

杂稠环化合物及其组合物及用途

技术领域

5 本发明属于医药领域，尤其涉及对 Abelson 蛋白(Abl1)、Abelson 相关蛋白(Abl2)和相关的嵌合蛋白质,特别是 Bcr-Abl1 的酪氨酸激酶活性及其突变具有抑制作用的化合物，还涉及包含它们的药物组合物，以及它们的制备方法和用途。

背景技术

慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)和一些成人急性淋巴白血病  
10 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)的发病机制是通过染色体易位(9;22)(q34; q11)引起的，导致 Bcr 和 Abl1 基因在费城染色体上融合成为 Bcr-Abl1 融合基因。Bcr-Abl1 融合基因翻译了 Bcr-Abl1 融合蛋白，从而使 Bcr-Abl1 酪氨酸激酶活性异常升高，产生了促进细胞增殖、抑制凋亡和减弱细胞黏附的作用。Bcr-Abl1 酪氨酸激酶抑制剂的出现彻底的改变了 CML 的治疗，其抑制 Bcr-Abl1 通路，显著降低了表达 Bcr-Abl1 的 CML 细胞的增殖。  
15 目前靶向 ATP 结合位点的治疗 CML 的特效药有结合于 DFG-out 构象的 II 型酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼(imatinib, Gleevec®)和尼洛替尼(nilotinib, Tasisign®)，以及结合于 DFG-in 构象的 I 型抑制剂达沙替尼(dasatinib, Sprycel®)和博舒替尼(bosutinib, Bosulif®)。然而持续的药物治疗都因发生 Bcr-Abl1<sup>T315I</sup> 的突变而失效。虽然 II 型的帕那替尼(ponatinib, Iclusing®)能显著地抑制 T315M 突变，但其对其他激酶发生脱靶而有不良反应。  
20 2003 年 Kuriyan 和 SupertiFurga 课题组报告，肉豆蔻酰基参与了 Abl1 激酶的自动调节，诱导 SH3-SH2-Kinase 结构发生交联，发挥负向调控 Abl1 激酶活性的关键作用，使得细胞正常增殖。但是当形成 Bcr-Abl1 融合蛋白时，Bcr 占据了 Abl1 的 N 端帽区肉豆蔻酰结合位点，无法诱导 SH3-SH2-Kinase 结构域交联，导致 Bcr-Abl1 的结构活化，致使细胞发生持续性分化增殖而恶性变。阿思尼布(asciminib, Scemblix®)是结合到 Abl1 的肉豆蔻酰口袋的变构抑制剂。阿思尼布在低纳摩尔范围内对 Bcr-Abl1 中所有催化 ATP 位点  
25 突变都具有活性，包括 T315I 突变。肉豆蔻酰结合位点的一些突变(例如 P465S, V468F, I502L, A337V, A424T)对阿思尼布产生抗性。

因此，有必要进一步研发新的 Bcr-Abl1 变构抑制剂。

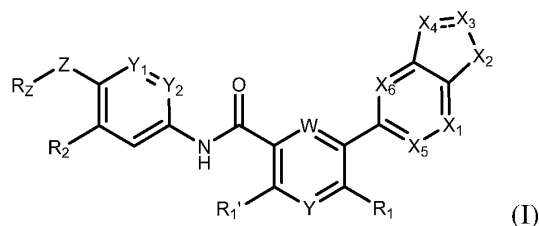
30 发明概述

本发明提供了一种新的杂稠环化合物及包含该化合物的组合物及其用途。所述化合

物对 Bcr-Abl1 及其催化 ATP 位点突变和/或其变构位点突变具有高抑制活性、低副作用和/或优良的药效学/药代动力学性质, 可用于治疗由野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病或病症。

对此, 本发明采用以下技术方案:

- 5 在一方面, 本发明提供了式(I)化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



其中,

X<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>X1</sub>;

- 10 X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub> 或 C(O);

X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>R<sub>X3'</sub>, CR<sub>X3</sub> 或 NR<sub>X3</sub>;

X<sub>4</sub> 为 CR<sub>X4</sub>R<sub>X4'</sub>, CR<sub>X4</sub>, NR<sub>X4</sub> 或 C(O);

X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>;

X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>;

- 15  $\equiv$  为单键或双键;

R<sub>X1</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 20 R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X3'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基, 或者 R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X3'</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>1-6</sub> 烷叉基; 其中上述基团任选地被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代;

R<sub>X4</sub> 和 R<sub>X4'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代;

- 25 或者, R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X4</sub> 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基, 4-10 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 R 取代;

R<sub>X5</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;



- $R_{X6}$  为 H, D 或卤素;  
 $Y$  为  $CR_Y$  或 N;  
 $R_1$  为 3-10 元杂环基, 其任选地被一个或多个  $R_b$  取代;  
 $R_Y$  为 H, D 或卤素;
- 5 或者,  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基, 4-10 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被一个或多个  $R^*$  取代;
- $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ ;  
 $W$  为  $CR_W$  或 N;  
 $R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ ;
- 10  $Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;  
 $Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;  
 $R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $R_c$  取代;  
 $Z$  为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;
- 15  $R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;  
或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;  
每个  $R_a$ 、 $R_b$  和  $R_c$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OR_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基;
- 20 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;  
每个  $R$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OR_A$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $R'$  取代;  
每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ , 氧代,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $R'$  取代;
- 25 其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $R'$  取代;
- 30

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 R'' 取代;

5 或者相邻的两个 R' 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 -CN, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

10 前提是, 当 X<sub>1</sub> 是 N, X<sub>2</sub> 是 CH<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> 是 NR<sub>X3</sub>, X<sub>4</sub> 是 C(O), 并且 X<sub>5</sub> 是 CH 时, Y 不为 N。

在另一个方面, 本发明提供了一种药物组合物, 其含有本发明化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 和药学上可接受  
15 的赋形剂, 以及任选地, 其它治疗剂。

在另一方面, 本发明提供了一种单位剂型, 其包含本发明化合物的药物组合物。

在另一个方面, 本发明提供了本发明化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 或本发明药物组合物, 或本发明单位剂型在制备用于治疗 and/或预防野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病的药物中的用途。  
20 优选地, 所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自以下一种或多种: T315I、T315M、F317L、E355G、V299L、M244V、G250E、Q252H、Y253H、E255K、E255V、H396P、H396R、H396A、A397P、P223S、K294E、M351T、F359V、E459K、P465S、V468F、I502L、A337V 和 A424T。优选地, 其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: T315I 和/或 T315M。优选地, 其中所述突变型 Bcr-Abl1  
25 激酶的突变选自以下一种或多种: P465S、V468F、I502L、A337V 和 A424T。

在另一个方面, 本发明提供了一种在受试者中治疗和/或预防野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病的方法, 所述方法包括向所述受试者给药本发明化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体, 或者本发明药物组合物, 或本发明单位剂型。优选地, 所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自以  
30 下一种或多种: T315I、T315M、F317L、E355G、V299L、M244V、G250E、Q252H、Y253H、E255K、E255V、H396P、H396R、H396A、A397P、P223S、K294E、M351T、F359V、

E459K、P465S、V468F、I502L、A337V 和 A424T。优选地，其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自：T315I 和/或 T315M。优选地，其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变为 T315I。优选地，其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自以下一种或多种：P465S、V468F、I502L、A337V 和 A424T。

- 5 在另一个方面，本发明提供了本发明化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，或本发明药物组合物，或本发明单位剂型，其用于治疗 and/或预防野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病。优选地，所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自以下一种或多种：T315I、T315M、F317L、E355G、V299L、M244V、G250E、Q252H、Y253H、E255K、E255V、H396P、H396R、H396A、A397P、
- 10 P223S、K294E、M351T、F359V、E459K、P465S、V468F、I502L、A337V 和 A424T。优选地，其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自：T315I 和/或 T315M。优选地，其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变为 T315I。优选地，其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自以下一种或多种：P465S、V468F、I502L、A337V 和 A424T。

- 在更具体的方面，本发明所述的野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自：
- 15 白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤、神经退行性疾病、实体瘤、免疫性疾病或纤维化。在更具体的方面，本发明所述的野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自急性淋巴细胞白血病、急性髓系细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、慢性淋巴细胞淋巴瘤、慢性髓系白血病、慢性粒单核细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、急性未分化型白血病、间变性大细胞淋巴瘤、前淋巴细胞性白血病、青少年粒-单核细胞白血病、
- 20 成人 T 细胞白血病、具有三系骨髓增生异常病症急性髓系白血病、混合谱系白血病、骨髓增生异常综合征、肌萎缩侧索硬化、帕金森病或阿尔茨海默病。

在更具体的方面，本发明所述的野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节是急性淋巴细胞白血病或慢性髓系白血病。

- 由随后的具体实施方式、实施例和权利要求，本发明的其他目的和优点将对于本领域技术人员显而易见。
- 25

## 定义

### 化学定义

下面更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。

- 30 当列出数值范围时，既定包括每个值和在该范围内的子范围。例如“C<sub>1-6</sub> 烷基”包括 C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-5</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-5</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>2-3</sub>、C<sub>3-6</sub>、

C<sub>3-5</sub>、C<sub>3-4</sub>、C<sub>4-6</sub>、C<sub>4-5</sub>和C<sub>5-6</sub>烷基。

“C<sub>1-6</sub>烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基团，本文也称为“低级烷基”。在一些实施方案中，C<sub>1-4</sub>烷基和C<sub>1-3</sub>烷基是特别优选的。所述烷基的实例包括但不限于：甲基(C<sub>1</sub>)、乙基(C<sub>2</sub>)、正丙基(C<sub>3</sub>)、异丙基(C<sub>3</sub>)、正丁基(C<sub>4</sub>)、叔丁基(C<sub>4</sub>)、仲丁基(C<sub>4</sub>)、异丁基(C<sub>4</sub>)、正戊基(C<sub>5</sub>)、3-戊基(C<sub>5</sub>)、戊基(C<sub>5</sub>)、新戊基(C<sub>5</sub>)、3-甲基-2-丁基(C<sub>5</sub>)、叔戊基(C<sub>5</sub>)和正己基(C<sub>6</sub>)。不论烷基前是否修饰有“取代的”，烷基的每个独立地任选被取代，例如，1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基，适当的取代基如下定义。

“C<sub>1-6</sub>烷叉基”是指=CRR，其中R为H或C<sub>1-5</sub>烷基。

“C<sub>2-6</sub>烯基”是指具有2至6个碳原子和一个或多个碳-碳双键(例如，1、2或3个碳-碳双键)的直链或支链烃基团。一个或多个碳-碳双键可以在内部(例如，在2-丁烯基中)或端部(例如，在1-丁烯基中)。在一些实施方案中，C<sub>2-4</sub>烯基是特别优选的。所述烯基的实例包括但不限于：乙烯基(C<sub>2</sub>)、1-丙烯基(C<sub>3</sub>)、2-丙烯基(C<sub>3</sub>)、1-丁烯基(C<sub>4</sub>)、2-丁烯基(C<sub>4</sub>)、丁二烯基(C<sub>4</sub>)、戊烯基(C<sub>5</sub>)、戊二烯基(C<sub>5</sub>)、己烯基(C<sub>6</sub>)，等等。不论烯基前是否修饰有“取代的”，烯基的每个独立地任选被取代，例如，1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基，适当的取代基如下定义。

“C<sub>2-6</sub>炔基”是指具有2至6个碳原子、一个或多个碳-碳叁键(例如，1、2或3个碳-碳叁键)以及任选一个或多个碳-碳双键(例如，1、2或3个碳-碳双键)的直链或支链烃基团。在一些实施方案中，C<sub>2-4</sub>炔基是特别优选的。在一些实施方案中，炔基不含有任何双键。一个或多个碳叁键可以在内部(例如，在2-丁炔基中)或端部(例如，在1-丁炔基中)。所述炔基的实例包括但不限于：乙炔基(C<sub>2</sub>)、1-丙炔基(C<sub>3</sub>)、2-丙炔基(C<sub>3</sub>)、1-丁炔基(C<sub>4</sub>)、2-丁炔基(C<sub>4</sub>)、戊炔基(C<sub>5</sub>)、己炔基(C<sub>6</sub>)，等等。不论炔基前是否修饰有“取代的”，炔基的每个独立地任选被取代，例如，1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基，适当的取代基如下定义。

“C<sub>1-6</sub>烷氧基”是指基团-OR，其中，R为取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基。在一些实施方案中，C<sub>1-4</sub>烷氧基和C<sub>1-3</sub>烷氧基是特别优选的。具体的所述烷氧基包括但不限于：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、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。

“卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。在一些实施方案中，卤素基团是F、Cl或Br。在一些实施方案中，卤素基团是F或Cl。在一些实施方案中，卤素基团是F。

因此，“C<sub>1-6</sub>卤代烷基”和“C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基”是指上述“C<sub>1-6</sub>烷基”和“C<sub>1-6</sub>烷氧基”，其

被一个或多个卤素基团取代。在一些实施方案中，C<sub>1-4</sub> 卤代烷基是特别优选的，更优选 C<sub>1-3</sub> 卤代烷基和 C<sub>1-2</sub> 卤代烷基。在一些实施方案中，C<sub>1-4</sub> 卤代烷氧基是特别优选的，更优选 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基和 C<sub>1-2</sub> 卤代烷氧基。示例性的所述卤代烷基包括但不限于：-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CHFCH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CHCl<sub>2</sub>、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基，等等。示例性的所述卤代烷氧基包括但不限于：-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>，等等。

“C<sub>1-6</sub> 亚烷基”和“C<sub>1-6</sub> 卤代亚烷基”是指除去 C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基的另一个氢而形成的二价基团，并且可以是取代或未取代的。在一些实施方案中，C<sub>1-4</sub> 亚烷基、C<sub>2-4</sub> 亚烷基和 C<sub>1-2</sub> 亚烷基是优选的。在一些实施方案中，C<sub>1-4</sub> 卤代亚烷基、C<sub>2-4</sub> 卤代亚烷基和 C<sub>1-2</sub> 卤代亚烷基是优选的。未取代的所述亚烷基包括但不限于：亚甲基(-CH<sub>2</sub>-)、亚乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、亚丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、亚丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、亚戊基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、亚己基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)，等等。示例性的取代的所述亚烷基，例如，被一个或多个烷基(甲基)取代的所述亚烷基，包括但不限于：取代的亚甲基(-CH(CH<sub>3</sub>)-)、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、取代的亚乙基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-)、取代的亚丙基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-)，等等。

“C<sub>3-10</sub> 环烷基”是指具有 3 至 10 个环碳原子和零个杂原子的非芳香环烷基团。在一些实施方案中，C<sub>3-8</sub> 环烷基是优选的，C<sub>3-6</sub> 环烷基是特别优选的，更优选 C<sub>5-6</sub> 环烷基。环烷基还包括其中上述环烷基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系，其中连接点在环烷基环上，且在这样的情况下，碳的数目继续表示环烷基体系中的碳的数目。示例性的所述环烷基包括但不限于：环丙基(C<sub>3</sub>)、环丙烯基(C<sub>3</sub>)、环丁基(C<sub>4</sub>)、环丁烯基(C<sub>4</sub>)、环戊基(C<sub>5</sub>)、环戊烯基(C<sub>5</sub>)、环己基(C<sub>6</sub>)、环己烯基(C<sub>6</sub>)、环己二烯基(C<sub>6</sub>)、环庚基(C<sub>7</sub>)、环庚烯基(C<sub>7</sub>)、环庚二烯基(C<sub>7</sub>)、环庚三烯基(C<sub>7</sub>)、环辛基(C<sub>8</sub>)、环辛烯基(C<sub>8</sub>)、二环[2.2.1]庚基(C<sub>7</sub>)、二环[2.2.2]辛基(C<sub>8</sub>)、环壬基(C<sub>9</sub>)、环壬烯基(C<sub>9</sub>)、环癸基(C<sub>10</sub>)、环癸烯基(C<sub>10</sub>)、八氢-1H-茚基(C<sub>9</sub>)、十氢萘基(C<sub>10</sub>)、螺[4.5]癸基(C<sub>10</sub>)，等等。不论环烷基前是否修饰有“取代的”，环烷基的每个独立地任选被取代，例如，1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基，适当的取代基如下定义。

“3-10 元杂环基”或是指具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子的 3 至 10 元非芳香环系的基团，其中，每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅。在包含一个或多个氮原子的杂环基中，只要化合价允许，连接点可为碳或氮原子。在一些实施方案中，4-10 元杂环基是优选的，其为具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子的 4 至 10 元非芳香环系；在一

些实施方案中, 3-7 元杂环基是优选的, 其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 3 至 7 元非芳香环系; 在一些实施方案中, 3-6 元杂环基是特别优选的, 其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 3 至 6 元非芳香环系; 更优选 5-6 元杂环基, 其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 5 至 6 元非芳香环系。杂环基还包括其中上述杂环基环与一个或多个环烷基、芳基或杂芳基稠合的环体系, 其中连接点在杂环基环上; 且在这样的情况下, 环成员的数目继续表示在杂环基环体系中环成员的数目。不论杂环基前是否修饰有“取代的”, 杂环基的每个独立地任选被取代, 例如, 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基, 适当的取代基如下定义。

示例性的包含一个杂原子的 3 元杂环基包括但不限于: 氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基(thiorenlyl)。示例性的含有一个杂原子的 4 元杂环基包括但不限于: 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有一个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于: 四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于: 二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基(disulfuranyl)和噻唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于: 三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的包含一个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于: 哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己烷基(thianlyl)。示例性的包含两个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于: 哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二噁烷基。示例性的包含三个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于: 六氢三嗪基(triazinanyl)。示例性的含有一个杂原子的 7 元杂环基包括但不限于: 氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的包含一个杂原子的 8 元杂环基包括但不限于: 氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。示例性的与 C<sub>6</sub> 芳基环稠合的 5 元杂环基(在本文中也称作 5,6-双环杂环基)包括但不限于: 二氢吲哚基、异二氢吲哚基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噻唑啉酮基, 等等。示例性的与 C<sub>6</sub> 芳基环稠合的 6 元杂环基(本文还指的是 6,6-双环杂环基)包括但不限于: 四氢喹啉基、四氢异喹啉基, 等等。

“C<sub>6-14</sub> 芳基”是指具有 6-14 个环碳原子和零个杂原子的单环或多环的(例如, 双环或三环)4n+2 芳族环体系(例如, 具有以环状排列共享的 6、10 或 14 个  $\pi$  电子)的基团。在一些实施方案中, 芳基具有六个环碳原子(“C<sub>6</sub> 芳基”; 例如, 苯基)。在一些实施方案中, 芳基具有十个环碳原子(“C<sub>10</sub> 芳基”; 例如, 萘基, 例如, 1-萘基和 2-萘基)。在一些实施方案中, 芳基具有十四个环碳原子(“C<sub>14</sub> 芳基”; 例如, 蒽基)。在一些实施方案中, C<sub>6-10</sub> 芳基是特别优选的, 更优选 C<sub>6</sub> 芳基。芳基还包括其中上述芳基环与一个或多个环烷基或杂

环基稠合的环系统，而且连接点在所述芳基环上，在这种情况下，碳原子的数目继续表示所述芳基环系统中的碳原子数目。不论芳基前是否修饰有“取代的”，芳基的每个独立地任选被取代，例如，1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基，适当的取代基如下定义。

- 5 “5-10元杂芳基”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元单环或双环的 $4n+2$ 芳族环体系(例如，具有以环状排列共享的6或10个 $\pi$ 电子)的基团，其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中，只要化合价允许，连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统在一个或两个环中可以包括一个或多个杂原子。杂芳基还包括其中上述杂芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统，而且连接点在
- 10 所述杂芳基环上，在这种情况下，碳原子的数目继续表示所述杂芳基环系统中的碳原子数目。在一些实施方案中，5-6元杂芳基是特别优选的，其为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元单环或双环的 $4n+2$ 芳族环体系。在一些实施方案中，5元杂芳基是特别优选的，其为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5元单环或双环的 $4n+2$ 芳族环体系。不论杂芳基前是否修饰有“取代的”，杂芳基的每个独立地任选被取代，例如，1至5个取代基、
- 15 1至3个取代基或1个取代基，适当的取代基如下定义。

- 示例性的含有一个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的含有两个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有三个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的含有四个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：四唑基。
- 20 示例性的含有一个杂原子的6元杂芳基包括但不限于：吡啶基。示例性的含有两个杂原子的6元杂芳基包括但不限于：哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有三个或四个杂原子的6元杂芳基分别包括但不限于：三嗪基和四嗪基。示例性的含有一个杂原子的7元杂芳基包括但不限于：氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性的5,6-双环杂芳基包括但不限于：吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、茚嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-双环杂芳基包括但不限于：萘啶基、喹啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。
- 25 示例性的碳原子上的取代基包括但不限于：卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、

- 30  $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、

- NR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>aa</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-S(=O)R<sup>aa</sup>、-OS(=O)R<sup>aa</sup>、-Si(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>、-C(=S)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>aa</sup>、-C(=S)SR<sup>aa</sup>、-SC(=S)SR<sup>aa</sup>、-SC(=O)SR<sup>aa</sup>、-OC(=O)SR<sup>aa</sup>、-SC(=O)OR<sup>aa</sup>、-SC(=O)R<sup>aa</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-OP(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>P(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-P(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>、-OP(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-OP(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>、-B(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-B(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-BR<sup>aa</sup>(OR<sup>cc</sup>)、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R<sup>dd</sup>基团取代；

或者在碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、=NNR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>、=NNR<sup>bb</sup>C(=O)OR<sup>aa</sup>、=NNR<sup>bb</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、=NR<sup>bb</sup>或=NOR<sup>cc</sup>取代；

- R<sup>aa</sup>的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个R<sup>aa</sup>基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R<sup>dd</sup>基团取代；

- R<sup>bb</sup>的每个独立地选自：氢、-OH、-OR<sup>aa</sup>、-N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>、-SOR<sup>aa</sup>、-C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>cc</sup>、-C(=S)SR<sup>cc</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个R<sup>bb</sup>基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R<sup>dd</sup>基团取代；

R<sup>cc</sup>的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个R<sup>cc</sup>基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R<sup>dd</sup>基团取代；

- R<sup>dd</sup>的每个独立地选自：卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OR<sup>ee</sup>、-ON(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>ff</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OR<sup>ee</sup>)R<sup>ff</sup>、-SH、-SR<sup>ee</sup>、-SSR<sup>ee</sup>、-C(=O)R<sup>ee</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-OC(=O)R<sup>ee</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>C(=O)R<sup>ee</sup>、-NR<sup>ff</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-NR<sup>ff</sup>C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)R<sup>ee</sup>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>、-C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>ee</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-S(=O)R<sup>ee</sup>、-Si(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>、-C(=S)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>ee</sup>、-C(=S)SR<sup>ee</sup>、-SC(=S)SR<sup>ee</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-P(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、烷



基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个  $R^{eg}$  基团取代，或者两个偕  $R^{dd}$  取代基可结合以形成=O 或=S；

5  $R^{ee}$  的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、芳基、杂环基和杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个  $R^{eg}$  基团取代；

$R^{ff}$  的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个  $R^{ff}$  基团结合形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个  $R^{eg}$  基团取代；

10  $R^{gg}$  的每个独立地是：卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-ON(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)<sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OC<sub>1-6</sub>烷基)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(OH)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC<sub>1-6</sub>烷基、-SS(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OC(=O)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)C(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHC(=O)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=NH)O(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=NH)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=NH)OC<sub>1-6</sub>烷基、-C(=NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(=NH)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、-OC(=NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OC(NH)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(NH)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-SO<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>烷基、-OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-SOC<sub>1-6</sub>烷基、-Si(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub>、-OSi(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub>、-C(=S)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C(=S)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、C(=S)NH<sub>2</sub>、-C(=O)S(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=S)SC<sub>1-6</sub>烷基、-SC(=S)SC<sub>1-6</sub>烷基、-P(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-P(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OC<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>碳环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>杂环基、C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂芳基；或者两个偕  $R^{gg}$  取代基可结合形成=O 或=S；

25 其中，X<sup>-</sup>为反离子。

示例性的氮原子上取代基包括但不限于：氢、-OH、-OR<sup>aa</sup>、-N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>、-SOR<sup>aa</sup>、-C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>cc</sup>、-C(=S)SR<sup>cc</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者连接至氮原子的两个 R<sup>cc</sup> 基团结合形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或

5 个  $R^{dd}$  基团取代, 且其中  $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$  和  $R^{dd}$  如上所述。

“氘代”或“D”指化合物或基团中的一个或多个氢被氘所取代; 氘代可以是一取代、二取代、多取代或全取代。术语“一个或多个氘代的”与“一次或多次氘代”可互换使用。

“非氘代的化合物”是指含氘原子比例不高于天然氘同位素含量(0.015%) 的化合物。

- 5 氘在氘代位置的氘同位素含量至少是大于天然氘同位素含量 0.015%, 较佳地大于 30%, 更佳地大于 50%, 更佳地大于 75%, 更佳地大于 95%, 更佳地大于 99%。

- 术语“药学上可接受的盐”是指, 在可靠的医学判断范围内, 适合与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、变态反应等等, 并且与合理的益处/危险比例相称的那些盐。药学上可接受的盐在本领域是众所周知的。例如, Berge 等人在 J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19 中详细描述的药理学上可接受的盐。本发明化合物的药理学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和无机和有机碱的盐。药理学上可接受的无毒的酸加成盐的实例是与无机酸形成的盐, 例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸, 或与有机酸形成的盐, 例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、枸橼酸、琥珀酸或丙二酸。也包括使用本领域常规方法形成的盐, 例如, 离子交换方法。其它药理学上可接受的盐包括: 己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐, 等等。衍生自合适的碱的药理学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和  $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$  盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁盐, 等等。如果合适的话, 其它的药理学上可接受的盐包括与反离子形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子, 反离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。
- 15 海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐, 等等。衍生自合适的碱的药理学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和  $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$  盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁盐, 等等。如果合适的话, 其它的药理学上可接受的盐包括与反离子形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子, 反离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。
- 20 棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐, 等等。衍生自合适的碱的药理学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和  $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$  盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁盐, 等等。如果合适的话, 其它的药理学上可接受的盐包括与反离子形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子, 反离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。
- 25 棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐, 等等。衍生自合适的碱的药理学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和  $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$  盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁盐, 等等。如果合适的话, 其它的药理学上可接受的盐包括与反离子形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子, 反离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

- 30 给药的“受试者”包括但不限于: 人(即, 任何年龄组的男性或女性, 例如, 儿科受试者(例如, 婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如, 年轻的成人、中年的成人或年长的成人))和/或非人的动物, 例如, 哺乳动物, 例如, 灵长类(例如, 食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在一些实施方案中, 受试者是人。在一些实施方案中, 受试者是非人动物。本文可互换使用术语“人”、“患者”和“受试者”。

“疾病”、“障碍”和“病症”在本文中可互换地使用。

除非另作说明，否则，本文使用的术语“治疗”包括受试者患有具体疾病、障碍或病症时所发生的作用，它降低疾病、障碍或病症的严重程度，或延迟或减缓疾病、障碍或病症的发展(“治疗性治疗”)，还包括受试者开始患有具体疾病、障碍或病症之前发生的作用(“预防性治疗”)。

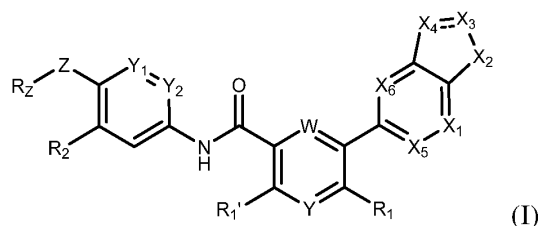
“组合”以及相关术语是指同时或依次给药本发明的治疗剂。例如，本发明化合物可以与另一治疗剂以分开的单位剂型同时或依次给药，或与另一治疗剂一起呈单一单位剂型同时给药。

## 10 具体实施方式

### 化合物

本文中，“本发明化合物”指的是以下的式(I)化合物(包括各式的子集)，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



其中，

X<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>X1</sub>;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub> 或 C(O);

20 X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>R<sub>X3'</sub>, CR<sub>X3</sub> 或 NR<sub>X3</sub>;

X<sub>4</sub> 为 CR<sub>X4</sub>R<sub>X4'</sub>, CR<sub>X4</sub>, NR<sub>X4</sub> 或 C(O);

X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>;

X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>;

==== 为单键或双键;

25 R<sub>X1</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基, 或者  $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{1-6}$  烷叉基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $R_a$  取代;

$R_{X4}$  和  $R_{X4'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $R_a$  取代;

或者,  $R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基, 4-10 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 R 取代;

$R_{X5}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

10  $R_{X6}$  为 H, D 或卤素;

$Y$  为  $CR_Y$  或 N;

$R_1$  为 3-10 元杂环基, 其任选地被一个或多个  $R_b$  取代;

$R_Y$  为 H, D 或卤素;

或者,  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基, 4-10 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被一个或多个  $R^*$  取代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ ;

$W$  为  $CR_W$  或 N;

$R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ ;

$Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;

20  $Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;

$R_{Y1}$ ,  $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $R_c$  取代;

$Z$  为化学键、O 或  $S(O)_{0.2}$ ;

$R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;

每个  $R_a$ ,  $R_b$  和  $R_c$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OR_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

30 每个 R 独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OR_A$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳

基；其中上述基团任选地被一个或多个 R' 取代；

每个 R\* 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, 氧代, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基；其中

5 上述基团任选地被一个或多个 R' 取代；

其中每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被一个或多个 R' 取代；

10 每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被一个或多个 R'' 取代；

或者相邻的两个 R' 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被一个或多个 -CN, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-</sub>

15 6 卤代烷氧基取代；其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代；

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代；

20 前提是, 当 X<sub>1</sub> 是 N, X<sub>2</sub> 是 CH<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> 是 NR<sub>X3</sub>, X<sub>4</sub> 是 C(O), 并且 X<sub>5</sub> 是 CH 时, Y 不为 N。

X<sub>1</sub>-X<sub>6</sub>, R<sub>a</sub>, R, R<sub>A</sub>-R<sub>C</sub> 和 P<sub>1</sub>-P<sub>4</sub>

在一个实施方案中, X<sub>1</sub> 为 N；在另一个实施方案中, X<sub>1</sub> 为 CR<sub>X1</sub>。

25 在一个具体实施方案中, X<sub>1</sub> 为 CR<sub>X1</sub>, 并且其中 R<sub>X1</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个具体实施方案中, X<sub>1</sub> 为 CR<sub>X1</sub>, 并且其中 R<sub>X1</sub> 为 H, D 或卤素。在一个具体实施方案中, X<sub>1</sub> 为 CR<sub>X1</sub>, 并且其中 R<sub>X1</sub> 为 H, D 或 F。在一个具体实施方案中, X<sub>1</sub> 为 CR<sub>X1</sub>, 并且其中 R<sub>X1</sub> 为 H 或 D。

在一个实施方案中, X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub>；在另一个实施方案中, X<sub>2</sub> 为 C(O)。

30 在一个具体实施方案中, X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub>, 并且其中 R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被

一个或多个 D 取代，直至完全氘代。在另一个具体实施方案中， $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ，并且其中  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H，D，卤素，-OH， $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。在另一个具体实施方案中， $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ，并且其中  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H，D，卤素，-OH， $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。在另一个具体实施方案中， $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ，并且其中  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H，D，卤素或 -OH。在另一个具体实施方案中， $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ，并且其中  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H，D，-F 或 -OH。

在一个实施方案中， $X_3$  为  $CR_{X3}R_{X3'}$ ；在另一个实施方案中， $X_3$  为  $CR_{X3}$ ；在另一个实施方案中， $X_3$  为  $NR_{X3}$ 。

- 10 在一个具体实施方案中， $X_3$  为  $CR_{X3}R_{X3'}$ ，并且其中  $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  独立地为 H，D，卤素， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  卤代烷基， $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基，或者  $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{1-6}$  烷基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1，2，3，4，5 或 6 个） $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中， $X_3$  为  $CR_{X3}R_{X3'}$ ，并且其中  $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  独立地为 H，D，卤素， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  卤代烷基， $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1，2，3，4，5 或 6 个） $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中， $X_3$  为  $CR_{X3}R_{X3'}$ ，并且其中  $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  独立地为 H，D，卤素， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1，2，3，4，5 或 6 个） $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中， $X_3$  为  $CR_{X3}R_{X3'}$ ，并且其中  $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  独立地为 H，D，卤素， $C_{1-3}$  烷基， $C_{1-3}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1，2，3，4，5 或 6 个） $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中， $X_3$  为  $CR_{X3}R_{X3'}$ ，并且其中  $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  独立地为 H，D，卤素， $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  卤代烷基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1，2，3，4，5 或 6 个） $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中， $X_3$  为  $CR_{X3}R_{X3'}$ ，并且其中  $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  独立地为 H，D 或 F。在另一个具体实施方案中， $X_3$  为  $CR_{X3}R_{X3'}$ ，并且其中  $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  独立地为 H 或 D。
- 25 在一个具体实施方案中， $X_3$  为  $CR_{X3}$ ，并且其中  $R_{X3}$  为 H，D，卤素， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  卤代烷基， $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1，2，3，4，5 或 6 个） $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中， $X_3$  为  $CR_{X3}$ ，并且其中  $R_{X3}$  为 H，D，卤素， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1，2，3，4，5 或 6 个） $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中， $X_3$  为  $CR_{X3}$ ，并且其中  $R_{X3}$  为 H，D，卤素， $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1，2，3，4，5 或 6 个） $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中， $X_3$  为  $CR_{X3}$ ，并且其中  $R_{X3}$  为 H，D，
- 30

卤素,  $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中,  $X_3$  为  $CR_{X3}$ , 并且其中  $R_{X3}$  为 H, D 或卤素。另一个具体实施方案中,  $X_3$  为  $CR_{X3}$ , 并且其中  $R_{X3}$  为 H, D 或 F。另一个具体实施方案中,  $X_3$  为  $CR_{X3}$ , 并且其中  $R_{X3}$  为 H 或 D。

- 5 在一个具体实施方案中,  $X_3$  为  $NR_{X3}$ , 并且其中  $R_{X3}$  为 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中,  $X_3$  为  $NR_{X3}$ , 并且其中  $R_{X3}$  为 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中,  $X_3$  为  $NR_{X3}$ , 并且其中  $R_{X3}$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中,  $X_3$  为  $NR_{X3}$ , 并且其中  $R_{X3}$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个具体实施方案中,  $X_3$  为  $NR_{X3}$ , 并且其中  $R_{X3}$  为  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个具体实施方案中,  $X_3$  为  $NR_{X3}$ , 并且其中  $R_{X3}$  为 H,  $CH_3$ ,  $CD_3$  或环丙烷。在另一个具体实施方案中,  $X_3$  为  $NR_{X3}$ , 并且其中  $R_{X3}$  为  $CH_3$ ,  $CD_3$  或环丙烷。

在一个实施方案中,  $X_4$  为  $CR_{X4}R_{X4'}$ ; 在另一个实施方案中,  $X_4$  为  $CR_{X4}$ ; 在另一个实施方案中,  $X_4$  为  $NR_{X4}$ ; 在另一个实施方案中,  $X_4$  为  $C(O)$ 。

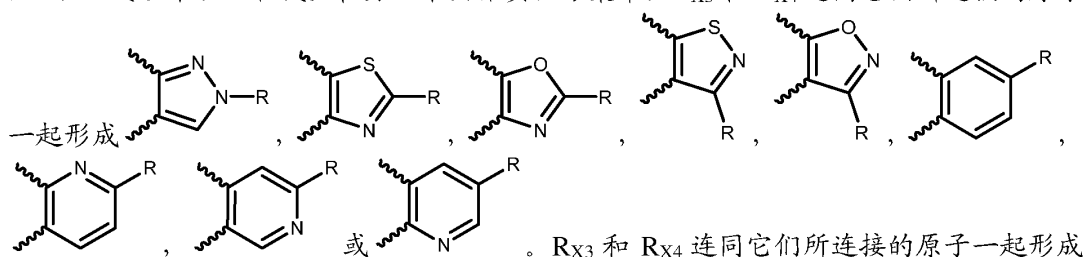
- 20 在一个具体实施方案中,  $X_4$  为  $CR_{X4}R_{X4'}$ , 并且其中  $R_{X4}$  和  $R_{X4'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中,  $X_4$  为  $CR_{X4}R_{X4'}$ , 并且其中  $R_{X4}$  和  $R_{X4'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中,  $X_4$  为  $CR_{X4}R_{X4'}$ , 并且其中  $R_{X4}$  和  $R_{X4'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中,  $X_4$  为  $CR_{X4}R_{X4'}$ , 并且其中  $R_{X4}$  和  $R_{X4'}$  独立地为 H 或 D。

- 30 在一个具体实施方案中,  $X_4$  为  $CR_{X4}$ , 并且其中  $R_{X4}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中,  $X_4$  为  $CR_{X4}$ , 并且其中  $R_{X4}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中,  $X_4$  为  $CR_{X4}$ , 并且其中  $R_{X4}$  为 H 或 D。

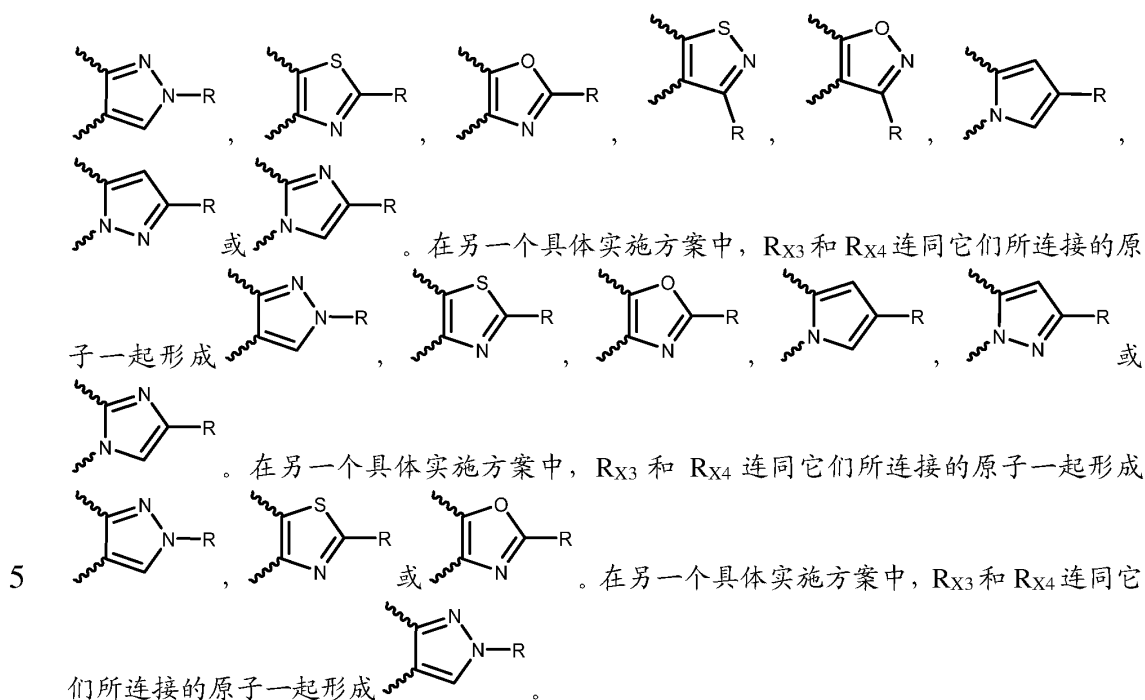
在一个具体实施方案中,  $X_4$  为  $NR_{X4}$ , 并且其中  $R_{X4}$  为 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中,  $X_4$  为  $NR_{X4}$ , 并且其中  $R_{X4}$  为 H,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中,  $X_4$  为  $NR_{X4}$ , 并且其中  $R_{X4}$  为  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_a$  取代。在另一个具体实施方案中,  $X_4$  为  $NR_{X4}$ , 并且其中  $R_{X4}$  为  $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_a$  取代。

在一个具体实施方案中,  $R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基, 4-10 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R$  取代。在另一个具体实施方案中,  $R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R$  取代。在另一个具体实施方案中,  $R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成 4-10 元杂环基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R$  取代。在另一个具体实施方案中,  $R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R$  取代。在另一个具体实施方案中,  $R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成 5-10 元杂芳基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R$  取代。

在另一个具体实施方案中,  $R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基, 4-10 元杂环基, 苯基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R$  取代。在另一个具体实施方案中,  $R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成苯基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R$  取代。在另一个具体实施方案中,  $R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成苯基或 5 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-3 个 (例如 1, 2 或 3 个) 取代。在另一个具体实施方案中,  $R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成 5 元杂芳基, 其任选地被 1-3 个 (例如 1, 2 或 3 个)  $R$  取代。在另一个具体实施方案中,  $R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子







在一个实施方案中， $X_5$  为 N；在另一个实施方案中， $X_5$  为  $CR_{X5}$ 。

在一个具体实施方案中， $X_5$  为  $CR_{X5}$ ，并且其中  $R_{X5}$  为 H，D，卤素， $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。在另一个具体实施方案中， $X_5$  为  $CR_{X5}$ ，并且其中  $R_{X5}$  为 H，D 或卤素。在另一个具体实施方案中， $X_5$  为  $CR_{X5}$ ，并且其中  $R_{X5}$  为 H，D 或 F。在另一个具体实施方案中， $X_5$  为  $CR_{X5}$ ，并且其中  $R_{X5}$  为 H 或 D。

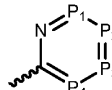
在一个实施方案中， $X_6$  为 N；在另一个实施方案中， $X_6$  为  $CR_{X6}$ 。

在一个具体实施方案中， $X_6$  为  $CR_{X6}$ ，并且其中  $R_{X6}$  为 H，D 或卤素。在另一个具体实施方案中， $X_6$  为  $CR_{X6}$ ，并且其中  $R_{X6}$  为 H，D 或 F。在另一个具体实施方案中， $X_6$  为  $CR_{X6}$ ，并且其中  $R_{X6}$  为 H 或 D。

在一个实施方案中，每个  $R_a$  为 H，D，卤素，-CN，-OR<sub>A</sub>，-NR<sub>B</sub>RC， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  卤代烷基， $C_{3-6}$  环烷基，3-7 元杂环基， $C_{2-6}$  烯基， $C_{2-6}$  炔基， $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。在另一个实施方案中，每个  $R_a$  为 H，D，卤素，-CN，-OH，-NH<sub>2</sub>，-NHC<sub>1-6</sub> 烷基，-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  卤代烷基， $C_{1-6}$  烷氧基， $C_{1-6}$  卤代烷氧基， $C_{3-6}$  环烷基，3-7 元杂环基， $C_{2-6}$  烯基， $C_{2-6}$  炔基， $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。在另一个实施方案中，每个  $R_a$  为 H，D，卤素，-CN，-OH，-NH<sub>2</sub>，-NHC<sub>1-6</sub> 烷基，-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  卤代烷基， $C_{1-6}$  烷氧基， $C_{1-6}$  卤代烷氧基， $C_{3-6}$  环烷基，3-7 元杂

环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个实施方案中, 每个 R<sub>a</sub> 为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基, -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个实施方案中, 每个 R<sub>a</sub> 为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基, -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个实施方案中, 每个 R<sub>a</sub> 为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基, -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个实施方案中, 每个 R<sub>a</sub> 为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基或 -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

在一个实施方案中, 每个 R 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -C(O)R<sub>A</sub>, -NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代。在另一个实施方案中, 每个 R 独立地为 H, D, -C(O)R<sub>A</sub>, -NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代。在另一个实施方案中, 每个 R 独立地为 H, D, -C(O)R<sub>A</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代。在另一个实施方案中, 每个 R 独立地为 H, D, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代。在另一个实施方案中, 每个 R 独立地为 C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代。在另一个实施方案中, 每个 R 独立地为 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代。

在一个具体实施方案中, R 为 , 其中,

P<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>P1</sub>;

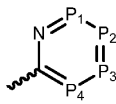
$P_2$  为 N 或  $CR_{P2}$ ;

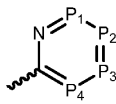
$P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;

$P_4$  为 N 或  $CR_{P4}$ ;

- 5  $R_{P1}$ ,  $R_{P2}$ ,  $R_{P3}$  和  $R_{P4}$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

- 或者  $R_{P1}$  和  $R_{P2}$ ,  $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  或  $R_{P3}$  和  $R_{P4}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) -CN, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氙代。



在另一个具体实施方案中, R 为 , 其中,

$P_1$  为 N 或  $CR_{P1}$ ;

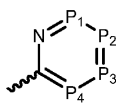
$P_2$  为 N 或  $CR_{P2}$ ;

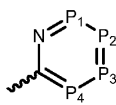
$P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;

- 15  $P_4$  为 N 或  $CR_{P4}$ ;

$R_{P1}$ ,  $R_{P2}$ ,  $R_{P3}$  和  $R_{P4}$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

- 或者  $R_{P1}$  和  $R_{P2}$ ,  $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  或  $R_{P3}$  和  $R_{P4}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) -CN, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氙代。



在另一个具体实施方案中, R 为 , 其中,

$P_1$  为  $CR_{P1}$ ;

- 25  $P_2$  为 N 或  $CR_{P2}$ ;

$P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;

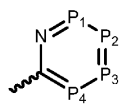
$P_4$  为 N 或  $CR_{P4}$ ;

并且优选地,  $P_3$  和  $P_4$  中至少一个为 N;

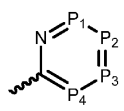
$R_{P1}$ ,  $R_{P2}$ ,  $R_{P3}$  和  $R_{P4}$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$

烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 优选 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) -CN, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 5 或者 R<sub>P1</sub> 和 R<sub>P2</sub>、R<sub>P2</sub> 和 R<sub>P3</sub> 或 R<sub>P3</sub> 和 R<sub>P4</sub> 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) -CN, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

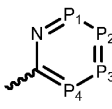
在另一个具体实施方案中, R 为 , 其中,

- 10 P<sub>1</sub> 为 CR<sub>P1</sub>;  
P<sub>2</sub> 为 CR<sub>P2</sub>;  
P<sub>3</sub> 为 N 或 CR<sub>P3</sub>;  
P<sub>4</sub> 为 N 或 CR<sub>P4</sub>;  
并且 P<sub>3</sub> 和 P<sub>4</sub> 中至少一个为 N;
- 15 R<sub>P1</sub> 为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;  
R<sub>P2</sub> 为 H, D, 卤素或 -CN;  
R<sub>P3</sub> 为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;
- 20 R<sub>P4</sub> 为 H 或 D。

在另一个具体实施方案中, R 为 , 其中,

- P<sub>1</sub> 为 CR<sub>P1</sub>;  
P<sub>2</sub> 为 CR<sub>P2</sub>;  
P<sub>3</sub> 为 N 或 CR<sub>P3</sub>;  
25 P<sub>4</sub> 为 N 或 CR<sub>P4</sub>;  
并且 P<sub>3</sub> 和 P<sub>4</sub> 中至少一个为 N;  
R<sub>P1</sub> 为 H, D, -CN 或 Me;  
R<sub>P2</sub> 为 H, D, F 或 -CN;  
R<sub>P3</sub> 为 H, D 或 Me;

$R_{P4}$  为 H 或 D。

在另一个具体实施方案中, R 为 , 其中,

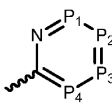
$P_1$  为  $CR_{P1}$ ;

$P_2$  为 N 或  $CR_{P2}$ ;

5  $P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;

$P_4$  为  $CR_{P4}$ ;

$R_{P1}$ 、 $R_{P2}$ 、 $R_{P3}$  和  $R_{P4}$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

在另一个具体实施方案中, R 为 , 其中,

10  $P_1$  为  $CR_{P1}$ ;

$P_2$  为 N 或  $CR_{P2}$ ;

$P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;

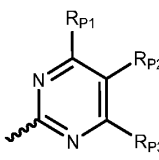
$P_4$  为  $CR_{P4}$ ;

$R_{P1}$  为 H 或 D;

15  $R_{P2}$  为 H 或 D;

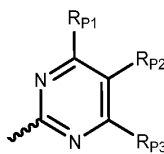
$R_{P3}$  为 H 或 D;

$R_{P4}$  为 H 或 D。

在另一个具体实施方案中, R 为 , 其中,

20  $R_{P1}$ 、 $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

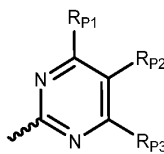
25 或者  $R_{P1}$  和  $R_{P2}$  或  $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) -CN, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。



在另一个具体实施方案中，R 为

$R_{P1}$ ,  $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

- 5 或者  $R_{P1}$  和  $R_{P2}$  或  $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) -CN, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

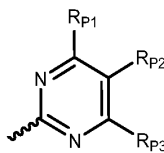


在另一个具体实施方案中，R 为

- 10  $R_{P1}$  为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

$R_{P2}$  为 H;

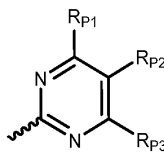
- 15  $R_{P3}$  为 H,  $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代。



在另一个具体实施方案中，R 为

$R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

- 20  $R_{P2}$  为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代。

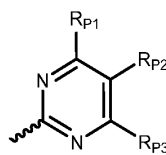


在另一个具体实施方案中，R 为

$R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

$R_{P2}$  为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,

3-7 元杂环基或苯基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R' 取代。



在另一个具体实施方案中，R 为

R<sub>P1</sub> 和 R<sub>P3</sub> 为 H；

- 5 R<sub>P2</sub> 为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基或苯基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。

- 在一个实施方案中，每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基，或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接地 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R' 取代。在另一个实施方案中，每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基，或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接地 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R' 取代。在另一个实施方案中，每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基，或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接地 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R' 取代。在另一个实施方案中，每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基或 C<sub>3-6</sub> 环烷基，或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接地 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R' 取代。

20

Y, W, R<sub>Y</sub>, R<sub>I</sub>, R<sub>I</sub>', R<sub>b</sub>, R\* 和 Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>

在一个实施方案中，Y 为 CR<sub>Y</sub>；在一个实施方案中，Y 为 N。

- 在一个具体实施方案中，Y 为 CR<sub>Y</sub>，并且其中 R<sub>Y</sub> 为 H, D 或卤素。在另一个具体实施方案中，Y 为 CR<sub>Y</sub>，并且其中 R<sub>Y</sub> 为 H, D 或 F。在另一个具体实施方案中，Y 为 CR<sub>Y</sub>，并且其中 R<sub>Y</sub> 为 H 或 D。

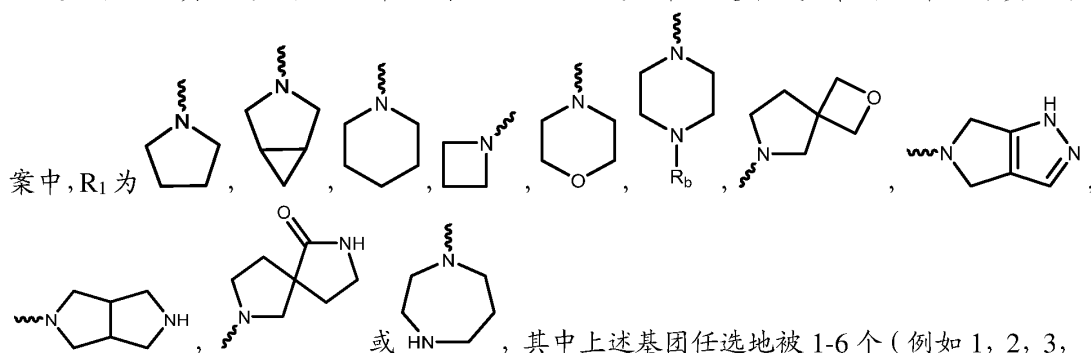
25

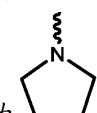
在一个实施方案中，W 为 CR<sub>W</sub>；在一个实施方案中，W 为 N。

在一个具体实施方案中，W 为 CR<sub>W</sub>，并且其中 R<sub>W</sub> 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>。在另一个具体实施方案中，W 为 CR<sub>W</sub>，并且其中 R<sub>W</sub> 为 H, D 或卤素。在另一个具体实施方案中，W 为 CR<sub>W</sub>，并且其中 R<sub>W</sub> 为 H, D 或 F。在另一个具体实施方案中，W 为 CR<sub>W</sub>，并

且其中  $R_W$  为 H 或 D。

在一个实施方案中,  $R_1$  为 3-10 元杂环基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_b$  取代。在另一个实施方案中,  $R_1$  为 4-10 元杂环基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_b$  取代。在另一个实施方案中,  $R_1$  为 4-7 元杂环基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_b$  取代。在另一个实施方案中,  $R_1$  为 5 元杂环基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_b$  取代。在另一个实施方案中,  $R_1$  为四氢吡咯环, 其任选地被 1-4 个 (例如 1, 2, 3 或 4 个)  $R_b$  取代。在另一个具体实施方案中,



4, 5 或 6 个)  $R_b$  取代。在另一个具体实施方案中,  $R_1$  为 , 其中上述基团任选地被 1-4 个 (例如 1, 2, 3 或 4 个)  $R_b$  取代。

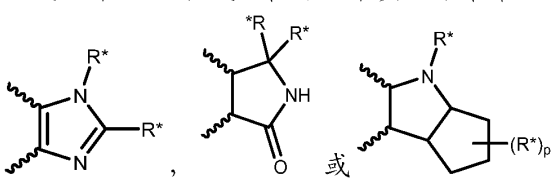
在一个实施方案中,  $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ 。在另一个实施方案中,  $R_1'$  为 H, D 或  $-NH_2$ 。在另一个实施方案中,  $R_1'$  为 H 或  $-NH_2$ 。在另一个实施方案中,  $R_1'$  为 H。在另一个实施方案中,  $R_1'$  为  $-NH_2$ 。在另一个实施方案中,  $R_1'$  为  $-F$ 。

在另一个实施方案中, 每个  $R_b$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OR_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个实施方案中, 每个  $R_b$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个实施方案中, 每个  $R_b$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个实施方案中, 每个  $R_b$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在



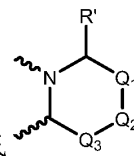
- 另一个实施方案中, 每个  $R_b$  为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基, -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个实施方案中, 每个  $R_b$  为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基或 -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个实施方案中, 每个  $R_b$  为卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基或 -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个实施方案中, 每个  $R_b$  为卤素, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基或 -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个实施方案中, 每个  $R_b$  为卤素, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-3</sub> 烷基或 -N(C<sub>1-3</sub> 烷基)<sub>2</sub>; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个实施方案中, 每个  $R_b$  为 -F 或 -OH。在另一个实施方案中, 每个  $R_b$  为 -F。在另一个实施方案中, 每个  $R_b$  为 -OH。

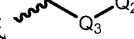
- 在一个实施方案中,  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基, 4-10 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R^*$  取代。在另一个实施方案中,  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R^*$  取代。在另一个实施方案中,  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成 4-10 元杂环基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R^*$  取代。在另一个实施方案中,  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R^*$  取代。在另一个实施方案中,  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成 5-10 元杂芳基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R^*$  取代。

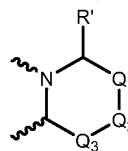
- 在另一个实施方案中,  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成 4-10 元杂环基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R^*$  取代。在另一个实施方案中,  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成 5 元杂芳基, 其任选地被 1-3 个 (例如 1, 2 或 3 个)  $R^*$  取代。在另一个实施方案中,  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成
- 25 一起形成 , 其中 p 为 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6。

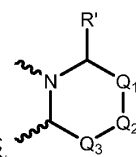
在一个实施方案中, 每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, 氧代, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10

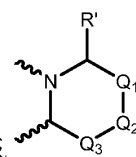
元杂环基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R' 取代。在另一个实施方案中，每个 R\* 独立地为 C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>1-6</sub> 烷氧基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基，C<sub>3-6</sub> 环烷基，3-7 元杂环基，C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基，或者两个 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R' 取代。在另一个实施方案中，每个 R\* 独立地为 C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基，或者两个 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R' 取代。在另一个实施方案中，每个 R\* 独立地为 C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，或者两个 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R' 取代。在另一个实施方案中，两个 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R' 取代。

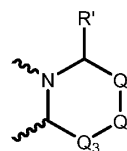


在另一个具体实施方案中，两个 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 ，其中，Q<sub>1</sub> 为 C(R')<sub>2</sub> 或 C(R')<sub>2</sub>C(R')<sub>2</sub>；Q<sub>2</sub> 为 C(R')<sub>2</sub>，O，S，S(O) 或 S(O)<sub>2</sub>；Q<sub>3</sub> 为 C(R')<sub>2</sub>，C(R')<sub>2</sub>C(R')<sub>2</sub>，O，S，S(O) 或 S(O)<sub>2</sub>。在另一个具体实施方案中，两个 R\* 连同它们所连接的

的原子一起形成 ，其中，R' 为 CH<sub>3</sub>，Q<sub>1</sub> 为 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>，CHD，(CHD)<sub>2</sub>，CD<sub>2</sub> 或 (CD<sub>2</sub>)<sub>2</sub>；Q<sub>2</sub> 为 CH<sub>2</sub>，CHD，CD<sub>2</sub>，O，S，S(O) 或 S(O)<sub>2</sub>；Q<sub>3</sub> 为 C(R')<sub>2</sub>，S 或 S(O)<sub>2</sub>；



。在另一个具体实施方案中，两个 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 ，其中，R' 为 CH<sub>3</sub>，Q<sub>1</sub> 为 CH<sub>2</sub>，CHD 或 CD<sub>2</sub>；Q<sub>2</sub> 为 O，S，CH<sub>2</sub>，CHD 或 CD<sub>2</sub>；Q<sub>3</sub> 为 O，S，CH<sub>2</sub>，CHD 或 CD<sub>2</sub>。在另一个具体实施方案中，两个 R\* 连同它们所连接的原子一起

形成 ，其中，R' 为 CH<sub>3</sub>，Q<sub>1</sub> 为 CH<sub>2</sub>，CHD 或 CD<sub>2</sub>；Q<sub>2</sub> 为 O，S，CH<sub>2</sub>，CHD 或 CD<sub>2</sub>；Q<sub>3</sub> 为 O，S，CH<sub>2</sub>，CHD 或 CD<sub>2</sub>。

$Y_1$ ,  $Y_2$  和  $R_2$

在一个实施方案中,  $Y_1$  为  $CR_{Y1}$ ; 在另一个实施方案中,  $Y_1$  为 N。

在一个实施方案中,  $Y_2$  为  $CR_{Y2}$ ; 在另一个实施方案中,  $Y_2$  为 N。

5 在一个实施方案中,  $R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_c$  取代。在另一个实施方案中,  $R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D 或卤素。在另一个实施方案中,  $R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H 或 D。

10 在另一个实施方案中, 每个  $R_c$  为 H, D, 卤素, -CN, -OR<sub>A</sub>, -NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个实施方案中, 每个  $R_c$  为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基, -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个实施方案中, 每个  $R_c$  为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基, -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个实施方案中, 每个  $R_c$  为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基, -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。在另一个实施方案中, 每个  $R_c$  为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基或 -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

$Z$  和  $R_Z$

25 在一个实施方案中,  $Z$  为化学键; 在一个实施方案中,  $Z$  为 O; 在一个实施方案中,  $Z$  为 S(O)<sub>0-2</sub>, 例如 S(O), 又如 S(O)<sub>1</sub>, 再如 S(O)<sub>2</sub>。

30 在一个实施方案中,  $R_Z$  为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代。在一个实施方案中,  $R_Z$  为 H, D, C<sub>1-3</sub> 烷基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代。在一个实施方案中,  $R_Z$  为 C<sub>1-3</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代。在一个实施方案中,  $R_Z$  为 CF<sub>2</sub>Cl。

在一个实施方案中, -Z- $R_Z$  一起表示 -SF<sub>5</sub>。

## R'和R''

在一个实施方案中，每个R'独立地为H，D，卤素，-CN，-OH，C<sub>1-6</sub>烷基，C<sub>1-6</sub>卤代烷基，C<sub>1-6</sub>烷氧基，C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基，C<sub>3-6</sub>环烷基，3-7元杂环基，C<sub>6-10</sub>芳基或5-10元杂芳基；其中上述基团任选地被1-6个（例如1，2，3，4，5或6个）R''取代。在另一个实施方案中，每个R'独立地为H，D，卤素，-CN，-OH，C<sub>1-3</sub>烷基，C<sub>1-3</sub>卤代烷基，C<sub>1-3</sub>烷氧基，C<sub>1-3</sub>卤代烷氧基，C<sub>3-6</sub>环烷基，3-7元杂环基，苯基或5-10元杂芳基；其中上述基团任选地被1-6个（例如1，2，3，4，5或6个）R''取代。在一个实施方案中，每个R'独立地为H，D，卤素，-OH，C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个D取代，直至完全氘代。在另一个实施方案中，每个R'独立地为H，D，F或-OH。在另一个实施方案中，每个R'独立地为H，D或F。

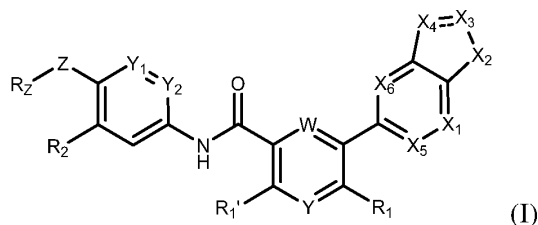
在另一个实施方案中，相邻的两个R'连同它们所连接的原子一起形成C<sub>6-10</sub>芳基或5-10元杂芳基；其中上述基团任选地被1-6个（例如1，2，3，4，5或6个）-CN，卤素，C<sub>1-6</sub>烷基，C<sub>1-6</sub>卤代烷基，C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基取代；其中上述基团还任选地被一个或多个D取代，直至完全氘代。在另一个实施方案中，相邻的两个R'连同它们所连接的原子一起形成C<sub>6-10</sub>芳基；其中上述基团任选地被1-6个（例如1，2，3，4，5或6个）-CN，卤素，C<sub>1-6</sub>烷基，C<sub>1-6</sub>卤代烷基，C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基取代；其中上述基团还任选地被一个或多个D取代，直至完全氘代。在另一个实施方案中，相邻的两个R'连同它们所连接的原子一起形成5-10元杂芳基；其中上述基团任选地被1-6个（例如1，2，3，4，5或6个）-CN，卤素，C<sub>1-6</sub>烷基，C<sub>1-6</sub>卤代烷基，C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基取代；其中上述基团还任选地被一个或多个D取代，直至完全氘代。

在一个实施方案中，每个R''独立地为H，D，卤素，-CN，-OH，C<sub>1-6</sub>烷基，C<sub>1-6</sub>卤代烷基，C<sub>1-6</sub>烷氧基，C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基，C<sub>3-6</sub>环烷基或3-7元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个D取代，直至完全氘代。在另一个实施方案中，每个R''独立地为H，D，卤素，-CN，-OH，C<sub>1-3</sub>烷基，C<sub>1-3</sub>卤代烷基，C<sub>1-3</sub>烷氧基或C<sub>1-3</sub>卤代烷氧基；其中上述基团任选地被一个或多个D取代，直至完全氘代。

以上任一具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合，可以与其它具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合进行组合。例如，X<sub>1</sub>-X<sub>6</sub>，R<sub>a</sub>，R，R<sub>A</sub>-R<sub>C</sub>，P<sub>1</sub>-P<sub>4</sub>，Y，W，R<sub>Y</sub>，R<sub>1</sub>，R<sub>b</sub>，R\*，Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>，Y<sub>1</sub>，Y<sub>2</sub>，R<sub>2</sub>，Z，R<sub>z</sub>，R'和R''的任一技术方案或其任意组合进行组合。本发明旨在包括所有这些技术方案的组合，限于篇幅，不再一一列出。

在更具体实施方案中，本发明涉及以下技术方案：

1. 式(I)化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



5

其中，

X<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>X1</sub>；

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub> 或 C(O)；

X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>R<sub>X3'</sub>，CR<sub>X3</sub> 或 NR<sub>X3</sub>；

10 X<sub>4</sub> 为 CR<sub>X4</sub>R<sub>X4'</sub>，CR<sub>X4</sub>，NR<sub>X4</sub> 或 C(O)；

X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>；

X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>；

== 为单键或双键；

R<sub>X1</sub> 为 H，D，卤素，C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个

15 D 取代，直至完全氘代；

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H，D，卤素，-OH，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X3'</sub> 独立地为 H，D，卤素，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基，或者 R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X3'</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>1-6</sub> 烷叉基；其中上述基团任

20 选地被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代；

R<sub>X4</sub> 和 R<sub>X4'</sub> 独立地为 H，D，卤素，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代；

或者，R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X4</sub> 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基，4-10 元杂环基，C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被一个或多个 R 取代；

25 R<sub>X5</sub> 为 H，D，卤素，C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R<sub>X6</sub> 为 H，D 或卤素；

Y 为 CR<sub>Y</sub> 或 N；

- $R_1$  为 3-10 元杂环基, 其任选地被一个或多个  $R_b$  取代;
- $R_Y$  为 H, D 或卤素;
- 或者,  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基, 4-10 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被一个或多个  $R^*$  取代;
- 5  $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ ;
- $W$  为  $CR_W$  或 N;
- $R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ ;
- $Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;
- $Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;
- 10  $R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $R_c$  取代;
- $Z$  为化学键、O 或  $S(O)_{0.2}$ ;
- $R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;
- 15 或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;
- 每个  $R_a$ 、 $R_b$  和  $R_c$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OR_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;
- 每个  $R$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OR_A$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $R'$  取代;
- 20 每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ , 氧代,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $R'$  取代;
- 25 其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $R'$  取代;
- 30 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团

任选地被一个或多个 R'' 取代;

或者相邻的两个 R' 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 -CN, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 5 每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

前提是, 当 X<sub>1</sub> 是 N, X<sub>2</sub> 是 CH<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> 是 NR<sub>X3</sub>, X<sub>4</sub> 是 C(O), 并且 X<sub>5</sub> 是 CH 时, Y 不为 N。

- 10 2. 技术方案 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

X<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>X1</sub>;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub> 或 C(O);

X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>R<sub>X3'</sub> 或 NR<sub>X3</sub>;

- 15 X<sub>4</sub> 为 C(O);

X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>;

X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>, 优选 CR<sub>X6</sub>;

==== 为单键;

R<sub>X1</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个

- 20 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 25 R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X3'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基, 或者 R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X3'</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>1-6</sub> 烷叉基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R<sub>a</sub> 取代;

R<sub>X5</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X6</sub> 为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为 CR<sub>Y</sub>;

- 30 并且 R<sub>1</sub> 和 R<sub>Y</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基, 4-10 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R\* 取代;

- $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;  
W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;  
 $R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;  
 $Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;
- 5  $Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;  
 $R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;  
Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;  
 $R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代,
- 10 直至完全氘代;  
或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;  
每个  $R_a$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$  或  $-NR_B R_C$ ;  
每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ , 氧代,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;
- 15 其中  $R_A$ ,  $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;  
每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团
- 20 任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。  
3. 技术方案 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,  
 $X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ ;  
 $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;
- 25  $X_3$  为  $CR_{X3}$ ;  
 $X_4$  为  $CR_{X4}$ ;  
 $X_5$  为 N 或  $CR_{X5}$ ;  
 $X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;  
=== 为单键或双键;
- 30  $R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;



$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氙代;

$R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R 取代;

- 5  $R_{X5}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氙代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为  $CR_Y$  或 N;

$R_1$  为 3-10 元杂环基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_b$  取代;

- 10  $R_Y$  为 H, D 或卤素;

或者,  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基, 4-10 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R^*$  取代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

- 15  $R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;

$Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;

$R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氙代;

- 20 Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;

$R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氙代;

或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;

- 25 每个  $R_b$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $-OR_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氙代;

每个 R 独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $-OR_A$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

- 30 每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, 氧代,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元

杂芳基, 或者两个 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

其中每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

4. 技术方案 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

X<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>X1</sub>;  
X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub> 或 C(O);  
X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>R<sub>X3'</sub> 或 NR<sub>X3</sub>;  
X<sub>4</sub> 为 C(O);  
X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>;

X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>, 优选 CR<sub>X6</sub>;  
==== 为单键;

R<sub>X1</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X3'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基, 或者 R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X3'</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>1-6</sub> 烷叉基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R<sub>a</sub> 取代;

R<sub>X5</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X6</sub> 为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为  $CR_Y$ ;

并且  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被两个或多个  $R^*$  取代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

5 W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

$R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;

$Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;

$R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

10 Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;

$R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) D 取代, 直至完全氘代;

或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;

每个  $R_a$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,

15  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

20 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

25 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

5. 技术方案 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

30  $X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ ;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

$X_3$  为  $NR_{X3}$ ;

$X_4$  为  $C(O)$ ;

$X_5$  为  $N$  或  $CR_{X5}$ ;

$X_6$  为  $N$  或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;

5         $====$  为单键;

$R_{X1}$  为  $H$ ,  $D$ , 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $D$  取代, 直至完全氘代;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为  $H$ ,  $D$ , 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $D$  取代, 直至完全氘代;

10         $R_{X3}$  为  $H$ ,  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $D$  取代, 直至完全氘代;

$R_{X5}$  为  $H$ ,  $D$ , 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $D$  取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为  $H$ ,  $D$  或卤素, 优选  $H$  或  $D$ ;

15         $Y$  为  $CR_Y$ ;

并且  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被两个或多个  $R^*$  取代;

$R_1'$  为  $H$ ,  $D$ , 卤素或  $-NH_2$ , 优选  $H$  或  $D$ ;

$W$  为  $CR_W$  或  $N$ , 优选  $CR_W$ ;

20         $R_W$  选自  $H$ ,  $D$ , 卤素或  $-NH_2$ , 优选  $H$  或  $D$ ;

$Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或  $N$ ;

$Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或  $N$ ;

$R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为  $H$ ,  $D$ , 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

$Z$  为化学键、 $O$  或  $S(O)_{0-2}$ ;

25         $R_Z$  为  $H$ ,  $D$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $D$  取代, 直至完全氘代;

或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;

其中两个相邻的  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基, 其他  $R^*$  独立地为  $H$ ,  $D$ , 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任  
30        选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为  $H$ ,  $D$ , 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,

C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

6. 技术方案 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

5 X<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>X1</sub>;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub>;

X<sub>3</sub> 为 NR<sub>X3</sub>;

X<sub>4</sub> 为 C(O);

X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>;

10 X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>, 优选 CR<sub>X6</sub>;

==== 为单键;

R<sub>X1</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

15 R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X3</sub> 为 H, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X5</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

20 R<sub>X6</sub> 为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为 CR<sub>Y</sub>;

并且 R<sub>1</sub> 和 R<sub>Y</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被两个或多个 R\* 取代;

R<sub>1'</sub> 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

25 W 为 CR<sub>W</sub> 或 N, 优选 CR<sub>W</sub>;

R<sub>W</sub> 选自 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

Y<sub>1</sub> 为 CR<sub>Y1</sub> 或 N;

Y<sub>2</sub> 为 CR<sub>Y2</sub> 或 N;

R<sub>Y1</sub>、R<sub>Y2</sub> 和 R<sub>2</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基;

30 Z 为化学键、O 或 S(O)<sub>0-2</sub>;

R<sub>Z</sub> 为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代,

直至完全氘代;

或者-Z-R<sub>Z</sub>一起表示-SF<sub>5</sub>;

其中两个相邻的 R\*连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基, 其他 R\*独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任

5 选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'取代;

每个 R'独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

7. 技术方案 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接  
10 受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

X<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>X1</sub>;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>或 C(O);

X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>;

X<sub>4</sub> 为 CR<sub>X4</sub>;

15 X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>;

X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>, 优选 CR<sub>X6</sub>;

===为单键或双键;

R<sub>X1</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个  
D 取代, 直至完全氘代;

20 R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X4</sub> 连同它们所连接的原子一起形成 5 元杂芳基; 其任选地被 1-3 个 (例如 1, 2 或 3 个) R 取代;

R<sub>X5</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个  
25 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X6</sub> 为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为 CR<sub>Y</sub>或 N;

R<sub>1</sub> 为 3-10 元杂环基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R<sub>b</sub>取代;

R<sub>Y</sub> 为 H, D 或卤素;

30 或者, R<sub>1</sub> 和 R<sub>Y</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R\*取代;

- $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;
- W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;
- $R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;
- $Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;
- 5  $Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;
- $R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;
- Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;
- $R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;
- 10 或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;
- 每个  $R_b$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;
- 15 每个 R 独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;
- 其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;
- 20 每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;
- 25 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;
- 30 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取

代, 直至完全氘代。

8. 技术方案 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$X_1$  为 N;

5  $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

$X_3$  为  $CR_{X3}$ ;

$X_4$  为  $CR_{X4}$ ;

$X_5$  为 N 或  $CR_{X5}$ ;

$X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;

10  $==$  为单键;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成 5 元杂芳基; 其任选地被 1-3 个 (例如 1, 2 或 3 个) R 取代;

15  $R_{X5}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为  $CR_Y$  或 N;

$R_1$  为 5-6 元杂环基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_b$  取代;

20  $R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

$R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$R_Y$  为 H, D 或卤素;

$Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;

25  $Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;

$R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;

$R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

30 或者 -Z- $R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;

每个  $R_b$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,



C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 5 每个 R 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -C(O)R<sub>A</sub>, -NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

- 10 其中每个 R<sub>A</sub>, R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

- 15 每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

9. 技术方案 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

- 20 X<sub>1</sub> 为 N;  
X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub> 或 C(O);  
X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>;  
X<sub>4</sub> 为 CR<sub>X4</sub>;  
X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>;  
25 X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>, 优选 CR<sub>X6</sub>;

=== 为单键;

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 30 R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X4</sub> 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R 取代;

R<sub>X5</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个

D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为  $CR_Y$ ;

并且  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任

5 选地被两个或多个  $R^*$  取代;

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

$R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;

10  $Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;

$R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;

$R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

15 或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;

每个 R 独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

其中两个相邻的  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基, 其他  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任

20 选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_A$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基。

25 10. 技术方案 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$X_1$  为 N 或  $CR_{X1}N$ ;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

$X_3$  为  $CR_{X3}$ ;

30  $X_4$  为  $CR_{X4}$ ;

$X_5$  为 N 或  $CR_{X5}$ ;

$X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;

==== 为单键;

$R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 5  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R 取代;

- 10  $R_{X5}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为  $CR_Y$ ;

并且  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被两个或多个  $R^*$  取代;

- 15  $R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

$R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;

$Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;

- 20  $R_{Y1}$ ,  $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;

$R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

或者 -Z- $R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;

- 25 每个 R 独立地为 H, D,  $-C(O)R_A$ , 卤素, -CN,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

其中两个相邻的  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基, 其他  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

- 30 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,

C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>A</sub> 为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

- 5        11. 技术方案 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

X<sub>1</sub> 为 N;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub>或 C(O);

X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>;

- 10        X<sub>4</sub> 为 CR<sub>X4</sub>;

X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>;

X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>, 优选 CR<sub>X6</sub>;

==== 为单键;

- 15        R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub>独立地为 H, D, OH, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X4</sub> 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R 取代;

R<sub>X5</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 20        R<sub>X6</sub> 为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为 CR<sub>Y</sub>;

并且 R<sub>1</sub> 和 R<sub>Y</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被两个或多个 R\*取代;

R<sub>1'</sub> 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

- 25        W 为 CR<sub>W</sub> 或 N, 优选 CR<sub>W</sub>;

R<sub>W</sub> 选自 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

Y<sub>1</sub> 为 CR<sub>Y1</sub> 或 N;

Y<sub>2</sub> 为 CR<sub>Y2</sub> 或 N;

R<sub>Y1</sub>、R<sub>Y2</sub> 和 R<sub>2</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基;

- 30        Z 为化学键、O 或 S(O)<sub>0.2</sub>;

R<sub>Z</sub> 为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代,

直至完全氘代;

或者-Z-R<sub>Z</sub>一起表示-SF<sub>5</sub>;

其中一个 R 为嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、三嗪基或四嗪基, 其他 R 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

其中两个相邻的 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基, 其他 R\* 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

或者相邻的两个 R' 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) -CN, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

12. 技术方案 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

X<sub>1</sub> 为 N;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub> 或 C(O);

20 X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>;

X<sub>4</sub> 为 CR<sub>X4</sub>;

X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>;

X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>, 优选 CR<sub>X6</sub>;

==== 为单键;

25 R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X4</sub> 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R 取代;

30 R<sub>X5</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X6</sub> 为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为 CR<sub>Y</sub>;

并且 R<sub>1</sub> 和 R<sub>Y</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被两个或多个 R\*取代;

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

5 W 为 CR<sub>W</sub> 或 N, 优选 CR<sub>W</sub>;

R<sub>W</sub> 选自 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

Y<sub>1</sub> 为 CR<sub>Y1</sub> 或 N;

Y<sub>2</sub> 为 CR<sub>Y2</sub> 或 N;

R<sub>Y1</sub>、R<sub>Y2</sub> 和 R<sub>2</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基;

10 Z 为化学键、O 或 S(O)<sub>0-2</sub>;

R<sub>Z</sub> 为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

或者 -Z-R<sub>Z</sub> 一起表示 -SF<sub>5</sub>;

其中一个 R 为吡啶-2-基, 嘧啶-4-基或吡嗪-2-基, 其他 R 独立地为 H, D, 卤素, -

15 CN, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'取代;

其中两个相邻的 R\*连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基, 其他 R\*独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'取代;

20 每个 R'独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

13. 技术方案 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

25 X<sub>1</sub> 为 N;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>;

X<sub>4</sub> 为 CR<sub>X4</sub>;

X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>;

30 X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>, 优选 CR<sub>X6</sub>;

=== 为单键;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R 取代;

- 5  $R_{X5}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为  $CR_Y$ ;

- 10 并且  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被两个或多个  $R^*$  取代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

$R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;

- 15  $Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;

$R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;

$R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 20 或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;

其中一个 R 为嘧啶-2-基, 其他 R 独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

- 25 其中两个相邻的  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基, 其他  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 30 或者相邻的两个  $R'$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $-CN$ , 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取

代, 直至完全氘代。

14. 技术方案 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ ;

5  $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

$X_3$  为  $CR_{X3}$ ;

$X_4$  为  $CR_{X4}$ ;

$X_5$  为 N 或  $CR_{X5}$ ;

$X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;

10  $==$  为单键;

$R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

15  $R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R 取代;

$R_{X5}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

20 Y 为  $CR_Y$ ;

并且  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基, 其任选地被两个或多个  $R^*$  取代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

25  $R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;

$Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;

$R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;

30  $R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;



或者-Z-R<sub>Z</sub>一起表示-SF<sub>5</sub>;

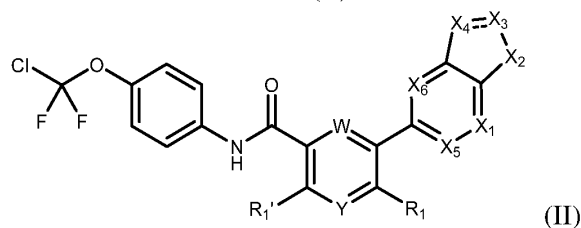
R 为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -C(O)R<sub>A</sub>, -NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

其中每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

10 每个 R\* 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, 氧代, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

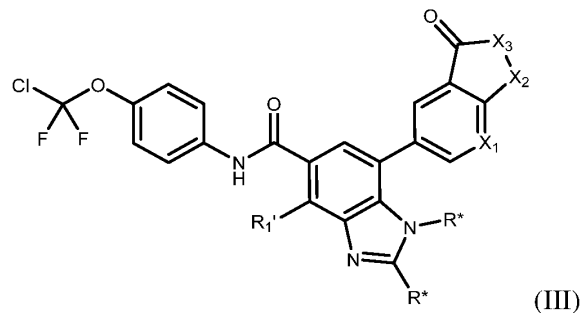
15 每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

15. 技术方案 1-14 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(II)化合物:



20 其中, X<sub>1</sub>-X<sub>6</sub>, Y, W, R<sub>1</sub> 和 R<sub>1</sub>' 如技术方案 1-14 中任一项所定义。

16. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(III)化合物:



其中,

$X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ , 优选 N;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ , 优选  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$X_3$  为  $CR_{X3}R_{X3'}$  或  $NR_{X3}$ ;

- 5  $R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 10  $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基, 或者  $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{1-6}$  烷叉基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_a$  取代;

- 15 每个  $R_a$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基, -N( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

- 20 每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

- 25 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

17. 技术方案 16 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$X_1$  为 N 或 CH;

- 30  $X_2$  为 CH<sub>2</sub>, CHD, CD<sub>2</sub> 或 C(O);

$X_3$  为  $CR_{X3}R_{X3'}$  或  $NR_{X3}$ ;

$R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基, 或者  $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{1-6}$  烷叉基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_a$  取代;

- 5 每个  $R_a$  独立地为 H, D, 卤素,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基或  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

- 10 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

18. 技术方案 16 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$X_1$  为 N 或 CH;

- 15  $X_2$  为  $CH_2$  或  $CD_2$ ;

$X_3$  为  $CR_{X3}R_{X3'}$  或  $NR_{X3}$ ;

$R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

- 20 每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

- 25 19. 技术方案 16 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$X_1$  为 N;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$X_3$  为  $CR_{X3}R_{X3'}$  或  $NR_{X3}$ ;

- 30  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 或者  $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{1-6}$  烷叉基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_a$  取代;

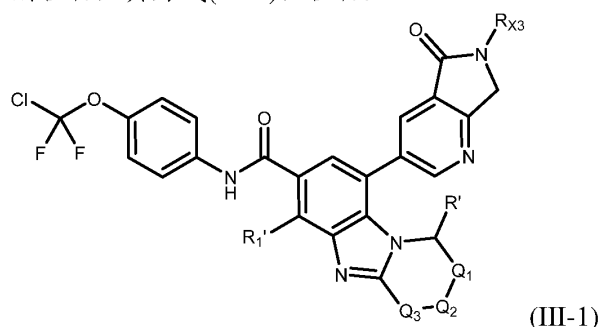
5 每个  $R_a$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基, -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

10 每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基。

20. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(III-1)化合物:



15 其中,

$R_{X3}$  为 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

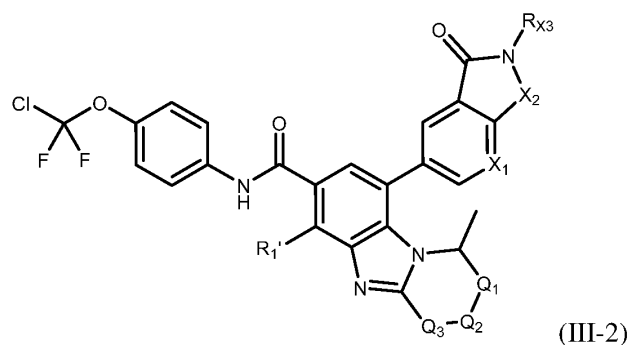
$Q_1$  为  $C(R')_2$  或  $C(R')_2C(R')_2$ ;

20  $Q_2$  为  $C(R')_2$ , O, NR', S, S(O) 或 S(O)<sub>2</sub>;

$Q_3$  为  $C(R')_2$ ,  $C(R')_2C(R')_2$ , O, NR', S, S(O) 或 S(O)<sub>2</sub>;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素, -OH,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

