

一种多并环化合物、其药物组合物及其用途

5 技术领域

本公开属于生物医药领域，具体地涉及一种 Ripk1 抑制剂、其药物组合物及其用途。

背景技术

受体相互作用蛋白激酶 1 (Ripk1) 是由死亡受体家族和模式识别受体激活的多种信号通路的重要介体。Ripk1 包含一个 N 端激酶域，一个 C 端死亡域 (DD) 和一个包含 RIP 同型相互作用基序 (RHIM) 的中间域。在 TNF α 刺激的细胞中，Ripk1 激酶通过激活依赖 Ripk1 的凋亡和细胞焦亡来执行促细胞死亡和促炎活性。由此产生的复合体触发多种细胞反应，包括细胞因子释放、小胶质细胞激活和坏死下垂(一种细胞死亡的调节形式)，Ripk1 在这一信号级联中的早期作用导致了一种假设，即抑制 Ripk1 信号可能对以过度细胞死亡和炎症为特征的疾病有益。事实上，抑制 Ripk1 活性已被证明具有保护作用。越来越多的研究表明，开发靶向 Ripk1 的高活性、高选择性抑制剂能够为炎症性疾病、神经系统疾病、肿瘤、脓毒血症等的治疗提供新途径。

坏死性凋亡可以通过许多机制触发，所述机制包括 TNF 受体激活、Toll 样受体接合、遗传毒性应激和病毒感染。在各种刺激的下游，导致坏死性凋亡的信号传导途径依赖于 Ripk1 和 Ripk3 激酶活性。(He 等人, (2009)Cell 137:1100-1111; Cho 等人, (2009)Cell 137:1112-1123; Zhang 等人, (2009)Science 325:332-336)。坏死性凋亡信号传导途径的调节异常与以下有关：炎性疾病，诸如动脉粥样硬化发展中的巨噬细胞坏死、病毒诱导的炎症、全身性炎症反应综合征和乙醇诱导的肝损伤；神经变性，诸如视网膜脱离、局部缺血、肌萎缩侧索硬化 (ALS) 和戈谢氏病 (Gaucher's disease) (Trichonas 等人, (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107, 21695-21700; Lin 等人, (2013)Cell Rep. 3, 200-210; Cho 等人, (2009)Cell, 137, 1112-1123)。

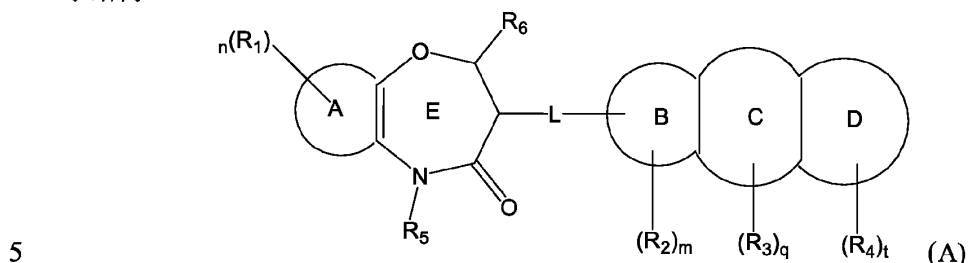
Nec-1s 是通过表型筛选发现的首个 Ripk1 特异性抑制剂。葛兰素史克公司报道了一系列苯丙噁唑平 (benzoxazepinone) 类化合物，包括 GSK'481 和处于临床试验中的 GSK'772，以及二氢吡唑类化合物 GSK'547 和 GSK'963。R552 是每天一次口服的 Ripk1 抑制剂，此前该疗法已在健康人群中完成了 I 期安全性测试试验。临床前研究中，R552 被证实可以在小鼠中预防关节和皮肤炎症。目前试验已知的适应症包括自身免疫性疾病和炎症性疾病。

发明内容

本公开的目的是提供一种 Ripk1 抑制剂。本公开还提供了所述抑制剂的制备方法，包含

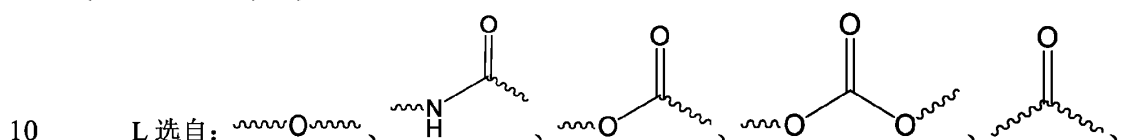
其的药物组合物及其用于治疗或预防 Ripk1 介导的疾病的应用。

本公开的第一方面，提供了一种式 A 所示化合物，或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物，具有下式所示结构：

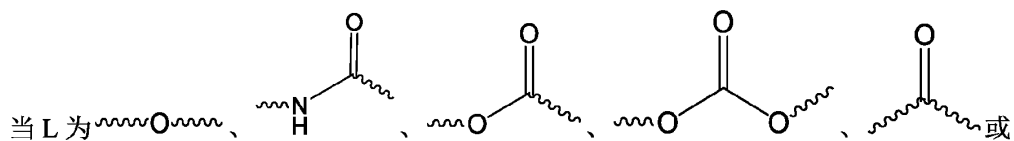


其中:

环 A 选自：取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；



C₁₋₁₀ 亚烷基、或化学键:



C₁₋₁₀ 亚烷基时, 环 B 选自: 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P; 环 C 和环 D 各自独立选自: 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基或不存在, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

当 L 为化学键时，环 E 与环 B 通过该化学键直接相连，环 B、环 C 和环 D 各自独立选自：取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

R₁ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基螺 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 5-10 元

杂芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

R₂ 选自 H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

R₃ 选自 H、氧代、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

R₄ 选自 H、氧代、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

R₅ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

R₆ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

n、m、q 和 t 各自独立为 0、1、2 和 3 中的任一整数;

所述取代是指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-CN、未取代或被卤素或羟基取代的 C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基羰基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷氧基羰基、异羟肟酸基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基巯基、-S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)₂ 未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、未取代或卤代的 C₅₋₁₀ 芳基、未取代或卤代的 5-10 元杂芳基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基和未取代或卤代的 3-8 元杂环基, 所述杂环基和杂芳基包含 1、2、3 或 4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S;

“”代表此处通过化学键与分子的其他部分连接。

本公开的第二方面，提供了一种药物组合物，所述药物组合物包括：(a)作为活性成分的本公开第一方面所述的式 A 化合物，或其药学上可接受的盐，或其溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，和(b)药学上可接收的载体或赋形剂。

- 5 本公开的第三方面，提供了一种本公开第一方面所述的式 A 化合物，或其药学上可接受的盐，或其溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物在制备用于治疗或预防 Ripk1 相关的疾病的药物中的应用。

具体实施方式

- 10 提供以下具体实施方案以使得本领域技术人员能够更清楚地理解本公开的内容。需要指出的是，这些实施方案仅仅为举例说明的目的而记载，并非是对本申请的保护范围进行限制。

- 为使本领域技术人员可了解本公开的特点及效果，以下谨就说明书及权利要求书中提及的术语及用语进行一般性的说明及定义。除非另有指明，否则文中使用的所有技术及科学
15 上的字词，均为本领域技术人员对于本公开所了解的通常意义，当有冲突情形时，应以本说明书的定义为准。

本文描述和公开的理论或机制，无论是对或错，均不应以任何方式限制本公开的范围，即本公开的技术方案可以在不为任何特定的理论或机制所限制的情况下实施。

- 本文中，“包含”、“包括”、“含有”以及类似的用语涵盖了“基本由……组成”和
20 “由……组成”的意思，例如，当本文公开了“A 包含 B 和 C”时，“A 基本由 B 和 C 组成”和“A 由 B 和 C 组成”应当认为已被本文所公开。

在本文中，所有以数值范围或百分比范围形式界定的特征如数值、数量、含量与浓度仅是为了简洁及方便。据此，数值范围或百分比范围的描述应视为已涵盖且具体公开所有可能的次级范围及范围内的个别数值（包括整数与分数）。

- 25 本文中，若无特别说明，百分比是指质量百分比，比例是指质量比。

本文中，当描述实施方案或实施例时，应理解，其并非用来将本公开限定于这些实施方案或实施例。相反地，本公开的技术方案所描述的方法及材料的所有的替代物、改良物及均等物，均可涵盖于权利要求书所限定的范围内。

- 本文中，为使描述简洁，未对各个实施方案或实施例中的各个技术特征的所有可能的组合都进行描述。因此，只要这些技术特征的组合不存在矛盾，各个实施方案或实施例中的各个技术特征可以进行任意的组合，所有可能的组合都应当认为是本说明书记载的范围。
30

术语

除非另有定义，否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明，本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过

引用方式整体并入本文。

应理解，上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释，而不对本公开主题作任何限制。在本申请中，除非另有具体说明，否则使用单数时也包括复数。必须注意，除非文中另有清楚的说明，否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应
5 注意，除非另有说明，否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外，所用术语“包括”以及其它形式，例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性，其可以是开放式、半封闭式和封闭式的。换言之，所述术语也包括“基本上由...构成”、或“由...构成”之义。

可在参考文献(包括 Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York)中找到对标准化学术语的定义。除
10 非另有说明，否则采用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、NMR、IR 和 UV/VIS 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义，否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送，以及对患者的治疗中使用标准技术。例如，可利用厂商对试剂盒的使用说明，或者按照本领域公知的方式或本公开的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引
15 用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述，按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言， $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

20 本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的，而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文，均通过引用方式整体并入本文。

在本公开中定义的某些化学基团前面通过简化符号来表示该基团中存在的碳原子总数。例如， C_{1-6} 烷基是指具有总共 1 至 6 个碳原子的如下文所定义的烷基。简化符号中的碳原子
25 总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

在本公开中提及某变量“选自：.....”时，表示所述变量选自冒号后面所列举的选项中的任一种，或者在有可能的情况下，表示所述变量选自冒号后面所列举的选项中的一种或多种。

本公开中提及的所有数值范围均表示包括该范围的两个端点、该范围之内所有整数
30 以及由这些整数形成的子范围。

除前述以外，当用于本公开的说明书及权利要求书中时，除非另外特别指明，否则以下术语具有如下所示的含义。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

“羟基”是指-OH 基团。

“羟基烷基”是指被羟基(-OH)取代的如下文所定义的烷基。

“羰基”是指-C(=O)-基团。

“氰基”是指-CN。

“氧代”是指=O。

5 “硫代”是指=S 基团。

“硝基”是指-NO₂。

“氨基”是指-NH₂。

“取代的氨基”是指被一个或两个如下文所定义的烷基、烷基羰基、芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基、杂芳烷基取代的氨基，例如，单烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基氨基、芳烷基氨基、杂芳烷基氨基、杂环基氨基、杂芳基氨基和芳基氨基。在本文的一些实施方案中，
10 “取代的氨基”表示为-NR'R''，其中，R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基、C1-C4 烷基-S(O)₂-和卤代 C1-C4 烷基（前提条件是 R'和 R''中的至少一个不为 H）。

“羧基”是指-COOH。

“氨基”是指-NH₂。

15 在本公开中，术语“Ci-Cj”表示碳原子数的范围，其中 i 和 j 是整数，并且碳原子数的范围包括端点(即，i 和 j)以及端点之间的每个整数点，其中 j 大于 i。例如，C1-C6 表示 1 至 6 个碳原子的范围，包括 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子和 6 个碳原子。再如，术语“C1-C12”表示 1 至 12 个，特别是 1 至 10 个，特别是 1 至 8 个，特别是 1 至 6 个，特别是 1 至 5 个，特别是 1 至 4 个，特别是 1 至 3 个或特别是 1 至 2 个碳
20 原子。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分(例如用在卤素（例如氟、氯、溴或碘）取代的烷基等基团中)，术语“烷基”是指通过单键连接至分子的其余部分的仅由碳原子和氢原子组成的完全饱和的直链或支链烃链基团。在一些实施方案中，烷基具有 1 至 12 个碳原子。在一些实施方案中，烷基含有 1 至 11 个碳原子。在一些实施方案中，烷基含有 1 至 10
25 个碳原子、1 至 9 个碳原子、1 至 8 个碳原子、1 至 7 个碳原子、1 至 6 个碳原子、1 至 5 个碳原子、1 至 4 个碳原子、1 至 3 个碳原子或 1 至 2 个碳原子。烷基的非限制性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、叔戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基和正十二烷基等。就本公开而言，术语“烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的
30 烷基。除非本说明书中另外特别地规定，否则烷基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“烯基”意指通过单键连接至分子的其余部分的仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个双键的直链或支链的烃链基团。在一些实施方案中，烯基含有 2 至 20 个原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~19 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~18 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~17 个碳原子。

在一些实施方案中，烯基含有 2~16 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~17 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~16 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~15 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~14 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~13 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~12 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~11 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~10 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~9 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~8 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~7 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~6 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~5 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~4 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2~3 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2 个碳原子。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、戊烯基、戊-1-烯基、戊二烯基、戊-1,4-二烯基等。除非本说明书中另外特别地规定，否则烯基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“炔基”是指通过单键连接至分子的其余部分的仅由碳原子和氢原子组成的具有一个或多个碳碳三键 ($-C\equiv C-$) 的直链或支链烃链基团。在一些实施方案中，炔基含有 2~20 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~19 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~18 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~17 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~16 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~17 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~16 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~15 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~14 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~13 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~12 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~11 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~10 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~9 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~8 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~7 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~6 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~5 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~4 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2~3 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2 个碳原子。炔基的非限制性实例包括乙炔基、1-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基和 2-丁炔基等。除非本说明书中另外特别地规定，否则炔基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“亚烷基”是指与烷基相同但具有二价的基团。在一些实施方案中，亚烷基具有 1-20 个碳原子。例如 C_{1-10} 亚烷基、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-4} 亚烷基。亚烷基的实例包括亚甲基 ($-CH_2-$)、亚乙基 ($-CH_2CH_2-$)、亚丙基 ($-CH_2CH_2CH_2-$)、亚丁基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 等。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“烷氧基”是指“-O-烷基”基团，其中烷基具有上面所述的含义。在一些实施方案中，烷氧基是 C_{1-20} 烷氧基、 C_{1-19} 烷氧基、 C_{1-18} 烷氧基、 C_{1-17} 烷氧基、 C_{1-16} 烷氧基、 C_{1-15} 烷氧基、 C_{1-14} 烷氧基、 C_{1-13} 烷氧基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{1-11} 烷氧基。在一些实施方案中，烷氧基是 C_{1-10} 烷氧基。在一些实施方案中，烷氧

基是 C₁₋₈ 烷氧基。在一些实施方案中，烷氧基是 C₁₋₆ 烷氧基。在一些实施方案中，烷氧基是 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₂ 烷氧基。烷氧基的非限制性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1, 2-二甲基丁氧基等。烯基氧基是指“烯基-O-”，其中烯基具有上面所述的含义。炔基氧基是指“炔基-O-”，其中炔基具有上面所述的含义。“取代的烷氧基”是指取代的烷基-O-。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基基团，其中烷基具有上面所述的含义且卤素的数目可多至等同于烷基上可取代的氢的数目。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“酰基”是指脂肪族羧酸去掉羟基后剩下的一价基团，可以用通式“G-C(=O)-”表示，其中 G 代表 H 或如上文所述的烷基、烯基或炔基。例如，C1-C4 酰基的具体实例包括但不限于甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基等。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“环烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成并任选地具有一个或多个碳碳双键（-C=C-）或碳碳三键（-C≡C-）的饱和或部分不饱和的非芳香族单环或多环烷基或部分（moiety，表示有机分子的结构片段），其可经由任何适宜的碳原子与分子的其余部分连接，并包括“环烷基”、“环烯基”和“环炔基”。在一些实施方案中，环烷基含有 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个环碳原子。环烷基的非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基和环辛炔基。除非本说明书中另外特别指明，否则环烷基中的碳原子可以任选地被氧化（从而形成氧代（=O）基团），并且环烷基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“环烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的饱和的非芳香族单环或多环烷基或部分，其可经由任何适宜的碳原子与分子的其余部分连接。在一些实施方案中，环烷基可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系。在一些实施方案中，环烷基含有 3 至 15 个碳原子，3 至 14 个碳原子，3 至 13 个碳原子，3 至 12 个碳原子，3 至 11 个碳原子，3 至 10 个碳原子，3 至 9 个碳原子，3 至 8 个碳原子。在一些实施方案中，环烷基具有 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子。除非本说明书中另外特别指明，环烷基中的碳原子可以任选地被氧化。环烷基的非限制性实例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、环辛基、1H-茛基、2,3-二氢化茛基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、8,9-二氢-7H-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基、茛基、二环[2.2.1]庚基、7,7-二甲基-二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.1.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛烯基、二环[3.2.1]辛烯基、金刚烷基、八氢-4,7-亚甲基-1H-茛基和八氢-2,5-亚甲基

-并环戊二烯并基等。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“环烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成并具有一个或多个碳碳双键（-C=C-）的部分不饱和的非芳香族单环或多环烃基或部分，其可经由任何适宜的碳原子与分子的其余部分连接。在一些实施方案中，环烯基含有 5 至 12 个环碳原子、5 至 10 个环碳原子、5 至 9 个环碳原子、5 至 8 个环碳原子、5 至 7 个环碳原子、5 至 6 个环碳原子。环烯基的非限制性实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基等。除非本说明书中另外特别指明，否则环烯基中的碳原子可以任选地被氧化（从而形成氧代（=O）基团），并且环烯基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“环炔基”是指仅由碳原子和氢原子组成并具有一个或多个碳碳三键（-C≡C-）的部分不饱和的非芳香族单环或多环烃基或部分，其可经由任何适宜的碳原子与分子的其余部分连接。在一些实施方案中，环炔基含有 8 至 12 个环碳原子、8 至 11 个环碳原子、8 至 10 个环碳原子、8 至 9 个环碳原子。环炔基的非限制性实例包括环辛炔基等。除非本说明书中另外特别指明，否则环炔基中的碳原子可以任选地被氧化（从而形成氧代（=O）基团），并且环炔基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“螺环基”或“螺环”是指由多个（例如两个、三个或更多个）环组成，其中至少有两个环是彼此之间以共用一个碳原子相结合的环烃基的环系。在一些实施方案中，螺环基含有 6 至 12 个环碳原子、6 至 11 个环碳原子、6 至 10 个环碳原子、6 至 9 个环碳原子、6 至 8 个环碳原子、6 至 7 个环碳原子。螺环基的非限制性实例包括但不限于螺[5.5]十一烷基、螺-戊二烯基、螺[3.6]癸基等。除非本说明书中另外特别地规定，否则螺环基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“并环基”或“并环（也称为“稠环”）”是指由多个（例如两个、三个或更多个）环组成，其中至少有两个环是彼此之间以共用两个相邻碳原子相结合（即，所述至少两个环共用一个共价键，从而使得桥头原子直接相连）的环烃基的环系。在一些实施方案中，并环基含有 5 至 12 个环碳原子、5 至 11 个环碳原子、5 至 10 个环碳原子、5 至 9 个环碳原子、5 至 8 个环碳原子、5 至 7 个环碳原子、5 至 6 个环碳原子。并环基的非限制性实例包括但不限于 2,3-二氢化茚基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、8,9-二氢-7H-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基等。除非本说明书中另外特别地规定，否则并环基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“桥环基”或“桥环”是指由多个（例如两个、三个或更多个）环组成，其中至少有两个环是彼此之间以共用三个或更多个碳原子（所述至少两个环通过含有至少一个原子的桥间隔两个桥头原子）相结合环烃基的环系。在一些实施方案中，桥环基含有 8 至 12 个环碳原子、8 至 11 个环碳原子、8 至 10 个环碳原子、8 至 9 个环碳原子。桥环基的非限制性实例包括但不限于二环[1.1.1]戊烯基、二

环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.1]庚基、二环[3.1.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.2.1]辛基、二环[3.2.1]辛烯基、二环[3.3.1]壬基、二环[3.3.3]十一烷基、金刚烷基等。除非本说明书中另外特别地规定，否则桥环基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂环基”或“杂环”是指由 2 至 14 个碳原子（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个碳原子）以及 1 至 6 个选自氮、磷、氧和硫的杂原子（例如 1、2、3、4、5 或 6 个杂原子）组成的稳定的饱和或部分不饱和 3 元至 20 元非芳香族环状基团或部分。在一些实施方案中，杂环基可以为 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 元杂环基，例如 3 至 20 元杂环基、3 至 19 元杂环基、3 至 18 元杂环基、3 至 17 元杂环基、3 至 16 元杂环基、3 至 15 元杂环基、4 至 12 元杂环基、4 至 10 元杂环基、4 至 9 元杂环基、4 至 8 元杂环基、4 至 7 元杂环基、4 至 6 元杂环基、4 至 5 元杂环基。除非本说明书中另外特别指明，否则杂环基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，其可包括稠合/并环体系（即并环杂环基，例如 4-9 元并环杂环基）、桥环体系（即桥杂环基，例如 6-12 元桥杂环基）或螺环体系（即螺杂环基，例如 6-12 元螺杂环基）。并环杂环基是指由多个（例如两个、三个或更多个）环组成，其中至少有两个环是彼此之间以共用两个相邻原子相结合（即，所述至少两个环共用一个共价键，从而使得桥头原子直接相连）的杂环基的环系。在一些实施方式中，杂环基为双环并环杂环基。桥杂环基是指由多个（例如两个、三个或更多个）环组成，其中至少有两个环是彼此之间以共用三个或更多个原子（所述至少两个环通过含有至少一个原子的桥间隔两个桥头原子）相结合的杂环基的环系。螺杂环基是指由多个（例如两个、三个或更多个）环组成，其中至少有两个环是彼此之间以共用一个碳原子相结合的杂环基的环系。杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化；且杂环基可为部分或完全饱和。杂环基可以经由碳原子或者杂原子并通过单键与分子其余部分连接。在一些情况中，杂环基可以是碳连接的、氮连接的或硫连接的。在一些实施方案中，杂环基是碳连接的。在一些实施方案中，杂环基是氮连接的。在一些实施方案中，杂环基是硫连接的。除非本说明书中另外特别地规定，否则杂环基可任选地被取代。除非本说明书中另外特别地规定，否则杂环基可任选地被取代。

杂环基还包括其中杂环基基团与饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的(即，芳香族的)环烷基、芳基、杂环基或杂芳基稠合的基团。在包含稠环的杂环基中，一个或多个环可以是下文所定义的芳基或杂芳基。稠合杂环基的实例包括但不限于苯基稠合的杂环基或吡啶基稠合的杂环基，以及喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹嗉基、喹唑啉基、氮杂吲哚嗉基、蝶啶基、色烯基、异色烯基、吲哚基、异吲哚基、吲哚嗉基、吲唑基、嘌呤基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、呋唑基、吩嗉基、吩噻嗉基、菲啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、[1,2,3]三唑并[4,3-a]吡啶基稠合的杂环基等。

在一些实施方案中，杂环基为包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 3 元至 12 元、4 元至 11 元、5 元至 12 元、6 元至 10 元、4 元至 10 元、4 元至 9 元或 3 元至 8 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团。在一些实施方案中，杂环基为包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 3 至 10 元（例如 3 元至 8 元、5 元至 10 元或 4 元至 9 元）非芳香性单环、双环、三环或更多环的基团（包括并环、桥环或螺环基团）。杂环基的非限制性实例包括但不限于：吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.4]辛烷-7-基、8-氧杂-2-氮杂-螺[4.5]癸烷-6-基、2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、硫杂环戊烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基、四氢呋喃基、噁嗪基、二氧环戊基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、噻嗪基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、二氢吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、吡咯烷基、吡啶烷基、邻苯二甲酰亚氨基、二氧代硫代吗啉基、二氧代硫杂环戊烷基、二氧代硫杂环丁烷基、硫杂环己基、二氧代硫代环己基、硫代吗啉基、1,4-氧硫杂环己基等。

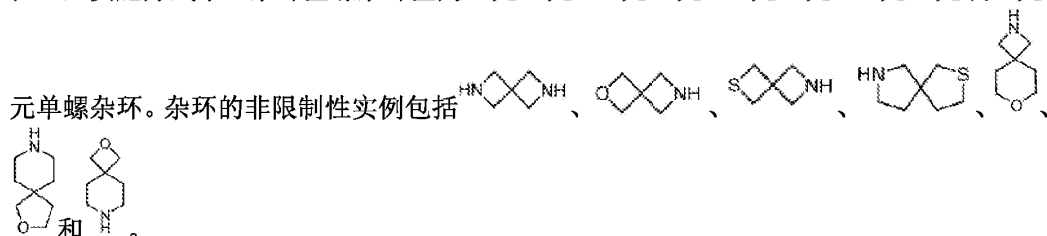
在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“芳基”或“芳环”是指具有 6 至 18 个碳原子（例如 6 至 14 个碳原子或 6 至 10 个碳原子，例如 6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个碳原子）的共轭烃环体系基团或部分。就本公开的目的而言，芳基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，还可以与上文所定义的环烃基或杂环基稠合。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、芴基、2,3-二氢-1H-异吡啶基、2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基等。除非本说明书中另外特别地规定，否则芳基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂芳基”或“杂芳环”是指环内具有碳原子（例如 1 至 15 个碳原子、1 至 14 个碳原子、1 至 13 个碳原子、1 至 12 个碳原子、1 至 11 个碳原子、1 至 10 个碳原子，例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子）和选自氮、氧和硫的杂原子（例如 1 至 6 个杂原子，例如 1、2、3、4、5 或 6 个杂原子）的共轭环系基团或部分。在一些实施方案中，杂芳基可含有 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个成环原子，例如 5 至 20 个成环原子、5 至 19 个成环原子、5 至 18 个成环原子、5 至 17 个成环原子、5 至 16 个成环原子、5 至 15 个成环原子、5 至 14 个成环原子、5 至 13 个成环原子、5 至 12 个成环原子、5 至 10 个成环碳原子、5 至 9 个成环原子、5 至 8 个成环原子、5 至 7 个成环原子、或 5 至 6 个成环原子。除非本说明书中另外特别指明，否则杂芳基可为单环、双环、三环或更多环的环体系，还可以与上文所定义的环烃基、芳基或杂环基稠合。杂芳基与芳基稠合的实例包括，但不限于，苯并吡啶基、苯并吡嗪基、苯并咪唑基、苯并吡咯基等。杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化。就本公开的目的而言，在一些实施方式中，杂芳基为包含 1 至 5 个（例如 1、2、3、4 或 5 个）选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 12 元芳香性基团，在一些实施方式中，为包含 1 至 4 个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5

