



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114437074 A

(43) 申请公布日 2022. 05. 06

(21) 申请号 202011209391.X	A61K 31/506 (2006.01)
(22) 申请日 2020.11.03	A61K 31/5383 (2006.01)
(71) 申请人 北京伯汇生物技术有限公司	A61K 31/551 (2006.01)
地址 101111 北京市大兴区北京经济技术 开发区科创六街88号院3号楼508室	A61P 35/00 (2006.01)
	A61P 35/02 (2006.01)
	A61P 31/20 (2006.01)
(72) 发明人 段公平 张兴民 王治华 魏相龙 李敏	A61P 31/14 (2006.01)
	A61P 31/18 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京律智知识产权代理有限 公司 11438	A61P 31/16 (2006.01)
专利代理师 吴娅妮 于宝庆	A61P 31/22 (2006.01)
(51) Int. Cl.	
C07D 487/04 (2006.01)	
C07D 519/00 (2006.01)	
A61K 31/5025 (2006.01)	
A61K 31/5377 (2006.01)	

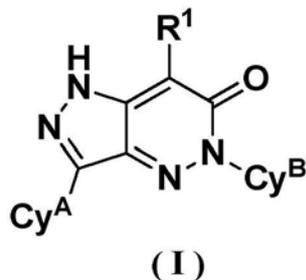
权利要求书21页 说明书85页

### (54) 发明名称

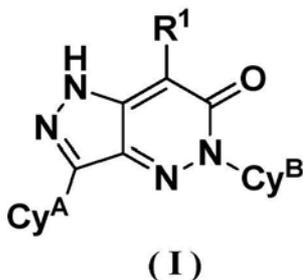
一种化合物、含该化合物的药物组合物及其用途

### (57) 摘要

本发明一实施方式提供了一种化合物、含该化合物的药物组合物及其用途,该化合物具有如下结构。本发明一实施方式的式(I)化合物,具有良好的抑制HPK1活性的作用。



1. 一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药,



其中,  $R^1$  选自:

- 1) 氢、卤族原子、氰基、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-OR^a$  和  $-NR^aR^b$ ;
- 2) 未被取代或任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自  $R^{11}$  的取代基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $C_{3-8}$  环烷基和 3~8 元脂杂环基;

$R^a$  和  $R^b$  各自独立地选自:

- 1) 氢;
- 2) 未被取代或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自  $R^{11}$  的取代基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $C_{3-6}$  单环环烷基和 3~6 元单环脂杂环基;

或者,

连接于同一氮原子的  $R^a$  和  $R^b$  与它们所连接的氮原子一起形成未被取代或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自  $R^{11}$  的取代基取代的 3~6 元单环脂杂环基;

$R^{11}$  选自氟、氯、氰基、 $C_{1-3}$  烷基和羟基;

$Cy^A$  选自未被取代或任选地被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自  $R^{12}$  的取代基取代的 6~10 元芳基或 5~10 元杂芳基;

$R^{12}$  选自:

- 1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a2}$ 、 $-C(=O)OR^{a2}$ 、 $-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-C(=NR^{d2})NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-OR^{a2}$ 、 $-OC(=O)R^{a2}$ 、 $-OC(=O)OR^{c2}$ 、 $-OC(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-SR^{a2}$ 、 $-S(=O)R^{c2}$ 、 $-S(=O)_2R^{c2}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d2})R^{c2}$ 、 $-NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-NR^{a2}C(=O)R^{b2}$ 、 $-NR^{a2}C(=O)OR^{c2}$ 、 $-NR^{e2}C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-NR^{e2}C(=NR^{d2})NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-NR^{a2}S(=O)_2R^{c2}$ 、 $-NR^{e2}S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、硝基、 $-PR^{c2}R^{f2}$ 、 $-P(=O)R^{c2}R^{f2}$  和磷酸基;

2) 未被取代或任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个独立地选自  $R^{22}$  的取代基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、6~10 元芳基、5~10 元杂芳基、 $C_{3-12}$  环烷基和 3~12 元脂杂环基;

3) 分别与  $Cy^A$  的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个  $R^{12}$  取代基和与所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个独立地选自  $R^{22}$  的取代基取代的  $C_{5-12}$  脂环烃基或 5~12 元脂杂环基;

$R^{a2}$ 、 $R^{b2}$  和  $R^{e2}$  各自独立地选自:

- 1) 氢;
- 2) 未被取代或任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个独立地选自  $R^{22}$  的取代基取代的  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、苯基、5~6 元杂芳基、 $C_{3-12}$  环烷基和 3~12 元脂杂环基;

或者,

连接于同一氮原子的 $R^{a2}$ 和 $R^{b2}$ 与所述氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的3~12元脂杂环基；

$R^{c2}$ 和 $R^{f2}$ 各自独立地选自：未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-12}$ 环烷基和3~12元脂杂环基；

或者，

连接于同一磷原子的 $R^{c2}$ 和 $R^{f2}$ 与所述磷原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的3~12元脂杂环基；

$R^{d2}$ 选自：

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ；

2) 未被取代或各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-12}$ 环烷基和3~12元脂杂环基；

$R^{22}$ 选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a4}$ 、 $-C(=O)OR^{a4}$ 、 $-C(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-C(=NR^{d4})NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-OR^{a4}$ 、 $-OC(=O)R^{a4}$ 、 $-OC(=O)OR^{c4}$ 、 $-OC(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、 $-S(=O)R^{c4}$ 、 $-S(=O)_2R^{c4}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d4})R^{c4}$ 、 $-NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}C(=O)R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}C(=O)OR^{c4}$ 、 $-NR^{e4}C(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{e4}C(=NR^{d4})NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}S(=O)_2R^{c4}$ 、 $-NR^{e4}S(=O)_2NR^{a4}R^{b4}$ 、硝基、 $-PR^{c4}R^{f4}$ 、 $-P(=O)R^{c4}R^{f4}$ 、膦酸基和 $=N-R^{d4}$ ；

2) 未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{32}$ 的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 亚烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基；

$R^{a4}$ 、 $R^{b4}$ 和 $R^{e4}$ 各自独立地选自：

1) 氢；

2) 未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{32}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基；

或者，

连接于同一氮原子的 $R^{a4}$ 和 $R^{b4}$ 与所述氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{32}$ 的取代基取代的3~10元脂杂环基；

$R^{c4}$ 和 $R^{f4}$ 各自独立地选自：未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{32}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基；

或者，

连接于同一磷原子的 $R^{c4}$ 和 $R^{f4}$ 与所述磷原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{32}$ 的取代基取代的3~10元脂杂环基；

$R^{d4}$ 选自：

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ；

2) 未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{32}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基；

$R^{32}$ 选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a6}$ 、 $-C(=O)OR^{a6}$ 、 $-C(=O)NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-C(=NR^{d6})NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-OR^{a6}$ 、 $-OC(=O)R^{a6}$ 、 $-OC(=O)OR^{c6}$ 、 $-OC(=O)NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-SR^{a6}$ 、 $-S(=O)R^{c6}$ 、 $-S(=O)_2R^{c6}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d6})R^{c6}$ 、 $-NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-NR^{a6}C(=O)R^{b6}$ 、-

$\text{NR}^{\text{a6}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{c6}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e6}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a6}}\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e6}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{d6}})\text{NR}^{\text{a6}}\text{R}^{\text{b6}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a6}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c6}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e6}}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a6}}\text{R}^{\text{b6}}$ 、硝基、 $-\text{PR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{f6}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{f6}}$ 、膦酸基和 $=\text{N}-\text{R}^{\text{d6}}$ ；

2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $\text{R}^{\text{G}}$ 的取代基取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 亚烷基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $\text{C}_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基和3~8元脂杂环基；

$\text{R}^{\text{a6}}$ 、 $\text{R}^{\text{b6}}$ 和 $\text{R}^{\text{e6}}$ 各自独立地选自：

1) 氢；

2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $\text{R}^{\text{G}}$ 的取代基取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $\text{C}_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基和3~8元脂杂环基；

或者，

连接于同一氮原子的 $\text{R}^{\text{a6}}$ 和 $\text{R}^{\text{b6}}$ 与所述氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $\text{R}^{\text{G}}$ 的取代基取代的3~8元脂杂环基；

$\text{R}^{\text{c6}}$ 和 $\text{R}^{\text{f6}}$ 各自独立地选自：未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $\text{R}^{\text{G}}$ 的取代基取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $\text{C}_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基和3~8元脂杂环基；

或者，

连接于同一磷原子的 $\text{R}^{\text{c6}}$ 和 $\text{R}^{\text{f6}}$ 与所述磷原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $\text{R}^{\text{G}}$ 的取代基取代的3~8元脂杂环基；

$\text{R}^{\text{d6}}$ 选自：

1) 氢、氰基、硝基和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{G}}$ ；

2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $\text{R}^{\text{G}}$ 的取代基取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $\text{C}_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、3~8元脂杂环基；

$\text{Cy}^{\text{B}}$ 选自未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $\text{R}^{\text{13}}$ 的取代基取代的6~10元芳基或5~10元杂芳基；

$\text{R}^{\text{13}}$ 选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a3}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a3}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a3}}\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{d3}})\text{NR}^{\text{a3}}\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a3}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a3}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{c3}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a3}}\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a3}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{c3}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c3}}$ 、磺酸基、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a3}}\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a3}}\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{\text{d3}})\text{R}^{\text{c3}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a3}}\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a3}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a3}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{c3}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e3}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a3}}\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e3}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{d3}})\text{NR}^{\text{a3}}\text{R}^{\text{b3}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a3}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c3}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e3}}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a3}}\text{R}^{\text{b3}}$ 、硝基、 $-\text{PR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{f3}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{f3}}$ 和膦酸基；

2) 未被取代或任选地被1、2、3、4、5或6个独立地选自 $\text{R}^{\text{23}}$ 的取代基取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、6~10元芳基、5~10元杂芳基、 $\text{C}_{3-12}$ 环烷基和3~12元脂杂环基；

3) 分别与 $\text{Cy}^{\text{B}}$ 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $\text{R}^{\text{13}}$ 取代基和与所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $\text{R}^{\text{23}}$ 的取代基取代的 $\text{C}_{5-12}$ 脂环烃基或5~12元脂杂环基；

$\text{R}^{\text{a3}}$ 、 $\text{R}^{\text{b3}}$ 和 $\text{R}^{\text{e3}}$ 各自独立地选自：

1) 氢；

2) 未被取代或任选地被1、2、3、4、5或6个独立地选自 $\text{R}^{\text{23}}$ 的取代基取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $\text{C}_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $\text{C}_{3-12}$ 环烷基和3~12元脂杂环基；

或者，

连接于同一氮原子的 $\text{R}^{\text{a3}}$ 和 $\text{R}^{\text{b3}}$ 与所述氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5

个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的3~12元脂杂环基；

$R^{c3}$ 和 $R^{f3}$ 各自独立地选自：未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-12}$ 环烷基和3~12元脂杂环基；

或者，

连接于同一磷原子的 $R^{c3}$ 和 $R^{f3}$ 与所述磷原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的3~12元脂杂环基；

$R^{d3}$ 选自：

1) 氢、氰基、硝基和 $S(=O)_2R^G$ ；

2) 未被取代或各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-12}$ 环烷基和3~12元脂杂环基；

$R^{23}$ 选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a5}$ 、 $-C(=O)OR^{a5}$ 、 $-C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-OR^{a5}$ 、 $-OC(=O)R^{a5}$ 、 $-OC(=O)OR^{c5}$ 、 $-OC(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-SR^{a5}$ 、 $-S(=O)R^{c5}$ 、 $-S(=O)_2R^{c5}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d5})R^{c5}$ 、 $-NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}C(=O)R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}C(=O)OR^{c5}$ 、 $-NR^{e5}C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{e5}C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}S(=O)_2R^{c5}$ 、 $-NR^{e5}S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、硝基、 $-PR^{c5}R^{f5}$ 、 $-P(=O)R^{c5}R^{f5}$ 、膦酸基和 $=N-R^{d5}$ ；

2) 未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{33}$ 的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 亚烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基；

$R^{a5}$ 、 $R^{b5}$ 和 $R^{e5}$ 各自独立地选自：

1) 氢；

2) 未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{33}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基；

或者，

连接于同一氮原子的 $R^{a5}$ 和 $R^{b5}$ 与所述氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{33}$ 的取代基取代的3~10元脂杂环基；

$R^{c5}$ 和 $R^{f5}$ 各自独立地选自：未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{33}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基；

或者，

连接于同一磷原子的 $R^{c5}$ 和 $R^{f5}$ 与所述磷原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{33}$ 的取代基取代的3~10元脂杂环基；

$R^{d5}$ 选自：

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ；

2) 未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{33}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基；

$R^{33}$ 选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a7}$ 、 $-C(=O)OR^{a7}$ 、 $-C(=O)NR^{a7}R^{b7}$ 、 $-C(=NR^{d7})NR^{a7}R^{b7}$ 、 $-OR^{a7}$ 、 $-OC(=O)R^{a7}$ 、 $-OC(=O)OR^{c7}$ 、 $-OC(=O)NR^{a7}R^{b7}$ 、 $-SR^{a7}$ 、 $-S(=O)R^{c7}$ 、 $-S(=O)_2R^{c7}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a7}R^{b7}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a7}R^{b7}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d7})R^{c7}$ 、 $-NR^{a7}R^{b7}$ 、 $-NR^{a7}C(=O)R^{b7}$ 、 $-NR^{a7}C(=O)OR^{c7}$ 、 $-NR^{e7}C(=O)NR^{a7}R^{b7}$ 、 $-NR^{e7}C(=NR^{d7})NR^{a7}R^{b7}$ 、 $-NR^{a7}S(=O)_2R^{c7}$ 、 $-NR^{e7}S(=O)_2R^{c7}$ 、

$2\text{NR}^{\text{a}7}\text{R}^{\text{b}7}$ 、硝基、 $-\text{PR}^{\text{c}7}\text{R}^{\text{f}7}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}7}\text{R}^{\text{f}7}$ 、膦酸基和 $=\text{N}-\text{R}^{\text{d}7}$ ;

2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $\text{R}^{\text{g}}$ 的取代基取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 亚烷基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $\text{C}_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基和3~8元脂杂环基;

$\text{R}^{\text{a}7}$ 、 $\text{R}^{\text{b}7}$ 和 $\text{R}^{\text{e}7}$ 各自独立地选自:

1) 氢;

2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $\text{R}^{\text{g}}$ 的取代基取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $\text{C}_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基和3~8元脂杂环基;

或者,

连接于同一氮原子的 $\text{R}^{\text{a}7}$ 和 $\text{R}^{\text{b}7}$ 与所述氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $\text{R}^{\text{g}}$ 的取代基取代的3~8元脂杂环基;

$\text{R}^{\text{c}7}$ 和 $\text{R}^{\text{f}7}$ 各自独立地选自: 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $\text{R}^{\text{g}}$ 的取代基取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $\text{C}_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基和3~8元脂杂环基;

或者,

连接于同一磷原子的任一 $\text{R}^{\text{c}7}$ 和 $\text{R}^{\text{f}7}$ 与所述磷原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $\text{R}^{\text{g}}$ 的取代基取代的3~8元脂杂环基;

$\text{R}^{\text{d}7}$ 选自:

1) 氢、氰基、硝基和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{g}}$ ;

2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $\text{R}^{\text{g}}$ 的取代基取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $\text{C}_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基和3~8元脂杂环基;

$\text{R}^{\text{g}}$ 选自:

1) 卤族原子、氧代基、氰基、羧基、羟基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、氨基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基氨基、硝基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷硫基、磺酸基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基亚砷基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基砷基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基氨基亚磺酰基和 $\text{C}_{1-4}$ 烷基氨基磺酰基;

2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自氧代基、卤族原子、羟基、羟甲基、羧基、氰基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基、氨基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基氨基、硝基和磺酸基的基团取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 亚烷基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $\text{C}_{2-4}$ 炔基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基和3~8元脂杂环基。

2. 根据权利要求1所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药,

其中, $\text{R}^1$ 选自: 氢、氟、氰基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基和环丙氧基;

$\text{Cy}^{\text{A}}$ 选自未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $\text{R}^{\text{12}}$ 的基团取代的苯基、萘基和5~10元杂芳基; 所述5~10元杂芳基具有至少两个成环碳原子和1、2或3个独立地选自N、O和S的成环杂原子;

$\text{R}^{\text{12}}$ 选自:

1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{d}2})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}2}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}2}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{c}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}2}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{d}2})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}2}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}2}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$ ;

2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $\text{R}^{\text{22}}$ 的取代基取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、6~10元芳基、5~10元杂芳基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基;

3) 分别与 $\text{Cy}^{\text{A}}$ 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $\text{R}^{\text{12}}$ 取代基和与所述两

个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的 $C_{4-8}$ 脂环烃基或4~8元脂杂环基；

$R^{a2}$ 、 $R^{b2}$ 和 $R^{e2}$ 各自独立地选自：

1) 氢；

2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3~6元脂杂环基；

或者，

连接于同一氮原子的 $R^{a2}$ 和 $R^{b2}$ 与所述氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的3~8元脂杂环基；

$R^{c2}$ 独立地选自：未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3~6元脂杂环基；

$R^{d2}$ 选自：

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ；

2) 未被取代或各自任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3~6元脂杂环基；

$R^{22}$ 选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、羧基、 $-C(=O)R^{a4}$ 、 $-C(=O)OR^{a4}$ 、 $-C(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-C(=NR^{d4})NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-OR^{a4}$ 、 $-S(=O)_2R^{c4}$ 、磺酸基、 $-S(=O)_2NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d4})R^{c4}$ 、 $-NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}C(=O)R^{b4}$ 、 $-NR^{e4}C(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{e4}C(=NR^{d4})NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}S(=O)_2R^{c4}$ 、 $-NR^{e4}S(=O)_2NR^{a4}R^{b4}$ 和 $=N-R^{d4}$ ；

2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{32}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 亚烷基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-7}$ 环烷基和3~7元脂杂环基；

$R^{a4}$ 、 $R^{b4}$ 和 $R^{e4}$ 各自独立地选自：

1) 氢；

2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{32}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3~6元脂杂环基；

或者，

连接于同一氮原子的 $R^{a4}$ 和 $R^{b4}$ 与所述氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{32}$ 的取代基取代的3~6元脂杂环基；

$R^{c4}$ 独立地选自：未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{32}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3~6元脂杂环基；

$R^{d4}$ 选自：

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ；

2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{32}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3~6元脂杂环基；

$R^{32}$ 选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a6}$ 、 $-C(=O)OR^{a6}$ 、 $-C(=O)NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-C(=NR^{d6})NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-OR^{a6}$ 、 $-S(=O)_2R^{c6}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d6})R^{c6}$ 、 $-NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-NR^{a6}C(=O)R^{b6}$ 、 $-NR^{e6}C(=O)NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-NR^{e6}C(=NR^{d6})NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-NR^{a6}S(=O)_2R^{c6}$ 、 $-NR^{e6}S(=O)_2NR^{a6}R^{b6}$ 和 $=N-R^{d6}$ ；

2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^G$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 亚烷基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3~6元脂杂环基；

$R^{a6}$ 、 $R^{b6}$ 和 $R^{e6}$ 各自独立地选自：

1) 氢；

2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^G$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3~6元脂杂环基；

或者，

连接于同一氮原子的 $R^{a6}$ 和 $R^{b6}$ 与所述氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^G$ 的取代基取代的3~6元脂杂环基；

$R^{c6}$ 独立地选自：未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^G$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3~6元脂杂环基；

$R^{d6}$ 选自：

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ；

2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^G$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3~6元脂杂环基；

$Cy^B$ 选自未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^{12}$ 的基团取代的苯基、萘基和5~10元杂芳基；所述5~10元杂芳基具有至少一个成环碳原子和1、2或3个独立地选自N、O和S的成环杂原子；

$R^{13}$ 选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a3}$ 、 $-C(=O)OR^{a3}$ 、 $-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-OR^{a3}$ 、 $-NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)R^{b3}$ 、 $-NR^{e3}C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{e3}C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}S(=O)_2R^{c3}$ 、 $-NR^{e3}S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ ；

2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、6~10元芳基、5~10元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基；

3) 分别与 $Cy^B$ 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $R^{13}$ 取代基和与所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{4-8}$ 脂环烃基或4~8元脂杂环基；

$R^{a3}$ 、 $R^{b3}$ 和 $R^{e3}$ 各自独立地选自：

1) 氢；

2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3~6元脂杂环基；

或者，

连接于同一氮原子的 $R^{a3}$ 和 $R^{b3}$ 与所述氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的3~8元脂杂环基；

$R^{c3}$ 独立地选自：未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3~6元脂杂环基；

$R^{d3}$ 选自：

1) 氢、氰基、硝基和 $S(=O)_2R^G$ ；

2) 未被取代或各自任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯

基、C<sub>2-4</sub>炔基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3~6元脂杂环基；

R<sup>23</sup>选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、羧基、-C(=O)R<sup>a5</sup>、-C(=O)OR<sup>a5</sup>、-C(=O)NR<sup>a5</sup>R<sup>b5</sup>、-C(=NR<sup>d5</sup>)NR<sup>a5</sup>R<sup>b5</sup>、-OR<sup>a5</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c5</sup>、磺酸基、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a5</sup>R<sup>b5</sup>、-S(=O)(=NR<sup>d5</sup>)R<sup>c5</sup>、-NR<sup>a5</sup>R<sup>b5</sup>、-NR<sup>a5</sup>C(=O)R<sup>b5</sup>、-NR<sup>e5</sup>C(=O)NR<sup>a5</sup>R<sup>b5</sup>、-NR<sup>e5</sup>C(=NR<sup>d5</sup>)NR<sup>a5</sup>R<sup>b5</sup>、-NR<sup>a5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c5</sup>、-NR<sup>e5</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a5</sup>R<sup>b5</sup>和=N-R<sup>d5</sup>；

2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>33</sup>的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>亚烷基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-7</sub>环烷基和3~7元脂杂环基；

R<sup>a5</sup>、R<sup>b5</sup>和R<sup>e5</sup>各自独立地选自：

1) 氢；

2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>33</sup>的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3~6元脂杂环基；

或者，

连接于同一氮原子的R<sup>a5</sup>和R<sup>b5</sup>与所述氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>33</sup>的取代基取代的3~6元脂杂环基；

R<sup>c5</sup>独立地选自：未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>33</sup>的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3~6元脂杂环基；

R<sup>d5</sup>选自：

1) 氢、氰基、硝基和-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>G</sup>；

2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>33</sup>的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3~6元脂杂环基；

R<sup>33</sup>选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、-C(=O)R<sup>a7</sup>、-C(=O)OR<sup>a7</sup>、-C(=O)NR<sup>a7</sup>R<sup>b7</sup>、-C(=NR<sup>d7</sup>)NR<sup>a7</sup>R<sup>b7</sup>、-OR<sup>a7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a7</sup>R<sup>b7</sup>、-S(=O)(=NR<sup>d7</sup>)R<sup>c7</sup>、-NR<sup>a7</sup>R<sup>b7</sup>、-NR<sup>a7</sup>C(=O)R<sup>b7</sup>、-NR<sup>e7</sup>C(=O)NR<sup>a7</sup>R<sup>b7</sup>、-NR<sup>e7</sup>C(=NR<sup>d7</sup>)NR<sup>a7</sup>R<sup>b7</sup>、-NR<sup>a7</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c7</sup>、-NR<sup>e7</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a7</sup>R<sup>b7</sup>和=N-R<sup>d7</sup>；

2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>G</sup>的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>亚烷基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3~6元脂杂环基；

R<sup>a7</sup>、R<sup>b7</sup>和R<sup>e7</sup>各自独立地选自：

1) 氢；

2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>G</sup>的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3~6元脂杂环基；

或者，

连接于同一氮原子的R<sup>a7</sup>和R<sup>b7</sup>与所述氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>G</sup>的取代基取代的3~6元脂杂环基；

R<sup>c7</sup>独立地选自：未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>G</sup>的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3~6元脂杂环基；

R<sup>d7</sup>选自：

1) 氢、氰基、硝基和-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>G</sup>；

2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>G</sup>的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、苯基、5~6元杂

芳基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3-6元脂杂环基；

R<sup>G</sup>选自：

1) 卤族原子、氧代基、氰基、羧基、羟基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、氨基、C<sub>1-4</sub>烷基氨基、磺酸基、C<sub>1-4</sub>烷基砜基和C<sub>1-4</sub>烷基氨基磺酰基；

2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自氧代基、卤族原子、羟基、羟甲基、羧基、氰基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、氨基、C<sub>1-3</sub>烷基氨基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>亚烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3~8元脂杂环基。

3. 根据权利要求2所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，

其中，R<sup>1</sup>选自氢；

Cy<sup>A</sup>为未被取代的或任选地被1、2或3个R<sup>12</sup>取代的苯基、5元或6元杂芳基，所述5元或6元杂芳基包含1个或2个选自N、S的杂原子；

Cy<sup>B</sup>为未被取代的或任选地被1、2、3或4个独立地选自R<sup>13</sup>的取代基取代的苯基或5~6元杂芳基，所述5~6元杂芳基包含1、2或3个选自N、S的成环杂原子。

R<sup>12</sup>选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、-C(=O)R<sup>a2</sup>、-C(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-C(=NR<sup>d2</sup>)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-OR<sup>a2</sup>、-NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>C(=O)OR<sup>c2</sup>、-NR<sup>e2</sup>C(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>e2</sup>C(=NR<sup>d2</sup>)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c2</sup>、-NR<sup>e2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>；

2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基和3~10元脂杂环基；

3) 分别与Cy<sup>A</sup>的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R<sup>12</sup>取代基和与所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>单环脂环烃基或5元、6元、7元单环脂杂环基；

R<sup>13</sup>选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、-C(=O)R<sup>a3</sup>、-C(=O)NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>、-C(=NR<sup>d3</sup>)NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>、-OR<sup>a3</sup>、-NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>、-NR<sup>a3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>、-NR<sup>e3</sup>C(=O)NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>、-NR<sup>e3</sup>C(=NR<sup>d3</sup>)NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>、-NR<sup>a3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c3</sup>、-NR<sup>e3</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>；

2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自R<sup>23</sup>的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基和3~10元脂杂环基；

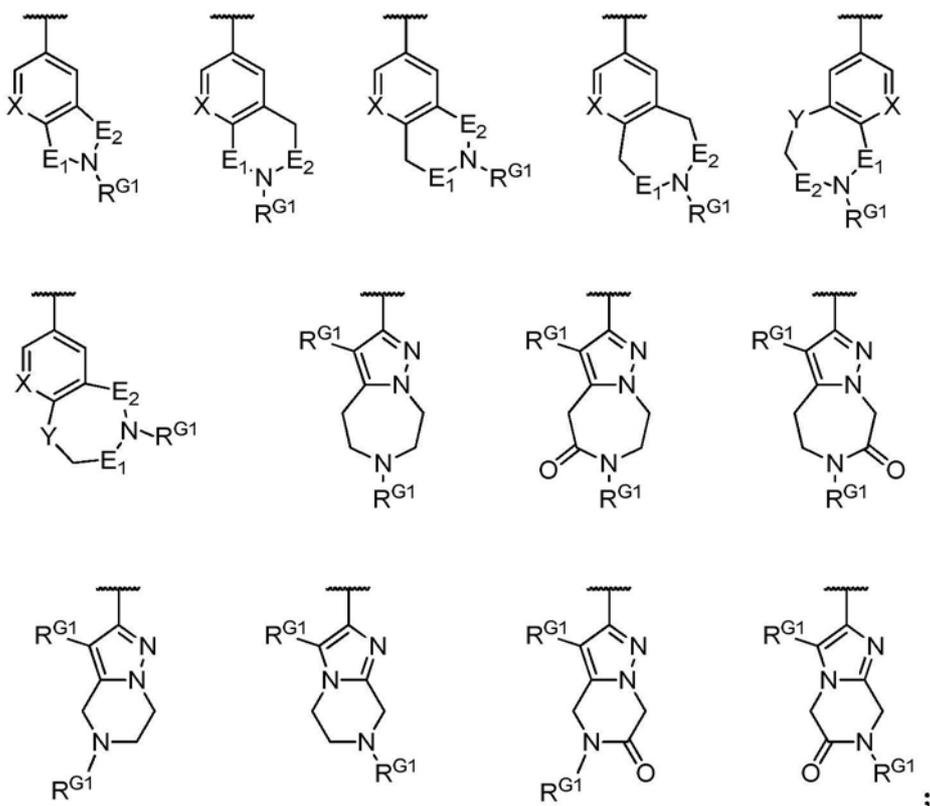
3) 分别与Cy<sup>B</sup>的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R<sup>13</sup>取代基和与所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>23</sup>的取代基取代的C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>单环脂环烃基或5元、6元、7元单环脂杂环基。

4. 根据权利要求2所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，

其中，R<sup>1</sup>选自氢；

Cy<sup>A</sup>选自，

1) 下列结构中的一种，其中，结构式中化学键末端的“\_\_\_\_\_”表示通过该键与式(I)结构上的其他原子相连：

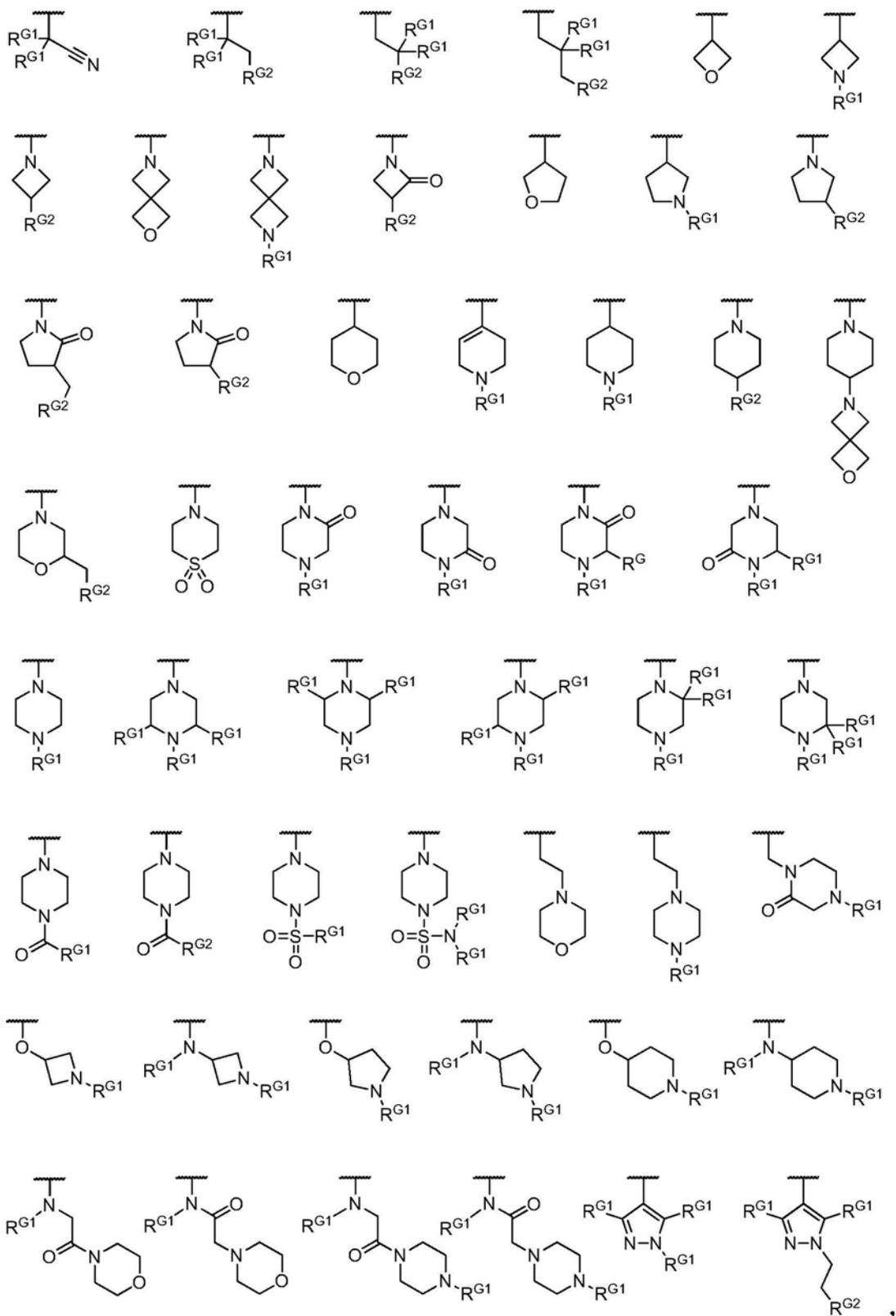


2) 未被取代的或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>12</sup>的取代基取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基或异噁唑基,其中:

(a) 各R<sup>12</sup>分别独立地选自氟、氯、不为氢的R<sup>G1</sup>、OR<sup>G1</sup>;

或者,

(b) Cy<sup>A</sup>包含1个R<sup>12</sup>,所述R<sup>12</sup>选自下列结构中的一种,其中,结构式中化学键末端的“    ”表示通过该键与式(I)结构上的其他原子相连:



Y选自-CH<sub>2</sub>-、NH和O;

E<sub>1</sub>和E<sub>2</sub>分别独立地选自-CH<sub>2</sub>-和羰基,E<sub>1</sub>和E<sub>2</sub>不同时为羰基;

R<sup>G2</sup>选自氢、-OR<sup>G1</sup>和-N(R<sup>G1</sup>)<sub>2</sub>;

