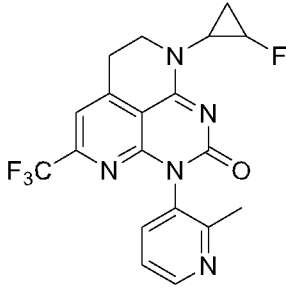
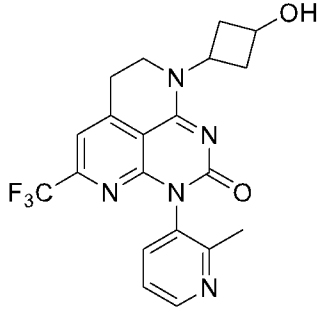
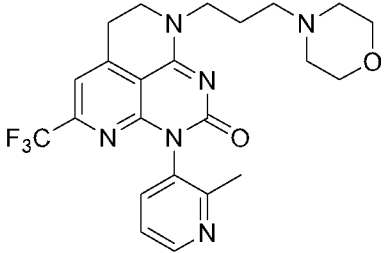
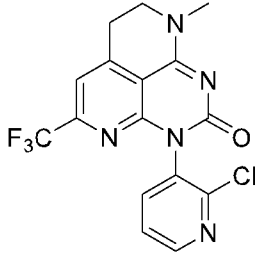
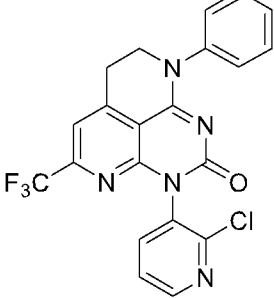
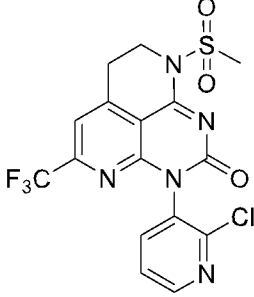
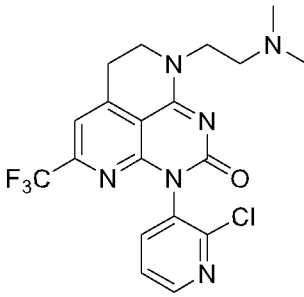
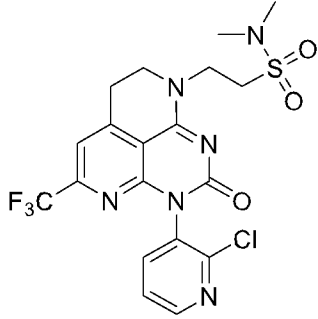
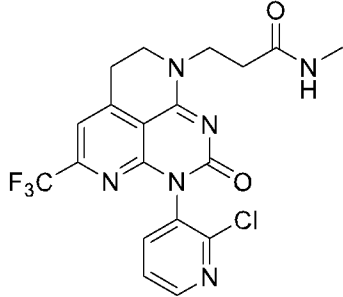
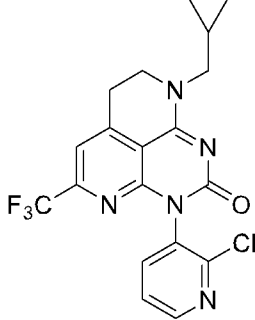
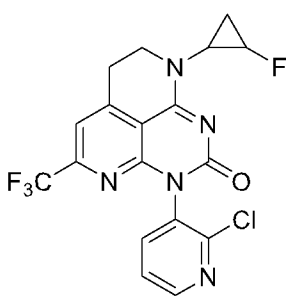


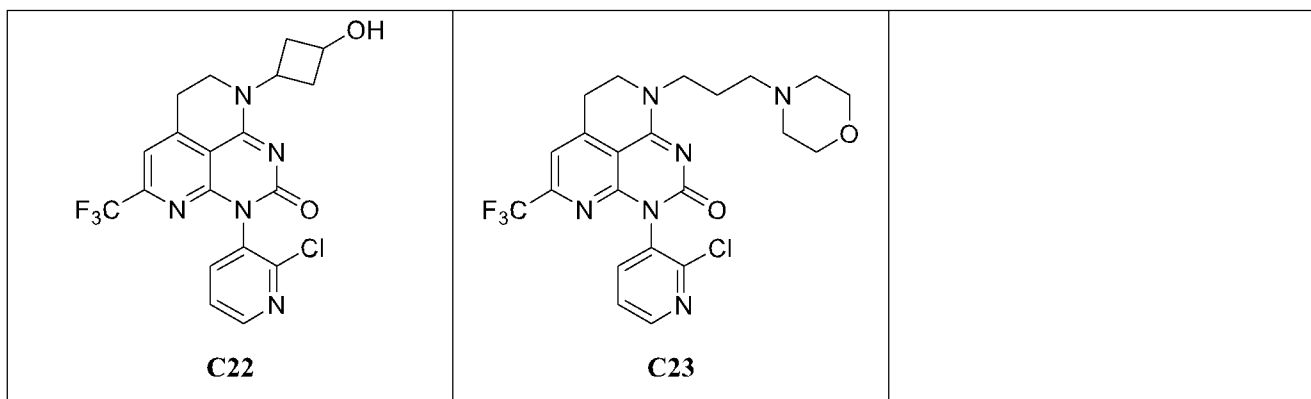
B68



B69

| | | |
|--|--|--|
|  <p>B70</p> |  <p>B71</p> |  <p>B72</p> |
|  <p>C1</p> |  <p>C2</p> |  <p>C3</p> |
|  <p>C4</p> |  <p>C5</p> |  <p>C6</p> |
|  <p>C7</p> |  <p>C8</p> |  <p>C9</p> |

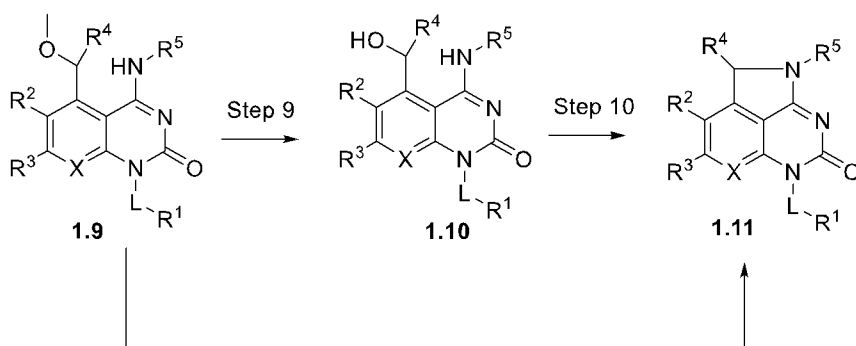
| | | |
|---|---|---|
|  <p>C10</p> |  <p>C11</p> |  <p>C12</p> |
|  <p>C13</p> |  <p>C14</p> |  <p>C15</p> |
|  <p>C16</p> |  <p>C17</p> |  <p>C18</p> |
|  <p>C19</p> |  <p>C20</p> |  <p>C21</p> |



第六方面，本发明目的还包括提供制备上述通式所示化合物或其互变异构体、立体异构体、或其药学上可接受的盐的方法。

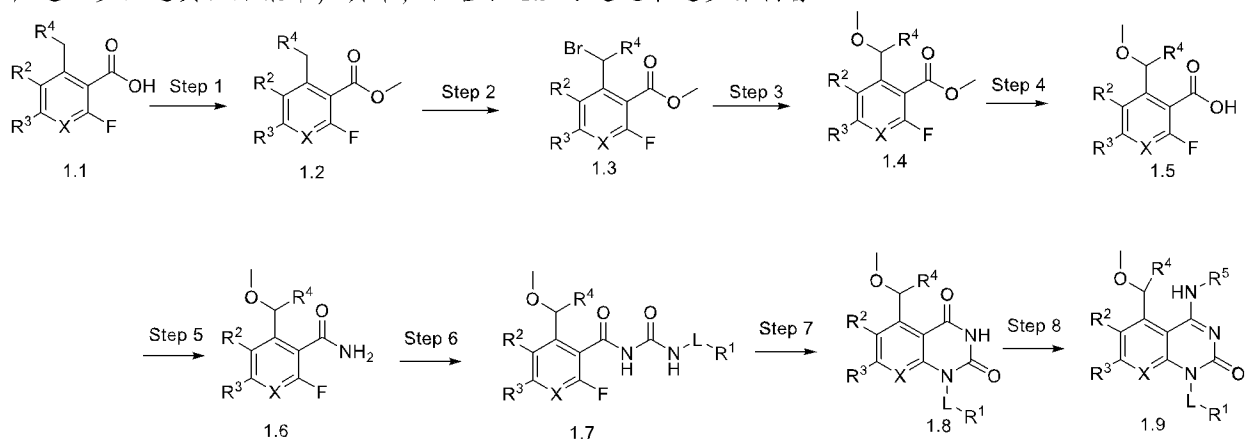
所述方法例如可以使用下述方案中示出的方法来制备。

方法一：



1.9 脱去甲氧基的甲基得到中间体 1.10，最后发生关环反应得到目标化合物 1.11。或者中间体 1.9 脱去甲基保护基的同时发生原位关环反应得到目标化合物 1.11。

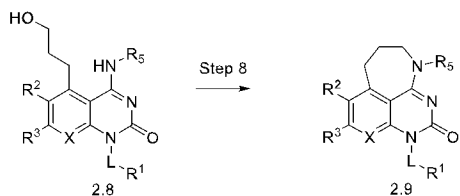
在进一步优选实施方案中，其中，化合物 1.9 可通过下述步骤制备：



以氟代的芳基甲酸 (1.1) 为起始原料，与甲醇成酯得到中间体 1.2，接着在芳香环的苄位进行溴代反应获得中间体 1.3，然后用甲氧基取代溴原子得到化合物 1.4，在碱性条件下发生酯解反应得到含羧基的中间体 1.5，然后将羧基转化为酰胺得到中间体 1.6，接着在草酰氯的作用下，与 R^1-L-NH_2 作用得到中间体 1.7，随后在碱性条件下进行关环反应得到中间体 1.8，1.8 与三氯氧磷作用，然后与 R^5NH_2 反应得到中间体 1.9。

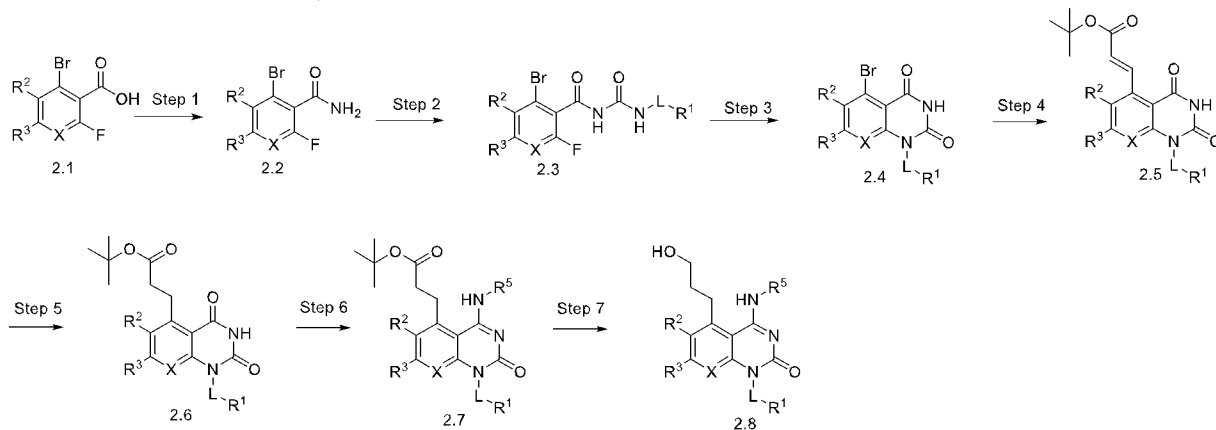
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、L 和 X 如式(III-a)所示化合物所述。

方法二：



2.8 在甲基磺酰氯的作用下关环得到目标化合物 2.9。

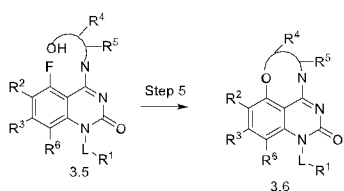
在进一步优选实施方案中，其中，化合物 2.8 可通过下述步骤制备：



以氟代和溴代的芳基甲酸 (2.1) 为起始原料，将羧酸转变为酰胺中间体 2.2，接着在草酰氯的作用下，与 R^1-L-NH_2 作用得到中间体 2.3，接着在碱性条件下进行关环反应得到中间体 2.4，2.4 与丙烯酸异丁酯发生 Heck 反应得到化合物 2.5，然后用硼氢化钠还原双键得到中间体 2.6，接着与三氯氧磷作用，随后加入 R_5NH_2 获得中间体 2.7，接着用氯化铝锂还原得到含羟基的中间体 2.8。

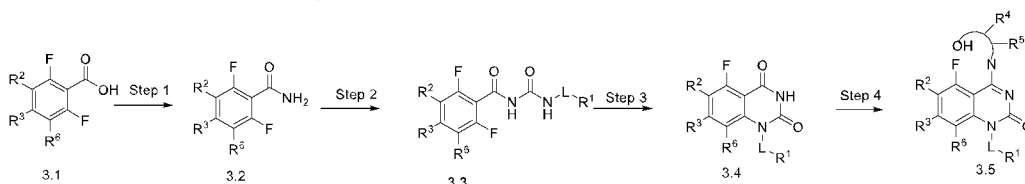
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 L 和 X 如式(III-b)所示化合物所述。

方法三：



3.5 在碱性条件下发生取代反应得到目标化合物 3.6。

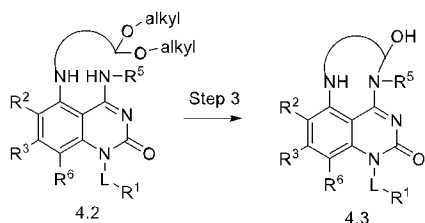
在进一步优选实施方案中，其中，化合物 3.5 可通过下述步骤制备：



以取代的 2,6-二氟苯甲酸 (3.1) 为起始原料，将羧酸转变为酰胺中间体 3.2，接着在草酰氯的作用下，与 R^1-L-NH_2 作用得到中间体 3.3，接着在碱性条件下进行关环反应得到中间体 3.4，3.4 与三氯氧磷作用，随后加入末端羟基取代的胺类化合物得到中间体 3.5。

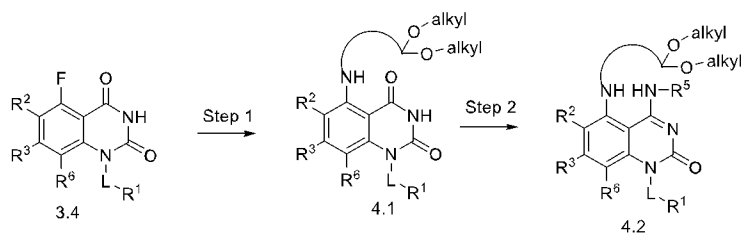
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 L 如式(III-c)所示化合物所述。

方法四：



4.2 在酸性条件下脱去烷基并发生关环反应得到目标化合物 4.3。

在进一步优选实施方案中，其中，化合物 4.2 可通过下述步骤制备：

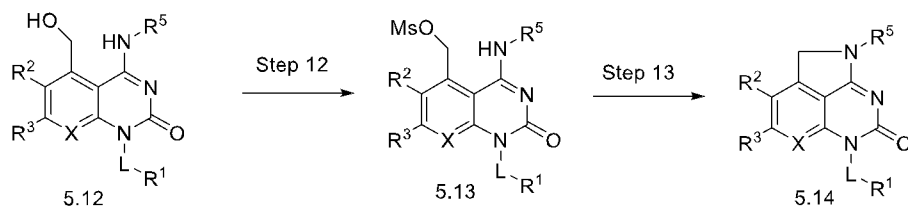


其中 alkyl 代表 C₁₋₆ 烷基。

以 3.4 为起始原料，与末端胺基取代的缩醛发生取代反应得到中间体 4.1，然后与三氯氧磷作用，随后加入胺类化合物得到中间体 4.2。

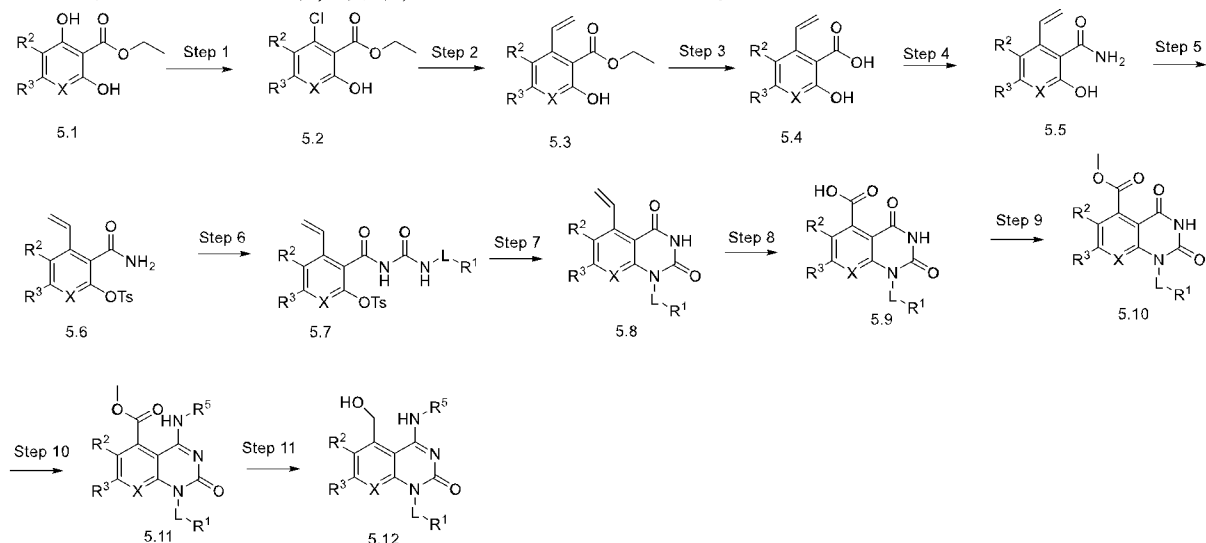
其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 和 L 如式(III-d)所示化合物所述。

方法五：



5.12 的羟基转化为离去能力较强的 MsO 片段，最后在碱性条件发生分子内关环反应获得目标化合物 5.14。

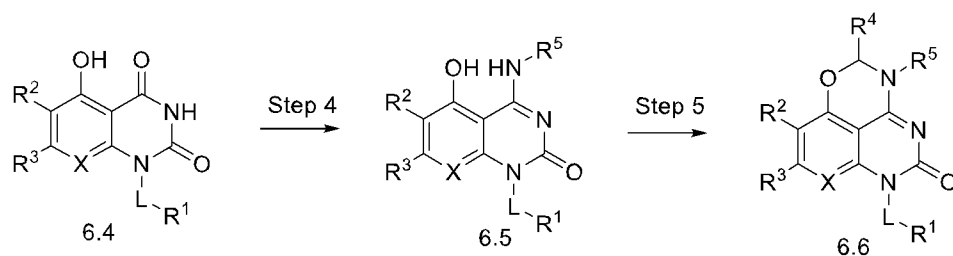
在进一步优选实施方案中，其中，化合物 5.12 可通过下述步骤制备：



以 5.1 为起始原料，与三氯氧磷作用得到中间体 5.2，然后与乙烯基三氟化硼钾反应得到中间体 5.3，接着在碱性条件下发生水解反应得到含有羧基片段的化合物 5.4，然后将羧基转化为酰胺，接着与对甲苯磺酰氯反应得到中间体 5.6，然后在草酰氯的作用下与 R¹NH₂ 反应得到中间体 5.7，5.7 随后在碱性条件下发生分子内关环反应得到中间体 5.8，然后将 5.8 的乙烯基氧化成甲酸片段，随后将 5.9 的羧基转化为甲酯，然后在三氯氧磷作用下与 R⁵NH₂ 反应得到中间体 5.11，接着还原甲酯片段得到中间体 5.12。

其中 R¹、R²、R³、R⁵、L 和 X 如式(III-a)所示化合物所述。

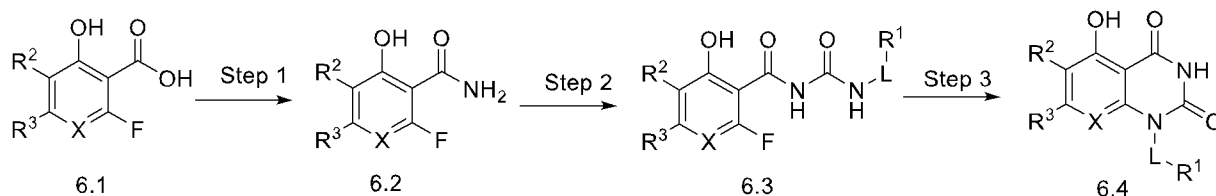
方法六：



6.4 与三氯氧磷作用然后与 R⁵NH₂ 反应得到中间体 6.5，最后与相应的醛 R⁴CHO 反应得到目标化合物

6.6.

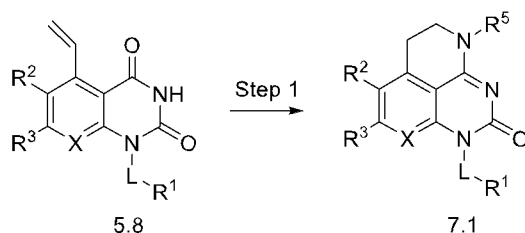
在进一步优选实施方案中，其中，化合物 6.4 可通过下述步骤制备：



以 6.1 为起始原料，将羧基转化为酰胺得到中间体 6.2，然后在草酰氯的作用下与 R^1-L-NH_2 反应得到中间体 6.3，随后在碱性条件下发生关环反应得到中间体 6.4。

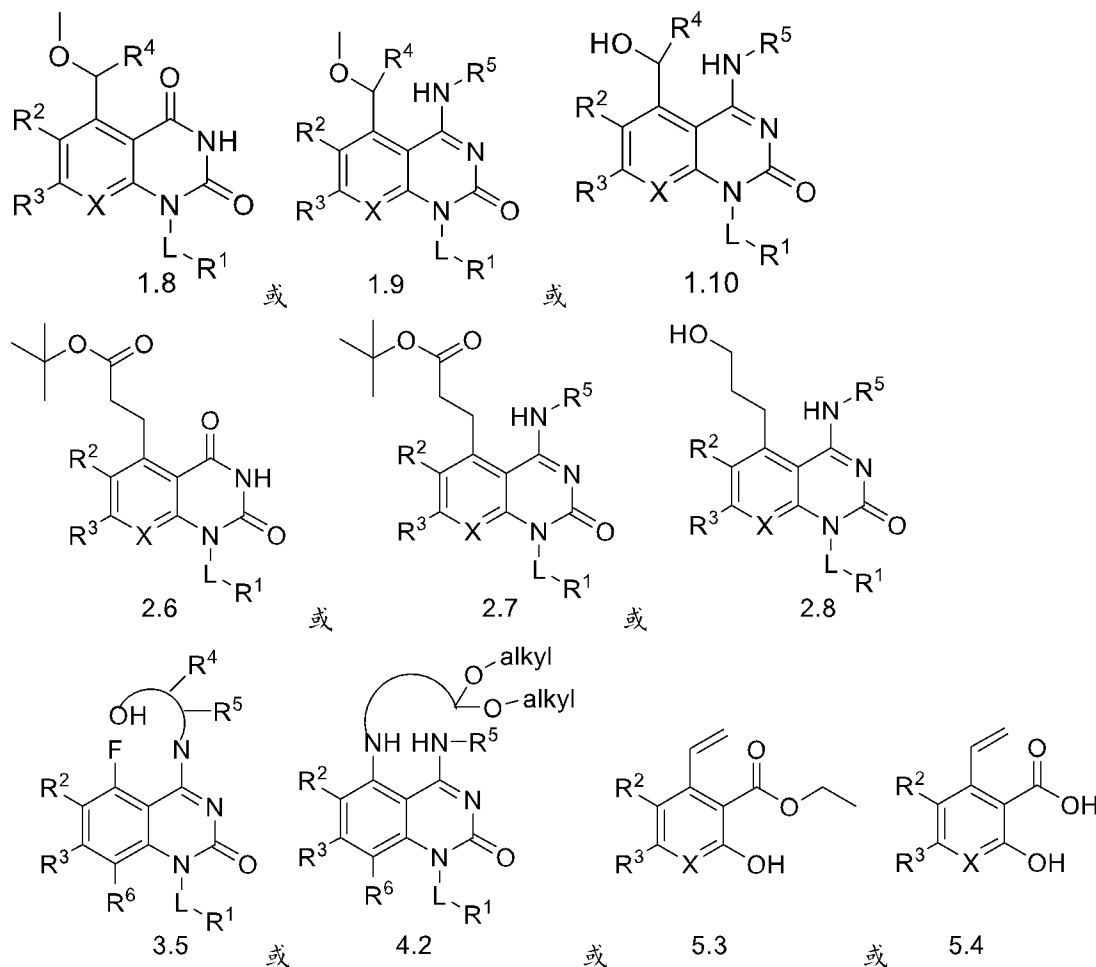
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 L 如式(III-c)所示化合物所述。

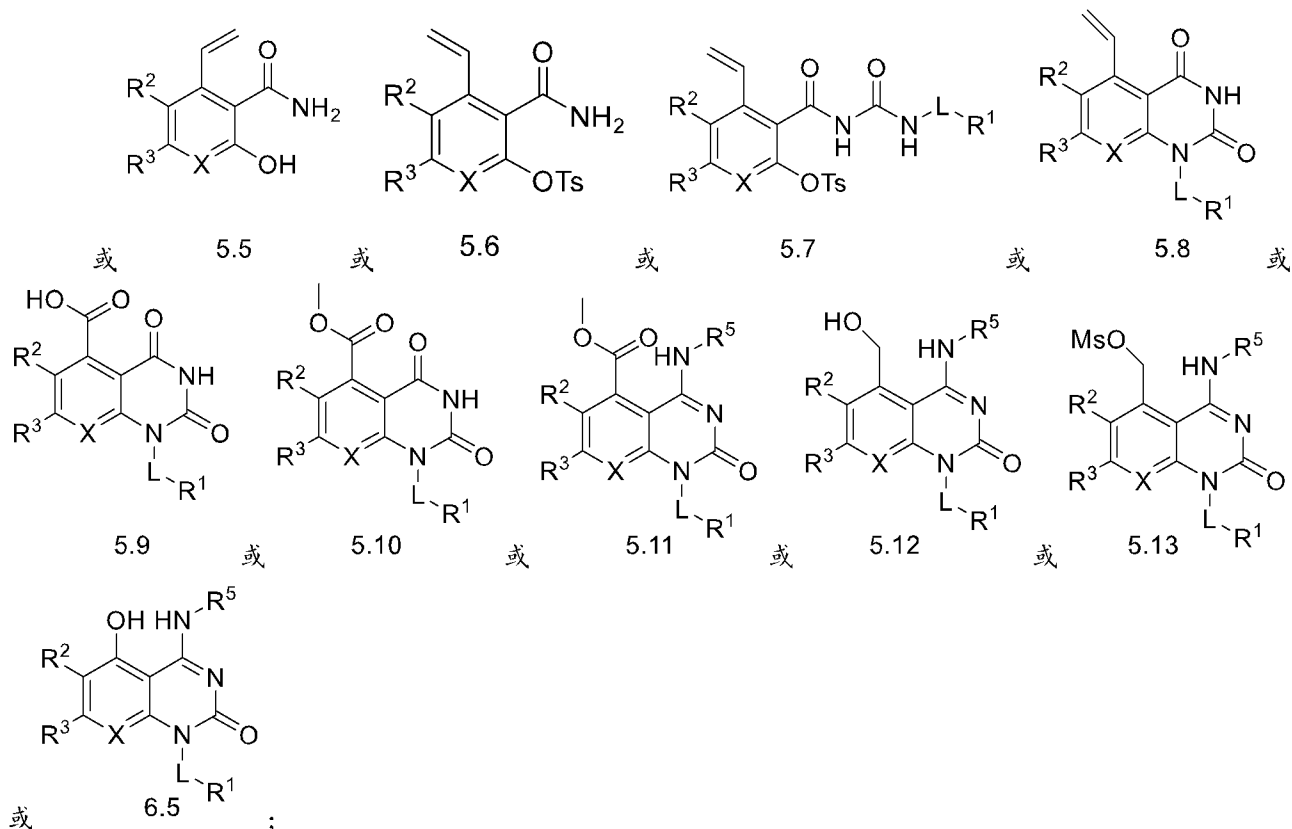
方法七：



以中间体 5.8 为起始原料，在 PyBop 和 DBU 作用下，与 R^5NH_2 反应得到目标化合物 7.1。其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 L 和 X 如式(III-e)所示化合物所述。

备注：本步骤中涉及到的保护与脱保护的反应步骤已省略。所述取代基如前述通式定义。本发明目的还包括提供下述制备通式所示化合物的中间体：





其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 L 和 X 定义同本发明式(I)所示化合物所述，其中 alkyl 代表 C_{1-6} 烷基。

本发明另一方面还提供了一种药物组合物，其包含本发明所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐。

进一步地，本发明所述的药物组合物，其包含本发明所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的辅料。

本发明化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐的给药可以以纯的形式或适宜的药物组合物的形式通过提供类似用途的药物的任何可接受的给药方式来进行。本发明的药物组合物可通过将本发明的化合物与适宜的药学上可接受的辅料相组合而制备。

本发明另一方面还提供了本发明所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、或其药学上可接受的盐或本发明药物组合物在制备用于预防和/或治疗通过 MAT2A 介导的疾病、病症和病况的药物中的用途。

进一步地，本发明提供的用途，其中，所述的疾病、病症和病况为 MTAP 缺失的肿瘤。

本发明另一方面还提供了本发明所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、或本发明药物组合物在制备用于预防和/或治疗肿瘤的药物中用途。

进一步地，本发明提供的用途，其中，所述肿瘤包括实体瘤和血液瘤；优选地，所述实体瘤包含消化道肿瘤，进一步优选的为结直肠癌。在本领域某些语境下，所述癌症也可称为恶性肿瘤。

还一方面，本发明提供了用于预防和/或治疗通过 MAT2A 介导的疾病、病症和病况的方法，其包括向有需要的个体施用本发明所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐或本发明药物组合物；优选地，所述疾病、病症和病况为肿瘤；优选地，所述疾病、病症和病况为 MTAP 缺失的肿瘤；更优选地，所述肿瘤包括实体瘤和血液瘤。

还一方面，本申请提供了用于预防和/或治疗通过 MAT2A 介导的疾病、病症和病况的本发明所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐或本发明药物组合物；优选地，所述疾病、病症和病况为 MTAP 缺失的肿瘤；优选地，所述疾病、病症和病况为肿瘤；更优选地，所述肿瘤包括实体瘤和血液瘤。进一步地，本发明提供的用途或方法，其中，本发明所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐或本发明药物组合物与另一种、两种或多种具有抑制肿瘤活性的药物组合使用。

本发明还提供了一种药物组合物，包括本发明化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐以及另一种、两种或多种具有抑制肿瘤活性的药物。

定义

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

除另有规定外，所述“任取代”或“任意取代”是指取代基独立地选自一个或多个羟基、卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、叠氮基、羧基、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)O-C₁₋₆烷基、-OC(O)-C₁₋₆烷基、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-C(O)NH-C₁₋₆烷基、-NHC(O)-C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基磺酰基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₄芳基、5-12元杂芳基基团；其中，所述C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基磺酰基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₄芳基或5-12元杂芳环基可任选地被选自卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基中的一个或多个所取代。

术语“氧代基”是指相同取代位的两个氢原子被同一个氧原子替代形成双键。

除另有规定外，术语“碳环基”是指饱和或者部分不饱和的环状含碳基团，例如4-6元(例如5-6元)的饱和碳环和5-6元的部分不饱和碳环。在其中一个实施方案中，碳环基是3至4元的单环、3至5元的单环、3至6元的单环、3至8元的单环、3至10元的单环、5至8元的单环、5至6元的单环、4至12元双环或者10至15元三环系统。碳环包括桥环或者螺环。碳环基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、环戊烯基、环己二烯基、环庚三烯基、苯并环戊基、二环[3.2.1]辛烷基、二环[5.2.0]壬烷基、三环[5.3.1.1]十二烷基、金刚烷基或螺[3.3]庚烷基等。碳环基可以任选被取代。当被取代时，取代基优选为1至5个，并且所述取代基独立地选自F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。

除另有规定外，术语“烷基”指一价饱和脂肪族烃基团，包含1-20个碳原子的直链或支链基团，优选包含1-10个碳原子(即C₁₋₁₀烷基)，进一步优选包含1-8个碳原子(C₁₋₈烷基)，更优选包含1-6个碳原子(即C₁₋₆烷基)，例如“C₁₋₆烷基”指的是该基团为烷基，且碳链上的碳原子数量在1-6之间(具体地为1个、2个、3个、4个、5个或6个)。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、新戊基、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、正庚基、正辛基等。