元至 10 元芳香性基团或者包含 1、2 或 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 6 元芳香性基团。除非本说明书中另外特别地规定，否则杂芳基可任选地被取代。

杂芳基的非限制性实例包括但不限于噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、吲哚基、
5 呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、吡嗪基、异吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、二氮萘基、萘啶基、喹噁啉基、蝶啶基、呋唑基、呋啉基、菲啶基、菲咯啉基、吡啶基、吩嗪基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噁三唑基、噌啉基、噻唑啉基、中氮茛基、邻二氮杂菲基、异噁唑基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、
10 萘并吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基等。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂环基螺杂环基”或“杂环基螺杂环”是指杂环基之间共用一个碳原子(称螺原子)的完全饱和的 5 至 20 元(例如 5 元、6 元、
15 7 元、8 元、9 元、10 元、11 元、12 元、13 元、14 元、15 元、16 元、17 元、18 元、19 元或 20 元)多环，且该多环中一个或多个环原子选自硫、硅、磷、氧和/或氮的杂原子(例如 1 或 2 个杂原子)，其余环原子为碳原子。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环分为单螺杂环、双螺杂环或多螺杂环。在一些实施方式中，杂环基螺杂环基为单螺杂环或双螺杂环。在一些实施方式中，杂环基螺杂环基为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6



在本公开中，所有环状基团均可以作为母核上的取代基存在，或者其本身是作为链状(包括直链和支链的)结构的一部分、母核或母核的一部分存在的。

在本公开中，术语“杂芳基烷基”或“杂芳烷基”是指被上文所定义的杂芳基所取代的上文所定义的烷基。

25 在本公开中，“任选地”或“任选地”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生，且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如，“任选地被取代的芳基”表示芳基被取代或未被取代，且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。本公开权利要求书和说明书部分所述的“任选地”的取代基选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、
30 卤代烯基、卤代炔基、氰基、羟基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基。

在本公开中，术语“取代”，无论之前是否有术语“任选地”(即等同于取代或未取代的)，

是指指定基团或部分的一个或多个氢被“合适的取代基”取代。本文中，取代基的数量可为一个或多个，即 1、2、3、4、5 或 6 个或多个，根据被取代的基团以及取代基的性质决定。例如，当乙基的取代基为卤素时，根据被取代的基团的结构，该基团可被 1、2、3、4 或 5 个取代基取代，如三氟乙基、五氟乙基等。在一些实施方案中，所述取代基的数量是 1、2 或 3 个。在一些实施方案中，所述取代基的数目是 1 或 2 个。在一些实施方案中，所述取代基的数目是 1 个。将理解的是，“取代”或“被...取代”包括隐含的条件，即此类取代根据取代原子的允许价数进行，并且取代产生稳定或化学上可行的化合物，例如不会例如通过重排、环化、消除等自发发生转化的化合物。除非另有说明，“任选取代的”基团可在该基团的每个可取代位置上具有合适的取代基，并且当任何给定结构中的一个以上的位置可以被选自指定组的一个以上的取代基取代时，该取代基在每个位置上可以相同或不同。本领域技术人员将理解，如果合适，取代基本身可以被取代。除非特别指明为“未取代的”，否则本文中提及的化学部分应理解为包括取代的变体。例如，提及“芳基”基团或部分隐含包括未取代的芳基基团和取代的变体。

就本申请全文而言，在上述的“合适的取代基”应理解为包括但不限于本文所述的烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、烷氧基、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、硝基、芳基、杂芳基、环烷基（例如环烷基、环烯基等）、杂环基等；作为取代基的这些基团，包括烷基、烯基、炔基、卤代烷基中的烷基、卤代烯基中的烯基、卤代炔基中的炔基、烷氧基、单烷基氨基中的烷基、二烷基氨基中的烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环基本身也是任选取代的，例如它们还可任选地被选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、羟基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、硝基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环基中的一个或多个基团取代。

在一些实施方案中，所述“合适的取代基”选自羟基，卤素，任选被卤素取代的 C1-C4 烷氧基，C1-C4 烷氧基羰基，氰基，任选被卤素取代的-S(O)₂-C1-C4 烷基，任选被卤素取代的 C1-C4 烷基，-NR'R''，-S(O)₂-NR'R''，-S(O)₂-NH₂，-C(O)-C1-C4 烷基，-NR'-C(O)-C1-C4 烷基，C3-C8 环烷基氧基以及任选被 1、2 或 3 个选自 C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、卤素、氰基、C1-C4 烷基-S(O)₂-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、C3-C8 环烷基和 4-9 元杂环基的取代基取代的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、C3-C8 环烷基和 4-9 元杂环基，其中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基。在一些实施方案中，所述的“合适的取代基”是羟基、氨基、卤素、取代或未取代的烷基、-NR'R''和取代或未取代的烷氧基，其中 R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基、C1-C4 烷基-S(O)₂-和卤代 C1-C4 烷基。在一些实施方案中，所述的“合适的取代基”选自氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基。在一些实施方案中，所述的“合适的取代基”是氘、羟基、甲基、F 和甲氧基。在一些实施方案中，所述的“合适的取代基”选自羟基、卤素、C1-C4 烷氧基、氰基和-S(O)₂-C1-C4 烷基。在一些实施方案中，所述的“合适的

取代基”选自卤素、羟基、氰基、-S(O)₂-C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 烷氧基。在一些实施方案中，所述的“合适的取代基”选自羟基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基和氰基。在一些实施方案中，所述的“合适的取代基”是 F、羟基和氰基。

本文所用术语“部分”、“结构部分”、“化学部分”、“基团”、“化学基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

本领域技术人员还应当理解，在下文所述的方法中，中间体化合物官能团可能需要由适当的保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、胥基、胍基、巯基及羧基。合适的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、胥基及胍基的保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。合适的巯基保护基包括-C(O)-R^X (其中 R^X 为烷基、芳基或芳烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。合适的羧基保护基包括烷基酯类、芳基酯类或芳烷基酯类。

“立体异构体”是指由相同原子组成，通过相同的键键合，但具有不同三维结构的化合物。本公开将涵盖各种立体异构体及其混合物。

当本公开的化合物中含有烯双键时，除非另有说明，否则本公开的化合物旨在包含 E-和 Z-几何异构体。

“互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移至相同分子的另一个原子而形成的异构体。本公开的化合物的所有互变异构形式也将包含在本公开的范围。

本公开的化合物或其药学上可接受的盐可能含有一个或多个手性碳原子，且因此可产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式。每个手性碳原子可以基于立体化学而被定义为(R)-或(S)-。本公开旨在包括所有可能的异构体，以及其外消旋体和光学纯形式。本公开的化合物的制备可以选择外消旋体、非对映异构体或对映异构体作为原料或中间体。光学活性的异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或者使用常规技术进行拆分，例如采用结晶以及手性色谱等方法。

除非另有说明，“(D)”或者“(+)”表示右旋，“(L)”或者“(-)”表示左旋，“(DL)”或者“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键()和楔形虚线键()表示一个立体中心的绝对构型。

制备/分离个别异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成，或者使用例如手性高效液相色谱法拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)，例如可参见 Gerald Gübitz and Martin G. Schmid (Eds.), *Chiral Separations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Vol. 243, 2004; A.M. Stalcup, *Chiral Separations*, *Annu. Rev. Anal. Chem.* 3:341-63, 2010; Fumiss et al. (eds.), *VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5.sup. TH ED.*, Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128, 其公开内容通过引用整体并入本文。

本公开化合物还包括其药学上可接受的盐的所有适宜的同位素取代物（或称同位素变体）。本公开的化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体被定义为其中至少一个原子被具有相同原子数、但原子质量与自然界经常发现的原子质量不同的原子所替换的那些。可以掺入到本公开的化合物及其药学上可接受的盐中的同位素包括但不限于 H、C、N 和 O 的同位素，例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。本公开所述化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体可以通过常规技术、采用适宜试剂的适当同位素变体来制备。

本文中，如无特别说明，各结构式或基团上的波浪线一般表示该结构式或基团与化合物中其它部分连接的位置。

如本文所用，“溶剂化物”是指包含化学计量或者非化学计量的量的溶剂，且其经常在结晶过程中形成。溶剂化物包含一个或多个本公开化合物的分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。当溶剂为水时形成水合物，或者，所述溶剂可以是有机溶剂（例如，当溶剂是醇是形成醇化物）。因此，本公开化合物可作为水合物存在，包括单水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及作为相应溶剂化形式存在。本公开化合物可以是真溶剂化物，而在其他情况下，本公开化合物可仅仅保持不定水或水加上一些不定溶剂的混合物。

如本文所用，术语“多晶型物”是指包括化合物(或其盐、溶剂化物或其它衍生物如前药或代谢产物)的相同元素组成的不同的晶体堆积排列(全部具有相同的元素组成)。多晶型物通常具有不同的 X-射线衍射图谱、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶形、光学或者电学性质、稳定性和溶解度。多种因素诸如重结晶溶剂、结晶速度和贮存温度可引起单一晶形占优势。

在本公开中，术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。

衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、嘧啶、N-乙基嘧啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

如本文所用，术语“前药”是指在给药后会被代谢（即在体内转化）成具有药理活性的本公开的化合物的那些化合物。当本公开的化合物本身难以从胃肠道吸收时，可通过将其制成前药的方式来提高其生物利用度。本公开的化合物的前药的实施例可包括含有羧基的化合物的简单酯（例如依据本领域已知方法通过与 C1-C4 醇缩合而获得的酯）；含有羟基的化合物的酯（例如依据本领域已知方法通过与 C1-C4 单羧酸、C3-C6 二羧酸或其酸酐例如琥珀酸酐或富马酸酐缩合而获得的酯）；含有氨基的化合物的亚胺（例如依据本领域已知方法通过与 C1-C4 醛或酮缩合而获得的亚胺）；含有氨基的化合物的氨基甲酸酯，例如 Leu 等人（J. Med. Chem., 42: 3623-3628(1999)）和 Greenwald 等人（J. Med. Chem., 42: 3657-3667(1999)）描述的那些酯；含有羟基的化合物的醛缩醇或酮缩醇（例如依据本领域已知方法通过与氯甲基甲基醚或氯甲基乙基醚缩合而获得的那些缩醇）。

在本公开中，“药物组合物”是指本公开的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物与本领域通常接受的用于将生物（药理）活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体或赋形剂。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物（药理）活性。一般而言，本公开的药物组合物含有 0.1 重量%-99.5 重量%的药物活性成分（即本公开的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物）。在一些实施方案中，本公开的药物组合物含有 0.5 重量%-90 重量%，例如 1 重量%、1.5 重量%、2 重量%、5 重量%、10 重量%、15 重量%、20 重量%、25 重量%、30 重量%或 50 重量%的药物活性成分。

本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本公开化合物的生物活性或性质的物质(如载体或稀释剂)，并且相对无毒，即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

在本公开中，“药学上可接受的赋形剂”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

本文所用术语“预防的”、“预防”和“防止”包括使病患减少疾病或病症的发生或恶化的可能性。“预防的”、“预防”和“防止”是指防止所述疾病或病状在哺乳动物（优选为人）中发生，特别是当所述哺乳动物易患所述病状但尚未经诊断患有所述病状时，或者是指防止已治愈的疾病或病状在哺乳动物（优选为人）中复发。

- 5 本文所用的术语“治疗”涵盖患有所关注的疾病或病状的哺乳动物（优选为人）中的所关注的疾病或病状的治疗，包括下面中的一种或多种：

- (i)抑制疾病或病症，即遏制其发展；
- (ii)缓解疾病或病症，即，使该疾病或病症的状态消退；或者
- (iii)减轻该疾病或病症所造成的症状，即，减轻疼痛而未解决潜在疾病或病状。

- 10 本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解，或生物系统的任何其它所需变化。例如，用于治疗“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

- 15 本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或药物组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。本领域周知的给药方法均可用于本公开。这些方法包括但不限于口服给药、经十二指肠给药、胃肠外注射(包括肺内、鼻内施用；鞘内、静脉内、皮下、腹膜内、肌肉、动脉内注射或输注)、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术，例如在 Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方案中，本文讨论的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或其药物组合物通过口服施用。

- 25 本文所使用术语“药物组合”、“药物组合物”、“联用”、“药物联用”、“联合用药”、“施用其它治疗”、“施用其它治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗，其包括活性成分的固定和不固定组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种其他活性成分。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种其他活性成分。这些也应用到鸡尾酒疗法中，例如施用三种或更多
- 30 种活性成分。

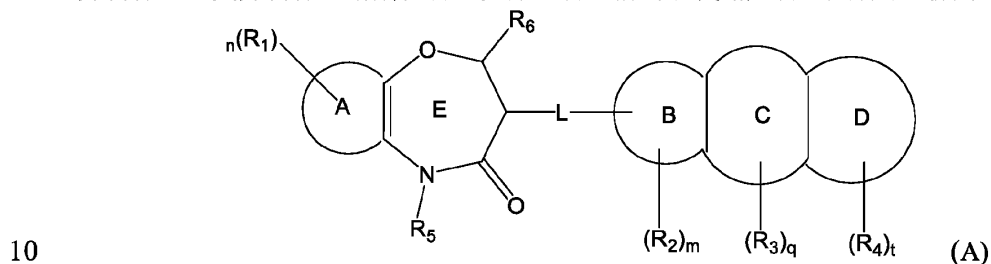
本领域技术人员还应当理解，在下文所述的方法中，中间体化合物官能团可能需要由适当的保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基及羧酸。合适的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、脒基及胍基的保护基包括叔丁氧羰

基、苄氧羰基等。合适的巯基保护基包括-C(O)-R”(其中 R”为烷基、芳基或芳烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。合适的羧基保护基包括烷基、芳基或芳烷基酯类。

保护基可根据本领域技术人员已知的和如本文所述的标准技术来引入和除去。保护基的使用详述于 Greene, T. W.与 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (1999), 4th Ed., Wiley 中。保护基还可为聚合物树脂。

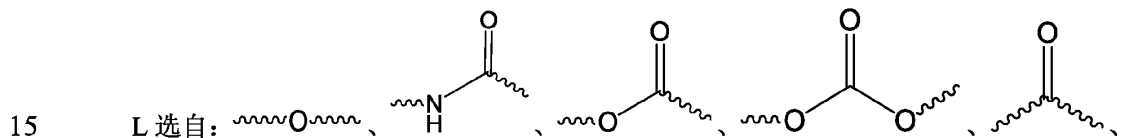
式 A 化合物

本公开提供一种式 A 所示化合物，或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物，具有下式所示结构：

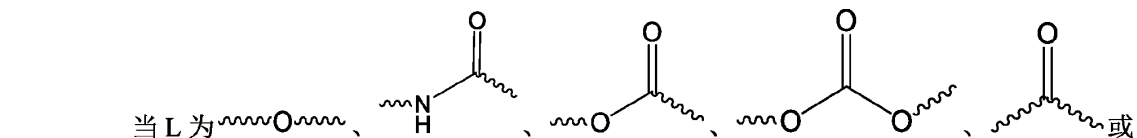


其中,

环 A 选自：取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；



C₁₋₁₀ 亚烷基、或化学键;



C₁₋₁₀ 亚烷基时, 环 B 选自: 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P; 环 C 和环 D 各自独立选自: 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基或不存在, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

当 L 为化学键时，环 E 与环 B 通过该化学键直接相连，环 B、环 C 和环 D 各自独立选自：取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

R₁ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取

代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基螺 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

R₂ 选自 H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

R₃ 选自 H、氧代、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

R₄ 选自 H、氧代、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

R₅ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

R₆ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

n、m、q 和 t 各自独立为 0、1、2 和 3 中的任一整数；

所述取代是指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-CN、未取代或被卤素或羟基取代的 C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基羰基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷氧基羰基、异羟肟酸基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基巯基、-S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)₂ 未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、

代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、未取代或卤代的 C₅₋₁₀ 芳基、未取代或卤代的 5-10 元杂芳基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基和未取代或卤代的 3-8 元杂环基, 所述杂环基和杂芳基包含 1、2、3 或 4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S;

“”代表此处通过化学键与分子的其他部分连接。

在一些实施方案中, 环 A 为取代或未取代的芳基。环 A 为 6-14 元芳基, 6-12 元芳基, 6-10 元芳基, 6-8 元芳基。在某些实施方案中, 环 A 为苯基或萘基。在某些实施方案中, 环 A 为苯基。

10 在一些实施方案中, 环 A 为取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, 环 A 选自 5-14 元杂芳基, 5-12 元杂芳基, 5-10 元杂芳基, 5-8 元杂芳基, 5-6 元杂芳基。在某些实施方案中, 环 A 选自噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、呋喃基、吡咯基、三唑基、三嗪基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。在某些实施方案中, 环 A 为吡啶基。

15 在一些实施方案中, 环 B 为取代或未取代的杂环基。环 B 选自 5-14 元杂环基, 5-12 元杂环基, 5-10 元杂环基, 5-8 元杂环基, 5-6 元杂环基。在某些实施方案中, 环 B 选自吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基。在某些实施方案中, 环 B 为哌啶基。

20 在一些实施方案中, 环 B 为取代或未取代的杂芳基。在某些实施方案中, 环 B 为 5-14 元杂芳基, 5-12 元杂芳基, 5-10 元杂芳基, 5-8 元杂芳基, 5-6 元杂芳基。在某些实施方案中, 环 B 选自噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗪基、呋喃基、吡咯基、三唑基、三嗪基、吡啶酮基。在某些实施方案中, 环 B 为吡唑基或吡啶基。

25 在一些实施方案中, 环 C 为取代或未取代的杂芳基。在某些实施方案中, 环 C 为 5-14 元杂芳基, 5-12 元杂芳基, 5-10 元杂芳基, 5-8 元杂芳基, 5-6 元杂芳基。在某些实施方案中, 环 C 选自噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗪基、呋喃基、吡咯基、三唑基、三嗪基、吡啶酮基。在某些实施方案中, 环 C 为吡唑基。

30 在一些实施方案中, 环 C 为取代或未取代的杂环基。环 C 选自 5-14 元杂环基, 5-12 元杂环基, 5-10 元杂环基, 5-8 元杂环基, 5-6 元杂环基。在某些实施方案中, 环 C 选自吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基。在某些实施方案中, 环 C 为吡咯烷基。

在一些实施方案中, 环 D 为取代或未取代的杂环基。环 D 选自 5-14 元杂环基, 5-12 元

杂环基, 5-10 元杂环基, 5-8 元杂环基, 5-6 元杂环基。在某些实施方案中, 环 D 选自吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基或氧杂氮杂环己烷。在某些实施方案中, 环 D 为吡咯烷基或 1,3-氧杂氮杂环己基。在某些实施方案中, 环 D 为吡咯烷基。在某些实施方案中, 环 D 为 1,3-氧杂氮杂环己基或吗啉基。在某些实施方案中, 环 D 为 1,3-氧杂氮杂环己基。

在一些实施方案中, R_1 选自 H、卤素、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、氰基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基, 所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S。在某些实施方案中, R_1 选自 H、卤素、取代或未取代的 C_{2-5} 炔基、取代或未取代的 C_{1-3} 烷氧基、氰基、取代或未取代的 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基, 所述杂环基包含 1 或 2 个选自下组的杂原子: N、O、S。在某些实施方案中, 所述 C_{2-5} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、和 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基被选自 C_{1-6} 烷基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环基、羟基 C_{2-5} 烷基的取代基取代。在某些实施方案中, 所述 C_{2-5} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、和 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基被选自环丙基、吡喃基、羟异丙基的取代基取代。

在某些实施方案中, R_1 选自下组:



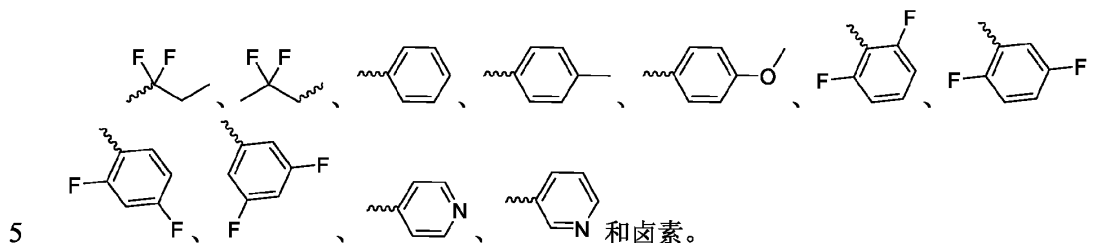
在一些实施方案中, R_2 选自 H、氧代(=O)、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-14 元杂芳基, 所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P, 在某些实施方案中, 所述 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基各自独立地被氧代(=O)、 C_{6-10} 芳基、 $-OH$ 、氰基或 $-NO_2$ 取代。在某些实施方案中, R_2 选自 H、氧代(=O)、任选被 C_{6-10} 芳基取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O 和 S。在某些实施方案中, R_2 为 H、氧代、被 C_{6-10} 芳基取代的 C_{1-4} 烷氧基、苯并吡唑基。

在一些实施方案中, R_3 选自: H、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$, 在某些实施方案中, 所述 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基各自独立地被氧代(=O)、 $-OH$ 、氰基或 $-NO_2$ 取代。在某些实施方案中, R_3 为 H 或 C_{6-10} 芳基。

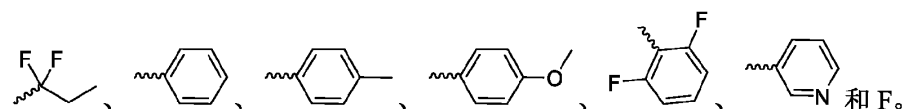
在一些实施方案中, R_4 选自 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O 和 S, 在某些实施方案中, 所述 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基各自独立地被 1、2 或 3 个选自 H、卤素、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代的 C_{1-6} 烷基、

C₁₋₈ 烷氧基取代。在某些实施方案中, t 为 1 或 2。

在某些实施方案中, R₄ 选自卤素、二氟丙基、苯基、苄基、二氟苯基、甲苯基、甲氧基苯基和吡啶基。在某些实施方案中, R₄ 选自:



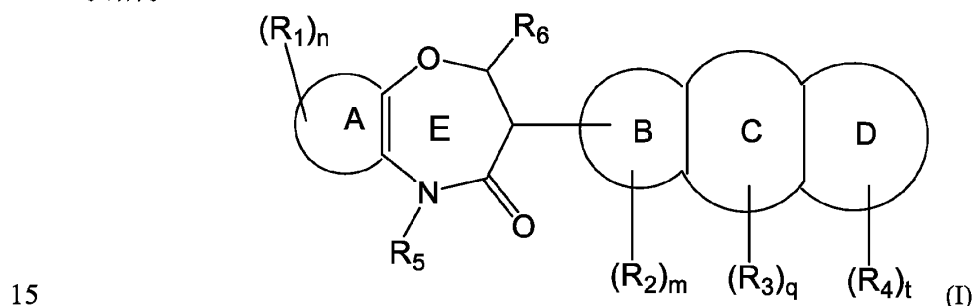
在某些实施方案中, R₄ 选自:



在一些实施方案中, R₅ 选自 H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基。在某些实施方案中, R₅ 选自未取代的 C₁₋₆ 烷基。在某些实施方案中, R₅ 是甲基。

10 在一些实施方案中, R₆ 选自 H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基。在某些实施方案中, R₆ 是 H。

在一些实施方案中, 本公开提供的式 A 所示化合物, 或其药学上可接受的盐, 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物, 具有下式 I 所示结构:



式 I 中:

环 A、环 B、环 C 和环 D 各自独立选自: 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

20 R₁ 选自: H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基螺 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₃₋₈ 环

烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立选自: H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

n、m、q 和 t 各自独立为 0、1、2 或 3 中的任一整数;

10 所述取代是指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-CN、未取代或被卤素或羟基取代的 C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基羰基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷氧基羰基、异羟肟酸基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基巯基、-S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)₂ 未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、未取代或卤代的 C₅₋₁₀ 芳基、未取代或卤代的 5-10 元杂芳基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基和未取代或卤代的 3-8 元杂环基, 所述杂环基和杂芳基包含 1、2、3 或 4 选自下组的杂原子: N、O 和 S。

在一些实施方案中, 环 A 选自: 取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P。

在一些实施方案中, 环 B 选自: 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基, 所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P。

25 在一些实施方案中, 环 C 选自: 取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P。

在一些实施方案中, 环 D 选自: 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基, 所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P。

30 在一些实施方案中, R₁ 选自: H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基螺 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₃₋₈ 环烷基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、

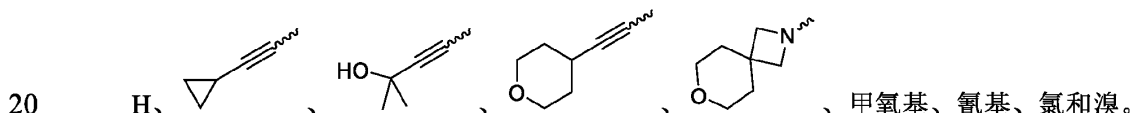
- O、S 和 P。在一些实施方案中，R₁ 选自：H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基螺 C₃₋₈ 环烷基，所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在某些实施方案中，R₁ 选自：H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基，所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。
- 10 在一些实施方案中，R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立选自：H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在某些实施方案中，R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立选自：H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在某些实施方案中，R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立选自：H、氧代(=O)、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。
- 20 在一些实施方案中，环 A 为取代或未取代的芳基。环 A 为 6-14 元芳基，6-12 元芳基，6-10 元芳基，6-8 元芳基。在某些实施方案中，环 A 为苯基或萘基。在某些实施方案中，环 A 为苯基。
- 25 在一些实施方案中，环 A 为取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中，环 A 选自 5-14 元杂芳基，5-12 元杂芳基，5-10 元杂芳基，5-8 元杂芳基，5-6 元杂芳基。在某些实施方案中，环 A 选自噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、呋喃基、吡咯基、三唑基、三嗪基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。在某些实施方案中，环 A 为吡啶基。
- 30 在一些实施方案中，环 B 为取代或未取代的杂环基。环 B 选自 5-14 元杂环基，5-12 元杂环基，5-10 元杂环基，5-8 元杂环基，5-6 元杂环基。在某些实施方案中，环 B 选自吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基。在某些实施方案中，环 B 为哌啶基。
- 在一些实施方案中，环 C 为取代或未取代的杂芳基。在某些实施方案中，环 C 为 5-14 元杂芳基，5-12 元杂芳基，5-10 元杂芳基，5-8 元杂芳基，5-6 元杂芳基。在某些实施方案

