

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2018年12月27日(27.12.2018)



(10) 国际公布号  
WO 2018/233527 A1

(51) 国际专利分类号:  
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/091045

(22) 国际申请日: 2018年6月13日(13.06.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201710464777.7 2017年6月19日(19.06.2017) CN

(71) 申请人: 上海和誉生物医药科技有限公司(ABBISKO THERAPEUTICS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路780号721室, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 张鸣鸣(ZHANG, Mingming); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路780号721室, Shanghai 201203 (CN)。 赵保卫(ZHAO, Baowei); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路780号721室, Shanghai 201203 (CN)。 喻红平(YU, Hongping); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路780号721室, Shanghai 201203 (CN)。 陈椎

(CHEN, Zhui); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路780号721室, Shanghai 201203 (CN)。 徐耀昌(XU, Yaochang); 中国上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区蔡伦路780号721室, Shanghai 201203 (CN)。

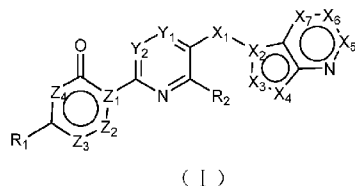
(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司(XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (CN)。

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

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

(54) Title: NITROGEN HETEROARYL DERIVATIVE HAVING CSF1R INHIBITORY ACTIVITY, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种具有CSF1R抑制活性的氮杂芳基衍生物、其制备方法和应用



(I)

(57) Abstract: The present invention provides a nitrogen heteroaryl derivative having CSF1R inhibitory activity, and a preparation method therefor and an application thereof. Compounds in the present invention has a structure represented by formula (I) as below, and the definition on substituents is as stated in the description and the claims. The compounds in the present invention can be widely applied to preparation of drugs for treating cancers, tumors, autoimmune diseases, metabolic diseases, or metastatic diseases, in particular ovarian cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, breast cancer, cervical cancer, glioblastoma, multiple myeloma, metabolic diseases, neurodegenerative diseases, metastasis of primary tumor sites, or bone metastatic cancer, and a new generation of CSF1R inhibitor drugs is expected to be developed.

(57) 摘要: 本发明提供了一种具有CSF1R抑制活性的氮杂芳基衍生物、其制备方法和应用。本发明系列化合物具有如下式(I)结构, 各取代基的定义如说明书和权利要求书所述。本发明系列化合物可广泛应用于制备治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病的药物, 特别是治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症的药物, 有望开发成新一代CSF1R抑制剂药物。

NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

## 一种具有 CSF1R 抑制活性的氮杂芳基衍生物、其制备方法和应用

### 技术领域

本发明属于药物合成领域，具体涉及一种具有 CSF1R 抑制活性的氮杂芳基衍生物、其制备方法和应用。

### 技术背景

CSF1R (cFMS) 全称是细胞集落刺激因子受体。CSF1R 与 cKIT, FLT3, PDGFR-a&b 同属于三类生长激素受体家族。该受体为膜蛋白，表达于巨噬细胞和单核细胞的表面，其胞外段能够与巨噬细胞集落刺激因子结合，胞内段酪氨酸激酶可激活巨噬细胞及单核细胞下游细胞生长繁殖信号通路，包括 MAPK, PI3K 等。因此，CSF1R 信号通路对巨噬、单核细胞发育和分化，以及肿瘤相关巨噬细胞 (Tumor-Associated Macrophage, TAM) 的生理功能有重要影响。

肿瘤免疫检查点抑制剂是近年来肿瘤治疗领域热门，这一类药物在临床上能够显著抑制肿瘤生长，甚至部分实体肿瘤在治疗后完全消退。然而，临床实验结果证明，仅有 30% 左右的病人能够对 PD-1/PD-L1 等免疫检查点抑制剂有应答。由于缺乏相关生物标志物，如何选择可能产生应答的病患人群也是目前尚未解决的问题。此外，免疫检查点抑制剂在临床实践上会产生免疫系统相关副作用，需要经验丰富的临床医生和医疗机构才能顺利开展治疗。因此，如何将免疫检查点抑制剂与小分子抑制剂联合使用，以降低毒副作用，并提升肿瘤患者的应答率，是目前抗肿瘤药物研发亟待解决的问题。

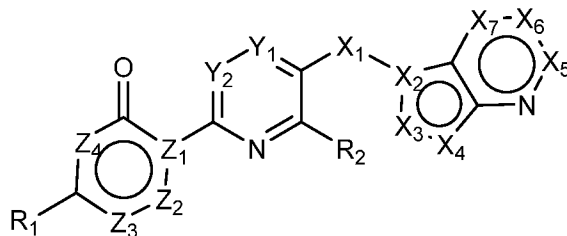
随着近年来肿瘤免疫治疗的进展，肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 和骨髓源性抑制细胞 (MDSC) 被认为与肿瘤内部免疫抑制微环境的形成和支持肿瘤生长的血管生成有直接关系。同时，临床研究表明，TAM 的含量与肿瘤病人预后呈负相关。而在小鼠体内的药效实验证明，抑制 CSF1R 信号通路，能够显著降低肿瘤内部对免疫系统有抑制性的巨噬细胞数量，并提高 CD8 阳性的 T 细胞含量。这些实验结果表明，CSF1R 小分子抑制剂可能会逆转肿瘤内部的免疫抑制环境，促进免疫系统的活化，并延长肿瘤患者的生命。

小分子激酶抑制剂普遍存在选择性问题，尤其是对于同一激酶家族中的其他成员。由于本专利中的小分子药物在未来临床实验中可能与其他免疫检查点抑制剂联合使用，因此，发明人在长期的研究过程中试图通过优化分子结构以提高 CSF1R 靶点的抑制作用和对于其他激酶受体的选择性，提高治疗窗口，降低临床毒副作用的可能性。因此，如何找到具有更高选择性的 CSF1R 小分子抑制剂，满足国内对肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、黑色素瘤、胰腺癌、头颈癌、神经胶质瘤以及髓鞘巨细胞瘤等肿瘤靶向治疗的需求成为科学家们当前研究的重要内容。

### 发明内容

本发明的目的在于提供一种 CSF1R 小分子抑制剂。

本发明第一方面提供一种式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



( I )

其中,

$X_1$  选自键、 $-\text{CH}_2\text{-O-}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH-}$ 、 $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_5)-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_6)-$ ;

$X_2$  选自 C 或 N;

$X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_7$  各自独立地选自  $\text{C}(\text{R}_7)$ 、NH 或 N;

$X_6$  选自  $\text{C}(\text{R}_8)$ 、NH 或 N; 条件是  $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_6$ 、 $X_5$ 、 $X_7$  中至少包含一个 N 或 NH;

$Y_1$ 、 $Y_2$  各自独立地选自  $\text{C}(\text{R}_9)$  或 N;

$Z_1$  选自 C 或 N;

$Z_2$ 、 $Z_3$  各自独立地选自键、 $\text{C}(\text{R}_{10})$ 、NH 或 N, 但不同时为键;

$Z_4$  选自  $\text{C}(\text{R}_{11})$  或  $\text{N}(\text{R}_{12})$ ;

$R_1$  选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氨基、 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{2-8}$  链烯基、 $\text{C}_{2-8}$  链炔基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $\text{C}_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $-\text{C}_{0-8}\text{-S}(\text{O}) (= \text{NR}_{13})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-B}(\text{OR}_{15})_2$ 、 $\text{C}_{0-8}\text{-P}(\text{O})(\text{R}_{16})_2$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-S}(\text{O})_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-R}_{15}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{OR}_{15}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-C}(\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-NR}_{17}\text{R}_{18}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$  或  $-\text{C}_{0-8}\text{-N}(\text{R}_{17})\text{-C}(\text{O})\text{R}_{16}$ , 或者,  $R_1$  与  $R_{11}$  或  $R_{12}$  和其直接相连的基团一起形成  $\text{C}_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $\text{C}_{5-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氨基、 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{2-8}$  链烯基、 $\text{C}_{2-8}$  链炔基、卤取代  $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $\text{C}_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $-\text{C}_{0-8}\text{-S}(\text{O})_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-R}_{15}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{OR}_{15}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-C}(\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-NR}_{17}\text{R}_{18}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$  或  $-\text{C}_{0-8}\text{-N}(\text{R}_{17})\text{-C}(\text{O})\text{R}_{16}$  的取代基所取代;

$R_2$  选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氨基、 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{2-8}$  链烯基、 $\text{C}_{2-8}$  链炔基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $\text{C}_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $-\text{C}_{0-8}\text{-S}(\text{O}) (= \text{NR}_{13})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-B}(\text{OR}_{15})_2$ 、 $\text{C}_{0-8}\text{-P}(\text{O})(\text{R}_{16})_2$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-S}(\text{O})_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-R}_{15}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{OR}_{15}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-C}(\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-NR}_{17}\text{R}_{18}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$  或  $-\text{C}_{0-8}\text{-N}(\text{R}_{17})\text{-C}(\text{O})\text{R}_{16}$ , 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氨基、 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{2-8}$  链烯基、 $\text{C}_{2-8}$  链炔基、卤取代  $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $\text{C}_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $-\text{C}_{0-8}\text{-S}(\text{O})_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-R}_{15}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{OR}_{15}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-C}(\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-NR}_{17}\text{R}_{18}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$  或  $-\text{C}_{0-8}\text{-N}(\text{R}_{17})\text{-C}(\text{O})\text{R}_{16}$  的取代基所取代;

$R_3$ 、 $R_4$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氨基、 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{2-8}$  链烯基、 $\text{C}_{2-8}$  链炔基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $\text{C}_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $-\text{C}_{0-8}\text{-S}(\text{O}) (= \text{NR}_{13})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-B}(\text{OR}_{15})_2$ 、 $\text{C}_{0-8}\text{-P}(\text{O})(\text{R}_{16})_2$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-S}(\text{O})_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-R}_{15}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{OR}_{15}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-O-C}(\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-NR}_{17}\text{R}_{18}$ 、 $-\text{C}_{0-8}\text{-C}(\text{O})\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$  或  $-\text{C}_{0-8}\text{-N}(\text{R}_{17})\text{-C}(\text{O})\text{R}_{16}$ , 或者,  $R_3$ 、 $R_4$  和其直接相连的碳原子一起形成羰基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基或 3-10 元杂环基, 上述基团任选进一

步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代；

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>12</sub>各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>烷氧基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>5-10</sub>芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代；

R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)(=NR<sub>13</sub>)R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-B(OR<sub>15</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>0-8</sub>-P(O)(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代；

R<sub>8</sub>选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)(=NR<sub>13</sub>)R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-B(OR<sub>15</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>0-8</sub>-P(O)(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>，上述基团再任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代，其中环烷基、杂环基、芳基、杂芳基再任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代；

各R<sub>13</sub>独立选自氢、氘、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、

$-\text{C}_{0-8}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{15}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ 、 $-\text{C}_{0-8}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$  或  $-\text{C}_{0-8}-\text{N}(\text{R}_{17})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{16}$ ;

各  $\text{R}_{14}$  独立选自氢、氘、羟基、 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{1-8}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-8}$  链烯基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、 $\text{C}_{5-10}$  芳基、 $\text{C}_{5-10}$  芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基或  $-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ ，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{1-8}$  烷氧基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、 $\text{C}_{5-10}$  芳基、 $\text{C}_{5-10}$  芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基或  $-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$  的取代基所取代；

各  $\text{R}_{15}$  独立选自氢、氘、 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{2-8}$  链烯基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $\text{C}_{5-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、氰基、 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{1-8}$  烷氧基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、 $\text{C}_{5-10}$  芳基、 $\text{C}_{5-10}$  芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基或  $-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$  的取代基所取代；

各  $\text{R}_{16}$  独立选自氢、氘、羟基、 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{1-8}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-8}$  链烯基、 $\text{C}_{2-8}$  链炔基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、 $\text{C}_{5-10}$  芳基、 $\text{C}_{5-10}$  芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基或  $-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ ，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氰基、 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{1-8}$  烷氧基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、 $\text{C}_{5-10}$  芳基、 $\text{C}_{5-10}$  芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基或  $-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$  的取代基所取代；

各  $\text{R}_{17}$ 、各  $\text{R}_{18}$  各自独立地选自氢、氘、羟基、 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{2-8}$  链烯基、 $\text{C}_{2-8}$  链炔基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $\text{C}_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、磺酰基、甲磺酰基、异丙磺酰基、环丙基磺酰基、对甲苯磺酰基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或  $\text{C}_{1-8}$  烷酰基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{1-8}$  烷氧基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、 $\text{C}_{5-10}$  芳基、 $\text{C}_{5-10}$  芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或  $\text{C}_{1-8}$  烷酰基的取代基所取代；

或者， $\text{R}_{17}$ 、 $\text{R}_{18}$  和其直接相连的氮原子一起形成 4-10 元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、 $\text{C}_{1-8}$  烷基、 $\text{C}_{1-8}$  烷氧基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、 $\text{C}_{5-10}$  芳基、 $\text{C}_{5-10}$  芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或  $\text{C}_{1-8}$  烷酰基的取代基所取代；

各  $m$  独立选自 0、1、2、3、4 或 5；

各  $r$  独立为 0、1 或 2。

作为优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中  $\text{R}_2$  选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{2-4}$  链烯基、 $\text{C}_{2-4}$  链炔基、 $\text{C}_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $\text{C}_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $-\text{C}_{0-4}-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_{13})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}_{0-4}-\text{B}(\text{OR}_{15})_2$ 、 $\text{C}_{0-4}-\text{P}(\text{O})(\text{R}_{16})_2$ 、 $-\text{C}_{0-4}-\text{S}(\text{O})_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}_{0-4}-\text{O}-\text{R}_{15}$ 、 $-\text{C}_{0-4}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{15}$ 、 $-\text{C}_{0-4}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}_{0-4}-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}_{0-4}-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ 、 $-\text{C}_{0-4}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$  或  $-\text{C}_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{17})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{16}$ ，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{2-4}$  链烯基、 $\text{C}_{2-4}$  链炔基、卤取代  $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $\text{C}_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $-\text{C}_{0-4}-\text{S}(\text{O})_r\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}_{0-4}-\text{O}-\text{R}_{15}$ 、 $-\text{C}_{0-4}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{15}$ 、 $-\text{C}_{0-4}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}_{0-4}-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}_{16}$ 、 $-\text{C}_{0-4}-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ 、 $-\text{C}_{0-4}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$  或  $-\text{C}_{0-4}-\text{N}(\text{R}_{17})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{16}$  的取代基所取代， $\text{R}_{13}$ 、 $\text{R}_{14}$ 、 $\text{R}_{15}$ 、 $\text{R}_{16}$ 、 $\text{R}_{17}$ 、 $\text{R}_{18}$ 、 $r$  的定义如前所述。

作为进一步优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中  $R_2$  选自氢、氘、氟、氯、氰基、硝基、叠氮基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、乙炔基、环丙基、环丙甲基、氧杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、苯基、二氮唑、三氮唑、甲磺酰基、异丙磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲氧乙基、乙氧乙基、羟甲基、羟乙基、氰甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、甲氧羰基、乙氧羰基、乙酰基、乙酰氧基、乙酰氧甲基、氨基、二甲基氨基、氨基甲基、氨基羰基、二甲氨基羰基或乙酰氨基。

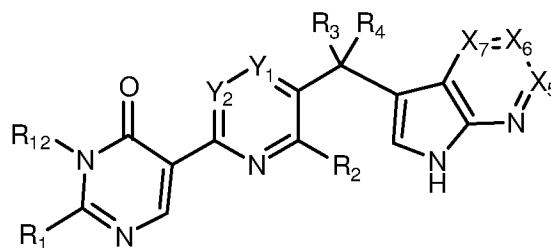
作为更进一步优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中  $R_2$  选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丙甲基、氧杂环丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲氧乙基、乙氧乙基、羟甲基、羟乙基、氰甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基。

作为更进一步优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中  $R_2$  选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基。

作为进一步优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中  $X_1$  选自  $-(CR_3R_4)_m-$ ;  $R_3$ 、 $R_4$  各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)(=NR_{13})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-B(OR_{15})_2$ 、 $C_{0-4}-P(O)(R_{16})_2$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{17}R_{18}$  或  $-C_{0-4}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$ , 或者,  $R_3$ 、 $R_4$  和其直接相连的碳原子一起形成羰基、 $C_{3-8}$  环烷基或 3-8 元杂环基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{17}R_{18}$  或  $-C_{0-4}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$  的取代基所取代,  $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $r$ 、 $m$  的定义如前所述。

作为更进一步优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中  $X_1$  选自  $-C(R_3R_4)-$ ;  $R_3$ 、 $R_4$  各自独立地选自氢、氘、氟、氯、羟基、甲基、三氟甲基、三氘甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、甲氧乙基, 或者,  $R_3$ 、 $R_4$  和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基、环丁基或氧杂环丁基。

作为进一步优选的方案,所述的式(I)化合物具有如下式(IIa)化合物结构:



(IIa)

其中,  $R_1$  选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)(=NR_{13})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-B(OR_{15})_2$ 、 $C_{0-4}-P(O)(R_{16})_2$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{17}R_{18}$  或  $-C_{0-4}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$ , 或者,  $R_1$  与  $R_{12}$  和其直接相连的基团一起形成 3-10 元杂环基或 5-10 元杂芳基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{17}R_{18}$  或  $-C_{0-4}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$  的取代基所取代;

$R_2$  选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基;

$R_3$ 、 $R_4$  各自独立地选自氢、氘、氟、氯、羟基、甲基、三氟甲基、三氘甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、甲氧乙基, 或者,  $R_3$ 、 $R_4$  和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基、环丁基或氧杂环丁基;

$R_{12}$  选自氢、氘、羟基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{3-8}$  环烷氧基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环氧基、 $C_{5-8}$  芳基、 $C_{5-8}$  芳氧基、5-8 元杂芳基、5-8 元杂芳氧基或  $-NR_{21}R_{22}$ , 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{17}R_{18}$  或  $-C_{0-4}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$  的取代基所取代;

$X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $r$  如式(I)化合物所定义。

作为更进一步优选的方案, 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中  $X_5$ 、 $X_7$  各自独立地选自 CH 或 N;  $X_6$  选自 C( $R_8$ )或 N;  $Y_1$ 、 $Y_2$  各自独立地选自 CH 或 N;

$R_1$  选自  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基或  $-C_{0-4}-NR_{17}R_{18}$ , 或者,  $R_1$  与  $R_{12}$  和其直接相连的基团一起形成 3-10 元杂环基或 5-10 元杂芳基, 上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{17}R_{18}$  或  $-C_{0-4}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$  的取代基所取代;

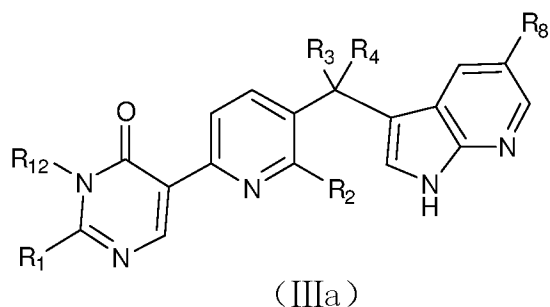
$R_2$  选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基;

$R_3$ 、 $R_4$  各自独立地选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、甲氧乙基, 或者,  $R_3$ 、 $R_4$  和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基、环丁基或氧杂环丁基;

$R_{12}$  选自氢、氘、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、烯丙基、环丁基、氧杂环丁基或氮杂环丁基。



作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物具有如下式(IIIa)化合物结构：



其中， $R_1$  选自 3-8 元杂环基、5-8 元杂芳基或  $-NR_{17}R_{18}$ ，或者， $R_1$  与  $R_{12}$  和其直接相连的基团一起形成 3-10 元杂环基或 5-10 元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{17}R_{18}$  或  $-C_{0-4}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$  的取代基所取代；

$R_2$  选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基；

$R_3$ 、 $R_4$  各自独立地选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、甲氧乙基，或者， $R_3$ 、 $R_4$  和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基、环丁基或氧杂环丁基；

$R_8$  选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)(=NR_{13})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-B(OR_{15})_2$ 、 $C_{0-4}-P(O)(R_{16})_2$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{17}R_{18}$  或  $-C_{0-4}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$ ，

上述基团再任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、氘取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{17}R_{18}$  或  $-C_{0-4}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$  的取代基所取代；

$R_{12}$  选自氢、氘、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、烯丙基、环丁基、氧杂环丁基或氮杂环丁基；

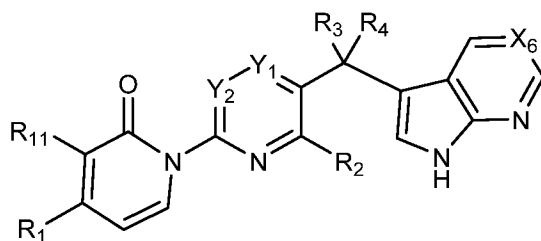
$R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $r$  如式(I)化合物所定义。

作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中  $R_1$  选自异丙基氨基、 $N,N$ -异丙基甲基氨基、环丙基氨基、环丁基氨基、氧杂环丁基氨基、1-甲氧丙基-2-氨基、1,1,1-三氟丙基-2-氨基、氮杂环丁基或氮杂环戊基，或者， $R_1$  与  $R_{12}$  和其直接相连的基团一起形成 5-8 元杂环基，所述 5-8 元杂环基任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $C_{5-6}$  芳基、5-6 元杂芳基或  $-C_{0-4}-O-R_{15}$  的取代基所取代；

R<sub>12</sub>选自氢、氘、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、烯丙基、环丁基、氧杂环丁基或氮杂环丁基；

R<sub>8</sub>选自氢、氘、氟、氯、羟基、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub>烷基、烯丙基、乙炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6元杂环基、5-6元杂芳基、苯基、甲磺酰基、异丙磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲氧羰基、乙氧羰基、乙酰基、乙酰氧基、乙酰氧甲基、氨基、二甲基氨基、氨基甲基、氨基羰基、二甲氨基羰基或乙酰氨基，上述基团再任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、羟基、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、烯丙基、乙炔基、环丙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代。