除另有规定外，术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基。烯基可以包含2-20个碳原子，优选包含2-10个碳原子(即C₂₋₁₀烯基)，进一步优选包含2-8个碳原子(C₂₋₈烯基)，更优选包含2-6个碳原子(即C₂₋₆烯基)、2-5个碳原子(即C₂₋₅烯基)、2-4个碳原子(即C₂₋₄烯基)、2-3个碳原子(即C₂₋₃烯基)、2个碳原子(即C₂烯基)，例如“C₂₋₆烯基”指的是该基团为烯基，且碳链上的碳原子数量在2-6之间(具体地为2个、3个、4个、5个或6个)。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基和1,3-丁二烯基等。

除另有规定外，术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个叁键的不饱和脂肪族烃基。炔基可以包含2-20个碳原子，优选包含2-10个碳原子(即C₂₋₁₀炔基)，进一步优选包含2-8个碳原子(C₂₋₈炔基)，更优选包含2-6个碳原子(即C₂₋₆炔基)、2-5个碳原子(即C₂₋₅炔基)、2-4个碳原子(即C₂₋₄炔基)、2-3个碳原子(即C₂₋₃炔基)、2个碳原子(即C₂炔基)，例如“C₂₋₆炔基”指的是该基团为炔基，且碳链上的碳原子数量在2-6之间(具体地为2个、3个、4个、5个或6个)。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和1-丁炔基等。

除另有规定外，术语“环烷基”指的是具有特定碳原子数的单环饱和脂烃基，优选地包含3-12个碳原子(即C₃₋₁₂环烷基)，更优选包含3-10个碳原子(C₃₋₁₀环烷基)，进一步优选3-7个碳原子(C₃₋₇环烷基)、4-6个碳原子(C₄₋₆环烷基)、5-6个碳原子(C₅₋₆环烷基)。实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基环丙基、2-乙基-环戊基、二甲基环丁基等。

除另有规定外，术语“烷氧基”指-O-烷基，所述烷基的定义同上，即包含1-20个碳原子，优选地，包含1-10个碳原子，较佳地1-8个碳原子，更佳地1-6个碳原子(具体地为1个、2个、3个、4个、5个或6个)。代表的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基、叔丁氧基、戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基等。

除另有规定外，术语“烷硫基”指-S-烷基，所述烷基的定义同上，即包含1-20个碳原子，优选地，包含1-10个碳原子，较佳地1-8个碳原子，更佳地1-6个碳原子(具体地为1个、2个、3个、4个、5个或6个)。代表的例子包括但不限于甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、1-甲基丙硫基、2-甲基丙硫基、叔丁硫基、戊硫基、1-甲基丁硫基、2-甲基丁硫基、3-甲基丁硫基、1,1-二甲基丙硫基、1,2-二甲基丙硫基、2,2-二甲基丙硫基、1-乙基丙硫基等。

除另有规定外，术语“卤素”或“卤代”是指F、Cl、Br、I。术语“卤代烷基”是指如上所定义的烷基中一

个、两个或多个氢原子或全部氢原子被卤素取代。卤代烷基的代表性例子包括 CCl_3 、 CF_3 、 CHCl_2 、 CH_2Cl 、 CH_2Br 、 CH_2I 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 等。

除另有规定外，术语“杂环基”或“杂环”指具有环碳原子和 1 到 4 个环杂原子的饱和或部分不饱和单环或多环环状非芳香族取代基，包含 3-20 个环原子，其中 1 个、2 个、3 个或更多个环原子选自 N、O 或 S，其余环原子为 C。优选包含 3~12 个环原子（3-12 元杂环基），进一步优选包含 3-10 个环原子（3-10 元杂环基），或 3~8 个环原子（3-8 元杂环基），或 3~6 个环原子（3-6 元杂环基），或 4~6 个环原子（4-6 元杂环基），或 5~6 个环原子（5-6 元杂环基）。杂原子优选 1-4 个，更优选 1~3 个（即 1 个、2 个或 3 个）。单环杂环基的实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吡喃基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“杂环基”可以是单环的（“单环杂环基”）或一种稠合的（“稠杂环基”或“杂稠环基”）、桥接的（“杂桥环基”或“桥环杂环基”）或螺接-稠合（“杂螺环基”或“螺环杂环基”）的环系统，如一个双环系统（“双环杂环基”），并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。杂环基双环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上所定义的该杂环基环被一个或多个碳环基团稠合的环系统，其中附接点是在该碳环基或杂环基环上，或者“杂环基”还包括其中如上所定义的该杂环基环被一个或多个芳基或杂芳基基团稠合的环系统，或如上所定义的环烷基环被一个或多个杂芳基基团稠合的环系统，其中附接点是在该杂环基环或环烷基环上，并且在此类情况下，该杂环基环系统的元数为稠合后环系统原子数。在某些实施例中，杂环基的每个例子独立地是可任选取代的，例如，未取代的（一种“未取代的杂环基”）或被一个或多个取代基取代的（一种“取代的杂环基”）。含有 1 个杂原子的示例性 3 元杂环基基团包括，但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基（oxiranyl）和硫杂环丙烷基（thiorenlyl）。含有 1 个杂原子的示例性 4 元杂环基基团包括，但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有 1 个杂原子的示例性 5 元杂环基基团包括，但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢苯硫基、二氢苯硫基、吡咯烷基、二氢吡咯基以及吡咯基-2,5-二酮。含有 2 个杂原子的示例性 5 元杂环基基团包括，但不限于二氧戊环基、氧杂硫杂环戊烷基、二硫杂环戊烷基以及噁唑烷-2-酮。含有 3 个杂原子的示例性 5 元杂环基基团包括，但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有 1 个杂原子的示例性 6 元杂环基基团包括，但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基以及硫杂环己烷基（thianyl）。含有 2 个杂原子的示例性 6 元杂环基基团包括，但不限于哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基以及二氧杂环己烷基。含有 3 个杂原子的示例性 6 元杂环基基团包括，但不限于三氮杂环己烷基、氧杂二嗪烷基、噻二嗪烷基、氧杂噻嗪烷基以及二氧杂氮杂环己烷基（dioxazinanyl）。含有 1 个杂原子的示例性 7 元杂环基基团包括，但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有 1 个杂原子的示例性 8 元杂环基基团包括，但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。稠合到一个 C_6 芳基环上的示例性 5 元杂环基基团（在此又称为一种 5,6-双环杂环）包括，但不限于二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。稠合到一个芳基环上的示例性 6 元杂环基基团（在此又称为一种 6,6-双环杂环）包括，但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

除另有规定外，“杂环烷基”是指单环、饱和的如上文定义的“杂环基”或“杂环”，环原子定义同上，即包含 3~20 个环原子（“3-20 元杂环烷基”），杂原子数量为 1~4 个（1 个、2 个、3 个或 4 个），优选 1~3 个（1 个、2 个或 3 个），其中杂原子各自独立地选自 N、O 或 S。优选包含 3~12 个环原子（“3-12 元杂环烷基”），进一步优选包含 3~10 个环原子（“3-10 元杂环烷基”），更进一步优选包含 3~8 个环原子（“3-8 元杂环烷基”），更进一步优选包含 4~7 个环原子（“4-7 元杂环烷基”），更进一步优选地包含 5-10 个环原子（“5-10 元杂环烷基”），更进一步优选包含 5-6 个环原子（“5-6 元杂环烷基”）。在某些实施例中，杂环烷基的每个例子独立地是可任选取代的，例如，未取代的（一种“未取代的杂环烷基”）或被一个或多个取代基取代的（一种“取代的杂环烷基”）。上文“杂环基”或“杂环”部分已给出了部分示例性的“杂环烷基”，还包括，但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、氧杂环己烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氧杂硫杂环己基、噁唑烷基、二噁烷基、二硫杂环己基、噻唑烷基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑啉基等。

除另有规定外，术语“芳基”或“芳环基”表示含有 6-16 个碳原子，或 6-14 个碳原子，或 6-12 个碳原子，或 6-10 个碳原子的单环、双环和三环的芳香碳环体系，优选 6-10 个碳原子，术语“芳基”可以和术语“芳环基”交换使用。芳基基团的实例可以包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基或芘基等。

除另有规定外，术语“杂芳基”或“杂芳环基”表示含有 5-14 元结构，或优选 5-10 元结构，或优选 5-8 元结构，更优选 5-6 元结构的芳香单环或者多环环状系统，其中 1 个、2 个、3 个或更多个环原子为杂原子且其余原子为碳，杂原子独立地选自 O、N 或 S，杂原子数量优选为 1 个、2 个或 3 个。杂芳基的实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、硫代二唑基、三嗪基、酞嗪基、喹啉基、异喹

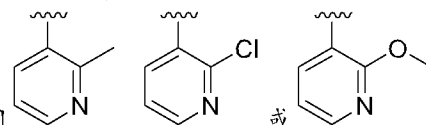
啉基、喋啶基、嘌呤基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡啶基、苯并嘧啶基、苯并吡嗪基、苯并咪唑基、苯并酞嗪基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基等。

除另有规定外，术语“药物上可接受的盐”或“可药用盐”是指在合理医学判断范围内适用于与哺乳动物特别是人的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应等并与合理的效益/风险比相称的盐，比如胺、羧酸和其他类型化合物的医学上可接受的盐在所属领域中是被熟知的。可以在本发明化合物的最终分离和纯化期间原位制备所述盐，或单独通过将游离碱或游离酸与合适的试剂反应制备所述盐。

本发明化合物还包括其“同位素衍生物”，除另有规定外，术语“同位素衍生物”是指本发明的化合物可以以同位素示踪的或富集形式存在，含有一个或多个原子，这些原子的原子量或质量数不同于自然界中发现的最大量的原子的原子量或质量数。同位素可以是放射性或非放射性的同位素。通常用作同位素标记的同位素是：氢同位素： ^2H 和 ^3H ；碳同位素： ^{13}C 和 ^{14}C ；氯同位素： ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ；氟同位素： ^{18}F ；碘同位素： ^{123}I 和 ^{125}I ；氮同位素： ^{13}N 和 ^{15}N ；氧同位素： ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O 和硫同位素 ^{35}S 。这些同位素标记化合物可以用来研究药用分子在组织中的分布情况。尤其是 ^3H 和 ^{13}C ，由于它们容易标记且方便检测，运用更为广泛。某些重同位素，比如重氢(^2H)的取代能增强代谢的稳定性，延长半衰期从而达到减少剂量的目的而提供疗效优势。同位素标记的化合物一般从已被标记的起始物开始，用已知的合成技术像合成非同位素标记的化合物一样来完成其合成。本发明化合物还包括其“溶剂合物”、“溶剂化物”，除另有规定外，术语“溶剂合物”、“溶剂化物”意指本发明化合物与一个或多个溶剂分子(无论有机的还是无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情形中，例如当一个或多个溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时，溶剂化物将能够被分离。溶剂化物中的溶剂分子可按规则排列和/或无序排列存在。溶剂合物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离的溶剂合物。示例性溶剂合物包括但不限于水合物、乙醇合物、甲醇合物和异丙醇合物。溶剂化方法是本领域公知的。

除另有规定外，术语“立体异构体”是指具有相同化学构造，但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反)异构体、阻转异构体等。所得的任何立体异构体的混合物可以依据组物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体，对映异构体，非对映异构体，例如，通过色谱法和/或分步结晶法。

术语“阻转异构体”为在由于与分子其他部分的空间相互作用，围绕分子中单键的旋转被阻止或大大减慢时出现的构象立体异构体。本发明的化合物包括作为单一阻转异构体、或者每一种的非特定混合物的所有阻转异构体。如果围绕单键的旋转势垒足够高，则构象之间的互变足够缓慢，那么可以允许作为不同化



合物的异构体种类的分和分开。例如，基团诸如但不限于以下R1基团可能展现受限的旋转。

除另有规定外，术语“互变异构体”是指具有不同能量的可通过低能垒互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。

除非其他方面表明，本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式(如对映异构，非对映异构，和几何异构(或构象异构))：例如含有不对称中心的R、S构型，双键的(Z)、(E)异构体，和(Z)、(E)的构象异构体。因此，本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体，非对映异构体，或几何异构体(或构象异构体)的混合物都属于本发明的范围。

本发明化合物还包括其“前药”，除另有规定外，术语“前药”是指在体内转化为母体药物的药物。前药通常是有用的，其可以改善一些确定的、不合需要的物理或生物学性质。物理性能通常是相关的溶解度(过高或不足的脂质或水溶性)或稳定性，而有问题的生物学特性包括代谢太快或生物利用率差，这本身可能与物理化学性质相关。例如，它们可以通过口服而被生物利用，而母体则不能。与母体药物相比，前药在药物组合物中的溶解度也有所提高。前药的一个例子，但不限于此，可以是任何本发明的化合物，其作为酯(“前药”)给药，以促进穿过细胞膜的传递，其中水溶性对迁移性有害，但一旦进入细胞内水溶性是有益的，其随后被代谢水解成羧酸，即活性实体。前药的另一个例子可以是与酸基团结合的短肽(聚氨基酸)，其中肽被代谢以显示活性部分。

制备实施例、实施例及本文其他地方使用的缩写词是：

| | |
|-------|-------------------------|
| DMF | N,N-二甲基甲酰胺 |
| DBU | 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 |
| DIEA | N,N-二异丙基乙胺 |
| SPhos | 2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯 |
| PyBop | 1H-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐 |

本发明的有益效果为：

本发明设计了一类结构新颖的化合物，为治疗肿瘤等疾病提供一个新的方向。酶学试验表明，本发明化合物对 MAT2A 具有较强的抑制作用。对 HCT116 MTAP 敲除的细胞表现了较强的细胞增殖活性，对 MTAP 野生型的 HCT116 细胞表现了较弱的细胞增殖活性，表现了较好的选择性。具有良好的体内药效。并且，人 UGT1A1 酶活性测试表明，本发明化合物抑制 UGT1A1 的风险低。药代动力学实验显示，本发明化合物口服生物利用度高、剂量暴露相关性好。hERG 实验表明本发明化合物心脏毒性小。此外，本发明研究了特定的合成方法，该合成方法工艺简单，操作便捷，利于规模化工业生产和应用。

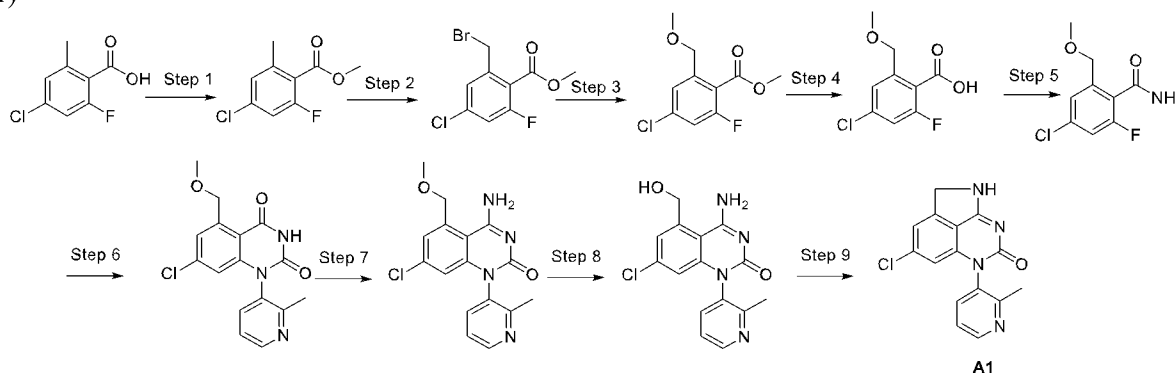
具体实施方式

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或者按照制造厂商所建议的条件。除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域专业人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法之中。文中所示的较佳实施方法与材料仅做示范之用。

以下为本发明示例性化合物的制备实施例。

实施例 1：7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢吡咯[2,3,4-*del*]喹唑啉-2(1H)-酮

(A1)



步骤 1: 4-氯-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯的合成

往 250 mL 圆底烧瓶中加入 4-氯-2-氟-6-甲基苯甲酸 (8.44 g, 44.70 mmol) 和二氯甲烷 (100 mL)，加入草酰氯 (8.51 g, 67.10 mmol)、DMF (0.2 mL) 室温搅拌反应。TLC 监测反应完毕后，减压除去溶剂，加入甲醇 (200 mL)、5 M 甲醇钠 (13.41 mL, 67.05 mmol)，反应 0.5 h，反应完毕后，减压除去溶剂，加水 100 mL，用乙酸乙酯 80 mL 萃取两次，合并有机相，有机相依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤，浓缩得目标产物 4-氯-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯 (8.43 g, 收率 93%)。

步骤 2: 2-(溴甲基)-4-氯-6-氟苯甲酸甲酯的合成

将上一步产物 4-氯-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯 (8.43 g, 41.70 mmol)、NBS (9.66 g, 54.27 mmol)、偶氮二异丁腈 (2.05 g, 12.50 mmol) 和四氯化碳 (160 mL) 加入到 250 mL 圆底烧瓶中，加热至 85 摄氏度，8 h 后反应结束，浓缩直接用于下一步。

步骤 3: 4-氯-2-氟-6-(甲氧基甲基)苯甲酸甲酯的合成

将上一步浓缩产物 2-(溴甲基)-4-氯-6-氟苯甲酸甲酯、5M 甲醇钠 (12.51 mL, 62.55 mmol) 和甲醇 (50 mL) 加入到 250 mL 圆底烧瓶中，室温搅拌，1 h 后反应结束，减压除去溶剂，加水 100 mL，用乙酸乙酯 80 mL 萃取两次，合并有机相，有机相依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤，浓缩，经柱层析纯化得 4-氯-2-氟-6-(甲氧基甲基)苯甲酸甲酯 (5.1 g, 两步收率 53%)。

步骤 4: 4-氯-2-氟-6-(甲氧基甲基)苯甲酸的合成

取上一步产物 4-氯-2-氟-6-(甲氧基甲基)苯甲酸甲酯 (4.60 g, 19.70 mmol)、氢氧化钠 (3.10 g, 79.09 mmol)、甲醇 (40 mL) 和水 (10 mL) 加入到 100 mL 圆底烧瓶中，室温反应，搅拌反应 2h。反应结束后，加水 100 mL，浓盐酸调 PH 4~5，乙酸乙酯 80 mL 萃取两次，合并有机相，有机相依次用水、饱和氯化钠溶液洗涤，浓缩目标产物 4-氯-2-氟-6-(甲氧基甲基)苯甲酸 (4.24 g, 收率 98.1%)。ESI-MS (m/z) :

217.0[M-H]⁻。

步骤 5: 4-氯-2-氟-6-(甲氧基甲基)苯甲酰胺的合成

将上一步产物 4-氯-2-氟-6-(甲氧基甲基)苯甲酸 (4.24 g, 19.39 mmol)、氯化铵 (1.35 g, 25.21 mmol)、2-(7-氯杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (11.06 g, 29.09 mmol) 和 DMF (35 mL) 加入到 100 mL 圆底烧瓶中, 然后加入 N,N-二异丙基乙胺 (5.0 g, 38.78 mmol), 室温反应过夜。反应结束后, 加水 200 mL, 乙酸乙酯 100 mL 萃取两次, 合并有机相, 有机相依次用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 减压浓缩后经柱层析纯化得目标化合物 4-氯-2-氟-6-(甲氧基甲基)苯甲酰胺 (2.50 g, 收率 59%)。ESI-MS (m/z): 218.0[M+H]⁺。

步骤 6: 7-氯-5-(甲氧基甲基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

取上一步产物 4-氯-2-氟-6-(甲氧基甲基)苯甲酰胺 (300 mg, 1.37 mmol)、草酰氯 (174 μL, 2.06 mmol) 和无水四氢呋喃 (10 mL) 加入到 50 mL 圆底烧瓶中, 加热到 80°C 反应。反应结束后, 反应液降至室温, 然后往反应液中加入 2-甲基吡啶-3-胺 (149 mg, 1.37 mmol), 室温反应 3 h。反应结束后, 往反应液中加入 1 M 双(三甲基硅烷基)氨基钾 (5.48 mL, 5.48 mmol), 室温搅拌反应 4 h。反应结束后, 加水 100 mL, 用乙酸调 pH 至 6~7, 用乙酸乙酯 100 mL 萃取两次, 合并有机相, 有机相依次用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 浓缩后经柱层析纯化得目标产物 7-氯-5-(甲氧基甲基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (310 mg, 收率 68%), ESI-MS (m/z): 332.1[M+H]⁺。

步骤 7: 4-氨基-7-氯-5-(甲氧基甲基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮的合成

取上一步产物 7-氯-5-(甲氧基甲基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (286 mg, 0.86 mmol)、三氯氧磷 (262 mg, 2.58 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (749 μL, 4.31 mmol) 和无水二氧六环 (10 mL) 加入到 50 mL 圆底烧瓶中, 加热到 100°C 搅拌反应。反应结束后, 反应液降至室温, 然后往反应液中加入氨水溶液 (5 mL), 室温反应 0.5 h。反应结束后, 往反应液中加水 100 mL, 用乙酸乙酯 100 mL 萃取两次, 合并有机相, 有机相依次用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 浓缩后经柱层析得目标产物 4-氨基-7-氯-5-(甲氧基甲基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮 (170 mg, 收率 60%), ESI-MS (m/z): 331.1[M+H]⁺。

步骤 8: 4-氨基-7-氯-5-(羟甲基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮的合成

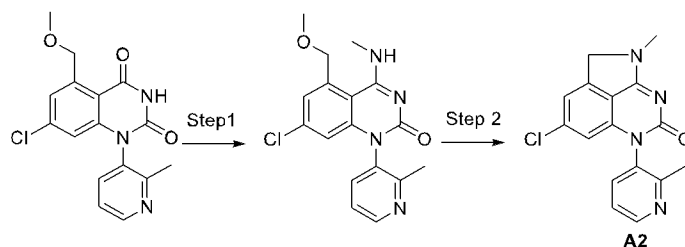
取上一步产物 4-氨基-7-氯-5-(甲氧基甲基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮 (150 mg, 0.45 mmol)、三溴化硼 (750 μL) 和二氯甲烷 (7.5 mL) 加入到 25 mL 圆底烧瓶中, 室温反应过夜。反应结束后, 往反应液中加入水 100 mL, 用氢氧化钠调 pH 至 7 左右, 用二氯甲烷 100 mL 萃取三次, 合并有机相, 有机相依次用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 浓缩直接经柱层析纯化得目标产物 4-氨基-7-氯-5-(羟甲基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮 (100 mg, 收率 70%), ESI-MS (m/z): 317.1[M+H]⁺。

步骤 9: 7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢吡咯[2,3,4-de]喹唑啉-2(1H)-酮的合成

取上一步产物 4-氨基-7-氯-5-(羟甲基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮 (100 mg, 0.32 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (64 mg, 0.38 mmol)、三苯基膦 (124 mg, 0.47 mmol)、三乙胺 (96 mg, 0.95 mmol) 和二氯甲烷 (5 mL) 加入到 25 mL 圆底烧瓶中, 加入甲基磺酰氯 (43 mg, 0.38 mmol) 室温反应过夜。反应结束后, 往反应液中加入水 100 mL, 乙酸乙酯 100 mL 萃取两次, 合并有机相, 有机相依次用水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 浓缩直接经柱层析纯化得目标产物 7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢吡咯[2,3,4-de]喹唑啉-2(1H)-酮 (40 mg, 收率 42%), ESI-MS (m/z): 299.1[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.39 (s, 1H), 8.57 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.21 (s, 3H)。

按照 A16 的拆分方法得到两个单独的阻转异构体 A1-P1 和 A1-P2。A1-P1, ESI-MS (m/z): 299.1[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.39 (s, 1H), 8.57 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.21 (s, 3H)。A1-P2, ESI-MS (m/z): 299.1[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.39 (s, 1H), 8.57 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.21 (s, 3H)。

实施例 2: 7-氯-4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢吡咯[2,3,4-de]喹唑啉-2(1H)-酮 (A2)



步骤 1: 7-氯-5-(甲氧基甲基)-4-(甲氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮的合成

7-氯-5-(甲氧基甲基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (100 mg, 0.30 mmol)、三氯氧磷 (137 mg, 0.90 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (194 mg, 1.51 mmol) 和无水二氧六环 (5 mL) 加入到 50 mL 圆底烧瓶中, 加热到 100°C 搅拌反应。反应结束后, 反应液降至室温, 然后往反应液中加入甲胺水溶液 (5 mL), 室温反应 0.5 h。反应结束后, 往反应液中加水 100 mL, 用乙酸乙酯 100 mL 萃取两次, 合并有机相, 有机相依次用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 浓缩得目标产物 7-氯-5-(甲氧基甲基)-4-(甲氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮 (104 mg, 收率 100%), ESI-MS (m/z): 345.1[M+H]⁺。

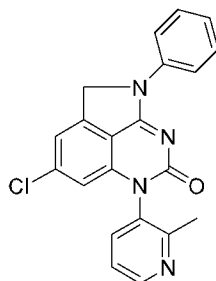
步骤 2: 7-氯-4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢吡咯[2,3,4-de]喹唑啉-2(1H)-酮的合成

取上一步产物 7-氯-5-(甲氧基甲基)-4-(甲氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮 (104 mg, 0.30 mmol)、三溴化硼 (500 μ L) 和二氯甲烷 (5 mL) 加入到 25 mL 圆底烧瓶中, 室温反应过夜。反应结束后, 往反应液中加入水 100 mL, 用氢氧化钠调 pH 至 7 左右, 用乙酸乙酯 100 mL 萃取两次, 合并有机相, 有机相依次用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 浓缩后经柱层析纯化得目标产物 7-氯-4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢吡咯[2,3,4-de]喹唑啉-2(1H)-酮 (35 mg, 收率 37%), ESI-MS (m/z): 313.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.61 – 8.54 (m, 1H), 7.73 – 7.70 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

按照 A16 的拆分方法得到两个单独的阻转异构体 A2-P1 和 A2-P2。A2-P1, ESI-MS (m/z): 313.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.61 – 8.54 (m, 1H), 7.73 – 7.70 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。A2-P2, ESI-MS (m/z): 313.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.61 – 8.54 (m, 1H), 7.73 – 7.70 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

实施例 3: 7-氯-4-苯基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢吡咯[2,3,4-de]喹唑啉-2(1H)-酮

(A3)

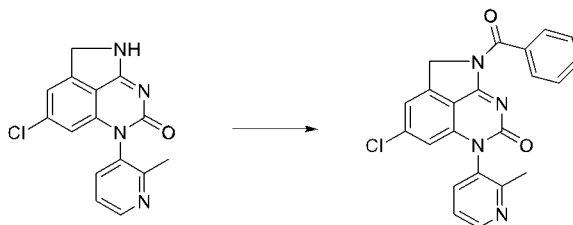


按照化合物 A2 的合成方法, 以苯胺等为合成原料获得 7-氯-4-苯基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢吡咯[2,3,4-de]喹唑啉-2(1H)-酮 (15 mg, 收率 56%), ESI-MS (m/z): 375.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.61 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)。

按照 A16 的拆分方法得到两个单独的阻转异构体 A3-P1 和 A3-P2。A3-P1, ESI-MS (m/z): 375.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.61 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)。A3-P2, ESI-MS (m/z): 375.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.61 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)。

实施例 4: 7-氯-4-苯甲酰基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢吡咯[2,3,4-de]喹唑啉-2(1H)-酮

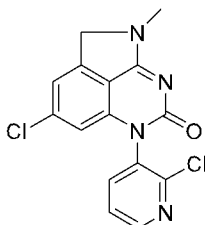
(A4)



取化合物 A1 (27 mg, 0.09 mmol), 二氯甲烷 (5 mL) 加入到 25 mL 圆底烧瓶中, 加入三乙胺 (27 mg, 0.27 mmol), 苯甲酰氯 (19 mg, 0.14 mmol), 室温反应 2h。反应结束后, 直接经柱层析纯化得目标产物 7-氯-4-苯甲酰基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢吡咯[2,3,4-de]喹唑啉-2(1H)-酮 (25 mg, 收率 64%), ESI-MS (m/z): 403.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.60 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.46-7.45 (m, J = 7.9, 5.0 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H),

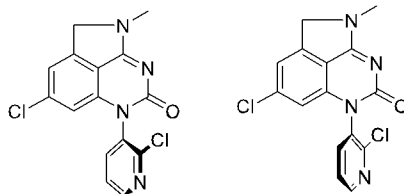
5.43 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H).

实施例 5: 7-氯-4-甲基-1-(2-氯吡啶-3-基)-4,5-二氢吡咯[2,3,4-*de*]喹唑啉-2(1H)-酮 (A16)



按照化合物 **A2** 的合成方法, 以甲胺等为合成原料获得 7-氯-4-甲基-1-(2-氯吡啶-3-基)-4,5-二氢吡咯[2,3,4-*de*]喹唑啉-2(1H)-酮 (205 mg, 收率 63%), ESI-MS (m/z): 333.0[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.56 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 7.7$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.7$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.23 (s, 3H).

化合物 **A16** 是一个轴手性化合物, 含有两个阻转异构体, 见下图:

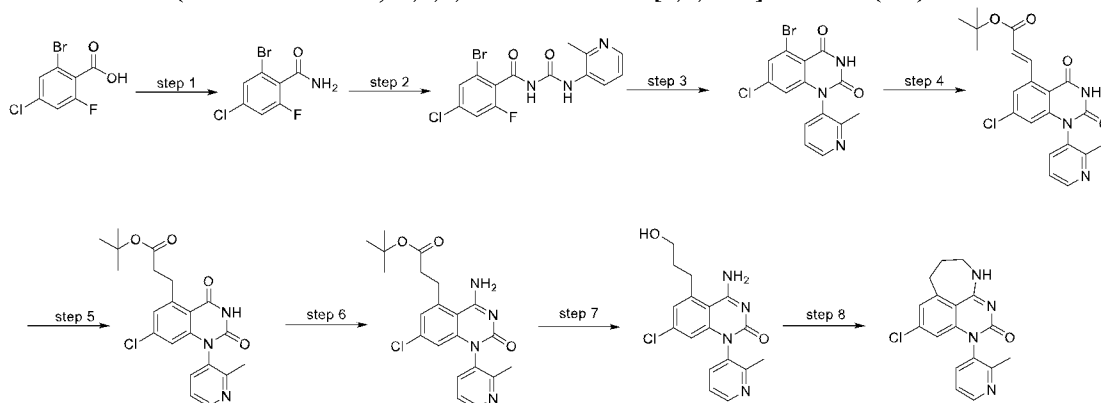


化合物 **A16** 经过超临界流体色谱(SFC)分离(仪器:SFC 150, 柱子:Daicel CHIRALCEL AD, 250 mm*30 mm, 10 μ M, 流动相: CO₂:EtOH=70:30, 流速: 80g/min, 波长: 214nm, 温度: 35°C), 先后得到化合物 A16-P1 (第 1 洗脱异构体) 和 A16-P2 (第 2 洗脱异构体)。后经高相液相色谱仪(仪器: Waters e2695-2998, 柱子: IG-3 (150 mm*4.6 mm, 3 μ m), 流动相: 0.1%的二乙胺的正己烷: 乙醇=30:70, 流速: 1.0 mL/min, 波长: 239nm, 柱温: 30°C) 对这两个化合物进行了分析, 化合物 A16-P1 的保留时间 4.89 min, 化合物 A16-P2 的保留时间 7.73min。

化合物 A16-P1, ESI-MS (m/z): 333.0[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (dd, $J = 4.8$, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.8$, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.7$, 4.8 Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.23 (s, 3H).

化合物 A16-P2, ESI-MS (m/z): 333.0[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (dd, $J = 4.8$, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.7$, 4.8 Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.23 (s, 3H).