25 21. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(III-2)化合物:



其中，

$X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ ，优选 N；

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ，优选  $CR_{X2}R_{X2'}$ ；

- 5  $R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

$R_{X3}$  为 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基，优选  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；

- 10 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ ，优选 H 或 D；

$Q_1$  为  $C_{1-2}$  亚烷基或  $C_{1-2}$  卤代亚烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

- 15  $Q_2$  和  $Q_3$  独立地为 O, S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ ,  $NR'$ ,  $C_{1-2}$  亚烷基或  $C_{1-2}$  卤代亚烷基，优选 O, S,  $C_{1-2}$  亚烷基或  $C_{1-2}$  卤代亚烷基；其中上述基团任选地被 1-4 个（例如 1, 2, 3 或 4 个）卤素或 OH 取代；其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基。

22. 技术方案 21 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，

- 20  $X_1$  为 N；

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ；

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

$R_{X3}$  为 Me；

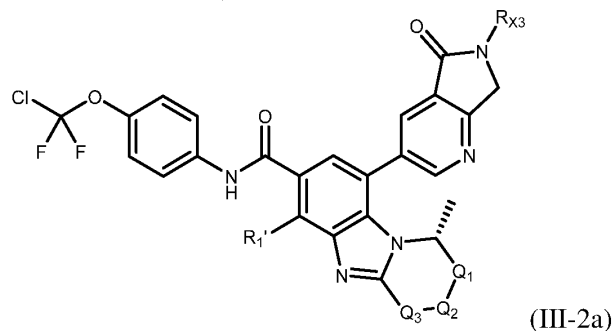
- 25  $R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ ，优选 H 或 D；

$Q_1$  为  $CH_2$ , CHD 或  $CD_2$ ；

$Q_2$  为 O, S,  $CH_2$ , CHD 或  $CD_2$ ;

$Q_3$  为 O, S,  $CH_2$ , CHD 或  $CD_2$ 。

23. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(III-2a)化合物:



5

其中,

$R_{X3}$  独立地为 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

10

$Q_1$  为  $C(R')_2$  或  $C(R')_2C(R')_2$ ;

$Q_2$  为  $C(R')_2$ , O, S,  $S(O)$  或  $S(O)_2$ ;

$Q_3$  为  $C(R')_2$ ,  $C(R')_2C(R')_2$ , O, S,  $S(O)$  或  $S(O)_2$ ;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

15

24. 技术方案 23 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_{X3}$  独立地为 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ ;

20

$Q_1$  为  $CH_2$ ,  $(CH_2)_2$ , CHD,  $(CHD)_2$ ,  $CD_2$  或  $(CD_2)_2$ ;

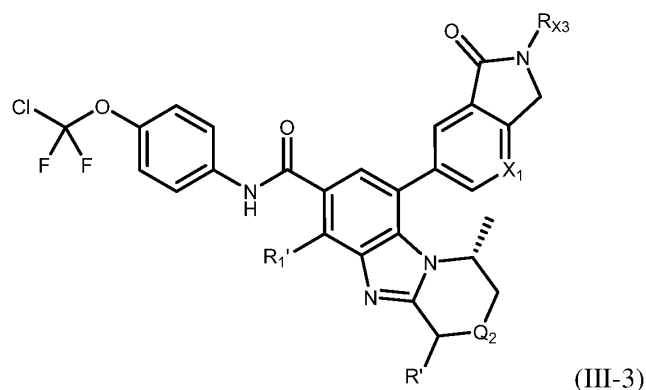
$Q_2$  为  $CH_2$ , CHD,  $CD_2$ , O, S,  $S(O)$  或  $S(O)_2$ ;

$Q_3$  为  $C(R')_2$ , S 或  $S(O)_2$ ;

每个  $R'$  独立地为 H, D, F 或  $-OH$ 。

25. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(III-3)化合物:

25



其中，

$X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ ，优选 N；

$R_{X1}$  为 H，D，卤素， $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个

5 D 取代，直至完全氘代；

$R_{X3}$  为 H， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  卤代烷基， $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基，优选  $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  卤代烷基， $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

$R_1'$  为 H，D，卤素或  $-NH_2$ ，优选 H 或 D；

10  $Q_2$  为 O、S 或  $NR'$ ，优选 O 或 S；

$R'$  为 H，D，卤素，OH， $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基，优选 H，D， $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。

26. 技术方案 25 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，

15  $X_1$  为 N；

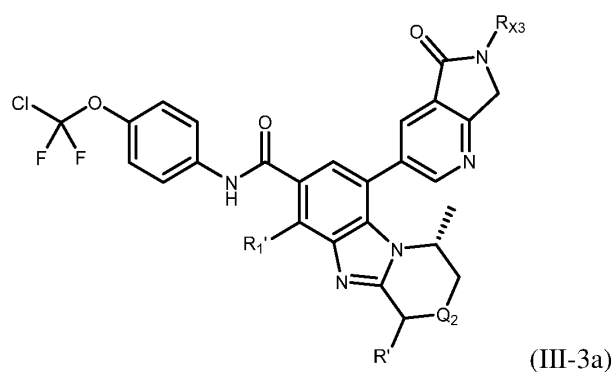
$R_{X3}$  为 Me， $CD_3$  或环丙基；

$R_1'$  为 H，D，卤素或  $-NH_2$ ，优选 H 或 D；

$Q_2$  为 O；

$R'$  为 H 或 D。

20 27. 技术方案 15 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为式(III-3a)化合物：



其中,

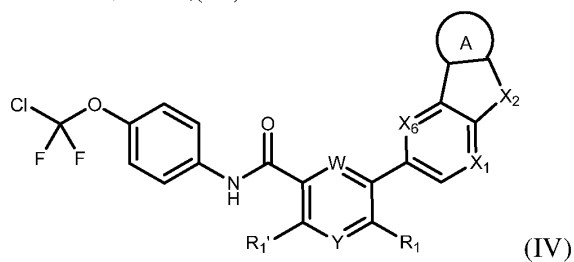
$R_{X3}$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

5  $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Q_2$  为  $CH_2$ ,  $CD_2$  或 O;

$R'$  为 H, D 或 F。

28. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV)化合物:



其中,

$X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ ;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ , 优选  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;

15  $R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

20 环 A 为苯基或 5-6 元杂芳基, 其任选地被 1-4 个 (例如 1, 2, 3 或 4 个) R 取代;

Y 为  $CR_Y$  或 N, 优选  $CR_Y$ ;



$R_1$  为 3-10 元杂环基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R_b$  取代;

$R_Y$  为 H, D 或卤素;

或者,  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R^*$  取代;

5  $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

$R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

每个  $R_b$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

每个 R 独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

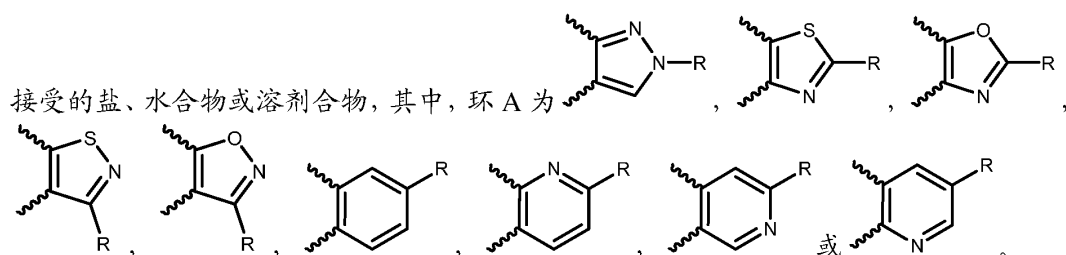
15 其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

20 每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

25 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

29. 技术方案 28 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可

30 29. 技术方案 28 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可



30. 技术方案 28 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，

5  $X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ ;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ ，优选  $CR_{X6}$ ;

$R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

10  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

环 A 为 5 元杂芳基, 其任选地被 1-3 个 (例如 1, 2 或 3 个) R 取代;

Y 为  $CR_Y$ ;

15  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-6 元杂芳基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R^*$  取代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

$R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

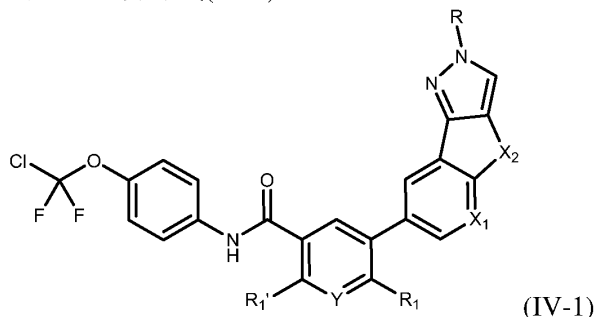
20 每个 R 独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

25 每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基。

31. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-1)化合物:



5 其中,

X<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>X1</sub>;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub> 或 C(O);

R<sub>X1</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

10 R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

Y 为 CR<sub>Y</sub> 或 N;

R<sub>1</sub> 为 3-10 元杂环基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R<sub>b</sub> 取代;

R<sub>Y</sub> 为 H, D 或卤素;

15 或者, R<sub>1</sub> 和 R<sub>Y</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R\* 取代;

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

20 每个 R<sub>b</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基, -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

25 R 为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -C(O)R<sub>A</sub>, -NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

其中每个 R<sub>A</sub>, R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-

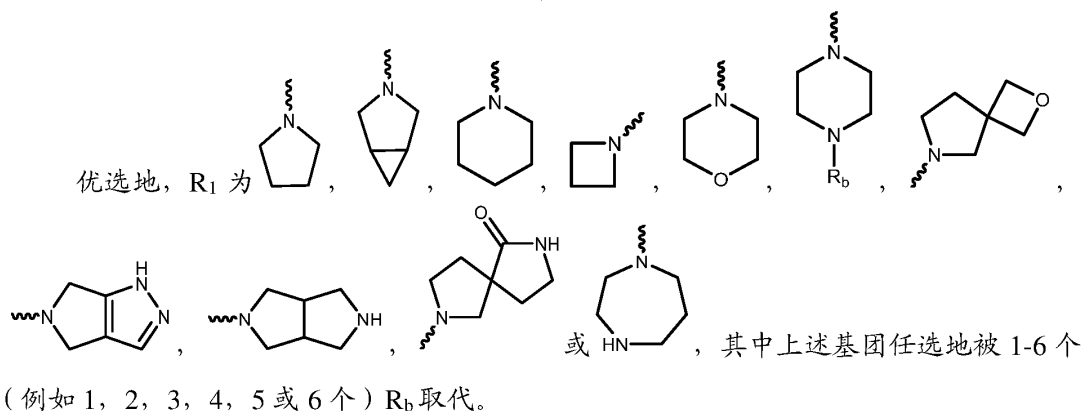
7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

- 5 每个 R\* 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

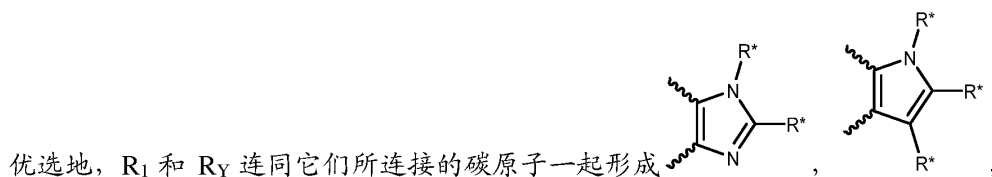
- 10 每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'' 取代;

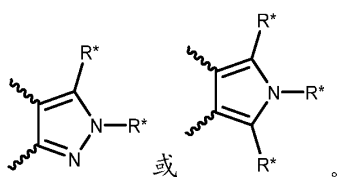
每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

- 15 32. 技术方案 28-31 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, R<sub>1</sub> 为 4-10 元杂环基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R<sub>b</sub> 取代;

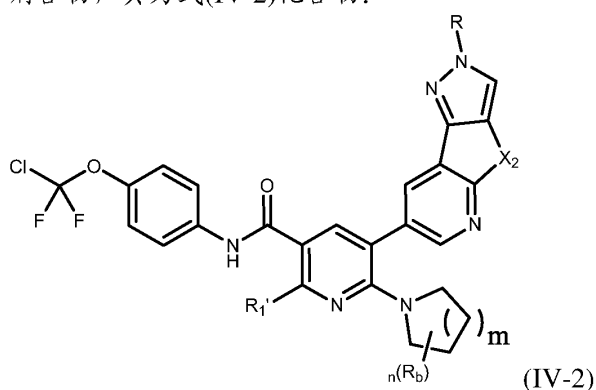


- 20 33. 技术方案 28-32 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, R<sub>1</sub> 和 R<sub>Y</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 5-元杂环基或 5 元杂芳基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R\* 取代;





34. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-2)化合物:



5 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$  或  $C(O)$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

10  $m$  为 0, 1, 2 或 3;

$n$  为 0, 1, 2, 3, 4 或 5;

每个  $R_b$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

15 代, 直至完全氘代;

$R$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

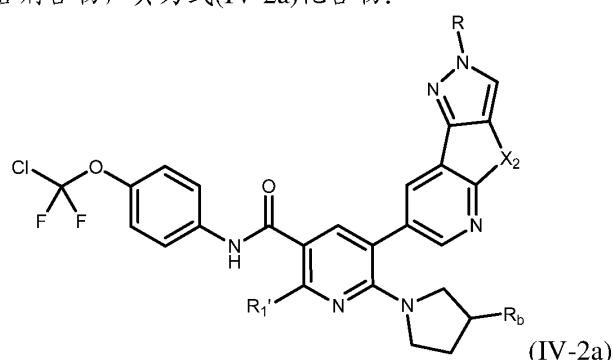
20 其中每个  $R_A$ ,  $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个

(例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'取代;

每个 R'独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R''取代;

- 5 每个 R''独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

35. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-2a)化合物:



10

其中,

R<sub>1</sub>'为 H, D, 卤素或-NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>或 C(O);

- 15 R<sub>X2</sub>和 R<sub>X2</sub>独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>b</sub>为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基, -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 20 R 为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -C(O)R<sub>A</sub>, -NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'取代;

- 25 其中每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所

连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R'取代；

每个 R'独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团  
5 任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R''取代；

每个 R''独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

36. 技术方案 35 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可  
10 接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

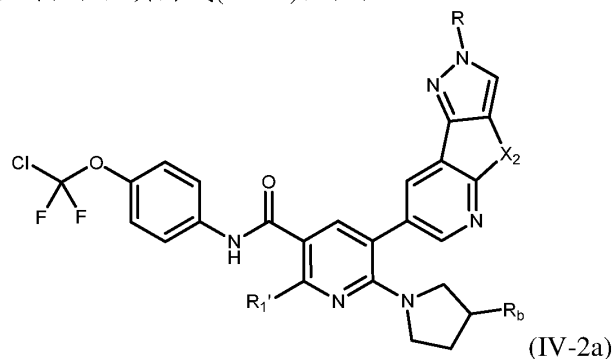
R<sub>1</sub>'为 H, D, 卤素或-NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

R<sub>b</sub>为 H, D, 卤素, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基或-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

优选地,

15 R<sub>b</sub>为卤素或-OH。

37. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-2a)化合物:



其中,

20 R<sub>1</sub>'为 H, D, 卤素或-NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub>为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>'或 C(O), 优选 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

R<sub>X2</sub>和 R<sub>X2</sub>'独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, 优选 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）D 取代, 直至完全氘代;

25 R<sub>b</sub>为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基, -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-</sub>

6 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 优选 H, D, 卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基, -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) D 取代, 直至完全氘代;

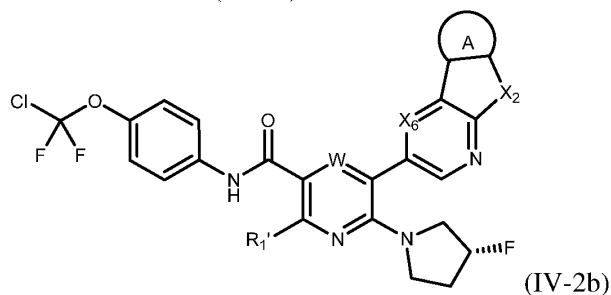
- 5 R 为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -C(O)R<sub>A</sub>, -NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 优选 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

- 10 其中每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

- 15 每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

- 20 38. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-2b)化合物:



其中,

W 为 CR<sub>W</sub> 或 N;

R<sub>W</sub> 选自 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

- 25 R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub> 或 C(O);



$X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

5 环 A 为苯基或 5-6 元杂芳基, 其任选地被 1-4 个 (例如 1, 2, 3 或 4 个) R 取代;

R 为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_BR_C$ ,  $-NR_AC(O)R_B$ ,  $-S(O)_2R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

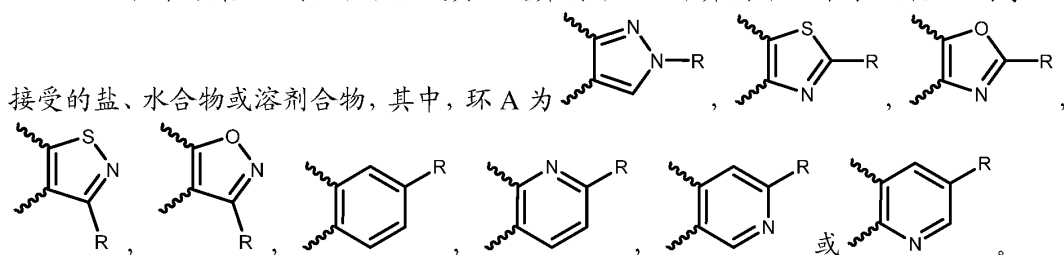
10 其中每个  $R_A$ ,  $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,

15  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

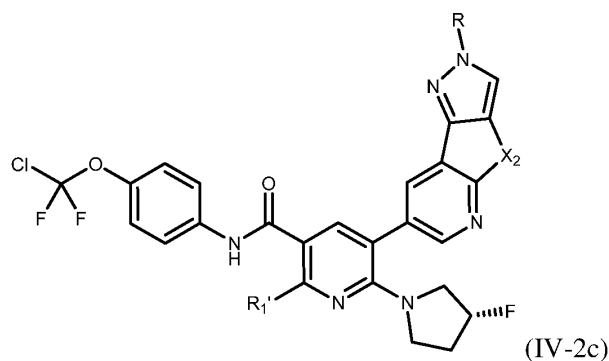
每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

20 39. 技术方案 38 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可



40. 技术方案 38 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, 一个 R 为嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、三嗪基或四嗪基, 其任选地被 1-3 个 (例如 1, 2 或 3 个)  $R'$  取代。

25 41. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-2c)化合物:



其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$  或  $C(O)$ ;

- 5  $R_{X2}$  和  $R_{X2}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_BR_C$ ,  $-NR_AC(O)R_B$ ,  $-S(O)_2R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

10

其中每个  $R_A$ ,  $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

- 15 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

20

42. 技术方案 41 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$ ;

- 25  $R_{X2}$  和  $R_{X2}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

R 为 H, D,  $-C(O)R_A$ ,  $-S(O)_2R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

5 其中每个  $R_A$  独立地为  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

10 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

43. 技术方案 42 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}'$ ;

15  $R_{X2}$  和  $R_{X2}'$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

R 为 H, D,  $-C(O)R_A$ ,  $-S(O)_2R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

20 其中每个  $R_A$  独立地为  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

25 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

44. 技术方案 43 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}'$ ;

30  $R_{X2}$  和  $R_{X2}'$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

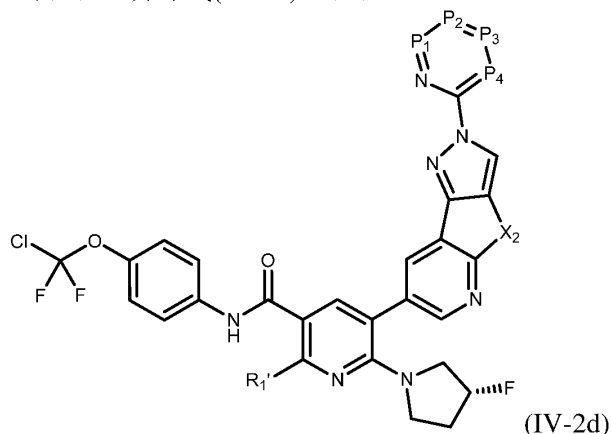
R 为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基;

其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R'取代；

每个 R'独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R''取代；

- 5 每个 R''独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

45. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-2d)化合物:



- 10 其中,

R<sub>1</sub>'为 H, D, 卤素或-NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>'或 C(O);

R<sub>X2</sub>和 R<sub>X2</sub>'独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代；

- 15 P<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>P1</sub>;

P<sub>2</sub> 为 N 或 CR<sub>P2</sub>;

P<sub>3</sub> 为 N 或 CR<sub>P3</sub>;

P<sub>4</sub> 为 N 或 CR<sub>P4</sub>;

- 20 R<sub>P1</sub>, R<sub>P2</sub>, R<sub>P3</sub> 和 R<sub>P4</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R''取代；

每个 R''独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

46. 技术方案 45 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

5  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

$P_1$  为 N 或  $CR_{P1}$ ;

$P_2$  为 N 或  $CR_{P2}$ ;

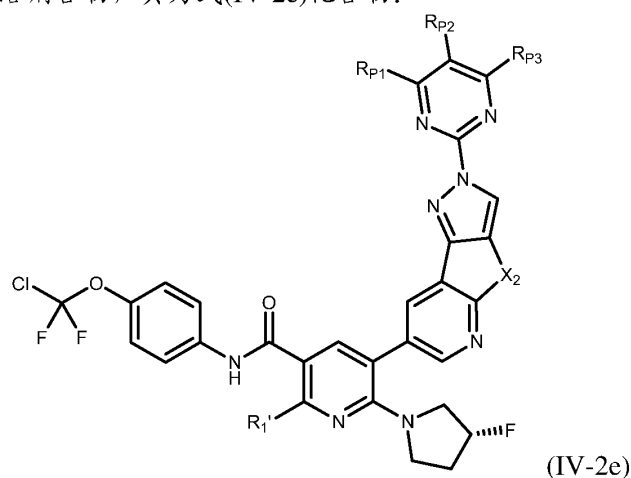
$P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;

$P_4$  为 N 或  $CR_{P4}$ ;

10  $R_{P1}$ ,  $R_{P2}$ ,  $R_{P3}$  和  $R_{P4}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基或  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

15 47. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-2e)化合物:



其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

20  $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{P1}$ ,  $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$

烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

48. 技术方案 47 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

10 R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

R<sub>P1</sub>, R<sub>P2</sub> 和 R<sub>P3</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

49. 技术方案 47 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

20 R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

R<sub>P1</sub> 为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'' 取代;

R<sub>P2</sub> 为 H;

25 R<sub>P3</sub> 为 H, C<sub>1-3</sub> 烷基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

50. 技术方案 47 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2}$  独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

$R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

- 5  $R_{P2}$  为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基或  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

- 10 51. 技术方案 50 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2}$  独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

$R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

- 15  $R_{P2}$  为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基, 3-7 元杂环基或苯基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

- 20 52. 技术方案 51 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

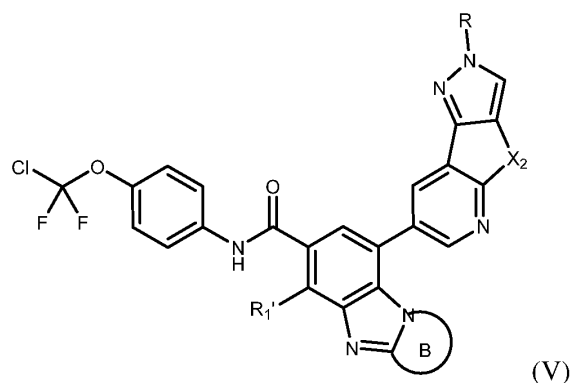
$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2}$  独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

- 25  $R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

$R_{P2}$  为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基或苯基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

53. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V)化合物:



其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$  或  $C(O)$ ;

- 5  $R_{X2}$  和  $R_{X2}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

环 B 为 4-10 元杂环基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

- 10  $R$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

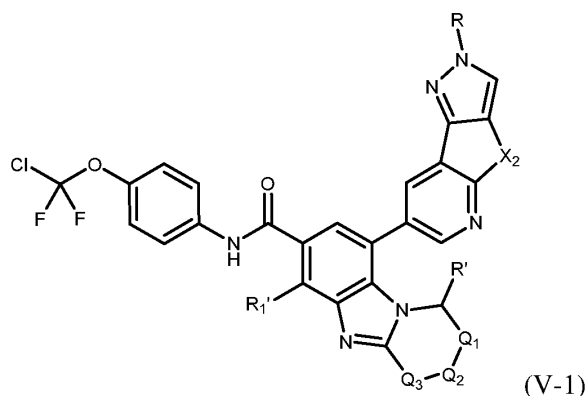
- 15 其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

- 20 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

54. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-1)化合物:





其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

- 5  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$Q_1$  为  $C(R')_2$  或  $C(R')_2C(R')_2$ ;

$Q_2$  为  $C(R')_2$ , O,  $NR'$ , S,  $S(O)$  或  $S(O)_2$ ;

$Q_3$  为  $C(R')_2$ ,  $C(R')_2C(R')_2$ , O,  $NR'$ , S,  $S(O)$  或  $S(O)_2$ ;

- 10 R 为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

- 15 其中每个  $R_A$ ,  $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

- 20 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

- 25 55. 技术方案 54 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Q_1$  为  $CH_2$ ,  $(CH_2)_2$ , CHD,  $(CHD)_2$ ,  $CD_2$  或  $(CD_2)_2$ ;

$Q_2$  为  $CH_2$ , CHD,  $CD_2$ , O, S,  $S(O)$  或  $S(O)_2$ ;

$Q_3$  为  $CH_2$ , CHD,  $CD_2$ , CHF, CDF,  $CH(OH)$ ,  $CD(OH)$ , S 或  $S(O)_2$ ;

5 优选地,

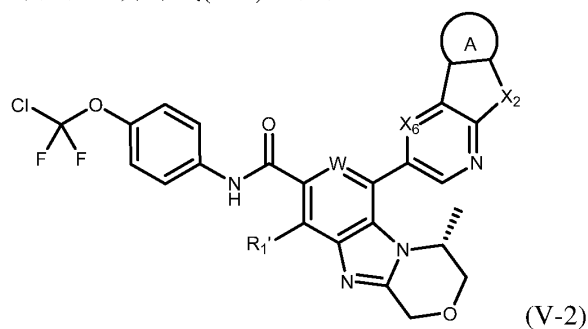
$R_b$  为卤素或  $-OH$ ;

$Q_1$  为  $CH_2$  或  $CD_2$ ;

$Q_2$  为  $CH_2$ , CHD,  $CD_2$ , O 或 S;

$Q_3$  为  $CH_2$ , CHD,  $CD_2$ , CHF, CDF,  $CH(OH)$ ,  $CD(OH)$ 。

10 56. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-2)化合物:



其中,

W 为  $CR_W$  或 N;

15  $R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

$X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;

20  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

环 A 为苯基或 5-6 元杂芳基, 其任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R 取代;

25 R 为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取

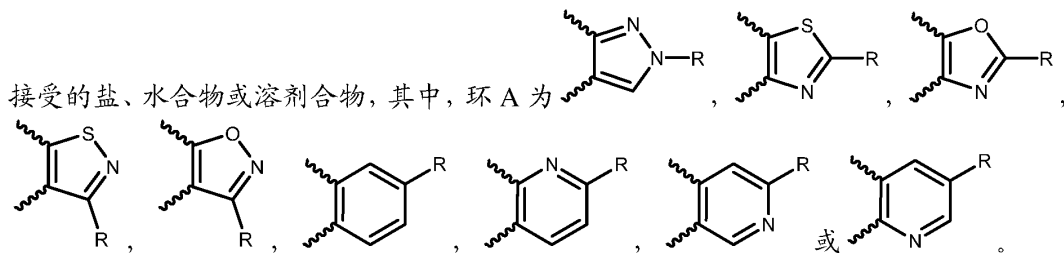
代;

其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

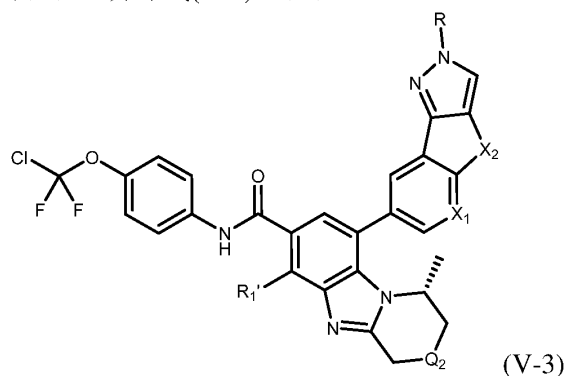
每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

57. 技术方案 56 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可



58. 技术方案 56 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, 一个 R 为嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、三嗪基或四嗪基, 其任选地被 1-3 个 (例如 1, 2 或 3 个)  $R'$  取代。

59. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-3)化合物:



其中,

$X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ , 优选 N;

$R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ , 优选  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, -OH,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 优选 H, D, 5 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Q_2$  为 O, S 或  $NR'$ , 优选 O 或 S, 更优选 O;

$R'$  为 H, D, -CN, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基, 10  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 优选 H, D, -CN 或卤素; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) -CN, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R$  为 H, D,  $-C(O)R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  15 芳基或 5-10 元杂芳基, 优选 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_A$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

20 60. 技术方案 59 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$X_1$  为 N;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

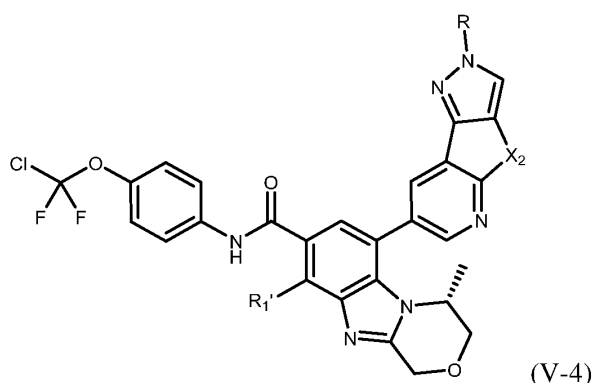
$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H 或 D;

25  $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Q_2$  为 O;

$R$  为 H, D, Et,  $CH_2CF_3$ , 异丙基,  $CD(CD_3)_2$ , 环丙基, 氧杂环丁基, 吡嗪-2-基, 吡啶-2-基或嘧啶-5-基。

30 61. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-4)化合物:



其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$  或  $C(O)$ ;

- 5  $R_{X2}$  和  $R_{X2}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

10 代;

其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

- 15 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

20 代, 直至完全氘代。

62. 技术方案 61 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$ ;

- 25  $R_{X2}$  和  $R_{X2}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

R 为 H, D,  $-C(O)R_A$ ,  $-S(O)_2R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

其中每个  $R_A$  独立地为  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中  
5 上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基  
10  $C_{1-6}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

63. 技术方案 62 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}'$ ;

15  $R_{X2}$  和  $R_{X2}'$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

R 为 H, D,  $-C(O)R_A$ ,  $-S(O)_2R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

其中每个  $R_A$  独立地为  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地  
20 被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  
25  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

64. 技术方案 63 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}'$ ;

30  $R_{X2}$  和  $R_{X2}'$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

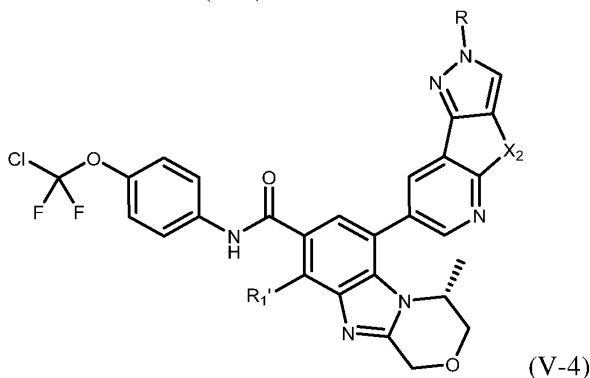
R 为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基;

其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R'取代；

每个 R'独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R''取代；

- 5 每个 R''独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

65. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-4)化合物:



- 10 其中,

R<sub>1</sub>'为 H, D, 卤素或-NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>'或 C(O), 优选 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>'独立地为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代；

- 15 R 为 H, D, -C(O)R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代；

R<sub>A</sub> 为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基。

66. 技术方案 65 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

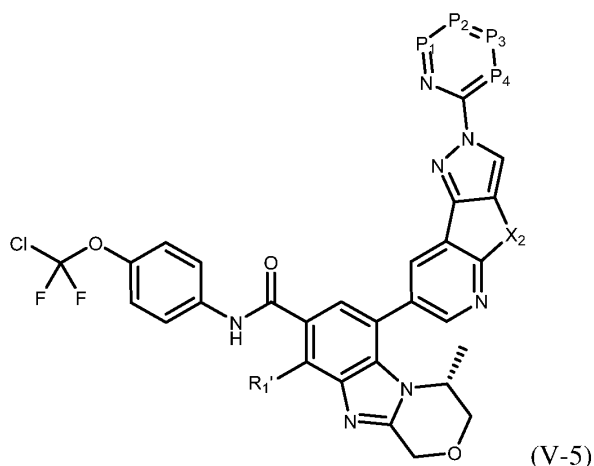
- 20 R<sub>1</sub>'为 H, D, 卤素或-NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>'独立地为 H 或 D;

R 为 H, D, Et, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, 异丙基或 CD(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

- 25 67. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-5)化合物:



其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

- 5  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$P_1$  为 N 或  $CR_{P1}$ ;

$P_2$  为 N 或  $CR_{P2}$ ;

$P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;

- 10  $P_4$  为 N 或  $CR_{P4}$ ;

$R_{P1}$ ,  $R_{P2}$ ,  $R_{P3}$  和  $R_{P4}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

- 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基  
15  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

68. 技术方案 67 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

- 20  $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

$P_1$  为 N 或  $CR_{P1}$ ;

$P_2$  为 N 或  $CR_{P2}$ ;



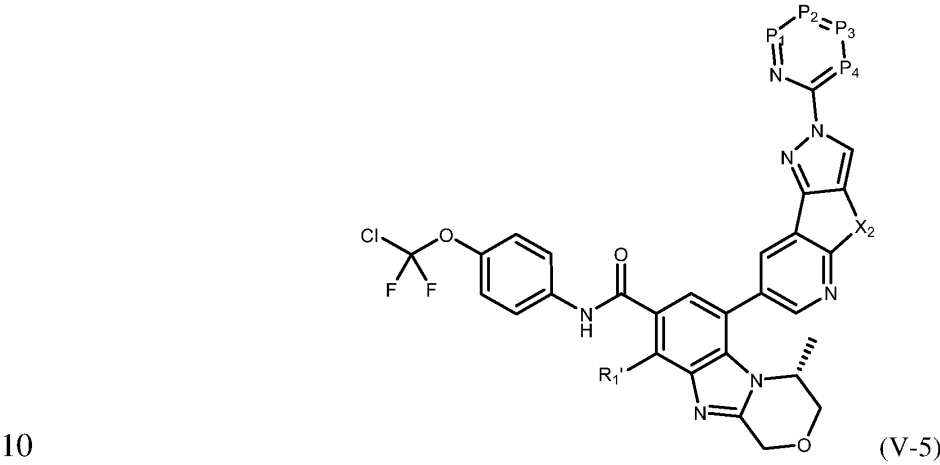
P<sub>3</sub> 为 N 或 CR<sub>P3</sub>;

P<sub>4</sub> 为 N 或 CR<sub>P4</sub>;

R<sub>P1</sub>, R<sub>P2</sub>, R<sub>P3</sub> 和 R<sub>P4</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

69. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-5)化合物:



其中,

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

15 R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, OH, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, 优选 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

P<sub>1</sub> 为 CR<sub>P1</sub>;

P<sub>2</sub> 为 N 或 CR<sub>P2</sub>;

P<sub>3</sub> 为 N 或 CR<sub>P3</sub>;

20 P<sub>4</sub> 为 N 或 CR<sub>P4</sub>;

并且优选地, P<sub>3</sub> 和 P<sub>4</sub> 中至少一个为 N;

R<sub>P1</sub>, R<sub>P2</sub>, R<sub>P3</sub> 和 R<sub>P4</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 优选

H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) -CN, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

5 或者 R<sub>P1</sub> 和 R<sub>P2</sub>、R<sub>P2</sub> 和 R<sub>P3</sub> 或 R<sub>P3</sub> 和 R<sub>P4</sub> 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) -CN, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

70. 技术方案 69 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

10 R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

P<sub>1</sub> 为 CR<sub>P1</sub>;

15 P<sub>2</sub> 为 CR<sub>P2</sub>;

P<sub>3</sub> 为 N 或 CR<sub>P3</sub>;

P<sub>4</sub> 为 N 或 CR<sub>P4</sub>;

并且 P<sub>3</sub> 和 P<sub>4</sub> 中至少一个为 N;

20 R<sub>P1</sub> 为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>P2</sub> 为 H, D, 卤素或 -CN;

R<sub>P3</sub> 为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>P4</sub> 为 H 或 D。

25 71. 技术方案 69 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

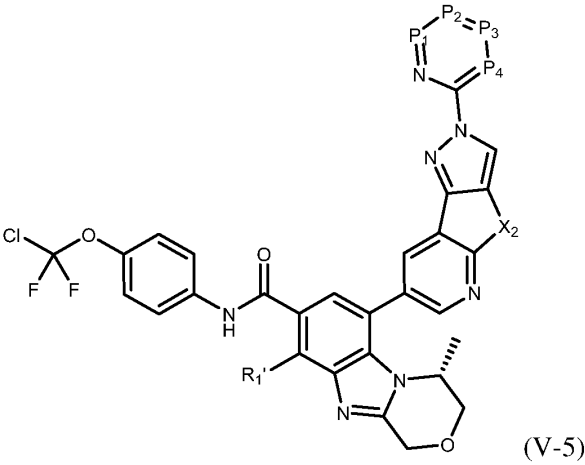
R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H 或 D;

30 P<sub>1</sub> 为 CR<sub>P1</sub>;

P<sub>2</sub> 为 CR<sub>P2</sub>;

- $P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;  
 $P_4$  为 N 或  $CR_{P4}$ ;  
并且  $P_3$  和  $P_4$  中至少一个为 N;  
 $R_{P1}$  为 H, D, -CN 或 Me;  
5  $R_{P2}$  为 H, D, F 或 -CN;  
 $R_{P3}$  为 H, D 或 Me;  
 $R_{P4}$  为 H 或 D。

72. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-5)化合物:



- 其中,  
 $R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;  
 $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;  
 $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地  
15 被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- $P_1$  为  $CR_{P1}$ ;  
 $P_2$  为 N 或  $CR_{P2}$ ;  
 $P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;  
 $P_4$  为  $CR_{P4}$ ;

20  $R_{P1}$ 、 $R_{P2}$ 、 $R_{P3}$  和  $R_{P4}$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

73. 技术方案 72 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H 或 D;

$P_1$  为  $CR_{P1}$ ;

5  $P_2$  为 N 或  $CR_{P2}$ ;

$P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;

$P_4$  为  $CR_{P4}$ ;

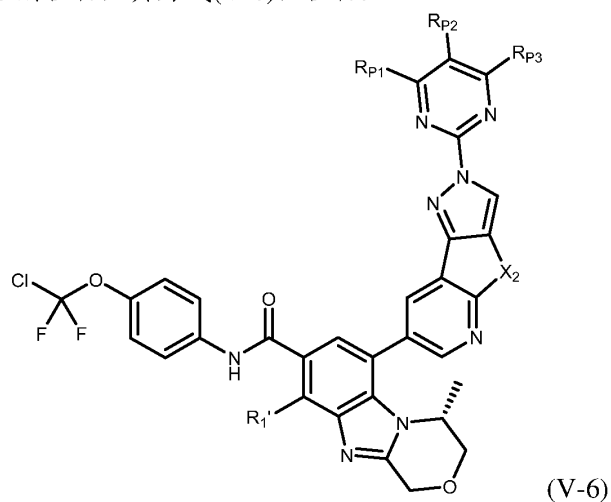
$R_{P1}$  为 H 或 D;

$R_{P2}$  为 H 或 D;

10  $R_{P3}$  为 H 或 D;

$R_{P4}$  为 H 或 D。

74. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-6)化合物:



15 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

20  $R_{P1}$ ,  $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基

C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

75. 技术方案 74 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

5 R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或-NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素或-OH;

R<sub>P1</sub>, R<sub>P2</sub> 和 R<sub>P3</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

76. 技术方案 74 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

15 R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或-NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素或-OH;

R<sub>P1</sub> 为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'' 取代;

R<sub>P2</sub> 为 H;

R<sub>P3</sub> 为 H, C<sub>1-3</sub> 烷基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

77. 技术方案 74 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或-NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

30 R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素或-OH;

R<sub>P1</sub> 和 R<sub>P3</sub> 为 H;

$R_{P2}$  为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

- 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基或  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

78. 技术方案 77 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

- 10  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

$R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

$R_{P2}$  为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基, 3-7 元杂环基或苯基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

- 15 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

79. 技术方案 78 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

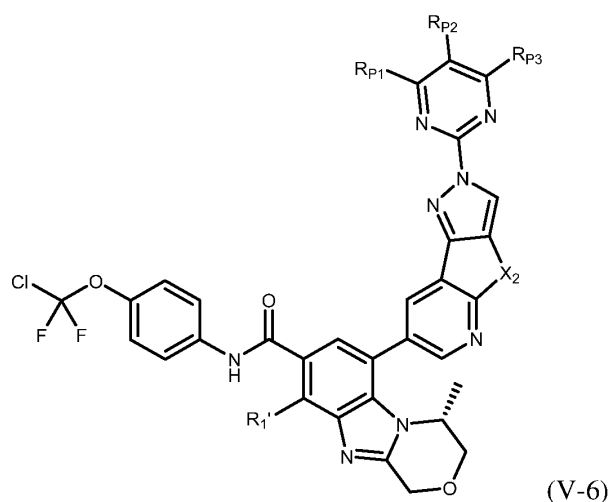
- 20  $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

$R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

$R_{P2}$  为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基或苯基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

- 25 80. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-6)化合物:



其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

- 5  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, OH,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 优选 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 10  $R_{P1}$ 、 $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 优选 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $-CN$ , 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 15 或者  $R_{P1}$  和  $R_{P2}$ 、或  $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $-CN$ , 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

81. 技术方案 80 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

- 20  $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{P1}$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个

或多个 D 取代, 直至完全氙代;

$R_{P2}$  为 H, D, 卤素或 -CN;

$R_{P3}$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氙代。

- 5        82. 技术方案 80 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

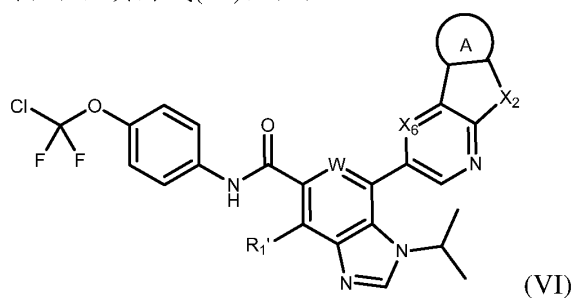
$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H 或 D;

- 10        $R_{P1}$  为 H, D, -CN 或 Me;

$R_{P2}$  为 H, D, F 或 -CN;

$R_{P3}$  为 H, D 或 Me。

83. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VI)化合物:



- 15

其中,

W 为  $CR_W$  或 N;

$R_W$  选自 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

- 20        $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或 C(O);

$X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氙代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

- 25       环 A 为苯基或 5-6 元杂芳基, 其任选地被 1-4 个 (例如 1, 2, 3 或 4 个) R 取代;

R 为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -C(O) $R_A$ , -NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, -NR<sub>A</sub>C(O) $R_B$ , -S(O)<sub>2</sub> $R_A$ ,  $C_{1-6}$

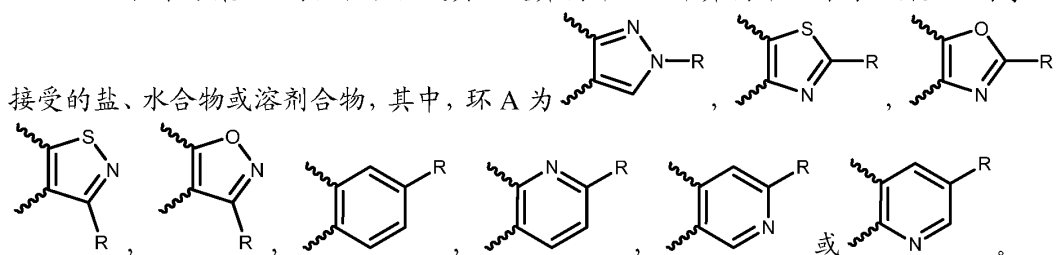


烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

其中每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

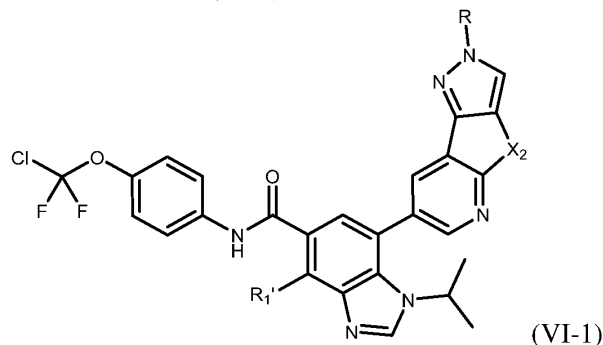
每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团 10 任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

84. 技术方案 83 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, 环 A 为 ,

85. 技术方案 83 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, 一个 R 为嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、三嗪基或四嗪基, 其任选地被 1-3 个 (例如 1, 2 或 3 个) R' 取代。

86. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VI-1)化合物:



其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 5  $R$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

- 10 其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

- 15 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

- 20 87. 技术方案 86 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

- 25  $R$  为 H, D,  $-C(O)R_A$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

其中每个  $R_A$  独立地为  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

- 30 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

88. 技术方案 87 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

5 R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

R 为 H, D, -C(O)R<sub>A</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

10 其中每个 R<sub>A</sub> 独立地为 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基或 C<sub>3-6</sub> 环烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'' 取代;

15 每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基或 C<sub>1-3</sub> 烷氧基 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

89. 技术方案 88 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

20 R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

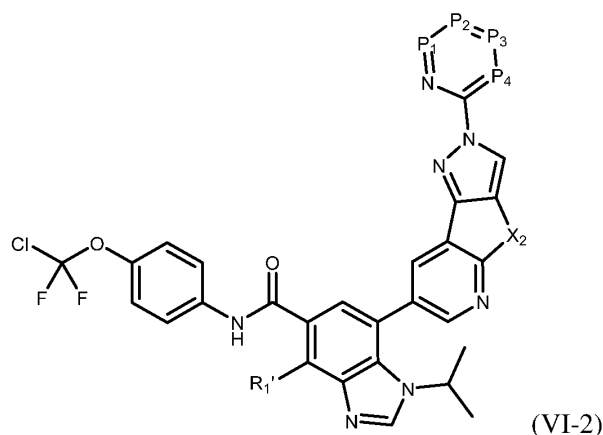
R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

R 为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

25 每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

30 90. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VI-2)化合物:



其中,

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

- 5  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$P_1$  为 N 或  $CR_{P1}$ ;

$P_2$  为 N 或  $CR_{P2}$ ;

$P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;

- 10  $P_4$  为 N 或  $CR_{P4}$ ;

$R_{P1}$ ,  $R_{P2}$ ,  $R_{P3}$  和  $R_{P4}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基

- 15  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

91. 技术方案 90 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

- 20  $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

$P_1$  为 N 或  $CR_{P1}$ ;

$P_2$  为 N 或  $CR_{P2}$ ;

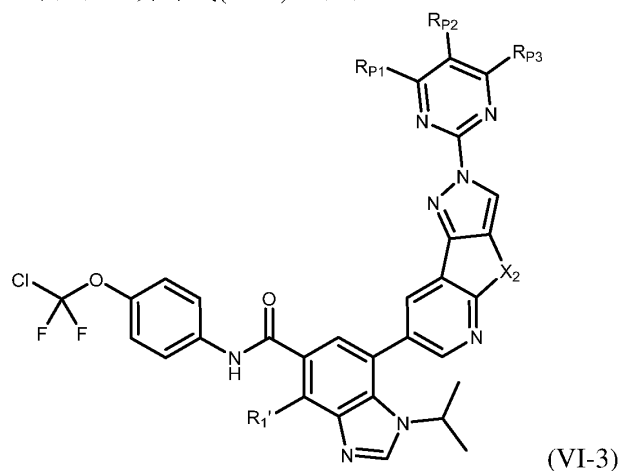
$P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;

P<sub>4</sub> 为 N 或 CR<sub>P4</sub>;

R<sub>P1</sub>, R<sub>P2</sub>, R<sub>P3</sub> 和 R<sub>P4</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'' 取代;

- 5 每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

92. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VI-3)化合物:



- 10 其中,

R<sub>1'</sub> 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub> 或 C(O);

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 15 R<sub>P1</sub>, R<sub>P2</sub> 和 R<sub>P3</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

20

93. 技术方案 92 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

R<sub>1'</sub> 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

- $R_{P1}$ ,  $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基或  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

94. 技术方案 92 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

- 10  $R_1'$  为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

- $R_{P1}$  为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

$R_{P2}$  为 H;

$R_{P3}$  为 H,  $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

- 20 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基或  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

95. 技术方案 92 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

- 25  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

$R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

$R_{P2}$  为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

- 30 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基或  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

96. 技术方案 95 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$ ;

5  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

$R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

$R_{P2}$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基, 3-7 元杂环基或苯基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

10 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

97. 技术方案 96 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

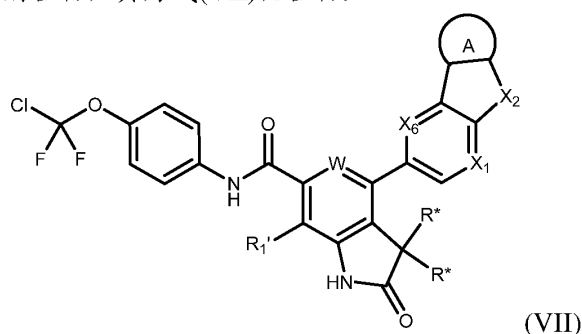
15  $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

$R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

$R_{P2}$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基或苯基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

20 98. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VII)化合物:



其中,

$W$  为  $CR_W$  或 N;

25  $R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ , 优选 N;

$X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;

$R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

5  $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ , 优选  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

环 A 为苯基或 5-6 元杂芳基, 其任选地被 1-4 个 (例如 1, 2, 3 或 4 个) R 取代;

10 R 为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

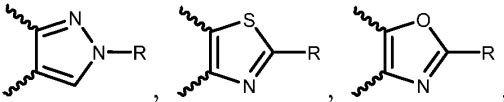
其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ , 氧代,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R'$  取代;

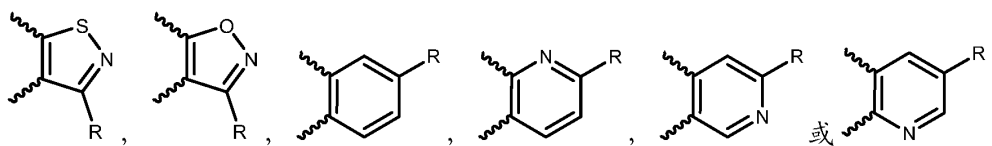
20 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个)  $R''$  取代;

25 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

99. 技术方案 98 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可

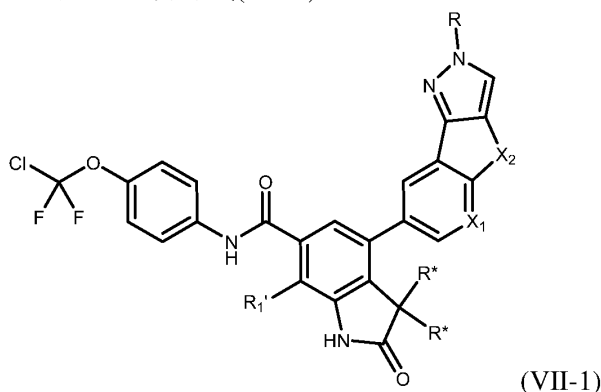
接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, 环 A 为 





100. 技术方案 98 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, 一个 R 为嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、三嗪基或四嗪基, 其任选地被 1-3 个 (例如 1, 2 或 3 个) R' 取代。

5 101. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VII-1)化合物:



其中,

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或-NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

10 X<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>X1</sub>, 优选 N;

R<sub>X1</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>' 或 C(O), 优选 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

15 R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

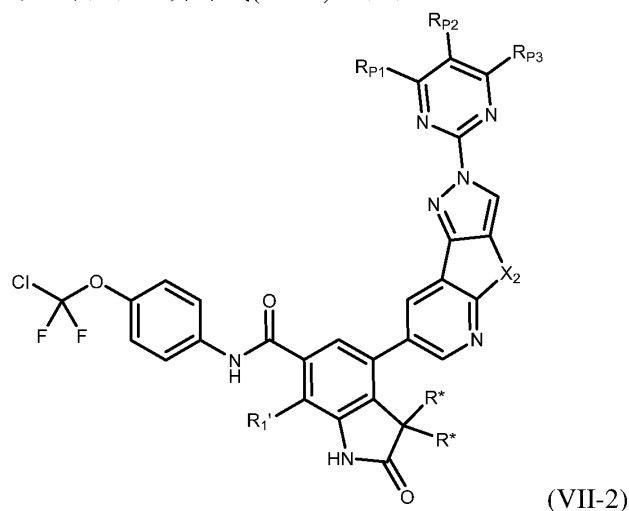
R 为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -C(O)R<sub>A</sub>, -NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 优选 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

20 每个 R\* 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, 氧代, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基;

其中每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代。

102. 技术方案 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VII-2)化合物:



10 其中,

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>' 或 C(O), 优选 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

15 每个 R\* 独立地为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, 或者两个 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) R' 取代;

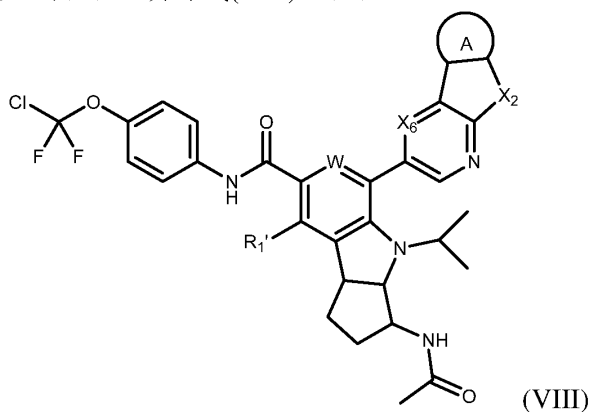
每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基;

20 R<sub>P1</sub>、R<sub>P2</sub> 和 R<sub>P3</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 优选 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1-6 个 (例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个) -CN, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基取

代；其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

- 或者  $R_{P1}$  和  $R_{P2}$ 、或  $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）-CN，卤素， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  卤代烷基， $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基取代；其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。

103. 技术方案 15 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为式(VIII)化合物：



其中，

- 10  $W$  为  $CR_W$  或  $N$ ;  
 $R_W$  选自  $H$ ,  $D$ , 卤素或  $-NH_2$ , 优选  $H$  或  $D$ ;  
 $R_1'$  为  $H$ ,  $D$ , 卤素或  $-NH_2$ , 优选  $H$  或  $D$ ;  
 $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;  
 $X_6$  为  $N$  或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;
- 15  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为  $H$ ,  $D$ , 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；  
 $R_{X6}$  为  $H$ ,  $D$  或卤素，优选  $H$  或  $D$ ;  
 环  $A$  为苯基或 5-6 元杂芳基，其任选地被 1-4 个（例如 1, 2, 3 或 4 个） $R$  取代；  
 $R$  为  $H$ ,  $D$ , 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$
- 20 烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个） $R'$  取代；

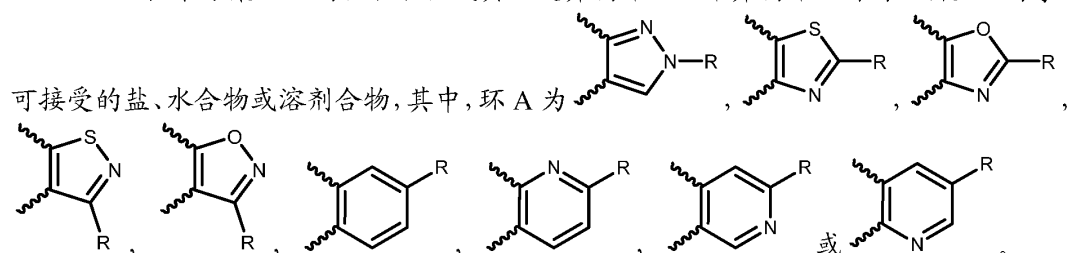
其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为  $H$ ,  $D$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基，或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所

连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R' 取代；

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团 5 任选地被 1-6 个（例如 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个）R'' 取代；

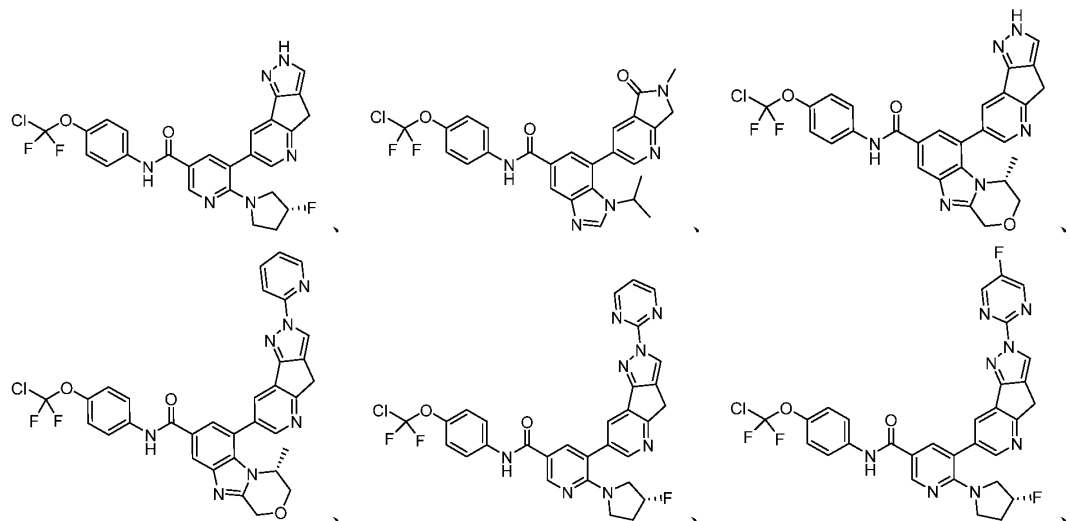
每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

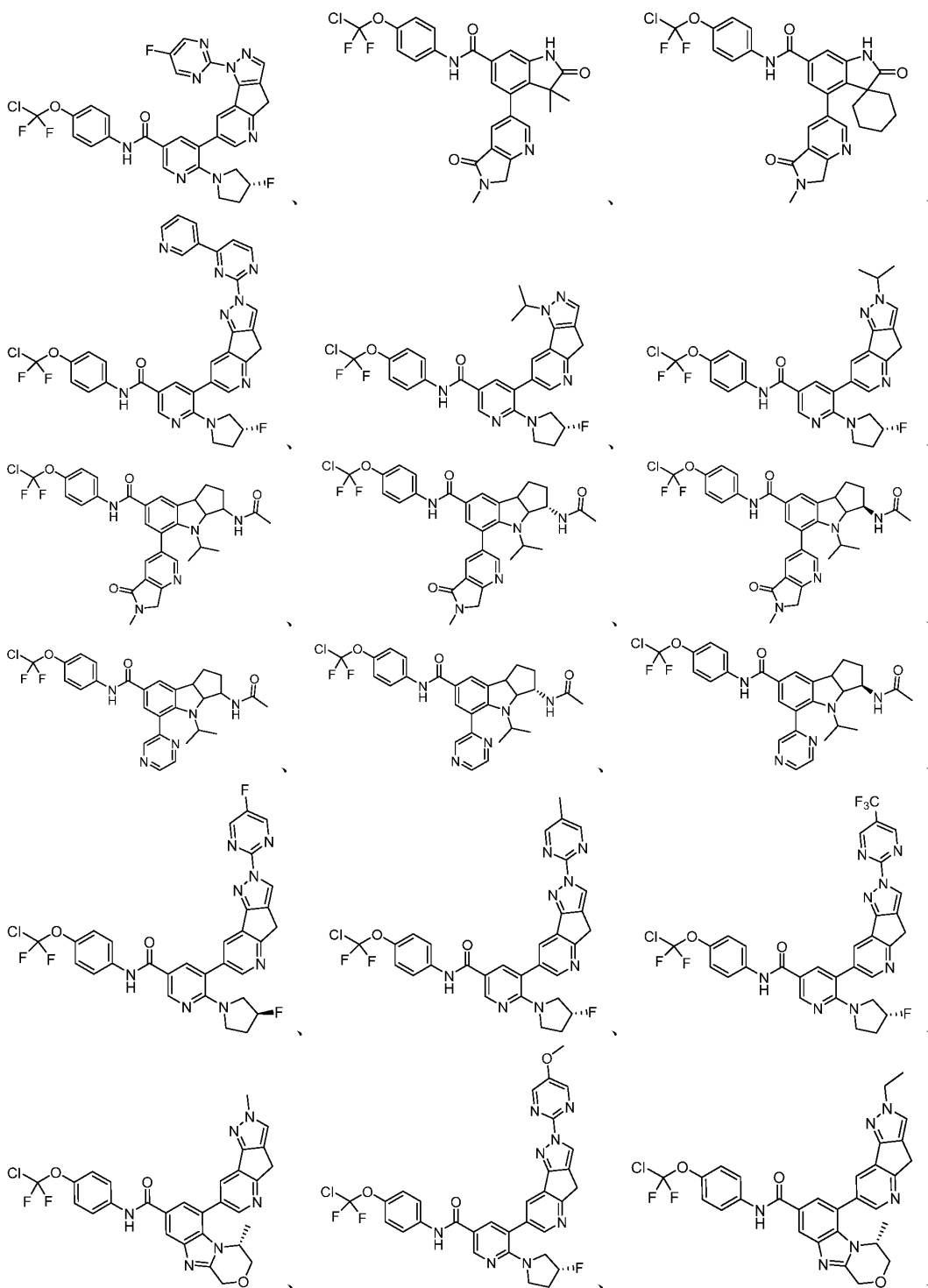
104. 技术方案 103 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上

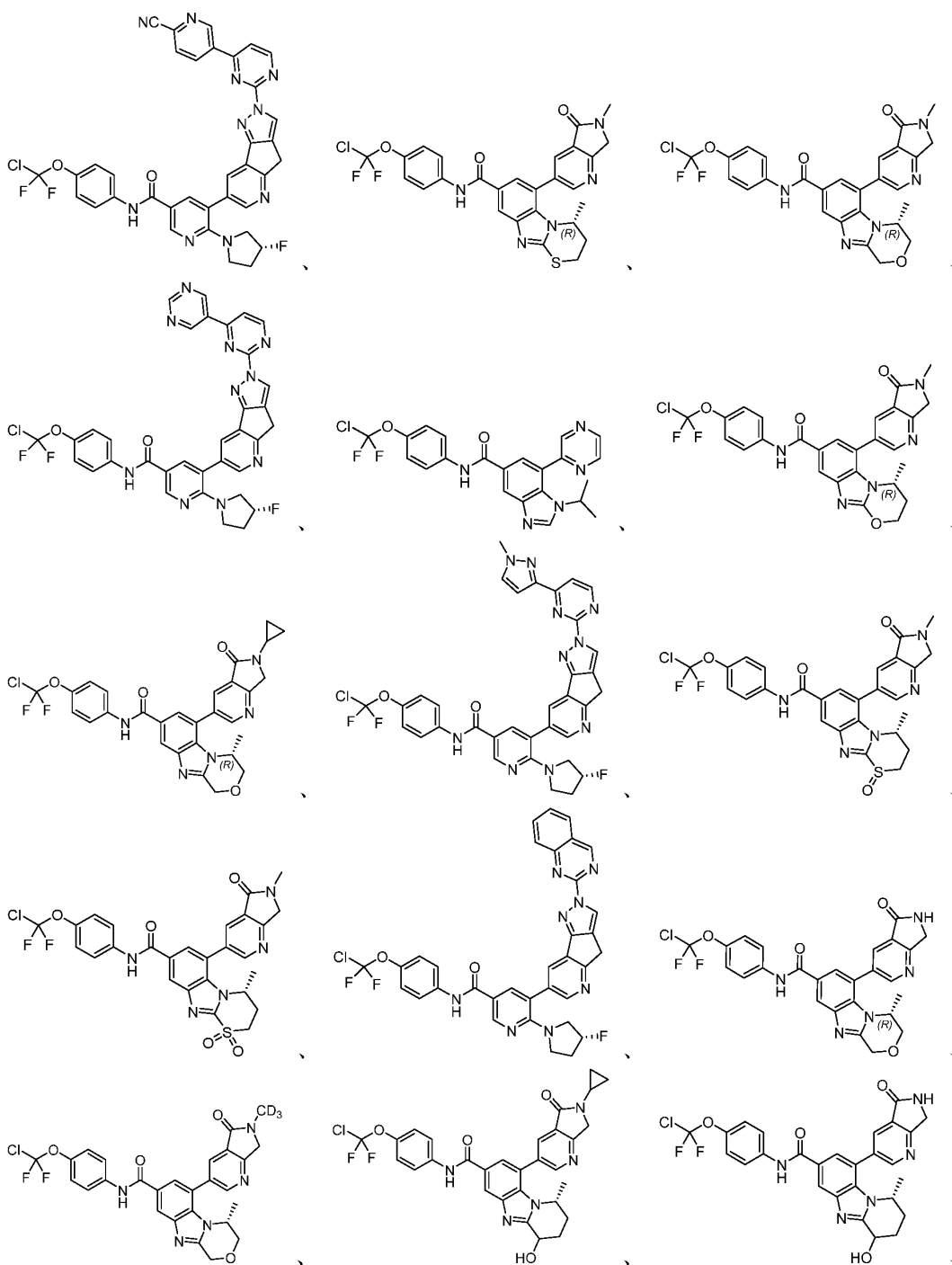
10 可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, 环 A 为 

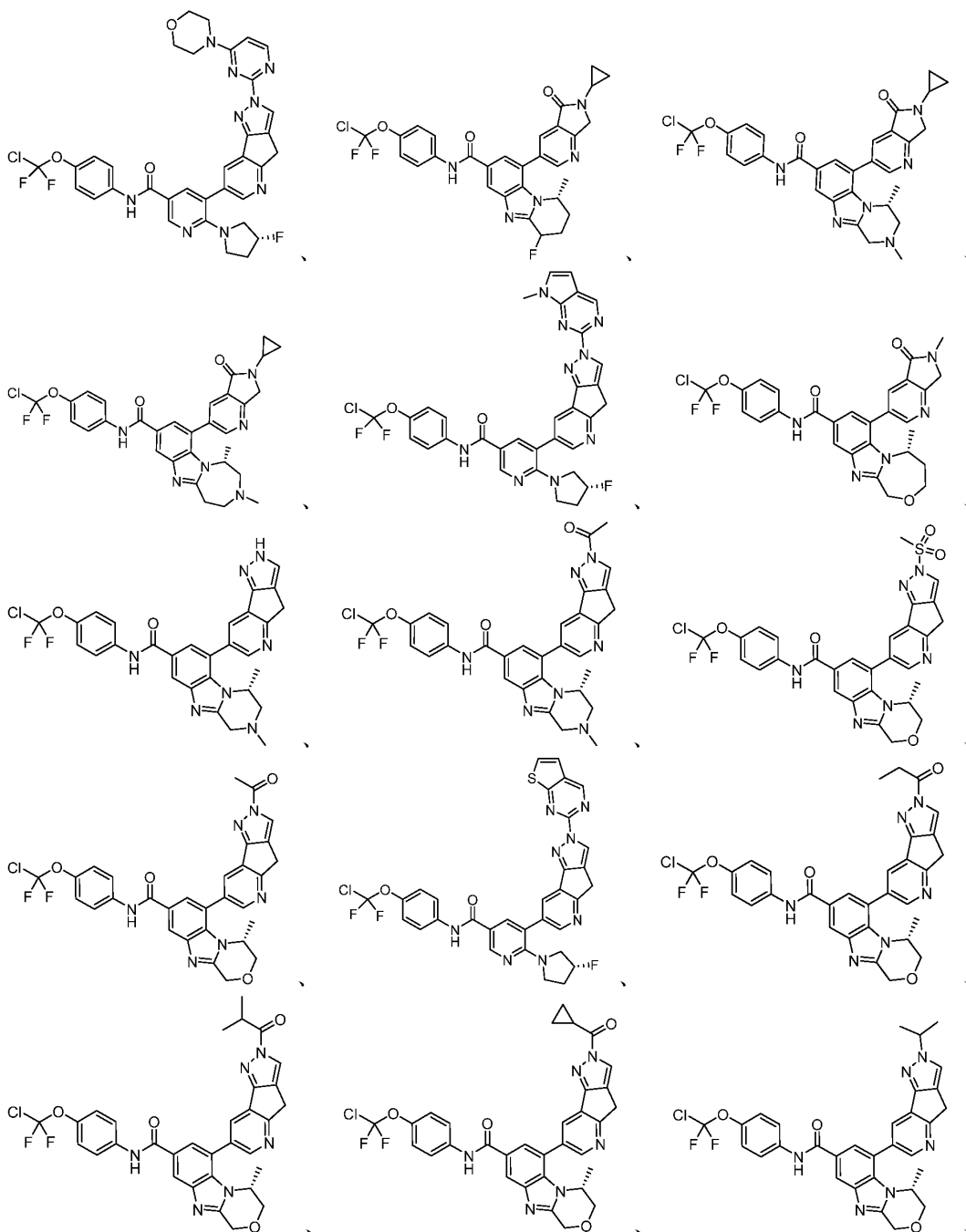
105. 技术方案 103 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, 一个 R 为嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、三嗪基或四嗪基, 其任选地被 1-3 个（例如 1, 2 或 3 个）R' 取代。

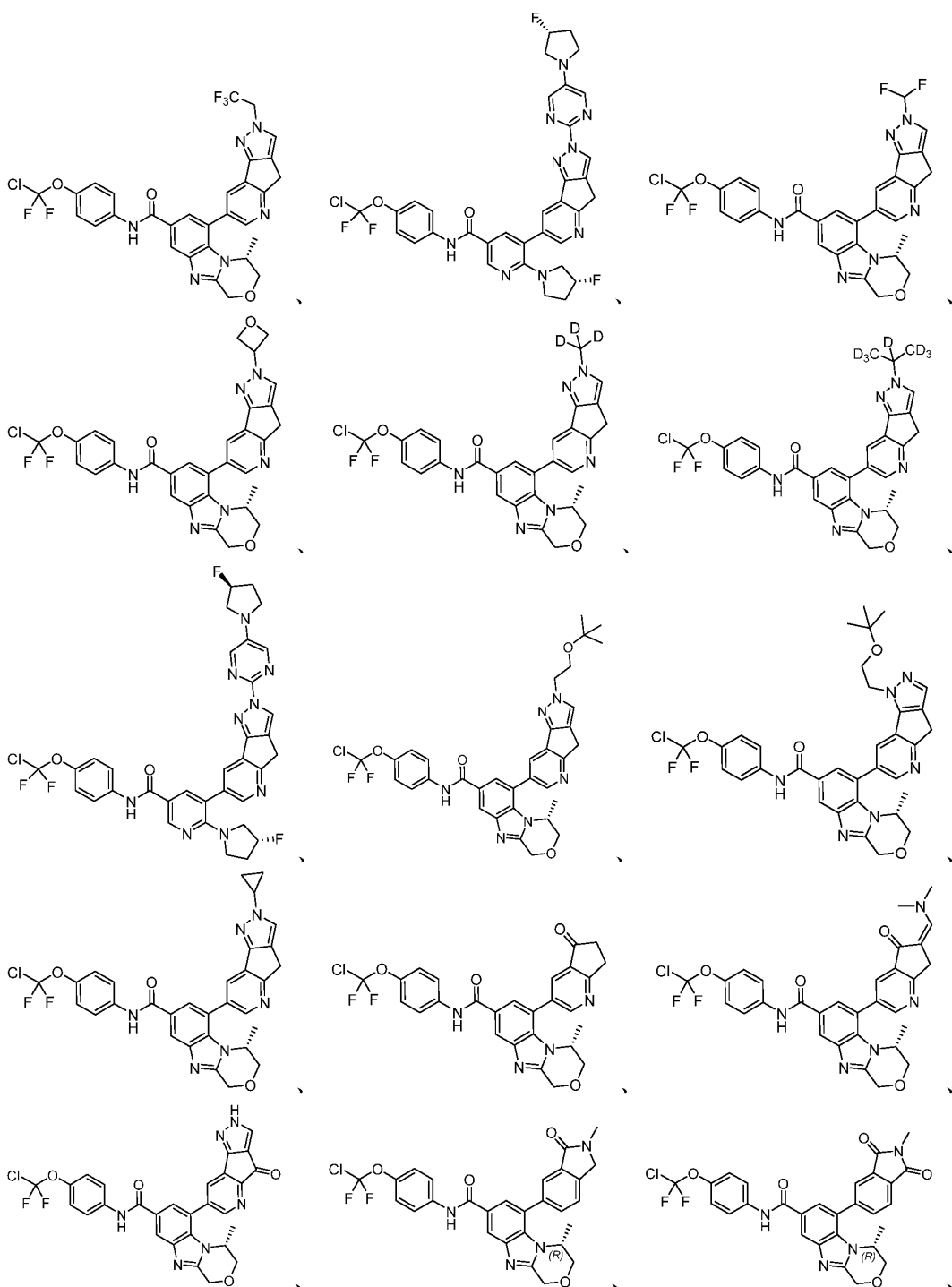
15 106. 化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, 所述化合物选自:



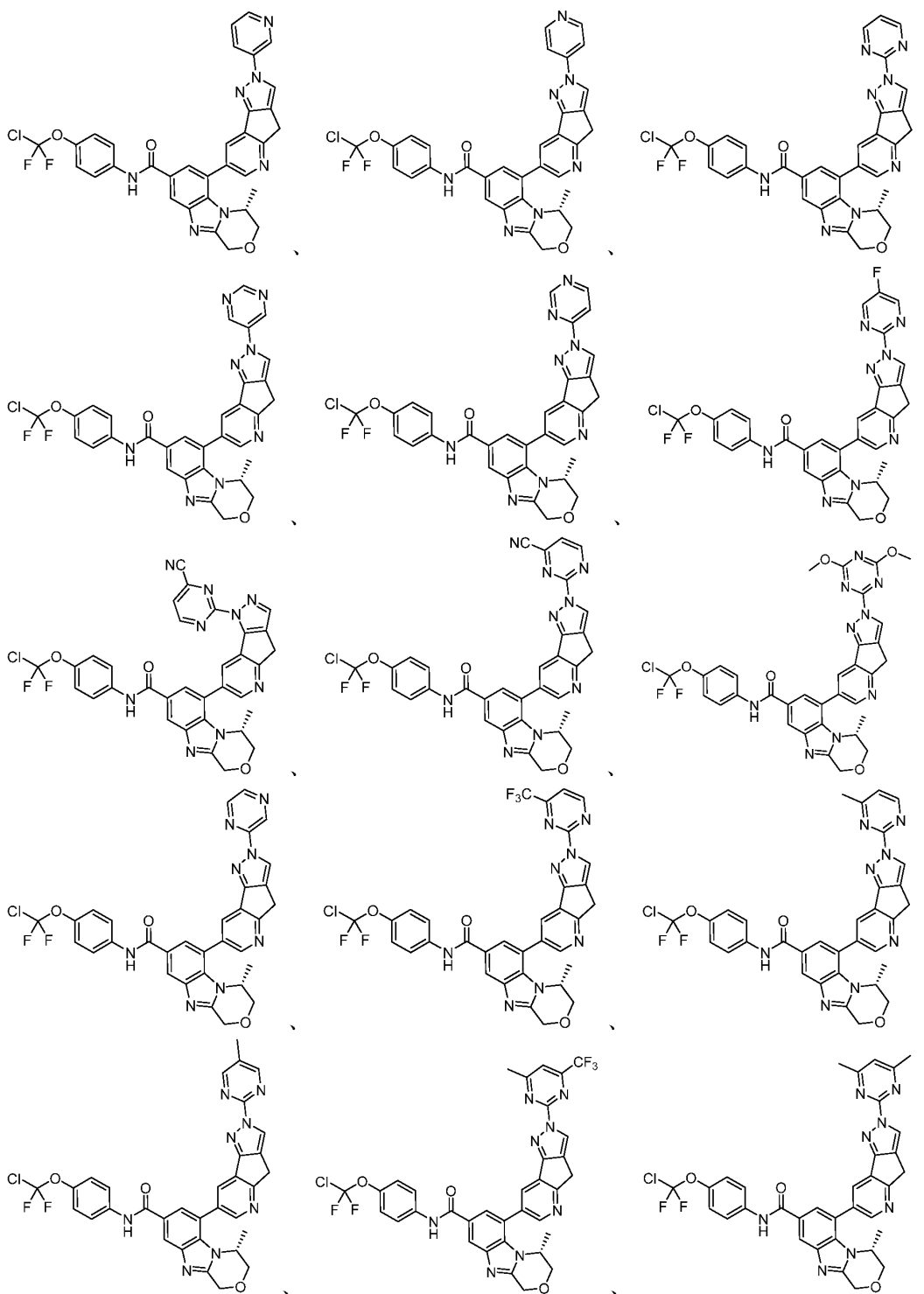


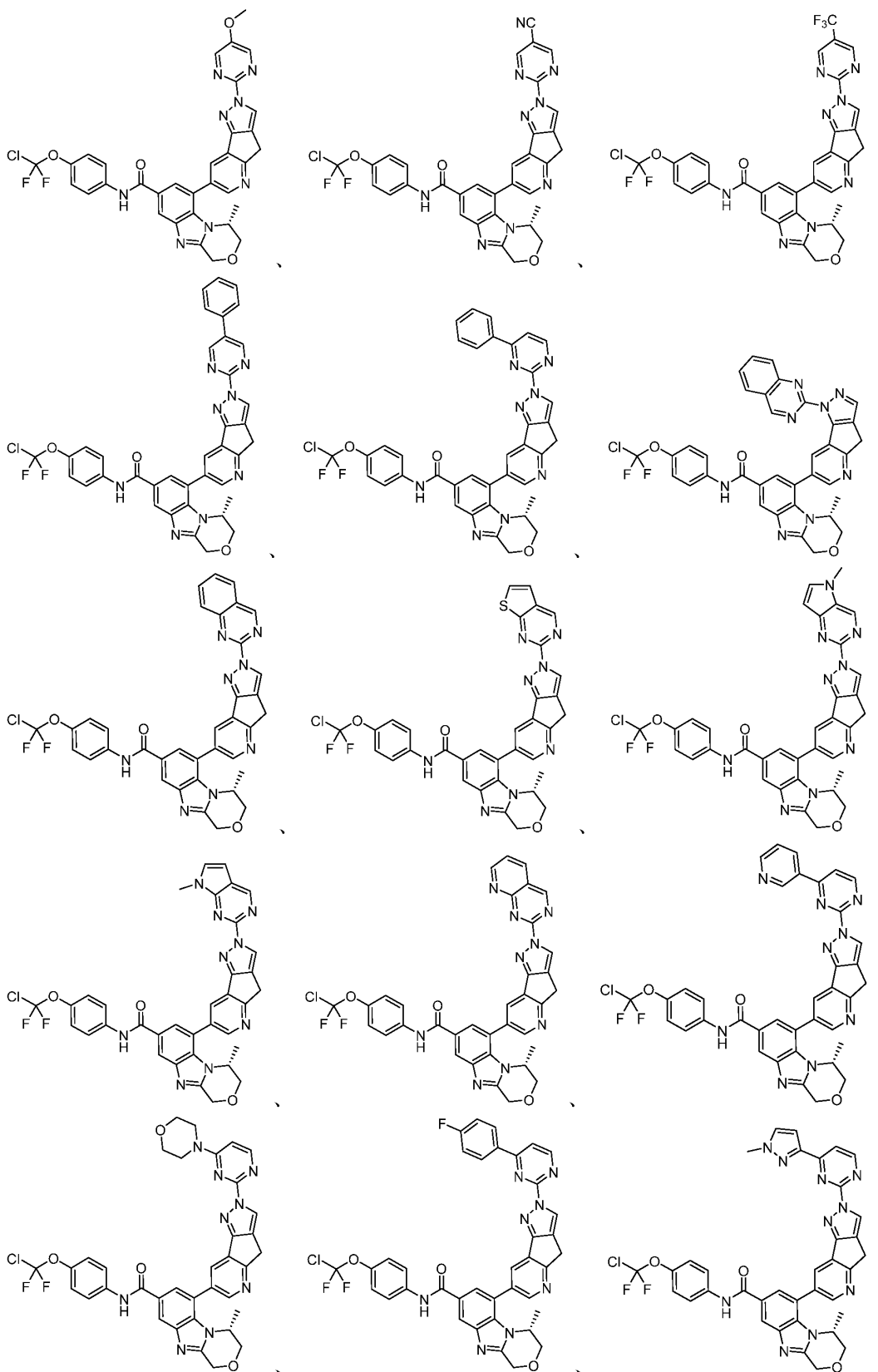


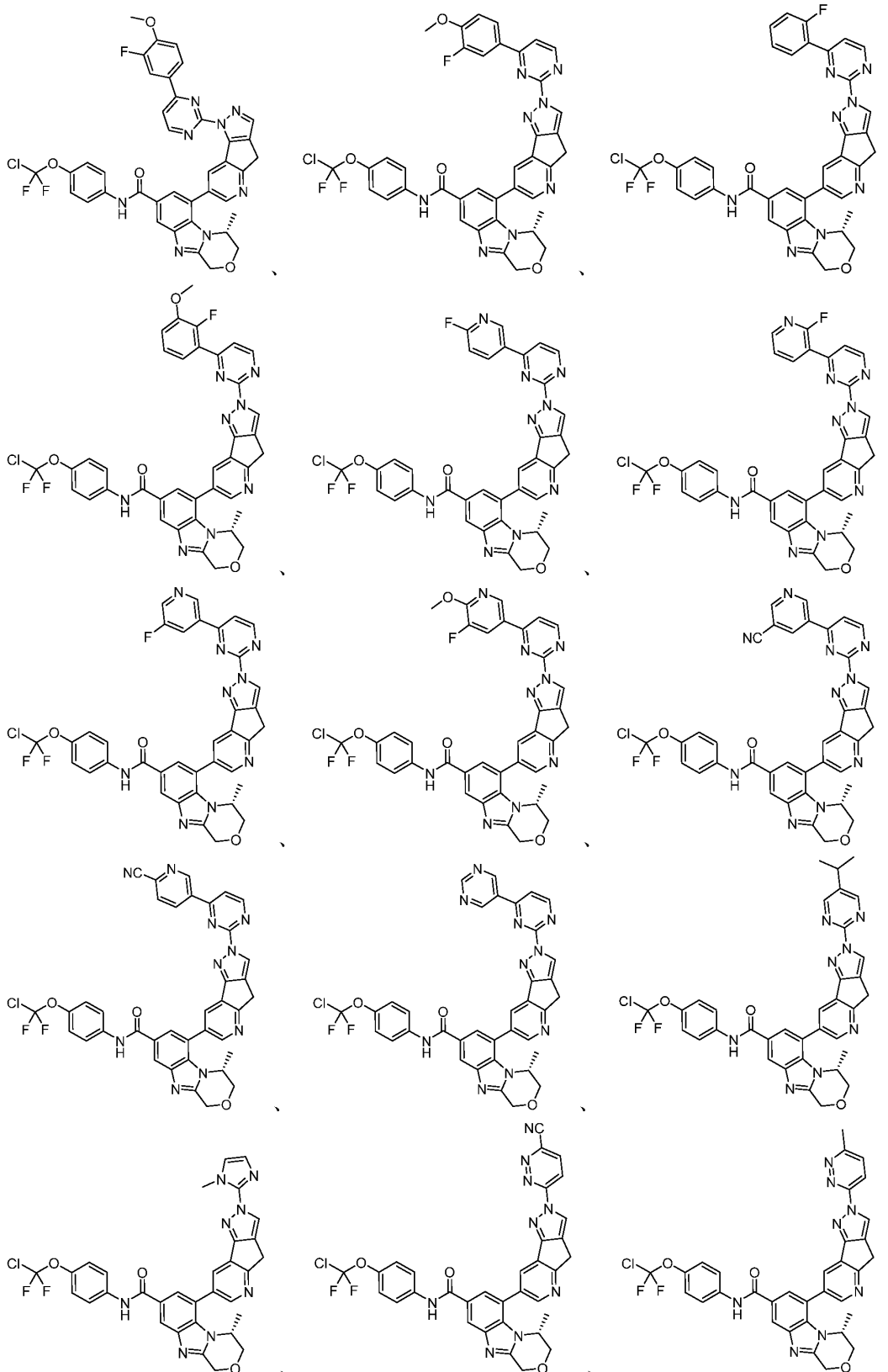


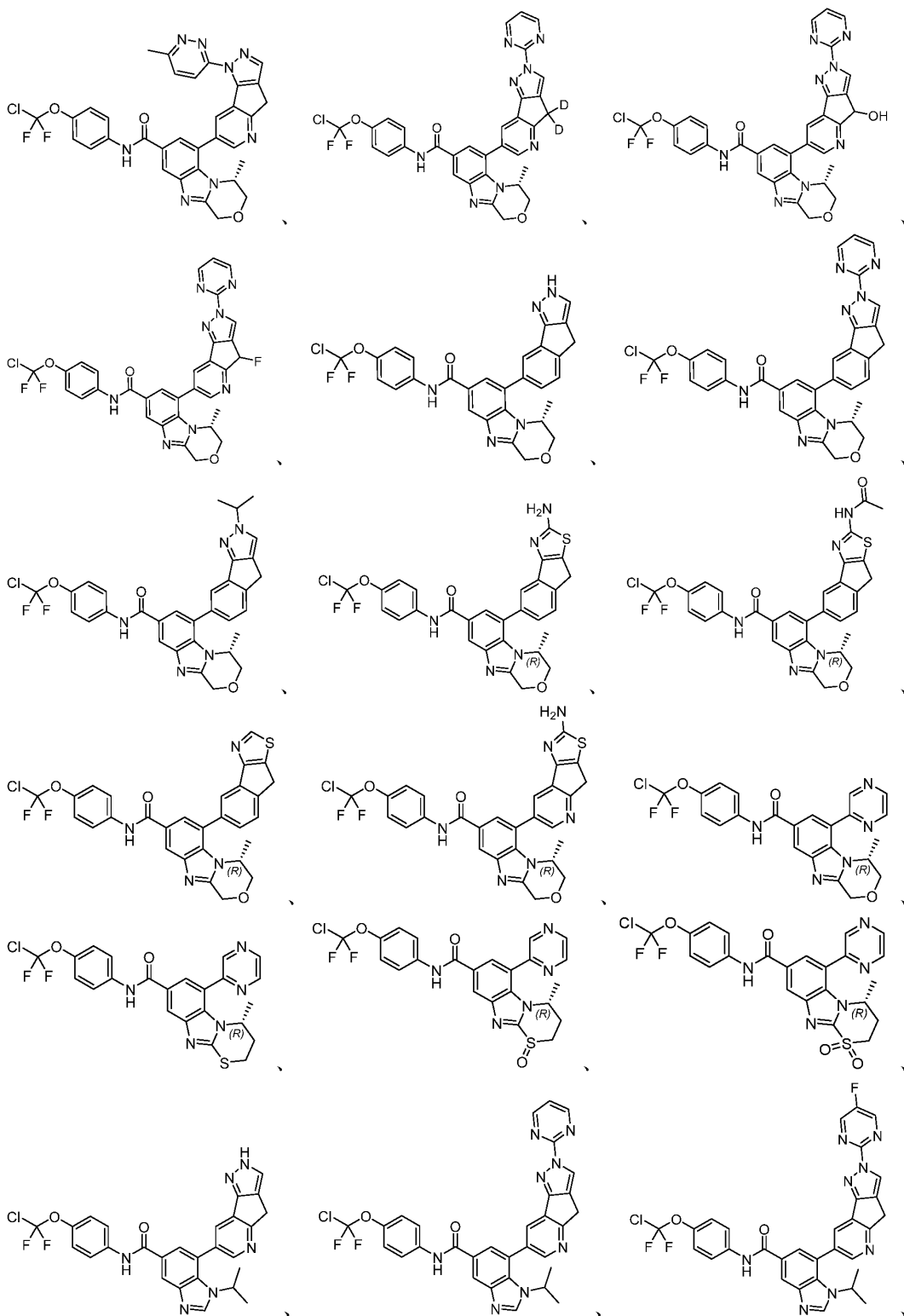


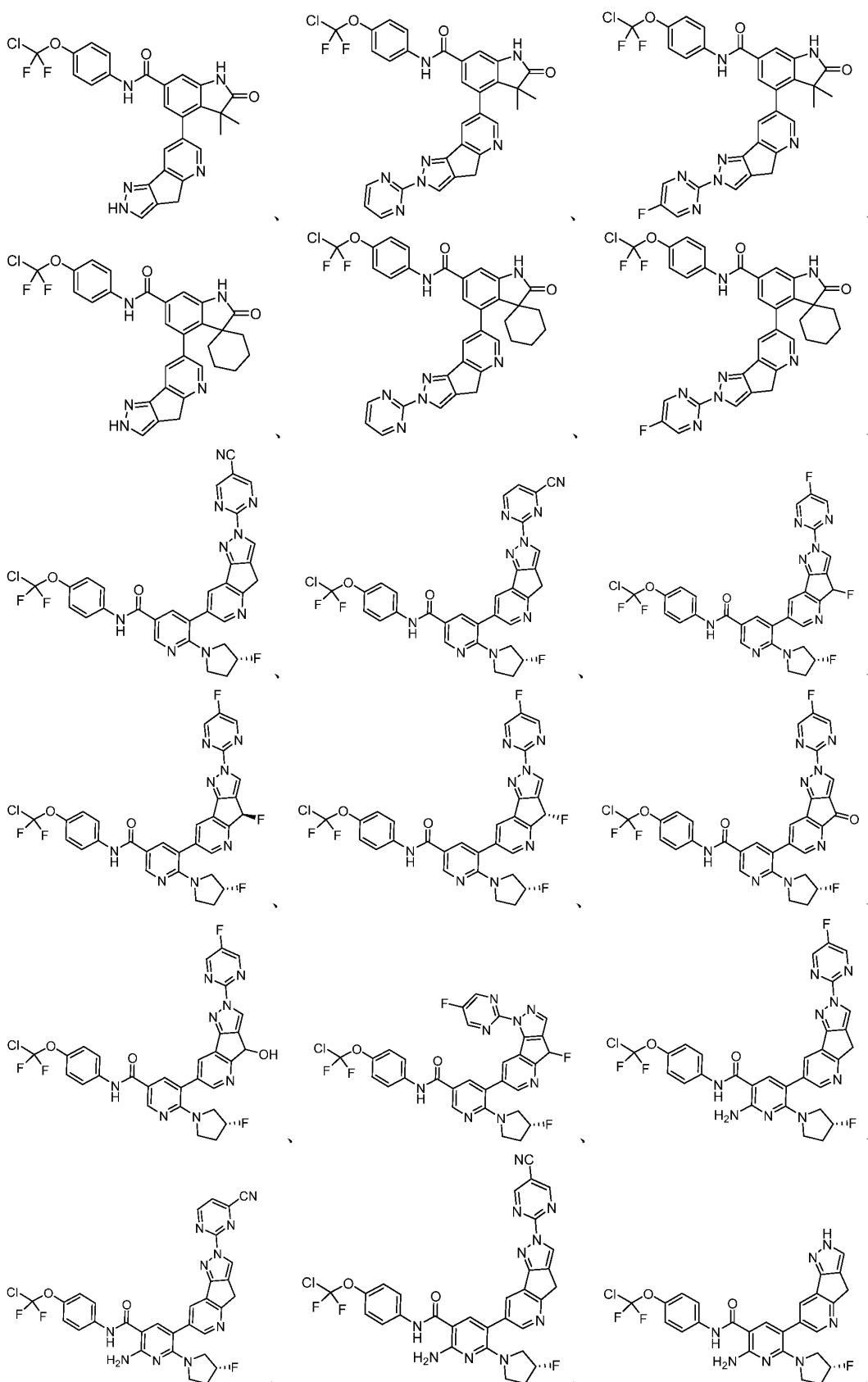


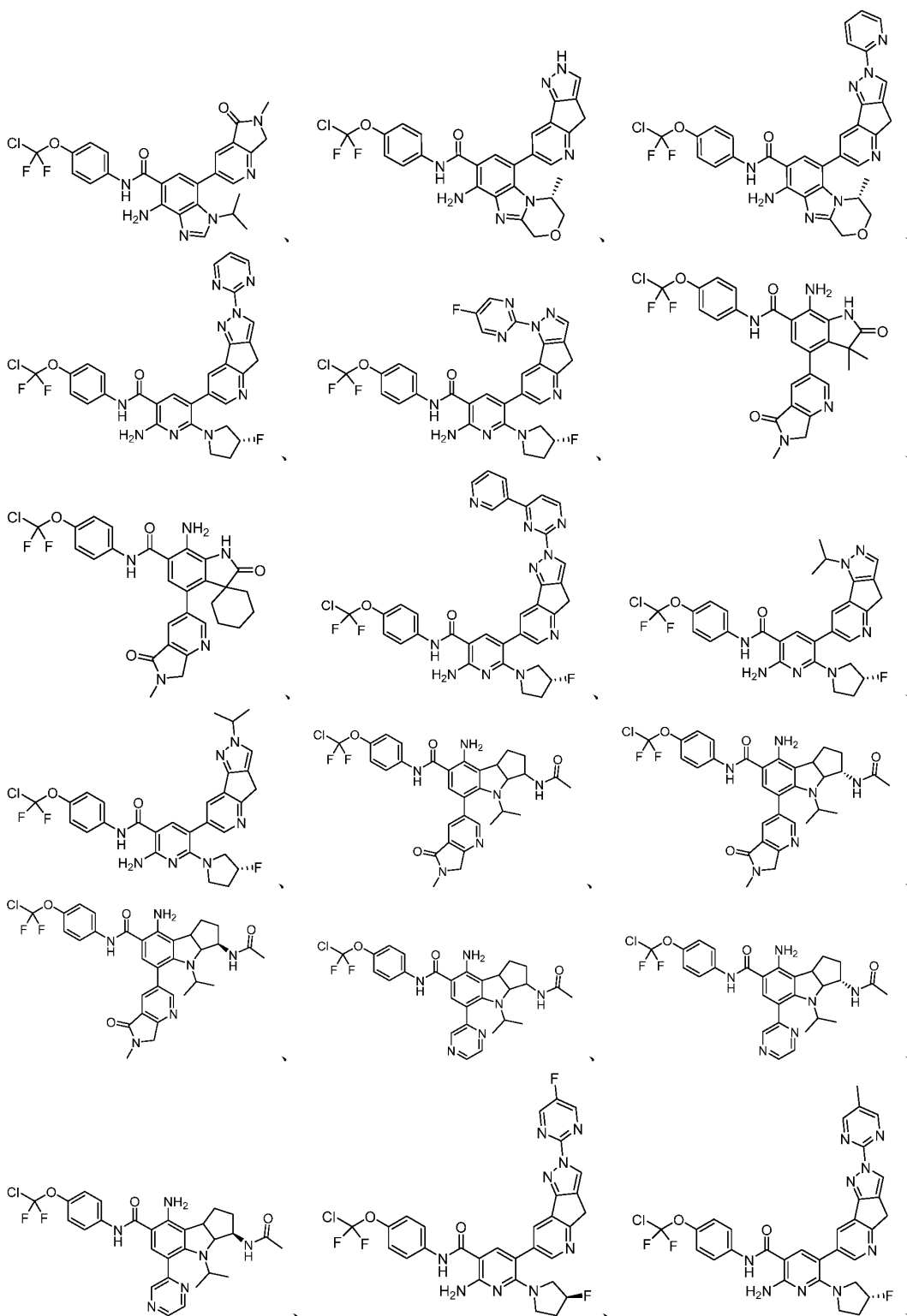


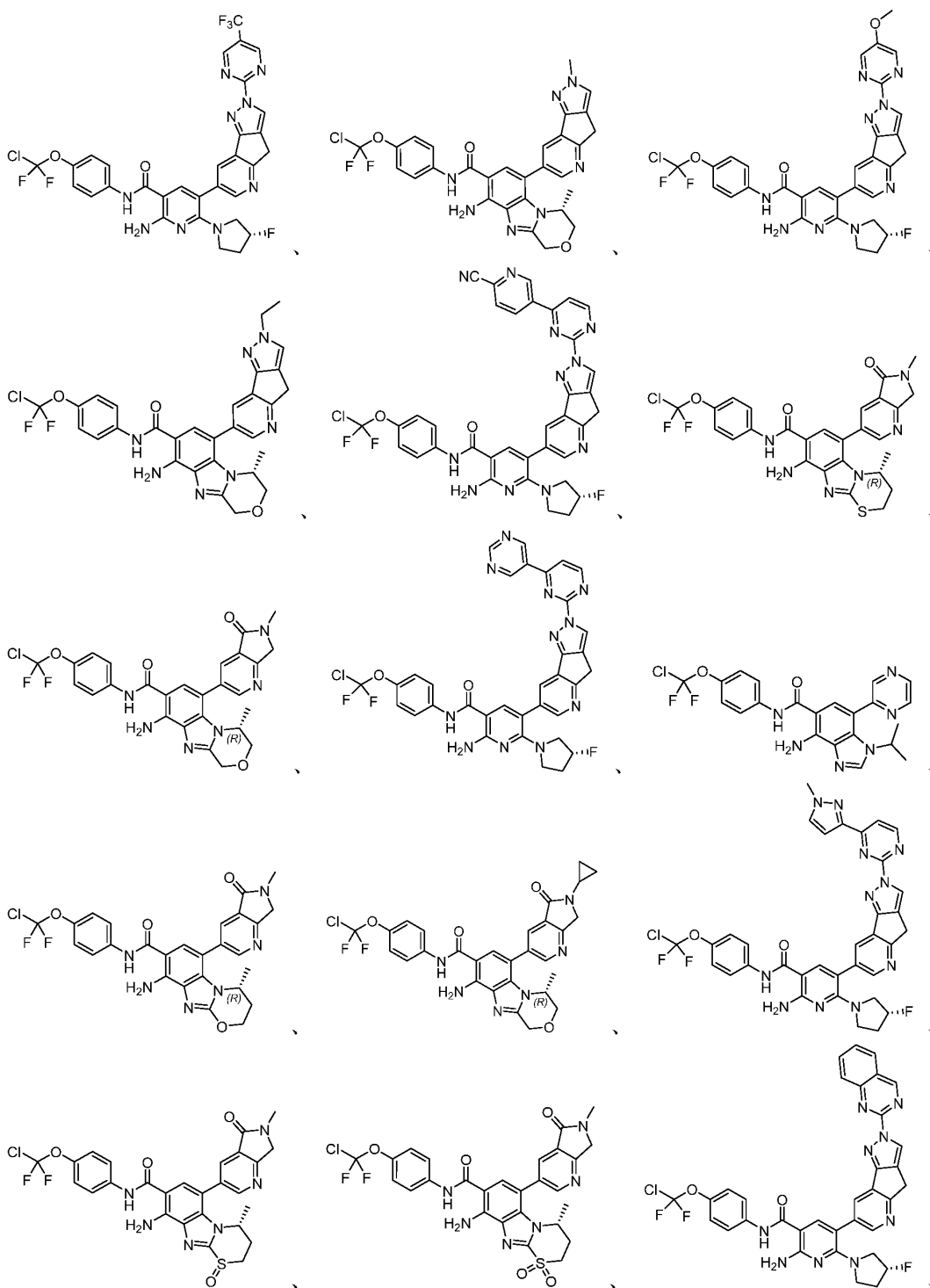


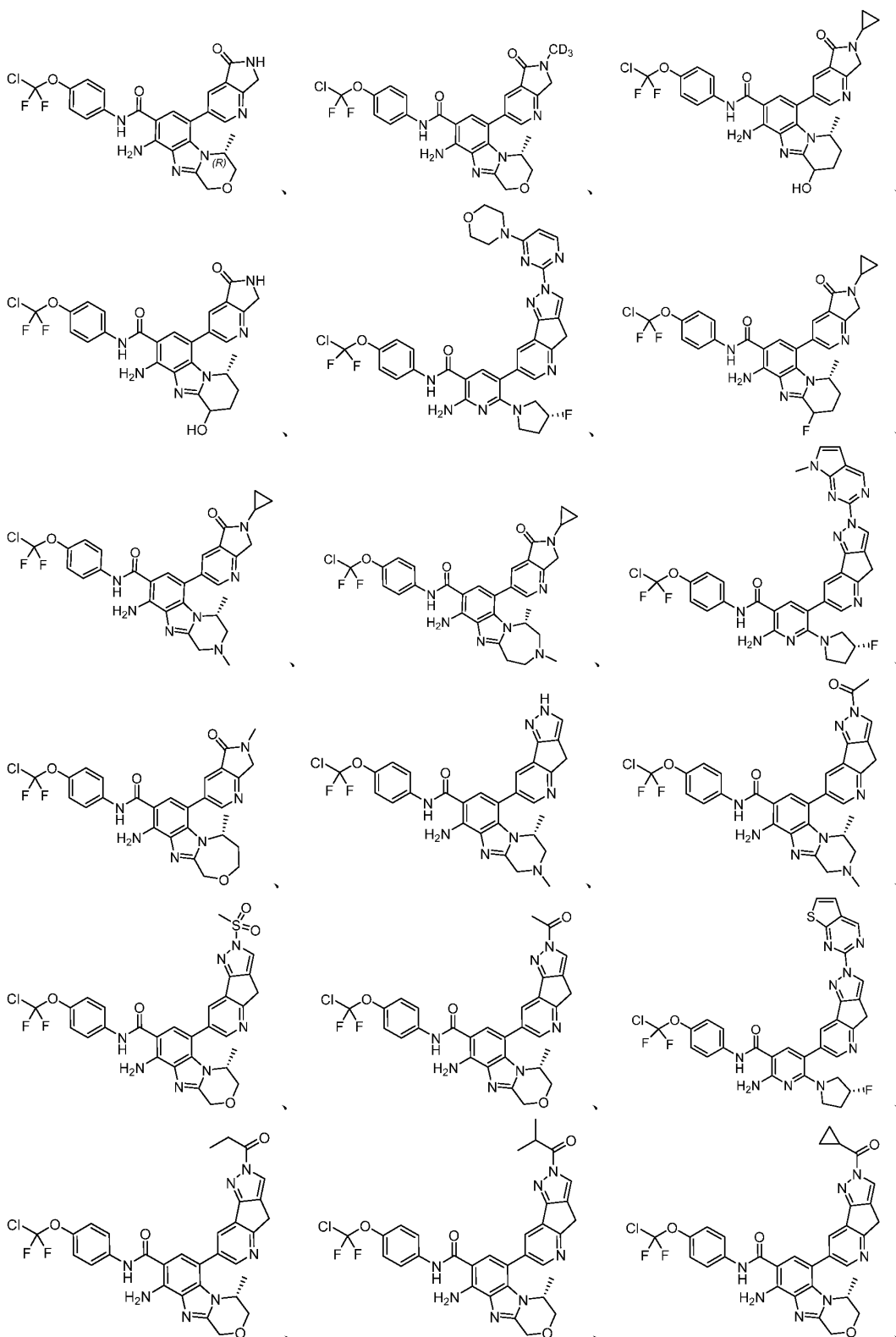






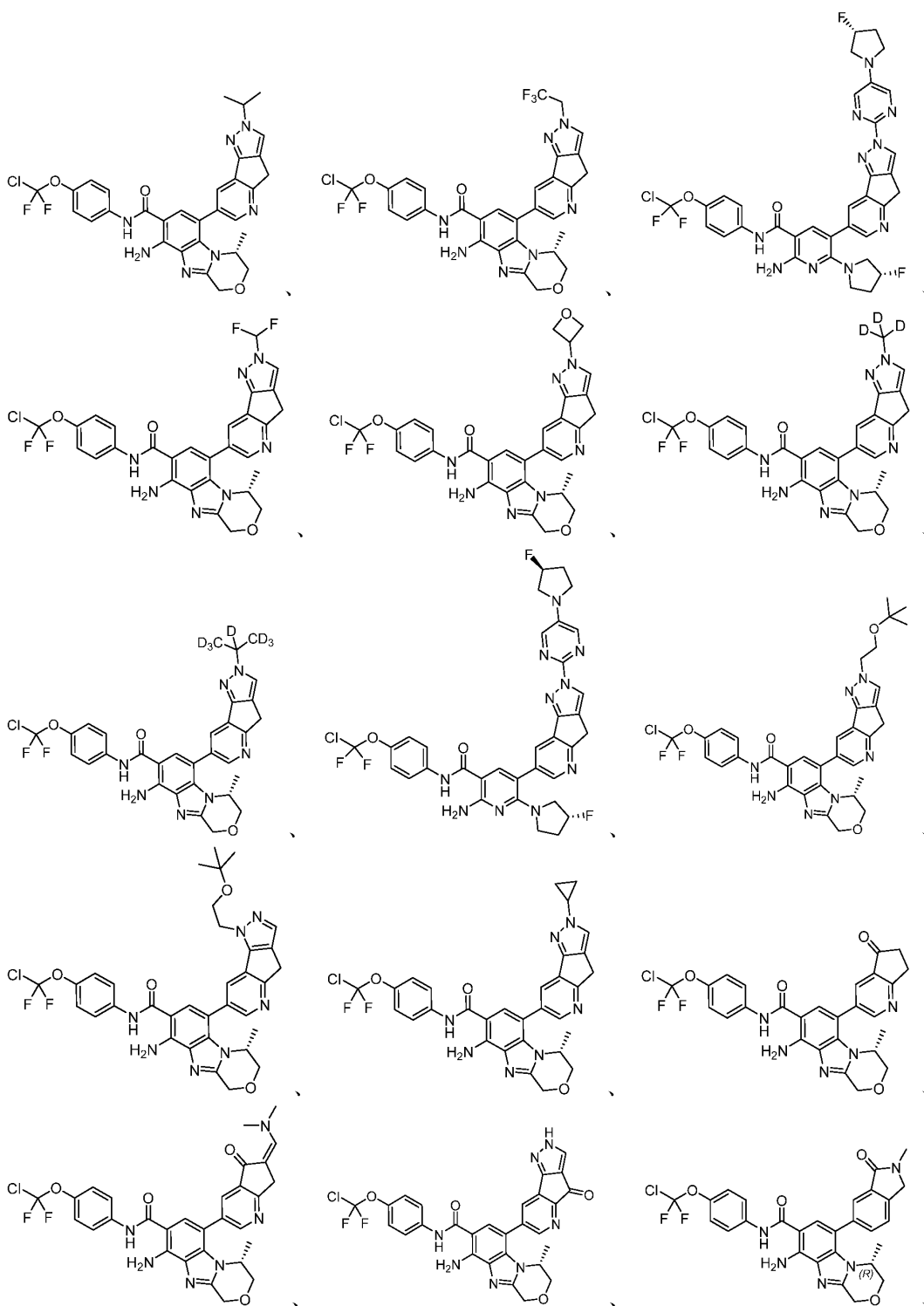


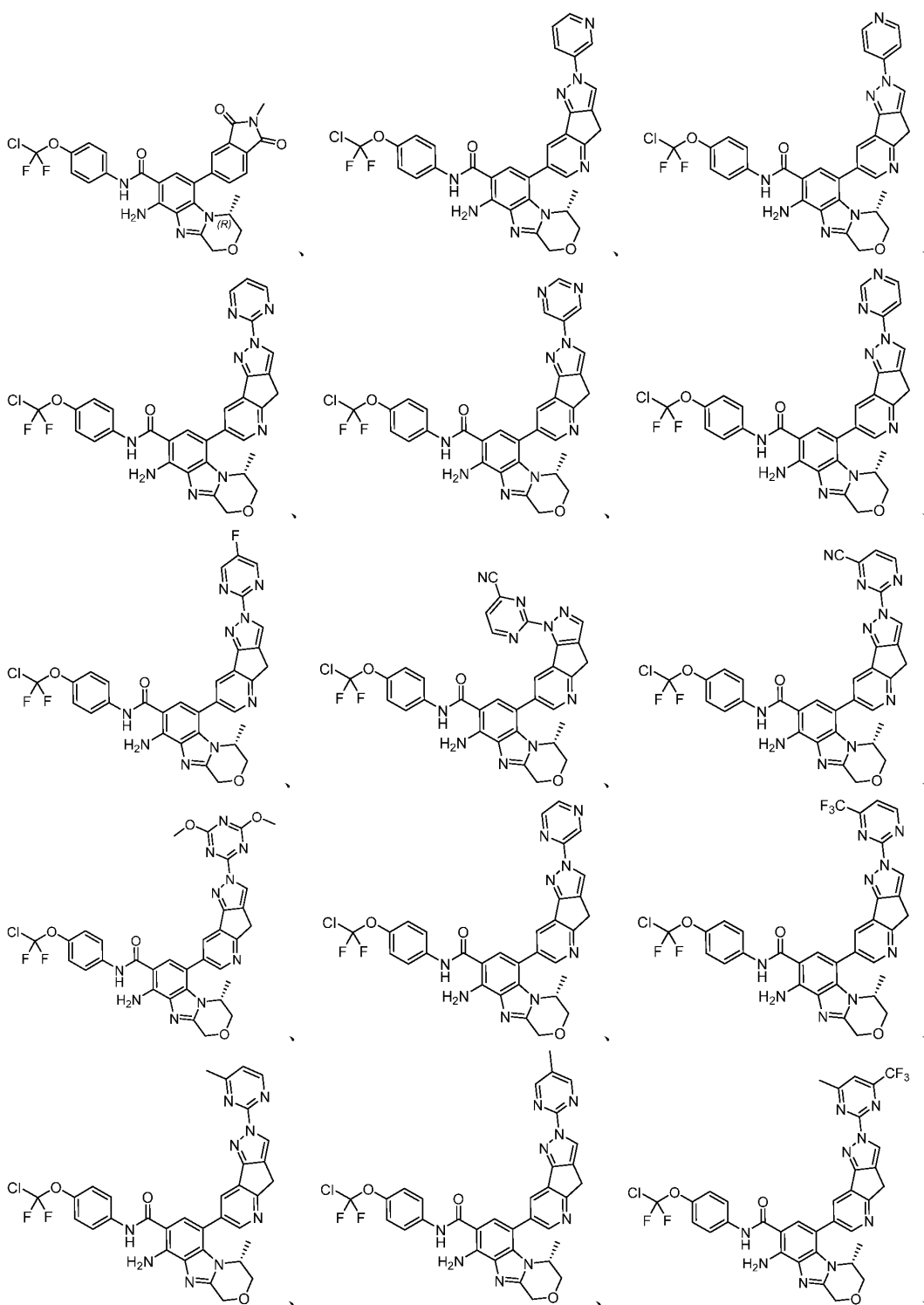


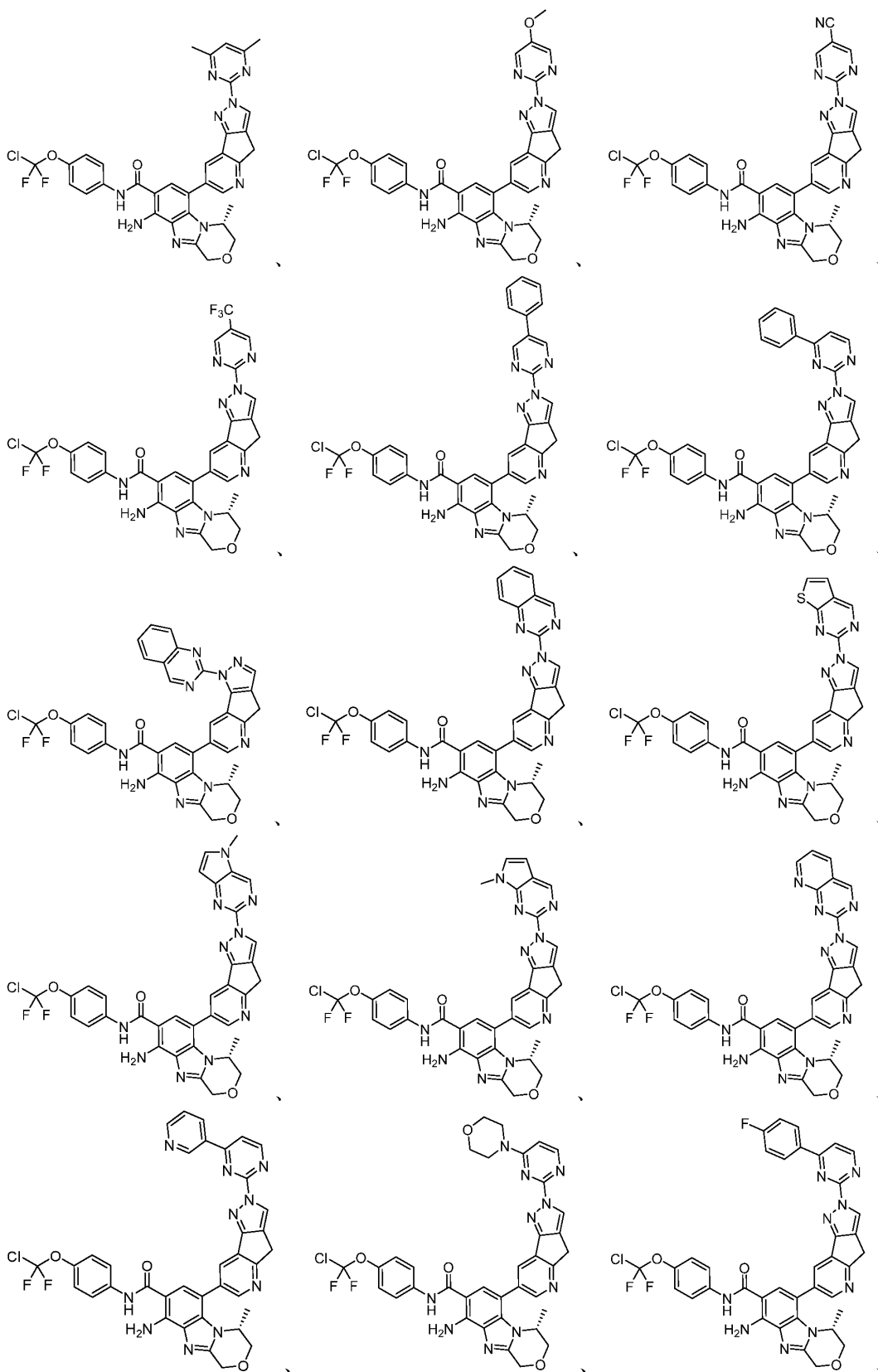


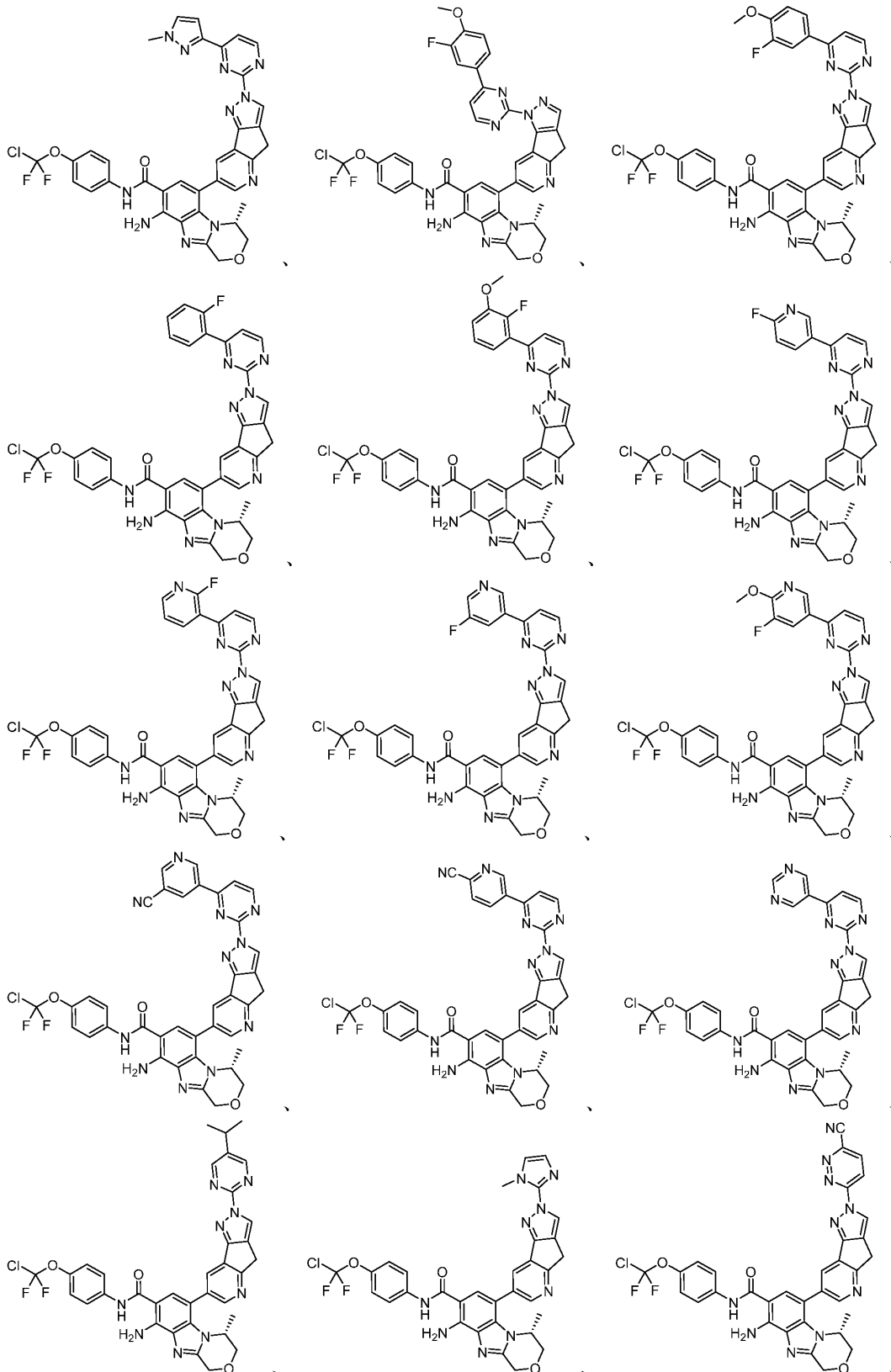
5



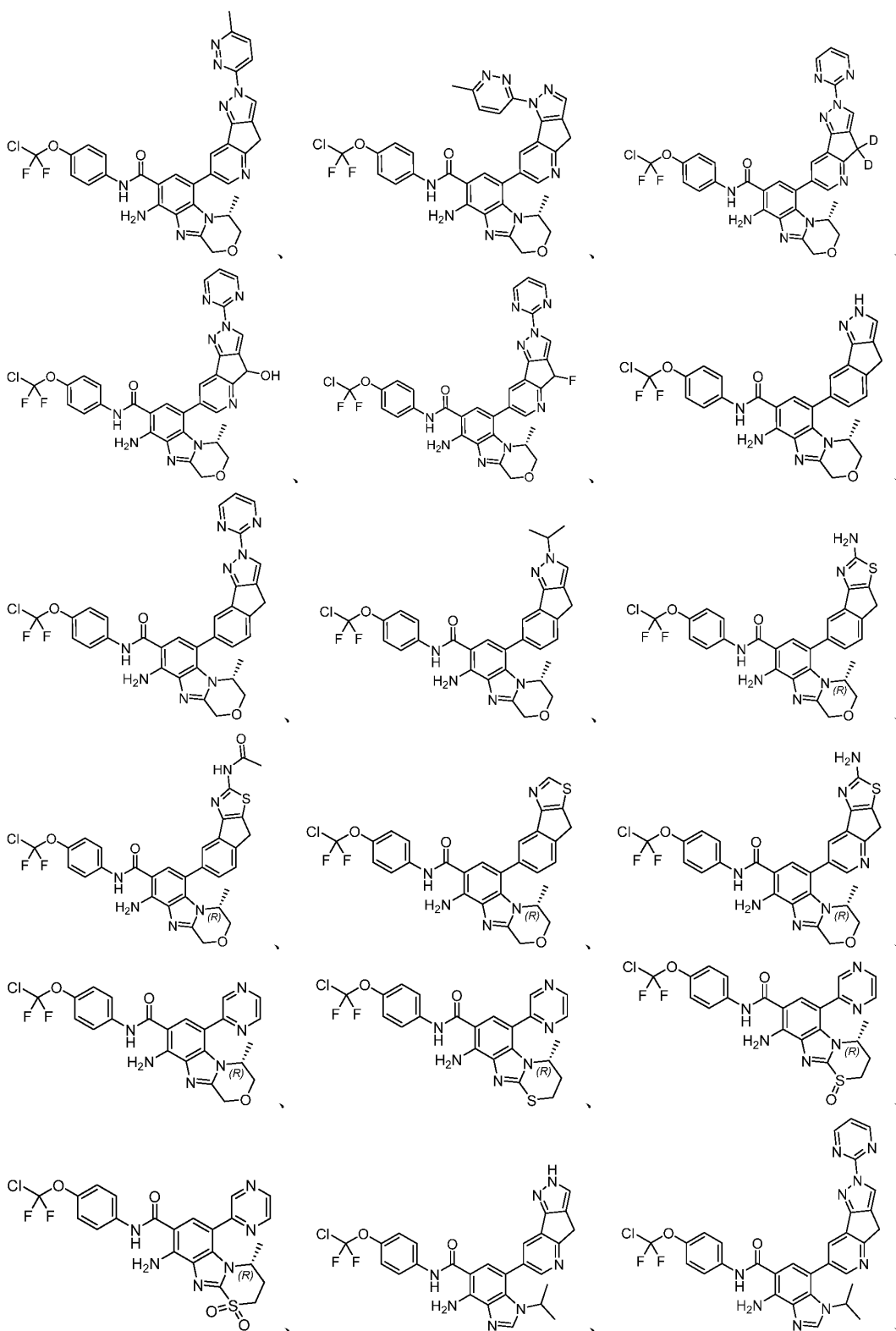


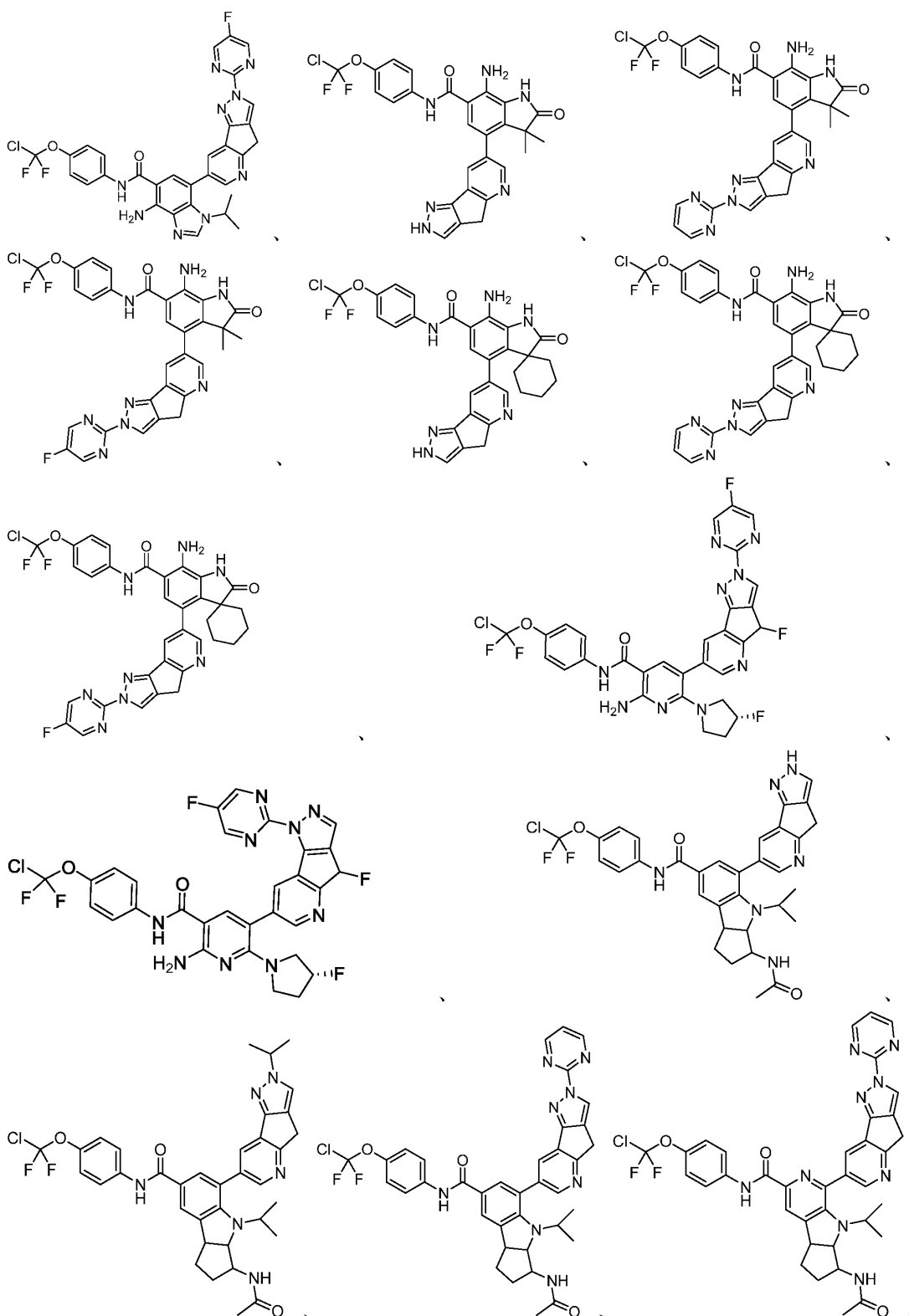


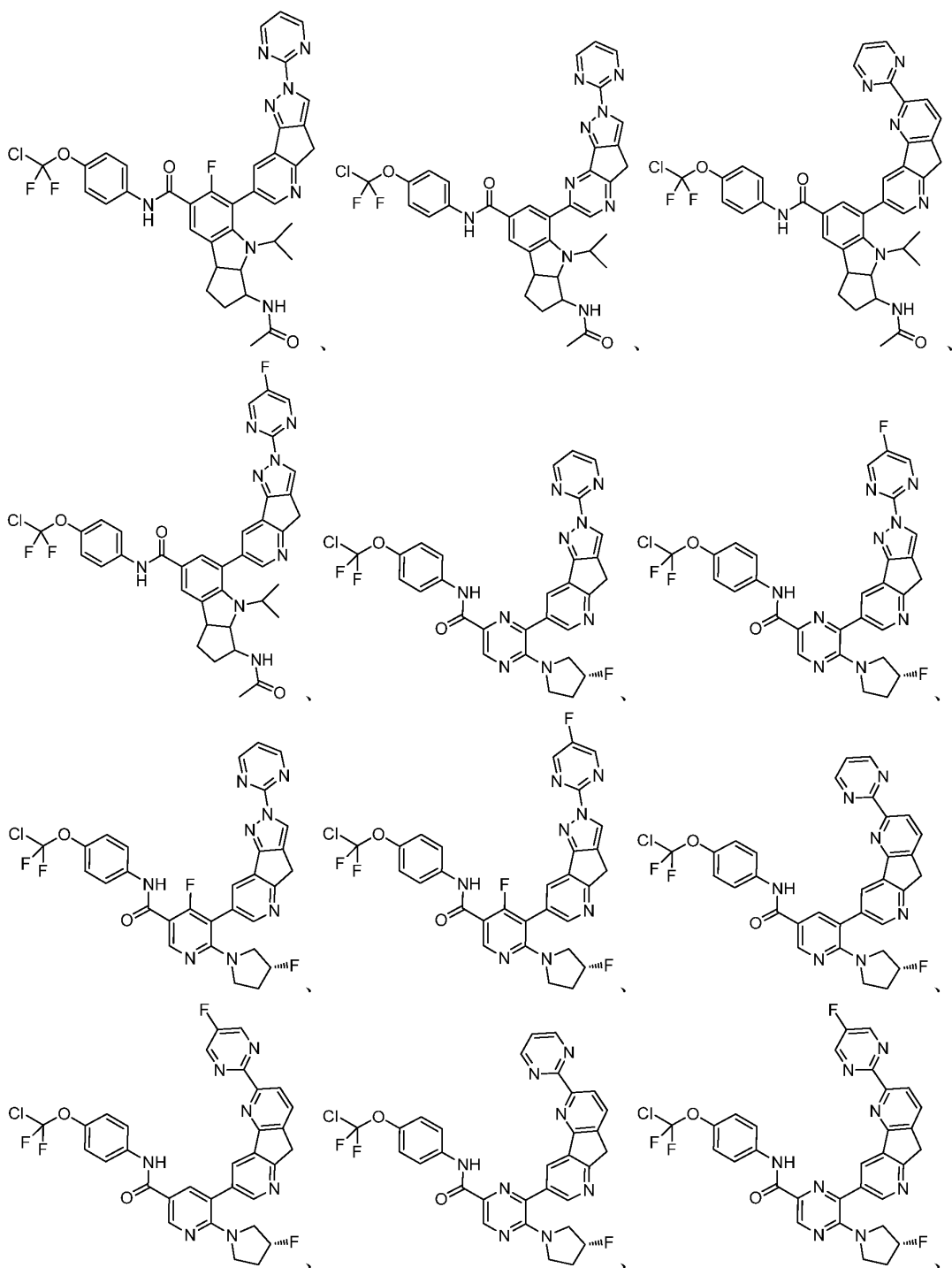


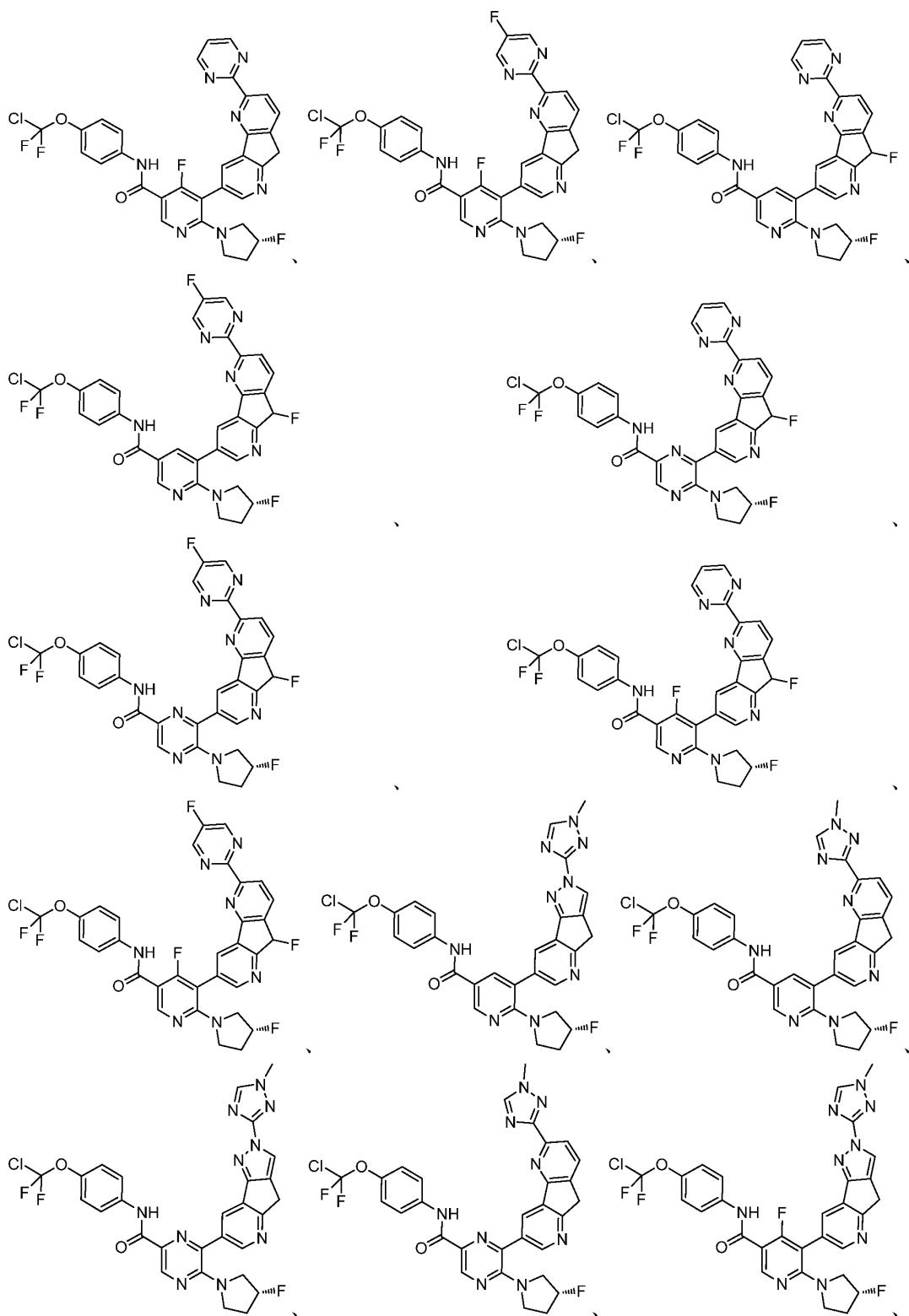


5

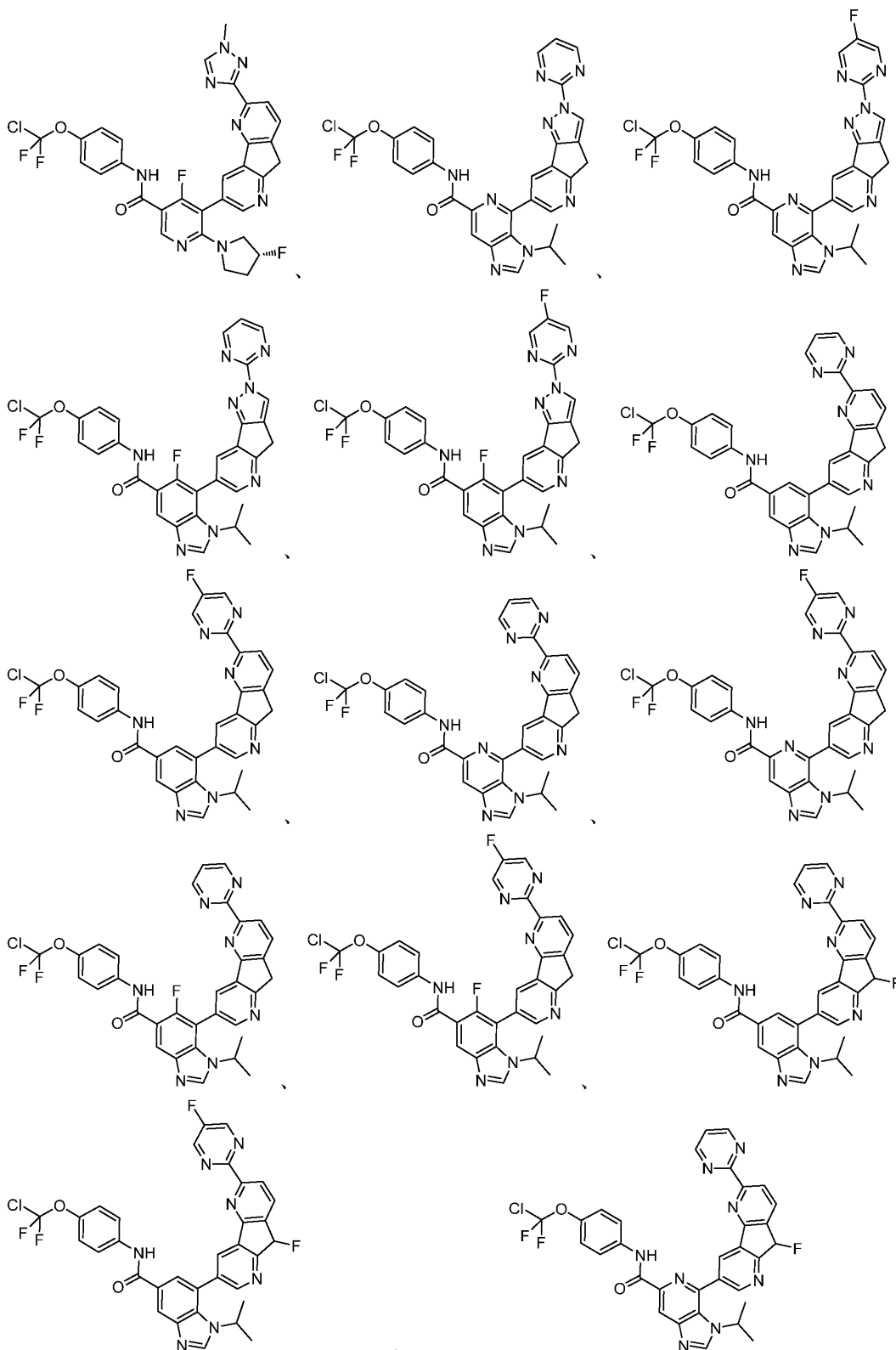


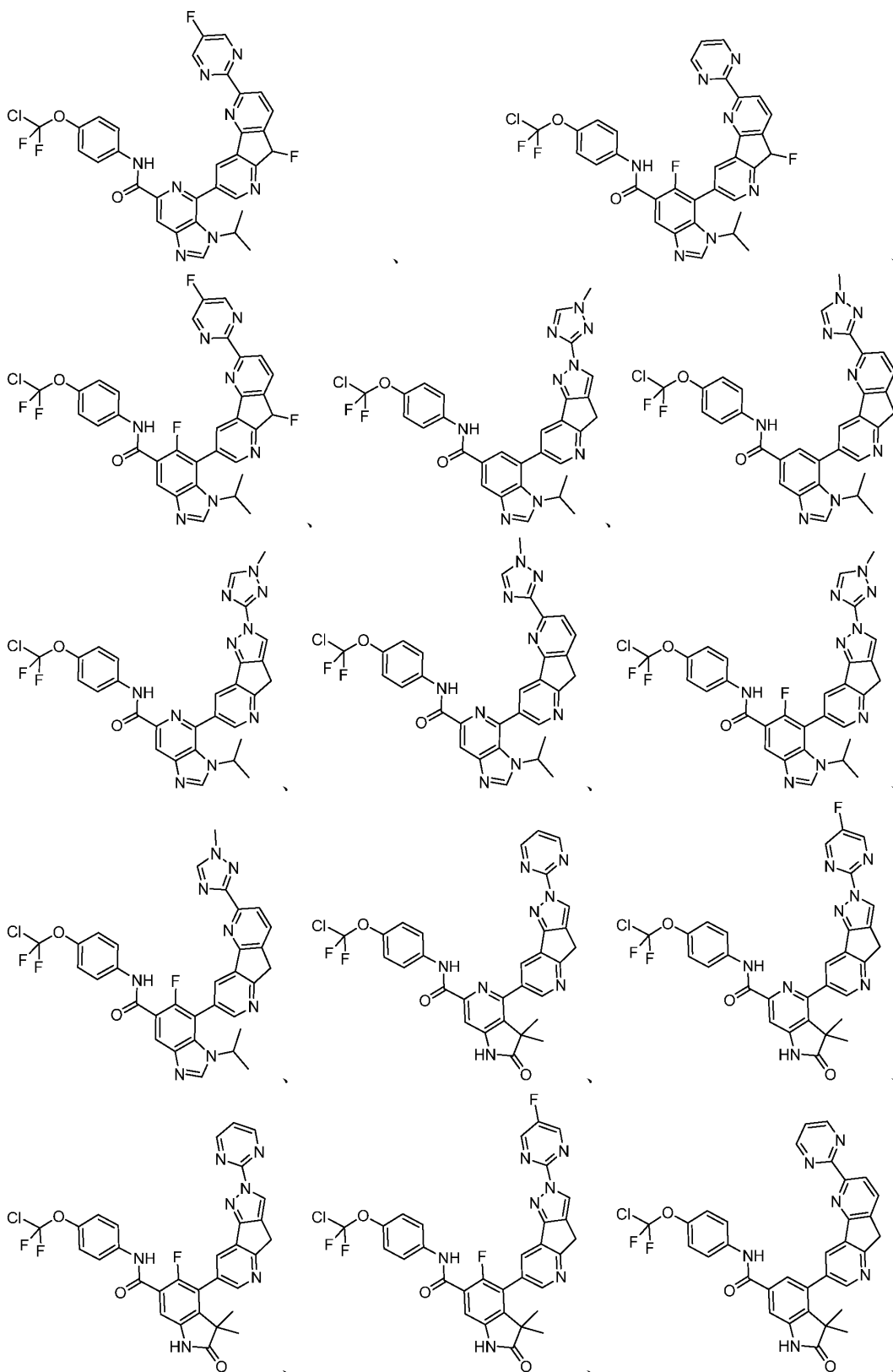


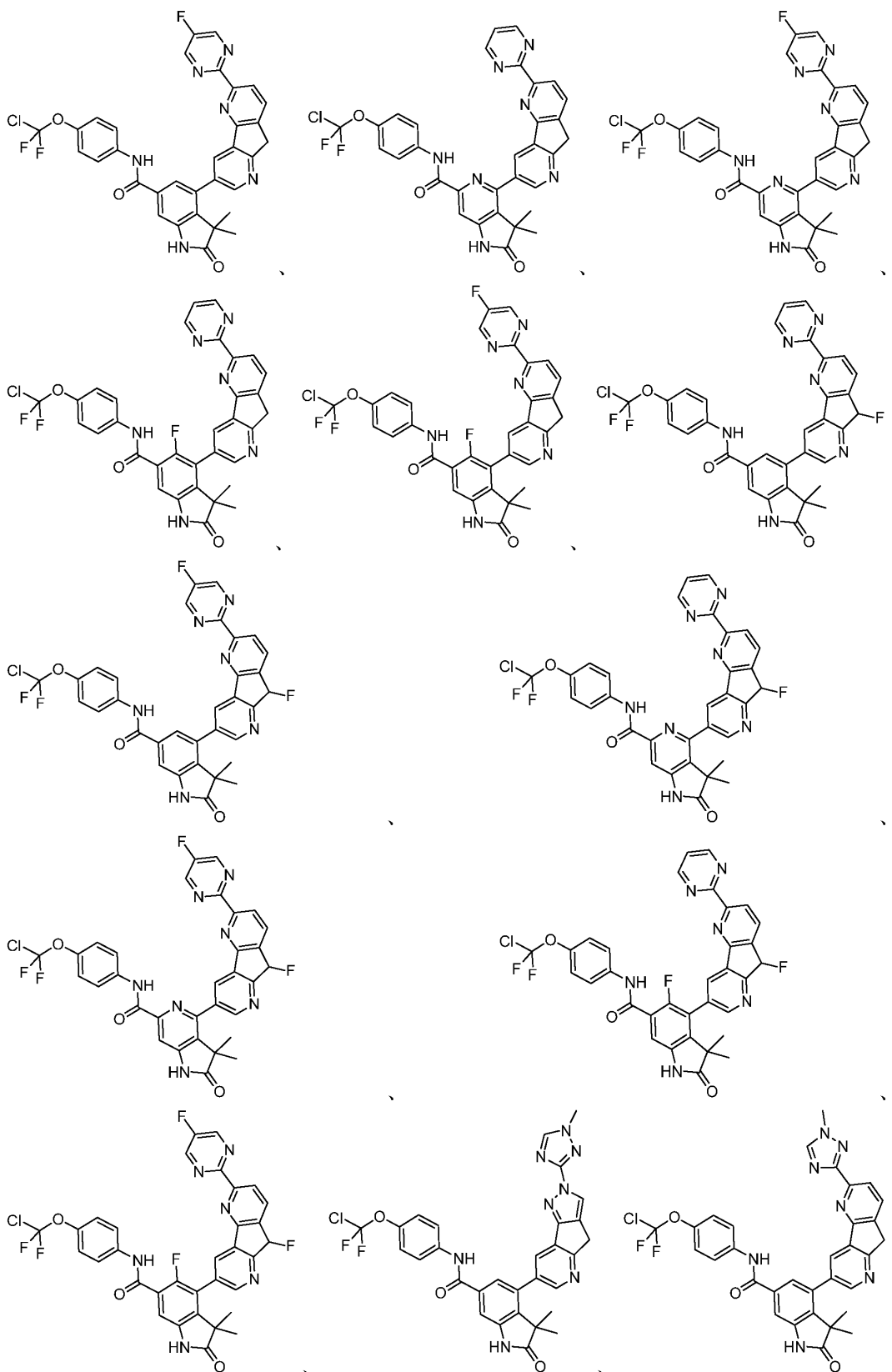


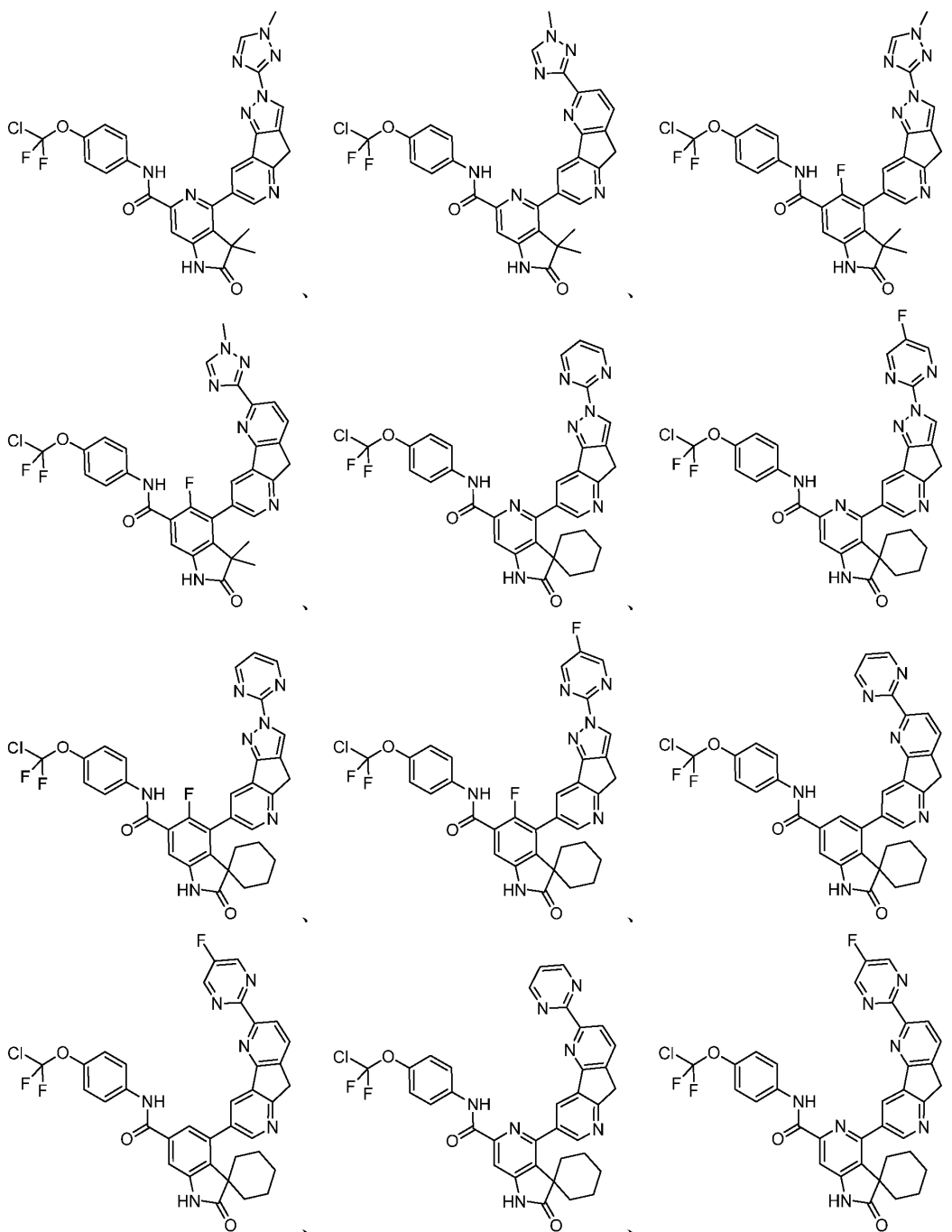


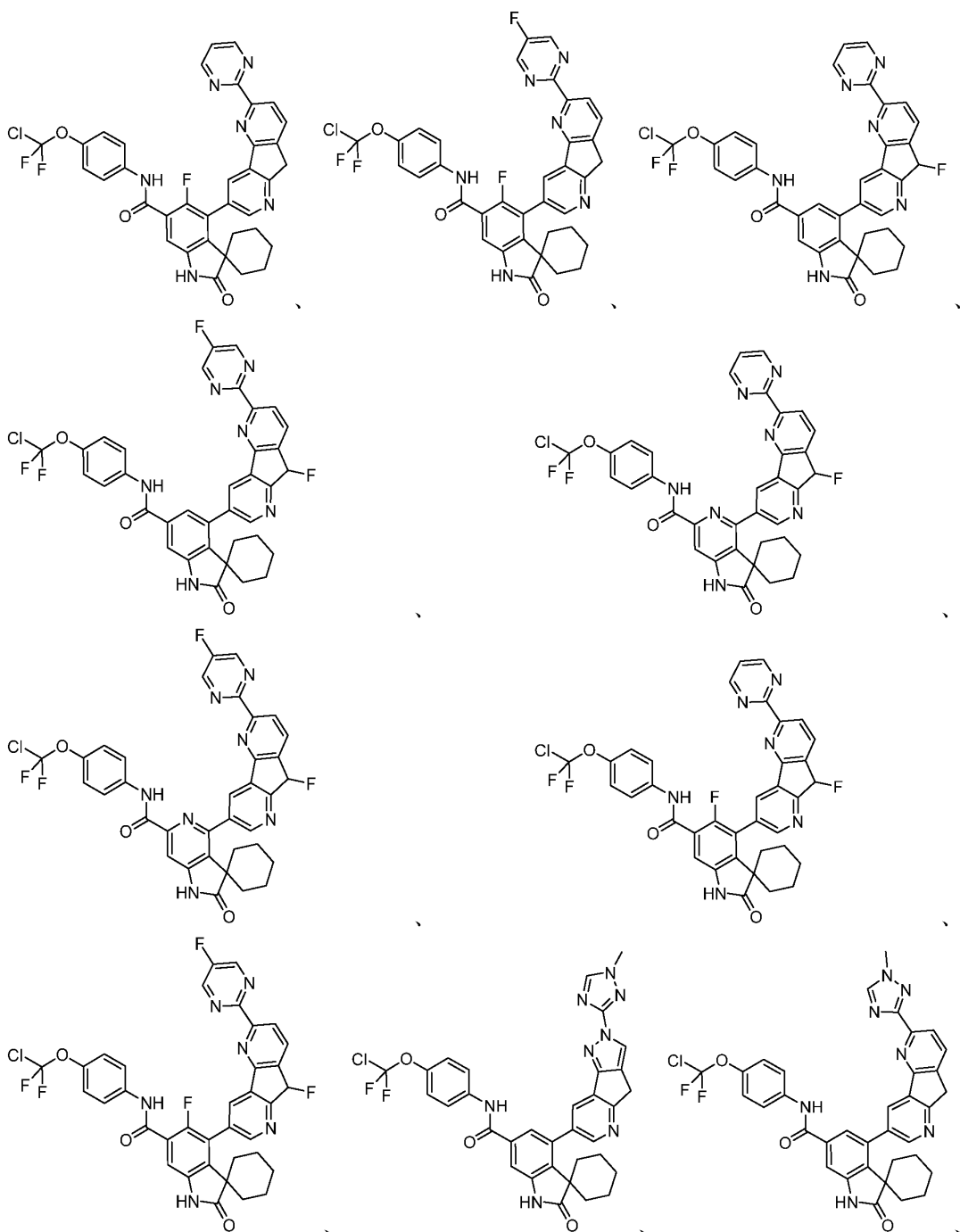


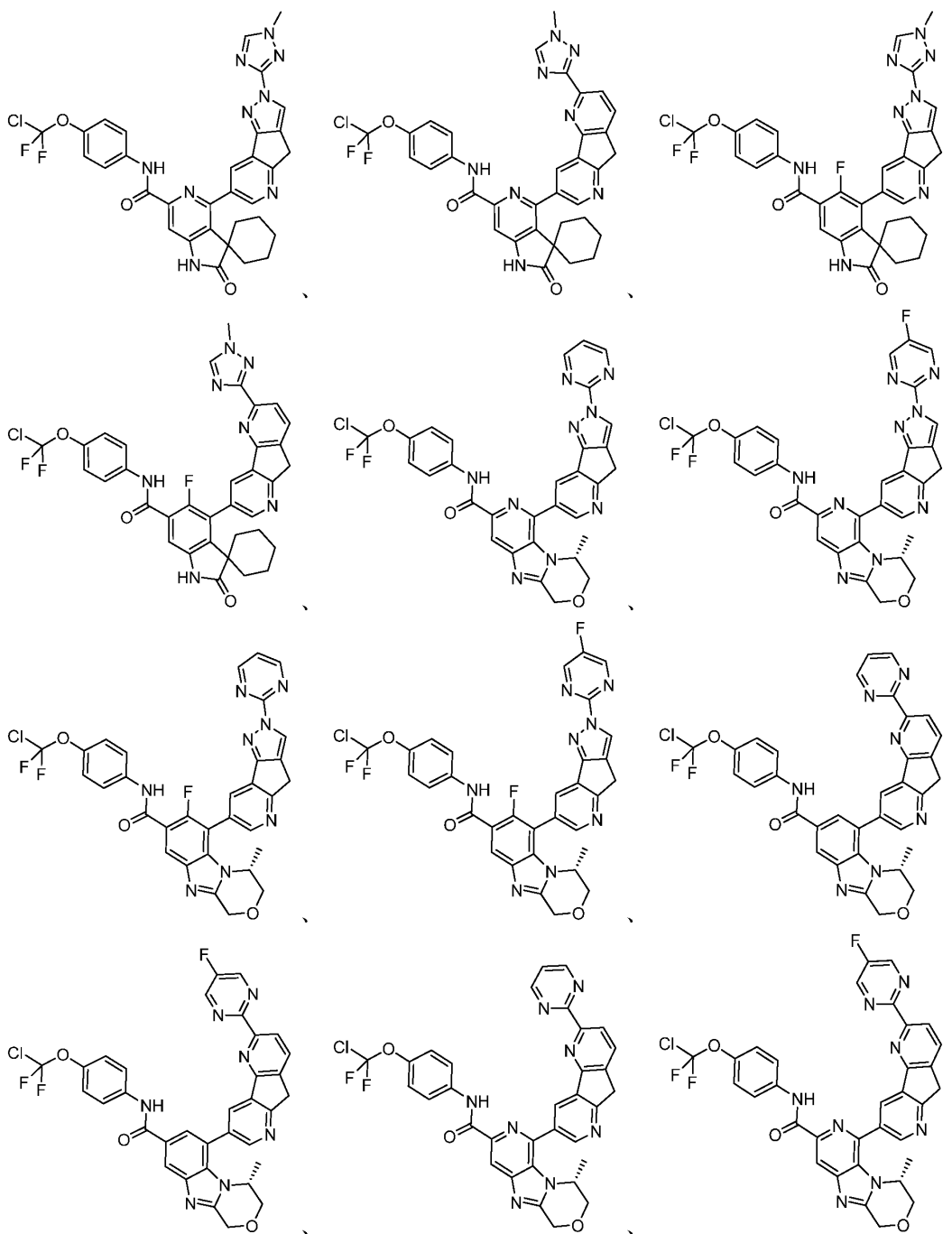


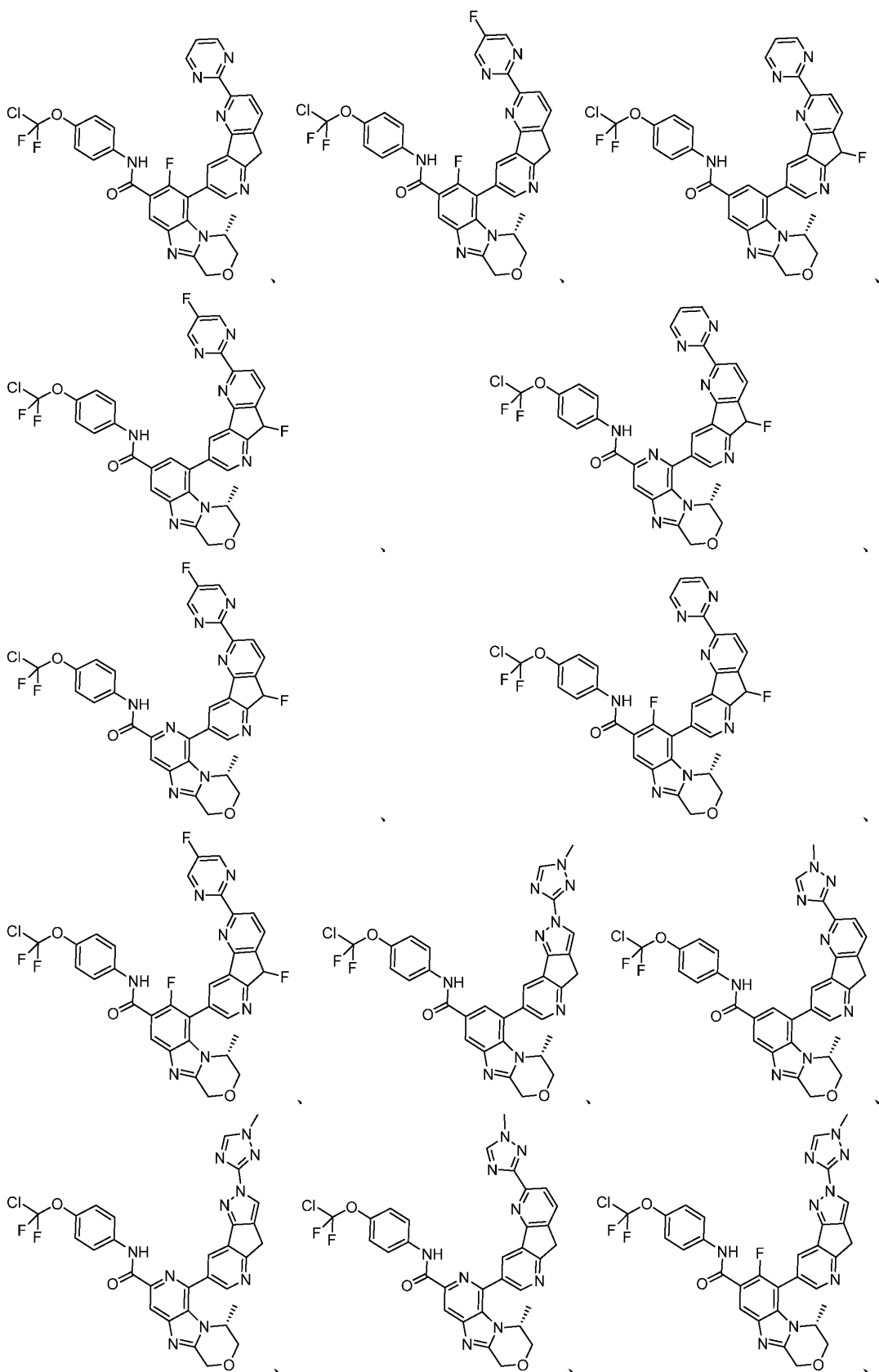


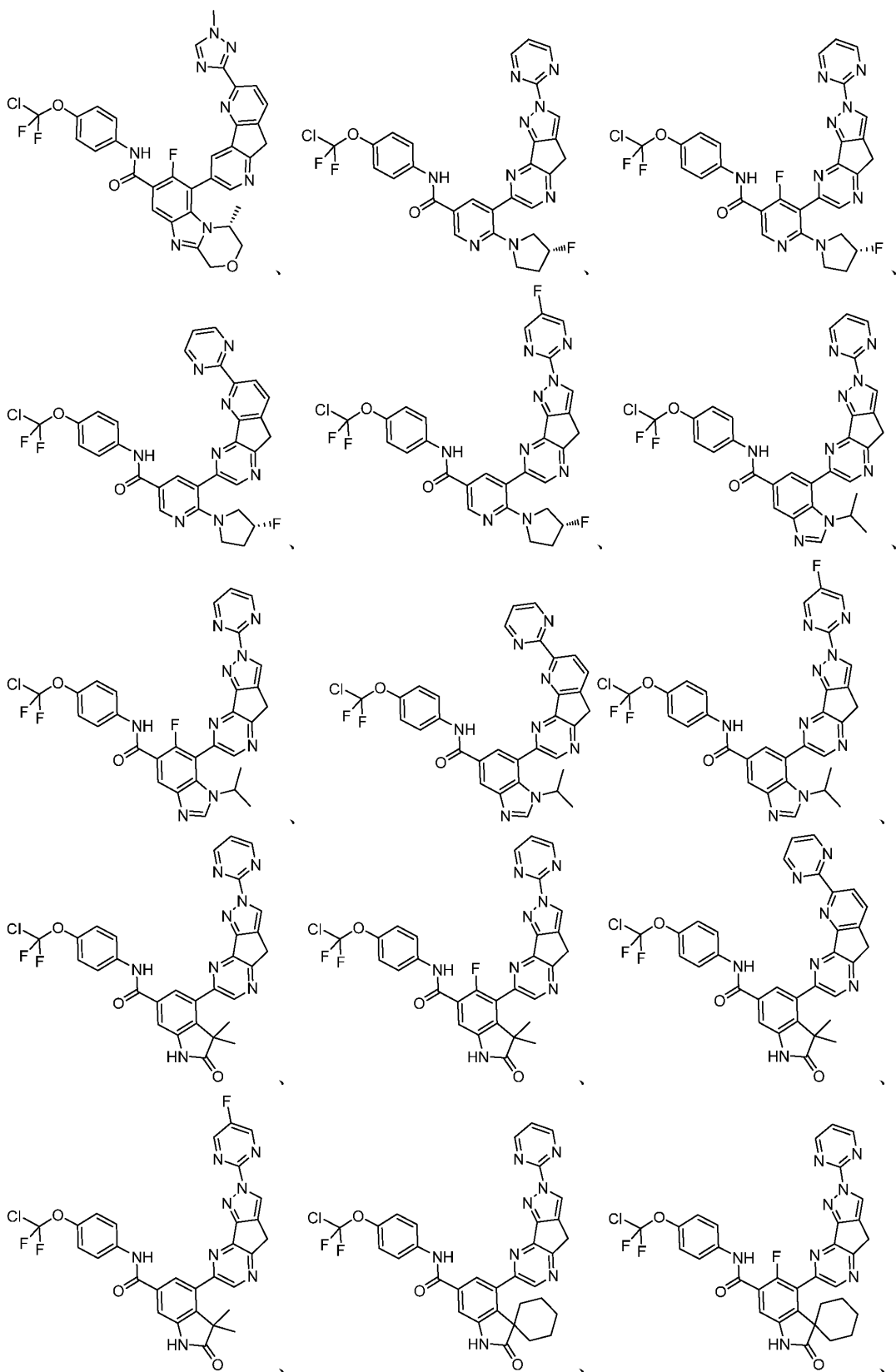




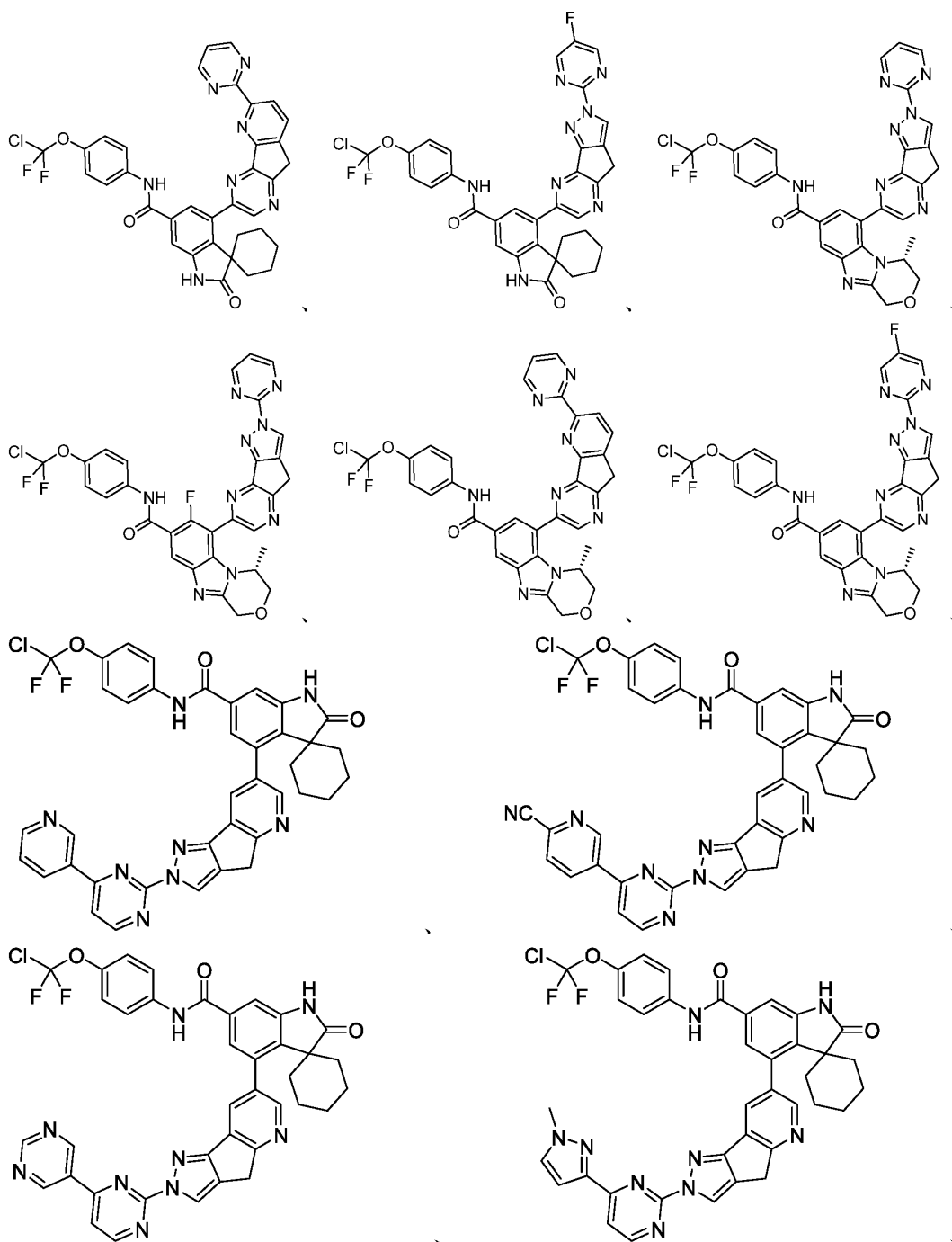


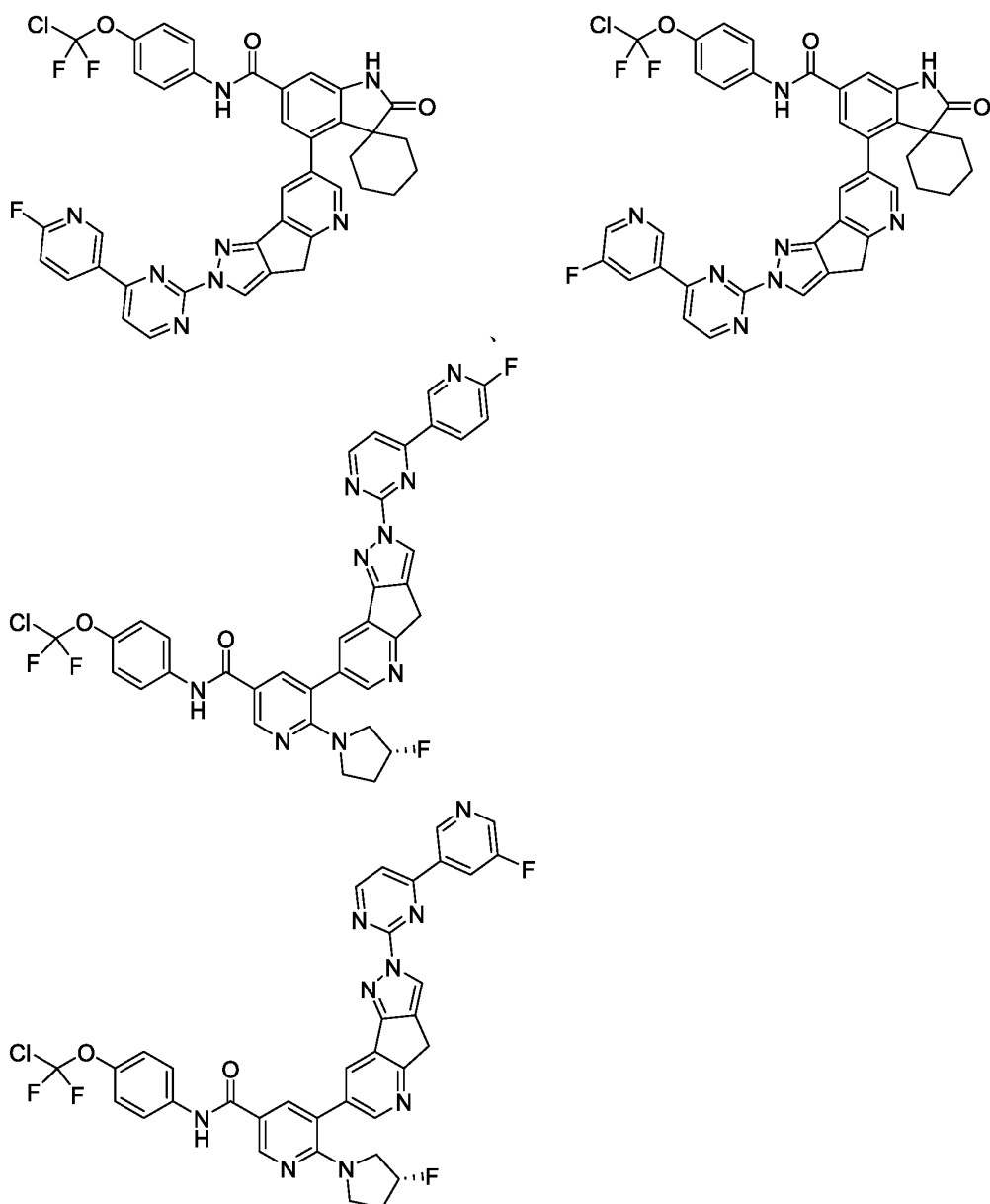












或

107. 药物组合物，其含有技术方案 1-106 中任一项的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，和药学上可接受的赋形剂，以及任选地，其它治疗剂。