各R<sup>G1</sup>独立地选自:

1) 氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、3-氧杂环丁基和3-甲基-3-氮杂环丁基;

2) 连接于同一个原子的两个R<sup>G1</sup>基团与它们共同连接的原子一起形成一个C<sub>3-6</sub>单环烃环或3~6元单环脂杂环;

3) 分别连接于同一单环上的两个不同成环原子的两个R<sup>G1</sup>基团相连接,并与所述单环的部分成环原子一起形成环状结构,相连的两个R<sup>G1</sup>基团共同形成C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>或C<sub>4</sub>的亚烷基;

Cy<sup>B</sup>为任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>13</sup>的取代基取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噻吩基;

R<sup>13</sup>选自:

1) 氧代基、卤族原子、氰基、-C(=O)R<sup>a3</sup>、-C(=O)NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>、-C(=NR<sup>d3</sup>)NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>、-OR<sup>a3</sup>、-NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>、-NR<sup>a3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>、-NR<sup>e3</sup>C(=O)NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>、-NR<sup>e3</sup>C(=NR<sup>d3</sup>)NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>、-NR<sup>a3</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c3</sup>、-NR<sup>e3</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>;

2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自R<sup>23</sup>的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-6</sub>单环环烷基和3-6元单环脂杂环基;

3) 分别与Cy<sup>B</sup>的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R<sup>13</sup>取代基和与所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>23</sup>的取代基取代的C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>单环脂环烃基或5元、6元、7元单环脂杂环基。

5. 根据权利要求1所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药,

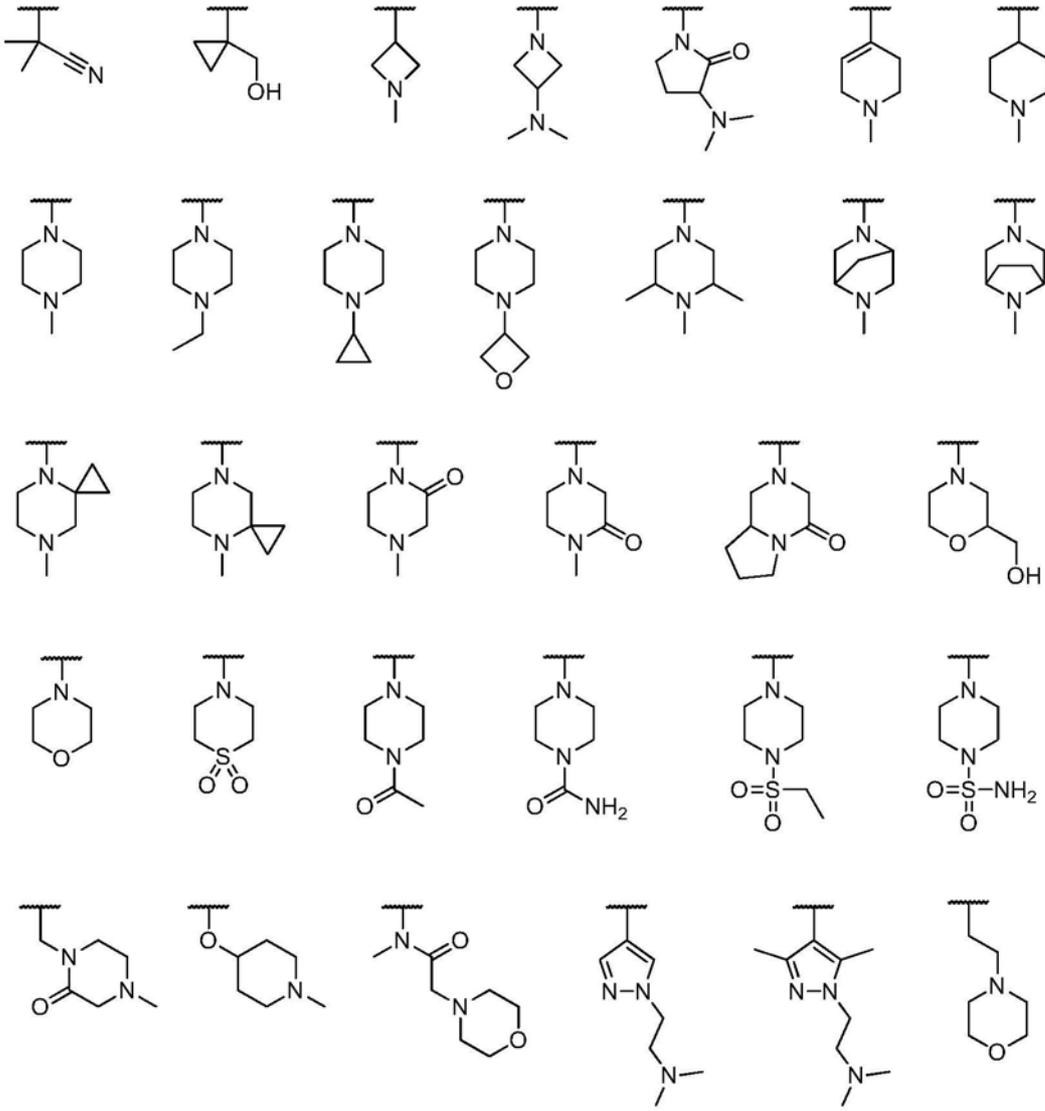
其中,R<sup>1</sup>选自氢;

Cy<sup>A</sup>为未被取代的或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>12</sup>的取代基取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基或异噻唑基,其中,

1) 各R<sup>12</sup>独立地选自:氟、氯、不为氢的R<sup>G1</sup>、OR<sup>G1</sup>,

或者,

2) Cy<sup>A</sup>包含1个R<sup>12</sup>,所述R<sup>12</sup>选自下列结构中的一种:

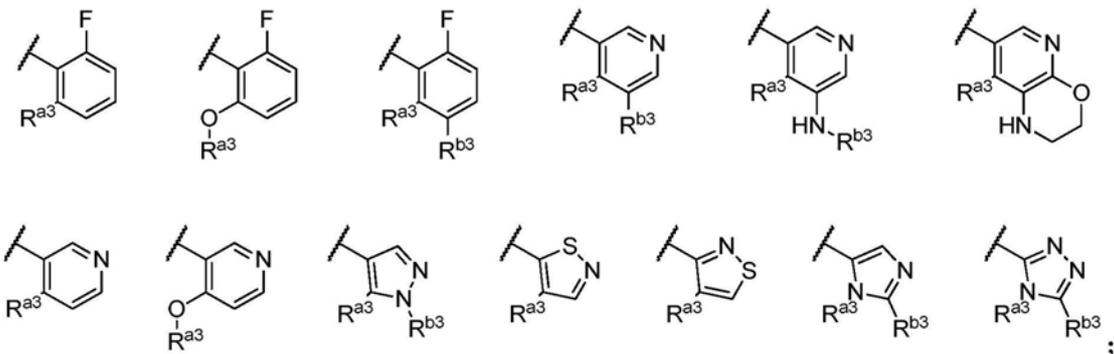


或者,

Cy<sup>A</sup>包含2或3个R<sup>12</sup>,其中1个R<sup>12</sup>选自上述结构中的一种,其余R<sup>12</sup>独立地选自:氟、氯、不为氢的R<sup>G1</sup>、OR<sup>G1</sup>;

各R<sup>G1</sup>独立地选自:氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、3-氧杂环丁基和3-甲基-3-氮杂环丁基;

Cy<sup>B</sup>选自下列结构中的一种:



R<sup>a3</sup>和R<sup>b3</sup>独立地选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>环烷基,或者,与相邻的两个成环原子相连的R<sup>a3</sup>

和R<sup>b3</sup>和所述两个成环原子一起形成未取代的5~6元脂环烃基或未取代的5~6元脂杂环基。

6. 根据权利要求1所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药,其中,所述式(I)化合物选自下列结构:

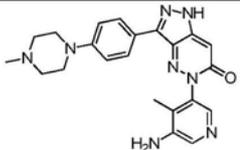
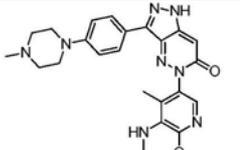
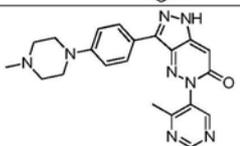
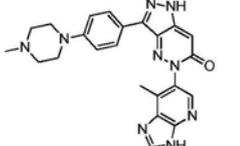
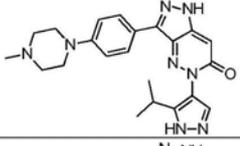
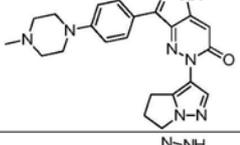
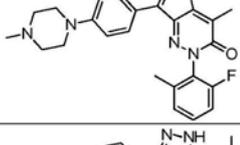
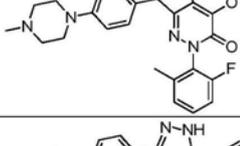
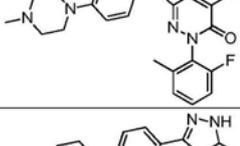
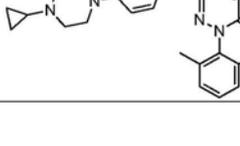
化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 1		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 2		5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 3		5-(2-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 4		5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 5		5-(2-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 6		5-(2-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 7		5-(2-氯苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 8		5-(2-乙基-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

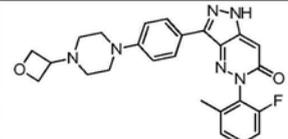
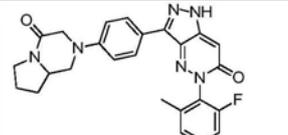
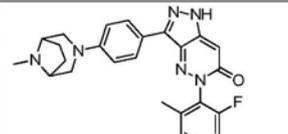
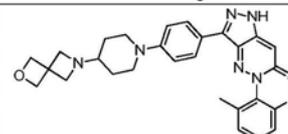
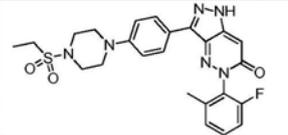
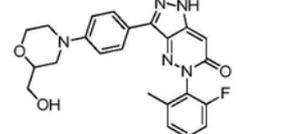
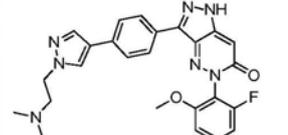
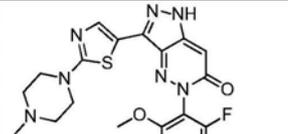
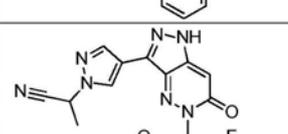
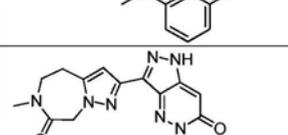
化合物 9		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 10		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 11		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 12		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 13		3-(3,5-二甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 14		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 15		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-((4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 16		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 17		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 18		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮

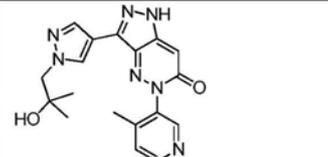
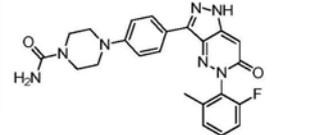
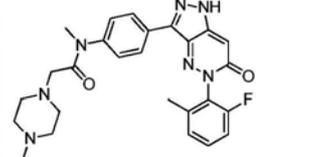
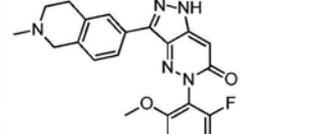
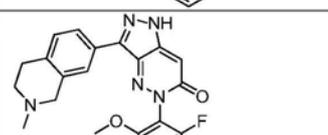
化合物 19		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 20		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 21		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 22		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 23		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 24		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 25		5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 26		5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 27		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(6-吗啉并吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 28		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮

化合物 29		5-(2-氟-6-异丙基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 30		3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 31		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 32		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 33		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基-3-氧杂哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 34		5-(2-环丙基-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 35		5-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 36		5-(2-环丙氧基-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 37		5-(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 38		5-(5-氟-2,3-二氢-1H-茚满-4-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

化合物 39		5-(6-氟-2,3-二氢苯并咪唑-7-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 40		5-(5-氟-2-甲基异吲哚啉-4-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 41		5-(5-氟-2-(2-吗啉代乙酰基)异吲哚-4-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 42		3-氟-5-甲基-4-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-5(6 <i>H</i> )-基)苯腈
化合物 43		5-(2-氟-6-甲基-4-((甲基氨基)甲基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 44		3-氟- <i>N</i> ,5-二甲基-4-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-5(6 <i>H</i> )-基)苯甲酰胺
化合物 45		5-(2-氟-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 46		<i>N</i> -(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-5-甲基-4-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-5(6 <i>H</i> )-基)苯甲酰胺
化合物 47		3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(4-甲基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 48		5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮

化合物 49		5-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 50		5-(8-甲基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>b</i> ] [1,4]噁嗪-7-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 51		3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(4-甲基咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 52		5-(7-甲基-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶-6-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 53		5-(5-异丙基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 54		5-(5,6-二氢-4 <i>H</i> -吡咯并[1,2- <i>b</i> ]吡啶-3-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 55		5-(2-氟-6-甲基苯基)-7-甲基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 56		5-(2-氟-6-甲基苯基)-7-甲氧基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 57		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-5,6-二氢-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-7-甲腈
化合物 58		3-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮

化合物 59		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 60		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-(氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 61		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 62		3-(4-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)哌啶-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 63		3-(4-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 64		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(2-(羟甲基)吗啉基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 65		3-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 66		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 67		2-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈
化合物 68		2-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮杂-7(8H)-酮

化合物 69		3-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 70		4-(4-(5-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)苯基)哌嗪-1-碳酰胺
化合物 71		N-(4-(5-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)苯基)-N-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺
化合物 72		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 73		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮。

7. 一种药物组合物,包含权利要求1至6中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药,以及药学上可接受的载体。

8. 权利要求1至6中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药,或权利要求7所述的药物组合物在制备预防或治疗由HPK1介导的疾病的药物中的用途;所述疾病包括良性或恶性肿瘤、骨髓增生异常综合征以及病毒引发的疾病中的一种或多种。

9. 根据权利要求8所述的用途,其中,所述良性或恶性肿瘤包括白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、肺癌、肝细胞癌、胆管癌、胆囊癌、胃癌、结直肠癌、小肠平滑肌肉瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、阴道癌、恶性畸胎瘤、胰腺癌、胰腺导管腺癌、鼻咽癌、口腔癌、喉癌、食管鳞状细胞癌、甲状腺癌、肾癌、膀胱癌、恶性脑瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、骨纤维肉瘤、恶性胸腺瘤、恶性外周神经鞘膜瘤、前列腺癌、睾丸癌、阴茎癌,以及皮肤良性与恶性肿瘤的一种或多种。

10. 根据权利要求8所述的用途,其中,所述病毒包括肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、人乳头瘤病毒、单纯疱疹病毒、麻疹病毒、诺如病毒、博卡病毒、柯萨奇病毒、埃博拉病毒、肠道病毒、淋巴细胞性脑膜炎病毒、流行性感冒病毒、SARS病毒和新型冠状病毒中的一种或多种。

## 一种化合物、含该化合物的药物组合物及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及吡唑并哒嗪酮衍生物,具体为一种具有HPK1抑制活性的吡唑并哒嗪酮衍生物。

### 背景技术

[0002] 造血祖细胞激酶(hematopoietic progenitor kinase 1,HPK1)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,最初由造血祖细胞克隆得到(Hu,M.C.等,Genes Dev.1996;10:2251-2264;Keifer,F.等,The EMBO Journal 1996;15:7013-7025),属于丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase kinase kinase-4,MAP4K)家族。HPK1集中于淋巴器官或淋巴组织,如骨髓、淋巴结、胸腺等,且主要在免疫细胞(T细胞、B细胞、树突细胞、巨噬细胞等)中表达(Hu,M.C.等,Genes Dev.1996;10:2251-2264)。这使得HPK1的免疫调节作用备受关注。

[0003] 研究表明,HPK1是T细胞受体(TCR)信号通路的负调节蛋白。TCR信号引起HPK1的激活,并与SLP-76蛋白结合(Lasserre,R.等,J Cell Biol.2011;195:839-853;Shui,J.等,Nature Immuno.2007;8:84-91)。激活的HPK1将磷酸化SLP-76的Ser376残基,促进SLP-76与14-3-3蛋白结合(Di Bartolo,V.等,J.Exp.Med.2007;204:681-691;Shui,J.等,Nature Immuno.2007;8:84-91)。SLP-76/14-3-3相互作用下调ERK信号和钙离子流,并引发SLP-76的泛素化和SLP-76复合物降解,阻断TCR激活通路,从而抑制T细胞功能(Lasserre,R.等,J.Cell Biol.2011;195:839-853)。

[0004] 在体内实验中,HPK1敲除小鼠在抗原刺激下,T细胞功能增强,产生更多细胞因子,如IL-2和IFN- $\gamma$ (Shui,J.等,Nature Immuno.2007;8:84-91;Alzabin,S.等,J.Immunol.2009;182:6187-6194;Alzabin,S.等,Cancer Immunol.Immunother.2010;59:419-429)。进一步研究表明,HPK1对免疫细胞的负调控依赖于其激酶活性。与野生型相比,阻断HPK1激酶活性小鼠的CD8<sup>+</sup>T细胞功能增强,可以更快的清除慢性淋巴细胞性脑膜炎病毒,以及更好地抑制肿瘤生长(Hernandez,S.等,Cell Reports 2018;25:80-94)。在路易斯肺癌(LLC)模型中,转染HPK1<sup>-/-</sup>T细胞的小鼠表现出比野生型更强的抗肿瘤免疫反应(Sawadikosol,S.等,Immunol.Res.2012;54:262-265)。类似的研究揭示了HPK1对B细胞(Sauer,K.等,J.Biol.Chem.2001;276:45207-45216;Tsuji,S.等,J.Exp.Med.2001;194:529-539;Wang,X.等,J.Biol.Chem.2012;287:34091-34100;Königsberger,S.等,PLoS One,2010;5:e12468)、树突细胞(Alzabin,S.等,J.Immunol.2009;182:6187-6194)、NK细胞和Treg细胞的免疫抑制作用源于其激酶活性(Liu,J.等,PLoS One,2019;14:e0212670)。

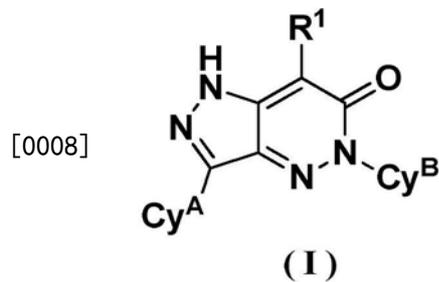
[0005] 临床研究发现,与健康对照组相比,系统性红斑狼疮(Zhang,Q.等,J.Autoimmun.,2011;37:180-189)和银屑病性关节炎(Stoeckman,A.K.等,Genes Immun.2006;7:583-591;Baltiwalla,F.M.等,Mol.Med.2005;11:21-29)病人的组织中HPK1水平显著下调,表明HPK1下调有助于增强自身免疫性反应。另一方面,在多种癌症中都观察到HPK1水平上调,例如急性粒细胞白血病(Chen-Deutsch,X.等,Leuk.Res.2012;36:884-888;Chen-Deutsch,X.等,

Cell Cycle 2012;11:1364-1373),膀胱尿路上皮癌(Wang,Y等,Mol.Med.Rep.2012;5:260-265),乳腺外佩吉特氏病(Qian,Y等,Am J.Dermatopathol.2011;33:681-686)和结肠癌(Yang,H.S.等,Mol.Cell Biol.2006;26:1297-1306)。

[0006] 因此,HPK1是治疗肿瘤和病毒性疾病的潜在靶标。开发HPK1激酶小分子抑制剂具有重要的临床前景。尽管已经公开了一些HPK1小分子抑制剂的专利申请,例如W02018049191、W02018049200、W02018102366、W02018183964、W02019090198、W02019206049、W02019238067和W02020092528等,但目前仍没有针对HPK1靶点的药物上市。因此开发具有良好活性的新型小分子HPK1抑制剂是目前的迫切需求。

### 发明内容

[0007] 本发明的一个主要目的在于提供了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药,



[0009] 其中, $R^1$ 选自:

[0010] 1) 氢、卤族原子、氰基、 $-C(=O)NR^{aR^b}$ 、 $-OR^a$ 和 $-NR^{aR^b}$ ;

[0011] 2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^{11}$ 的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基和3~8元脂杂环基;

[0012]  $R^a$ 和 $R^b$ 各自独立地选自:

[0013] 1) 氢;

[0014] 2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{11}$ 的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 单环环烷基和3~6元单环脂杂环基;

[0015] 或者,

[0016] 连接于同一氮原子的 $R^a$ 和 $R^b$ 与它们所连接的氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{11}$ 的取代基取代的3~6元单环脂杂环基;

[0017]  $R^{11}$ 选自氟、氯、 $C_{1-3}$ 烷基和羟基;

[0018]  $Cy^A$ 选自未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{12}$ 的取代基取代的6~10元芳基或5~10元杂芳基;

[0019]  $R^{12}$ 选自:

[0020] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a2}$ 、 $-C(=O)OR^{a2}$ 、 $-C(=O)NR^{a2R^{b2}}$ 、 $-C(=NR^{d2})NR^{a2R^{b2}}$ 、 $-OR^{a2}$ 、 $-OC(=O)R^{a2}$ 、 $-OC(=O)OR^{c2}$ 、 $-OC(=O)NR^{a2R^{b2}}$ 、 $-SR^{a2}$ 、 $-S(=O)R^{c2}$ 、 $-S(=O)_2R^{c2}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a2R^{b2}}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a2R^{b2}}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d2})R^{c2}$ 、 $-NR^{a2R^{b2}}$ 、 $-NR^{a2}C(=O)R^{b2}$ 、 $-NR^{a2}C(=O)OR^{c2}$ 、 $-NR^{e2}C(=O)NR^{a2R^{b2}}$ 、 $-NR^{e2}C(=NR^{d2})NR^{a2R^{b2}}$ 、 $-NR^{a2}S(=O)_2R^{c2}$ 、 $-NR^{e2}S(=O)_2NR^{a2R^{b2}}$ 、硝基、 $-PR^{c2}R^{f2}$ 、 $-P(=O)R^{c2}R^{f2}$ 和磷酸基;

[0021] 2) 未被取代或任选地被1、2、3、4、5或6个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、

C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、6~10元芳基、5~10元杂芳基、C<sub>3-12</sub>环烷基和3~12元脂杂环基；

[0022] 3) 分别与Cy<sup>A</sup>的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R<sup>12</sup>取代基和与它们所连接的两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4、5或6个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>5-12</sub>脂环烃基或5~12元脂杂环基；

[0023] R<sup>a2</sup>、R<sup>b2</sup>和R<sup>e2</sup>各自独立地选自：

[0024] 1) 氢；

[0025] 2) 未被取代或任选地被1、2、3、4、5或6个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-12</sub>环烷基和3~12元脂杂环基；

[0026] 或者，

[0027] 连接于同一氮原子的R<sup>a2</sup>和R<sup>b2</sup>与它们所连接的氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的3~12元脂杂环基；

[0028] R<sup>c2</sup>和R<sup>f2</sup>各自独立地选自：未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-12</sub>环烷基和3~12元脂杂环基；

[0029] 或者，

[0030] 连接于同一磷原子的R<sup>c2</sup>和R<sup>f2</sup>与它们所连接的磷原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的3~12元脂杂环基；

[0031] R<sup>d2</sup>选自：

[0032] 1) 氢、氰基、硝基、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>；

[0033] 2) 未被取代或各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-12</sub>环烷基和3~12元脂杂环基；

[0034] R<sup>22</sup>选自：

[0035] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、-C(=O)R<sup>a4</sup>、-C(=O)OR<sup>a4</sup>、-C(=O)NR<sup>a4</sup>R<sup>b4</sup>、-C(=NR<sup>d4</sup>)NR<sup>a4</sup>R<sup>b4</sup>、-OR<sup>a4</sup>、-OC(=O)R<sup>a4</sup>、-OC(=O)OR<sup>c4</sup>、-OC(=O)NR<sup>a4</sup>R<sup>b4</sup>、-SR<sup>a4</sup>、-S(=O)R<sup>c4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c4</sup>、磺酸基、-S(=O)NR<sup>a4</sup>R<sup>b4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a4</sup>R<sup>b4</sup>、-S(=O)(=NR<sup>d4</sup>)R<sup>c4</sup>、-NR<sup>a4</sup>R<sup>b4</sup>、-NR<sup>a4</sup>C(=O)R<sup>b4</sup>、-NR<sup>a4</sup>C(=O)OR<sup>c4</sup>、-NR<sup>e4</sup>C(=O)NR<sup>a4</sup>R<sup>b4</sup>、-NR<sup>e4</sup>C(=NR<sup>d4</sup>)NR<sup>a4</sup>R<sup>b4</sup>、-NR<sup>a4</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c4</sup>、-NR<sup>e4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a4</sup>R<sup>b4</sup>、硝基、-PR<sup>c4</sup>R<sup>f4</sup>、-P(=O)R<sup>c4</sup>R<sup>f4</sup>、膦酸基和亚胺基(=N-R<sup>d4</sup>)；

[0036] 2) 未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>32</sup>的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>亚烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基和3~10元脂杂环基；

[0037] R<sup>a4</sup>、R<sup>b4</sup>和R<sup>e4</sup>各自独立地选自：

[0038] 1) 氢；

[0039] 2) 未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>32</sup>的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基和3~10元脂杂环基；

[0040] 或者，

[0041] 连接于同一氮原子的R<sup>a4</sup>和R<sup>b4</sup>与它们所连接的氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>32</sup>的取代基取代的3~10元脂杂环基；

[0042] R<sup>c4</sup>和R<sup>f4</sup>各自独立地选自：未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>32</sup>的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基和3~10元脂杂环基；

[0043] 或者,

[0044] 连接于同一磷原子的 $R^{c4}$ 和 $R^{f4}$ 与它们所连接的磷原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{32}$ 的取代基取代的3~10元脂杂环基;

[0045]  $R^{d4}$ 选自:

[0046] 1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ;

[0047] 2) 未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{32}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基;

[0048]  $R^{32}$ 选自:

[0049] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a6}$ 、 $-C(=O)OR^{a6}$ 、 $-C(=O)NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-C(=NR^{d6})NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-OR^{a6}$ 、 $-OC(=O)R^{a6}$ 、 $-OC(=O)OR^{c6}$ 、 $-OC(=O)NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-SR^{a6}$ 、 $-S(=O)R^{c6}$ 、 $-S(=O)_2R^{c6}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d6})R^{c6}$ 、 $-NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-NR^{a6}C(=O)R^{b6}$ 、 $-NR^{a6}C(=O)OR^{c6}$ 、 $-NR^{e6}C(=O)NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-NR^{e6}C(=NR^{d6})NR^{a6}R^{b6}$ 、 $-NR^{a6}S(=O)_2R^{c6}$ 、 $-NR^{e6}S(=O)_2NR^{a6}R^{b6}$ 、硝基、 $-PR^{c6}R^{f6}$ 、 $-P(=O)R^{c6}R^{f6}$ 、膦酸基和亚胺基( $=N-R^{d6}$ );

[0050] 2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^G$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 亚烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-8}$ 环烷基和3~8元脂杂环基;

[0051]  $R^{a6}$ 、 $R^{b6}$ 和 $R^{e6}$ 各自独立地选自:

[0052] 1) 氢;

[0053] 2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^G$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-8}$ 环烷基和3~8元脂杂环基;

[0054] 或者,

[0055] 连接于同一氮原子的 $R^{a6}$ 和 $R^{b6}$ 与它们所连接的氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^G$ 的取代基取代的3~8元脂杂环基;

[0056]  $R^{c6}$ 和 $R^{f6}$ 各自独立地选自:未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^G$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-8}$ 环烷基和3~8元脂杂环基;

[0057] 或者,

[0058] 连接于同一磷原子的 $R^{c6}$ 和 $R^{f6}$ 与它们所连接的磷原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^G$ 的取代基取代的3~8元脂杂环基;

[0059]  $R^{d6}$ 选自:

[0060] 1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ;

[0061] 2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^G$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3~8元脂杂环基;

[0062]  $Cy^B$ 选自未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{13}$ 的取代基取代的6~10元芳基或5~10元杂芳基;

[0063]  $R^{13}$ 选自:

[0064] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a3}$ 、 $-C(=O)OR^{a3}$ 、 $-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-OR^{a3}$ 、 $-OC(=O)R^{a3}$ 、 $-OC(=O)OR^{c3}$ 、 $-OC(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-SR^{a3}$ 、 $-S(=O)R^{c3}$ 、 $-S(=O)_2R^{c3}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d3})R^{c3}$ 、 $-NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)OR^{c3}$ 、 $-NR^{e3}C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{e3}C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}S(=O)_2R^{c3}$ 、 $-NR^{e3}S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ 、硝基、 $-PR^{c3}R^{f3}$ 、 $-P(=O)R^{c3}R^{f3}$ 和膦酸基;

[0065] 2) 未被取代或任选地被1、2、3、4、5或6个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、6~10元芳基、5~10元杂芳基、 $C_{3-12}$ 环烷基和3~12元脂杂环基；

[0066] 3) 分别与 $Cy^b$ 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $R^{13}$ 取代基和与它们所连接的两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{5-12}$ 脂环烃基或5~12元脂杂环基；

[0067]  $R^{a3}$ 、 $R^{b3}$ 和 $R^{e3}$ 各自独立地选自：

[0068] 1) 氢；

[0069] 2) 未被取代或任选地被1、2、3、4、5或6个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-12}$ 环烷基和3~12元脂杂环基；

[0070] 或者，

[0071] 连接于同一氮原子的 $R^{a3}$ 和 $R^{b3}$ 与它们所连接的氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的3~12元脂杂环基；

[0072]  $R^{c3}$ 和 $R^{f3}$ 各自独立地选自：未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-12}$ 环烷基和3~12元脂杂环基；

[0073] 或者，

[0074] 连接于同一磷原子的 $R^{c3}$ 和 $R^{f3}$ 与它们所连接的磷原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的3~12元脂杂环基；

[0075]  $R^{d3}$ 选自：

[0076] 1) 氢、氰基、硝基、 $S(=O)_2R^g$ ；

[0077] 2) 未被取代或各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-12}$ 环烷基和3~12元脂杂环基；

[0078]  $R^{23}$ 选自：

[0079] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a5}$ 、 $-C(=O)OR^{a5}$ 、 $-C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-OR^{a5}$ 、 $-OC(=O)R^{a5}$ 、 $-OC(=O)OR^{c5}$ 、 $-OC(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-SR^{a5}$ 、 $-S(=O)R^{c5}$ 、 $-S(=O)_2R^{c5}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d5})R^{c5}$ 、 $-NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}C(=O)R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}C(=O)OR^{c5}$ 、 $-NR^{e5}C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{e5}C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}S(=O)_2R^{c5}$ 、 $-NR^{e5}S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、硝基、 $-PR^{c5}R^{f5}$ 、 $-P(=O)R^{c5}R^{f5}$ 、膦酸基和亚胺基(=N- $R^{d5}$ )；

[0080] 2) 未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{33}$ 的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 亚烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基；

[0081]  $R^{a5}$ 、 $R^{b5}$ 和 $R^{e5}$ 各自独立地选自：

[0082] 1) 氢；

[0083] 2) 未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{33}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基；

[0084] 或者，

[0085] 连接于同一氮原子的 $R^{a5}$ 和 $R^{b5}$ 与它们所连接的氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{33}$ 的取代基取代的3~10元脂杂环基；

[0086]  $R^{c5}$ 和 $R^{f5}$ 各自独立地选自：未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{33}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环

基；

[0087] 或者，

[0088] 连接于同一磷原子的 $R^{c5}$ 和 $R^{f5}$ 与它们所连接的磷原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{33}$ 的取代基取代的3~10元脂杂环基；

[0089]  $R^{d5}$ 选自：

[0090] 1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ；

[0091] 2) 未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{33}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基；

[0092]  $R^{33}$ 选自：

[0093] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a7}$ 、 $-C(=O)OR^{a7}$ 、 $-C(=O)NR^{a7}R^{b7}$ 、 $-C(=NR^{d7})NR^{a7}R^{b7}$ 、 $-OR^{a7}$ 、 $-OC(=O)R^{a7}$ 、 $-OC(=O)OR^{c7}$ 、 $-OC(=O)NR^{a7}R^{b7}$ 、 $-SR^{a7}$ 、 $-S(=O)R^{c7}$ 、 $-S(=O)_2R^{c7}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a7}R^{b7}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a7}R^{b7}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d7})R^{c7}$ 、 $-NR^{a7}R^{b7}$ 、 $-NR^{a7}C(=O)R^{b7}$ 、 $-NR^{a7}C(=O)OR^{c7}$ 、 $-NR^{e7}C(=O)NR^{a7}R^{b7}$ 、 $-NR^{e7}C(=NR^{d7})NR^{a7}R^{b7}$ 、 $-NR^{a7}S(=O)_2R^{c7}$ 、 $-NR^{e7}S(=O)_2NR^{a7}R^{b7}$ 、硝基、 $-PR^{c7}R^{f7}$ 、 $-P(=O)R^{c7}R^{f7}$ 、膦酸基和亚胺基( $=N-R^{d7}$ )；

[0094] 2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^G$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 亚烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-8}$ 环烷基和3~8元脂杂环基；