实施例 6: 9-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氢氮杂萘并[2,3,4-*de*]喹唑啉-2(1H)-酮 (B1)



步骤 1: 2-溴-4-氯-6-氟苯甲酰胺

将 2-溴-4-氯-6-氟苯甲酸 (2.5 g, 10 mmol) 加入到二氯甲烷 (100 mL) 中, 冰浴下加入草酰氯 (3.2 g, 25 mmol) 以及两滴 DMF, 室温搅拌 1 小时。反应结束后, 将体系浓缩, 并加入二氧六环 (100 mL), 冰浴下滴加氨水 (2.8 g, 50 mmol), 然后升至室温搅拌反应。反应结束后, 将反应液加入到水中 (300 mL), 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩。得到 2-溴-4-氯-6-氟苯甲酰胺 (2 g, 收率 80%)。ESI-MS (m/z): 251.9[M+H]⁺。

步骤 2: 2-溴-4-氯-6-氟-N-((2-甲基吡啶-3-基)胺甲酰基)苯甲酰胺

将2-溴-4-氯-6-氟苯甲酰胺(990 mg, 3.9 mmol)加入到四氢呋喃(10 mL)中,加入草酰氯(541 mg, 4.3 mmol),加热到70°C搅拌1小时。降温后,将此混合物滴加到2-甲基吡啶-3-胺(426 mg, 3.9 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中,然后室温搅拌反应。反应结束后,将反应液倒入水中(300 mL),用二氯甲烷萃取五次,合并有机相并用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤并浓缩。得到2-溴-4-氯-6-氟-N-((2-甲基吡啶-3-基)胺甲酰基)苯甲酰胺(1.4 g, 收率93%)。ESI-MS (m/z): 386.0[M+H]⁺。

步骤3: 5-溴-7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑林-2,4(1H,3H)-二酮

将2-溴-4-氯-6-氟-N-((2-甲基吡啶-3-基)胺甲酰基)苯甲酰胺(560 mg, 1.45 mmol)加入到四氢呋喃(30 mL)中,冰浴下滴加1 M双三甲基硅基胺基钾(2.9 mL, 2.9 mmol)然后在冰浴下搅拌反应。反应结束后,向反应液中加水(200 mL),醋酸调pH至5左右。搅拌数分钟后,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,粗品用乙酸乙酯纯化干燥后得到5-溴-7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑林-2,4(1H,3H)-二酮(400 mg, 收率为75%)。ESI-MS (m/z): 366.0[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.93 (s, 1H), 8.65 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)。

步骤4: 3-(7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-2,4-二羰基-1,2,3,4-四氢喹唑林-5-基)丙烯酸叔丁基酯

将5-溴-7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑林-2,4(1H,3H)-二酮(150 mg, 0.41 mmol)加入到DMF(5 mL)中,加入丙烯酸叔丁酯(263 mg, 2.05 mmol),醋酸钨(18 mg, 0.082 mmol),三邻甲基苯基膦(50 mg, 0.164 mmol)和碳酸钾(113 mg, 0.8 mmol)。体系处于氩气氛围内140°C搅拌反应。反应结束后,降温并将反应液加入到水中(100 mL),用乙酸乙酯萃取三次。合并有机相并用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后浓缩。粗品用薄板层析分离纯化(展开剂为二氯甲烷:甲醇=20:1)得到3-(7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-2,4-二羰基-1,2,3,4-四氢喹唑林-5-基)丙烯酸叔丁基酯(120 mg, 收率为71%)。ESI-MS (m/z): 414.1[M+H]⁺。

步骤5: 3-(7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-2,4-二羰基-1,2,3,4-四氢喹唑林-5-基)丙酸叔丁基酯

将3-(7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-2,4-二羰基-1,2,3,4-四氢喹唑林-5-基)丙烯酸叔丁基酯(120 mg, 0.29 mmol)加入到四氢呋喃(5 mL)中,加入甲醇(1 mL)。冰浴下加入硼氢化钠(55 mg, 1.45 mmol),室温搅拌反应。反应结束后,向反应液加水(50 mL)用乙酸乙酯萃取(3x50 mL),合并有机相并用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩后粗品用薄板层析进行纯化(展开剂为二氯甲烷:甲醇=20:1)得到3-(7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-2,4-二羰基-1,2,3,4-四氢喹唑林-5-基)丙酸叔丁基酯(100 mg, 收率为83%)。ESI-MS (m/z): 416.1[M+H]⁺。

步骤6: 3-(4-氨基-7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-2-羰基-1,2-二氢喹唑林-5-基)丙酸叔丁基酯

将3-(7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-2,4-二羰基-1,2,3,4-四氢喹唑林-5-基)丙酸叔丁基酯(100 mg, 0.24 mmol)加入到二氧六环中(10 mL),再加入三氯氧磷(110 mg, 0.72 mmol)以及DIEA(155 mg, 1.2 mmol),加热到100°C搅拌1小时,降温后,滴加氨水(0.2 mL),室温搅拌反应。反应结束后,向反应液中加水(100 mL),用乙酸乙酯萃取(3x50 mL),合并有机相并用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后浓缩。粗品用薄板层析分离纯化(展开剂为二氯甲烷:甲醇=15:1)得到3-(4-氨基-7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-2-羰基-1,2-二氢喹唑林-5-基)丙酸叔丁基酯(50 mg, 收率为50%)。ESI-MS (m/z): 415.1[M+H]⁺。

步骤7: 4-氨基-7-氯-5-(3-羟丙基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑林-2(1H)-酮

将3-(4-氨基-7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-2-羰基-1,2-二氢喹唑林-5-基)丙酸叔丁基酯(50 mg, 0.12 mmol)加入到四氢呋喃中(5 mL),冰浴下加入四氢铝锂(13 mg, 0.36 mmol),冰浴下搅拌反应。反应完成后,往反应液中加入1 mL甲醇,浓缩后用薄板层析分离纯化(展开剂为二氯甲烷:甲醇=10:1)得到4-氨基-7-氯-5-(3-羟丙基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑林-2(1H)-酮(30 mg, 收率为73%)。ESI-MS (m/z): 345.1[M+H]⁺。

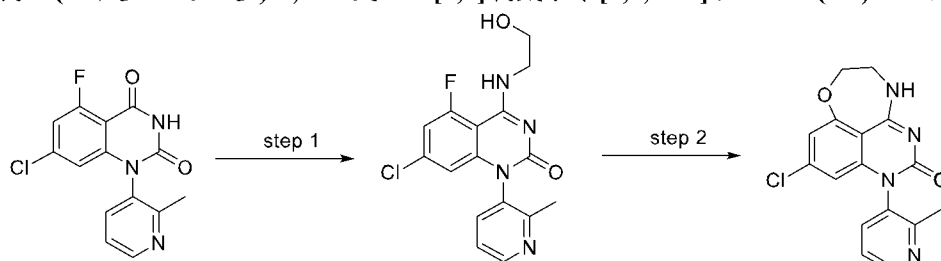
步骤8: 9-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氢氮杂萘并[2,3,4-de]喹唑林-2(1H)-酮

将4-氨基-7-氯-5-(3-羟丙基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑林-2(1H)-酮(30 mg, 0.087 mmol)加入到二氯甲烷中(10 mL),加入甲基磺酰氯(9 mg, 0.087 mmol),三乙胺(18 mg, 0.18 mmol)以及三苯基膦(33 mg, 0.132 mmol),室温搅拌1小时,之后分批补加甲基磺酰氯(45 mg)及三乙胺(36 mg),反应液室温搅拌过夜。反应结束后,加少量甲醇淬灭,浓缩后用薄板层析分离纯化,展开剂为二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇=5:5:1。收集产物层,合并后淋洗并浓缩。得到9-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氢氮杂萘并[2,3,4-de]喹唑林-2(1H)-酮(3.5 mg, 收率为12%),ESI-MS (m/z): 327.1[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (br, 1H), 8.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.23 (m, 2H)。

按照A16的拆分方法得到两个单独的阻转异构体B1-P1和B1-P2。B1-P1, ESI-MS (m/z): 327.1[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (br, 1H), 8.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H),

2.26-2.23 (m, 2H)。B2-P1, ESI-MS (m/z) : 327.1[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (br, 1H), 8.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 4.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.23 (m, 2H)。

实施例 7: 9-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-5,6-二氢-1H-[1,4]氧氮杂萘[5,6,7-de]喹唑啉-2(4H)-酮 (B2)



按照合成 5-溴-7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的方法, 以 4-氯-2, 6-二氟苯甲酸和 2-甲基吡啶-3-胺为原料合成得到 7-氯-5-氟-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮, ESI-MS (m/z) : 306.1[M+H]⁺。

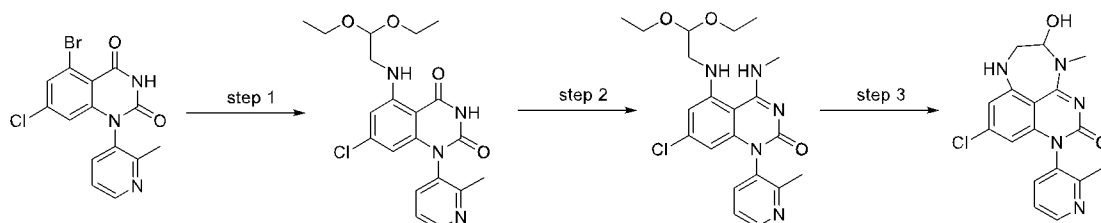
步骤 1: 7-氯-5-氟-4-((2-羟乙基)氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮

取 7-氯-5-氟-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg, 0.64 mmol) 和二氧六环 (10 mL) 加入到 100 mL 圆底烧瓶内, 加入三氯氧磷 (292 mg, 1.92 mmol) 和二异丙基乙胺 (420 mg, 3.27 mmol), 100°C 搅拌反应 1 小时, 降温后加入氨基乙醇 (200 mg, 3.27 mmol), 室温搅拌反应。反应结束后, 加入水 100 mL, 乙酸乙酯 300 mL 萃取三次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 经柱层析纯化得到 7-氯-5-氟-4-((2-羟乙基)氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮 (100 mg, 收率 45%), ESI-MS (m/z) : 349.1[M+H]⁺ ;

步骤 2: 9-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-5,6-二氢-1H-[1,4]氧氮杂萘[5,6,7-de]喹唑啉-2(4H)-酮

取上一步产物 7-氯-5-氟-4-((2-羟乙基)氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮 (100 mg, 0.29 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 加入到 100 mL 圆底烧瓶内, 冰浴搅拌下加入氢氧化钠 (23 mg, 0.57 mmol), 室温搅拌反应。反应结束后, 加入水 100 mL, 乙酸乙酯 200 mL 萃取两次, 合并有机相, 并用水 100 mL 洗涤两次后, 用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤后浓缩, 经薄板层析纯化后得到 9-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-5,6-二氢-1H-[1,4]氧氮杂萘[5,6,7-de]喹唑啉-2(4H)-酮 (13 mg, 收率 13%), ESI-MS (m/z) : 329.1[M+H]⁺ 。

实施例 8: 9-氯-5-羟基-4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氢-[1,4]二氮杂萘并[5,6,7-de]喹唑啉-2(1H)-酮 (B3)



步骤 1: 7-氯-5-((2,2-二乙氧基乙基)氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

取 5-溴-7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (500 mg, 1.37 mmol), 氨基乙醛缩二乙醇 (364 mg, 2.74 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钨 (128 mg, 0.14 mmol), 1, 1'-联萘-2, 2'-双二苯膦 (174 mg, 0.28 mmol), 叔丁醇钠 (395 mg, 4.1 mmol) 和甲苯 (10 mL) 加入到 100 mL 圆底烧瓶内, 倒抽氮气后, 100°C 搅拌反应。反应结束后, 降温并加入水 100 mL, 用乙酸乙酯 200 mL 萃取两次, 合并有机相, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 经柱层析纯化后得到 7-氯-5-((2,2-二乙氧基乙基)氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (500 mg, 收率 87%) ESI-MS (m/z) : 419.1[M+H]⁺ 。

步骤 2: 7-氯-5-((2,2-二乙氧基乙基)氨基)-4-(甲氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮

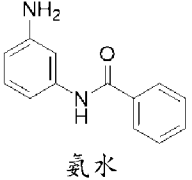
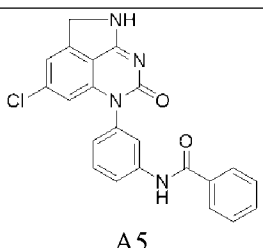
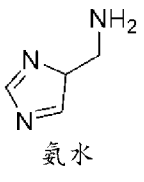
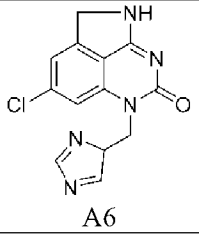
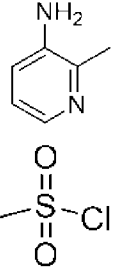
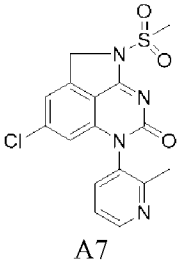
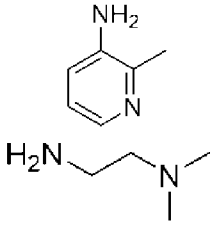
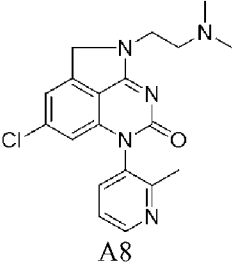
取上一步产物 7-氯-5-((2,2-二乙氧基乙基)氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (200 mg, 0.48 mmol) 和二氧六环 (10 mL) 加入到 100 mL 圆底烧瓶内, 加入三氯氧磷 (218 mg, 1.44 mmol) 和二异丙基乙胺 (310 mg, 2.4 mmol), 100°C 搅拌反应 1 小时, 降温后, 加入甲胺水溶液, 室温搅拌反应。反应结束后, 加水 100 mL, 用乙酸乙酯 300 mL 萃取三次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 经柱层析分离纯化后得到 7-氯-5-((2,2-二乙氧基乙基)氨基)-4-(甲氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮 (100 mg, 收率 48%), ESI-MS (m/z) : 432.2[M+H]⁺ 。

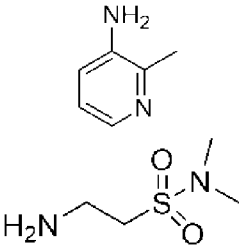
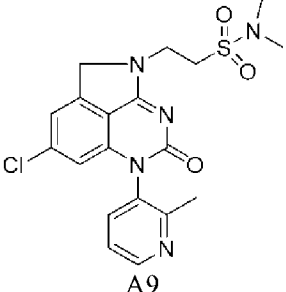
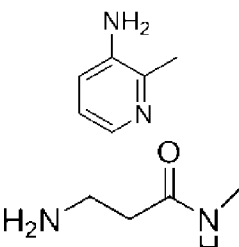
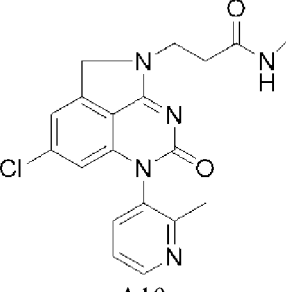
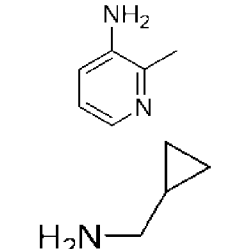
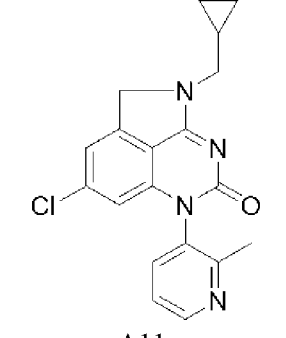
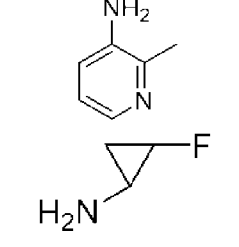
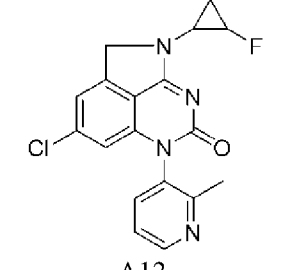
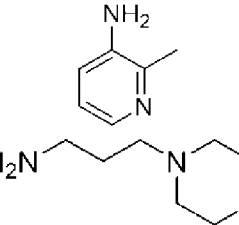
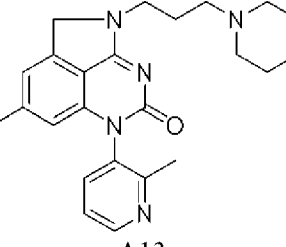
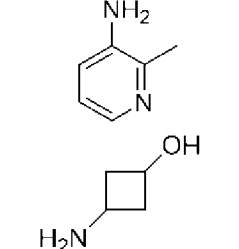
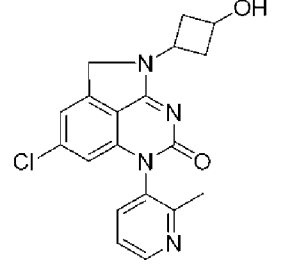
步骤 3: 9-氯-5-羟基-4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氢-[1,4]二氮杂萘并[5,6,7-de]喹唑啉-2(1H)-酮

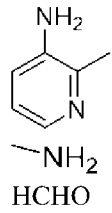
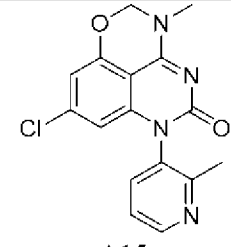
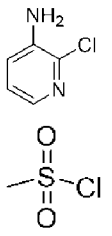
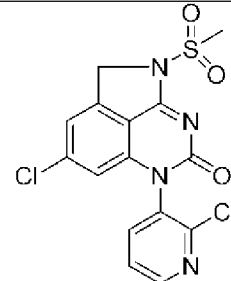
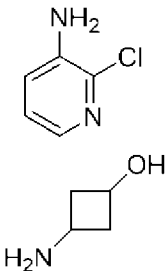
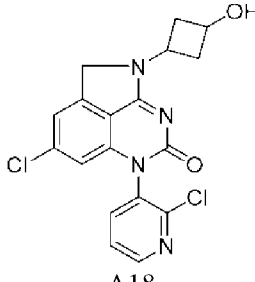
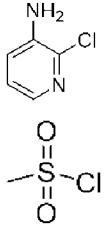
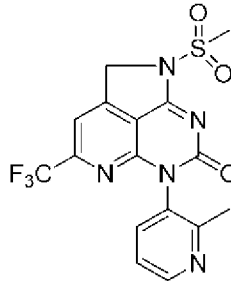
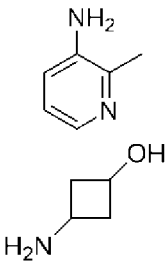
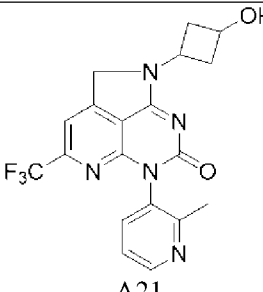
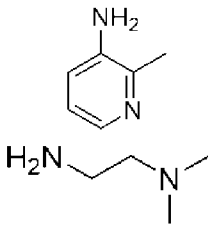
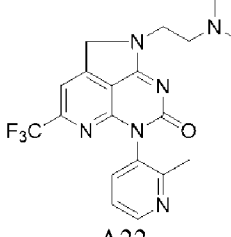
取上一步产物 7-氯-5-((2,2-二乙氧基乙基)氨基)-4-(甲氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮 (100 mg, 0.23 mmol) 和乙腈 (2 mL) 加入到 100 mL 圆底烧瓶内, 加入浓盐酸 (0.1 mL), 密闭条件下 80°C 搅拌反应。反应结束后, 浓缩, 再加入乙酸乙酯 100 mL, 并用碳酸氢钠水溶液 100 mL 洗涤两次。有机相浓缩后经薄板层析纯化得到 9-氯-5-羟基-4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氢-[1,4]二氮杂萘并[5,6,7-de]喹唑啉-2(1H)-酮, ESI-MS (m/z): 358.1[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.419 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.25-5.23 (m, 2H), 4.89 (br, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.18 (d, *J* = 30 Hz, 3H)。

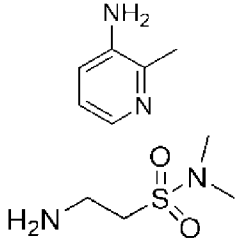
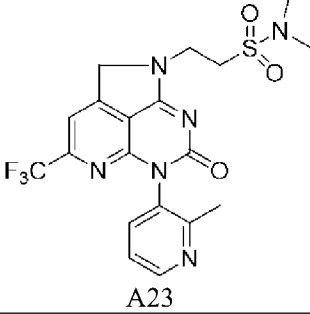
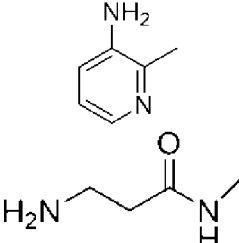
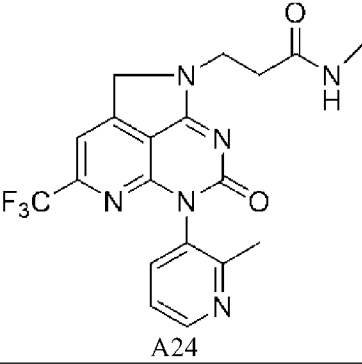
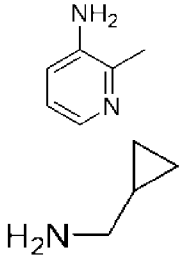
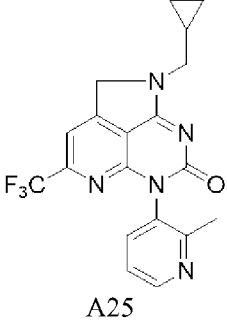
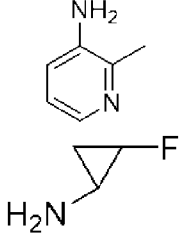
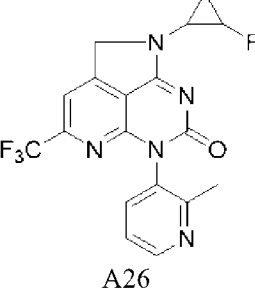
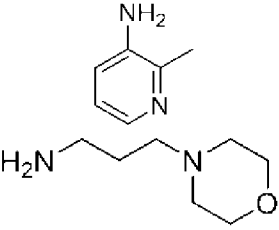
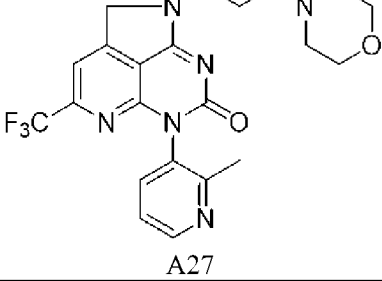
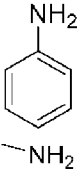
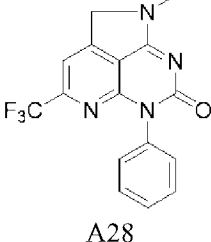
按照 A16 的拆分方法得到两个单独的阻转异构体 B3-P1 和 B3-P2。B3-P1, ESI-MS (m/z): 358.1[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.419 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.25-5.23 (m, 2H), 4.89 (br, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.18 (d, *J* = 30 Hz, 3H)。B3-P2, ESI-MS (m/z): 358.1[M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.419 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.25-5.23 (m, 2H), 4.89 (br, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.18 (d, *J* = 30 Hz, 3H)。

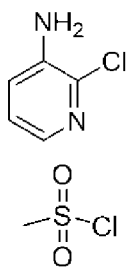
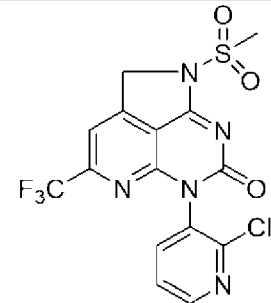
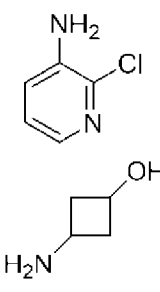
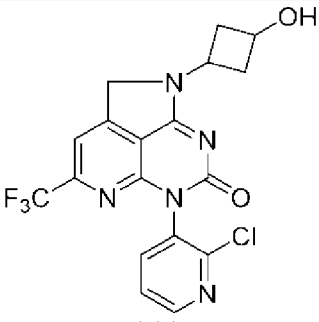
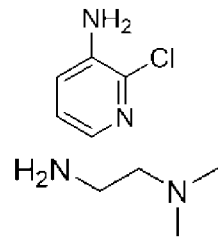
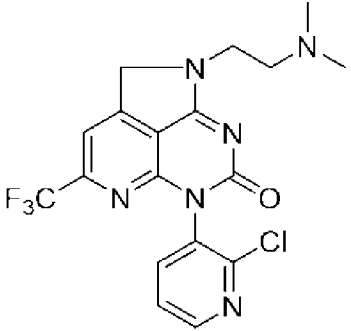
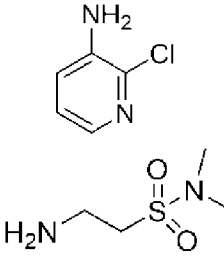
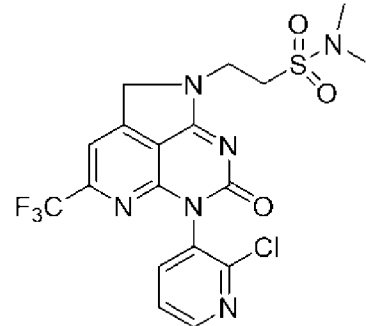
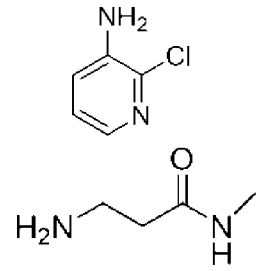
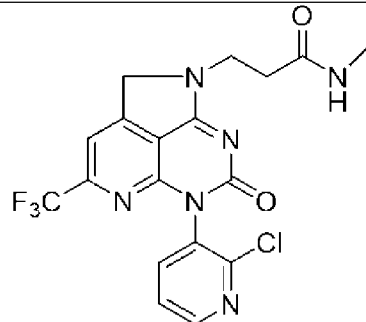
按照相应的合成方法, 采用对应的中间体作为起始物, 制备化合物 A5-A15、A17-A18、A20-A28、A30-A37。

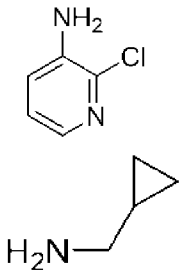
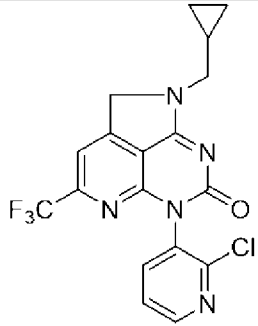
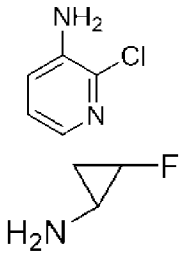
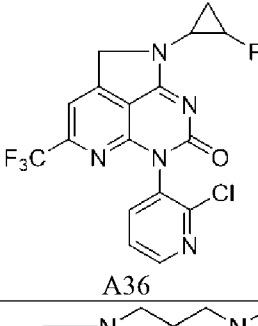
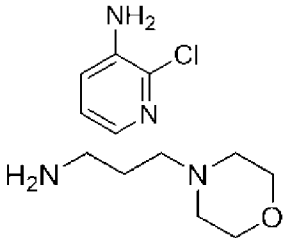
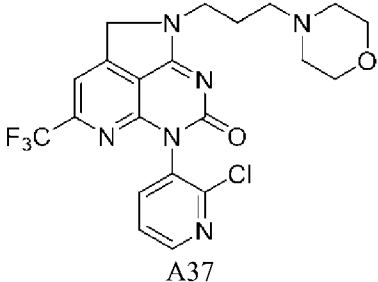
| 实施例编号 | 通用方法 | 主要起始原料 | 化合物结构及编号 | 表征数据 |
|-------|------|---|--|---|
| 9 | 方法一 |  氨水 |  A5 | ESI-MS (m/z) : 403.1[M+H] ⁺ |
| 10 | 方法一 |  氨水 |  A6 | ESI-MS (m/z) : 288.1[M+H] ⁺ |
| 11 | 方法一 |  |  A7 | ESI-MS (m/z) : 377.1[M+H] ⁺ |
| 12 | 方法一 |  |  A8 | ESI-MS (m/z) : 370.1[M+H] ⁺ |

| | | | | |
|----|---------|---|---|---|
| 13 | 方法 一 |  |  A9 | ESI-MS (m/z) : 434.1[M+H] ⁺ |
| 14 | 方法 一 |  |  A10 | ESI-MS (m/z) : 384.1[M+H] ⁺ |
| 15 | 方法 一 |  |  A11 | ESI-MS (m/z) : 353.1[M+H] ⁺ |
| 16 | 方法 一 |  |  A12 | ESI-MS (m/z) : 357.1[M+H] ⁺ |
| 17 | 方法 一 |  |  A13 | ESI-MS (m/z) : 426.1[M+H] ⁺ |
| 18 | 方法 一 |  |  A14 | ESI-MS (m/z) : 369.1[M+H] ⁺ |

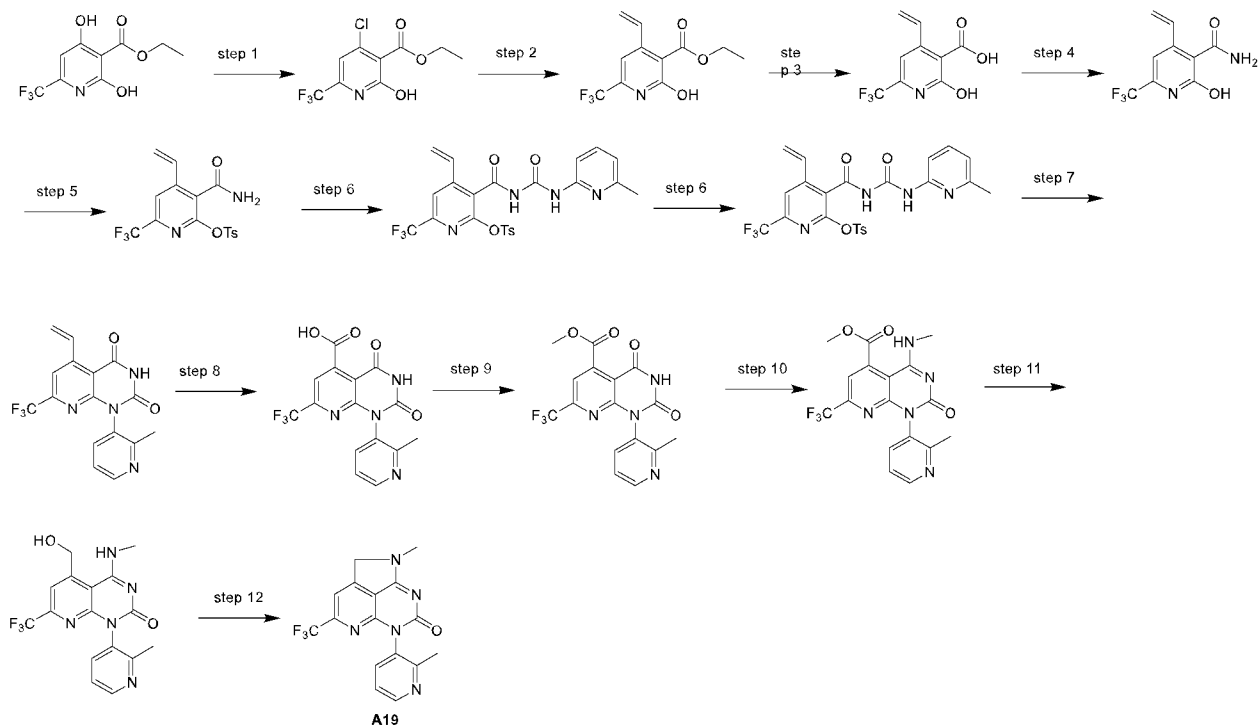
| | | | | |
|----|-----|---|---|---|
| 19 | 方法六 |  |  <p>A15</p> | ESI-MS (m/z) : 329.1[M+H] ⁺ |
| 20 | 方法一 |  |  <p>A17</p> | ESI-MS (m/z) : 397.1[M+H] ⁺ |
| 21 | 方法一 |  |  <p>A18</p> | ESI-MS (m/z) : 389.1[M+H] ⁺ |
| 22 | 方法五 |  |  <p>A20</p> | ESI-MS (m/z) : 412.1[M+H] ⁺ |
| 23 | 方法五 |  |  <p>A21</p> | ESI-MS (m/z) : 404.1[M+H] ⁺ |
| 24 | 方法五 |  |  <p>A22</p> | ESI-MS (m/z) : 405.1[M+H] ⁺ |

| | | | | |
|----|---------|---|---|---|
| 25 | 方法 五 |  |  <p>A23</p> | ESI-MS (m/z) : 469.1[M+H] ⁺ |
| 26 | 方法 五 |  |  <p>A24</p> | ESI-MS (m/z) : 419.1[M+H] ⁺ |
| 27 | 方法 五 |  |  <p>A25</p> | ESI-MS (m/z) : 388.1[M+H] ⁺ |
| 28 | 方法 五 |  |  <p>A26</p> | ESI-MS (m/z) : 392.1[M+H] ⁺ |
| 29 | 方法 五 |  |  <p>A27</p> | ESI-MS (m/z) : 461.1[M+H] ⁺ |
| 30 | 方法 五 |  |  <p>A28</p> | ESI-MS (m/z) : 333.1[M+H] ⁺ |

| | | | | |
|----|---------|---|---|---|
| 31 | 方法 五 |  |  <p style="text-align: center;">A30</p> | ESI-MS (m/z) : 432.1[M+H] ⁺ |
| 32 | 方法 五 |  |  <p style="text-align: center;">A31</p> | ESI-MS (m/z) : 424.1[M+H] ⁺ |
| 33 | 方法 五 |  |  <p style="text-align: center;">A32</p> | ESI-MS (m/z) : 425.1[M+H] ⁺ |
| 34 | 方法 五 |  |  <p style="text-align: center;">A33</p> | ESI-MS (m/z) : 489.1[M+H] ⁺ |
| 35 | 方法 五 |  |  <p style="text-align: center;">A34</p> | ESI-MS (m/z) : 439.1[M+H] ⁺ |

| | | | | |
|----|-----|--|---|---|
| 36 | 方法五 |  |  | ESI-MS (m/z) : 408.1[M+H] ⁺ |
| 37 | 方法五 |  |  | ESI-MS (m/z) : 412.1[M+H] ⁺ |
| 38 | 方法五 |  |  | ESI-MS (m/z) : 481.1[M+H] ⁺ |

实施例 39: 2-甲基-5-(2-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢-2,3,5,6-四氮杂萘-4(5H)-酮 (A19)



步骤 1: 4-氯-2-羟基-6-(三氟甲基)烟酸乙酯合成

将2,4-二羟基-6-(三氟甲基)烟酸乙酯(按照文献“Org. Process Res. Dev., 2011, 15, 788–796”合成)(50 g, 199.1 mmol)在室温下加入到DMF(62 mL)溶液中,充分搅拌溶解后将反应瓶置于冰水中,在0℃下往其中缓