作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物具有如下式(IIb)化合物结构：



(IIb)

其中，R<sub>1</sub>选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)(=NR<sub>13</sub>)R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-B(OR<sub>15</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>0-4</sub>-P(O)(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>，或者，R<sub>1</sub>与R<sub>11</sub>和其直接相连的基团一起形成C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基或5-8元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代；

R<sub>2</sub>选自氢、氘、氟、氯、羟基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>各自独立地选自氢、氘、氟、氯、羟基、甲基、三氟甲基、三氘甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、甲氧乙基，或者，R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基、环丁基或氧杂环丁基；

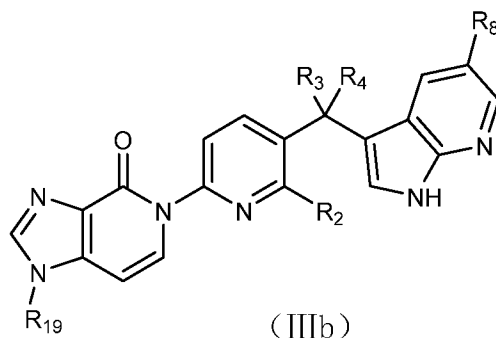
R<sub>11</sub>各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)(=NR<sub>13</sub>)R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-B(OR<sub>15</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>0-4</sub>-P(O)(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代；

X<sub>6</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、r 如式(I)化合物所定义。

作为更进一步优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中 Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub> 各自独立地选自 CH 或 N;

R<sub>1</sub> 与 R<sub>11</sub> 和其直接相连的基团一起形成 C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>5-6</sub> 芳基或 5-6 元杂芳基,上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> 或 -C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub> 的取代基所取代。

作为进一步优选的方案,所述的式(I)化合物具有如下式(IIIb)化合物结构:



其中, R<sub>2</sub> 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基;

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、羟基、甲基、三氟甲基、三氘甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、甲氧乙基,或者, R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基、环丁基或氧杂环丁基;

R<sub>8</sub> 选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O) (=NR<sub>13</sub>)R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-B(OR<sub>15</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>0-4</sub>-P(O)(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> 或 -C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>, 上述基团再任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> 或 -C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub> 的取代基所取代;

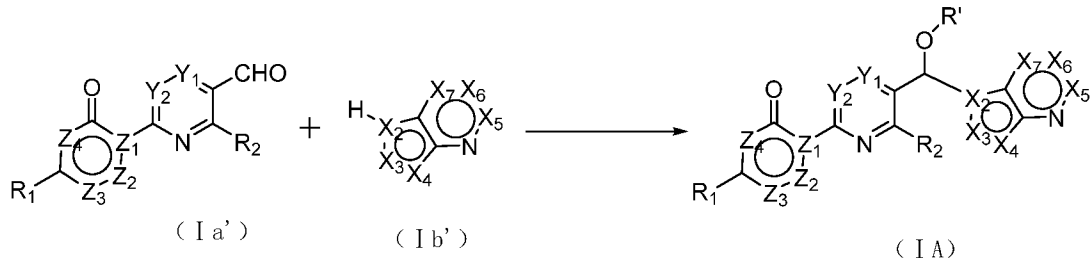
R<sub>19</sub> 选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> 或 -C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub> 的取代基所取代;

R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、r 如式(I)化合物所定义。

作为更进一步优选的方案,所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中 R<sub>2</sub> 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、环丙基、环丙甲基、三氟甲基、二氟甲基、三氘甲基或二氘甲基;





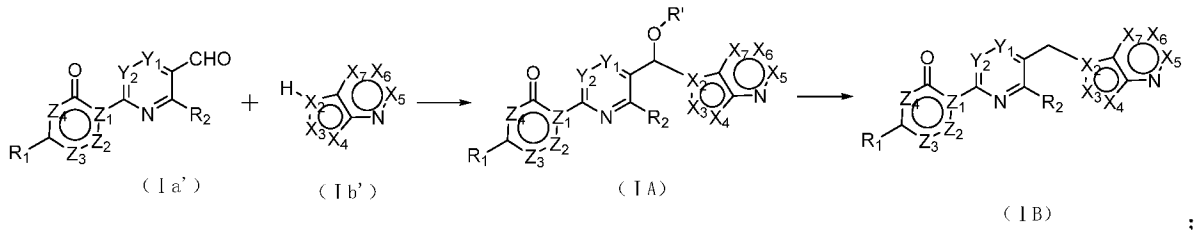


其中，R'选自氢或C<sub>1-8</sub>烷基；

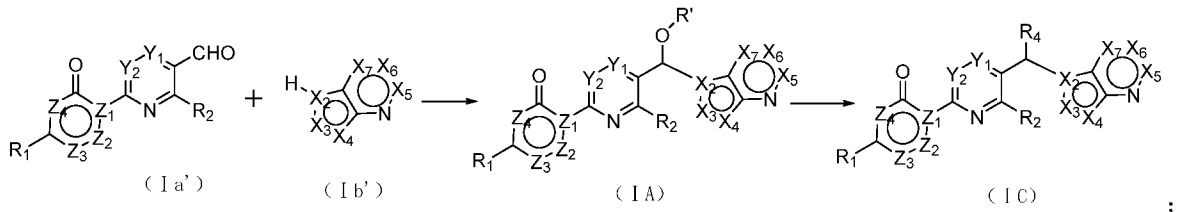
任选的，根据取代基的不同，进一步反应得到式(I)化合物；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、m、r如式(I)化合物所定义。

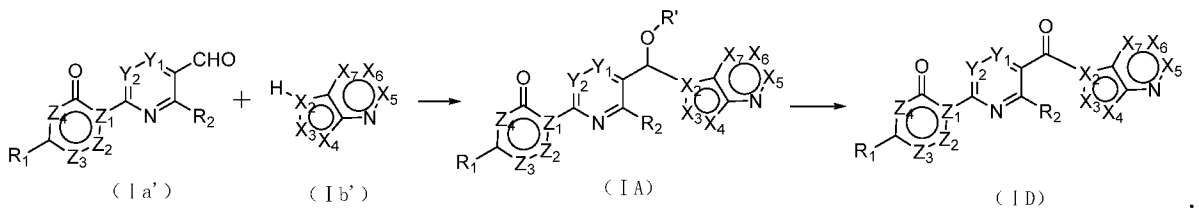
本发明第三方面提供一种前述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法当X<sub>1</sub>选自-C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)-时，且R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>各自独立地选自氢，包括如下合成步骤：



当X<sub>1</sub>选自-C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)-时，且R<sub>3</sub>选自氢、R<sub>4</sub>选自非氢取代基时，包括如下合成步骤：



当X<sub>1</sub>选自-C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)-时，且R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和其直接相连的碳原子一起形成羰基时，包括如下合成步骤：

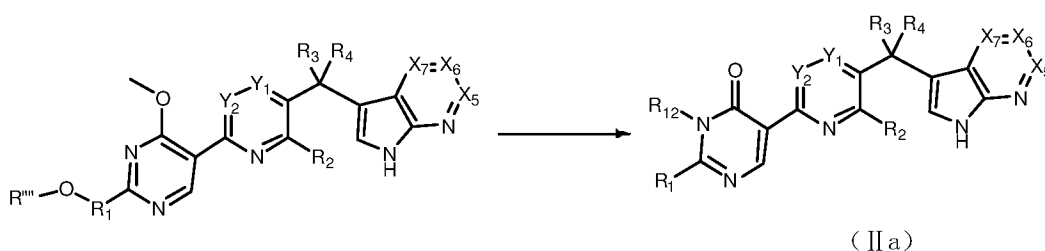


当X<sub>1</sub>选自-C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)-时，且R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>各自独立地选自非氢取代基时，包括如下合成步骤：



多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代；

R<sub>12</sub>选自氘、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>环烷氧基、3-8元杂环基、3-8元杂环氧基、C<sub>5-8</sub>芳基、C<sub>5-8</sub>芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基或-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代；或者，



其中，R”选自氢或羟基保护基，优选的，所述保护基选自叔丁基二甲基硅烷基、三甲基硅烷基、异丙基二甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三异丙基硅烷基、苯基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、甲氧甲基、对甲氧基苄基、特戊酰基、四氢吡喃基或C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sub>1</sub>与R<sub>12</sub>和其直接相连的基团一起形成3-10元杂环基或5-10元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代；

X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、r如式(I)化合物所述。

本发明第五方面提供一种药物组合物，其包括前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐及可药用的载体。

本发明第六方面提供一种前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物在制备治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病药物中的应用。

本发明第七方面提供一种前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物在制备治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢



性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病药物中的应用。

作为优选的方案，本发明提供一种前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物在制备治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症药物中的应用。

本发明第八方面提供一种前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物，其用作治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病的药物。

本发明第九方面提供一种前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物，其用作治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病的药物；

作为优选的方案，本发明提供一种前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物，用作治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症的药物。

本发明第十方面提供一种治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病的方法，其特征在于，包括对患者施用前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物。

本发明第十一方面提供一种治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病的方法，其特征在于，包括对患者施用前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物。

## 具体实施方式

本申请的发明人经过广泛而深入地研究,首次研发出一种具有式(I)结构的氮杂芳基衍生物、其制备方法和在药理学上的应用。本发明系列化合物对 CSF1R 激酶活性具有很强的抑制作用,可广泛应用于制备治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病的药物,特别是治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症的药物,有望开发成新一代 CSF1R 抑制剂药物。在此基础上,完成了本发明。

详细说明:除非有相反陈述,下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

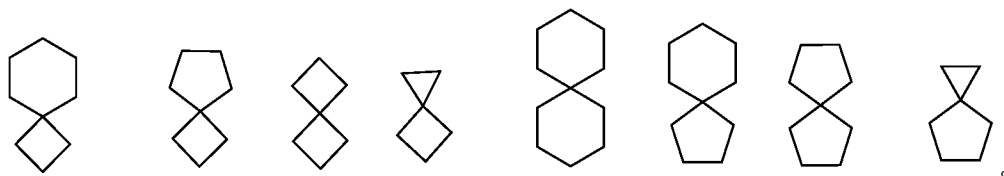
“烷基”指直链或含支链的饱和脂族烃基团,例如,“C<sub>1-8</sub> 烷基”指包括 1 至 8 个碳原子的直链烷基和含支链烷基,包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基或其各种支链异构体等。

烷基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>2-8</sub> 链烯基、C<sub>2-8</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-8</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、C<sub>5-10</sub> 芳基、5-10 元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> 或 -C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub> 的取代基所取代。

“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,例如,“C<sub>3-10</sub> 环烷基”指包括 3 至 10 个碳原子的环烷基,分为单环环烷基、多环环烷基,其中:

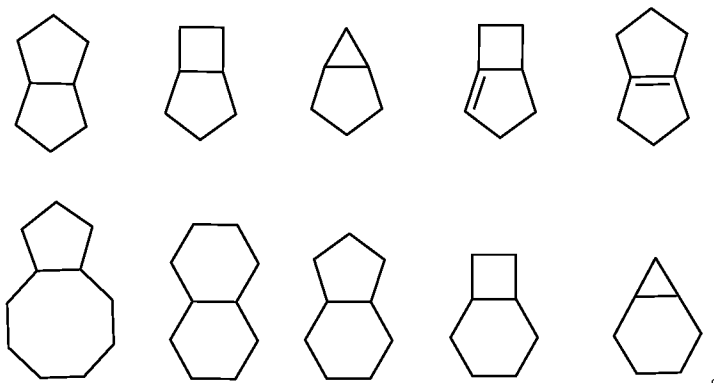
单环环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。

多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。“螺环烷基”指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基,螺环烷基包括但不限于:

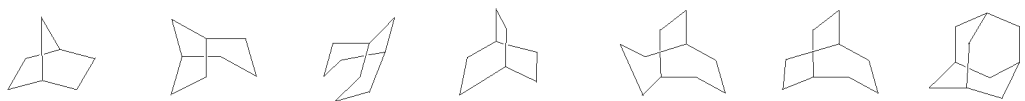


“稠环烷基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团,其中一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系

统。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，稠环烷基包括但不限于：



“桥环烷基”指任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，桥环烷基包括但不限于：



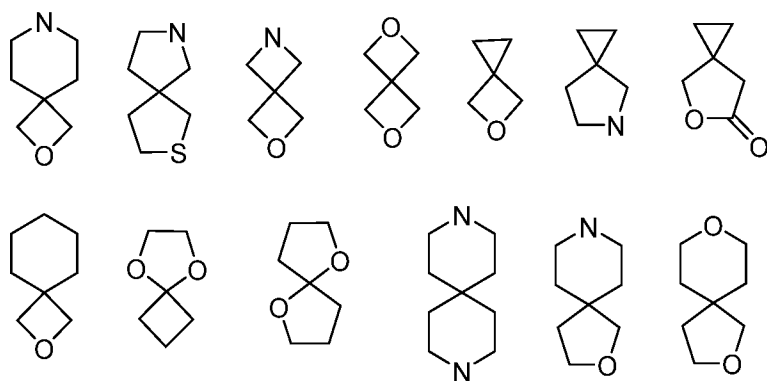
所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，包括但不限于茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。

环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{2-8}$  链炔基、卤取代  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $C_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{17}R_{18}$  或  $-C_{0-8}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$  的取代基所取代。

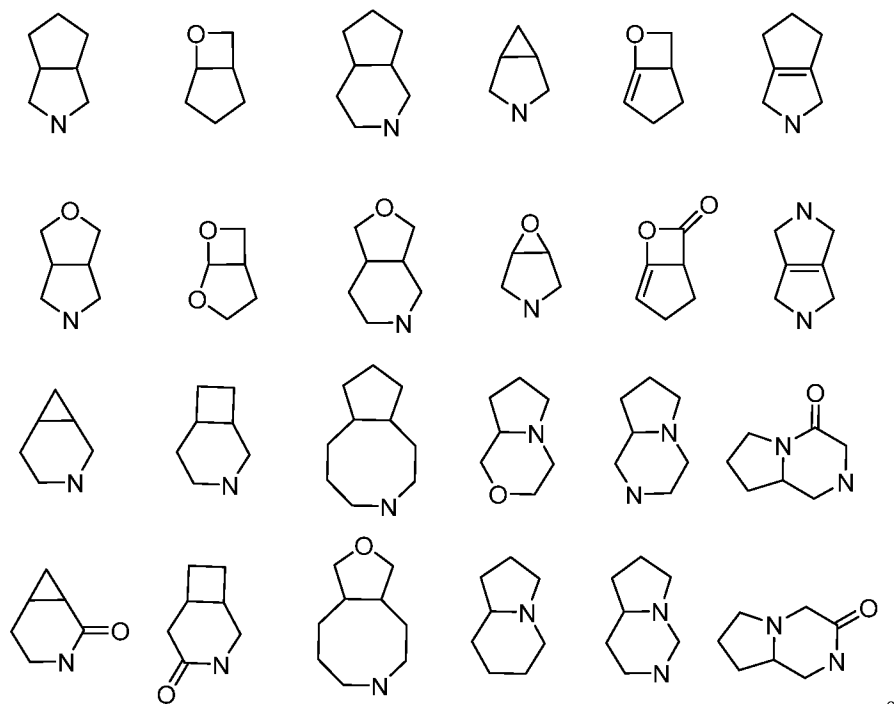
“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $S(O)_r$  (其中  $r$  是整数 0、1、2) 的杂原子，但不包括  $-O-O-$ 、 $-O-S-$  或  $-S-S-$  的环部分，其余环原子为碳。例如，“5-10 元杂环基”指包含 5 至 10 个环原子的环基，“3-10 元杂环基”指包含 3 至 10 个环原子的环基。

单环杂环基包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。

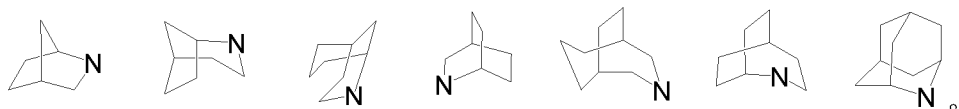
多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“螺杂环基”指单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $S(O)_r$  (其中  $r$  是整数 0、1、2) 的杂原子，其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基。螺杂环基包括但不限于：



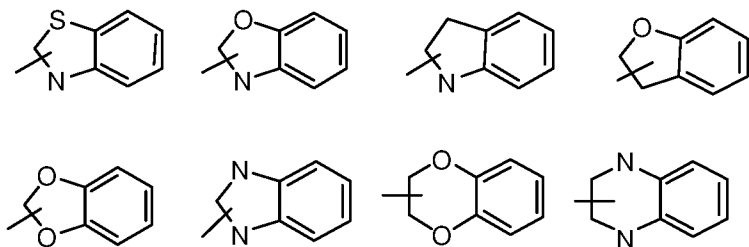
“稠杂环基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $S(O)_r$  (其中  $r$  是整数 0、1、2) 的杂原子，其余环原子为碳。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基，稠杂环基包括但不限于：



“桥杂环基”指任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $S(O)_r$  (其中  $r$  是整数 0、1、2) 的杂原子，其余环原子为碳。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，桥杂环基包括但不限于：

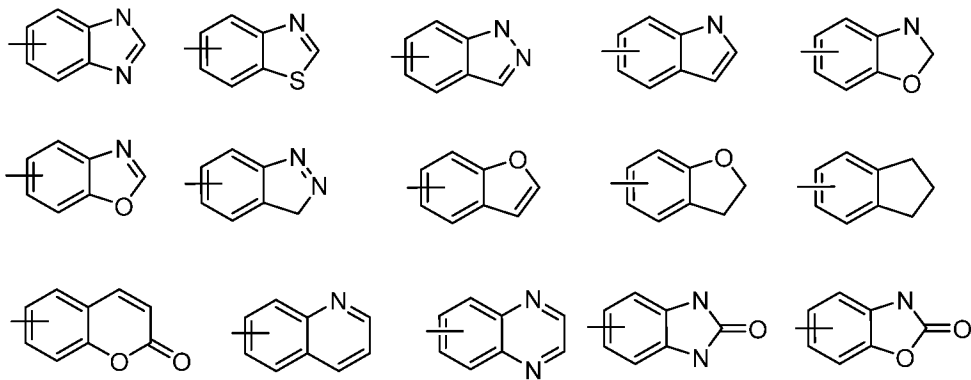


所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，包括但不限于：



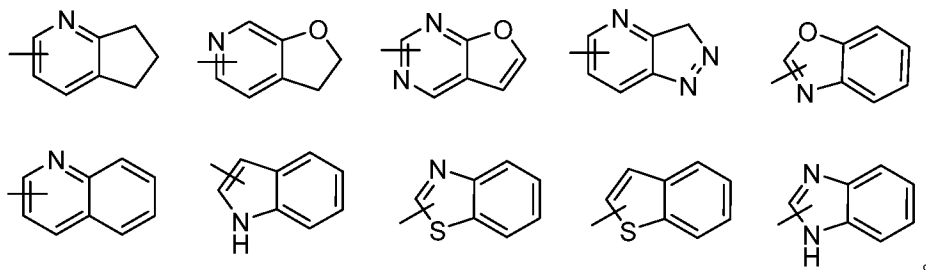
杂环基可以是任选取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{2-8}$  链炔基、卤取代  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $C_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{17}R_{18}$  或  $-C_{0-8}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$  的取代基所取代。

“芳基”指全碳单环或稠合多环 (也就是共享毗邻碳原子对的环) 基团, 具有共轭的  $\pi$  电子体系的多环 (即其带有相邻对碳原子的环) 基团, 例如, “ $C_{5-10}$  芳基”指含有 5-10 个碳的全碳芳基, “5-10 元芳基”指含有 5-10 个碳的全碳芳基, 包括但不限于苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为芳基环, 包括但不限于:



芳基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-8}$  烷基、 $C_{2-8}$  链烯基、 $C_{2-8}$  链炔基、卤取代  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、 $C_{5-10}$  芳基、5-10 元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{17}R_{18}$  或  $-C_{0-8}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$  的取代基所取代。

“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子的杂芳族体系, 所述杂原子包括氮、氧和  $S(O)_r$  (其中  $r$  是整数 0、1、2) 的杂原子, 例如, 5-8 元杂芳基指含有 5-8 个环原子的杂芳族体系, 5-10 元杂芳基指含有 5-10 个环原子的杂芳族体系, 包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环, 包括但不限于:



杂芳基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代 C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代。

“烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上述定义的烷基，例如，C<sub>2-8</sub>链烯基指含有2-8个碳的直链或含支链烯基。包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-, 2-或3-丁烯基等。

烯基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代 C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代。

“炔基”指至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基，例如，C<sub>2-8</sub>链炔基指含有2-8个碳的直链或含支链炔基。包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-, 2-或3-丁炔基等。

炔基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代 C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代。

“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述，例如，“C<sub>1-8</sub>烷氧基”指含1-8个碳的烷基氧基，包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基，优选为一个或多个以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代 C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代。

“环烷氧基”指和-O-(未取代的环烷基)，其中环烷基的定义如上所述，例如，“C<sub>3-10</sub>环烷氧基”指含3-10个碳的环烷基氧基，包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

环烷氧基可以是任选取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>i</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代。

“3-10元杂环氧基”指和-O-(未取代的3-10元杂环基), 其中3-10元杂环基的定义如上所述, 3-10元杂环氧基可以是任选取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>i</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代。

“C<sub>5-10</sub>芳氧基”指和-O-(未取代的C<sub>5-10</sub>芳基), 其中C<sub>5-10</sub>芳基的定义如上所述, C<sub>5-10</sub>芳氧基可以是任选取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>i</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代。

“5-10元杂芳氧基”指和-O-(未取代的5-10元杂芳基), 其中5-10元杂芳基的定义如上所述, 5-10元杂芳氧基可以是任选取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>i</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代。