[0095]  $R^{a7}$ 、 $R^{b7}$ 和 $R^{e7}$ 各自独立地选自：

[0096] 1) 氢；

[0097] 2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^G$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-8}$ 环烷基和3~8元脂杂环基；

[0098] 或者，

[0099] 连接于同一氮原子的 $R^{a7}$ 和 $R^{b7}$ 与它们所连接的氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^G$ 的取代基取代的3~8元脂杂环基；

[0100]  $R^{c7}$ 和 $R^{f7}$ 各自独立地选自：未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^G$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-8}$ 环烷基和3~8元脂杂环基；

[0101] 或者，

[0102] 连接于同一磷原子的任一 $R^{c7}$ 和 $R^{f7}$ 与其所连接的磷原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^G$ 的取代基取代的3~8元脂杂环基；

[0103]  $R^{d7}$ 选自：

[0104] 1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ；

[0105] 2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^G$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-8}$ 环烷基和3~8元脂杂环基；

[0106]  $R^G$ 选自：

[0107] 1) 卤族原子、氧代基、氰基、羧基、羟基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、硝基、 $C_{1-4}$ 烷硫基、磺酸基、 $C_{1-4}$ 烷基亚砷基、 $C_{1-4}$ 烷基砷基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基亚磺酰基和 $C_{1-4}$ 烷基氨基磺酰基；

[0108] 2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自氧代基、卤族原子、羟基、羟甲基、羧基、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、氨基、 $C_{1-4}$ 烷基氨基、硝基和磺酸基的基团取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 亚烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3~8元脂杂环基。

[0109] 本发明一实施方式还提供了一种药物组合物,包含上述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药,以及药学上可接受的载体。

[0110] 本发明一实施方式进一步提供了一种上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药,或上述药物组合物在预防或治疗由HPK1介导的疾病中的用途。

[0111] 本发明一实施方式进一步提供了一种上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药,或上述药物组合物在制备预防或治疗由HPK1介导的疾病的药物中的用途,所述疾病包括良性或恶性肿瘤、骨髓增生异常综合征以及病毒引发的疾病中的一种或多种。

[0112] 本发明一实施方式进一步提供了一种上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药,或上述药物组合物在治疗或改善疾病中的用途,所述疾病包括良性或恶性肿瘤、骨髓增生异常综合征以及病毒引发的疾病中的一种或多种。

[0113] 本发明一实施方式进一步提供了一种抑制HPK1活性的方法,其包括向个体施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药。

[0114] 本发明一实施方式进一步提供了一种治疗患者的疾病或病症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药。

[0115] 本发明一实施方式的式(I)化合物,具有抑制HPK1活性的作用。

### 具体实施方式

[0116] 体现本发明特征与优点的典型实施方式将在以下的说明中详细叙述。应理解的是本发明能够在不同的实施方式上具有各种的变化,其皆不脱离本发明的范围,且其中的说明在本质上是当作说明之用,而非用以限制本发明。

[0117] 于一实施方式中, $R^1$ 选自:

[0118] 1) 氢、卤族原子、氰基、乙炔基、 $-OR^a$ 和 $-NR^aR^b$ ;

[0119] 2) 未被取代或任选地被1个、2个、3个或4个独立地选自 $R^{11}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-5}$ 单环环烷基和4~7元脂杂环基。

[0120] 于一实施方式中, $R^1$ 选自氢、氟、氯、溴、氰基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-4}$ 环烷基、3~4元脂杂环基和 $-OR^a$ 。

[0121] 于一实施方式中, $R^1$ 选自氢、氟、氰基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基和环丙氧基。

[0122] 于一实施方式中, $R^1$ 为氢。

[0123] 于一实施方式中, $R^a$ 和 $R^b$ 各自独立地选自氢、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{3-4}$ 环烷基和3~4元脂杂环基;

[0124] 或者,连接于同一氮原子的 $R^a$ 和 $R^b$ 与它们所连接的氮原子一起形成未被取代的3~6元脂杂环基。

[0125] 于一实施方式中,  $R^a$ 和 $R^b$ 各自独立地选自氢、甲基、乙基和环丙基。

[0126] 于一实施方式中,  $Cy^A$ 为未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^{12}$ 的取代基取代的苯基、萘基、或者5、6、7、8、9或10元杂芳基,其中,杂芳基包含1、2或3个成环杂原子,杂原子选自N、O、S。

[0127] 于一实施方式中,  $Cy^A$ 的芳基或杂芳基包含1个 $R^{12}$ 取代基,该 $R^{12}$ 为环状基团,该环状基团选自未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的6~10元芳基、5~10元杂芳基、 $C_{3-7}$ 环烷基和3~7元脂杂环基,3~7元脂杂环基包含1或2个选自N、O、S的成环杂原子;

[0128] 或者,

[0129]  $Cy^A$ 的芳基或杂芳基包含2、3或4个 $R^{12}$ 取代基,其中1个 $R^{12}$ 为上述环状基团,其余 $R^{12}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、卤素原子、氰基、 $-OR^{a2}$ 和 $-NR^{a2}R^{b2}$ 。

[0130] 于一实施方式中,  $Cy^A$ 的芳基或杂芳基包含1个 $R^{12}$ 取代基,该 $R^{12}$ 为环状基团,该环状基团选自未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基和4、5、6、7元脂杂环基,4、5、6、7元脂杂环基包含1或2个选自N、O、S的成环杂原子;

[0131] 或者,

[0132]  $Cy^A$ 的芳基或杂芳基包含2或3个 $R^{12}$ 取代基,其中1个 $R^{12}$ 为上述环状基团,其余 $R^{12}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、卤素原子、氰基、 $-OR^{a2}$ 和 $-NR^{a2}R^{b2}$ 。

[0133] 于一实施方式中,  $Cy^A$ 为任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^{12}$ 的取代基取代的苯基或5~6元杂芳基。

[0134] 于一实施方式中,  $Cy^A$ 为任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^{12}$ 的取代基取代的苯基或5~6元杂芳基,其中,分别与芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $R^{12}$ 取代基和与它们所连接的两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 单环脂环烃基或5、6、7元单环脂杂环基。

[0135] 于一实施方式中,  $Cy^A$ 为任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{12}$ 的取代基取代的苯基、5元或6元杂芳基,其中,杂芳基包含1个或2个选自N、S的杂原子,例如1个N原子、2个N原子或1个N原子和1个S原子。

[0136] 于一实施方式中,  $Cy^A$ 为任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{12}$ 的取代基取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基或异噁唑基。

[0137] 于一实施方式中,  $Cy^A$ 为任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{12}$ 的取代基取代的苯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基或噻唑基。

[0138] 于一实施方式中,  $Cy^A$ 的芳基或杂芳基包含2、3或4个 $R^{12}$ 取代基,其中分别与芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $R^{12}$ 取代基与上述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的 $C_{5-8}$ 脂环烃基和5~8元的脂杂环基;脂杂环基包含1、2或3个选自N、O、S的成环杂原子,未成环的各 $R^{12}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、卤素原子、氰基、 $-OR^{a2}$ 和 $-NR^{a2}R^{b2}$ 。

[0139] 于一实施方式中,  $Cy^A$ 的芳基或杂芳基包含2、3或4个 $R^{12}$ 取代基,其中分别与芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $R^{12}$ 取代基与上述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自氧代基、 $R^H$ 、 $-(CH_2)_{0-2}-OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}-OR^H$ 、 $-(CH_2)_{0-2}-NH_2$ 、-

(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-NHR<sup>H</sup>和-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-N(R<sup>H</sup>)<sub>2</sub>的基团取代的5、6、7元的单环脂杂环基；单环脂杂环基包含1或2个选自N、O的成环杂原子，未成环的各R<sup>12</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、卤素原子、氰基、-OR<sup>a2</sup>和-NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>；R<sup>H</sup>任选自甲基、乙基、异丙基、环丙基和3-氧杂环丁基。

[0140] 于一实施方式中，各R<sup>12</sup>独立地选自：

[0141] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、-C(=O)R<sup>a2</sup>、-C(=O)OR<sup>a2</sup>、-C(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-C(=NR<sup>d2</sup>)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-OR<sup>a2</sup>、-OC(=O)R<sup>a2</sup>、-OC(=O)OR<sup>c2</sup>、-OC(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-SR<sup>a2</sup>、-S(=O)R<sup>c2</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c2</sup>、磺酸基、-S(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-S(=O)(=NR<sup>d2</sup>)R<sup>c2</sup>、-NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>C(=O)OR<sup>c2</sup>、-NR<sup>e2</sup>C(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>e2</sup>C(=NR<sup>d2</sup>)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c2</sup>、-NR<sup>e2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>和硝基；

[0142] 2) 未被取代或任选地被1、2、3、4、5或6个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、6~10元芳基、5~10元杂芳基、C<sub>3-12</sub>环烷基和3~12元脂杂环基；

[0143] 3) 分别与Cy<sup>A</sup>的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R<sup>12</sup>取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或各自任选地被1、2、3、4、5或6个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>5-12</sub>脂环烃基或5~12元脂杂环基。

[0144] 于一实施方式中，各R<sup>12</sup>独立地选自：

[0145] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、-C(=O)R<sup>a2</sup>、-C(=O)OR<sup>a2</sup>、-C(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-C(=NR<sup>d2</sup>)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-OR<sup>a2</sup>、-OC(=O)R<sup>a2</sup>、-OC(=O)OR<sup>c2</sup>、-OC(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>C(=O)OR<sup>c2</sup>、-NR<sup>e2</sup>C(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>e2</sup>C(=NR<sup>d2</sup>)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c2</sup>、-NR<sup>e2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>和硝基；

[0146] 2) 未被取代或任选地被1、2、3、4、5或6个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、6~10元芳基、5~10元杂芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基和3~10元脂杂环基；

[0147] 3) 分别与Cy<sup>A</sup>的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R<sup>12</sup>取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或各自任选地被1、2、3、4或5个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>5-10</sub>脂环烃基或5~10元脂杂环基。

[0148] 于一实施方式中，各R<sup>12</sup>独立地选自：

[0149] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、-C(=O)R<sup>a2</sup>、-C(=O)OR<sup>a2</sup>、-C(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-C(=NR<sup>d2</sup>)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-OR<sup>a2</sup>、-OC(=O)R<sup>a2</sup>、-OC(=O)OR<sup>c2</sup>、-OC(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>C(=O)OR<sup>c2</sup>、-NR<sup>e2</sup>C(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>e2</sup>C(=NR<sup>d2</sup>)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c2</sup>、-NR<sup>e2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>和硝基；

[0150] 2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、6~10元芳基、5~10元杂芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基和3~10元脂杂环基；

[0151] 3) 分别与Cy<sup>A</sup>的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R<sup>12</sup>取代基和与上述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>4-8</sub>脂环烃基或4~8元脂杂环基。

[0152] 于一实施方式中，各R<sup>12</sup>独立地选自：

[0153] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、-C(=O)R<sup>a2</sup>、-C(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-C(=NR<sup>d2</sup>)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-OR<sup>a2</sup>、-NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>、-NR<sup>e2</sup>C(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>e2</sup>C(=NR<sup>d2</sup>)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c2</sup>和-NR<sup>e2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>；

[0154] 2) 未被取代或任选地被1、2、3、4、5或6个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、6

~10元芳基、5~10元杂芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基和3~10元脂杂环基；

[0155] 3) 分别与Cy<sup>A</sup>的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R<sup>12</sup>取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或各自任选地被1、2、3或4个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>4-8</sub>脂环烃基或4~8元脂杂环基。于一实施方式中，各R<sup>12</sup>独立地选自：

[0156] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、-C(=O)R<sup>a2</sup>、-C(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-C(=NR<sup>d2</sup>)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-OR<sup>a2</sup>、-NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>C(=O)OR<sup>c2</sup>、-NR<sup>e2</sup>C(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>e2</sup>C(=NR<sup>d2</sup>)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c2</sup>、-NR<sup>e2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>；

[0157] 2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-10</sub>环烷基和3~10元脂杂环基；

[0158] 3) 分别与Cy<sup>A</sup>的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R<sup>12</sup>取代基和与上述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>单环脂环烃基或5元、6元、7元单环脂杂环基。

[0159] 于一实施方式中，各R<sup>12</sup>独立地选自：

[0160] 1) 卤族原子、氰基、-OR<sup>a2</sup>、-C(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>C(=O)OR<sup>c2</sup>、-NR<sup>e2</sup>C(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>e2</sup>(=NR<sup>d2</sup>)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c2</sup>和-NR<sup>e2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>；

[0161] 2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、5~6元杂芳基、C<sub>3-7</sub>环烷基和3~7元脂杂环基。

[0162] 于一实施方式中，各R<sup>12</sup>独立地选自：

[0163] 1) 卤族原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3~7元脂杂环基、氰基、-OR<sup>a2</sup>、-C(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>C(=O)R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>C(=O)OR<sup>c2</sup>、-NR<sup>e2</sup>C(=O)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>e2</sup>C(=NR<sup>d2</sup>)NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>、-NR<sup>a2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c2</sup>和-NR<sup>e2</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>；

[0164] 2) 分别与Cy<sup>A</sup>的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R<sup>12</sup>取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或各自任选地被1、2、3或4个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>4-8</sub>脂环烃基、4~8元脂杂环基。

[0165] 于一实施方式中，分别与Cy<sup>A</sup>的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R<sup>12</sup>取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或各自任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>单环脂环烃基和5元、6元、7元单环脂杂环基。

[0166] 于一实施方式中，R<sup>12</sup>选自未被取代或各自任选地被1个、2个、3个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的4元、5元、6元、7元单环脂杂环基和7元、8元、9元、10元二环脂杂环基。

[0167] 于一实施方式中，R<sup>12</sup>为取代或未被取代的单环脂杂环基或二环脂杂环基，二环脂杂环基例如可以是桥环基团、螺环基团；其中，二环脂杂环基包括A1环和A2环，A1环直接与Cy<sup>A</sup>的芳基或杂芳基相连，A1环可以为3~6元环，且二环脂杂环基的成环原子总数不多于10个。

[0168] 于一实施方式中，R<sup>12</sup>的脂杂环基含1或2个成环杂原子，成环杂原子选自N、O、S。

[0169] 于一实施方式中，各R<sup>12</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、卤素原子、氰基、-OR<sup>a2</sup>和-NR<sup>a2</sup>R<sup>b2</sup>。

[0170] 于一实施方式中，各R<sup>12</sup>独立地选自：

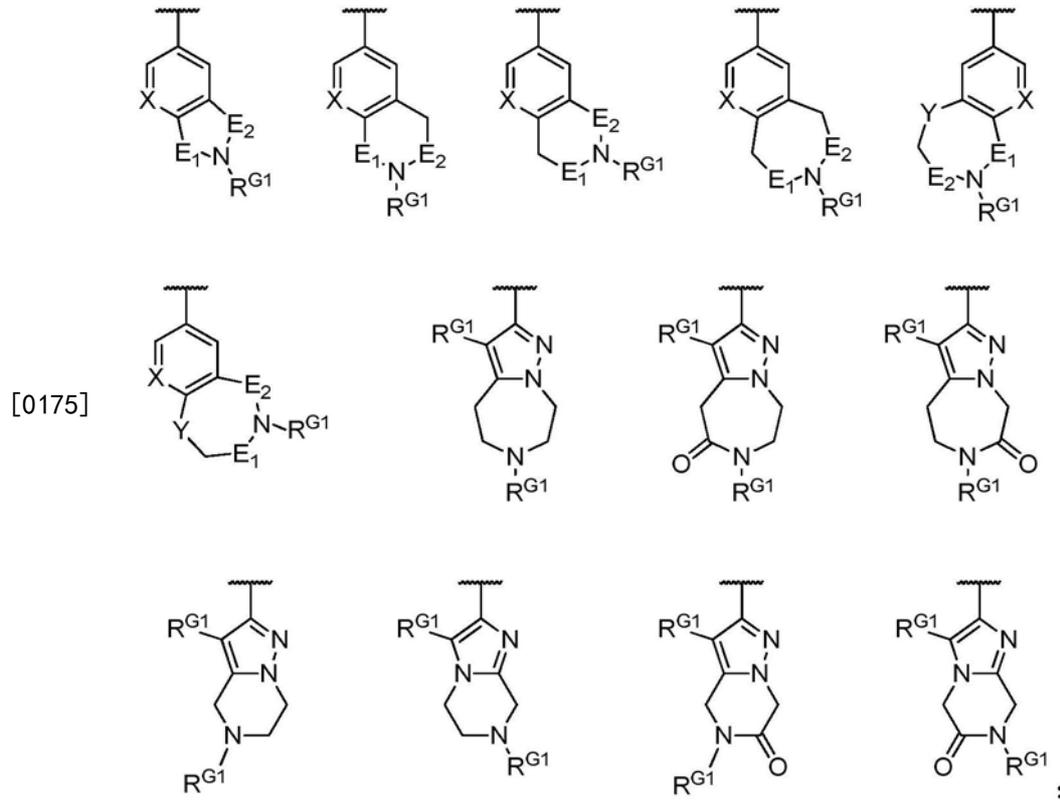
[0171] 1) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3~8元脂杂环基；其中，3~8元脂杂环基为单环脂杂环基或二环脂杂环基，脂杂环基所含的杂原子可以是N和/或O原子；R<sup>22</sup>选自氧代基、羟基、氨基、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基

氨基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、3~6元环烷基和3~6元单环脂杂环基；

[0172] 2) 分别与Cy<sup>A</sup>的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R<sup>12</sup>取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或各自任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>22</sup>的取代基取代的C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>单环脂环烃基或5元、6元、7元单环脂杂环基；R<sup>22</sup>选自氧代基、甲基、乙基、异丙基、环丙基、氧杂环丁基、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OH、-CN、-OCH<sub>3</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

[0173] 于一实施方式中，Cy<sup>A</sup>选自：

[0174] 1) 下列结构中的一种，其中，结构式中化学键末端的“\_\_\_\_\_”表示通过该键与式(I)结构上的其他原子相连：

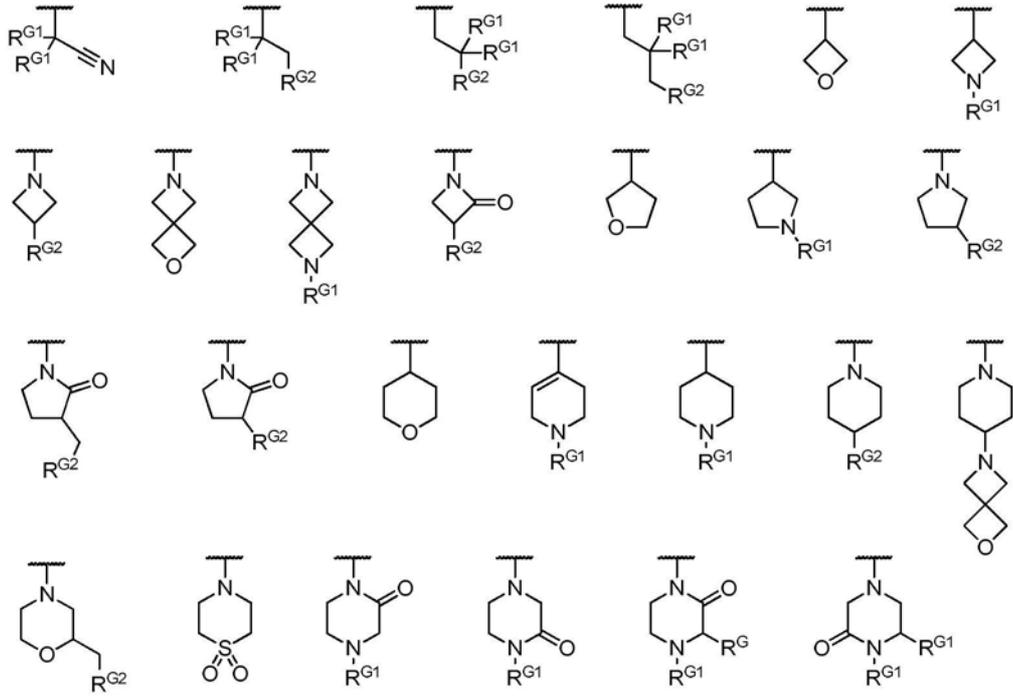


[0176] 2) 未被取代的或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>12</sup>的取代基取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基或异噁唑基，其中：

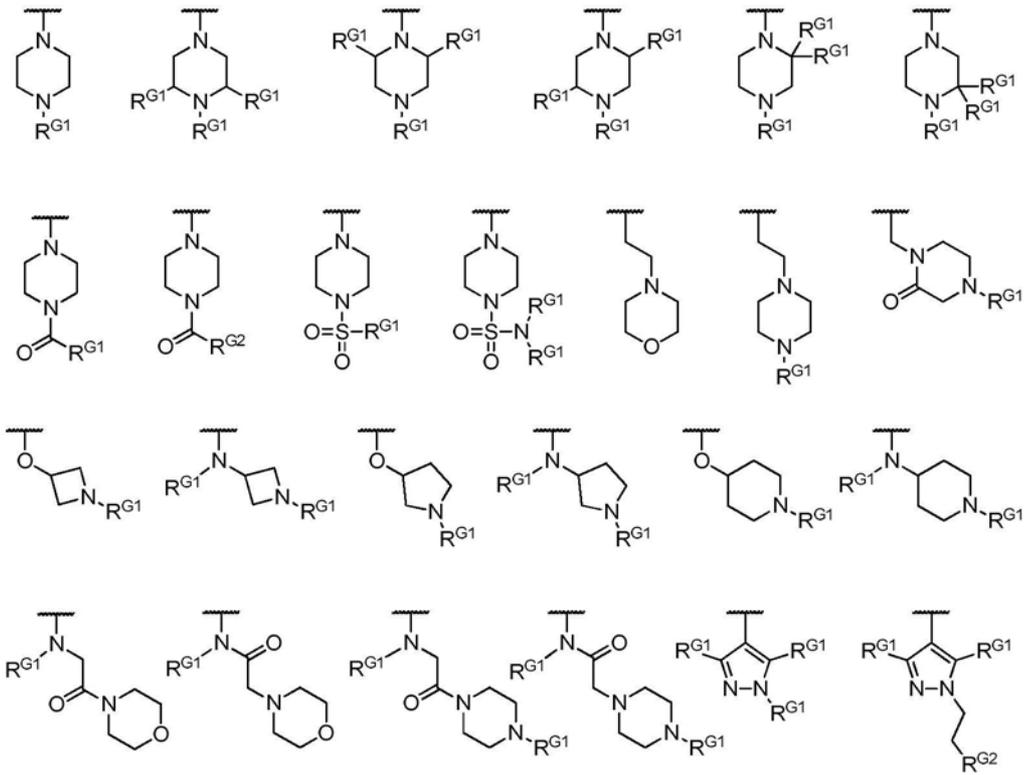
[0177] (a) 各R<sup>12</sup>分别独立地选自氟、氯、不为氢的R<sup>G1</sup>和-OR<sup>G1</sup>；

[0178] 或者，

[0179] (b) Cy<sup>A</sup>包含1个R<sup>12</sup>，其选自下列结构中的一种，其中，结构式中化学键末端的“\_\_\_\_\_”表示通过该键与式(I)结构上的其他原子相连：



[0180]



[0181] 或者,

[0182]  $Cy^A$ 包含2或3个 $R^{12}$ ,其中1个 $R^{12}$ 选自上述结构中的一种,其余 $R^{12}$ 独立地选自:氟、氯、不为氢的 $R^{G1}$ 、 $-OR^{G1}$ ;

[0183] 其中,

[0184] X选自CH和N;

[0185] Y选自 $-CH_2-$ 、NH和O;

[0186] E<sub>1</sub>和E<sub>2</sub>独立地选自-CH<sub>2</sub>-和羰基,但E<sub>1</sub>和E<sub>2</sub>不同时为羰基;

[0187] R<sup>G2</sup>选自氢、-OR<sup>G1</sup>和-N(R<sup>G1</sup>)<sub>2</sub>;

[0188] 各R<sup>G1</sup>独立地选自:

[0189] 1) 氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、3-氧杂环丁基和3-甲基-3-氮杂环丁基;

[0190] 2) 连接于同一个原子的两个R<sup>G1</sup>基团与其共同连接的原子一起形成一个C<sub>3-6</sub>单环烃环或3~6元单环脂杂环;

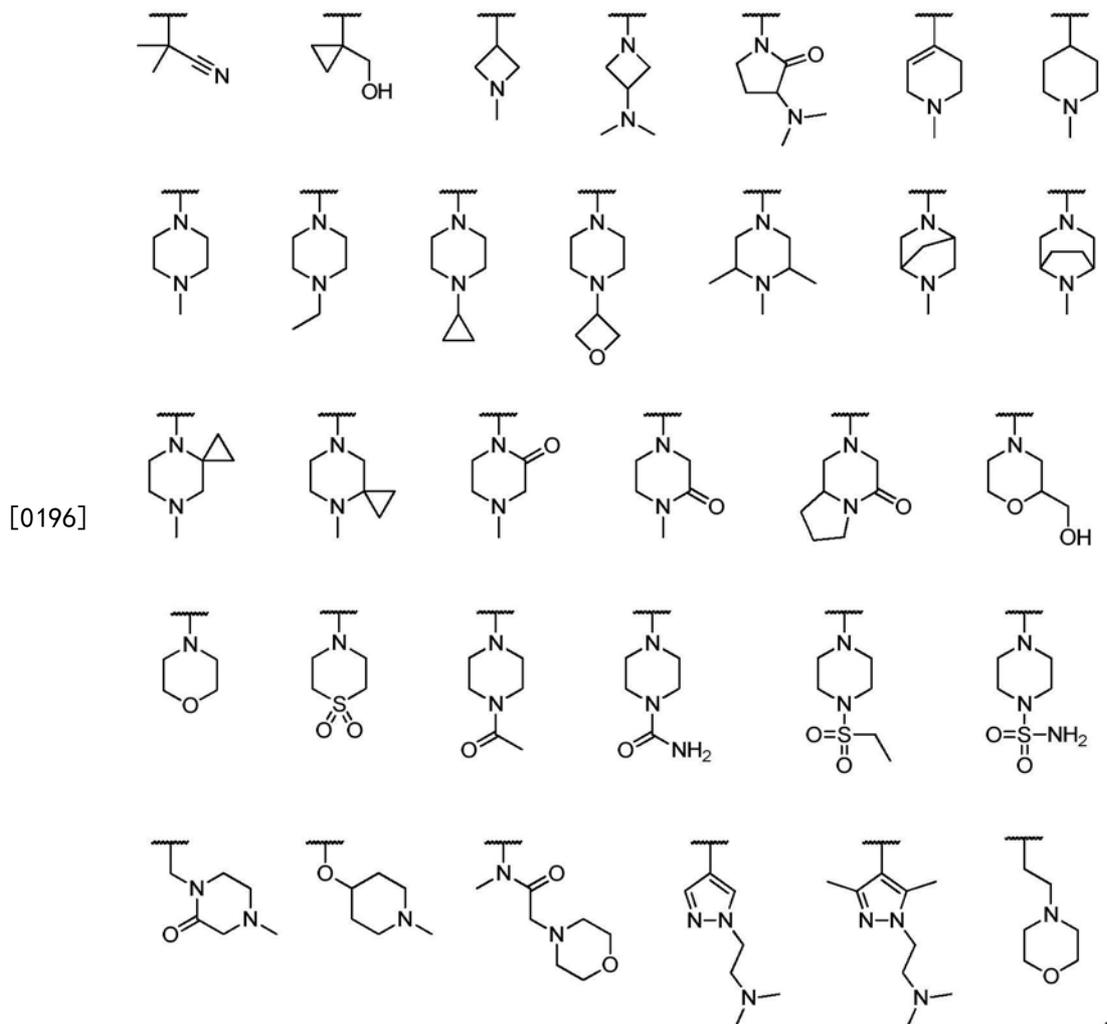
[0191] 3) 分别连接于同一单环上的两个不同成环原子的两个R<sup>G1</sup>基团相连,并与所述单环的部分成环原子一起形成环状结构,相连的两个R<sup>G1</sup>基团共同形成C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>或C<sub>4</sub>的亚烷基。

[0192] 于一实施方式中,Cy<sup>A</sup>为未被取代的或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>12</sup>的取代基取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基或异噻唑基,其中,

[0193] 1) 各R<sup>12</sup>独立地选自:氟、氯、不为氢的R<sup>G1</sup>、-OR<sup>G1</sup>;

[0194] 或者,

[0195] 2) Cy<sup>A</sup>包含1个R<sup>12</sup>,其选自下列结构中的一种:



[0197] 或者,

[0198] Cy<sup>A</sup>包含2或3个R<sup>12</sup>,其中1个R<sup>12</sup>选自上述结构中的一种,其余R<sup>12</sup>独立地选自:氟、氯、不为氢的R<sup>G1</sup>、-OR<sup>G1</sup>;

[0199] 各R<sup>G1</sup>独立地选自:氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、3-氧杂环丁基和3-甲基-3-氮杂

环丁基。

[0200] 于一实施方式中,  $R^{22}$  选自氧代基、氰基、 $C_{3-7}$ 环烷基、3~7元脂杂环基、 $R^{H1}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^{H1}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^{H1}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}N(R^{H1})_2$ 、醛基、 $-C(=O)R^{H1}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{H1}$ 、 $-C(=O)N(R^{H1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{H1}$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^{H1}$ 和 $-S(=O)_2N(R^{H1})_2$ ;  $R^{H1}$ 任选自甲基、乙基、异丙基、环丙基、3-氧杂环丁基和3-甲基-3-氮杂环丁基。

[0201] 于一实施方式中,  $R^{22}$ 选自氧代基、氰基、甲基、乙基、异丙基、环丙基、氧杂环丁基、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_2CH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。

[0202] 于一实施方式中,  $Cy^B$ 选自未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^{13}$ 的基团取代的苯基、萘基和5~10元杂芳基; 所述5~10元杂芳基具有至少一个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子。

[0203] 于一实施方式中,  $Cy^B$ 为任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^{13}$ 的取代基取代的苯基或5~6元杂芳基。

[0204] 于一实施方式中,  $Cy^B$ 为任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{13}$ 的取代基取代的苯基或5~6元杂芳基, 杂芳基包含1、2或3个选自N、S的成环杂原子。

[0205] 于一实施方式中,  $Cy^B$ 为任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{13}$ 的取代基取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噻吩基。

[0206] 于一实施方式中,  $Cy^B$ 为任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^{13}$ 的取代基取代的苯基或5~6元杂芳基; 其中, 分别与苯基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $R^{13}$ 取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{5-12}$ 脂环烃基或5~12元脂杂环基。

[0207] 于一实施方式中,  $Cy^B$ 为任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{13}$ 的取代基取代的苯基或5~6元杂芳基; 其中, 分别与苯基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $R^{13}$ 取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{4-8}$ 脂环烃基或4~8元脂杂环基。

[0208] 于一实施方式中,  $Cy^B$ 为任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{13}$ 的取代基取代的苯基或5~6元杂芳基; 其中, 分别与苯基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $R^{13}$ 取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{5-6}$ 单环脂环烃基或5~6元单环脂杂环基;

[0209]  $R^{23}$ 任选自氟、甲基、乙基、异丙基、环丙基、亚乙基和3-氧杂环丁基。

[0210] 于一实施方式中, 各 $R^{13}$ 独立地选自:

[0211] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a3}$ 、 $-C(=O)OR^{a3}$ 、 $-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-OR^{a3}$ 、 $-OC(=O)R^{a3}$ 、 $-OC(=O)OR^{c3}$ 、 $-OC(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-SR^{a3}$ 、 $-S(=O)R^{c3}$ 、 $-S(=O)_2R^{c3}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d3})R^{c3}$ 、 $-NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)OR^{c3}$ 、 $-NR^{e3}C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{e3}C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}S(=O)_2R^{c3}$ 、 $-NR^{e3}S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ 和硝基;

[0212] 2) 未被取代或任选地被1、2、3、4、5或6个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、6~10元芳基、5~10元杂芳基、 $C_{3-12}$ 环烷基和3~12元脂杂环基;

[0213] 3) 分别与 $Cy^B$ 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $R^{13}$ 取代基和所述

两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{5-12}$ 脂环烃基或5~12元脂杂环基。

[0214] 于一实施方式中,各 $R^{13}$ 独立地选自:

[0215] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a3}$ 、 $-C(=O)OR^{a3}$ 、 $-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-OR^{a3}$ 、 $-OC(=O)R^{a3}$ 、 $-OC(=O)OR^{c3}$ 、 $-OC(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)OR^{c3}$ 、 $-NR^{e3}C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{e3}C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}S(=O)_2R^{c3}$ 、 $-NR^{e3}S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ 和硝基;

[0216] 2) 未被取代或任选地被1、2、3、4、5或6个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、6~10元芳基、5~10元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基;

[0217] 3) 分别与 $Cy^b$ 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $R^{13}$ 取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3、4或5个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{5-10}$ 脂环烃基或5~10元脂杂环基。

[0218] 于一实施方式中,各 $R^{13}$ 独立地选自:

[0219] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a3}$ 、 $-C(=O)OR^{a3}$ 、 $-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-OR^{a3}$ 、 $-OC(=O)R^{a3}$ 、 $-OC(=O)OR^{c3}$ 、 $-OC(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)OR^{c3}$ 、 $-NR^{e3}C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{e3}C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}S(=O)_2R^{c3}$ 、 $-NR^{e3}S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ 和硝基;

[0220] 2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、6~10元芳基、5~10元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基;