中, 环 C 选自噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗪基、呋喃基、吡咯基、三唑基、三嗪基、吡啶酮基。在某些实施方案中, 环 C 为吡唑基。

在一些实施方案中, 环 D 为取代或未取代的杂环基。环 D 选自 5-14 元杂环基, 5-12 元杂环基, 5-10 元杂环基, 5-8 元杂环基, 5-6 元杂环基。在某些实施方案中, 环 D 选自吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基或氧杂氮杂环己烷。在某些实施方案中, 环 D 为吡咯烷基或 1,3-氧杂氮杂环己基。在某些实施方案中, 环 D 为吡咯烷基。在某些实施方案中, 环 D 为 1,3-氧杂氮杂环己基或吗啉基。在某些实施方案中, 环 D 为 1,3-氧杂氮杂环己基。

- 10 在一些实施方案中, R_1 选自 H、卤素、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、氰基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基, 所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S。在某些实施方案中, R_1 选自 H、卤素、取代或未取代的 C_{2-5} 炔基、取代或未取代的 C_{1-3} 烷氧基、氰基、取代或未取代的 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基, 所述杂环基包含 1 或 2 个选自下组的杂原子: N、O、S。在某些
- 15 实施方案中, 所述 C_{2-5} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、和 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基被选自 C_{1-6} 烷基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环基、羟基 C_{2-5} 烷基的取代基取代。在某些实施方案中, 所述 C_{2-5} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、和 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基被选自环丙基、吡喃基、羟异丙基的取代基取代。

在某些实施方案中, R_1 选自下组:

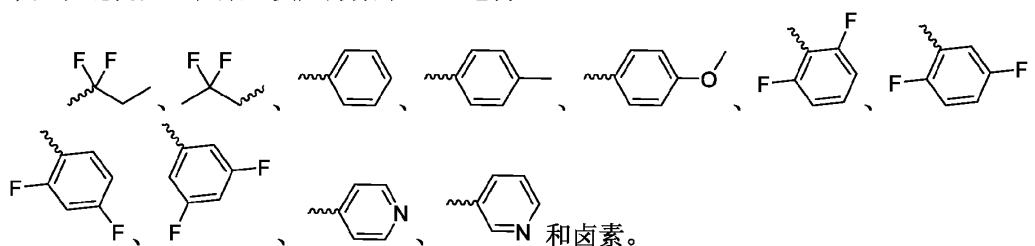


在一些实施方案中, R_2 选自 H、氧代(=O)、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$, 在某些实施方案中, 所述 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基各自独立地被氧代(=O)、 $-OH$ 、氰基或 $-NO_2$ 取代。在某些实施方案中, R_2 为氧代。

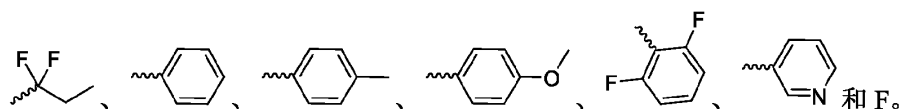
- 25 在一些实施方案中, R_3 选自: H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$, 在某些实施方案中, 所述 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基各自独立地被氧代(=O)、 $-OH$ 、氰基或 $-NO_2$ 取代。在某些实施方案中, R_3 为 H。

- 30 在一些实施方案中, R_4 选自 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O 和 S, 在某些实施方案中, 所述 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基各自独立地被 1、2 或 3 个选自 H、卤素、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-8} 烷氧基的取代基取代。在某些实施方案中, t 为 1 或 2。

在某些实施方案中， R_4 选自卤素、甲基、二氟丙基、苯基、苄基、二氟苯基、甲氧基苯基和吡啶基。在某些实施方案中， R_4 选自：



5 在某些实施方案中， R_4 选自：



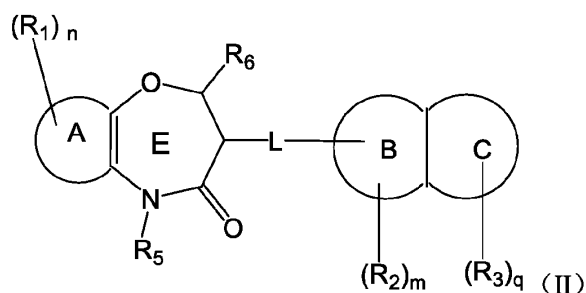
在一些实施方案中， R_5 选自 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R_5 选自未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R_5 是甲基。

10 在一些实施方案中， R_6 选自 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R_6 是 H。

在一些实施方案中， n 、 m 、 q 和 t 各自独立为 0、1 或 2 中的任一整数。在一些实施方案中， n 、 m 、 q 和 t 各自独立为 0 或 1 中的任一整数。

在一些实施方案中，本公开提供的式 A 所示化合物，或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物，具有下式

15 II 所示结构：



式 II 中：

20 环 A、环 B 和环 C 各自独立选自：取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

L 选自： 和 C_{1-10} 亚烷基；

R₁选自: H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基螺 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

R₂、R₃、R₅ 和 R₆ 各自独立选自: H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

n、m 和 q 各自独立为 0、1、2 或 3 中的任一整数;

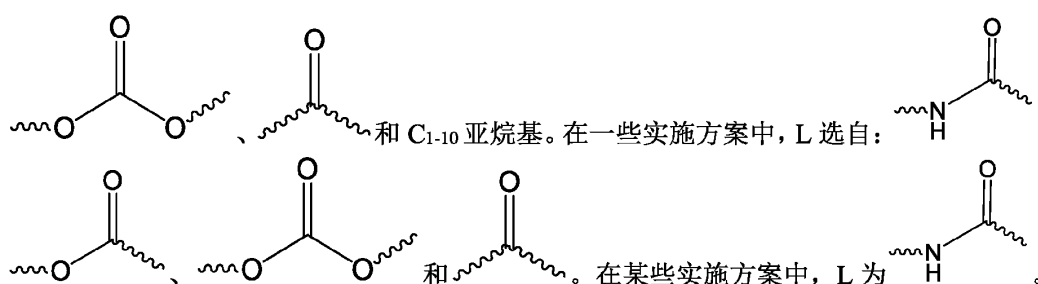
所述取代是指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-CN、未取代或被卤素或羟基取代的 C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基羰基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷氧基羰基、异羟肟酸基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基巯基、-S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)₂ 未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、未取代或卤代的 C₅₋₁₀ 芳基、未取代或卤代的 5-10 元杂芳基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基、未取代或卤代的 3-8 元杂环基, 所述杂环基和杂芳基包含 1、2、3 或 4 选自下组的杂原子: N、O 或 S。

在一些实施方案中, 环 A 选自: 取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O 和 S。

在一些实施方案中, 环 B 选自: 取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O 和 S

在一些实施方案中, 环 C 选自: 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基, 所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O 和 S。



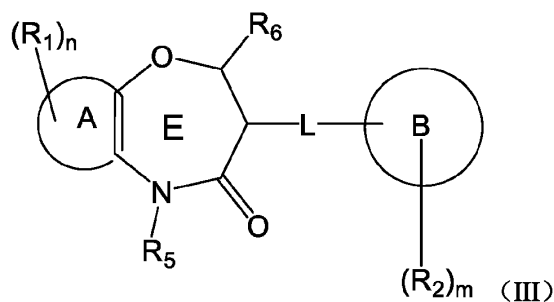


在一些实施方案中, R₁ 选自: H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代
 5 或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代
 或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、
 O、S 和 P。在一些实施方案中, R₁ 选自: H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未
 取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-
 OH。在某些实施方案中, R₁ 选自: H、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的
 10 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH。

在一些实施方案中, R₂、R₃、R₅ 和 R₆ 各自独立选自: H、氧代(=O)、取代或未取代的
 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的
 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基,
 所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P。在一些实施方案中, R₃、
 15 R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立选自: H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未
 取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元
 杂芳基, 所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P。在某些实施方案
 中, R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立选自: H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、
 取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基。

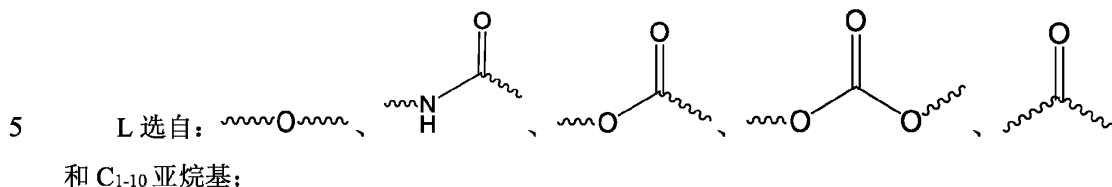
20 在一些实施方案中, n、m 和 q 各自独立为 0、1 或 2 中的任一整数。在一些实施方案
 中, n、q 和 t 各自独立为 0 或 1 中的任一整数。

在一些实施方案中, 本公共提供的式 A 所示化合物, 或其药学上可接受的盐, 或其对
 映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物, 具有下式
 III 所示结构:



式 III 中:

环 A 和环 B 各自独立选自: 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;



R₁ 选自: H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基螺 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

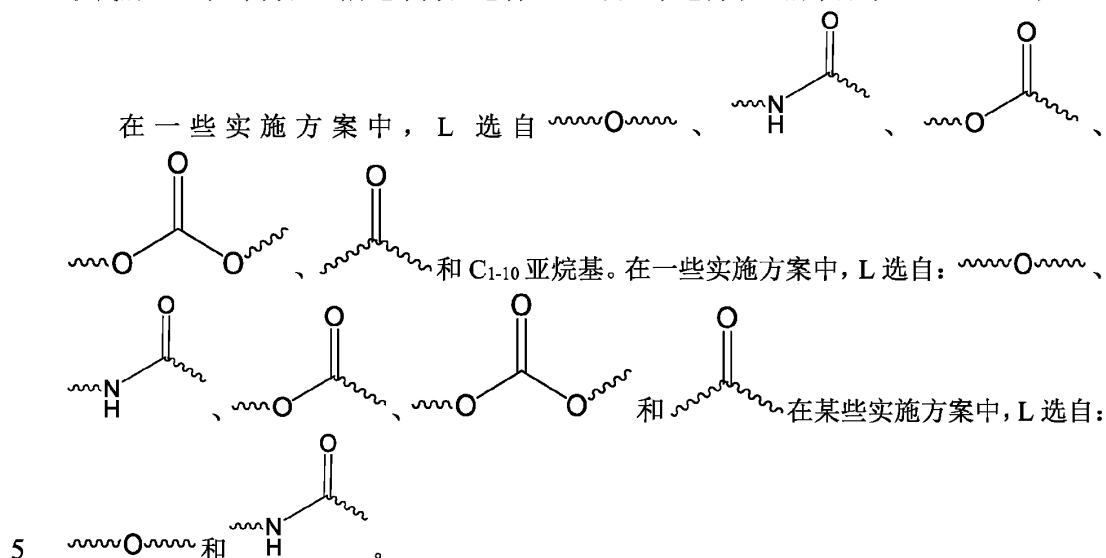
15 R₂、R₅ 和 R₆ 各自独立选自: H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

20 n 和 m 各自独立为 0、1、2 或 3 中的任一整数;

所述取代是指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-CN、未取代或被卤素或羟基取代的 C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基羰基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷氧基羰基、异羟肟酸基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基巯基、-S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)₂ 未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、未取代或卤代的 C₅₋₁₀ 芳基、未取代或卤代的 5-10 元杂芳基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基、未取代或卤代的 3-8 元杂环基, 所述杂环基和杂芳基包含 1、2、3 或 4 选自下组的杂原子: N、O 或 S。

在一些实施方案中, 环 A 和环 B 各自独立选自: 取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未

取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P。



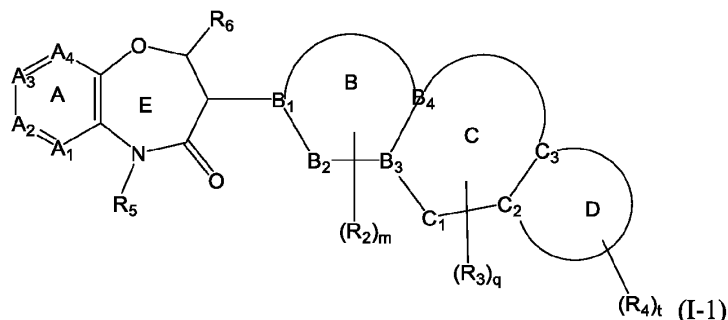
在一些实施方案中, R₁ 选自: H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 3-8 元杂环基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P。在一些实施方案中, R₁ 选自: H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 3-8 元杂环基, 所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P。在某些实施方案中, R₁ 选自: H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基, 所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P。

在一些实施方案中, R₂、R₅ 和 R₆ 各自独立选自: H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P。在一些实施方案中, R₂、R₅ 和 R₆ 各自独立选自: H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P。在某些实施方案中, R₂、R₅ 和 R₆ 各自独立选自: H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的

C₁₋₆烷基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基,所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子:
N、O、S 和 P。

在一些实施方案中, n 和 m 各自独立为 0、1 或 2 中的任一整数。在一些实施方案中, n 和 m 各自独立为 0 或 1 中的任一整数。

- 5 在一些实施方案中, 本公开提供的式 A 所示化合物, 或其药学上可接受的盐, 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物, 具有下式 I-1 所示结构:



式 I-1 中:

- 10 A₁、A₂、A₃ 和 A₄ 各自独立选自: CR₁ 或 N;

B₁、B₂、B₃ 和 B₄ 各自独立选自: C(R₂)_m 或 N(R₂)_m;

C₁、C₂ 和 C₃ 各自独立选自: C(R₃)_q 或 N(R₃)_q;

- 环 B、环 C 和环 D 各自独立选自: 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

- R₁ 选自: H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基螺 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

- R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立选自: H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

m、q 和 t 各自独立为 0、1、2 或 3 中的任一整数；

所述取代是指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-CN、未取代或被卤素或羟基取代的 C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基羰基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷氧基羰基、异羟肟酸基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基巯基、-S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)₂ 未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、未取代或卤代的 C₅₋₁₀ 芳基、未取代或卤代的 5-10 元杂芳基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基和未取代或卤代的 3-8 元杂环基，所述杂环基和杂芳基包含 1、2、3 或 4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S。

在一些实施方案中，环 B 选自：取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基，所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，环 B 为取代或未取代的 3-8 元杂环基，所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O 和 S。在一些实施方案中，环 B 为取代或未取代的 3-7 元杂环基，取代或未取代的 4-7 元杂环基，取代或未取代的 4-6 元杂环基，取代或未取代的 5 或 6 元杂环基。在一些实施方案中，环 B 为取代或未取代的 5-7 元杂环基。在一些实施方案中，环 B 中含有 1 或 2 个 N 原子。

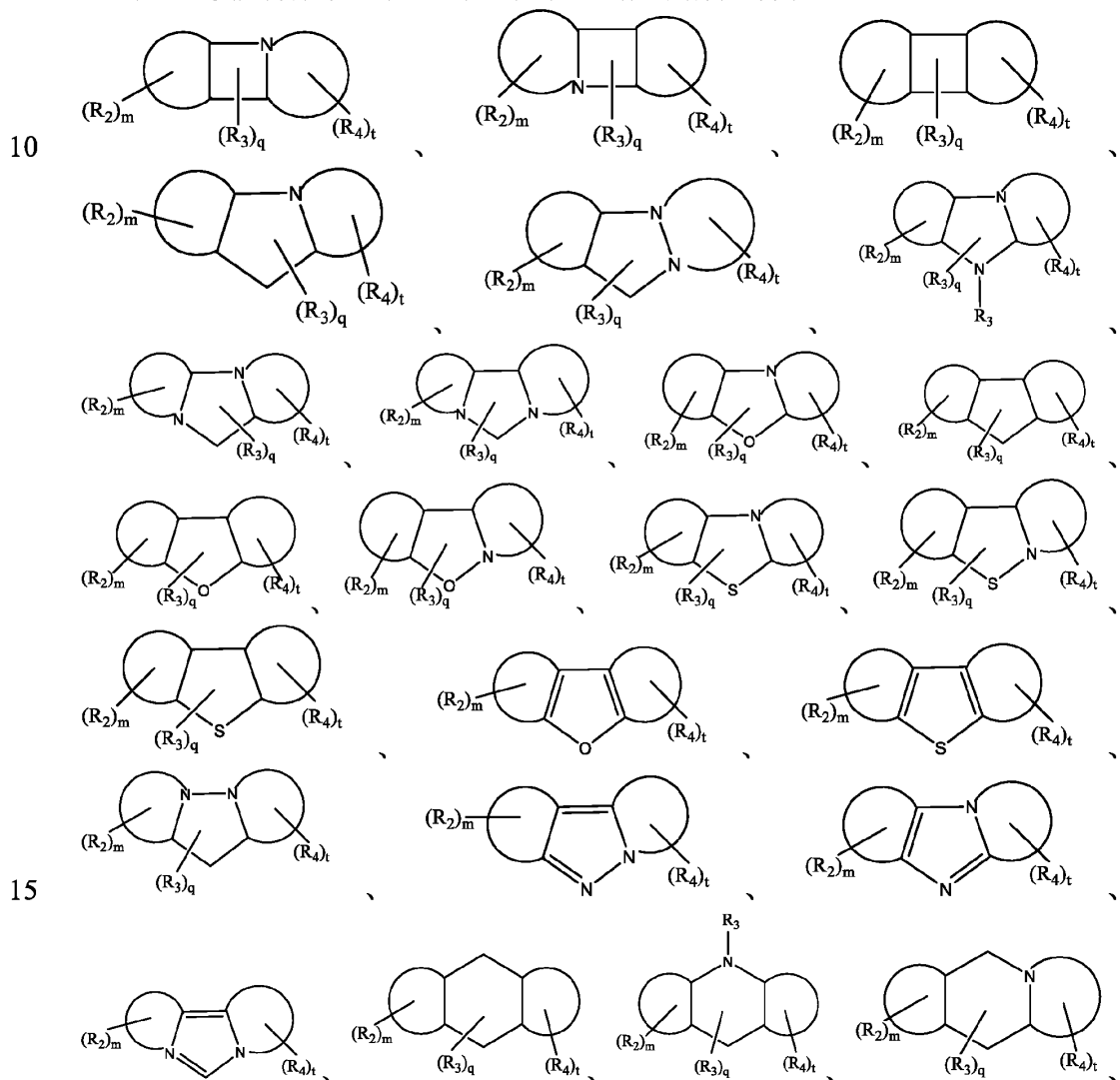
在某些实施方案中，环 B 选自吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基。在某些实施方案中，环 B 为哌啶基。

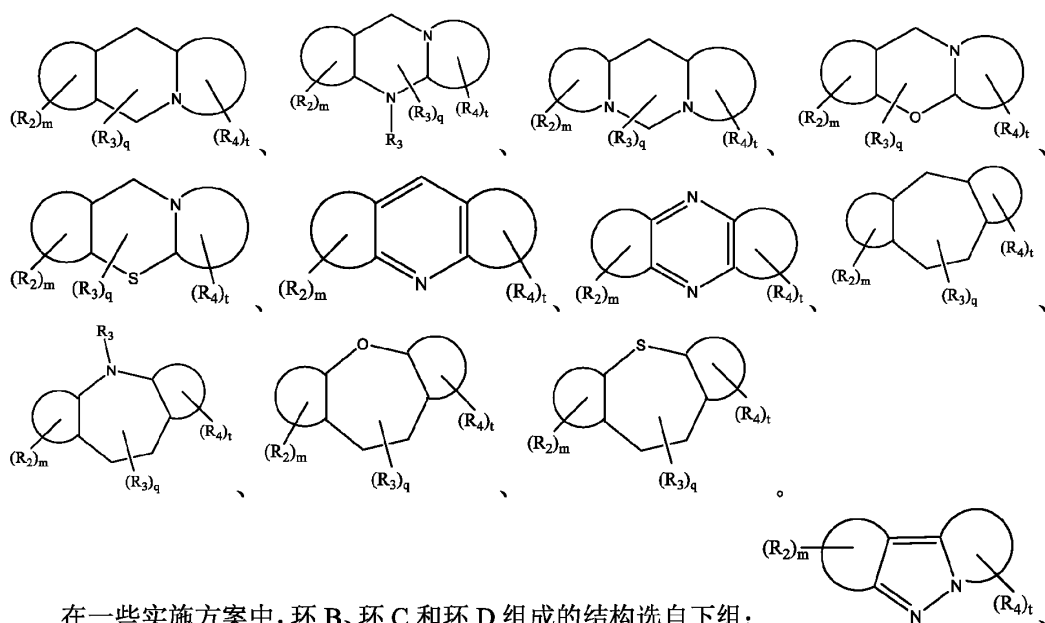
在一些实施方案中，环 C 选自：取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，环 C 为取代或未取代的 5-9 元杂芳基，5-8 元杂芳基，5-7 元杂芳基，5-6 元杂芳基。在一些实施方案中，环 C 为取代或未取代的 5-10 元杂芳基，在某些实施方案中，所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，环 C 为取代或未取代的 5-7 元杂芳基。在一些实施方案中，环 C 中含有 1、2 或 3 个 N 原子，在某些实施方案中，环 C 中含有 1 或 2 个 N 原子。在某些实施方案中，环 C 选自噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗟基、呋喃基、吡咯基、三唑基、三嗪基、吡啶酮基。在某些实施方案中，环 C 为吡唑基。

在一些实施方案中，环 D 选自：取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基，所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，环 D 为取代或未取代的 3-8 元杂环基，所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：

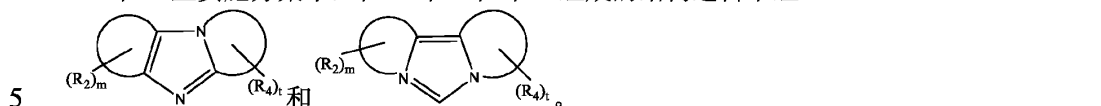
N、O、S 和 P。在一些实施方案中，环 D 选自：5-10 元杂环基，5-9 元杂环基，5-8 元杂环基，5-6 元杂环基。在一些实施方案中，环 D 为取代或未取代的 5-7 元杂环基。在一些实施方案中，环 D 中含有 1 或 2 个 N 原子。在某些实施方案中，环 D 选自吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基或氧杂氮杂环己烷。在某些实施方案中，环 D 为吡咯烷基或 1,3-氧杂氮杂环己基。在某些实施方案中，环 D 为吡咯烷基。在某些实施方案中，环 D 为 1,3-氧杂氮杂环己基或吗啉基。在某些实施方案中，环 D 为 1,3-氧杂氮杂环己基。

在一些实施方案中，环 B、环 C 和环 D 组成的结构选自下组：

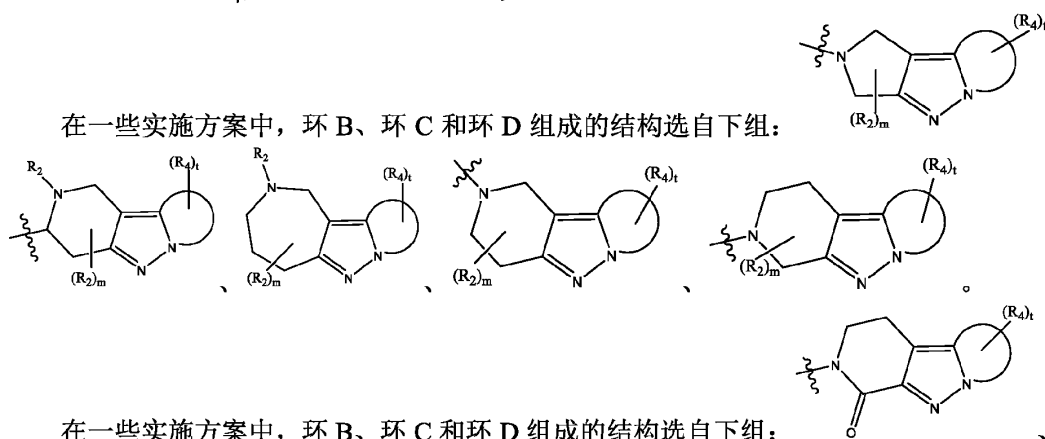




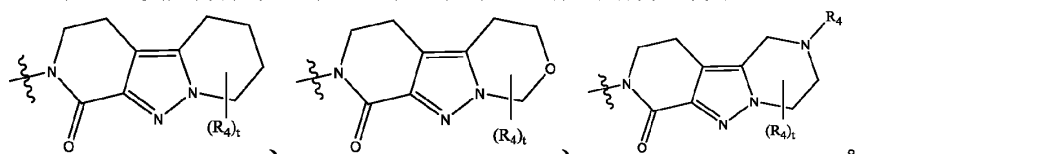
在一些实施方案中,环 B、环 C 和环 D 组成的结构选自下组:



在一些实施方案中，环 B、环 C 和环 D 组成的结构选自下组：



在一些实施方案中，环 B、环 C 和环 D 组成的结构选自下组：



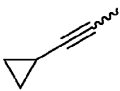
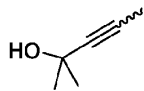
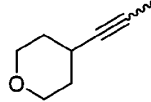
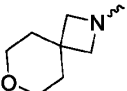
10 在一些实施方案中，A₁和A₂各自独立选自：CR₁或N；A₃和A₄为C。

在一些实施方案中， B_1 为 $N(R_2)_m$ 。在一些实施方案中， B_2 为 $C(R_2)_m$ 。在一些实施方案中， B_3 为 $C(R_2)_m$ 。在一些实施方案中， B_4 为 $C(R_2)_m$ 。