“C<sub>1-8</sub>烷酰基”指C<sub>1-8</sub>烷基酸去掉羟基后剩下的一价原子团, 通常也表示为“C<sub>0-7</sub>-C(O)-”, 例如, “C<sub>1</sub>-C(O)-”是指乙酰基; “C<sub>2</sub>-C(O)-”是指丙酰基; “C<sub>3</sub>-C(O)-”是指丁酰基或异丁酰基。

“-C<sub>0-8</sub>-S(O) (=NR<sub>13</sub>)R<sub>14</sub>”指-S(O) (=NR<sub>13</sub>)R<sub>14</sub>中的硫原子连接在C<sub>0-8</sub>烷基上, 其中C<sub>0</sub>烷基是指键, C<sub>1-8</sub>烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-B(OR<sub>15</sub>)<sub>2</sub>”指-B(OR<sub>15</sub>)<sub>2</sub>中的硼原子连接在C<sub>0-8</sub>烷基上, 其中C<sub>0</sub>烷基是指键, C<sub>1-8</sub>烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-P(O)(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>”指-P(O)(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>中的硫磷原子连接在C<sub>0-8</sub>烷基上, 其中C<sub>0</sub>烷基是指键, C<sub>1-8</sub>烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>i</sub>R<sub>14</sub>”指-S(O)<sub>i</sub>R<sub>14</sub>中的硫原子连接在C<sub>0-8</sub>烷基上, 其中C<sub>0</sub>烷基是指键, C<sub>1-8</sub>烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>”指-O-R<sub>15</sub>中的氧原子连接在C<sub>0-8</sub>烷基上, 其中C<sub>0</sub>烷基是指键, C<sub>1-8</sub>烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>”指-C(O)OR<sub>15</sub>中的羰基连接在C<sub>0-8</sub>烷基上，其中C<sub>0</sub>烷基是指键，C<sub>1-8</sub>烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>”指-C(O)R<sub>16</sub>中的羰基连接在C<sub>0-8</sub>烷基上，其中C<sub>0</sub>烷基是指键，C<sub>1-8</sub>烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>”指-O-C(O)R<sub>16</sub>中的氧原子连接在C<sub>0-8</sub>烷基上，其中C<sub>0</sub>烷基是指键，C<sub>1-8</sub>烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>”指-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>中的氮原子连接在C<sub>0-8</sub>烷基上，其中C<sub>0</sub>烷基是指键，C<sub>1-8</sub>烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>”指-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>中的羰基连接在C<sub>0-8</sub>烷基上，其中C<sub>0</sub>烷基是指键，C<sub>1-8</sub>烷基的定义如上所述。

“-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>”指-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>中的氮原子连接在C<sub>0-8</sub>烷基上，其中C<sub>0</sub>烷基是指键，C<sub>1-8</sub>烷基的定义如上所述。

“卤取代C<sub>1-8</sub>烷基”指烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的1-8个碳烷基基团，包括但不限于二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基等。

“卤取代C<sub>1-8</sub>烷氧基”指烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的1-8个碳烷氧基基团。包括但不限于二氟甲氧基、二氯甲氧基、二溴甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、三溴甲氧基等。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。“THF”是指四氢呋喃。“PE”是指石油醚。“EA”是指乙酸乙酯。“DMF”是指N,N-二甲基甲酰胺。“DMSO”是指二甲亚砜。“CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>”是指二氯甲烷。“MeOH”是指甲醇。“DIPEA”是指N,N-二异丙基乙胺。“DEAD”是指偶氮二甲酸二乙酯。“SEM-Cl”是指2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯。“X-phos”是指4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽。“Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>”是指[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷。“HATU”是指2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。

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

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

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

下面结合实施例对本发明做进一步详细、完整地说明，但决非限制本发明，本发明也并非仅局限于实施例的内容。



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

液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 6120 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150  $\times$  4.6 mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150  $\times$  4.6 mm 色谱柱)。

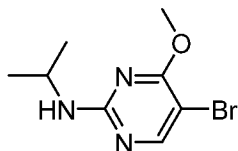
薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, TLC 采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

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

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

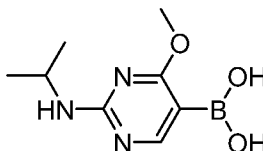
## 一、中间体的制备

### 1、5-溴-N-异丙基-4-甲氧基嘧啶-2-胺 (中间体 A1) 的制备



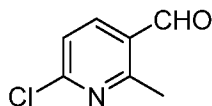
将 5-溴-2-氯-4-甲氧基嘧啶 (2.4 g, 10.8 mmol), 异丙胺 (6 mL, 72.4 mmol) 和 DIPEA (4 mL, 21.6 mmol) 加入封管中, 加入四氢呋喃 (20 mL), 反应混合液加热至  $80^{\circ}C$  反应 5 小时。冷却后, 粗品柱层析分离得到 5-溴-N-异丙基-4-甲氧基嘧啶-2-胺 (2.3g, 产率 88%)。

### 2、(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (中间体 B1) 的制备



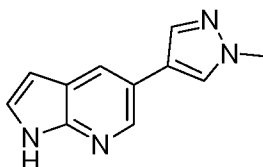
将 5-溴-N-异丙基-4-甲氧基嘧啶-2-胺 (4.4g, 18 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (30 mL), 加入联硼酸频那醇酯 (13.7 g, 53.9 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (2.6 g, 3.6 mmol) 和醋酸钾 (10.6 g, 107.8 mmol), 然后在室温下抽空换氮气三次, 升温至  $90^{\circ}C$  下搅拌 2 小时。用乙酸乙酯和水分层, 有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离[洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯(5:1)~石油醚/乙酸乙酯(3:1)]得到(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (4.3 g, 产率 81.7%)。MS m/z (ESI): 212  $[M+H]^+$ 。

### 3、6-氯-2-甲基尼古丁醛 (中间体 C1) 的制备



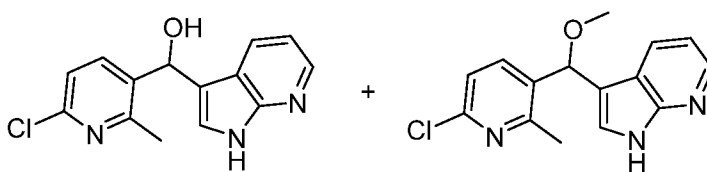
将正丁基锂 (1.6M, 94 mL, 146.6 mmol) 溶于干燥四氢呋喃 (100 mL) 中, 在氮气保护下降温至  $-70^{\circ}\text{C}$ , 缓慢滴加 3-溴-6-氯-2-甲基吡啶 (20 g, 97.7 mmol) 的干燥四氢呋喃溶液, 滴加完成后并在  $-70^{\circ}\text{C}$  继续搅拌 15 分钟, 随后于  $-70^{\circ}\text{C}$  下滴加干燥的 N,N-二甲基甲酰胺 (14.6 g, 195.4 mmol), 滴加完成后升温至室温, 并搅拌两小时。加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯萃取 (150 mL  $\times$  3), 合并有机相依次用水 (200 mL  $\times$  3) 和饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: PE/EA (10:1)] 得到 6-氯-2-甲基尼古丁醛 (11 g, 产率 72.6%)。MS m/z (ESI): 156 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 4、(4-甲基哌嗪-1-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲酮 (中间体 D1) 的制备



将 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1.0 g, 5.1 mmol) 溶于入 1,4-二氧六环/水 (20 mL/10 mL), 向其中加入 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡啶 (1.27 g, 6.1 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (0.37 g, 0.51 mmol) 和碳酸钠 (1.62 g, 15.3 mmol), 室温下抽空换氮 3 次, 升温至  $90^{\circ}\text{C}$  并搅拌 2 小时, 降温至室温, 加入水 (100 mL), 乙酸乙酯萃取 (50 mL  $\times$  3), 合并有机相, 并用饱和食盐水洗三次, 浓缩后薄板层析分离 [洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 (1:5)], 得到 5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (900 mg, 产率 90%)。MS m/z (ESI): 199 [M+H]<sup>+</sup>。

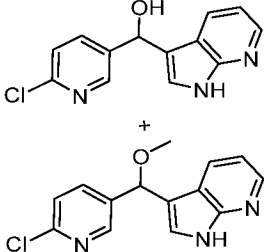
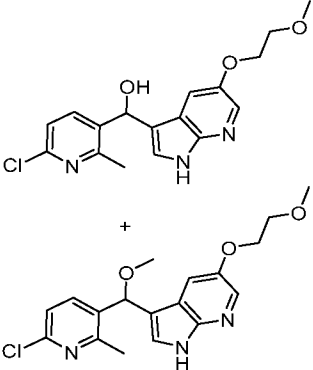
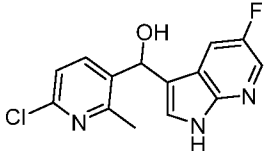
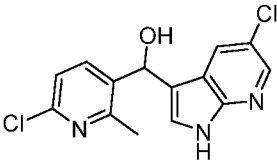
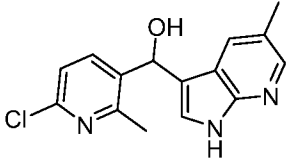
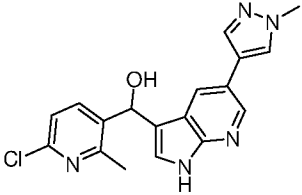
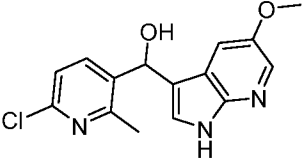
#### 5、(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲醇和 3-((6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(甲氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (中间体 E1) 的制备



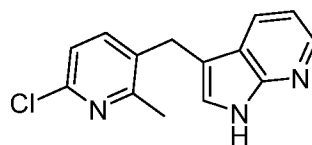
将 6-氯-2-甲基尼古丁醛 (156 mg, 1.0 mmol) 溶于甲醇 (6 mL) 中, 加入 7-氮杂吡啶 (118 mg, 1.0 mmol) 和氢氧化钾 (196 mg, 3.5 mmol), 反应液室温搅拌过夜。反应液用水稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚 ~ 石油醚/乙酸乙酯 (1:1)] 得到 (6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲醇 (115 mg, 产率 42%)。MS m/z (ESI): 274 [M+H]<sup>+</sup>。同时得到 3-((6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(甲氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (50 mg, 产率 17%)。MS m/z (ESI): 288 [M+H]<sup>+</sup>。

中间体 E2-8 参照中间体 E1 的合成方法制备得到:

| 中间体编号 | 结构式 | 中文名称 | ESI-MS: [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|-----|------|----------------------------|
|-------|-----|------|----------------------------|

|    |                                                                                     |                                                                                                                |           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| E2 |    | (6-氯吡啶-3-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲醇 & 3-((6-氯吡啶-3-基)(甲氧基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶                                     | 260 & 274 |
| E3 |    | (6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲醇 & 3-((6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(甲氧基甲基)-5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 | 348 & 362 |
| E4 |   | (6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲醇                                                                    | 292       |
| E5 |  | (5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)甲醇                                                                    | 308       |
| E6 |  | (6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲醇                                                                    | 288       |
| E7 |  | (6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲醇                                                     | 368       |
| E8 |  | (5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)甲醇                                                                    | 318       |

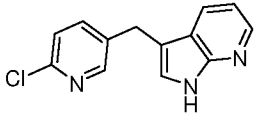
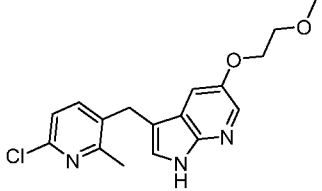
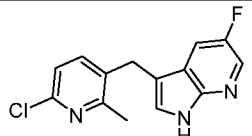
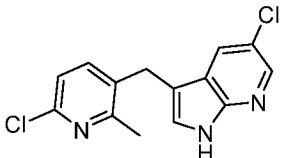
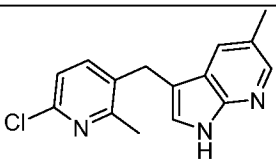
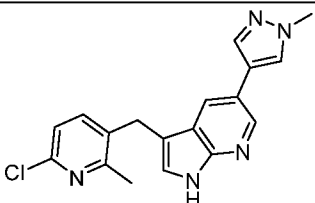
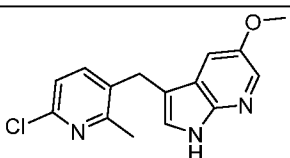
### 6、3-((6-氯-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶（中间体 F1）的制备



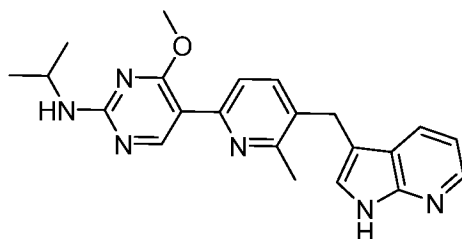
将(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲醇 (115 mg, 0.42 mmol) 和 3-((6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(甲氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (50 mg, 0.17 mmol) 溶于乙

腈 (15 mL) 中, 加入三乙基硅烷 (0.95 mL, 5.9 mmol) 和三氟乙酸 (0.44 mL, 5.9 mmol)。反应液 80°C 搅拌 4 小时。反应完全后浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇 (10:1)] 得到 3-((6-氯-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (126 mg, 产率 82%)。MS m/z (ESI): 258 [M+H]<sup>+</sup>。

中间体 F2-8 参照中间体 F1 的合成方法制备得到:

| 中间体编号 | 结构式                                                                                 | 中文名称                                                      | MS m/z (ESI): [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|
| F2    |    | 3-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶                         | 244                              |
| F3    |    | 3-((6-氯-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶       | 332                              |
| F4    |   | 3-((6-氯-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶                | 276                              |
| F5    |  | 5-氯-3-((6-氯-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶                | 292                              |
| F6    |  | 3-((6-氯-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶               | 272                              |
| F7    |  | 3-((6-氯-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 | 338                              |
| F8    |  | 3-((6-氯-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶              | 288                              |

7、5-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-N-异丙基-4-甲氧基嘧啶-2-胺 (中间体 G1) 的制备

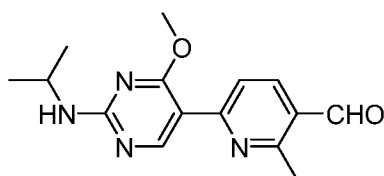


将(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (92 mg, 0.43 mmol) 溶于二氧六环和水的混合溶剂 (10 mL, 体积比 2: 1) 中, 依次加入 3-((6-氯-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (56 mg, 0.22 mmol) 和碳酸钾 (90 mg, 0.65 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (32 mg, 0.04 mmol)。混合液氮气氛围下 110°C 搅拌过夜。反应液冷却后过滤浓缩, 柱层析分离 [洗脱剂: 二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇 (12:1)] 得到 5-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-N-异丙基-4-甲氧基嘧啶-2-胺 (30 mg, 产率 35%)。MS m/z (ESI): 389 [M+H]<sup>+</sup>。

中间体 G2-4 参照中间体 G1 的合成方法制备得到:

| 中间体编号 | 结构式 | 中文名称                                                                      | MS m/z (ESI): [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|-----|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| G2    |     | 5-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)-N-异丙基-4-甲氧基嘧啶-2-胺                   | 375                              |
| G3    |     | N-异丙基-4-甲氧基-5-(5-((5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 | 463                              |
| G4    |     | 5-(5-((5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-N-异丙基-4-甲氧基嘧啶-2-胺          | 407                              |

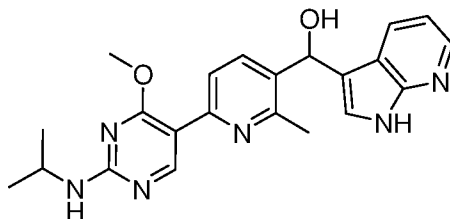
## 8、6-(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基尼古丁醛 (中间体 H1) 的制备



在干燥的单口瓶中加入(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (814 mg, 3.86 mmol), 6-氯-2-甲基尼古丁醛 (200 mg, 1.29 mmol), 碳酸钠 (273 mg, 2.57 mmol), 四(三苯基膦)钯 (149 mg, 0.13 mmol)。抽换氮气 3 次, 加入 1,4-二氧六环和水的混合溶剂 (12 mL, 体积比 2:1), 反应在 85°C 搅拌 3 小时。反应完全后用乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 垫硅藻土过滤除去固体, 滤液浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚~石油醚/乙酸乙酯 (3:1)] 得到

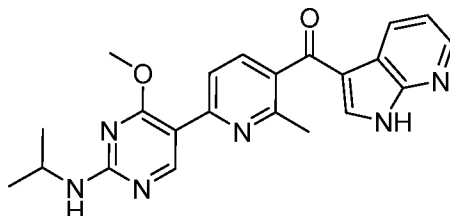
6-(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基尼古丁醛 (300 mg, 产率 81%)。MS m/z (ESI): 287 [M+H]<sup>+</sup>。

9、(6-(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲醇 (中间体 I1) 的制备



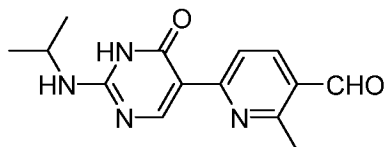
在 6-(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基尼古丁醛 (590 mg, 2.06 mmol) 的甲醇 (15 mL) 溶液中加入 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (219 mg, 1.86 mmol) 和氢氧化钾 (346 mg, 6.18 mmol), 混合物在室温下反应 2 天。用二氯甲烷和水分层, 有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离[洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷 (1:15)] 得到(6-(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲醇 (200 mg, 产率 26.5%)。MS m/z (ESI): 406 [M+1]<sup>+</sup>。

10、(6-(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮 (中间体 J1) 的制备



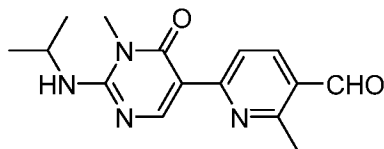
在(6-(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲醇 (200 mg, 0.49 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入 1,1-二氢-1,1,1-三乙酰氧基-1,2-苯并噁唑-3(1H)-酮 (315 mg, 0.74 mmol)。反应在室温下搅拌 3 小时。用二氯甲烷和饱和亚硫酸氢钠分层, 有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离[洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷 (1:15)] 得到(6-(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮 (120 mg, 产率 61%)。MS m/z (ESI): 404 [M+H]<sup>+</sup>。

11、6-(2-(异丙基氨基)-6-羰基-1,6-二氢嘧啶-5-基)-2-甲基尼古丁醛 (中间体 K1) 的制备



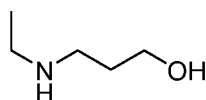
将 6-(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基尼古丁醛 (300 mg, 1.05 mmol) 溶于乙酸 (15 mL) 中, 加入 40% 氢溴酸水溶液 (0.4 mL), 反应液 90°C 搅拌 2 小时。冷却后过滤, 干燥得到 6-(2-(异丙基氨基)-6-羰基-1,6-二氢嘧啶-5-基)-2-甲基尼古丁醛的氢溴酸盐 (318 mg, 产率 89%)。MS m/z (ESI): 273 [M+H]<sup>+</sup>。

## 12、6-(2-(异丙基氨基)-1-甲基-6-羰基-1,6-二氢嘧啶-5-基)-2-甲基尼古丁醛（中间体 L1）的制备



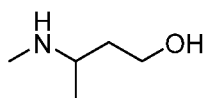
将 6-(2-(异丙基氨基)-6-羰基-1,6-二氢嘧啶-5-基)-2-甲基尼古丁醛的氢溴酸盐（300 mg, 0.85 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（7 mL）中，加入碳酸钾（470 mg, 3.4 mmol），反应液室温搅拌 0.5 小时。加入碘甲烷（0.16 mL, 2.55 mmol），继续搅拌 2 小时，反应完全后用乙酸乙酯（20 mL）稀释，水洗 2 次，有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚 ~ 石油醚/乙酸乙酯 (1:3)] 得到 6-(2-(异丙基氨基)-1-甲基-6-羰基-1,6-二氢嘧啶-5-基)-2-甲基尼古丁醛（139 mg, 产率 60%）。MS m/z (ESI): 287 [M+H]<sup>+</sup>。

## 13、3-(乙胺基)丙烷-1-醇（中间体 M1）的制备



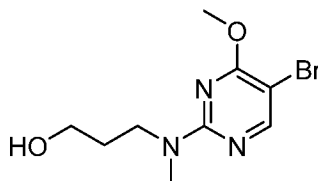
将 3-氨基丙烷-1-醇（5 g, 67 mmol）溶于二氯甲烷（10 mL）中，0℃下滴加乙醛（1.76 g, 40 mmol），室温下反应 16 个小时。降温至 0℃后分批加入硼氢化钠（2.7 g, 80 mmol）。继续搅拌半小时。加水，二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品 3-(乙胺基)丙烷-1-醇（3 g, 产率 50%）。直接用于下一步反应。

## 14、3-(甲基氨基)丁烷-1-醇（中间体 M2）的制备



将 4-羟基丁烷-2-酮（3 g, 34 mmol）和甲胺（12.77 g, 68 mmol）溶于乙醇（10 mL）中，加入 10%钯碳（300 mg）。室温反应 16 个小时。反应液过滤，滤液浓缩后得到 3-(甲基氨基)丁烷-1-醇（3 g, 产率 87%）。直接用于下一步反应。

## 15、3-((5-溴-4-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)氨基)丙烷-1-醇（中间体 N1）的制备



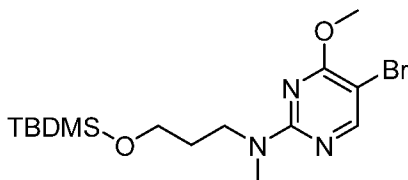
将 5-溴-2-氯-4-甲氧基嘧啶（1.16 g, 5.23 mmol）和 3-(甲基氨基)丙烷-1-醇（698 mg, 7.84 mmol），二异丙基乙基胺（1.35 g, 10.46 mmol）溶于四氢呋喃（10 mL）中，80℃反应 16 个小时。反应液浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 (1:1)] 得到 3-((5-溴-4-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)氨基)丙烷-1-醇（1.25 g, 产率 87%）。MS m/z (ESI): 276 [M+H]<sup>+</sup>。