[0221] 3) 分别与 $Cy^b$ 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $R^{13}$ 取代基和与上述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{4-8}$ 脂环烃基或4~8元脂杂环基。

[0222] 于一实施方式中,各 $R^{13}$ 独立地选自:

[0223] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a3}$ 、 $-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-OR^{a3}$ 、 $-NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)R^{b3}$ 、 $-NR^{e3}C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{e3}C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}S(=O)_2R^{c3}$ 和 $-NR^{e3}S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ ;

[0224] 2) 未被取代或任选地被1、2、3、4、5或6个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、6~10元芳基、5~10元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基;

[0225] 3) 分别与 $Cy^b$ 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $R^{13}$ 取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{4-8}$ 脂环烃基或4~8元脂杂环基。

[0226] 于一实施方式中,各 $R^{13}$ 独立地选自:

[0227] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a3}$ 、 $-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-OR^{a3}$ 、 $-NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)OR^{c3}$ 、 $-NR^{e3}C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{e3}C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}S(=O)_2R^{c3}$ 、 $-NR^{e3}S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ ;

[0228] 2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基和3~10元脂杂环基;

[0229] 3) 分别与 $Cy^b$ 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $R^{13}$ 取代基和与上述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_5$ 、

C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>单环脂环烃基或5元、6元、7元单环脂杂环基。

[0230] 于一实施方式中,各R<sup>13</sup>独立地选自:

[0231] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-C(=O)R<sup>a3</sup>、-C(=O)NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>、-OR<sup>a3</sup>、-NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>、-NR<sup>a3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>、-NR<sup>e3</sup>C(=O)NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>和-NR<sup>e3</sup>C(=NR<sup>d3</sup>)NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>;

[0232] 2) 分别与Cy<sup>B</sup>的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R<sup>13</sup>取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自R<sup>23</sup>的取代基取代的C<sub>4-8</sub>脂环烃基或4~8元脂杂环基。

[0233] 于一实施方式中,各R<sup>13</sup>独立地选自:

[0234] 1) 氧代基、氟、氯、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>3-4</sub>环烷基、-C(=O)R<sup>a3</sup>、-C(=O)NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>、-OR<sup>a3</sup>、-NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>、-NR<sup>a3</sup>C(=O)R<sup>b3</sup>、-NR<sup>e3</sup>C(=O)NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>和-NR<sup>e3</sup>C(=NR<sup>d3</sup>)NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>;

[0235] 2) 分别与Cy<sup>B</sup>的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R<sup>13</sup>取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>23</sup>的取代基取代的C<sub>5-6</sub>单环脂环烃基或5~6元单环脂杂环基。

[0236] 于一实施方式中,各R<sup>13</sup>独立地选自:

[0237] 1) 卤族原子、氰基;

[0238] 2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自氟原子、氰基、-OR<sup>a5</sup>和-NR<sup>a5</sup>R<sup>b5</sup>的取代基取代的C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3~6元脂杂环基;其中,R<sup>a5</sup>和R<sup>b5</sup>独立地选自氢和C<sub>1-6</sub>烷基,或者,连接于同一氮原子的R<sup>a5</sup>和R<sup>b5</sup>与它们所连接的氮原子一起形成3~6元脂杂环基。

[0239] 于一实施方式中,各R<sup>13</sup>独立地选自:卤族原子、氰基、-OR<sup>a3</sup>和-NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>;其中,R<sup>a3</sup>和R<sup>b3</sup>独立地选自:

[0240] 1) 氢;

[0241] 2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自氟原子、氰基、-OR<sup>a5</sup>和-NR<sup>a5</sup>R<sup>b5</sup>的取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和3~6元脂杂环基;其中,R<sup>a5</sup>和R<sup>b5</sup>独立地选自氢和C<sub>1-4</sub>烷基,或者,连接于同一氮原子的R<sup>a5</sup>和R<sup>b5</sup>与它们所连接的氮原子一起形成3~6元脂杂环基。

[0242] 于一实施方式中,各R<sup>13</sup>独立地选自:

[0243] 1) 氟、氯、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>3-4</sub>环烷基、-OR<sup>a3</sup>和-NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>;

[0244] 2) 分别与Cy<sup>B</sup>的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R<sup>13</sup>取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自R<sup>23</sup>的取代基取代的C<sub>5-6</sub>单环脂环烃基或5~6元单环脂杂环基;

[0245] R<sup>a3</sup>和R<sup>b3</sup>独立地选自氢、C<sub>1-4</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基,或者,连接于同一氮原子的R<sup>a3</sup>和R<sup>b3</sup>与它们所连接的氮原子一起形成3~6元脂杂环基;R<sup>23</sup>选自C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基。

[0246] 于一实施方式中,分别与Cy<sup>B</sup>的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R<sup>13</sup>取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自氧代基、氟原子、氰基、-OR<sup>a5</sup>和-NR<sup>a5</sup>R<sup>b5</sup>的取代基取代的C<sub>3-7</sub>脂环烃基或3~7元脂杂环基;其中,3~7元脂杂环基包含1或2个任选自N、O和S的成环杂原子;R<sup>a5</sup>和R<sup>b5</sup>独立地选自氢和C<sub>1-4</sub>烷基,或者,连接于同一氮原子的R<sup>a5</sup>和R<sup>b5</sup>与它们所连接的氮原子一起形成3~6元脂杂环基。

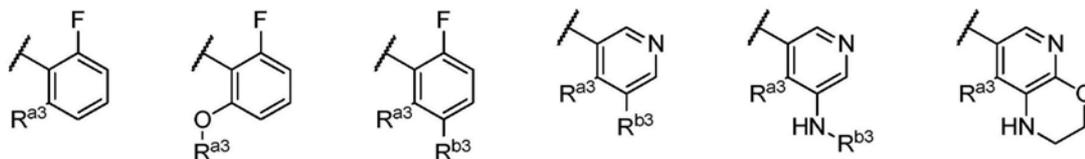
[0247] 于一实施方式中,各R<sup>13</sup>独立地选自:卤族原子、氨基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>取代烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>取代烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、C<sub>1-3</sub>烷基氨基和-C(=O)NR<sup>a3</sup>R<sup>b3</sup>;其中,C<sub>1-3</sub>取代烷基中的取代基选自卤族原子、羟基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>烷基中的1、2或3个;C<sub>1-3</sub>取代烷氧基中的取代

基选自1、2或3个卤族原子； $R^{a3}$ 和 $R^{b3}$ 独立地选自氢和 $C_{1-3}$ 烷基，或者， $R^{a3}$ 、 $R^{b3}$ 与氮原子一起形成未被取代或任选地被1或2个选自 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、羟基的基团取代的3~6元脂杂环基。

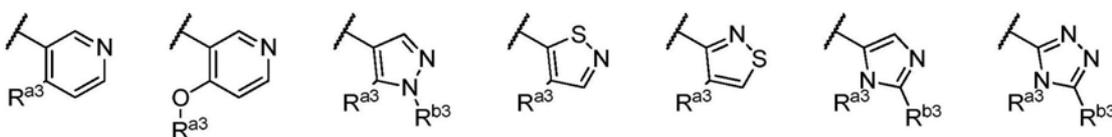
[0248] 于一实施方式中，各 $R^{13}$ 独立地选自： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-O(C_3H_5)$ （环丙氧基）、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ ；在 $-NR^{a3}R^{b3}$ 和 $-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 中， $R^{a3}$ 、 $R^{b3}$ 与氮原子一起形成未被取代或任选地被1或2个选自甲基、羟基、甲氧基的基团取代的4或5元饱和单环脂杂环基。

[0249] 于一实施方式中，分别与 $Cy^B$ 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $R^{13}$ 取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1或2个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的5元或6元单环脂杂环基，单环脂杂环基所包含的环杂原子可以是1或2个选自N、O的原子，取代基 $R^{23}$ 可以是氧代基、氟、甲基、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCH_3$ 。

[0250] 于一实施方式中， $Cy^B$ 选自下列结构中的一种，结构式中化学键末端的“—”表示通过该键与式(I)结构上的其他原子相连：



[0251]



[0252] 其中， $R^{a3}$ 和 $R^{b3}$ 独立地选自氢和 $C_{1-6}$ 烷基，或者，与相邻的两个成环原子相连的 $R^{a3}$ 和 $R^{b3}$ 和与它们所连接的两个成环原子一起形成5~6元单环脂环烃基或5~6元单环脂杂环基。

[0253] 于一实施方式中， $R^1$ 为氢；

[0254]  $Cy^A$ 选自未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^{12}$ 的基团取代的苯基、萘基和5~10元杂芳基；其中，5~10元杂芳基具有至少两个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；

[0255]  $R^{12}$ 选自：

[0256] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a2}$ 、羧基、 $-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-OR^{a2}$ 、 $-NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-NR^{a2}C(=O)R^{c2}$ 、 $-NR^{e2}C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-NR^{e2}C(=NR^{d2})NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-NR^{a2}S(=O)_2R^{c2}$ 和 $-NR^{e2}S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$ ；

[0257] 2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-7}$ 单环环烷基、 $C_{6-10}$ 二环环烷基、3~7元单环脂杂环基和6~10元二环脂杂环基；

[0258] 3) 分别与 $Cy^A$ 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $R^{12}$ 取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的 $C_{5-10}$ 脂环烃基或5~10元脂杂环基；其中，5~10元脂杂环基含有1或2个独立地选自N、O和S的成

环杂原子；

[0259]  $R^{a2}$ 、 $R^{b2}$ 和 $R^{e2}$ 各自独立地选自：

[0260] 1) 氢；

[0261] 2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3~6元脂杂环基；

[0262] 或者，

[0263] 连接于同一氮原子的 $R^{a2}$ 和 $R^{b2}$ 与它们所连接的氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的3~8元脂杂环基；其中，3~8元脂杂环基包含1或2个成环杂原子，例如仅包含上述氮原子，或者包含上述氮原子和任一选自N、O和S的杂原子；

[0264]  $R^{c2}$ 选自未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{22}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-3}$ 烯基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3~6元脂杂环基；

[0265]  $R^{d2}$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3~6元脂杂环基、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ；

[0266]  $R^{22}$ 选自：

[0267] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、羧基、 $-C(=O)R^{a4}$ 、 $-C(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-C(=NR^{d4})NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-OR^{a4}$ 、 $-S(=O)R^{c4}$ 、 $-S(=O)_2R^{c4}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d4})R^{c4}$ 、 $-NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}C(=O)R^{b4}$ 、 $-NR^{e4}C(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{e4}C(=NR^{d4})NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{e4}S(=O)_2R^{c4}$ 、 $-NR^{e4}S(=O)_2NR^{a4}R^{b4}$ 和亚胺基( $=N-R^{d4}$ )；

[0268] 2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{32}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 亚烷基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-7}$ 环烷基和3~7元脂杂环基；

[0269]  $R^{a4}$ 、 $R^{b4}$ 和 $R^{e4}$ 各自独立地选自：

[0270] 1) 氢；

[0271] 2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{32}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 单环环烷基和3~6元单环脂杂环基；

[0272] 或者，

[0273] 连接于同一氮原子的 $R^{a4}$ 和 $R^{b4}$ 与它们所连接的氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{32}$ 的取代基取代的3~6元单环脂杂环基或6~7元二环脂杂环基；其中，3~6元单环脂杂环基和6~7元二环脂杂环基包含1或2个成环杂原子，例如仅包含上述氮原子，或者包含上述氮原子和任一选自N、O和S的杂原子；

[0274]  $R^{c4}$ 选自未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{32}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-3}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 单环环烷基和3~6元单环脂杂环基；

[0275]  $R^{d4}$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 单环环烷基、3~6元单环脂杂环基、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ；

[0276]  $R^{32}$ 选自氧代基、卤族原子、氰基、羟基、 $-OR^G$ 、氨基、 $-NHR^G$ 、 $-N(R^G)_2$ 、醛基、 $-C(=O)R^G$ 、 $-S(=O)_2R^G$ 、羧基、 $-C(=O)OR^G$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)-NHR^G$ 、 $-C(=O)N(R^G)_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2-NHR^G$ 和 $-S(=O)_2N(R^G)_2$ ；

[0277]  $Cy^B$ 选自未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^{13}$ 的取代基取代的苯基、萘基和5~10元杂芳基；其中，5~10元杂芳基具有至少两个成环碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的成环杂原子；

[0278]  $R^{13}$ 选自:

[0279] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-C(=O)R^{a3}$ 、羧基、 $-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-OR^{a3}$ 、 $-NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)R^{b3}$ 、 $-NR^{e3}C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{e3}C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}S(=O)_2R^{c3}$ 和 $-NR^{e3}S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ ;

[0280] 2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-7}$ 单环环烷基、 $C_{6-10}$ 二环环烷基、3~7元单环脂杂环基和6~10元二环脂杂环基;

[0281] 3) 分别与 $Cy^b$ 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 $R^{13}$ 取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{5-10}$ 脂环烃基或5~10元脂杂环基;其中,5~10元脂杂环基含有1或2个独立地选自N、O和S的成环杂原子;

[0282]  $R^{a3}$ 、 $R^{b3}$ 和 $R^{e3}$ 各自独立地选自:

[0283] 1) 氢;

[0284] 2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3~6元脂杂环基;

[0285] 或者,

[0286] 连接于同一氮原子的 $R^{a3}$ 和 $R^{b3}$ 与它们所连接的氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的3~8元脂杂环基;其中,3~8元脂杂环基包含1或2个成环杂原子,例如仅包含上述氮原子,或者包含上述氮原子和任一选自N、O和S的杂原子;

[0287]  $R^{c3}$ 选自未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{23}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-3}$ 烯基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3~6元脂杂环基;

[0288]  $R^{d3}$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3~6元脂杂环基、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^6$ ;

[0289]  $R^{23}$ 选自:

[0290] 1) 氧代基、卤族原子、氰基、羧基、 $-C(=O)R^{a5}$ 、 $-C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-OR^{a5}$ 、 $-S(=O)R^{c5}$ 、 $-S(=O)_2R^{c5}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d5})R^{c5}$ 、 $-NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}C(=O)R^{b5}$ 、 $-NR^{e5}C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{e5}C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}S(=O)_2R^{c5}$ 、 $-NR^{e5}S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 和亚胺基( $=N-R^{d5}$ );

[0291] 2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{33}$ 的取代基取代的 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{1-5}$ 亚烷基、苯基、5~6元杂芳基、 $C_{3-7}$ 环烷基和3~7元脂杂环基;

[0292]  $R^{a5}$ 、 $R^{b5}$ 和 $R^{e5}$ 各自独立地选自:

[0293] 1) 氢;

[0294] 2) 未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{33}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 单环环烷基和3~6元单环脂杂环基;

[0295] 或者,

[0296] 连接于同一氮原子的 $R^{a5}$ 和 $R^{b5}$ 与它们所连接的氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{33}$ 的取代基取代的3~6元单环脂杂环基或6~7元二环脂杂环基;其中,3~6元单环脂杂环基和6~7元二环脂杂环基包含1或2个成环杂原子,例如仅包含上述氮原子,或者包含上述氮原子和任一选自N、O和S的杂原子;

[0297]  $R^{c5}$ 选自未被取代或任选地被1、2或3个独立地选自 $R^{33}$ 的取代基取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-3}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 单环环烷基和3~6元单环脂杂环基；

[0298]  $R^{d5}$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 单环环烷基、3~6元单环脂杂环基、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^{GA}$ ；

[0299]  $R^{33}$ 选自氧代基、卤族原子、氰基、羟基、 $-OR^{GA}$ 、氨基、 $-NHR^{GA}$ 和 $-N(R^{GA})_2$ ；

[0300] 各 $R^{GA}$ 独立地任选自：

[0301] 未被取代或任选地被1、2或3个氟原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 亚烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和4~6元脂杂环基；

[0302] 或者，

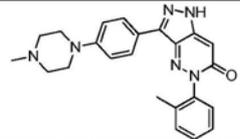
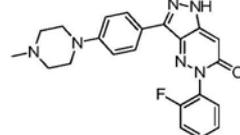
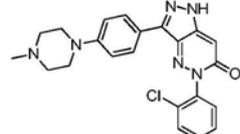
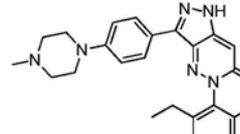
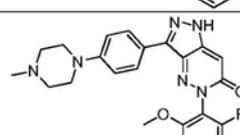
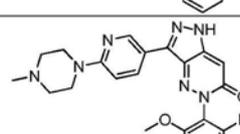
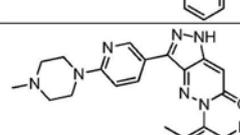
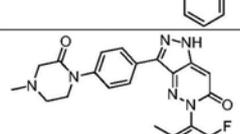
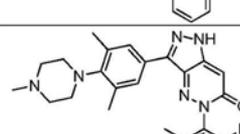
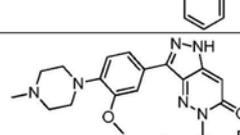
[0303] 连接于同一氮原子的两个 $R^{GA}$ 与其所连接的氮原子一起形成未被取代或任选地被1、2或3个氟原子取代的4~6元单环脂杂环基；其中，4~6元单环脂杂环基包含1或2个成环杂原子，例如仅包含上述氮原子，或者包含上述氮原子和任一选自N和O的杂原子。

[0304] 于一实施方式中，式(I)化合物选自下列结构：

[0305]

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 1		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 2		5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 3		5-(2-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 4		5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮

[0306]

化合物 5		5-(2-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 6		5-(2-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 7		5-(2-氯苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 8		5-(2-乙基-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 9		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 10		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 11		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 12		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 13		3-(3,5-二甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 14		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

化合物 15		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-((4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6(5H)-酮
化合物 16		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6(5H)-酮
化合物 17		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6(5H)-酮
化合物 18		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6(5H)-酮
化合物 19		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6(5H)-酮
化合物 20		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6(5H)-酮
化合物 21		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6(5H)-酮
化合物 22		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6(5H)-酮
化合物 23		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6(5H)-酮
化合物 24		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6(5H)-酮

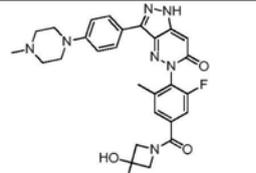
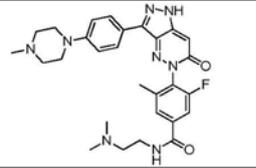
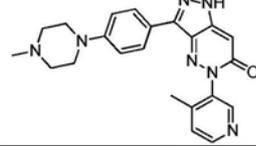
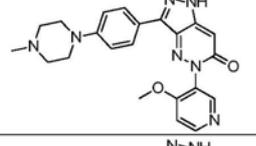
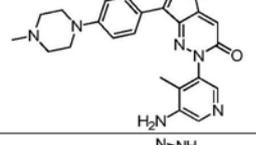
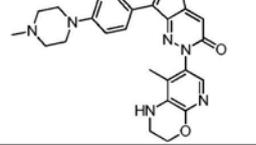
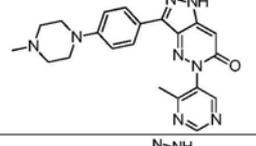
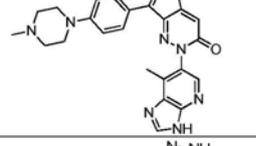
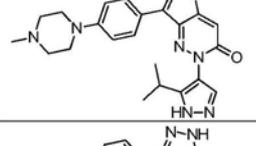
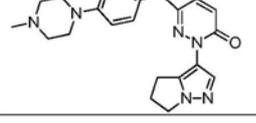
[0307]

[0308]

化合物 25		5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 26		5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 27		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(6-吗啉并吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 28		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑啉-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 29		5-(2-氟-6-异丙基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 30		3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 31		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)咪唑啉-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 32		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-吗啉代咪唑啉-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 33		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基-3-氧杂哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 34		5-(2-环丙基-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

[0309]

化合物 35		5-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 36		5-(2-环丙氧基-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 37		5-(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 38		5-(5-氟-2,3-二氢-1 <i>H</i> -茛苕满-4-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 39		5-(6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 40		5-(5-氟-2-甲基异吲哚啉-4-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 41		5-(5-氟-2-(2-吗啉代乙酰基)异吲哚-4-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 42		3-氟-5-甲基-4-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-5(6 <i>H</i> )-基)苯腈
化合物 43		5-(2-氟-6-甲基-4-((甲基氨基)甲基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 44		3-氟- <i>N</i> ,5-二甲基-4-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-5(6 <i>H</i> )-基)苯甲酰胺

化合物 45		5-(2-氟-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 46		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-5-甲基-4-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-5(6 <i>H</i> )-基)苯甲酰胺
化合物 47		3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(4-甲基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 48		5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 49		5-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 50		5-(8-甲基-2,3-二氢-1 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>b</i> ] [1,4]噁嗪-7-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 51		3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(4-甲基咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 52		5-(7-甲基-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶-6-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 53		5-(5-异丙基-1 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-4-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮
化合物 54		5-(5,6-二氢-4 <i>H</i> -吡咯并[1,2- <i>b</i> ]吡啶-3-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i> ]哒嗪-6(5 <i>H</i> )-酮

[0310]

[0311]

化合物 55		5-(2-氟-6-甲基苯基)-7-甲基-3-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 56		5-(2-氟-6-甲基苯基)-7-甲氧基-3-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 57		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-7-甲腈
化合物 58		3-(4-(4-环丙基哌啶-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 59		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-(氧杂环丁-3-基)哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 60		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2(1H)-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 61		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 62		3-(4-(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)哌啶-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 63		3-(4-(4-(乙基磺酰基)哌啶-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 64		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(2-(羟甲基)吗啉基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 65		3-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

[0312]

化合物 66		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]噻嗪-6(5H)-酮
化合物 67		2-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]噻嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈
化合物 68		2-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]噻嗪-3-基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮杂-7(8H)-酮
化合物 69		3-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]噻嗪-6(5H)-酮
化合物 70		4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]噻嗪-3-基)苯基)哌嗪-1-碳酰胺
化合物 71		N-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]噻嗪-3-基)苯基)-N-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺
化合物 72		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-1H-吡唑并[4,3-c]噻嗪-6(5H)-酮
化合物 73		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]噻嗪-6(5H)-酮

[0313] 本发明一实施方式提供了一种药物组合物,包含上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药,以及药学上可接受的载体。

[0314] 所述药物组合可以以制药领域众所周知的方式制备,并且可以通过各种途径施用。施用方式可以是局部的(包括透皮、表皮、眼睛和粘膜,包括鼻内、阴道和直肠递送)、肺部的(例如通过吸入或吹入粉末或气溶胶,包括通过喷雾器;气管内或鼻内)、口服或非经肠的。

[0315] 于一实施方式中,组合物适合于非经肠的施用方式。其中包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌内注射或输注;或颅内,例如鞘内或脑室内施用。非经肠施用可以是单次推注剂量的形式,或者可以通过(例如)连续灌注泵施用。

[0316] 于一实施方式中,组合物适合于局部施用。用于局部施用的药物组合物和制剂可

以包括透皮贴剂、软膏剂、洗剂、乳膏、凝胶剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉剂。常规的药物载体、水性、粉末或油性基质、增稠剂等可能是必需或所需的。

[0317] 本发明一实施方式提供了上述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 以及上述药物组合在预防或治疗由HPK1介导的疾病中的用途。

[0318] 本发明一实施方式提供了调节(例如, 抑制)HPK1活性的方法, 包括向患者施用上述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 以及上述药物组合, 用以刺激和/或增强癌症或病毒性疾病中的免疫。

[0319] 本发明一实施方式提供了一种预防、改善或治疗由HPK1介导的疾病的方法, 包括向罹患由HPK1介导的疾病的患者施用治疗有效量的上述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 以及上述药物组合。

[0320] 本发明一实施方式提供了上述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 以及上述药物组合在治疗或改善良性或恶性肿瘤, 骨髓增生异常综合征, 和/或病毒引发的疾病中的用途。

[0321] 本发明一实施方式提供了一种上述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 或上述药物组合物在治疗或改善良性或恶性肿瘤中的用途。

[0322] 本发明一实施方式提供了一种上述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 或上述药物组合物在治疗或改善病毒引发的疾病中的用途。

[0323] 本发明一实施方式提供了上述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 以及上述药物组合在制备用于治疗或改善特定疾病的药物中的应用; 所述疾病可以是良性或恶性肿瘤、骨髓增生异常综合征以及病毒引发的疾病中的一种或多种。

[0324] 本发明一实施方式提供了一种上述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 或上述药物组合物在制备用于治疗或改善良性或恶性肿瘤的药物中的用途。

[0325] 本发明一实施方式提供了一种上述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药, 或上述药物组合物在制备用于治疗或改善病毒引发的疾病的药物中的用途。

[0326] 于一实施方案中, 恶性肿瘤包括白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、肺癌、肝细胞癌、胆管癌、胆囊癌、胃癌、结直肠癌、小肠平滑肌肉瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、阴道癌、恶性畸胎瘤、胰腺癌、胰腺导管腺癌、鼻咽癌、口腔癌、喉癌、食管鳞状细胞癌、甲状腺癌、肾癌、膀胱癌、恶性脑瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、骨纤维肉瘤、恶性胸腺瘤、恶性外周神经鞘膜瘤、前列腺癌、睾丸癌、阴茎癌等恶性肿瘤, 以及皮肤良性与恶性肿瘤(包括但不限于黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌)的一种或多种。

[0327] 于一实施方案中, 肿瘤是产生PGE<sub>2</sub>的肿瘤(例如COX-2过表达的肿瘤)和/或产生腺

昔的肿瘤(例如CD39和CD73过表达的肿瘤),例如结直肠癌、乳癌、胰腺癌、肺癌和卵巢癌。

[0328] 于一实施方案中,病毒包括肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、人乳头瘤病毒、单纯疱疹病毒、麻疹病毒、诺如病毒、博卡病毒、柯萨奇病毒、埃博拉病毒、肠道病毒、淋巴细胞性脑膜炎病毒、流行性感冒病毒、SARS病毒和新型冠状病毒中的一种或多种。

[0329] 术语定义与说明

[0330] 本发明中,如无特别说明,对于某一基团所做的说明或描述适用于包含这一基团的所有基团,无论单独使用或与其他术语组合使用。例如,对于烷基的说明适用于C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷基等;对于C<sub>1-6</sub>烷基的说明或描述适用于“C<sub>1-6</sub>烷氧基”等,且下述的定义适用于权利要求书及说明书。

[0331] 其中,当某一结构中包含多个以同一符号表示的取代基时,这些取代基的种类可以相同,也可以不相同;例如C<sub>y</sub><sup>B</sup>基团包含2个R<sup>13</sup>取代基,这2个R<sup>13</sup>可以均为甲氧基,也可以一个是甲氧基,另一个是甲基。

[0332] 术语“卤族原子”包括氟、氯、溴、碘。

[0333] 术语“C<sub>m-n</sub>”基团(其中m和n是整数)指示包括终点的范围,表示相应的基团中含m-n个碳原子。例如,C<sub>1-6</sub>烷基表示含1-6个碳原子的烷基,C<sub>2-6</sub>烯基表示含2-6个碳原子的烯基。

[0334] 术语“n元”(其中n是整数)通常描述部分中成环原子的数目,其中成环原子的数目是n。“m-n元”指示包括终点的范围,表示相应的环结构中含m-n个成环原子。例如,哌啶基是6元杂环基的实例,吡唑基是5元杂芳环基的实例。

[0335] 术语“被取代”是指原子或原子的群组形式上置换氢作为连接至另一基团的“取代基”。除非另有说明,否则术语“被取代”是指任何程度的取代,只要允许所述取代。取代基的选择是独立的,并且取代可以在任何化学上可接近的位置。应当理解,在给定原子上的取代受化合价的限制。应当理解,在给定原子上的取代产生化学稳定的分子。单个二价取代基(例如氧代基)可以置换两个氢原子。

[0336] “化合物其余部分”是指完整分子结构中除去所述的“取代基”以外的部分。化合物其余部分通过一个或多个未饱和化合价与取代基连接。化合物其余部分可以包含一个或多个“连接点”,两个及两个以上连接点可以处在同一个原子上,也可以处在不同原子上。

[0337] 术语“烷基”是指直链或支链的饱和烃基基团。烷基为烷烃失去一个氢原子所形成的基团。烷基的实例如:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、1,2,2-三甲基丙基等。

[0338] 术语“烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键的直链或支链的烃基。烯基为烯烃失去一个氢原子所形成的基团。烯基的实例如:乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、(E)-丁-2-烯-1-基、(Z)-丁-2-烯-1-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、1,3-丁二烯-1-基、1,3-丁二烯-2-基等。

[0339] 术语“炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键的直链或支链的烃基。炔基为炔烃失去一个氢原子所形成的基团。炔基的实例如:乙炔基、1-丙炔基、炔丙基、1-丁炔基、丁-2-炔-1-基、丁-3-炔-1-基、丁-3-烯-1-炔基、3-甲基戊-2-烯-4-炔-1-基等。

[0340] 术语“亚烷基”是指烷烃的碳原子上同时失去两个氢原子形成的二价基团,其可以是两个连接价集中在同一个原子上,也可以是两个连接价分别位于两个原子上。其所述的两个连接价可以处在化合物其余部分的同一个原子上,也可以分别处在化合物其余部分的

两个原子上。例如,亚甲基(-CH<sub>2</sub>-或=CH<sub>2</sub>)、1,1-亚乙基(-CH(CH<sub>3</sub>)-或=CH-CH<sub>3</sub>)、1,2-亚乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、2,2-二甲基-丙-1,3-二基等。

[0341] 术语“烷氧基”是指式“-O-烷基”的基团,其中烷基如上文所定义。例如,甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基及正己氧基等。

[0342] 术语“烷硫基”是指式“-S-烷基”的基团,其中烷基如上文所定义。例如,甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、叔丁硫基及正己硫基等。

[0343] 术语“烷基氨基”包括式“-NH-烷基”的基团和式“-N(烷基)<sub>2</sub>”的基团,其中烷基如上文所定义。式“-NH-烷基”的基团例如可以是甲氨基、乙氨基、异丙氨基及正己氨基等;式“-N(烷基)<sub>2</sub>”的基团例如可以是二甲氨基、二乙氨基、甲乙氨基、甲基异丙基氨基及乙基正己基氨基等。

[0344] 术语“烷基亚砷基”是指式“-S(=O)-烷基”的基团,其中烷基如上文所定义。例如,甲基亚砷基、乙基亚砷基、异丙基亚砷基等。

[0345] 术语“烷基砷基”是指式“-S(=O)<sub>2</sub>-烷基”的基团,其中烷基如上文所定义。例如,甲基砷基、乙基砷基、异丙基砷基等。

[0346] 术语“烷基氨基亚磺酰基”包括式“-S(=O)-NH-烷基”的基团和式“-S(=O)-N(烷基)<sub>2</sub>”的基团,其中烷基如上文所定义。式“-S(=O)-NH-烷基”的基团例如可以是甲基氨基亚磺酰基、乙基氨基亚磺酰基、异丙基氨基亚磺酰基、叔丁基氨基亚磺酰基等。式“-S(=O)-N(烷基)<sub>2</sub>”的基团例如可以是二甲基氨基亚磺酰基、二乙基氨基亚磺酰基、甲乙基氨基亚磺酰基、乙基异丁基氨基亚磺酰基等。

[0347] 术语“烷基氨基磺酰基”包括式“-S(=O)<sub>2</sub>-NH-烷基”的基团和式“-S(=O)<sub>2</sub>-N(烷基)<sub>2</sub>”的基团,其中烷基如上文所定义。式“-S(=O)<sub>2</sub>-NH-烷基”的基团例如可以是甲基氨基磺酰基、乙基氨基磺酰基、异丙基氨基磺酰基、叔丁基氨基磺酰基等。式“-S(=O)<sub>2</sub>-NH-烷基”的基团例如可以是二甲基氨基磺酰基、二乙基氨基磺酰基、甲基异丙基氨基磺酰基、乙基叔丁基氨基磺酰基等。

[0348] 术语“羰基”是指式-(C=O)-的基团,其还可以写为-C(O)-。

[0349] 术语“氰基”是指式-C≡N的基团,其还可以写为-CN。

[0350] 术语“羟甲基”是指式-CH<sub>2</sub>OH的基团。

[0351] 术语“氧代基”是指作为二价取代基的氧原子,当连接至碳原子上时形成羰基,或连接至杂原子时形成亚砷或砷,或N-氧化物基团等。在一些实施例中,环烷基和杂环基可任选地由1或2个氧代基取代。

[0352] 术语“亚胺基”或写作“=N-R”,是指作为二价取代基的氨基基团,其中同一个氮原子的两个化合价连接至任选自化合物其余部分的一个原子形成双键,所述氮原子的第三个化合价连接至由上下文定义的R基团。其所述氮原子当连接至碳原子上时形成亚胺、脒或胍等,或连接至杂原子时形成亚砷亚胺等。

[0353] 术语“环烃基”包括单环或多环的脂环烃基和芳香烃基。单环脂环烃基含有一个环,包括环化的烷基和烯基。多环环烃基含有两个或两个以上环,其中至少含有一个脂环烃环(包括环化的烷基和烯基),其他环可以是脂环烃环和/或芳香烃环;其中任一环通过螺环(两个环共用一个成环原子)或桥环(两个环共用两个或两个以上成环原子)方式与至少一个其他环相连接。多环环烃基通过脂环烃环上的成环碳原子与化合物其余部分连接。例

如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基、环己二烯基、二环[3.1.0]己烷基、降冰片基、降蒎烷基、二环[1.1.1]戊基、1H-茛-1-基、2,3-二氢-1H-茛-2-基等。当环烷基包含的任一环都是饱和环时,该环烷基就是饱和环烷基,也称为“环烷基”。