在一些实施方案中， C_1 为 $N(R_3)_q$ 。在一些实施方案中， C_2 为 $N(R_3)_q$ 。

15 在一些实施方案中，R₁选自：H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-

- 8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基螺 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₃₋₈ 环烷基，所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，R₁ 选自：H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、
- 5 氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基，所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，R₁ 选自：H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基，所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，R₁ 选自：H、卤素、
- 10 取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基，所述 C₂₋₆ 炔基任选地被 C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、3-8 元杂环基取代，所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，R₁ 选自：H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₅ 炔基、取代或未取代的 C₁₋₃ 烷氧基、氰基、取代或未取代的 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基，所述杂环基包含 1 或
- 15 2 个选自下组的杂原子：N、O、S。在某些实施方案中，所述 C₂₋₅ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、和 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基被选自 C₁₋₆ 烷基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环基、羟基 C₂₋₅ 烷基的取代基取代。在某些实施方案中，所述 C₂₋₅ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、和 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基被选自环丙基、吡喃基、羟异丙基的取代基取代。

- 在某些实施方案中，R₁ 选自下组：H、、、、、甲氧基、氰基、氯和溴。
- 20

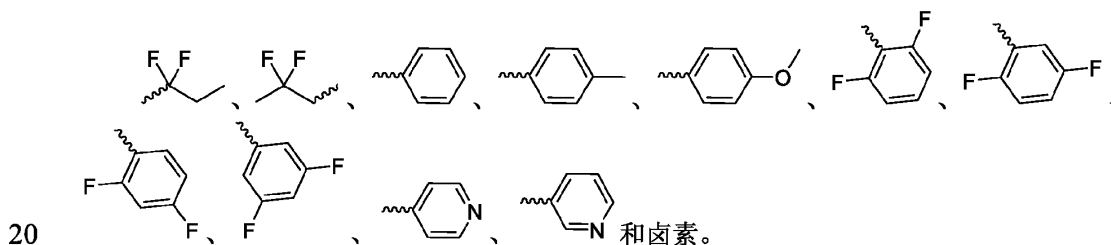
- 在一些实施方案中，R₂ 和 R₃ 各自独立选自：H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH。在一些实施方案中，R₂ 和 R₃ 各自独立选自：H、氧代、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH。在一些实施方案中，
- 25 R₂ 和 R₃ 各自独立选自：H 和氧代(=O)。

在一些实施方案中，R₂ 选自 H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH。在某些实施方案中，所述 C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基各自独立地被氧代(=O)、-OH、氰基或-NO₂ 取代。在某些实施方案中，R₂ 为氧代。

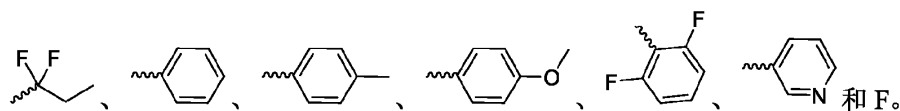
- 在一些实施方案中，R₃ 选自：H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素、氰基、-NO₂、-OH，在某些实施方案中，所述 C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基各自独立地被氧代(=O)、-OH、氰基或-NO₂ 取代。在某些实施方案中，R₃ 为 H。
- 30

在一些实施方案中，R₄选自：H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，R₄选自：H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，R₄选自：H、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，所述取代是指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、C₁₋₈ 烷基和 C₁₋₈ 烷氧基。在一些实施方案中，R₄选自 H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O 和 S，在某些实施方案中，所述 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基各自独立地被 1、2 或 3 个选自 H、卤素、-OH、C₁₋₆ 烷基、卤代的 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₈ 烷氧基的取代基取代。在某些实施方案中，t 为 1 或 2。

在某些实施方案中，R₄选自卤素、甲基、二氟甲基、苯基、苄基、二氟苯基、甲氧基苯基和吡啶基。在某些实施方案中，R₄选自：



在某些实施方案中，R₄选自：



在一些实施方案中，R₅和 R₆各自独立选自：H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH。在一些实施方案中，R₅和 R₆各自独立选自：H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH。在一些实施方案中，R₅和 R₆各自独立选自：H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基。在一些实施方案中，R₅和 R₆各自独立选自：H、C₁₋₆ 烷基。在一些实施方案中，R₅选自 H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基。在某些实施方案

中, R_5 选自未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R_5 是甲基。

在一些实施方案中, R_6 选自 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R_6 是 H。

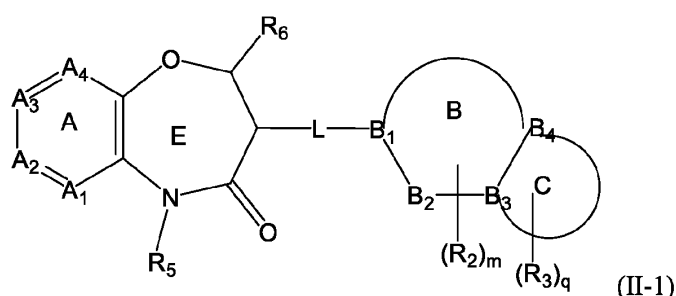
在一些实施方案中, m 为 0、1 或 2 中的任一整数。在一些实施方案中, m 为 1。

- 5 在一些实施方案中, q 为 0、1 或 2 中的任一整数。在一些实施方案中, q 为 0-1 中的任一整数。在一些实施方案中, q 为 0。

在一些实施方案中, t 为 0、1 或 2 中的任一整数。在一些实施方案中, t 为 1 或 2。

在一些实施方案中, 本公开提供的式 A 所示化合物, 或其药学上可接受的盐, 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物, 具有下式

10 II-1 所示结构:

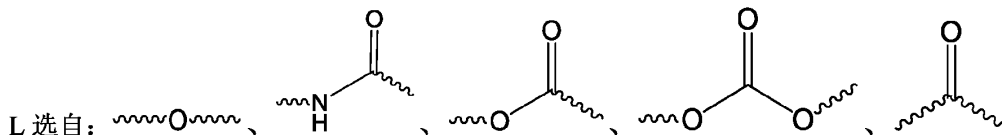


式 II-1 中:

A_1 、 A_2 、 A_3 和 A_4 各自独立选自: CR_1 或 N;

B_1 、 B_2 、 B_3 和 B_4 各自独立选自: $C(R_2)_m$ 或 $N(R_2)_m$;

- 15 环 B 和环 C 各自独立选自: 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;



和 C_{1-10} 亚烷基;

- 20 R_1 选自: H、卤素、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基螺 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基并 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基并 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基并 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;
- 25

R_2 、 R_3 、 R_5 和 R_6 各自独立选自：H、氧代(=O)、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

m 和 q 各自独立为 0、1、2 或 3 中的任一整数；

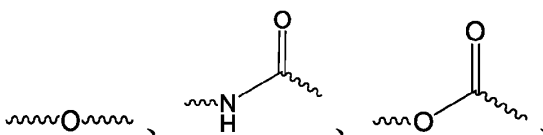
所述取代是指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)、 $-N$ (未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基) $_2$ 、 $-CN$ 、未取代或被卤素或羟基取代的 C_{1-8} 烷基、未取代或卤代的 C_{1-8} 烷氧基、未取代或卤代的 C_{1-8} 烷氧基- C_{1-8} 烷基、未取代或卤代的 C_{3-8} 环烷基- C_{1-8} 烷基、未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基羰基、未取代或卤代的 C_{1-6} 烷氧基羰基、异羟肟酸基、未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基巯基、 $-S(O)_2N$ (未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基) $_2$ 、 $-S(O)_2$ 未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基、 $-N$ (未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基) $S(O)_2N$ (未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基) $_2$ 、 $-S(O)N$ (未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基) $_2$ 、 $-S(O)$ (未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)、 $-N$ (未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基) $S(O)N$ (未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基) $_2$ 、 $-N$ (未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基) $S(O)$ (未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)、未取代或卤代的 C_{5-10} 芳基、未取代或卤代的 5-10 元杂芳基、未取代或卤代的 C_{3-8} 环烷基和未取代或卤代的 3-8 元杂环基，所述杂环基和杂芳基包含 1、2、3 或 4 选自下组的杂原子：N、O 和 S。

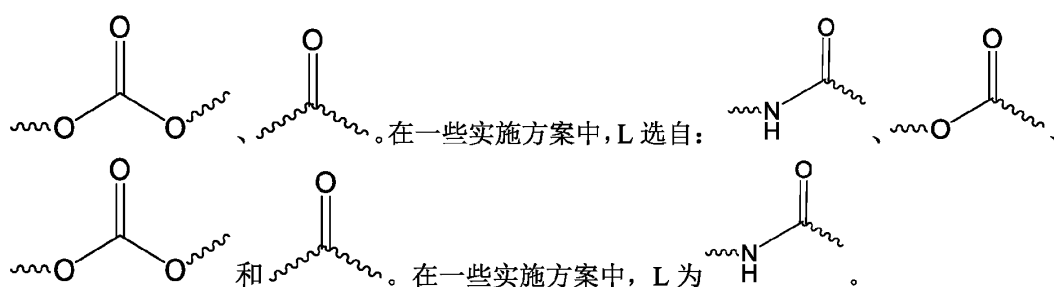
在一些实施方案中， A_1 、 A_2 、 A_3 和 A_4 为 C。

在一些实施方案中， B_1 和 B_4 为 $C(R_2)_m$ ， B_2 和 B_3 为 $N(R_2)_m$ 。

在一些实施方案中，环 B 为取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，环 B 为取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，环 B 为取代或未取代的 5-7 元杂芳基，所述杂芳基包含 1、2 或 3 个氮原子。

在一些实施方案中，环 C 为取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基，所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，环 C 为取代或未取代的 3-8 元杂环基，所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，环 C 为取代或未取代的 5-7 元杂环基，所述杂环基包含 1、2 或 3 个氮原子。

在一些实施方案中，L 选自：



在一些实施方案中, R_1 选自: H、卤素、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 。在

5 一些实施方案中, R_1 选自: H、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 。在一些实施方案中, R_1 选自: H、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。在

一些实施方案中, R_1 选自: H 和卤素。

在一些实施方案中, R_2 和 R_3 各自独立选自: H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的

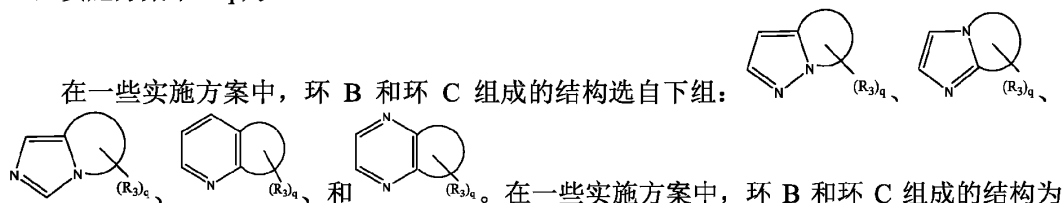
10 的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P。在一些实施方案中, R_2 和 R_3 各自独立选自: H、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-NO_2$ 、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P。在一些实施方案中, R_2 和 R_3 各自独立选自: H、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基。在一些实施方案中, R_2 和 R_3 各自独立选自: H、 C_{1-6} 烷基和 C_{6-10} 芳基。

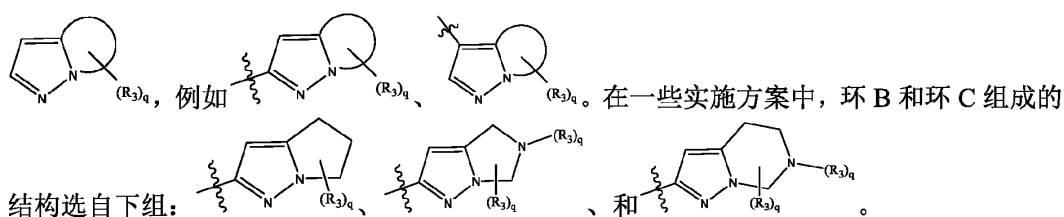
在一些实施方案中, R_5 和 R_6 各自独立选自: H、氧代(=O)、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 。在一些实施方案中, R_5 和 R_6 各自独立选自: H、氧代(=O)、取代或

20 未取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 。在一些实施方案中, R_5 和 R_6 各自独立选自: H、氧代(=O)、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R_5 和 R_6 各自独立选自: H 和 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中, m 为 0、1 或 2 中的任一整数。在一些实施方案中, m 为 0 或 1。在一些实施方案中, m 为 0。

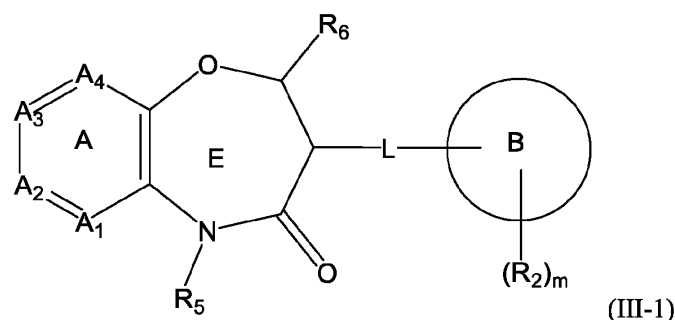
25 在一些实施方案中, q 为 0、1 或 2 中的任一整数。在一些实施方案中, q 为 0 或 1。在一些实施方案中, q 为 1。





在一些实施方案中，本公开提供的式 A 所示化合物，或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物，具有下式

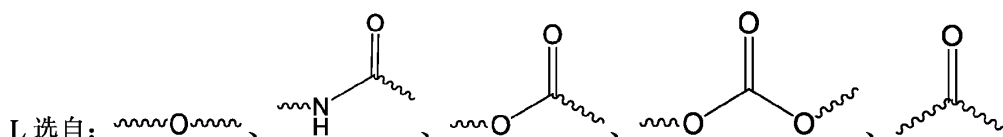
5 III-1 所示结构：



式 III-1 中：

A₁、A₂、A₃ 和 A₄ 各自独立选自：CR₁ 或 N；

环 B 选自：取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；



和 C₁₋₁₀ 亚烷基；

R₁ 选自：H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基螺 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

R₂、R₅ 和 R₆ 各自独立选自：H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳

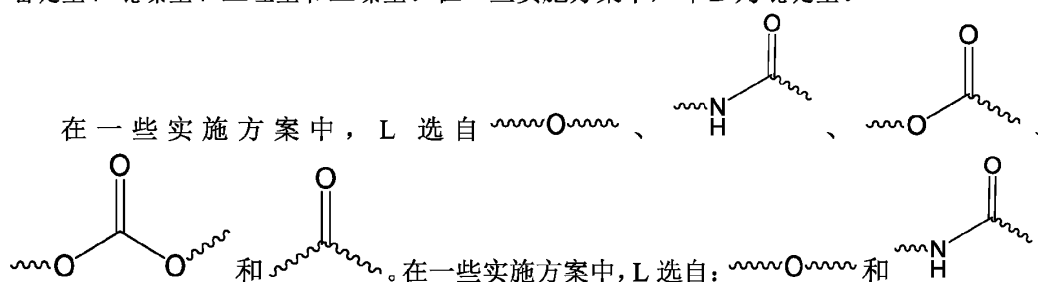
基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

m 为 0、1、2 或 3 中的任一整数;

所述取代是指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、-OH、-NO₂、
5 -NH₂、-NH(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-CN、未取代或被
卤素或羟基取代的 C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基-C₁₋₈
8 烷基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基羰基、未取代或卤
代的 C₁₋₆ 烷氧基羰基、异羟肟酸基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基巯基、-S(O)₂N(未取代或卤代
10 代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)₂ 未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)₂N(未
代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷
基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-N(未取代或卤代的
C₁₋₆ 烷基)S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、未取代或卤代的 C₅₋₁₀ 芳基、未取代或卤代的 5-
10 元杂芳基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基和未取代或卤代的 3-8 元杂环基, 所述杂环基和
杂芳基包含 1、2、3 或 4 选自下组的杂原子: N、O 或 S。

15 在一些实施方案中, A₁、A₂、A₃ 和 A₄ 为 C。

在一些实施方案中, 环 B 为取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳
基, 所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P。在一些实施方案中,
环 B 为取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子:
N、O、S 和 P。在一些实施方案中, 环 B 为取代或未取代的 5-7 元杂芳基, 所述杂芳基包含
20 1、2 或 3 个氮原子。在一些实施方案中, 环 B 选自: 吡啶基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、
噻吩基、吡嗪基、三唑基和三嗪基。在一些实施方案中, 环 B 为吡啶基。



在一些实施方案中, R₁ 选自: H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆
25 6 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代
或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-
8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基螺
C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₃₋₈ 环烷基, 所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自
下组的杂原子: N、O、S 和 P。在一些实施方案中, R₁ 选自: H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆
30 6 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、

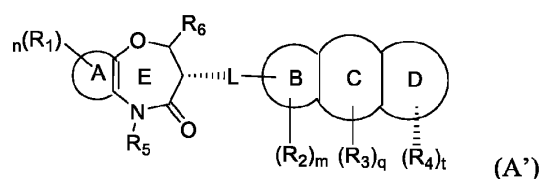
取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基，所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，R₁ 选自：H、卤素、未取代或被 C₃₋₈ 环烷基取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基，所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，R₁ 选自：H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基，所述 C₂₋₆ 炔基任选地被 C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、3-8 元杂环基取代，所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。

在一些实施方案中，R₂ 选自：H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，R₂ 选自：H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P。在一些实施方案中，R₂ 选自：H、任选被 C₆₋₁₀ 芳基取代的 C₁₋₆ 烷氧基、取代或未取代的 7-10 元杂芳基，所述杂芳基包含 1、2 或 3 个氮原子。

在一些实施方案中，R₅ 和 R₆ 各自独立选自：H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH。在一些实施方案中，R₅ 和 R₆ 各自独立选自：H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH。在一些实施方案中，R₅ 和 R₆ 各自独立选自：H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基。

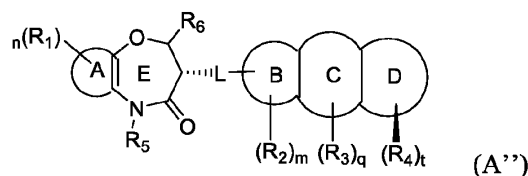
在一些实施方案中，m 为 0、1 或 2 中的任一整数。在一些实施方案中，m 为 0 或 1。在一些实施方案中，m 为 1。

在一些实施方案中，所述式 A 化合物具有下述式 A' 所示结构：



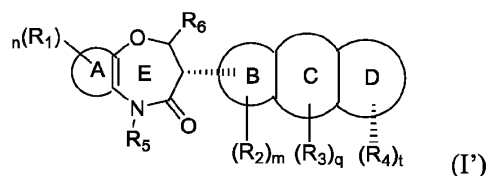
式中，R₁-R₆、环 A-环 E、L、n、m、q 和 t 如前文任一实施方案所述。

在一些实施方案中，所述式 A 化合物具有下述式 A'' 所示结构：



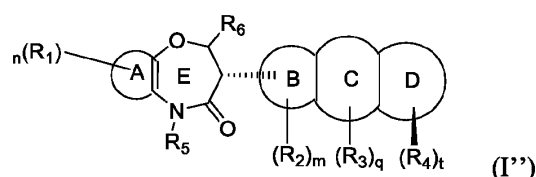
式中, R_1 - R_6 、环 A-环 E、L、n、m、q 和 t 如前文任一实施方案所述。

在一些实施方案中, 所述式 A 化合物具有下述式 I' 所示结构:



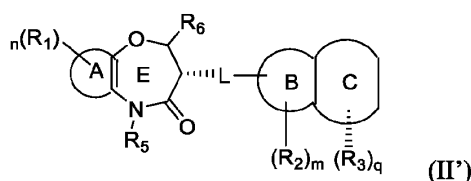
5 式中, R_1 - R_6 、环 A-环 E、L、n、m、q 和 t 如前文任一实施方案所述。

在一些实施方案中, 所述式 A 化合物具有下述式 I'' 所示结构:



式中, R_1 - R_6 、环 A-环 E、L、n、m、q 和 t 如前文任一实施方案所述。

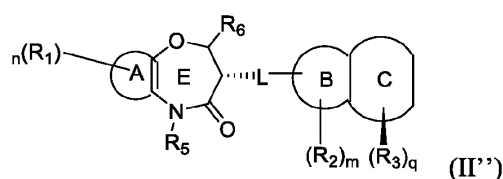
10 在一些实施方案中, 所述式 A 化合物具有下述式 II' 所示结构:



式中, R_1 - R_3 、 R_5 - R_6 、环 A-环 C、环 E、L、n、m 和 q 如前文任一实施方案所述。

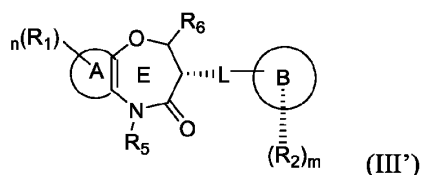
在一些实施方案中, 所述式 A 化合物具有下述式 II'' 所示结构:

15



式中, R_1 - R_3 、 R_5 - R_6 、环 A-环 C、环 E、L、n、m 和 q 如前文任一实施方案所述。

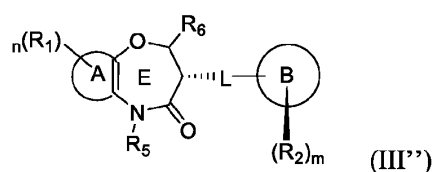
在一些实施方案中, 所述式 A 化合物具有下述式 III' 所示结构:



20

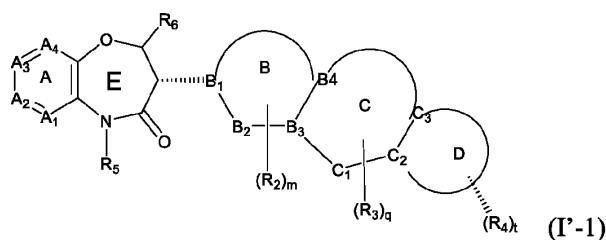
式中, R_1 - R_2 、 R_5 - R_6 、环 A、环 B、环 E、L、n 和 m 如前文任一实施方案所述。

在一些实施方案中，所述式 A 化合物具有下述式 III'' 所示结构：



式中，R₁-R₂、R₅-R₆、环 A、环 B、环 E、L、n 和 m 如前文任一实施方案所述。

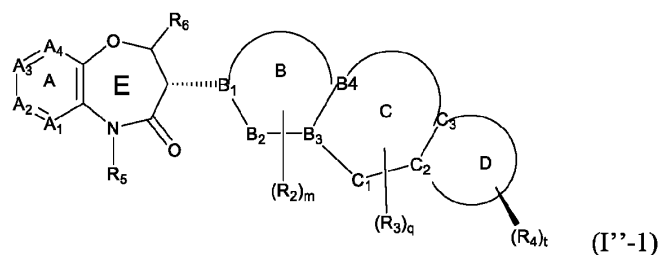
5 在一些实施方案中，所述式 A 化合物具有下述式 I'-1 所示结构：



式中，A₁-A₄、B₁-B₄、C₁-C₃、R₂-R₆、环 A-环 E、m、q 和 t 如前文任一实施方案所述。

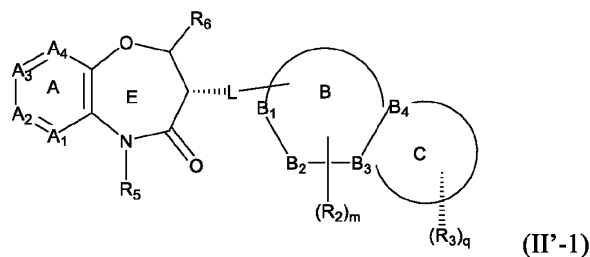
在一些实施方案中，所述式 A 化合物具有下述式 I''-1 所示结构：

10



式中，A₁-A₄、B₁-B₄、C₁-C₃、R₂-R₆、环 A-环 E、m、q 和 t 如前文任一实施方案所述。

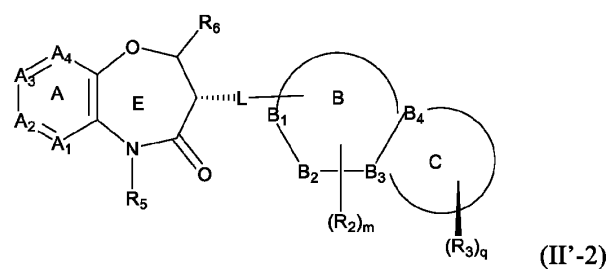
在一些实施方案中，所述式 A 化合物具有下述式 II'-1 所示结构：



15

式中，A₁-A₄、B₁-B₄、R₂-R₃、R₅-R₆、环 A、环 B、环 C、环 E、L、m 和 q 如前文任一实施方案所述。

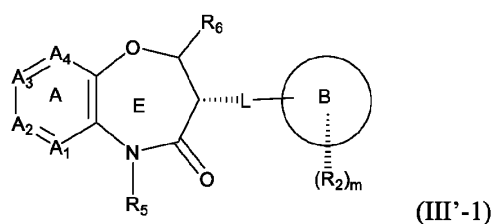
在一些实施方案中，所述式 A 化合物具有下述式 II'-2 所示结构：



式中, A_1 - A_4 、 B_1 - B_4 、 R_2 - R_3 、 R_5 - R_6 、环 A、环 B、环 C、环 E、L、m 和 q 如前文任一实施方案所述。

在一些实施方案中, 所述式 A 化合物具有下述式 III'-1 所示结构:

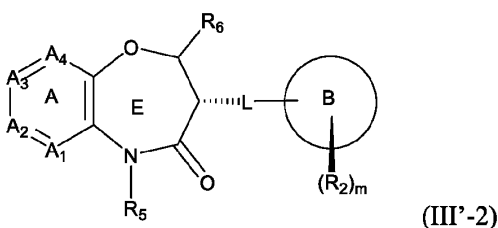
5



式中, A_1 - A_4 、 R_2 、 R_5 - R_6 、环 A、环 B、环 E、L 和 m 如前文任一实施方案所述。

在一些实施方案中, 所述式 A 化合物具有下述式 III'-2 所示结构:

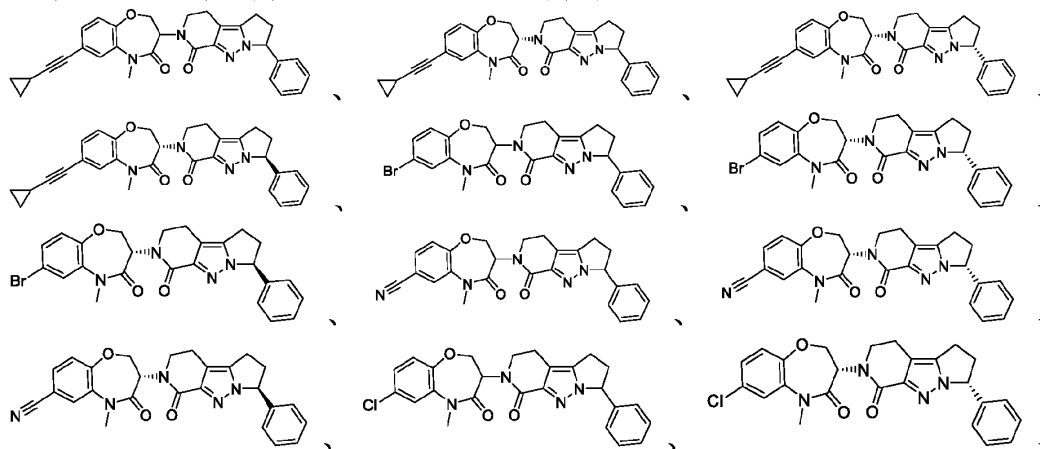
10

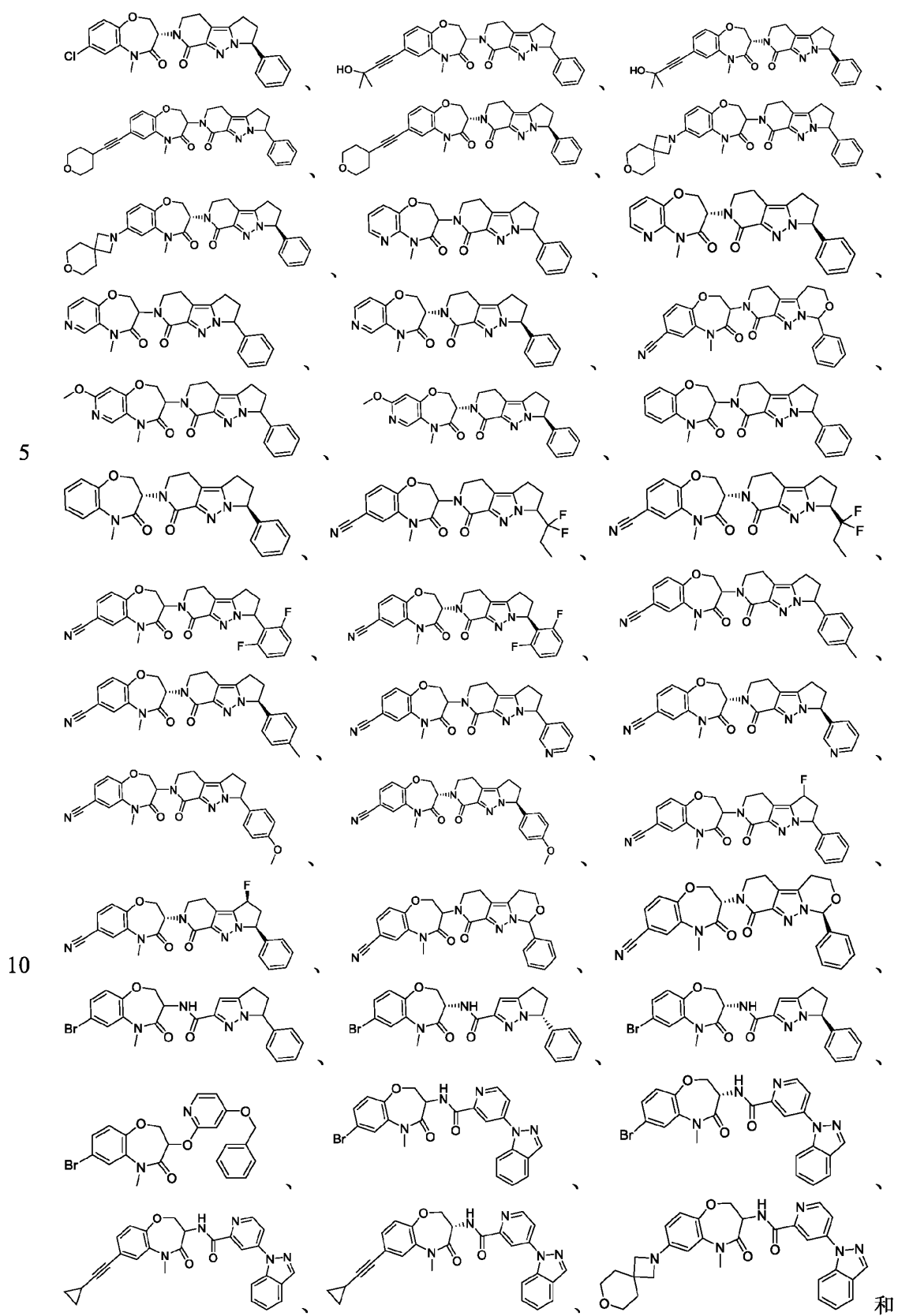


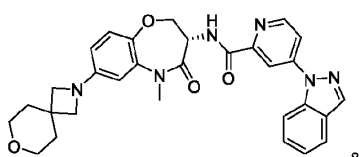
式中, A_1 - A_4 、 R_2 、 R_5 - R_6 、环 A、环 B、环 E、L 和 m 如前文任一实施方案所述。

在一些实施方案中, 本公开提供的式 A 所示的化合物, 或其药学上可接受的盐, 或其溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物, 选自以下结构:

15







药物组合物

本公开提供一种药物组合物，其含有本文任一实施方案所述的式 A 化合物或其任何子式（包括但不限于式 I 化合物、式 II 化合物、式 III 化合物）或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物，以及药

学上可接受的赋形剂或载体。

本文所述的药物组合物可包含总组合物重量的 0.01-99%w(重量百分比)、0.05-80%w、0.10-70%w, 和/或甚至 0.10-50%w 的本文任一实施方案所述的式 A 化合物或其任何子式(包

括但不限于式 I 化合物、式 II 化合物、式 III 化合物) 或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物作为活性成分（如唯一的活性成分），这取决于给予方式。

在另一方面，本公开进一步提供了一种制备本公开药物组合物的方法，所述药物组合物包括将本文任一实施方案所述的式 A 化合物或其任何子式（包括但不限于式 I 化合物、式

II 化合物、式 III 化合物）或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物与药学上可接受的赋形剂或载体混合。

本文中，药物组合物可以局部(例如，皮肤或肺和/或气道)给予，例如以乳膏剂、溶液剂、混悬剂、六氟烷气雾剂和干粉制剂的形式；或全身给予，例如以片剂、胶囊剂、糖浆剂、粉剂或颗粒剂形式的口服给药；或以溶液剂或混悬剂形式的胃肠道给予；或皮下给予；或以栓剂形式的直肠给药；或经皮给予。

可使用本领域熟知的常规药物赋形剂通过常规方法可得到本公开组合物。因此，意欲用于口服使用的药物组合物可包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、矫味剂和/或防腐剂。

用于片剂制备的合适的药学上可接受的赋形剂，包括例如惰性稀释剂如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙；成粒剂和崩解剂如玉米淀粉或 *alginic acid*；粘合剂如淀粉；润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉；防腐剂如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯，和抗氧化剂如抗坏血酸。片剂可不包衣或使用本领域熟知的常规包衣料和方法包衣来改善其崩解和随后活性成分在胃肠道的吸收，或改善其稳定性和/或外观。

用于口服的组合物可为硬明胶胶囊形式，其中活性成分与惰性团体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合；或可为软明胶胶囊形式，其中活性成分可与水，或油：如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

混悬水溶液通常包含细小粉末形式的活性成分和一种或多种助悬剂如羧甲基纤维素钠、

甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶；分散或润湿剂如卵磷脂或 1, 2-环氧烷烃与脂肪酸的缩合产物(如聚氧乙烯硬脂酸酯)，或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七碳乙烯氧基鲸蜡醇)，或环氧乙烷与脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物(如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯)，或环氧乙烷与脂肪酸和己糖醇酸肝衍生的偏酯的缩合产物(如聚氧化乙烯脱水山梨醇单油酸酯(Polyethylenesorbitanmonooleate))。混悬水溶液还可包含一种或多种防腐剂(如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯、抗氧化剂(如抗坏血酸)、着色剂、矫味剂和/或甜味剂(如蔗糖、糖精或阿司帕坦))。

油性混悬剂可通过将活性成分悬浮在植物油(如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(如液体石蜡)中来制备。油性混悬剂还可包含增稠剂如蜂蜡、硬石蜡或十六烷基醇。可加入如前所列的那些甜味剂和矫味剂来获得可口的口服制剂。这些组合物可通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

适合于通过加水来制备水性混悬剂的可分散的粉剂和颗粒剂通常通过包含活性成分和分散或润湿剂、助悬剂和一种或多种防腐剂。合适的分散剂或润湿剂和助悬剂已通过以上提及的那些举例说明。还可存在其他赋形剂如甜味剂、矫味剂和着色剂。

在一些实施方案中，本公开的药物组合物还可为水包油型乳剂的形式。油相可为植物油如橄榄油或花生油，或矿物油如液体石蜡，或任何这些的混合物。合适的乳化剂可为例如天然存在的树胶如阿拉伯胶或西黄蓍胶，天然存在的磷脂如大豆磷脂、卵磷脂，衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或偏酯(例如脱水山梨醇单油酸酯)和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。乳剂还可包含甜味剂、矫味剂和防腐剂。

糖浆剂和酏剂可与甜味剂如丙三醇、丙二醇、山梨醇、阿司帕坦或蔗糖配制，同时还可包含镇痛剂、防腐剂、矫味剂和/或着色剂。

本文所述的药物组合物还可为无菌注射水性或油性混悬剂的形式，其可根据已知方法使用一种或多种以上已提及的适宜的分散剂或润湿剂和助悬剂。无菌注射制剂还可为在毒、在胃肠外可接受的稀释剂或溶剂(例如在 1,3-丁二醇中的溶液)中的无菌注射溶液或混悬剂。

栓剂可通过将活性成分与合适的无刺激性的赋形剂混合来制备，该赋形剂在常温下为固体但在直肠温度下为液体并因此在直肠中熔化释放药物。合适的赋形剂包括例如可可脂和聚乙二醇。

局部用制剂如乳膏剂、软膏剂、凝胶剂或水性或油性的溶液剂或混悬剂，通常可使用本领域熟知的常规方法通过用活性成分与常规的、局部可接受的赋形剂或稀释剂配制得到。

吸入给药的组合物可以含，例如平均粒径 30 μ 或更小的细小分散的粉末给予，该粉末仅含活性成分本身或用一种或多种生理学可接受的载体如乳糖稀释。随后方便地将用于吸入的粉末置于含，例如 1-50mg 活性成分的胶囊剂中，与涡轮吸入装置(turbo-inhaler device)使用，例如用于吸入已知药物色甘酸钠。

经吸入给予的组合物可为常规加压气雾剂的形式，该加压气雾剂将活性成分配制成分含

细小分散固体或液滴的气雾剂。可使用常规气雾剂推进剂如挥发性氟化烃类或烃类并且该气雾剂装置能方便地测定活性成分的量。

根据众所周知的医学原则，用于治疗目的的本公开化合物的剂量大小将自然地根据病症的性质和严重程度、动物或病人的年龄和性别以及给药途径而变化。

- 5 一般而言，给予的本文任一实施方案所述的式 A 化合物或其任何子式（包括但不限于式 I 化合物、式 II 化合物、式 III 化合物）或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物以便获得例如 0.1 mg 至 1000mg 范围的活性成分/kg 体重的日剂量，如果需要也可以用分剂量形式给予。但是，日剂量必须根据所治疗的宿主、具体的给药途径、所治疾病的严重程度而变化。因此，最佳剂量可由治
- 10 疗任何具体患者的医师决定。一般而言，当使用非胃肠道途径时给予剂量较低。因此，例如对于静脉内给药，通常将使用在例如 0.1mg 至 30mg 活性成分/kg 体重的剂量。类似地，对于吸入给予，通常将使用在例如 0.1mg 至 25mg 活性成分/kg 体重的剂量。但是优选口服给药。例如意欲口服给药的制剂通常将包含 0.1mg 至 2g 活性成分。

- 15 对于其他制剂、给药途径和剂量方案的信息，可参考 Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board) 的公开。

本公开药物组合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的其他化合物(如 Ripk1 抑制剂)联合给药。

本公开治疗方法可以单独施用，或者与其它治疗手段或者治疗药物联用。

用途

- 20 本公开的式 A 化合物或其任何子式（包括但不限于式 I 化合物、式 II 化合物、式 III 化合物）或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物是 Ripk1 抑制剂。因此，本公开的式 A 化合物或其任何子式（包括但不限于式 I 化合物、式 II 化合物、式 III 化合物）或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物可用于治疗或预防与 Ripk1 的相关疾病或病症，或用于制备用于治疗或预防与 Ripk1 的相关疾病或病症的药物。
- 25

- 因此，本公开提供一种治疗或预防对象的与 Ripk1 相关的疾病或病症的方法，所述方法包括向该对象施用治疗有效量的本公开的式 A 化合物或其任何子式（包括但不限于式 I 化合物、式 II 化合物、式 III 化合物）或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物，或本公开的药物组合物。
- 30

本公开还提供了本公开式 A 化合物或其任何子式（包括但不限于式 I 化合物、式 II 化合物、式 III 化合物）或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物或药物组合物在制备用于治疗或预防与 Ripk1 相关的疾病或病症的药物中的用途。

本公开还提供用于治疗或预防与 Ripk1 相关的疾病或病症的本文任一实施方案所述的式 A 化合物或其任何子式（包括但不限于式 I 化合物、式 II 化合物、式 III 化合物）或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物或药物组合物。

- 5 本文中，所述“与 Ripk1 相关”指 Ripk1 在疾病的发生和/或发展过程中起作用。本文所述的与 Ripk1 相关的疾病或病症又可称为 Ripk1 介导的疾病或病症。

在一些实施方案中，本文所述的 Ripk1 介导的疾病包括炎症性疾病和坏死性细胞死亡相关的疾病。

- 10 在一些实施方案中，所述 Ripk1 介导的疾病包括中风、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、牛皮癣、类风湿性关节炎、NASH 和心力衰竭。

- 15 在一些实施方案中，所述的与 Ripk1 相关的疾病或病症包括但不限于炎性疾病(例如克罗恩病和溃疡性结肠炎，炎性肠病，哮喘，移植物抗宿主病，慢性阻塞性肺病)、炎症性皮肤病（例如银屑病、湿疹）、自身免疫性疾病(例如格雷夫斯病，类风湿性关节炎，系统性红斑狼疮，牛皮癣；破坏性骨病，如骨吸收疾病，骨关节炎，骨质疏松症，多发性骨髓瘤相关骨病)；增生性疾病(白血病，如髓系白血病，包括粒细胞白血病、淋巴细胞白血病、单核细胞白血病、红细胞白血病，进一步包括急性髓性白血病，慢性粒细胞白血病)、血管生成障碍(如血管生成障碍、包括实体瘤、眼部新生血管和婴儿血管瘤)、感染性疾病(例如败血症，感染性休克和志贺氏菌病)；神经退行性疾病(例如阿尔茨海默病，帕金森病，肌萎缩侧索硬化症，脑缺血或由创伤性损伤引起的神经退行性疾病)、肿瘤和病毒性疾病(如转移性黑色素瘤，卡波西氏肉瘤，多发性骨髓瘤，成纤维细胞瘤，淋巴瘤，HIV 感染和 CMV 视网膜炎，艾滋病)。

- 20 在一些实施方案中，所述的与 Ripk1 相关疾病或病症包括但不限于胰腺炎(急性或慢性)，哮喘，过敏症，成人呼吸窘迫综合征，慢性阻塞性肺病，肾小球肾炎，类风湿性关节炎，系统性红斑狼疮，硬皮病，慢性甲状腺炎，格雷夫斯病，自身免疫性胃炎，糖尿病，自身免疫性溶血性贫血，自身免疫性中性粒细胞减少症，血小板减少症，特应性皮炎，慢性活动性肝炎，重症肌无力，肌萎缩侧索硬化症，多发性硬化症，炎症性肠病，溃疡性结肠炎，克罗恩病，牛皮癣，移植物抗宿主病，内毒素引起的炎症反应，结核，动脉粥样硬化，肌肉变性，恶病质，银屑病关节炎，瑞特综合征，痛风，创伤性关节炎，风疹关节炎，急性滑膜炎，胰腺 β 细胞病；以大量中性粒细胞浸润为特征性疾病；类风湿性脊椎炎，痛风性关节炎和其他
- 30 关节炎病症，脑疟疾，慢性肺部炎症，矽肺病，肺肉瘤病，骨吸收疾病，同种异体移植排斥，感染引起的发热和肌痛，继发于感染的恶病质，类黄体形成，瘢痕组织形成，溃疡结肠炎，发热，流行性感，骨质疏松症，骨关节炎，急性髓性白血病，慢性髓性白血病，转移性黑色素瘤，卡波西氏肉瘤，多发性骨髓瘤，败血症，感染性休克和志贺氏菌病；阿尔茨海默病，帕金森病，脑缺血或创伤性损伤引起的神经退行性疾病；血管生成障碍包括实体瘤，眼部新

生血管和婴儿血管瘤；病毒性疾病包括急性肝炎感染(包括甲型肝炎，乙型肝炎和丙型肝炎)，艾滋病毒感染和 CMV 视网膜炎，艾滋病，ARC 或恶性肿瘤和疱疹；中风，心肌缺血，中风心脏病发作，器官缺血，血管增生，心脏和肾脏再灌注损伤，血栓形成，心脏肥大，凝血酶诱导的血小板聚集，内毒素血症和/或中毒性休克综合征，与前列腺素内过氧化物酶合成酶-5 2 相关的病症和寻常型天疱疮。

在一些实施方案中，所述与 Ripk1 相关疾病或病症选自：中风、炎性肠病，克罗恩病和溃疡性结肠炎，同种异体移植排斥，类风湿性关节炎，牛皮癣，强直性脊柱炎，银屑病关节炎和寻常型天疱疮。或者优选的病症选自缺血再灌注损伤，包括由中风引起的脑缺血再灌注损伤和由心肌梗塞引起的心肌缺血再灌注损伤。

10 在一些实施方案中，本公开还提供了一种治疗受试者炎症性皮肤病的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的式 A 化合物或其任何子式（包括但不限于式 I 化合物、式 II 化合物、式 III 化合物）或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物或药物组合物。本公开还提供了本公开式 A 化合物或其任何子式（包括但不限于式 I 化合物、式 II 化合物、式 III 化合物）或其药
15 学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物或药物组合物在制备用于治疗或预防炎症性皮肤病的药物中的用途。

在一些实施方案中，本公开还提供了一种治疗受试者湿疹、特应性湿疹、手湿疹或放射性皮炎的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的式 A 化合物或其任何子式（包括但不限于式 I 化合物、式 II 化合物、式 III 化合物）或其药学上可接受的盐，或其
20 对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物或药物组合物。本公开还提供了本公开式 A 化合物或其任何子式（包括但不限于式 I 化合物、式 II 化合物、式 III 化合物）或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物或药物组合物在制备用于治疗、预防和/或缓解接触性湿疹、特应性湿疹、手湿疹和放射性皮炎的药物中的用途。

25 上述方法和用途中，药物可以合适的方式给予，例如局部(例如，皮肤或肺和/或气道)给予，如以乳膏剂、溶液剂、混悬剂、六氟烷气雾剂和干粉制剂的形式；或全身给予，例如以片剂、胶囊剂、糖浆剂、粉剂或颗粒剂形式的口服给药；或以溶液剂或混悬剂形式的胃肠道给予；或皮下给予；或以栓剂形式的直肠给药；或经皮给予。

30 下面结合具体实施例，进一步阐述本公开。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

下述实施例中所用的起始物可由化学品销售商如 Aldrich、TCI、Alfa Aesar、毕得、安

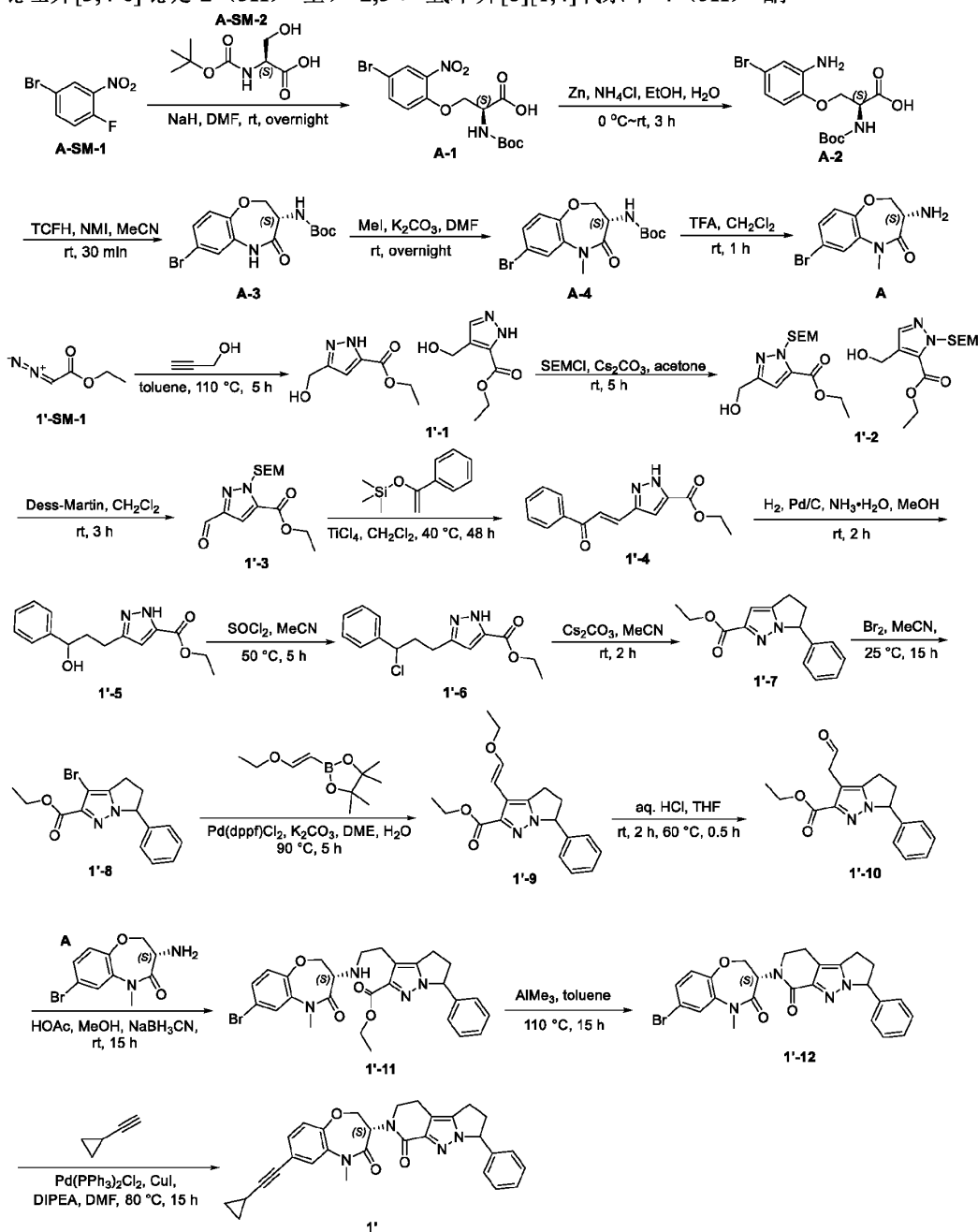
耐吉等处购得，或者可通过已知的方法来合成。

Ti(OEt) ₄	钛酸四乙酯	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
LiBH ₄	硼氢化锂	Na ₂ CO ₃	碳酸钠
TFA	三氟乙酸	EtOH	乙醇
LDA	N,N-二异丙基氨基锂	CBr ₄	四溴化碳
Pd(AmPhos) ₂ Cl ₂	二氯二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)膦钯(II)	Ph ₃ P	三苯基膦
Cs ₂ CO ₃	碳酸铯	NBS	N-溴代丁二酰亚胺
DMAc 或 DMA	N,N-二甲基乙酰胺	BPO	过氧化苯甲酰
THF	四氢呋喃	TMP	2,2,6,6-四甲基哌啶
DCM	二氯甲烷	PBr ₃	三溴化磷
Ms ₂ O	甲基磺酸酐	CCl ₄	四氯化碳
n-BuLi	正丁基锂	N ₂ H ₄	肼
Dibal-H	二异丁基氢化铝	H ₂ SO ₄	硫酸
Dioxane	1,4-二氧六环	POCl ₃	三氯氧磷
PPA	多聚磷酸	Pd(OAc) ₂	醋酸钯
NaBH ₄	硼氢化钠	EtONa	乙醇钠
MeOH	甲醇	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苺基丙酮)二钯
Et ₃ N 或 TEA	三乙胺	XantPhos	4,5-双二苺基膦-9,9-二甲基氧杂蒽
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺	CH ₃ CN	乙腈
HCl	氯化氢	Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯
PMB-Br	4-甲氧基苄溴	K ₂ CO ₃	碳酸钾
DMAP	4-二甲基氨基吡啶	DMF-DMA	N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛
DMSO	二甲基亚砷	RuPhos	2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯
XPhos Pd G2	甲磺酸(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)	t-BuXPhos Pd G3	甲磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)

实施例一：化合物 1' 的合成

(3S)-7-(环丙基乙炔基)-5-甲基-3-(1-氧代-7-苺基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[1', 2':1,5]