中间体 N2-3 参照中间体 N1 的合成方法制备得到:

| 中间体编号 | 结构式 | 中文名称 | MS m/z (ESI):[M+H] <sup>+</sup> |
|-------|-----|------|---------------------------------|
|-------|-----|------|---------------------------------|

|    |  |                                   |     |
|----|--|-----------------------------------|-----|
| N2 |  | 3-((5-溴-4-甲氧基咪唑-2-基)(乙基)氨基)丙烷-1-醇 | 290 |
| N3 |  | 3-((5-溴-4-甲氧基咪唑-2-基)(甲基)氨基)丁烷-1-醇 | 290 |

### 16、5-溴-N-(3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)丙基)-4-甲氧基-N-甲基咪唑-2-胺 (中间体 O1) 的制备

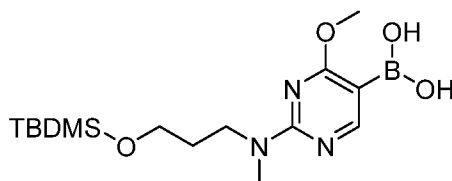


将 3-((5-溴-4-甲氧基咪唑-2-基)(甲基)氨基)丙烷-1-醇 (4 g, 14.49 mmol) 和咪唑 (1.48 g, 21.74 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 0°C 下滴加叔丁基二甲基氯硅烷 (3.26 g, 27.74 mmol), 室温反应 4 个小时。反应液水洗, 有机层硫酸钠干燥浓缩后柱层析分离 [展开剂: PE/EA (10:1)] 得到 5-溴-N-(3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)丙基)-4-甲氧基-N-甲基咪唑-2-胺 (5 g, 产率 89%)。MS m/z (ESI): 390 [M+H]<sup>+</sup>。

中间体 O2-3, O1-b 参照中间体 O1 的合成方法制备得到:

| 中间体编号 | 结构式 | 中文名称                                           | ESI-MS: [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|-----|------------------------------------------------|----------------------------|
| O2    |     | 5-溴-N-(3-((叔-丁基二苯基甲硅烷基)氧代)丙基)-N-乙基-4-甲氧基咪唑-2-胺 | 528                        |
| O3    |     | 5-溴-N-(4-((叔-丁基二苯基甲硅烷基)氧代)丁基)-4-甲氧基-N-甲基咪唑-2-胺 | 528                        |
| O1-b  |     | 5-溴-N-(3-((叔-丁基二苯基甲硅烷基)氧代)丙基)-4-甲氧基-N-甲基咪唑-2-胺 | 514                        |

### 17、(2-((3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)丙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基咪唑-5-基)硼酸 (中间体 P1) 的制备



将 5-溴-N-(3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)丙基)-4-甲氧基-N-甲基咪唑-2-胺 (3.5 g, 9.0 mmol), 4,4',4',5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环) (4.57 g, 18 mmol), 醋酸钾

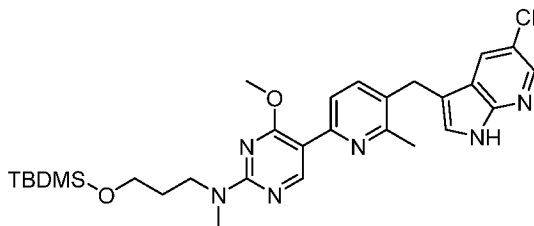


(2.65g, 27 mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钨 (900 mg, 0.1 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 氮气保护后, 120°C 反应 2 小时。反应完成后加水 (50 mL), 乙酸乙酯萃取, 有机层水洗, 盐水洗, 硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离 [展开剂: PE/EA (1:1)] 得到 2-((3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)丙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (根据 LCMS 假设为硼酸) (2 g, 产率 63%)。MS m/z (ESI): 356 [M+H]<sup>+</sup>。

中间体 P2-4, P1-b 参照中间体 P1 的合成方法制备得到:

| 中间体编号 | 结构式 | 中文名称                                                 | ESI-MS: [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|-----|------------------------------------------------------|----------------------------|
| P2    |     | 2-((3-((叔-丁基二苯基甲硅烷基)氧代)丙基)(乙基)氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸     | 494                        |
| P3    |     | 2-((4-((叔-丁基二苯基甲硅烷基)氧代)丁烷-2-基)(甲基)氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 | 494                        |
| P4    |     | 2-((3-羟基丙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸                    | 242                        |
| P1-b  |     | 2-((3-((叔-丁基二苯基甲硅烷基)氧代)丙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸     | 480                        |

18、N-(3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)丙基)-5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲氧基-N-甲基嘧啶-2-胺 (中间体 Q1) 的制备



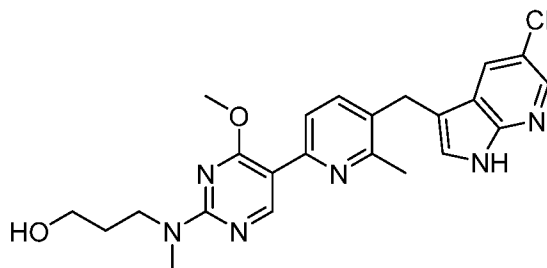
将 2-((3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)丙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (1.22g, 3.43 mmol), 5-氯-3-((6-氯-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1 g, 3.43 mmol), 碳酸钾 (947 mg, 6.86 mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钨 (250 mg, 0.343 mmol) 溶于二氧六环 (15 mL) 和水 (5 mL) 中, 氮气保护后, 90°C 反应 2 个小时。然后用乙酸乙酯 (5 mL) 稀释, 依次用水 (5 mL × 3) 和饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 浓缩后薄层板层析分离 [展开剂: PE/EA(1:1)] 得到 N-(3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)丙基)-5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲氧基-N-甲基嘧啶-2-胺 (1.2 g, 产率 62%)。MS m/z (ESI): 567 [M+H]<sup>+</sup>。

中间体 Q2-9 参照中间体 Q1 的合成方法制备得到:

| 中间体编号 | 结构式 | 中文名称 | MS m/z (ESI): [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|-----|------|----------------------------------|
|-------|-----|------|----------------------------------|

|    |  |                                                                                                         |     |
|----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Q2 |  | 5-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-N-(3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧代)丙基)-4-甲氧基-N-甲基嘧啶-2-胺                     | 533 |
| Q3 |  | N-(4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧代)丁烷-2-基)-5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲氧基-N-甲基嘧啶-2-胺            | 705 |
| Q4 |  | N-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧代)丙基)-5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-N-乙基-4-甲氧基嘧啶-2-胺                | 705 |
| Q5 |  | N-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧代)丙基)-N-乙基-4-甲氧基-5-(6-甲基-5-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 | 751 |
| Q6 |  | N-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧代)丙基)-4-甲氧基-N-甲基-5-(6-甲基-5-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 | 737 |
| Q7 |  | 5-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-N-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧代)丙基)-N-乙基-4-甲氧基嘧啶-2-胺                    | 671 |
| Q8 |  | N-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧代)丙基)-5-(5-((5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲氧基-N-甲基嘧啶-2-胺                | 675 |
| Q9 |  | N-(3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧代)丙基)-4-甲氧基-N-甲基-5-(6-甲基-5-((5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺               | 671 |

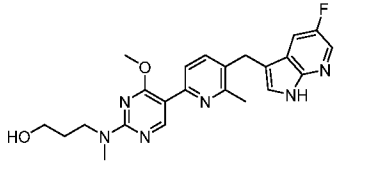
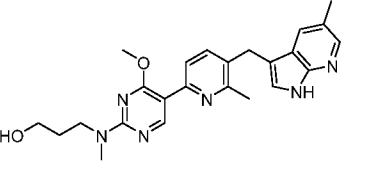
**19、3-((5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)氨基)丙烷-1-醇 (中间体 R1) 的制备**



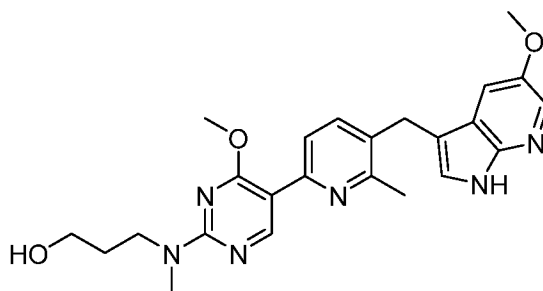
将 N-(3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代)丙基)-5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲氧基-N-甲基嘧啶-2-胺 (1.2 g, 2.12 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 滴加四正丁基氟化铵 (4.24 mL, 4.24 mmol), 室温反应 2 个小时。然后用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 依次用水 (50 mL × 3) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离得到 3-((5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)氨基)丙烷-1-醇 (400 mg, 产率 42%)。MS m/z (ESI): 453 [M+H]<sup>+</sup>。

中间体 R2-9 参照中间体 R1 的合成方法制备得到:

| 中间体编号 | 结构式 | 中文名称                                                                                        | MS m/z (ESI): [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| R2    |     | 3-((5-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)氨基)丙烷-1-醇                    | 419                              |
| R3    |     | 3-((5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)氨基)丁烷-1-醇                | 467                              |
| R4    |     | 3-((5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲氧基嘧啶-2-基)(乙基)氨基)丙烷-1-醇                | 467                              |
| R5    |     | 3-(乙基(4-甲氧基-5-(6-甲基-5-((5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基)丙烷-1-醇   | 513                              |
| R6    |     | 3-((4-甲氧基-5-(6-甲基-5-((5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-基)(甲基)氨基)丙烷-1-醇 | 499                              |
| R7    |     | 3-((5-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲氧基嘧啶-2-基)(乙基)氨基)丙烷-1-醇                    | 433                              |

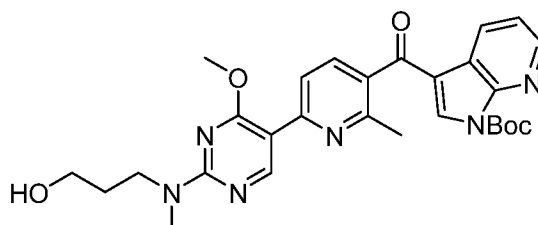
|    |                                                                                   |                                                                                |     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----|
| R8 |  | 3-((5-(5-((5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)氨基)丙烷-1-醇   | 437 |
| R9 |  | 3-((4-甲氧基-5-(5-((5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)嘧啶-2-基)(甲基)氨基)丙烷-1-醇 | 433 |

## 20、3-((4-甲氧基-5-(5-((5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)嘧啶-2-基)(甲基)氨基)丙烷-1-醇 (中间体 R10) 的制备



将(2-((3-羟基丙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (400 mg, 1.66 mmol), 3-((6-氯-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (476 mg, 1.66 mmol), 碳酸钾 (458 mg, 3.22 mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钨 (120 mg, 0.166 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL) 和水 (5 mL) 中, 氮气保护后, 90°C 反应 2 小时。乙酸乙酯 (5 mL) 稀释, 依次用水 (5 mL × 3) 和饱和食盐水 (5 mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 浓缩后薄层板层析分离[展开剂: PE/EA(1:1)] 得到 3-((4-甲氧基-5-(5-((5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)嘧啶-2-基)(甲基)氨基)丙烷-1-醇 (372 mg, 产率 50%)。MS m/z (ESI): 449 [M+H]<sup>+</sup>。

## 21、叔-丁基 3-(6-(2-((3-羟基丙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基尼古丁酰)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 (中间体 R11) 的制备



### 第一步: (6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(3a,7a-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮的制备

在(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(3a,7a-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲醇 (1.6 g, 5.86 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入 1,1-二氢-1,1,1-三乙酰氧基-1,2-苯并噁唑-3(1H)-酮 (3.7 g, 8.79 mmol), 反应液在室温下搅拌 2 小时。用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠分层, 有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离[洗

脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 (2:1) ]得到(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(3a,7a-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮 (600 mg, 产率 38%)。MS m/z (ESI): 274 [M+H]<sup>+</sup>。

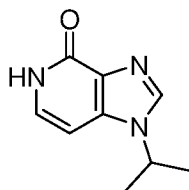
### 第二步: 叔-丁基 3-(6-氯-2-甲基尼古丁酰)-3a,7a-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯的制备

在(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(3a,7a-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮 (600 mg, 2.2 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入二-叔-丁基二碳酸酯 (724 mg, 3.3 mmol) 和 N,N-二甲基吡啶-4-胺 (27 mg, 0.22 mmol)。反应在室温下搅拌 2 小时。用二氯甲烷和水分层, 有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离[洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 (1:5) ]得到叔-丁基 3-(6-氯-2-甲基尼古丁酰)-3a,7a-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 (490 mg, 产率 60%)。MS m/z (ESI): 374 [M+H]<sup>+</sup>。

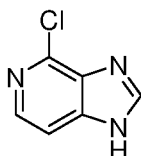
### 第三步: 叔-丁基 3-(6-(2-((3-羟基丙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基尼古丁酰)-3a,7a-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯的制备

在叔-丁基 3-(6-氯-2-甲基尼古丁酰)-3a,7a-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 (200 mg, 0.54 mmol) 的 1,4-二氧六环/水 (15 mL/5 mL) 的溶液中加入 3-((4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)嘧啶-2-基)(甲基)氨基)丙烷-1-醇 (346 mg, 1.08 mmol), 碳酸钾 (221 mg, 1.62 mmol) 和 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁二氯化钪(II) (39 mg, 0.054 mmol)。抽空换氮后, 反应在 90°C 下搅拌 2 小时。用二氯甲烷和水分层, 有机相依次用水和饱和氯化钠洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后柱层析分离[洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚 (2:1) ]得到叔-丁基 3-(6-(2-((3-羟基丙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基尼古丁酰)-3a,7a-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 (120 mg, 产率 42%)。MS m/z (ESI): 535 [M+H]<sup>+</sup>。

## 22、1-异丙基-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮 (中间体 S1) 的制备

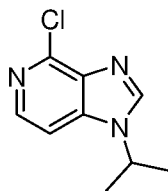


### 第一步: 4-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐 (中间体 S1-1) 的制备



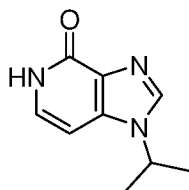
在圆底烧瓶中加入 2-氯-3,4-二氨基吡啶 (2.87 g, 20 mmol), 原甲酸三甲酯 (40 mL), 室温下缓慢滴加浓盐酸 (3 mL), 加毕室温搅拌过夜。大量固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚洗涤, 干燥得到粗品 1-异丙基-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮盐酸盐 (3.7 g, 产率 98%)。MS m/z (ESI): 154 [M+H]<sup>+</sup>。

### 第二步: 4-氯-1-异丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶 (中间体 S1-2) 的制备



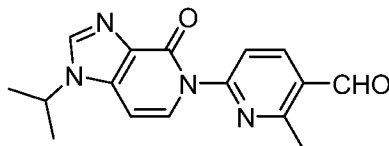
在圆底烧瓶中将 4-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐 (3.7 g, 19.5 mmol) 溶于无水 DMF (50 mL), 加入碳酸钾 (13.8 g, 98 mmol), 异丙基溴 (5.6 mL, 59 mmol)。反应液加热至 80°C 反应 2 小时, 减压蒸去 DMF, 粗品柱层析分离得到 4-氯-1-异丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶 (3.3 g, 产率 87%)。MS m/z (ESI): 195 [M+H]<sup>+</sup>。

### 第三步: 1-异丙基-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮 (中间体 S1) 的制备

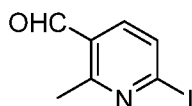


在圆底烧瓶中将 4-氯-1-异丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶 (2.2 g, 11.2 mmol) 溶于乙醇 (88 mL) 和水 (88 mL) 中, 加入浓盐酸 (44 mL), 混合液加热至 100°C 反应 2 天。反应完毕, 使用氨甲醇溶液碱化, 减压蒸去溶剂, 柱层析分离得到 1-异丙基-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮 (1.0 g, 收率 47%)。MS m/z (ESI): 178 [M+H]<sup>+</sup>。

### 23、6-(1-异丙基-4-羰基-1,4-二氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-2-甲基尼古丁醛 (中间体 T1) 的制备

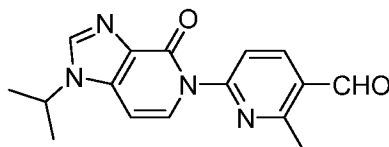


#### 第一步: 6-碘-2-甲基尼古丁醛 (中间体 T1-1) 的制备



将 6-氯-2-甲基尼古丁醛 (156 mg, 1.0 mmol) 溶于乙腈 (3.5 mL) 中, 加入碘化钠 (1.05 g, 7.0 mmol), 浓盐酸 (0.03 mL), 反应液回流搅拌 3 小时。冷却后经饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚 ~ 石油醚/乙酸乙酯 (4:1)] 得到 6-碘-2-甲基尼古丁醛 (220 mg, 产率 89%)。MS m/z (ESI): 248 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 第二步: 6-(1-异丙基-4-羰基-1,4-二氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-2-甲基尼古丁醛 (中间体 T1) 的制备

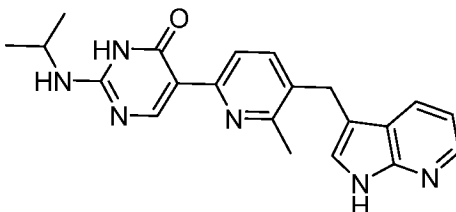


将 6-碘-2-甲基尼古丁醛 (490 mg, 2.0 mmol) 溶于 DMSO (13 mL) 中, 依次加入 1-异丙基-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮 (355 mg, 2.0 mmol)、醋酸铜 (182 mg, 1.0

mmol)、碳酸钾 (553 mg, 4.0 mmol)。反应液氮气氛围下 150℃ 搅拌 1 小时。冷却后经乙酸乙酯稀释后过滤, 滤液经水洗后干燥浓缩, 柱层析分离 [洗脱剂: 二氯甲烷 ~ 二氯甲烷/甲醇 (12:1)] 得到 6-(1-异丙基-4-羰基-1,4-二氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-2-甲基尼古丁醛 (70 mg, 产率 12%)。MS m/z (ESI): 297 [M+H]<sup>+</sup>。

### 具体实施例化合物的制备

#### 实施例 1、5-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备

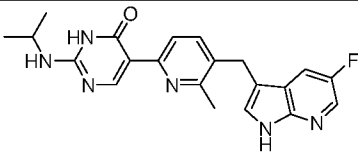
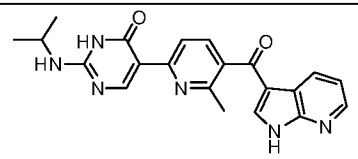


将 5-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-N-异丙基-4-甲氧基嘧啶-2-胺 (30 mg, 0.08 mmol) 溶于乙酸 (3 mL) 中, 加入 40% 氢溴酸水溶液 (0.085 mL, 0.6 mmol)。反应液 90℃ 搅拌 6 小时。反应液冷却后用饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后板层析分离 [洗脱剂: 二氯甲烷~二氯甲烷/甲醇 (10:1)] 得到 5-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-4(3H)-酮 (6.9 mg, 产率 24%)。MS m/z (ESI): 375 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.44 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.74 – 8.57 (m, 1H), 8.18 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.19 – 3.92 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

实施例 2-6 参照实施例 1 的合成方法制备得到:

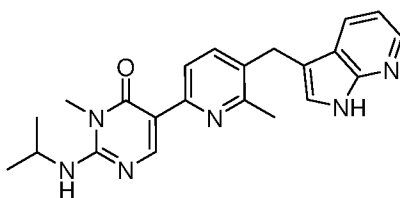
| 实施例编号 | 结构式 | 中文名称                                                                        | MS m/z (ESI): [M+H] <sup>+</sup> |
|-------|-----|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 实施例 2 |     | 5-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-4(3H)-酮                   | 361                              |
| 实施例 3 |     | 2-(异丙基氨基)-5-(5-((5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)嘧啶-4(3H)-酮 | 449                              |
| 实施例 4 |     | 5-(5-((5-(2-羟基乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-4(3H)-酮  | 435                              |

|       |                                                                                   |                                                                    |     |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----|
| 实施例 5 |  | 5-(5-((5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-4(3H)-酮 | 393 |
| 实施例 6 |  | 2-(异丙基氨基)-5-(6-甲基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)吡啶-2-基)嘧啶-4(3H)-酮        | 389 |

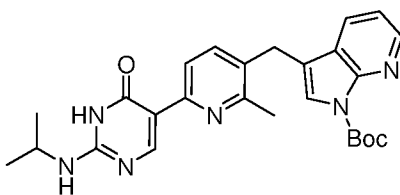
其中，上述实施例化合物 2~6 制备得到的核磁数据列举如下：

| 实施例编号 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 实施例 2 | (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.43 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.12 – 3.98 (m, 3H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).                                                                                |
| 实施例 3 | (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.29 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.13 – 3.96 (m, 5H), 3.68 – 3.60 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).                                                                             |
| 实施例 4 | (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.28 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.87 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.09 – 3.97 (m, 5H), 3.70 (q, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H). |
| 实施例 5 | (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.61 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> = 2.7, 1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).                                                                          |
| 实施例 6 | (CD <sub>3</sub> OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 4.18 – 4.15 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.27 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 6H).                                                                                                                    |

实施例 7、5-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备



第一步：叔-丁基 3-((6-(2-(异丙基氨基)-6-羰基-1,6-二氢嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯的制备

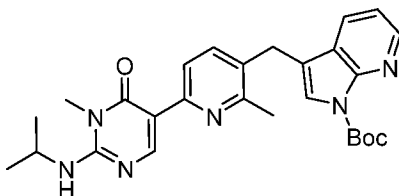


将 5-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-4(3H)-酮 (45 mg, 0.12 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中，加入二碳酸二叔丁酯 (39 mg,