108. 单位剂型，其包含技术方案 107 的药物组合物。

109. 技术方案 1-106 中任一项的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，或技术方案 107 的药物组合物，或技术方案 108 的单位剂型在制备用于治疗 and/或预防野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病中的用途；

优选地,其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: T315I、T315M、F317L、E355G、V299L、M244V、G250E、Q252H、Y253H、E255K、E255V、H396P、H396R、H396A、A397P、P223S、K294E、M351T、F359V、E459K、P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T;

优选地,其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: T315I 或 T315M;

5 优选地,其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: T315I;

优选地,其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T。

110. 一种在受试者中治疗和/或预防野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者给药技术方案 1-106 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体,或者技术方案 10 107 的药物组合物,或者技术方案 108 的单位剂型;

优选地,其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: T315I、T315M、F317L、E355G、V299L、M244V、G250E、Q252H、Y253H、E255K、E255V、H396P、H396R、H396A、A397P、P223S、K294E、M351T、F359V、E459K、P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T;

15 优选地,其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: T315I 或 T315M;

优选地,其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: T315I;

优选地,其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T。

111. 技术方案 1-106 中任一项的化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或技术方案 107 的药物组合物,或技术方案 20 108 的单位剂型,其用于治疗/或预防野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病;

优选地,其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: T315I、T315M、F317L、E355G、V299L、M244V、G250E、Q252H、Y253H、E255K、E255V、H396P、H396R、H396A、A397P、P223S、K294E、M351T、F359V、E459K、P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T;

25 优选地,其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: T315I 或 T315M;

优选地,其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: T315I;

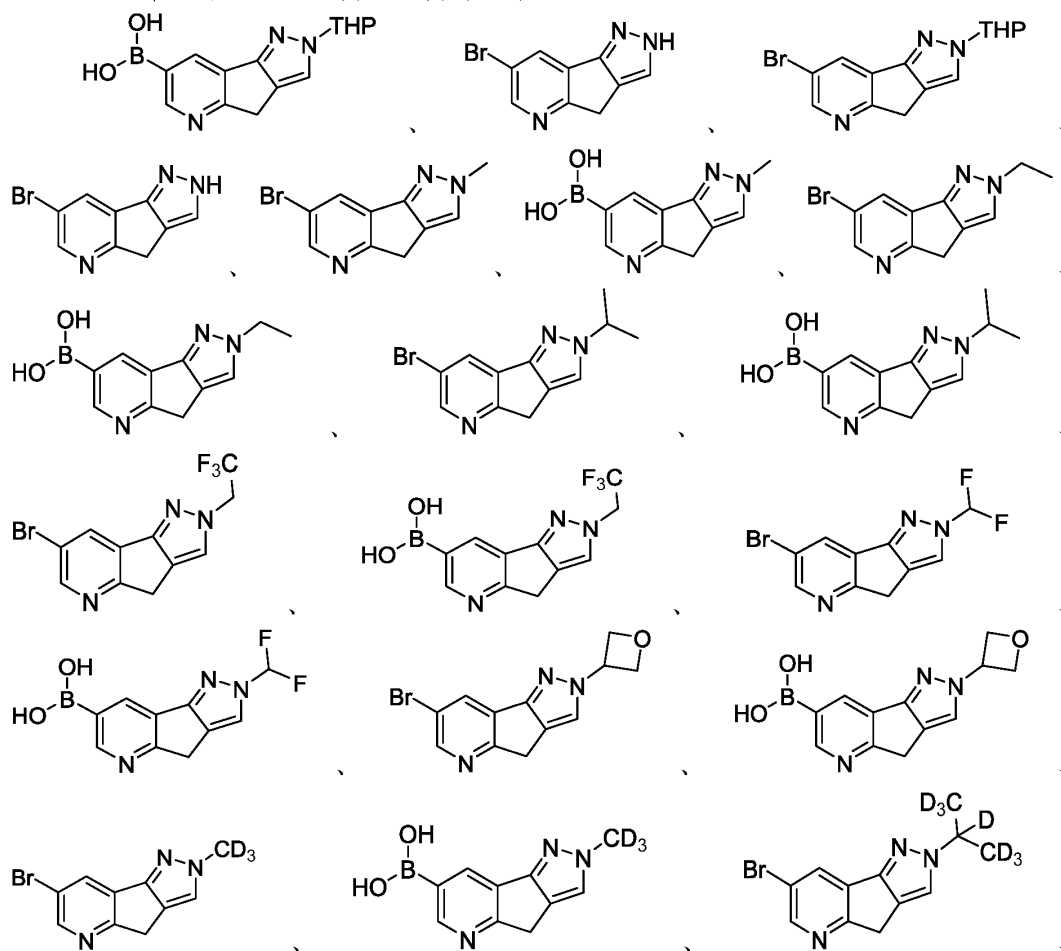
优选地,其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T。

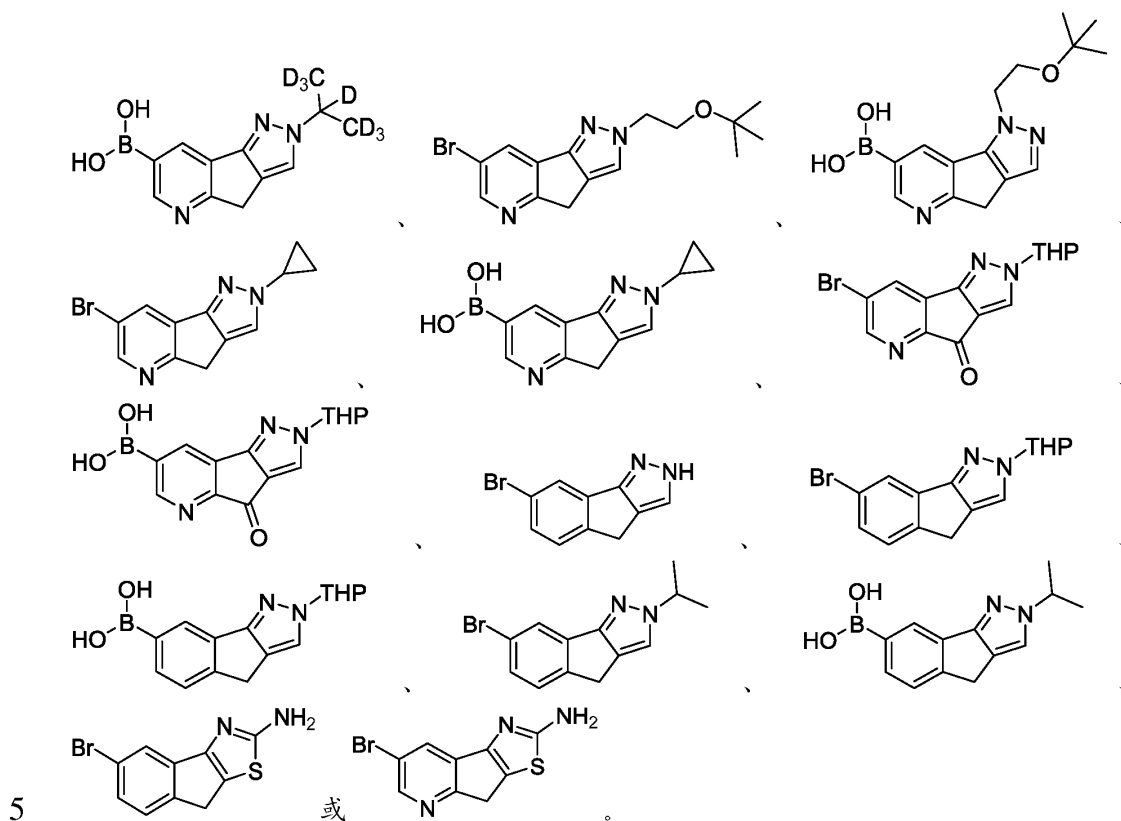
112. 技术方案 108 的用途或技术方案 109 的方法或技术方案 110 的化合物或组合物的用途,其中所述野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自: 白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤、神经退行性疾病、实体瘤、免疫性疾病或纤维化。 30

113. 技术方案 108 的用途或技术方案 109 的方法或技术方案 110 的化合物或组合物的用途, 其中野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自急性淋巴细胞白血病、急性髓系细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、慢性淋巴细胞淋巴瘤、慢性髓系白血病、慢性粒单核细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、急性未分化型白血病、间变性大细胞淋巴瘤、前淋巴细胞性白血病、青少年粒-单核细胞白血病、成人 T 细胞白血病、具有三系骨髓增生异常病症急性髓系白血病、混合谱系白血病、骨髓增生异常综合征、肌萎缩侧索硬化、帕金森病或阿尔茨海默病; 优选地, 野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自急性淋巴细胞白血病或慢性髓系白血病。

114. 一种制备技术方案 1-106 中任一项的化合物的方法。

115. 中间体化合物或其盐, 其为以下化合物:





本发明化合物可包括一个或多个不对称中心，且因此可以存在多种立体异构体形式，例如，对映异构体和/或非对映异构体形式。例如，本发明化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体(例如顺式和反式异构体)，或者可为立体异构体的混合物的形式，包括外消旋体混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离，所述方法包括：手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶；或者优选的异构体可通过不对称合成来制备。

“互变异构体”是指某些化合物中的一个官能团改变其结构成为另一种官能团异构体，并且能迅速地相互转换，成为两种异构体处在动态平衡中，而这两种异构体，称为互变异构体。

本领域技术人员将理解，有机化合物可以与溶剂形成复合物，其在该溶剂中发生反应或从该溶剂中沉淀或结晶出来。这些复合物称为“溶剂合物”。当溶剂是水时，复合物称为“水合物”。本发明涵盖了本发明化合物的所有溶剂合物。

术语“溶剂合物”是指通常由溶剂分解反应形成的与溶剂相结合的化合物或其盐的形式。这个物理缔合可包括氢键键合。常规溶剂包括包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可制备成，例如，结晶形式，且可被溶剂化。合适的溶

剂合物包括药学上可接受的溶剂合物且进一步包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物。在一些情况下,所述溶剂合物将能够分离,例如,当一或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液状态的溶剂合物和可分离的溶剂合物。代表性的溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

- 5        术语“水合物”是指与水相结合的化合物。通常,包含在化合物的水合物中的水分子数与该水合物中该化合物分子数的比率确定。因此,化合物的水合物可用例如通式  $R \cdot x H_2O$  代表,其中 R 是该化合物,和 x 是大于 0 的数。给定化合物可形成超过一种水合物类型,包括,例如,单水合物(x 为 1)、低级水合物(x 是大于 0 且小于 1 的数,例如,半水合物( $R \cdot 0.5 H_2O$ ))和多水合物(x 为大于 1 的数,例如,二水合物( $R \cdot 2 H_2O$ )和六水合物( $R \cdot 6 H_2O$ ))。

- 10       本发明化合物可以是无定形或结晶形式(晶型或多晶型)。此外,本发明化合物可以以一种或多种结晶形式存在。因此,本发明在其范围内包括本发明化合物的所有无定形或结晶形式。术语“多晶型物”是指特定晶体堆积排列的化合物的结晶形式(或其盐、水合物或溶剂合物)。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的
- 15       X 射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可导致一种结晶形式占优。化合物的各种多晶型物可在不同的条件下通过结晶制备。

- 本发明还包括同位素标记的化合物,它们等同于式(I)所述的那些,但一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界常见的原子质量或质量数的原子所代替。可以引入
- 20       本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,分别例如  $^2H$ 、 $^3H$ 、 $^{13}C$ 、 $^{11}C$ 、 $^{14}C$ 、 $^{15}N$ 、 $^{18}O$ 、 $^{17}O$ 、 $^{31}P$ 、 $^{32}P$ 、 $^{35}S$ 、 $^{18}F$  和  $^{36}Cl$ 。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物、其前体药物和所述化合物或所述前体药物的药学上可接受的盐都属于本发明的范围。某些同位素标记的本发明化合物、例如引入
- 25       放射性同位素(例如  $^3H$  和  $^{14}C$ )的那些可用于药物和/或底物组织分布测定。氚、即  $^3H$  和碳-14、即  $^{14}C$  同位素是特别优选的,因为它们容易制备和检测。进而,被更重的同位素取代,例如氘、即  $^2H$ ,由于代谢稳定性更高可以提供治疗上的益处,例如延长体内半衰期或减少剂量需求,因而在有些情况下可能是优选的。同位素标记的本发明式(I)化合物及其前体药物一般可以这样制备,在进行下述流程和/或实施例与制备例所公开的工艺时,用容易得到的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

- 30       此外,前药也包括在本发明的上下文内。本文所用的术语“前药”是指在体内通过例如在血液中水解转变成其具有医学效应的活性形式的化合物。药学上可接受的前药描述

于 T. Higuchi 和 V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, A.C.S. Symposium Series 的 Vol. 14, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 以及 D. Fleisher、S. Ramon 和 H. Barbra “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”,

- 5 Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130, 每篇引入本文作为参考。

前药为任何共价键合的本发明化合物, 当将这种前药给予患者时, 其在体内释放母体化合物。通常通过修饰官能团来制备前药, 修饰是以使得该修饰可以通过常规操作或在体内裂解产生母体化合物的方式进行的。前药包括, 例如, 其中羟基、氨基或巯基与任意基团键合的本发明化合物, 当将其给予患者时, 可以裂解形成羟基、氨基或巯基。因此, 前药的代表性实例包括(但不限于)式(I)化合物的羟基、巯基和氨基官能团的乙酸酯/10 酰胺、甲酸酯/酰胺和苯甲酸酯/酰胺衍生物。另外, 在羧酸(-COOH)的情况下, 可以使用酯, 例如甲酯、乙酯等。酯本身可以是有活性的和/或可以在人体体内条件下水解。合适的药理学上可接受的体内可水解的酯基包括容易在人体中分解而释放母体酸或其盐的那些基团。

15

#### 药物组合物、制剂和试剂盒

在另一方面, 本发明提供了药物组合物, 其包含本发明化合物(还称为“活性组分”)和药理学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中, 所述药物组合物包含有效量的活性组分。在一些实施方案中, 所述药物组合物包含治疗有效量的活性组分。在一些实施方案中, 20 所述药物组合物包含预防有效量的活性组分。

用于本发明的药理学上可接受的赋形剂是指不会破坏一起配制的化合物的药理学活性的无毒载体、佐剂或媒剂。可以用于本发明组合物中的药理学上可接受的载体、佐剂或媒剂包括但不限于, 离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人类血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混25 合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白)、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

本发明还包括试剂盒(例如, 药物包装)。所提供的试剂盒可以包括本发明化合物、其它治疗剂, 以及含有本发明化合物、其它治疗剂的第一和第二容器(例如, 小瓶、安瓿30 瓶、瓶、注射器和/或可分散包装或其它合适的容器)。在一些实施方案中, 提供的试剂盒还可以任选包括第三容器, 其含有用于稀释或悬浮本发明化合物和/或其它治疗剂的药用

赋形剂。在一些实施方案中，提供在第一容器和第二容器中的本发明化合物和其它治疗剂组合形成一个单位剂型。

本发明提供的药物组合物可以通过许多途径给药，包括但不限于：口服给药、肠胃外给药、吸入给药、局部给药、直肠给药、鼻腔给药、口腔给药、阴道给药、通过植入剂  
5 给药或其它给药方式。例如，本文使用的肠胃外给药包括皮下给药、皮内给药、静脉内给药、肌肉内给药、关节内给药、动脉内给药、滑膜腔内给药、胸骨内给药、脑脊髓膜内给药、病灶内给药、和颅内的注射或输液技术。

通常，给予有效量的本文所提供的化合物。按照有关情况，包括所治疗的病症、选择的给药途径、实际给予的化合物、个体患者的年龄、体重和响应、患者症状的严重程度  
10 度，等等，可以由医生确定实际上给予的化合物的量。

当用于预防本发明所述病症时，给予处于形成所述病症危险之中的受试者本文所提供的化合物，典型地基于医生的建议并在医生监督下给药，剂量水平如上所述。处于形成具体病症的危险之中的受试者，通常包括具有所述病症的家族史的受试者，或通过遗传试验或筛选确定尤其对形成所述病症敏感的那些受试者。

还可以长期给予本文所提供的药物组合物(“长期给药”)。长期给药是指在长时间内给予化合物或其药物组合物，例如，3个月、6个月、1年、2年、3年、5年等等，或者可无限期地持续给药，例如，受试者的余生。在一些实施方案中，长期给药意欲在长时间内在血液中提供所述化合物的恒定水平，例如，在治疗窗内。

可以使用各种给药方法，进一步递送本发明的药物组合物。例如，在一些实施方案  
20 中，可以推注给药药物组合物，例如，为了使化合物在血液中的浓度快速提高至有效水平。推注剂量取决于活性组分的目标全身性水平，例如，肌肉或皮下的推注剂量使活性组分缓慢释放，而直接递送至静脉的推注(例如，通过 IV 静脉滴注)能够更加快速地递送，使得活性组分在血液中的浓度快速升高至有效水平。在其它实施方案中，可以以持续输液形式给予药物组合物，例如，通过 IV 静脉滴注，从而在受试者身体中提供稳态浓度的  
25 活性组分。此外，在其它实施方案中，可以首先给予推注剂量的药物组合物，而后持续输液。

口服组合物可以采用散装液体溶液或混悬剂或散装粉剂形式。然而，更通常，为了便于精确地剂量给药，以单位剂量形式提供所述组合物。术语“单位剂型”是指适合作为人类患者及其它哺乳动物的单元剂量的物理离散单位，每个单位包含预定数量的、适于产生所需要的治疗效果的活性物质与合适药学赋形剂。典型的单位剂量形式包括液体组合物的预装填的、预先测量的安瓿或注射器，或者在固体组合物情况下的丸剂、片剂、胶囊  
30



剂等。在这种组合物中，所述化合物通常为较少的组分(约 0.1 至约 50 重量%，或优选约 1 至约 40 重量%)，剩余部分为对于形成所需给药形式有用的各种载体或赋形剂以及加工助剂。

对于口服剂量，代表性的方案是，每天一个至五个口服剂量，尤其是两个至四个口服剂量，典型地是三个口服剂量。使用这些剂量给药模式，每个剂量提供大约 0.01 至大约 20 mg/kg 的本发明化合物，优选的剂量各自提供大约 0.1 至大约 10 mg/kg，尤其是大约 1 至大约 5 mg/kg。

为了提供与使用注射剂量类似的血液水平，或比使用注射剂量更低的血液水平，通常选择透皮剂量，数量为大约 0.01 至大约 20%重量，优选大约 0.1 至大约 20%重量，优选大约 0.1 至大约 10%重量，且更优选大约 0.5 至大约 15%重量。

从大约 1 至大约 120 小时，尤其是 24 至 96 小时，注射剂量水平在大约 0.1 mg/kg/小时至至少 10 mg/kg/小时的范围。为了获得足够的稳定状态水平，还可以给予大约 0.1 mg/kg 至大约 10 mg/kg 或更多的预载推注。对于 40 至 80 kg 的人类患者来说，最大总剂量不能超过大约 2 g/天。

适于口服给药的液体形式可包括合适的水性或非水载体以及缓冲剂、悬浮剂和分散剂、着色剂、调味剂，等等。固体形式可包括，例如，任何下列组份，或具有类似性质的化合物：粘合剂，例如，微晶纤维素、黄蓍胶或明胶；赋形剂，例如，淀粉或乳糖，崩解剂，例如，褐藻酸、Primogel 或玉米淀粉；润滑剂，例如，硬脂酸镁；助流剂，例如，胶体二氧化硅；甜味剂，例如，蔗糖或糖精；或调味剂，例如，薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

可注射的组合物典型地基于可注射用的无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水，或本领域中已知的其它可注射的赋形剂。如前所述，在这种组合物中，活性化合物典型地为较少的组分，经常为约 0.05 至 10%重量，剩余部分为可注射的赋形剂等。

典型地将透皮组合物配制为含有活性组分的局部软膏剂或乳膏剂。当配制为软膏剂时，活性组分典型地与石蜡或可与水混溶的软膏基质组合。或者，活性组分可与例如水包油型乳膏基质一起配制为乳膏剂。这种透皮制剂是本领域中公知的，且通常包括用于提升活性组分或制剂的稳定的皮肤渗透的其它组份。所有这种已知的透皮制剂和组份包括在本发明提供的范围内。

本发明化合物还可通过经皮装置给予。因此，经皮给药可使用贮存器(reservoir)或多孔膜类型、或者多种固体基质的贴剂实现。

用于口服给予、注射或局部给予的组合物上述组份仅仅是代表性的。其它材料以

及加工技术等阐述于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 的第 8 部分中, 本文以引用的方式引入该文献。

本发明化合物还可以以持续释放形式给予, 或从持续释放给药系统中给予。代表性的持续释放材料的描述可在 Remington's Pharmaceutical Sciences 中找到。

- 5 本发明还涉及本发明化合物的药学上可接受的制剂。在一个实施方案中, 所述制剂包含水。在另一个实施方案中, 所述制剂包含环糊精衍生物。最常见的环糊精为分别由 6、7 和 8 个  $\alpha$ -1,4-连接的葡萄糖单元组成的  $\alpha$ -、 $\beta$ -和  $\gamma$ -环糊精, 其在连接的糖部分上任选包括一个或多个取代基, 其包括但不限于: 甲基化的、羟基烷基化的、酰化的和磺烷基醚取代。在一些实施方案中, 所述环糊精为磺烷基醚  $\beta$ -环糊精, 例如, 磺丁基醚  $\beta$ -环糊精, 也称作 Captisol。参见, 例如, U.S.5,376,645。在一些实施方案中, 所述制剂包括六
- 10 丙基- $\beta$ -环糊精(例如, 在水中, 10-50%)。

#### 适应症

- 在另一方面, 提供了本发明公开的式(I)化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物
- 15 或溶剂化合物在作为药物中的用途。

在一个实施方案中, 本发明化合物可用于治疗和/或预防野生型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病。

- 在另一个实施方案中, 本发明化合物是靶向肉豆蔻酰口袋(IV 型口袋, 远离 ATP 位点)的 Bcr-Abl1 变构抑制剂, 可解决结合 ATP 位点的 I 型和 II 型 Bcr-Abl1 抑制剂产生的
- 20 耐药问题。I 型和 II 型 Bcr-Abl1 抑制剂耐药主要原因包括 Bcr-Abl1 点突变、基因扩增、ABC 转运蛋白的过表达或 Bcr-Abl1 非依赖性机制。药物耐药性的发展, 致使患者病情复发, 其中 Bcr-Abl1 激酶结构域的突变被认为是最主要的, 在 30%-90% 产生耐药性的患者中发现存在 abl1 激酶结构域的点突变。

- 25 在另一个实施方案中, 本发明化合物可用于治疗和/或预防突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病。在一个具体实施方案中, 突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变可位于 ATP 结合位点。在更具体实施方案中, ATP 结合位点处突变选自 T315I、T315M、F317L、E355G 或 V299L。在更具体实施方案中, ATP 结合位点处突变选自 T315I。在更具体实施方案中, ATP 结合位点处突变选自 T315M。在另一个具体实施方案中, 突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变可位于 P-结合环。在更具体实施方案中, 位于 P-结合环处突变选自 M244V、K247R、L248V、
- 30 G250E、G250R、Q252H、Q252R、Y253F、Y253H、E255K 或 E255V。在更具体实施方

案中，位于 P-结合环处突变选自 M244V、G250E、Q252H、Y253H、E255K 或 E255V。在另一个具体实施方案中，突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变可位于 A-结合环。在更具体实施方案中，位于 A-结合环处突变选自 V379I、A380T、F382L、L384M、L387M、L387F、L387V、M388L、Y393C、H396P、H396R、H396A 或 A397P。在更具体实施方案中，位于 A-结合环处突变选自 H396P、H396R、H396A 或 A397P。在另一个具体实施方案中，突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变可位于 SH2 区域接触面或 SH3 区域接触面。在更具体实施方案中，位于 SH2 区域接触面或 SH3 区域接触面处突变选自 P223S、K294E、M351T 或 F359V。在另一个具体实施方案中，突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自 T315I、Y253F、Y253H、E255K、E255V、M351T、G250E、F359C、F359V、H396P、H396R、M244V、E355G、F317L、M237I、Q252H、Q252R、D276G、L248V 或 F486S。

在另一个实施方案中，本发明化合物可解决阿思尼布产生的耐药问题。

在另一个实施方案中，本发明化合物可用于治疗和/或预防突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病。在一个具体实施方案中，突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变可位于肉豆蔻酰结合位点。在更具体实施方案中，肉豆蔻酰结合位点处突变选自 E459K、P465S、V468F、I502L、C464W、A337V 或 A424T。在更具体实施方案中，肉豆蔻酰结合位点处突变选自 E459K、P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T。

在另一个实施方案中，野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤、神经退行性疾病、实体瘤、免疫性疾病或纤维化。

在一个具体实施方案中，野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自白血病，非霍奇金淋巴瘤，霍奇金淋巴瘤或骨髓瘤，例如，急性淋巴细胞白血病(ALL)，急性髓系细胞白血病(AML)，急性早幼粒细胞白血病(APL)，慢性淋巴细胞淋巴瘤(CLL)，慢性髓系白血病(CML)，慢性粒单核细胞白血病(CMML)，慢性中性粒细胞白血病(CNL)，急性未分化型白血病(AUL)，间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)，前淋巴细胞性白血病(PML)，青少年粒-单核细胞白血病(JMML)，成人 T 细胞白血病(ALL)，具有三系骨髓增生异常病症急性髓系白血病(AML/TMDS)，混合谱系白血病(MLL)，骨髓增生异常综合征(MDS)，骨髓增殖性疾病(MPD)，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤，边缘区淋巴瘤(例如，脾边缘区淋巴瘤，结外边缘区 B 细胞淋巴瘤)，伯基特(Burkitt)淋巴瘤，瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(淋巴浆细胞淋巴瘤)，原发性中枢神经系统淋巴瘤，小淋巴细胞淋巴瘤，前体 B 细胞淋巴瘤母细胞白血病，毛细胞白血病，粘膜相关淋巴样组织淋巴瘤，浆细胞骨髓瘤，浆细胞瘤，和多发性骨髓瘤。血液学癌症的其它实例包括骨髓增生异常病症

(MPD), 例如真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板减少症(ET)和特发性原发性骨髓纤维化(IMF/IPF/PMF)。在另一个具体实施方案中, 野生型 Bcr-Abl1 激酶和突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自是急性髓系细胞白血病(AML)或慢性髓系白血病(CML)。

- 5 在另一个具体实施方案中, 野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自神经退行性疾病, 例如, 肌萎缩侧索硬化(ALS), 帕金森病(PD), 阿尔茨海默病(AD), 额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD), 皮克和 C 型尼曼-皮克病(NPC)。

在另一个具体实施方案中, 野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自实体瘤, 例如, 骨癌, 骨转移, 乳癌, 胃-食道癌, 胰腺癌, 卵巢癌, 前列腺癌, 肺癌, 结肠癌和头颈癌。

- 10 在另一个具体实施方案中, 野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自免疫性疾病, 例如, 关节炎, 多发性硬化症, 骨质疏松症, 肠易激综合征, 炎症肠病, 克罗恩氏病, 狼疮, 类风湿性关节炎, 银屑病关节炎, 骨关节炎, 斯蒂尔病, 幼年型关节炎, 糖尿病, 重症肌无力, 桥本氏甲状腺炎, 奥德氏甲状腺炎, 格雷夫斯病, 干燥综合征, 格林-巴利综合征, 急性播散性脑脊髓炎, 艾迪生病, 眼阵挛综合征, 强制性脊柱炎, 抗磷脂
- 15 抗体综合征, 再生障碍性贫血, 自身免疫性肝炎, 乳糜泻, 古德帕斯丘综合征, 特发性血小板减少性紫癜, 视神经炎, 硬皮病, 原发性胆汁性肝硬化, 莱特尔综合征, 高安氏动脉炎, 温自身免疫性溶血性贫血, 韦格纳肉芽肿病, 银屑病, 普遍性秃头症, 贝切特氏病, 慢性疲劳, 自主神经异常, 子宫内膜异位症, 间质性膀胱炎, 神经性肌强直, 硬皮病和外阴痛, 哮喘, 阑尾炎, 睑缘炎, 细支气管炎, 支气管炎, 粘液囊炎, 宫颈炎, 胆管炎, 胆
- 20 囊炎, 结肠炎, 结膜炎, 膀胱炎, 泪腺炎, 皮炎, 皮肤炎, 脑炎, 心内膜炎, 子宫内膜炎, 肠炎, 小肠结肠炎, 上颌炎, 附睾炎, 筋膜炎, 纤维组织炎, 胃炎, 胃肠炎, 肝炎, 炎症性肠炎, 化脓性炎, 喉炎, 乳腺炎, 脑膜炎, 脊髓炎, 心肌炎, 肌炎, 肾炎, 卵巢炎, 睾丸炎, 骨炎, 耳炎, 胰腺炎, 腮腺炎, 心包炎, 腹膜炎, 咽炎, 胸膜炎, 静脉炎, 肺炎, 肺病, 直肠炎, 前列腺炎, 肾盂肾炎, 鼻炎, 输卵管炎, 鼻窦炎, 口炎, 滑膜炎,
- 25 肌腱炎, 扁桃体炎, 葡萄膜炎, 阴道炎, 血管炎, 外阴炎移植物抗宿主病, 移植, 输血, 过敏反应, 变态反应, I 型超敏反应, 过敏性结膜炎, 过敏性鼻炎和特应性皮炎。

- 在另一个具体实施方案中, 野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自炎症性疾病, 例如关节炎, 哮喘, 阑尾炎, 睑缘炎, 细支气管炎, 支气管炎, 粘液囊炎, 宫颈炎, 胆管炎, 胆囊炎, 结肠炎, 结膜炎, 膀胱炎, 泪腺炎, 皮炎, 皮肤炎, 脑炎, 心内膜炎,
- 30 子宫内膜炎, 肠炎, 小肠结肠炎, 上颌炎, 附睾炎, 筋膜炎纤维炎, 胃炎, 胃肠炎, 肝炎, 化脓性汗腺炎, 喉炎, 乳腺炎, 脑膜炎, 骨髓炎心肌炎, 肌炎, 肾炎, 卵巢炎, 睾丸炎,

骨炎，耳炎，胰腺炎，腮腺炎，心包炎，腹膜炎，咽炎，胸膜炎，静脉炎，肺炎，肺病，直肠炎，前列腺炎，肾盂肾炎，鼻炎，输卵管炎，鼻窦炎，口炎，滑膜炎，肌腱炎，扁桃体炎，葡萄膜炎，阴道炎，血管炎和外阴炎。

在另一个具体实施方案中，野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自自身  
5 免疫性疾病，例如，狼疮和干燥综合征，类风湿性关节炎，银屑病关节炎，骨关节炎，斯蒂尔病，幼年型关节炎，糖尿病，重症肌无力，桥本氏甲状腺炎，奥德氏甲状腺炎，格雷夫斯病，舍格伦综合征，格林-巴利综合征，急性播散性脑脊髓炎，艾迪生病，眼阵挛-肌阵挛综合征，强直性脊柱炎，抗磷脂抗体综合征，再生障碍性贫血，自身免疫性肝炎，乳糜泻，古德帕斯丘氏综合征，特发性血小板减少性紫癜，视神经炎，硬皮病，原发性胆汁  
10 性肝硬化，莱特尔氏综合征，高安氏动脉炎，溶血性贫血，韦格纳肉芽肿病，银屑病，普遍性秃头症，白塞氏病，慢性疲劳，自主神经异常，子宫内膜异位，间质性膀胱炎，神经性肌强直，硬皮病和外阴痛。

在另一个具体实施方案中，野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自异种  
免疫性疾病，例如，移植物抗宿主病，移植，输血，过敏症，变态反应，I 型超敏反应，  
15 变应性结膜炎，变应性鼻炎和特应性皮炎。

在另一个具体实施方案中，野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自纤维  
化，例如，肺纤维化，特发性肺纤维化(IPF)，常见间质性肺炎(UIP)，间质性肺病，隐源  
性纤维化肺泡炎(CFA)，闭塞性细支气管炎，支气管扩张症，脂肪性肝病，脂肪变性(例如  
20 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)，胆汁性淤积性肝病(例如，原发性胆汁肝硬化(PBC))，肝硬化，酒精引起的肝纤维化，胆管损伤，胆汁纤维化，胆汁淤积和胆管病变。

在本发明的治疗方法中，“有效量”打算指足以在需要所述治疗的个体中产生所需治  
疗益处的量或剂量。本发明化合物的有效量或剂量可通过常规方法(例如模型化、剂量递  
增或临床试验)以及常规因素(例如药物递送的模式或途径、药剂的药代动力学、感染的严  
重程度和过程、个体的健康状况和体重、和治疗医师的判断)来确定。示例性剂量是在每  
25 天约 0.1mg 到 1g、或每天约 1mg 到 50mg、或每天约 50mg 到 250mg 或每天约 250mg 到  
1g 的范围内。总剂量可以单一或分开剂量单位(例如，BID、TID、QID)。

在患者的疾病发生改善后，可调整剂量以便预防性或维持性治疗。例如，可根据症  
状将给药剂量或给药频率或二者降低到维持所需治疗或预防效应的量。当然，如果症状  
已减轻到适当程度，那么可停止治疗。然而，任一症状复发时，患者可能需要长期间歇治  
30 疗。患者还可需要长期缓慢治疗。

药物组合

本文所述的本发明化合物可与一或多种其它活性成份组合用于药物组合物或方法中以治疗本文所述的疾病和病症。其它额外活性成份包括缓和/治疗剂针对预期疾病靶标的不利效应的其它治疗剂或药剂。所述组合可用于增加功效，改善其它疾病症状，降低一或多种负效应，或降低本发明化合物的所需剂量。额外活性成份可调配成与本发明化合物分开的药物组合物或可与本发明化合物包括在单一药物组合物中。额外活性成份可与本发明化合物的给药同时、在其之前或在其之后给药。

组合药剂包括那些已知或观察到在治疗本文所述疾病和病症中有效的额外活性成份，包括那些有效针对与疾病相关的另一靶标。举例来说，本发明的组合物和制剂、以及治疗方法可进一步包含其它药物或医药，例如其它可用于治疗或缓解目标疾病或相关症状或状况的活性剂。对于癌症适应症来说，其它所述药剂包括(但不限于)激酶抑制剂，例如 EGFR 抑制剂(例如，埃罗替尼、吉非替尼(gefitinib)); Raf 抑制剂(例如，维罗非尼(vemurafenib)); VEGFR 抑制剂(例如，舒尼替尼(sunitinib)); 标准化学治疗剂，例如烷化剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、铂药物、有丝分裂抑制剂、抗体、激素疗法或皮质类固醇。对于疼痛适应症来说，适宜组合药剂包括消炎剂，例如 NSAID。本发明的药物组合物可另外包含一或多种所述活性剂，并且治疗方法可另外包含给药有效量的一或多种所述活性剂。

实施例

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不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，否则份数和百分比为重量份和重量百分比。

通常，在制备流程中，各反应在惰性溶剂中，在室温至回流温度(如 0 °C ~ 100 °C，优选 0 °C ~ 80 °C)下进行。反应时间通常为 0.1-60 小时，优选地为 0.5-24 小时。

本文所用的缩写具有以下含义：

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>: [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: 三(二亚苄基丙酮)二钯

XPhos Pd G2: 氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]

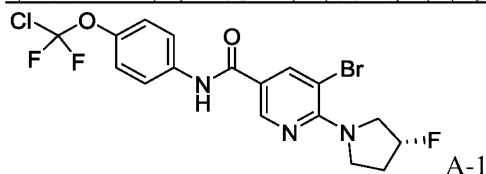
钯(II)

NBS: N-溴代琥珀酰亚胺

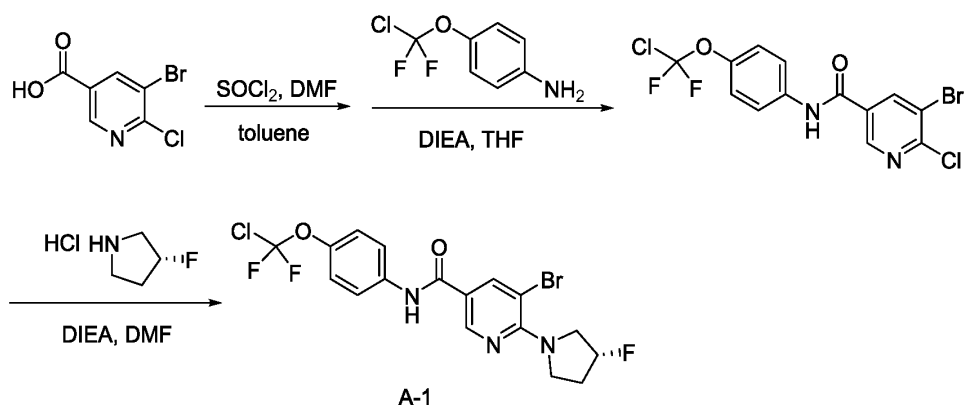
- PTSA: 对甲苯磺酸  
 HATU: O-(7-氯杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐  
 DMAP: 4-二甲氨基吡啶  
 B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>: 联硼酸频哪醇酯  
 5 t-Bu XPhos: 2-二叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯  
 DAST: 二乙胺基三氟化硫  
 TEA: 三乙胺  
 DIEA: N,N-二异丙基乙胺  
 TFA: 三氟乙酸  
 10 HCOOH: 甲酸  
 AcOH: 乙酸  
 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 碳酸钾  
 KOAc: 乙酸钾  
 EtOH: 乙醇  
 15 DCM: 二氯甲烷  
 THF: 四氢呋喃  
 DMF: N,N-二甲基甲酰胺  
 DMSO: 二甲基亚砷  
 TsCl: 对甲苯磺酰氯  
 20 AIBN: 偶氮二异丁腈  
 SOCl<sub>2</sub>: 氯化亚砷  
 LiHMDS: 双三甲基硅基胺基锂  
 TBAF: 四丁基氟化铵  
 m-CPBA: 间氯过氧苯甲酸

25

中间体 A-1 (R)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺的制备



采用以下合成路线:



步骤 1 化合物 5-溴-6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)烟酰胺的合成

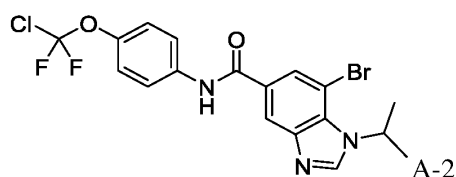
向反应瓶中加入 6-氯-5-溴烟酸 (24.4 g, 103.62 mmol)、甲苯 (160 mL) 和 DMF (2 mL, 15.07 mmol), 零度下滴加氯化亚砷 (50 mL, 688.4 mmol), 滴毕, 升温至 80°C 反应 5 小时, TLC 监测反应完全, 冷却至室温, 减压浓缩除去甲苯和过量的氯化亚砷。残留物中加入无水 THF (160 mL), 冷却至 -20°C, 滴加 DIEA (26.72 g, 207.24 mmol), 再缓慢滴加 4-(氯二氟甲氧基)苯胺 (20 g, 103.62 mmol) 的 THF (40 mL) 溶液, 滴毕, -20°C 搅拌反应 30 分钟, 升至室温反应 18 小时, TCL 监测反应完全, 减压浓缩除去四氢呋喃, 加入 250 mL 甲基叔丁基醚稀释, 依次用 0.5 M 盐酸 (250 mL x 2)、饱和碳酸氢钠 (250 mL x 2) 和饱和氯化钠 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到淡黄色固体 44.69 g, 收率 99%。LC-MS (APCI):  $m/z=410.9 (M+1)^+$ 。

步骤 2 中间体化合物 A-1 的合成

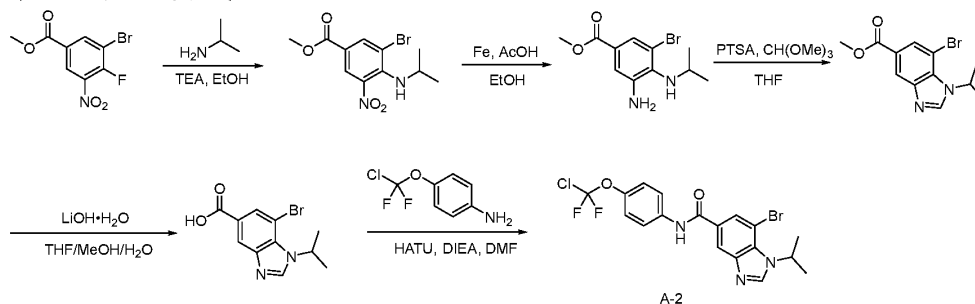
向反应瓶中加入 5-溴-6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)烟酰胺 (36.7 g, 89.36 mmol)、(R)-3-氟吡咯烷盐酸盐 (13.6 g, 107.23 mmol)、DMF (250 mL) 和 DIEA (37 g, 268 mmol), 加热至 130°C 搅拌反应 2 小时, TLC 监测反应完全。冷却至室温, 将反应液倒入 500 mL 冰水中, 加入 300 mL 乙酸乙酯, 常温搅拌至固体完全溶解, 水层用 200 mL 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到黄色固体, 加入 250 mL 正庚烷室温搅拌 10 分钟, 过滤, 石油醚洗涤滤饼, 滤饼真空干燥得 38 g 白色固体, 收率 92.0%, LC-MS (APCI):  $m/z=464.3 (M+1)^+$ 。

中间体 A-2 7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺的制备





采用以下合成路线:



步骤 1 化合物 3-溴-4-(异丙基氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯的合成

- 5 向反应瓶中加入 3-溴-4-氟-5-硝基苯甲酸甲酯 (5.0 g, 18.0 mmol)、异丙胺 (1.1 g, 18.0 mmol)、三乙胺 (2.7 g, 27.0 mmol) 和乙醇 (50 mL), 氮气保护下加热至 50°C 搅拌反应 4-6 小时, TLC 监测反应完成。浓缩除去溶剂, 残留物经柱层析纯化, 真空干燥得到产物 5.1 g 淡黄色固体, 收率 89%。LC-MS (APCI):  $m/z=317.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 2 化合物 3-氨基-5-溴-4-(异丙基氨基)苯甲酸甲酯的合成

- 10 向反应瓶中加入 3-溴-4-(异丙基氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯 (4.5 g, 14.2 mmol)、还原铁粉 (8.0 g, 142 mmol)、乙醇 (30 mL) 和冰乙酸 (2 mL), 加毕, 加热至 70°C 搅拌反应 2 h, TLC 监测反应完毕, 趁热过滤, 滤液浓缩后直接投入到下一步反应。LC-MS (APCI):  $m/z=287.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 3 化合物 7-溴-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯的合成

- 15 将 3-氨基-5-溴-4-(异丙基氨基)苯甲酸甲酯和原甲酸三甲酯 (7.5 g, 71.0 mmol) 溶于 40 mL 无水 THF 中, 加入 PTSA (0.24 g, 1.4 mmol), 氮气保护下加热至回流搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次, 分出有机相, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 2.74 g 淡黄色固体, 两步收率: 65%。LC-MS (APCI):  $m/z=297.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

- 20 步骤 4 化合物 7-溴-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸的合成

向反应瓶中加入 7-溴-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯 (2.74 g, 9.3 mmol) 和一水氢氧化锂 (1.95 g, 46.5 mmol), 用 10 mL 四氢呋喃、10 mL 甲醇和 10 mL 水溶解, 室温下搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。用 1N 的稀盐酸调 PH 至弱酸性, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次, 浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 2.3

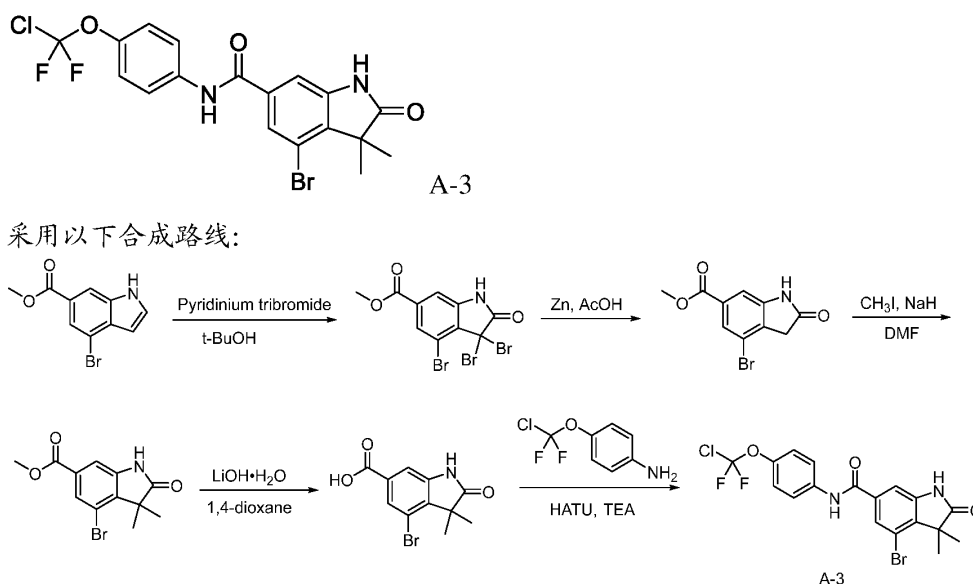
g 白色固体，收率 88%。LC-MS (APCI):  $m/z=283.6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

#### 步骤 5 中间体化合物 A-2 的合成

将 7-溴-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸 (2.3 g, 8.2 mmol)、4-(氯二氟甲氧基)苯胺 (1.9 g, 9.8 mmol)、HATU (4.7 g, 12.3 mmol) 和 DIEA (2.1 g, 16.4 mmol) 溶于 25 mL 无水 DMF，氮气保护下室温搅拌反应 5-6 h，TLC 监测反应完毕。加入水稀释，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩除去溶剂，硅胶柱层析纯化得到 2.8 g 黄色固体，收率 76%。LC-MS (APCI):  $m/z=458.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

#### 中间体 A-3 4-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3,3-二甲基-2-氧代吲哚啉-6-甲酰胺的制备

10 备



#### 步骤 1 化合物 3,3,4-三溴-2-氧代吲哚啉-6-甲酸甲酯的合成

15 向反应瓶中加入 4-溴吲哚-6-甲酸甲酯 (5.0 g, 19.7 mmol)、三溴化吡啶 (19.2 g, 60 mmol) 和叔丁醇 (50 mL)，氮气保护下室温搅拌反应过夜，TLC 监测反应完成。加入 50 mL 饱和柠檬酸水溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，浓缩除去溶剂，残留物经柱层析纯化，真空干燥得到 5.3 g 黄色固体，收率 63%。LC-MS (APCI):  $m/z=425.8$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

#### 20 步骤 2 化合物 4-溴-2-氧代吲哚啉-6-甲酸甲酯的合成

向反应瓶中加入 3,3,4-三溴-2-氧代吲哚啉-6-甲酸甲酯 (4.2 g, 10 mmol)、锌粉 (2.0 g, 30 mmol) 和乙酸 (20 mL)，加热至 80°C 搅拌反应过夜，TLC 监测反应完毕。过滤除去催化剂，浓缩除去大部分乙酸，加入水稀释，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，依

次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩除去溶剂，硅胶柱层析纯化得到 1.29 g 淡黄色固体，收率 48%。LC-MS (APCI):  $m/z=270.1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 3 化合物 4-溴-3,3-二甲基-2-氧代吡啶-6-甲酸甲酯的合成

5 将 4-溴-2-氧代吡啶-6-甲酸甲酯 (1.3 g, 4.8 mmol) 溶于 10 mL 无水 DMF，冰浴下分批加入氢化钠 (0.42 g, 10.6 mmol)，加毕，搅拌反应 0.5 小时，加入碘甲烷 (2.0 g, 14.4 mmol)，升至室温搅拌反应 3-4 小时，TLC 监测反应完全，反应液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 1.24 g 产物，收率 87%。LC-MS (APCI):  $m/z=298.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 4 化合物 4-溴-3,3-二甲基-2-氧代吡啶-6-甲酸的合成

10 向反应瓶中加入 4-溴-3,3-二甲基-2-氧代吡啶-6-甲酸甲酯 (2.8 g, 9.3 mmol)、一水氢氧化锂 (1.95 g, 46.5 mmol) 和 1,4-二氧六环 (15 mL)，室温下搅拌反应过夜，TLC 监测反应完毕。用 1N 的稀盐酸调 PH 至弱酸性，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩除去溶剂，硅胶柱层析纯化得到 2.0 g 黄色固体，收率 77%。LC-MS (APCI):  $m/z=283.9$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

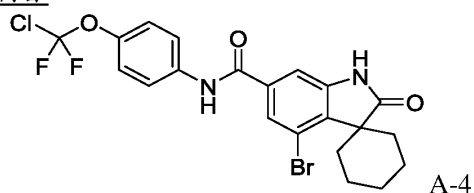
步骤 5 中间体化合物 A-3 的合成

15 向反应瓶中加入 4-溴-3,3-二甲基-2-氧代吡啶-6-甲酸 (2.32 g, 8.2 mmol)、4-(氯二氟甲氧基)苯胺 (1.9 g, 9.8 mmol)、HATU (4.7 g, 12.3 mmol) 和 TEA (1.66 g, 16.4 mmol)，用 25 mL 无水 DMF 溶解，氮气保护下室温搅拌反应 5-6 h，TLC 监测反应完毕。加入水稀释，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩除去溶剂，硅胶柱层析纯化得到 2.8 g 黄色固体，收率 74%。LC-MS (APCI):  $m/z=459.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

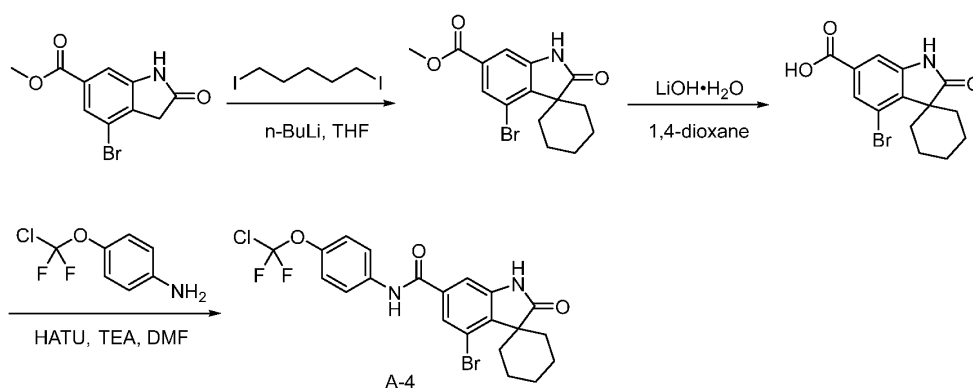
20

中间体 A-4 4'-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-6'-甲酰胺的制备

胺的制备



采用以下合成路线:



#### 步骤 1 化合物 4'-溴-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-6'-甲酸甲酯的合成

向反应瓶中加入 4-溴-2-氧代吡啶-6-甲酸甲酯 (1.3 g, 4.8 mmol) 和无水 THF (15 mL), 氮气保护下 -78°C 滴加正丁基锂 (6.6 mL, 10.6 mmol), 加毕, 搅拌反应 0.5 小时, 缓慢滴加 1,5-二碘戊烷 (4.7 g, 14.4 mmol), 升至室温搅拌反应 3-4 小时, TLC 监测反应完全。加入饱和氯化铵淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后硅胶柱层析纯化得到 1.13 g 产物, 收率 70%。LC-MS (APCI):  $m/z=338.7 (M+1)^+$ 。

#### 步骤 2 化合物 4'-溴-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-6'-甲酸的合成

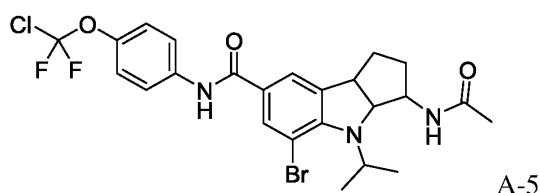
向反应瓶中加入 4'-溴-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-6'-甲酸甲酯 (3.1 g, 9.3 mmol)、一水氢氧化锂 (1.95 g, 46.5 mmol) 和 1,4-二氧六环 (15 mL), 室温下搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。用 1N 的稀盐酸调 PH 至弱酸性, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次, 浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 1.9 g 黄色固体, 收率 64%。LC-MS (APCI):  $m/z=324.4 (M+1)^+$ 。

#### 步骤 3 中间体化合物 A-4 的合成

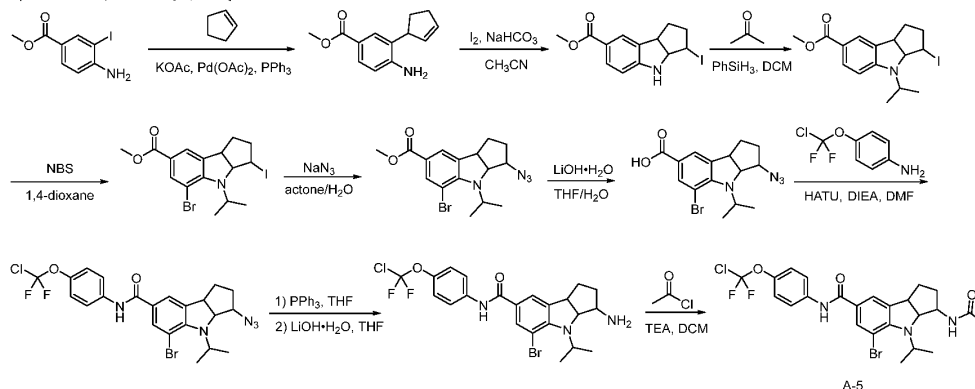
将 4'-溴-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-6'-甲酸 (2.65 g, 8.2 mmol)、4-(氯二氟甲氧基)苯胺 (1.9 g, 9.8 mmol)、HATU (4.7 g, 12.3 mmol) 和 TEA (1.66 g, 16.4 mmol) 溶于 25 mL 无水 DMF, 氮气保护下室温搅拌反应 5-6 h, TLC 监测反应完毕。加入水稀释, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次, 浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 2.2 g 黄色固体, 收率 54%。LC-MS (APCI):  $m/z=499.2 (M+1)^+$ 。

20

中间体 A-5 3-乙酰氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-异丙基-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吡啶-7-甲酰胺的制备



采用以下合成路线:



步骤 1 化合物 4-氨基-3-(环戊-2-烯-1-基)苯甲酸甲酯的合成

- 5 向反应瓶中加入 3-碘-4-氨基苯甲酸甲酯 (5.0 g, 18 mmol)、环戊烯 (1.84 g, 27 mmol)、乙酸钾 (3.5 g, 36 mmol)、醋酸钯 (0.2 g, 0.9 mmol) 和三苯基膦 (0.5 g, 1.8 mmol), 用 20 mL 无水 DMF 溶解, 氮气保护下升至 80°C 搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后硅胶柱层析纯化得到 1.83 g 淡黄色油状液体, 收率 47%。LC-MS(APCI):
- 10  $m/z=218.2 (M+1)^+$ 。

步骤 2 化合物 3-碘-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吲哚-7-甲酸甲酯的合成

- 向反应瓶中加入 4-氨基-3-(环戊-2-烯-1-基)苯甲酸甲酯 (1.8 g, 8.3 mmol)、单质碘 (4.2 g, 16.6 mmol)、碳酸氢钠 (2.1 g, 24.9 mmol) 和乙腈 (20 mL), 室温下搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。加入饱和亚硫酸钠溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次, 浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 1.48 g 淡黄色油状固体, 收率 52%。LC-MS (APCI):  $m/z=344.6 (M+1)^+$ 。
- 15

步骤 3 化合物 3-碘-4-异丙基-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吲哚-7-甲酸甲酯的合成

- 向反应瓶中加入 3-碘-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吲哚-7-甲酸甲酯 (1.4 g, 4.1 mmol)、丙酮 (0.5 g, 8.2 mmol)、苯硅烷 (0.97 g, 9.02 mmol) 和无水 DCM (20 mL), 室温下搅拌反应 4-6 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 残留物经柱层析纯化, 真空干燥得到产物 1.2 g 淡黄色固体, 收率 77%。LC-MS (APCI):  $m/z=386.3 (M+1)^+$ 。
- 20

步骤4 化合物 5-溴-3-碘-4-异丙基-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吲哚-7-甲酸甲酯的合成

向反应瓶中加入 3-碘-4-异丙基-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吲哚-7-甲酸甲酯 (1.2 g, 3.1 mmol)、NBS (0.83 g, 4.7 mmol) 和 1,4-二氧六环 (20 mL)，室温下氮气保护下搅拌反应过夜，TLC 监测反应完毕。浓缩后经柱层析纯化，真空干燥得到产物 0.92 g 淡黄色固体，收率 64%。LC-MS (APCI):  $m/z=464.4$  (M+1)<sup>+</sup>。

步骤5 化合物 3-叠氮基-5-溴-4-异丙基-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吲哚-7-甲酸甲酯的合成

将 5-溴-3-碘-4-异丙基-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吲哚-7-甲酸甲酯 (0.92 g, 2.0 mmol) 和叠氮化钠 (260 mg, 4.0 mmol) 溶于 10 mL 丙酮和 5 mL 水中，氮气保护下加热至 50°C 搅拌反应 5-6 h，TLC 监测反应完毕。加入水稀释，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩除去溶剂，硅胶柱层析纯化得到 695 mg 淡黄色固体，收率 92%。LC-MS (APCI):  $m/z=379.2$  (M+1)<sup>+</sup>。

步骤6 化合物 3-叠氮基-5-溴-4-异丙基-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吲哚-7-甲酸的合成

向反应瓶中加入 3-叠氮基-5-溴-4-异丙基-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吲哚-7-甲酸甲酯 (3.5 g, 9.3 mmol)、一水氢氧化锂 (1.95 g, 46.5 mmol)、THF (10 mL) 和水 (10 mL)，室温下搅拌反应过夜，TLC 监测反应完毕。用 1N 的稀盐酸调 pH 至弱酸性，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩除去溶剂，硅胶柱层析纯化得到 2.94 g 类白色固体，收率 87%。LC-MS (APCI):  $m/z=365.6$  (M+1)<sup>+</sup>。

步骤7 化合物 3-叠氮基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-异丙基-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吲哚-7-甲酰胺的合成

向反应瓶中加入 3-叠氮基-5-溴-4-异丙基-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吲哚-7-甲酸 (2.99 g, 8.2 mmol)、4-(氯二氟甲氧基)苯胺 (1.9 g, 9.8 mmol)、HATU (4.7 g, 12.3 mmol) 和 DIEA (2.1 g, 16.4 mmol)，用 25 mL 无水 DMF 溶解，氮气保护下室温搅拌反应 5-6 h，TLC 监测反应完毕。加入水稀释，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩除去溶剂，硅胶柱层析纯化得到 3.05 g 黄色固体，收率 69%。LC-MS (APCI):  $m/z=540.6$  (M+1)<sup>+</sup>。

步骤8 化合物 3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-异丙基-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吲哚-7-甲酰胺的合成

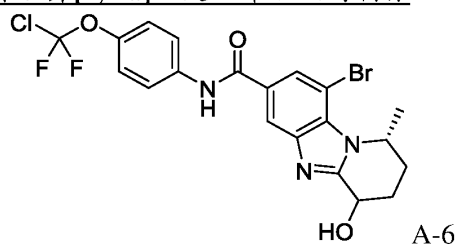
向反应瓶中加入 3-叠氮基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-异丙基-1,2,3,3a,4,8b-六

氢环戊二烯并[b]吡啶-7-甲酰胺 (1.5 g, 2.8 mmol)、三苯基膦 (1.46 g, 5.6 mmol) 和无水 THF (10 mL), 加热至 60°C 反应过夜, TLC 监测反应完全。降至室温后加入一水氢氧化锂 (0.47 g, 11.2 mmol), 室温下反应 1 小时, TLC 监测反应完毕, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 488 mg 产物, 收率 34%。LC-MS (APCI):  $m/z=514.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

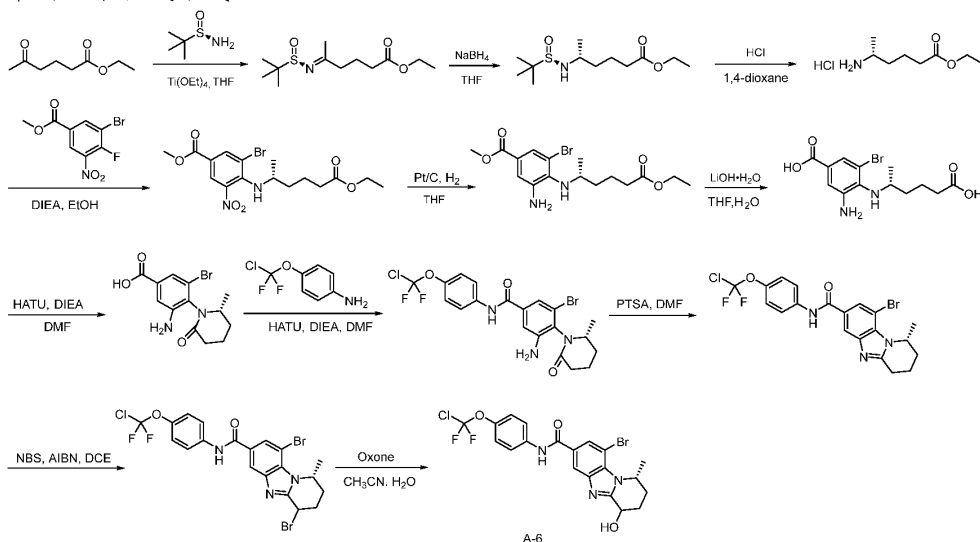
## 5 步骤 9 中间体化合物 A-5 的合成

向反应瓶中加入 3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-异丙基-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吡啶-7-甲酰胺 (488 mg, 0.95 mmol)、TEA (192 mg, 1.9 mmol) 和无水 DCM (10 mL), 冰浴下滴加乙酰氯 (89 mg, 1.14 mmol), 升至室温搅拌反应 1-2 小时, TLC 监测反应完毕。加入水淬灭反应, 分出有机相, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 480 mg 产物, 收率 91%。LC-MS (APCI):  $m/z=556.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

## 中间体 A-6 (1R)-9-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺的制备



## 15 采用以下合成路线:



## 步骤 1 化合物(R,E)-5-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)己酸乙酯的合成

向反应瓶中加入 4-乙酰基丁基乙酯 (10.0 g, 63.3 mmol)、(R)-叔丁基亚磺酰胺 (9.2

g, 75.9 mmol) 和钛酸四乙酯 (36 g, 127 mmol), 用 100 mL 无水 THF 溶解, 氮气保护下加热至回流搅拌反应 12 小时, TLC 监测反应完毕。加入 50 mL 水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 14.0 g 无水油状液体, 收率 85%。LC-MS (APCI):  $m/z=262.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

5 步骤 2 化合物(R)-5-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)己酸乙酯的合成

向反应瓶中加入(R,E)-5-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)己酸乙酯 (14.0 g, 53.6 mmol) 和 THF (80 mL), 冰浴下分批加入硼氢化钠 (3.1 g, 80.5 mmol), 加毕, 氮气保护下室温搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 10.7 g 无色油状液体, 收率 76%。

10 LC-MS (APCI):  $m/z=264.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 3 化合物(R)-5-氨基己酸乙酯盐酸盐的合成

向反应瓶中加入(R)-5-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)己酸乙酯 (10.7 g, 41 mmol) 和 4M 的氯化氢 1,4-二氧六环溶液 (50 mL), 室温下搅拌反应 2-4 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩后直接投入到下一步反应。LC-MS (APCI):  $m/z=160.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

15 步骤 4 化合物(R)-3-溴-4-((6-乙氧基-6-氧代己烷-2-基)氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯的合成

向反应瓶中加入(R)-5-氨基己酸乙酯盐酸盐、3-溴-4-氟-5-硝基苯甲酸甲酯 (11.3 g, 41 mmol)、DIEA (13.2 g, 102.5 mmol) 和无水乙醇 (60 mL), 氮气保护下加热至 60°C 搅拌反应 6-8 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 10.1 g 黄

20 色油状液体, 两步收率: 59%。LC-MS (APCI):  $m/z=417.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 5 化合物(R)-3-氨基-5-溴-4-((6-乙氧基-6-氧代己烷-2-基)氨基)苯甲酸甲酯的合成

向反应瓶中加入(R)-3-溴-4-((6-乙氧基-6-氧代己烷-2-基)氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯 (10.1 g, 24.3 mmol) 和 THF (70 mL), 搅拌溶清, 加入催化量的 Pt/C, 置换氢气后, 室温搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。过滤除去催化剂, 滤液浓缩后直接投入到下一步反应。LC-MS (APCI):  $m/z=387.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 6 化合物(R)-3-氨基-5-溴-4-((5-羧基戊烷-2-基)氨基)苯甲酸的合成

向反应瓶中加入(R)-3-氨基-5-溴-4-((6-乙氧基-6-氧代己烷-2-基)氨基)苯甲酸甲酯和一水氢氧化锂 (5.1 g, 121.5 mmol), 用 30 mL 四氢呋喃和 30 mL 水溶解, 室温下搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。用 1N 的稀盐酸调 PH 至弱酸性, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次, 浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 5.7 g 类白色固



体, 收率 68%。LC-MS (APCI):  $m/z=345.6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 7 化合物(R)-3-氨基-5-溴-4-(2-甲基-6-氧代哌啶-1-基)苯甲酸的合成

向反应瓶中加入(R)-3-氨基-5-溴-4-((5-羧基戊烷-2-基)氨基)苯甲酸(2.8 g, 8.2 mmol)、HATU(4.7 g, 12.3 mmol)、DIEA(2.1 g, 16.4 mmol)和无水 DMF(25 mL), 氮气保护下室温搅拌反应 5-6 h, TLC 监测反应完毕。加入水稀释, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次, 浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 1.92 g 黄色固体, 收率 72%。LC-MS (APCI):  $m/z=327.6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 8 化合物(R)-3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(2-甲基-6-氧代哌啶-1-基)苯甲酰胺的合成

向反应瓶中加入(R)-3-氨基-5-溴-4-(2-甲基-6-氧代哌啶-1-基)苯甲酸(2.7 g, 8.2 mmol)、4-(氯二氟甲氧基)苯胺(1.9 g, 9.8 mmol)、HATU(4.7 g, 12.3 mmol)和 DIEA(2.1 g, 16.4 mmol), 用 25 mL 无水 DMF 溶解, 氮气保护下室温搅拌反应 5-6 h, TLC 监测反应完毕。加入水稀释, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次, 浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 2.96 g 淡黄色固体, 收率 72%。LC-MS (APCI):  $m/z=502.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 9 化合物(R)-9-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺的合成

向反应瓶中加入(R)-3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(2-甲基-6-氧代哌啶-1-基)苯甲酰胺(1.5 g, 3.0 mmol)、对甲苯磺酸(258 mg, 1.5 mmol)和 DMF(10 mL), 室温搅拌反应 1-2 小时, TLC 监测反应完毕。加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 1.32 g 产物, 收率 91%。LC-MS (APCI):  $m/z=484.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 10 化合物(1R)-4,9-二溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺的合成

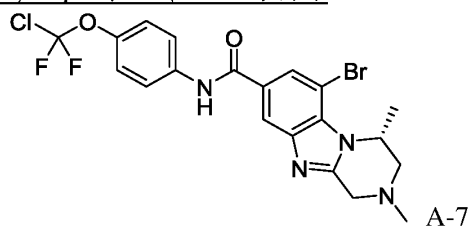
向反应瓶中加入(R)-9-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺(1.3 g, 2.7 mmol)、NBS(0.56 g, 3.2 mmol)和二氯乙烷(20 mL), 氮气保护下加入 AIBN(0.5 g, 2.7 mmol), 加热至 50°C 搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析纯化, 真空干燥得到产物 1.1 g 淡黄色固体, 收率 74%。LC-MS (APCI):  $m/z=562.1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 11 中间体化合物 A-6 的合成

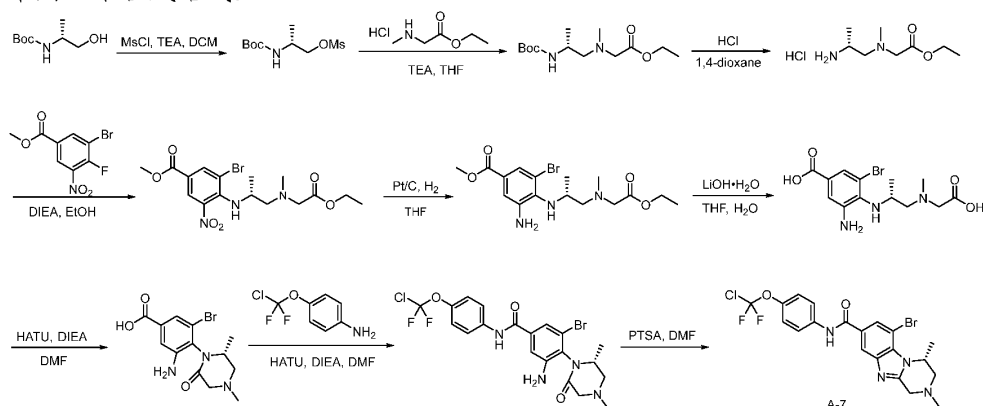
向反应瓶中加入(1R)-4,9-二溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并

[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺 (1.1 g, 2.0 mmol)、乙腈 (10 mL) 和水 (10 mL)，冰浴下加入过氧单磺酸钾 (2.1 g, 6.0 mmol)，加毕，升至室温搅拌反应过夜，TLC 监测反应完毕。加入饱和亚硫酸钠水溶液淬灭反应，用乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 329 mg 产物，收率 33%。LC-MS(APCI):  $m/z=500.3 (M+1)^+$ 。

中间体 A-7 (R)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2,4-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-甲酰胺的制备



10 采用以下合成路线:



### 步骤1 化合物(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙基甲磺酸酯的合成

向反应瓶中加入 N-Boc-D-丙氨酸 (10.0 g, 57.1 mmol)、三乙胺 (8.6 g, 85.7 mmol) 和无水二氯甲烷 (100 mL)，氮气保护及冰浴下滴加甲基磺酰氯 (7.2 g, 62.8 mmol)，加毕，升至室温反应 1-2 小时，TLC 监测反应完毕。加入 50 mL 水淬灭反应，用二氯甲烷萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，浓缩后经硅胶柱层析纯化得到无水油状液体 13.1 g，收率 91%。LC-MS (APCI):  $m/z=254.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤2 化合物(R)-N-(2-((叔丁氧羰基)氨基)丙基)-N-甲基甘氨酸乙酯的合成

将(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙基甲磺酸酯 (13.1 g, 51.8 mmol) 溶于 80 mL 四氢呋喃中, 加入 2-(甲基氨基)乙酸乙酯盐酸盐 (9.5 g, 62.1 mmol), 室温下缓慢滴加三乙胺 (10.5 g, 103.6 mmol), 加毕, 氮气保护下室温搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。加入

水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 10.8 g 无色油状液体，收率 76%。LC-MS (APCI):  $m/z=275.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 3 化合物(R)-N-(2-氨基丙基)-N-甲基甘氨酸乙酯盐酸盐的合成

向反应瓶中加入(R)-N-(2-((叔丁氧羰基)氨基)丙基)-N-甲基甘氨酸乙酯 (10.8 g, 39.4 mmol) 和 4 M 的氯化氢 1,4-二氧六环溶液 (80 mL, 320 mmol)，室温下搅拌反应 2-4 小时，TLC 监测反应完毕。浓缩后直接投入到下一步反应。LC-MS (APCI):  $m/z=175.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 4 化合物(R)-3-溴-4-((1-((2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基)丙-2-基)氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯的合成

向反应瓶中加入(R)-N-(2-氨基丙基)-N-甲基甘氨酸乙酯盐酸盐、3-溴-4-氟-5-硝基苯甲酸甲酯 (11.3 g, 41 mmol)、DIEA (13.2 g, 102.5 mmol) 和无水乙醇 (60 mL)，氮气保护下加热至 60°C 搅拌反应 6-8 小时，TLC 监测反应完毕。浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 9.3 g 黄色油状液体，两步收率：55%。LC-MS (APCI):  $m/z=432.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 5 化合物(R)-3-氨基-5-溴-4-((1-((2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基)丙-2-基)氨基)苯甲酸甲酯的合成

向反应瓶中加入(R)-3-溴-4-((1-((2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基)丙-2-基)氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯 (9.3 g, 21.6 mmol)、四氢呋喃 (70 mL) 和催化量的 Pt/C，置换氢气后，室温搅拌反应过夜，TLC 监测反应完毕。过滤除去催化剂，滤液浓缩后直接投入到下一步反应。LC-MS (APCI):  $m/z=402.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 6 化合物(R)-3-氨基-5-溴-4-((1-((羧甲基)(甲基)氨基)丙-2-基)氨基)苯甲酸的合成

向反应瓶中加入(R)-3-氨基-5-溴-4-((1-((2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基)丙-2-基)氨基)苯甲酸甲酯和一水氢氧化锂 (5.1 g, 121.5 mmol)，用四氢呋喃 (30 mL) 和水 (30 mL) 溶解，室温下搅拌反应过夜，TLC 监测反应完毕。用 1N 的稀盐酸调 pH 至弱酸性，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 4.2 g 类白色固体，收率 54%。LC-MS (APCI):  $m/z=360.6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 7 化合物(R)-3-氨基-5-溴-4-(2,4-二甲基-6-氧代哌嗪-1-基)苯甲酸的合成

向反应瓶中加入(R)-3-氨基-5-溴-4-((1-((羧甲基)(甲基)氨基)丙-2-基)氨基)苯甲酸 (2.9 g, 8.2 mmol)、HATU (4.7 g, 12.3 mmol) 和 DIEA (2.1 g, 16.4 mmol)，用 25 mL 无水 DMF 溶解，氮气保护下室温搅拌反应 5-6 h，TLC 监测反应完毕。加入水稀释，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 2.1 g 土黄色固体，收率 76%。LC-MS (APCI):  $m/z=342.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 8 化合物(R)-3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(2,4-二甲基-6-氧代哌嗪-1-基)苯甲酰胺的合成

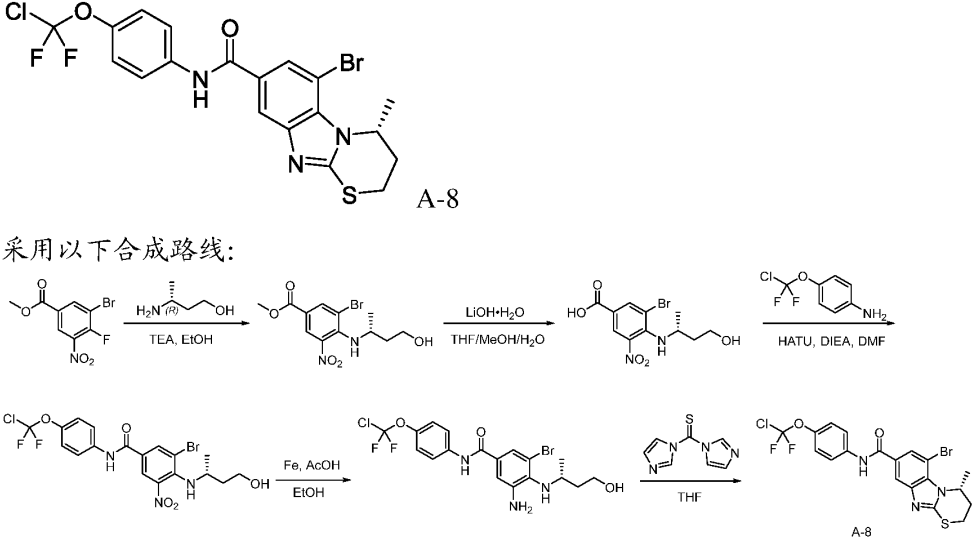
向反应瓶中加入(R)-3-氨基-5-溴-4-(2,4-二甲基-6-氧代哌嗪-1-基)苯甲酸 (2.8 g, 8.2 mmol)、4-(氯二氟甲氧基)苯胺 (1.9 g, 9.8 mmol)、HATU (4.7 g, 12.3 mmol)和 DIEA (2.1 g, 16.4 mmol), 用 25 mL 无水 DMF 溶解, 氮气保护下室温搅拌反应 5-6 h, TLC 监测反应完毕。加入水稀释, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 2.4 g 淡黄色固体, 收率 57%。LC-MS (APCI):  $m/z=517.3$  (M+1)<sup>+</sup>。

步骤 9 中间体化合物 A-7 的合成

向反应瓶中加入(R)-3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(2,4-二甲基-6-氧代哌嗪-1-基)苯甲酰胺 (1.5 g, 3.0 mmol)、对甲苯磺酸 (258 mg, 1.5 mmol) 和 DMF (10 mL), 室温搅拌反应 1-2 小时, TLC 监测反应完毕。加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 1.22 g 产物, 收率 82%。LC-MS (APCI):  $m/z=499.3$  (M+1)<sup>+</sup>。

15

中间体 A-8 (R)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噻嗪-8-甲酰胺的制备



20

步骤 1 化合物(R)-3-溴-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯的合成

向反应瓶中加入 3-溴-4-氟-5-硝基苯甲酸甲酯 (4.7 g, 16.9 mmol)、(R)-3-氨基正丁醇 (1.8 g, 20.3 mmol)、三乙胺 (2.7 g, 27.0 mmol) 和乙醇 (50 mL), 氮气保护下加热至 50°C 搅拌反应 4-6 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩后经硅胶柱层析纯化, 真空干燥

得到产物 5.3 g 淡黄色固体，收率 90%。LC-MS (APCI):  $m/z=347.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 2 化合物(R)-3-溴-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)-5-硝基苯甲酸的合成