吡唑并[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂平-4(5H)-酮



- 步骤一：0℃，氩气保护下向氢化钠（60%分散在矿物油中，18.2 g，454.5 mmol）的DMF（400 mL）悬浊液中滴加A-SM-2（46.6 g，227.3 mmol）的DMF（100 mL）溶液。0℃下搅拌反应1小时。滴加A-SM-1（50.0 g，227.3 mmol）的DMF（50 mL）溶液。室温反应过夜。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中，乙酸乙酯（3×800 mL）萃取，合并有机相，水（3×1.5 L）洗，饱和食盐水（2×1.5 L）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品经柱层析（二氯甲烷/甲醇=10/1）纯化得黄色油状物A-1（35.0 g，收率：38.0%）。LCMS: m/z : 304.7[M-100+H]⁺。

步骤二：冰水浴下向A-1 (35.0 g, 86.4 mmol) 和氯化铵 (46.2 g, 863.7 mmol) 的乙醇 (350 mL) 和水 (70 mL) 悬浊液中分批加入锌粉 (28.1 g, 432.0 mmol)，温度不超过30 °C。室温搅拌3小时。过滤，滤液减压浓缩除去乙醇，加入水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (300 mL)，分液，水相用乙酸乙酯 (2 × 250 mL) 萃取，合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得黄色油状物A-2 (25.0 g, 收率：77.1%)。粗品直接用于下一步。LCMS: $m/z=376.8[M+H]^+$ 。

步骤三：氩气保护下向A-2 (25.0 g, 66.6 mmol) 和N-甲基咪唑 (11.4 g, 140.0 mmol) 的乙腈 (400 mL) 溶液中加入N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (20.6 g, 73.4 mmol)。室温下反应30分钟。将反应液倒入水中，乙酸乙酯 (3 × 300 mL) 萃取，合并有机相，饱和食盐水 (500 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化得白色固体A-3 (13.0 g, 收率：54.6%)。LCMS: $m/z=300.7[M+H-56]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.04 (s, 1H), 7.30~7.26 (m, 2H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.37~4.27 (m, 3H), 1.37 (s, 9H)。

步骤四：0 °C，氩气保护下向A-3 (9.2 g, 25.76 mmol) 的干燥DMF (100 mL) 溶液中加入碳酸钾 (10.7 g, 77.27 mmol) 和碘甲烷 (11.0 g, 77.27 mmol)。室温反应过夜。将反应液倒入水中，乙酸乙酯 (3 × 150 mL) 萃取，合并有机相，水 (3 × 300 mL) 洗，饱和食盐水 (2 × 300 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 纯化得白色固体A-4 (8.4 g, 收率：87.9%)。LCMS: $m/z=315.0[M+H-56]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.74 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.46~7.43 (m, 1H), 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.40~4.26 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。

步骤五：0 °C向A-4 (3.5 g, 9.43 mmol) 的二氯甲烷 (35 mL) 溶液中滴加三氟乙酸 (7 mL)。室温反应1小时。将反应液缓慢倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，乙酸乙酯 (3 × 200 mL) 萃取，合并有机相，饱和盐水 (400 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品经柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化得白色固体A (2.5 g, 收率：97.8%)。LCMS: $m/z=271.1[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.67 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.41~7.38 (m, 1H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.26~4.24 (m, 1H), 4.03~3.98 (m, 1H), 3.65~3.60 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.73 (s, 2H)。

ee% = 100%。

步骤六：向1'-SM-1 (100 g, 0.87 mol) 的甲苯溶液中加入炔丙醇 (45 g, 0.79 mol)。110 °C下搅拌反应5小时。反应液冷却至室温，减压浓缩。残留物中加石油醚和乙酸乙酯，过滤得白色固体1'-1，为混合物 (82 g, 收率：60.0%)。LCMS: $m/z=171.1[M+H]^+$ 。

步骤七：向1'-1 (68 g, 0.40 mol) 和碳酸铯 (390 g, 1.20 mmol) 的丙酮溶液中加入2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (132 g, 0.79 mol)。室温搅拌反应5小时。将反应液过滤，滤液减压浓缩至干。粗品经硅胶柱层析纯化得黄色油状液体1'-2，为混合物 (85 g, 收率：70.8%)。

LCMS: m/z 300.2 $[M+H]^+$.

步骤八：向1'-2 (75 g, 0.25 mol) 的二氯甲烷溶液中加入戴斯-马丁氧化剂 (212 g, 0.50 mol)。室温搅拌反应3小时。将反应液过滤，滤液减压浓缩至干。粗品经硅胶柱层析纯化得黄色油状液体1'-3 (12 g, 收率: 16.1%)。LCMS: m/z 298.3 $[M+H]^+$.

- 5 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10.01(s, 1H), 7.51(s, 1H), 5.92(s, 2H), 4.48(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 0.01(s, 9H).

- 步骤九：向1'-3 (2.98 g, 10.0 mmol)，三甲基 ((1-苯基乙烯基) 氧基) 硅烷 (2.59 g, 13.5 mmol) 的二氯甲烷溶液中加入四氯化钛 (3.84 g, 20.2 mmol)。40 °C下反应48小时。反应液加水稀释，乙酸乙酯萃取。合并有机相，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 3:1) 得黄色固体1'-4 (1.0 g, 收率: 37.0%)。LCMS: m/z 271.1 $[M+H]^+$.
- 10

步骤十：向1'-4 (270 mg, 1.0 mmol) 的甲醇溶液中加入钯/碳 (10%，50 mg)，氨水(2滴)。氢气置换空气三次。室温下搅拌反应2 小时。过滤，滤液减压浓缩至干。粗品经硅胶柱层析纯化得黄色油状物1'-5 (168 mg, 收率: 61.3%)。LCMS: m/z 275.1 $[M+H]^+$.

- 15 步骤十一：向1'-5 (850 mg, 3.1 mmol) 的乙腈溶液中加入氯化亚砷 (357 mg, 9.3 mmol)。50 °C搅拌反应5 小时。反应减压浓缩至干。残余物加乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液稀释。收集有机相，减压浓缩至干。粗品经硅胶柱层析纯化得黄色固体1'-6 (680 mg, 收率: 75.0%)。LCMS: m/z 293.1 $[M+H]^+$.

- 步骤十二：向1'-6 (292 mg, 1.0 mmol) 的乙腈溶液中加入碳酸铯 (978 mg, 3.0 mmol)。20 室温搅拌反应2小时。过滤，滤液减压浓缩至干。粗品经硅胶柱层析纯化得黄色固体1'-7 (155 mg, 收率: 60.5 %)。LCMS: m/z 257.2 $[M+H]^+$.

- 步骤十三：向1'-7 (2.56 g, 10.0 mmol) 的乙腈溶液中加入液溴 (3.2 g, 20.0 mmol)。25 °C下搅拌反应15小时。反应液加乙酸乙酯和饱和亚硫酸钠水溶液稀释。收集有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩至干。粗品经硅胶柱层析纯化得黄色固体1'-8 (2.8 g, 收率: 83.6 %)。LCMS: m/z 335.1/337.1 $[M+H]^+$.
- 25

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.36~7.29 (m, 3H), 7.03~7.01 (m, 2H), 5.54~5.50 (m, 1H), 4.42~4.35 (m, 2H), 3.14~2.91 (m, 3H), 2.57~2.51 (m, 1H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

- 步骤十四：向1'-8 (2.6 g, 7.8 mmol)，(E) -2- (2-乙氧基乙烯基) -4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷 (3.1 g, 15.5 mmol) 的乙二醇二甲醚和水溶液中加入碳酸钾 (2.14 g, 15.5 mmol)，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (568 mg, 0.78 mmol)。氩气保护下90 °C搅拌反应15小时。反应液加乙酸乙酯和水稀释，收集有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩至干。粗品经硅胶柱层析纯化得白色固体1'-9 (1.62 g, 收率: 64.0%)。LCMS: m/z 327.2 $[M+H]^+$.
- 30

步骤十五：向乙基1'-9 (2.4 g, 7.36 mmol) 的四氢呋喃溶液中加入盐酸水溶液 (6 M, 7 mL)。室温搅拌1小时。补加盐酸水溶液 (6 M, 8 mL)。室温搅拌1小时后60 °C下搅拌反

应0.5 小时。反应液加乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液稀释，收集有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩至干。粗品经硅胶柱层析纯化得黄色油状物1'-10 (1.3 g, 收率: 59.1%)。LCMS: m/z 299.1 $[M+H]^+$ 。

步骤十六: 向1'-10 (298 mg, 1.0 mmol) 的甲醇溶液中加入A (406 mg, 1.5 mmol) 和醋酸 (1滴)。室温搅拌0.1 小时。加入氰基硼氢化钠 (125 mg, 2 mmol)。室温搅拌15小时。反应液加乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液稀释，收集有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩至干。粗品经硅胶柱层析纯化得无色油状物1'-11 (380 mg, 收率: 68.8%)。LCMS: m/z 553.1/555.1 $[M+H]^+$ 。

步骤十七: 向1'-11 (100 mg, 0.18 mmol) 的甲苯溶液中加入三甲基铝的甲苯溶液 (1.0 M, 0.54 mL, 0.54 mmol)。110 °C搅拌反应15小时。反应液加乙酸乙酯和水稀释，收集有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩至干。粗品经硅胶柱层析纯化得白色固体1'-12 (50 mg, 收率: 54.5%)。LCMS: m/z 507.1/509.1 $[M+H]^+$ 。

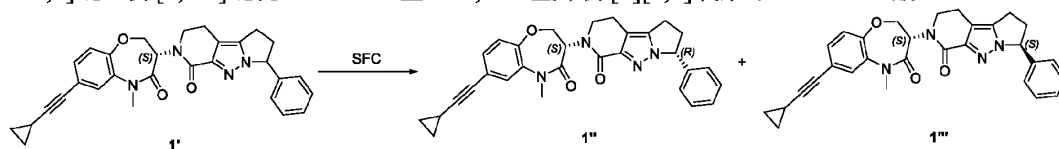
步骤十八: 向1'-12 (50.7 mg, 0.1 mmol)，环丙基炔 (66 mg, 1.0 mmol)，碘化亚铜 (4 mg, 0.02 mmol)，N,N-二异丙基乙胺 (38 mg, 0.3 mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 溶液中加入二(三苯基磷)二氯化钯 (14 mg, 0.02 mmol)。氩气保护下80 °C搅拌15小时。反应液加乙酸乙酯和水稀释，收集有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩至干。粗品Prep-HPLC纯化得白色固体1' (2 mg, 收率: 24.4%)。LCMS: m/z 493.2 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm: 7.37~7.21 (m, 5H), 7.12~7.07 (m, 3H), 5.73~5.68 (m, 1H), 5.47~5.43 (m, 1H), 4.84~4.81 (m, 1H), 4.41~4.36 (m, 1H), 4.18~4.12 (m, 1H), 3.66~3.61 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.13~3.10 (m, 1H), 3.04~2.93 (m, 3H), 2.82~2.81 (m, 1H), 2.55~2.51 (m, 1H), 1.48~1.44 (m, 1H), 0.90~0.86 (m, 2H), 0.75~0.71 (m, 2H)。

实施例二: 化合物1''和1'''的合成

(S) -7-(环丙基乙炔基)-5-甲基-3-((R)-1-氧代-7-苯基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[1',2':1,5]吡唑并[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂平-4(5H)-酮和

(S) -7-(环丙基乙炔基)-5-甲基-3-((S)-1-氧代-7-苯基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[1',2':1,5]吡唑并[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂平-4(5H)-酮



步骤一: 1' (35 mg, 0.07 mmol) 经SFC纯化得两个白色固体1'' (peak 1, 8 mg, 收率: 22.9%) 和1''' (peak 2, 8 mg, 收率: 22.9%)。

1'' (peak 1):

LCMS: m/z 493.3 $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm: 7.37~7.28 (m, 4H), 7.23~7.21 (m, 1H), 7.12~7.07 (m, 3H), 5.71~5.68 (m, 1H), 5.47~5.43 (m, 1H), 4.84~4.81 (m, 1H), 4.41~4.36 (m, 1H), 4.18~4.12 (m, 1H), 3.66~3.61 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.14~3.10 (m, 1H), 3.04~2.93 (m, 3H), 2.82~2.81 (m, 1H),
5 2.55~2.49 (m, 1H), 1.48~1.44 (m, 1H), 0.90~0.86 (m, 2H), 0.75~0.71 (m, 2H).

de%= 100%.

1''' (peak 2):

LCMS: m/z 493.3 $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36~7.29 (m, 3H), 7.26~7.24
10 (m, 1H), 7.18~7.16 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.56~5.46 (m, 2H), 4.83 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.99~3.96 (m, 1H), 3.60~3.56 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.08~3.04 (m, 1H), 2.96~2.81 (m, 3H), 2.74~2.72 (m, 1H), 2.44~2.39 (m, 1H), 1.58~1.52 (m, 1H), 0.91~0.86 (m, 2H), 0.75~0.71 (m, 2H).

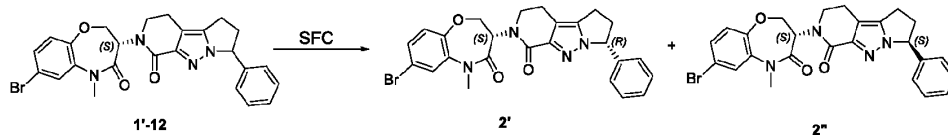
de%= 100%.

15

实施例三：化合物 2' 和 2'' 的合成

(S) -7-溴-5-甲基-3-((R) -1-氧代-7-苯基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[1', 2':1,5]吡唑并[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂平-4(5H)-酮和

(S) -7-溴-5-甲基-3-((S) -1-氧代-7-苯基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[1', 2':1,5]吡唑并
20 [3,4-c]吡啶-2(3H)-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂平-4(5H)-酮



步骤一：1'-12 (25 mg, 0.05 mmol) 经SFC纯化得两个白色固体2' (peak 1, 7 mg, 收率: 28.0%) 和2'' (peak 2, 7 mg, 收率: 28.0%)。

2' (peak 1):

25 LCMS: m/z 509.2 $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm: 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42~7.39 (m, 1H), 7.36~7.26 (m, 3H), 7.15~7.06 (m, 3H), 5.74~5.68 (m, 1H), 5.47~5.43 (m, 1H), 4.87~4.82 (m, 1H), 4.42~4.38 (m, 1H), 4.18~4.12 (m, 1H), 3.66~3.61 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.15~3.11 (m, 1H), 3.04~2.93 (m, 3H), 2.82~2.81 (m, 1H), 2.55~2.49 (m, 1H).

30 de%= 100%.

2'' (peak 2):

LCMS: m/z 509.2 $[M+H]^+$;

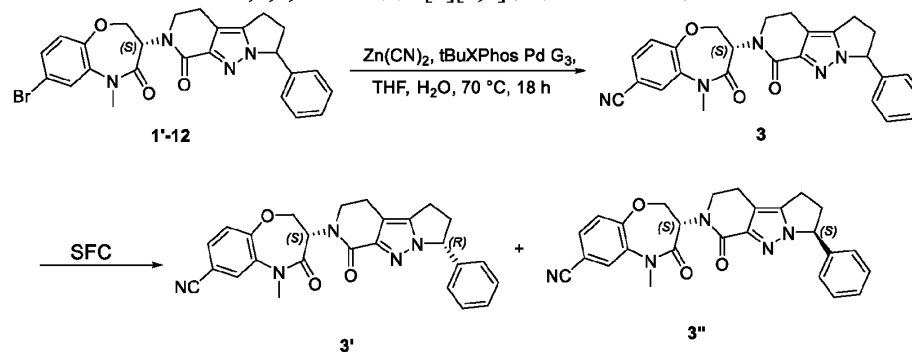
^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm: 7.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.42~7.38 (m, 1H), 7.35~7.26 (m, 3H), 7.15~7.06 (m, 3H), 5.74~5.68 (m, 1H), 5.49~5.46 (m, 1H), 4.87~4.82 (m, 1H), 4.43~4.39 (m, 1H), 4.18~4.11 (m, 1H), 3.66~3.62 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.15~3.11 (m, 1H), 3.04~2.93 (m, 3H), 2.81~2.79 (m, 1H), 2.54~2.51 (m, 1H).

5 de%= 98.8%.

实施例四：化合物 3' 和 3'' 的合成

(S)-5-甲基-4-氧代-3-((R)-1-氧代-7-苯基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯[1', 2':1,5]吡唑[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂环丙烷-7-腈和

10 ((S)-5-甲基-4-氧代-3-((S)-1-氧代-7-苯基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯[1', 2':1,5]吡唑[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂环丙烷-7-腈



步骤一：向 1'-12 (30 mg, 0.06 mmol) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 与水 (2.0 mL) 的溶液中加入氰化锌 (9.1 mg, 0.08 mmol)。氩气置换空气 3 次。加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (5 mg, 0.006 mmol)。真空氩气再置换空气 3 次。70 °C 反应 18 小时。将反应液缓慢倒至冰水 (10 mL) 中，加入乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取，其中不溶物过滤除去。有机相合并，饱和盐水 (2×50 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗品 Prep-HPLC 纯化得浅黄色固体 3 (18 mg, 收率：67.1%)。

LCMS: m/z 454.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 步骤二：3 (18 mg) 经 SFC 纯化得 3' (peak 1, 5 mg, 收率：27.8%) 和 3'' (peak 2, 8 mg, 收率：44.4%)。

3' (peak 1):

LCMS: m/z 454.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

25 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm: 7.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64~7.62 (m, 1H), 7.37~7.27 (m, 4H), 7.10~7.08 (m, 2H), 5.71~5.66 (m, 1H), 5.47~5.43 (m, 1H), 4.89~4.84 (m, 1H), 4.51~4.47 (m, 1H), 4.15~4.10 (m, 1H), 3.66~3.61 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.14~3.11 (m, 1H), 3.04~2.93 (m, 3H), 2.82~2.81 (m, 1H), 2.55~2.49 (m, 1H).

de%=100%.

3'' (peak 2):

LCMS: m/z 454.2 [M+H]⁺;

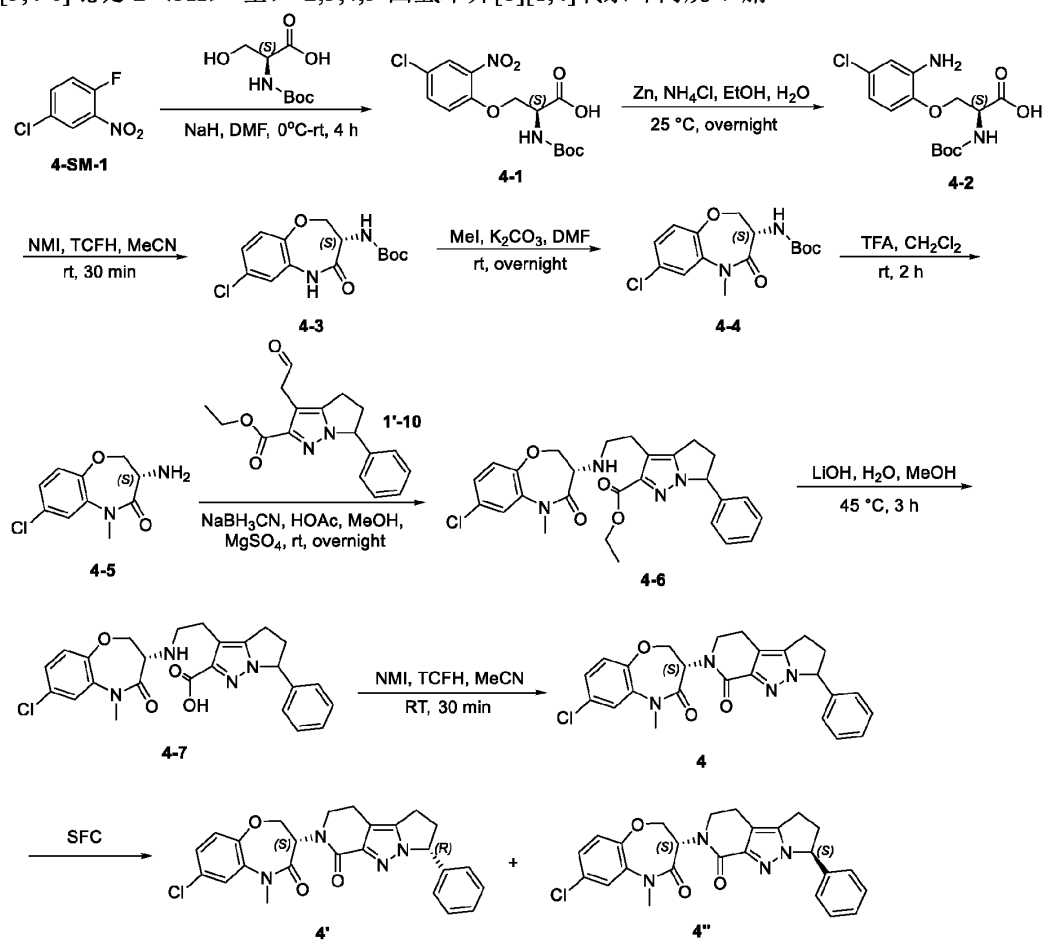
¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm: 7.85 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.65~7.62 (m, 1 H), 7.37~7.27 (m, 4 H), 7.08~7.06 (m, 2 H), 5.71~5.66 (m, 1 H), 5.49~5.46 (m, 1 H), 4.99~4.94 (m, 1 H), 4.51~4.47 (m, 1 H), 4.15~4.10 (m, 1 H), 3.68~3.63 (m, 1 H), 3.35 (s, 3H), 3.17~3.12 (m, 1 H), 3.04~2.94 (m, 3 H), 2.85~2.82 (m, 1 H), 2.55~2.51 (m, 1 H).

de%=100%.

10 实施例五：化合物 4' 和 4'' 的合成

(S) -7-氯-5-甲基-3-((R) -1-氧代-7-苯基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[1', 2':1,5]吡唑并[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧杂平-4(5H)-酮和

((S) -5-甲基-4-氧代-3-((S) -1-氧代-7-苯基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[1', 2':1,5]吡唑并[3,4-c]吡啶-2(3H)-基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧杂环丙烷-7-腈



15

步骤一：0 °C，氮气保护下向氢化钠（60%分散于油中，2.9 g，72.5 mmol）的 DMF（70 mL）溶液中加入滴加 Boc-L-丝氨酸（11.7 g，56.97 mmol）的 DMF（30 mL）溶液。0 °C 搅拌反应 1.5 小时。滴加 4-SM-1（10.0 g，56.97 mmol）的 DMF（20 mL）溶液。室温反应 4 小时。将反应液倒入水（600 mL）中，1M 盐酸调 pH 至 6。乙酸乙酯（3×150 mL）萃取。有机相合并，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品经柱层析分离（二氯甲烷：甲醇=10：1）得灰色固体 4-1（5.2 g，产率：25.2%）。LCMS: m/z 302.1 [M-56+H]⁺。

步骤二：0 °C 下向 4-1（5.8 g，16.1 mmol）的乙醇（30 mL）和水（6 mL）溶液中加入氯化铵（8.6 g，160.7 mmol）。氮气保护下加入锌粉（5.3 g，80.4 mmol）。升温至 25 °C 下反应过夜。反应液过滤，滤液用乙酸乙酯（2×200 mL）萃取。有机相合并，水洗，盐水洗，干燥，浓缩得 4-2（4.8 g，收率：90.3%）。粗品直接投下一步。LCMS: m/z 275.0 [M-56+H]⁺。

步骤三：氮气保护下向 4-2（4.8 g，14.5 mmol）的乙腈（20 mL）溶液中加入 N-甲基咪唑（2.5 g，30.5 mmol）和 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐（4.5 g，16.0 mmol）。室温下反应 30 分钟。反应液倒入水中，乙酸乙酯萃取（2×200 mL）萃取，有机相合并，水洗，盐水洗，浓缩，残余物经柱层析（石油醚/乙酸乙酯=5/1）纯化得 4-3（2.3 g，收率：50.7%）。LCMS: m/z 257.0 [M-56+H]⁺。

步骤四：0 °C 下向 4-3（2.3 g，7.35 mmol）的干燥 N,N-二甲基甲酰胺（10 mL）溶液中加入碘甲烷（5.2 g，36.77 mmol）和碳酸钾（4.1 g，29.42 mmol）。室温下反应过夜。反应液倒入水中，过滤，滤饼经柱层析（二氯甲烷/甲醇=20/1）纯化得 4-4（1.4 g，收率：58.3%）。LCMS: m/z 271.1 [M-56+H]⁺。

步骤五：0 °C 下向 4-4（1.4 g，4.28 mmol）的干燥二氯甲烷（10 mL）溶液中加入三氟乙酸（3 mL）。室温下反应 2 小时。冷却至 0 °C，将反应液缓慢倒入饱和的碳酸氢钠水溶液中。二氯甲烷（2×50 mL）萃取，有机相合并，水洗，盐水洗，干燥，浓缩得 4-5（800 mg，收率：82.4%）。LCMS: m/z 227.3 [M+H]⁺。

步骤六：向 4-5（410 mg，1.81 mmol）和 3-（2-氧乙基）-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-羧酸乙酯（270 mg，0.91 mmol）的甲醇（10 mL）溶液中加入乙酸（543 mg，9.05 mmol）和无水硫酸镁（545 mg，4.53 mmol）。室温下反应 30 min。加入氰基硼氢化钠（114 mg，1.81 mmol）。室温下反应过夜。加入二氯甲烷/甲醇（V/V=10/1，10 mL），过滤，滤液浓缩，残余物经 C18 纯化得 4-6（120 mg，收率：13.0%）。LCMS: m/z 509.3 [M+H]⁺。

步骤七：向 4-6（100 mg，0.20 mmol）的甲醇（10 mL）和水（4 mL）溶液中加入氢氧化锂（47 mg，2.0 mmol）。45 °C 下反应 3 小时。反应液倒入水中，1M 盐酸调 pH 至 4。二氯甲烷（2×50 mL）萃取，有机相合并，水洗，盐水洗，干燥，浓缩得 4-7（85 mg，收率：90.0%）。LCMS: m/z 481.5 [M+H]⁺。

步骤八：氮气保护下向 4-7（85 mg，0.18 mmol）的乙腈（8 mL）溶液中加入 N-甲基咪唑（31 mg，0.37 mmol）和 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐（55 mg，0.19 mmol）。室

温下反应 30 分钟。反应液倒入水中，乙酸乙酯萃取（2×50 mL）萃取，有机相合并，水洗，盐水洗，浓缩，残余物经柱层析（石油醚/乙酸乙酯=1/1）纯化得 4（82 mg，收率：95%）。

LCMS: m/z 463.1 $[M+H]^+$.