[0354] 环烷基包括“亚环烷基”,即环烷基通过两个化合价分别和化合物其余部分的两个连接点相连接,其所述的两个化合价可以处在亚环烷基的同一个碳原子上,也可以分别处在亚环烷基的两个碳原子上;其所述的两个连接点可以处在化合物其余部分的同一个原子上,也可以分别处在化合物其余部分的两个原子上。例如,1,1-亚环丁基、1,3-亚环丁基等。

[0355] 术语“芳基”是指单环或多环的芳香族烃基团。例如:苯基、萘基等。

[0356] 术语“杂环基”是指具有至少一个选自氧、氮、硫和磷的杂原子环成员的单环或多环基团。多环杂环基含有两个或两个以上环结构,其中至少一个环结构具有至少一个选自氧、氮、硫和磷的杂原子环成员,其他环结构可以具有成环杂原子或不具有成环杂原子;其中任一环通过螺环(两个环共用一个成环原子)或桥环(两个环共用两个或两个以上成环原子)方式与至少一个其他环相连接。杂环基可以通过任选的一个成环碳原子与化合物其余部分连接,也可以通过任选的一个成环杂原子与化合物其余部分连接,条件是所述碳原子或杂原子处于非芳香环上。在一些实施方案中,杂环基中的任一成环碳原子可以被氧代基取代形成羰基。在一些实施方案中,杂环基中的任一成环氮原子可以是N-氧化物。在一些实施方案中,杂环基中的任一成环氮原子可以是季铵离子。

[0357] 杂环基包括芳香杂环基(即“杂芳基”)和“脂杂环基”。

[0358] “杂芳基”是指具有至少一个选自氧、氮和硫的杂原子环成员的单环或多环芳香族杂环。杂芳基可以通过任选的一个碳原子与化合物其余部分连接,也可以通过任选的一个杂原子与化合物其余部分连接,条件是所述碳原子或杂原子的化合价允许。在一些实施方案中,杂芳基部分中的任一成环碳原子可以被氧代基取代形成羰基。在一些实施方案中,杂芳基部分中的任一成环氮原子可以是N-氧化物。在一些实施方案中,杂芳基部分中的任一成环氮原子可以是季铵离子。例如,吡咯基(包括吡咯-1-基、吡咯-2-基和吡咯-3-基)、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡啶-2(1H)-酮-1-基、吡啶-4(1H)-酮-1-基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪-3(2H)-酮-2-基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噁吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、萘啶基、咪唑并[1,2-b]噻唑基、嘌呤基等等。

[0359] “脂杂环基”包括单环或多环脂杂环基。单环脂杂环基可以不包含成环双键,或者含有一个或多个成环双键。多环脂杂环基中至少含有一个脂环结构,其他环可以是脂环或芳香族环;多环脂杂环基中的任一环结构可以不包含成环双键,或含有一个或多个成环双键。例如:氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、2-氧代噁唑烷基、哌啶基、3-氧代哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氮杂环庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、1,2,3,4-四氢喹啉基等。

[0360] 杂环基包括亚杂环基,即杂环基通过两个化合价分别和化合物其余部分的两个连接点相连接,其所述的两个化合价可以处在亚杂环基的同一个成环原子上,也可以分别处在亚杂环基的两个成环原子上;其所述的两个连接点可以处在化合物其余部分的同一个原子上,也可以分别处在化合物其余部分两个原子上。例如,1,1-(3-氧杂亚环丁烷基)、1,3-(2-氮杂亚环戊烷基)等。

[0361] 术语“异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体。本发明所述化合物的“立体异构体”是指所有立体异构体。例如,当所述化合物存在不对称碳原子时,会产生对映异构体和非对映异构体;当所述化合物存在碳碳双键、碳氮双键或环结构时,会产生顺反异构体。除非另外指明,本发明所述化合物包括其所有异构体,如光学活性异构体、几何异构体、旋转异构体、互变异构体、能稳定存在的构象异构体等;并且可以以异构体的混合物或分离的异构体形式存在。

[0362] 从无光学活性的起始材料制备光学活性的产物的方法是本领域已知的,例如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成。

[0363] 化合物的外消旋混合物的拆分可以通过本领域已知的许多方法中的任何一种实施。一种方法包括使用作为光学活性的成盐有机酸的手性拆分酸的分级重结晶。用于分级重结晶的适宜拆分剂可以是光学活性酸,例如D-酒石酸、L-酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、-樟脑磺酸等;其他用于分级重结晶的适宜拆分剂包括,例如立体异构纯形式的-甲基苄基胺、2-苯基甘氨酸、环己基乙胺等。

[0364] 外消旋混合物的拆分方法还包括,例如可通过与适当的光学活性物质(例如手性醇或莫氏(Mosher's)酰氯)反应转换为非对映异构体,分离非对映异构体并转化(如水解)为相对应的单一的光学异构体来实施。例如,通过在填充有光学活性拆分剂的色谱柱上洗脱来实施。适宜的色谱柱和洗脱溶剂组成可由本领域技术人员确定。

[0365] 术语“同位素标记物”是指一个或多个组成原子被其特定同位素原子取代的本发明化合物。例如,本发明的化合物中的同位素可包括H、C、N、O、F、P、S、Cl及I等元素的各种同位素,如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{30}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{S}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 和 $^{125}\text{I}$ 等。本发明包括所定义的各种被同位素标记的化合物。例如其中存在放射性同位素(诸如 $^3\text{H}$ 及 $^{14}\text{C}$ )的那些化合物,或其中存在非放射性同位素(诸如 $^2\text{H}$ 及 $^{13}\text{C}$ )的那些化合物。此类被同位素标记的化合物适用于代谢研究(使用 $^{14}\text{C}$ );反应动力学研究(使用例如 $^2\text{H}$ 或 $^3\text{H}$ );检测或成像技术,诸如正电子发射断层摄影法(PET)或单光子放射计算机断层摄影法(SPECT),包括药物或底物组织分布分析;或适用于患者的放射性治疗等。

[0366] 具体而言, $^{18}\text{F}$ 化合物可能尤其合乎PET或SPECT研究的需要。被同位素标记的式(I)化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过所附实施例及制备中所描述的那些方法类似的方法,使用适当的被同位素标记的试剂替代先前所采用的未被标记的试剂来制备。

[0367] 此外,用较重的同位素,尤其氘(即 $^2\text{H}$ 或D)取代可得到由较大代谢稳定性产生的某些治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量需求减少或治疗指数改良,并且因此在一些情况下可能是优选的。

[0368] 术语“药学上可接受的”是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

[0369] “药学上可接受的盐”是指保留本发明化合物的生物学效用及特性且通常在生物学上或其他方面没有不希望的作用的盐。在许多情况下,本发明的化合物能够借助氨基和/或羧基或其类似基团的存在而形成酸加成盐和/或碱加成盐。

[0370] 可药用的酸加成盐可以用无机酸和有机酸来形成。无机酸包括例如(但不限于)盐

酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。有机酸包括例如(但不限于)乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、丙二酸、丁二酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲基磺酸、乙基磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、乙二磺酸、磺基水杨酸、天冬氨酸、谷氨酸等。

[0371] 可药用的碱加成盐可以用无机碱及有机碱来形成。无机碱包括例如(但不限于)钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌及铜的碱性化合物;尤其适合的盐包括铵盐、钾盐、钠盐、钙盐及镁盐。有机碱包括伯胺、仲胺及叔胺,被取代的胺包括天然存在的被取代胺,环胺,碱离子交换树脂等;例如(但不限于)异丙胺、苄胺、胆碱、二乙醇胺、二乙胺、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、葡甲胺、哌嗪及氨基丁三醇等。

[0372] 所有化合物和其药学上可接受的盐可以与其他物质(例如溶剂,包括水和其他溶剂等)一起发现(例如水合物和溶剂化物)或者可以被分离。当呈固体状态时,本文所述的化合物和其盐可以以各种形式存在,包括水合物和溶剂化物。本文所述的化合物和其盐的水合物和溶剂化物包括其中的水和溶剂可被同位素取代的那些水合物和溶剂化物,例如D<sub>2</sub>O、甲醇-d<sub>3</sub>、甲醇-d<sub>4</sub>、丙酮-d<sub>6</sub>、DMSO-d<sub>6</sub>。水合物和溶剂化物的存在可由本领域技术人员使用诸如核磁共振(NMR)等手段鉴别。

[0373] 术语“多晶型物”是指以不同的晶格形式存在的,和以无定形形式存在的本发明化合物。本发明化合物和其盐的多晶型物还包括各种晶格形式的混合物,以及一种或若干种晶格形式与无定形形式的混合物。多晶型物的存在可由本领域技术人员使用诸如X-射线衍射等手段鉴别。

[0374] 因此除非另有明确说明,否则本说明书中提到的化合物和其盐应理解为涵盖化合物的任何固态形式。

[0375] 术语“活性代谢物”是指在化合物代谢时形成的该化合物的具有活性的衍生物。

[0376] “药学上可接受的前药”是指本发明化合物的任何药学上可接受酯、酯的盐、酰胺或其它衍生物,其在向受体施用后能够直接或间接地提供本发明化合物或其具有药学活性的代谢物或残基。特别优选的衍生物或前药是在施用于患者时可以提高本申请化合物生物利用度的那些化合物(例如,可以使口服的化合物更易于被吸收到血液中),或者促进母体化合物向生物器官或作用位点递送的那些化合物。

[0377] 术语“药物组合物”是指任选的混合有至少一种药学上可接受的化学成分或试剂的生物活性化合物,所述药学上可接受的化学成分或试剂即为“载体”,其有助于将化合物引入到细胞或组织中,包括但不限于稳定剂、稀释剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂。药物组合物包括但不限于以下形式:片剂、丸剂、散剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂(固体或溶于液体溶媒)、软膏剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、透皮贴剂、无菌注射溶液和无菌包装粉末等。

[0378] 术语“药学上可接受的载体”包括如本领域技术人员已知的任何及所有溶剂、分散介质、包衣、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如抗菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延缓剂、盐、防腐剂、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、染料等及其组合。除非任何常规载体与活性成分不兼容,否则涵盖其在治疗或药物组合物中的用途。

[0379] “治疗有效量”是指诱发个体的生物学或医学响应的本发明的化合物的量,所述响应例如降低或抑制酶或蛋白质活性或改善症状、缓解病状、减缓或延缓疾病进展或预防疾病等。

[0380] “个体”或“患者”是指患有疾病、病症或病况等的个体,包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实施例包括但不限于哺乳纲的任何成员:人;非人的灵长类动物(例如黑猩猩和其它猿类和猴);家畜,例如牛、马、绵羊、山羊、猪;其他家养动物,例如兔、狗和猫;实验室动物,包括啮齿类动物,例如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳动物的实施例包括但不限于鸟类和鱼类等。

[0381] 合成

[0382] 本发明化合物及其盐可以使用已知的有机合成技术制备并且可以根据许多可能的合成途径(例如下文方案中的那些)中的任一种制备。

[0383] 用于制备本发明化合物的反应可以在适宜溶剂中实施。适宜溶剂可以在实施反应的温度(例如可以从溶剂的冷冻温度至溶剂的沸点温度范围内的温度)下与起始材料(反应物)、中间体或产物大体上不反应。给定的反应可以在一种溶剂或多种溶剂的混合物中实施。根据特定反应步骤,本领域技术人员可以选择用于特定反应步骤的适宜溶剂。

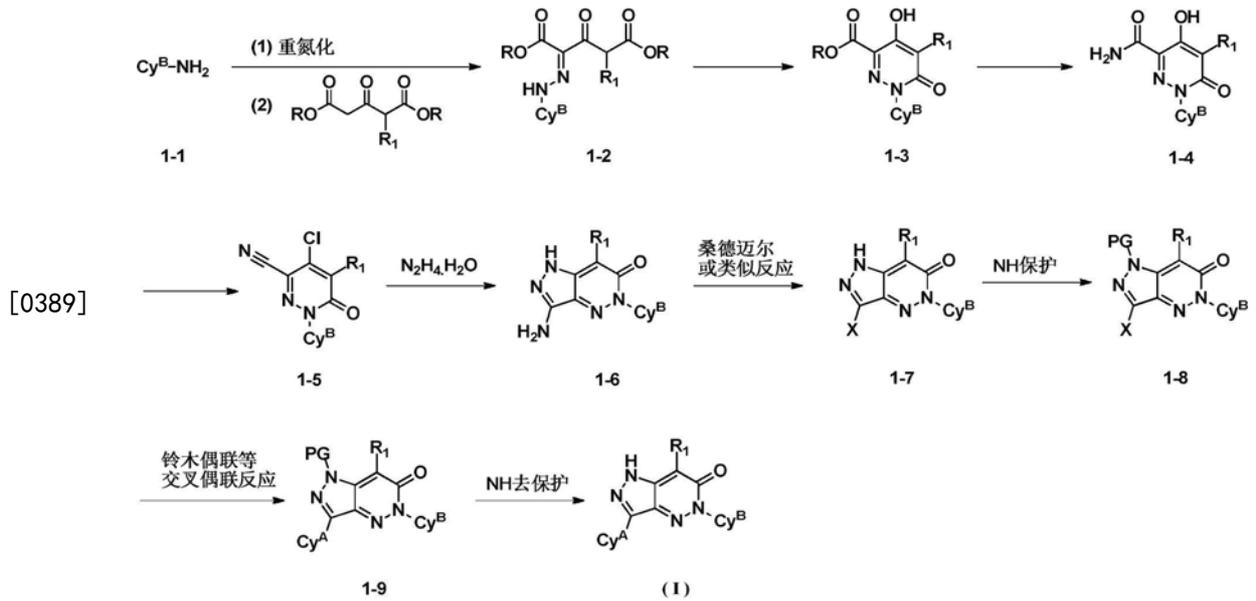
[0384] 本发明化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和去保护。本领域技术人员可以容易地确定对保护和去保护的需要以及适当的保护基团的选择。

[0385] 下文方案提供了与制备本发明化合物有关的一般指导。本领域技术人员将理解,可以使用有机化学的一般知识来修改或优化方案中所示的方法以制备本发明的各种化合物。

[0386] 式(I)化合物可以根据如下文方案中所阐释的方法制备。

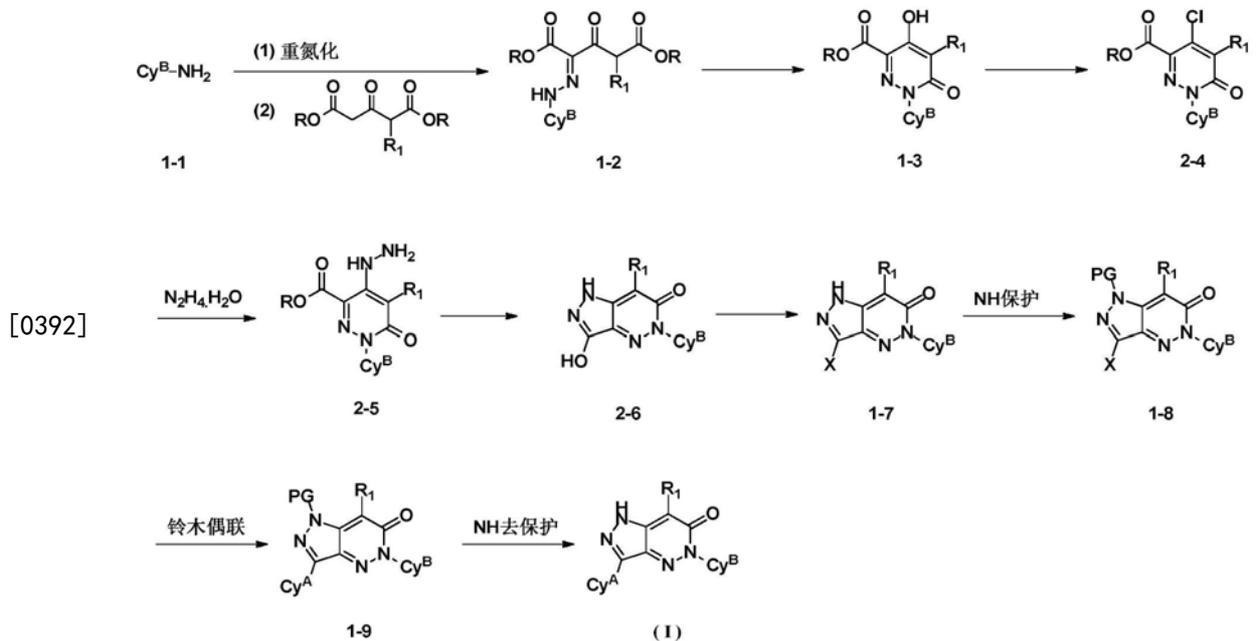
[0387] 可以使用如方案1所阐述的方法制备各种式(I)化合物。在方案1所展示的方法中,式1-1化合物通过重氮化以及偶联反应形成式1-2化合物。式1-2化合物通过关环反应(例如热关环,以及酸或碱催化的关环反应)形成式1-3化合物。式1-3化合物通过酰胺化形成式1-4化合物。式1-4化合物通过氯代及脱水反应(例如在三氯氧磷存在下氯代并脱水)形成式1-5化合物。式1-5化合物通过与胍(或水合胍)缩合关环形成式1-6化合物。式1-6化合物经过桑德迈尔(Sandmeyer)反应或类似反应形成卤代(例如氯代、溴代或碘代)的式1-7化合物。选用适宜的保护基保护吡啶的NH基团形成式1-8化合物。式1-8化合物通过各种交叉偶联反应(例如铃木(Suzuki)反应、施蒂勒(Stille)反应等)形成式1-9化合物。最后经过去保护形成式(I)化合物。通过选择适宜的催化剂(例如SPhos-Pd-G2),式1-7化合物可以直接通过各种交叉偶联反应(例如铃木(Suzuki)反应、施蒂勒(Stille)反应等)形成所需式(I)化合物。

[0388] 方案1



[0390] 或者,可以使用如方案2所阐述的方法制备各种式(I)化合物。在方案2所展示的方法中,首先,式1-1化合物通过与方案1所展示的相同的方法形成式1-3化合物。式1-3化合物通过氯代反应形成式2-4化合物。式2-4化合物通过与肼(或水合肼)缩合形成式2-5化合物。然后式2-5化合物通过关环反应(例如热关环,以及酸或碱催化的关环反应)形成式2-6化合物。式2-6化合物通过卤代反应(例如氯代、溴代等)形成式1-7化合物。式1-7化合物可以通过如方案1所展示的方式形成所需的式(I)化合物。

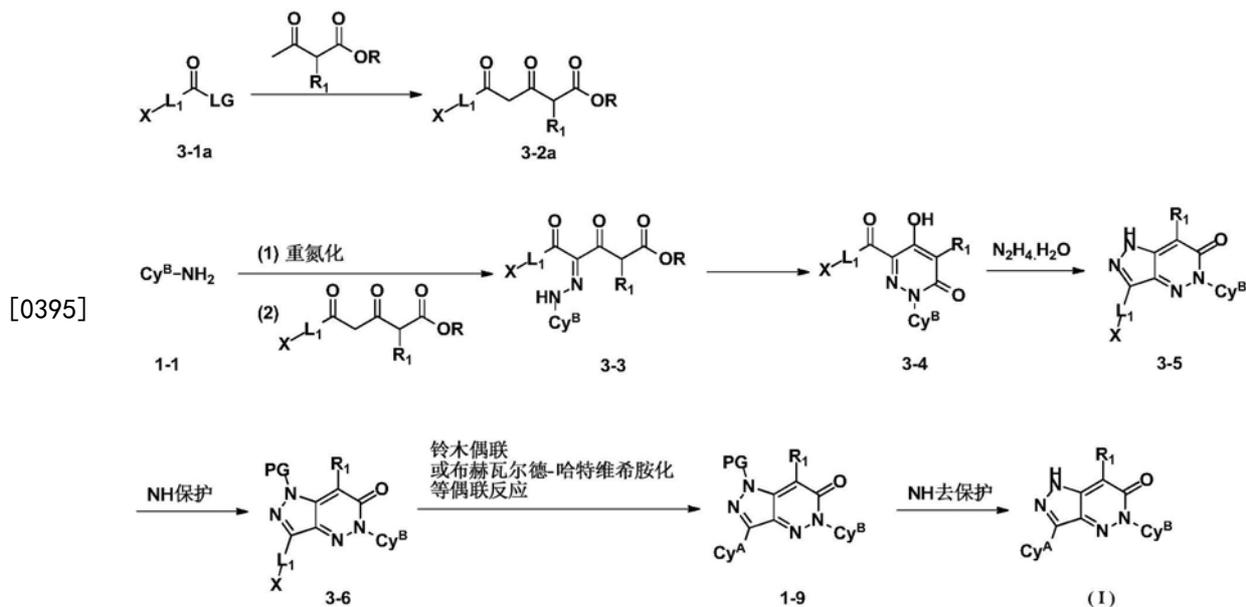
[0391] 方案2



[0393] 或者,可以使用如方案3所阐述的方法制备各种式(I)化合物。在方案3所展示的方法中,羧酸衍生物式3-1a化合物(其中X为卤素或类卤素,例如溴、碘等;L1为芳环或杂芳环;LG为离去基团例如卤素、烷氧基、-N(Me)OMe等)通过缩合形成式3-2a化合物。式1-1化合物通过重氮化以及与式3-2a化合物偶联形成式3-3化合物。式3-3化合物通过关环反应生成式3-4化合物。式3-4化合物通过与肼(或水合肼)缩合形成式3-5化合物。式3-5化合物通过选

用适宜的保护基保护吡唑的NH基团形成式3-6化合物。式3-6化合物中卤素或类卤素通过各种交叉偶联反应(例如铃木(Suzuki)反应、施蒂勒(Stille)反应、布赫瓦尔德-哈特维希胺化(Buchwald-Hartwig amination)等偶联反应)形成式1-9化合物。最后经过去保护形成式(I)化合物。通过选择适宜的催化剂,式3-5化合物可以直接通过各种交叉偶联反应(例如铃木(Suzuki)反应、施蒂勒(Stille)反应、布赫瓦尔德-哈特维希胺化(Buchwald-Hartwig amination)等偶联反应)形成所需式(I)化合物。

[0394] 方案3



[0396] 除非另外指明或明显与上下文矛盾,否则本说明书中所描述的所有方法皆可以任何适合的顺序进行。使用本说明书所提供的任何及所有实例或示例性语言(例如“诸如”)仅用于更好地阐明本发明,且并不对另外所主张的本发明的范围造成限制。

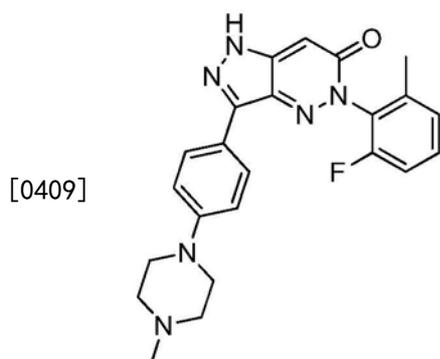
[0397] 以下,结合具体实施例对本发明一实施方式的式(I)化合物的制备及性能做进一步说明。其中,所使用的起始原料为已知的并且可以在市场上买到,或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

[0398] 在无特殊说明的情况下,实施例的所有反应均在连续的磁力搅拌下进行,反应温度单位为摄氏度。

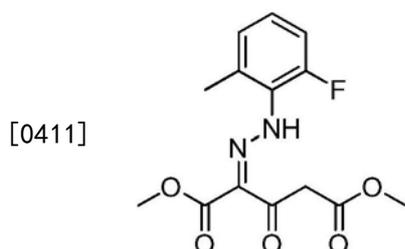
[0399] 可以根据本领域已知的任何适宜方法监测反应,例如核磁共振谱(NMR)、红外光谱(IR)、分光光度法(如紫外-可见光谱)、液质联用(LC-MS)、质谱法、高效液相色谱法、薄层色谱法(或称薄层层析法)等。产物可以通过本领域已知的任何适宜方法纯化,例如柱层析(正相或反相)、制备型薄层层析、打浆、重结晶等。正相柱层析通常使用青岛海洋100~200目硅胶为载体。薄层层析(TLC)使用Merck公司的Silica gel 60F254硅胶板,制备型薄层层析(pre-TLC)使用安徽良臣硅源GF254制备硅胶板。

[0400] 本发明实施例的化合物结构是通过核磁共振谱(NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。核磁共振谱通过Bruker AVANCE-400核磁共振仪测定,测定溶剂通常为氘代二甲基亚砷(DMSO- $d_6$ )或氘代氯仿( $\text{CDCl}_3$ )。NMR化学位移( $\delta$ )以百万分之一(ppm)的单位给出,内标物为四甲基硅烷(TMS)。液质联用色谱通过Agilent 1100系列液相色谱仪和Bruker HCT-Ultra离子阱质谱仪测定。

- [0401] 缩写表
- [0402] BINAP 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦
- [0403] Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 三(二亚苄基丙酮)二钯
- [0404] Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯
- [0405] Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯-二氯甲烷加合物
- [0406] SPhos-Pd-G2 氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)
- [0407] 实施例1
- [0408] 化合物1:5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



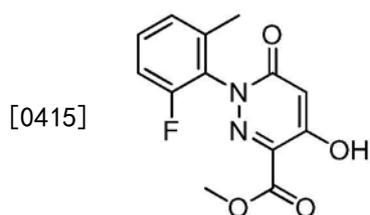
- [0410] 步骤1:2-(2-(2-氟-6-甲基苯基)胍基)-3-氧代戊二酸二甲酯的制备



[0412] 向装有2-氟-6-甲基苯胺(5.0g,40mmol)的三口瓶中加入盐酸(4M,54mL),降温至0℃,缓慢滴加亚硝酸钠(2.8g,40mmol)的水溶液(30mL)并保持反应液温度在5-10℃。滴加完毕,在5-10℃下继续搅拌2小时,然后在常温下将其快速加入剧烈搅拌的溶有3-氧代戊二酸二甲酯(7.0g,40mmol)和乙酸钠(21.0g,264mmol)的乙醇(30mL)和水(60mL)的混合溶液中,产物析出。反应混合物继续在常温下搅拌2小时,抽滤。滤饼干燥得到黄色固体2-(2-(2-氟-6-甲基苯基)胍基)-3-氧代戊二酸二甲酯粗品(6.0g)。该粗品直接用于下一步反应。

[0413] ESI-MS: $m/z=310.9$  ( $[M+H]^+$ )。

- [0414] 步骤2:1-(2-氟-6-甲基苯基)-4-羟基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备

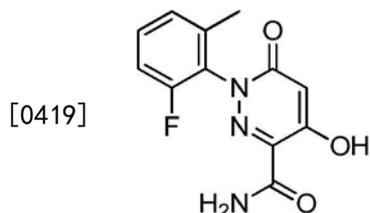


- [0416] 将2-(2-(2-氟-6-甲基苯基)胍基)-3-氧代戊二酸二甲酯(6.0g,19mmol)溶于二氯

苯(100mL),封管加热至回流。加热4小时后,将反应液冷却至室温,滴加环己烷(300mL),产物结晶析出,抽滤。滤饼干燥得到棕色固体1-(2-氟-6-甲基苯基)-4-羟基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯(2.0g,7.2mmol),收率37%。

[0417] ESI-MS: $m/z=279.1$  ( $[M+H]^+$ )。

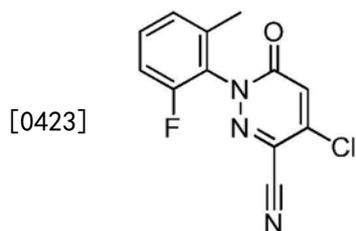
[0418] 步骤3:1-(2-氟-6-甲基苯基)-4-羟基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺的制备



[0420] 将1-(2-氟-6-甲基苯基)-4-羟基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯(2.0g,7.2mmol)溶于氨的甲醇溶液(7N,20mL),封管加热至回流过夜。将反应液冷却至室温,浓缩至干得到1-(2-氟-6-甲基苯基)-4-羟基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺油状粗品(1.6g)。该粗品直接用于下一步反应。

[0421] ESI-MS: $m/z=264.1$  ( $[M+H]^+$ )。

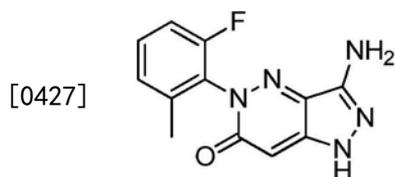
[0422] 步骤4:4-氯-1-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲腈的制备



[0424] 将4-氯-1-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲腈(1.6g)溶于乙腈(16mL),加入三氯氧磷(8mL),加热至回流,反应过夜。将反应混合液倒入冰中并搅拌1小时,用乙酸乙酯萃取三次(30mL×3)。合并有机相,干燥,过滤,浓缩至干。残余物经柱层析(石油醚/乙酸乙酯:20/1至10/1)纯化得到白色固体4-氯-1-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲腈(800mg,3.04mmol),两步收率50%。

[0425] ESI-MS: $m/z=264.0$  ( $[M+H]^+$ )。

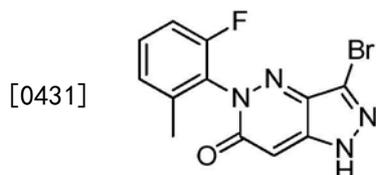
[0426] 步骤5:3-氨基-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



[0428] 将4-氯-1-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲腈(800mg,3.04mmol)溶于乙醇(8mL),加入98%水合肼(760mg,15mmol)。封管加热至100℃过夜。将反应液冷却至室温,产物析出,过滤。滤饼干燥得到红色固体3-氨基-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮(600mg,2.3mmol)。收率75%。

[0429] ESI-MS: $m/z=260.1$  ( $[M+H]^+$ )。

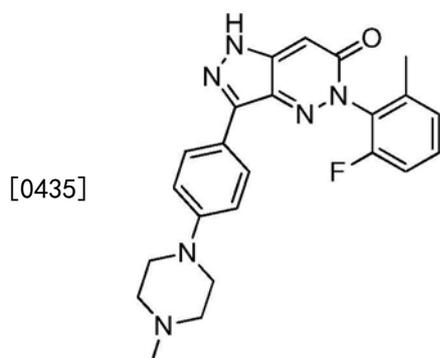
[0430] 步骤6:3-溴-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



[0432] 将3-氨基-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啶-6(5H)-酮(600mg, 2.3mmol)溶于乙腈(12mL),在0℃下滴加亚硝酸叔丁酯(240mg)。反应液在0℃下搅拌10分钟,加入溴化铜(510mg),继续搅拌20分钟。将反应液倒入水中(20mL),过滤。滤液用乙酸乙酯萃取三次(20mL×3),合并有机相。有机相用盐水洗涤,干燥,过滤,浓缩得到3-溴-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啶-6(5H)-酮粗品(400mg)。该粗品直接用于下一步反应。

[0433] ESI-MS: $m/z=323.0$  ( $[M+H]^+$ )。

[0434] 步骤7:化合物1的制备



[0436] 向单口瓶中加入3-溴-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啶-6(5H)-酮粗品(400mg,1.24mmol)、(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硼酸频那醇酯(376mg,1.24mmol)、碳酸钾(340mg,2.48mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM(108mg,0.147mmol)、1,4-二氧六环(2mL)和水(2mL)。混合物在氮气保护下加热至80℃,搅拌3小时。将反应液冷却至室温,浓缩。残余物经制备液相色谱(pre-HPLC)纯化得到棕色固体化合物1(三氟乙酸盐,5.3mg,0.010mmol)。

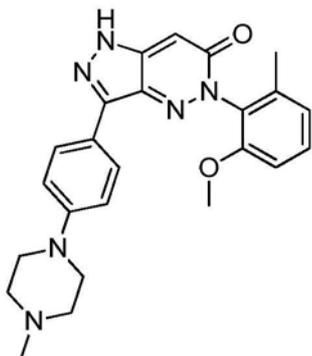
[0437] ESI-MS: $m/z=419.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0438] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.91(s,1H),9.65(s,1H),8.01(d,J=8.8Hz,2H),7.52-7.46(m,1H),7.30(t,J=7.8Hz,2H),7.13(d,J=9.2Hz,1H),6.71(s,1H),3.96-3.92(m,2H),3.55-3.52(m,2H),3.18-3.10(m,2H),3.04-2.98(m,2H),2.85(s,3H),2.10(s,3H)。

[0439] 实施例2

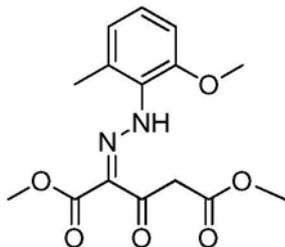
[0440] 化合物2:5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啶-6(5H)-酮的制备

[0441]



[0442] 步骤1:2-(2-(2-甲氧基-6-甲基苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯的制备

[0443]

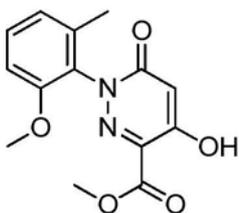


[0444] 此化合物根据实施例1(步骤1)中所述程序,使用2-甲氧基-6-甲基苯胺替代2-氟-6-甲基苯胺作为起始原料制备。收率79%。

[0445] ESI-MS: $m/z=323.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0446] 步骤2:4-羟基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备

[0447]

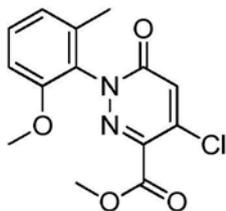


[0448] 此化合物根据实施例1(步骤2)中所述程序,使用2-(2-(2-(2-甲氧基-6-甲基苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯替代2-(2-(2-氟-6-甲基苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯作为起始原料制备。收率83%。