向反应瓶中加入(R)-3-溴-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯 (3.2 g, 9.3 mmol) 和一水氢氧化锂 (1.95 g, 46.5 mmol)，用四氢呋喃 (10 mL)、甲醇 (10 mL) 5 和水 (10 mL) 溶解，室温下搅拌反应过夜，TLC 监测反应完毕。用 1N 的稀盐酸调 PH 至弱酸性，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 2.6 g 白色固体，收率 85%。LC-MS (APCI):  $m/z=333.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 3 化合物(R)-3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)-5-硝基苯甲酰胺的合成

10 向反应瓶中加入(R)-3-溴-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)-5-硝基苯甲酸 (2.72 g, 8.2 mmol)、4-(氯二氟甲氧基)苯胺 (1.9 g, 9.8 mmol)、HATU (4.7 g, 12.3 mmol) 和 DIEA (2.1 g, 16.4 mmol)，用 25 mL 无水 DMF 溶解，氮气保护下室温搅拌反应 5-6 h，TLC 监测反应完毕。加入水稀释，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 2.5 g 黄色固体，收率 61%。LC-MS (APCI):  $m/z=508.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

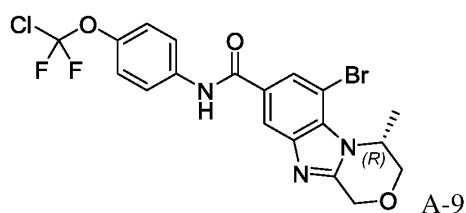
15 步骤 4 化合物(R)-3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)苯甲酰胺的合成

向反应瓶中加入(R)-3-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)-5-硝基苯甲酰胺 (7.2 g, 14.2 mmol)、还原铁粉 (8.0 g, 142 mmol)、乙醇 (40 mL) 和冰乙酸 (2 mL)，加毕，加热至 70°C 搅拌反应 2 h，TLC 监测反应完毕。趁热过滤，滤液浓缩后 20 直接投入到下一步反应。LC-MS (APCI):  $m/z=478.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

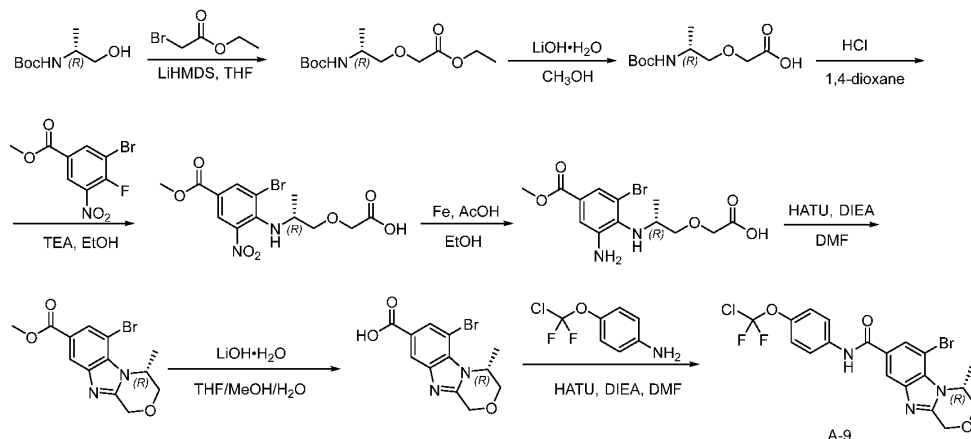
步骤 5 中间体化合物 A-8 的合成

向反应瓶中加入(R)-3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)苯甲酰胺、N,N'-硫羰基二咪唑 (2.9 g, 16.4 mmol) 和无水 THF (25 mL)，氮气保护下室 25 温搅拌反应过夜，TLC 监测反应完毕。加入水稀释，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 2.63 g 淡黄色固体，收率 37%。LC-MS (APCI):  $m/z=502.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

中间体 A-9 (R)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺的制备



采用以下合成路线:



步骤 1 化合物(R)-2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)丙氧基)乙酸乙酯的合成

- 5 向反应瓶中加入 N-Boc-D-丙氨酸 (5.0 g, 28.6 mmol)、2-溴乙酸乙酯 (5.7 g, 34.3 mmol) 和无水 THF (20 mL), 氮气保护下降温至 0°C, 缓慢滴加 LiHMDS (43 mL, 42.9 mmol), 加毕, 升至室温搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。加入饱和氯化铵的水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 5.1 g 无色油状液体, 收率 68%。LC-MS(APCI):  $m/z=262.1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

- 10 步骤 2 化合物(R)-2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)丙氧基)乙酸的合成

向反应瓶中加入(R)-2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)丙氧基)乙酸乙酯 (5.1 g, 19.5 mmol)、一水氢氧化锂 (4.1 g, 97.5 mmol) 和甲醇 (20 mL), 室温下搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。用 1N 的稀盐酸调 PH 至弱酸性, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 3.95 g 淡黄色油状固体, 收率 87%。LC-

- 15 MS (APCI):  $m/z=234.6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 3 化合物(R)-2-(2-((2-溴-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)丙氧基)乙酸的合成

- 20 向反应瓶中加入(R)-2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)丙氧基)乙酸 (3.95 g, 16.9 mmol) 和 4M 的氯化氢 1,4-二氧六环溶液 (20 mL, 80 mmol), 室温下搅拌反应 1 小时, TLC 监测反应完毕, 浓缩除去溶剂。向反应瓶中加入 3-溴-4-氟-5-硝基苯甲酸甲酯 (4.7 g, 16.9 mmol)、三乙胺 (2.7 g, 27.0 mmol) 和乙醇 (50 mL), 氮气保护下加热至 50°C 搅拌反应 4-6 小时, TLC 监测反应完成, 浓缩除去溶剂, 残留物经柱层析纯化, 真空干燥得到产物 5.3 g

淡黄色固体，收率 81%。LC-MS (APCI):  $m/z=391.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 4 化合物(R)-2-(2-((2-氨基-6-溴-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)丙氧基)乙酸的合成

向反应瓶中加入(R)-2-(2-((2-溴-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)丙氧基)乙酸 (5.5 g, 14.2 mmol)、还原铁粉 (8.0 g, 142 mmol)、乙醇 (30 mL) 和冰乙酸 (2 mL)，加  
5 毕，加热至 70°C 搅拌反应 2 h，TLC 监测反应完毕。趁热过滤，滤液浓缩后直接投入到下一步反应。LC-MS (APCI):  $m/z=361.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 5 化合物(R)-6-溴-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酸甲酯的合成

向反应瓶中加入(R)-2-(2-((2-氨基-6-溴-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)丙氧基)乙酸 (2.95  
10 g, 8.2 mmol)、HATU (4.7 g, 12.3 mmol) 和 DIEA (2.1 g, 16.4 mmol)，用 25 mL 无水 DMF 溶解，氮气保护下室温搅拌反应 5-6 h，TLC 监测反应完毕。加入水稀释，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 1.54 g 黄色固体，收率 58%。LC-MS (APCI):  $m/z=325.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

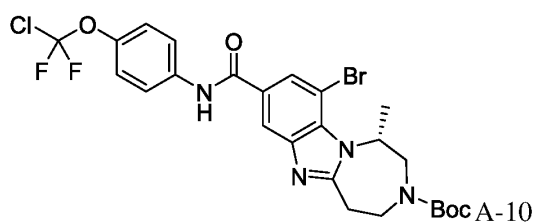
步骤 6 化合物(R)-6-溴-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酸  
15 的合成

向反应瓶中加入(R)-6-溴-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酸甲酯 (3.0 g, 9.3 mmol) 和一水氢氧化锂 (1.95 g, 46.5 mmol)，用四氢呋喃 (10 mL)、  
甲醇 (10 mL) 和水 (10 mL) 溶解，室温下搅拌反应过夜，TLC 监测反应完毕。用 1N 的稀盐酸调 PH 至弱酸性，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩  
20 后经硅胶柱层析纯化得到 2.3 g 白色固体，收率 80%。LC-MS (APCI):  $m/z=311.6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

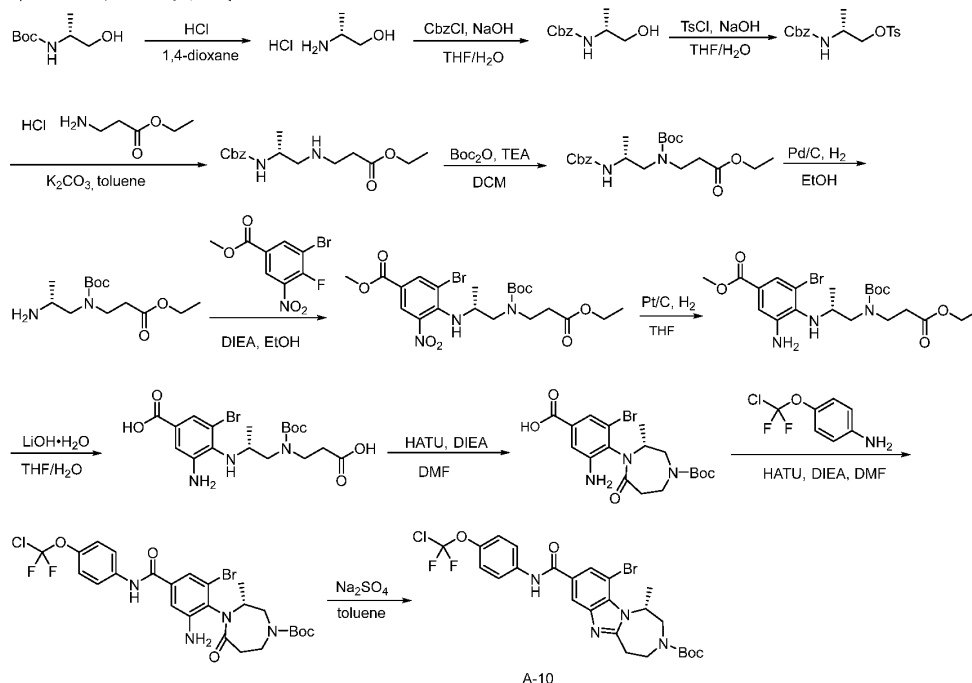
步骤 7 中间体化合物 A-9 的合成

向反应瓶中加入(R)-6-溴-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酸 (2.54 g, 8.2 mmol)、4-(氯二氟甲氧基)苯胺 (1.9 g, 9.8 mmol)、HATU (4.7 g, 12.3  
mmol) 和 DIEA (2.1 g, 16.4 mmol)，用 25 mL 无水 DMF 溶解，氮气保护下室温搅拌反应  
25 5-6 h，TLC 监测反应完毕。加入水稀释，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 2.74 g 黄色固体，收率 69%。LC-MS (APCI):  $m/z=486.6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

30 中间体 A-10 (R)-10-溴-8-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)氨甲酰基)-1-甲基-1,2,4,5-四氢-3H-苯并[4,5]咪唑并[1,2-d][1,4]二氮杂卓-3-甲酸叔丁酯的制备



采用以下合成路线:



步骤 1 化合物(R)-2-氨基丙烷-1-醇盐酸盐的合成

- 5 向反应瓶中加入 N-Boc-D-丙氨醇 (10.0 g, 57.1 mmol) 和 4 M 的氯化氢 1,4-二氧六环溶液 (80 mL, 320 mmol), 室温下搅拌反应 4-6 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 直接投入到下一步反应。LC-MS (APCI):  $m/z=76.1 (M+1)^+$ 。

步骤 2 化合物(R)-(1-羟基丙-2-基)氨基甲酸苄酯的合成

- 10 向反应瓶中加入(R)-2-氨基丙烷-1-醇盐酸盐、四氢呋喃 (60 mL) 和水 (40 mL), 冰浴下分批加入氢氧化钠 (5.7 g, 143 mmol), 加毕, 氮气保护下缓慢滴加氯甲酸苄酯 (11.6 g, 68.5 mmol), 加毕, 升至室温搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。分液, 用乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 10.4 g 无色油状液体, 收率 87%。LC-MS (APCI):  $m/z=210.1 (M+1)^+$ 。

步骤 3 化合物(R)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基-4-甲基苯磺酸酯的合成

- 15 向反应瓶中加入(R)-(1-羟基丙-2-基)氨基甲酸苄酯 (10.4 g, 49.8 mmol)、四氢呋喃 (60 mL) 和水 (40 mL), 冰浴下分批加入氢氧化钠 (5.7 g, 143 mmol), 加毕, 氮气保



护下分批加入对甲苯磺酰氯 (13.1 g, 68.5 mmol), 加毕, 升至室温搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。分液, 用乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 13.0 g 淡黄色油状液体, 收率 72%。LC-MS (APCI):  $m/z=364.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 4 化合物(R)-3-((2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基)氨基)丙酸乙酯的合成

- 5 向反应瓶中加入(R)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基-4-甲基苯磺酸酯 (13.0 g, 35.8 mmol)、3-氨基丙酸乙酯盐酸盐 (6.6 g, 43 mmol)、碳酸钾 (9.9 g, 71.6 mmol) 和甲苯 (90 mL), 氮气保护下升温至 90°C 搅拌反应 6-8 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 5.84 g 黄色油状液体, 收率 53%。LC-MS (APCI):  $m/z=309.6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

- 10 步骤 5 化合物(R)-3-((2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基)(叔丁氧羰基)氨基)丙酸乙酯的合成

向反应瓶中加入(R)-3-((2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基)氨基)丙酸乙酯 (5.84 g, 19 mmol)、二碳酸二叔丁酯 (6.2 g, 28.4 mmol) 和三乙胺 (3.84 g, 38 mmol), 用 60 mL 二氯甲烷溶解, 室温下搅拌反应 5 小时, TLC 监测反应完毕。加入水淬灭反应, 分出有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 6.74 g 黄色油状液体, 收率 87%。LC-MS (APCI):  $m/z=409.6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 6 化合物(R)-3-((2-氨基丙基)(叔丁氧羰基)氨基)丙酸乙酯的合成

- 20 向反应瓶中加入(R)-3-((2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙基)(叔丁氧羰基)氨基)丙酸乙酯 (6.74 g, 16.5 mmol)、乙醇 (50 mL) 和催化量的 Pd/C, 置换氢气后, 室温下搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。过滤除去催化剂, 滤液浓缩后直接投入到下一步反应。LC-MS (APCI):  $m/z=275.8$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 7 化合物(R)-3-溴-4-((1-((叔丁氧羰基)(3-乙氧基-3-氧代丙基)氨基)丙-2-基)氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯的合成

- 25 向反应瓶中加入(R)-3-((2-氨基丙基)(叔丁氧羰基)氨基)丙酸乙酯、3-溴-4-氟-5-硝基苯甲酸甲酯 (5.0 g, 18.1 mmol)、DIEA (4.2 g, 33 mmol) 和无水乙醇 (50 mL), 氮气保护下加热至 60°C 搅拌反应 6-8 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 5.4 g 黄色油状液体, 两步收率: 62%。LC-MS (APCI):  $m/z=532.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 8 化合物(R)-3-氨基-5-溴-4-((1-((叔丁氧羰基)(3-乙氧基-3-氧代丙基)氨基)丙-2-基)氨基)苯甲酸甲酯的合成

- 30 向反应瓶中加入(R)-3-溴-4-((1-((叔丁氧羰基)(3-乙氧基-3-氧代丙基)氨基)丙-2-基)氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯 (5.4 g, 10.3 mmol)、四氢呋喃 (70 mL) 和催化量的 Pt/C, 置换

氢气后，室温搅拌反应过夜，TLC 监测反应完毕，过滤除去催化剂，滤液浓缩后直接进行下一步反应。LC-MS (APCI):  $m/z=502.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 9 化合物(R)-3-氨基-5-溴-4-((1-(叔丁氧羰基)(2-羧乙基)氨基)丙-2-基)氨基)苯甲酸的合成

5 向反应瓶中加入(R)-3-氨基-5-溴-4-((1-(叔丁氧羰基)(3-乙氧基-3-氧代丙基)氨基)丙-2-基)氨基)苯甲酸甲酯和一水氢氧化锂(5.1 g, 121.5 mmol)，用四氢呋喃(30 mL)和水(30 mL)溶解，室温下搅拌反应过夜，TLC 监测反应完毕。用 1N 的稀盐酸调 PH 至弱酸性，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩除去溶剂，硅胶柱层析纯化得到 3.4 g 白色固体，收率 71%。LC-MS (APCI):  $m/z=460.6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

10 步骤 10 化合物(R)-3-氨基-5-溴-4-(4-(叔丁氧羰基)-2-甲基-7-氧代-1,4-二氮杂卓-1-基)苯甲酸的合成

向反应瓶中加入(R)-3-氨基-5-溴-4-((1-(叔丁氧羰基)(2-羧乙基)氨基)丙-2-基)氨基)苯甲酸(3.8 g, 8.2 mmol)、HATU(4.7 g, 12.3 mmol)和 DIEA(2.1 g, 16.4 mmol)，用无水 DMF(40 mL)溶解，氮气保护下室温搅拌反应 5-6 h，TLC 监测反应完毕。加入水稀释，15 乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 2.4 g 黄色固体，收率 66%。LC-MS (APCI):  $m/z=442.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 11 化合物(R)-4-(2-氨基-6-溴-4-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)氨基甲酰基)苯基)-3-甲基-5-氧代-1,4-二氮杂卓-1-甲酸叔丁酯的合成

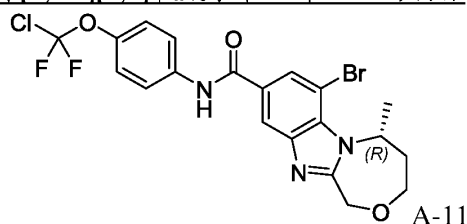
在反应瓶中加入(R)-3-氨基-5-溴-4-(4-(叔丁氧羰基)-2-甲基-7-氧代-1,4-二氮杂卓-1-20 基)苯甲酸(3.6 g, 8.2 mmol)、4-(氯二氟甲氧基)苯胺(1.9 g, 9.8 mmol)、HATU(4.7 g, 12.3 mmol)和 DIEA(2.1 g, 16.4 mmol)，用无水 DMF(25 mL)溶解，氮气保护下室温搅拌反应 5-6 h，TLC 监测反应完毕。加入水稀释，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 2.42 g 淡黄色固体，收率 48%。LC-MS (APCI):  $m/z=617.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

25 步骤 12 中间体化合物 A-10 的合成

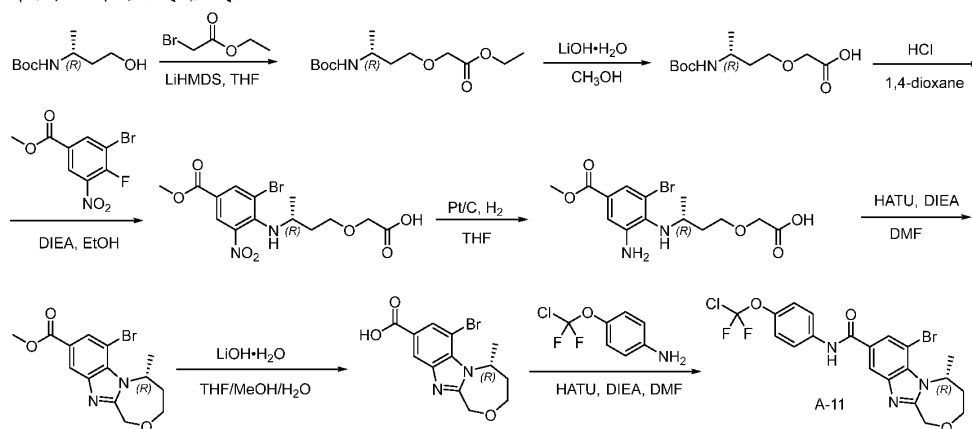
向反应瓶中加入(R)-4-(2-氨基-6-溴-4-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)氨基甲酰基)苯基)-3-甲基-5-氧代-1,4-二氮杂卓-1-甲酸叔丁酯(1.85 g, 3.0 mmol)、无水硫酸钠(430 mg, 3.0 mmol)和甲苯(10 mL)，加热至 70°C 搅拌反应 1-2 小时，TLC 监测反应完毕。加入水淬灭反应，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，浓缩后经硅胶柱层析纯30 化得到 1.63 g 产物，收率 91%。LC-MS (APCI):  $m/z=599.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

中间体 A-11 (R)-7-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-甲基-4,5-二氢-1H,3H-苯并[4,5]

咪唑并[2,1-c][1,4]氧氮杂卓-9-甲酰胺的制备



采用以下合成路线:



5

步骤 1 化合物(R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)丁氧基)乙酸乙酯的合成

向反应瓶中加入(R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)丁氧基)乙酸乙酯 (5.0 g, 26.4 mmol)、2-溴乙酸乙酯 (6.6 g, 39.7 mmol) 和无水四氢呋喃 (40 mL), 冰浴下氮气保护下缓慢滴加 LiHMDS (29 mL, 29.0 mmol), 加毕, 升至室温搅拌反应 6-8 小时, TLC 监测反应完毕。加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 4.3 g 淡黄色油状液体, 收率 59%。LC-MS (APCI):  $m/z=276.5 (M+1)^+$ 。

10

步骤 2 化合物(R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)丁氧基)乙酸的合成

向反应瓶中加入(R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)丁氧基)乙酸乙酯 (4.3 g, 15.6 mmol)、一水氢氧化锂 (3.3 g, 78.2 mmol) 和甲醇 (30 mL), 室温下搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。用 1N 的稀盐酸调 PH 至弱酸性, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次, 浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 2.9 g 淡黄色油状液体, 收率 75%。LC-MS (APCI):  $m/z=248.1 (M+1)^+$ 。

15

步骤 3 化合物(R)-2-(3-((2-溴-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)丁氧基)乙酸的合成

向反应瓶中加入(R)-2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)丁氧基)乙酸 (2.9 g, 11.7 mmol) 和 4 M 的氯化氢 1,4-二氧六环溶液 (30 mL, 120 mmol), 室温下搅拌反应 1-2 小时, TLC 监测反应完毕, 浓缩除去溶剂, 加入 3-溴-4-氟-5-硝基苯甲酸甲酯 (3.88 g, 14.0 mmol)、

20

DIEA (4.2 g, 33 mmol)和无水乙醇 (50 mL), 氮气保护下加热至 60°C 搅拌反应 6-8 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 2.2 g 黄色油状液体, 两步收率: 47%。LC-MS (APCI):  $m/z=405.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

5 步骤 4 化合物(R)-2-(3-((2-氨基-6-溴-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)丁氧基)乙酸的合成  
向反应瓶中加入(R)-2-(3-((2-溴-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)丁氧基)乙酸 (2.2 g, 5.4 mmol)、四氢呋喃 (40 mL) 和催化量的 Pt/C, 置换氢气后, 室温搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。过滤除去催化剂, 滤液浓缩后直接投入到下一步反应。LC-MS (APCI):  $m/z=375.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

10 步骤 5 化合物(R)-7-溴-5-甲基-4,5-二氢-1H,3H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]氧氮杂卓-9-甲酸甲酯的合成

向反应瓶中加入(R)-2-(3-((2-氨基-6-溴-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)丁氧基)乙酸、HATU (3.1 g, 8.1 mmol)、DIEA (1.4 g, 10.8 mmol)和无水 DMF (20 mL), 氮气保护下室温搅拌反应 5-6 h, TLC 监测反应完毕。加入水稀释, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次, 浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 1.3 g 淡黄色固体, 收率 71%。

15 LC-MS (APCI):  $m/z=339.6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 6 化合物(R)-7-溴-5-甲基-4,5-二氢-1H,3H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]氧氮杂卓-9-甲酸的合成

20 向反应瓶中加入(R)-7-溴-5-甲基-4,5-二氢-1H,3H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]氧氮杂卓-9-甲酸甲酯 (1.3 g, 3.8 mmol) 和一水氢氧化锂 (0.8 g, 19.2 mmol), 用 5 mL 四氢呋喃、5 mL 甲醇和 5 mL 水溶解, 室温下搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。用 1N 的稀盐酸调 PH 至弱酸性, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次, 浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 1.06 g 类白色固体, 收率 86%。LC-MS (APCI):  $m/z=325.6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

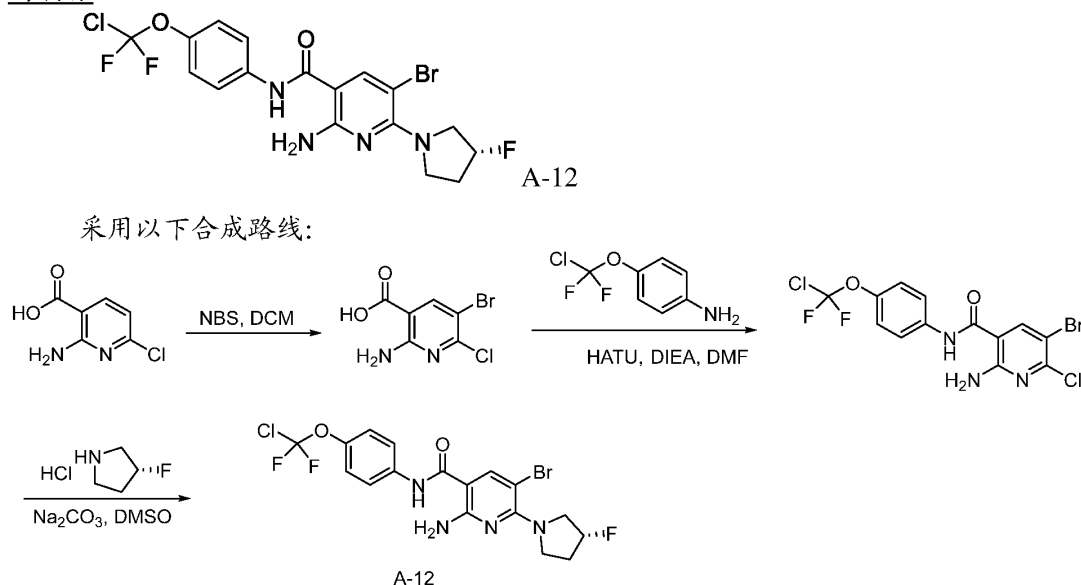
步骤 7 中间体化合物 A-11 的合成

25 向反应瓶中加入(R)-7-溴-5-甲基-4,5-二氢-1H,3H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]氧氮杂卓-9-甲酸 (266 mg, 0.82 mmol)、4-(氯二氟甲氧基)苯胺 (190 mg, 0.98 mmol), HATU (0.47 g, 1.23 mmol)和 DIEA (210 mg, 1.64 mmol), 用 8 mL 无水 DMF 溶解, 氮气保护下室温搅拌反应 5-6 h, TLC 监测反应完毕。加入水稀释, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 196 mg 黄色固体, 收率 48%。

30 LC-MS (APCI):  $m/z=500.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

中间体 A-12 (R)-2-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺

的制备



步骤 1 化合物 2-氨基-5-溴-6-氯烟酸的合成

向反应瓶中加入 2-氨基-6-氯烟酸 (5.0 g, 29.1 mmol) 和二氯甲烷 (50 mL), 氮气保护下加入 NBS (6.21 g, 34.9 mmol), 室温搅拌反应 4-6 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 加入 80 mL 水打浆 1 小时, 过滤, 滤饼真空干燥后得到 5.9 g 产物, 收率 81%。LC-MS (APCI):  $m/z=251.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

10

步骤 2 化合物 2-氨基-5-溴-6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)烟酰胺的合成

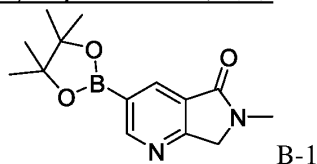
向反应瓶中加入 2-氨基-5-溴-6-氯烟酸 (5.9 g, 23.6 mmol)、4-(氯二氟甲氧基)苯胺 (5.5 g, 28.3 mmol) 和 40 mL 无水 DMF, 冰浴下加入 HATU (13.4 g, 35.4 mmol) 和 DIEA (6.1 g, 47.2 mmol), 升至室温搅拌反应 12 小时, TLC 监测反应完毕。加入水稀释, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 6.5 g 黄色固体, 收率 65%。LC-MS (APCI):  $m/z=425.8$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

15

步骤 3 中间体化合物 A-11 的合成

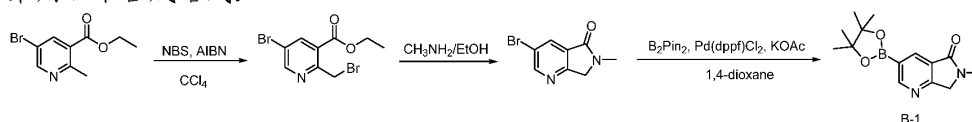
向反应瓶中加入 2-氨基-5-溴-6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)烟酰胺 (3.0 g, 7.06 mmol)、(R)-3-氟吡咯烷盐酸盐 (0.9 g, 7.06 mmol) 和无水碳酸钠 (1.5 g, 14.1 mmol), 氮气保护下加入 20 mL DMSO, 加热至 70℃ 搅拌反应 6-8 小时, TLC 监测反应完毕。加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 3.1 g 淡黄色固体, 收率 91%。LC-MS (APCI):  $m/z=479.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

20

中间体 B-1 6-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮的制备

5

采用以下合成路线:



步骤 1 化合物 5-溴-2-(溴甲基)烟酸乙酯的合成

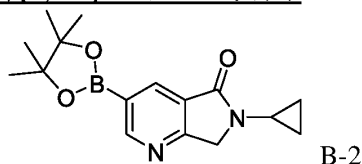
向反应瓶中加入 2-甲基-5-溴烟酸乙酯 (5.0 g, 20.6 mmol)、NBS (3.8 g, 21.6 mmol) 和四氯化碳 (50 mL), 氮气保护下加入 AIBN (0.7 g, 4.1 mmol), 加热至 50°C 搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 残留物经柱层析纯化, 真空干燥得到产物 5.3 g 淡黄色液体, 收率 81%。LC-MS (APCI):  $m/z=321.8$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 2 化合物 3-溴-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮的合成

向反应瓶中加入 5-溴-2-(溴甲基)烟酸乙酯 (3.2 g, 10 mmol)、甲胺水溶液 (0.37 g, 12 mmol) 和乙醇 (10 mL), 加热至 60°C 搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。加入水稀释, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 2.0 g 白色固体, 收率 89%。LC-MS (APCI):  $m/z=227.1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

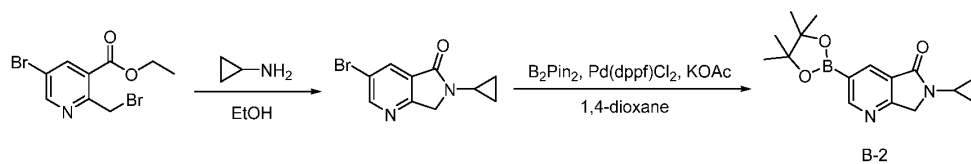
步骤 3 中间体化合物 B-1 的合成

向反应瓶中加入 3-溴-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮 (0.7 g, 3.1 mmol)、 $B_2Pin_2$  (2.4 g, 9.3 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$  (117 mg, 0.16 mmol) 和乙酸钾 (0.6 g, 6.2 mmol), 用 10 mL 无水 1,4-二氧六环溶解, 微波加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 569 mg 产物, 收率 67%。LC-MS (APCI):  $m/z=275.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

中间体 B-2 6-环丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮的制备

25

采用以下合成路线:



步骤 1 化合物 3-溴-6-环丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮的合成

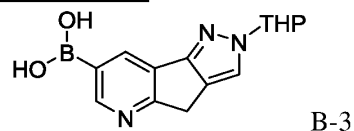
向反应瓶中加入 5-溴-2-(溴甲基)烟酸乙酯 (3.2 g, 10 mmol) 和环丙胺 (0.68 g, 12 mmol), 用 10 mL 乙醇溶解, 加热至 60°C 搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。加入水稀  
5 释, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 2.1 g 白色固体, 收率 82%。LC-MS (APCI):  $m/z=253.1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 2 中间体化合物 B-2 的合成

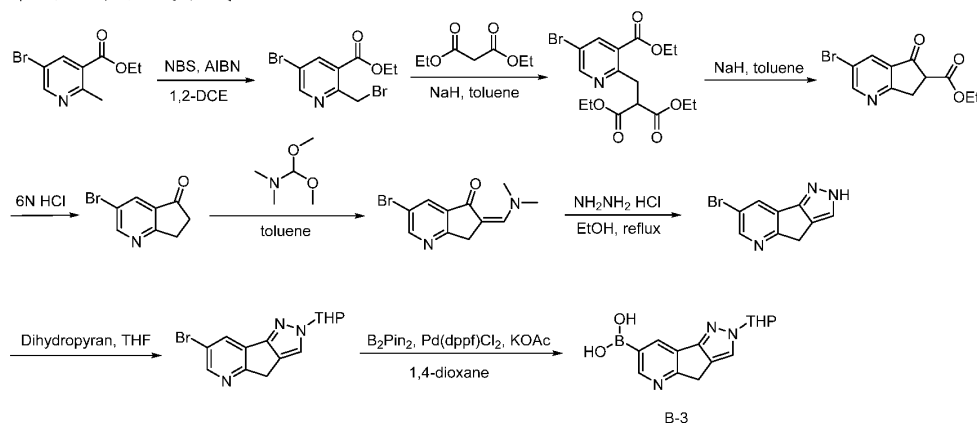
向反应瓶中加入 3-溴-6-环丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮 (0.78 g, 3.1 mmol)、B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (2.4 g, 9.3 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (117 mg, 0.16 mmol) 和乙酸钾 (0.6 g, 6.2  
10 mmol), 用 10 mL 无水 1,4-二氧六环溶解, 微波加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 监测反应完毕。反应液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 623 mg 产物, 收率 67%。LC-MS (APCI):  $m/z=301.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

### 中间体 B-3 (2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶

#### 15 -7-基)硼酸的制备



采用以下合成路线:



步骤 1 化合物 5-溴-2-(溴甲基)烟酸乙酯的合成

向反应瓶中加入 2-甲基-5-溴烟酸乙酯 (5.0 g, 20.6 mmol)、NBS (3.8 g, 21.6 mmol)  
20 和 1,2-二氯乙烷 (50 mL), 氮气保护下加入 AIBN (0.7 g, 4.1 mmol), 加热至 50°C 搅拌

反应过夜，TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂，残留物经柱层析纯化，真空干燥得到产物 5.3 g 淡黄色液体，收率 81%。LC-MS (APCI):  $m/z=321.8$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 2 化合物 2-((5-溴-3-(乙氧基羰基)吡啶-2-基)甲基)丙二酸二乙酯的合成

5 向反应瓶中加入 5-溴-2-(溴甲基)烟酸乙酯 (3.2 g, 10 mmol) 和丙二酸二乙酯 (1.92 g, 12 mmol)，用 15 mL 无水甲苯溶解，冰浴下分批加入氢化钠 (600 mg, 15 mmol)，加毕，氮气保护下升至室温搅拌反应过夜，TLC 监测反应完毕。加入水稀释，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩除去溶剂，硅胶柱层析纯化得到 3.2 g 淡黄色油状液体，收率 81%。LC-MS (APCI):  $m/z=402.1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 3 化合物 3-溴-5-氧代-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-6-甲酸乙酯的合成

10 向反应瓶中加入 2-((5-溴-3-(乙氧基羰基)吡啶-2-基)甲基)丙二酸二乙酯 (3.2 g, 8.0 mmol) 和无水甲苯 (15 mL)，冰浴下分批加入氢化钠 (800 mg, 20 mmol)，加毕，氮气保护下升至室温搅拌反应过夜，TLC 监测反应完毕。加入水稀释，乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤 3 次，浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 3.2 g 淡黄色油状液体，收率 81%。LC-MS (APCI):  $m/z=284.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

15 步骤 4 化合物 3-溴-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-酮的合成

向反应瓶中加入 3-溴-5-氧代-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-6-甲酸乙酯 (3.2 g, 11.3 mmol) 和 6 N 的盐酸水溶液 (50 mL)，加热至 100°C 搅拌反应 24 小时，TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂，加入乙酸乙酯萃取 3-4 次，合并有机相，饱和碳酸氢钠溶液洗涤，浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 1.1 g 类白色固体，收率 47%。LC-MS (APCI):  $m/z=212.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

20 步骤 5 化合物 (Z)-3-溴-6-((二甲氨基)亚甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-酮的合成

向反应瓶中加入 3-溴-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-酮 (1.1 g, 5.2 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (930 mg, 7.8 mmol)，用 25 mL 无水甲苯溶解，加热至 110°C 搅拌反应过夜，TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂，残留物经硅胶柱层析纯化得到 1.17 g 淡黄色固体，收率 85%。LC-MS (APCI):  $m/z=267.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 6 化合物 7-溴-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶的合成

30 向反应瓶中加入 (Z)-3-溴-6-((二甲氨基)亚甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-酮 (1.17 g, 4.4 mmol)、盐酸肼 (603 mg, 8.8 mmol) 和无水乙醇 (20 mL)，氮气保护下加热至 70°C 搅拌反应 12 小时，TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂，残留物经硅胶柱层析纯化得到 0.86 g 淡黄色固体，收率 78%。LC-MS (APCI):  $m/z=236.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。



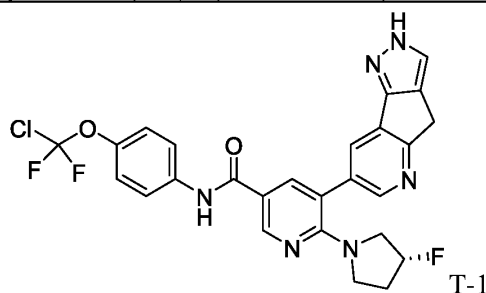
步骤 7 化合物 7-溴-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶的合成

向反应瓶中加入 7-溴-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶 (860 mg, 3.66 mmol)、二氢吡喃 (615 mg, 7.32 mmol) 和无水四氢呋喃 (10 mL), 室温下搅拌反应 2-3 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析纯化得到 1.12 g 淡黄色固体, 收率 96%。LC-MS (APCI):  $m/z=320.1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

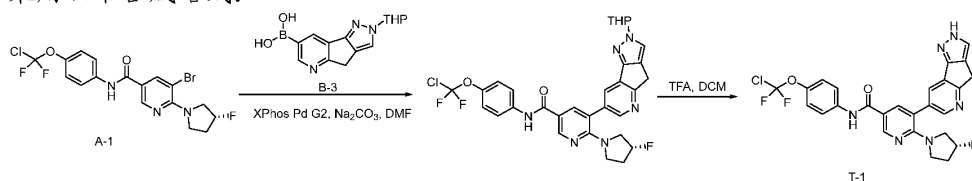
步骤 8 中间体化合物 B-3 的合成

向反应瓶中加入 7-溴-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶 (0.99 g, 3.1 mmol)、B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (2.4 g, 9.3 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (117 mg, 0.16 mmol) 和乙酸钾 (0.6 g, 6.2 mmol), 用 10 mL 无水 1,4-二氧六环溶解, 微波加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 监测反应完全。反应液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 742 mg 产物, 收率 84%。LC-MS (APCI):  $m/z=286.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

### 15 实施例 1 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (化合物 T-1) 的制备



采用以下合成路线:



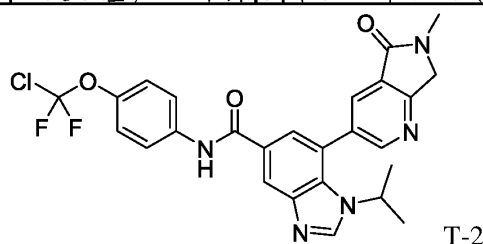
步骤 1 化合物 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺的合成

向反应瓶中加入中间体化合物 A-1 (180 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-3 (167 mg, 0.588 mmol)、XPhos Pd G2 (16 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠 (125 mg, 1.18 mmol) 和无水 DMF (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 90°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 139 mg 产物, 收率 57%。LC-MS (APCI):  $m/z=625.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

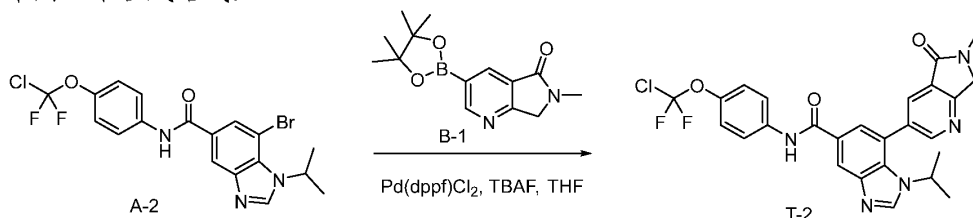
## 步骤2 化合物 T-1 的合成

向反应瓶中加入 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺 (106 mg, 0.17 mmol)、无水二氯甲烷 (5 mL) 和三氟乙酸 (1 mL), 室温下搅拌反应 1-2 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 加入二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次, 有机相浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 57 mg 白色固体, 收率 62%。LC-MS (APCI):  $m/z=541.1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.27-5.15 (d, *J* = 22.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.11 (dd, *J* = 9.5, 3.8 Hz, 2H)。

**实施例 2 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (化合物 T-2) 的制备**

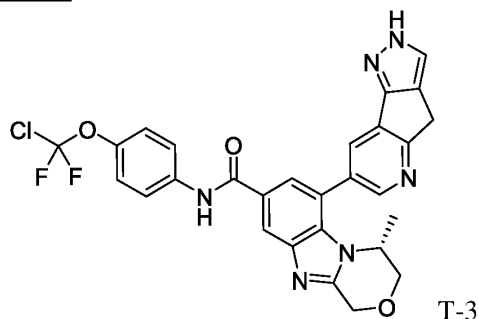


15 采用以下合成路线:

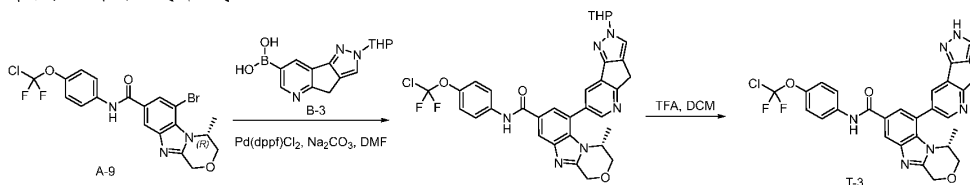


向反应瓶中加入中间体化合物 A-2 (178 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-1 (161 mg, 0.588 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (32 mg, 0.02 mmol)、四丁基氟化铵 (1.2 mL, 1.18 mmol) 和四氢呋喃 (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 70°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩, 经硅胶柱层析纯化得到 112 mg 产物, 收率 55%。LC-MS (APCI):  $m/z=526.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.83 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 1.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

**实施例 3 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-3) 的制备**



5 采用以下合成路线:



步骤 1 化合物(4R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺的合成

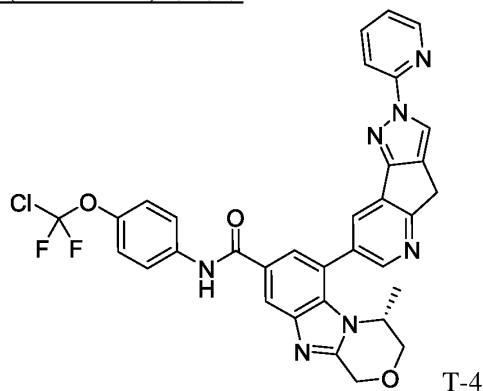
10 向反应瓶中加入中间体化合物 A-9 (189 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-3 (167 mg, 0.588 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (32 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠 (125 mg, 1.18 mmol) 和 5 mL 无水 DMF, 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 90°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 110 mg 产物, 收率 44%。LC-MS(APCI): m/z=647.4 (M+1)<sup>+</sup>。

步骤 2 化合物 T-3 的合成

15 将(4R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (110 mg, 0.17 mmol) 溶于 5 mL 无水二氯甲烷中, 加入 1 mL 三氟乙酸, 室温下搅拌反应 1-2 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 加入二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次, 有机相浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 68 mg 白色固体, 收率 71%。LC-MS (APCI): m/z=563.3 (M+1)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.23 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.94-3.72 (m, 2H), 1.67 (d, J = 8.6 Hz, 3H)。

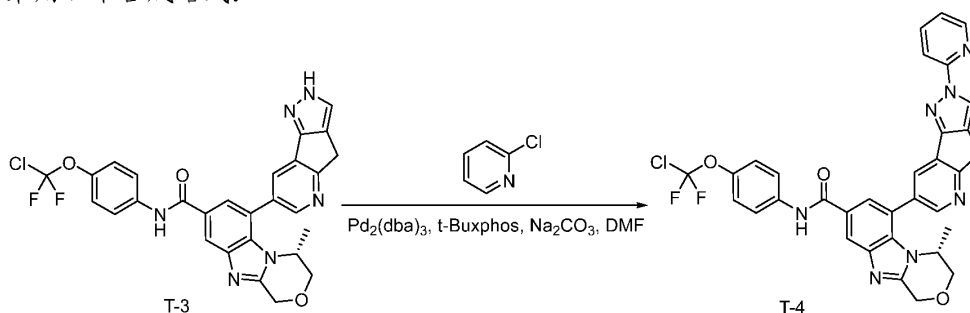
20

实施例 4 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(吡啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-4)的制备



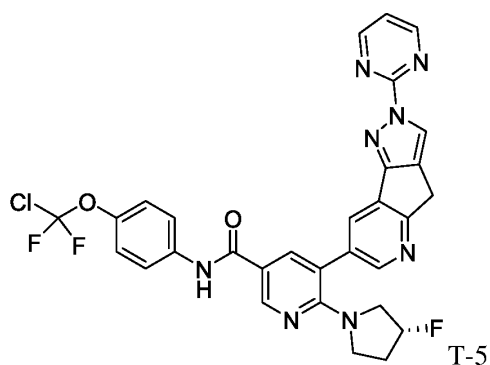
5

采用以下合成路线:

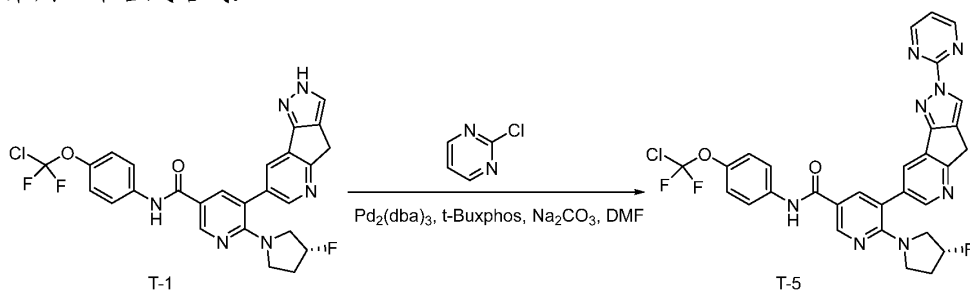


向反应瓶中加入化合物 T-3 (100 mg, 0.18 mmol)、2-氯吡啶 (61 mg, 0.54 mmol)、  
Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (18 mg, 0.02 mmol)、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (17 mg, 0.04 mmol)  
10 和碳酸钠 (57 mg, 0.54 mmol)，用 3 mL 无水 DMF 溶解，氮气鼓泡 5 分钟，微波加热  
至 90°C 反应 3 小时，TLC 监测反应完毕。浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 16 mg 产物，收  
率 14%。LC-MS (APCI): m/z=640.4 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.23 (s, 1H),  
8.91 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz,  
1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55-7.38 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz,  
15 2H), 5.03 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.64 (d, J = 8.6 Hz, 3H)。

实施例 5 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺 (化合物 T-5)的制备

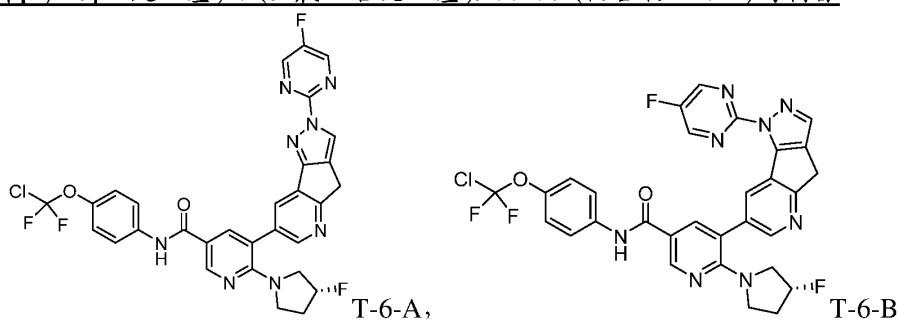


采用以下合成路线:

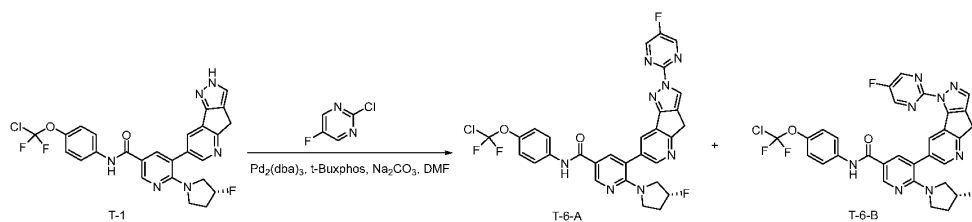


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-1 和 2-氯嘧啶为原料, 制备得到实施例 5, 收率 66%, LC-MS (APCI):  $m/z=619.4(M+1)^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05-7.64 (m, 3H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.27-5.15 (d,  $J = 22.3$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 2.13 (dd,  $J = 9.5, 3.8$  Hz, 2H)。

10 实施例 6 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2-(5-氟嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (化合物 T-6-A)和 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(1-(5-氟嘧啶-2-基)-1,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (化合物 T-6-B)的制备



15 采用以下合成路线:

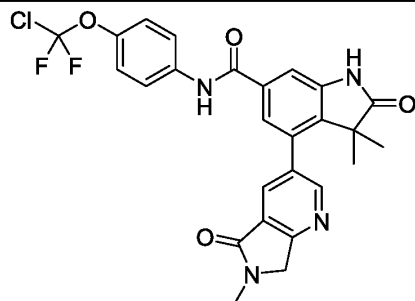


根据实施例 4 所述方法，以化合物 T-1 和 2-氯-5-氟嘧啶为原料，制备得到化合物 T-6-A 和 T-6-B，收率分别为 32% 和 11%。化合物 T-6-A: LC-MS (APCI):  $m/z=619.4(M+1)^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05-7.64 (m, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.27-5.15 (d,  $J = 22.3$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 2.13 (dd,  $J = 9.5, 3.8$  Hz, 2H)。

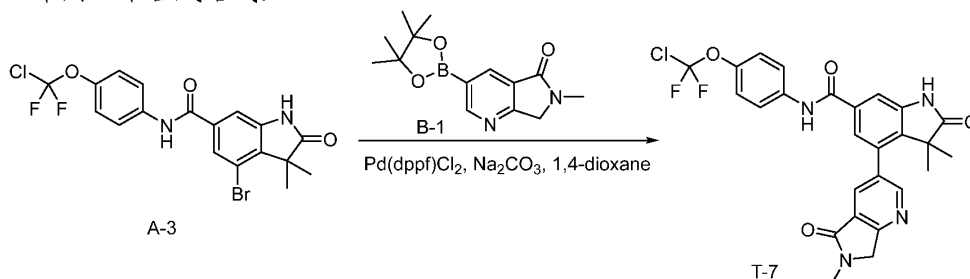
化合物 T-6-B: LC-MS (APCI):  $m/z=619.7(M+1)^+$ 。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05-7.64 (m, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.27-5.15 (d,  $J = 22.3$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 2.11 (dd,  $J = 9.5, 3.8$  Hz, 2H)。

#### 实施例 7 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3,3-二甲基-4-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-2-氧代吡啶-6-甲酰胺 (化合物 T-7) 的制备



T-7

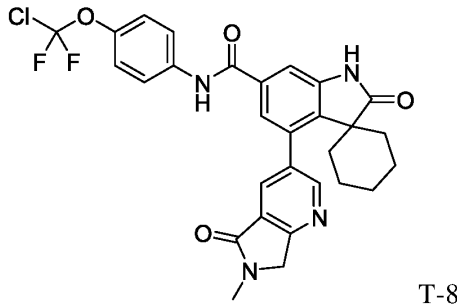
采用以下合成路线:



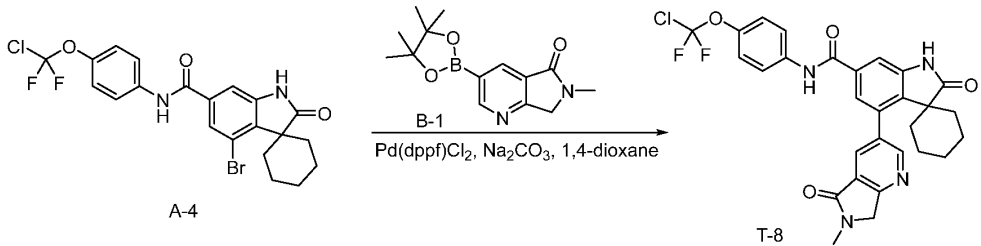
向反应瓶中加入中间体化合物 A-3 (178 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-1 (161 mg, 0.588 mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (32 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠 (125 mg, 1.18 mmol) 和

1,4-二氧六环 (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 80°C 反应 1 小时, TLC 监测反应  
完毕。浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 160 mg 产物, 收率 78%。LC-MS (APCI):  $m/z=527.4$   
( $M+1$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.23 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, J  
= 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.61  
5 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 1.47 (s, 6H)。

实施例 8 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4'-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡  
啶-3-基)-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-6'-甲酰胺 (化合物 T-8)的制备

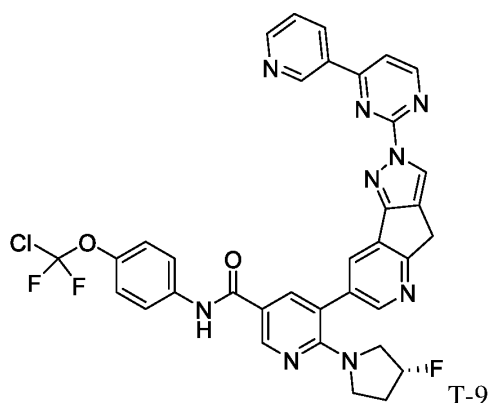


10 采用以下合成路线:

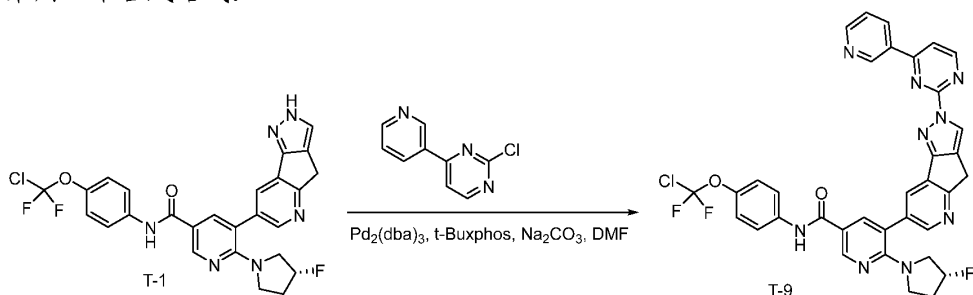


向反应瓶中加入中间体化合物 A-4 (197 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-1 (161  
mg, 0.588 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (32 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠 (125 mg, 1.18 mmol) 和  
1,4-二氧六环 (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 100°C 反应 1 小时, TLC 监测反应  
15 完毕。浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 91 mg 产物, 收率 41%。LC-MS (APCI):  $m/z=567.6$   
( $M+1$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.23 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, J  
= 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.63  
(s, 3H), 3.20 (s, 2H), 1.81 (m, 4H), 1.43-1.22 (m, 7H)。

20 实施例 9 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(4-(吡啶-3-基)噻  
啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺 (化合物 T-9)的制  
备



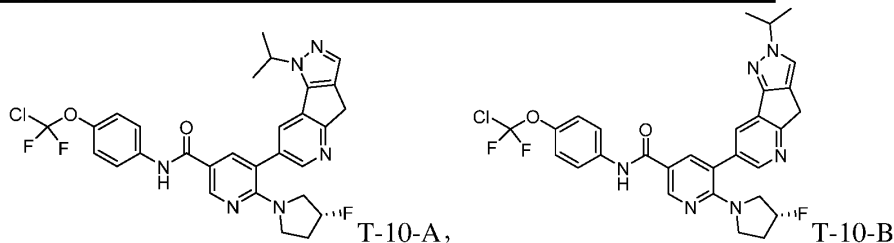
采用以下合成路线:



根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-1 和 4-(3-吡啶基)-2-氯嘧啶为原料, 制备得到

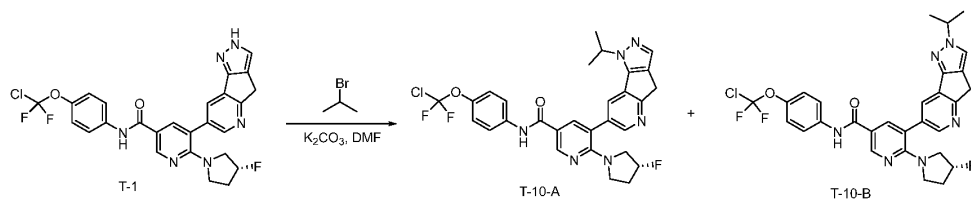
- 5 实施例 9, 收率 31%, LC-MS (APCI):  $m/z=696.7(\text{M}+1)^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05-7.64 (m, 4H), 7.44-7.28 (m, 4 H), 7.26 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 5.27-5.15 (d,  $J=22.3$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.55 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 2.13 (dd,  $J=9.5, 3.8$  Hz, 2H)。

- 10 实施例 10 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(1-异丙基-1,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺 (化合物 T-10-A)和  
(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-异丙基-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺 (化合物 T-10-B)的制备



- 15 采用以下合成路线:



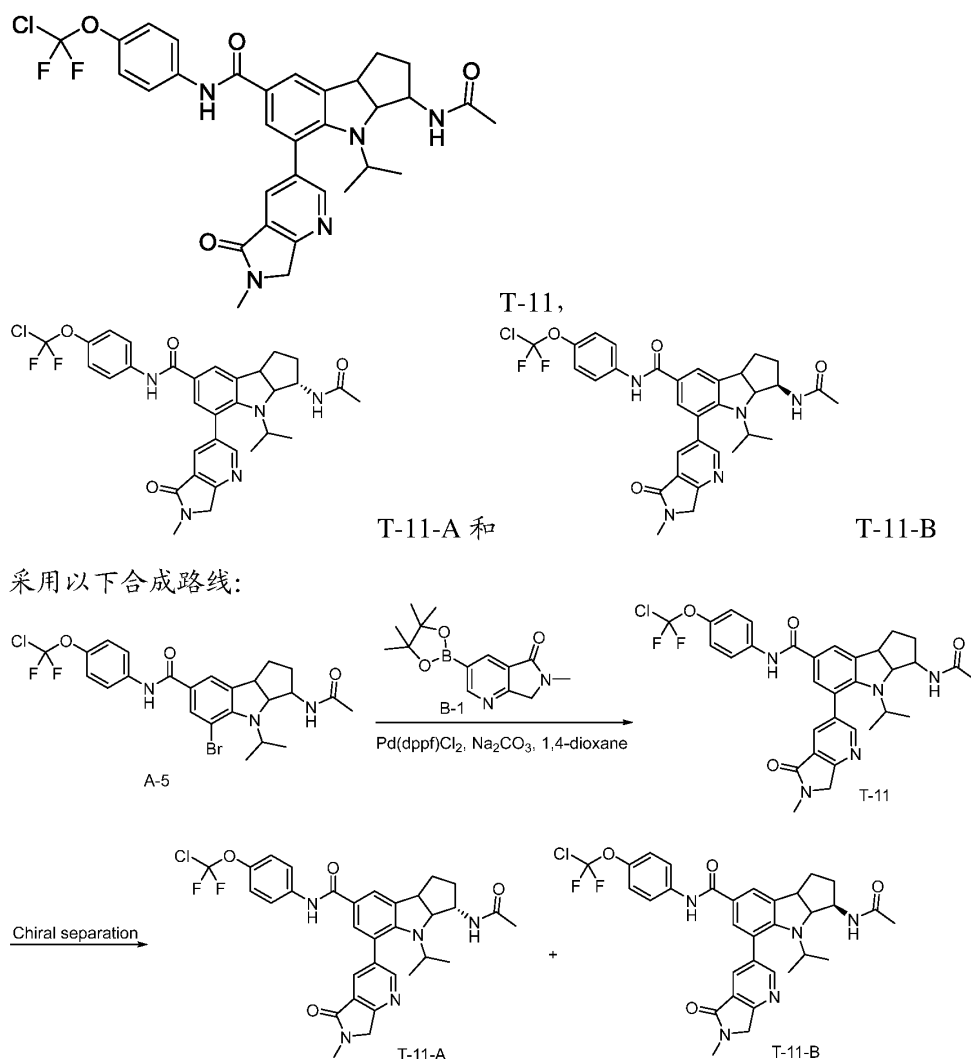


- 将化合物 T-1 (200 mg, 0.37 mmol)、溴代异丙烷 (68 mg, 0.56 mmol) 和碳酸钾 (128 mg, 0.82 mmol) 溶于 5 mL 无水 DMF 中, 加热至 50°C 搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。加入水稀释, 用乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经
- 5 硅胶柱层析纯化得到 38 mg 类白色固体 T-10-A 和 68 mg 类白色固体 T-10-B, 收率分别为 18% 和 32%。化合物 T-10-A: LC-MS (APCI):  $m/z=583.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.27-5.15 (d,  $J = 22.3$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 2.13 (dd,  $J = 9.5, 3.8$  Hz, 2H)。
- 10 化合物 T-10-B: LC-MS (APCI):  $m/z=583.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.27-5.15 (d,  $J = 22.3$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 2.12 (dd,  $J = 9.5, 3.8$  Hz, 2H)。

- 15 实施例 11 3-乙酰氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-异丙基-5-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吡啶-7-甲酰胺 (化合物 T-11),

- (3S)-3-乙酰氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-异丙基-5-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吡啶-7-甲酰胺 (化合物 T-11-A)和
- 20 11-A)和

(3R)-3-乙酰氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-异丙基-5-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吡啶-7-甲酰胺 (化合物 T-11-B)的制备



## 5 步骤1 化合物 T-11 的合成

向反应瓶中加入中间体化合物 A-5 (216 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-1 (161 mg, 0.588 mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (32 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠 (125 mg, 1.18 mmol) 和 1,4-二氧六环 (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至  $100^\circ\text{C}$  反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 134 mg 产物, 收率 55%。LC-MS (APCI):  $m/z=624.3$  (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.35 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.85 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 2H), 1.47-1.26 (m, 4H), 1.14 (d, J = 2.8 Hz, 6H)。

## 步骤2 化合物 T-11-A 和 T-11-B 的制备

15 采用超临界流体色谱将消旋体化合物 T-11 进行分离得到目标产物 T-11-A (保留时

间: 1.06 min, 相对含量: 48.1%) 和 T-11-B (保留时间: 1.36 min, 相对含量: 51.9%)。

色谱分离条件:

Column: CHIRALPAK, IH-3, 50×4.6 mm I.D., 3 μm

柱温: 35°C

5 流速: 3.0 mL/min

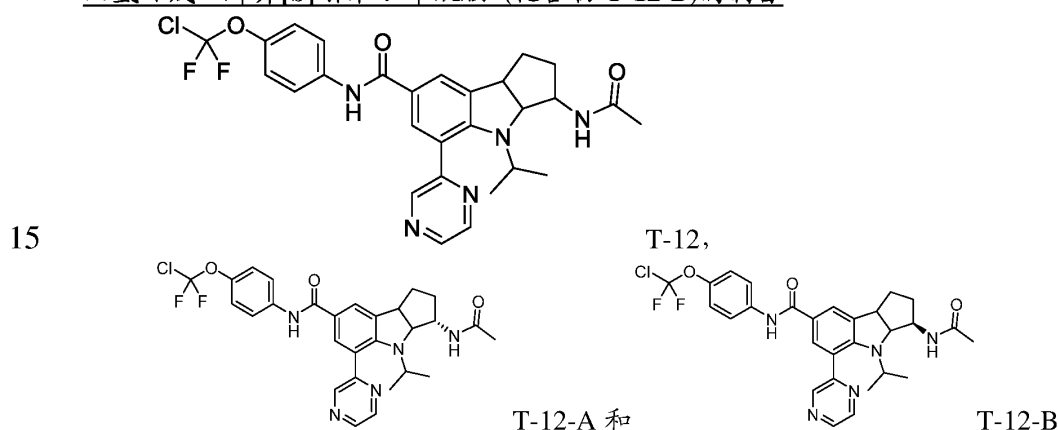
紫外检测波长: 220 nm

流动相: 二氧化碳:异丙醇(0.05%二乙胺)=75:25

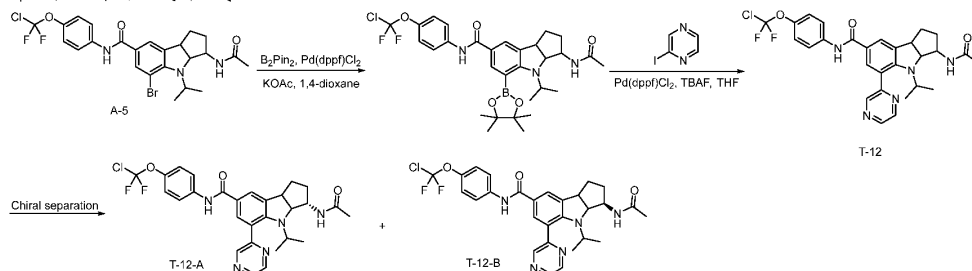
10 实施例 12 3-乙酰氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-异丙基-5-(吡嗪-2-基)-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吡啶-7-甲酰胺 (化合物 T-12),

(3S)-3-乙酰氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-异丙基-5-(吡嗪-2-基)-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吡啶-7-甲酰胺 (化合物 T-12-A)和

(3R)-3-乙酰氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-异丙基-5-(吡嗪-2-基)-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吡啶-7-甲酰胺 (化合物 T-12-B)的制备



采用以下合成路线:



20 步骤 1 化合物 3-乙酰氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-异丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吡啶-7-甲酰胺的合成

将中间体化合物 A-5 (1.72 g, 3.1 mmol)、B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (2.4 g, 9.3 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>

(117 mg, 0.16 mmol)和乙酸钾 (0.6 g, 6.2 mmol) 溶于 10 mL 无水 1,4-二氧六环中, 微波加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 监测反应完全。反应液浓缩后硅胶柱层析纯化得到 766 mg 产物, 收率 41%。LC-MS (APCI):  $m/z=604.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 2 化合物 T-12 的合成

- 5 向反应瓶中加入 3-乙酰氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-异丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,3a,4,8b-六氢环戊二烯并[b]吡啶-7-甲酰胺 (235 mg, 0.39 mmol)、2-碘吡嗪 (121 mg, 0.588 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (32 mg, 0.02 mmol)、TBAF (1.2 mL, 1.18 mmol)和四氢呋喃 (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 70°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 84 mg 产物, 收率 39%。LC-MS
- 10 (APCI):  $m/z=556.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.82-8.71 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.35 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.83 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 2H), 1.47-1.26 (m, 4H), 1.14 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H)。

步骤 3 化合物 T-12-A 和化合物 T-12-B 的合成

- 15 采用超临界流体色谱将消旋体化合物 T-12 进行分离得到目标产物 T-12-A (保留时间: 1.21 min, 相对含量: 48.3%) 和 T-12-B (保留时间: 1.41 min, 相对含量: 51.7%)。

色谱分离条件:

Column: CHIRALPAK, IH-3, 50×4.6 mm I.D., 3  $\mu$ m

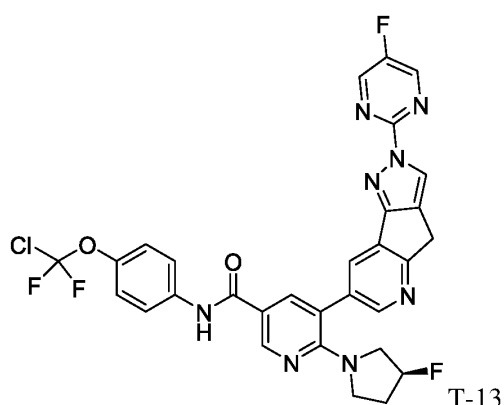
柱温: 35°C

- 20 流速: 3.0 mL/min

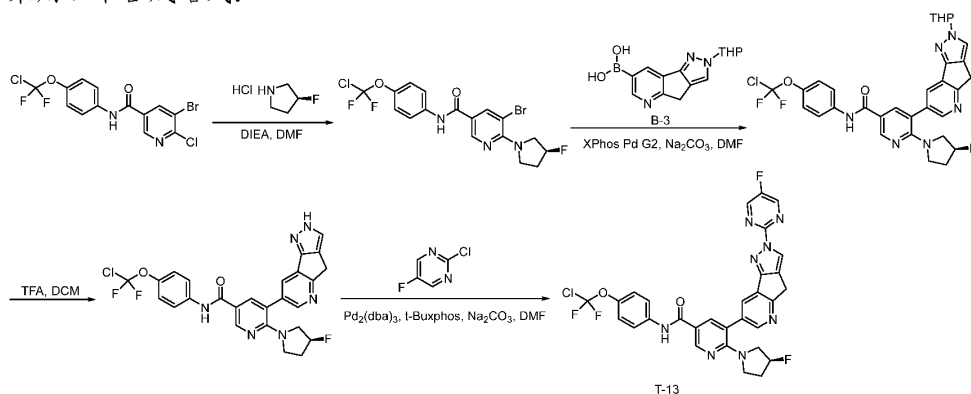
紫外检测波长: 220 nm

流动相: 二氧化碳:异丙醇(0.05%二乙胺)=75:25

- 25 实施例 13 (S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2-(5-氟嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (化合物 T-13)的制备



采用以下合成路线:



步骤 1 化合物(S)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺的合成

## 5 成

向反应瓶中加入 5-溴-6-氯-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)烟酰胺 (3.7 g, 8.9 mmol)、(S)-3-氟吡咯烷盐酸盐 (1.4 g, 10.7 mmol)、DMF (25 mL)和 DIEA (3.7 g, 2.7 mmol), 加热至 130°C 搅拌反应 2 小时, TLC 监测反应完毕。冷却至室温, 将反应液倒入 500 mL 冰水中, 加入 300 mL 乙酸乙酯, 常温搅拌至固体完全溶解, 水层用 200 mL 乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到黄色固体, 再加入 25 mL 石油醚室温搅拌 10 分钟, 过滤, 石油醚洗涤滤饼, 滤饼真空干燥得 3.8 g 白色固体, 收率 92.0%, LC-MS (APCI):  $m/z=464.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 2 化合物 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺的合成

## 15

向反应瓶中加入(S)-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (180 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-3 (167 mg, 0.588 mmol)、XPhos Pd G2 (16 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠 (125 mg, 1.18 mmol) 和无水 DMF (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 90°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 139 mg

产物，收率 57%。LC-MS (APCI):  $m/z=625.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

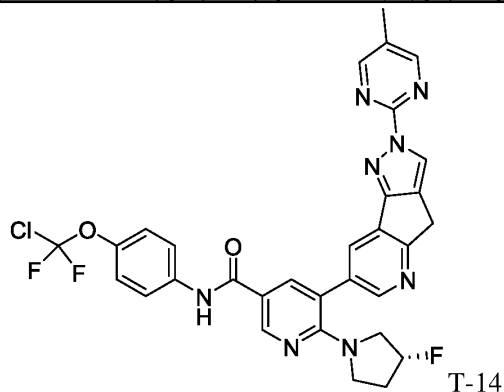
步骤 3 化合物(S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺的合成

将 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺 (106 mg, 0.17 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (5 mL) 中，加入 1 mL 三氟乙酸，室温下搅拌反应 1-2 小时，TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂，加入二氯甲烷，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次，有机相浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 57 mg 白色固体，收率 62%。LC-MS (APCI):  $m/z=541.1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

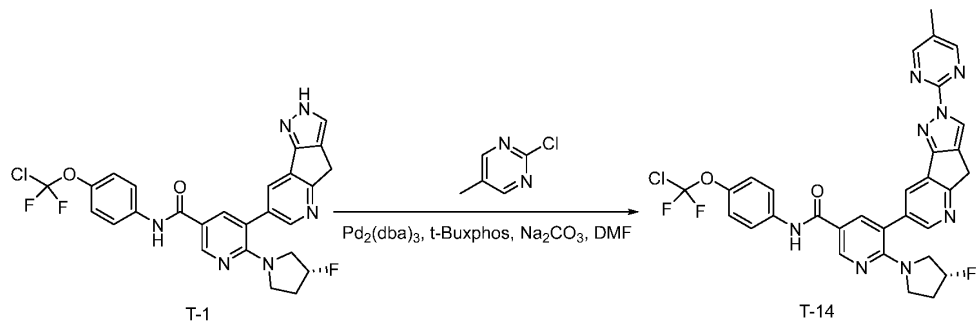
步骤 4 化合物 T-13 的合成

根据实施例 4 所述方法，以(S)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺和 5-氟-2-氯嘧啶为原料，制备得到实施例 13，收率 55%，LC-MS (APCI):  $m/z=637.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.58 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.27-5.15 (d, J = 22.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.14 (dd, J = 9.5, 3.8 Hz, 2H)。

**实施例 14 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(5-甲基嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺 (化合物 T-14)的制备**

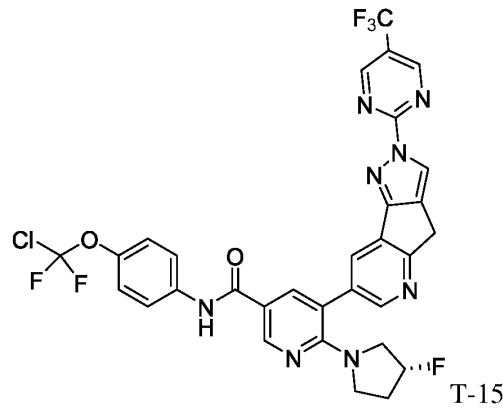


采用以下合成路线：

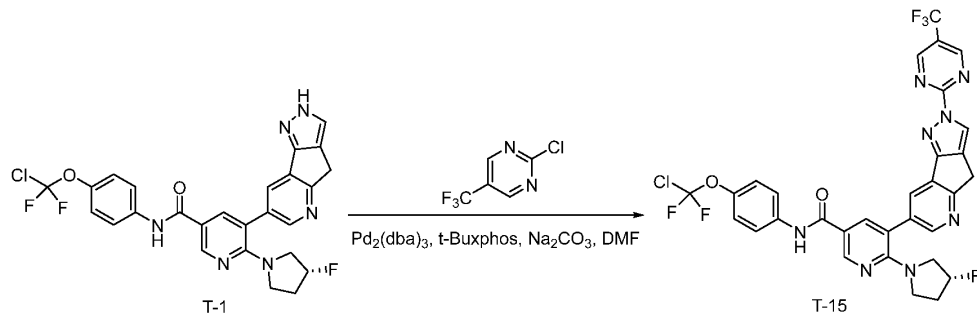


根据实施例 4 所述方法，以化合物 T-1 和 2-氯-5-甲基嘧啶为原料，制备得到实施例 14，收率 28%，LC-MS (APCI):  $m/z=633.2(M+1)^+$ 。  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.27-5.15 (d,  $J = 22.3$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.11 (dd,  $J = 9.5$ , 3.8 Hz, 2H)。

10 实施例 15 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺 (化合物 T-15) 的制备



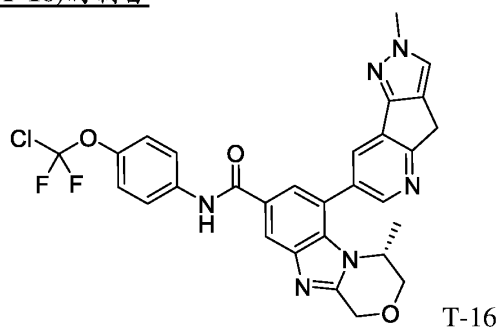
采用以下合成路线:



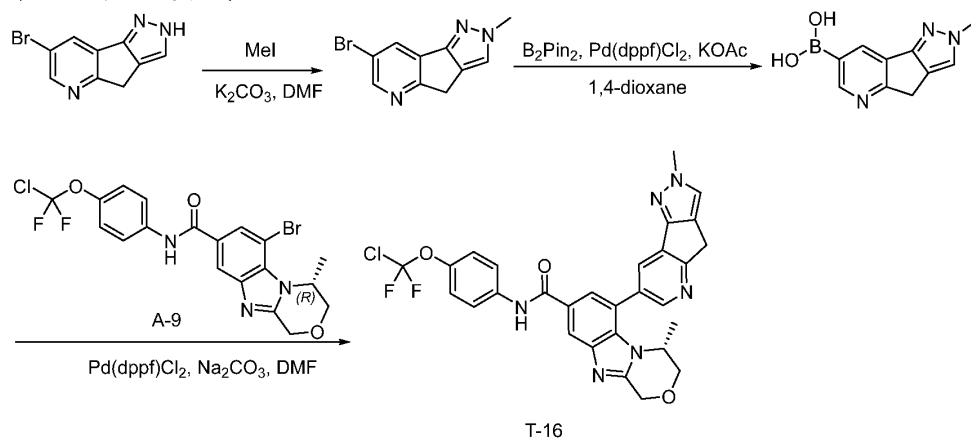
15 根据实施例 4 所述方法，以化合物 T-1 和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶为原料，制备得到

实施例 15, 收率 26%, LC-MS (APCI):  $m/z=687.1(M+1)^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.54 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.29-5.15 (d, J = 22.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.11 (dd, J = 9.5, 3.8 Hz, 2H).

实施例 16 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-甲基-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-16) 的制备



采用以下合成路线:



步骤 1 化合物 7-溴-2-甲基-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶的合成

将 7-溴-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶 (500 mg, 2.13 mmol)、碘甲烷 (362 mg, 2.55 mmol) 和碳酸钾 (441 mg, 3.2 mmol) 溶于 5 mL 无水 DMF 中, 室温下搅拌反应 2-4 小时, TLC 监测反应完毕。加入水稀释, 用乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到类白色固体 445 mg, 收率 84%, LC-MS (APCI):  $m/z=250.4 (M+1)^+$ .