慢滴加POCl₃(122.10 g, 796 mmol), 滴加完后将其置于90°C的油浴中反应1 h。LCMS检测反应完全。配置K₂HPO₄(2.5 L)的饱和溶液, 将反应液缓慢倒入其中, 淬灭反应。然后用二氯甲烷萃取, 饱和食盐水(500 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。粗品经硅胶柱(SiO₂, DCM:MeOH=1:0)纯化得到4-氯-2-羟基-6-(三氟甲基)烟酸乙酯(35 g)。

步骤 2: 2-羟基-6-(三氟甲基)-4-乙烯基烟酸乙酯合成

将上一步产物(5 g)和乙烯基三氟硼酸钾(4.28 g)加入到100 mL的四氟闷罐中, 再加入H₂O(10 mL)和dioxane(40 mL), 在室温搅拌下加入SPhos(761 mg)和K₃PO₄(11.81 g), 并在氮气氛围下加入Pd(OAc)₂(416 mg)。将其升温至90°C, 反应48 h。LCMS监测反应完全。将反应混合物直接减压浓缩去除溶剂, 然后通过硅胶柱((SiO₂, DCM:MeOH=1:0到10:1))纯化得到2-羟基-6-(三氟甲基)-4-乙烯基烟酸乙酯(2.57 g)。

步骤 3: 2-羟基-6-(三氟甲基)-4-乙烯基烟酸合成

将上一步产物(18 g, 1 eq.)在室温下加入到MeOH(110 mL)、THF(110 mL)和H₂O(55 mL)的混合溶剂中, 再向其中加入NaOH(6.43 g, 3 eq.), 将反应液加热至60°C, 反应16 h。LCMS监测反应完全。将反应混合物减压去除溶剂, 纯化得到2-羟基-6-(三氟甲基)-4-乙烯基烟酸(7 g)。

步骤 4: 2-羟基-6-(三氟甲基)-4-乙烯基烟酰胺合成

将上一步产物(7 g, 1 eq.)溶于DCM(100 mL)中, 然后缓慢加入草酰氯(9.46 g), DMF(0.4 g), 室温反应1小时。取样加甲醇TLC确认反应完全, 将反应体系旋干, 加NH₃·dioxane溶液500 mL, 室温反应1小时, LCMS监测反应完全, 然后将反应液直接减压浓缩除去溶剂, 通过硅胶柱(SiO₂, DCM:MeOH=1:0到5:1)纯化得到2-羟基-6-(三氟甲基)-4-乙烯基烟酰胺(7 g)。

步骤 5: 对甲苯磺酸 3-氨基羰基-6-(三氟甲基)-4-乙烯基吡啶-2-甲酯

将上一步产物(7 g)加到DCM(50 mL)中, 加入对甲苯磺酰氯(TsCl, 8.6 g), 三乙胺(TEA, 7.6 g), DMAP(375 mg), 室温搅拌2个小时。LCMS监测反应完全。用水(100 mL)和乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 减压浓缩得到粗品, 硅胶柱(SiO₂, PE:EA=10:1到纯DCM)纯化, 得到产品对甲苯磺酸 3-氨基羰基-6-(三氟甲基)-4-乙烯基吡啶-2-甲酯(8.5 g)。

步骤 6: 对甲苯磺酸 3-(((2-甲基吡啶-3-基)氨基羰基)氨基羰基)-6-(三氟甲基)-4-乙烯基吡啶-2-甲酯

将上一步产物(1.0 g)加到THF(40 mL)中, 再加入草酰氯(0.50 mL), 然后升温到80°C搅拌1 h。取样, 用甲醇淬灭确认反应中间态生成, 降到室温后, 加入3-氨基-2-甲基吡啶(400 mg), 常温搅拌一个小时。LCMS监测反应完全。加入醋酸水溶液调节pH为酸性, 用H₂O(100 mL)和乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 减压浓缩得到粗品对甲苯磺酸 3-(((2-甲基吡啶-3-基)氨基羰基)氨基羰基)-6-(三氟甲基)-4-乙烯基吡啶-2-甲酯(4.5 g)。

步骤 7: 1-(2-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶并[2,3-d]嘧啶 2,4-(1H, 3H)-二酮

将上一步产物(4.5 g)加到乙腈(ACN, 50 mL)中, 再加入DBU(3.9 ml), 在室温下搅拌1 h。LCMS监测反应完全。加入醋酸水溶液调节pH为酸性, 直接减压浓缩得到粗品。通过prep-TLC(乙酸乙酯:二氯甲烷=1:4)纯化得到产物1-(2-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶并[2,3-d]嘧啶 2,4-(1H, 3H)-二酮(280 mg)。

步骤 8: 1-(2-甲基吡啶-3-基)-2,4-二氧-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢吡啶[2,3-d]嘧啶-5-羧酸合成

将1-(2-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(472 mg, 1.356 mmol.)在室温下加入到1,4-二氧六环(20 mL), 水(10 mL)溶液中, 充分搅拌溶解后, 滴入10滴1N硫酸溶液, 加入高锰酸钾(1.07 g, 6.781 mmol.), 将其置于50°C的油浴中反应1 h。LCMS检测反应完全。降温至室温, 加入甲醇20 mL搅拌0.5 h。然后用硅藻土过滤滤饼用甲醇洗涤, 滤液浓缩得到产物直接用于下一步ESI-MS(m/z): 367.0[M+H]⁺。

步骤 9: 1-(2-甲基吡啶-3-基)-2,4-二氧-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢吡啶[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯合成

将上一步产物溶于二氯甲烷(100 mL), 加入草酰氯(256 mg, 2.034 mmol.), 加入DMF(1滴), 室温搅拌2 h。TLC检测反应完全。加入甲醇(20 mL), 继续搅拌0.5h。TLC检测反应完全, 将反应混合物直接减压浓缩去除溶剂, 然后通过硅胶柱((SiO₂, DCM:MeOH=1:0到50:1))纯化得到1-(2-甲基吡啶-3-基)-2,4-二氧-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢吡啶[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯(428 mg, 两步收率83%) ESI-MS(m/z): 381.1[M+H]⁺。

步骤 10: 1-(2-甲基吡啶-3-基)-4-(甲氨基)-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯合成

将1-(2-甲基吡啶-3-基)-2,4-二氧-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢吡啶[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯(209 mg, 0.549 mmol)溶于1,4-二氧六环(10 mL)中, 再向其中加入N,N-二异丙基乙胺(708 mg, 5.490 mmol), 三氯氧磷(501 mg, 3.294 mmol), 将反应液加热至100°C, 反应1 h。LCMS监测反应完全。将反应降温至室温, 加入N,N-二

异丙基乙胺(708 mg, 105.490 mmol), 甲胺盐酸盐(185 mg, 2.745 mmol), 室温下反应2h, LCMS监测反应完全。体系不处理直接进行下一步, ESI-MS (m/z): 394.1[M+H]⁺。

步骤 11: 1-(2-甲基吡啶-3-基)-5-(羟甲基)-4-(甲氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮合成

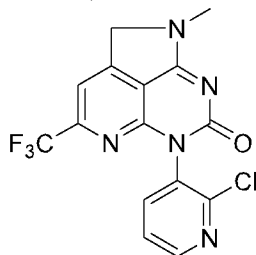
将上一步体系加入甲醇(10 mL), 冰浴下分批加入硼氢化钠(208 mg, 5.490 mmol), 室温反应0.5小时。LCMS监测反应完全, 加水100 mL, 乙酸乙酯80 mL萃取两次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩除去溶剂, 通过硅胶柱(SiO₂, DCM:MeOH=1:0到20:1)纯化得到1-(2-甲基吡啶-3-基)-5-(羟甲基)-4-(甲氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(28.4 mg, 两步收率14%), ESI-MS (m/z): 366.1[M+H]⁺。

步骤 12: 2-甲基-5-(2-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢-2,3,5,6-四氮杂萘-4(5H)-酮合成

将1-(2-甲基吡啶-3-基)-5-(羟甲基)-4-(甲氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2(1H)-酮(28 mg, 0.078 mmol)加到DCM(5 mL)中, 加入三乙胺(24 mg, 0.233 mmol), 甲基磺酰氯(18 mg, 0.155 mmol), 室温搅拌0.5 h。LCMS监测反应完全, 直接减压浓缩得到粗品, 硅胶柱(SiO₂, DCM:MeOH=20:1)纯化, 得到产品5-(2-甲基吡啶-3-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-1,2-二氢-2,3,5,6-四氮杂萘-4(5H)-酮(11 mg, 收率42%)。ESI-MS (m/z): 348.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J =4.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J =7.7 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 5.10 (d, J =4.5 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

按照A16的拆分方法得到两个单独的阻转异构体A19-P1和A19-P2。A19-P1, ESI-MS (m/z): 348.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J =4.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J =7.7 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 5.10 (d, J =4.5 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。A19-P2, ESI-MS (m/z): 348.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.53 (d, J =4.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J =7.7 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 5.10 (d, J =4.5 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

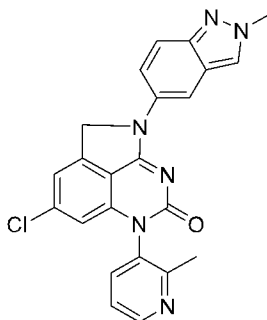
实施例 40: 5-(2-氯吡啶-3-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-1,2-二氢-2,3,5,6-四氮杂萘-4(5H)-酮 (A29)



按照化合物A19的合成方法, 以3-氨基-2-氯吡啶、甲胺为原料得到产品5-(2-氯吡啶-3-基)-2-甲基-7-(三氟甲基)-1,2-二氢-2,3,5,6-四氮杂萘-4(5H)-酮(10 mg, 收率36%), ESI-MS (m/z): 368.1[M+H]⁺, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, J =5.04, 1H), 7.76 (d, J =5.16, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (t, J =5.16, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.44 (s, 3H)。

按照A16的拆分方法得到两个单独的阻转异构体A29-P1和A29-P2。A29-P1, ESI-MS (m/z): 368.1[M+H]⁺, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, J =5.04, 1H), 7.76 (d, J =5.16, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (t, J =5.16, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.44 (s, 3H)。A29-P2, ESI-MS (m/z): 368.1[M+H]⁺, ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, J =5.04, 1H), 7.76 (d, J =5.16, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (t, J =5.16, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.44 (s, 3H)。

实施例 41: 7-氯-4-(2-甲基-2H-吡啶-5-基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢吡咯并[2,3-*de*]喹唑啉-2(1H)-酮 (A38)

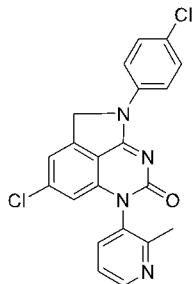


按照化合物A2的合成方法, 以2-甲基-2H-吡啶-5-胺、3-氨基-2-甲基吡啶等为合成原料获得7-氯-4-(2-甲基-2H-吡啶-5-基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢吡咯并[2,3-*de*]喹唑啉-2(1H)-酮(5 mg, 收率60%), ESI-MS (m/z): 429.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, J =4.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, J =1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J =9.3, 2.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J =6.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J =9.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J =7.8,

4.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

按照 A16 的拆分方法得到两个单独的阻转异构体, 分别为 A38-P1 和 A38-P2。A38-P1, ESI-MS (m/z): 429.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J=9.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=7.8, 4.9$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。A38-P2, ESI-MS (m/z): 429.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J=9.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=7.8, 4.9$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

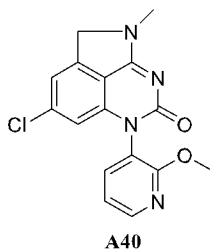
实施例 42: 7-氯-4-(4-氯苯基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-*de*]喹唑啉-2(1H)-酮 (A39)



按照化合物 A2 的合成方法, 以对氯苯胺、3-氨基-2-甲基吡啶等为合成原料获得 7-氯-4-(4-氯苯基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢吡咯并[2,3,4-*de*]喹唑啉-2(1H)-酮 (15 mg, 收率 50%), ESI-MS (m/z): 409.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.61 (dd, $J=4.8, 1.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.82–7.77 (m, 1H), 7.58 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)。

按照 A16 的拆分方法得到两个单独的阻转异构体, 分别为 A39-P1 和 A39-P2。A39-P1, ESI-MS (m/z): 409.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.61 (dd, $J=4.8, 1.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.82–7.77 (m, 1H), 7.58 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)。A39-P2, ESI-MS (m/z): 409.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.61 (dd, $J=4.8, 1.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.82–7.77 (m, 1H), 7.58 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)。

实施例 43: 7-氯-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢吡咯[2,3,4-*de*]喹唑啉-2(1H)-酮 (A40)

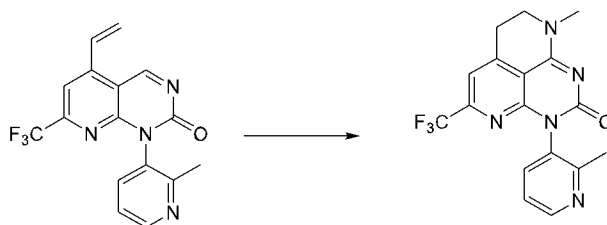


A40

按照化合物 A1 的合成方法, 以 2-甲氧基吡啶-3-胺、甲胺等为合成原料获得 7-氯-1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-4,5-二氢吡咯[2,3,4-*de*]喹唑啉-2(1H)-酮 (17 mg, 收率 50%), ESI-MS (m/z): 329.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.30 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.21 (s, 3H)。

按照 A16 的拆分方法得到两个单独的阻转异构体, 分别为 A40-P1 和 A40-P2。A40-P1, ESI-MS (m/z): 329.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.30 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.21 (s, 3H)。A40-P2, ESI-MS (m/z): 329.1[M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.30 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.21 (s, 3H)。

实施例 44: 4-甲基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)-5,6-二氢-1H-嘧啶并[4,5,6-*ij*][2,7] 茶啉-2(4H)-酮 (C1)



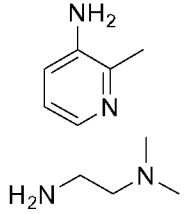
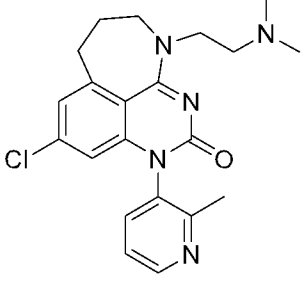
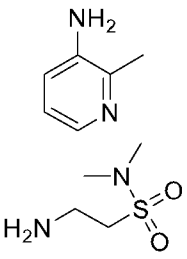
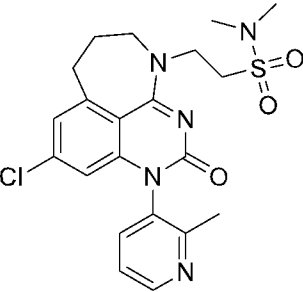
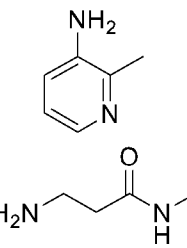
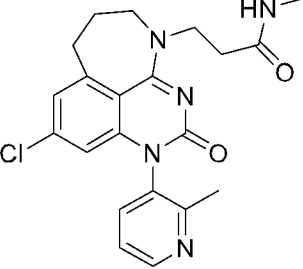
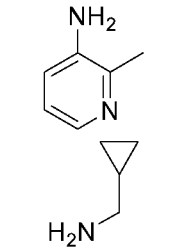
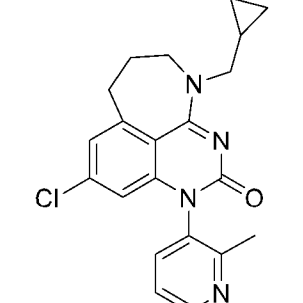
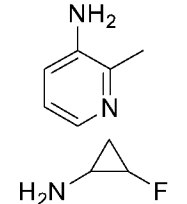
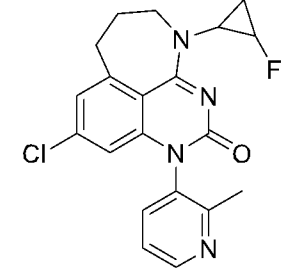
C1

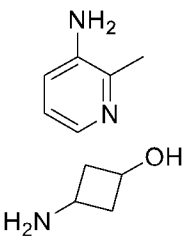
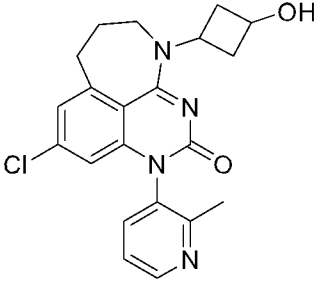
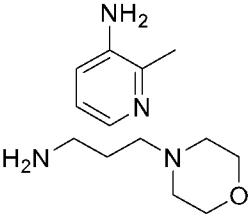
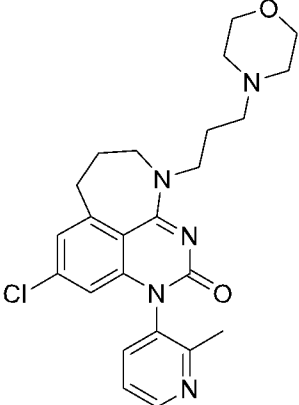
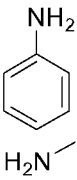
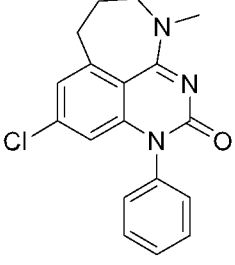
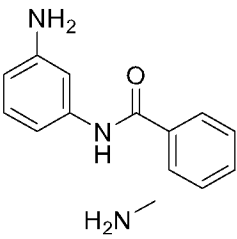
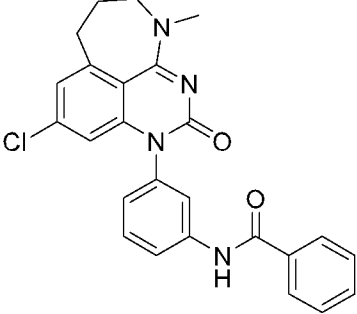
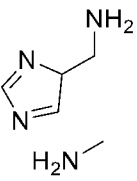
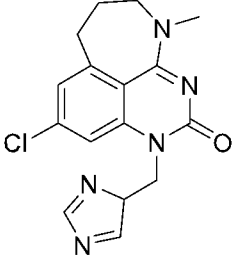
将 1-(2-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶并[2,3-d]嘧啶 2,4-(1*H*, 3*H*)-二酮 (100 mg, 0.287 mmol) 加到 DMF (3 mL) 中, 再加入甲胺盐酸盐 (58.16mg, 0.861mmol) 和 PyBop (448.26 mg, 0.861mmol) 到反应液中。最后加入 DBU (219 mg, 1.44 mmol), 然后将反应液在 20℃ 搅拌 16 小时。LC-MS 检测到主峰为产品峰。反应液通过制备液相纯化得到产物 (11.4 mg, 收率 11%)。ESI-MS (*m/z*): 362.1[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.52 - 8.47 (m, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 5H), 2.14 (s, 3H)。

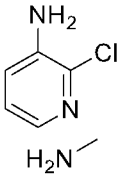
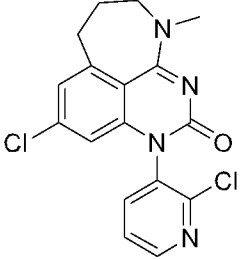
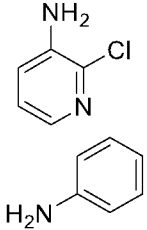
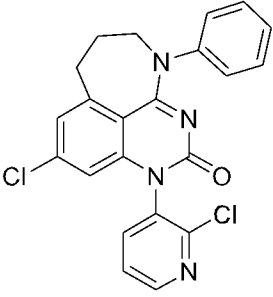
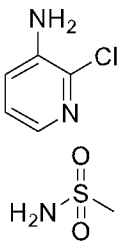
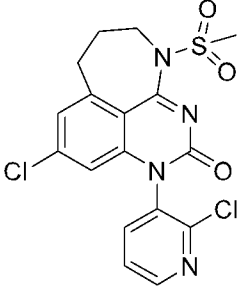
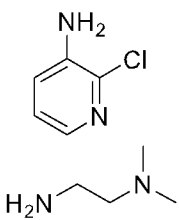
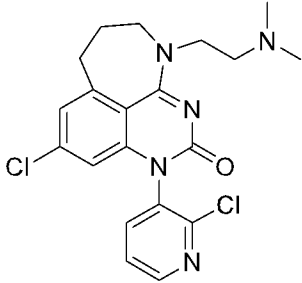
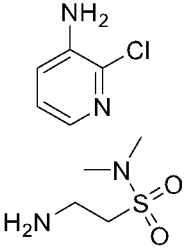
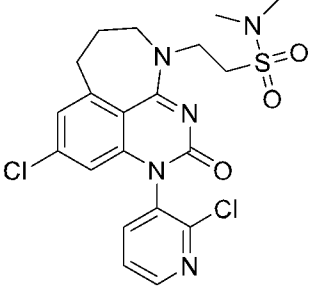
按照 A16 的拆分方法得到两个单独的阻转异构体, 分别为 C1-P1 和 C1-P2。C1-P1, ESI-MS (*m/z*): 362.1[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.52 - 8.47 (m, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 5H), 2.14 (s, 3H)。C1-P2, ESI-MS (*m/z*): 362.1[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.52 - 8.47 (m, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 5H), 2.14 (s, 3H)。

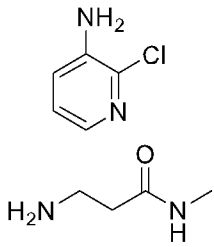
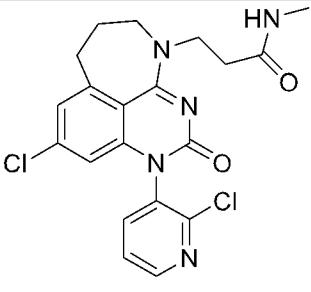
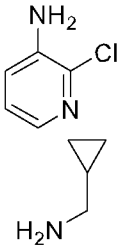
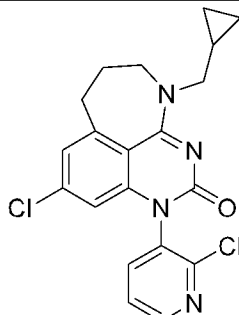
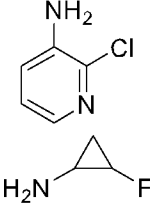
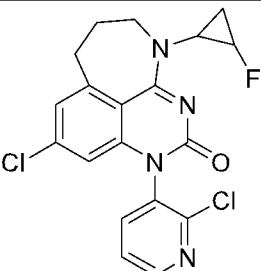
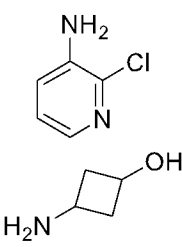
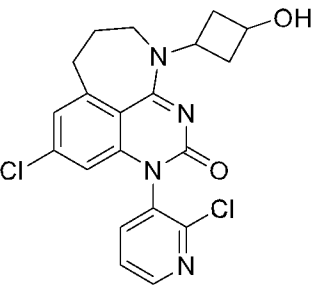
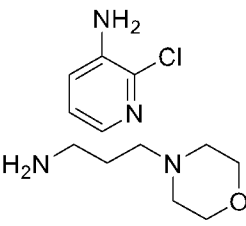
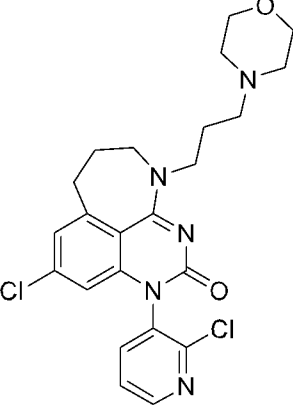
按照相应的合成方法, 采用对应的中间体作为起始物, 制备化合物 B4-B72、C2-C23。

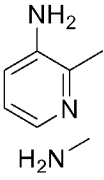
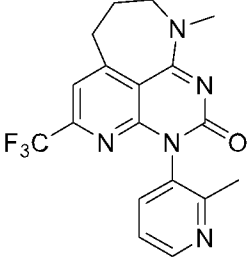
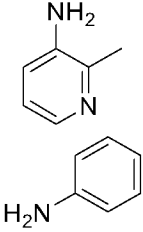
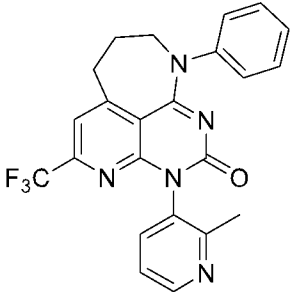
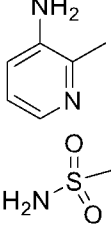
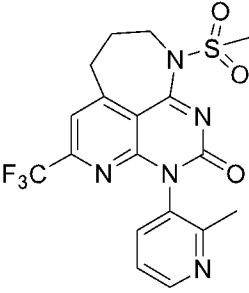
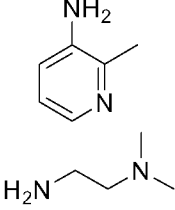
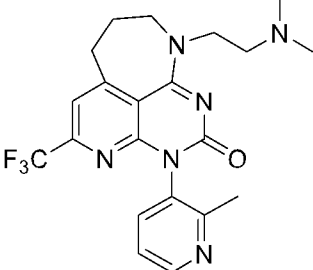
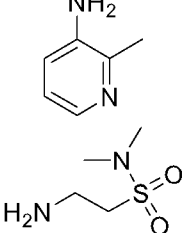
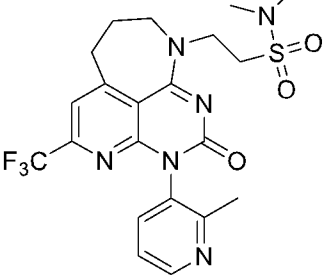
| 实施例编号 | 通用方法 | 主要起始原料 | 化合物结构及编号 | 表征数据 |
|-------|------|--------|----------|--|
| 45 | 方法二 | | B4 | ESI-MS (<i>m/z</i>): 341.1[M+H] ⁺ |
| 46 | 方法二 | | B5 | ESI-MS (<i>m/z</i>): 403.1[M+H] ⁺ |
| 47 | 方法二 | | B6 | ESI-MS (<i>m/z</i>): 405.1[M+H] ⁺ |

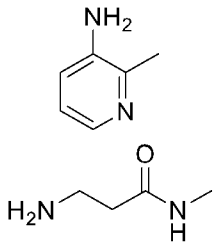
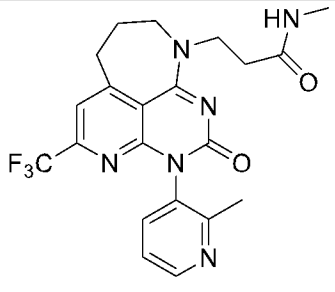
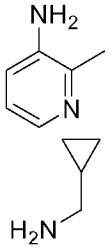
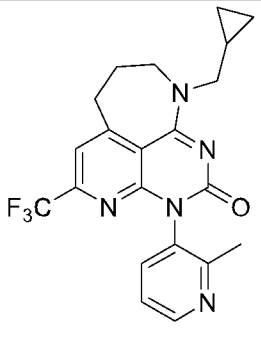
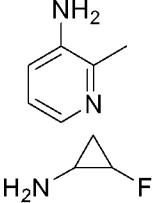
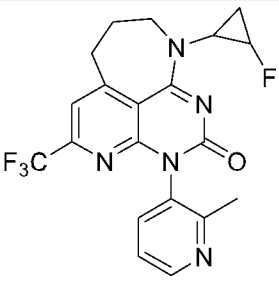
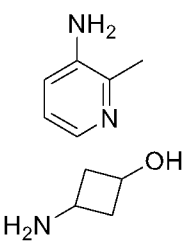
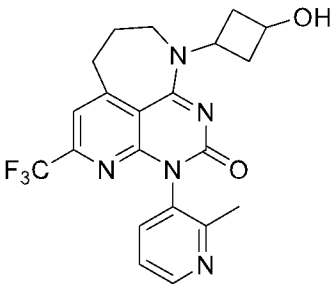
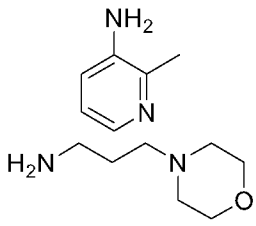
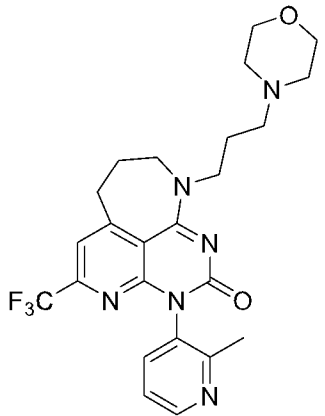
| | | | | |
|----|---------|---|--|--|
| 48 | 方法 二 |  |  <p style="text-align: center;">B7</p> | ESI-MS (m/z) : 398.2[M+H] ⁺ |
| 49 | 方法 二 |  |  <p style="text-align: center;">B8</p> | ESI-MS (m/z) : 462.1[M+H] ⁺ |
| 50 | 方法 二 |  |  <p style="text-align: center;">B9</p> | ESI-MS (m/z) : 412.1[M+H] ⁺ |
| 51 | 方法 二 |  |  <p style="text-align: center;">B10</p> | ESI-MS (m/z) : 381.1[M+H] ⁺ |
| 52 | 方法 二 |  |  <p style="text-align: center;">B11</p> | ESI-MS (m/z) : 385.1[M+H] ⁺ |

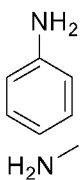
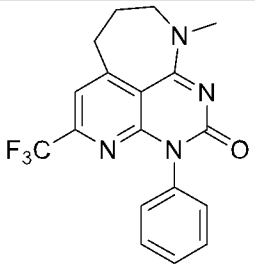
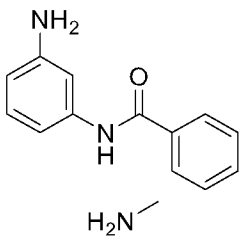
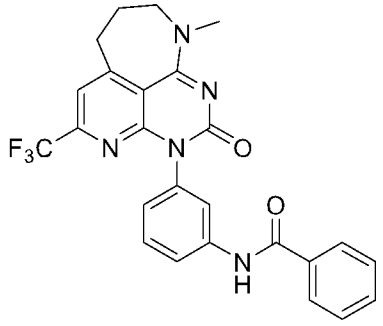
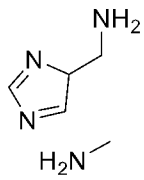
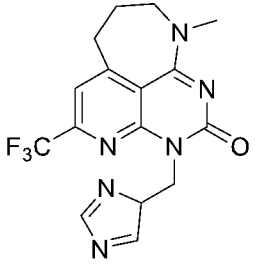
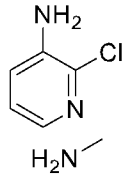
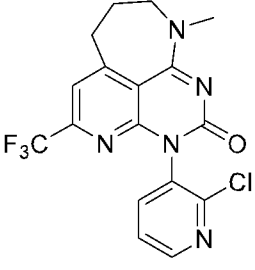
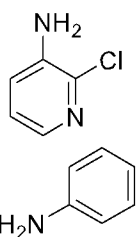
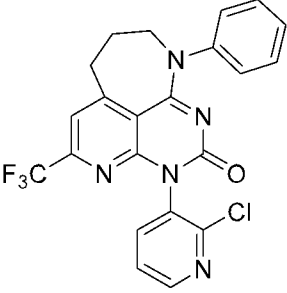
| | | | | |
|----|-----|---|--|--|
| 53 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B12</p> | ESI-MS (m/z) : 383.1[M+H] ⁺ |
| 54 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B13</p> | ESI-MS (m/z) : 454.2[M+H] ⁺ |
| 55 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B14</p> | ESI-MS (m/z) : 326.1[M+H] ⁺ |
| 56 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B15</p> | ESI-MS (m/z) : 445.1[M+H] ⁺ |
| 57 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B16</p> | ESI-MS (m/z) : 330.1[M+H] ⁺ |