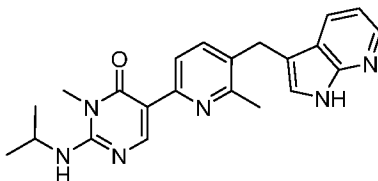
0.18 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (46 mg, 0.36 mmol), 反应液室温搅拌 2 小时。反应液用水稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚 ~ 石油醚/乙酸乙酯 (1:1)] 得到叔-丁基 3-((6-(2-(异丙基氨基)-6-羰基-1,6-二氢嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 (39 mg, 产率 68%)。MS m/z (ESI): 475 [M+H]<sup>+</sup>。

**第二步: 叔-丁基 3-((6-(2-(异丙基氨基)-1-甲基-6-羰基-1,6-二氢嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯的制备**



将叔-丁基 3-((6-(2-(异丙基氨基)-6-羰基-1,6-二氢嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 (39 mg, 0.07 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入碳酸钾 (28 mg, 0.2 mmol) 和碘甲烷 (29 mg, 0.2 mmol)。反应液室温搅拌 2 小时。反应液用水稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚 ~ 石油醚/乙酸乙酯 (2:1)] 得到叔-丁基 3-((6-(2-(异丙基氨基)-1-甲基-6-羰基-1,6-二氢嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 (25 mg, 产率 75%)。MS m/z (ESI): 489 [M+H]<sup>+</sup>。

**第三步: 5-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备**

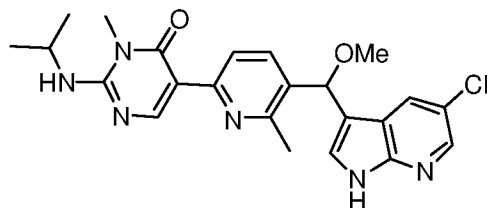


将叔-丁基 3-((6-(2-(异丙基氨基)-1-甲基-6-羰基-1,6-二氢嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 (25 mg, 0.05 mmol) 溶于 DCM (3 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL)。反应液室温搅拌 2 小时。反应液浓缩后用饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后反相柱分离 [洗脱剂: 水 (0.5%氨水) / 乙腈, 乙腈: 0~50%], 冻干后得到 5-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮 (7 mg, 产率 35%)。MS m/z (ESI): 389 [M+H]<sup>+</sup>。

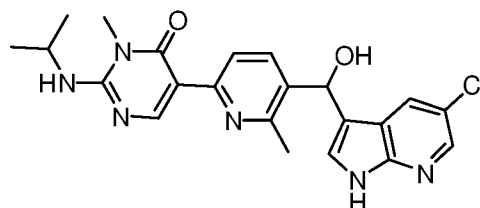
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.43 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 4.40-4.25 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.24 – 1.20 (m, 6H)。

**实施例 8 和实施例 9: 5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(甲氧基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮 (实施例 8) 和 5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶**

-3-基)(羟基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮 (实施例 9) 的制备



实施例8



实施例9

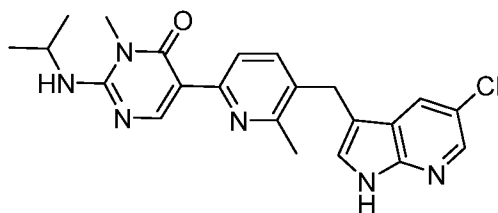
将 6-(2-(异丙基氨基)-1-甲基-6-氧基-1,6-二氢嘧啶-5-基)-2-甲基尼古丁醛 (24 mg, 0.1 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中, 加入氢氧化钾 (20 mg, 3.4 mmol) 和 5-氯-7-氮杂吡啶 (13 mg, 0.1 mmol)。反应液常温搅拌过夜。反应完全后用乙酸乙酯 (10 mL) 稀释, 水洗 2 次, 有机相干燥浓缩后制备薄层层析分离 [洗脱剂: 二氯甲烷~二氯甲烷/甲醇 (12:1)] 得到 5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(甲氧基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮 (18 mg, 产率 50%)。MS m/z (ESI): 453 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 – 8.18 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.40 – 4.20 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.24 – 1.21 (m, 6H)。

同时得到 5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(羟基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮 (6 mg, 产率 16%)。MS m/z (ESI): 439 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.77 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 2H), 7.93 – 7.84 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.20 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

实施例 10、2-(异丙基氨基)-5-(5-(甲氧基(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备

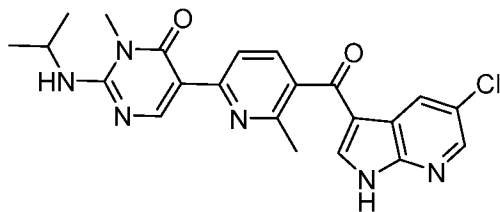


将 5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(甲氧基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮 (25 mg, 0.06 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 加入三乙基硅烷 (0.1 mL, 0.6 mmol) 和三氟乙酸 (0.05 mL, 0.7 mmol)。反应液 80℃ 搅拌 2 小时。反应完全后浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后制备薄层层析分离 [洗脱剂: 二氯甲烷~二氯甲烷/甲醇 (10:1)] 得到 5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮 (10 mg, 产率 40%)。MS m/z (ESI): 423 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H),

6.97 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.40 – 4.20 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.22 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H).

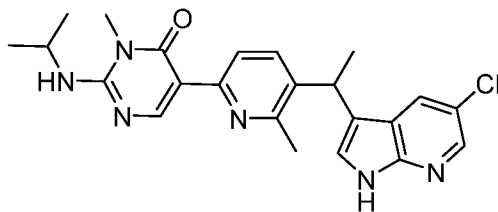
**实施例 11、5-(5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备**



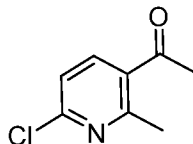
将 5-(5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(羟基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮 (25 mg, 0.06 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 加入戴斯-马丁氧化剂 (51 mg, 0.12 mmol)。反应液常温搅拌 2 小时。反应完全后, 用饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 用二氯甲烷萃取, 有机相干燥浓缩后制备薄层层析分离[洗脱剂: 二氯甲烷~二氯甲烷/甲醇 (12:1)] 得到 5-(5-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮 (10 mg, 产率 40%)。MS  $m/z$  (ESI): 437  $[M+H]^+$ 。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.92 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.51 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.41 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.33 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.25 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

**实施例 12、叔-丁基 5-氯-3-(1-(6-(2-(异丙基氨基)-1-甲基-6-羰基-1,6-二氢嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯的制备**

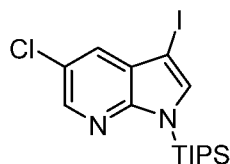


**第一步: 1-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙烷-1-酮的制备**



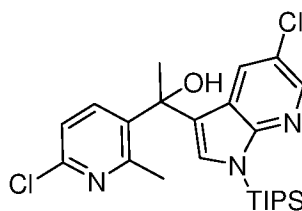
将 6-氯-2-甲基尼古丁醛 (312 mg, 2.0 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃 (7 mL) 中, 冰浴下滴加甲基溴化镁溶液 (1 mL, 3.0 mmol), 反应液室温搅拌 2 小时。反应液用水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 向溶液中加入戴斯-马丁氧化剂 (1.7 g, 4.0 mmol), 反应液室温搅拌 2 小时。反应液用饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚~石油醚/乙酸乙酯 (5:1)] 得到 1-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙烷-1-酮 (200 mg, 产率 60%)。MS  $m/z$  (ESI): 170  $[M+H]^+$ 。

**第二步: 5-氯-3-碘-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备:**



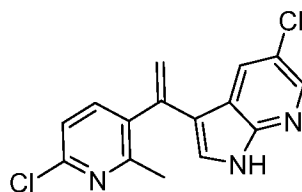
将 5-氯-3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1.25 g, 4.5 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃 (26 mL) 中, 在氮气保护下, 于冰浴下分批次加入 60% 氢氧化钠 (270 mg, 6.75 mmol) 至该溶液中。反应在液冰浴下搅拌 15 分钟。然后滴加三异丙基氯硅烷 (1.25 mL, 5.9 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时, 用饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚] 得到 5-氯-3-碘-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1.75 g, 产率 90%)。

**第三步: 1-(5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙烷-1-醇的制备**



将 5-氯-3-碘-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1.2 g, 2.65 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃 (10 mL) 中, 在氮气保护下, 于 -40°C 滴加异丙基氯化镁溶液 (1.33 mL, 2.65 mmol) 至该溶液中。反应液在该温度下搅拌 1 小时。然后滴加 1-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙烷-1-酮 (150 mg, 0.88 mmol) 的四氢呋喃溶液 (4 mL)。反应液升至室温搅拌 2 小时, 用饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚~石油醚/乙酸乙酯 (9:1)] 得到 1-(5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙烷-1-醇 (340 mg, 产率 80%)。MS m/z (ESI): 478 [M+H]<sup>+</sup>。

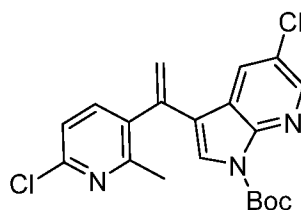
**第四步: 5-氯-3-(1-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备**



将 1-(5-氯-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙烷-1-醇 (330 mg, 0.69 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (16 mL) 中。往溶液中加入三氟乙酸 (0.52 mL) 和三乙基硅烷 (0.88 mL, 5.52 mmol)。反应液室温搅拌 1 小时。反应液浓缩后用饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 二氯甲烷~二氯甲烷/乙酸乙酯 (6:1)] 得到 5-氯-3-(1-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (187 mg, 产率 89%)。MS m/z (ESI): 304 [M+H]<sup>+</sup>。

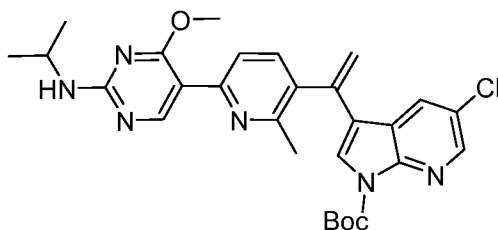
**第五步: 叔-丁基 5-氯-3-(1-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸**

## 酯的制备



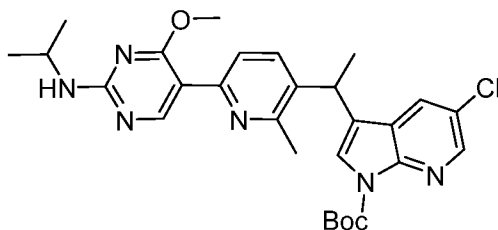
将 5-氯-3-(1-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (100 mg, 0.33 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中。往溶液中加入二异丙基乙胺 (0.2 mL)、4-二甲氨基吡啶 (4 mg, 0.03 mmol)、二碳酸二叔丁酯 (93 mg, 0.43 mmol)。反应液室温搅拌 20 分钟。反应液用乙酸乙酯稀释, 经水萃取后有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚~石油醚/乙酸乙酯 (10:1)] 得到叔-丁基 5-氯-3-(1-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 (130 mg, 产率 99%)。MS m/z (ESI): 404 [M+H]<sup>+</sup>。

第六步: 叔-丁基 5-氯-3-(1-(6-(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯的制备



将叔-丁基 5-氯-3-(1-(6-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 (130 mg, 0.33 mmol) 溶于混合溶剂 (1,4-二氧六环: 水=2:1, 15 mL) 中。向溶液中加入(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (585 mg, 2.7 mmol)、碳酸钠 (110 mg, 1.01 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (49 mg, 0.07 mmol)。反应液氮气氛围下换气 2 次, 90°C 搅拌 90 分钟。反应液用乙酸乙酯稀释, 水洗后有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚~石油醚/乙酸乙酯 (4:1)] 得到叔-丁基 5-氯-3-(1-(6-(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 (156 mg, 产率 86%)。MS m/z (ESI): 535 [M+H]<sup>+</sup>。

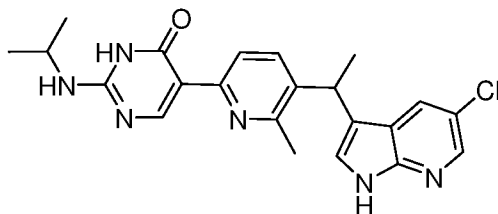
第七步: 叔-丁基 5-氯-3-(1-(6-(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯的制备



将叔-丁基 5-氯-3-(1-(6-(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 (156 mg, 0.29 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入 10% 钯碳 (15 mg), 反应液在氢气氛围下室温搅拌过夜。反应液过滤后滤液浓缩后柱层析分

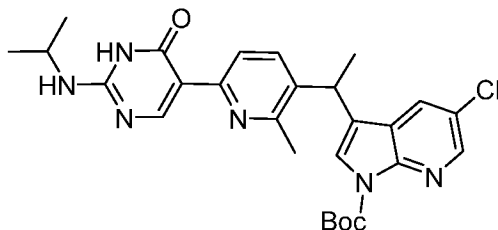
离 [洗脱剂: 石油醚 ~ 石油醚/乙酸乙酯 (4:1)] 得到叔-丁基 5-氯-3-(1-(6-(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 (58 mg, 产率 36%)。MS m/z (ESI): 537 [M+H]<sup>+</sup>。

**第八步: 5-(5-(1-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备**



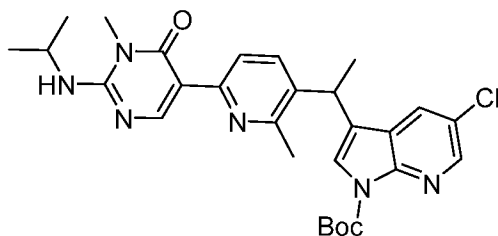
将叔-丁基 5-氯-3-(1-(6-(2-(异丙基氨基)-4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 (58 mg, 0.1 mmol) 溶于乙酸 (3 mL) 中。往溶液中加入 40% 溴化氢水溶液 (0.13 mL)。反应液 90°C 搅拌 6 小时。反应液经饱和碳酸氢钠水溶液碱化后乙酸乙酯萃取。有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚~石油醚/乙酸乙酯 (1:2)] 得到 5-(5-(1-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-4(3H)-酮 (43 mg, 产率 93%)。MS m/z (ESI): 423 [M+H]<sup>+</sup>。

**第九步: 5-(5-(1-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-4(3H)-酮的制备**



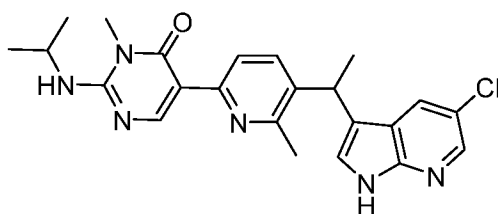
将 5-(5-(1-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-4(3H)-酮 (43 mg, 0.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.05 mL)、4-二甲氨基吡啶 (1 mg, 0.01 mmol)、二碳酸二叔丁酯 (33 mg, 0.15 mmol)。反应液室温搅拌 2 小时。反应液用乙酸乙酯稀释, 水洗后有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚~石油醚/乙酸乙酯 (4:1)] 得到 5-(5-(1-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-4(3H)-酮 (40 mg, 产率 75%)。MS m/z (ESI): 523 [M+H]<sup>+</sup>。

**第十步: 叔-丁基 5-氯-3-(1-(6-(2-(异丙基氨基)-1-甲基-6-羰基-1,6-二氢嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯的制备**



将 5-(5-(1-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)嘧啶-4(3H)-酮 (40 mg, 0.08 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 加入碳酸钾 (34 mg, 0.24 mmol) 和碘甲烷 (0.1 mL, 1.5 mmol)。反应液室温搅拌 2 小时。反应液用水稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后柱层析分离 [洗脱剂: 石油醚~石油醚/乙酸乙酯 (4:1)] 得到叔-丁基 5-氯-3-(1-(6-(2-(异丙基氨基)-1-甲基-6-羰基-1,6-二氢嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 (20 mg, 产率 49%)。MS m/z (ESI): 537 [M+H]<sup>+</sup>。

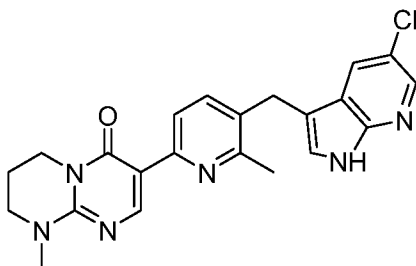
第十一步: 5-(5-(1-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备



将叔-丁基 5-氯-3-(1-(6-(2-(异丙基氨基)-1-甲基-6-羰基-1,6-二氢嘧啶-5-基)-2-甲基吡啶-3-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸酯 (20 mg, 0.04 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1.5 mL)。反应液室温搅拌 2 小时。反应液浓缩后用饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩后反相柱分离 [洗脱剂: 水 (0.5%氨水)/乙腈, 乙腈: 0~50%], 冻干后得到 5-(5-(1-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙基)-6-甲基吡啶-2-基)-2-(异丙基氨基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮 (6.8 mg, 产率 41%)。MS m/z (ESI): 437 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.31 (h, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。

实施例 13、3-((5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)氨基)丙烷-1-醇的制备



将 3-((5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-4-甲氧基嘧啶-2-基)(甲基)氨基)丙烷-1-醇 (400 mg, 0.88 mmol) 溶于 40%氢溴酸水溶液 (10 mL) 中, 加热到 90°C 搅拌 16 小时。反应完成后用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 到 8 左右, 乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 有机层用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 浓缩后薄层板层析分离 [展开剂: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1)] 得到 3-((5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-

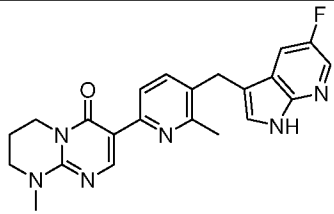
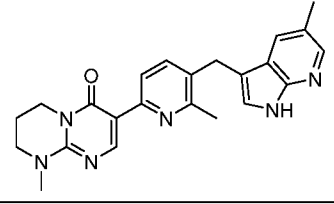
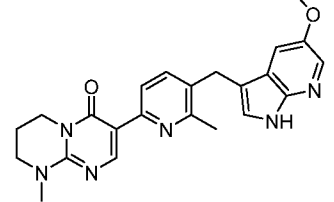
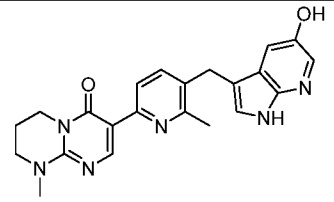
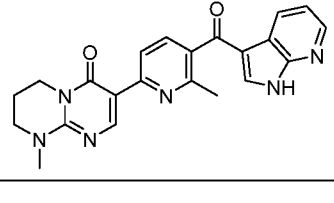
基)-6-甲基吡啶-2-基)-9-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (90 mg, 产率 24%)。MS m/z (ESI): 421 [M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.94 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 2H)。

实施例 14~24 参照实施例 13 的合成方法制备得到:

| 实施例编号  | 结构式 | 中文名称                                                                                              | MS m/z (ESI): [M+H] <sup>+</sup> |
|--------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 实施例 14 |     | 3-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-9-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮                    | 387                              |
| 实施例 15 |     | 3-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-8,9-二甲基-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮             | 435                              |
| 实施例 16 |     | 3-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-9-乙基-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮                | 435                              |
| 实施例 17 |     | 9-乙基-3-(6-甲基-5-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 | 481                              |
| 实施例 18 |     | 9-甲基-3-(6-甲基-5-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 | 467                              |
| 实施例 19 |     | 3-(5-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-9-乙基-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮                    | 401                              |



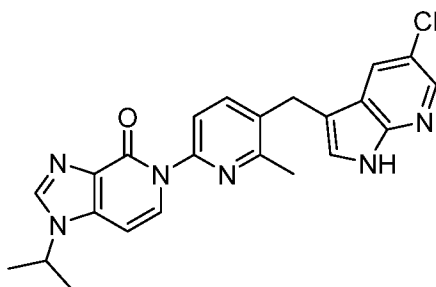
|        |                                                                                     |                                                                                      |     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 实施例 20 |    | 3-(5-((5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-9-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮   | 405 |
| 实施例 21 |    | 9-甲基-3-(6-甲基-5-((5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮  | 401 |
| 实施例 22 |    | 3-(5-((5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-9-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 | 417 |
| 实施例 23 |   | 3-(5-((5-羟基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-9-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮  | 403 |
| 实施例 24 |  | 9-甲基-3-(6-甲基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)吡啶-2-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮          | 401 |

其中，上述实施例化合物 14~24 制备得到的核磁数据列举如下：

| 实施例编号  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 实施例 14 | (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.42 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.18 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.94 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.45 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 2H)..                                                              |
| 实施例 15 | (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.71 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.42 – 4.27 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.74 – 3.54 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.05 – 1.87 (m, 2H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).                                                                                                         |
| 实施例 16 | (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.93 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.66 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).                                                              |
| 实施例 17 | (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.40 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.92 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H). |
| 实施例 18 | (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.40 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.14 – 8.04 (m, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.94 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.45 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H),                                                                                                                                |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | 3.15 (s, 3H), 2.49 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 实施例 19 | (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.43 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.18 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.92 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.66 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). |
| 实施例 20 | (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.61 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 2.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.94 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 2H).                                                                                           |
| 实施例 21 | (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.27 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 – 7.90 (m, 2H), 7.74 – 7.57 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.02 – 3.89 (m, 3H), 3.45 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.33 (s, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 2H).                                                                                                                                          |
| 实施例 22 | (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.27 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.94 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 2H).                                                             |
| 实施例 23 | (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 11.09 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 2H), 4.00 – 3.88 (m, 4H), 3.45 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 2H).                                                                                                                      |
| 实施例 24 | (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.62 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 2H).                                                                       |

#### 实施例 25、5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-异丙基-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮的制备



#### 第一步：5-(5-((5-氯-1H-吡咯-3-基)(羟基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-异丙基-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮的制备

将 6-(1-异丙基-4-羰基-1,4-二氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-2-甲基尼古丁醛 (70 mg, 0.24 mmol), 5-氯-1H-吡咯 (36 mg, 0.24 mmol) 和氢氧化钾 (46 mg, 0.83 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 中, 室温反应过夜。反应完成后加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 有机层水洗, 盐水洗, 硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析 [展开剂: PE/EA (1:1)] 得到化合物 5-(5-((5-氯-1H-吡咯-3-基)(羟基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-异丙基-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮 (41 mg, 产率 39%)。MS  $m/z$  (ESI): 448  $[M+H]^+$ 。