步骤 2 化合物(2-甲基-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)硼酸的



合成

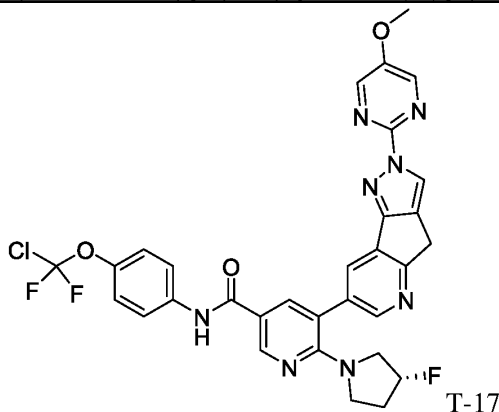
将 7-溴-2-甲基-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶 (772 mg, 3.1 mmol)、 $B_2Pin_2$  (2.4 g, 9.3 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$  (117 mg, 0.16 mmol) 和乙酸钾 (0.6 g, 6.2 mmol) 溶于 10 mL 无水 1,4-二氧六环中, 微波加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 监测反应完毕。

- 5 反应液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 413 mg 产物, 收率 62%。LC-MS (APCI):  $m/z=216.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

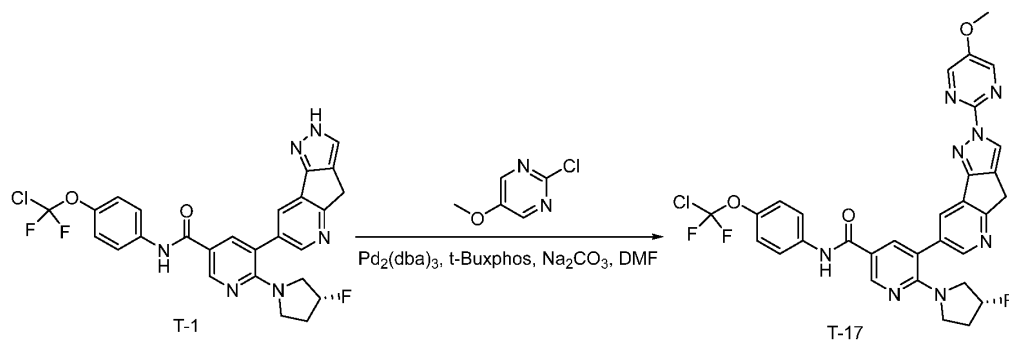
步骤 3 化合物 T-16 的合成

- 向反应瓶中加入中间体化合物 A-9 (189 mg, 0.39 mmol)、(2-甲基-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)硼酸 (126 mg, 0.588 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$  (32 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠 (125 mg, 1.18 mmol) 和无水 DMF (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 90°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 81 mg 产物, 收率 36%。LC-MS (APCI):  $m/z=577.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H)。
- 15

**实施例 17 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺 (化合物 T-17) 的制备**

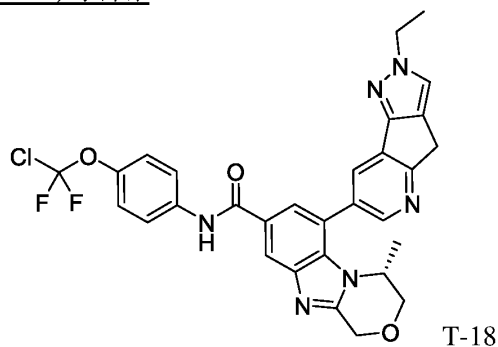


- 20 采用以下合成路线:

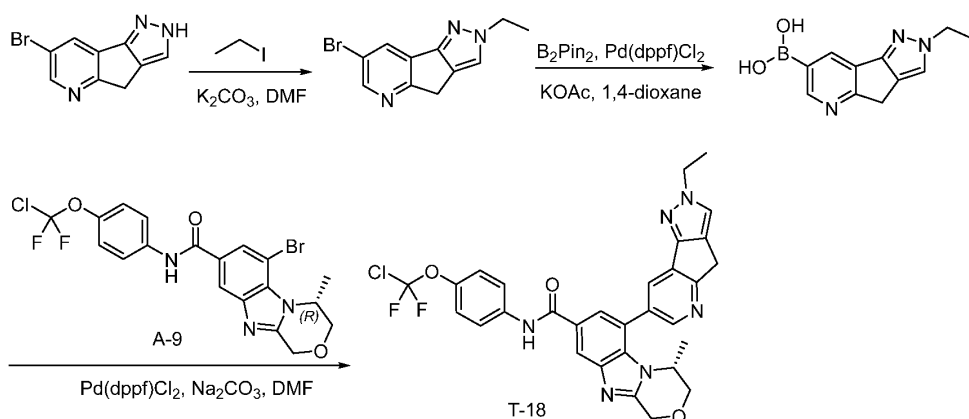


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-1 和 2-氯-5-甲氧基咪唑为原料, 制备得到实施例 17, 收率 48%, LC-MS (APCI):  $m/z=649.7(\text{M}+1)^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.31-5.15 (d,  $J = 22.3$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 2.12 (dd,  $J = 9.5, 3.8$  Hz, 2H)。

10 实施例 18(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-乙基-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-18)的制备

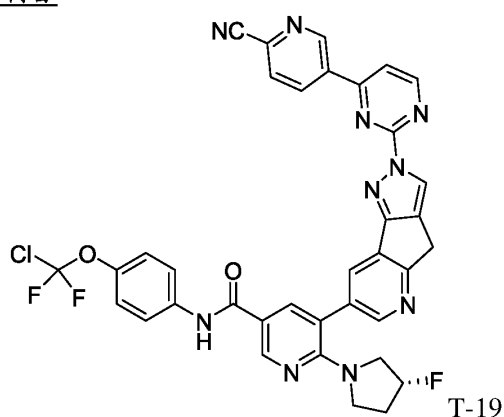


采用以下合成路线:

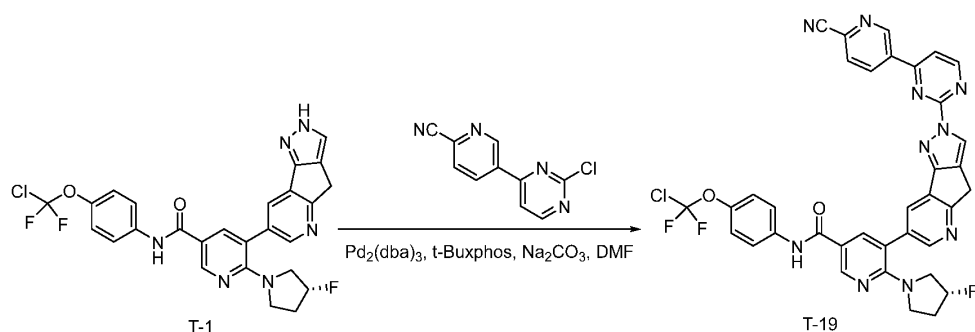


根据实施例 16 所述方法, 以 7-溴-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶、碘乙烷和中间体化合物 A-9 为原料, 制备得到实施例 18, 总收率 23%, LC-MS (APCI):  $m/z=591.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 3.21 (q,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 1.65 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H), 1.49 (t,  $J = 4.6$  Hz, 3H)。

**实施例 19 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2-(4-(6-氨基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (化合物 T-19) 的制备**

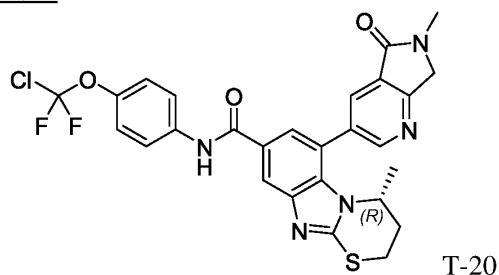


采用以下合成路线:

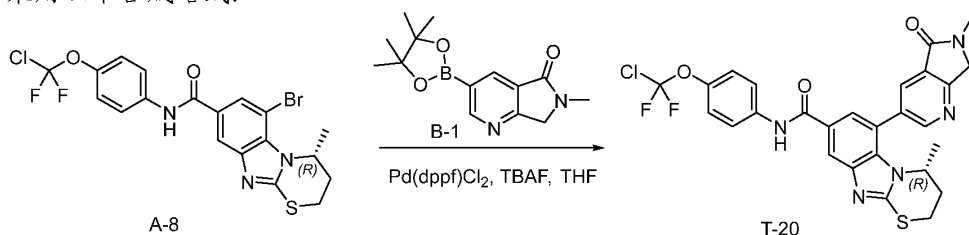


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-1 和 2-氯-4-(6-氰基吡啶-3-基)嘧啶为原料, 制备得到实施例 19, 收率 15%, LC-MS (APCI):  $m/z=721.1(M+1)^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11-7.86 (m, 3H), 7.55 (d,  $J=11.2$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 5.27-5.15 (d,  $J=22.3$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.55 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 2.11 (dd,  $J=9.5, 3.8$  Hz, 2H)。

10 实施例 20 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-20) 的制备



采用以下合成路线:

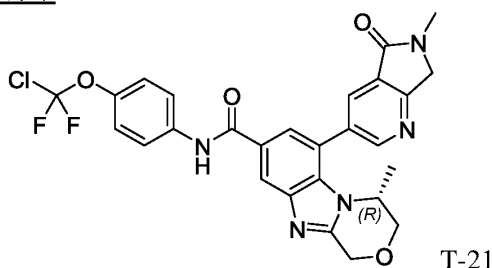


15 向反应瓶中加入中间体化合物 A-8 (195 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-1 (161 mg, 0.588 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (32 mg, 0.02 mmol)、四丁基氟化铵 (1.2 mL, 1.18 mmol) 和四氢呋喃 (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 70°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 160 mg 产物, 收率 72%。

LC-MS (APCI):  $m/z=570.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.09 (t,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 1.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H)。

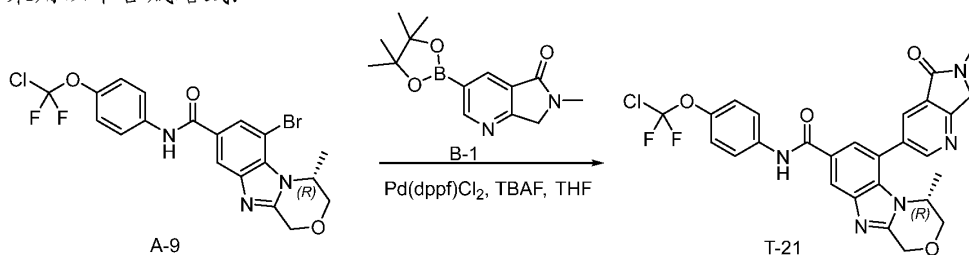
5

**实施例 21 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-21) 的制备**



10

采用以下合成路线:

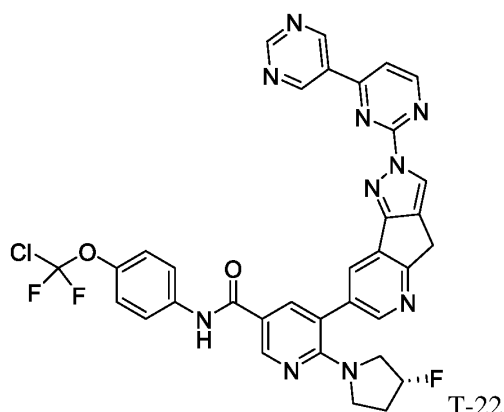


15

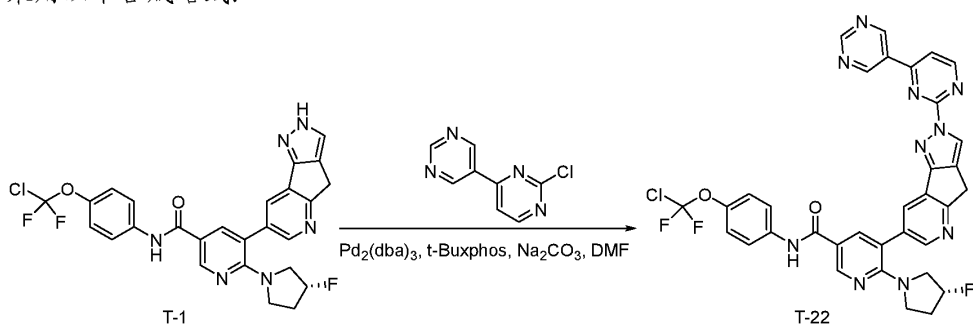
向反应瓶中加入中间体化合物 A-9 (189 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-1 (161 mg, 0.588 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (32 mg, 0.02 mmol)、四丁基氟化铵 (1.2 mL, 1.18 mmol) 和四氢呋喃 (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 70°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 118 mg 产物, 收率 55%。  
LC-MS (APCI):  $m/z=554.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 1.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

20

**实施例 22 (R)-5-(2-([4,5'-联噻啶-2-基])-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (化合物 T-22) 的制备**



采用以下合成路线:

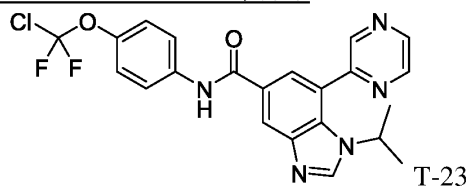


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-1 和 4-(嘧啶-5-基)-2-氯嘧啶为原料, 制备得到

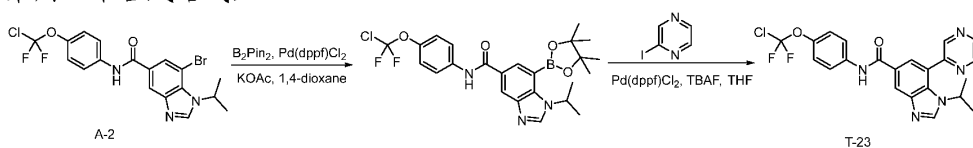
5 实施例 22, 收率 26%, LC-MS (APCI):  $m/z=697.4(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.27-5.15 (d, J = 22.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.13 (dd, J = 9.5, 3.8 Hz, 2H)。

10

实施例 23 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (化合物 T-23) 的制备



采用以下合成路线:



15

步骤 1 化合物 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺的合成

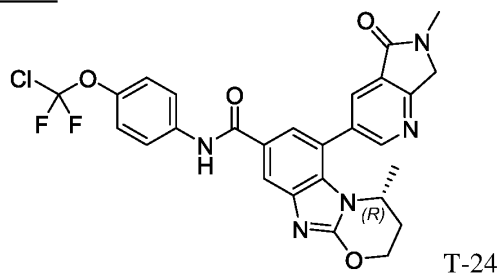
向反应瓶中加入中间体化合物 A-2 (1.4 g, 3.1 mmol)、联硼酸频哪醇酯 (2.4 g, 9.3 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (117 mg, 0.16 mmol) 和乙酸钾 (0.6 g, 6.2 mmol), 用 10 mL 无水 1,4-二氧六环溶解, 微波加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 监测反应完全。反应液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 689 mg 产物, 收率 44%。LC-MS (APCI):  $m/z=506.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 2 化合物 T-23 的合成

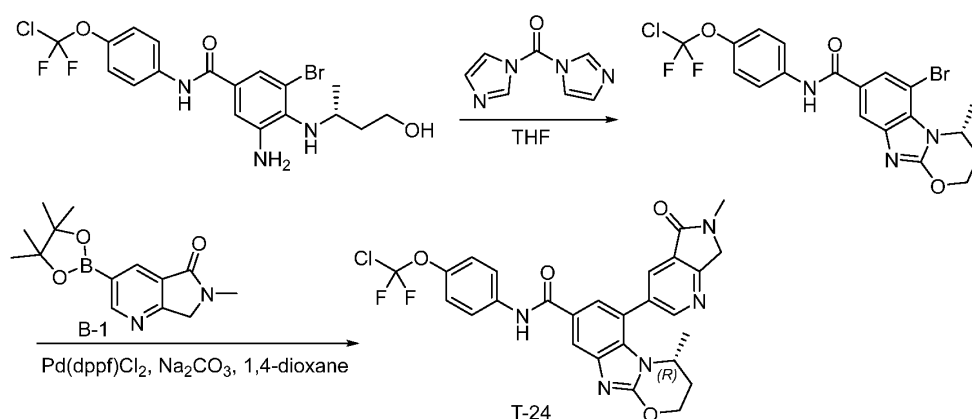
向反应瓶中加入 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (198 mg, 0.39 mmol)、2-碘吡嗪 (92.9 mg, 0.588 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (32 mg, 0.02 mmol)、四丁基氟化铵 (1.2 mL, 1.2 mmol) 和 5 mL 四氢呋喃, 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 70°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 109 mg 产物, 收率 61%。LC-MS (APCI):  $m/z=458.1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.87 - 8.79 (m, 2H), 8.76 - 8.70 (m, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.87 (m, 1H), 1.75 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

**实施例 24 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-**

**24) 的制备**



采用以下合成路线:



步骤 1 化合物(R)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-8-甲酰胺的合成

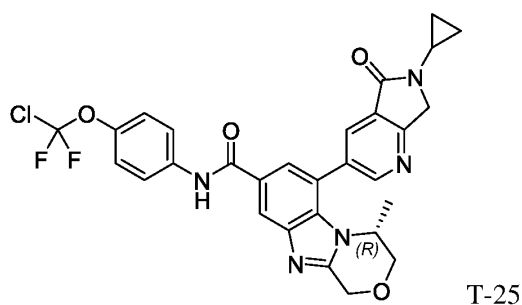
5 将(R)-3-氨基-5-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-((4-羟基丁-2-基)氨基)苯甲酰胺 (5.21 g, 10.9 mmol) 和 N,N'-羰基二咪唑 (2.9 g, 16.4 mmol) 溶于 35 mL 无水 THF 中, 氮气保护下室温搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。加入水稀释, 乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 3 次, 浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 1.32 g 淡黄色固体, 收率 25%。LC-MS (APCI):  $m/z=486.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 2 化合物 T-24 的合成

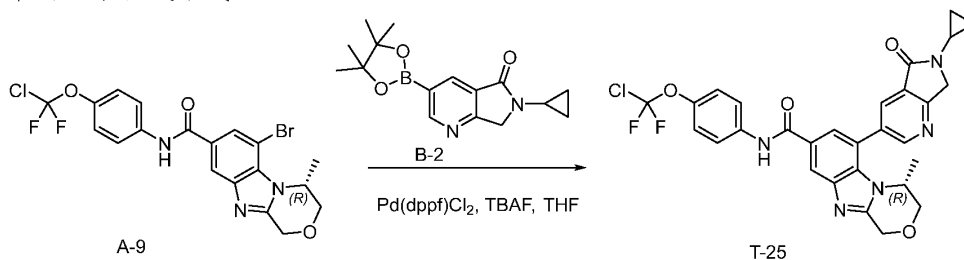
10 将(R)-6-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-8-甲酰胺 (200 mg, 0.41 mmol)、中间体化合物 B-1 (169 mg, 0.62 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (15 mg, 0.02 mmol) 和碳酸钠 (130 mg, 1.23 mmol) 溶于 10 mL 无水 1,4-二氧六环中, 微波加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 监测反应完全。反应液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 106 mg 产物, 收率 47%。LC-MS (APCI):  $m/z=554.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.25 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 1.87 (d, J = 8.6 Hz, 3H)。

20 实施例 25 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(6-环丙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-25) 的制备





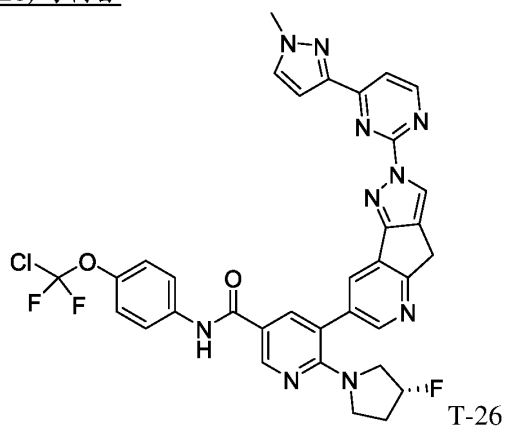
采用以下合成路线:



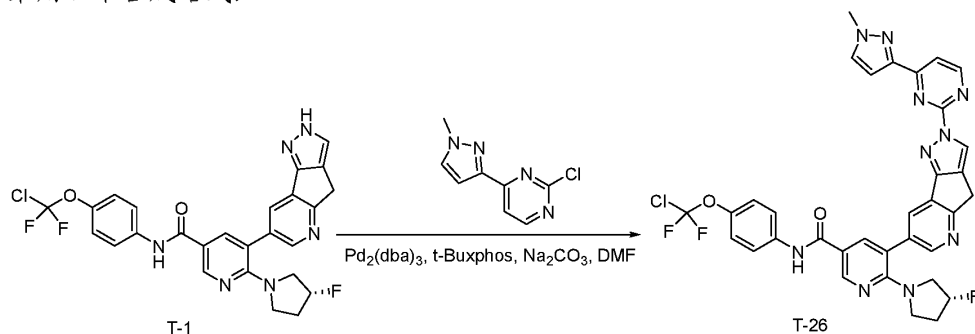
向反应瓶中加入中间体化合物 A-9 (189 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-2 (176 mg, 0.588 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (32 mg, 0.02 mmol)、四丁基氟化铵 (1.2 mL, 1.18 mmol) 和四氢呋喃 (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 70°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 153 mg 产物, 收率 68%。

LC-MS(APCI):  $m/z=580.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.34-2.07 (m, 4 H), 1.81 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

**实施例 26 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺 (化合物 T-26) 的制备**



采用以下合成路线:

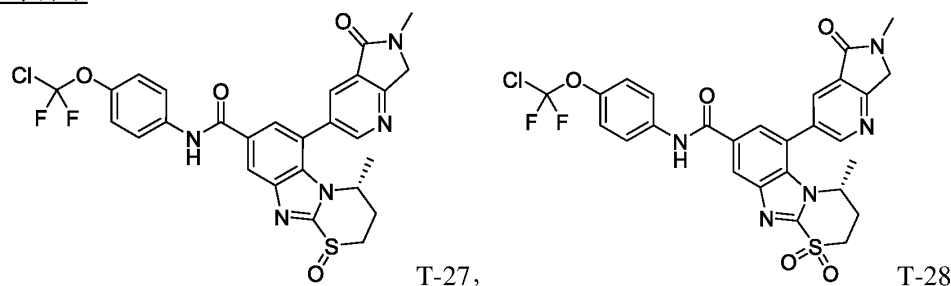


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-1 和 4-(1-甲基吡唑-3-基)-2-氯嘧啶为原料, 制备得到实施例 26, 收率 9%, LC-MS (APCI):  $m/z=699.3(M+1)^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d,  $J=11.2$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 5.27-5.15 (d,  $J=22.3$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.55 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.12 (dd,  $J=9.5, 3.8$  Hz, 2H)。

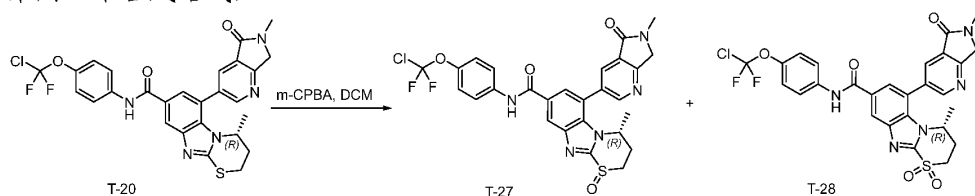
10 实施例 27 和 28 (4R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噻嗪-8-甲酰胺 1-氧化物 (化合物 T-27)和

(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噻嗪-8-甲酰胺 1,1-二氧化物 (化合物

15 T-28)的制备



采用以下合成路线:

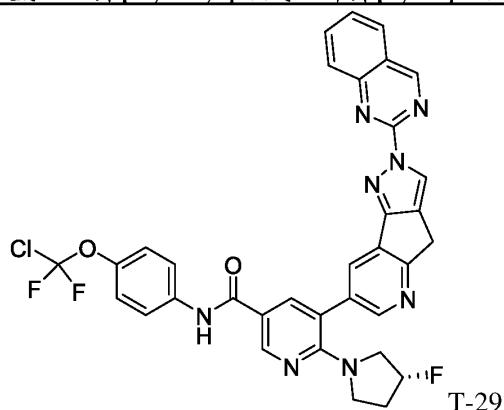


将化合物 T-20 (200 mg, 0.35 mmol) 溶于 10 mL 无水二氯甲烷中, 冰浴下分批加

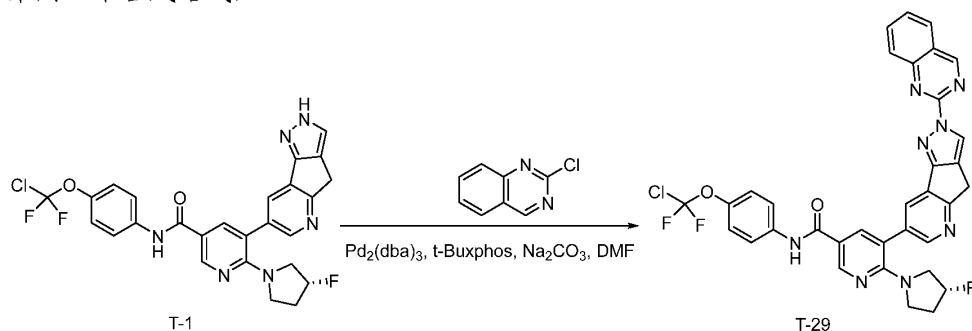
入间氯过氧苯甲酸 (91 mg, 0.53 mmol), 加毕, 氮气保护下室温搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。加入水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化分别得到 37 mg 产物 T-27 和 88 mg 产物 T-28, 收率分别为 18% 和 42%。化合物 T-27: LC-MS (APCI):  $m/z=586.1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.18 (t,  $J=9.0$  Hz, 2H), 2.06-1.88 (m, 2 H), 1.73 (d,  $J=8.6$  Hz, 3H)。

化合物 T-28: LC-MS (APCI):  $m/z=602.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.77 (t,  $J=9.0$  Hz, 2H), 2.06-1.88 (m, 2 H), 1.72 (d,  $J=8.6$  Hz, 3H)。

**实施例 29 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(喹唑啉-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺 (化合物 T-29)的制备**



采用以下合成路线:

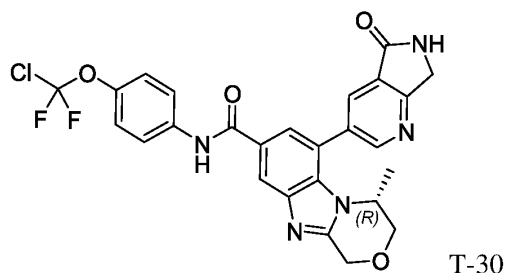


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-1 和 2-氯喹唑啉为原料, 制备得到实施例 29, 收率 14%, LC-MS (APCI):  $m/z=669.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s,

1H), 8.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.27-5.15 (d, J = 22.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.11 (dd, J = 9.5, 3.8 Hz, 2H)。

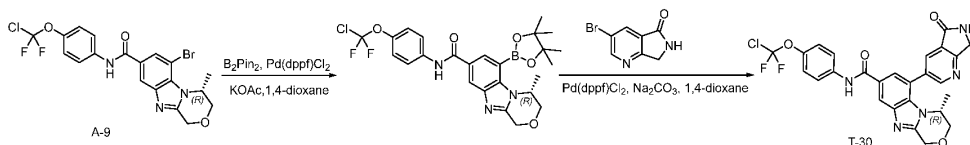
5

**实施例 30 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-30) 的制备**



10

采用以下合成路线:



步骤 1 化合物(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺的合成

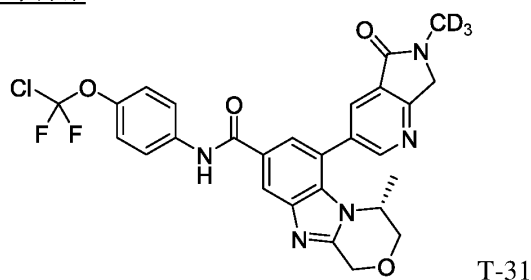
将中间体化合物 A-9 (1.5 g, 3.1 mmol)、联硼酸频哪醇酯 (2.4 g, 9.3 mmol)、  
15 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (117 mg, 0.16 mmol) 和乙酸钾 (0.6 g, 6.2 mmol) 溶于 10 mL 无水 1,4-二氧六环中, 微波加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 监测反应完全, 反应液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 578 mg 产物, 收率 35%。LC-MS (APCI): m/z=534.7 (M+1)<sup>+</sup>。

步骤 2 化合物 T-30 的合成

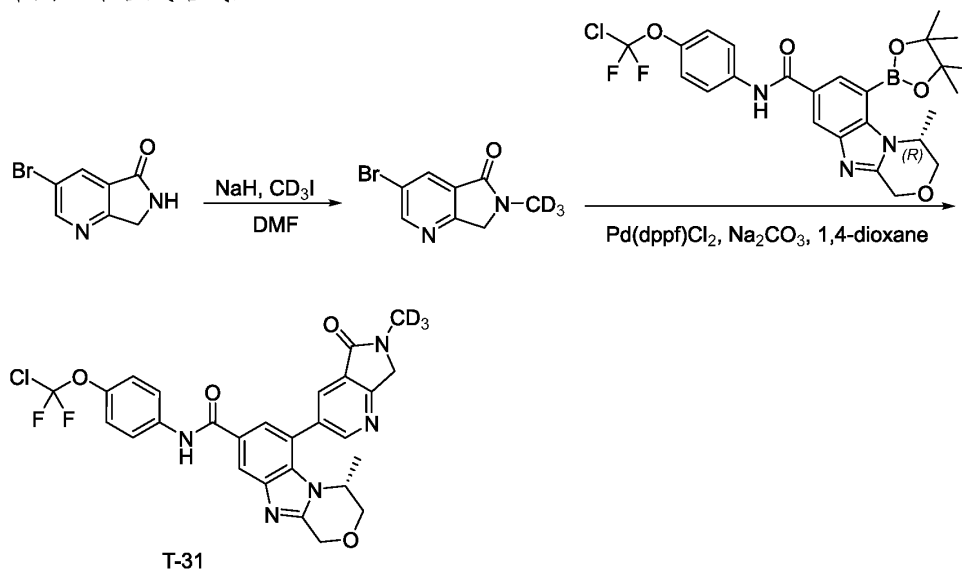
20 向反应瓶中加入(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (208 mg, 0.39 mmol)、3-溴-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-B]吡啶-5-酮 (125 mg, 0.588 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (32 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠 (1.2 mL, 1.18 mmol) 和 1,4-二氧六环 (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 监测反应完毕。  
25 浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 115 mg 产物, 收率 55%。LC-MS (APCI): m/z=540.4 (M+1)<sup>+</sup>。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.62 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.26 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.44-3.30 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 1.59 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

5 实施例 31 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(6-(甲基- $d_3$ )-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-31) 的制备



采用以下合成路线:



10

步骤 1 化合物 3-溴-6-(甲基- $d_3$ )-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮的合成

将 3-溴-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮 (1.0 g, 4.7 mmol) 溶于 10 mL 无水 DMF 中, 冰浴下分批加入氢化钠 (283 mg, 7.1 mmol), 加毕, 氮气保护下搅拌反应 0.5 小时, 加入氘代碘甲烷 (818 mg, 5.6 mmol), 氮气保护下室温搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到目标产物 969 mg, 收率 90%。LC-MS (APCI):  $m/z$  = 230.4 ( $M+1$ ) $^+$ 。

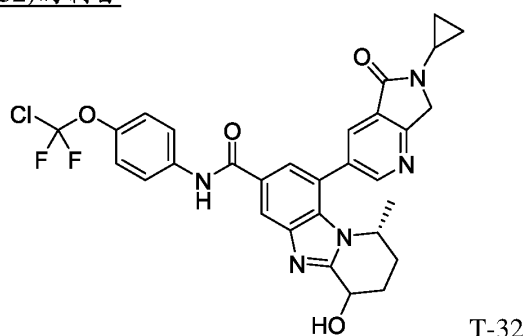
15

步骤 2 化合物 T-31 的合成

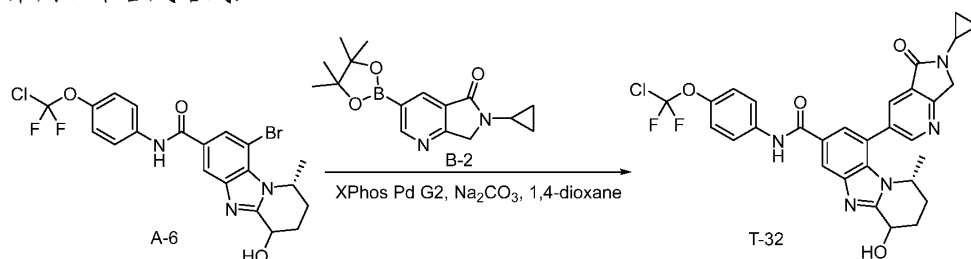
向反应瓶中加入(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (208 mg, 0.39 mmol)、3-溴-6-(甲基- $d_3$ )-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮 (135 mg, 0.588 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (32 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠 (1.2 mL, 1.18 mmol) 和 1,4-二氧六环 (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 104 mg 产物, 收率 48%。LC-MS (APCI):  $m/z=557.6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.26 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.44-3.30 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 1.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10

**实施例 32 (1R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-9-(6-环丙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-4-羟基-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺 (化合物 T-32) 的制备**



15 采用以下合成路线:

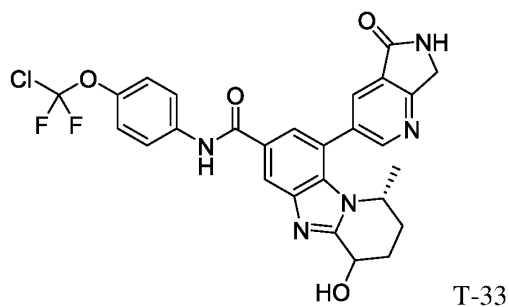


向反应瓶中加入中间体化合物 A-6 (195 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-2 (176 mg, 0.588 mmol)、XPhos Pd G2 (16 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠 (125 mg, 1.18 mmol) 和 1,4-二氧六环 (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 100°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 95 mg 产物, 收率 41%。LC-MS (APCI):  $m/z=594.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.61 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.75

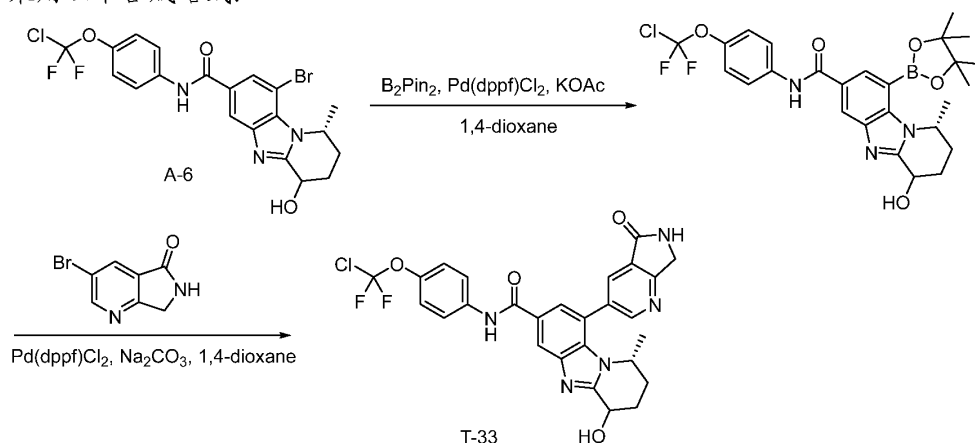
20

(m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 2H), 3.18-3.04 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 1.62 (d, J = 8.6 Hz, 3H)。

5 实施例 33 (IR)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1-甲基-9-(5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺 (化合物 T-33)的  
制备



采用以下合成路线:



10 步骤 1 化合物(1R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1-甲基-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺的合成

将中间体化合物 A-6 (1.55 g, 3.1 mmol)、联硼酸频哪醇酯 (2.4 g, 9.3 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (117 mg, 0.16 mmol) 和乙酸钾 (0.6 g, 6.2 mmol) 溶于无水 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 微波加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 监测反应完全, 反应液浓缩后硅胶柱层析纯化得到 492 mg 产物, 收率 29%。LC-MS (APCI):  $m/z$ =548.7 (M+1)<sup>+</sup>。

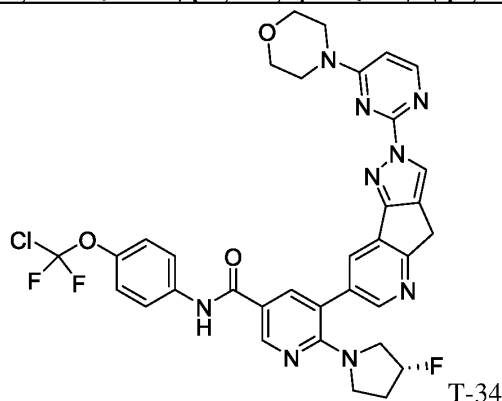
### 步骤2 化合物 T-33 的合成

向反应瓶中加入(1R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-羟基-1-甲基-9-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺(213 mg,

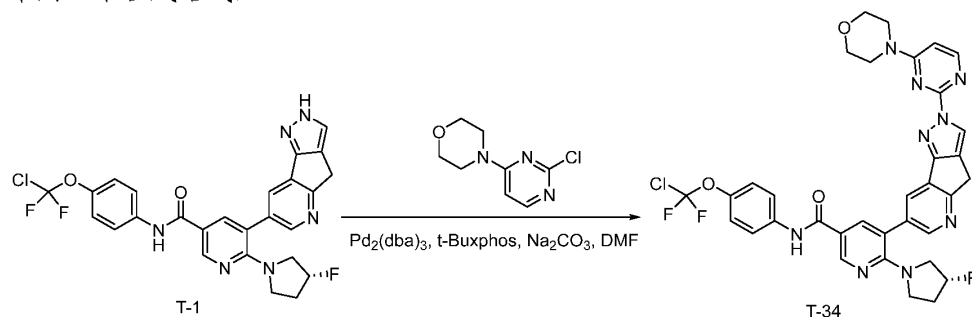
0.39 mmol)、3-溴-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-B]吡啶-5-酮(125 mg, 0.588 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(32 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠(125 mg, 1.18 mmol)和1,4-二氧六环(5 mL),氮气鼓泡5分钟,微波加热至90°C反应1小时,TLC监测反应完毕。浓缩后经硅胶柱层析纯化得到73 mg产物,收率34%。LC-MS (APCI):  $m/z=554.6 (M+1)^+$ 。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H)。

10 实施例 34 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(4-吗啉基嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺 (化合物 T-34)的制备



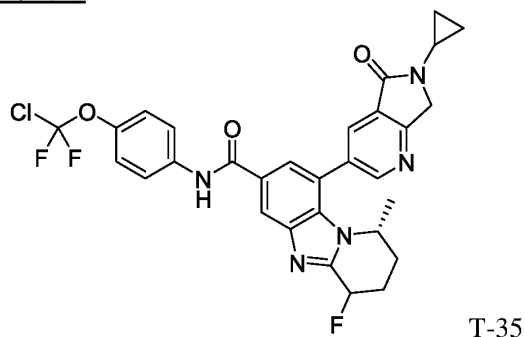
采用以下合成路线:



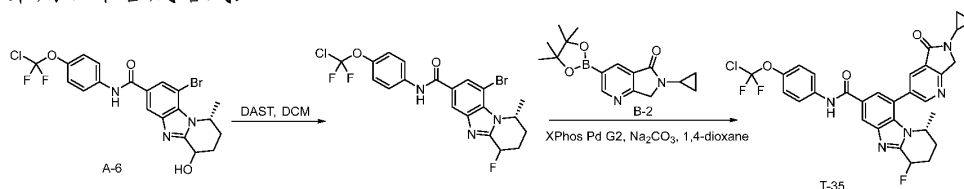
- 15 根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-1 和 2-氯-4-吗啉嘧啶为原料,制备得到实施例 34, 收率 37%, LC-MS (APCI):  $m/z=704.8 (M+1)^+$ 。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.27-5.15 (d,  $J = 22.3$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.84 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4H), 3.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.21 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4H), 2.13 (dd,  $J = 9.5, 3.8$  Hz, 2H)。



**实施例 35 (1R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-9-(6-环丙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-4-氟-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺 (化合物 T-35) 的制备**



5 采用以下合成路线:



步骤 1 化合物(1R)-9-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺的合成

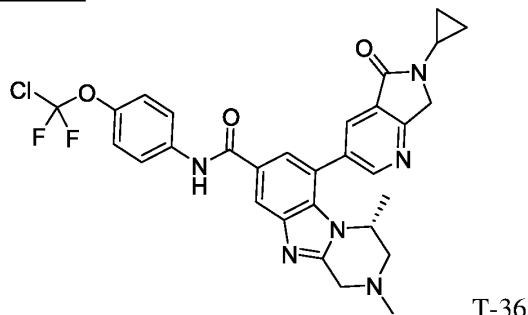
向反应瓶中加入中间体化合物 A-6 (500 mg, 1.0 mmol) 和无水二氯甲烷 (10 mL),  
 10 氮气保护下降温至 -78°C, 缓慢滴加 DAST (241 mg, 1.5 mmol), 加毕, 低温下搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。缓慢滴加水淬灭反应, 有机相浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 351 mg 淡黄色固体, 收率 70%。LC-MS (APCI):  $m/z=502.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 2 化合物 T-35 的合成

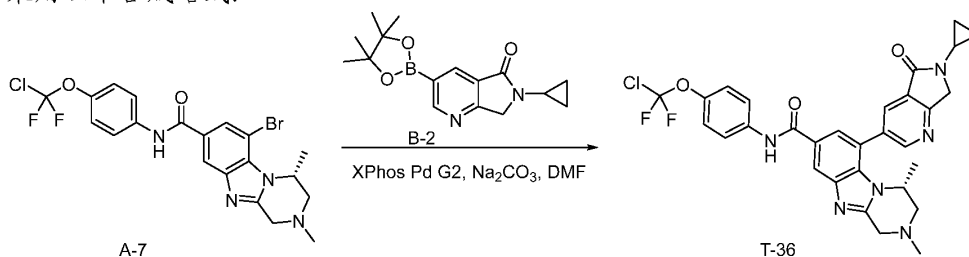
向反应瓶中加入(1R)-9-溴-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1-甲基-1,2,3,4-四氢苯并  
 15 [4,5]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺 (195 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-2 (176 mg, 0.588 mmol)、XPhos Pd G2 (16 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠 (125 mg, 1.18 mmol) 和 1,4-二氧六环 (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 100°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 123 mg 产物, 收率 53%。LC-MS (APCI):  $m/z=596.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.16 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.44-3.21 (m, 4H), 2.34-2.16 (m, 2H), 2.11-1.94 (m, 2H), 1.74 (d, J = 8.6 Hz, 3H)。

20

**实施例 36 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(6-环丙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-2,4-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-36)的制备**



5 采用以下合成路线:

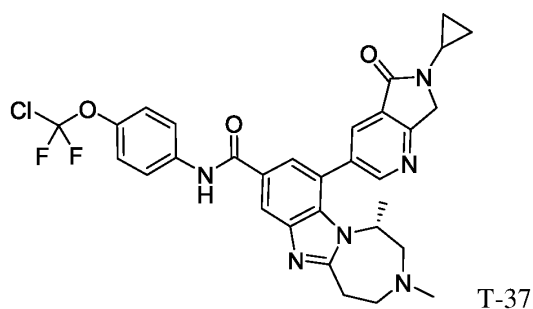


向反应瓶中加入中间体化合物 A-7 (194 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-2 (176 mg, 0.588 mmol)、XPhos Pd G2 (16 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠 (125 mg, 1.18 mmol) 和 DMF (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 100°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。

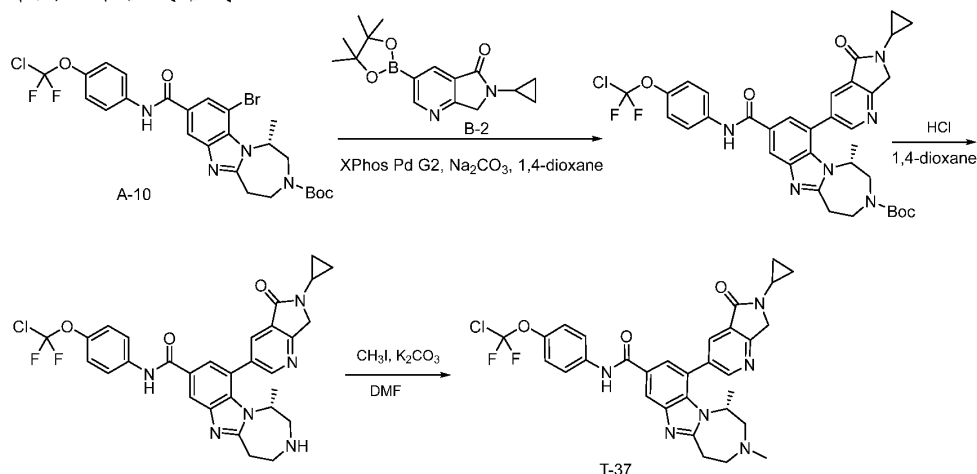
10 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 55 mg 产物, 收率 24%。LC-MS (APCI):  $m/z=593.4 (M+1)^+$ 。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.44 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.44-3.21 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.70 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

15

**实施例 37 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-10-(6-环丙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-1,3-二甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[1,2-d][1,4]二氮杂卓-8-甲酰胺 (化合物 T-37)的制备**



采用以下合成路线:



5 步骤 1 化合物(R)-10-溴-8-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)氨甲酰基)-1-甲基-1,2,4,5-四氢-3H-苯并[4,5]咪唑并[1,2-d][1,4]二氮杂卓-3-甲酸叔丁酯的合成

向反应瓶中加入中间体化合物 A-10 (2.3 g, 3.9 mmol)、中间体化合物 B-2 (1.76 g, 5.9 mmol)、XPhos Pd G2 (160 mg, 0.2 mmol)、碳酸钠 (1.25 g, 11.8 mmol) 和 1,4-二氧六环 (40 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 100°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕后浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 783 mg 产物, 收率 29%。LC-MS (APCI):  $m/z=693.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

10 步骤 14 化合物(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-10-(6-环丙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[1,2-d][1,4]二氮杂卓-8-甲酰胺的合成

15 向反应瓶中加入(R)-10-溴-8-((4-(氯二氟甲氧基)苯基)氨甲酰基)-1-甲基-1,2,4,5-四氢-3H-苯并[4,5]咪唑并[1,2-d][1,4]二氮杂卓-3-甲酸叔丁酯 (783 mg, 1.13 mmol) 和 4 M 的氯化氢 1,4-二氧六环溶液 (5 mL, 20 mmol), 室温搅拌反应 1 小时, TLC 监测反应完毕, 浓缩除去溶剂, 直接投入到下一步反应。LC-MS (APCI):  $m/z=593.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

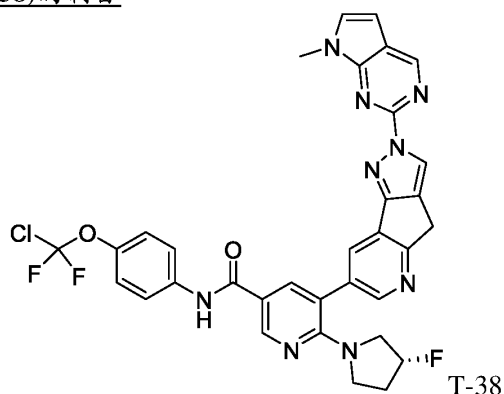
步骤 15 化合物 T-37 的合成

向反应瓶中加入(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-10-(6-环丙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡

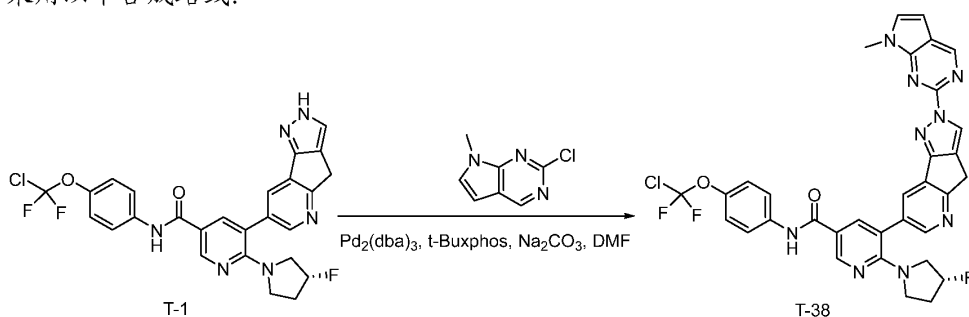
咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[1,2-d][1,4]二氮杂卓-8-甲酰胺、碘甲烷 (160 mg, 1.13 mmol)、碳酸钾 (234 mg, 1.7 mmol) 和 DMF (5 mL), 室温下搅拌反应 2-4 小时, TLC 检测反应完毕。加入水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 295 mg 产物, 收率 43%。

- 5 LC-MS (APCI):  $m/z=607.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.22 (t,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 3.68 (t,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 3.44-3.21 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.11-1.94 (m, 2H), 1.68 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

- 10 实施例 38 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺 (化合物 T-38) 的制备



采用以下合成路线:



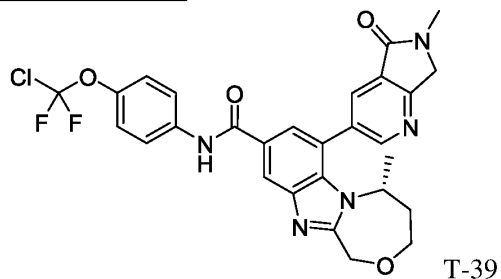
15

根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-1 和 2-氯-7-甲基吡咯并嘧啶为原料, 制备得到实施例 38, 收率 20%, LC-MS (APCI):  $m/z=672.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.27-5.15 (d,  $J = 22.3$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H),

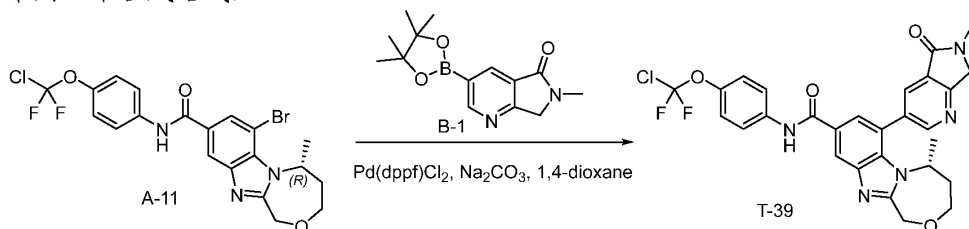
20

2.12 (dd, J = 9.5, 3.8 Hz, 2H)。

**实施例 39 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-甲基-7-(6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H,3H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]氧氮杂卓-9-甲酰胺 (化合物 T-39) 的制备**

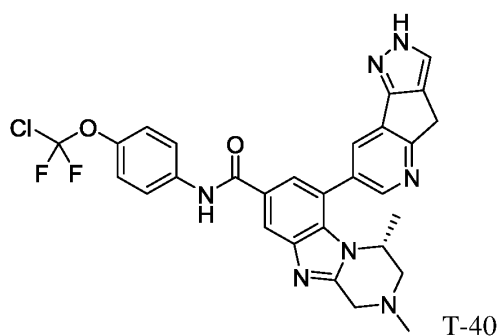


采用以下合成路线:

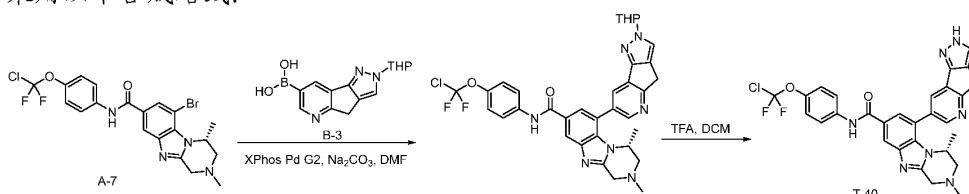


向反应瓶中加入中间体化合物 A-11 (195 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-1 (161 mg, 0.588 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (32 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠 (125 mg, 1.18 mmol) 和 1,4-二氧六环 (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 100°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 64 mg 产物, 收率 29%。LC-MS (APCI):  $m/z=568.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.20 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.11-1.94 (m, 2H), 1.67 (d, J = 8.6 Hz, 3H)。

**实施例 40 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-2,4-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-40) 的制备**



采用以下合成路线:



步骤 1 化合物(4R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2,4-二甲基-6-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-甲酰胺的合成

向反应瓶中加入中间体化合物 A-7 (194 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-3 (167 mg, 0.588 mmol)、XPhos Pd G2 (16 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠 (125 mg, 1.18 mmol) 和无水 DMF (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 90°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕

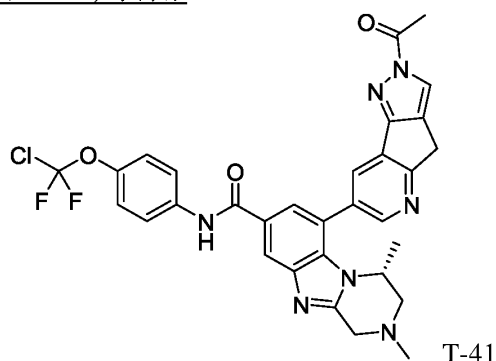
10 步骤 2 化合物 T-40 的合成

将(4R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2,4-二甲基-6-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-甲酰胺 (85 mg, 0.13 mmol) 溶于 5 mL 无水二氯甲烷中, 加入 1 mL 三氟乙酸, 室温下搅拌

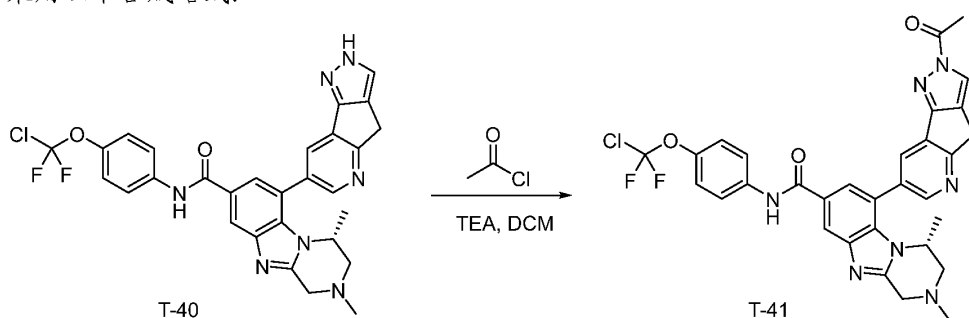
15 反应 1-2 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 加入二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次, 有机相浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 55 mg 白色固体, 收率 73%。LC-MS (APCI):  $m/z=576.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.94-3.72 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.64 (d,  $J=8.6$  Hz, 3H)。

20

**实施例 41 (R)-6-(2-乙酰基-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2,4-二甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-甲酰胺**

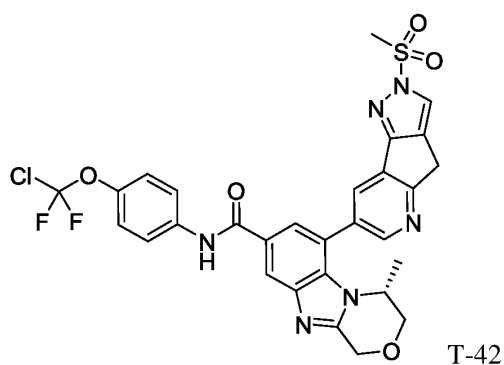
(化合物 T-41)的制备

采用以下合成路线:

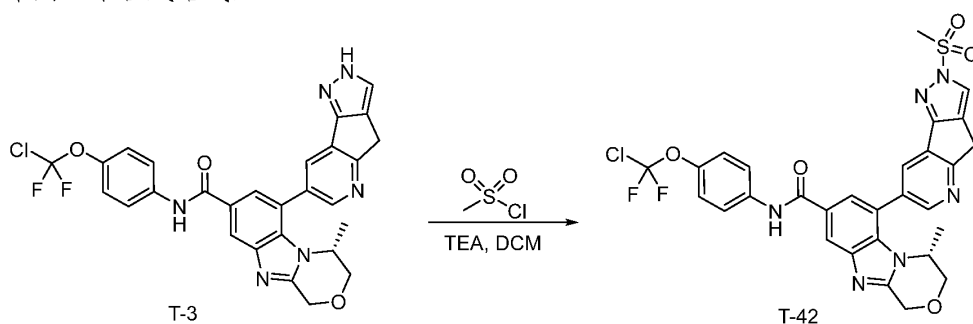


- 5 将化合物 T-40 (100 mg, 0.17 mmol) 和三乙胺 (34 mg, 0.34 mmol) 溶于 8 mL 无水二氯甲烷中, 冰浴下缓慢滴加乙酰氯 (15 mg, 0.19 mmol), 氮气保护下升至室温搅拌反应 2 小时, TLC 监测反应完毕。加入水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到目标产物 81 mg, 收率 77%。LC-MS (APCI):  $m/z=618.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.94-3.72 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.65 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。
- 10

- 15 实施例 42 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(甲磺酰基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-42)的制备



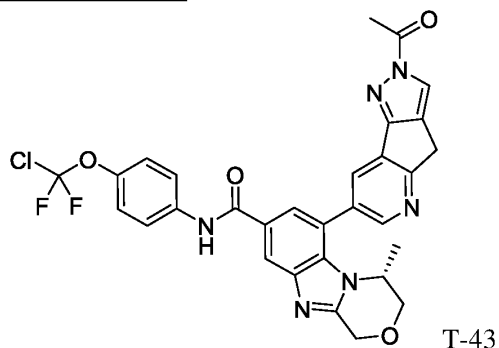
采用以下合成路线:



根据实施例 41 所述方法, 以化合物 T-3 (100 mg, 0.18 mmol) 和甲磺酰氯 (22.5  
5 mg, 0.19 mmol) 为原料, 制备得到实施例 42, 白色固体 58 mg, 总收率 50%, LC-MS  
(APCI):  $m/z=641.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62  
(s, 1H), 8.35 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J =$   
7.6 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H),  
2.88 (s, 3H), 1.65 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10

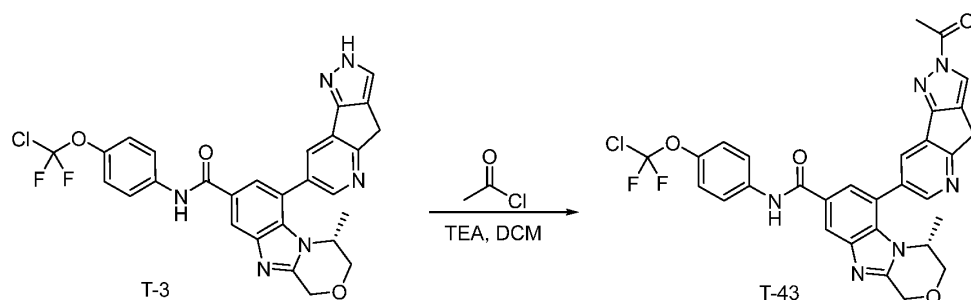
实施例 43 (R)-6-(2-乙酰基-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-  
N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺  
(化合物 T-43)的制备



15

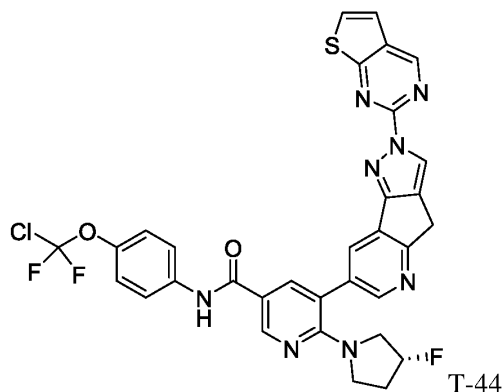
采用以下合成路线:



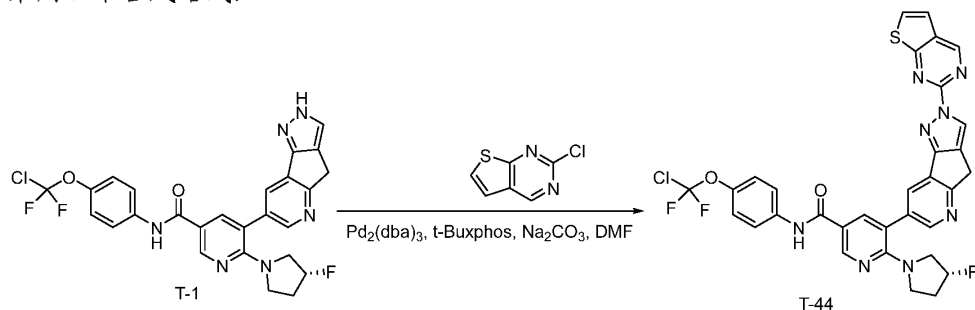


根据实施例 41 所述方法，以化合物 T-3 (100 mg, 0.18 mmol) 和乙酰氯 (15 mg, 0.19 mmol) 为原料，制备得到实施例 43，白色固体 67 mg，总收率：64%，LC-MS (APCI):  $m/z=605.2 (M+1)^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.35 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.65 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10 实施例 44 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺 (化合物 T-44) 的制备



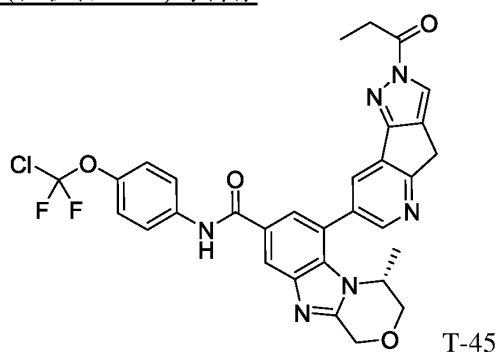
采用以下合成路线:



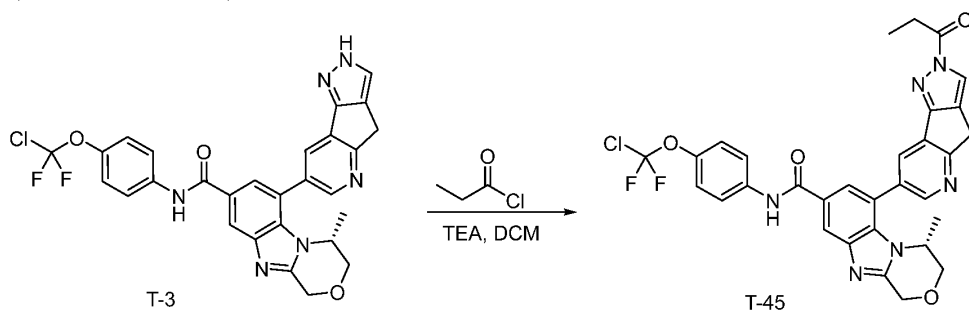
15 根据实施例 4 所述方法，以化合物 T-1 和 2-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶为原料，制备得到

实施例 44, 收率 22%, LC-MS (APCI):  $m/z=675.7(M+1)^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.27-5.15 (d,  $J = 22.3$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 2.14 (dd,  $J = 9.5, 3.8$  Hz, 2H)。

实施例 45 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-丙酰基-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-45)的制备

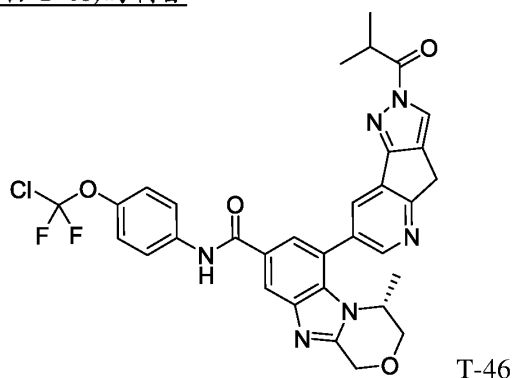


采用以下合成路线:

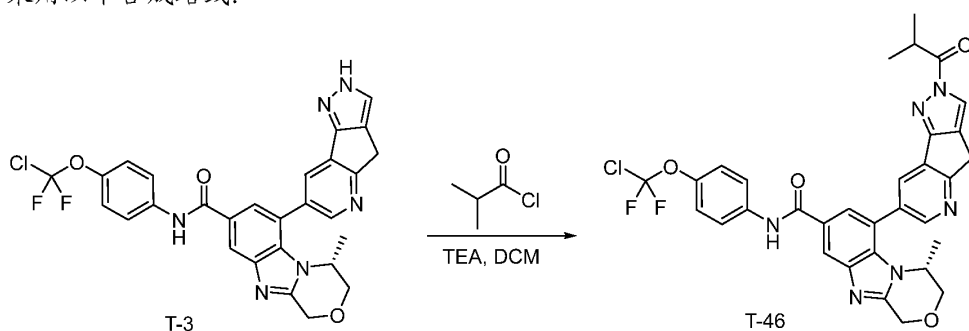


根据实施例 41 所述方法, 以化合物 T-3 (100 mg, 0.18 mmol) 和丙酰氯 (18 mg, 0.19 mmol) 为原料, 制备得到实施例 45, 白色固体 79 mg, 总收率 71%, LC-MS (APCI):  $m/z=619.4(M+1)^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.65 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H), 1.47 (t,  $J = 4.6$  Hz, 3H)。

实施例 46 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-异丁酰基-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺

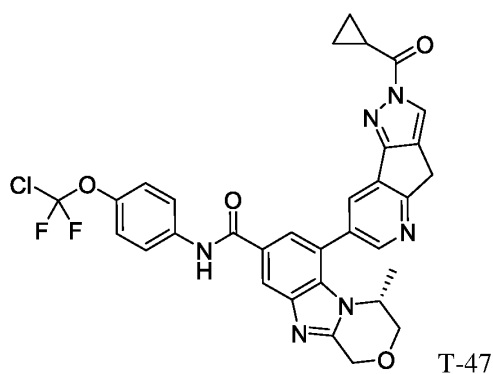
(化合物 T-46)的制备

采用以下合成路线:

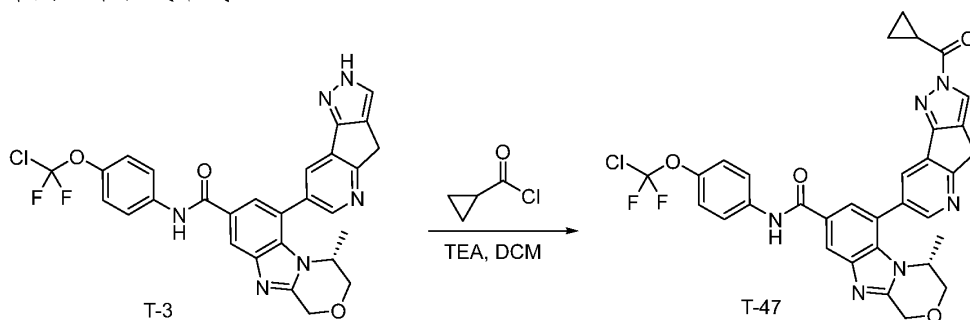


- 5 根据实施例 41 所述方法, 以化合物 T-3 (100 mg, 0.18 mmol) 和异丁酰氯 (20 mg, 0.19 mmol) 为原料, 制备得到实施例 46, 白色固体 55 mg, 总收率 48%, LC-MS (APCI):  $m/z=633.8$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.65 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H), 1.47 (d,  $J = 4.2$  Hz, 6H).
- 10

实施例 47 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(环丙基羰基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-47)的制备



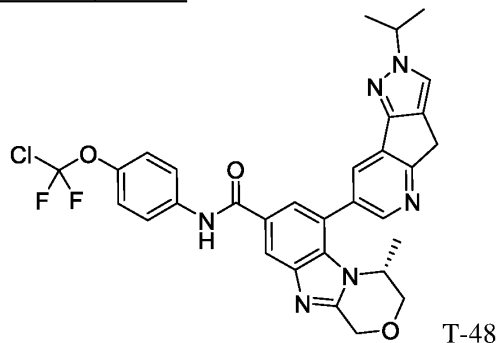
采用以下合成路线:



根据实施例 41 所述方法, 以化合物 T-3 (100 mg, 0.18 mmol) 和环丙酰氯 (20 mg, 0.19 mmol) 为原料, 制备得到实施例 47, 白色固体 31 mg, 总收率 27%, LC-MS (APCI):  $m/z=631.1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.23-2.01 (m, 4H), 1.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H)。

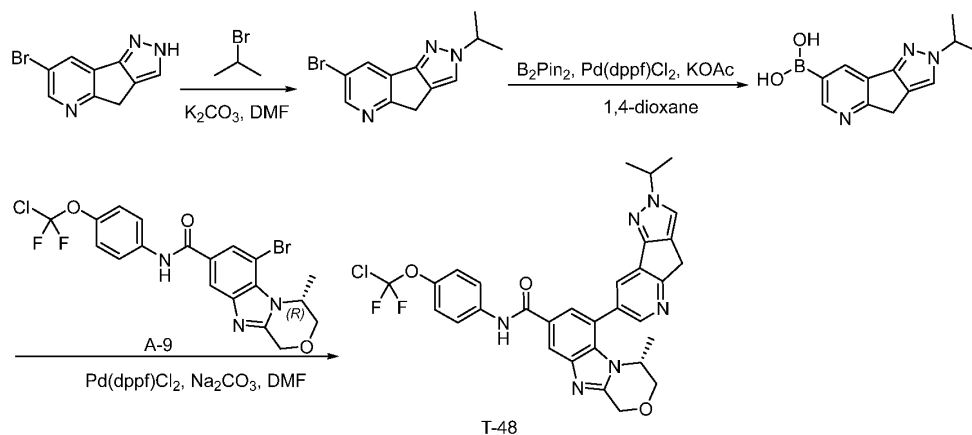
10

实施例 48 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-异丙基-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-48) 的制备



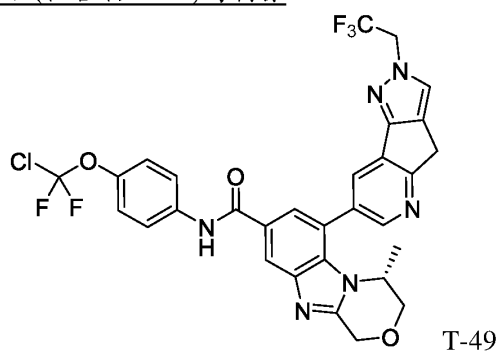
15

采用以下合成路线:

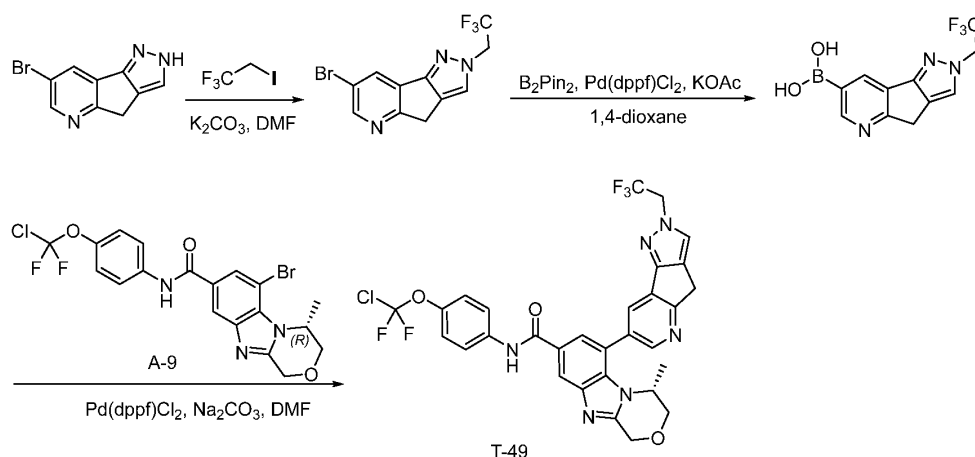


根据实施例 16 所述方法，以 7-溴-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶、2-溴丙烷和中间体化合物 A-9 为原料，制备得到实施例 48，总收率 28%，LC-MS (APCI):  $m/z=605.2 (M+1)^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 1.65 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H), 1.44 (d,  $J = 4.3$  Hz, 6H)。

10 实施例 49 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(2,2,2-三氟乙基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-49) 的制备

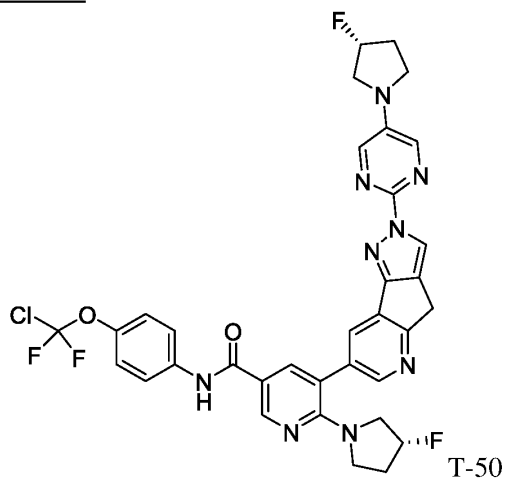


采用以下合成路线:

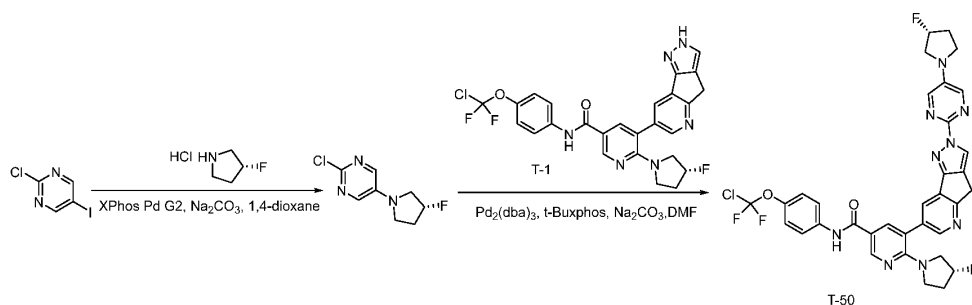


根据实施例 16 所述方法，以 7-溴-2,4-二氢吡啶并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶、2-碘-1,1,1-三氟乙烷和中间体化合物 A-9 为原料，制备得到实施例 49，总收率 11%，LC-MS (APCI):  $m/z=645.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10 实施例 50 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(5-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡啶并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺 (化合物 T-50)的制备



采用以下合成路线:



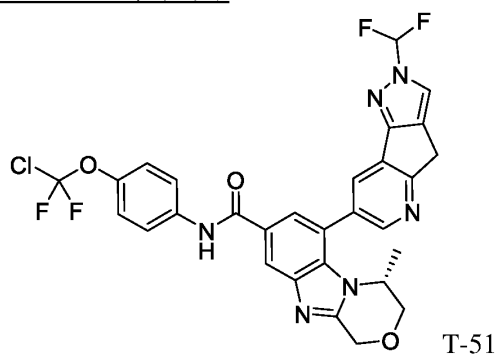
### 步骤 1 化合物(R)-2-氯-5-(3-氟吡咯烷-1-基)嘧啶的合成

在反应瓶中加入 2-氯-5-碘嘧啶 (1.0 g, 4.2 mmol)、(R)-3-氟吡咯烷盐酸盐 (1.05 g, 8.4 mmol)、XPhos Pd G2 (160 mg, 0.21 mmol)、碳酸钠 (1.1 g, 10.5 mmol) 和 1,4-二氧六环 (10 mL), 氮气鼓泡 3 分钟, 加热至 90°C 搅拌反应 5 小时, TLC 监测反应完毕, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 464 mg 黄色油状液体, 收率 51%。LC-MS (APCI):  $m/z=202.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

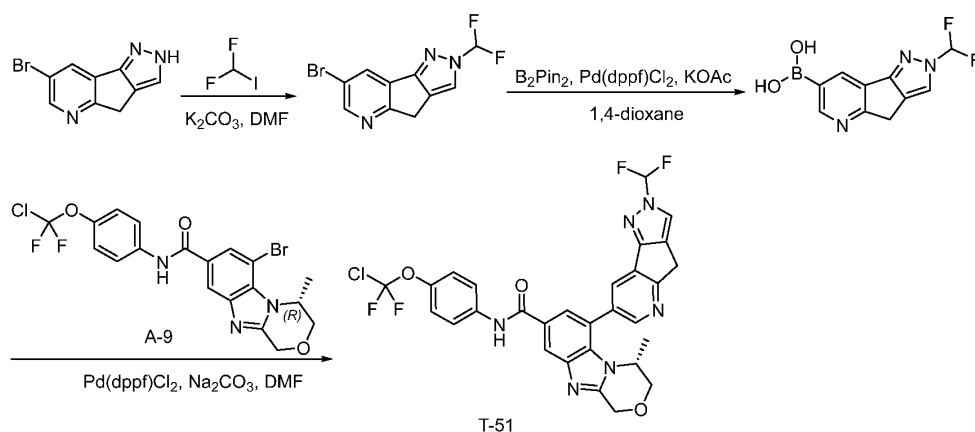
### 步骤 2 化合物 T-50 的合成

根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-1 和(R)-2-氯-5-(3-氟吡咯烷-1-基)嘧啶为原料, 制备得到实施例 50, 收率 17%, LC-MS (APCI):  $m/z=706.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.27-5.15 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.91-3.74 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.11-1.99 (m, 4H)。

**实施例 51 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(二氟甲基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-51) 的制备**

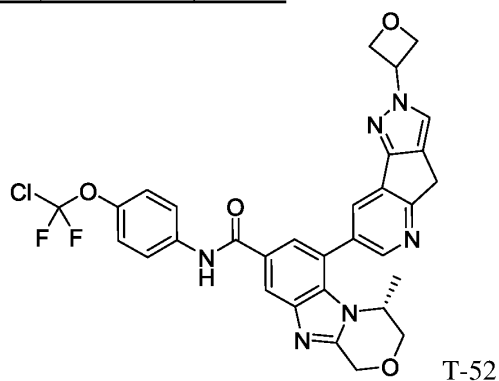


采用以下合成路线:



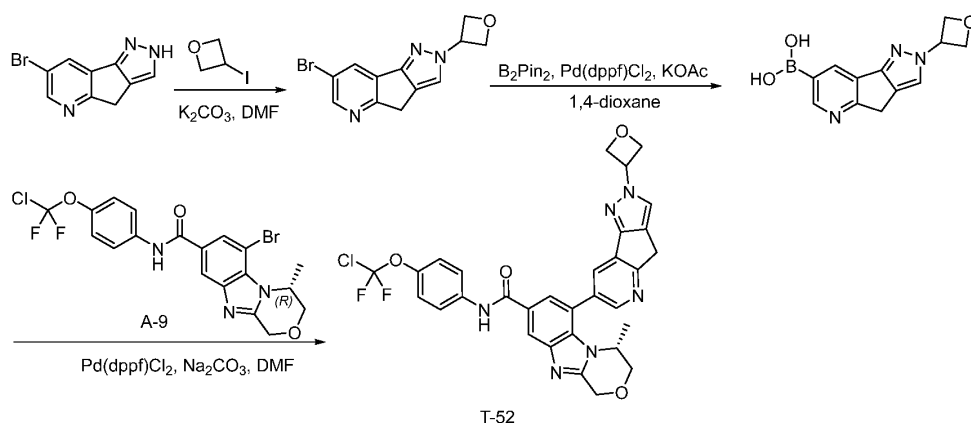
根据实施例 16 所述方法, 以 7-溴-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶、二氟碘甲烷和中间体化合物 A-9 为原料, 制备得到实施例 51, 总收率 12%, LC-MS (APCI):  $m/z=612.4 (M+1)^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.95-3.71 (m, 2H), 1.65 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10 实施例 52 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(氧杂环丁-3-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-52) 的制备



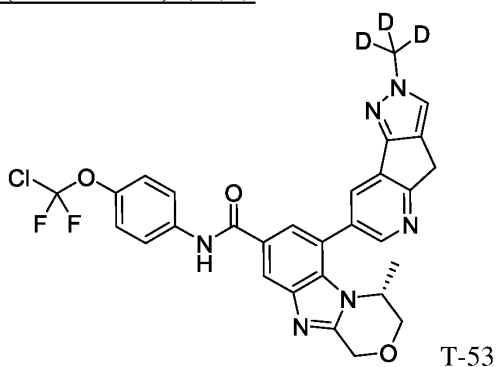
采用以下合成路线:



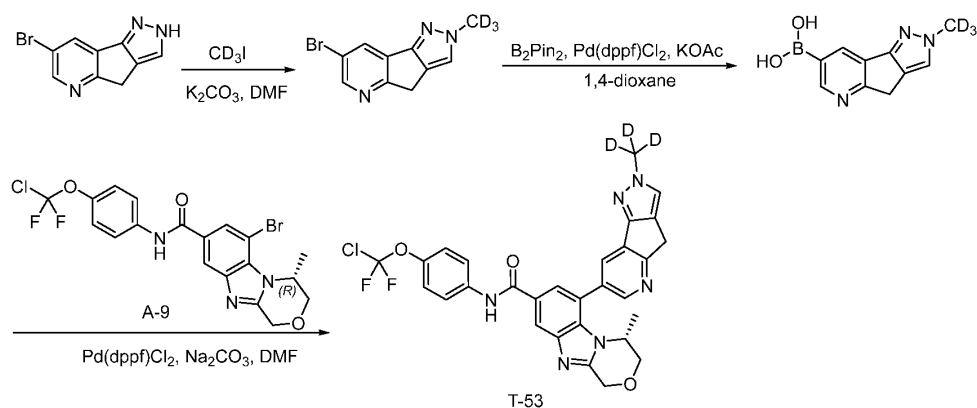


根据实施例 16 所述方法, 以 7-溴-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶、3-碘氧杂环丁烷和中间体化合物 A-9 为原料, 制备得到实施例 52, 总收率 32%, LC-MS (APCI):  $m/z=619.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.24 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.38-4.26 (m, 4H), 4.14 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 1.68 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10 实施例 53 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(甲基-*d*<sub>3</sub>)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-53)的制备

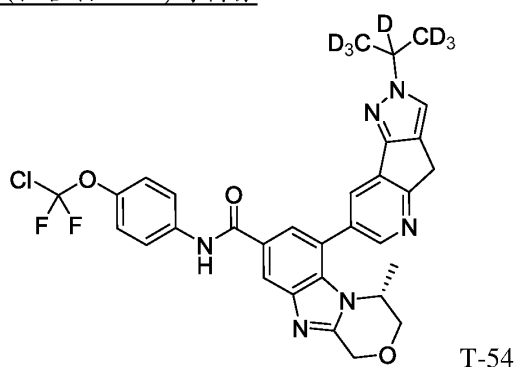


采用以下合成路线:

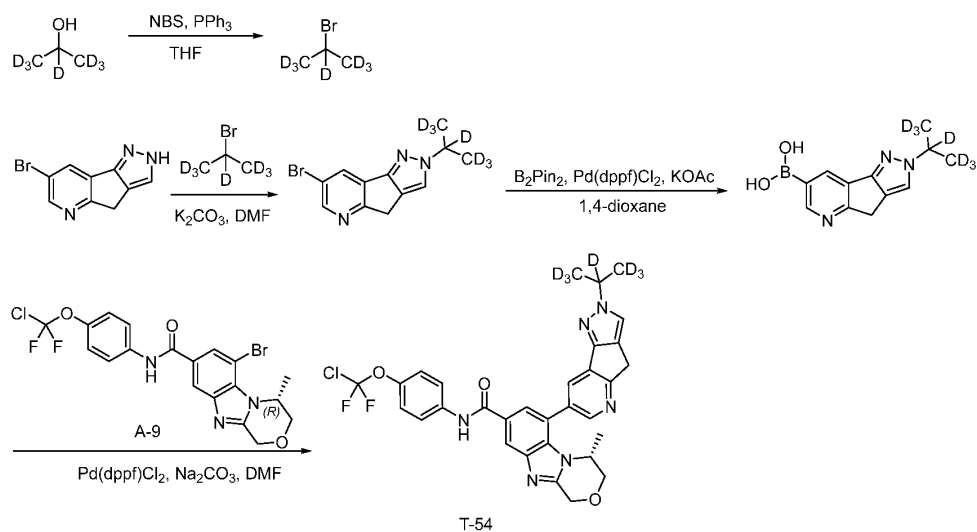


根据实施例 16 所述方法, 以 7-溴-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶、  
氘代碘甲烷和中间体化合物 A-9 为原料, 制备得到实施例 53, 总收率 27%, LC-MS (APCI):  
m/z=580.2 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H),  
8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz,  
1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.65  
(d, J = 8.6 Hz, 3H)。

10 实施例 54 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(丙-2-基-*d*<sub>7</sub>)-2,4-二氢吡唑并  
[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲  
酰胺 (化合物 T-54) 的制备



采用以下合成路线:



#### 步骤 1 化合物 2-溴丙烷-1,1,1,2,3,3,3- $d_7$ 的合成

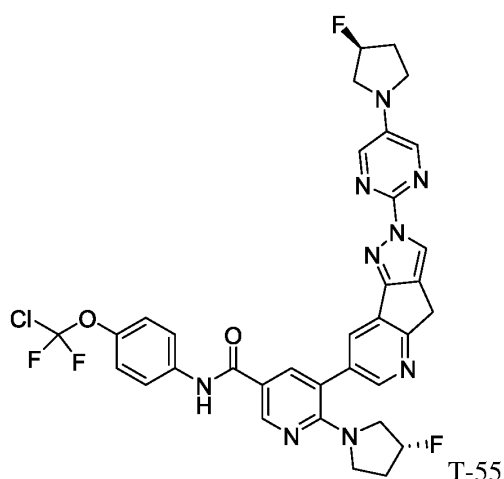
将氘代异丙醇（2.0 g，29.8 mmol）和三苯基膦（9.4 g，35.8 mmol）溶于 20 mL 无水四氢呋喃中，氮气保护下降温至 0℃，缓慢滴加 NBS（5.8 g，32.8 mmol）的二氯甲烷（10 mL）溶液，加毕，氮气保护下室温搅拌反应过夜，TLC 监测反应完毕。加入水淬灭反应，用二氯甲烷萃取 3-4 次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，浓缩后经硅胶柱层析纯化得到目标产物 1.96 g，收率 51%。

#### 步骤 2 化合物 T-54 的合成

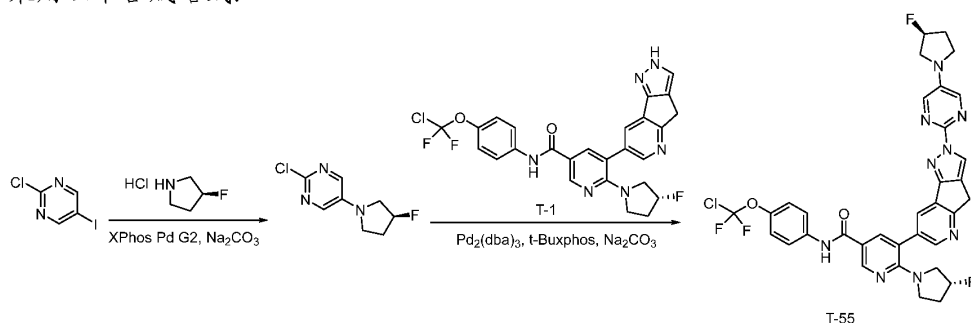
根据实施例 16 所述方法，以 7-溴-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶、2-溴丙烷-1,1,1,2,3,3,3- $d_7$  和中间体化合物 A-9 为原料，制备得到实施例 54，总收率 23%，LC-MS (APCI):  $m/z=612.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

15

**实施例 55** N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(5-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺 (化合物 T-55) 的制备



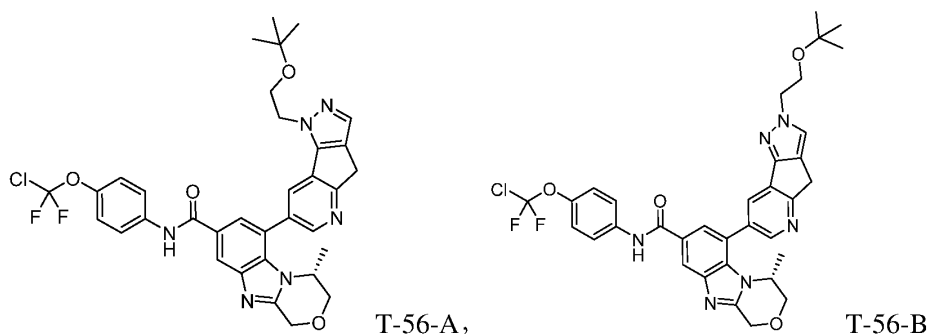
采用以下合成路线:



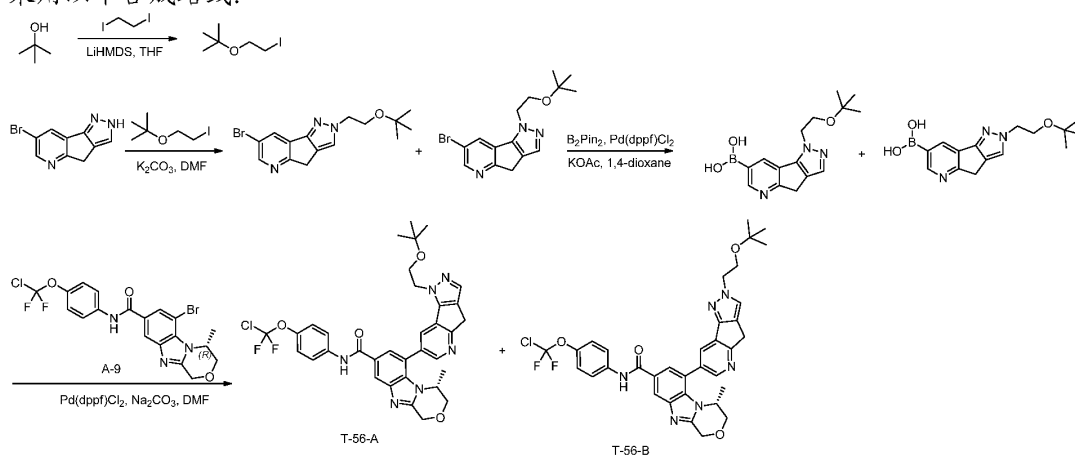
根据实施例 50 所述方法, 以 2-氯-5-碘嘧啶和(S)-3-氟吡咯烷盐酸盐为原料, 制备得  
5 到化合物实施例 55, 收率 19%, LC-MS (APCI):  $m/z=706.4(M+1)^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.27-5.15 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.91-3.74 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.10-1.97 (m, 4H)。

10 实施例 56 (R)-6-(2-(2-(叔丁氧基)乙基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁  
嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-56-A)和

(R)-6-(1-(2-(叔丁氧基)乙基)-1,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-  
N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4] 噁  
15 嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-56-B)的制备



采用以下合成路线:



## 5 步骤1 化合物 2-(2-(2-碘乙氧基)-2-甲基丙烷)的合成

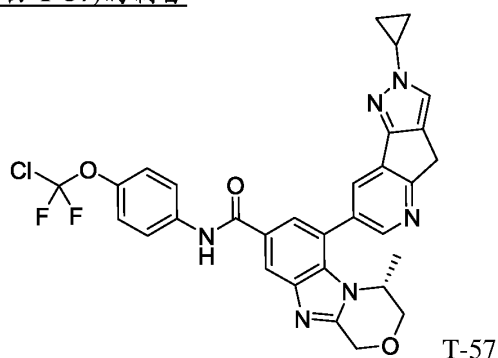
将叔丁醇 (2.0 g, 27.0 mmol) 和 1,2-二碘乙烷 (8.4 g, 29.7 mmol) 溶于 20 mL 无水四氢呋喃中, 氮气保护下降温至 0°C, 缓慢滴加 LiHMDS (41 mL, 40.5 mmol), 加毕, 氮气保护下室温搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。加入水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到目标产物 4.2 g, 收率 69%。

## 步骤2 化合物 T-56-A 和 T-56-B 的合成

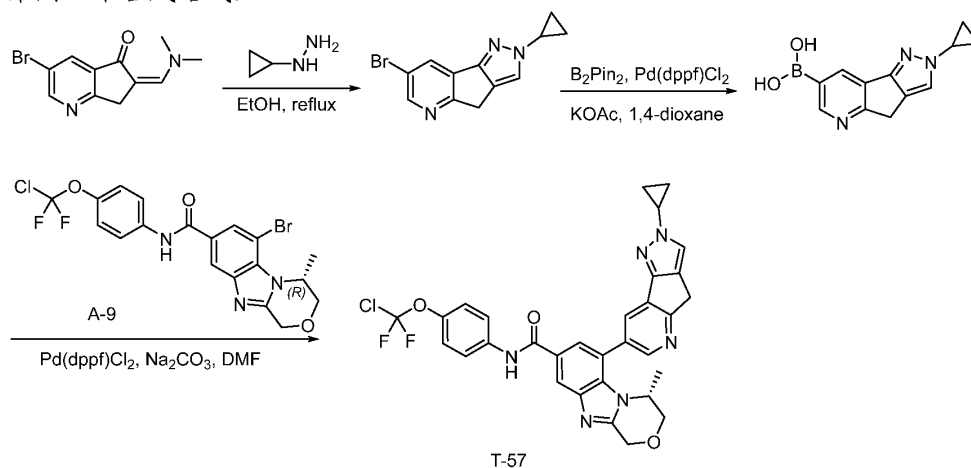
根据实施例 16 所述方法, 以 7-溴-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶、2-(2-(2-碘乙氧基)-2-甲基丙烷)和中间体化合物 A-9 为原料, 制备得到化合物 T-56-A 和 T-56-B, 总收率分别为 14%和 11%, 其中 T-56-A 的 LC-MS (APCI):  $m/z=663.7 (M+1)^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.33 (t,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 3.62 ( $J = 4.4$  Hz, 2H), 1.65 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H), 1.12 (s, 9H)。

T-56-B 的 LC-MS (APCI):  $m/z=663.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.32 (t,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 3.62 ( $J = 4.4$  Hz, 2H), 1.68 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H), 1.13 (s, 9H).