[0449] ESI-MS: $m/z=291.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0450] 步骤3:4-氯-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备

[0451]

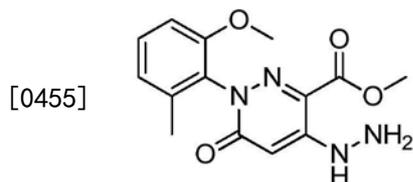


[0452] 将4-羟基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯(3.12g, 10.8mmol)加入三氯氧磷(15mL)中,在氮气保护下加热至100℃,搅拌14小时,反应完毕。将反应液降至室温,浓缩至干,残余物经柱层析(石油醚/乙酸乙酯:3/1)纯化得到橙色固体4-氯-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯(2.39g,

7.74mmol)。收率72%。

[0453] ESI-MS: $m/z=309.1$  ( $[M+H]^+$ )。

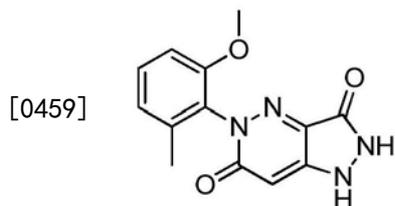
[0454] 步骤4:4-胍基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备



[0456] 将4-氯-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯(2.39g, 7.74mmol)、水合肼(1.45g, 23.2mmol)和二异丙基乙胺(3.84mL, 23.2mmol)加入无水乙醇(24mL),在氮气保护下加热至80℃搅拌2小时,反应完毕。将反应液冷却至0℃,固体析出,过滤。滤饼用冷的无水乙醇(约0℃)淋洗,真空干燥得到黄色固体4-胍基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯(2.06g, 6.77mmol)。产率88%。

[0457] ESI-MS: $m/z=305.2$  ( $[M+H]^+$ )。

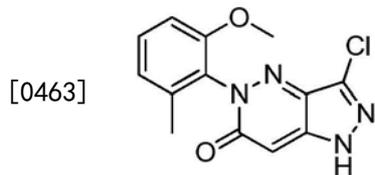
[0458] 步骤5:5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮的制备



[0460] 将4-胍基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯(2.06g, 6.78mmol)、冰乙酸(2.33mL, 40.7mmol)和二异丙基乙胺(5.60mL, 33.9mmol)加入正丁醇(20mL),在氮气保护下加热至120℃搅拌15小时,反应完毕。将反应液降至室温,浓缩至干。残余物经柱层析(二氯甲烷/甲醇:40/1至8/1)纯化得到红棕色固体5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮(1.67g, 6.14mmol)。收率90%。

[0461] ESI-MS: $m/z=273.1$  ( $[M+H]^+$ )。

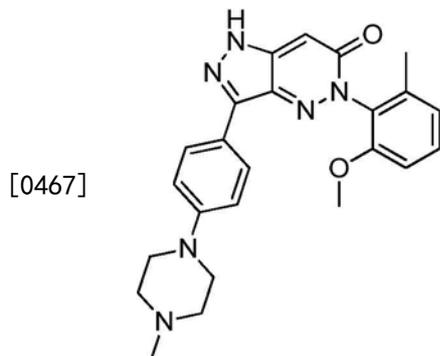
[0462] 步骤6:3-氯-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



[0464] 将5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1,2-二氢-3H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(5H)-二酮(200mg, 0.74mmol)、三氯氧磷(334uL, 3.67mmol)和苄基三甲基氯化铵(136mg, 0.74mmol)加入乙腈(100mL),在氮气保护下加热至70℃搅拌18小时,反应完毕。将反应液降至室温,浓缩至干,残余物经薄层色谱纯化(二氯甲烷/甲醇:20/1)得到黄色固体3-氯-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮(95mg, 0.33mmol)。产率44%。

[0465] ESI-MS: $m/z=291.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0466] 步骤7:化合物2的制备



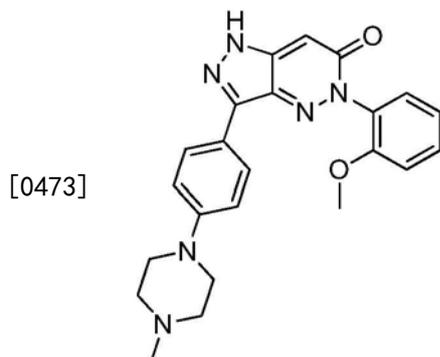
[0468] 将3-氯-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1,5-二氢-6H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-酮 (50mg, 0.17mmol)、4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯硼酸 (76mg, 0.34mmol), SPhos-Pd-G2 (10mg, 0.014mmol) 和磷酸钾 (110mg, 0.52mmol) 加入1,4-二氧六环 (4mL) 和水 (1mL) 的混合溶液, 在氮气保护下加热至100℃搅拌14小时, 反应完毕。将反应液降至室温, 浓缩至干。残余物经薄层色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇:20/1) 得到粗品, 粗品在冰浴下用甲醇 (1mL) 打浆得到黄色固体化合物2 (61mg, 0.14mmol)。收率82%。

[0469] ESI-MS:  $m/z = 431.2$  ( $[M+H]^+$ )。

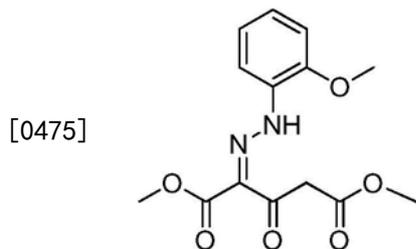
[0470]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.71 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.39 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.10-6.96 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.24-3.16 (m, 4H), 2.47-2.37 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。

[0471] 实施例3.

[0472] 化合物3: 5-(2-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮



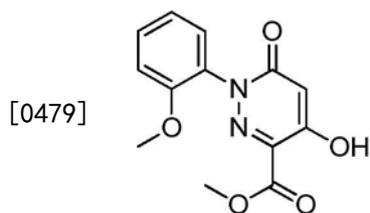
[0474] 步骤1: 2-(2-(2-(2-甲氧基苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯)的制备



[0476] 此化合物根据实施例2 (步骤1) 中所述程序, 使用2-甲氧基苯胺替代2-甲氧基-6-甲基苯胺作为起始原料制备。

[0477] ESI-MS: $m/z=309.3$  ( $[M+H]^+$ )。

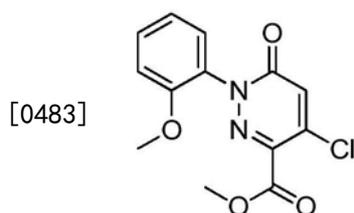
[0478] 步骤2:4-羟基-1-(2-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备



[0480] 此化合物根据实施例2(步骤2)中所述程序,使用2-(2-(2-(2-甲氧基苯基)胍基)-3-氧代戊二酸二甲酯替代2-(2-(2-(2-甲氧基-6-甲基苯基)胍基)-3-氧代戊二酸二甲酯作为起始原料制备。两步收率51%。

[0481] ESI-MS: $m/z=277.2$  ( $[M+H]^+$ )。

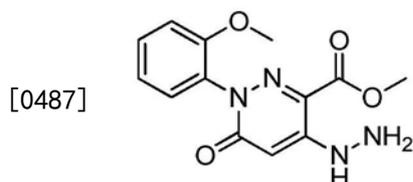
[0482] 步骤3:4-氯-1-(2-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备



[0484] 此化合物根据实施例2(步骤3)中所述程序,使用4-羟基-1-(2-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯替代4-羟基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。收率73%。

[0485] ESI-MS: $m/z=295.2$  ( $[M+H]^+$ )。

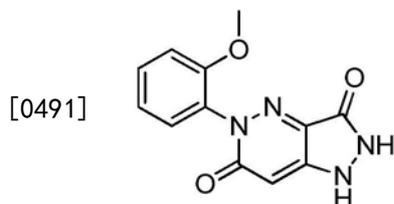
[0486] 步骤4:4-胍基-1-(2-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备



[0488] 此化合物根据实施例2(步骤4)中所述程序,使用4-氯-1-(2-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯替代4-氯-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。

[0489] ESI-MS: $m/z=291.2$  ( $[M+H]^+$ )。

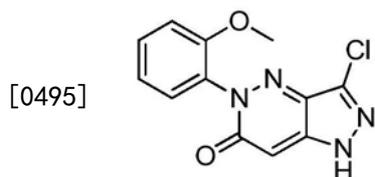
[0490] 步骤5:5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮的制备



[0492] 此化合物根据实施例2(步骤5)中所述程序,使用4-胍基-1-(2-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯替代4-胍基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。两步收率64%。

[0493] ESI-MS: $m/z=259.2$  ( $[M+H]^+$ )。

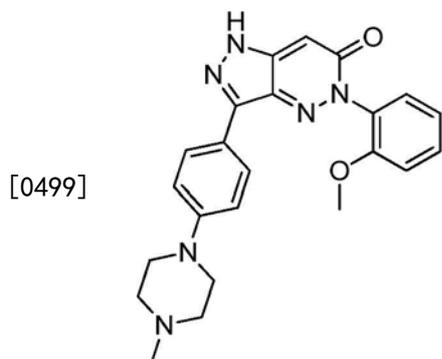
[0494] 步骤6:3-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



[0496] 此化合物根据实施例2(步骤6)中所述程序,使用5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮酯替代5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮作为起始原料制备。收率23%。

[0497] ESI-MS: $m/z=277.1$  ( $[M+H]^+$ )。

[0498] 步骤7:化合物3的制备



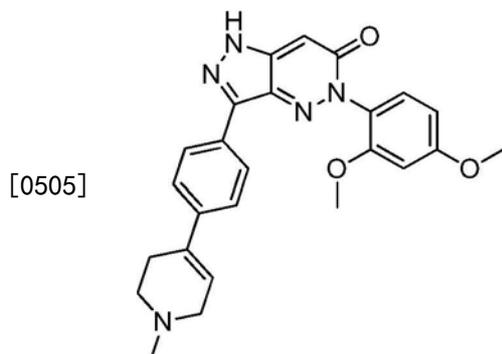
[0500] 此化合物根据实施例2(步骤7)中所述程序,使用3-氯-5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮酯替代3-氯-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮作为起始原料制备。收率39%。

[0501] ESI-MS: $m/z=417.3$  ( $[M+H]^+$ )。

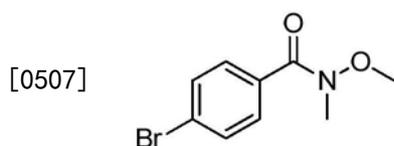
[0502]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.68 (s, 1H), 7.97 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.41 (dd,  $J=7.7, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (dd,  $J=8.4, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (td,  $J=7.6, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.02 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 6.55 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.24-3.17 (m, 4H), 2.46-2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。

[0503] 实施例4

[0504] 化合物4:5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮



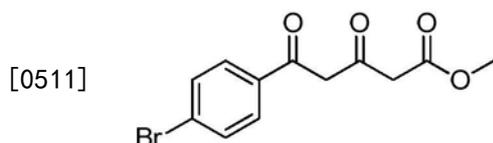
[0506] 步骤1:4-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺的制备



[0508] 4-溴苯甲酰氯 (5.0g, 22.8mmol) 溶于二氯甲烷 (50mL), 在氮气保护下置于冰浴中冷却。先后加入N,0-二甲基羟胺盐酸盐 (2.667g, 27.34mmol) 和三乙胺 (6.32mL, 45.6mmol), 加毕自然升至室温, 继续搅拌2小时, 反应完毕。加入稀盐酸 (0.1M, 100mL) 淬灭反应, 反应液用二氯甲烷萃取三次 (100mL×3), 合并有机相, 用盐水洗涤, 干燥, 过滤。滤液减压浓缩至干, 得到黄色油状物4-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (5.46g, 22.4mmol)。收率98%。

[0509] ESI-MS:  $m/z = 244.0$  ( $[M+H]^+$ )。

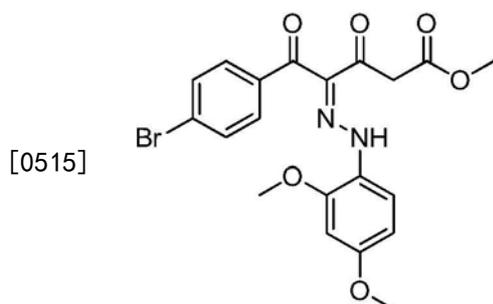
[0510] 步骤2: 5-(4-溴苯基)-3,5-二氧代戊酸甲酯的制备



[0512] 氮气保护下, 将氢化钠 (360mg, 9.01mmol) 加入干燥四氢呋喃 (20mL), 并置于冰浴中。搅拌下滴加乙酰乙酸甲酯 (951mg, 8.19mmol), 滴加完毕后保温搅拌0.5小时。将反应瓶移入干冰-丙酮浴, 降温至 $-70^{\circ}\text{C}$ , 滴加正丁基锂的己烷溶液 (2.5M, 3.3mL, 8.2mmol), 滴加完毕后保温搅拌10分钟。然后滴加4-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (2.00g, 8.19mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液, 滴加完毕后保温搅拌1小时。将反应升温至 $0^{\circ}\text{C}$ , 加入饱和氯化铵溶液 (100mL) 淬灭, 反应液用乙酸乙酯 (100mL×2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯: 10/1) 纯化得到黄色油状5-(4-溴苯基)-3,5-二氧代戊酸甲酯 (1.346g, 4.5mmol)。收率54%。

[0513] ESI-MS:  $m/z = 299.0$  ( $[M+H]^+$ )。

[0514] 步骤3: 5-(4-溴苯基)-4-(2-(2,4-二甲氧基苯基)肼基)-3,5-二氧代戊酸甲酯的制备

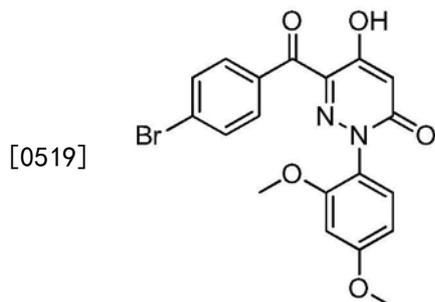


[0516] 将2,4-二甲氧基苯胺 (200mg, 1.31mmol) 与水 (1.6mL) 混合, 在冰浴中搅拌并依次滴加浓盐酸 (0.8mL) 和亚硝酸钠 (90mg, 1.31mmol) 水溶液 (1.2mL), 滴加完毕后保温搅拌0.5小时得到重氮盐溶液。将5-(4-溴苯基)-3,5-二氧代戊酸甲酯 (391mg, 1.31mmol) 和醋酸钠 (643mg, 7.83mmol) 溶于无水乙醇 (1.2mL) 和水 (2.4mL) 的混合溶液中, 滴加上述重氮盐溶液。滴加完毕后室温搅拌2小时, 反应完毕。反应液用二氯甲烷 (20mL×3) 萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 残余物经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯: 10/1至1/8) 纯化得到橙色固体5-(4-溴苯基)-4-(2-(2,4-二甲氧基苯基)肼基)-3,5-二氧代戊酸甲酯 (325mg,

0.70mmol)。收率54%。

[0517] ESI-MS: $m/z=463.1$  ( $[M+H]^+$ )。

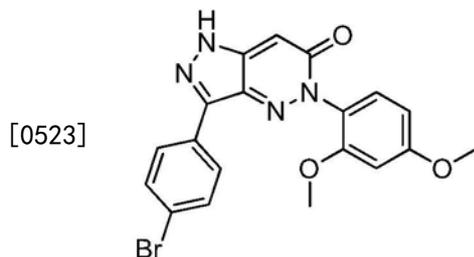
[0518] 步骤4:6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2,4-二甲氧基苯基)-5-羟基吡嗪-3(2H)-酮的制备



[0520] 将5-(4-溴苯基)-4-(2-(2,4-二甲氧基苯基)肼基亚甲基)-3,5-二氧戊酸甲酯(100mg,0.22mmol)溶于邻二氯苯(2mL),在氮气保护下加热至175℃搅拌5小时,反应完毕。将反应液降至室温,加入乙酸乙酯(10mL)稀释,饱和碳酸氢钠溶液萃取三次(10mL×3),合并水相。水相用饱和柠檬酸溶液调节pH值至4-5,用乙酸乙酯萃取两次(20mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤。滤液减压浓缩至干,得到黄色固体6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2,4-二甲氧基苯基)-5-羟基吡嗪-3(2H)-酮(67mg,0.16mmol)。收率72%。

[0521] ESI-MS: $m/z=431.1$  ( $[M+H]^+$ )。

[0522] 步骤5:3-(4-溴苯基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-6(5H)-酮的制备

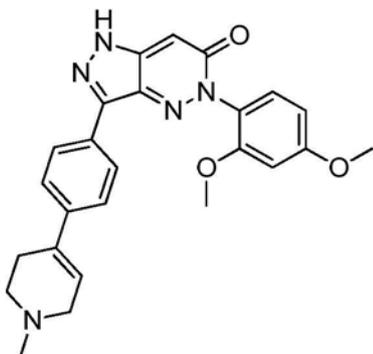


[0524] 将6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2,4-二甲氧基苯基)-5-羟基吡嗪-3(2H)-酮(47mg,0.11mmol)溶于正丁醇(2mL),加入冰乙酸(31μL,0.55mmol)和水合肼(33μL,0.55mmol),在氮气保护下加热至120℃,搅拌15小时,反应完毕。将反应液冷却至室温,析出固体,过滤。滤饼真空干燥得到黄色固体3-(4-溴苯基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-6(5H)-酮(27mg,0.063mmol)。收率58%。

[0525] ESI-MS: $m/z=427.1$  ( $[M+H]^+$ )。

[0526] 步骤6:化合物4的制备

[0527]



[0528] 将3-(4-溴苯基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-6(5H)-酮(10.0mg, 0.023mmol)、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(10.4mg, 0.047mmol)、SPhos-Pd-G2(1.7mg, 0.002mmol)和磷酸钾(14.9mg, 0.070mmol)加入1,4-二氧六环(1.6mL)和水(0.4mL)的混合溶液中。在氮气保护下加热至100℃, 搅拌15小时, 反应完毕。将反应液降至室温, 浓缩至干, 残余物经薄层色谱纯化(二氯甲烷/甲醇:10/1)得到粗品, 粗品在室温下用甲醇(0.5mL)打浆得到黄色固体化合物4(3.4mg, 0.0077mmol)。收率33%。

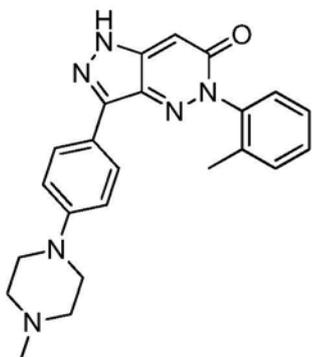
[0529] ESI-MS: $m/z=444.3$  ( $[M+H]^+$ )。

[0530]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 12.90 (s, 1H), 8.09 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.56 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.32 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.66 (dd,  $J=8.6, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.59 (s, 1H), 6.27-6.22 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)。

[0531] 实施例5。

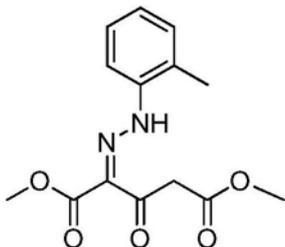
[0532] 化合物5:5-(2-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-6(5H)-酮

[0533]



[0534] 步骤1:2-(2-(2-(2-甲基苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯的制备

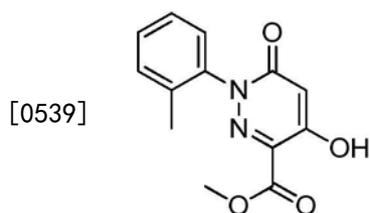
[0535]



[0536] 此化合物根据实施例2(步骤1)中所述程序, 使用2-甲基苯胺替代2-甲氧基-6-甲基苯胺作为起始原料制备。

[0537] ESI-MS: $m/z=292.3$  ( $[M+H]^+$ )。

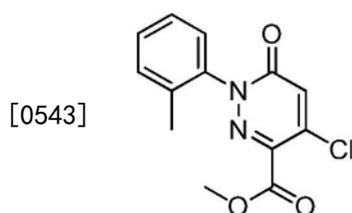
[0538] 步骤2:4-羟基-1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备



[0540] 此化合物根据实施例2(步骤2)中所述程序,使用2-(2-(2-(2-甲基苯基)胍基)-3-氧代戊二酸二甲酯替代2-(2-(2-(2-甲氧基-6-甲基苯基)胍基)-3-氧代戊二酸二甲酯作为起始原料制备。两步收率50%。

[0541] ESI-MS: $m/z=261.2$  ( $[M+H]^+$ )。

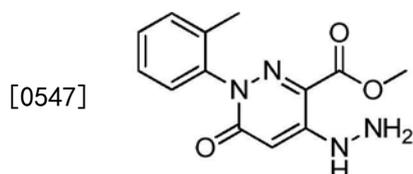
[0542] 步骤3:4-氯-1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备



[0544] 此化合物根据实施例2(步骤3)中所述程序,使用4-羟基-1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯替代4-羟基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。收率97%。

[0545] ESI-MS: $m/z=279.2$  ( $[M+H]^+$ )。

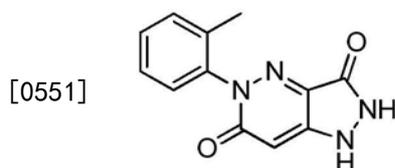
[0546] 步骤4:4-胍基-1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备



[0548] 此化合物根据实施例2(步骤4)中所述程序,使用4-氯-1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯替代4-氯-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。

[0549] ESI-MS: $m/z=275.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0550] 步骤5:5-(2-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮的制备

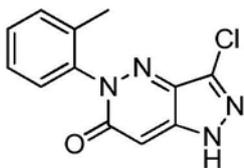


[0552] 此化合物根据实施例2(步骤5)中所述程序,使用4-胍基-1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯替代4-胍基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。两步收率65%。

[0553] ESI-MS: $m/z=243.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0554] 步骤6:3-氯-5-(2-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备

[0555]

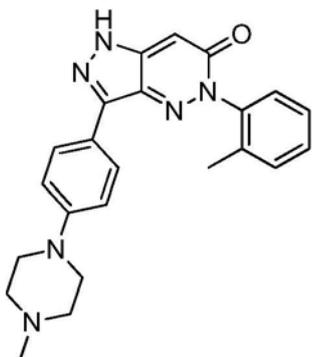


[0556] 此化合物根据实施例2(步骤6)中所述程序,使用5-(2-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮酯替代5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮作为起始原料制备。收率19%。

[0557] ESI-MS: $m/z=261.1$  ( $[M+H]^+$ )。

[0558] 步骤7:化合物5的制备

[0559]



[0560] 此化合物根据实施例2(步骤7)中所述程序,使用3-氯-5-(2-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮酯替代3-氯-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮作为起始原料制备。收率39%。

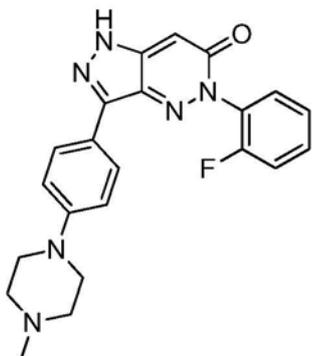
[0561] ESI-MS: $m/z=401.3$  ( $[M+H]^+$ )。

[0562]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.73 (s, 1H), 7.98 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.02 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 6.62 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.23-3.18 (m, 4H), 2.46-2.40 (m, 4H), 2.07 (s, 3H)。

[0563] 实施例6

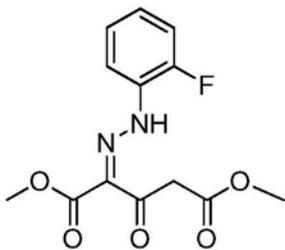
[0564] 化合物6:5-(2-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

[0565]



[0566] 步骤1:2-(2-(2-(2-氟苯基)胍基)-3-氧代戊二酸二甲酯的制备

[0567]

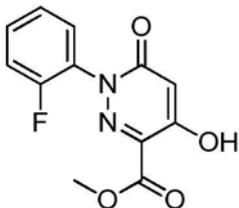


[0568] 此化合物根据实施例2(步骤1)中所述程序,使用2-氟苯胺替代2-甲氧基-6-甲基苯胺作为起始原料制备。

[0569] ESI-MS: $m/z=297.1$  ( $[M+H]^+$ )。

[0570] 步骤2:4-羟基-1-(2-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备

[0571]

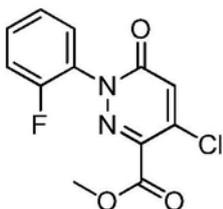


[0572] 此化合物根据实施例2(步骤2)中所述程序,使用2-(2-(2-(2-氟苯基)胍基)-3-氧代戊二酸二甲酯替代2-(2-(2-(2-甲氧基-6-甲基苯基)胍基)-3-氧代戊二酸二甲酯作为起始原料制备。两步收率83%。

[0573] ESI-MS: $m/z=265.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0574] 步骤3:4-氯-1-(2-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备

[0575]

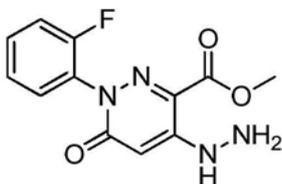


[0576] 此化合物根据实施例2(步骤3)中所述程序,使用4-羟基-1-(2-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯替代4-羟基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。收率82%。

[0577] ESI-MS: $m/z=283.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0578] 步骤4:4-胍基-1-(2-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备

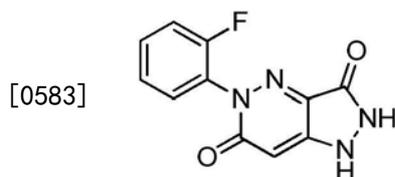
[0579]



[0580] 此化合物根据实施例2(步骤4)中所述程序,使用4-氯-1-(2-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯替代4-氯-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。收率84%。

[0581] ESI-MS: $m/z=279.2$  ( $[M+H]^+$ )。

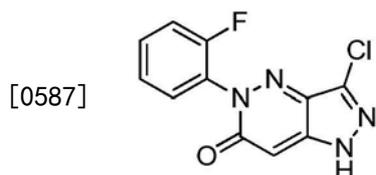
[0582] 步骤5:5-(2-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮的制备



[0584] 此化合物根据实施例2(步骤5)中所述程序,使用4-胍基-1-(2-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯替代4-胍基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。收率67%。

[0585] ESI-MS: $m/z=247.2$  ( $[M+H]^+$ )。

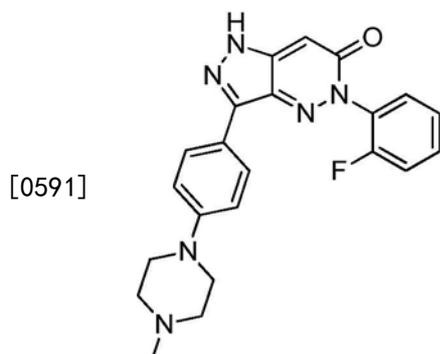
[0586] 步骤6:3-氯-5-(2-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



[0588] 此化合物根据实施例2(步骤6)中所述程序,使用5-(2-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮酯替代5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮作为起始原料制备。收率17%。

[0589] ESI-MS: $m/z=265.1$  ( $[M+H]^+$ )。

[0590] 步骤7:化合物6的制备



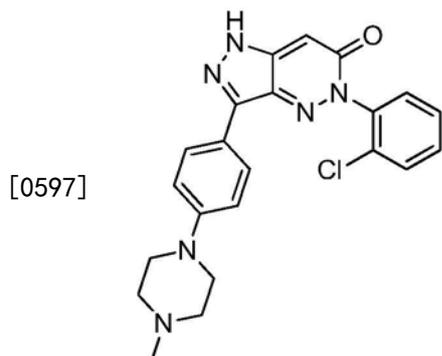
[0592] 此化合物根据实施例2(步骤7)中所述程序,使用3-氯-5-(2-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮酯替代3-氯-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮作为起始原料制备。收率42%。

[0593] ESI-MS: $m/z=405.3$  ( $[M+H]^+$ )。

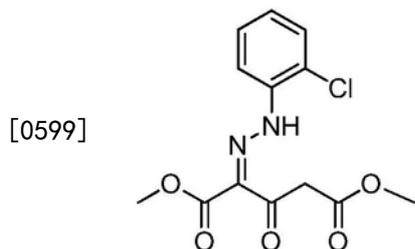
[0594]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.77 (s, 1H), 7.99 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.69-7.55 (m, 2H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.03 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 6.63 (s, 1H), 3.24-3.19 (m, 4H), 2.46-2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。

[0595] 实施例7.