#### 第二步：5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-异丙基-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮的制备

将 5-(5-((5-氯-1H-吡咯-3-基)(羟基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-异丙基-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮 (45 mg, 0.1 mmol) 溶于乙腈 (4 mL) 中, 加入三乙基硅烷 (0.15 mL, 0.9 mmol) 和三氟乙酸 (0.075 mL, 1.05 mmol)。反应液 80°C 搅拌 2 小时。反应完全后

浓缩,用饱和碳酸氢钠水溶液碱化,用乙酸乙酯萃取,有机相干燥浓缩后制备薄层板层析分离 [洗脱剂:二氯甲烷~二氯甲烷/甲醇 (10:1)] 得到化合物 5-(5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-异丙基-1,5-二氢-4H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-酮 (15 mg, 产率 40%)。MS m/z (ESI): 433 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.80(s, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.8, 2.5 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.75 – 4.60 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

### 生物学测试评价

#### 一、 CSF1R 体外生物化学激酶实验

本发明采用 CSF1R ADP-Glo assay 来测定化合物对 CSF1R 抑制活性的特性。化合物介导的抑制作用通过抑制 ADP 的生成(消耗 ATP 所产生),使用 ADP-Glo 试剂盒(Promega, cat. No. V9101), 来评价化合物的活性。具体实验过程如下:

- 1、 本发明所进行的激酶反应是在 384 孔板 (Perkinelmer, cat. No. 6007290) 中进行, 分别取 3.95nM 的 CSF1R, 500μM 的 ATP 以及 0.2mg/ml 的多肽(Poly (Glu4, Try1), Sigma, cat. No. P0275) ;
- 2、 加入 40mM Tris, pH 7.5, 20mM MgCl<sub>2</sub>, 0.01% Triton X-100, 0.1mg/ml BSA, 2.5mM DTT, 0.1% DMSO 的反应体系中, 测试一系列梯度稀释的化合物;
- 3、 在 30°C 下反应 60 分钟;
- 4、 添加与酶反应同等体积的终止溶液 ADP-Glo;
- 5、 在 25°C 下孵育 60 分钟, 终止酶反应;
- 6、 添加 2 倍酶反应体积的检测试剂;
- 7、 在 25°C 下孵育 30 分钟;
- 8、 使用读板器 (Tecan, M1000), 并使用 Graphpad Prism 中四参数曲线来测定化合物 IC<sub>50</sub> 值。具体实施例化合物酶学活性见表 1。

#### 二、 KIT/PDGFR 体外生物化学激酶实验

##### 1、 配制 1 倍的激酶缓冲液和终止液

1.1 1 倍激酶缓冲液: 50 mM HEPES, pH 7.5, 0.0015% Brij-35。

1.2 终止液: 100 mM HEPES, pH 7.5, 0.015% Brij-35, 0.2% Coating Reagent #3  
50 mM EDTA

##### 2、 化合物配制

###### 2.1 化合物稀释

- 1) 化合物的检测终浓度为 40μM, 配置成 50 倍浓度, 即 2mM。
- 2) 在 96 孔板上第二个孔中加入 80μL 的 100% DMSO, 再加入 20μL 10mM 化合物溶液, 配制成 2mM 化合物溶液。其他孔加入 60μL 的 100% DMSO。从第二孔中取 20μL 化合物加入第三孔中, 依次往下做 4 倍稀释, 共稀释 10 个浓度。

## 2.2 转移5倍化合物到反应板

- 1) 从上述 96 孔板的每一孔取 10 $\mu$ L 到另一块 96 孔板中, 加入 90 $\mu$ L 激酶缓冲液。
- 2) 从上述 96 孔板中取出 5 $\mu$ L 到一块 384 孔反应板。

## 2.3 激酶反应

- 1) 将 KIT/PDGFR $\alpha$  激酶加入 1 倍激酶缓冲液, 形成 2.5 倍酶溶液。
- 2) 将 FAM 标记的多肽和 ATP 加入 1 倍激酶缓冲液, 形成 2.5 倍底物溶液。
- 3) 在 384 孔反应板中加入 10 $\mu$ L 的 2.5 倍酶溶液, 室温下孵育 10 分钟。(384 孔反应板中已有 5 $\mu$ L 的 10% DMSO 溶解的 5 倍化合物。)
- 4) 在 384 孔反应板中加入 10 $\mu$ L 的 2.5 倍底物溶液。
- 5) 激酶反应和终止: 28 $^{\circ}$ C 下孵育一定时间, 加 25 $\mu$ L 终止液终止反应。

## 2.4 Caliper EZ Reader II 读取数据

### 2.5 抑制率、IC<sub>50</sub> 计算

- 1) 从 Caliper EZ Reader II 上复制转化率数据。
- 2) 把转化率转化成抑制率数据。其中 max 是指 DMSO 对照的转化率, min 是指无酶活对照的转化率。

$$\text{Percent inhibition} = (\text{max-conversion})/(\text{max-min}) * 100.$$

- 3) 用 XLFit excel add-in version 5.4.0.8 拟合 IC<sub>50</sub> 值: 拟合公式:

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{HillSlope}}).$$

具体实施例化合物细胞活性见表 1。

## 三、 CSF-1R 细胞增殖实验

本发明采用 (Cell Titer Glo (CTG) 实验) 来评价化合物对细胞增殖的功能性作用。使用来自于中国食品药品检定研究院的 M-NFS-60 小鼠髓性白血病淋巴细胞 (目录号 CCBJ078) 在 RPMI1640 (Gibco, cat. No. 11875-119)、10% 胎牛血清 (Gibco, 10099-141)、人的 10ng/ml M-CSF 巨噬细胞集落刺激因子 (R&D, cat. No. MVN0915101) 及 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 的条件下在培养箱中培养。由于 ATP 是活细胞新陈代谢的一个指标, 使用 CTG (Promega, #G7573) 试剂是通过对 ATP 进行定量测定来检测培养物中活细胞数目的一种均质检测方法。因此, 细胞增殖/存活的化合物介导的抑制通过对细胞中 ATP 含量的定量来评价, 具体实验过程如下:

- 1、将细胞以 5000 细胞/孔/80  $\mu$ L 新鲜培养基接种到组织培养基处理的 96 孔板 (Costar #3904);
- 2、24 小时后, 加入 10  $\mu$ L 包含以 10 倍其最终所需浓度的化合物稀释液的培养基;
- 3、同时加入 10  $\mu$ L 包含以 10 倍其最终所需浓度的 M-CSF 巨噬细胞集落刺激因子稀释液的培养基;
- 4、通过测试化合物 3 倍系列稀释来评价剂量效应作用;
- 5、在细胞于 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 下共孵育 3 天后, 加入 50  $\mu$ L CTG 和发光测定后对抑制剂对于细胞存活的影响进行定量;

- 6、使用读板器 (M1000, Tecan) 使用 Graphpad Prism 7 中四参数曲线拟合来测定导致半数最大生长抑制的化合物浓度 (IC<sub>50</sub>) 以及导致绝对半数生长抑制的化合物浓度 (Absolute IC<sub>50</sub>)。具体实施例化合物细胞活性见表 1。

#### 四、 CSF-1R 细胞增殖实验

本发明通过采用 Cell Titer Glo(CTG)实验来评价化合物对几种细胞增殖的功能性作用,从而观察化合物对不同细胞的增殖作用来判断其选择性的强弱情况。实验分别使用来自于南京科佰生物科技有限公司的 M07e 人巨细胞白血病细胞 (目录号 CBP60791), 在 RPMI1640 (Gibco, cat. No. 11875-119)、20%胎牛血清(Gibco, 10099-141)、人的 10ng/ml GM-CSF 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(R&D, cat. No. 215-GM-010)及 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 的条件下在培养箱中培养; kasumi-1 人急性粒细胞白血病细胞 (目录号 CBP60524), 在 RPMI1640 (Gibco, cat. No. 11875-119)、20%胎牛血清(Gibco, 10099-141) 及 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 的条件下在培养箱中培养; NCI-H1703 人非小细胞肺癌鳞癌细胞 (目录号 CBP60115), 在 RPMI1640 (Gibco, cat. No. 11875-119)、10%胎牛血清(Gibco, 10099-141) 及 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 的条件下在培养箱中培养; MV-4-11 人急性单核细胞白血病细胞(目录号 CBP60522), 在 IMDM (Invitrogen, cat. No. 12440053)、20%胎牛血清(Gibco, 10099-141) 及 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 的条件下在培养箱中培养; 由于 ATP 是活细胞新陈代谢的一个指标, 使用 CTG (Promega, #G7573) 试剂是通过 ATP 进行定量测定来检测培养物中活细胞数目的一种均质检测方法。因此, 细胞增殖/存活的化合物介导的抑制通过对细胞中 ATP 含量的定量来评价, 具体实验过程如下。具体实施例化合物细胞活性见表 1。

##### 一)、M07e 人巨细胞白血病细胞:

- 1、将细胞以 3500 细胞/孔/80 μL 新鲜培养基接种到组织培养基处理的 96 孔板(Costar #3904) 培养 24h;
- 2、次日加入 10 μL 包含以 10 倍其最终所需浓度的化合物稀释液的培养基;
- 3、同时加入 10 μL 包含以 10 倍其最终所需浓度的 SCF 重组人干细胞因子(R&D, cat. No. 7466-SC-010) 稀释液的培养基;
- 4、通过测试化合物 4 倍系列稀释来评价剂量效应作用, 从 18μM 开始;
- 5、在细胞于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 下共孵育 3 天后, 加入 50 μL CTG 和发光测定后对抑制剂对于细胞存活的影响进行定量;
- 6、使用读板器 (M1000, Tecan) 使用 Graphpad Prism 7 中四参数曲线拟合来测定导致半数最大生长抑制的化合物浓度 (IC<sub>50</sub>) 以及导致绝对半数生长抑制的化合物浓度 (Absolute IC<sub>50</sub>)。

##### 二)、NCI-H1703 人非小细胞肺癌鳞癌细胞:

- 1、将细胞以 5000 细胞/孔/90 μL 新鲜培养基接种到组织培养基处理的 96 孔板(Costar #3904) 培养 24h;
- 2、次日加入 10 μL 包含以 10 倍其最终所需浓度的化合物稀释液的培养基;
- 3、通过测试化合物 3 倍系列稀释来评价剂量效应作用, 从 18μM 开始;

- 4、在细胞于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 下共孵育 3 天后，加入 50 μL CTG 和发光测定后对抑制剂对于细胞存活的影响进行定量；
- 5、使用读板器（M1000，Tecan）使用 Graphpad Prism 7 中四参数曲线拟合来测定导致半数最大生长抑制的化合物浓度（IC<sub>50</sub>）以及导致绝对半数生长抑制的化合物浓度（Absolute IC<sub>50</sub>）。

### 三)、MV-4-11 人急性单核细胞白血病细胞：

- 1、将细胞以 5000 细胞/孔/90 μL 新鲜培养基接种到组织培养基处理的 96 孔板（Costar #3904）培养 24h；
- 2、次日加入 10 μL 包含以 10 倍其最终所需浓度的化合物稀释液的培养基；
- 3、通过测试化合物 3 倍系列稀释来评价剂量效应作用，从 18μM 开始；
- 4、在细胞于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 下共孵育 3 天后，加入 50 μL CTG 和发光测定后对抑制剂对于细胞存活的影响进行定量；
- 5、使用读板器（M1000，Tecan）使用 Graphpad Prism 7 中四参数曲线拟合来测定导致半数最大生长抑制的化合物浓度（IC<sub>50</sub>）以及导致绝对半数生长抑制的化合物浓度（Absolute IC<sub>50</sub>）。

表 1 酶学及细胞活性检测结果

| 实施例<br>编号 | 酶学实验                           |                              |                                 | 细胞学实验                          |                                            |                              |                               |                                 |
|-----------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|           | CSF1R<br>IC <sub>50</sub> (nM) | KIT<br>IC <sub>50</sub> (nM) | PDGFRA<br>IC <sub>50</sub> (nM) | CSF1R<br>IC <sub>50</sub> (nM) | CSF1R<br>Absolute<br>IC <sub>50</sub> (nM) | KIT<br>IC <sub>50</sub> (nM) | FLT3<br>IC <sub>50</sub> (nM) | PDGFRA<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
| 实施例<br>1  | 27.43*                         | 247.77                       | 6911.28                         | 46.5                           | 18.8                                       | NT                           | NT                            | NT                              |
| 实施例<br>2  | 19.28                          | NT                           | NT                              | 214.8                          | 39.9                                       | NT                           | NT                            | NT                              |
| 实施例<br>3  | 39.14                          | NT                           | NT                              | 50.8                           | 47.4                                       | NT                           | NT                            | NT                              |
| 实施例<br>4  | 36.38                          | NT                           | NT                              | 234.8                          | 210.4                                      | NT                           | NT                            | NT                              |
| 实施例<br>5  | 45.89                          | 221.54                       | 9269.41                         | 77.9                           | 47.9                                       | 1125.0                       | >2000.0                       | 1824.0                          |
| 实施例<br>6  | 88.10                          | NT                           | NT                              | NT                             | NT                                         | NT                           | NT                            | NT                              |
| 实施例<br>7  | 36.74                          | 50.80                        | 998.23                          | 39.7                           | 33.7                                       | 834.0                        | 1288.0                        | >6000.0                         |
| 实施例<br>8  | 331.20                         | NT                           | NT                              | NT                             | NT                                         | NT                           | NT                            | NT                              |
| 实施例<br>9  | 315.40                         | NT                           | NT                              | NT                             | NT                                         | NT                           | NT                            | NT                              |
| 实施例<br>10 | 32.11                          | 13.74                        | 681.19                          | 40.2*                          | 31.5*                                      | NT                           | NT                            | NT                              |

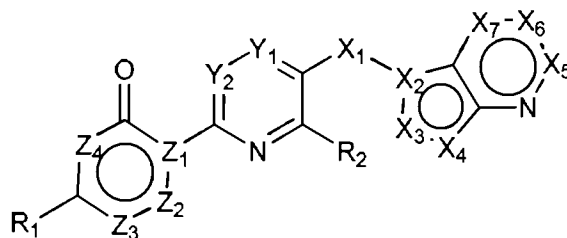
|        |                                                                    |    |    |       |        |          |          |          |
|--------|--------------------------------------------------------------------|----|----|-------|--------|----------|----------|----------|
| 实施例 11 | 73.42                                                              | NT | NT | NT    | NT     | NT       | NT       | NT       |
| 实施例 12 | 289.40                                                             | NT | NT | 315.3 | 296.4  | NT       | NT       | NT       |
| 实施例 13 | 65.59*                                                             | NT | NT | 46.8* | 38.6*  | 1195.3*  | >6000.0  | >6000.0  |
| 实施例 14 | 55.20                                                              | NT | NT | 96.7* | 105.1* | 10571.5* | >18000.0 | >18000.0 |
| 实施例 15 | 49.53                                                              | NT | NT | 91.3  | 83.3   | 788.2    | >2000.0  | >2000.0  |
| 实施例 16 | 45.65                                                              | NT | NT | 68.6  | 71.8   | 270.6    | 876.3    | 1033.0   |
| 实施例 17 | 5.35                                                               | NT | NT | 6.3*  | 5.0*   | 38.5     | 27.4     | 57.2     |
| 实施例 18 | 4.34                                                               | NT | NT | 5.0*  | 4.9*   | 231.8*   | 505.2*   | 447.2*   |
| 实施例 19 | NT                                                                 | NT | NT | 67.4  | 56.4   | 977.5    | 3043.0   | 3539.0   |
| 实施例 20 | 46.12                                                              | NT | NT | 92.2* | 105.8* | 3193.0   | >18000   | >18000   |
| 实施例 21 | 96.26                                                              | NT | NT | 54.0* | 45.6*  | 1513.0   | >18000   | >18000   |
| 实施例 22 | 43.49                                                              | NT | NT | 48.0  | 39.1   | 1517.0   | >6000.0  | >2000.0  |
| 实施例 23 | 38.92                                                              | NT | NT | 140.4 | 130.8  | 1844.0   | >2000.0  | >6000.0  |
| 实施例 24 | 168.10                                                             | NT | NT | 534.0 | 702.7  | NT       | NT       | NT       |
| 实施例 25 | 48.13                                                              | NT | NT | 553.0 | 622.0  | NT       | NT       | NT       |
| 备注     | 1、“NT”是“Not Tested”缩写，指暂未检测。<br>2、右上角标记“*”数据为本发明实施例化合物多次试验测试的平均数值。 |    |    |       |        |          |          |          |

从具体实施例化合物酶学活性数据来看，本发明系列化合物对 CSF1R 激酶活性具有很强的抑制作用。从具体实施例化合物细胞活性数据来看，本发明系列化合物对 CSF1R 高表达的 M-NFS-60 小鼠髓性白血病淋巴细胞细胞增殖活性具有很强的抑制作用。另外，从上述实验结果来看，本发明系列化合物对于 KIT、FLT3、PDGFRA 具有很强的选择性，有望开发成新一代高选择性 CSF1R 抑制剂，满足临床应用需求。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

## 权利要求书

1. 式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



( I )

其中,

X<sub>1</sub> 选自键、-CH<sub>2</sub>-O-、-CH=CH-、-(CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)<sub>m</sub>-、-N(R<sub>5</sub>)-或-C(O)-N(R<sub>6</sub>)-;

X<sub>2</sub> 选自 C 或 N;

X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>7</sub> 各自独立地选自 C(R<sub>7</sub>)、NH 或 N;

X<sub>6</sub> 选自 C(R<sub>8</sub>)、NH 或 N; 条件是 X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>7</sub> 中至少包含一个 N 或 NH;

Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub> 各自独立地选自 C(R<sub>9</sub>)或 N;

Z<sub>1</sub> 选自 C 或 N;

Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub> 各自独立地选自键、C(R<sub>10</sub>)、NH 或 N, 但不同时为键;

Z<sub>4</sub> 选自 C(R<sub>11</sub>)或 N(R<sub>12</sub>);

R<sub>1</sub> 选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)(=NR<sub>13</sub>)R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-B(OR<sub>15</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>0-8</sub>-P(O)(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>, 或者, R<sub>1</sub>与R<sub>11</sub>或R<sub>12</sub>和其直接相连的基团一起形成C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基或5-10元杂芳基,

上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代;

R<sub>2</sub> 选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)(=NR<sub>13</sub>)R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-B(OR<sub>15</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>0-8</sub>-P(O)(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>,

上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代;



R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)(=NR<sub>13</sub>)R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-B(OR<sub>15</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>0-8</sub>-P(O)(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>，或者，R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和其直接相连的碳原子一起形成羰基、C<sub>3-10</sub>环烷基或3-10元杂环基，

上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代；

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>12</sub>各自独立地选自氢、氘、羟基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>烷氧基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、C<sub>5-10</sub>芳基、C<sub>5-10</sub>芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>，

上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代；

R<sub>7</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)(=NR<sub>13</sub>)R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-B(OR<sub>15</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>0-8</sub>-P(O)(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>，

上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代；

R<sub>8</sub>选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)(=NR<sub>13</sub>)R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-B(OR<sub>15</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>0-8</sub>-P(O)(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>，

上述基团再任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-10</sub>芳基、5-10元杂芳基、-C<sub>0-8</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-8</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-8</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-8</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代，其中环烷基、杂环基、芳基、杂芳基再任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-8</sub>链烯基、C<sub>2-8</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>5-</sub>

$_{10}$ 芳基、5-10元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{17}R_{18}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$ 的取代基所取代；

各  $R_{13}$  独立选自氢、氘、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{2-8}$ 链烯基、 $C_{2-8}$ 链炔基、 $C_{3-10}$ 环烷基、3-10元杂环基、 $C_{5-10}$ 芳基、5-10元杂芳基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{17}R_{18}$ 或 $-C_{0-8}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$ ；

各  $R_{14}$  独立选自氢、氘、羟基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{2-8}$ 链烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、 $C_{5-10}$ 芳基、 $C_{5-10}$ 芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或 $-NR_{17}R_{18}$ ，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、 $C_{5-10}$ 芳基、 $C_{5-10}$ 芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或 $-NR_{17}R_{18}$ 的取代基所取代；

各  $R_{15}$  独立选自氢、氘、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{2-8}$ 链烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、3-10元杂环基、 $C_{5-10}$ 芳基或5-10元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、羰基、氰基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、 $C_{5-10}$ 芳基、 $C_{5-10}$ 芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或 $-NR_{17}R_{18}$ 的取代基所取代；

各  $R_{16}$  独立选自氢、氘、羟基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{2-8}$ 链烯基、 $C_{2-8}$ 链炔基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、 $C_{5-10}$ 芳基、 $C_{5-10}$ 芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或 $-NR_{17}R_{18}$ ，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氰基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、 $C_{5-10}$ 芳基、 $C_{5-10}$ 芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基或 $-NR_{17}R_{18}$ 的取代基所取代；

各  $R_{17}$ 、各  $R_{18}$  各自独立地选自氢、氘、羟基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{2-8}$ 链烯基、 $C_{2-8}$ 链炔基、 $C_{3-10}$ 环烷基、3-10元杂环基、 $C_{5-10}$ 芳基、5-10元杂芳基、磺酰基、甲磺酰基、异丙磺酰基、环丙基磺酰基、对甲苯磺酰基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或 $C_{1-8}$ 烷酰基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、 $C_{5-10}$ 芳基、 $C_{5-10}$ 芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或 $C_{1-8}$ 烷酰基的取代基所取代；

或者， $R_{17}$ 、 $R_{18}$  和其直接相连的氮原子一起形成4-10元杂环基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷氧基、3-10元杂环基、3-10元杂环氧基、 $C_{5-10}$ 芳基、 $C_{5-10}$ 芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基或 $C_{1-8}$ 烷酰基的取代基所取代；