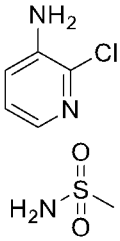
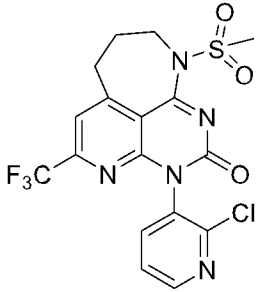
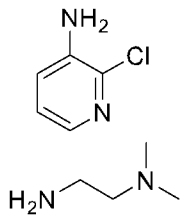
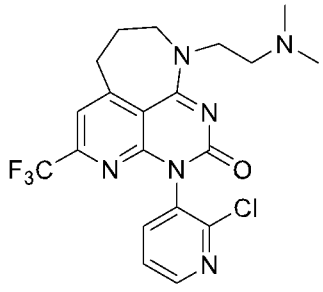
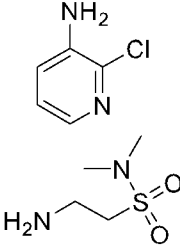
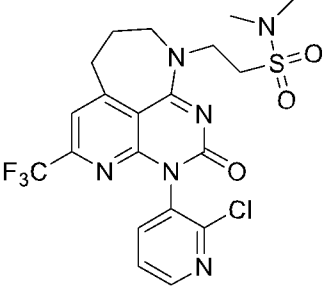
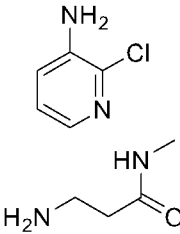
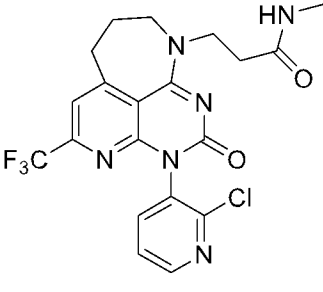
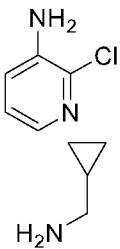
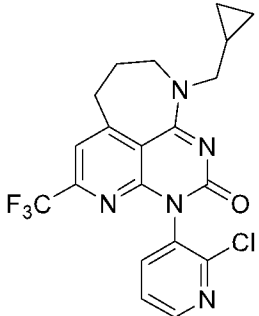
| | | | | |
|----|-----|---|--|--|
| 58 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B17</p> | ESI-MS (m/z) : 361.1[M+H] ⁺ |
| 59 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B18</p> | ESI-MS (m/z) : 423.1[M+H] ⁺ |
| 60 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B19</p> | ESI-MS (m/z) : 425.1[M+H] ⁺ |
| 61 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B20</p> | ESI-MS (m/z) : 418.1[M+H] ⁺ |
| 62 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B21</p> | ESI-MS (m/z) : 482.1[M+H] ⁺ |

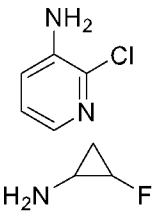
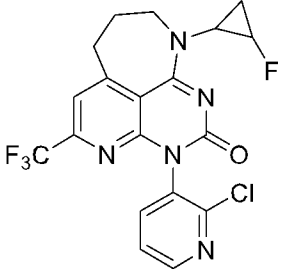
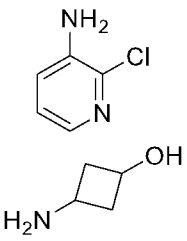
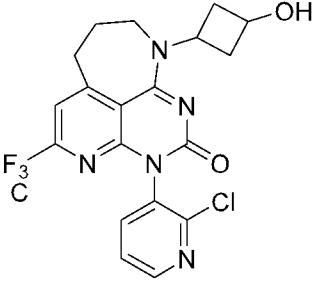
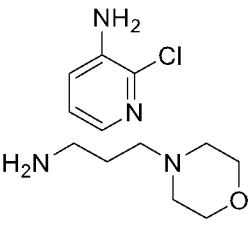
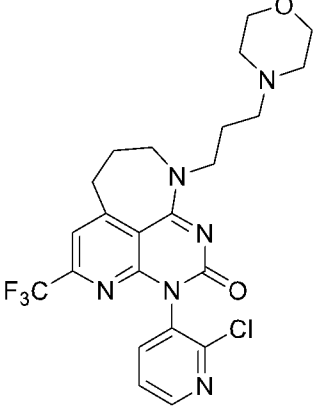
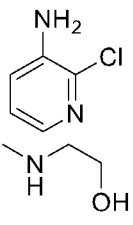
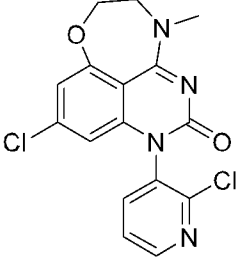
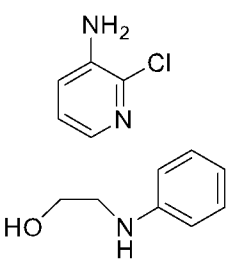
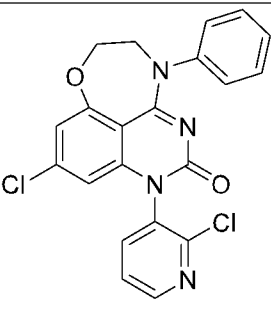
| | | | | |
|----|-----|---|--|--|
| 63 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B22</p> | ESI-MS (m/z) : 432.1[M+H] ⁺ |
| 64 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B23</p> | ESI-MS (m/z) : 401.1[M+H] ⁺ |
| 65 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B24</p> | ESI-MS (m/z) : 405.1[M+H] ⁺ |
| 66 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B25</p> | ESI-MS (m/z) : 417.1[M+H] ⁺ |
| 67 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B26</p> | ESI-MS (m/z) : 474.1[M+H] ⁺ |

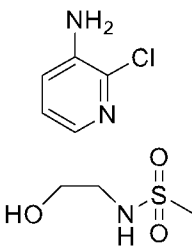
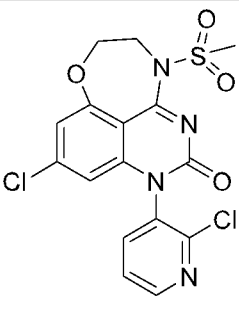
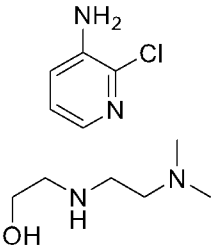
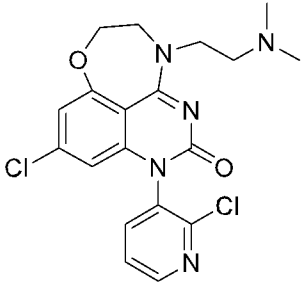
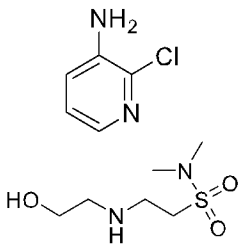
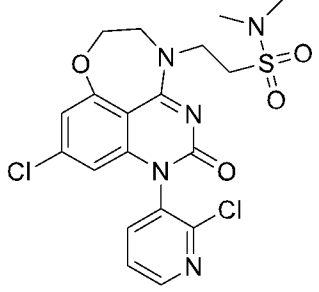
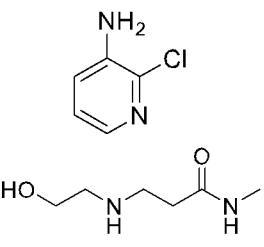
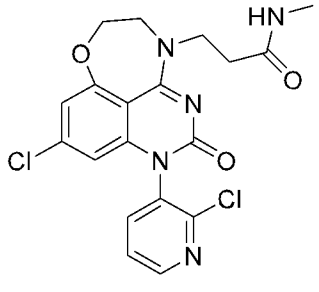
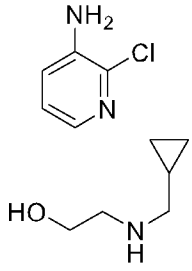
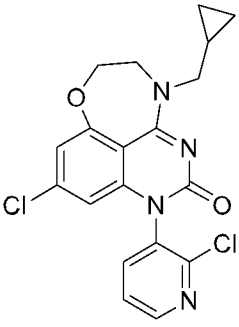
| | | | | |
|----|-----|---|--|--|
| 68 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B27</p> | ESI-MS (m/z) : 376.1[M+H] ⁺ |
| 69 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B28</p> | ESI-MS (m/z) : 438.1[M+H] ⁺ |
| 70 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B29</p> | ESI-MS (m/z) : 440.1[M+H] ⁺ |
| 71 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B30</p> | ESI-MS (m/z) : 433.2[M+H] ⁺ |
| 72 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B31</p> | ESI-MS (m/z) : 497.2[M+H] ⁺ |

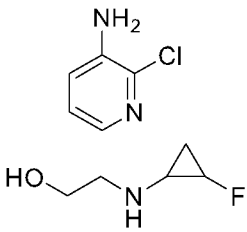
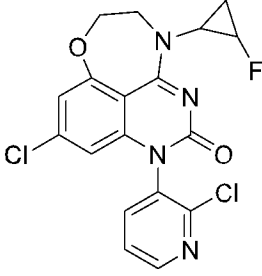
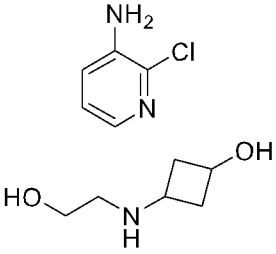
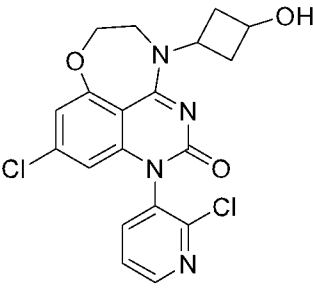
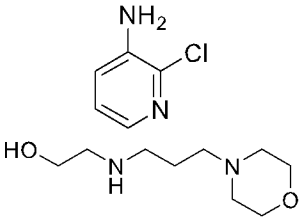
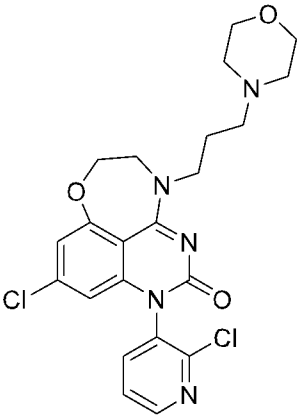
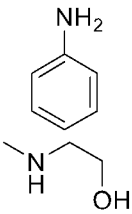
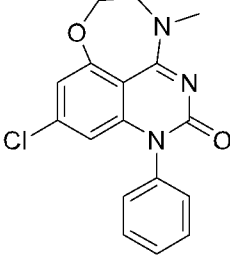
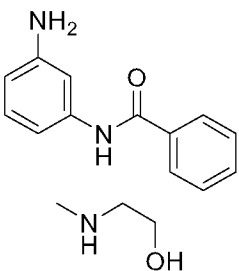
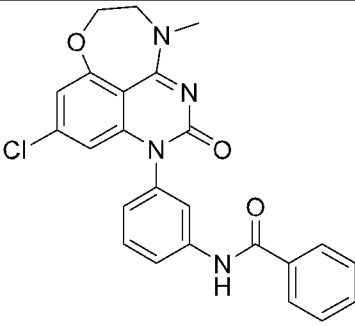
| | | | | |
|----|-----|---|--|--|
| 73 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B32</p> | ESI-MS (m/z) : 447.2[M+H] ⁺ |
| 74 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B33</p> | ESI-MS (m/z) : 416.2[M+H] ⁺ |
| 75 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B34</p> | ESI-MS (m/z) : 420.1[M+H] ⁺ |
| 76 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B35</p> | ESI-MS (m/z) : 432.1[M+H] ⁺ |
| 77 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B36</p> | ESI-MS (m/z) : 489.2[M+H] ⁺ |

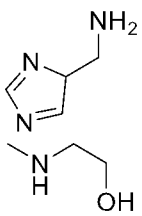
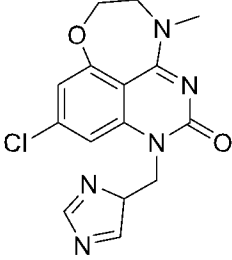
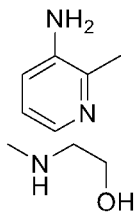
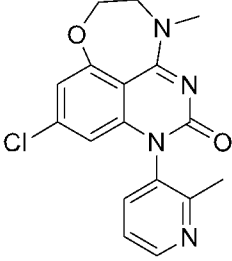
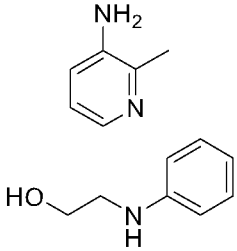
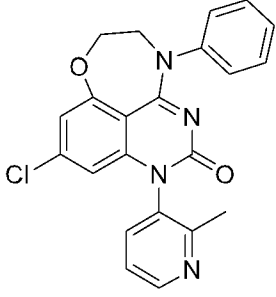
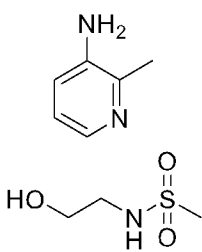
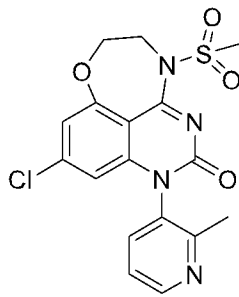
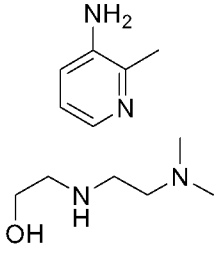
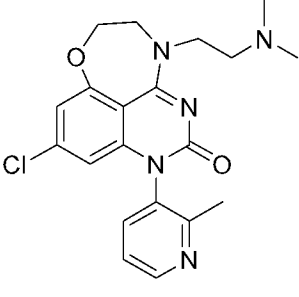
| | | | | |
|----|-----|---|--|--|
| 78 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B37</p> | ESI-MS (m/z) : 361.1[M+H] ⁺ |
| 79 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B38</p> | ESI-MS (m/z) : 480.1[M+H] ⁺ |
| 80 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B39</p> | ESI-MS (m/z) : 365.1[M+H] ⁺ |
| 81 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B40</p> | ESI-MS (m/z) : 396.1[M+H] ⁺ |
| 82 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B41</p> | ESI-MS (m/z) : 458.1[M+H] ⁺ |

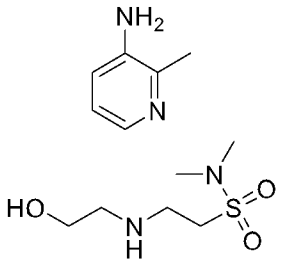
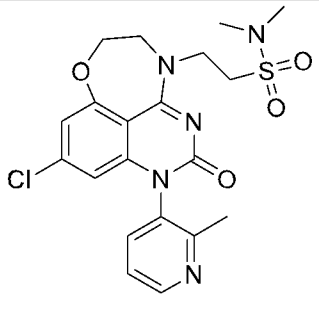
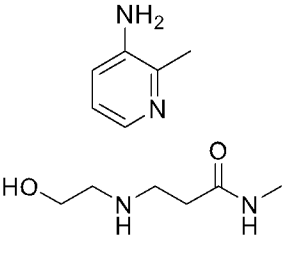
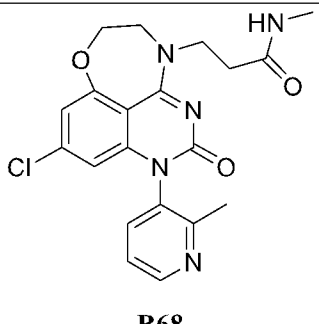
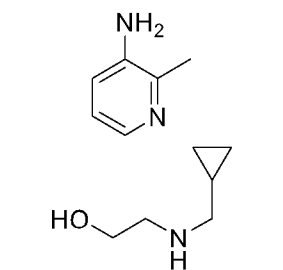
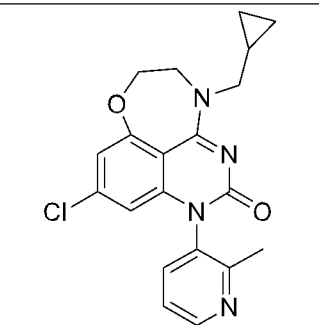
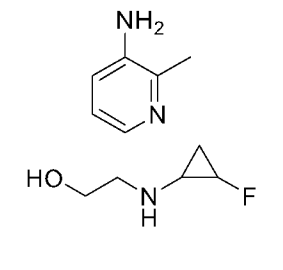
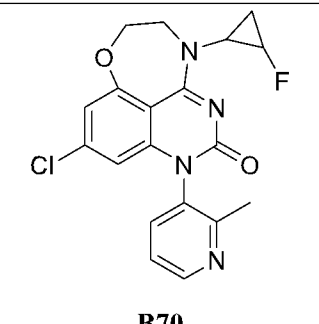
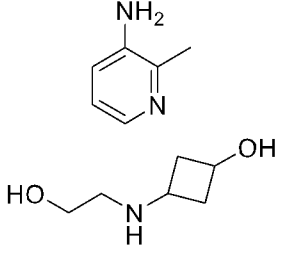
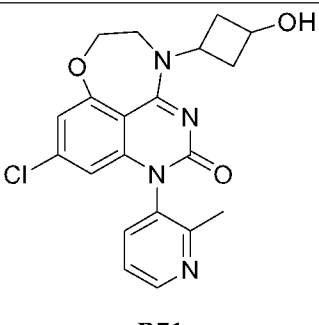
| | | | | |
|----|-----|---|--|--|
| 83 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B42</p> | ESI-MS (m/z) : 460.1[M+H] ⁺ |
| 84 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B43</p> | ESI-MS (m/z) : 453.1[M+H] ⁺ |
| 85 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B44</p> | ESI-MS (m/z) : 517.1[M+H] ⁺ |
| 86 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B45</p> | ESI-MS (m/z) : 467.1[M+H] ⁺ |
| 87 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B46</p> | ESI-MS (m/z) : 436.1[M+H] ⁺ |

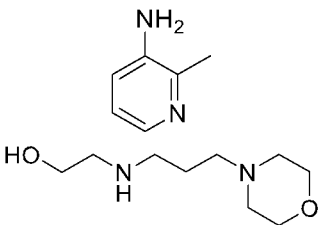
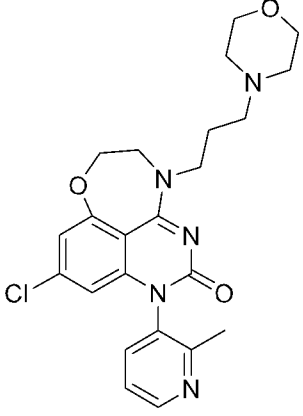
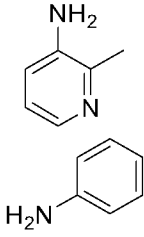
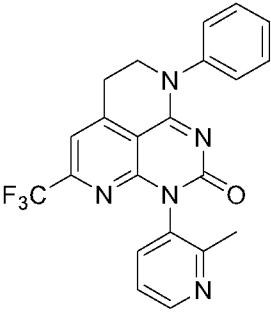
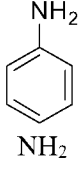
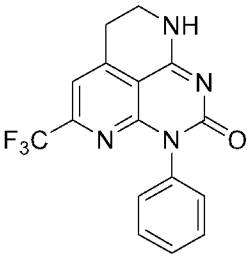
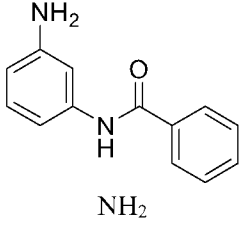
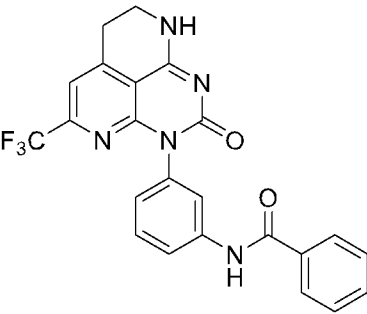
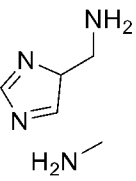
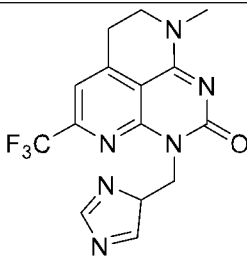
| | | | | |
|----|-----|---|--|--|
| 88 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B47</p> | ESI-MS (m/z) : 440.1[M+H] ⁺ |
| 89 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B48</p> | ESI-MS (m/z) : 452.1[M+H] ⁺ |
| 90 | 方法二 |  |  <p style="text-align: center;">B49</p> | ESI-MS (m/z) : 509.1[M+H] ⁺ |
| 91 | 方法三 |  |  <p style="text-align: center;">B50</p> | ESI-MS (m/z) : 363.1[M+H] ⁺ |
| 92 | 方法三 |  |  <p style="text-align: center;">B51</p> | ESI-MS (m/z) : 425.1[M+H] ⁺ |

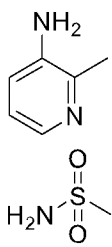
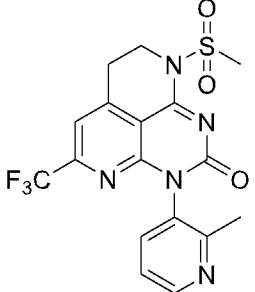
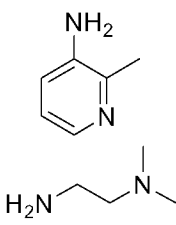
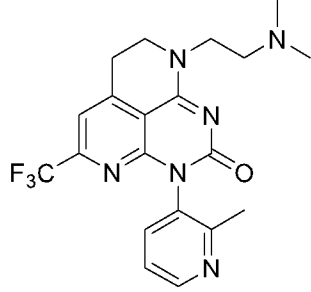
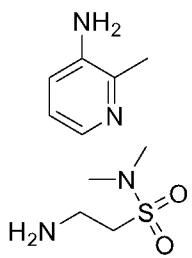
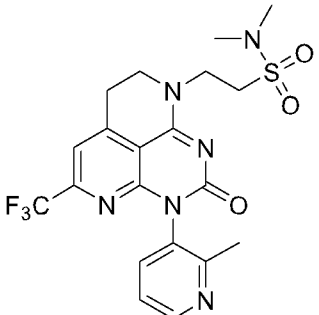
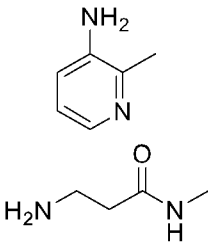
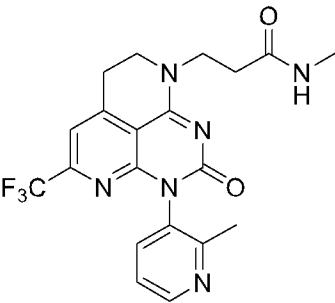
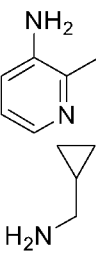
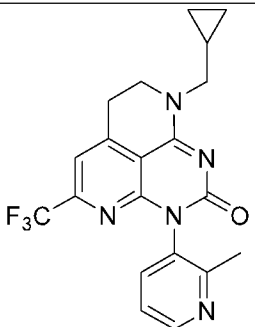
| | | | | |
|----|---------|---|--|--|
| 93 | 方法 三 |  |  B52 | ESI-MS (m/z) : 427.1[M+H] ⁺ |
| 94 | 方法 三 |  |  B53 | ESI-MS (m/z) : 420.1[M+H] ⁺ |
| 95 | 方法 三 |  |  B54 | ESI-MS (m/z) : 484.1[M+H] ⁺ |
| 96 | 方法 三 |  |  B55 | ESI-MS (m/z) : 434.1[M+H] ⁺ |
| 97 | 方法 三 |  |  B56 | ESI-MS (m/z) : 403.1[M+H] ⁺ |

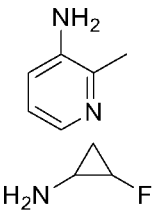
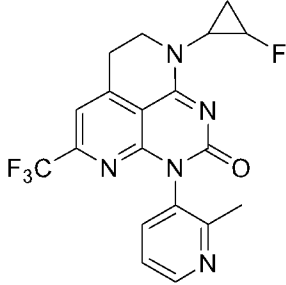
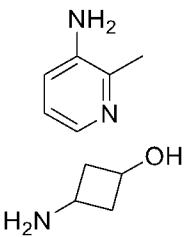
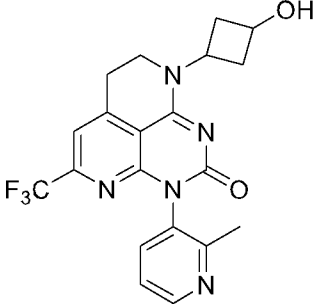
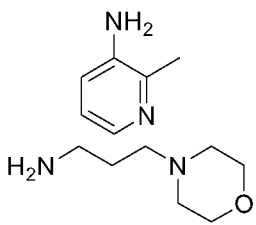
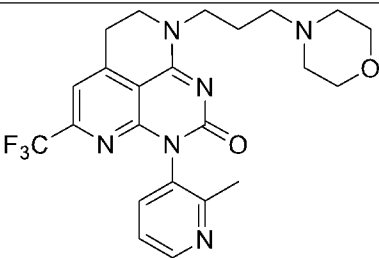
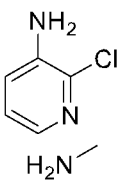
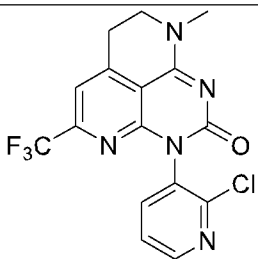
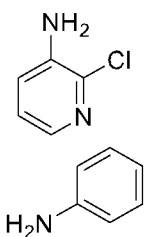
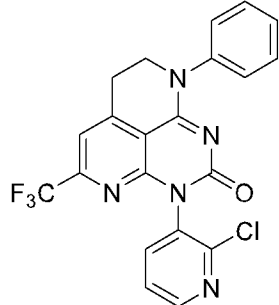
| | | | | |
|-----|---------|---|--|--|
| 98 | 方法 三 |  |  <p style="text-align: center;">B57</p> | ESI-MS (m/z) : 407.1[M+H] ⁺ |
| 99 | 方法 三 |  |  <p style="text-align: center;">B58</p> | ESI-MS (m/z) : 419.1[M+H] ⁺ |
| 100 | 方法 三 |  |  <p style="text-align: center;">B59</p> | ESI-MS (m/z) : 476.1[M+H] ⁺ |
| 101 | 方法 三 |  |  <p style="text-align: center;">B60</p> | ESI-MS (m/z) : 328.1[M+H] ⁺ |
| 102 | 方法 三 |  |  <p style="text-align: center;">B61</p> | ESI-MS (m/z) : 447.0[M+H] ⁺ |

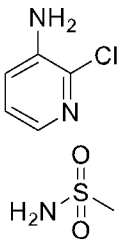
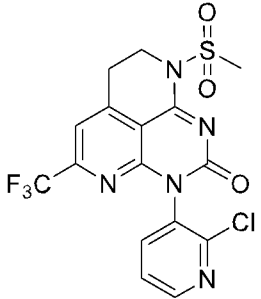
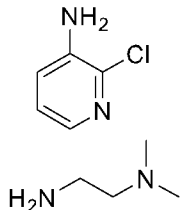
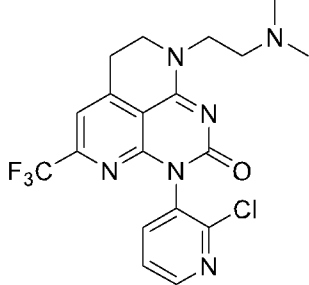
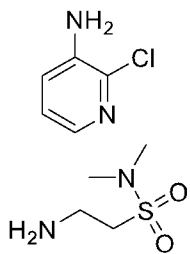
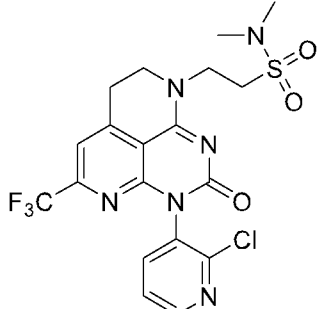
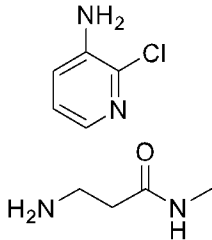
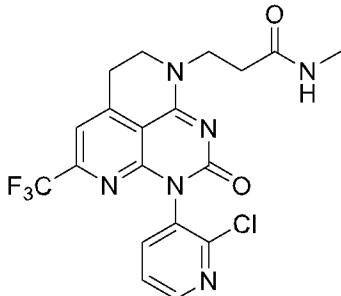
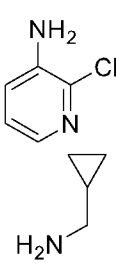
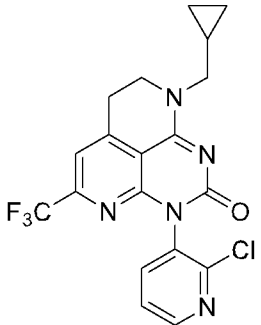
| | | | | |
|-----|---------|---|--|--|
| 103 | 方法 三 |  |  <p style="text-align: center;">B62</p> | ESI-MS (m/z) : 332.1[M+H] ⁺ |
| 104 | 方法 三 |  |  <p style="text-align: center;">B63</p> | ESI-MS (m/z) : 343.1[M+H] ⁺ |
| 105 | 方法 三 |  |  <p style="text-align: center;">B64</p> | ESI-MS (m/z) : 405.1[M+H] ⁺ |
| 106 | 方法 三 |  |  <p style="text-align: center;">B65</p> | ESI-MS (m/z) : 407.1[M+H] ⁺ |
| 107 | 方法 三 |  |  <p style="text-align: center;">B66</p> | ESI-MS (m/z) : 400.1[M+H] ⁺ |

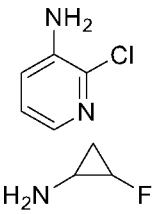
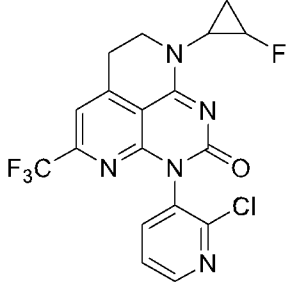
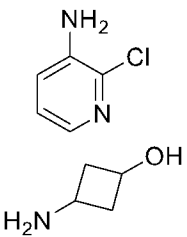
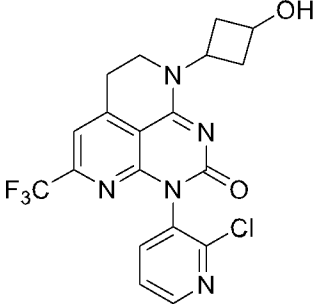
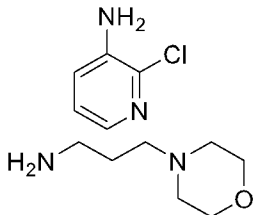
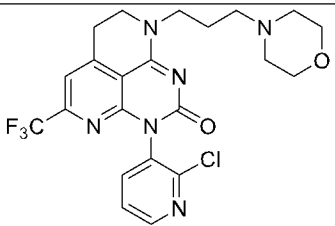
| | | | | |
|-----|---------|---|--|--|
| 108 | 方法 三 |  |  <p style="text-align: center;">B67</p> | ESI-MS (m/z) : 464.1[M+H] ⁺ |
| 109 | 方法 三 |  |  <p style="text-align: center;">B68</p> | ESI-MS (m/z) : 414.1[M+H] ⁺ |
| 110 | 方法 三 |  |  <p style="text-align: center;">B69</p> | ESI-MS (m/z) : 383.1[M+H] ⁺ |
| 111 | 方法 三 |  |  <p style="text-align: center;">B70</p> | ESI-MS (m/z) : 387.1[M+H] ⁺ |
| 112 | 方法 三 |  |  <p style="text-align: center;">B71</p> | ESI-MS (m/z) : 399.1[M+H] ⁺ |

| | | | | |
|-----|---------|---|---|--|
| 113 | 方法 三 |  |  <p style="text-align: center;">B72</p> | ESI-MS (m/z) : 456.2[M+H] ⁺ |
| 114 | 方法 七 |  |  <p style="text-align: center;">C2</p> | ESI-MS (m/z) : 424.1[M+H] ⁺ |
| 115 | 方法 七 |  |  <p style="text-align: center;">C3</p> | ESI-MS (m/z) : 333.1[M+H] ⁺ |
| 116 | 方法 七 |  |  <p style="text-align: center;">C4</p> | ESI-MS (m/z) : 452.4[M+H] ⁺ |
| 117 | 方法 七 |  |  <p style="text-align: center;">C5</p> | ESI-MS (m/z) : 351.1[M+H] ⁺ |

| | | | | |
|-----|-----|---|--|--|
| 118 | 方法七 |  |  <p style="text-align: center;">C6</p> | ESI-MS (m/z) : 426.1[M+H] ⁺ |
| 119 | 方法七 |  |  <p style="text-align: center;">C7</p> | ESI-MS (m/z) : 419.2[M+H] ⁺ |
| 120 | 方法七 |  |  <p style="text-align: center;">C8</p> | ESI-MS (m/z) : 483.1[M+H] ⁺ |
| 121 | 方法七 |  |  <p style="text-align: center;">C9</p> | ESI-MS (m/z) : 433.2[M+H] ⁺ |
| 122 | 方法七 |  |  <p style="text-align: center;">C10</p> | ESI-MS (m/z) : 402.2[M+H] ⁺ |

| | | | | |
|-----|-----|---|--|--|
| 123 | 方法七 |  |  <p>C11</p> | ESI-MS (m/z) : 406.1[M+H] ⁺ |
| 124 | 方法七 |  |  <p>C12</p> | ESI-MS (m/z) : 418.1[M+H] ⁺ |
| 125 | 方法七 |  |  <p>C13</p> | ESI-MS (m/z) : 475.2[M+H] ⁺ |
| 126 | 方法七 |  |  <p>C14</p> | ESI-MS (m/z) : 382.1[M+H] ⁺ |
| 127 | 方法七 |  |  <p>C15</p> | ESI-MS (m/z) : 444.1[M+H] ⁺ |

| | | | | |
|-----|-----|---|--|--|
| 128 | 方法七 |  |  <p style="text-align: center;">C16</p> | ESI-MS (m/z) : 446.1[M+H] ⁺ |
| 129 | 方法七 |  |  <p style="text-align: center;">C17</p> | ESI-MS (m/z) : 439.1[M+H] ⁺ |
| 130 | 方法七 |  |  <p style="text-align: center;">C18</p> | ESI-MS (m/z) : 503.1[M+H] ⁺ |
| 131 | 方法七 |  |  <p style="text-align: center;">C19</p> | ESI-MS (m/z) : 453.1[M+H] ⁺ |
| 132 | 方法七 |  |  <p style="text-align: center;">C20</p> | ESI-MS (m/z) : 422.1[M+H] ⁺ |

| | | | | |
|-----|-----|--|---|--|
| 133 | 方法七 |  |  <p style="text-align: center;">C21</p> | ESI-MS (m/z) : 426.1[M+H] ⁺ |
| 134 | 方法七 |  |  <p style="text-align: center;">C22</p> | ESI-MS (m/z) : 438.1[M+H] ⁺ |
| 135 | 方法七 |  |  <p style="text-align: center;">C23</p> | ESI-MS (m/z) : 495.1[M+H] ⁺ |