[0596] 化合物7:5-(2-氯苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮



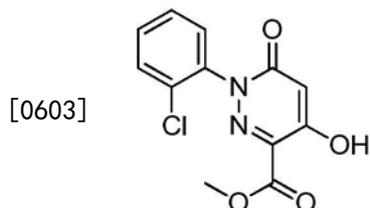
[0598] 步骤1: 2-(2-(2-(2-氯苯基)胍基)-3-氧代戊二酸二甲酯的制备



[0600] 此化合物根据实施例2(步骤1)中所述程序,使用2-氯苯胺替代2-甲氧基-6-甲基苯胺作为起始原料制备。收率96%。

[0601] ESI-MS: $m/z=313.2$  ( $[M+H]^+$ )。

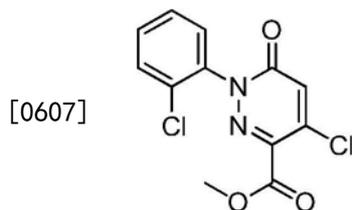
[0602] 步骤2: 4-羟基-1-(2-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备



[0604] 此化合物根据实施例2(步骤2)中所述程序,使用2-(2-(2-(2-氯苯基)胍基)-3-氧代戊二酸二甲酯替代2-(2-(2-(2-甲氧基-6-甲基苯基)胍基)-3-氧代戊二酸二甲酯作为起始原料制备。收率78%。

[0605] ESI-MS: $m/z=281.2$  ( $[M+H]^+$ )。

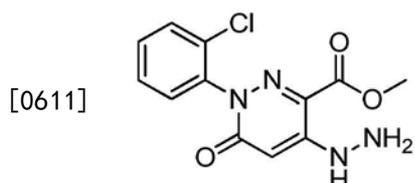
[0606] 步骤3: 4-氯-1-(2-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备



[0608] 此化合物根据实施例2(步骤3)中所述程序,使用4-羟基-1-(2-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯替代4-羟基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。收率76%。

[0609] ESI-MS: $m/z=299.2$  ( $[M+H]^+$ )。

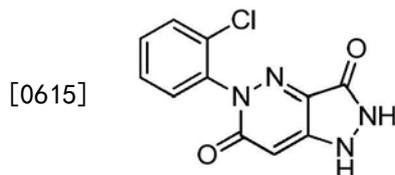
[0610] 步骤4: 4-胍基-1-(2-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备



[0612] 此化合物根据实施例2(步骤4)中所述程序,使用4-氯-1-(2-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯替代4-氯-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。收率77%。

[0613] ESI-MS: $m/z=295.2$  ( $[M+H]^+$ )。

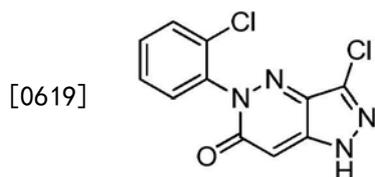
[0614] 步骤5:5-(2-氯苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-3,6(2H,5H)-二酮的制备



[0616] 此化合物根据实施例2(步骤5)中所述程序,使用4-胍基-1-(2-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯替代4-胍基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。收率75%。

[0617] ESI-MS: $m/z=263.2$  ( $[M+H]^+$ )。

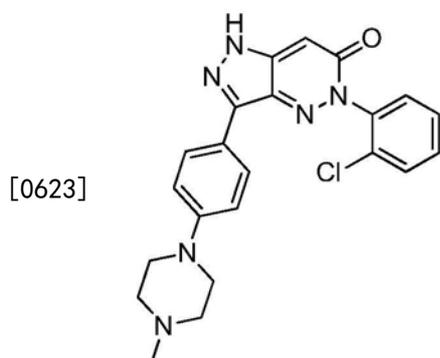
[0618] 步骤6:3-氯-5-(2-氯苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-6(5H)-酮的制备



[0620] 此化合物根据实施例2(步骤6)中所述程序,使用5-(2-氯苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-3,6(2H,5H)-二酮酯替代5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-3,6(2H,5H)-二酮作为起始原料制备。收率40%。

[0621] ESI-MS: $m/z=281.1$  ( $[M+H]^+$ )。

[0622] 步骤7:化合物7的制备



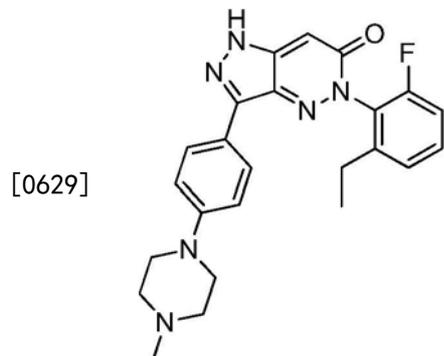
[0624] 此化合物根据实施例2(步骤7)中所述程序,使用3-氯-5-(2-氯苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-6(5H)-酮酯替代3-氯-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-6(5H)-酮作为起始原料制备。收率42%。

[0625] ESI-MS: $m/z=421.3$  ( $[M+H]^+$ )。

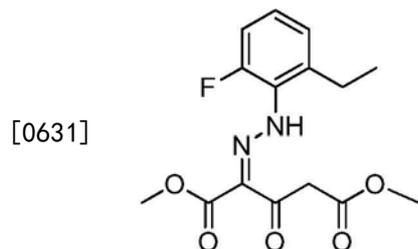
[0626]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.78 (s, 1H), 7.97 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.03 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 6.64 (s, 1H), 3.23-3.18 (m, 4H), 2.46-2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。

[0627] 实施例8

[0628] 化合物8: 5-(2-乙基-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮



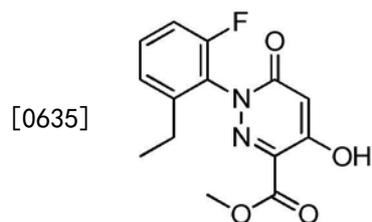
[0630] 步骤1: 2-(2-(2-(2-乙基-6-氟苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯的制备



[0632] 此化合物根据实施例2(步骤1)中所述程序,使用2-乙基-6-氟苯胺替代2-甲氧基-6-甲基苯胺作为起始原料制备。

[0633] ESI-MS:  $m/z=325.2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。

[0634] 步骤2: 4-羟基-1-(2-乙基-6-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备

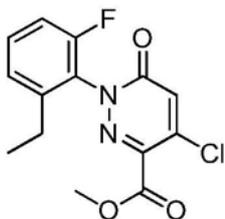


[0636] 此化合物根据实施例2(步骤2)中所述程序,使用2-(2-(2-(2-乙基-6-氟苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯替代2-(2-(2-(2-甲氧基-6-甲基苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯作为起始原料制备。两步收率63%。

[0637] ESI-MS:  $m/z=293.2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。

[0638] 步骤3: 4-氯-1-(2-乙基-6-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备

[0639]

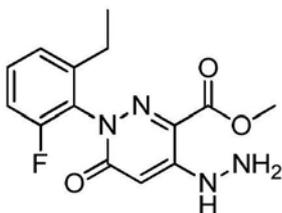


[0640] 此化合物根据实施例2(步骤3)中所述程序,使用4-羟基-1-(2-乙基-6-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯替代4-羟基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。收率73%。

[0641] ESI-MS: $m/z=311.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0642] 步骤4:4-胍基-1-(2-乙基-6-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯的制备

[0643]

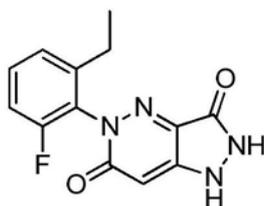


[0644] 此化合物根据实施例2(步骤4)中所述程序,使用4-氯-1-(2-乙基-6-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯替代4-氯-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。

[0645] ESI-MS: $m/z=307.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0646] 步骤5:5-(2-乙基-6-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮的制备

[0647]

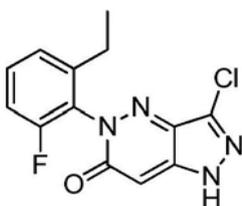


[0648] 此化合物根据实施例2(步骤5)中所述程序,使用4-胍基-1-(2-乙基-6-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯替代4-胍基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。两步收率50%。

[0649] ESI-MS: $m/z=275.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0650] 步骤6:3-氯-5-(2-乙基-6-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备

[0651]

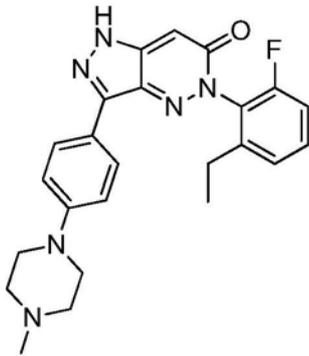


[0652] 此化合物根据实施例2(步骤6)中所述程序,使用5-(2-乙基-6-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮酯替代5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮作为起始原料制备。收率23%。

[0653] ESI-MS: $m/z=293.1$  ( $[M+H]^+$ )。

[0654] 步骤7:化合物8的制备

[0655]



[0656] 此化合物根据实施例2(步骤7)中所述程序,使用3-氯-5-(2-乙基-6-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮酯替代3-氯-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮作为起始原料制备。收率42%。

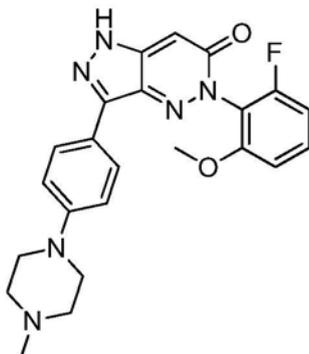
[0657] ESI-MS: $m/z=433.3$  ( $[M+H]^+$ )。

[0658]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.82 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.03 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.67 (s, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.06 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H)。

[0659] 实施例9

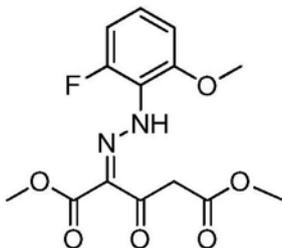
[0660] 化合物9:5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

[0661]



[0662] 步骤1:2-(2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯的制备

[0663]

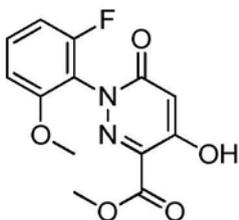


[0664] 此化合物根据实施例2(步骤1)中所述程序,使用2-氟-6-甲氧基苯胺替代2-甲氧基-6-甲基苯胺作为起始原料制备。收率94%。

[0665] ESI-MS: $m/z=327.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0666] 步骤2:4-羟基-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备

[0667]

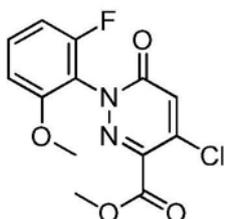


[0668] 此化合物根据实施例2(步骤2)中所述程序,使用2-(2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯替代2-(2-(2-(2-甲氧基-6-甲基苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯作为起始原料制备。收率90%。

[0669] ESI-MS: $m/z=295.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0670] 步骤3:4-氯-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备

[0671]

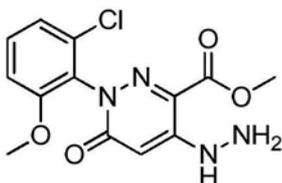


[0672] 此化合物根据实施例2(步骤3)中所述程序,使用4-羟基-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯替代4-羟基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。收率84%。

[0673] ESI-MS: $m/z=313.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0674] 步骤4:4-肼基-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备

[0675]

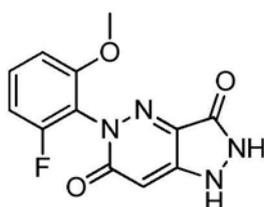


[0676] 此化合物根据实施例2(步骤4)中所述程序,使用4-氯-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯替代4-氯-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。收率88%。

[0677] ESI-MS: $m/z=325.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0678] 步骤5:5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮的制备

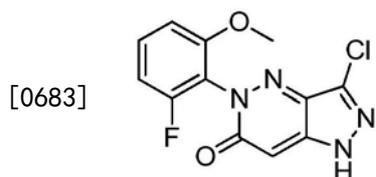
[0679]



[0680] 此化合物根据实施例2(步骤5)中所述程序,使用4-肼基-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯替代4-肼基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。

[0681] ESI-MS: $m/z=277.2$  ( $[M+H]^+$ )。

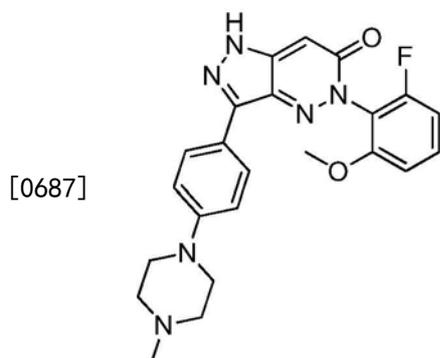
[0682] 步骤6:3-氯-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



[0684] 此化合物根据实施例2(步骤6)中所述程序,使用5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮酯替代5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮作为起始原料制备。两步收率38%。

[0685] ESI-MS: $m/z=295.1$  ( $[M+H]^+$ )。

[0686] 步骤7:化合物9的制备



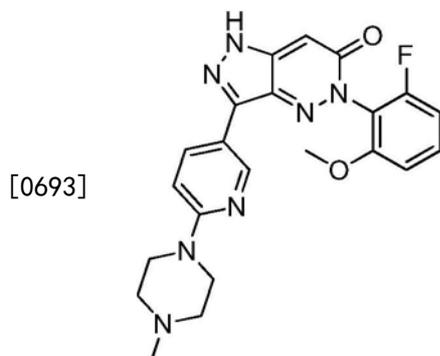
[0688] 此化合物根据实施例2(步骤7)中所述程序,使用3-氯-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮酯替代3-氯-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮作为起始原料制备。收率68%。

[0689] ESI-MS: $m/z=435.3$  ( $[M+H]^+$ )。

[0690]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.77 (s, 1H), 9.75 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.12 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.09-7.02 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.24-3.17 (m, 4H), 2.46-2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。

[0691] 实施例10

[0692] 化合物10:5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮



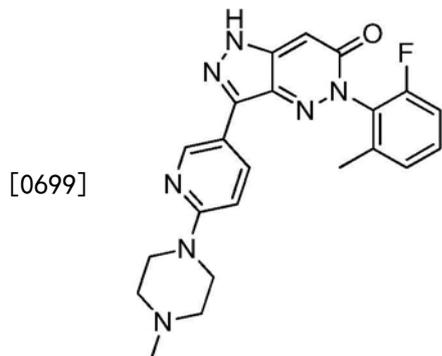
[0694] 此化合物根据实施例9(步骤7)中所述程序,使用(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)硼酸频哪醇酯替代4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯硼酸作为起始原料制备。收率82%。

[0695] ESI-MS: $m/z=436.3$  ( $[M+H]^+$ )。

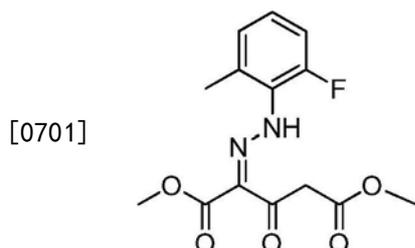
[0696]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.84 (s, 1H), 8.82 (d,  $J=2.2$ Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J=9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.60-7.521 (m, 1H), 7.12 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.96 (d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 4H), 2.42-2.35 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。

[0697] 实施例11。

[0698] 化合物11:5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮



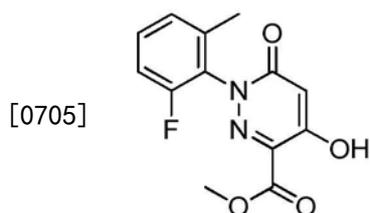
[0700] 步骤1:2-(2-(2-(2-氟-6-甲基苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯的制备



[0702] 此化合物根据实施例2(步骤1)中所述程序,使用2-氟-6-甲基苯胺替代2-甲氧基-6-甲基苯胺作为起始原料制备。

[0703] ESI-MS: $m/z=311.1$  ( $[M+H]^+$ )。

[0704] 步骤2:4-羟基-1-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备

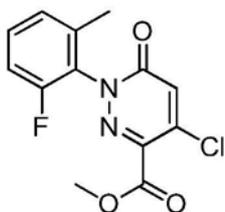


[0706] 此化合物根据实施例2(步骤2)中所述程序,使用2-(2-(2-(2-氟-6-甲基苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯替代2-(2-(2-(2-甲氧基-6-甲基苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯作为起始原料制备。两步收率66%。

[0707] ESI-MS: $m/z=279.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0708] 步骤3:4-氯-1-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备

[0709]

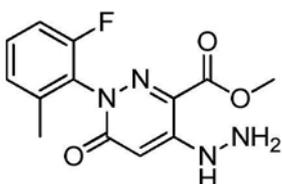


[0710] 此化合物根据实施例2(步骤3)中所述程序,使用4-羟基-1-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯替代4-羟基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。收率91%。

[0711] ESI-MS: $m/z=297.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0712] 步骤4:4-胍基-1-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯的制备

[0713]



[0714] 此化合物根据实施例2(步骤4)中所述程序,使用4-氯-1-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯替代4-氯-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。

[0715] ESI-MS: $m/z=293.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0716] 步骤5:5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-3,6(2H,5H)-二酮的制备

[0717]

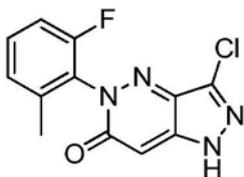


[0718] 此化合物根据实施例2(步骤5)中所述程序,使用4-胍基-1-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯替代4-胍基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。两步收率72%。

[0719] ESI-MS: $m/z=261.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0720] 步骤6:3-氯-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-6(5H)-酮的制备

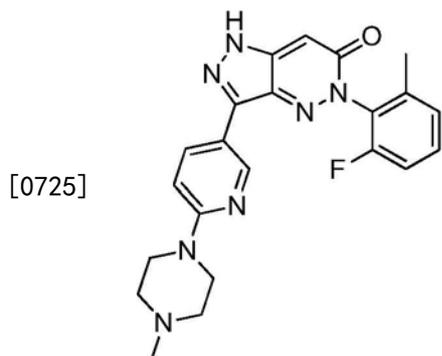
[0721]



[0722] 此化合物根据实施例2(步骤6)中所述程序,使用5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-3,6(2H,5H)-二酮酯替代5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-3,6(2H,5H)-二酮作为起始原料制备。收率37%。

[0723] ESI-MS: $m/z=279.1$  ( $[M+H]^+$ )。

[0724] 步骤7:化合物11的制备



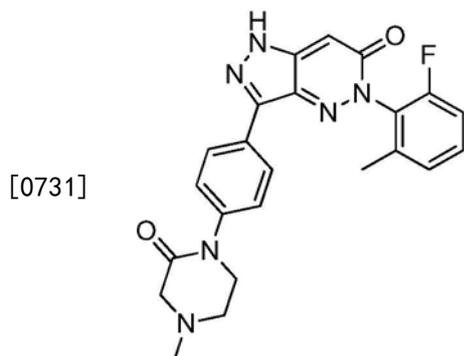
[0726] 此化合物根据实施例2(步骤7)中所述程序,使用3-氯-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮酯替代3-氯-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮,且使用(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)硼酸频哪醇酯替代4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯硼酸作为起始原料制备。收率32%。

[0727] ESI-MS: $m/z=420.3$  ( $[M+H]^+$ )。

[0728]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.89 (s, 1H), 8.83 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (dd,  $J=9.0, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.96 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (s, 1H), 3.60-3.52 (m, 4H), 2.41-2.34 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

[0729] 实施例12

[0730] 化合物12:5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮



[0732] 此化合物根据实施例11(步骤7)中所述程序,使用(4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基)硼酸频哪醇酯替代(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)硼酸频哪醇酯作为起始原料制备。

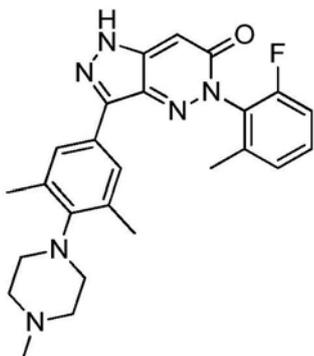
[0733] ESI-MS: $m/z=433.3$  ( $[M+H]^+$ )。

[0734]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.89 (s, 1H), 8.83 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (dd,  $J=9.0, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.96 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (s, 1H), 3.60-3.52 (m, 4H), 2.41-2.34 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

[0735] 实施例13

[0736] 化合物13:3-(3,5-二甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

[0737]



[0738] 此化合物根据实施例11(步骤7)中所述程序,使用(3,5-二甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硼酸频哪醇酯替代(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)硼酸频哪醇酯作为起始原料制备。

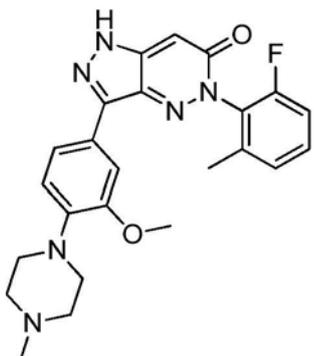
[0739] ESI-MS: $m/z=447.3$  ( $[M+H]^+$ )。

[0740]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.97 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.60-3.52 (m, 4H), 2.41-2.34 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

[0741] 实施例14

[0742] 化合物14:5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]噻嗪-6(5H)-酮

[0743]



[0744] 此化合物根据实施例11(步骤7)中所述程序,使用(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硼酸频哪醇酯替代(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)硼酸频哪醇酯作为起始原料制备。

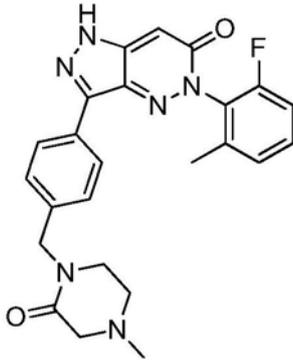
[0745] ESI-MS: $m/z=449.3$  ( $[M+H]^+$ )。

[0746]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.92 (s, 1H), 7.70 (dd,  $J=8.2, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.98 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.02 (br, 4H), 2.47 (br, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

[0747] 实施例15

[0748] 化合物15:5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-((4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]噻嗪-6(5H)-酮

[0749]



[0750] 此化合物根据实施例11(步骤7)中所述程序,使用(4-((4-甲基-2-氧杂哌嗪-1-基)甲基)苯基)硼酸频哪醇酯替代(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)硼酸频哪醇酯作为起始原料制备。

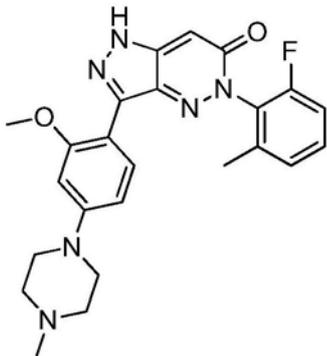
[0751] ESI-MS: $m/z=447.3$  ( $[M+H]^+$ )。

[0752]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.08 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.21 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.01 (s, 2H), 2.56 (t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

[0753] 实施例16

[0754] 化合物16:5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]噻嗪-6(5H)-酮

[0755]



[0756] 此化合物根据实施例11(步骤7)中所述程序,使用(2-甲基-2-氧杂哌嗪-1-基)甲基)苯基)硼酸频哪醇酯替代(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)硼酸频哪醇酯作为起始原料制备。

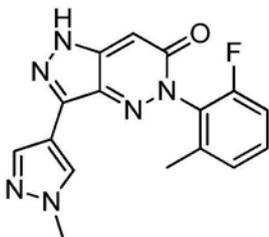
[0757] ESI-MS: $m/z=449.3$  ( $[M+H]^+$ )。

[0758]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.78 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.61-6.56 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.25-3.20 (m, 4H), 2.46-2.41 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

[0759] 实施例17

[0760] 化合物17:5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]噻嗪-6(5H)-酮

[0761]



[0762] 此化合物根据实施例11(步骤7)中所述程序,使用(1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸频哪醇酯替代(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)硼酸频哪醇酯作为起始原料制备。

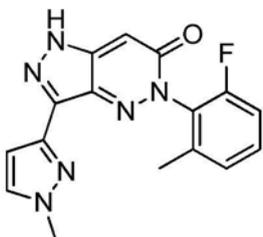
[0763] ESI-MS: $m/z=325.3$  ( $[M+H]^+$ )。

[0764]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.77 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

[0765] 实施例18

[0766] 化合物18:5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]噻嗪-6(5H)-酮

[0767]



[0768] 此化合物根据实施例11(步骤7)中所述程序,使用(1-甲基-1H-吡唑-3-基)硼酸频哪醇酯替代(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)硼酸频哪醇酯作为起始原料制备。

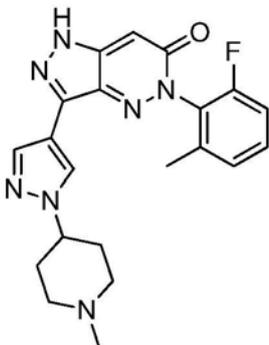
[0769] ESI-MS: $m/z=325.3$  ( $[M+H]^+$ )。

[0770]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.95 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 6.74 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

[0771] 实施例19

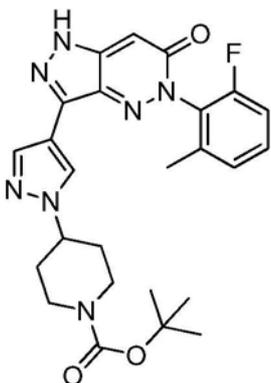
[0772] 化合物19:5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]噻嗪-6(5H)-酮

[0773]



[0774] 步骤1:4-(4-(5-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]噻嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

[0775]

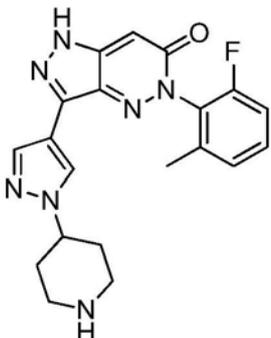


[0776] 此化合物根据实施例11(步骤7)中所述程序,使用(1-(1-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)硼酸频哪醇酯替代(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)硼酸频哪醇酯作为起始原料制备。

[0777] ESI-MS: $m/z=494.3$  ( $[M+H]^+$ )。

[0778] 步骤2:5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备

[0779]

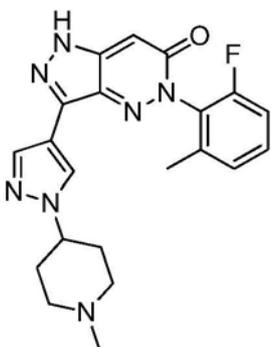


[0780] 将4-(4-(5-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(197mg,0.399mmol)溶于二氯甲烷(30mL),冷却至0℃,加入三氟乙酸(6mL),自然升温至室温,搅拌2个小时。加入饱和碳酸钠水溶液(200mL),搅拌10分钟,pH=9。用二氯甲烷(70mL\*2)萃取两次。有机相合并,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤。滤液减压浓缩至干得5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮粗品(153mg),不经过纯化直接用于下一步的反应。

[0781] ESI-MS: $m/z=394.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0782] 步骤3:化合物19的制备

[0783]



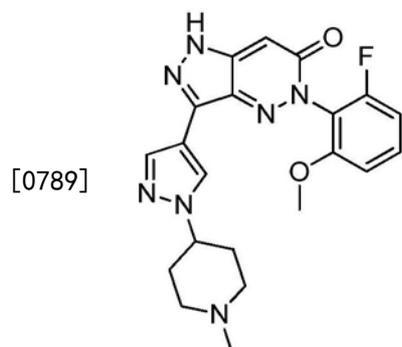
[0784] 将5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮粗品(153mg)溶于二氯甲烷(4mL)和甲醇(4mL)的混合溶液中,依次加入多聚甲醛(306mg)和氰代硼氢化钠(98mg,1.56mmol),室温搅拌过夜。反应加水(30mL)淬灭,用二氯甲烷(15mL\*2)萃取两次,合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤两次,无水硫酸钠干燥,抽滤,旋蒸至干。残留物经薄层色谱纯化(二氯甲烷/甲醇:10/1)得到橙色固体化合物19(22mg,0.054mmol)。两步收率18%。

[0785] ESI-MS: $m/z=408.2$  ( $[M+H]^+$ )。

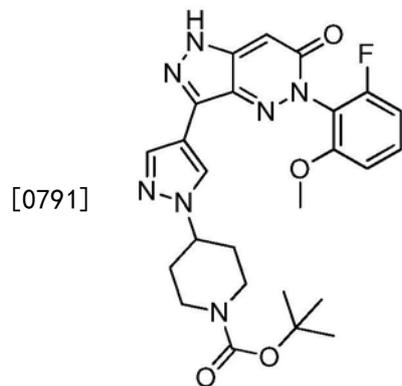
[0786]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.31-4.22 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12-1.90 (m, 9H)。

[0787] 实施例20

[0788] 化合物20:5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮



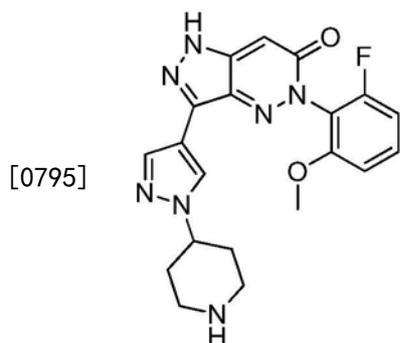
[0790] 步骤1:4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



[0792] 此化合物根据实施例19(步骤1)中所述程序,使用3-氯-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮替代3-氯-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮作为起始原料制备,收率92%。

[0793] ESI-MS: $m/z=510.3$  ( $[M+H]^+$ )。

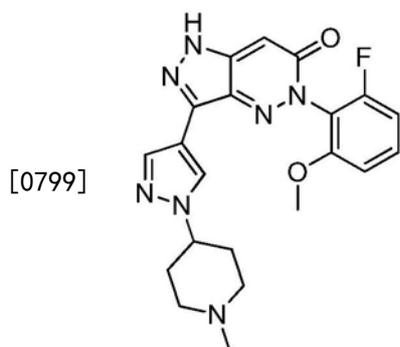
[0794] 步骤2:5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



[0796] 此化合物根据实施例19(步骤2)中所述程序,使用4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯替代4-(4-(5-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯作为起始原料制备,收率85%。

[0797] ESI-MS: $m/z=410.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0798] 步骤3:化合物20的制备



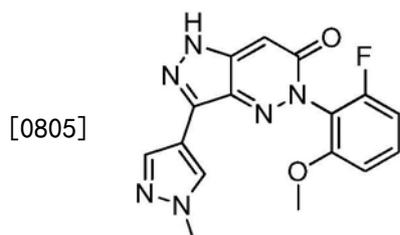
[0800] 此化合物根据实施例19(步骤3)中所述程序,使用5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮替代5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮作为起始原料制备,收率81%。

[0801] ESI-MS: $m/z=424.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0802]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.73 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.12 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.60 (s, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08-1.90 (m, 6H)。

[0803] 实施例21

[0804] 化合物21:5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮



[0806] 此化合物根据实施例9(步骤7)中所述程序,使用(1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸频

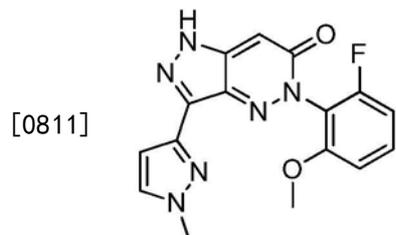
哪醇酯替代4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯硼酸作为起始原料制备,收率27%。

[0807] ESI-MS: $m/z=341.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0808]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.73 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.12 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.61 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

[0809] 实施例22

[0810] 化合物22:5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮



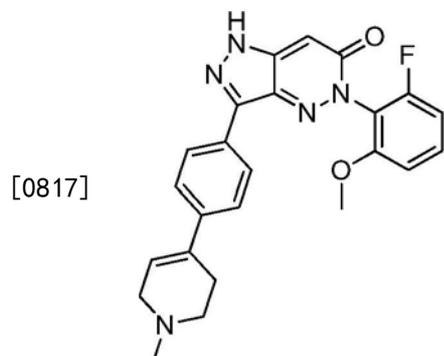
[0812] 此化合物根据实施例9(步骤7)中所述程序,使用(1-甲基-1H-吡唑-3-基)硼酸频哪醇酯替代4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯硼酸作为起始原料制备,收率39%。

[0813] ESI-MS: $m/z=341.2$  ( $[M+H]^+$ )。

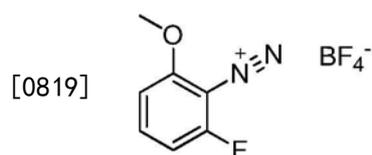
[0814]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.91 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.14-7.02 (m, 2H), 6.73 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 6.64 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

[0815] 实施例23

[0816] 化合物23:5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

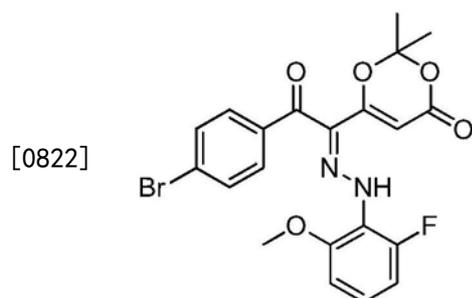


[0818] 步骤1:2-甲氧基-6-氟苯基重氮四氟硼酸盐的制备



[0820] 将干燥甲基叔丁基醚(8mL)冷却至 $-5^{\circ}\text{C}$ ,在氮气保护下,依次加入三氟化硼乙醚络合物(1.1mL,8.9mmol)和2-氟-6-甲氧基苯胺(614mg,4.35mmol)的干燥甲基叔丁基醚(3mL)溶液。保温搅拌15分钟后,将反应体系冷却至 $-15^{\circ}\text{C}$ 。滴加亚硝酸叔丁酯(0.62mL,5.2mmol)的干燥甲基叔丁基醚(3mL)溶液。滴加毕,反应液自然升温至 $0^{\circ}\text{C}$ ,加入干燥四氢呋喃(5mL),并继续在 $0^{\circ}\text{C}$ 搅拌2小时。反应混合物过滤,滤饼用甲基叔丁基洗涤,收集滤饼,室温干燥得到灰色固体2-甲氧基-6-氟苯基重氮四氟硼酸盐(955mg,3.98mmol),收率91%。

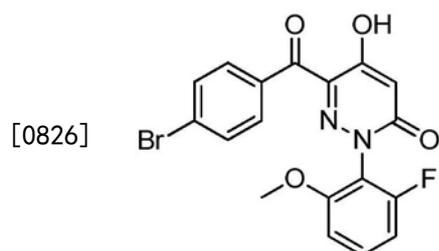
[0821] 步骤2:6-(2-(4-溴苯基)-1-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)肼基)-2-氧代乙基)-2,2-二甲基-4H-1,3-二噁英-4-酮的制备



[0823] 将6-(2-(4-溴苯基)-2-氧代乙基)-2,2-二甲基-4H-1,3-二噁英-4-酮(694mg, 2.13mmol)溶于乙醇(20mL),加入乙酸钠(506mg,6.16mmol),冷却至-5℃。滴加2-甲氧基-6-氟苯基重氮四氟硼酸盐(539mg,2.25mmol)的乙腈(3mL)溶液,搅拌20分钟。将反应液倒入乙酸乙酯和氯化铵水溶液的混合液,分液。水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相。有机相干燥,浓缩得到6-(2-(4-溴苯基)-1-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)肼基)-2-氧代乙基)-2,2-二甲基-4H-1,3-二噁英-4-酮粗品。该粗品不经纯化直接用于下一步反应。

[0824] ESI-MS: $m/z=477.1$  ( $[M+H]^+$ )。

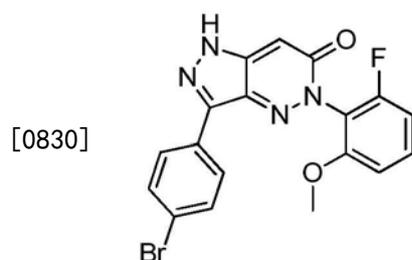
[0825] 步骤3:6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-羟基吡嗪-3(2H)-酮的制备



[0827] 将6-(2-(4-溴苯基)-1-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)肼基)-2-氧代乙基)-2,2-二甲基-4H-1,3-二噁英-4-酮(970mg,2.03mmol)溶于1,2-二氯苯(4mL),加入冰乙酸(485μL)。加热至130℃反应1小时。反应液冷却至室温,在搅拌下倒入正庚烷(120mL)中,冰水浴冷却,析出固体。过滤收集所得固体。滤饼经真空干燥得到橙红色固体6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-羟基吡嗪-3(2H)-酮(518mg,1.23mmol)。收率61%。

[0828] ESI-MS: $m/z=419.1$  ( $[M+H]^+$ )。

[0829] 步骤4:3-(4-溴苯基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-6(5H)-酮的制备

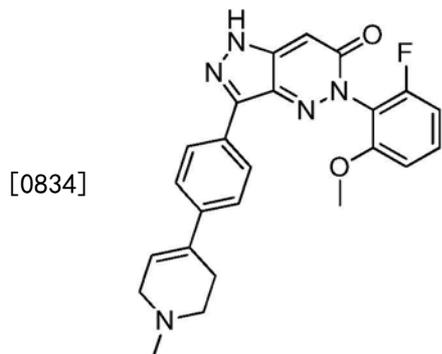


[0831] 此化合物根据实施例4(步骤5)中所述程序,使用6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-羟基吡嗪-3(2H)-酮替代6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2,4-二甲氧基苯基)-5-羟

基哒嗪-3(2H)-酮作为起始原料制备,收率70%。

[0832] ESI-MS: $m/z=415.1$  ( $[M+H]^+$ )。

[0833] 步骤5:化合物23的制备



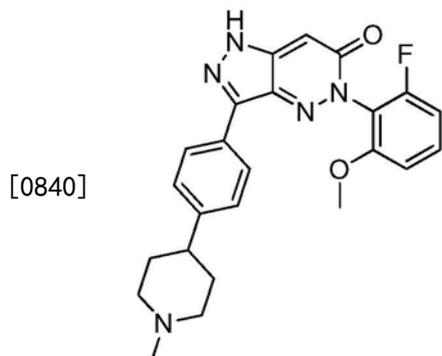
[0835] 此化合物根据实施例4(步骤6)中所述程序,使用3-(4-溴苯基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮替代3-(4-溴苯基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮作为起始原料制备,收率58%。