$m$  选自 0、1、2、3、4 或 5；

$r$  为 0、1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于， $R_2$  选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氨基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 链烯基、 $C_{2-4}$ 链炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-8元杂环基、 $C_{5-8}$ 芳基、5-8元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)(=NR_{13})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-B(OR_{15})_2$ 、 $-C_{0-4}-P(O)(R_{16})_2$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{17}R_{18}$ 或 $-C_{0-4}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$ ，

上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代，

R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、r的定义如权利要求1所述。

3.根据权利要求2所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，R<sub>2</sub>选自氢、氘、氟、氯、氰基、硝基、叠氮基、甲基、乙基、异丙基、烯丙基、乙炔基、环丙基、环丙甲基、氧杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环己基、苯基、二氮唑、三氮唑、甲磺酰基、异丙磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲氧乙基、乙氧乙基、羟甲基、羟乙基、氰甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、甲氧羰基、乙氧羰基、乙酰基、乙酰氧基、乙酰氧甲基、氨基、二甲基氨基、氨基甲基、氨基羰基、二甲氨基羰基或乙酰氨基，优选的，R<sub>2</sub>选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丙甲基、氧杂环丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲氧乙基、乙氧乙基、羟甲基、羟乙基、氰甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基，更优选的，R<sub>2</sub>选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基。

4.根据权利要求1所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，X<sub>1</sub>选自-(CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)<sub>m</sub>-；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)(=NR<sub>13</sub>)R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-B(OR<sub>15</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>0-4</sub>-P(O)(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>，或者，R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和其直接相连的碳原子一起形成羰基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-8元杂环基，

上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代，

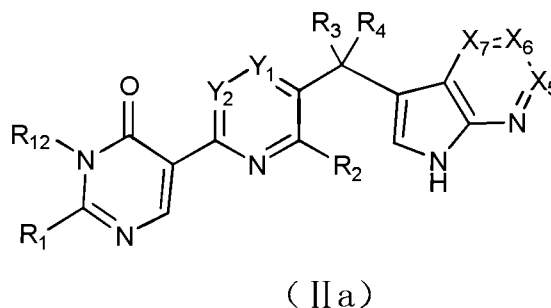
R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、r、m的定义如权利要求1所述。

5.根据权利要求1所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，X<sub>1</sub>选自-C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)-；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>各自独立地选自氢、氘、氟、氯、羟基、甲基、三氟甲基、三氘甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、甲氧乙基，或者，R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基、环丁基或氧杂环丁基。

6.根据权利要求1-5任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其

特征在于，选自式（IIa）化合物：



其中，

R<sub>1</sub> 选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)(=NR<sub>13</sub>)R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-B(OR<sub>15</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>0-4</sub>-P(O)(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>，或者，R<sub>1</sub>与R<sub>12</sub>和其直接相连的基团一起形成3-10元杂环基或5-10元杂芳基，

上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代；

R<sub>2</sub> 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>各自独立地选自氢、氘、氟、氯、羟基、甲基、三氟甲基、三氘甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、甲氧乙基，或者，R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基、环丁基或氧杂环丁基；

R<sub>12</sub> 选自氢、氘、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>环烷氧基、3-8元杂环基、3-8元杂环氧基、C<sub>5-8</sub>芳基、C<sub>5-8</sub>芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基或-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>，

上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代；

X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、r如权利要求1所述。

7. 根据权利要求6所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，其中，X<sub>5</sub>、X<sub>7</sub>各自独立地选自CH或N；

X<sub>6</sub>选自C(R<sub>8</sub>)或N；

Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>各自独立地选自CH或N；

R<sub>1</sub> 选自 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基或 -C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>，或者，R<sub>1</sub> 与 R<sub>12</sub> 和其直接相连的基团一起形成 3-10 元杂环基或 5-10 元杂芳基，

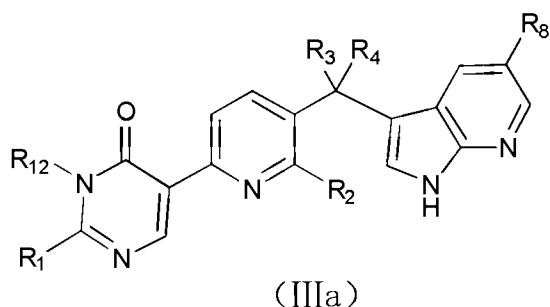
上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> 或 -C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub> 的取代基所取代；

R<sub>2</sub> 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、甲氧乙基，或者，R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基、环丁基或氧杂环丁基；

R<sub>12</sub> 选自氢、氘、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、烯丙基、环丁基、氧杂环丁基或氮杂环丁基。

8. 根据权利要求 6 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，选自式 (IIIa) 化合物：



其中，

R<sub>1</sub> 选自 3-8 元杂环基、5-8 元杂芳基或 -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>，或者，R<sub>1</sub> 与 R<sub>12</sub> 和其直接相连的基团一起形成 3-10 元杂环基或 5-10 元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> 或 -C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub> 的取代基所取代；

R<sub>2</sub> 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、甲氧乙基，或者，R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基、环丁基或氧杂环丁基；

R<sub>8</sub> 选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O) (=NR<sub>13</sub>)R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-B(OR<sub>15</sub>)<sub>2</sub>、

$C_{0-4}-P(O)(R_{16})_2$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{17}R_{18}$  或  $-C_{0-4}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$ ，

上述基团再任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、氘取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{17}R_{18}$  或  $-C_{0-4}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$  的取代基所取代；

$R_{12}$  选自氢、氘、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、烯丙基、环丁基、氧杂环丁基或氮杂环丁基；

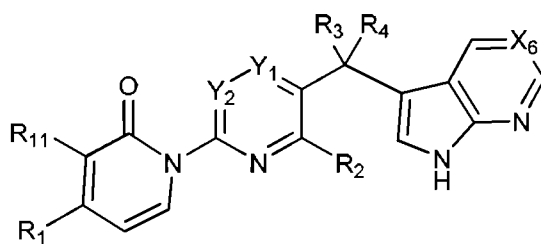
$R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $r$  如权利要求 1 所述。

9. 根据权利要求 6-8 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于， $R_1$  选自异丙基氨基、 $N,N$ -异丙基甲基氨基、环丙基氨基、环丁基氨基、氧杂环丁基氨基、1-甲氧丙基-2-氨基、1,1,1-三氟丙基-2-氨基、氮杂环丁基或氮杂环戊基，或者， $R_1$  与  $R_{12}$  和其直接相连的基团一起形成 5-8 元杂环基，所述 5-8 元杂环基任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、 $C_{5-6}$  芳基、5-6 元杂芳基或  $-C_{0-4}-O-R_{15}$  的取代基所取代；

$R_{12}$  选自氢、氘、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、烯丙基、环丁基、氧杂环丁基或氮杂环丁基；

$R_8$  选自氢、氘、氟、氯、羟基、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$  烷基、烯丙基、乙炔基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基、苯基、甲磺酰基、异丙磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲氧羰基、乙氧羰基、乙酰基、乙酰氧基、乙酰氧甲基、氨基、二甲基氨基、氨基甲基、氨基羰基、二甲氨基羰基或乙酰氨基，上述基团再任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、羟基、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、烯丙基、乙炔基、环丙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代。

10. 根据权利要求 1-5 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，选自式 (IIb) 化合物：



(IIb)

其中， $R_1$  选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)(=NR_{13})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-B(OR_{15})_2$ 、 $C_{0-4}-P(O)(R_{16})_2$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{16}$ 、

-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> 或 -C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>，或者，R<sub>1</sub> 与 R<sub>11</sub> 和其直接相连的基团一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基或 5-8 元杂芳基，

上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> 或 -C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub> 的取代基所取代；

R<sub>2</sub> 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、羟基、甲基、三氟甲基、三氘甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、甲氧乙基，或者，R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基、环丁基或氧杂环丁基；

R<sub>11</sub> 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)(=NR<sub>13</sub>)R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-B(OR<sub>15</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>0-4</sub>-P(O)(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> 或 -C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>，

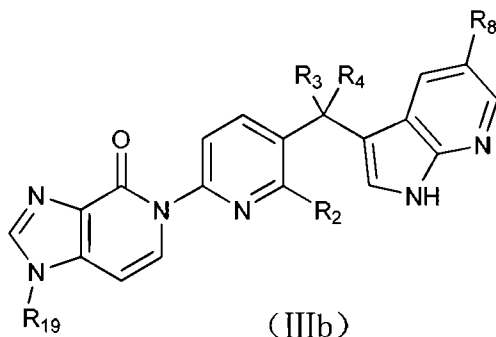
上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> 或 -C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub> 的取代基所取代；

X<sub>6</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、r 如权利要求 1 所述。

11. 根据权利要求 10 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub> 各自独立地选自 CH 或 N；

R<sub>1</sub> 与 R<sub>11</sub> 和其直接相连的基团一起形成 C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环基、C<sub>5-6</sub> 芳基或 5-6 元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 链烯基、C<sub>2-4</sub> 链炔基、卤取代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-8</sub> 环烷基、3-8 元杂环基、C<sub>5-8</sub> 芳基、5-8 元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub> 或 -C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub> 的取代基所取代。

12. 根据权利要求 10 或 11 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，选自式(IIIb)化合物：



其中,  $R_2$  选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基;

$R_3$ 、 $R_4$  各自独立地选自氢、氘、氟、氯、羟基、甲基、三氟甲基、三氘甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、甲氧乙基, 或者,  $R_3$ 、 $R_4$  和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基、环丁基或氧杂环丁基;

$R_8$  选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)(=NR_{13})R_{14}$ 、 $-C_{0-4}-B(OR_{15})_2$ 、 $-C_{0-4}-P(O)(R_{16})_2$ 、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{17}R_{18}$  或  $-C_{0-8}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$ ,

上述基团再任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{17}R_{18}$  或  $-C_{0-4}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$  的取代基所取代;

$R_{19}$  选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  链烯基、 $C_{2-4}$  链炔基、卤取代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、 $C_{5-8}$  芳基、5-8 元杂芳基、 $-C_{0-4}-S(O)_rR_{14}$ 、 $-C_{0-4}-O-R_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)OR_{15}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-O-C(O)R_{16}$ 、 $-C_{0-4}-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{0-4}-C(O)NR_{17}R_{18}$  或  $-C_{0-4}-N(R_{17})-C(O)R_{16}$  的取代基所取代;

$R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $r$  如权利要求 1 所述。

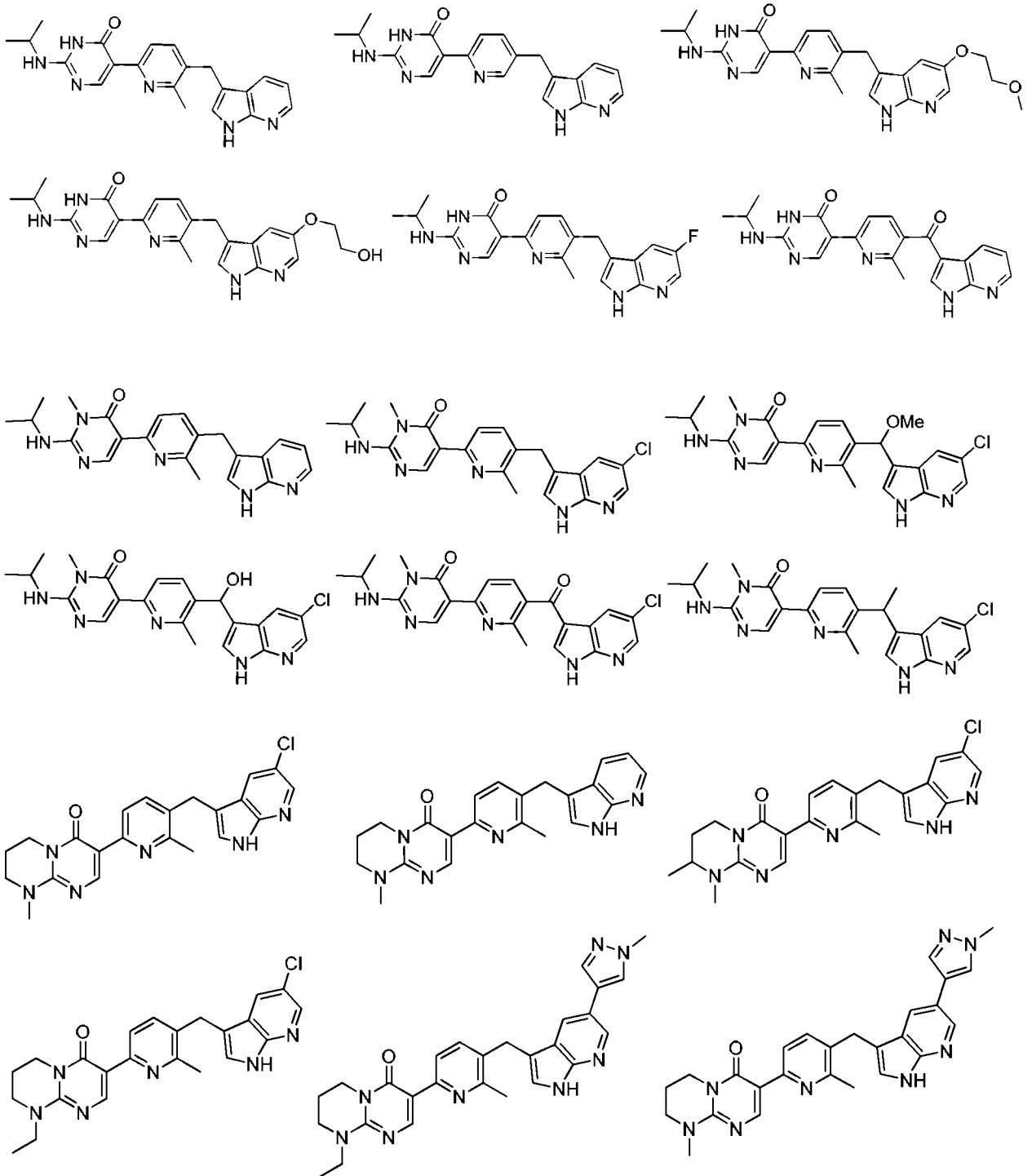
13. 根据权利要求 12 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于,  $R_2$  选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、环丙基、环丙甲基、三氟甲基、二氟甲基、三氘甲基或二氘甲基;

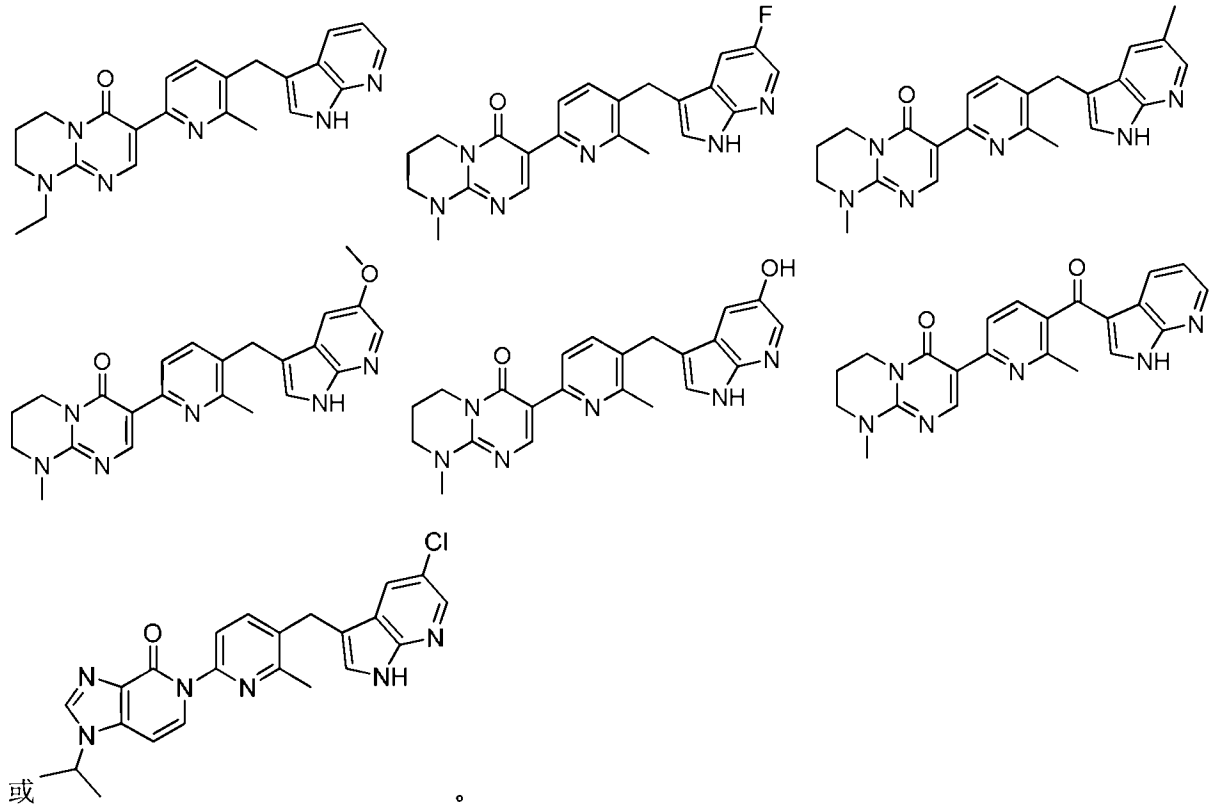
$R_3$ 、 $R_4$  各自独立地选自氢、氘、氟、氯、羟基、甲基、环丙基或环丙甲基, 或者,  $R_3$ 、 $R_4$  和其直接相连的碳原子一起形成羰基、环丙基、环丁基或氧杂环丁基;

$R_8$  选自氢、氘、氟、氯、羟基、氰基、甲基、乙基、环丙基、环丙甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氘甲基、二氟甲基、二氘甲基、氨基或二甲基氨基。

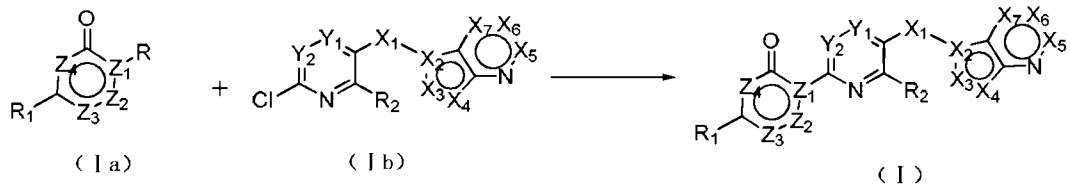
14. 根据权利要求 1-13 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 选自如下化合物:







15. 权利要求 1-14 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法，其特征在于：包括如下步骤：

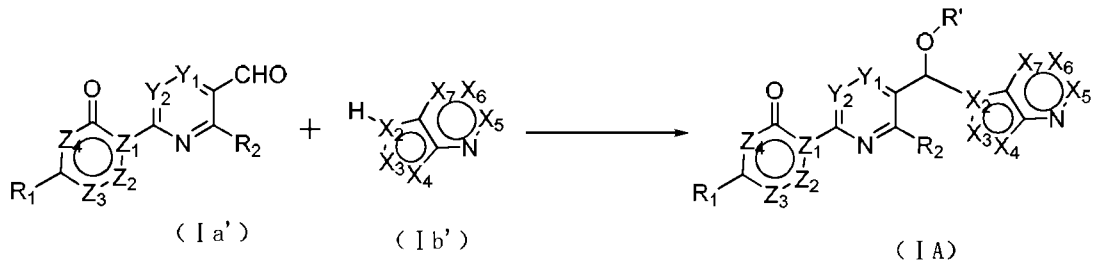


其中，当 Z<sub>1</sub> 选自 C 时，R 选自  $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{Z}_1\text{B} \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$ ，当 Z<sub>1</sub> 选自 N 时，R 选自氢；

任选的，根据取代基的不同，进一步反应得到式(I)化合物；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、m、r 如权利要求 1 所述。

16. 权利要求 1-14 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法，其特征在于：当 X<sub>1</sub> 选自 -C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)- 时，包括如下合成步骤：

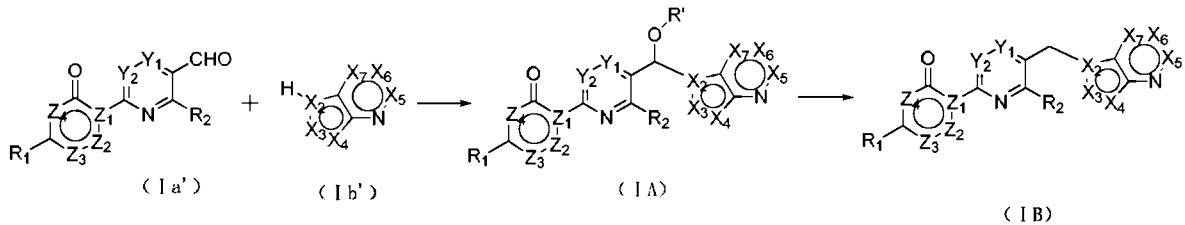


其中，R'选自氢或C<sub>1-8</sub>烷基；

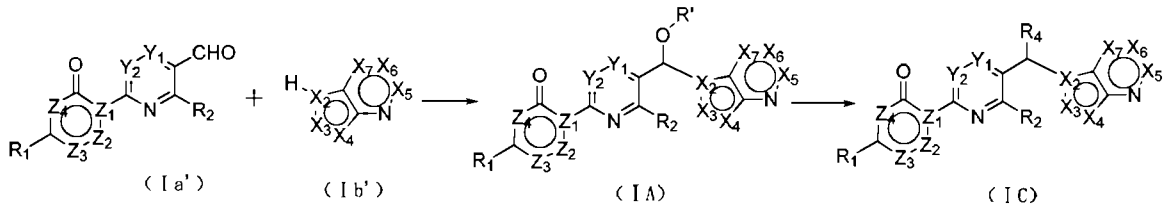
任选的，根据取代基的不同，进一步反应得到式(I)化合物；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、m、r 如权利要求 1 所述。