步骤九：4（82 mg，0.18 mmol）经 SFC 纯化得两个白色固体 4'（peak 1，26.16 mg，收率：31.9%）和 4''（peak 2，19.53 mg，收率：23.8%）。

4'（1）：

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.31~7.26 (m, 3H), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18~7.15 (m, 1H), 7.10~7.08 (m, 1H), 7.00 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.97 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 5.45~5.43 (m, 1H), 4.65~4.60 (m, 1H), 4.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26~4.21 (m, 1H), 3.60~3.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.14~3.07 (m, 2H), 3.00~2.92 (m, 1H), 2.89~2.83 (m, 1H), 2.73~2.69 (m, 1H), 2.55~2.50 (m, 1H).

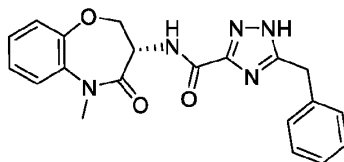
de% = 100%.

4''（peak 2）：

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.29~7.26 (m, 3H), 7.21~7.15 (m, 2H), 7.09~7.07 (m, 1H), 7.04 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.96 (dd, J = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 5.45~5.43 (m, 1H), 4.65~4.60 (m, 1H), 4.39 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24~4.21 (m, 1H), 3.60~3.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.14~3.09 (m, 2H), 2.97~2.89 (m, 2H), 2.74~2.70 (m, 1H), 2.56~2.51 (m, 1H).

de% = 100%.

对照化合物 AA：按照专利（WO2014125444，实施例 45）的方法合成对照化合物 AA。



AA

测试例一：基于荧光偏振的结合试验

小鼠成纤维细胞 L929 细胞培养在含 10%胎牛血清、100units/mL 青霉素和 100ug/mL 链霉素的 DMEM 培养基中。人组织细胞淋巴瘤细胞 U937 细胞和人 T 淋巴细胞白血病细胞 FADD-/- Jurkat 细胞培养在含 10%胎牛血清、100units/mL 青霉素和 100ug/mL 链霉素的 RPMI1640 培养基中。

取对数生长期的细胞，消化离心后用新鲜细胞培养基重悬，得到细胞悬浮液，计数，然后按照 45uL 培养基/孔接种细胞到 384 孔板中，每个孔含有 L929 5000 个细胞，或 U937 10000 个细胞，或 FADD-/- Jurkat 10000 个细胞。然后在 37℃ 5% CO_2 的培养箱中培养 24 小时。

用 100%的 DMSO 溶解待测化合物，得到 20mM 储液。在 384 孔板中，将待测化合物从 10mM 按照 1:3 的比例用 100% DMSO 连续稀释化合物，共计 12 个浓度。取 100 nl 稀释好的化合物加至已接种细胞的 384 孔板中。

培养基中配置 10X 的 TNFα/SM1164，或 10X 的 TNFα/Z-vAD 溶液，向每个孔中加入 5ul 含药培养基，使其在 L929 细胞中 TNFα 的终浓度为 10ng/ml，SM-164 的终浓度为 40nM；FADD-/- Jurkat 细胞中 TNFα 的终浓度为 40ng/ml，SM-164 的终浓度为 25nM；U937 细胞中 TNFα 的终浓度为 100ng/ml，Z-VAD 的终浓度为 25uM。继续在 37℃，5% CO₂ 的培养箱中培养 24 小时。每个孔中加入 15ul CTG，避光室温孵育 10 分钟。用 PerkinElmer EnVision 读板仪检测荧光信号，再用专业的画图分析软件 GraphPad Prism 对每个待测化合物进行半数抑制活性(IC₅₀)的拟合，结果如表 1 所示。

表 1: TNFα 诱导的 L929 和 U937 细胞增殖抑制活性

化合物编号	TNFα+Z L929-CTG-recovery IC ₅₀ (μmol)	TNFα+Z U937-CTG-recovery IC ₅₀ (μmol)
对照物 AA	2	0.003
化合物 1'	-	-
化合物 1''	1.65	-
化合物 1'''	0.007	-
化合物 2'	2.52	-
化合物 2''	0.009	0.004
化合物 3'	4.75	-
化合物 3''	0.0088	0.0045
化合物 4'	-	-
化合物 4''	-	-

实验结果表明，该系列化合物对 L929 和 U937 细胞有着良好的增殖抑制活性。

测试例二：酶活性测试试验

应用 Promega ADP-GLO 激酶试剂盒检测化合物对 Ripk1 酶活的抑制作用。

用 100 %的 DMSO 溶解待测化合物，得到 20mM 储液。用 DMSO 进一步稀释化合物至待测浓度的 100 倍。向 384 孔板中加入 100nL 稀释好的待测化合物。然后向已经加入待测化合物的 348 孔板中，依次加入稀释好的人源 Ripk1，底物 MBP 和 ATP 至反应孔的终浓度分别为 1.25 ng/μL、0.125ng/ml 和 12.5μM。含有待测物的 348 孔板在室温中孵育 3 小时。孵育后，加入 10μL 的 Promega ADP-GLO 试剂，中止反应并且去除剩余的 ATP。中止反应后的混合物在室温孵育 10 分钟。接着加入 20μL 的 Promega ADP-GLO 激酶检测试剂，使激酶

反应产生的 ADP 转化成 ATP。室温下反应 30-60 分钟后，用 PerkinElmer EnVision 读板仪检测荧光信号，再用专业的画图分析软件 GraphPad Prism 对每个待测化合物进行半数抑制活性(IC50)的拟合，结果如表 2 所示。

5

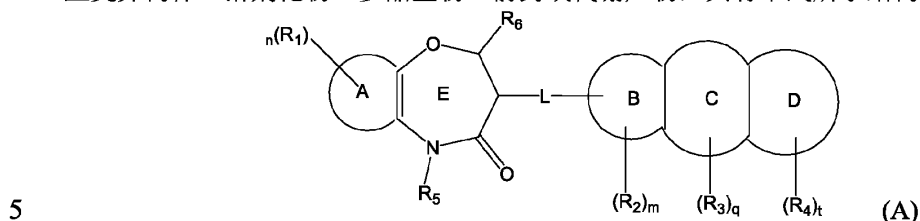
表 2: ADP GLO 酶活性

化合物编号	ADP GLO IC ₅₀ (μmol)
对照物 AA	0.007
化合物 1'	0.35
化合物 1''	-
化合物 1'''	0.13
化合物 2'	1.34
化合物 2''	0.021
化合物 3'	3.22
化合物 3''	0.014
化合物 4'	-
化合物 4''	-

实验结果表明，该系列化合物对 Ripk1 活性有着良好的抑制效果。

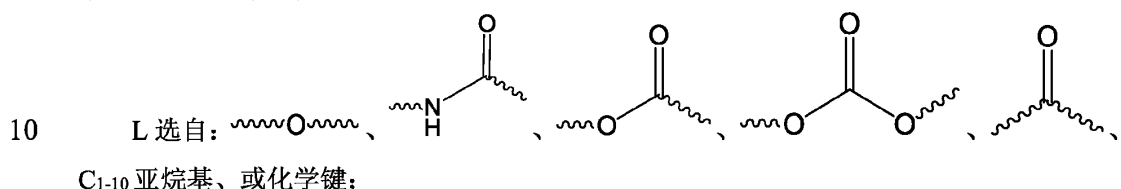
权 利 要 求 书

1. 一种式 A 所示化合物，或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物，具有下式所示结构：



式中：

环 A 选自：取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；



15 当 L 为 或 C₁₋₁₀ 亚烷基时，环 B 选自：取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；环 C 和环 D 各自独立选自：取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基或不存在，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

20 当 L 为化学键时，环 E 与环 B 通过该化学键直接相连，环 B、环 C 和环 D 各自独立选自：取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

25 R₁ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基螺 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 5-10 元

杂芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

R₂ 选自 H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

R₃ 选自 H、氧代、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

R₄ 选自 H、氧代、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

R₅ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

R₆ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

n、m、q 和 t 各自独立为 0、1、2 和 3 中的任一整数;

所述取代是指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代: 卤素、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-CN、未取代或被卤素或羟基取代的 C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基羰基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷氧基羰基、异羟肟酸基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基巯基、-S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)₂ 未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、未取代或卤代的 C₅₋₁₀ 芳基、未取代或卤代的 5-10 元杂芳基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基和未取代或卤代的 3-8 元杂环基, 所述杂环基和

杂芳基包含 1、2、3 或 4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S；

“”代表此处通过化学键与分子的其他部分连接。

2. 如权利要求 1 所述的式 A 所示化合物，或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

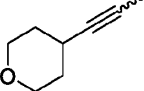
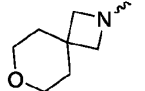
5 环 A 为取代或未取代的 C₆₋₁₄ 芳基或取代或未取代的 5-14 元杂芳基；环 A 为取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基或取代或未取代的 5-10 元杂芳基；优选地，环 A 为吡啶基或苯基；

环 B 为取代或未取代的 5-14 元杂环基或取代或未取代的 5-14 元杂芳基；环 B 为取代或未取代的 5-10 元杂环基或取代或未取代的 5-10 元杂芳基；优选地，环 B 为哌啶基、吡唑基或吡嗪基；

10 环 C 为取代或未取代的 5-14 元杂环基或取代或未取代的 5-14 元杂芳基；环 C 为取代或未取代的 5-10 元杂环基或取代或未取代的 5-10 元杂芳基；优选地，环 C 为吡唑基或吡咯烷基；

环 D 为取代或未取代的 5-14 元杂环基；优选地，环 D 选自吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基或氧杂氮杂环己烷；优选地，环 D 为吡咯烷基或 1,3-氧杂氮杂环己基；

R₁ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基，所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S；优选地，R₁ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₅ 炔基、取代或未取代的 C₁₋₃ 烷氧基、氰基、取代或未取代的 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基，所述 C₂₋₅ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、和 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基被选自 C₁₋₆ 烷基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环基、羟基 C₂₋₅ 烷基的取代基取代；优选地，所述 C₂₋₅ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、和 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基被选自环丙基、吡喃基、羟异丙基的取代基取代；优选地，R₁ 选自下

组：H、、、、、甲氧基、氰基、氯和溴；

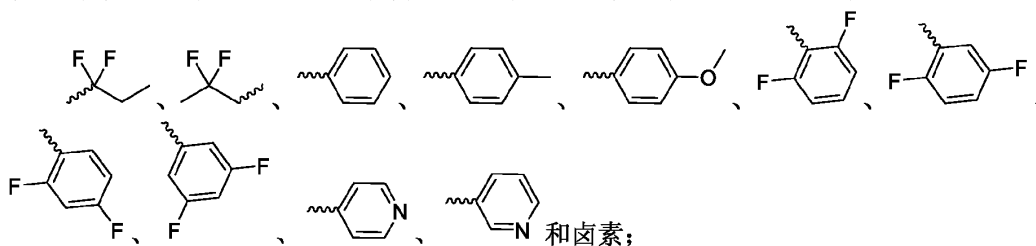
25 R₂ 选自 H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-14 元杂芳基，所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P，所述 C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基各自独立地被氧代(=O)、C₆₋₁₀ 芳基、-OH、氰基或-NO₂ 取代；优选地，R₂ 选自 H、氧代(=O)、任选被 C₆₋₁₀ 芳基取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 5-10 元杂芳基；优选地，R₂ 为 H、

30 氧代、被 C₆₋₁₀ 芳基取代的 C₁₋₄ 烷氧基、苯并吡唑基；

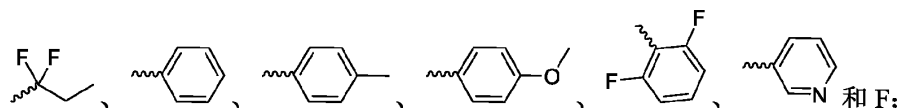
R₃ 选自：H、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、氰基、-NO₂、-OH，所述 C₁₋₆ 烷氧基被氧代(=O)、-OH、氰基或-NO₂ 取代；优选地，R₃ 为 H 或 C₆₋

10 芳基;

R_4 选自 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O 和 S, 所述 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基各自独立地被 1、2 或 3 个选自 H、卤素、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基的取代基取代; 优选地, R_4 选自卤素、二氟丙基、苯基、苄基、二氟苯基、甲基苯基、甲氧基苯基和吡啶基; 优选地, R_4 选自:



10 优选地, R_4 选自:

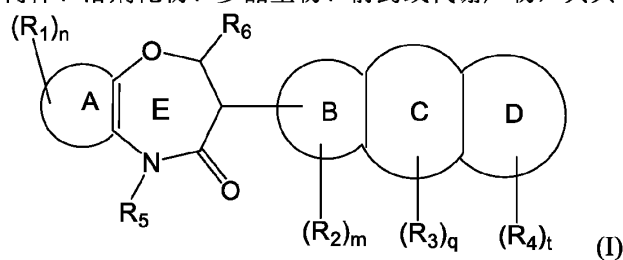


t 为 1 或 2;

R_5 选自 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 优选地, R_5 选自未取代的 C_{1-6} 烷基; 优选地, R_5 是甲基;

15 R_6 选自 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 优选地, R_6 是 H。

3. 如权利要求 1 所述的式 A 化合物, 或其药学上可接受的盐, 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物, 其具有下式 I 所示结构:



20 式 I 中:

环 A、环 B、环 C 和环 D 各自独立选自: 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P;

25 R_1 选自: H、卤素、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷

基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基螺 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立选自：H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

n、m、q 和 t 各自独立为 0、1、2 和 3 中的任一整数；

所述取代是指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-CN、未取代或被卤素或羟基取代的 C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基羰基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷氧基羰基、异羟肟酸基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基巯基、-S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)₂ 未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、未取代或卤代的 C₅₋₁₀ 芳基、未取代或卤代的 5-10 元杂芳基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基和未取代或卤代的 3-8 元杂环基，所述杂环基和杂芳基包含 1、2、3 或 4 选自下组的杂原子：N、O 和 S。

4. 如权利要求 3 所述的式 A 化合物，或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，式 I 中：

环 A 为取代或未取代的 C₆₋₁₄ 芳基或取代或未取代的 5-14 元杂芳基；环 A 为取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基或取代或未取代的 5-10 元杂芳基；优选地，环 A 为吡啶基或苯基；

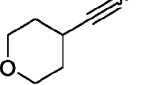
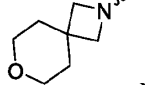
环 B 为取代或未取代的 5-14 元杂环基；环 B 为取代或未取代的 5-10 元杂环基；优选地，环 B 为哌啶基；

环 C 为取代或未取代的 5-14 元杂芳基；环 C 为取代或未取代的 5-10 元杂芳基；优选地，环 C 为吡唑基；

环 D 为取代或未取代的 5-14 元杂环基；优选地，环 D 选自吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪

基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基或氧杂氮杂环己烷；优选地，环 D 为吡咯烷基或 1,3-氧杂氮杂环己基；

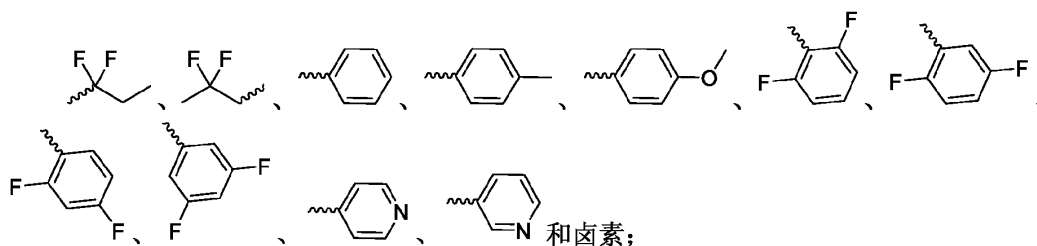
R₁ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基，所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S；优选地，R₁ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₅ 炔基、取代或未取代的 C₁₋₃ 烷氧基、氰基、取代或未取代的 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基，所述 C₂₋₅ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、和 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基被选自 C₁₋₆ 烷基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环基、羟基 C₂₋₅ 烷基的取代基取代；优选地，所述 C₂₋₅ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、和 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基被选自环丙基、吡喃基、羟异丙基的取代基取代；优选地，R₁ 选自下

10 组：H、、、、、甲氧基、氰基、氯和溴；

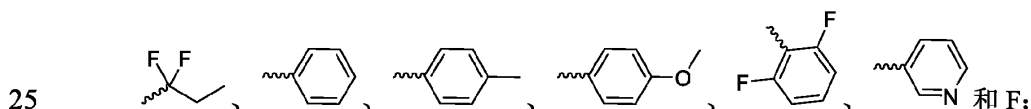
R₂ 选自 H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH，所述 C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷基各自独立地被氧代(=O)、-OH、氰基或-NO₂ 取代；优选地，R₂ 为氧代；

R₃ 选自：H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、氰基、-NO₂、-OH，所述 C₁₋₆ 烷氧基被氧代(=O)、-OH、氰基或-NO₂ 取代；优选地，R₃ 为 H；

R₄ 选自 H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O 和 S，所述 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基各自独立地被 1、2 或 3 个选自 H、卤素、-OH、C₁₋₆ 烷基、卤代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₈ 烷氧基的取代基取代；优选地，R₄ 选自卤素、二氟丙基、苯基、苄基、二氟苯基、甲苯基、甲氧基苯基和吡啶基；优选地，R₄ 选自：



优选地，R₄ 选自：

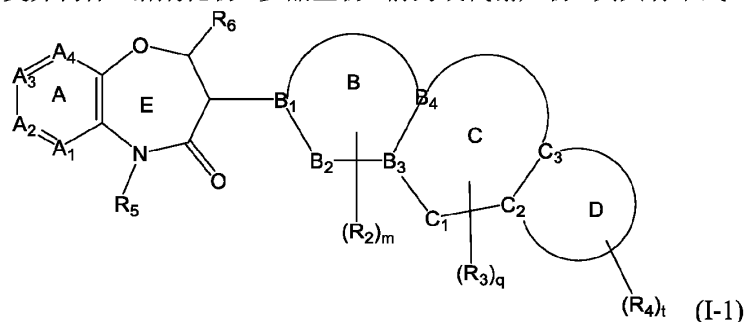


R₅ 选自 H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；优选地，R₅ 选自未取代的 C₁₋₆ 烷基；优选地，R₅ 是甲基；

R_6 选自 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；优选地， R_6 是 H；

n 、 m 、 q 和 t 各自独立为 0、1 或 2 中的任一整数；优选地， n 、 m 、 q 和 t 各自独立为 0 或 1 中的任一整数。

- 5 5. 如权利要求 3 所述的式 A 化合物，或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物，其具有下式 I-1 所示结构：



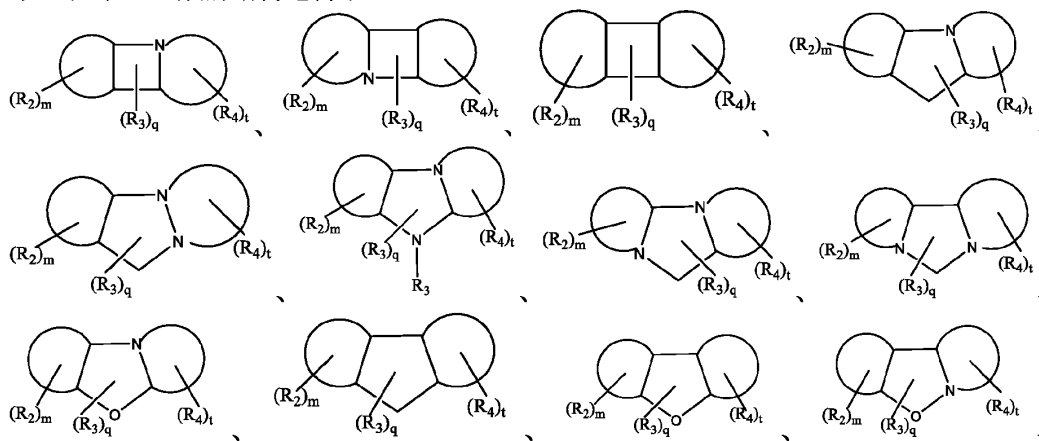
式 I-1 中：

- A_1 、 A_2 、 A_3 和 A_4 各自独立选自：CR₁ 或 N；优选地， A_1 和 A_2 各自独立选自：CR₁ 或 N； A_3 和 A_4 为 C；

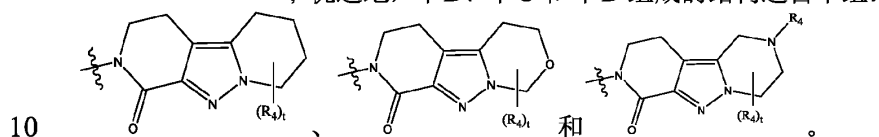
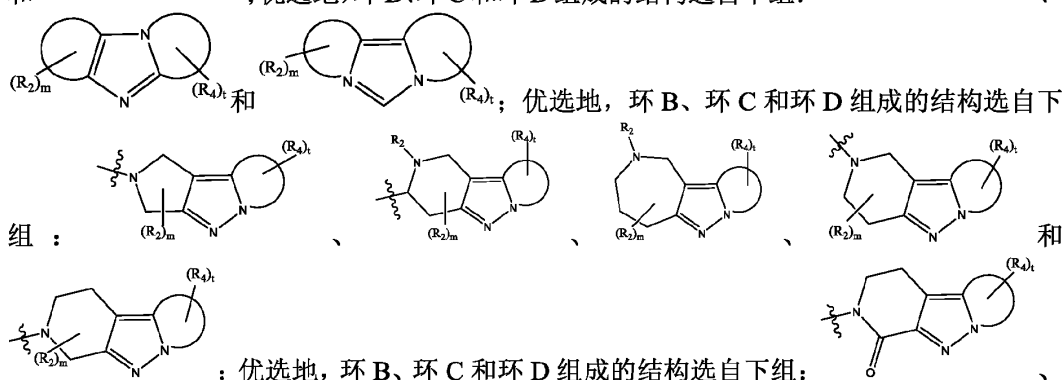
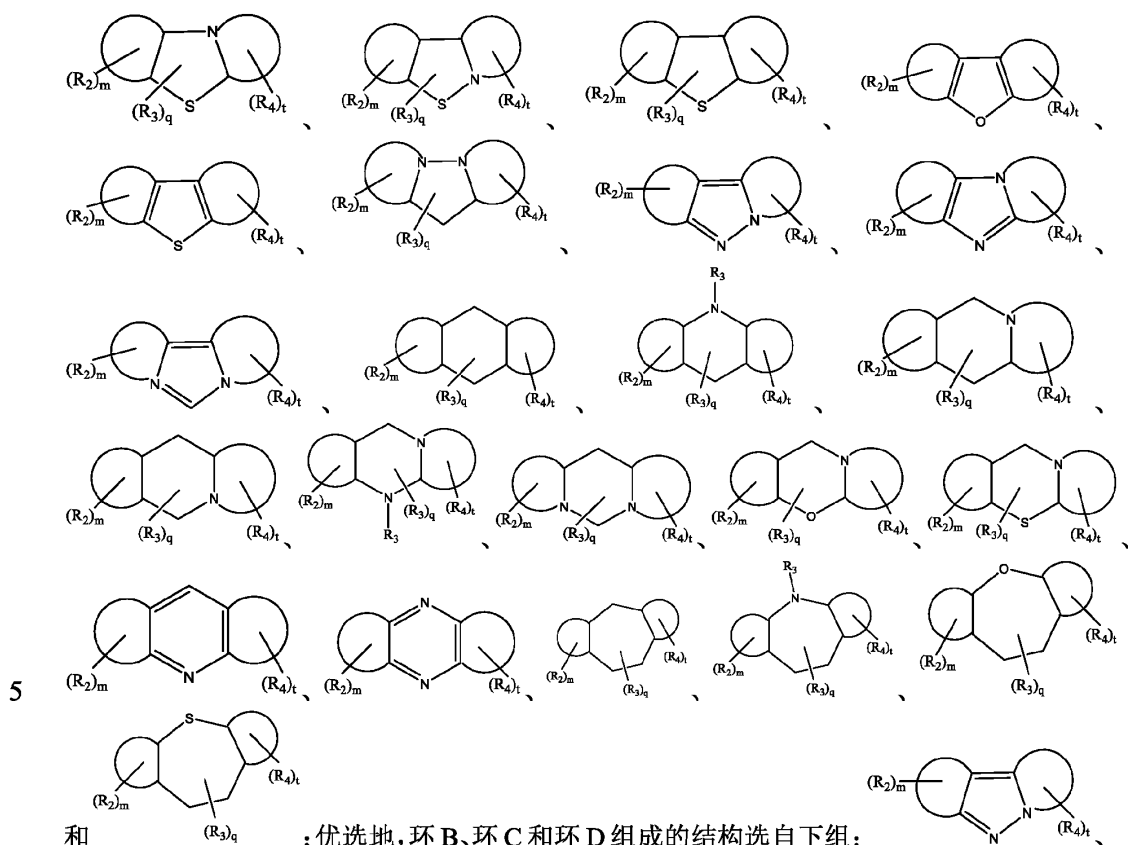
B_1 、 B_2 、 B_3 和 B_4 各自独立选自：C(R₂)_m 或 N(R₂)_m；优选地， B_1 为 N(R₂)_m；优选地， B_2 为 C(R₂)_m；优选地， B_3 为 C(R₂)_m；优选地， B_4 为 C(R₂)_m；

C_1 、 C_2 和 C_3 各自独立选自：C(R₃)_q 或 N(R₃)_q；优选地， C_1 为 N(R₃)_q；优选地， C_2 为 N(R₃)_q；优选地， C_3 为 C(R₃)_q。