[0836] ESI-MS: $m/z=432.4$  ( $[M+H]^+$ )。

[0837]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 13.04 (br, 1H), 8.07 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.15-7.03 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.34 (s, 3H)。

[0838] 实施例24

[0839] 化合物24:5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮



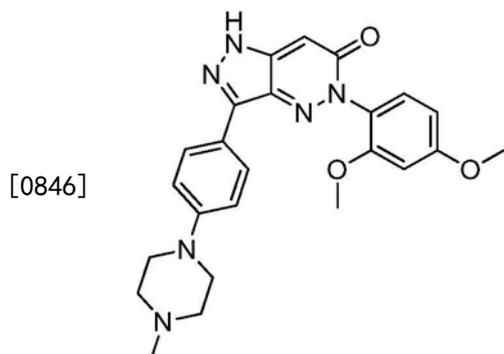
[0841] 将化合物23 (60mg, 0.14mmol) 溶于无水甲醇 (6mL) 和四氢呋喃 (6mL) 混合溶剂,加入10%钯碳 (12mg), 向溶液中通入氢气,在氢气气氛下室温搅拌过夜,反应完毕。过滤除去钯碳,将滤液浓缩至干。残渣经薄层色谱(二氯甲烷/无水甲醇:10/1)纯化得到橙色固体产品5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮 (32mg, 0.074mmol), 收率53%。

[0842] ESI-MS: $m/z=434.4$  ( $[M+H]^+$ )。

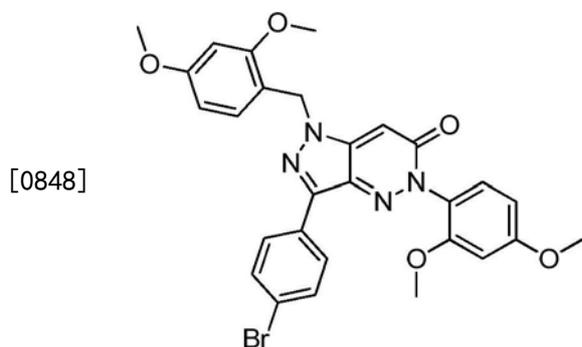
[0843]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.96 (br, 1H), 8.02 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.37 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (t,  $J=8.92\text{Hz}$ , 1H), 6.68 (s, 1H), 2.86 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (t,  $J=10.6\text{Hz}$ , 2H), 1.77-1.60 (m, 4H)。

[0844] 实施例25

[0845] 化合物25:5-(2,4-二甲氧基苄基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮



[0847] 步骤1:3-(4-溴苄基)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-5-(2,4-二甲氧基苄基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备

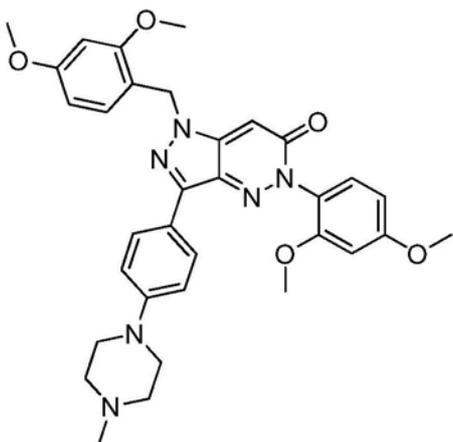


[0849] 6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2,4-二甲氧基苄基)-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮根据实施例4(步骤4)中所述程序制备。将6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2,4-二甲氧基苄基)-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮(840mg, 1.95mmol)、2,4-二甲氧基苄基胍双盐酸盐(646mg, 2.53mmol)和无水醋酸钠(479mg, 5.84mmol)加入正丁醇(10mL),加热至100℃,搅拌1小时。反应液冷却至室温,过滤收集析出的固体。固体经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯:1/9至0/10)得到黄色固体3-(4-溴苄基)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-5-(2,4-二甲氧基苄基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮(532mg, 0.92mmol),收率36%。

[0850] ESI-MS: $m/z=577.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0851] 步骤2:1-(2,4-二甲氧基苄基)-5-(2,4-二甲氧基苄基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备

[0852]

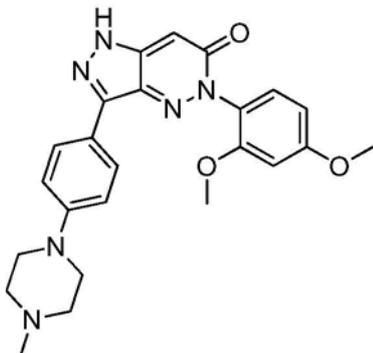


[0853] 将3-(4-溴苯基)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮(450mg,0.78mmol)、甲基哌嗪(390mg,3.9mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (71mg,0.078mmol)和BINAP(121mg,0.195mmol)混合于甲苯(9mL)中,在氮气保护下加入叔戊醇钠的甲苯溶液(3.5M,1.1mL),加热至100℃搅拌过夜。反应液用二氯甲烷稀释,水洗,分液。有机相经干燥,浓缩。残余物经柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇:100/1至30/1)得到橙红色固体1-(2,4-二甲氧基苄基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮(203mg,0.34mmol),收率44%。

[0854] ESI-MS: $m/z=597.4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。

[0855] 步骤3:化合物25的制备

[0856]



[0857] 将1-(2,4-二甲氧基苄基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮(200mg,0.34mmol)溶于三氟乙酸(6mL),加入苯甲醚(0.3mL),加热至80℃,搅拌2小时。反应液冷却至室温,加水稀释(20mL),用乙酸乙酯萃取三次。水相用碳酸钠溶液调节至pH=8,析出固体。过滤收集固体,干燥。固体用甲醇打浆得到橙色固体化合物25(90mg,0.20mmol),收率60%。

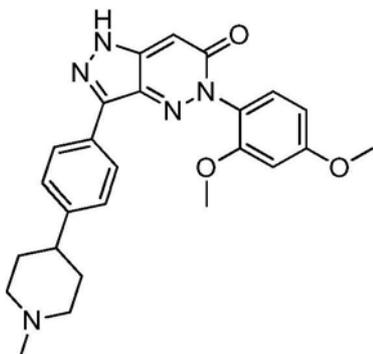
[0858] ESI-MS: $m/z=447.3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。

[0859]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.65(s,1H),9.78(d, $J=9.0\text{Hz}$ ,2H),7.30(d, $J=8.6\text{Hz}$ ,1H),7.02(d, $J=9.0\text{Hz}$ ,2H),6.76(d, $J=2.5\text{Hz}$ ,1H),6.65(dd, $J=8.6,2.6\text{Hz}$ ,1H),6.51(s,1H),3.85(s,3H),3.73(s,3H),3.23-3.18(m,4H),2.45-2.41(m,4H),2.21(s,3H)。

[0860] 实施例26

[0861] 化合物26:5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

[0862]



[0863] 此化合物根据实施例24中所述程序,使用化合物4作为起始原料制备,收率85%。

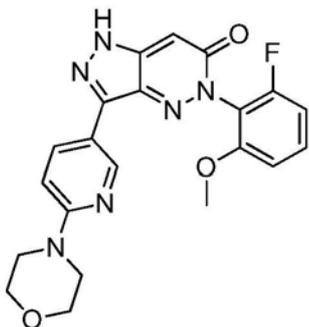
[0864] ESI-MS: $m/z=446.3$  ( $[M+H]^+$ )。

[0865]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.88 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.37 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.31 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.66 (dd,  $J=8.6, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.59 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 5H), 1.84-1.68 (m, 4H)。

[0866] 实施例27

[0867] 化合物27:5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(6-吗啉并吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-6(5H)-酮

[0868]



[0869] 此化合物根据实施例9(步骤7)中所述程序,使用(6-吗啉基吡啶-3-基)硼酸替代4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯硼酸作为起始原料制备,收率12%。

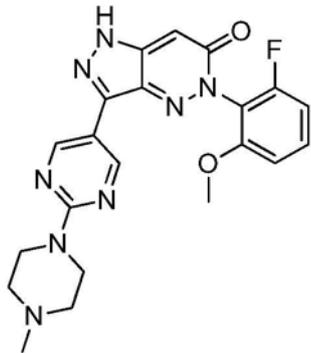
[0870] ESI-MS: $m/z=423.3$  ( $[M+H]^+$ )。

[0871]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.88 (s, 1H), 8.84 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (dd,  $J=9.0, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.12 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.65 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72-3.66 (m, 4H), 3.54-3.50 (m, 4H)。

[0872] 实施例28

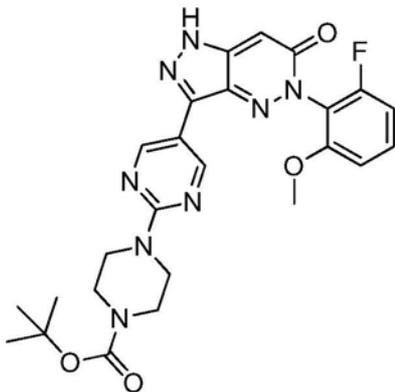
[0873] 化合物28:5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-6(5H)-酮

[0874]



[0875] 步骤1: 4-(5-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)咪啉-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[0876]

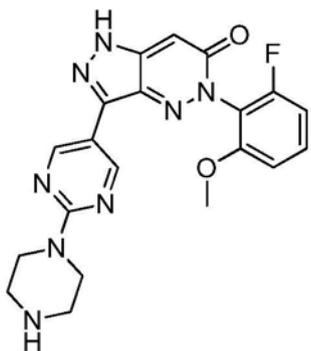


[0877] 此化合物根据实施例9(步骤7)中所述程序,使用4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)咪啉-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯替代4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯硼酸作为起始原料制备,收率89%。

[0878] ESI-MS: $m/z=523.4$  ( $[M+H]^+$ )。

[0879] 步骤2: 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-(哌嗪-1-基)咪啉-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-6(5H)-酮的制备

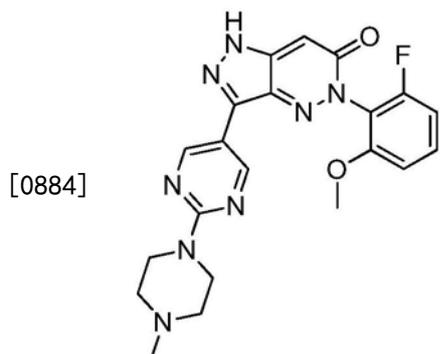
[0880]



[0881] 此化合物根据实施例19(步骤2)中所述程序制备。

[0882] ESI-MS: $m/z=423.3$  ( $[M+H]^+$ )。

[0883] 步骤3: 化合物28的制备



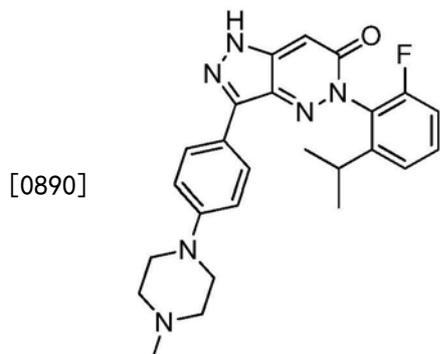
[0885] 此化合物根据实施例19(步骤3)中所述程序制备。

[0886] ESI-MS: $m/z=437.3$  ( $[M+H]^+$ )。

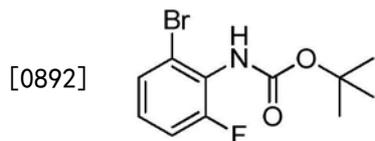
[0887]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.97 (br, 1H), 8.94 (s, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.12 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.06 (t,  $J=8.8$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.82-3.76 (m, 7H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)。

[0888] 实施例29

[0889] 化合物29:5-(2-氟-6-异丙基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-6(5H)-酮



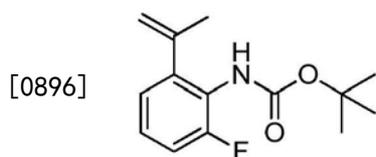
[0891] 步骤1: (2-溴-6-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0893] 将2-氟-6-溴苯胺(1.500g, 7.9mmol)、4-二甲氨基吡啶(193mg, 1.58mmol)和Boc<sub>2</sub>O(5.165g, 23.67mmol)溶于四氢呋喃(30mL),回流搅拌过夜,将反应液浓缩至干。将残渣溶于甲醇(40mL),加入碳酸钾(3.271g, 23.67mmol),回流搅拌7小时。将反应液浓缩,用水(200mL)稀释,并用乙酸乙酯萃取(70mL\*3),合并有机相。有机相用饱和食盐水(200mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩至干。残液经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯:100/1至80/1)得到白色固体(2-溴-6-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯(2.047g, 7.0mmol),产率89%。

[0894] ESI-MS: $m/z=290.1$  ( $[M+H]^+$ )。

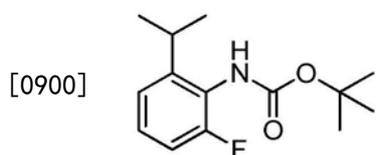
[0895] 步骤2: (2-氟-6-(丙-1-烯-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0897] 将(2-溴-6-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.297g, 4.47mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(826mg, 4.90mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(164mg, 0.223mmol)和碳酸钾(1.854g, 13.4mmol)加入二氧六环(60mL)和水(12mL)的混合溶剂中,在氮气保护下加热至100℃并搅拌过夜。将反应液用水稀释,用乙酸乙酯萃取三次(90mL\*3),合并有机相。有机相用饱和食盐水(300mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩至干。残余物经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯:70/1至60/1)得到白色固体(2-氟-6-(丙-1-烯-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(958mg, 3.81mmol),产率85%。

[0898] ESI-MS:m/z=252.3 ([M+H]<sup>+</sup>)。

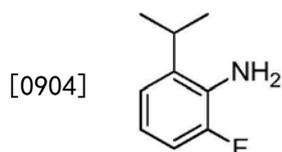
[0899] 步骤3:(2-氟-6-异丙基苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0901] 将(2-氟-6-(丙-1-烯-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(958mg, 3.8mmol)溶于异丙醇(40mL),加入10%钯碳(143mg,含水量约55%),在氢气气氛下室温搅拌2小时。将反应液过滤,滤液浓缩至干,得到(2-氟-6-异丙基苯基)氨基甲酸叔丁酯粗品,该粗品不经过纯化直接用于下一步反应。

[0902] ESI-MS:m/z=254.3 ([M+H]<sup>+</sup>)。

[0903] 步骤4:2-氟-6-异丙基苯胺的制备



[0905] 将(2-氟-6-异丙基苯基)氨基甲酸叔丁酯粗品溶于二氯甲烷(30mL)。在冰水浴冷却下加入三氟乙酸(5mL),升至室温,搅拌过夜。在冰水浴冷却下,向反应液中加入足量碳酸氢钠饱和水溶液至水相pH=8,两相分离。水相用二氯甲烷萃取两次(30mL\*2),合并有机相。有机相用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩至干。残留物经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯:90/1至80/1)得到油状液体2-氟-6-异丙基苯胺(421mg, 2.8mmol),两步收率72%。

[0906] ESI-MS:m/z=152.2 ([M+H]<sup>+</sup>)。

[0907] 步骤5:2-(2-(2-(2-异丙基-6-氟苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯的制备



氢吡嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。

[0922] ESI-MS: $m/z=321.2$  ( $[M+H]^+$ )。

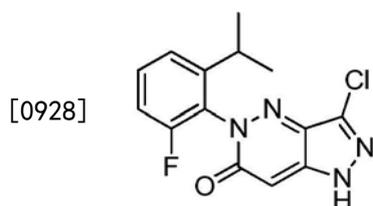
[0923] 步骤9:5-(2-异丙基-6-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮的制备



[0925] 此化合物根据实施例2(步骤5)中所述程序,使用4-胍基-1-(2-异丙基-6-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯替代4-胍基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸甲酯作为起始原料制备。

[0926] ESI-MS: $m/z=289.2$  ( $[M+H]^+$ )。

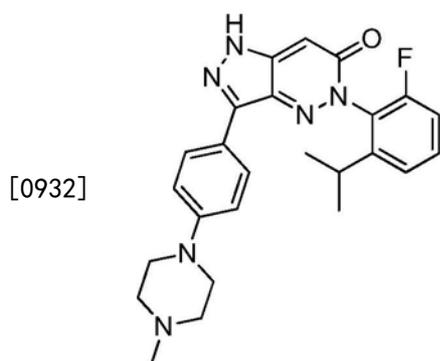
[0927] 步骤10:3-氯-5-(2-异丙基-6-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



[0929] 此化合物根据实施例2(步骤6)中所述程序,使用5-(2-异丙基-6-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮酯替代5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H,5H)-二酮作为起始原料制备,三步收率32%。

[0930] ESI-MS: $m/z=307.1$  ( $[M+H]^+$ )。

[0931] 步骤11:化合物29的制备



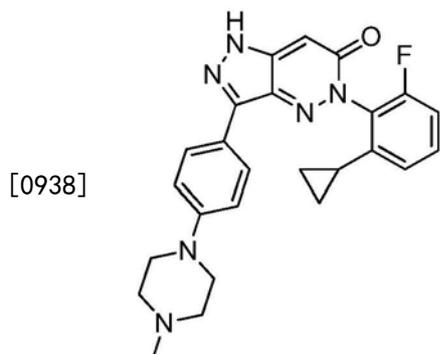
[0933] 此化合物根据实施例2(步骤7)中所述程序,使用3-氯-5-(2-异丙基-6-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮酯替代3-氯-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮作为起始原料制备,收率51%。

[0934] ESI-MS: $m/z=447.3$  ( $[M+H]^+$ )。

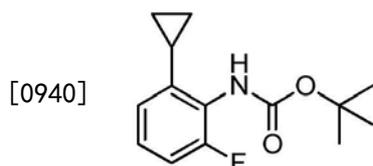
[0935]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.83 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.39 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.03 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 6.66 (s, 1H), 3.24-3.16 (m, 4H), 2.61 (sept, 1H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.15-1.11 (m, 6H)。

[0936] 实施例30

[0937] 化合物34:5-(2-氟-6-环丙基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮



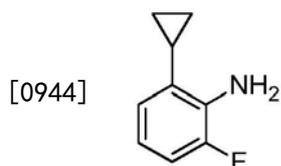
[0939] 步骤1: (2-氟-6-环丙基苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0941] 此化合物根据实施例29(步骤2)中所述程序,使用环丙基硼酸替代4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷作为起始原料制备,收率65%。

[0942] ESI-MS: $m/z=196.1$  ( $[M+H-C_4H_8]^+$ )。

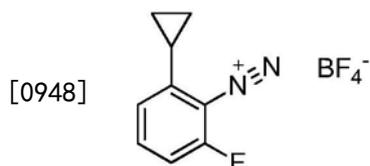
[0943] 步骤2: 2-氟-6-环丙基苯胺的制备



[0945] 此化合物根据实施例29(步骤4)中所述程序,使用(2-氟-6-环丙基苯基)氨基甲酸叔丁酯作为起始原料制备,收率87%。

[0946] ESI-MS: $m/z=152.1$  ( $[M+H]^+$ )。

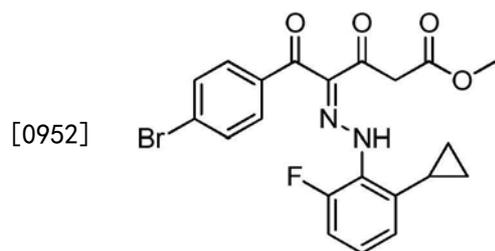
[0947] 步骤3: 2-环丙基-6-氟苯基重氮四氟硼酸盐的制备



[0949] 将干燥甲基叔丁基醚(3mL)和干燥四氢呋喃(3mL)的混合溶剂冷却至 $-5^{\circ}\text{C}$ ,在氮气保护下,依次加入三氟化硼乙醚络合物( $489\mu\text{L}$ ,  $3.97\text{mmol}$ )和2-氟-6-环丙基苯胺( $300\text{mg}$ ,  $1.98\text{mmol}$ )的干燥四氢呋喃(3mL)溶液。保温搅拌15分钟后,将反应体系冷却至 $-15^{\circ}\text{C}$ 。滴加亚硝酸叔丁酯( $246\text{mg}$ ,  $2.38\text{mmol}$ )的干燥甲基叔丁基醚(3mL)溶液。滴加毕,反应液自然升温至 $0^{\circ}\text{C}$ ,并继续在 $0^{\circ}\text{C}$ 搅拌1.5小时。反应混合物过滤,滤饼用甲基叔丁基(50mL)洗涤,收集滤饼,室温干燥得到白色固体2-环丙基-6-氟苯基重氮四氟硼酸盐( $426\text{mg}$ ,  $1.70\text{mmol}$ ),收率86%。

[0950] ESI-MS: $m/z=163.1$  ( $[M+H-BF_4]^+$ )。

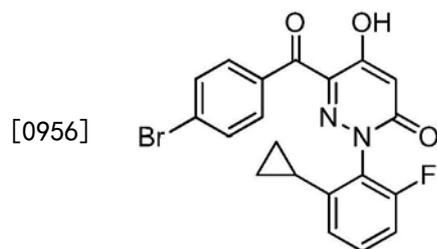
[0951] 步骤4:5-(4-溴苯基)-4-(2-(2-氟-6-环丙基苯基)肼基)-3,5-二氧代戊酸甲酯的制备



[0953] 将5-(4-溴苯基)-3,5-二氧代戊酸甲酯(920mg, 3.07mmol)和无水乙酸钠(757mg, 9.22mmol)溶于无水乙醇(20mL),冷却至-15℃。滴加2-环丙基-6-氟苯基重氮四氟硼酸盐(384mg, 1.54mmol)的乙腈(4mL)溶液。滴加完毕后,将反应液自然升温至0℃并继续搅拌1.5小时。反应液减压浓缩后,加入水(60mL)稀释,并用乙酸乙酯萃取(20mL\*3),合并有机相。有机相用饱和食盐水(60mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩至干。残留物经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯:15/1)得到黄色固体5-(4-溴苯基)-4-(2-(2-氟-6-环丙基苯基)肼基)-3,5-二氧代戊酸甲酯(435mg, 0.94mmol),收率61%。。

[0954] ESI-MS: $m/z=461.0$  ( $[M+H]^+$ )。

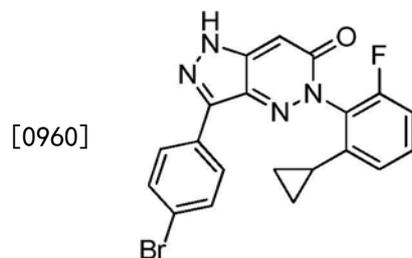
[0955] 步骤5:6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2-氟-6-环丙基苯基)-5-羟基吡嗪-3(2H)-酮的制备



[0957] 此化合物根据实施例4(步骤4)中所述程序,使用5-(4-溴苯基)-4-(2-(2-氟-6-环丙基苯基)肼基亚甲基)-3,5-二氧戊酸甲酯替代5-(4-溴苯基)-4-(2-(2,4-二甲氧基苯基)肼基亚甲基)-3,5-二氧戊酸甲酯作为起始原料制备,收率38%。

[0958] ESI-MS: $m/z=429.0$  ( $[M+H]^+$ )。

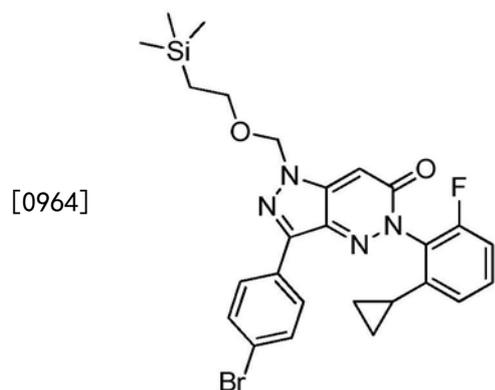
[0959] 步骤6:3-(4-溴苯基)-5-(2-氟-6-环丙基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-6(5H)-酮的制备



[0961] 此化合物根据实施例4(步骤5)中所述程序,使用6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2-氟-6-环丙基苯基)-5-羟基吡嗪-3(2H)-酮替代6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2,4-二甲氧基苯基)-5-羟基吡嗪-3(2H)-酮作为起始原料制备,收率71%。

[0962] ESI-MS: $m/z=425.1$  ( $[M+H]^+$ )。

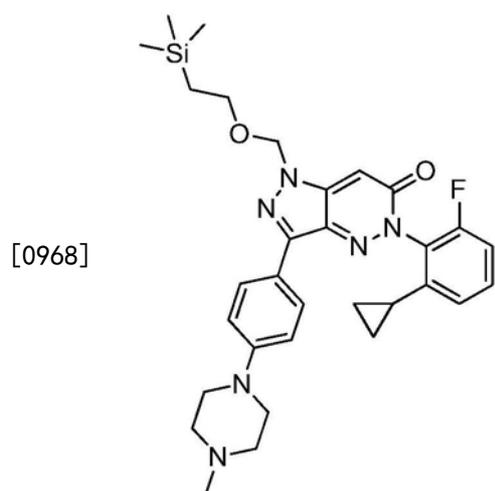
[0963] 步骤7: 3-(4-溴苯基)-5-(2-环丙基-6-氟苯基)-1-(2-(三甲基硅基)乙氧基甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



[0965] 将3-(4-溴苯基)-5-(2-氟-6-环丙基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮(92mg, 0.22mmol)溶于干燥的二甲基甲酰胺(5mL),冷却至0℃。在氮气保护下加入氢氧化钠(26mg, 0.65mmol),在0℃搅拌20分钟。滴加2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯(111mg, 0.67mmol),升至室温,搅拌2小时。将反应液倒入水中(50mL),并用乙酸乙酯萃取三次(15mL\*3),合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤(50mL\*3),无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩至干。残余物经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯:5/1)得到黄色固体3-(4-溴苯基)-5-(2-环丙基-6-氟苯基)-1-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮(82mg, 0.15mmol),产率67%。

[0966] ESI-MS: $m/z=555.0$  ( $[M+H]^+$ )。

[0967] 步骤8: 5-(2-环丙基-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



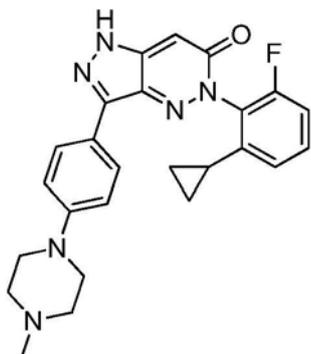
[0969] 将3-(4-溴苯基)-5-(2-环丙基-6-氟苯基)-1-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮(82mg, 0.15mmol)、甲基哌嗪(74mg, 0.74mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (13mg, 0.015mmol)和BINAP(23mg, 0.037mmol)混合于甲苯(7mL)中,在氮气保护下加入叔戊醇钠的甲苯溶液(3.5M, 0.21mL),加热至100℃搅拌过夜。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液(60mL)中,并用乙酸乙酯萃取三次(20mL\*3),合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩至干。残余物经柱层析纯化(乙酸乙酯/三乙胺:100/3)得到红色固体5-(2-环丙基-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基

甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮(36mg,0.063mmol),产率42%。

[0970] ESI-MS: $m/z=575.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0971] 步骤9:化合物34的制备

[0972]



[0973] 在0℃下,向5-(2-环丙基-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮(36mg,0.063mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三氟乙酸(2.5mL),升至室温,搅拌2小时。反应液用饱和碳酸钠水溶液中和,用二氯甲烷萃取三次(30mL\*3),合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩至干。残余物溶于甲醇(5mL),加入少量氨水,室温搅拌1小时,再浓缩至干。残余物薄层色谱(DCM/MeOH:10/1)纯化得到红色固体化合物34(10mg,0.022mmol),产率36%。

[0974] ESI-MS: $m/z=445.2$  ( $[M+H]^+$ )。

[0975]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.83 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.26 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.06-6.96 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 3.24-3.18 (m, 4H), 2.45-2.39 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.61-1.52 (m, 1H), 0.82-0.62 (m, 4H)。

[0976] 生物活性检测方法及结果:

[0977] 1. HPK1激酶活性抑制测试

[0978] HPK1激酶活性表现为自身磷酸化活性和磷酸化下游底物,在自磷酸化过程中不需要额外的底物,消耗ATP产生ADP,利用ADP-Glo试剂和发光的方法检测产物的量用以反映激酶的活性。

[0979] 测试物:本发明实施例所制备的化合物。

[0980] 制备化合物储液:将待测化合物溶解于100%DMSO制成10mM储液;

[0981] 制备4×激酶反应缓冲液:

[0982]

名称	储液浓度	体积	终浓度
Tris	1M (25X)	240 $\mu\text{L}$	40mM
MgCl <sub>2</sub>	1M (50X)	120 $\mu\text{L}$	20mM
BSA	7.5% (75X)	80 $\mu\text{L}$	0.1%
DTT	1M (500X)	3 $\mu\text{L}$	0.5mM
ddH <sub>2</sub> O		5557 $\mu\text{L}$	

[0983] 制备2×HPK1激酶溶液:

[0984]	名称	储液浓度	体积	2×终浓度	终浓度
	HPK1	4878 nM	1μL	10 nM	5 nM

[0985]	1X 激酶反应缓冲液		487μL		
--------	------------	--	-------	--	--

[0986] 制备4×ATP混合物:

[0987]	名称	ATP Km	储液浓度	体积	4×终浓度	终浓度
	ATP	1.669μM	1 mM (125×)	3μL	8μM	2μM
	4×激酶反应缓冲液			372μL		

[0988] 测试步骤:

[0989] 用100%DMSO将待测化合物储液稀释5倍,在96孔稀释板中进行4倍等比稀释,取1μL的化合物加入49μL的激酶反应缓冲液中,在微孔板振荡器上震荡20分钟。转移2μL的2×HPK1激酶溶液到384反应板中,加入1μL的待测化合物(步骤(1)中准备)到384反应板中(Greiner,784075),离心1分钟(1000rpm/min),25℃孵育10分钟。转移1μL 4×ATP混合物到384反应板中,离心1分钟(1000rpm/min),25℃孵育60分钟。在反应体系中,DMSO终浓度均为0.5%。转移4μL ADP-Glo到384反应板中离心1分钟(1000rpm/min),25℃孵育40分钟。转移8μL Detection溶液到384反应板中离心1分钟(1000rpm/min),25℃孵育40分钟。使用Biotek多功能读板机读取荧光信号,利用四系数非线性拟合公式得到化合物的IC<sub>50</sub>(半数抑制浓度)。

[0990] 如实施例中所示的化合物显示IC<sub>50</sub>值在以下范围内:+++ = IC<sub>50</sub> ≤ 50nM, ++ = 50nM < IC<sub>50</sub> ≤ 500nM, + = IC<sub>50</sub> > 500nM。

[0991] 表1化合物对HPK1激酶活性的抑制作用

[0992]	化合物	IC <sub>50</sub>	化合物	IC <sub>50</sub>
	1	+++	14	++
	2	++	15	+
	3	+++	16	+
	4	+++	17	+
	5	++	19	+
	6	+++	20	++
	7	++	21	++
	8	+++	23	+++
	9	+++	24	+++

[0993]	10	+++	25	++
	11	++	26	+
	12	+	27	+++
	13	++	28	+++

[0994] 表1的数据表明,本发明实施例的化合物对HPK1激酶活性具有抑制作用。

[0995] 2. ELISA检测Jurkat细胞分泌IL-2

[0996] 测试步骤:

[0997] 用不同浓度的测试化合物与人Jurkat-E6-1细胞在37°C和5%CO<sub>2</sub>的加湿培养箱中温育30分钟。将细胞转移到预先包被有抗人CD3抗体的细胞培养板上,然后加入可溶性抗人CD28抗体,在37°C和5%CO<sub>2</sub>的加湿培养箱中刺激细胞24小时。离心收集细胞培养液,将细胞培养样液转移至预先包被抗人IL-2抗体的96孔透明酶标板中(Thermo),在室温温育2小时,并轻轻振荡,用洗涤缓冲液洗涤酶标板4次,然后遵循ELISA MAX Deluxe Set Human IL-2 (BioLegend) 试剂盒操作流程,使用酶标仪(Molecular Device, i3X)读取OD值。通过酶标仪应用软件选取最佳标准曲线,根据标准品的OD值计算出相应浓度。结果以化合物处理/DMSO处理的细胞分泌IL-2量的百分率表示。

[0998] 表2化合物对人Jurkat细胞分泌IL-2的作用

化合物	经化合物处理与经 DMSO 处理的细胞的	测试化合物浓度
	IL-2 分泌量的比值	( $\mu\text{M}$ )
1	277%	1.0
2	238%	3.0
3	211%	1.0
5	162%	1.0
6	185%	1.0
7	314%	1.0
8	306%	0.33
9	188%	3.0
11	296%	1.0
13	315%	3.0
14	255%	3.0
16	156%	1.0
20	329%	1.0
21	258%	3.0

[1000]	23	379%	0.33
	25	187%	1.0
	27	302%	0.33
	28	302%	1.0
	29	291%	1.0
	34	284%	1.0

[1001] 表2的数据表明,以经过DMSO处理的Jurkat细胞作为空白对照组,与之相比,本发明实施例的化合物对Jurkat细胞分泌细胞因子IL-2具有明显的促进作用。

[1002] 除非特别限定,本发明所用术语均为本领域技术人员通常理解的含义。

[1003] 本发明所描述的实施方式仅出于示例性目的,并非用以限制本发明的保护范围,本领域技术人员可在本发明的范围内作出各种其他替换、改变和改进,因而,本发明不限于上述实施方式,而仅由权利要求限定。