以下是本发明化合物的效果试验及数据。

试验例 1: 酶学测试

使用 MAT2A 抑制剂酶学筛选试剂盒 (BPS Bioscience), 测定待测化合物对 MAT2A 酶学活性的抑制作用。

1) 用 DMSO 溶解待测化合物, 充分混匀直至待测化合物完全溶解。所有化合物用 DMSO 稀释至起始浓度 2mM, 并 3 倍比稀释为共 10 个浓度梯度, 复孔, 检测时 1: 100 加入到反应体系中 (终浓度最大为 20 μ M)。准备 100 \times 阳性对照 (1 mM AGI-24512) 和 100 \times 阴性对照 (100% DMSO)。

2) 用 Echo 550 移液系统向反应板 (Corning3702) 每孔转移 200 nL 稀释好的化合物, 用封板膜封住反应板, 1000g 离心 1 分钟。DMSO 终浓度为 1%。

3) 制备 1 \times MAT2A 酶反应缓冲液: 1 倍体积的 5 \times MAT2A 酶反应缓冲液加 4 倍体积的水充分混匀。

4) 用 1 \times 的酶反应缓冲液配制 2 \times MAT2A 酶液。

5) 向 384-反应板 (Corning3702) 中每孔加入 10 μ L 2 \times MAT2A 酶液, 用封板膜封住板子。

6) 1000g 离心 60 秒, 室温孵育 30 分钟。

7) 用 1 \times MAT2A 酶反应缓冲液配制 2 \times L-Methionine 和 ATP 混合液。

8) 向 384-反应板 (Corning3702) 中每孔加入 10 μ L 2 \times L-Methionine 和 ATP 混合液, 用封板膜封住板。

总反应体系为 20 μ L。

9) 1000g 离心 60 秒, 室温孵育 60 分钟。

10) 准备检测缓冲液 Colorimetric Detection Reagent。

11) 每孔加入 20 μ L 检测缓冲液, 1000g 离心 30 秒, 室温反应 15 分钟。

12) 用多功能酶标仪 (PerkinElmer, Nivo) 测定 630 nm 的荧光信号。

实验结果表明, 本发明化合物具有较强的 MAT2A 抑制作用。示例性化合物见下表:

| 化合物编号 | 酶抑制活性 (IC ₅₀ : nM) | 化合物编号 | 酶抑制活性 (IC ₅₀ : nM) |
|--------|-------------------------------|-------|-------------------------------|
| A1 | A | A2 | A |
| B3 | B | A3 | A |
| A16 | A | A38 | A |
| A39 | A | A40 | B |
| C1 | A | A19 | C |
| A16-P2 | A | B1 | C |
| B2 | C | A29 | C |

A 代表 IC₅₀ ≤ 50 nM, B 代表 50 nM < IC₅₀ ≤ 100 nM, C 代表 IC₅₀ > 100 nM。

试验例 2. 抑制细胞增殖的测试

具体操作程序如下：用化合物处理肿瘤细胞 5 天，评估待测化合物对肿瘤细胞增殖的影响。将 HCT116-MTAP^{-/-}及野生型对照 HCT116-WT（结直肠癌细胞）细胞以 600/孔的密度接种于 384 孔培养板，同时加入不同浓度待测化合物处理(20 μM 起始，10 个浓度梯度)。将细胞在 37°C、5%CO₂、饱和湿度条件下孵育 5 天。

使用基于 ATP 的细胞增殖检测试剂盒(Cell Titer Glo, Promega Corporation)检测细胞增殖情况。细胞在室温平衡 30 分钟后用 Cell Titer Glo 试剂处理。然后将培养皿用铝箔覆盖并振荡 15 分钟，使其充分混合和裂解。使用多功能酶标仪(Envision 2105, PerkinElmer)进行化学发光检测。设定空白孔(blank, 无细胞)及 DMSO 对照孔。

用下列公式来计算检测化合物的抑制率(Inhibition rate, IR):

$$IR(\%) = [1 - (\text{RLU 化合物} - \text{RLU 空白对照}) / (\text{RLU 溶媒对照} - \text{RLU 空白对照})] \times 100\%$$

采用 GraphPad Prism 进行作图、数据分析及 IC₅₀ 计算。

在上述测定中测试本发明化合物，并确定它们抑制细胞增殖的 IC₅₀，如下表所示。

| 化合物 | HCT116 MTAP ^{-/-} 细胞增殖抑制活性 IC ₅₀ : nM | HCT116 MTAP ^{+/+} 细胞增殖抑制活性 IC ₅₀ : nM |
|-----|---|---|
| A1 | 199 | >20 000 |
| A2 | 45 | >20 000 |
| A16 | 112 | >20 000 |
| A38 | 20 | >20 000 |
| A39 | 308 | 1351 |

结果表明，待测化合物对 HCT116 MTAP 敲除的细胞表现了较强的细胞增殖抑制活性，对 MTAP 野生型的 HCT116 细胞表现了较弱的细胞增殖抑制活性，即，表现了较好的选择性。

注：当最大抑制率 < 50% 时，结果表示为 IC₅₀ > 最大起始浓度。

试验例 3. 人 UGT1A1 酶活性测试

测定化合物对 UGT1A1 的酶抑制活性，具体操作程序如下：

1) 将 1 μL 2 mM 对照化合物(阿塔扎那韦)、1 μL 440 μM 试验化合物或 1 μL 二甲基亚砜(溶剂对照)加入至培养板，加入含终浓度 0.01 mg/mL UGT1A1 (Corning, 456411)、0.5 μM 底物胆红素(Bilirubin)以及 Tris 缓冲液的主反应溶液，在 37°C 水浴中预孵育 10 min，对照化合物的终浓度为 10 μM，试验化合物的终浓度为 2.2 μM。

2) 通过添加 20 μL 终浓度为 2 mM 的 UDPGA 溶液开始反应，在 37°C 反应 5 min，加入 400 μL 含内标物的冷乙腈停止反应。

3) 将样品涡旋 5 分钟，4°C，3220 g，离心 40 min。然后将 100 μL 上清液转移到新的 96 孔板上，进行 LC-MS/MS 分析代谢物的形成。通过比较测试药与对照组代谢物形成的减少量（峰面积定量）来计算 % 抑制率。

UGT1A1 参与代谢体内的胆红素，当 UGT1A1 受到抑制后，胆红素代谢受阻，最终引起体内的胆红素升高。本发明上述化合物对 UGT1A1 的 IC₅₀ 大于 50 μM，这表明本发明化合物抑制 UGT1A1 的风险较低。

试验例 4. 小鼠体内药代动力学研究

实验动物：CD-1 小鼠(雄性，22~25 g)购自北京维通利华实验动物技术有限公司。

试验步骤：对 CD-1 小鼠(雄性，22-25 g)静脉注射/灌胃给予受试化合物，在给药 5 min、15 min、0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h、24 h 采集小鼠血浆，LC-MS/MS 检测化合物浓度，考察其血浆清除率 Cl、消除半衰期 $T_{1/2}$ 、峰时间 T_{max} 、峰浓度 C_{max} 、药时曲线下面积 AUC、表观分布容积 V_{ss} 、绝对生物利用度 F 等药代参数。

测定方法：用乙腈/水 (1:1) 作为稀释分析物的储备溶液，获得所需的工作溶液系列浓度。向 10 μ L 空白 CD1 小鼠血浆中添加 10 μ L 工作溶液(1、2、5、10、50、100、500、1000、5000、10000 ng/mL)以达到总体积为 20 μ L 的 1-10000 ng/mL (1、2、5、10、50、100、500、1000、5000、10000 ng/mL)校准标准。5 个质控(QC)样品(2 ng/mL、5 ng/mL、10 ng/mL、800 ng/mL、8000 ng/ml)在分析当天以与校准标准相同的方式制备。将 20 μ L 标准品、20 μ L QC 样品 20 μ L 未知样品(10 μ L 未知样品血浆和 10 μ L 空白溶液)分别添加到 200 μ L 含乙腈的 IS 混合物中以沉淀蛋白质。然后将样品震荡涡旋 3 min。在 4°C、4700 rpm 下离心 15 min 后，用超纯水以 1:2 (V/V)的比例稀释上清液，然后将 10 μ L 稀释上清液注入 LC/MS/MS 系统进行定量分析。

药代动力学结果显示本发明化合物口服绝对生物利用度高(优选化合物可达70%以上)，清除速率适中，剂量-暴露相关性好。

试验例5: hERG试验

通过自动膜片钳系统评估供试品对hERG通道的潜在抑制作用。本研究使用稳定表达hERG基因的CHO细胞系，并使用Cisapride西沙必利作为阳性对照品。

稳定表达hERG通道的CHO-hERG-DUO细胞系购自B'SYS GmbH。细胞在含有F12 (HAM) 培养基、10%FBS、100U/mL青霉素-链霉素、100 μ g/mL潮霉素和100 μ g/mL G418的培养基中培养。细胞一周传代3次并保持约80%的汇合。

受试化合物在DMSO中溶解为终浓度为10mM的储备溶液；然后用DMSO按1:3的比例连续稀释储备溶液(3.33、1.11和0.37mM)；化合物终浓度为30、10、3.33、1.11和0.37 μ M。

空白溶剂建立基线。在hERG电流稳定至少5分钟后，灌注化合物工作液。记录hERG电流不少于5分钟以达到稳定状态，然后捕获5次扫描。如果在10分钟内没有达到稳定状态，则最后5次扫描的平均峰值电流将代替稳定状态值。试验分别进行2次(n=2)，检测5种浓度的化合物的hERG电流抑制，以测定IC₅₀。

使用以下公式计算电流抑制百分比。

$$\text{Peak current inhibition} = \left(1 - \frac{\text{Peak tail current}_{\text{compound}} - \text{Peak tail current}_{\text{positive control}}}{\text{Peak tail current}_{\text{blank vehicle}} - \text{Peak tail current}_{\text{positive control}}} \right) \times 100$$

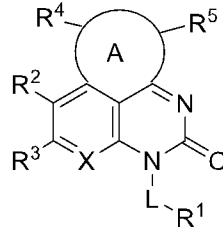
使用Graphpad Prism 8.0计算IC₅₀。

试验结果表明，本发明上述优选化合物在本试验的检测浓度范围内对 hERG通道没有明显的抑制作用，IC₅₀大于30 μ M，表明本发明化合物具有较低心脏毒性风险。

以上，对本发明的实施方式进行了说明。但是，本发明不限于上述实施方式。凡在本发明的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1. 一种如式 (I) 所示的化合物, 或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐, 其具有如下结构:



(I),

其中,

环 A 选自 C₅₋₁₀ 碳环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基、5-12 元杂环基;

R¹ 选自任选取代的 C₃₋₁₂ 碳环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、5-14 元杂环基; 所述碳环基、芳基、杂芳基、杂环基任选被一个或多个 R^a 所取代;

L 选自键、-O-、-S-、-C₁₋₄ 亚烷基-、-OC₁₋₄ 亚烷基-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-N(R^{a1})C(O)-、-C(O)N(R^{a1})-或-N(R^{a1})-; 所述的亚烷基任选被一个或多个 R^{a1} 所取代;

R^a 每次出现时独立地选自氫、卤素、氧代基、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{a1}、-W-SR^{a1}、-W-C(O)R^{a4}、-W-C(O)OR^{a1}、-W-OC(O)R^{a1}、-W-OC(O)OR^{a1}、-W-C(O)NR^{a2}R^{a3}、-W-C(O)NR^{a2}OR^{a1}、-W-OC(O)NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}、-W-NR^{a2}C(O)OR^{a1}、-W-NR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}、-W-S(O)R^{a4}、-W-S(O)₂R^{a4}、-W-SO₂NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}S(O)₂R^{a4}、-W-OS(O)₂R^{a4}、-W-NR^{a2}S(O)₂NR^{a2}R^{a3}、-W-OS(O)₂NR^{a2}R^{a3}、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烯基、C₆₋₁₄ 芳基、3-12 元杂环基、5-16 元杂芳基; 所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氫、卤素、氧代基、肟、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₄ 芳基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代;

R^{a1} 每次出现时独立地为氫、氫、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基、3-20 元杂环基, 其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氫、氟基、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₆₋₁₄ 芳基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代;

R^{a2} 和 R^{a3} 每次出现时独立地为氫、氫、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基, 其中烷基、烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氫、氟基、羟基、氨基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、苯基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代; 或当 R^{a2} 和 R^{a3} 连接至同一氮原子时, R^{a2} 和 R^{a3} 与它们所连接的氮原子一起形成被卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氟基、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个任意取代的 3-10 元杂环烷基或 5-12 元杂芳基;

R^{a4} 每次出现时独立地为氫、氫、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₆₋₁₄ 芳基、5-12 元杂芳基、3-20 元杂环基, 其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氫、氟基、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、苯基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代;

X 为 N 或 CR⁶;

R²、R³ 和 R⁶ 各自独立的选自氫、氫、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{b1}、-W-SR^{b1}、-W-C(O)R^{b4}、-W-C(O)OR^{b1}、-W-OC(O)R^{b1}、-W-OC(O)OR^{b1}、-W-C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-C(O)NR^{b2}OR^{b1}、-W-OC(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}C(O)R^{b4}、-W-NR^{b2}C(O)OR^{b1}、

$-W-NR^{b2}C(O)NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-W-S(O)R^{b4}$ 、 $-W-S(O)_2R^{b4}$ 、 $-W-SO_2NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-W-NR^{b2}S(O)_2R^{b4}$ 、 $-W-OS(O)_2R^{b4}$ 、 $-W-NR^{b2}S(O)_2NR^{b2}R^{b3}$ 、 $-W-OS(O)_2NR^{b2}R^{b3}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、3-12元杂环基、5-16元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、胍、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

R^{b1} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-20元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-14} 芳基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

R^{b2} 和 R^{b3} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，其中烷基、烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、苯基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；或当 R^{b2} 和 R^{b3} 连接至同一氮原子时， R^{b2} 和 R^{b3} 与它们所连接的氮原子一起形成被卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氟基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10元杂环烷基、 C_{6-14} 芳基、5-12元杂芳基中的一个或多个任意取代的3-10元杂环烷基或5-12元杂芳基；

R^{b4} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-20元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-14} 芳基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

R^4 和 R^5 各自独立的选自氢、氘、卤素、胍、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{c1}、-W-SR^{c1}、-W-C(O)R^{c4}、-W-C(O)OR^{c1}、-W-OC(O)R^{c1}、-W-OC(O)OR^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}、-W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}、-W-NR^{c2}C(O)OR^{c1}、-W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-S(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}、-W-OS(O)₂R^{c4}、-W-NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{c3}、-W-OS(O)₂NR^{c2}R^{c3}、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、3-12元杂环基、5-16元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基任选被一个或多个 R^c 所取代；或者 R^4 和 R^5 连接在相同、相邻或间隔一个原子的环原子上，并与之相连的碳或氮原子一起形成任选取代的 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、5-12元杂芳基、5-12元杂环基；所述任选取代是指被取代基团上的氢未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被选自 R^c 的取代基所取代；

R^c 独立地选自氘、卤素、胍、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{c1}、-W-SR^{c1}、-W-C(O)R^{c4}、-W-C(O)OR^{c1}、-W-OC(O)R^{c1}、-W-OC(O)OR^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}、-W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}、-W-NR^{c2}C(O)OR^{c1}、-W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-S(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}、-W-OS(O)₂R^{c4}、-W-NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{c3}、-W-OS(O)₂NR^{c2}R^{c3}、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、3-12元杂环基、5-16元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、胍、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

R^{c1} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-20元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-14} 芳基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

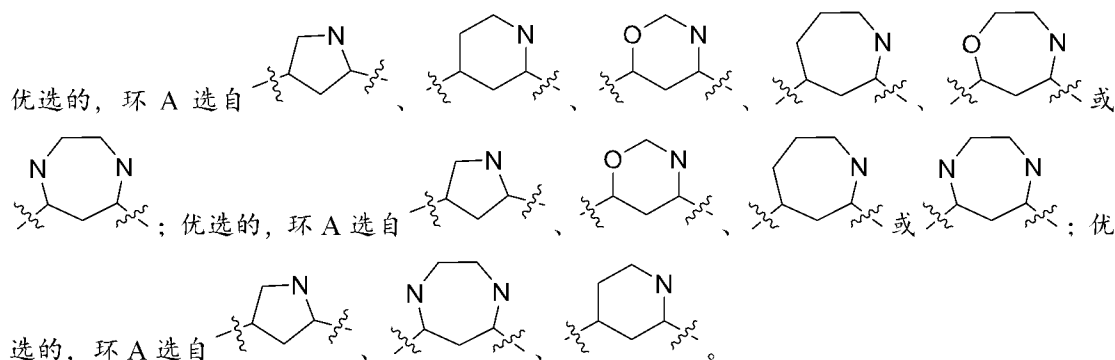
R^{c2} 和 R^{c3} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基，其中烷基、烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、氰基、羟基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、苯基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；或当 R^{c2} 和 R^{c3} 连接至同一氮原子时， R^{c2} 和 R^{c3} 与它们所连接的氮原子一起形成被卤素、羟基、氨基、硝基、巯基、氰基、氧代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-14} 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个任意取代的 3-10 元杂环烷基或 5-12 元杂芳基；

R^{c4} 每次出现时独立地为氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-20 元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氰基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-14} 芳基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；

W 选自键、 C_{1-3} 亚烷基、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基、 $-SC_{1-3}$ 亚烷基，所述的亚烷基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 的取代基所取代；

除另有规定外，所述杂环基和杂芳基中杂原子独立地选自 O、N 或 S，杂原子数量为 1 个、2 个或 3 个。

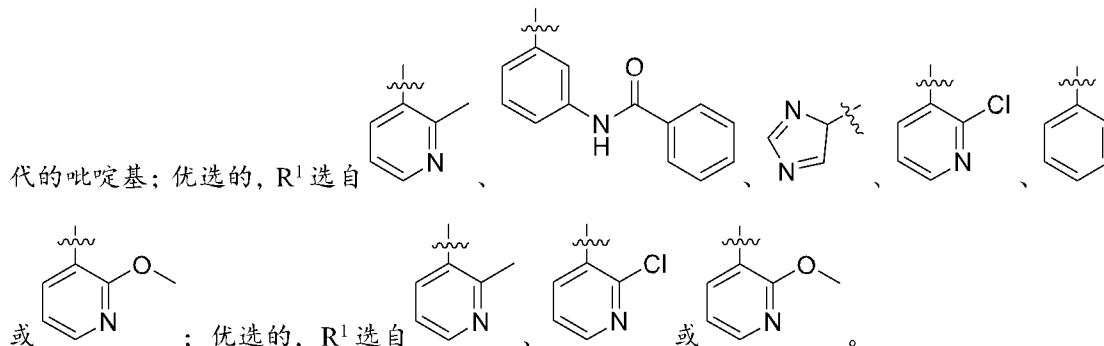
2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于：环 A 选自 C_{5-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂环基；优选的，环 A 选自 C_{5-10} 环烷基、 C_6 芳基、5-8 元杂芳基、5-10 元杂环基；优选的，环 A 选自 C_{5-10} 环烷基、5-10 元杂环基；优选的，环 A 选自 5-10 元杂环基；优选的，环 A 选自 5-8 元杂环基；优选的，环 A 选自 5-7 元杂环基，杂原子独立地选自 O 或 N，杂原子数量为 1 个或 2 个；



3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于：X 选自 N 或 CH；优选的，X 选自 N；优选的，X 选自 CH。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于： R^1 选自任选取代的 C_{3-10} 环烷基、 C_{5-10} 桥环烷基、 C_{5-10} 稠环烷基、 C_{5-10} 螺环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、5-10 元单环杂环基、5-10 元桥环杂环基、5-10 元稠杂环基、5-10 元螺环杂环基；所述环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、单环杂环基、桥环杂环基、稠杂环基和螺环杂环基任选被一个或多个 R^a 所取代；优选的， R^1 选自任选取代的 C_{3-6} 环烷基、 C_{5-10} 稠环烷基、 C_{5-10} 螺环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、5-10 元单环杂环基、5-10 元桥环杂环基、5-10 元稠杂环基、5-10 元螺环杂环基；所述环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、单环杂环基、桥环杂环基、稠杂环基和螺环杂环基任选被一个或多个 R^a 所取代；优选的， R^1 选自任选取代的 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、5-10 元单环杂环基、5-10 元桥环杂环基、5-10 元稠杂环基、5-10 元螺环杂环基；所述芳基、杂芳基、单环杂环基、桥环杂环基、稠杂环基和螺环杂环基任选被一个或多个 R^a 所取代；优选的， R^1 选自任选取代的 C_6

芳基、5-8元杂芳基、5-8元单环杂环基；所述芳基、杂芳基、单环杂环基任选被一个或多个 R^a 所取代；优选的， R^1 选自任选取代的 C_6 芳基、5-6元杂芳基、5-6元单环杂环基；所述芳基、杂芳基、单环杂环基任选被一个或多个 R^a 所取代；优选的， R^1 选自任选取代的 C_6 芳基、5-6元杂芳基；所述芳基、杂芳基任选被一个或多个 R^a 所取代；优选的， R^1 选自任选取代一个或多个 R^a 所取代的苯基、吡啶基或咪唑基；优选的， R^1 选自任选取代一个或多个 R^a 所取



5. 根据权利要求1~4中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于：L选自键、-O-、-S-、-C₁₋₄亚烷基-或-OC₁₋₄亚烷基-；所述的亚烷基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代；优选的，L选自键、-O-、-S-、-C₁₋₂亚烷基-或-OC₁₋₂亚烷基-；所述的亚烷基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代；优选的，L选自键、-O-、-S-、亚甲基或亚乙基；所述的亚甲基或亚乙基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂的取代基所取代；优选的，L选自键、-O-、亚甲基或亚乙基；优选的，L选自键或亚甲基；优选的，L选自键。

6. 根据权利要求1~5中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于： R^a 每次出现时独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{a1}、-W-SR^{a1}、-W-C(O)R^{a4}、-W-C(O)OR^{a1}、-W-OC(O)R^{a1}、-W-C(O)NR^{a2}R^{a3}、-W-OC(O)NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}、-W-S(O)R^{a4}、-W-S(O)₂R^{a4}、-W-SO₂NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}S(O)₂R^{a4}、-W-OS(O)₂R^{a4}、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₃₋₁₀环烷基、3-12元杂环基、5-16元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、肟、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆烷基、苯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；优选的， R^a 每次出现时独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{a1}、-W-SR^{a1}、-W-C(O)R^{a4}、-W-C(O)OR^{a1}、-W-OC(O)R^{a1}、-W-C(O)NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}、-W-S(O)R^{a4}、-W-S(O)₂R^{a4}、-W-SO₂NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}S(O)₂R^{a4}、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂环基、5-10元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基的取代基所取代；优选的， R^a 每次出现时独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-W-OR^{a1}、-W-SR^{a1}、-W-C(O)R^{a4}、-W-C(O)OR^{a1}、-W-OC(O)R^{a1}、-W-C(O)NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}、-W-S(O)₂R^{a4}、-W-SO₂NR^{a2}R^{a3}、-W-NR^{a2}S(O)₂R^{a4}、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基的取代基所取代；优选的， R^a 每次出现时独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-W-OR^{a1}、-W-SR^{a1}、-W-C(O)R^{a4}、-W-C(O)OR^{a1}、-W-OC(O)R^{a1}、-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}、-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基；所述的烷基、烷氧基任选被一个或多个选自氘、卤

素、氧代基、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；优选的，R^a每次出现时独立地选自氘、卤素、-OH、-NH₂、-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基；所述的烷基、烷氧基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-OH、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R^a每次出现时独立地选自氘、卤素、C₁₋₄烷基、-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}、C₁₋₄卤代烷基；所述的烷基或卤代烷基任选被一个或多个氘取代；优选的，R^a每次出现时独立地选自氘、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-W-NR^{a2}C(O)R^{a4}；所述的烷基或卤代烷基任选被一个或多个氘取代；优选的，R^a每次出现时独立地选自氘、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-NHC(O)R^{a4}；所述的烷基任选被一个或多个氘取代；优选的，R^a每次出现时独立地选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基；优选的，R^a每次出现时独立地选自氘、F、Cl、Br、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟乙基或-NHC(O)-苯基；优选的，R^a每次出现时独立地选自Cl、甲基、甲氧基、或-NHC(O)-苯基。

7. 根据权利要求 1~6 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于：R^{a1}每次出现时独立地为氘、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基的取代基所取代；杂原子独立地选自O、N或S，杂原子数量为1个、2个或3个；优选的，R^{a1}每次出现时独立地为氘、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-8元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{a1}每次出现时独立地为氘、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆芳基、5-6元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{a1}每次出现时独立地为氘、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基，其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基的取代基所取代；优选的，R^{a1}每次出现时独立地为氘、甲基、乙基、丙基，其中甲基、乙基、丙基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基的取代基所取代。

8. 根据权利要求 1~7 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于：R^{a2}和R^{a3}每次出现时独立地为氘、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基，其中烷基、烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{a2}和R^{a3}每次出现时独立地为氘、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基，其中烷基、烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{a2}和R^{a3}每次出现时独立地为氘、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基，其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{a2}和R^{a3}每次出现时独立地为氘、甲基、乙基、丙基，其中甲基、乙基、丙基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基的取代基所取代。

9. 根据权利要求 1~8 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于：R^{a4}每次出现时独立地为氘、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、苯基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；杂原子独立地选自O、N或S，杂原子数量为1个、2个或3个；优选的，R^{a4}每次出现时独立地为氘、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆

芳基、3-8元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{a4}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆芳基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{a4}每次出现时独立地为氢、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙烷基、环丁烷基或苯基；其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙烷基、环丁烷基或苯基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{a4}每次出现时独立地为氢、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或苯基；其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或苯基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代。

10. 根据权利要求1~9中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于：R²选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{b1}、-W-SR^{b1}、-W-C(O)R^{b4}、-W-C(O)OR^{b1}、-W-OC(O)R^{b1}、-W-OC(O)OR^{b1}、-W-C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-C(O)NR^{b2}OR^{b1}、-W-NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}C(O)R^{b4}、-W-NR^{b2}C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-S(O)R^{b4}、-W-S(O)₂R^{b4}、-W-SO₂NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}S(O)₂R^{b4}、-W-OS(O)₂R^{b4}、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-6元杂环基、5-12元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷硫基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R²选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{b1}、-W-SR^{b1}、-W-C(O)R^{b4}、-W-C(O)OR^{b1}、-W-OC(O)R^{b1}、-W-OC(O)OR^{b1}、-W-C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-C(O)NR^{b2}OR^{b1}、-W-NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}C(O)R^{b4}、-W-NR^{b2}C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-S(O)R^{b4}、-W-S(O)₂R^{b4}、-W-SO₂NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}S(O)₂R^{b4}、-W-OS(O)₂R^{b4}、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₂芳基、5-6元杂环基、5-6元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷硫基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R²选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{b1}、-W-SO₂NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}S(O)₂R^{b4}、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆芳基；所述的烷基、烷氧基、环烷基、芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R²选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、-W-SO₂NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}S(O)₂R^{b4}；所述的甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R²选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基、异丙基、-SO₂NH₂、-NHSO₂H；优选的，R²选自氢。

11. 根据权利要求1~10中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于：R³选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{b1}、-W-SR^{b1}、-W-C(O)R^{b4}、-W-C(O)OR^{b1}、-W-OC(O)R^{b1}、-W-OC(O)OR^{b1}、-W-C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-C(O)NR^{b2}OR^{b1}、-W-NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}C(O)R^{b4}、-W-NR^{b2}C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-S(O)R^{b4}、-W-S(O)₂R^{b4}、-W-SO₂NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}S(O)₂R^{b4}、-W-OS(O)₂R^{b4}、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-

6 元杂环基、5-10 元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷硫基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R³ 选自氘、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{b1}、-W-SR^{b1}、-W-C(O)R^{b4}、-W-C(O)OR^{b1}、-W-OC(O)R^{b1}、-W-OC(O)OR^{b1}、-W-C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-C(O)NR^{b2}OR^{b1}、-W-NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}C(O)R^{b4}、-W-NR^{b2}C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-S(O)R^{b4}、-W-S(O)₂R^{b4}、-W-SO₂NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}S(O)₂R^{b4}、-W-OS(O)₂R^{b4}、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₃₋₆ 环烷基、C₆ 芳基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R³ 选自氘、氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-W-OR^{b1}、-W-SR^{b1}、-W-C(O)R^{b4}、-W-C(O)OR^{b1}、-W-OC(O)R^{b1}、-W-C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}R^{b3}、-W-NR^{b2}C(O)R^{b4}、-W-NR^{b2}C(O)NR^{b2}R^{b3}、-W-S(O)R^{b4}、-W-S(O)₂R^{b4}、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₆ 芳基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基；所述的烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R³ 选自氘、氘、卤素、-OH、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、5-6 元杂环基；所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R³ 选自 F、Cl、Br、-CF₃、-CHF₂-CH₂、-CH₂FCH₃、-OCF₃ 或环丙烷基；优选的，R³ 选自 Cl 或 -CF₃；优选的，R³ 选自卤素、任选被一个或多个卤素取代的 C₁₋₄ 烷基；优选的，R³ 选自卤素；优选的，R³ 选自 Cl。

12. 根据权利要求 1~11 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于：R^{b1} 每次出现时独立地为氘、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、3-10 元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氧基、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{b1} 每次出现时独立地为氘、氘、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、3-8 元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氧基、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{b1} 每次出现时独立地为氘、氘、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₆ 芳基、5-6 元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{b1} 每次出现时独立地为氘、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基，其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基的取代基所取代；优选的，R^{b1} 每次出现时独立地为氘、甲基、乙基、丙基，其中甲基、乙基、丙基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基的取代基所取代。

13. 根据权利要求 1~12 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于：R^{b2} 和 R^{b3} 每次出现时独立地为氘、氘、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基，其中烷基、烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{b2} 和 R^{b3} 每次出现时独立地为氘、氘、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基，其中烷基、烷氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{b2} 和 R^{b3} 每次出现时独立地为氘、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基，其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙

氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{b2}和R^{b3}每次出现时独立地为氢、甲基、乙基、丙基，其中甲基、乙基、丙基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基的取代基所取代。

14. 根据权利要求 1~13 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于：R^{b4}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-10 元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、苯基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；优选的，R^{b4}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆芳基、3-8 元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{b4}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆芳基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{b4}每次出现时独立地为氢、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙烷基、环丁烷基或苯基；其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙烷基、环丁烷基或苯基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{b4}每次出现时独立地为氢、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基；其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代。

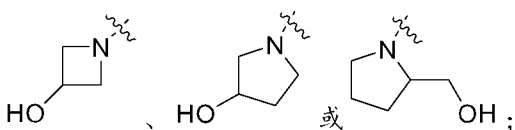
15. 根据权利要求 1~14 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于：R⁴和R⁵各自独立的选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{c1}、-W-SR^{c1}、-W-C(O)R^{c4}、-W-C(O)OR^{c1}、-W-OC(O)R^{c1}、-W-OC(O)OR^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}、-W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}、-W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-S(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}、-W-OS(O)₂R^{c4}、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烯基、C₆₋₁₂芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基；所述的烷基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个 R^c 所取代；或者 R⁴和R⁵连接在相同、相邻或间隔一个原子的环原子上，并与之相连的碳或氮原子一起形成任选取代的 C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12 元杂芳基、5-12 元杂环基；所述任选取代是指被取代基团上的氢未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被选自 R^c 的取代基所取代；优选的，R⁴和R⁵各自独立的选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{c1}、-W-SR^{c1}、-W-C(O)R^{c4}、-W-C(O)OR^{c1}、-W-OC(O)R^{c1}、-W-OC(O)OR^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}、-W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}、-W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-S(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}、-W-OS(O)₂R^{c4}、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₃₋₆环烷基、C₄₋₆环烯基、C₆₋₁₂芳基、4-10 元杂环基、5-12 元杂芳基；所述的烷基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个 R^c 所取代；或者 R⁴和R⁵连接在相同、相邻或间隔一个原子的环原子上，并与之相连的碳或氮原子一起形成任选取代的 C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₂芳基、5-12 元杂芳基、5-12 元杂环基；所述任选取代是指被取代基团上的氢未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被选自 R^c 的取代基所取代；优选的，R⁴和R⁵各自独立的选自氢、氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-W-OR^{c1}、-W-SR^{c1}、-W-C(O)R^{c4}、-W-C(O)OR^{c1}、-W-OC(O)R^{c1}、-W-OC(O)OR^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}、-W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}、-W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-S(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}、-W-OS(O)₂R^{c4}、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₃₋₆环烷基、C₄₋₆环烯基、C₆芳基、4-10 元杂环基、5-12 元杂芳基；所述的烷基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基、杂芳基任