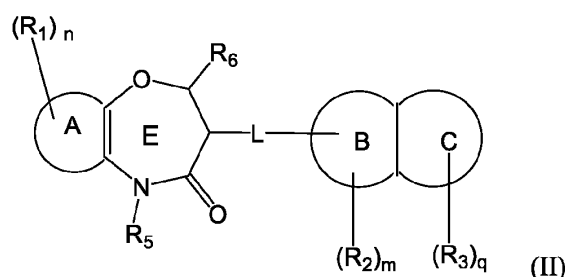
- 15 6. 如权利要求 3 或 5 所述的式 A 化合物，或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，环 B、环 C 和环 D 组成的结构选自下组：



20

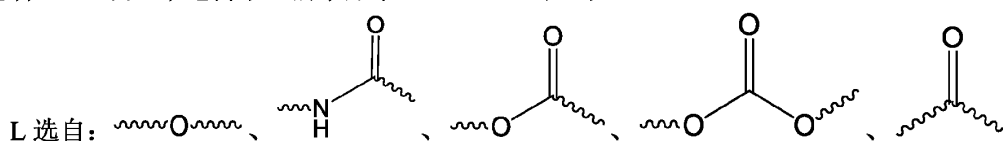


7. 如权利要求1所述的式A化合物，或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物，其具有下式II所示结构：



式 II 中:

环 A、环 B 和环 C 各自独立选自：取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；



和 C₁₋₁₀ 亚烷基:

R₁选自：H、卤素、取代或未取代的C₂₋₆炔基、取代或未取代的C₂₋₆烯基、取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₆烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的C₃₋₈环烷基、取代或未取代的3-8元杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基、取代或未取代的3-8元杂环基螺3-8元杂环基、取代或未取代的3-8元杂环基并3-8元杂环基、取代或未取代的C₃₋₈环烷基螺C₃₋₈环烷基、取代或未取代的C₃₋₈环烷基并C₃₋₈环烷基、取代或未取代的3-8元杂环基并C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的3-8元杂环基并5-10元杂芳基、取代或未取代的C₃₋₈环烷基并C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的C₃₋₈环烷基并5-10元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含1、2或3个选自下组的杂原子：N、O、S和P；

R₂、R₃、R₅ 和 R₆ 各自独立选自：H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

n、m 和 q 各自独立为 0、1、2 和 3 中的任一整数；

所述取代是指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-CN、未取代或被卤素或羟基取代的 C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基羰基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷氧基羰基、异羟肟酸基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基巯基、-S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)₂ 未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)₂N(未取

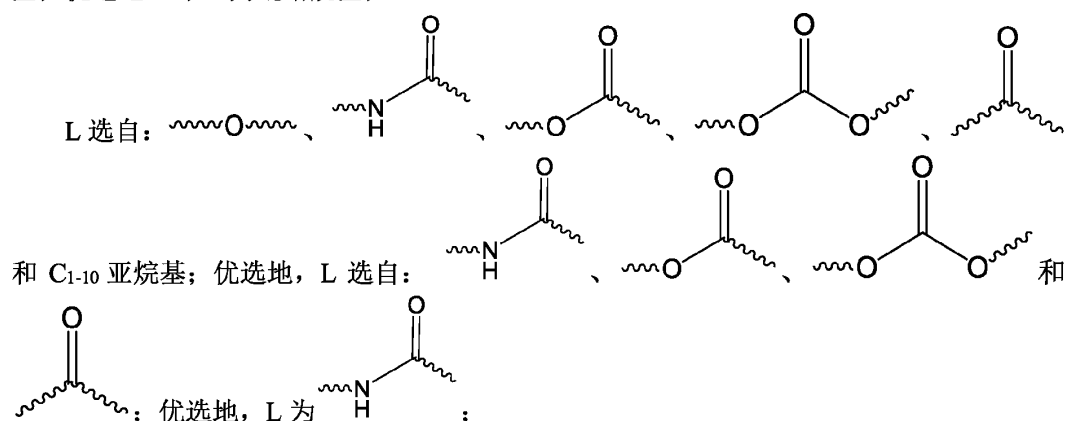
代或卤代的 C_{1-6} 烷基)₂、-S(O)N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)₂、-S(O)(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)、-N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)S(O)N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)₂、-N(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)S(O)(未取代或卤代的 C_{1-6} 烷基)、未取代或卤代的 C_{5-10} 芳基、未取代或卤代的 5-10 元杂芳基、未取代或卤代的 C_{3-8} 环烷基、未取代或卤代的 3-8 元杂环基, 所述杂环基和杂芳基包含 1、2、3 或 4 选自下组的杂原子: N、O 或 S。

8. 如权利要求 7 所述的式 A 化合物, 或其药学上可接受的盐, 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物, 其特征在于, 在式 II 中:

环 A 选自: 取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O 和 S; 优选地, 环 A 为苯基;

10 环 B 选自: 取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂芳基包含 1 或 2 个选自下组的杂原子: N、O 和 S; 优选地, 环 B 为取代或未取代的 5-10 元杂芳基; 优选地, 环 B 为吡啶基;

环 C 选自: 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基, 所述杂环基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O 和 S; 优选地, 环 C 为取代或未取代的 3-8 元杂环基; 优选地, 环 C 为吡咯烷基;



20 R_1 选自: H、卤素、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子: N、O、S 和 P; 优选地, R_1 选自: H、卤素、氰基、-NO₂、-OH; 优选地, R_1 选自: H 或卤素;

25 R_2 选自: H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、氰基、-NO₂、-OH; 优选地, R_2 选自: H、卤素、氰基、-NO₂、-OH; 优选地, R_2 为 H;

R_3 选自: H、氧代(=O)、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、

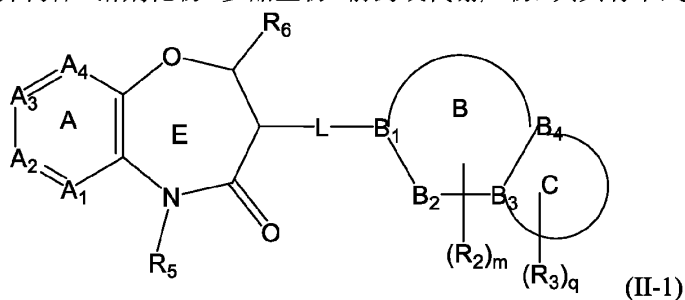
取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；优选地，R₃ 选自：H、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基；优选地，R₃ 选自：H 或 C₆₋₁₀ 芳基；

- 5 R₅ 选自 H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；优选地，R₅ 选自未取代的 C₁₋₆ 烷基；优选地，R₅ 是甲基；

R₆ 选自 H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；优选地，R₆ 是 H；

- 10 n、m 和 q 各自独立为 0、1 或 2 中的任一整数；优选地，n、m 和 q 各自独立为 0 或 1 中的任一整数。

9. 如权利要求 7 所述的式 A 化合物，或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物，其具有下式 II-1 所示结构：

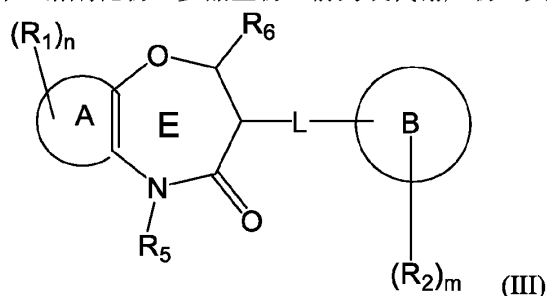


式 II-1 中：

- 15 A₁、A₂、A₃ 和 A₄ 各自独立选自：CR₁ 或 N；优选地，A₁、A₂、A₃ 和 A₄ 均为 C；

B₁、B₂、B₃ 和 B₄ 各自独立选自：C(R₂)_m 或 N(R₂)_m；优选地，B₁ 为 C(R₂)_m；优选地，B₂ 为 N(R₂)_m；优选地，B₃ 为 N(R₂)_m；优选地，B₄ 为 C(R₂)_m。

10. 如权利要求 1 所述的式 A 化合物，或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物，具有下式 III 所示结构：

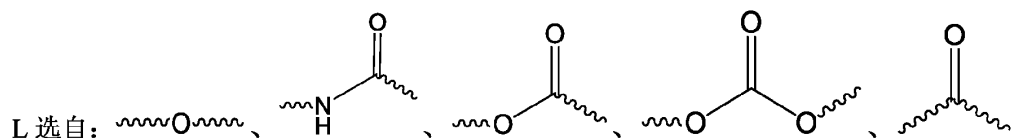


20

式 III 中：

环 A 和环 B 各自独立选自：取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含

1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；



和 C₁₋₁₀ 亚烷基；

R₁ 选自：H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基螺 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基并 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基并 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

R₂、R₅ 和 R₆ 各自独立选自：H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 3-8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂环基或杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；

n 和 m 各自独立为 0、1、2 或 3 中的任一整数；

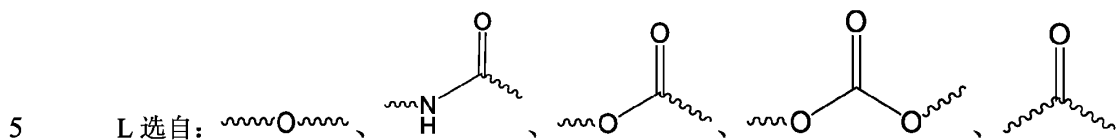
所述取代是指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-CN、未取代或被卤素或羟基取代的 C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基、未取代或卤代的 C₁₋₈ 烷氧基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基-C₁₋₈ 烷基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基羰基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷氧基羰基、异羟肟酸基、未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基巯基、-S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)₂未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)₂N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)₂、-N(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)S(O)(未取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基)、未取代或卤代的 C₅₋₁₀ 芳基、未取代或卤代的 5-10 元杂芳基、未取代或卤代的 C₃₋₈ 环烷基、未取代或卤代的 3-8 元杂环基，所述杂环基和杂芳基包含 1、2、3 或 4 选自下组的杂原子：N、O 或 S。

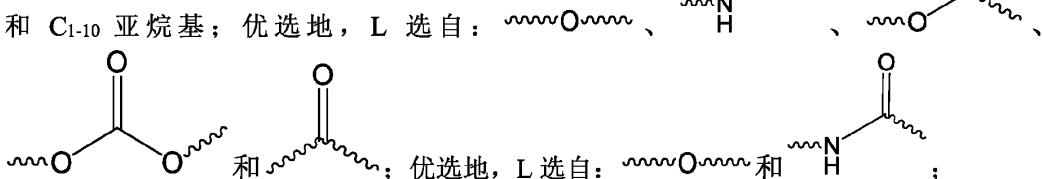
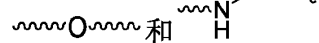
11. 如权利要求 10 所述的式 A 化合物，或其药学上可接受的盐，或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，式 III 中：

环 A 选自：取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂芳基包

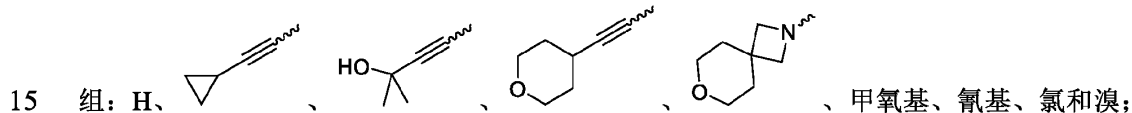
含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O 和 S；优选地，环 A 为苯基；

环 B 选自：取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基，所述杂芳基包含 1 或 2 个选自下组的杂原子：N、O 和 S；优选地，环 B 为取代或未取代的 5-10 元杂芳基；优选地，环 B 为吡啶基；



和 C₁₋₁₀ 亚烷基；优选地，L 选自：；优选地，L 选自：；

R₁ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、取代或未取代的 3-8 元杂环基螺 3-8 元杂环基，所述杂环基包含 1、
10 2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S；优选地，R₁ 选自 H、卤素、取代或未取代的 C₂₋₅ 炔基、取代或未取代的 C₁₋₃ 烷氧基、氰基、取代或未取代的 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基，所述 C₂₋₅ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、和 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基被选自 C₁₋₆ 烷基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环基、羟基 C₂₋₅ 烷基的取代基取代；优选地，所述 C₂₋₅ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、和 5-6 元杂环基螺 4-6 元杂环基被选自环丙基、吡喃基、羟异丙基的取代基取代；优选地，R₁ 选自下



R₂ 选自 H、氧代(=O)、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5-14 元杂芳基，所述杂芳基包含 1、2 或 3 个选自下组的杂原子：N、O、S 和 P；优选地，R₂ 选自 H、氧代(=O)、任选被 C₆₋₁₀ 芳基取代的 C₁₋₆ 烷氧基、
20 卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NO₂、-OH、取代或未取代的 5-10 元杂芳基；优选地，R₂ 选自 H、任选被 C₆₋₁₀ 芳基取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、5-10 元杂芳基；

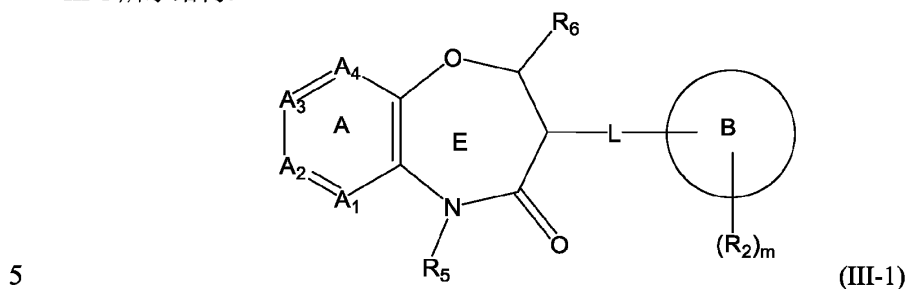
R₅ 选自 H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；优选地，R₅ 选自未取代的 C₁₋₆ 烷基；优选地，R₅ 是甲基；

R₆ 选自 H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；优选地，R₆
25 是 H；

n 和 m 各自独立为 0、1 或 2 中的任一整数；优选地，n 和 m 各自独立为 0 或 1 中的任

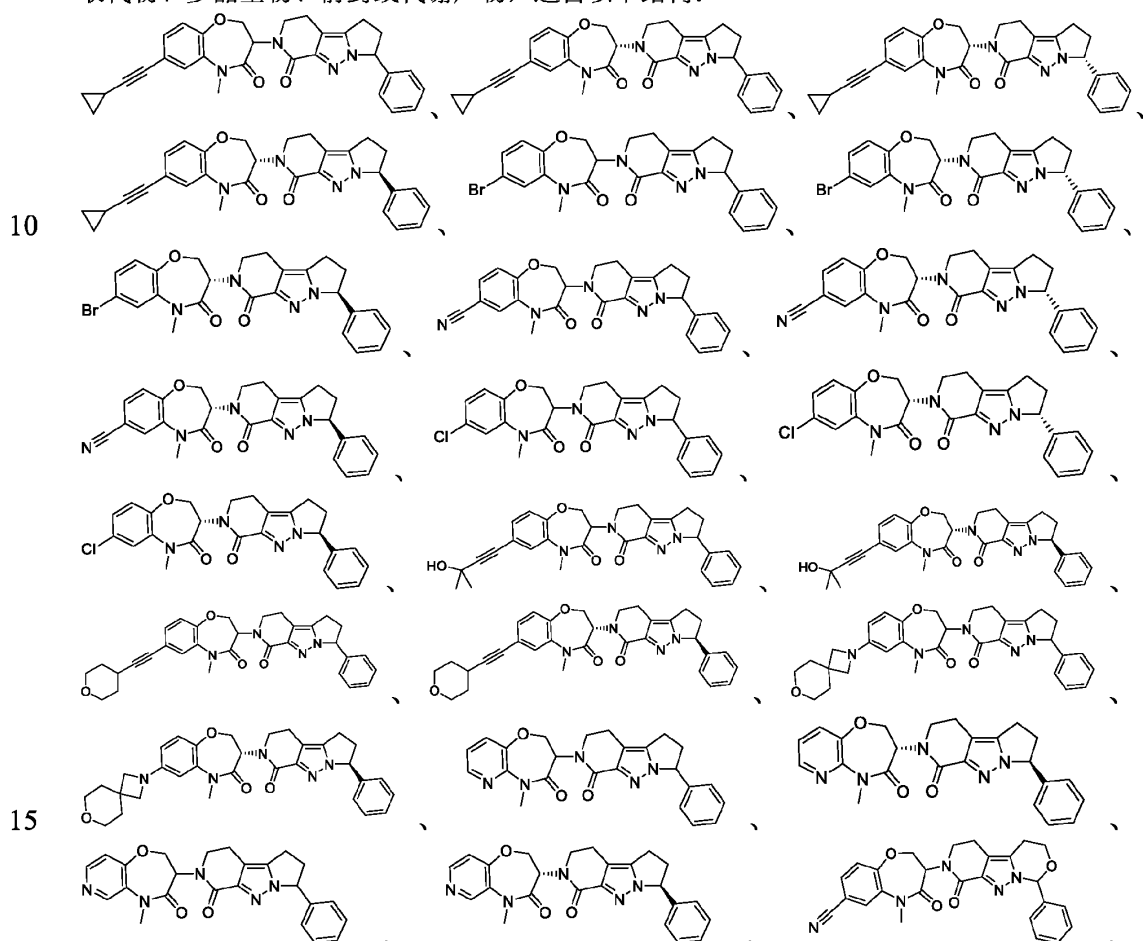
一整数。

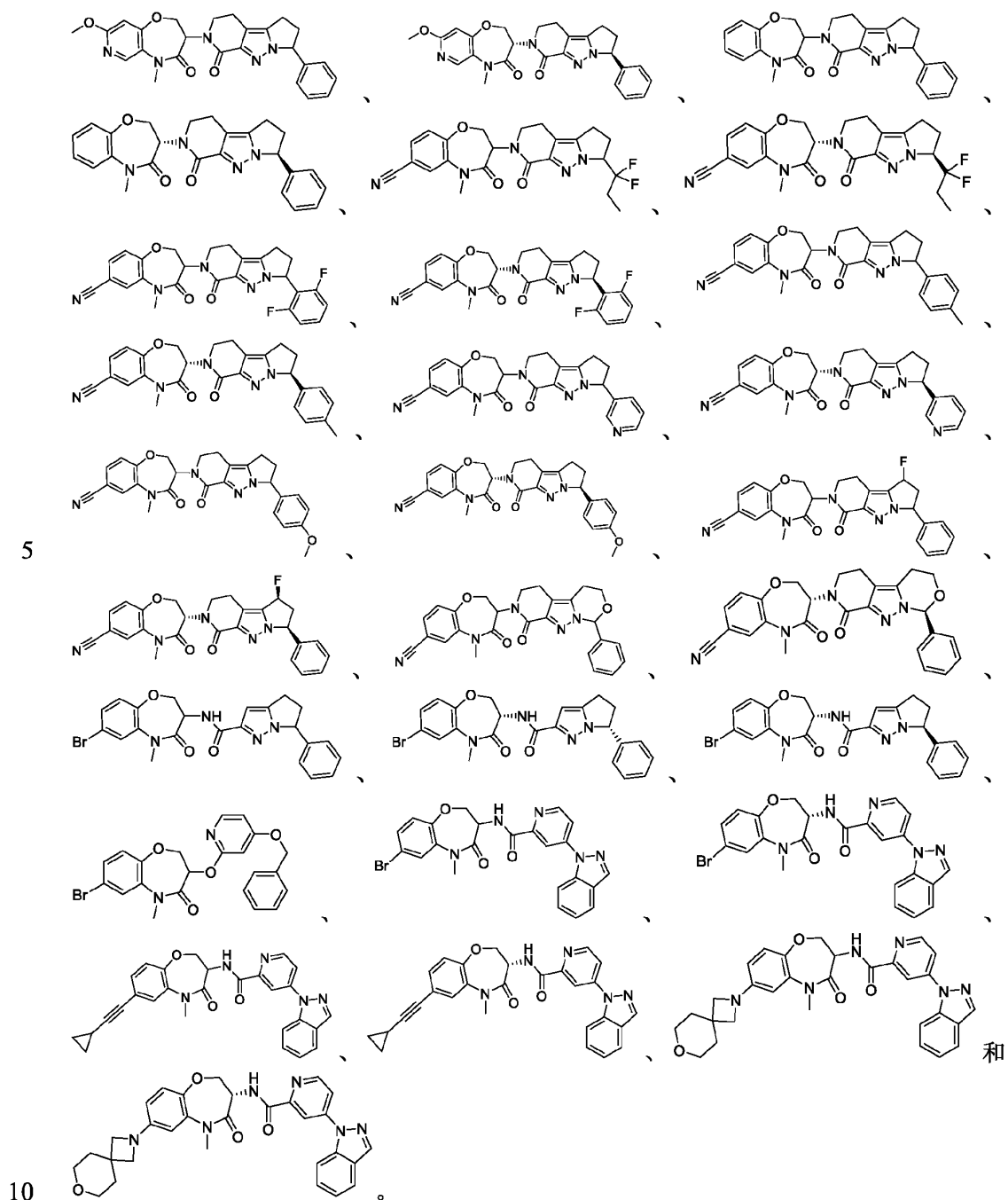
12. 如权利要求 10 所述的式 A 化合物, 或其药学上可接受的盐, 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物、前药或代谢产物, 其特征在于, 具有下式 III-1 所示结构:



式中, A₁、A₂、A₃ 和 A₄ 各自独立选自 CR₁ 或 N; 优选地, A₁、A₂、A₃ 和 A₄ 为 C。

13. 如权利要求 1 所述的式 A 化合物, 或其药学上可接受的盐, 或其溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物, 选自以下结构:





14. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括：(a)作为活性成分的如权利要求 1-13 中任一项所述的式 A 化合物，或其药学上可接受的盐，或其溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，和(b)药学上可接收的载体或赋形剂。

15 15. 如权利要求 14 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物还包括(c)第二活性成分，所述第二活性成分为 Ripk1 抑制剂。

16. 权利要求 1-13 中任一项所述的式 A 化合物, 或其药学上可接受的盐, 或其溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物在制备用于治疗或预防 Ripk1 相关的疾病的药物中的应用。

17. 如权利要求 16 所述的应用, 其特征在于, 所述 Ripk1 相关的疾病选自炎性疾病(例如克罗恩病和溃疡性结肠炎, 炎性肠病, 哮喘, 移植物抗宿主病, 慢性阻塞性肺病)、炎症性皮肤病(例如银屑病、湿疹)、自身免疫性疾病(例如格雷夫斯病, 类风湿性关节炎, 系统性红斑狼疮, 牛皮癣; 破坏性骨病, 如骨吸收疾病, 骨关节炎, 骨质疏松症, 多发性骨髓瘤相关性骨病); 增生性疾病(例如急性髓性白血病, 慢性粒细胞白血病)、血管生成障碍(如血管生成障碍、包括实体瘤、眼部新生血管和婴儿血管瘤)、感染性疾病(例如败血症, 感染性休克和志贺氏菌病); 神经退行性疾病(例如阿尔茨海默病, 帕金森病, 肌萎缩侧索硬化症, 脑缺血或由创伤性损伤引起的神经退行性疾病)、肿瘤和病毒性疾病(如转移性黑色素瘤, 卡波西氏肉瘤, 多发性骨髓瘤, 成纤维细胞瘤, 淋巴瘤瘤, HIV 感染和 CMV 视网膜炎, 艾滋病); 优选地, 所述炎症性皮肤病选自接触性湿疹、特应性湿疹、手湿疹和放射性皮炎。

18. 如权利要求 16 所述的应用, 其特征在于, 所述 Ripk1 相关的疾病选自胰腺炎(急性或慢性), 哮喘, 过敏症, 成人呼吸窘迫综合征, 慢性阻塞性肺病, 肾小球肾炎, 类风湿性关节炎, 系统性红斑狼疮, 硬皮病, 慢性甲状腺炎, 格雷夫斯病, 自身免疫性胃炎, 糖尿病, 自身免疫性溶血性贫血, 自身免疫性中性粒细胞减少症, 血小板减少症, 特应性皮炎, 慢性活动性肝炎, 重症肌无力, 肌萎缩侧索硬化症, 多发性硬化症, 炎症性肠病, 溃疡性结肠炎, 克罗恩病, 牛皮癣, 移植物抗宿主病, 内毒素引起的炎症反应, 结核, 动脉粥样硬化, 肌肉变性, 恶病质, 强直性脊柱炎, 银屑病关节炎, 瑞特综合征, 痛风, 创伤性关节炎, 风湿性关节炎, 急性滑膜炎, 胰腺 β 细胞病; 以大量中性粒细胞浸润为特征的疾病; 类风湿性脊椎炎, 痛风性关节炎和其他关节炎病症, 脑疟疾, 慢性肺部炎症, 矽肺病, 肺肉瘤病, 骨吸收疾病, 同种异体移植排斥, 感染引起的发热和肌痛, 继发于感染的恶病质, 类黄体形成, 瘢痕组织形成, 溃疡结肠炎, 发热, 流行性感冒, 骨质疏松症, 骨关节炎, 急性髓性白血病, 慢性髓性白血病, 转移性黑色素瘤, 卡波西氏肉瘤, 多发性骨髓瘤, 败血症, 感染性休克和志贺氏菌病; 阿尔茨海默病, 帕金森病, 脑缺血或创伤性损伤引起的神经退行性疾病; 血管生成障碍包括实体瘤, 眼部新生血管和婴儿血管瘤; 病毒性疾病包括急性肝炎感染(包括甲型肝炎, 乙型肝炎和丙型肝炎), 艾滋病毒感染和 CMV 视网膜炎, 艾滋病, ARC 或恶性肿瘤和疱疹; 中风, 心肌缺血, 中风心脏病发作, 器官缺血, 血管增生, 心脏和肾脏再灌注损伤, 血栓形成, 心脏肥大, 凝血酶诱导的血小板聚集, 内毒素血症和/或中毒性休克综合征, 与前列腺素内过氧化物酶合成酶-2 相关的病症和寻常型天疱疮; NASH, 炎症性疾病, 坏死性细胞死亡相关的疾病, 心力衰竭; 优选地, 所述 Ripk1 相关的疾病选自缺血再灌注损伤, 包括由中风引起的脑缺血再灌注损伤和由心肌梗塞引起的心肌缺血再灌注损伤。