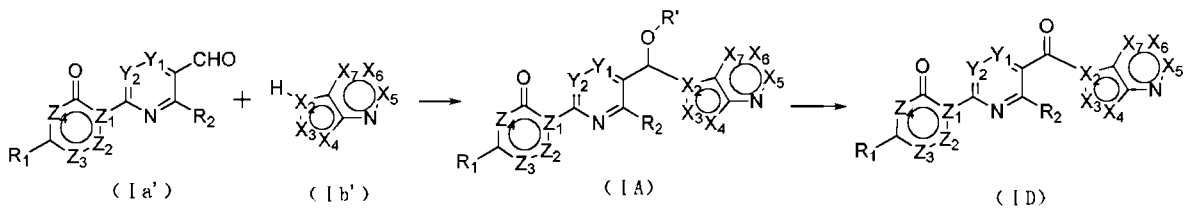
17. 权利要求 16 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法，其特征在于：当 X<sub>1</sub> 选自-C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)-时，且 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 各自独立地选自氢，包括如下合成步骤：



当 X<sub>1</sub> 选自-C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)-时，且 R<sub>3</sub> 选自氢、R<sub>4</sub> 选自非氢取代基时，包括如下合成步骤：



当 X<sub>1</sub> 选自-C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)-时，且 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和其直接相连的碳原子一起形成羰基时，包括如下合成步骤：

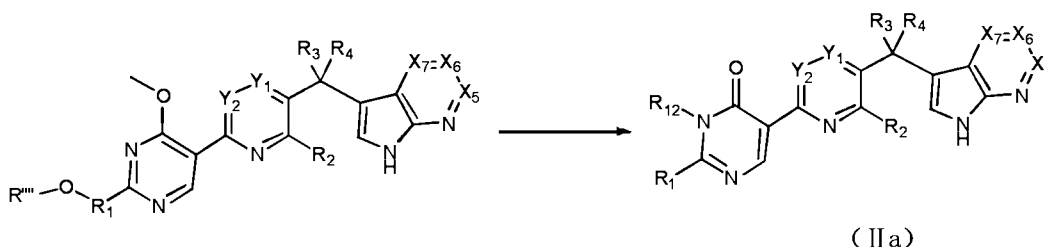


当 X<sub>1</sub> 选自-C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)-时，且 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 各自独立地选自非氢取代基时，包括如下合成步骤：



-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代；

R<sub>12</sub>选自氘、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-8</sub>环烷氧基、3-8元杂环基、3-8元杂环氧基、C<sub>5-8</sub>芳基、C<sub>5-8</sub>芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基或-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代；或者，



其中，R<sup>''</sup>选自氢或羟基保护基，优选的，所述保护基选自叔丁基二甲基硅烷基、三甲基硅烷基、异丙基二甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三异丙基硅烷基、苯基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、甲氧甲基、对甲氧基苄基、特戊酰基、四氢吡喃基或C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sub>1</sub>与R<sub>12</sub>和其直接相连的基团一起形成3-10元杂环基或5-10元杂芳基，上述基团任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>链烯基、C<sub>2-4</sub>链炔基、卤取代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>5-8</sub>芳基、5-8元杂芳基、-C<sub>0-4</sub>-S(O)<sub>r</sub>R<sub>14</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-R<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)OR<sub>15</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-O-C(O)R<sub>16</sub>、-C<sub>0-4</sub>-NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、-C<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>或-C<sub>0-4</sub>-N(R<sub>17</sub>)-C(O)R<sub>16</sub>的取代基所取代；

X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、r如权利要求6所述。

19. 一种药物组合物，其包括权利要求1-14任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐及可药用的载体。

20. 权利要求1-14任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或权利要求19所述的药物组合物在制备治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病药物中的应用。

21. 权利要求1-14任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或权利要求19所述的药物组合物在制备治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道

间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖性疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病药物中的应用；

优选的，在制备治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症药物中的应用。

22. 根据权利要求 1-14 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或根据权利要求 19 所述的药物组合物，其用作治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病的药物。

23. 根据权利要求 1-14 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或根据权利要求 19 所述的药物组合物，其用作治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖性疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病的药物；

优选的，用作治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移或骨转移性癌症的药物。

24. 一种治疗癌症、肿瘤、自身免疫性疾病、代谢性疾病或转移性疾病的方法，其特征在于，包括对患者施用权利要求 1-14 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或权利要求 19 所述的药物组合物。

25. 一种治疗卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、宫颈癌、骨转移性癌症、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、胃肠道间质肿瘤、实体肿瘤、黑色素瘤、间皮瘤、成胶质细胞瘤、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、过度增殖性疾病、代谢性疾病、神经变性疾病、原发性肿瘤位点的转移、骨髓增殖性疾病、白血病、风湿性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、多发性硬化症、自身免疫肾炎、狼疮、克罗恩氏病、哮喘、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、高嗜酸性粒细胞综合症、肥大细胞增多症或肥大细胞白血病的方法，其特征在于，包括对患者施用权利要求 1-14 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或权利要求 19 所述的药物组合物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/CN2018/091045

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                    |                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i<br><br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                    |                                                                             |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>C07D; A61K<br><br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br><br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, 万方, WANFANG, Web of Science, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, Registry, Caplus, Pubchem: 上海和誉, 赵保卫, 张鸣鸣, 喻红平, 陈椎, 徐耀昌, 嘧啶, 吡啶, 酮, 氧代, 细胞集落, 生长激素, 酪氨酸, CSF1R, cFMS, CSF-1R, c-FMS, CSFR, mCSFR, colony stimulating factor, pyrimidine, pyridine, one, oxo, ketone, keto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                    |                                                                             |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                    |                                                                             |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                 | Relevant to claim No.                                                       |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | CN 105120864 A (DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC) 02 December 2015 (2015-12-02)<br>claim 1, and tables 1-2           | 1-14, 18-26                                                                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO 2014145023 A1 (DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC ET AL.) 18 September 2014 (2014-09-18)<br>claim 1, and tables 1-2 | 1-14, 18-26                                                                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | CN 101223169 A (PLEXXIKON INC.) 16 July 2008 (2008-07-16)<br>claim 1, and description, paragraphs 453 and 460      | 1-14, 18-26                                                                 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                    |                                                                             |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                    |                                                                             |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>04 July 2018</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                    | Date of mailing of the international search report<br><b>20 August 2018</b> |
| Name and mailing address of the ISA/CN<br><b>State Intellectual Property Office of the P. R. China<br/>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing<br/>100088<br/>China</b><br>Facsimile No. (86-10)62019451                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                    | Authorized officer<br><br>Telephone No.                                     |





**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

**PCT/CN2018/091045**

| Patent document cited in search report |              |    | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) |              |    | Publication date (day/month/year) |
|----------------------------------------|--------------|----|-----------------------------------|-------------------------|--------------|----|-----------------------------------|
| CN                                     | 105120864    | A  | 02 December 2015                  | RU                      | 2015143717   | A3 | 28 March 2018                     |
|                                        |              |    |                                   | CN                      | 105120864    | B  | 17 May 2017                       |
|                                        |              |    |                                   | PH                      | 12015502114  | A1 | 25 January 2016                   |
|                                        |              |    |                                   | EP                      | 2968286      | A2 | 20 January 2016                   |
|                                        |              |    |                                   | JP                      | 2016521255   | A  | 21 July 2016                      |
|                                        |              |    |                                   | RU                      | 2015143717   | A  | 28 April 2017                     |
|                                        |              |    |                                   | EP                      | 2968286      | A4 | 14 September 2016                 |
|                                        |              |    |                                   | HK                      | 1220398      | A1 | 05 May 2017                       |
|                                        |              |    |                                   | US                      | 9181223      | B2 | 10 November 2015                  |
|                                        |              |    |                                   | US                      | 2014275085   | A1 | 18 September 2014                 |
|                                        |              |    |                                   | CN                      | 107311981    | A  | 03 November 2017                  |
|                                        |              |    |                                   | PH                      | 12015502114  | B1 | 25 January 2016                   |
|                                        |              |    |                                   | PT                      | 2968286      | T  | 12 December 2017                  |
|                                        |              |    |                                   | ES                      | 2651165      | T3 | 24 January 2018                   |
|                                        |              |    |                                   | DK                      | 2968286      | T3 | 02 January 2018                   |
|                                        |              |    |                                   | JP                      | 6165314      | B2 | 19 July 2017                      |
|                                        |              |    |                                   | EP                      | 2968286      | B1 | 13 September 2017                 |
|                                        |              |    |                                   | MX                      | 2015012736   | A  | 31 May 2016                       |
|                                        |              |    |                                   | JP                      | 2017193567   | A  | 26 October 2017                   |
|                                        |              |    |                                   | WO                      | 2014145025   | A3 | 08 January 2015                   |
|                                        |              |    |                                   | IL                      | 241000       | D0 | 30 November 2015                  |
|                                        |              |    |                                   | SG                      | 11201507660T | A  | 29 October 2015                   |
|                                        |              |    |                                   | WO                      | 2014145025   | A2 | 18 September 2014                 |
|                                        |              |    |                                   | KR                      | 20150128996  | A  | 18 November 2015                  |
|                                        |              |    |                                   | AU                      | 2014233411   | A1 | 17 September 2015                 |
|                                        |              |    |                                   | CA                      | 2903285      | A1 | 18 September 2014                 |
|                                        |              |    |                                   | SG                      | 11201507660  | B  | 23 March 2018                     |
|                                        |              |    |                                   | IN                      | 201507654    | P1 | 22 January 2016                   |
|                                        |              |    |                                   | ID                      | 201604944    | A  | 26 August 2016                    |
|                                        |              |    |                                   | HK                      | 1220398      | A0 | 05 May 2017                       |
| BR                                     | 112015022288 | A2 | 19 December 2017                  |                         |              |    |                                   |
| WO                                     | 2014145023   | A1 | 18 September 2014                 | US                      | 9193719      | B2 | 24 November 2015                  |
|                                        |              |    |                                   | US                      | 2014296252   | A1 | 02 October 2014                   |
| CN                                     | 101223169    | A  | 16 July 2008                      | UA                      | 93679        | C2 | 10 March 2011                     |
|                                        |              |    |                                   | ZA                      | 200709919    | A  | 26 November 2008                  |
|                                        |              |    |                                   | ZA                      | 200709919    | B  | 26 November 2008                  |
|                                        |              |    |                                   | AU                      | 2006272951   | A1 | 20 December 2007                  |
|                                        |              |    |                                   | EP                      | 1885723      | A2 | 13 February 2008                  |
|                                        |              |    |                                   | WO                      | 2007013896   | A2 | 01 February 2007                  |
|                                        |              |    |                                   | WO                      | 2007013896   | A3 | 31 May 2007                       |
|                                        |              |    |                                   | US                      | 2011166174   | A1 | 07 July 2011                      |
|                                        |              |    |                                   | US                      | 2007032519   | A1 | 08 February 2007                  |
|                                        |              |    |                                   | JP                      | 2008545652   | A  | 18 December 2008                  |
|                                        |              |    |                                   | KR                      | 20080027775  | A  | 28 March 2008                     |
|                                        |              |    |                                   | IN                      | 200704363    | P2 | 18 July 2008                      |
|                                        |              |    |                                   | MX                      | 2007014377   | A  | 06 February 2008                  |
|                                        |              |    |                                   | NO                      | 20075992     | A  | 13 February 2008                  |
|                                        |              |    |                                   | ESC                     | P077985      | A  | 23 January 2008                   |
|                                        |              |    |                                   | CR                      | 9591         | A  | 26 March 2008                     |
|                                        |              |    |                                   | CA                      | 2608733      | A1 | 01 February 2007                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

**PCT/CN2018/091045**

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|----------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
|                                        |                                   | SG 137350 A1            | 28 December 2007                  |
|                                        |                                   | BRP I0610066 A2         | 25 May 2010                       |
|                                        |                                   | IL 187344 D0            | 13 April 2008                     |
|                                        |                                   | NZ 563444 A             | 29 April 2011                     |
|                                        |                                   | MX 282257 B             | 17 December 2010                  |
|                                        |                                   | US 7846941 B2           | 07 December 2010                  |

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/091045

| <p><b>A. 主题的分类</b><br/>C07D 471/04(2006.01) i; A61K 31/4375(2006.01) i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                 |                                               |     |                   |         |   |                                                                             |            |   |                                                                                                 |            |   |                                                                              |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----|-------------------|---------|---|-----------------------------------------------------------------------------|------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---|------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)<br/>C07D; A61K</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))<br/>CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOITXT, CNKI, 万方, Web of Science, 百度学术, Registry, Caplus, Pubchem; 上海和誉, 赵保卫, 张鸣鸣, 喻红平, 陈椎, 徐耀昌, 喀啞, 吡啞, 酮, 氧代, 细胞集落, 生长激素, 酪氨酸, CSF1R, cFMS, CSF-1R, c-FMS, CSFR, mCSFR, colony stimulating factor, pyrimidine, pyridine, one, oxo, ketone, keto</p>                                                                                                                                          |                                                                                                 |                                               |     |                   |         |   |                                                                             |            |   |                                                                                                 |            |   |                                                                              |            |
| <p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 105120864 A (德西费拉制药有限责任公司) 2015年 12月 2日 (2015 - 12 - 02)<br/>权利要求1, 表1-表2</td> <td>1-14、18-26</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014145023 A1 (DECIPHERA PHARMACEUTICALS LLC等) 2014年 9月 18日 (2014 - 09 - 18)<br/>权利要求1, 表1-表2</td> <td>1-14、18-26</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101223169 A (普莱希科公司) 2008年 7月 16日 (2008 - 07 - 16)<br/>权利要求1, 说明书第453、460段</td> <td>1-14、18-26</td> </tr> </tbody> </table> |                                                                                                 |                                               | 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | A | CN 105120864 A (德西费拉制药有限责任公司) 2015年 12月 2日 (2015 - 12 - 02)<br>权利要求1, 表1-表2 | 1-14、18-26 | A | WO 2014145023 A1 (DECIPHERA PHARMACEUTICALS LLC等) 2014年 9月 18日 (2014 - 09 - 18)<br>权利要求1, 表1-表2 | 1-14、18-26 | A | CN 101223169 A (普莱希科公司) 2008年 7月 16日 (2008 - 07 - 16)<br>权利要求1, 说明书第453、460段 | 1-14、18-26 |
| 类型*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                                               | 相关的权利要求                                       |     |                   |         |   |                                                                             |            |   |                                                                                                 |            |   |                                                                              |            |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | CN 105120864 A (德西费拉制药有限责任公司) 2015年 12月 2日 (2015 - 12 - 02)<br>权利要求1, 表1-表2                     | 1-14、18-26                                    |     |                   |         |   |                                                                             |            |   |                                                                                                 |            |   |                                                                              |            |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | WO 2014145023 A1 (DECIPHERA PHARMACEUTICALS LLC等) 2014年 9月 18日 (2014 - 09 - 18)<br>权利要求1, 表1-表2 | 1-14、18-26                                    |     |                   |         |   |                                                                             |            |   |                                                                                                 |            |   |                                                                              |            |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | CN 101223169 A (普莱希科公司) 2008年 7月 16日 (2008 - 07 - 16)<br>权利要求1, 说明书第453、460段                    | 1-14、18-26                                    |     |                   |         |   |                                                                             |            |   |                                                                                                 |            |   |                                                                              |            |
| <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                 |                                               |     |                   |         |   |                                                                             |            |   |                                                                                                 |            |   |                                                                              |            |
| <p>* 引用文件的具体类型:<br/>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件<br/>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利<br/>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)<br/>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件<br/>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件<br/>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性<br/>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性<br/>“&amp;” 同族专利的文件</p>                                                                                                                                                     |                                                                                                 |                                               |     |                   |         |   |                                                                             |            |   |                                                                                                 |            |   |                                                                              |            |
| <p>国际检索实际完成的日期<br/>2018年 7月 4日</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                 | <p>国际检索报告邮寄日期<br/>2018年 8月 20日</p>            |     |                   |         |   |                                                                             |            |   |                                                                                                 |            |   |                                                                              |            |
| <p>ISA/CN的名称和邮寄地址<br/>中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN)<br/>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088<br/>传真号 (86-10) 62019451</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                 | <p>受权官员<br/>张智禹<br/>电话号码 86-(20)-28958222</p> |     |                   |         |   |                                                                             |            |   |                                                                                                 |            |   |                                                                              |            |

## 第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1.  权利要求： 27-28  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：  
[1] 权利要求27-28属于通过外科手术或治疗对人体或动物体进行处置的方法及在人体或动物体上实施的诊断方法，不符合PCT条约实施细则39.1的规定。
2.  权利要求：  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3.  权利要求：  
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/091045

| 检索报告引用的专利文件 |            |    | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |              |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|------------|----|----------------|------|--------------|----|----------------|
| CN          | 105120864  | A  | 2015年 12月 2日   | RU   | 2015143717   | A3 | 2018年 3月 28日   |
|             |            |    |                | CN   | 105120864    | B  | 2017年 5月 17日   |
|             |            |    |                | PH   | 12015502114  | A1 | 2016年 1月 25日   |
|             |            |    |                | EP   | 2968286      | A2 | 2016年 1月 20日   |
|             |            |    |                | JP   | 2016521255   | A  | 2016年 7月 21日   |
|             |            |    |                | RU   | 2015143717   | A  | 2017年 4月 28日   |
|             |            |    |                | EP   | 2968286      | A4 | 2016年 9月 14日   |
|             |            |    |                | HK   | 1220398      | A1 | 2017年 5月 5日    |
|             |            |    |                | US   | 9181223      | B2 | 2015年 11月 10日  |
|             |            |    |                | US   | 2014275085   | A1 | 2014年 9月 18日   |
|             |            |    |                | CN   | 107311981    | A  | 2017年 11月 3日   |
|             |            |    |                | PH   | 12015502114  | B1 | 2016年 1月 25日   |
|             |            |    |                | PT   | 2968286      | T  | 2017年 12月 12日  |
|             |            |    |                | ES   | 2651165      | T3 | 2018年 1月 24日   |
|             |            |    |                | DK   | 2968286      | T3 | 2018年 1月 2日    |
|             |            |    |                | JP   | 6165314      | B2 | 2017年 7月 19日   |
|             |            |    |                | EP   | 2968286      | B1 | 2017年 9月 13日   |
|             |            |    |                | MX   | 2015012736   | A  | 2016年 5月 31日   |
|             |            |    |                | JP   | 2017193567   | A  | 2017年 10月 26日  |
|             |            |    |                | WO   | 2014145025   | A3 | 2015年 1月 8日    |
|             |            |    |                | IL   | 241000       | D0 | 2015年 11月 30日  |
|             |            |    |                | SG   | 11201507660T | A  | 2015年 10月 29日  |
|             |            |    |                | WO   | 2014145025   | A2 | 2014年 9月 18日   |
|             |            |    |                | KR   | 20150128996  | A  | 2015年 11月 18日  |
|             |            |    |                | AU   | 2014233411   | A1 | 2015年 9月 17日   |
|             |            |    |                | CA   | 2903285      | A1 | 2014年 9月 18日   |
|             |            |    |                | SG   | 11201507660  | B  | 2018年 3月 23日   |
|             |            |    |                | IN   | 201507654    | P1 | 2016年 1月 22日   |
|             |            |    |                | ID   | 201604944    | A  | 2016年 8月 26日   |
|             |            |    |                | HK   | 1220398      | A0 | 2017年 5月 5日    |
|             |            |    |                | BR   | 112015022288 | A2 | 2017年 12月 19日  |
| WO          | 2014145023 | A1 | 2014年 9月 18日   | US   | 9193719      | B2 | 2015年 11月 24日  |
|             |            |    |                | US   | 2014296252   | A1 | 2014年 10月 2日   |
| CN          | 101223169  | A  | 2008年 7月 16日   | UA   | 93679        | C2 | 2011年 3月 10日   |
|             |            |    |                | ZA   | 200709919    | A  | 2008年 11月 26日  |
|             |            |    |                | ZA   | 200709919    | B  | 2008年 11月 26日  |
|             |            |    |                | AU   | 2006272951   | A1 | 2007年 12月 20日  |
|             |            |    |                | EP   | 1885723      | A2 | 2008年 2月 13日   |
|             |            |    |                | WO   | 2007013896   | A2 | 2007年 2月 1日    |
|             |            |    |                | WO   | 2007013896   | A3 | 2007年 5月 31日   |
|             |            |    |                | US   | 2011166174   | A1 | 2011年 7月 7日    |
|             |            |    |                | US   | 2007032519   | A1 | 2007年 2月 8日    |
|             |            |    |                | JP   | 2008545652   | A  | 2008年 12月 18日  |
|             |            |    |                | KR   | 20080027775  | A  | 2008年 3月 28日   |
|             |            |    |                | IN   | 200704363    | P2 | 2008年 7月 18日   |
|             |            |    |                | MX   | 2007014377   | A  | 2008年 2月 6日    |
|             |            |    |                | NO   | 20075992     | A  | 2008年 2月 13日   |
|             |            |    |                | ESC  | P077985      | A  | 2008年 1月 23日   |
|             |            |    |                | CR   | 9591         | A  | 2008年 3月 26日   |
|             |            |    |                | CA   | 2608733      | A1 | 2007年 2月 1日    |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/091045

| 检索报告引用的专利文件 | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |          |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|----------------|------|----------|----|----------------|
|             |                | SG   | 137350   | A1 | 2007年 12月 28日  |
|             |                | BRP  | I0610066 | A2 | 2010年 5月 25日   |
|             |                | IL   | 187344   | D0 | 2008年 4月 13日   |
|             |                | NZ   | 563444   | A  | 2011年 4月 29日   |
|             |                | MX   | 282257   | B  | 2010年 12月 17日  |
|             |                | US   | 7846941  | B2 | 2010年 12月 7日   |