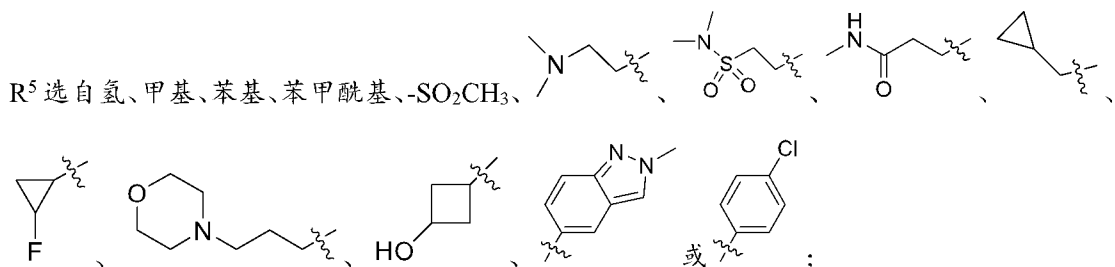
选被一个或多个 R^c 所取代；杂原子独立地选自 O、N 或 S，杂原子数量为 1 个、2 个或 3 个；优选的， R^4 和 R^5 各自独立的选自氢、氘、卤素、-OH、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-10 元杂芳基；所述的烷基、环烷基、杂环基、苯基或杂芳基任选被一个或多个 R^c 所取代；或者 R^4 和 R^5 与之相连的碳或氮原子一起形成任选取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、5-12 元杂环基；所述任选取代是指被取代基团上的氢未被取代或被取代基团的一个或多个可取代位点独立地被选自 R^c 的取代基所取代；

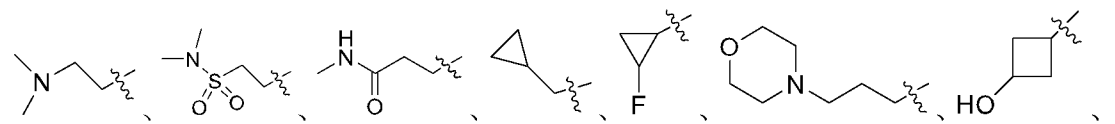
优选的， R^4 为氢、氘、卤素、-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、4-6 元杂环烷基；所述的烷基、烷氧基、氮杂环丁烷基或吡咯烷基任选被一个或多个 R^c 所取代； R^5 选自氢、氘、卤素、-OH、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基或 9-10 元杂芳基；所述的烷基、环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基任选被一个或多个 R^c 所取代；

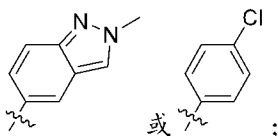
优选的， R^4 为氢、氘、卤素、-OH、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氮杂环丁烷基或吡咯烷基；所述的甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氮杂环丁烷基或吡咯烷基任选被一个或多个 R^c 所取代； R^5 选自氢、氘、卤素、-OH、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基；所述的甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、苯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基任选被一个或多个 R^c 所取代；

优选的， R^4 为氢、卤素、-OH、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、氮杂环丁烷基或吡咯烷基；所述的甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、氮杂环丁烷基或吡咯烷基任选被一个或多个 R^c 所取代； R^5 选自氢、卤素、-OH、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-C₁₋₃ 亚烷基-NR^{c2}R^{c3}、-C₁₋₃ 亚烷基-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-C(O)R^{c4}、-S(O)₂R^{c4}、甲基、乙基、苯基、环丙基、环丁基、苯基、吡啶基、苯并咪唑基；所述的甲基、乙基、苯基、环丙基、环丁基、苯基、吡啶基、苯并咪唑基任选被一个或多个 R^c 所取代；

优选的， R^4 为氢、氘、卤素、-OH、甲基、；

R^5 选自氢、甲基、苯基、苯甲酰基、-SO₂CH₃、；

优选的， R^4 为氢、卤素、-OH 或甲基； R^5 选自氢、甲基、苯基、苯甲酰基、-SO₂CH₃、、



优选的, R^4 为氢; R^5 选自氢、 C_{1-6} 烷基、任选被一个或多个 R^c 取代的苯基、9-10 元双环杂芳基; 优选的, R^4 为氢; R^5 选自氢、 C_{1-4} 烷基、任选被一个或多个卤素、-OH、 C_{1-4} 烷基任选取代的苯基、9-10 元双环杂芳基; 优选的, R^4 为氢; R^5 选自氢、 C_{1-4} 烷基、任选被一个或多个 -F、-Cl、-Br、-OH、甲基、乙基、正丙基、异丙基任选取代的苯基、9-10 元双环杂芳基; 所述杂芳基中的杂原子选自 N, 杂原子数量为 1 个、2 个、3 个。

16. 根据权利要求 1~15 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐, 其特征在于: R^c 独立地选自氘、卤素、胍、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{c1}、-W-SR^{c1}、-W-C(O)R^{c4}、-W-C(O)OR^{c1}、-W-OC(O)R^{c1}、-W-OC(O)OR^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}、-W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}、-W-NR^{c2}C(O)OR^{c1}、-W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-S(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}、-W-OS(O)₂R^{c4}、-W-NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{c3}、-W-OS(O)₂NR^{c2}R^{c3}、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-12} 芳基、3-12 元杂环基、5-16 元杂芳基; 所述的烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、胍、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代;

优选的, R^c 独立地选自氘、卤素、胍、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{c1}、-W-SR^{c1}、-W-C(O)R^{c4}、-W-C(O)OR^{c1}、-W-OC(O)R^{c1}、-W-OC(O)OR^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}、-W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}、-W-NR^{c2}C(O)OR^{c1}、-W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-S(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}、-W-OS(O)₂R^{c4}、-W-NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{c3}、-W-OS(O)₂NR^{c2}R^{c3}、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-12} 芳基、3-12 元杂环基、5-16 元杂芳基; 所述的烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、胍、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代;

优选的, R^c 独立地选自氘、卤素、胍、-CN、-OH、-SH、-NO₂、-NH₂、-W-OR^{c1}、-W-SR^{c1}、-W-C(O)R^{c4}、-W-C(O)OR^{c1}、-W-OC(O)R^{c1}、-W-OC(O)OR^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-C(O)NR^{c2}OR^{c1}、-W-OC(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}、-W-NR^{c2}C(O)OR^{c1}、-W-NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-S(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}、-W-OS(O)₂R^{c4}、-W-NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{c3}、-W-OS(O)₂NR^{c2}R^{c3}、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基; 所述的烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、胍、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代;

优选的, R^c 独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-W-OR^{c1}、-W-SR^{c1}、-W-C(O)R^{c4}、-W-C(O)OR^{c1}、-W-OC(O)R^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、4-8 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-8 元杂芳基; 所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、杂

环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、胍、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₆₋₁₂芳基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；

优选的，R^c独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-SH、-NH₂、-W-OR^{c1}、-W-SR^{c1}、-W-C(O)R^{c4}、-W-C(O)OR^{c1}、-W-OC(O)R^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}C(O)R^{c4}、-W-S(O)₂R^{c4}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}S(O)₂R^{c4}、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₈环烷基、4-8元杂环基、C₆芳基、5-6元杂芳基；所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、环烯基、杂环基、杂芳基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、胍、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₆₋₁₂芳基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；

优选的，R^c独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-W-OR^{c1}、-W-C(O)NR^{c2}R^{c3}、-W-NR^{c2}R^{c3}、-W-SO₂NR^{c2}R^{c3}、C₁₋₄烷基、4-8元杂环基；所述的杂环基任选被一个或多个选自氘、卤素、-OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；

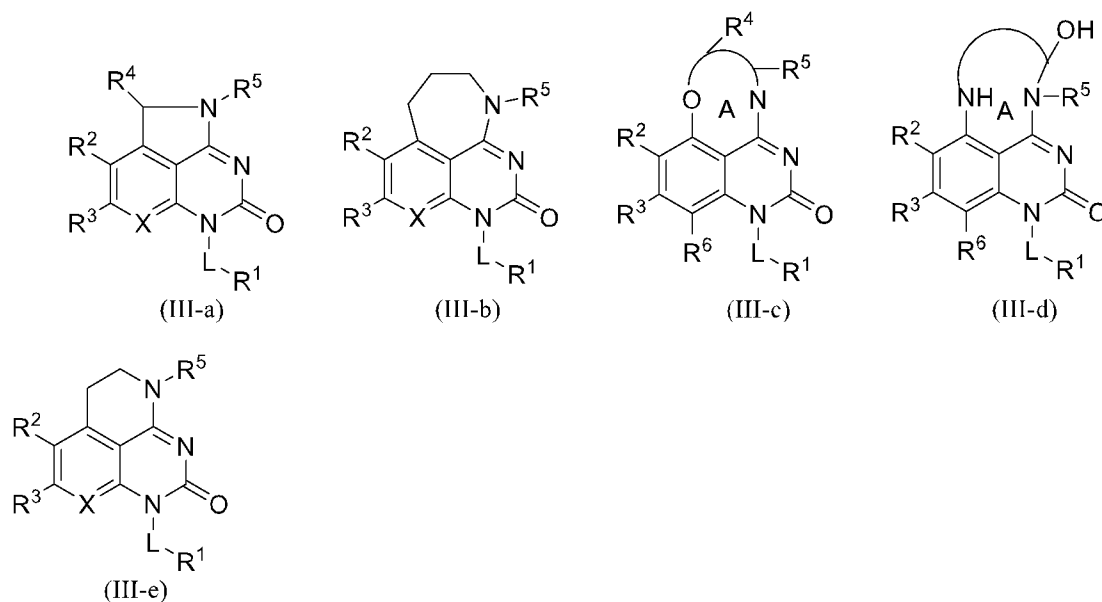
优选的，R^c独立地选自-F、-Cl、-Br、-CH₂-OH、-OH、-C(O)NH-CH₃、-N(CH₃)₂、-SO₂CH₃、-SO₂N(CH₃)₂、吗啉基、甲基、乙基、正丙基、异丙基。

17. 根据权利要求 1~16 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于：R^{c1}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{c1}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-8元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、氟基、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{c1}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆芳基、5-6元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{c1}每次出现时独立地为氢、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基，其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基的取代基所取代；优选的，R^{c1}每次出现时独立地为氢、甲基、乙基、丙基，其中甲基、乙基、丙基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基的取代基所取代。

18. 根据权利要求 1~17 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于 R^{c4}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、苯基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、卤代苯基的取代基所取代；优选的，R^{c4}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆芳基、3-8元杂环基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{c4}每次出现时独立地为氢、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₆芳基，其中烷基、烷氧基、环烷基、芳基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{c4}每次出现时独立地为氢、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙烷基、环丁烷基或苯基；其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙烷基、环丁烷基或苯基任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；优选的，R^{c4}每次出现时独立地为氢、氘、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基；其中甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、任选被一个或多个选自卤素、氘、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代。

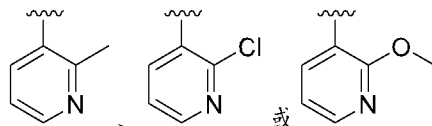
19. 根据权利要求 1~18 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于：W 选自键、C₁₋₃ 亚烷基，所述的亚烷基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代；优选的，W 选自键、C₁₋₃ 亚烷基，所述的亚烷基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代；优选的，W 选自键、亚甲基或亚乙基，所述的亚甲基或亚乙基任选被一个或多个选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代。

20. 一种如式 (III-a)、(III-b)、(III-c)、(III-d) 或 (III-e) 所示化合物的阻转异构体或其阻转异构体的药学上可接受的盐：



其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 和 X 如权利要求 1-18 式(I)所示化合物所述，其中 L 为键、R¹ 至少被一个 R^a 所取代。

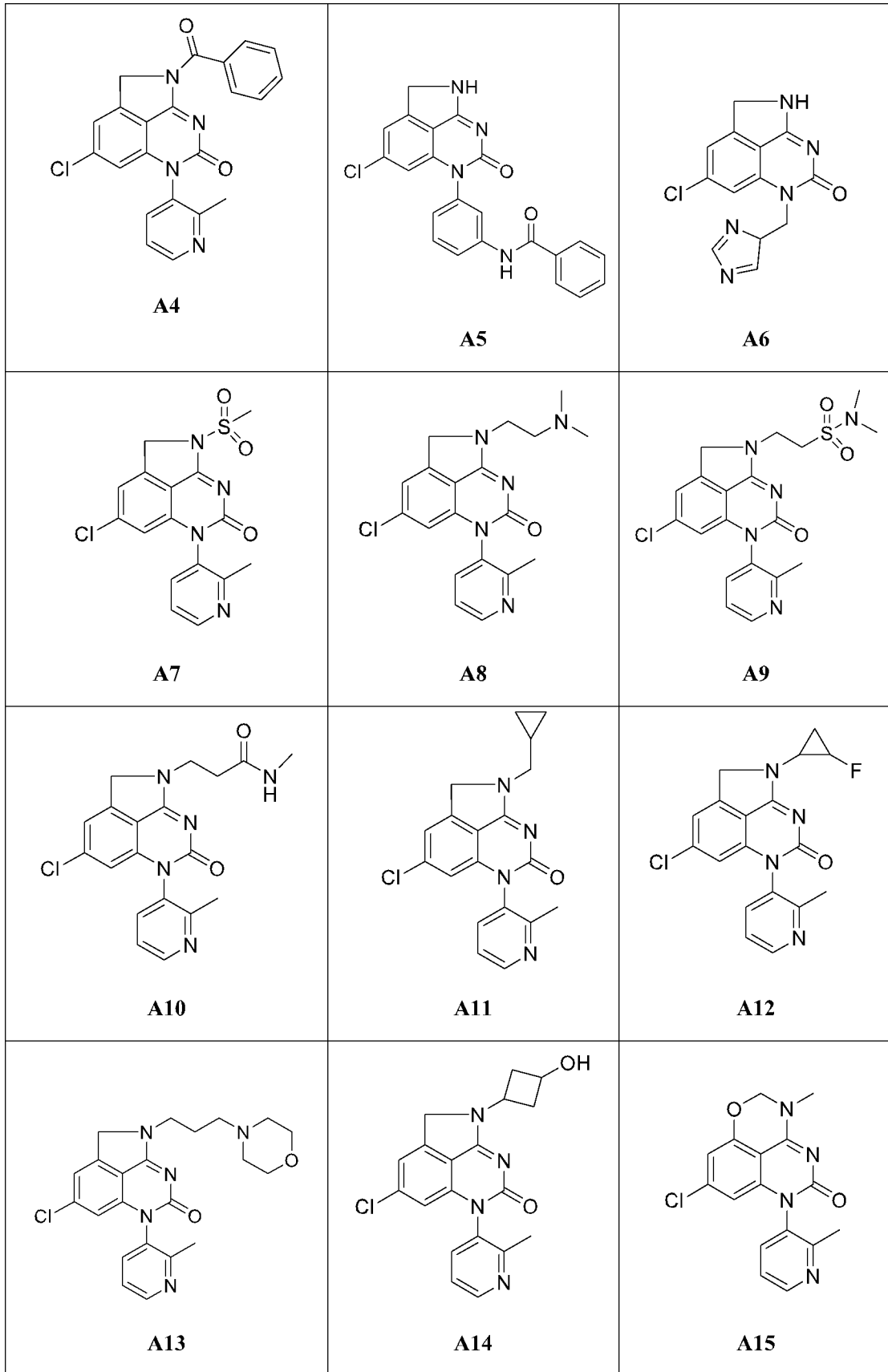
21. 根据权利要求 20 所述的化合物的阻转异构体或其阻转异构体的药学上可接受的盐：优选的，R¹ 选自任选被一个或多个 R^a 所取代的吡啶基；优选的，R^a 每次出现时独立地选自 Cl、甲基、甲氧基；进一步优选的，R¹ 选自

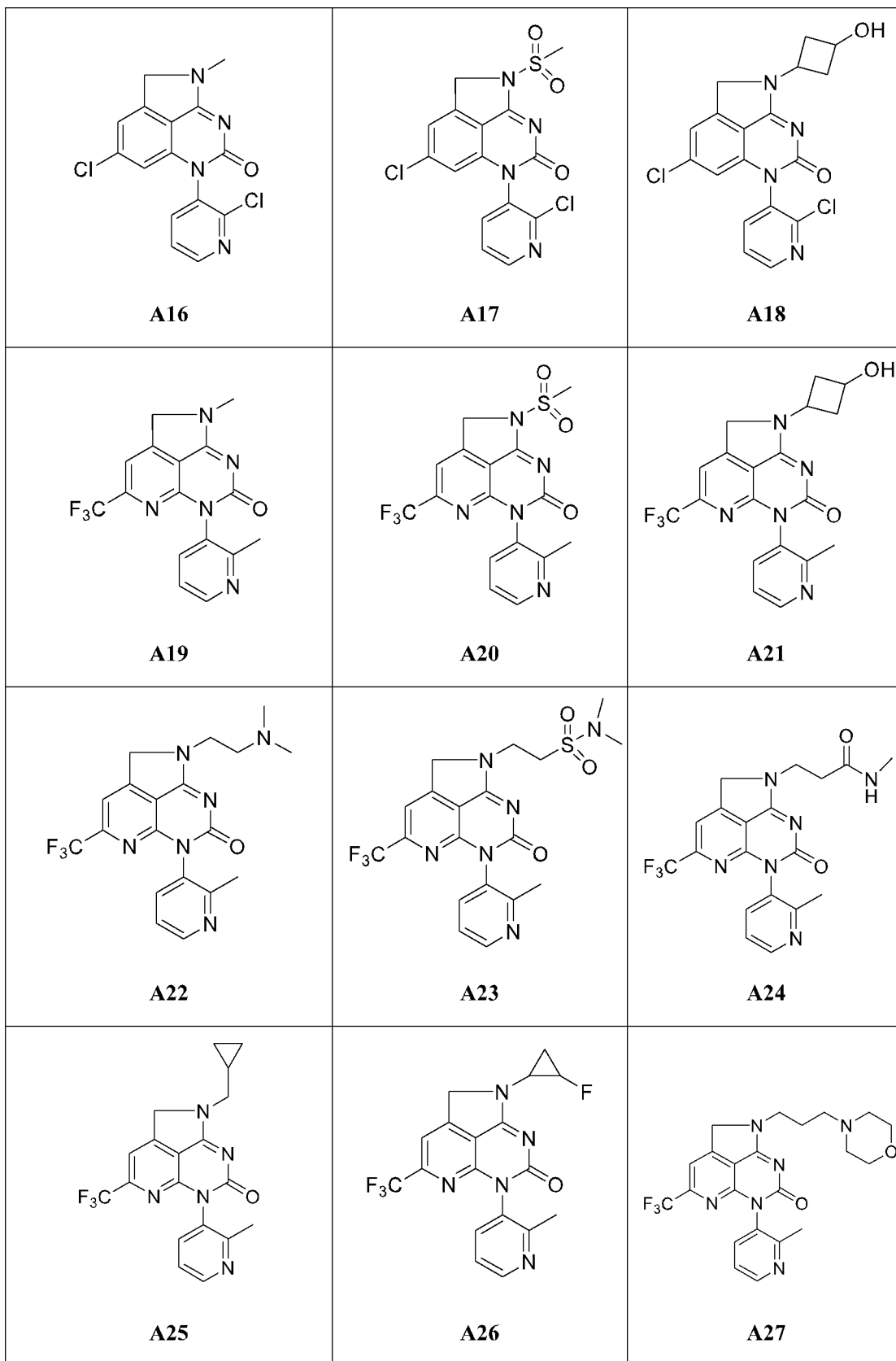


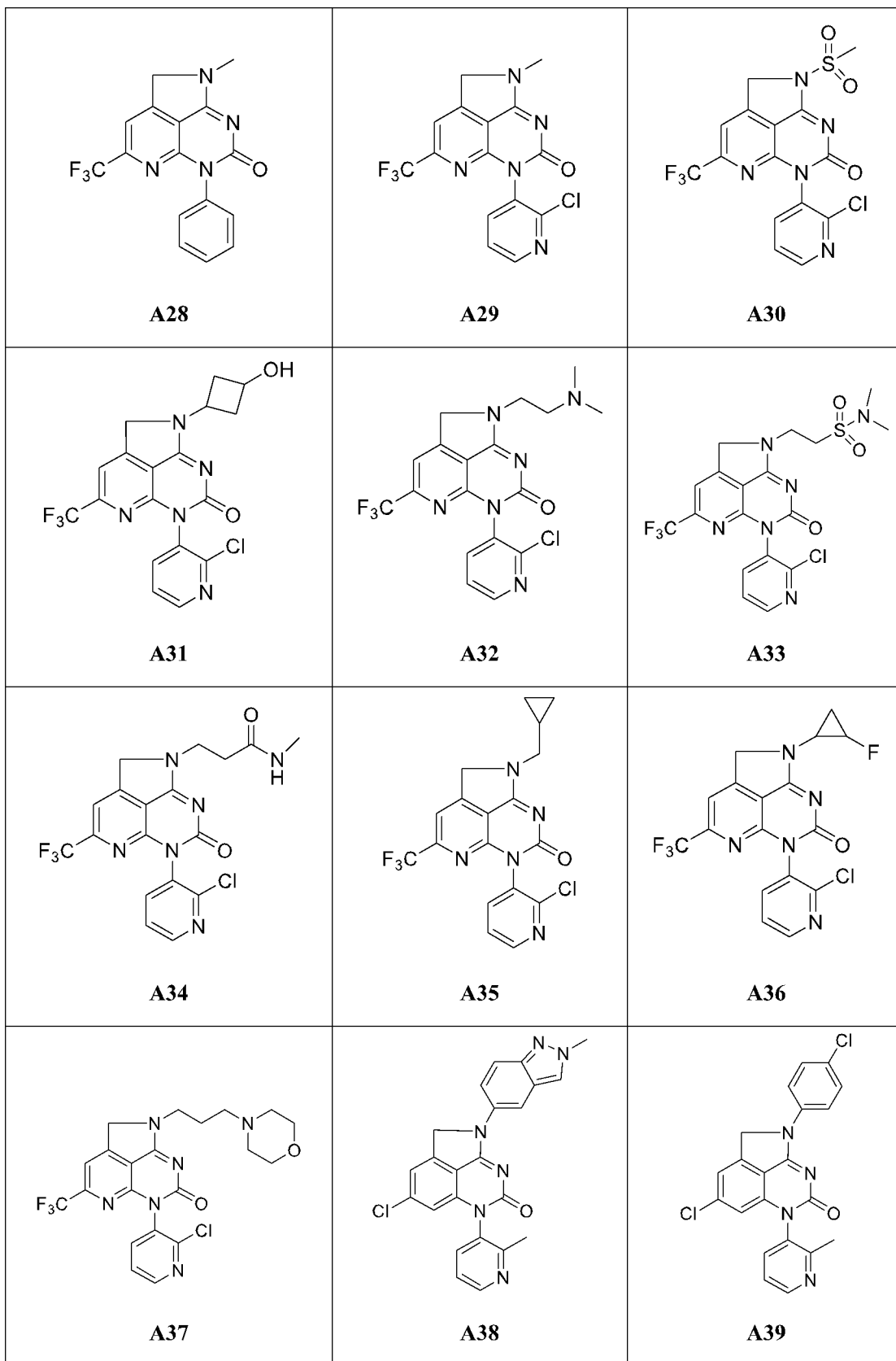
地选自 Cl、甲基、甲氧基；进一步优选的，R¹ 选自

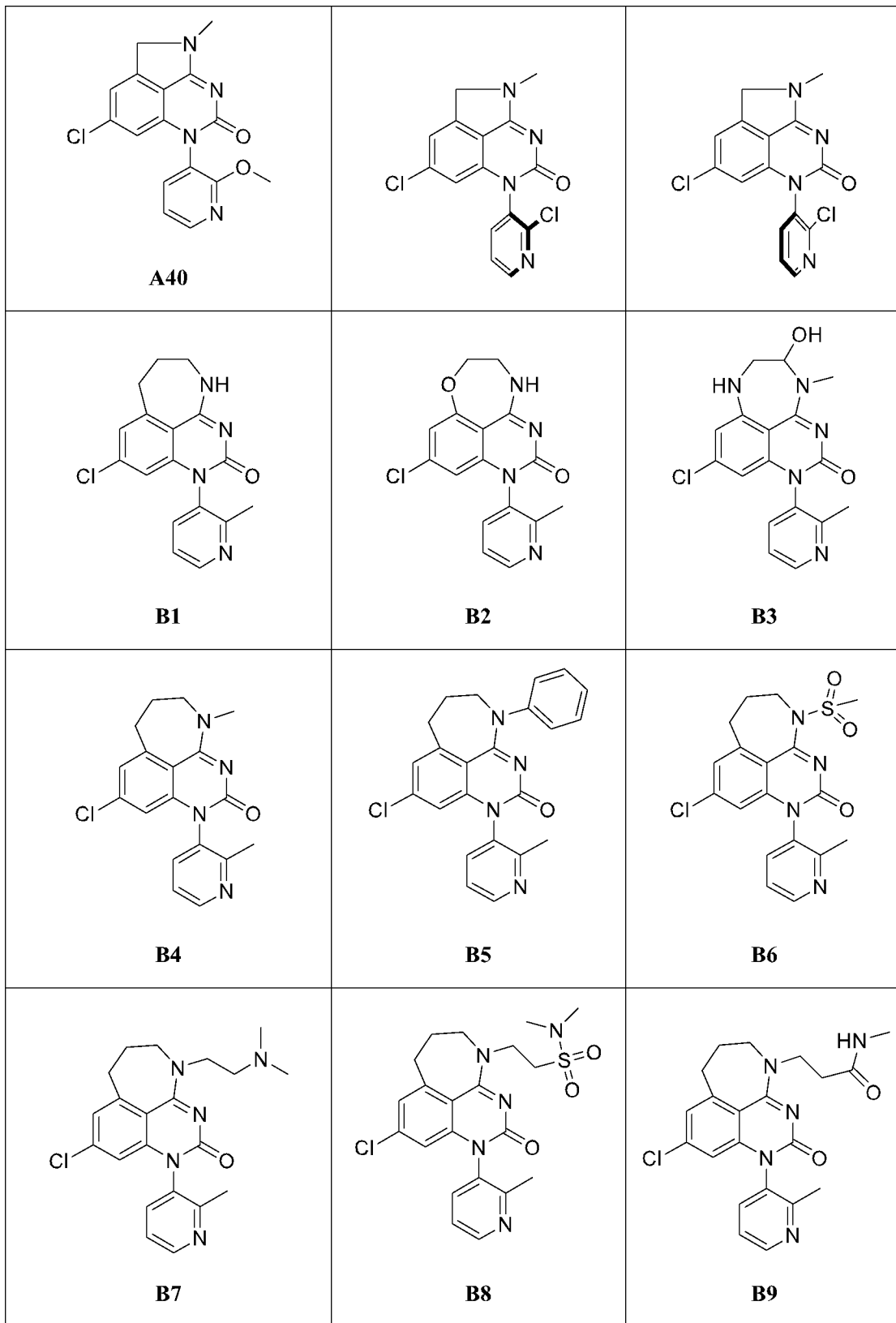
22. 选自如下所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、阻转异构体或其药学上可接受的盐：

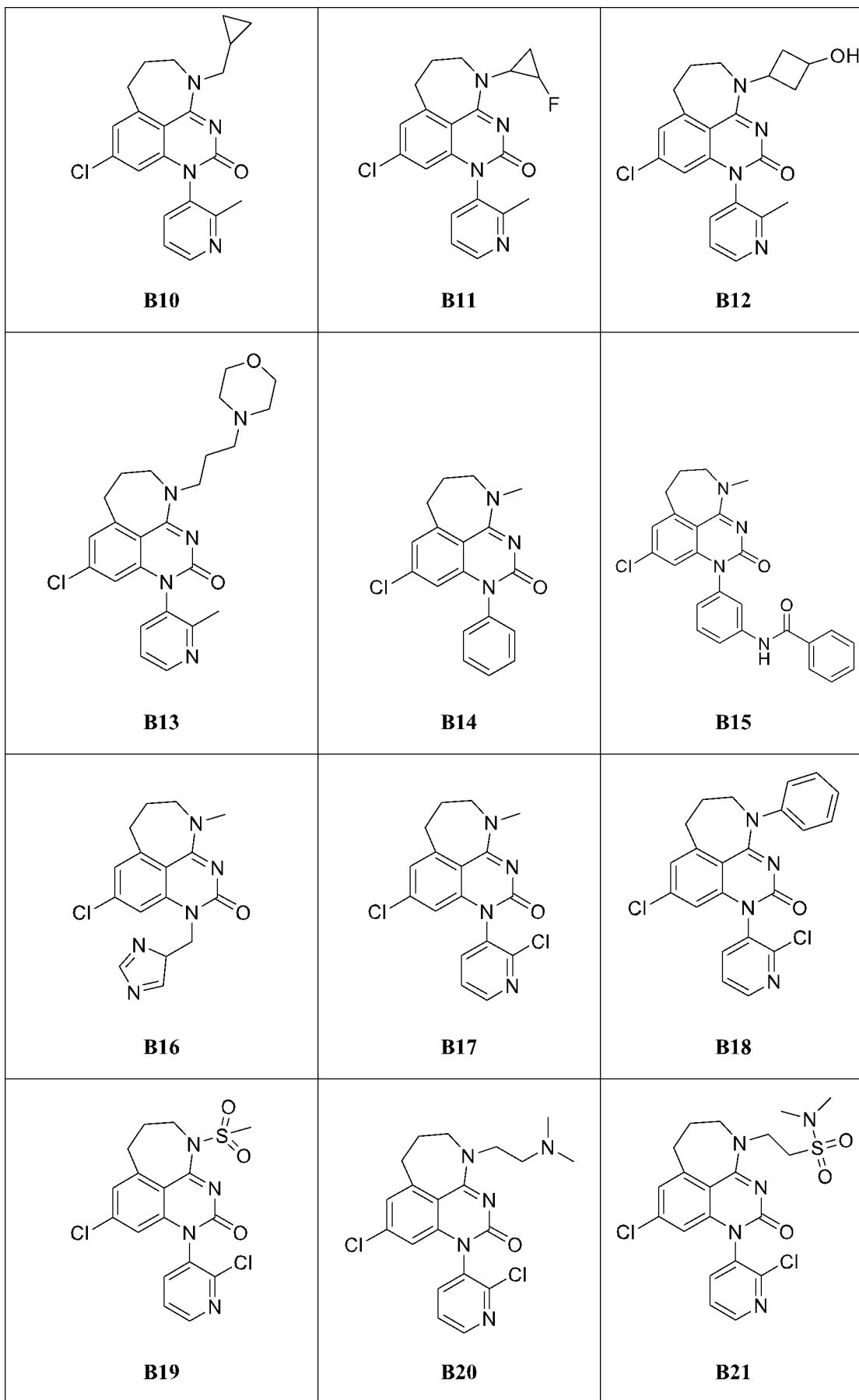
| 化合物结构式及编号 | 化合物结构式及编号 | 化合物结构式及编号 |
|-----------|-----------|-----------|
| <p>A1</p> | <p>A2</p> | <p>A3</p> |

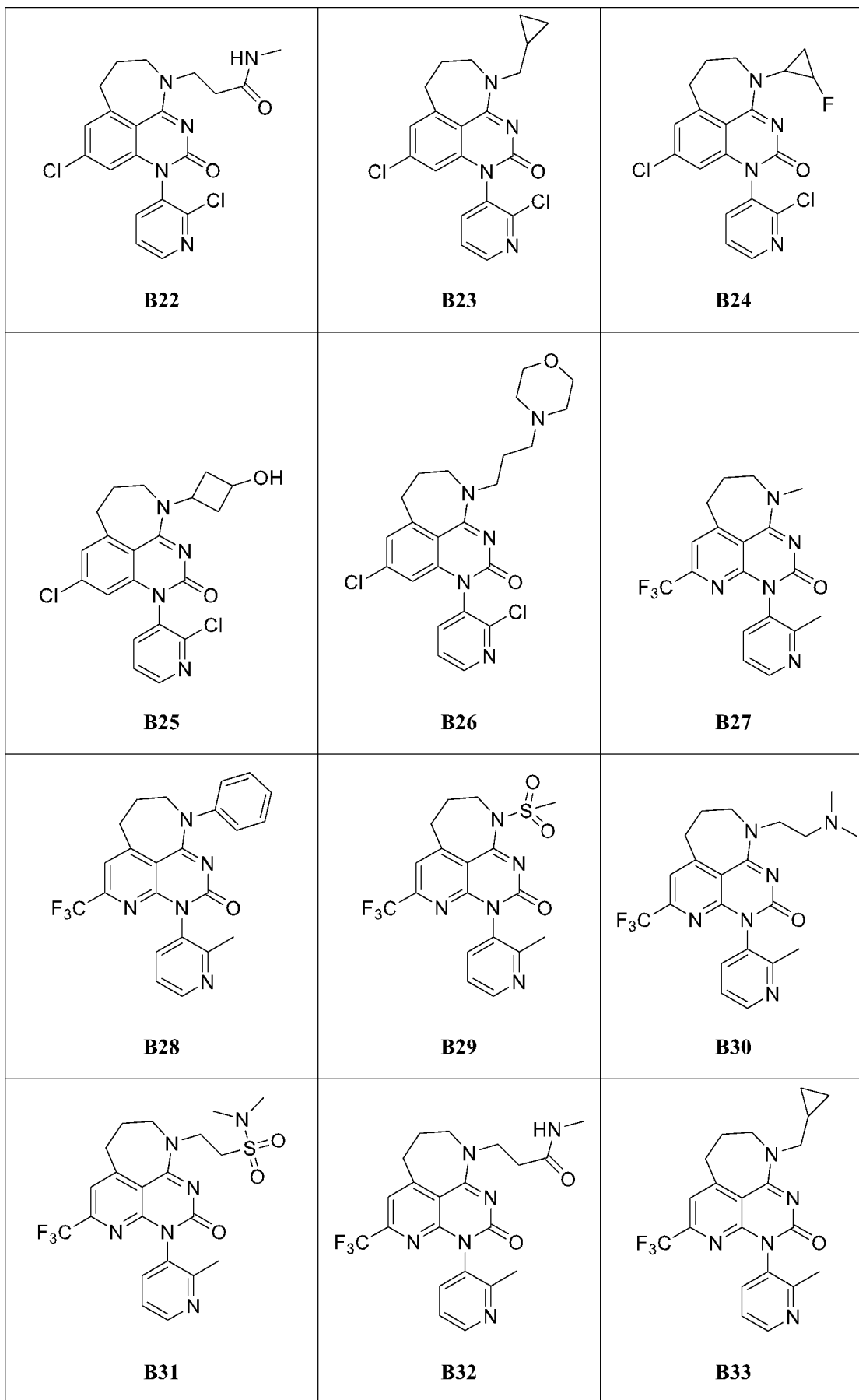


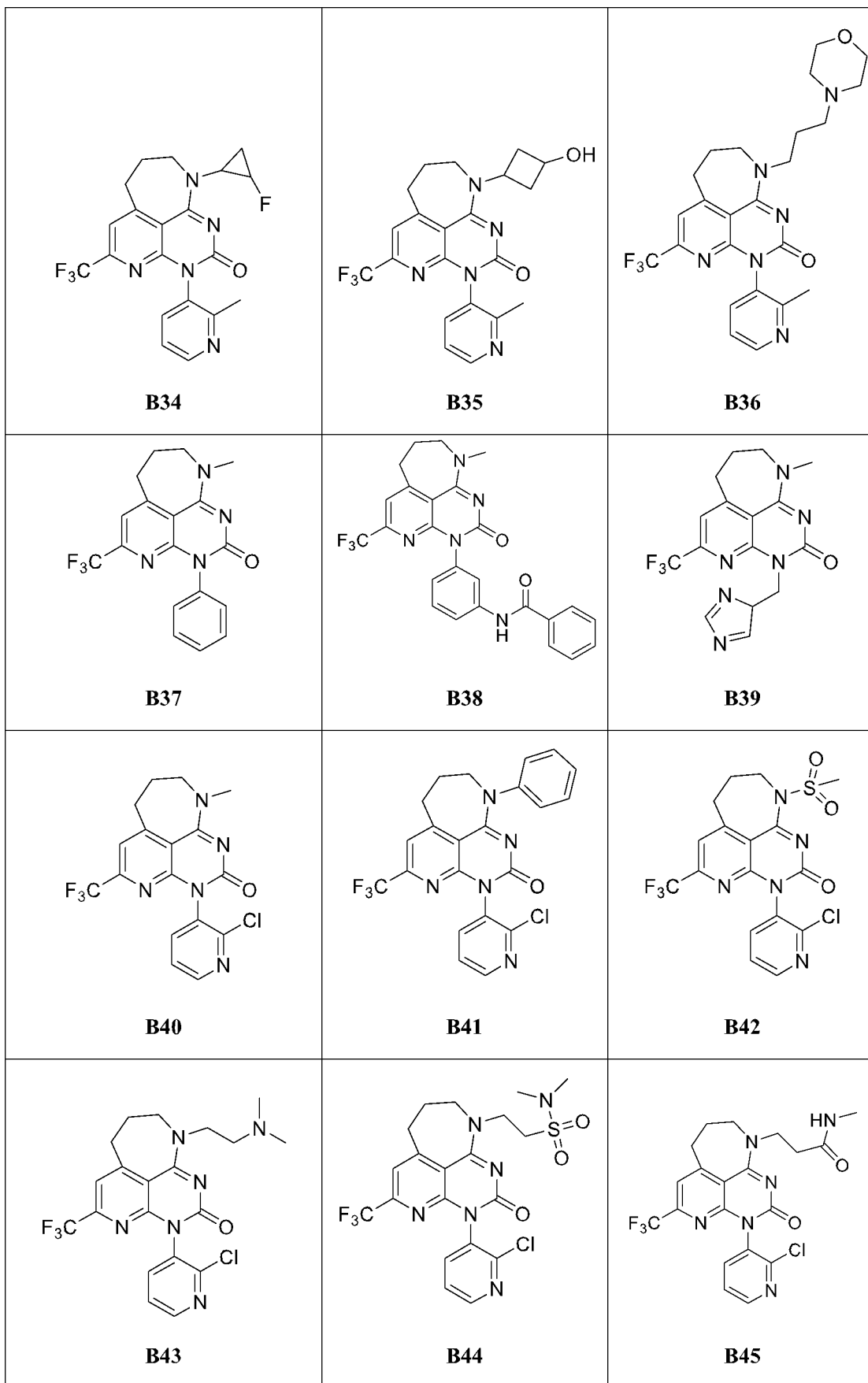


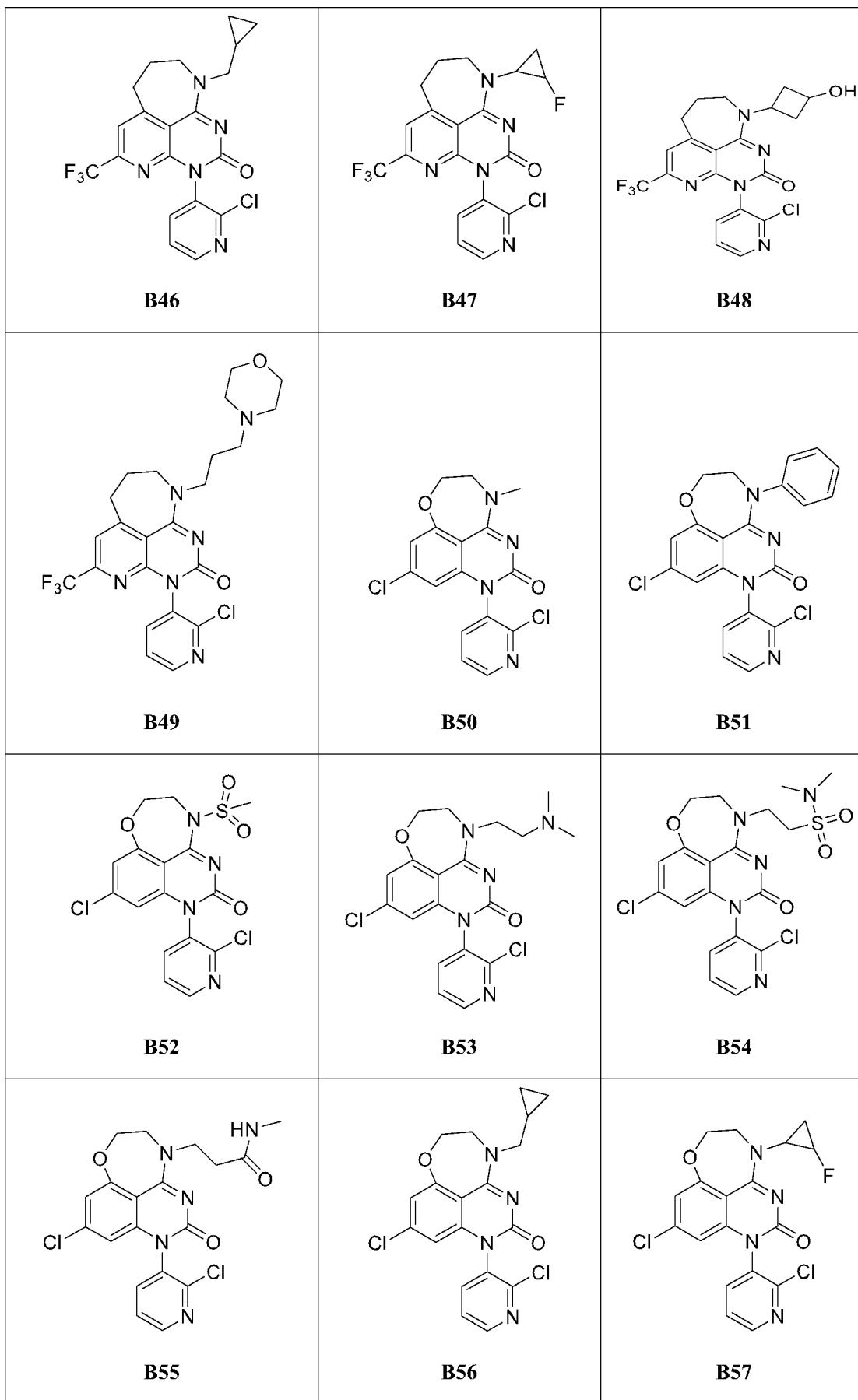


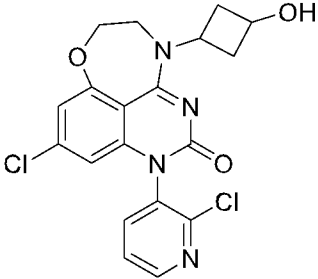
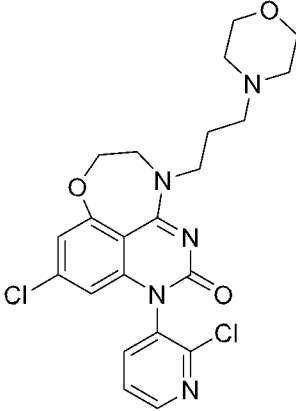
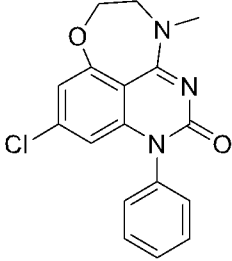
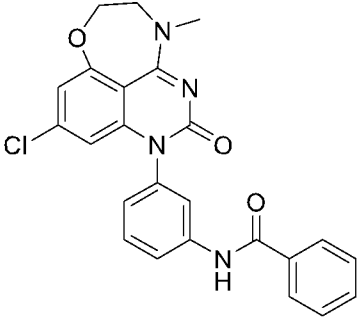
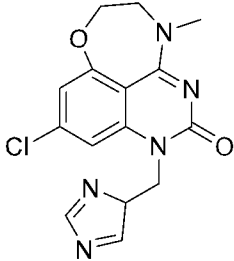
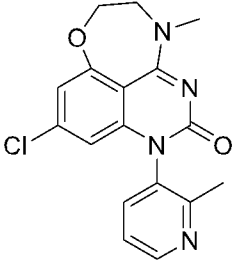
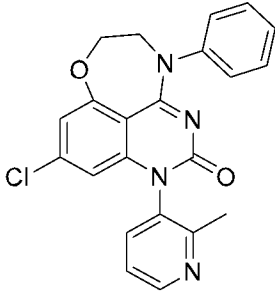
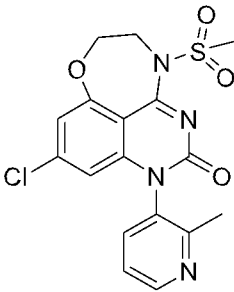
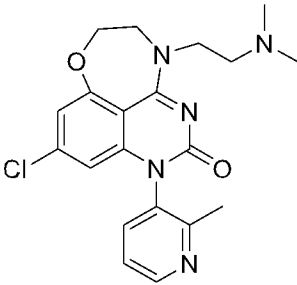
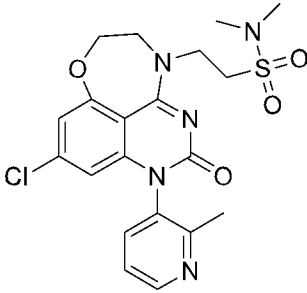
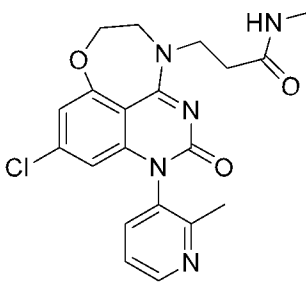
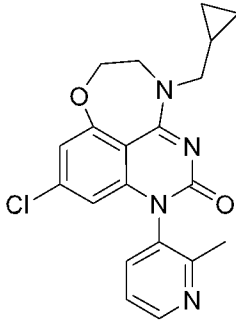


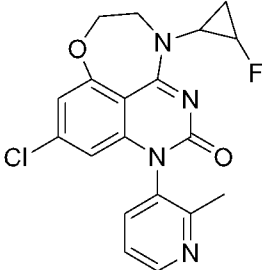
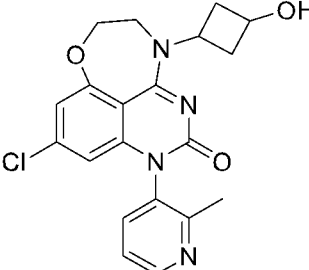
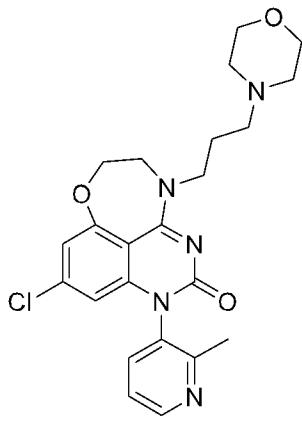
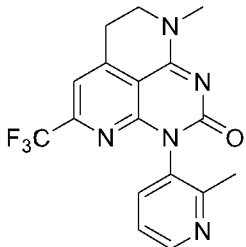
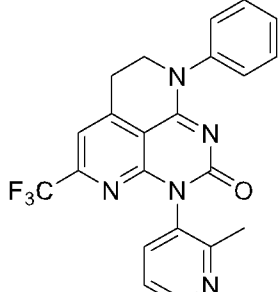
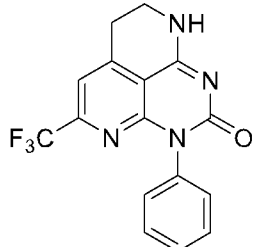
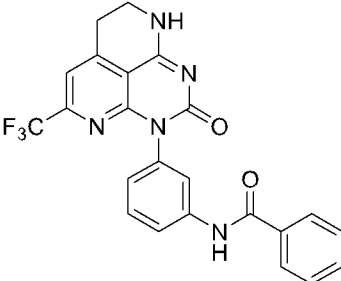
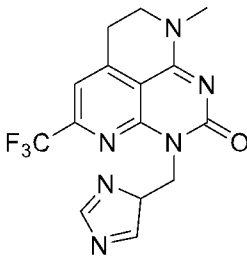
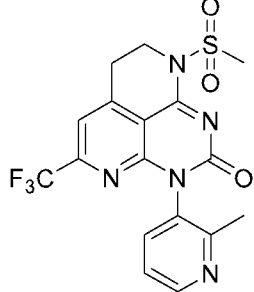
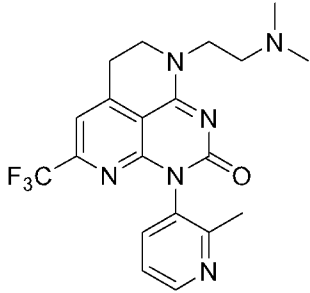
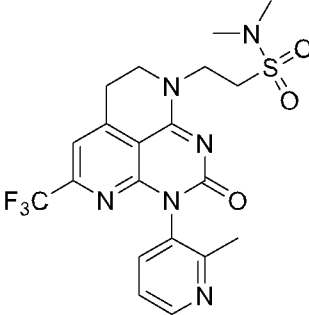
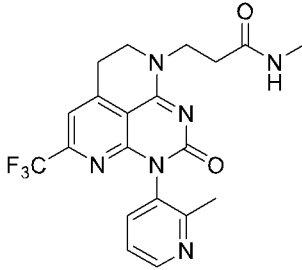


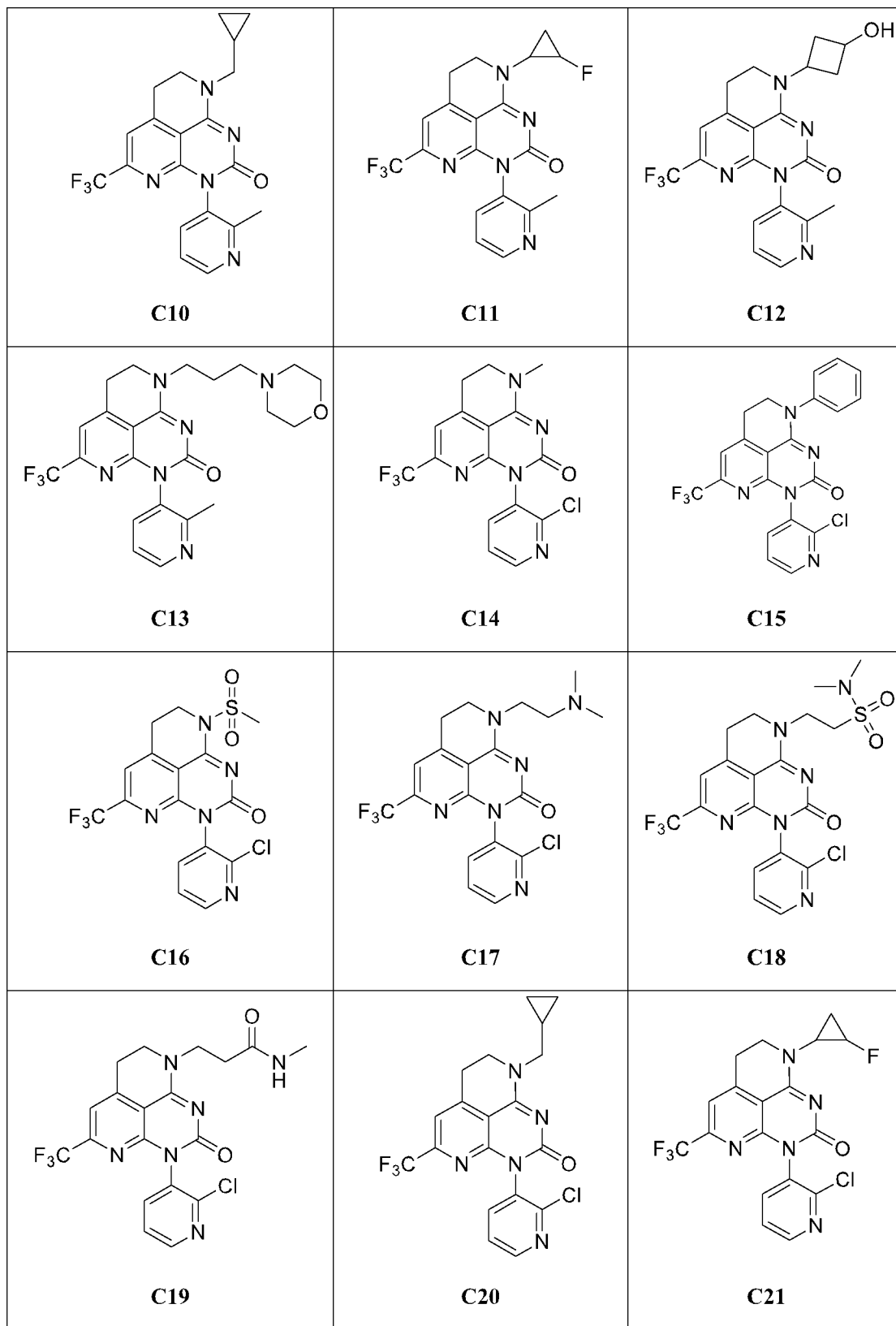


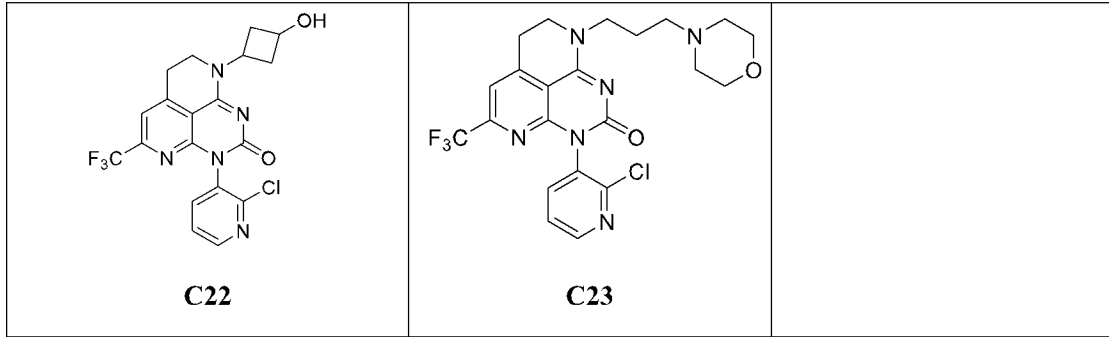




| | | |
|---|---|---|
|  <p>B58</p> |  <p>B59</p> |  <p>B60</p> |
|  <p>B61</p> |  <p>B62</p> |  <p>B63</p> |
|  <p>B64</p> |  <p>B65</p> |  <p>B66</p> |
|  <p>B67</p> |  <p>B68</p> |  <p>B69</p> |

| | | |
|--|--|--|
|  <p>B70</p> |  <p>B71</p> |  <p>B72</p> |
|  <p>C1</p> |  <p>C2</p> |  <p>C3</p> |
|  <p>C4</p> |  <p>C5</p> |  <p>C6</p> |
|  <p>C7</p> |  <p>C8</p> |  <p>C9</p> |





23. 一种药物组合物，其特征在于：包含权利要求 1~22 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐，以及任选的药学上可接受的辅料。

24. 根据权利要求 1~22 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐或权利要求 23 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗通过 MAT2A 介导的疾病、病症和病况的药物中的用途，优选的所述的疾病、病症和病况为 MTAP 缺失的肿瘤，进一步优选的，所述肿瘤包括实体瘤和血液瘤；所述实体瘤包含结直肠癌。

25. 根据权利要求 1~22 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐或权利要求 23 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗肿瘤的药物中的用途。

26. 一种药物组合物，其特征在于：包括权利要求 1~22 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体或其药学上可接受的盐或权利要求 23 所述的药物组合物以及另一种、两种或多种具有抑制肿瘤活性的药物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/102500

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487/06(2006.01)i; A61K31/519(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D487/-; A61K31/-; A61P35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNXTX; VEN; ENTXT; WOTXT; USTXT; EPTXT; GBXTX; JPTXT; CNMED; MEDNPL; CNKI; 万方, WANFANG; 百度学术, BAIDU SCHOLAR; 读秀, DUXIU; STN; Web of Science: 三环; 甲硫氨酸转移酶; 甲硫基腺苷; 腺苷甲硫氨酸; 肿瘤; 癌; 石药集团; 王矿磊; 郭见桥; 赵传武; 褚文浩; 张晓琳; 张雪娇; 郭文敏; 耿佳; 刘咏梅; MAT2A; MTAP; Methionine adenosyltransferase 2A; S-Adenosylmethionine Synthase Isoform Type; tumor; cancer; CSPC ZHONGQI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY; 式(I-III).

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | WO 2020221239 A1 (GENFLEET THERAPEUTICS SHANGHAI INC. et al.) 05 November 2020 (2020-11-05) claims 1-29, description, pages 20, 21, and 24, and page 33, lines 1-2 and 28-32, and embodiment 35 | 1-26 |
| X | CN 113980032 A (JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 28 January 2022 (2022-01-28) claims 1-8, and description, paragraphs 65, 71, 106, and 143-145 | 1-26 |
| A | WO 2021259815 A1 (HOFFMANN LA ROCHE et al.) 30 December 2021 (2021-12-30) entire document | 1-26 |
| A | CN 112300195 A (SHANGHAI JEMINCARE PHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 02 February 2021 (2021-02-02) entire document | 1-26 |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “D” document cited by the applicant in the international application
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 September 2023

Date of mailing of the international search report

26 September 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/102500

| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|---|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| T | WO 2023122140 A1 (SYNNOVATION THERAPEUTICS INC.) 29 June 2023 (2023-06-29) entire document | 1-26 |
| <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/102500

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) |
|--|------------|----|-----------------------------------|-------------------------|--------------|----|-----------------------------------|
| WO | 2020221239 | A1 | 05 November 2020 | JP | 2022531196 | A | 06 July 2022 |
| | | | | JP | 7280975 | B2 | 24 May 2023 |
| | | | | US | 2022251109 | A1 | 11 August 2022 |
| | | | | EP | 3964516 | A1 | 09 March 2022 |
| | | | | EP | 3964516 | A4 | 11 January 2023 |
| | | | | KR | 20220012255 | A | 03 February 2022 |
| ----- | | | | | | | |
| CN | 113980032 | A | 28 January 2022 | None | | | |
| WO | 2021259815 | A1 | 30 December 2021 | IL | 297879 | A | 01 January 2023 |
| | | | | TW | 202216707 | A | 01 May 2022 |
| | | | | US | 2023227449 | A1 | 20 July 2023 |
| | | | | KR | 20230027042 | A | 27 February 2023 |
| | | | | CA | 3181790 | A1 | 30 December 2021 |
| | | | | CR | 20220638 | A | 31 January 2023 |
| | | | | CO | 2023000056 | A2 | 27 March 2023 |
| | | | | JP | 2023531021 | A | 20 July 2023 |
| | | | | EP | 4168394 | A1 | 26 April 2023 |
| | | | | AU | 2021295413 | A1 | 01 December 2022 |
| | | | | AR | 122704 | A1 | 28 September 2022 |
| | | | | BR | 112022026080 | A2 | 17 January 2023 |
| | | | | ----- | | | |
| CN | 112300195 | A | 02 February 2021 | AU | 2020325477 | A1 | 17 March 2022 |
| | | | | EP | 4011886 | A1 | 15 June 2022 |
| | | | | EP | 4011886 | A4 | 26 July 2023 |
| | | | | JP | 2022543767 | A | 14 October 2022 |
| | | | | IL | 290276 | A | 01 April 2022 |
| | | | | WO | 2021023154 | A1 | 11 February 2021 |
| | | | | US | 2022298174 | A1 | 22 September 2022 |
| | | | | KR | 20220079521 | A | 13 June 2022 |
| CA | 3149403 | A1 | 11 February 2021 | | | | |
| ----- | | | | | | | |
| WO | 2023122140 | A1 | 29 June 2023 | None | | | |
| ----- | | | | | | | |

| <p>A. 主题的分类</p> <p>C07D487/06 (2006.01) i; A61K31/519 (2006.01) i; A61P35/00 (2006.01) i</p> <p>按照国际专利分类 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|------------|-------------------------------|-------------------|---------|---|--|------|---|---|------|---|--|------|---|---|------|---|---|------|
| <p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献 (标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D487/-; A61K31/-; A61P35/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用))</p> <p>CNTXT; VEN; ENTXT; WOTXT; USTXT; EPTXT; GBTXT; JPTXT; CNMED; MEDNPL; CNKI; 万方; 百度学术; 读秀; STN; Web of Science; 三环; 甲硫氨酸转移酶; 甲硫基腺苷; 腺苷甲硫氨酸; 肿瘤; 癌; 石药集团; 王矿磊; 郭见桥; 赵传武; 褚文浩; 张晓琳; 张雪娇; 郭文敏; 耿佳; 刘咏梅; MAT2A; MTAP; Methionine adenosyltransferase 2A; S-Adenosylmethionine Synthase Isoform Type; tumor; cancer; CSPC ZHONGQI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY; 式 (I-III).</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020221239 A1 (GENFLEET THERAPEUTICS SHANGHAI INC; et al.) 2020年11月5日 (2020 - 11 - 05) 权利要求1-29, 说明书第20、21、24页, 第33页第1-2、28-32行, 实施例35</td> <td>1-26</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 113980032 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年1月28日 (2022 - 01 - 28) 权利要求1-8, 说明书第65、71、106、143-145段</td> <td>1-26</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021259815 A1 (HOFFMANN LA ROCHE et al.) 2021年12月30日 (2021 - 12 - 30) 全文</td> <td>1-26</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 112300195 A (上海济煜医药科技有限公司等) 2021年2月2日 (2021 - 02 - 02) 全文</td> <td>1-26</td> </tr> <tr> <td>T</td> <td>WO 2023122140 A1 (SYNNOVATION THERAPEUTICS INC) 2023年6月29日 (2023 - 06 - 29) 全文</td> <td>1-26</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p> | | | 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | X | WO 2020221239 A1 (GENFLEET THERAPEUTICS SHANGHAI INC; et al.) 2020年11月5日 (2020 - 11 - 05) 权利要求1-29, 说明书第20、21、24页, 第33页第1-2、28-32行, 实施例35 | 1-26 | X | CN 113980032 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年1月28日 (2022 - 01 - 28) 权利要求1-8, 说明书第65、71、106、143-145段 | 1-26 | A | WO 2021259815 A1 (HOFFMANN LA ROCHE et al.) 2021年12月30日 (2021 - 12 - 30) 全文 | 1-26 | A | CN 112300195 A (上海济煜医药科技有限公司等) 2021年2月2日 (2021 - 02 - 02) 全文 | 1-26 | T | WO 2023122140 A1 (SYNNOVATION THERAPEUTICS INC) 2023年6月29日 (2023 - 06 - 29) 全文 | 1-26 |
| 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | WO 2020221239 A1 (GENFLEET THERAPEUTICS SHANGHAI INC; et al.) 2020年11月5日 (2020 - 11 - 05) 权利要求1-29, 说明书第20、21、24页, 第33页第1-2、28-32行, 实施例35 | 1-26 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | CN 113980032 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年1月28日 (2022 - 01 - 28) 权利要求1-8, 说明书第65、71、106、143-145段 | 1-26 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | WO 2021259815 A1 (HOFFMANN LA ROCHE et al.) 2021年12月30日 (2021 - 12 - 30) 全文 | 1-26 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | CN 112300195 A (上海济煜医药科技有限公司等) 2021年2月2日 (2021 - 02 - 02) 全文 | 1-26 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| T | WO 2023122140 A1 (SYNNOVATION THERAPEUTICS INC) 2023年6月29日 (2023 - 06 - 29) 全文 | 1-26 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 国际检索实际完成的日期 | 2023年9月18日 | 国际检索报告邮寄日期 | 2023年9月26日 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ISA/CN的名称和邮寄地址 | 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 | 授权官员 | 周晶 电话号码 (+86) 028-62968512 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/102500

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日 (年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日 (年/月/日) | | | | |
|-------------|-------------|----|----------------|------|--------------|----|----------------|----|------------|----|------------|
| WO | 2020221239 | A1 | 2020年11月5日 | JP | 2022531196 | A | 2022年7月6日 | | | | |
| | | | | JP | 7280975 | B2 | 2023年5月24日 | | | | |
| | | | | US | 2022251109 | A1 | 2022年8月11日 | | | | |
| | | | | EP | 3964516 | A1 | 2022年3月9日 | | | | |
| | | | | EP | 3964516 | A4 | 2023年1月11日 | | | | |
| | | | | KR | 20220012255 | A | 2022年2月3日 | | | | |
| CN | 113980032 | A | 2022年1月28日 | 无 | | | | | | | |
| WO | 2021259815 | A1 | 2021年12月30日 | IL | 297879 | A | 2023年1月1日 | | | | |
| | | | | TW | 202216707 | A | 2022年5月1日 | | | | |
| | | | | US | 2023227449 | A1 | 2023年7月20日 | | | | |
| | | | | KR | 20230027042 | A | 2023年2月27日 | | | | |
| | | | | CA | 3181790 | A1 | 2021年12月30日 | | | | |
| | | | | CR | 20220638 | A | 2023年1月31日 | | | | |
| | | | | CO | 2023000056 | A2 | 2023年3月27日 | | | | |
| | | | | JP | 2023531021 | A | 2023年7月20日 | | | | |
| | | | | EP | 4168394 | A1 | 2023年4月26日 | | | | |
| | | | | AU | 2021295413 | A1 | 2022年12月1日 | | | | |
| | | | | AR | 122704 | A1 | 2022年9月28日 | | | | |
| | | | | BR | 112022026080 | A2 | 2023年1月17日 | | | | |
| | | | | CN | 112300195 | A | 2021年2月2日 | AU | 2020325477 | A1 | 2022年3月17日 |
| | | | | | | | | EP | 4011886 | A1 | 2022年6月15日 |
| EP | 4011886 | A4 | 2023年7月26日 | | | | | | | | |
| JP | 2022543767 | A | 2022年10月14日 | | | | | | | | |
| IL | 290276 | A | 2022年4月1日 | | | | | | | | |
| WO | 2021023154 | A1 | 2021年2月11日 | | | | | | | | |
| US | 2022298174 | A1 | 2022年9月22日 | | | | | | | | |
| KR | 20220079521 | A | 2022年6月13日 | | | | | | | | |
| CA | 3149403 | A1 | 2021年2月11日 | | | | | | | | |
| WO | 2023122140 | A1 | 2023年6月29日 | 无 | | | | | | | |