实施例 57 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-环丙基-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺  
(化合物 T-57)的制备



采用以下合成路线:



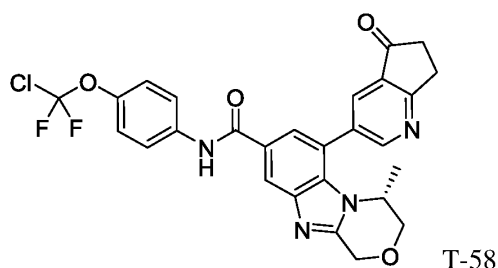
步骤 1 化合物 7-溴-2-环丙基-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶的合成  
将(Z)-3-溴-6-((二甲氨基)亚甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-酮 (1.0 g, 3.76 mmol) 和环丙基肼 (406 mg, 5.64 mmol) 溶于乙醇 (15 mL) 中, 氮气保护下加热至回流搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析纯化后得到淡黄色固体 558 mg, 收率 54%。LC-MS (APCI):  $m/z=276.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

步骤 2 化合物 T-57 的合成

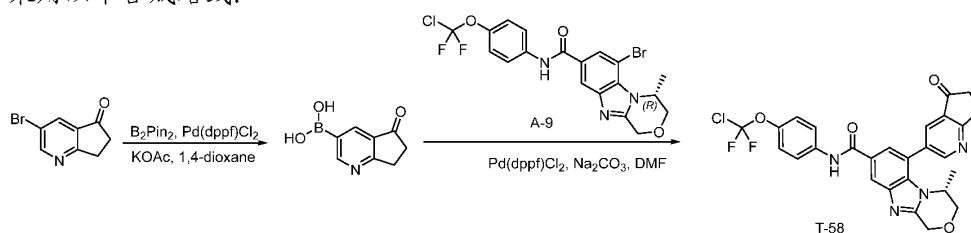
根据实施例 16 所述方法,以 7-溴-2-环丙基-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶和中间体化合物 A-9 为原料,制备得到实施例 57,总收率 36%,LC-MS (APCI):  $m/z=603.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 2.39-2.16 (m, 4H), 1.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

实施例 58 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(5-氧代-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-58) 的制

10 备



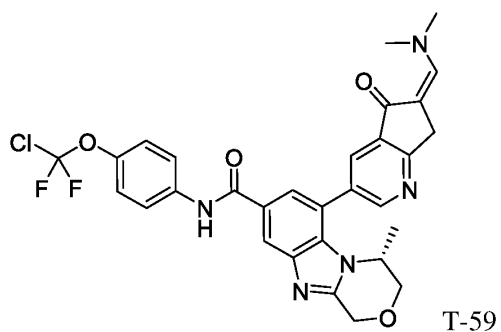
采用以下合成路线:



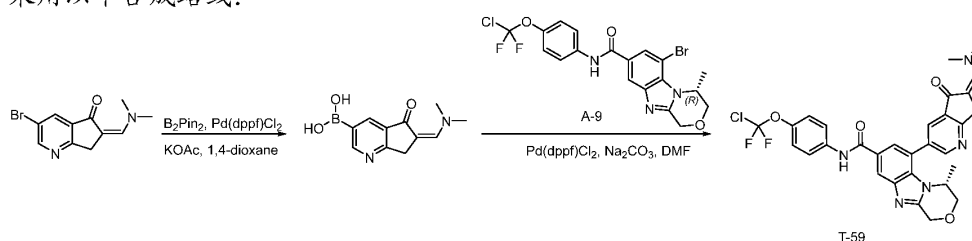
根据实施例 16 所述方法,以 3-溴-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-酮和中间体化合物 A-9 为原料,制备得到实施例 58,总收率 37%,LC-MS (APCI):  $m/z=539.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 2.65 (t,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 2.31 (t,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 1.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

20

实施例 59 (R,Z)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(6-((二甲氨基)亚甲基)-5-氧代-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-3-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-59) 的制备



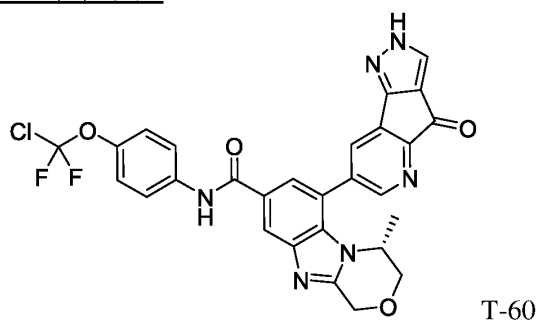
采用以下合成路线:



根据实施例 16 所述方法, 以(Z)-3-溴-6-((二甲氨基)亚甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-酮和中间体化合物 A-9 为原料, 制备得到实施例 59, 总收率 19%, LC-MS (APCI):  $m/z=594.8$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 3.37 (s, 6H), 2.33 (s, 2H), 1.61 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10

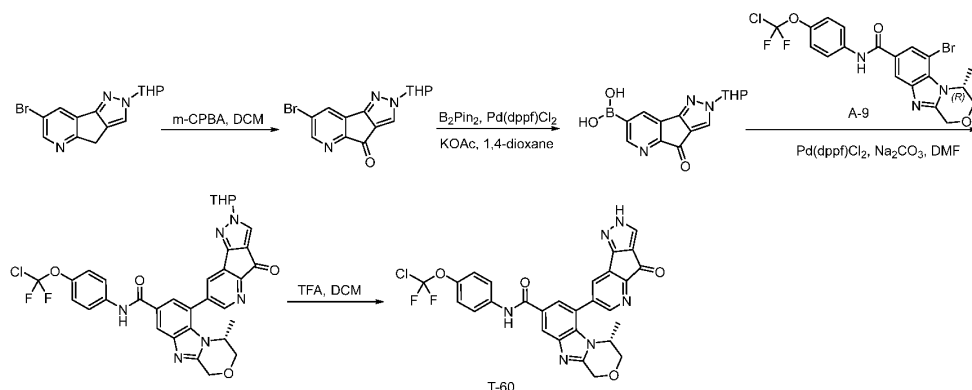
实施例 60 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(4-氧代-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-60)的制备



15

采用以下合成路线:





步骤 1 化合物 7-溴-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-4(2H)-酮的合成

将 7-溴-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶(1.0 g, 3.1 mmol) 溶于 20 mL 无水二氯甲烷中, 氮气保护下分批加入间氯过氧苯甲酸(1.1 g, 6.2 mmol), 加毕, 室温搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。加入饱和亚硫酸钠水溶液淬灭反应, 用二氯甲烷萃取 2-3 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 671 mg 淡黄色固体, 收率 65%。LC-MS (APCI):  $m/z=334.1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 2 化合物(4-氧代-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)硼酸的合成

将 7-溴-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-4(2H)-酮(1.03 g, 3.1 mmol)、联硼酸频哪醇酯(2.4 g, 9.3 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(117 mg, 0.16 mmol)和乙酸钾(0.6 g, 6.2 mmol)溶于 10 mL 无水 1,4-二氧六环中, 微波加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 监测反应完毕。反应液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 389 mg 产物, 收率 42%。LC-MS (APCI):  $m/z=300.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 3 化合物(4R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(4-氧代-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺的合成

向反应瓶中加入中间体化合物 A-9(189 mg, 0.39 mmol)、(4-氧代-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)硼酸(176 mg, 0.588 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(32 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠(125 mg, 1.18 mmol)和无水 DMF(5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 90°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕后浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 93 mg 产物, 收率 36%。LC-MS (APCI):  $m/z=662.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

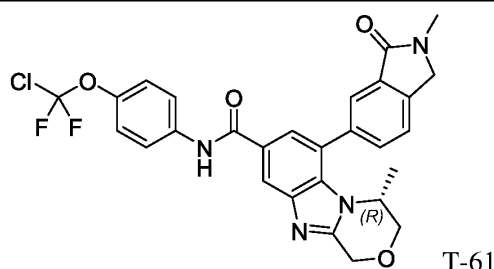
步骤 4 化合物 T-60 的合成

将(4R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(4-氧代-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢

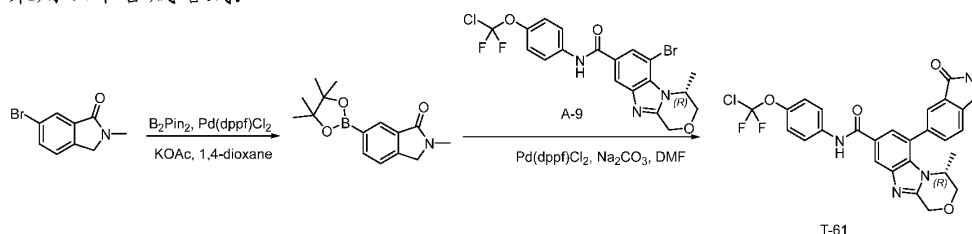
吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (93 mg, 0.14 mmol) 溶于 5 mL 无水二氯甲烷中, 加入 0.5 mL 三氟乙酸, 室温下搅拌反应 2-3 小时, TLC 监测反应完毕。加入二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 2-3 次, 有机相浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 41 mg 淡黄色固体, 收率 51%。

- 5 LC-MS (APCI):  $m/z=577.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.63 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10 实施例 61 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-甲基-3-氧代异吲哚啉-5-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-61) 的制备

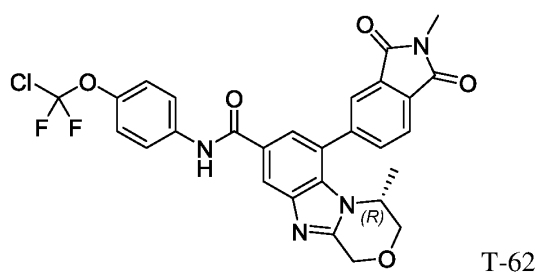


采用以下合成路线:

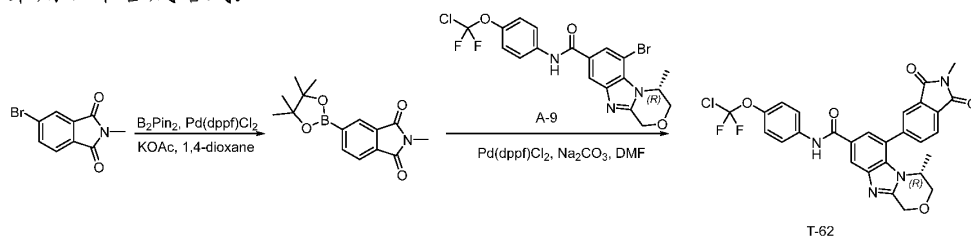


- 15 根据实施例 16 所述方法, 以 N-甲基-6-溴异吲哚啉-1-酮和中间体化合物 A-9 为原料, 经 2 步反应制备得到化合物 T-61, 总收率 42%, LC-MS (APCI):  $m/z=553.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.64 (d,  $J =$
- 20 8.6 Hz, 3H)。

实施例 62 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-甲基-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-62) 的制备

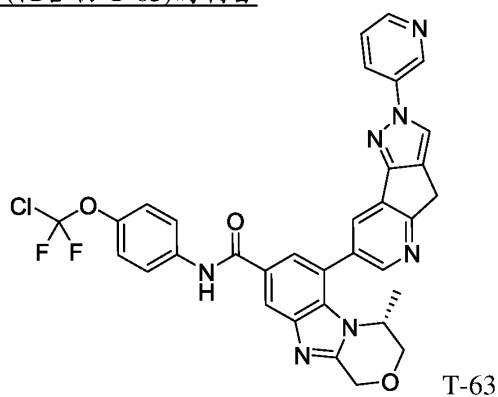


采用以下合成路线:

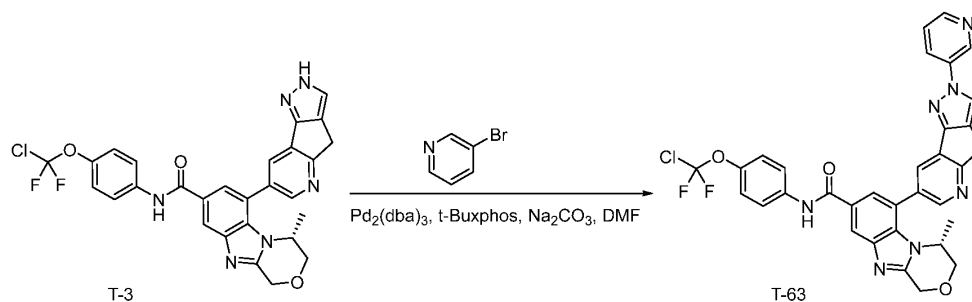


- 根据实施例 16 所述方法, 以 4-溴-N-甲基酞亚胺和中间体化合物 A-9 为原料, 经 2 步反应制备得到化合物 T-62, 总收率 27%, LC-MS (APCI):  $m/z=567.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.63 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

# 10 实施例 63 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(吡啶-3-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]吡啶并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-63)的制备



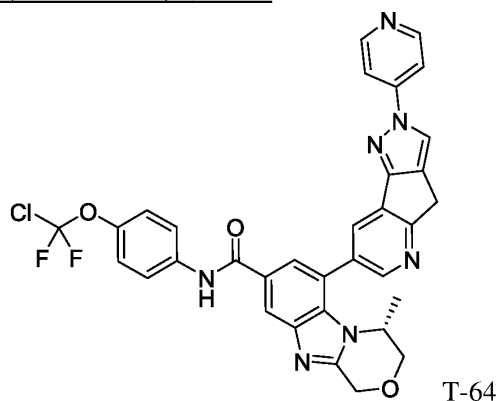
采用以下合成路线:



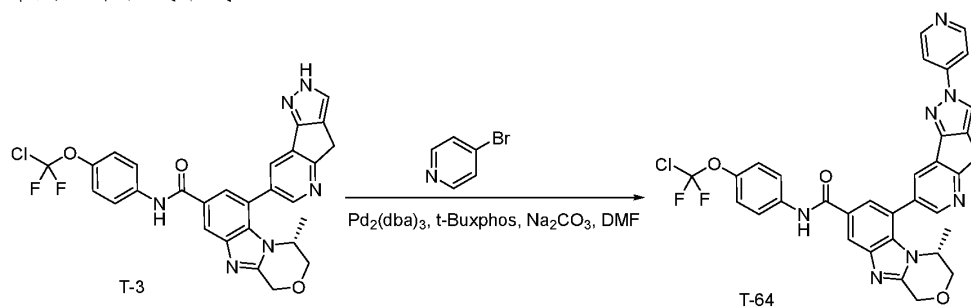
根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 3-溴吡啶为原料, 制备得到化合物 T-63, 收率 34%, LC-MS (APCI):  $m/z=640.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.57-7.39 (m, 3H), 7.34 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H).

**实施例 64 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(吡啶-4-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲**

#### 10 酰胺 (化合物 T-64) 的制备



采用以下合成路线:

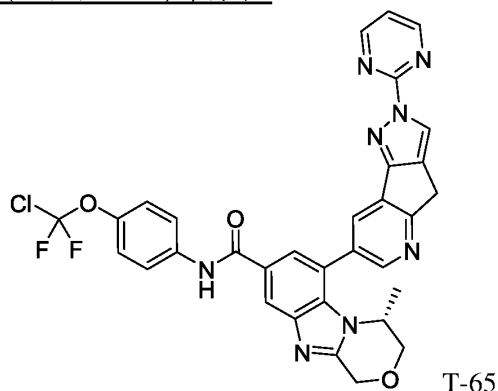


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 4-溴吡啶为原料, 制备得到化合物 T-64, 收率 47%, LC-MS (APCI):  $m/z=640.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.22 (s,

1H), 8.91 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.64 (d, J = 8.6 Hz, 3H)。

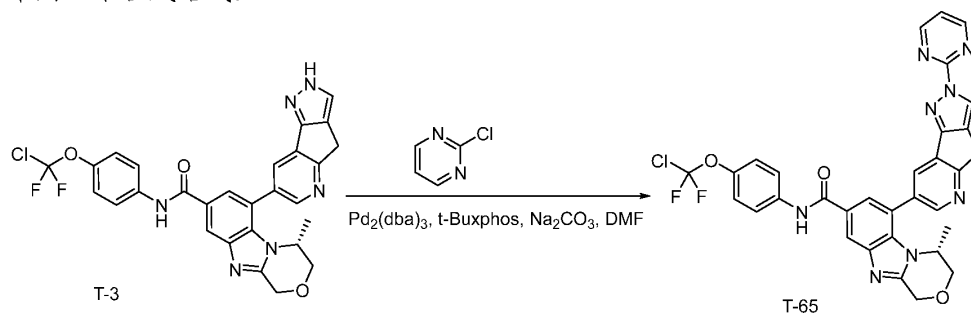
5

实施例 65 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-65)的制备



10

采用以下合成路线:

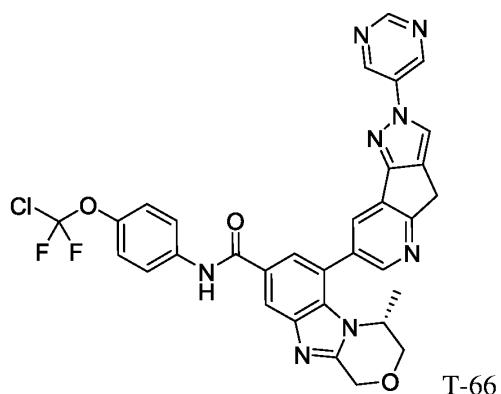


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-氯嘧啶为原料, 制备得到实施例 65, 收率 52%, LC-MS (APCI): m/z=641.2 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.63 (d, J = 8.6 Hz, 3H)。

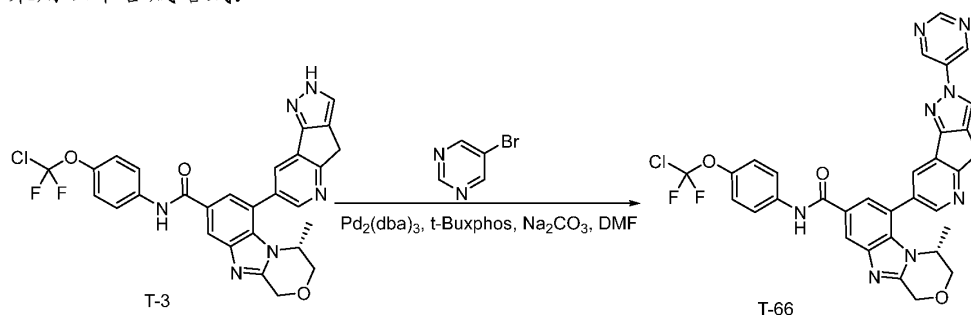
15

实施例 66 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(嘧啶-5-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-66)的制备

20

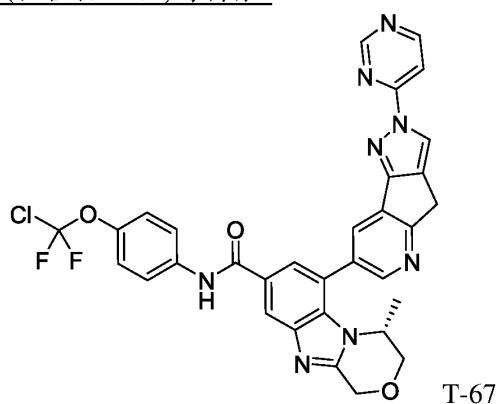


采用以下合成路线:

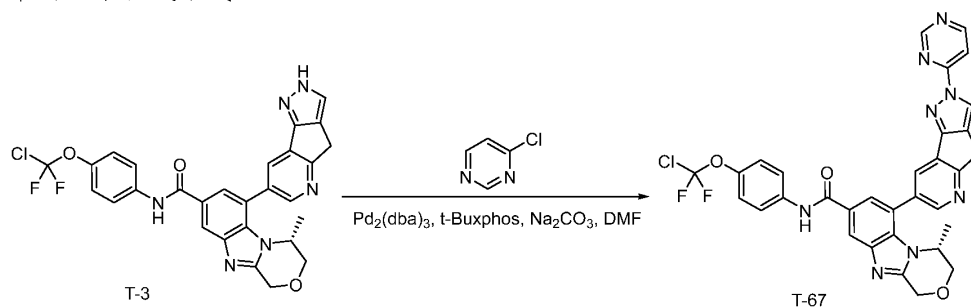


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 5-溴嘧啶为原料, 制备得到实施例 66, 收率 36%, LC-MS (APCI):  $m/z=641.3 (M+1)^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.95-3.70 (m, 2H), 1.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10 实施例 67 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(嘧啶-4-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-67)的制备

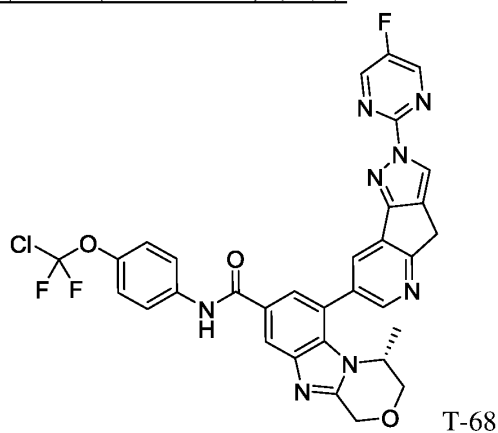


采用以下合成路线:

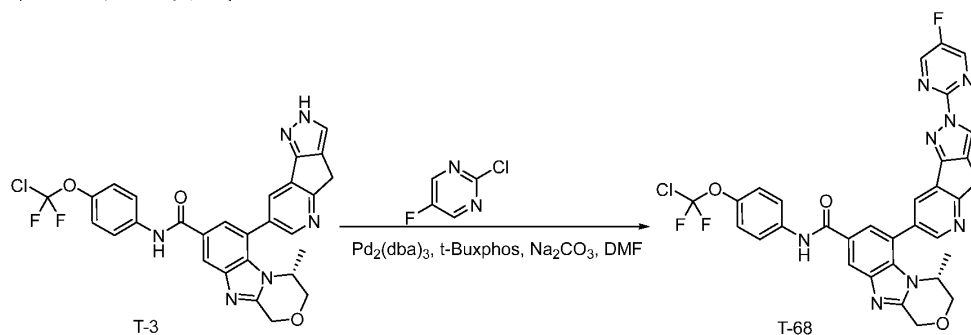


根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-3 和 4-氯嘧啶为原料,制备得到实施例 67,收率 48%, LC-MS (APCI):  $m/z=641.8$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H).

10 实施例 68 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(5-氟嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-68) 的制备



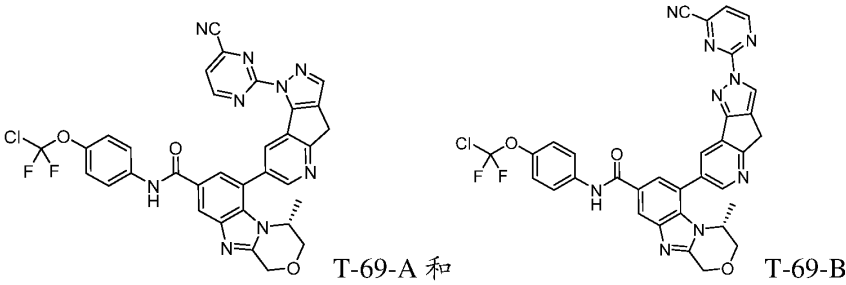
采用以下合成路线:



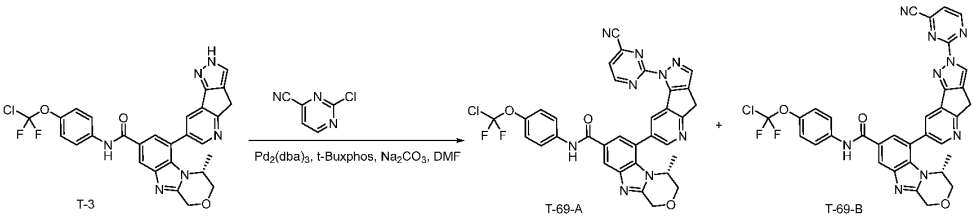
根据实施例 4 所述方法，以化合物 T-3 和 2-氯-5-氟嘧啶为原料，制备得到实施例 68，收率 53%，LC-MS (APCI):  $m/z=659.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H)。

**实施例 69 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(1-(4-氟基嘧啶-2-基)-1,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-69-A)和**

**10 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(4-氟基嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-69-B)的制备**



采用以下合成路线：



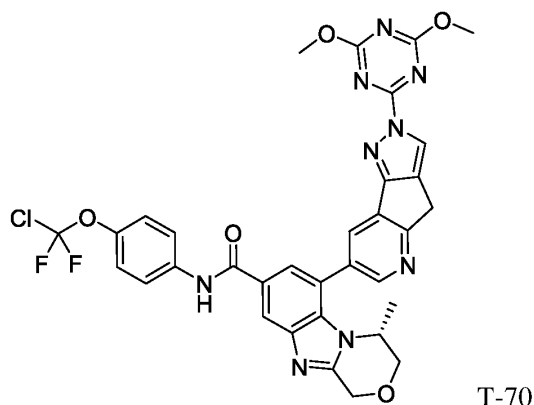
根据实施例 4 所述方法，以化合物 T-3 和 2-氯-4-氟嘧啶为原料，制备得到化合物 T-69-A 和 T-69-B，收率分别为 16%和 28%，化合物 T-69-A: LC-MS (APCI):  $m/z=666.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H)。

化合物 T-69-B: LC-MS (APCI):  $m/z=666.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H),

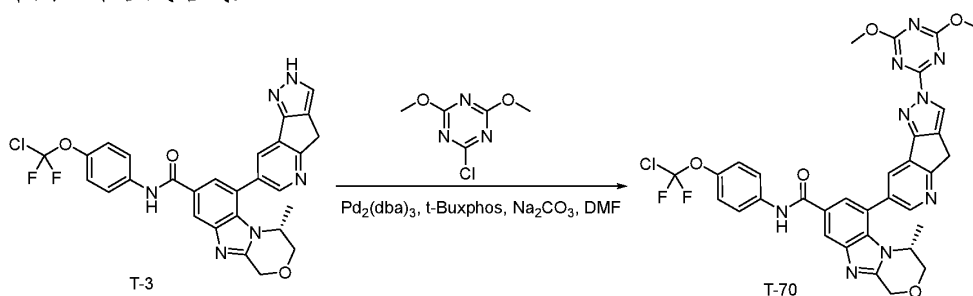


7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.74 (m, 2H), 1.63 (d, J = 8.6 Hz, 3H)。

5 实施例 70 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-70)的制备



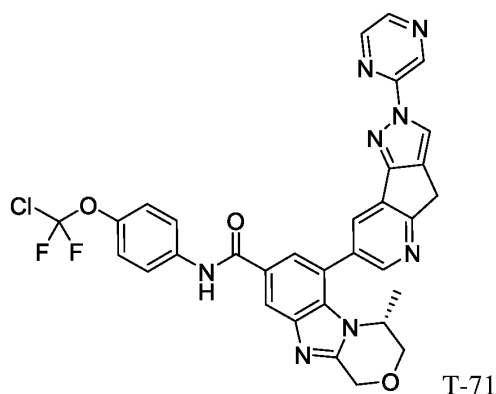
采用以下合成路线:



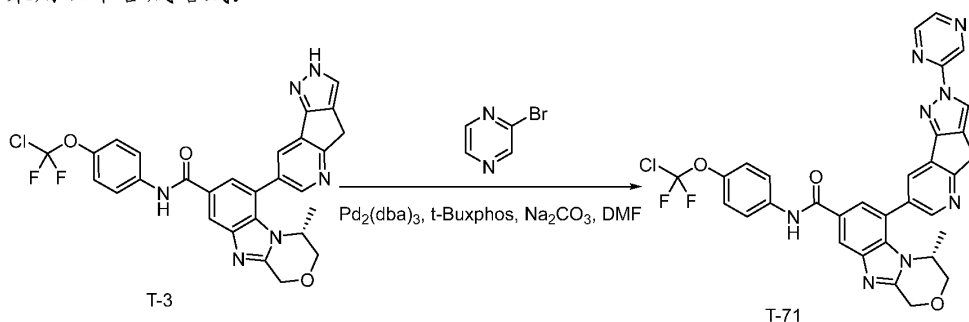
10 根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-3 和 2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪为原料,制备得到实施例 70,收率 10%。LC-MS (APCI):  $m/z=702.6(\text{M}+1)^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.20 (s, 6H), 3.90 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.61 (d, J = 8.6 Hz, 3H)。

15

实施例 71 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(吡嗪-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-71)的制备

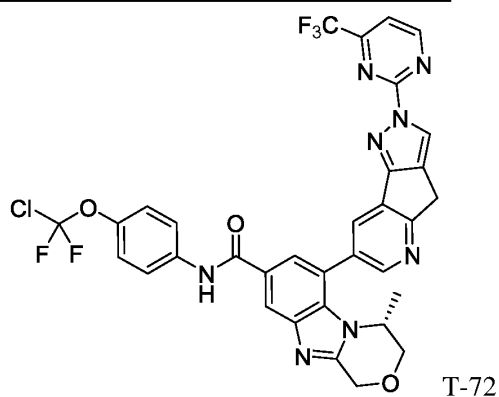


采用以下合成路线:

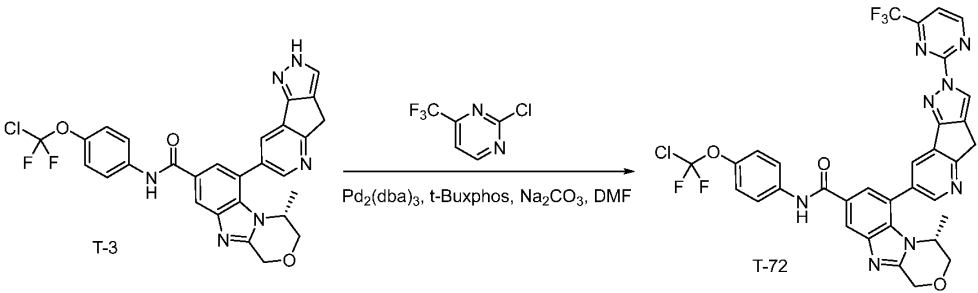


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-溴吡嗪为原料, 制备得到实施例 71, 收率 18%。LC-MS (APCI):  $m/z=641.5(\text{M}+1)^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10 实施例 72 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-72) 的制备

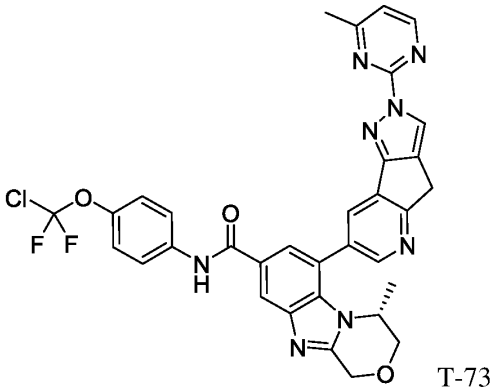


采用以下合成路线:

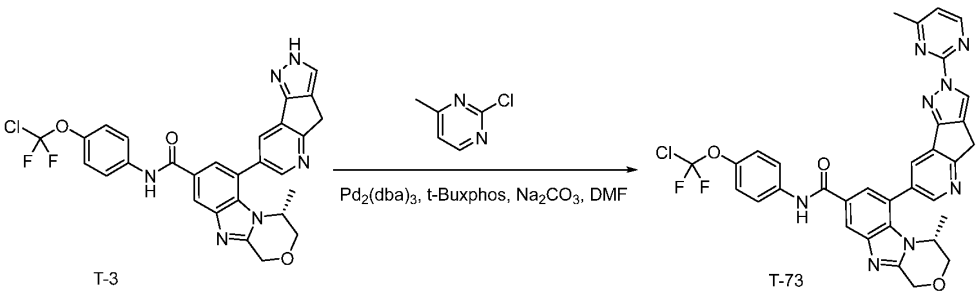


根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-3 和 2-氯-4-三氟甲基嘧啶为原料,制备得到实  
施例 72, 收率 38%。 LC-MS (APCI):  $m/z=709.1(\text{M}+1)^+$ 。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$   
10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.23  
(d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H),  
7.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.96-3.71 (m, 2H), 1.62 (d,  $J =$   
8.6 Hz, 3H)。

10 实施例 73 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(4-甲基嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡  
唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-  
8-甲酰胺 (化合物 T-73)的制备



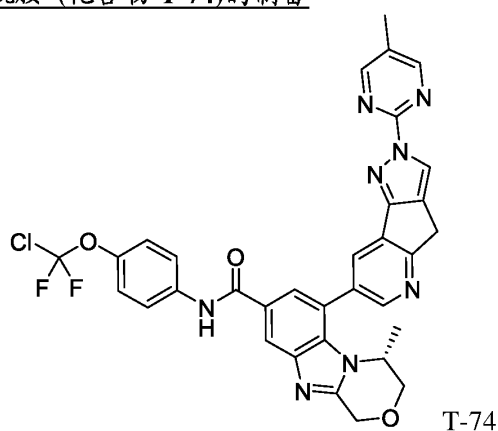
采用以下合成路线:



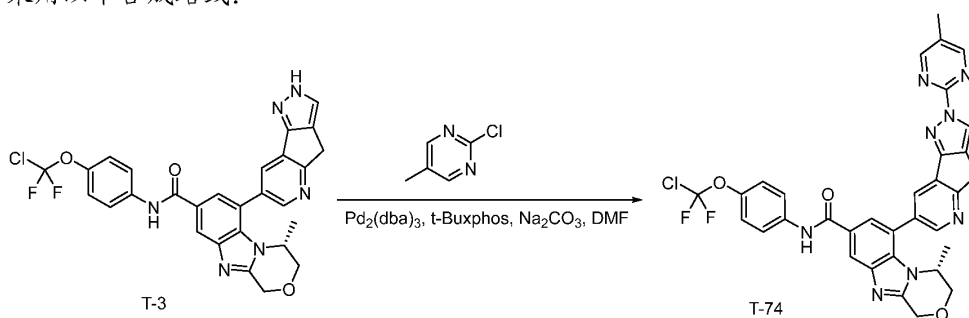
15 根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-3 和 2-氯-4-甲基嘧啶为原料,制备得到实施例

73, 收率 58%。LC-MS (APCI):  $m/z=655.6(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 8.36 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.64 (d,  $J=8.6$  Hz, 3H)。

**实施例 74 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(5-甲基嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-74) 的制备**

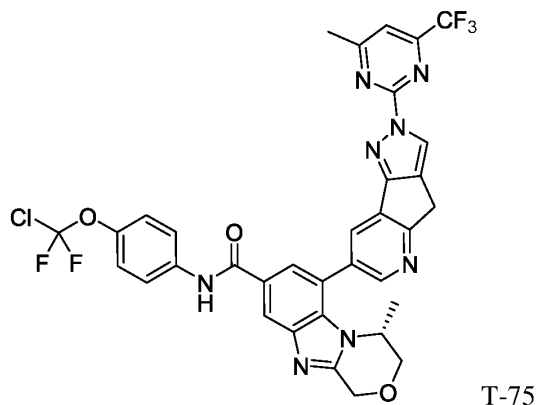


采用以下合成路线:

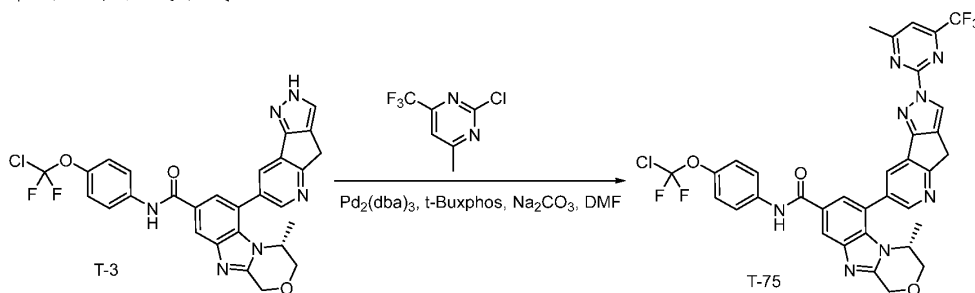


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-氯-5-甲基嘧啶为原料, 制备得到实施例 74, 收率 28%。LC-MS (APCI):  $m/z=655.7(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.24 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.63 (d,  $J=8.6$  Hz, 3H)。

实施例 75 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-75)的制备。

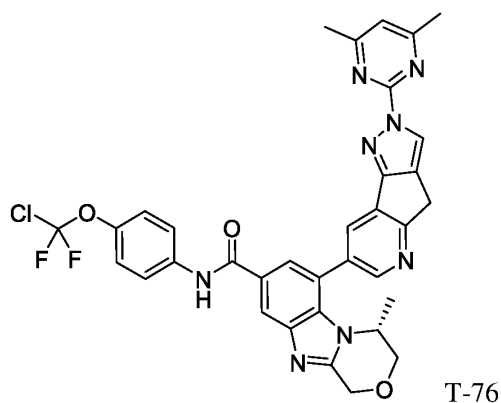


5 采用以下合成路线:

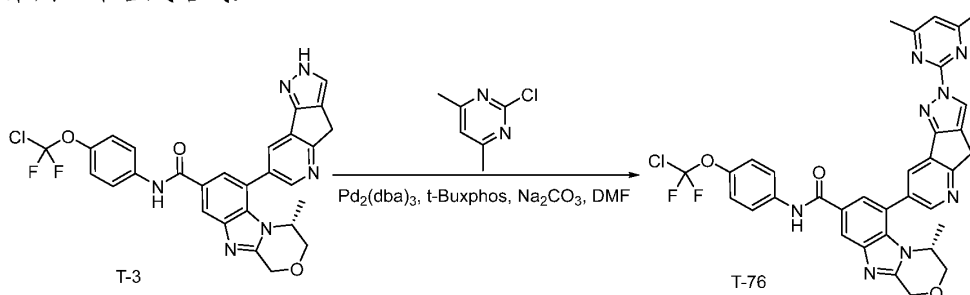


根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-3 和 2-氯-4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶为原料,制备得到实施例 75,收率 24%。LC-MS (APCI):  $m/z=723.6(\text{M}+1)^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.65 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.70 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.66 (d,  $J=8.6$  Hz, 3H)。

15 实施例 76 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-76)的制备

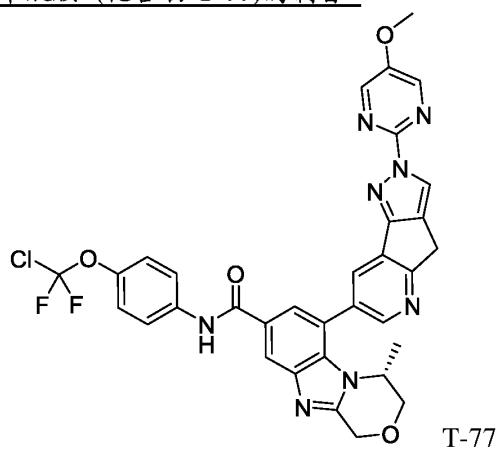


采用以下合成路线:

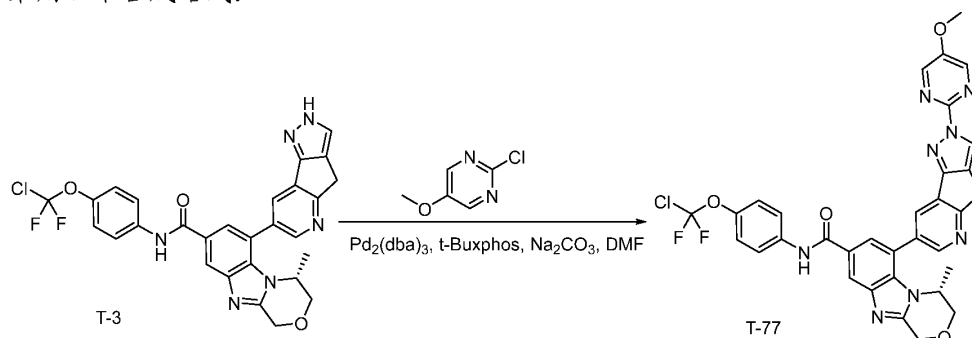


- 根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-氯-4,6-二甲基嘧啶为原料, 制备得到实
- 5 施例 76, 收率 35%。 LC-MS (APCI):  $m/z=669.2(M+1)^+$ 。  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.23 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 1.63 (d,  $J=8.6$  Hz, 3H)。

- 10 实施例 77 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-77) 的制备

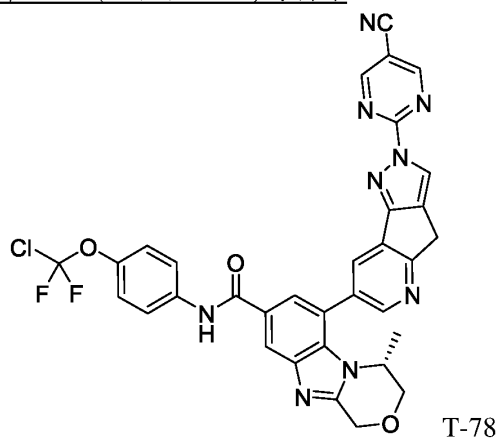


采用以下合成路线:

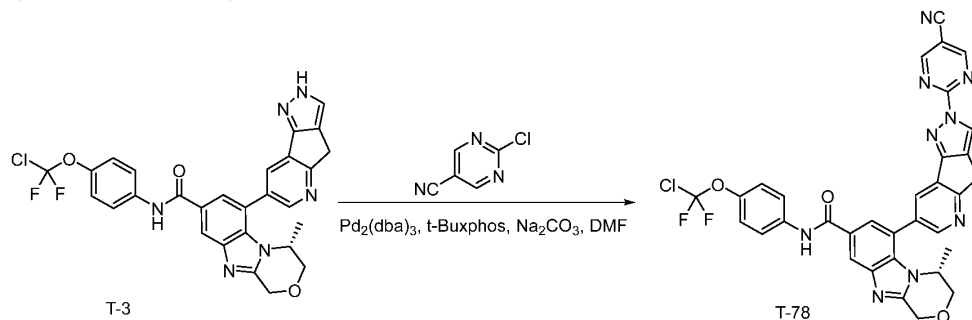


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-氯-5-甲氧基嘧啶为原料, 制备得到实施例 77, 收率 64%。LC-MS (APCI):  $m/z=671.2(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.23 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10 实施例 78 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(5-氰基嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-78) 的制备

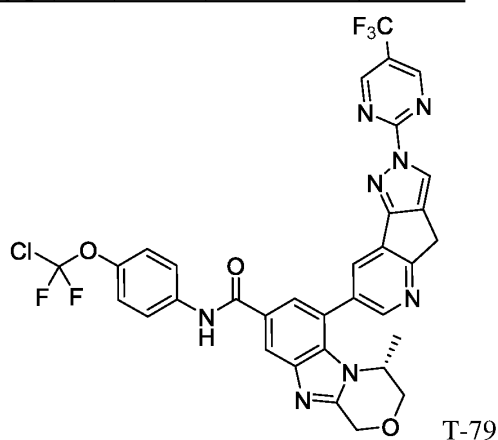


采用以下合成路线:

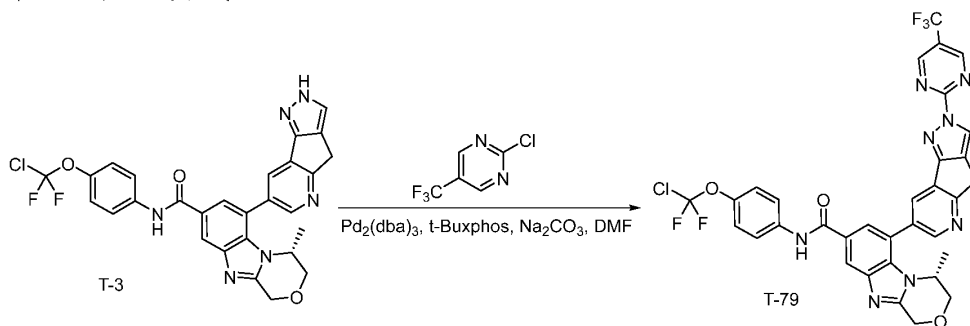


根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-3 和 2-氯-5-氟基嘧啶为原料,制备得到实施例 78,收率 21%。LC-MS (APCI):  $m/z=666.5(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.61 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.64 (d,  $J=8.6$  Hz, 3H)。

**实施例 79 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-79)的制备**



采用以下合成路线:

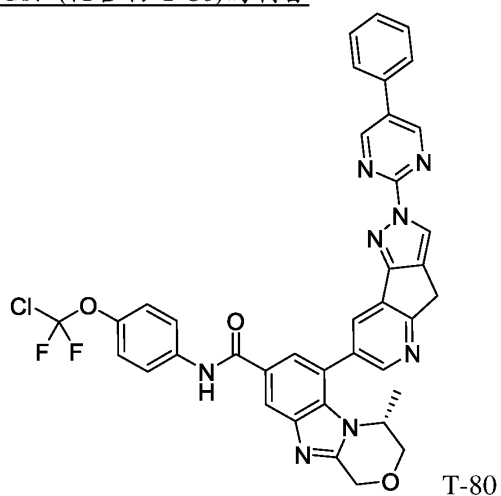


根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-3 和 2-氯-5-三氟甲基嘧啶为原料,制备得到实施例 79,收率 22%。LC-MS (APCI):  $m/z=709.5(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.63 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.62 (d,  $J=8.6$  Hz, 3H)。

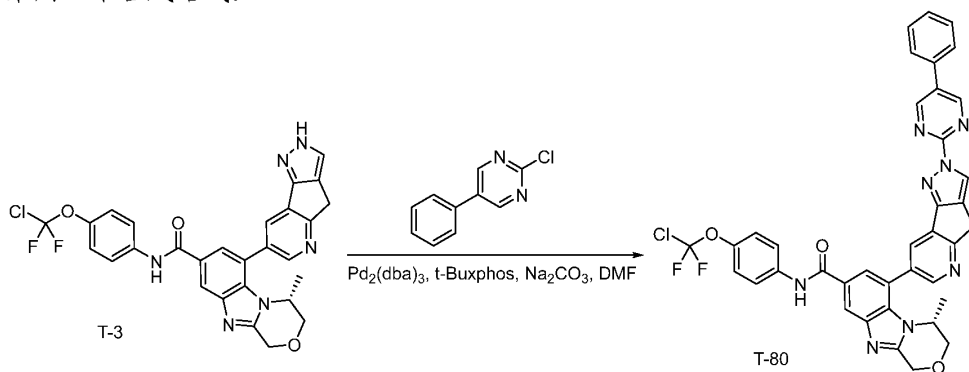
**实施例 80 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(5-苯基嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡**



唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-80)的制备



采用以下合成路线:

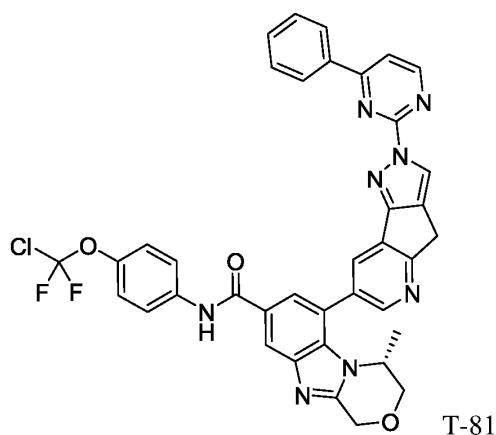


5

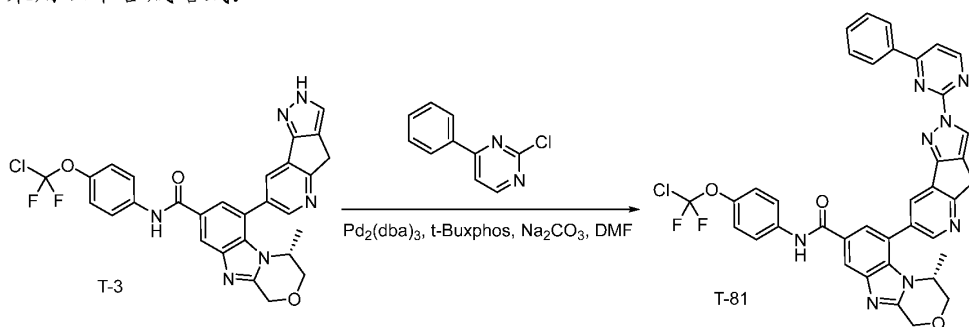
根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-3 和 2-氯-5-苯基咪唑为原料,制备得到实施例 80, 收率 20%。 LC-MS (APCI):  $m/z=717.6(\text{M}+1)^+$ 。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.65 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.08-6.55 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.64 (d,  $J=8.6$  Hz, 3H)。

10

实施例 81 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(4-苯基咪唑-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-81)的制备



采用以下合成路线:



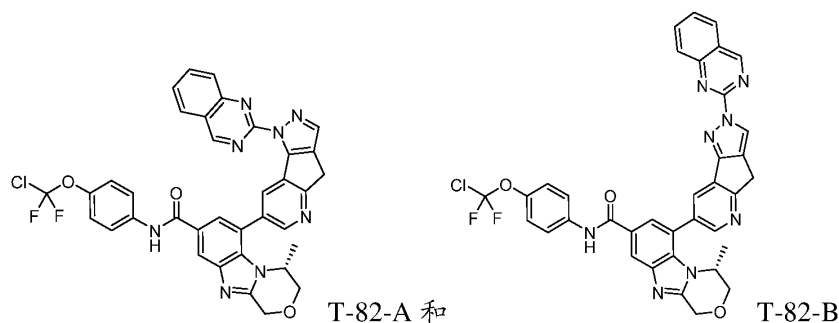
根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-氯-4-苯基嘧啶为原料, 制备得到实施例  
5 81, 收率 32%。LC-MS (APCI):  $m/z=717.2(\text{M}+1)^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.11-6.37 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10

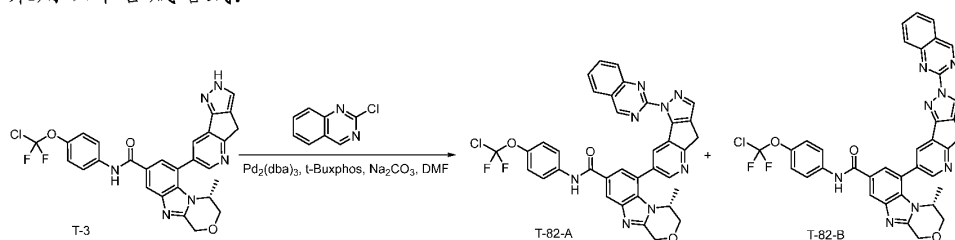
实施例 82 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(1-(喹唑啉-2-基)-1,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-82-A)和

(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(喹唑啉-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-82-B)的制备

15



采用以下合成路线:



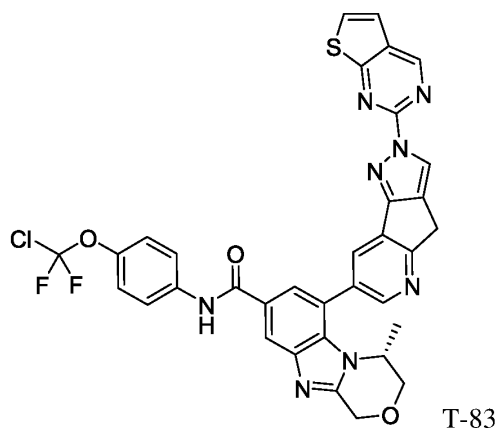
根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-氯喹啉为原料, 制备得到化合物 T-82-A 和 T-82-B, 收率分别为 8% 和 24%。化合物 T-82-A: LC-MS (APCI):  $m/z=691.2(M+1)^+$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

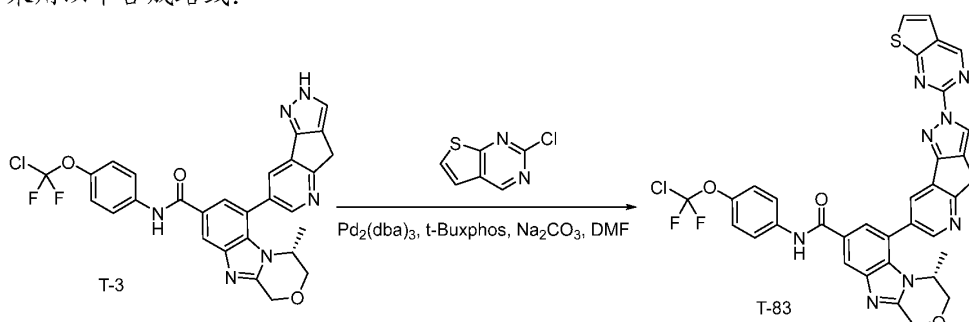
化合物 T-82-B: LC-MS (APCI):  $m/z=691.6(M+1)^+$ 。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.94-3.76 (m, 2H), 1.63 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

15

实施例 83 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-83) 的制备



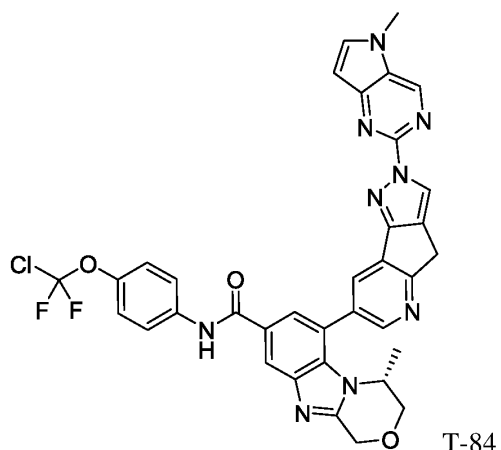
采用以下合成路线:



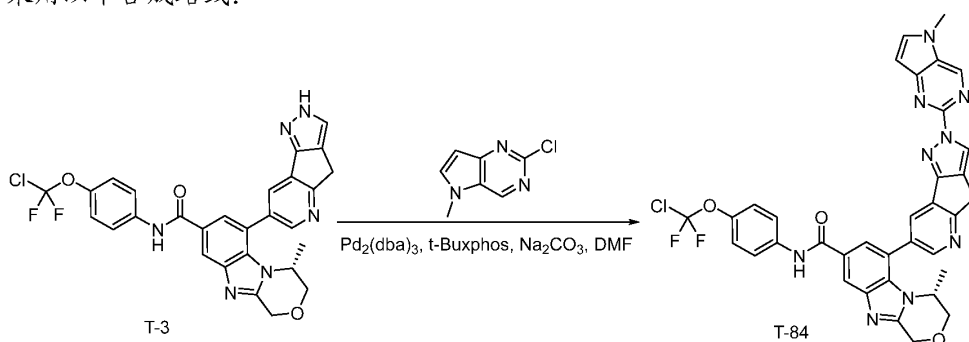
根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶为原料, 制备得到  
 5 实施例 83, 收率 33%。LC-MS (APCI):  $m/z=697.1(\text{M}+1)^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  
 $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H),  
 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.6$  Hz,  
 2H), 6.81 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 1.64  
 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10

实施例 84 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(5-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-84) 的制备



采用以下合成路线:

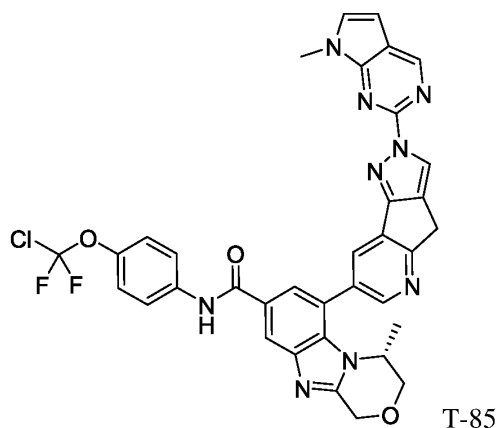


根据实施例4所述方法,以化合物 T-3 和 2-氯-5-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为原料,

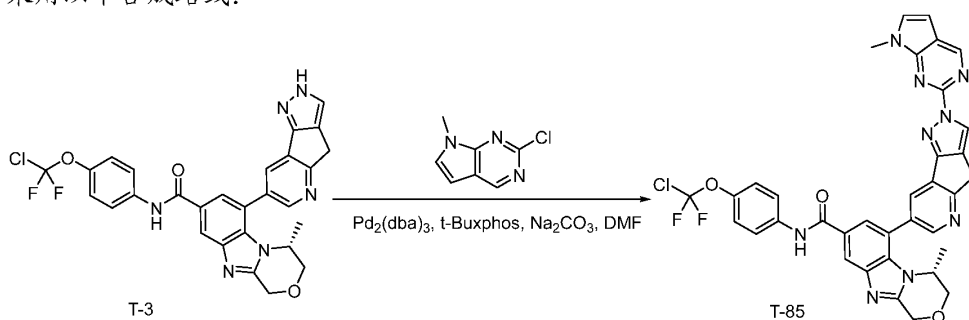
- 5 制备得到实施例 84, 收率 26%。LC-MS (APCI):  $m/z=694.1(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H)。

10

实施例 85 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-85) 的制备



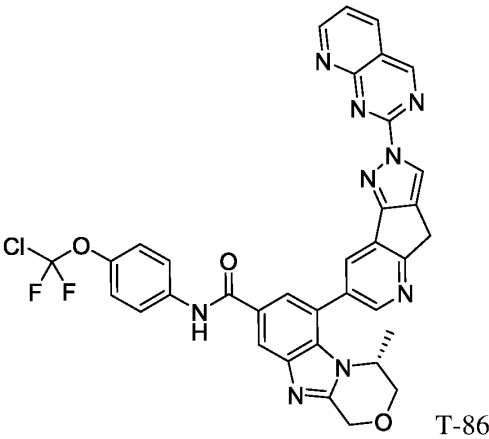
采用以下合成路线:



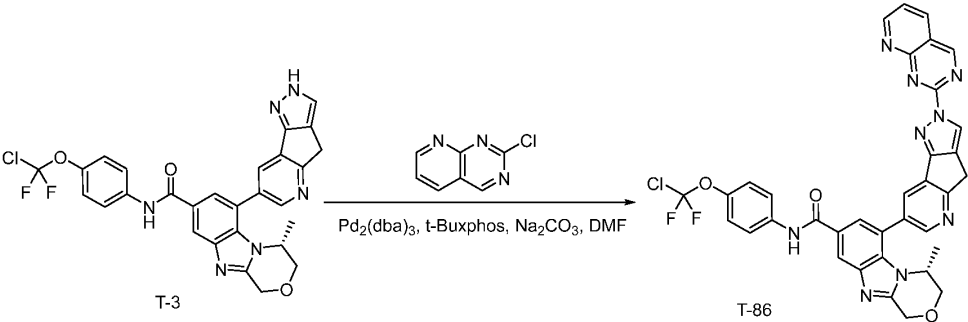
根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-3 和 2-氯-7-甲基吡咯并嘧啶为原料,制备得到  
 5 实施例 85, 收率 12%。LC-MS (APCI):  $m/z=694.2(\text{M}+1)^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  
 $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H),  
 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.6$  Hz,  
 2H), 6.81 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 3.55  
 (s, 3H), 1.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10

实施例 86 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-86)的制备



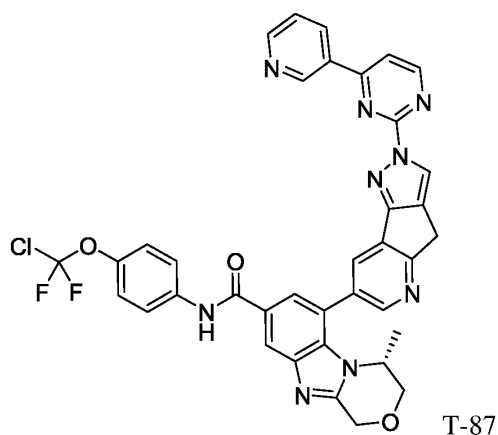
采用以下合成路线:



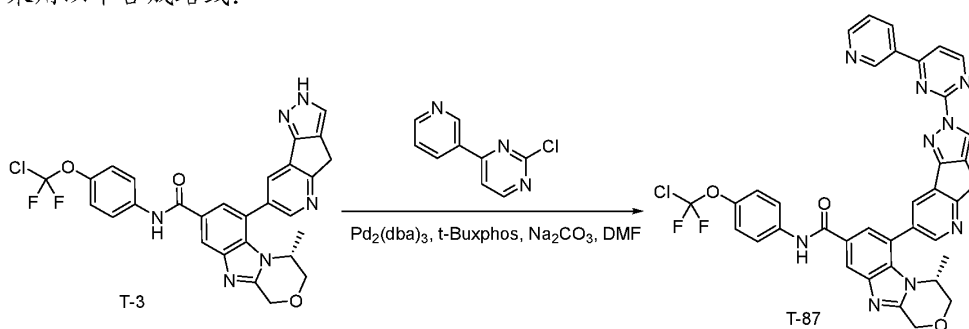
根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶为原料, 制备得到  
5 实施例 86, 收率 30%。LC-MS (APCI):  $m/z=692.6(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H),  
7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.4$  Hz,  
2H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 1.64  
(d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10

实施例 87 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2,4-  
二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-  
c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-87)的制备



采用以下合成路线:

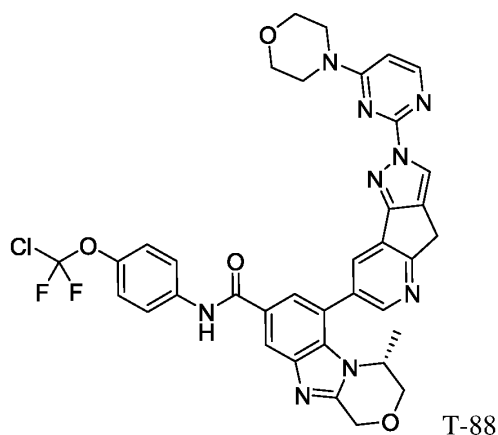


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 4-(3-吡啶基)-2-氯嘧啶为原料, 制备得到  
 5 实施例 87, 收率 61%。LC-MS (APCI):  $m/z=718.3(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29-8.23 (m, 3H), 7.66 (d,  
 $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.81  
 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 1.64 (d,  $J = 8.6$   
 Hz, 3H)。

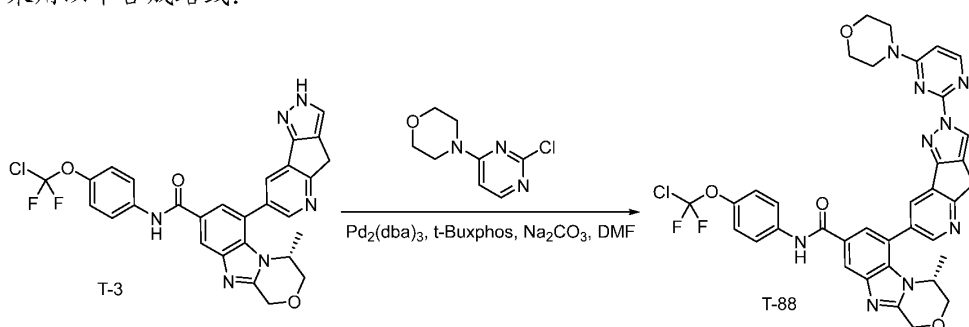
10

实施例 88 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(4-吗啉基嘧啶-2-基)-2,4-二氢  
 吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻  
 嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-88)的制备





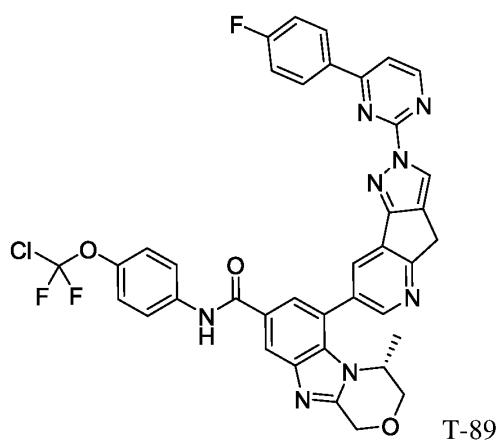
采用以下合成路线:



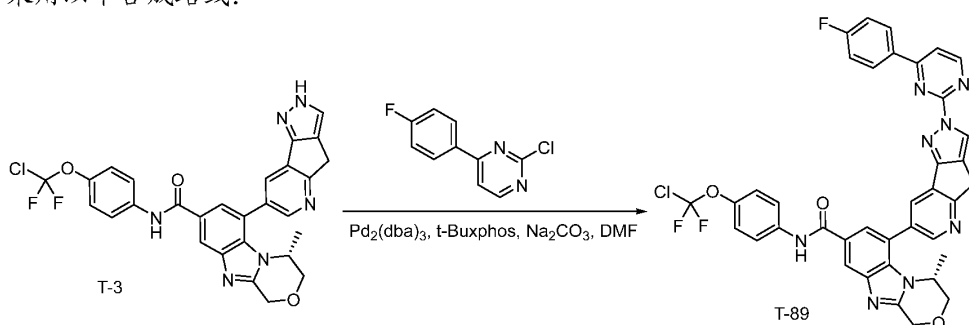
根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-氯-4-吗啉嘧啶为原料, 制备得到实施  
 5 例 88, 收率 55%。LC-MS (APCI):  $m/z=726.3(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.48 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 3.34 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4H), 1.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10

实施例 89 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(4-(4-氟苯基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-89) 的制备

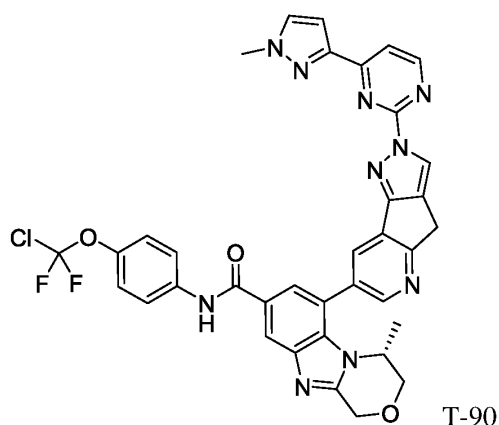


采用以下合成路线:

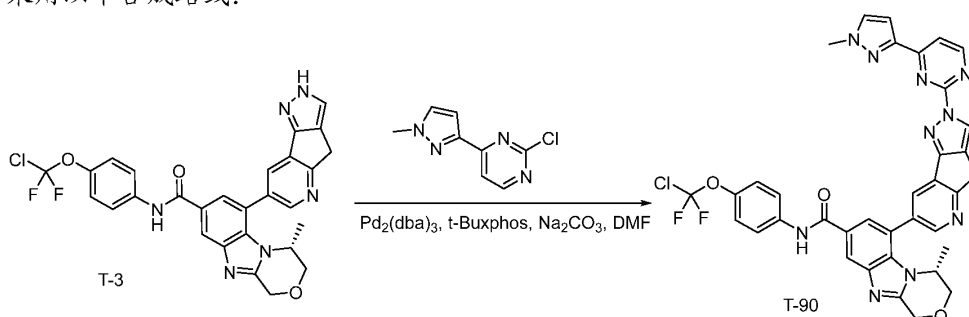


- 根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-氯-4-(4-氟-苯基)嘧啶为原料, 制备得到
- 5 实施例 89, 收率 40%。LC-MS (APCI):  $m/z=735.2(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33-8.21 (m, 4H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 1.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

- 10 实施例 90 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-90) 的制备



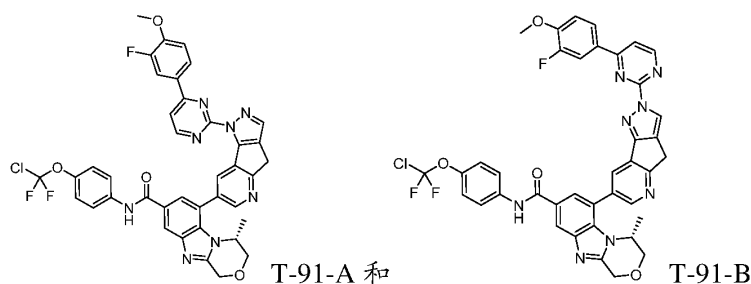
采用以下合成路线:



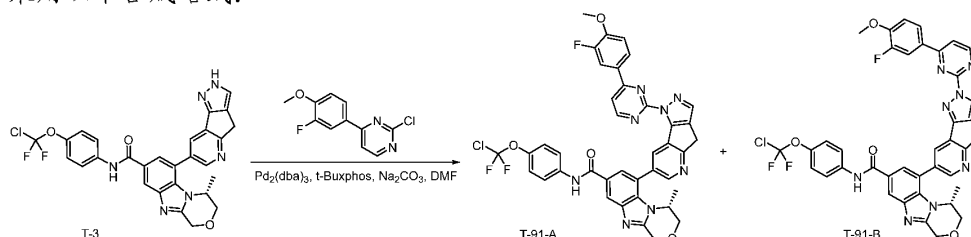
根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-3 和 4-(1-甲基咪唑-3-基)-2-氯嘧啶为原料,制备得到实施例 90,收率 9%。LC-MS (APCI):  $m/z=721.8(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25-8.01 (m, 4H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 1.63 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10 实施例 91 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(1-(4-(3-氟-4-甲氧基苯基)嘧啶-2-基)-1,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-91-A)和

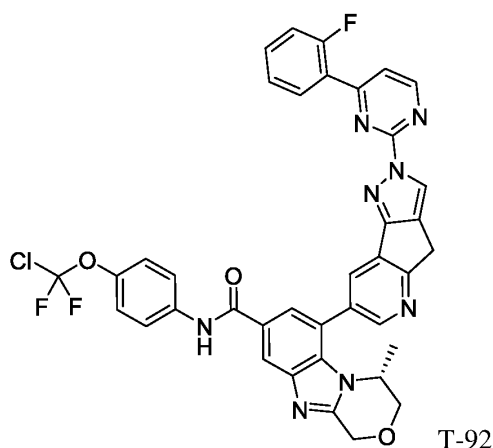
15 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(4-(3-氟-4-甲氧基苯基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-91-B)的制备



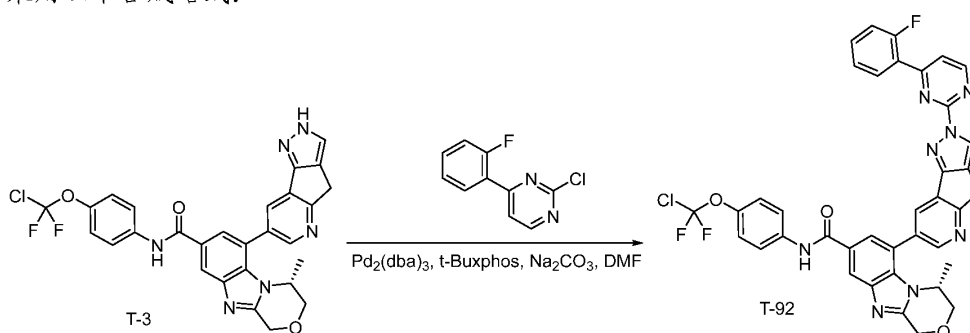
采用以下合成路线:



- 根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-氯-4-(3-氟-4-甲氧基苯基)嘧啶为原料,
- 5 制备得到化合物 T-91-A 和 T-91-B, 收率分别为 12%和 25%。化合物 T-91-A: LC-MS (APCI):  $m/z=764.4(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35-8.21 (m, 4H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 1.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。
- 10 化合物 T-91-B: LC-MS (APCI):  $m/z=764.3(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35-8.21 (m, 4H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 1.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。
- 15 实施例 92 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(4-(2-氟苯基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-92)的制备

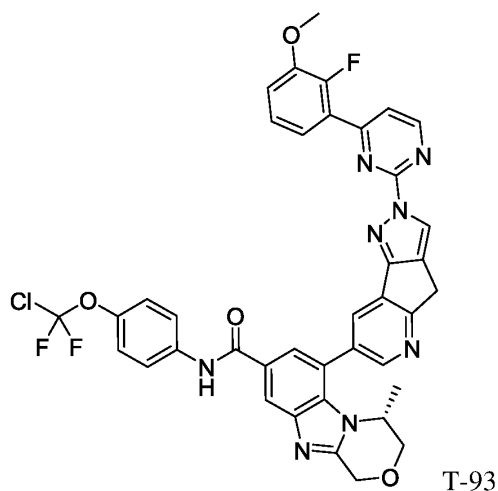


采用以下合成路线:

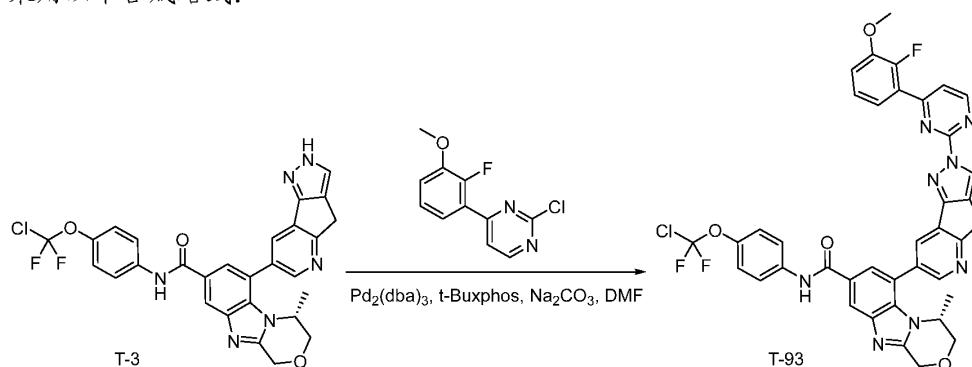


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-氯-4-(2-氟苯基)嘧啶为原料, 制备得到  
5 实施例 92, 收率 30%。LC-MS (APCI):  $m/z=734.2(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35-8.21 (m, 3H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.65-6.38 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.95-3.74 (m, 2H), 1.63 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10 实施例 93 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(4-(2-氟-3-甲氧基苯基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-93)的制备



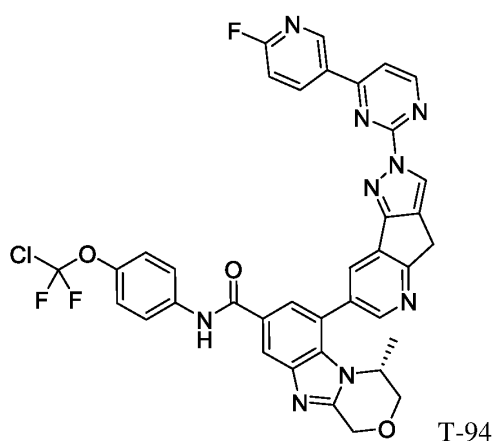
采用以下合成路线:



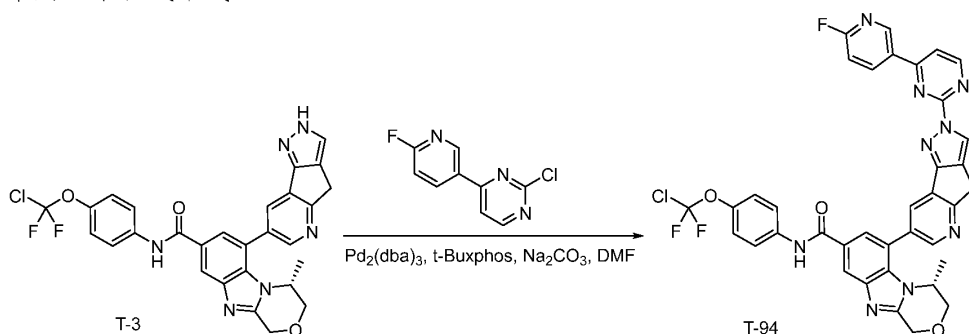
根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-氯-4-(2-氟-3-甲氧基苯基)嘧啶为原料, 5 制备得到实施例 93, 收率 34%。LC-MS (APCI):  $m/z=765.1(\text{M}+1)^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35-8.21 (m, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.64-6.28 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 1.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10

实施例 94 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(4-(6-氟吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-94) 的制备

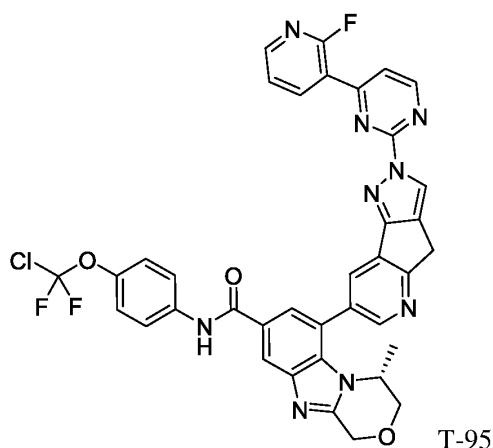


采用以下合成路线:

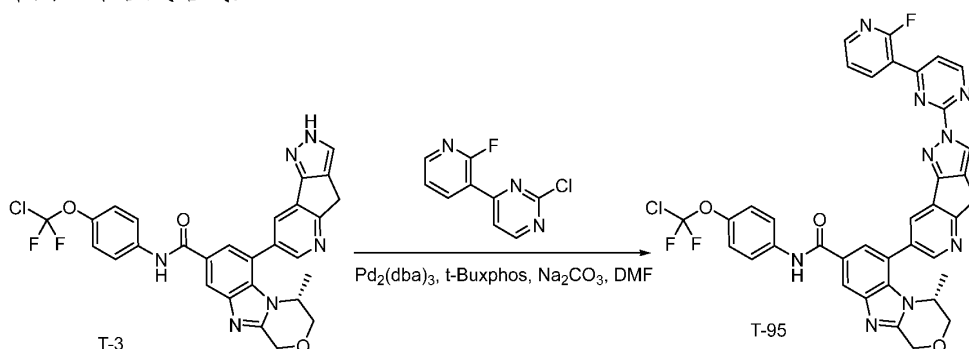


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-氯-4-(6-氟吡啶-3-基)嘧啶为原料, 制备得到实施例 94, 收率 28%。LC-MS (APCI):  $m/z=736.2(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35-8.21 (m, 4H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.88-3.76 (m, 2H), 1.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10 实施例 95 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(4-(2-氟吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-95)的制备



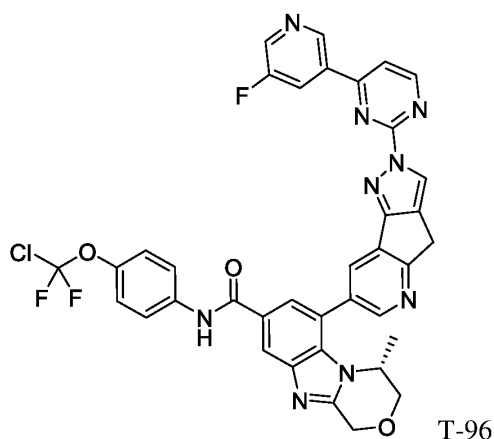
采用以下合成路线:



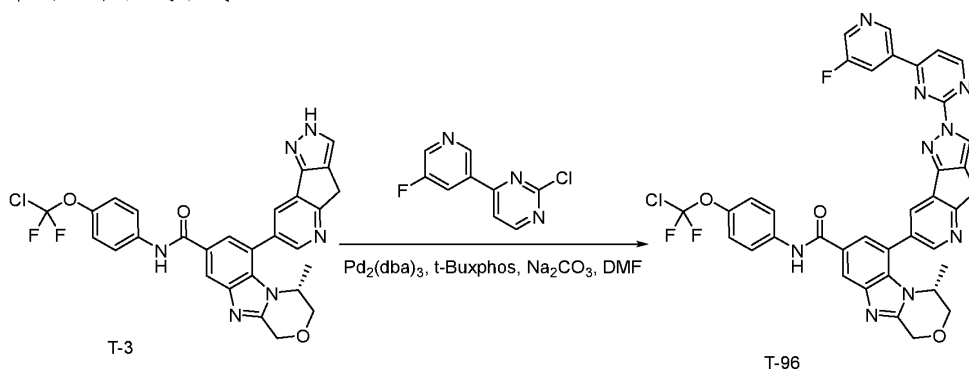
根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-3 和 2-氯-4-(2-氟吡啶-3-基)嘧啶为原料,制备  
5 得到实施例 95,收率 47%。LC-MS (APCI):  $m/z=736.5(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35-8.23 (m, 4H), 7.66 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 1.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10 实施例 96 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(4-(5-氟吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-96)的制备



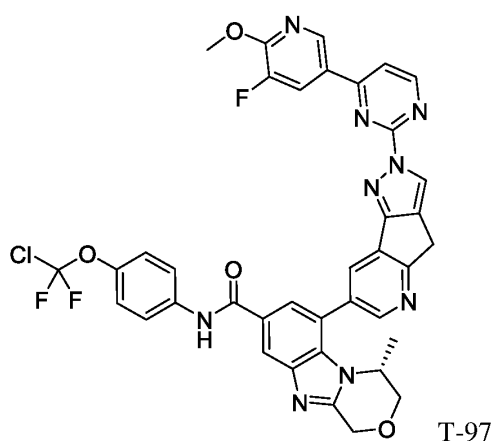


采用以下合成路线:

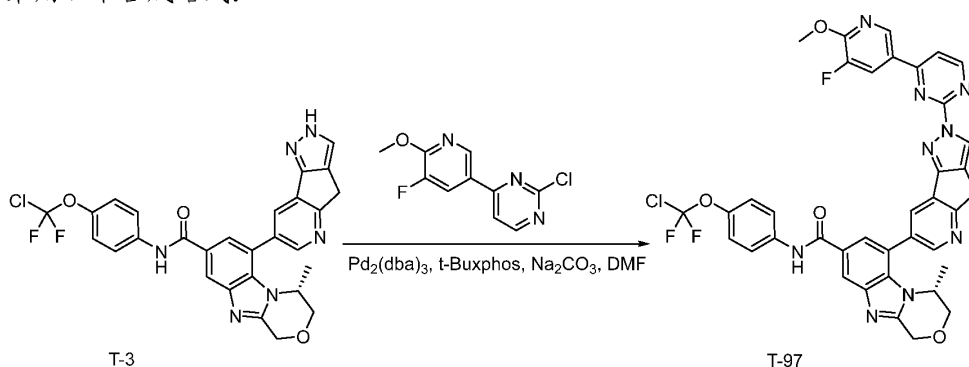


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-氯-4-(5-氟吡啶-3-基)嘧啶为原料, 制备  
5 得到实施例 96, 收率 44%。LC-MS (APCI):  $m/z=736.6(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 1.63 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10 实施例 97 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(4-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-97) 的制备

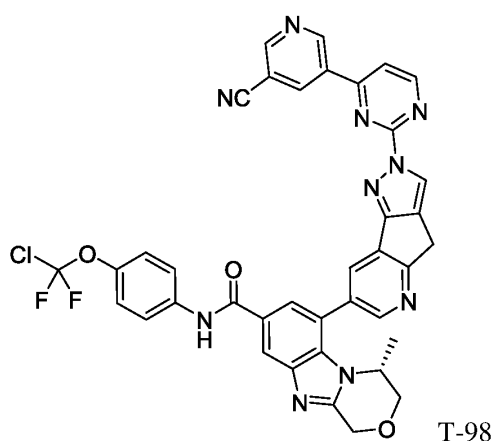


采用以下合成路线:

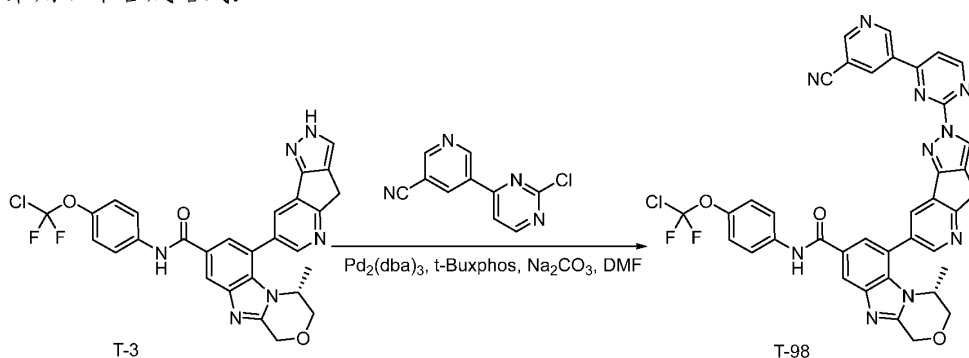


根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-3 和 2-氯-4-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶为原料,制备得到实施例 97,收率 46%。LC-MS (APCI):  $m/z=766.7(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35-8.21 (m, 3H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 1.62 (d, J = 8.6 Hz, 3H)。

10 实施例 98 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(4-(5-氟基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-98)的制备

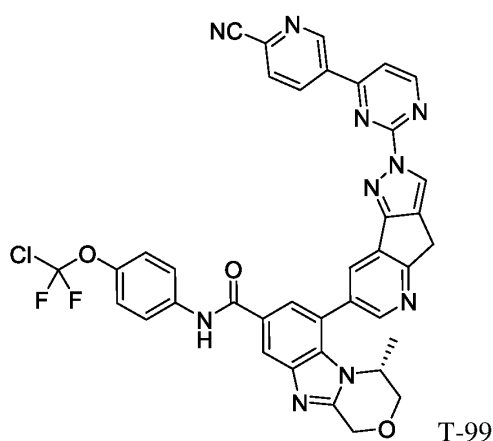


采用以下合成路线:

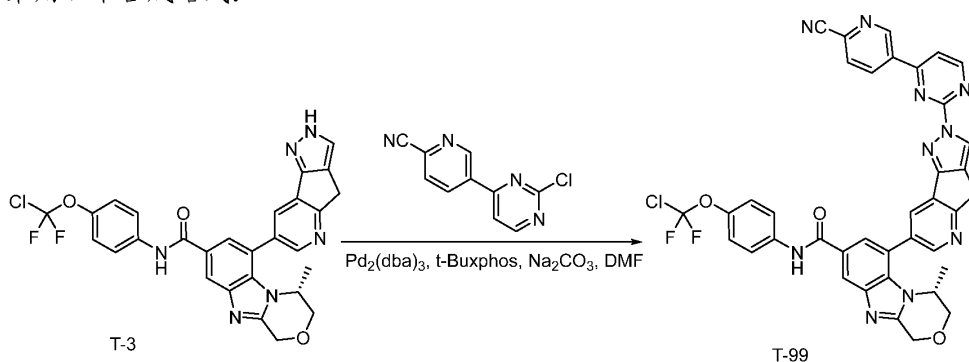


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-氯-4-(5-氰基吡啶-3-基)嘧啶为原料, 制备得到实施例 98, 收率 36%。LC-MS (APCI):  $m/z=743.2(\text{M}+1)^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 1.63 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10 实施例 99 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(4-(6-氰基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-99) 的制备

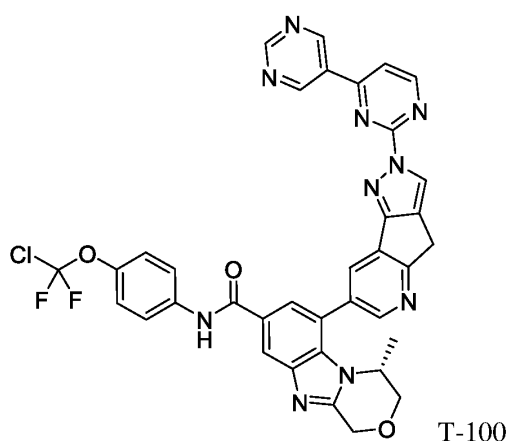


采用以下合成路线:

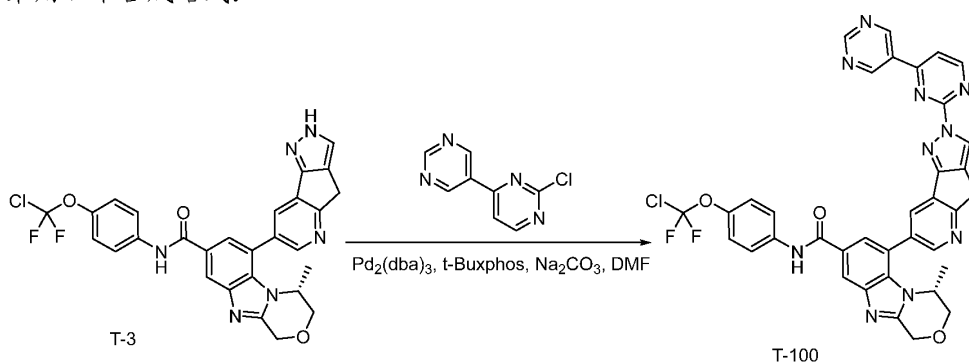


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 2-氯-4-(6-氰基吡啶-3-基)嘧啶为原料, 制备得到实施例 99, 收率 32%。LC-MS (APCI):  $m/z=743.2(\text{M}+1)^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35-8.21 (m, 3H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.92-3.76 (m, 2H), 1.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10 实施例 100 (R)-6-(2-([4,5'-联嘧啶]-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-100) 的制备



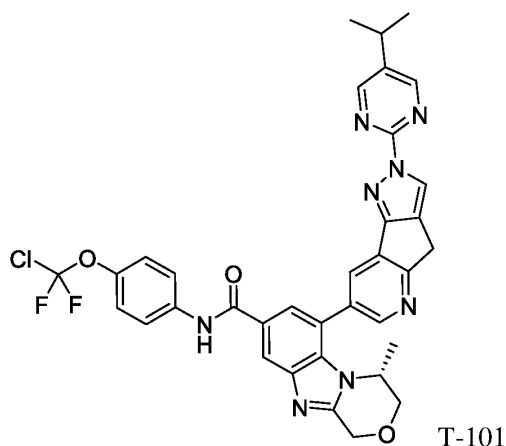
采用以下合成路线:



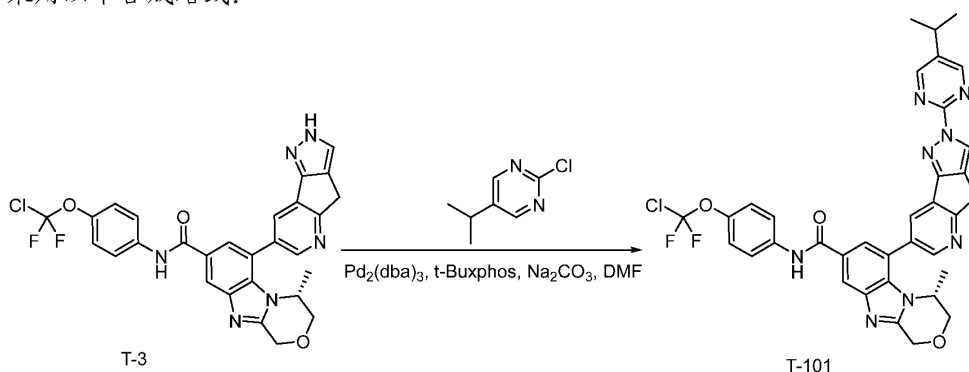
根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-3 和 4-(嘧啶-5-基)-2-氯嘧啶为原料,制备得到  
5 实施例 100,收率 18%。LC-MS (APCI):  $m/z=719.7(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  
 $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02-7.87 (m,  
2H), 7.66 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J=8.4$   
Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 1.64 (d,  $J=$   
8.6 Hz, 3H)。

10

实施例 101 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(5-异丙基嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并  
[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻  
嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-101) 的制备

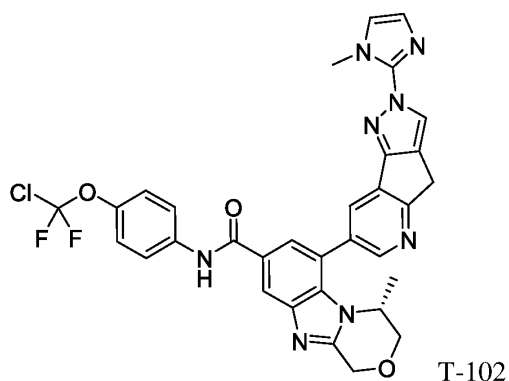


采用以下合成路线:

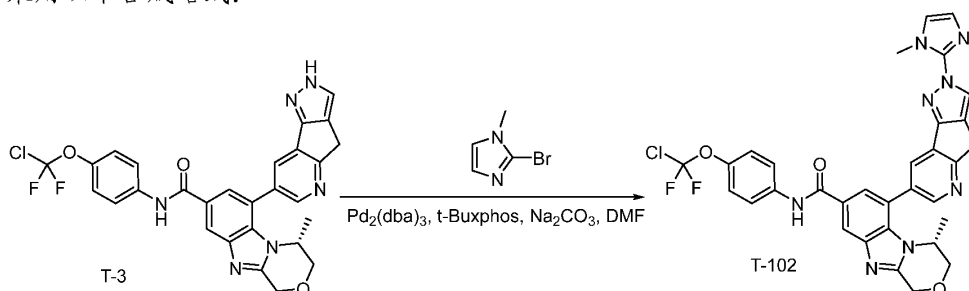


根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-3 和 2-氯-5-异丙基嘧啶为原料,制备得到实施  
 5 例 101, 收率 74%。LC-MS (APCI):  $m/z=683.4(\text{M}+1)^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 1.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H), 1.44 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)。

10 实施例 102 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-102)的制备

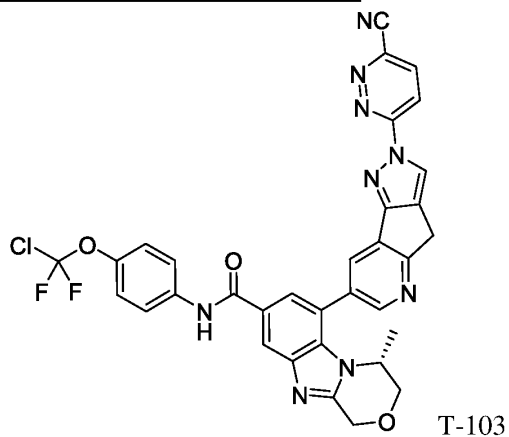


采用以下合成路线:

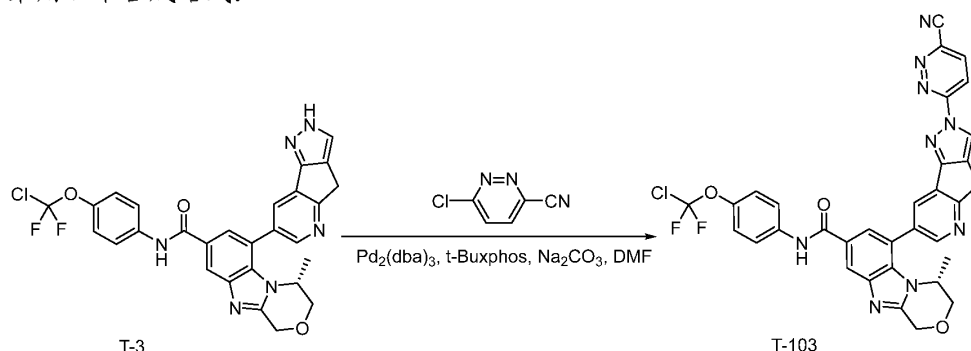


- 根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-3 和 1-甲基-2-溴咪唑为原料, 制备得到实施例 5 102, 收率 8%。LC-MS (APCI):  $m/z=643.5(\text{M}+1)^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30-8.14 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

- 10 实施例 103 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-(6-氰基哒嗪-3-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-103) 的制备



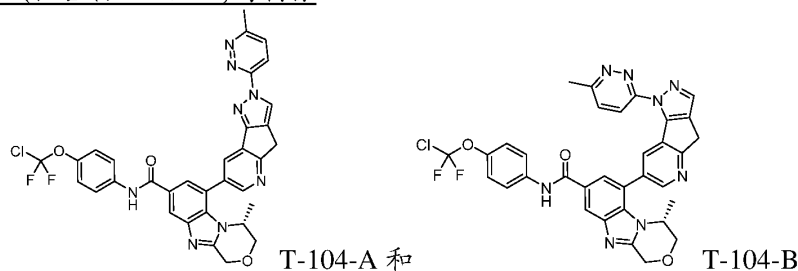
采用以下合成路线:



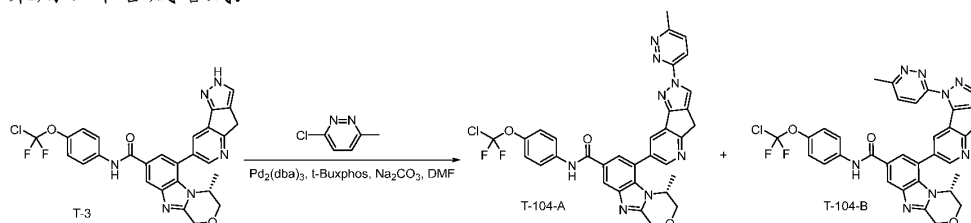
根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-3 和 3-氯-6-氰基哒嗪为原料,制备得到实施例 103, 收率 11%。LC-MS (APCI):  $m/z=666.4(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.33 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 2H), 1.63 (d,  $J=8.6$  Hz, 3H)。

**实施例 104 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(6-甲基哒嗪-3-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-104-A)和**

**(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)-1,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-104-B)的制备**



采用以下合成路线:



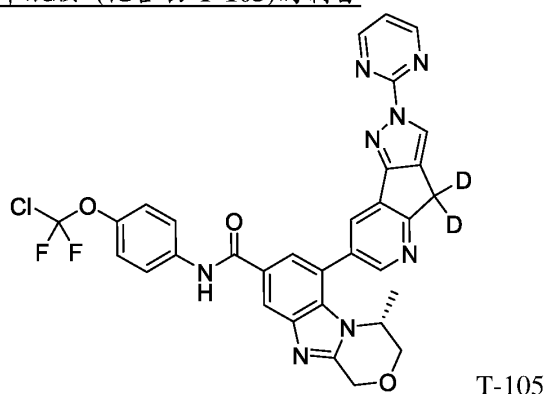
根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-3 和 3-氯-6-甲基哒嗪为原料,制备得到化合物



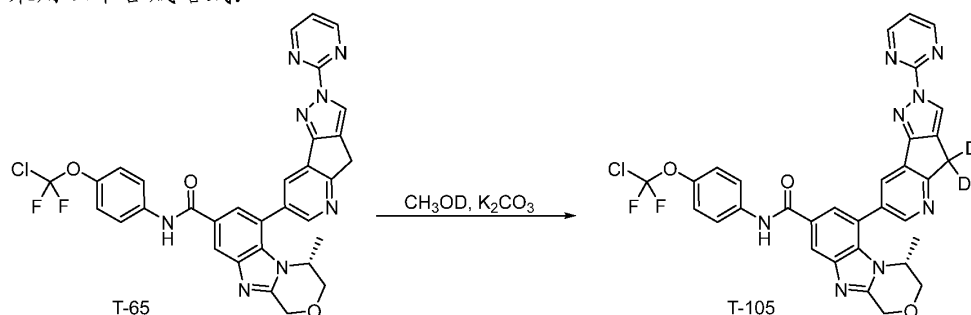
T-104-A 和 T-104-B，收率分别为 9% 和 27%。化合物 T-104-A: LC-MS (APCI):  $m/z=655.4(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

化合物 T-104-B: LC-MS (APCI):  $m/z=655.2(M+1)^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.92-3.76 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.65 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

**实施例 105 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基-4,4- $d_2$ )-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-105) 的制备**



采用以下合成路线:

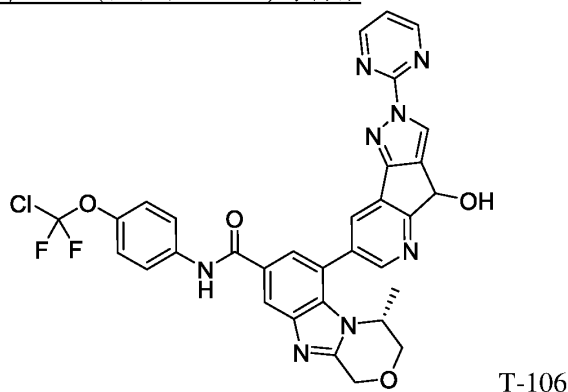


向反应瓶中加入化合物 T-65 (100 mg, 0.16 mmol)、碳酸钾 (22 mg, 0.32 mmol) 和氘代甲醇 (5 mL)，室温下搅拌反应过夜，LC-MS 中控转化完全，浓缩除去溶剂，残留物硅胶柱层析纯化得到 71 mg 类白色固体，收率 71%。LC-MS (APCI):  $m/z=643.3 (M+1)^+$ 。

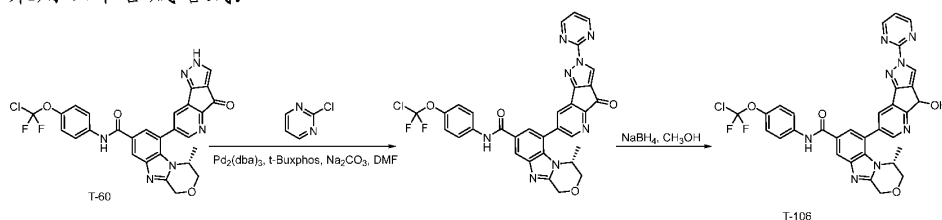
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s,

1H), 7.85-7.47 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.92-3.76 (m, 2H), 1.63 (d, J = 8.6 Hz, 3H)。

5 实施例 106 (4R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(4-羟基-2-(嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-106) 的制备



采用以下合成路线:



10 步骤 1 化合物(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(4-氧代-2-(嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺的合成

向反应瓶中加入化合物 T-60 (104 mg, 0.18 mmol)、2-氯嘧啶 (61 mg, 0.54 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (18 mg, 0.02 mmol)、2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (17 mg, 0.04 mmol)、碳酸钠 (57 mg, 0.54 mmol) 和无水 DMF (3 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 90°C 反应 3 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩, 经硅胶柱层析纯化得到 75 mg 产物, 收率 64%。LC-MS(APCI): m/z=655.4 (M+1)<sup>+</sup>。

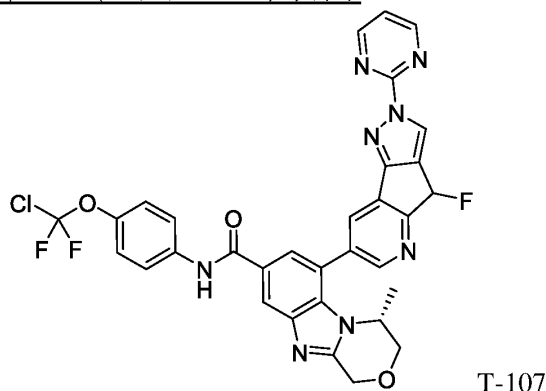
步骤 2 化合物 T-106 的合成

20 将(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(4-氧代-2-(嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (75 mg, 0.11 mmol) 溶于 5 mL 甲醇中, 加入硼氢化钠 (8.5 mg, 0.22 mmol), 室温下搅拌反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析纯化得

到 32 mg 类白色固体, 收率 45%。LC-MS (APCI):  $m/z=657.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.85-7.47 (m, 3H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 1.63 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

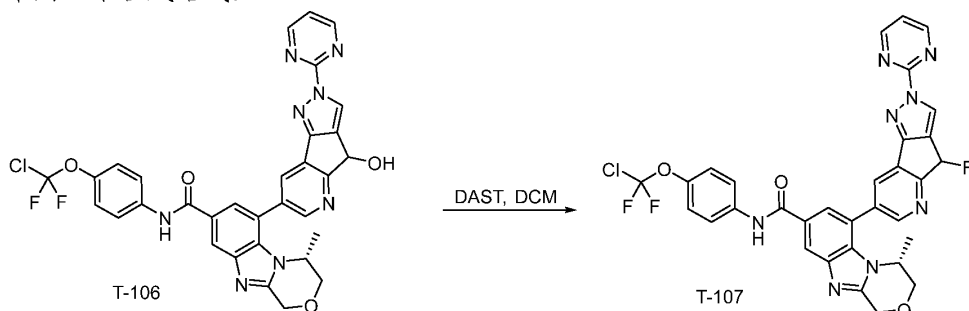
5

实施例 107 (4R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(4-氟-2-(嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-107) 的制备



10

采用以下合成路线:

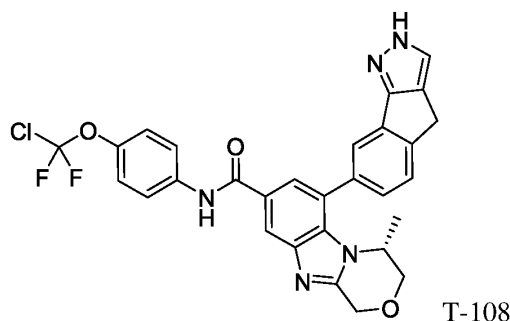


15

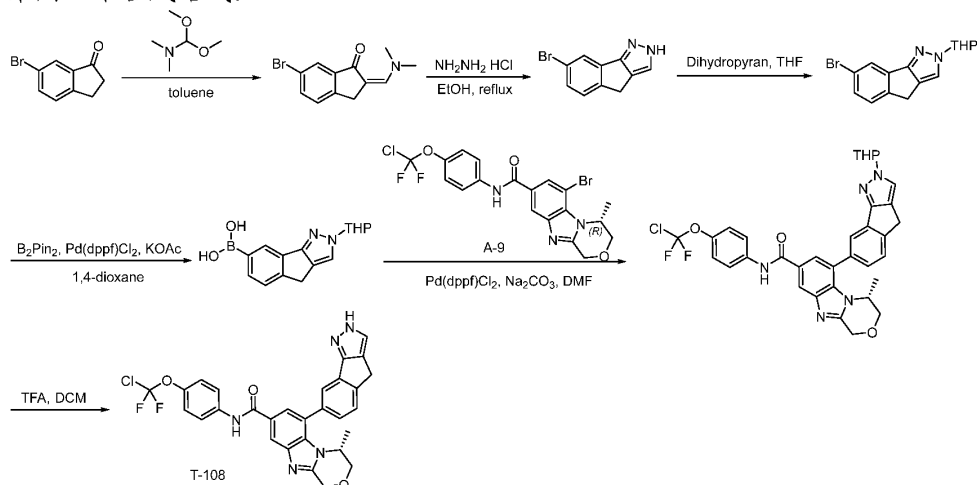
将 T-106 (80 mg, 0.12 mmol) 溶于 5 mL 无水二氯甲烷中, 降温至 -78°C, 氮气保护下加入 DAST (30 mg, 0.18 mmol), 低温下搅拌反应 3-4 小时, TLC 监测反应完毕。加入 5 mL 水淬灭反应, 分出有机相, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 31 mg 类白色固体, 收率 39%。LC-MS (APCI):  $m/z=659.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.85-7.47 (m, 3H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.33 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 1.63 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

20

实施例 108 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑-7-基)-4-甲基-

3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-108) 的制备

采用以下合成路线:



5 步骤 1 化合物(Z)-6-溴-2-((二甲基氨基)亚甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮的合成

将 6-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (1.1 g, 5.2 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (930 mg, 7.8 mmol) 溶于 25 mL 无水甲苯中, 加热至 110°C 搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析纯化得到 1.17 g 淡黄色固体, 收率 85%。LC-MS (APCI):  $m/z=266.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

10 步骤 2 化合物 7-溴-2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑的合成

将(Z)-6-溴-2-((二甲基氨基)亚甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (1.17 g, 4.4 mmol) 和盐酸胍 (603 mg, 8.8 mmol) 溶于 20 mL 无水乙醇中, 氮气保护下加热至 70°C 搅拌反应 12 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析纯化得到 0.86 g 淡黄色固体, 收率 78%。LC-MS (APCI):  $m/z=235.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

15 步骤 3 化合物 7-溴-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑的合成

将 7-溴-2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑 (860 mg, 3.66 mmol) 和二氢吡喃 (615 mg, 7.32 mmol) 溶于 10 mL 无水四氢呋喃中, 室温下搅拌反应 2-3 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析纯化得到 1.12 g 淡黄色固体, 收率 96%。LC-MS (APCI):

m/z=319.4 (M+1)<sup>+</sup>。

步骤4 化合物(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑-7-基)硼酸的合成

在反应瓶中加入 7-溴-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑 (0.99 g, 3.1 mmol)、联硼酸频哪醇酯 (2.4 g, 9.3 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (117 mg, 0.16 mmol)、乙酸钾 (0.6 g, 6.2 mmol) 和无水 1,4-二氧六环 (10 mL), 微波加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 监测反应完全, 反应液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 742 mg 产物, 收率 84%。LC-MS (APCI): m/z=285.7 (M+1)<sup>+</sup>。

步骤5 化合物(4R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺的合成

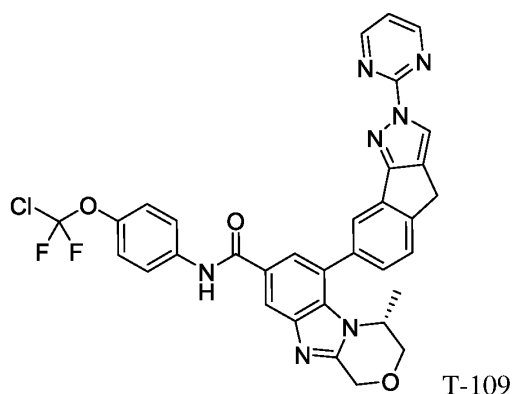
向反应瓶中加入中间体化合物 A-9 (189 mg, 0.39 mmol)、2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑-7-基)硼酸 (167 mg, 0.588 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (32 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠 (125 mg, 1.18 mmol) 和无水 DMF (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 90°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 110 mg 产物, 收率 44%。LC-MS (APCI): m/z=646.7 (M+1)<sup>+</sup>。

步骤6 化合物 T-108 的合成

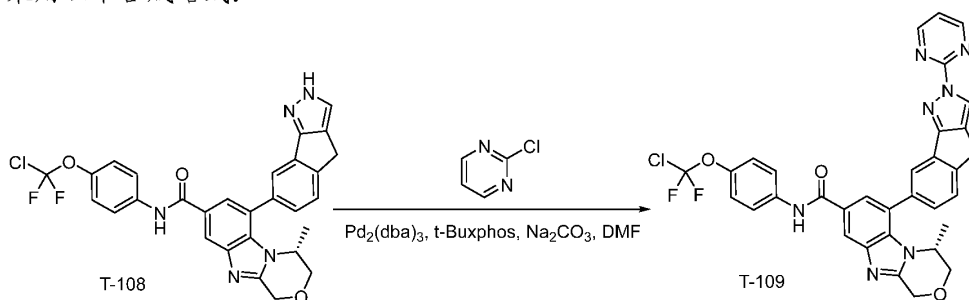
将(4R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (110 mg, 0.17 mmol) 溶于 5 mL 无水二氯甲烷中, 加入 1 mL 三氟乙酸, 室温下搅拌反应 1-2 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 加入二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次, 有机相浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 68 mg 白色固体, 收率 71%。LC-MS (APCI): m/z=562.1 (M+1)<sup>+</sup>。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 1.63 (d, J = 8.6 Hz, 3H)。

25

实施例 109 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(2-(噻啶-2-基)-2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑-7-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-109) 的制备

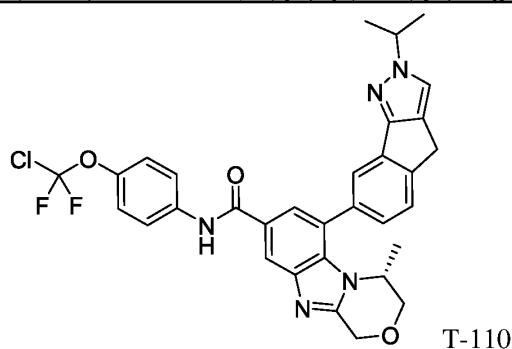


采用以下合成路线:

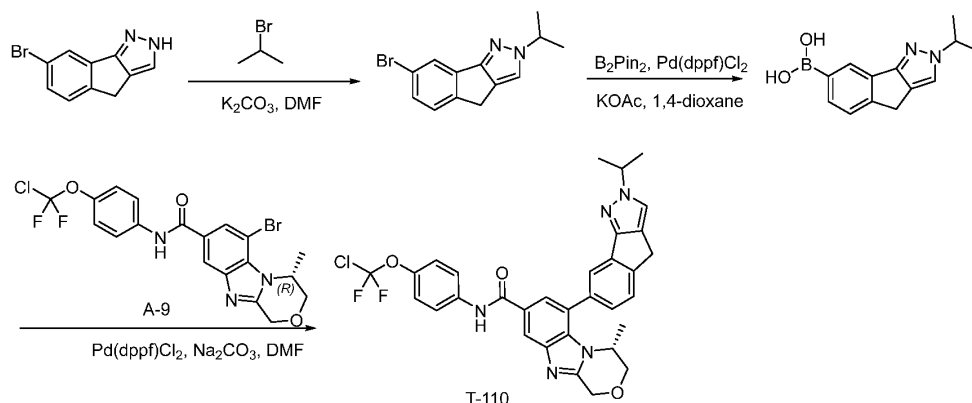


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-108 和 2-氯嘧啶为原料, 制备得到实施例 T-109, 收率 66%。LC-MS (APCI):  $m/z=640.4(M+1)^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.85-7.40 (m, 4H), 7.33 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 1.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

10 实施例 110 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(2-异丙基-2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑-7-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-110) 的制备



采用以下合成路线:



### 步骤 1 化合物 7-溴-2-异丙基-2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑的合成

将 7-溴-2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑 (2.34 g, 10 mmol)、溴代异丙烷 (1.83 g, 15 mmol) 和碳酸钾 (2.76 g, 20 mmol) 溶于 15 mL 无水 DMF 中, 加热至 50°C 搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。加入水稀释, 用乙酸乙酯萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 1.87 g 类白色固体, 收率 68%。LC-MS (APCI):  $m/z=277.3$  (M+1)<sup>+</sup>。

### 步骤 2 化合物(2-异丙基-2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑-7-基)硼酸的合成

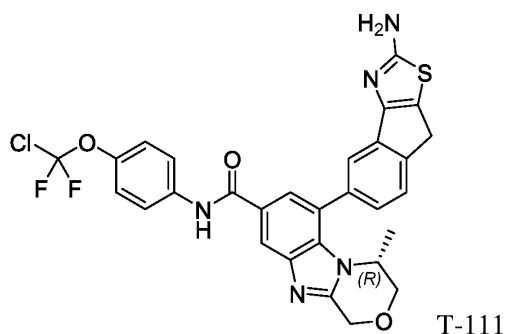
将 7-溴-2-异丙基-2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑 (0.86 g, 3.1 mmol)、联硼酸频哪醇酯 (2.4 g, 9.3 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (117 mg, 0.16 mmol) 和乙酸钾 (0.6 g, 6.2 mmol) 溶于 10 mL 无水 1,4-二氧六环中, 微波加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 监测反应完全, 反应液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 427 mg 产物, 收率 57%。LC-MS (APCI):  $m/z=243.5$  (M+1)<sup>+</sup>。

### 步骤 3 化合物 T-110 的合成

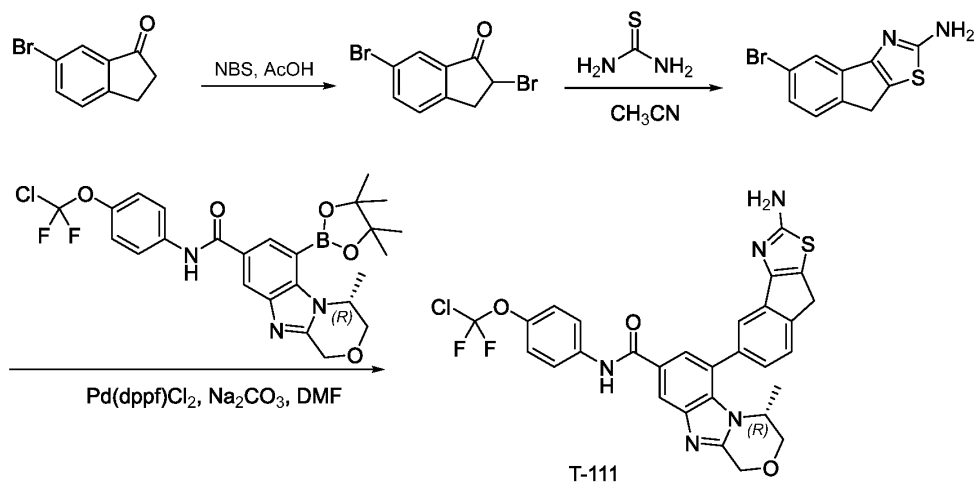
向反应瓶中加入中间体化合物 A-9 (189 mg, 0.39 mmol)、(2-异丙基-2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑-7-基)硼酸 (142 mg, 0.588 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (32 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠 (125 mg, 1.18 mmol) 和无水 DMF (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 90°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕后浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 80 mg 产物, 收率 34%。LC-MS (APCI):  $m/z=604.7$  (M+1)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 1.47 (d, *J* = 4.5 Hz, 6H)。

### 实施例 111 (R)-6-(2-氨基-8H-茚并[1,2-d]噻唑-5-基)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲

## 基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-111) 的制备



采用以下合成路线:



### 5 步骤 1 化合物 2,6-二溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮的合成

将 6-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (2.1 g, 10 mmol) 溶于 10 mL 乙酸中, 冰浴下分批加入 NBS (1.87 g, 10.5 mmol), 加毕, 升至室温搅拌反应 2-4 小时, TLC 监测反应完毕。加入水淬灭反应, 二氯甲烷萃取 3-4 次, 合并有机相, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 1.81 g 淡黄色油状液体, 收率 63%。LC-MS (APCI):  $m/z=289.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

10

### 步骤 2 化合物 5-溴-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-胺的合成

向反应瓶中加入 2,6-二溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (1.81 g, 6.3 mmol)、硫脲 (0.72 g, 9.4 mmol) 和乙腈 (10 mL), 加热至 70°C 搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析纯化得到 637 mg 黄色固体, 收率 38%, LC-MS (APCI):  $m/z=267.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

15

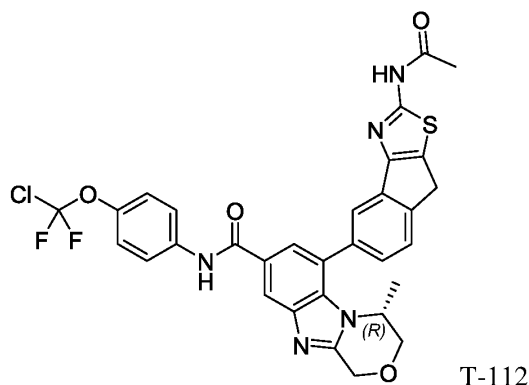
### 步骤 3 化合物 T-111 的合成

向反应瓶中加入 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (208 mg, 0.39

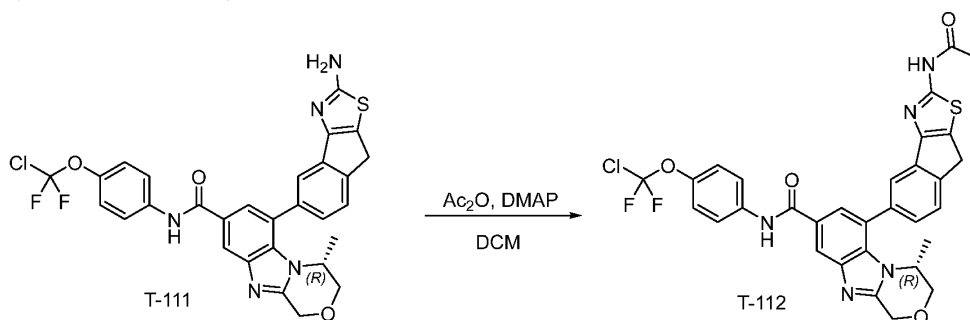


mmol)、5-溴-8H-茚并[1,2-d]噻唑-2-胺(156 mg, 0.588 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨(32 mg, 0.02 mmol)、碳酸钠(125 mg, 1.18 mmol)和无水 DMF (5 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 90°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 46 mg 产物, 收率 20%。LC-MS (APCI):  $m/z=594.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30-8.14 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.93-3.76 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 1.63 (d, J = 8.6 Hz, 3H)。

10 实施例 112 (R)-6-(2-乙酰氨基-8H-茚并[1,2-d]噻唑-5-基)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-112) 的制备



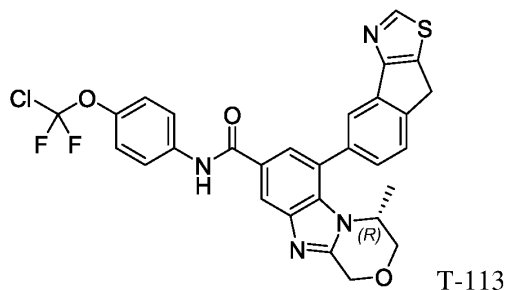
采用以下合成路线:



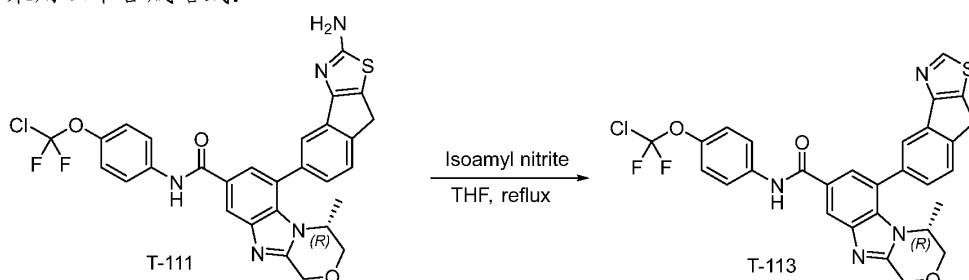
15 将化合物 T-111 (80 mg, 0.13 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (5 mL) 中, 冰浴下加入乙酸酐 (20 mg, 0.19 mmol), 再加入催化量的 DMAP, 室温下搅拌反应 2-4 小时, TLC 监测反应完毕。加入水淬灭反应, 分出有机相, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到目标产物 59 mg, 收率 72%。LC-MS (APCI):  $m/z=636.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30-8.10 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.93-3.76 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.61 (d, J = 8.6 Hz, 3H)。

20

**实施例 113 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(8H-茚并[1,2-d]噻唑-5-基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-113)的制备**

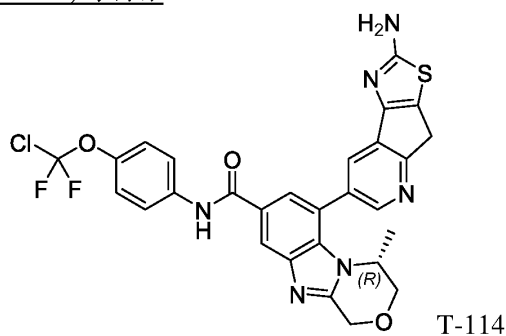


5 采用以下合成路线:

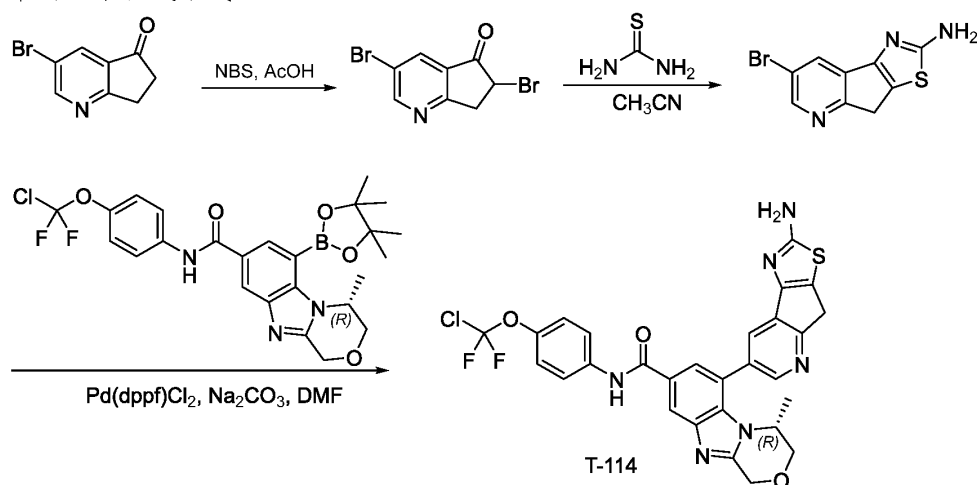


10 将化合物 T-111 (100 mg, 0.17 mmol) 和亚硝酸异戊酯 (40 mg, 0.34 mmol) 溶于 5 mL 无水 THF 中, 氮气保护下加热至回流搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析纯化得到目标产物 27.5 mg, 收率 28%。LC-MS (APCI):  $m/z=579.8$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30-8.14 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.93-3.76 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H)。

15 **实施例 114 (R)-6-(2-氨基-4H-噻唑并[4',5':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-114)的制备**

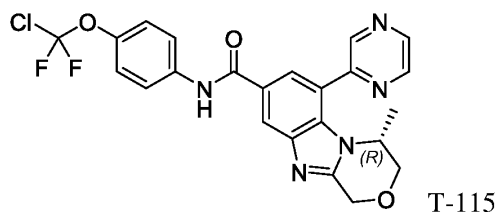


采用以下合成路线:

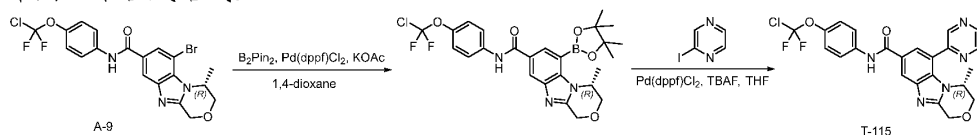


参考化合物 T-111 的合成方法, 以 3-溴-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-酮为原料, 经 3 步反应得到化合物 T-114, 总收率 18%。LC-MS (APCI):  $m/z=595.1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.93-3.76 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 1.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H)。

#### 10 实施例 115 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(吡嗪-2-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-115)的制备



采用以下合成路线:



#### 15 步骤 1 化合物(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酰胺的合成

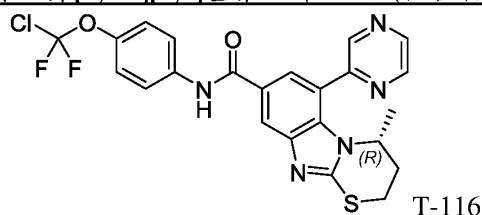
向反应瓶中加入中间体化合物 A-9 (1.5 g, 3.1 mmol), 联硼酸频哪醇酯 (2.4 g, 9.3 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (117 mg, 0.16 mmol) 和乙酸钾 (0.6 g, 6.2 mmol), 用 10 mL 无水 1,4-二氧六环溶解, 微波加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 监测反应完全, 反应液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 578 mg 产物, 收率 35%。LC-MS (APCI):

$m/z=534.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

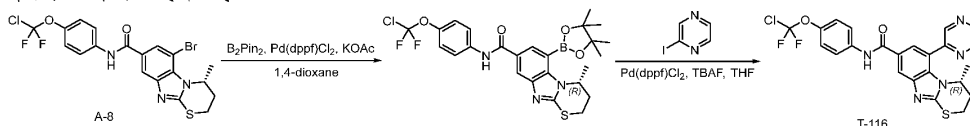
#### 步骤 2 化合物 T-115 的合成

向反应瓶中加入(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-甲酰胺 (208 mg, 0.39 mmol)、2-碘吡嗪 (92.9 mg, 0.588 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (32 mg, 0.02 mmol)、四丁基氟化铵 (1.2 mL, 1.2 mmol) 和 5 mL 四氢呋喃, 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 70°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 136 mg 产物, 收率 72%。LC-MS (APCI):  $m/z=486.1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.86–8.79 (m, 2H), 8.74–8.71 (m, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 1.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H)。

#### 实施例 116 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(吡嗪-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-c][1,3]噻嗪-8-甲酰胺 (化合物 T-116) 的制备



采用以下合成路线:



步骤 1 化合物(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噻嗪-8-甲酰胺的合成

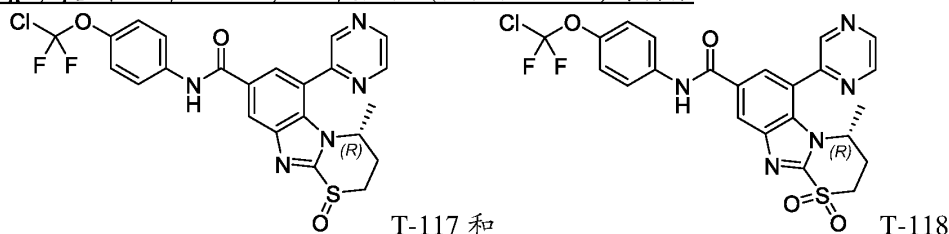
向反应瓶中加入中间体化合物 A-8 (1.55 g, 3.1 mmol)、联硼酸频哪醇酯 (2.4 g, 9.3 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (117 mg, 0.16 mmol) 和乙酸钾 (0.6 g, 6.2 mmol), 用 10 mL 无水 1,4-二氧六环溶解, 微波加热至 100°C 反应 2 小时, TLC 监测反应完全, 反应液浓缩后硅胶柱层析纯化得到 766 mg 产物, 收率 45%。LC-MS (APCI):  $m/z=550.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

#### 步骤 7 化合物 T-116 的合成

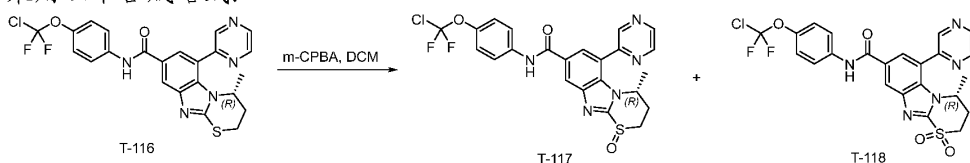
向反应瓶中加入(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噻嗪-8-甲酰胺 (214 mg, 0.39

mmol)、2-碘吡嗪(92.9 mg, 0.588 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(32 mg, 0.02 mmol)、四丁基氟化铵(1.2 mL, 1.18 mmol)和5 mL 四氢呋喃, 氮气鼓泡5分钟, 微波加热至70°C反应1小时, TLC检测反应完毕。浓缩后经硅胶柱层析纯化得到115 mg 产物, 收率59%。LC-MS (APCI):  $m/z=502.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.86–8.76 (m, 2H), 8.74–8.70 (m, 1H), 8.63 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.52 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.08 (t,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 1.81 (d,  $J = 8.5$  Hz, 3H)。

10 实施例 117 和 118 (4R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(吡嗪-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噻嗪-8-甲酰胺 1-氧化物 (化合物 T-117)和 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-甲基-6-(吡嗪-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噻嗪-8-甲酰胺 1,1-二氧化物 (化合物 T-118)的制备



采用以下合成路线:



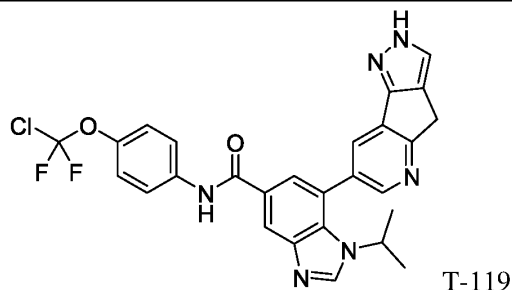
15

将化合物 T-116 (200 mg, 0.40 mmol)溶于 10 mL 无水二氯甲烷中, 冰浴下加入间氯过氧苯甲酸(103 mg, 0.6 mmol), 加毕, 氮气保护下室温搅拌反应过夜, TLC 监测反应完毕。加入水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取 3-4 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 60 mg 产物 T-117, 收率 29%。LC-MS (APCI):  $m/z=518.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

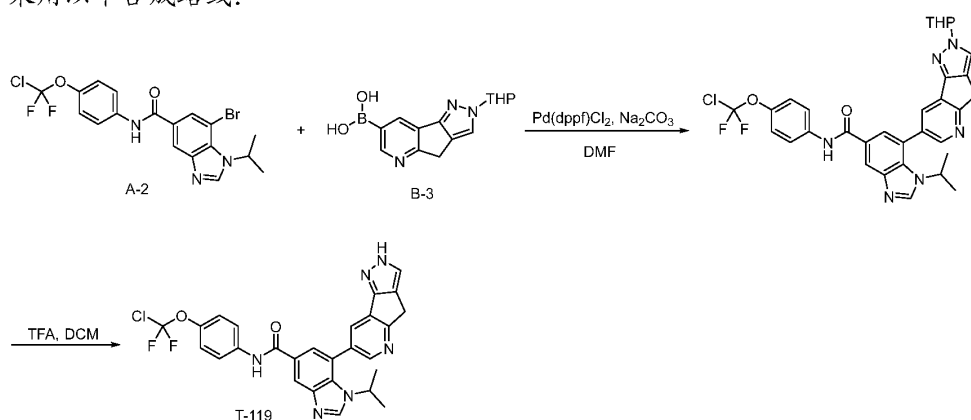
20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.77-8.68 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.66 (m, 1H), 2.18 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.73 (d,  $J = 8.6$  Hz, 3H)。

25 得到 75 mg 产物 T-118, 收率 35%。LC-MS (APCI):  $m/z=534.6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.21 (s, 1H), 8.77-8.64 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.66 (m, 1H), 2.44 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.05-1.84 (m, 2H), 1.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H)。

**实施例 119 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (化合物 T-119)的制备**



5 采用以下合成路线:



步骤 1 化合物 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺的合成

向反应瓶中加入中间体化合物 A-2 (178 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-3 (167  
10 mg, 0.588 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (32 mg, 0.02 mmol) 和碳酸钠 (125 mg, 1.18 mmol), 用 5 mL 无水 DMF 溶解, 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 90°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕后浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 149 mg 产物, 收率 62%。  
LC-MS (APCI): m/z=619.4 (M+1)<sup>+</sup>。

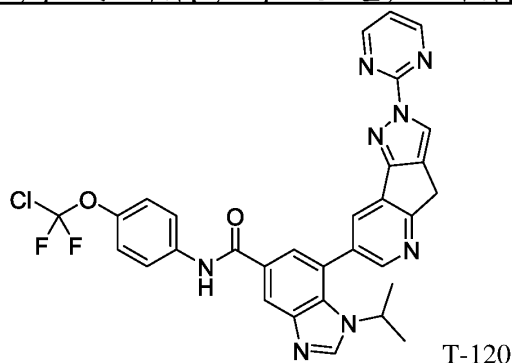
步骤 2 化合物 T-119 的合成

15 将 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (149 mg, 0.24 mmol) 溶于 5 mL 无水二氯甲烷中, 加入 1 mL 三氟乙酸, 室温下搅拌反应 1-2 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 加入二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次, 有机相浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 61 mg 白色固体, 收率 48%。LC-MS (APCI): m/z=535.3 (M+1)<sup>+</sup>。

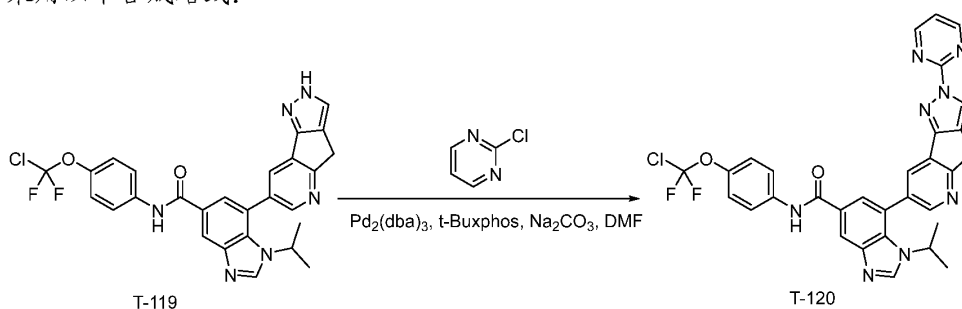
20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.23 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.21 (s,

1H), 7.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.55 (m, 1H), 1.47 (d, J = 9.5 Hz, 6H)。

5 实施例 120 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-1-异丙基-7-(2-(嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (化合物 T-120)的制备

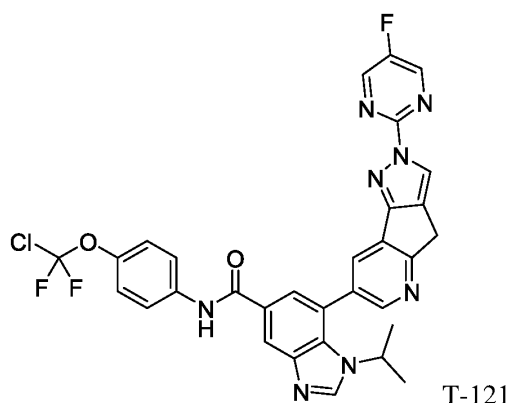


采用以下合成路线:

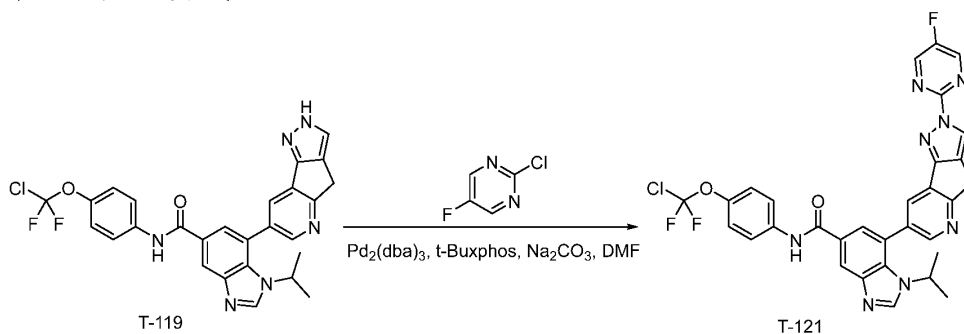


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-119 和 2-氯嘧啶为原料, 制备得到化合物 T-120, 收率 33%。LC-MS (APCI): m/z=613.5 (M+1)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.22 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.66-8.51 (m, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.32 (m, 1H), 1.48 (d, J = 9.5 Hz, 6H)。

15 实施例 121 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-7-(2-(5-氟嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (化合物 T-121)的制备

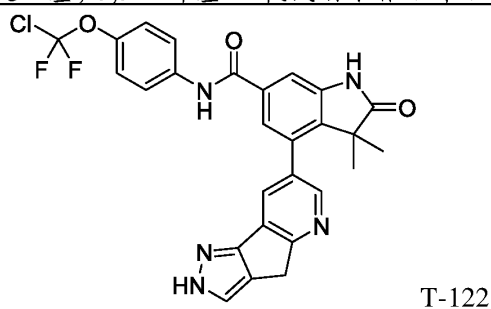


采用以下合成路线:



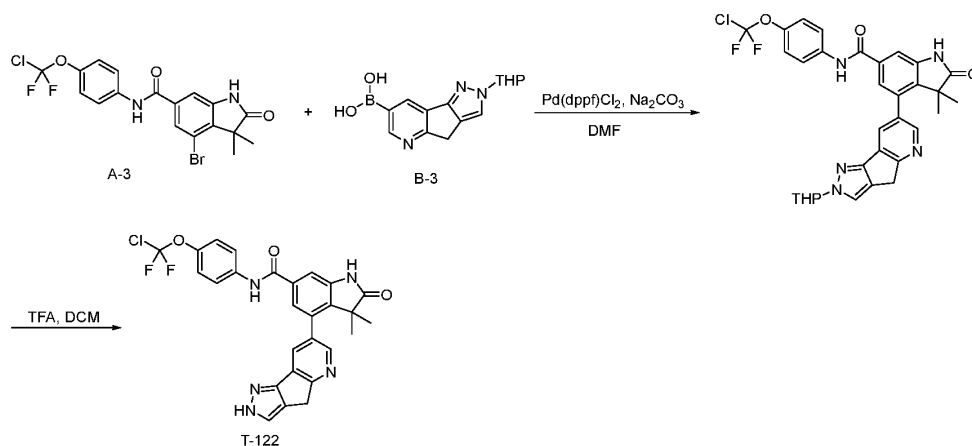
- 根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-119 和 2-氯-5-氟嘧啶为原料, 制备得到化合物
- 5 T-121, 收率 41%。LC-MS (APCI):  $m/z=631.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.49 (dd,  $J = 11.5$  Hz,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.32 (m, 1H), 1.47 (d,  $J = 9.5$  Hz, 6H)。

10 实施例 122 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,3-二甲基-2-氧代咪唑啉-6-甲酰胺 (化合物 T-122) 的制备



采用以下合成路线:





步骤 1 化合物 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3,3-二甲基-2-氧代-4-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)吡啶-6-甲酰胺的合成

向反应瓶中加入中间体化合物 A-3 (179 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-3 (167 mg, 0.588 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (32 mg, 0.02 mmol) 和碳酸钠 (125 mg, 1.18 mmol), 用 5 mL 无水 DMF 溶解, 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 90°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕后浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 193 mg 产物, 收率 80%。

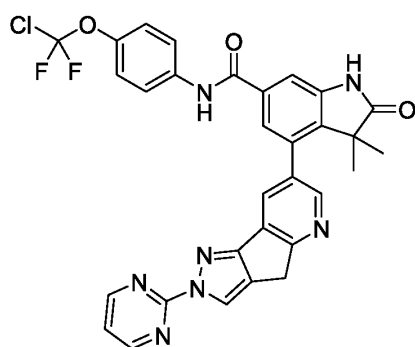
LC-MS (APCI):  $m/z=620.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

步骤 2 化合物 T-122 的合成

10 将 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3,3-二甲基-2-氧代-4-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)吡啶-6-甲酰胺 (193 mg, 0.31 mmol) 溶于 5 mL 无水二氯甲烷中, 加入 1 mL 三氟乙酸, 室温下搅拌反应 1-2 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 加入二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次, 有机相浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 128 mg 白色固体, 收率 77%。LC-MS (APCI):  $m/z=536.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

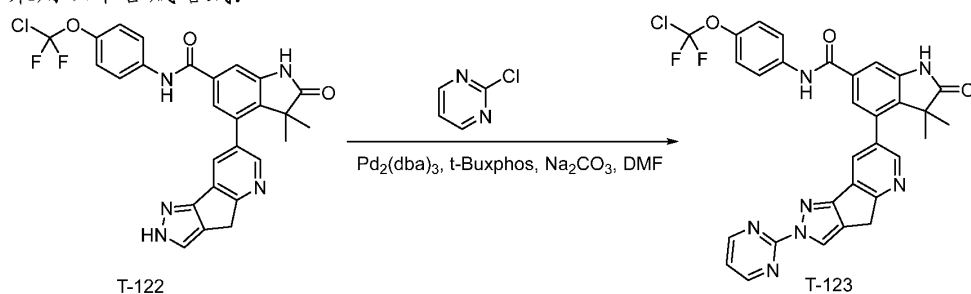
15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 1.85 (s, 6H)。

20 实施例 123 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-3,3-二甲基-2-氧代-4-(2-(嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)吡啶-6-甲酰胺 (化合物 T-123)的制备



T-123

采用以下合成路线:

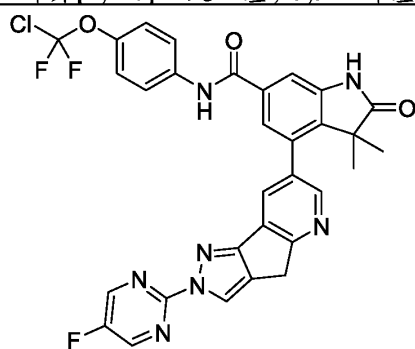


T-122

T-123

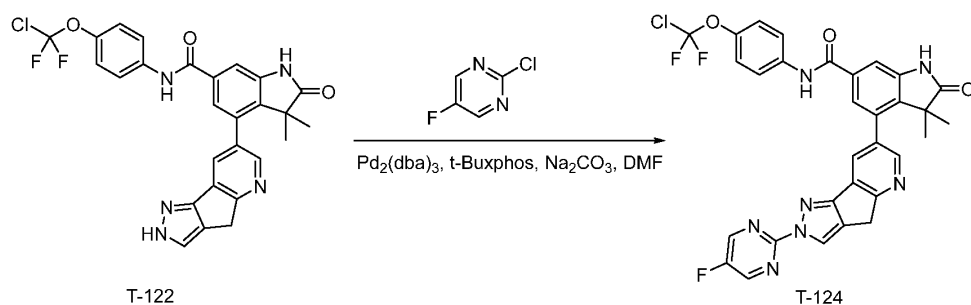
根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-122 和 2-氯嘧啶为原料, 制备得到化合物 T-123, 收率 52%。LC-MS (APCI):  $m/z=614.8 (M+1)^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.23-8.11 (m, 3H), 7.87 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 1.88 (s, 6H)。

#### 10 实施例 124 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4-(2-(5-氟嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-3,3-二甲基-2-氧代咪唑啉-6-甲酰胺 (化合物 T-124) 的制备



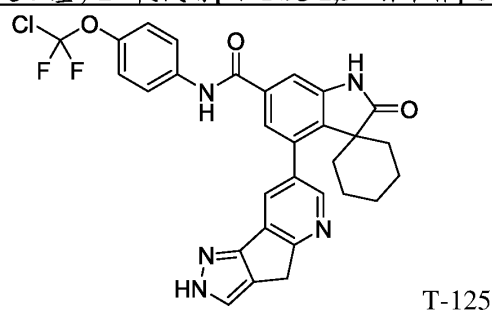
T-124

采用以下合成路线:

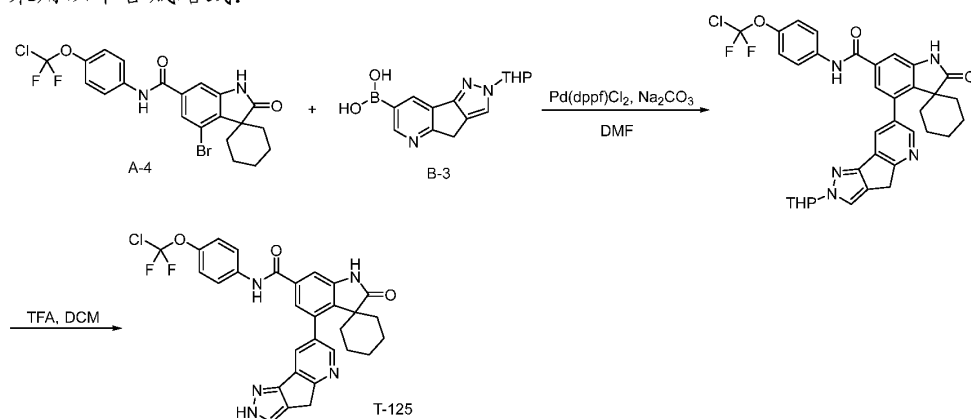


根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-122 和 2-氯-5-氟嘧啶为原料, 制备得到化合物 T-124, 收率 29%。LC-MS (APCI):  $m/z=632.6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.38-8.30 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 7.46 (s, 5 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 1.78 (s, 6H)。

**实施例 125 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4'-(2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-6'-甲酰胺 (化合物 T-125) 的制备**



10 采用以下合成路线:



步骤 1 化合物 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2'-氧代-4'-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-6'-甲酰胺的合成

15 向反应瓶中加入中间体化合物 A-4 (194 mg, 0.39 mmol)、中间体化合物 B-3 (167 mg, 0.588 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (32 mg, 0.02 mmol) 和碳酸钠

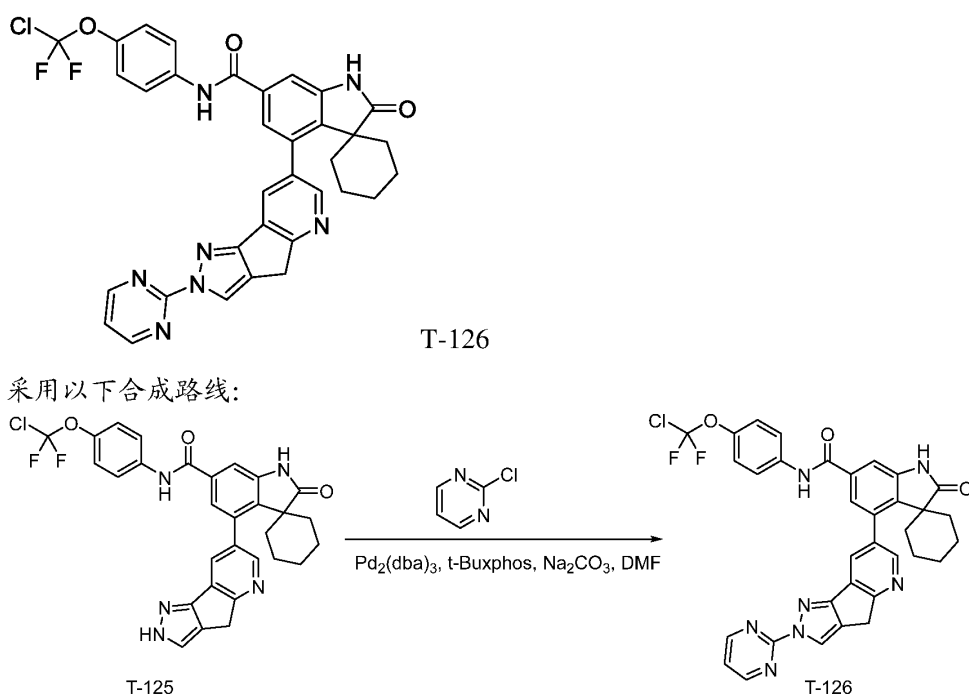
(125 mg, 1.18 mmol), 用 5 mL 无水 DMF 溶解, 氮气鼓泡 5 分钟, 微波加热至 90°C 反应 1 小时, TLC 监测反应完毕后浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 105 mg 产物, 收率 41%。

LC-MS (APCI):  $m/z=660.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

#### 步骤 2 化合物 T-125 的合成

- 5 将 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2'-氧代-4'-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)螺[环己烷-1,3'-吡啶]-6'-甲酰胺 (105 mg, 0.16 mmol) 溶于 5 mL 无水二氯甲烷中, 加入 1 mL 三氟乙酸, 室温下搅拌反应 1-2 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 加入二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次, 有机相浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 59 mg 白色固体, 收率 64%。LC-MS (APCI):  $m/z=576.4$
- 10 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 1.86 (m, 4H), 1.23-1.10 (m, 6H)。

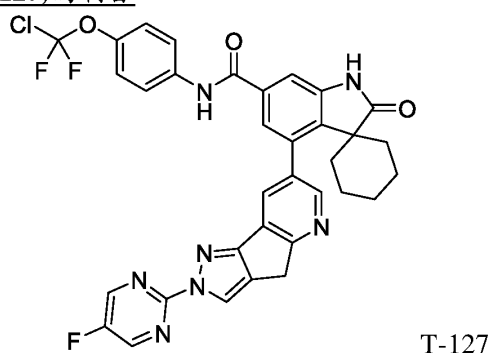
- 实施例 126** N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4'-(2-(嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-6'-甲酰胺 (化合物 T-126) 的制备



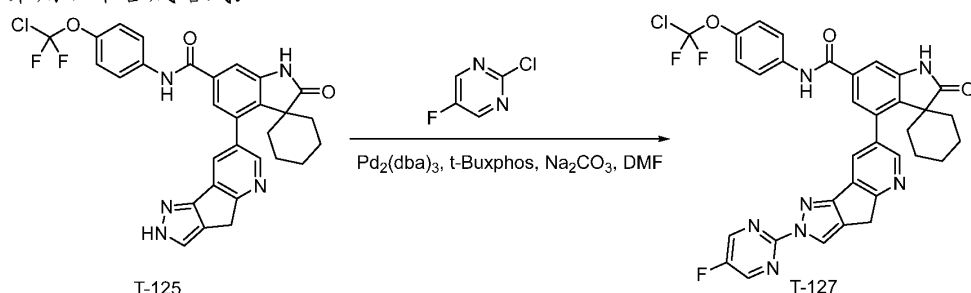
- 20 根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-125 和 2-氯嘧啶为原料, 制备得到化合物参考化合物 T-126, 收率 33%。LC-MS (APCI):  $m/z=654.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-

$d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.25-8.13 (m, 3H), 7.84 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.26-1.11 (m, 6H)。

5 实施例 127 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4'-(2-(5-氟嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-6'-甲酰胺 (化合物 T-127)的制备



采用以下合成路线:

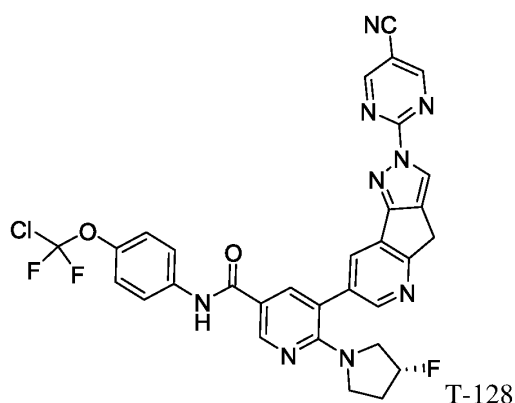


10

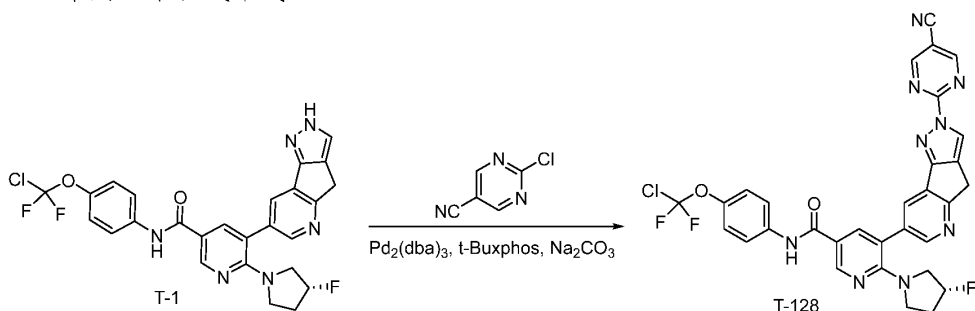
根据实施例 4 所述方法,以化合物 T-125 和 2-氯-5-氟嘧啶为原料,制备得到化合物 T-127,收率 28%。LC-MS (APCI):  $m/z=672.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.39-8.31 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.26-1.14 (m, 6H)。

15

实施例 128 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2-(5-氟嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (化合物 T-128)的制备

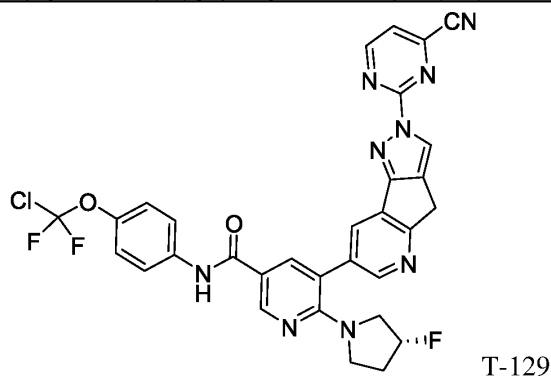


采用以下合成路线:

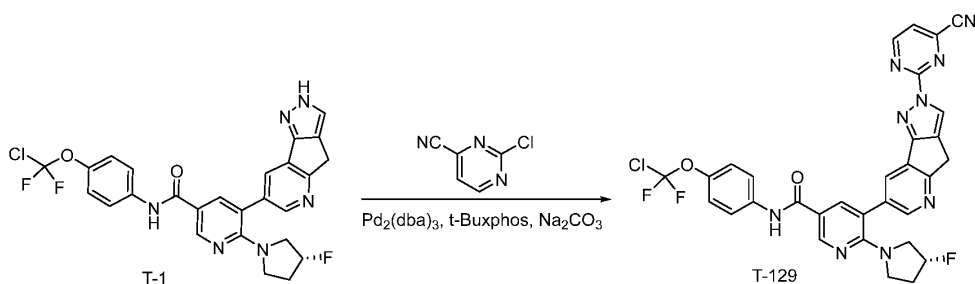


- 根据实施例 4 所述方法, 以化合物 T-1 和 2-氯-5-氰基嘧啶为原料, 制备得到化合物
- 5 T-128, 收率 12%。LC-MS (APCI):  $m/z=644.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.58 (d,  $J=11.2$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 5.27-5.15 (d,  $J=22.3$  Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.55 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 2.14 (dd,  $J=9.5, 3.8$  Hz, 2H)。

10 实施例 129 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2-(4-氰基嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (化合物 T-129)的制备



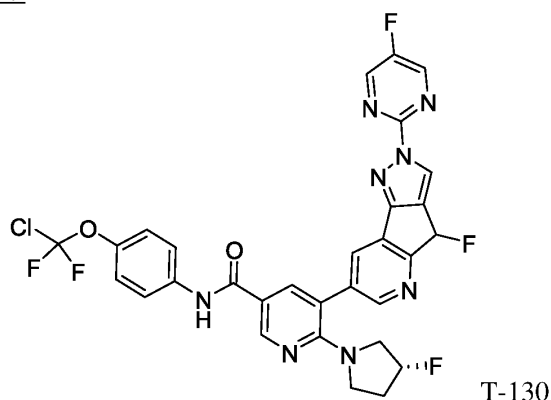
采用以下合成路线:



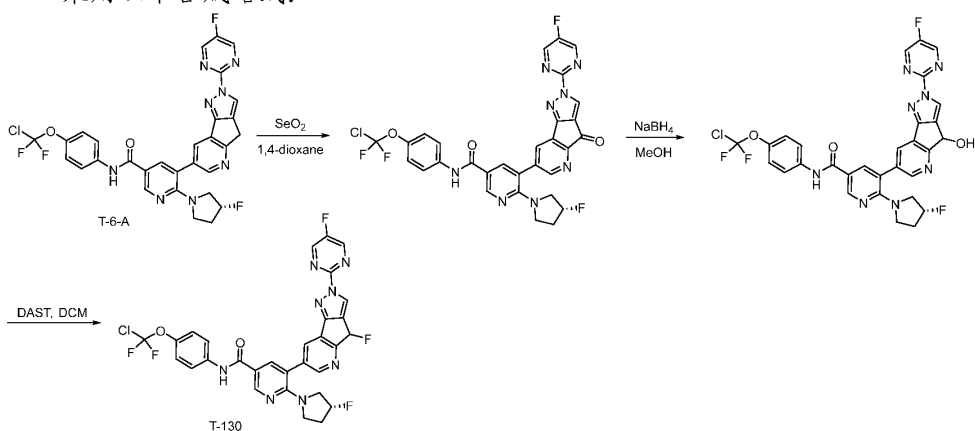
根据实施例 4 所述方法，以化合物 T-1 和 2-氯-4-氰基嘧啶为原料，制备得到化合物 T-129，收率 22%。LC-MS (APCI):  $m/z=644.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.27-5.15 (d, *J* = 21.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.13 (dd, *J* = 9.5, 3.8 Hz, 2H)。

**实施例 130 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(4-氟-2-(5-氟嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(*R*)-3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (化合物 T-130)**

10 的制备



采用以下合成路线:



步骤 1 化合物(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2-(5-氟嘧啶-2-基)-4-氧代-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺的合成

向反应瓶中加入化合物 T-6-A (200 mg, 0.31 mmol)、1,4-二氧六环 (5 mL) 和二氯化碘 (52 mg, 0.47 mmol)，加毕油浴加热至 50°C 反应 2 小时，TLC 监测反应完毕。浓缩，硅藻土助滤，滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 177 mg 产物，收率 88%。LC-MS (APCI):  $m/z=651.2$  (M+1)<sup>+</sup>。

步骤 2 化合物 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2-(5-氟嘧啶-2-基)-4-羟基-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺的合成

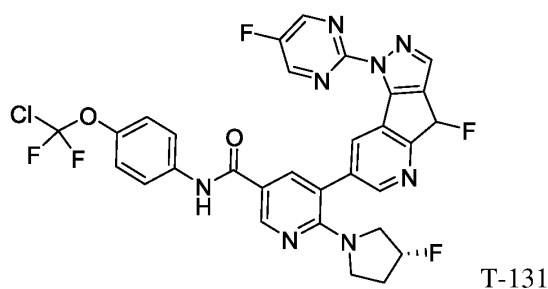
向反应瓶中加入(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2-(5-氟嘧啶-2-基)-4-氧代-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (177 mg, 0.27 mmol) 和甲醇 (5 mL)，冰浴下加入硼氢化钠 (21 mg, 0.54 mmol)，升至室温搅拌反应 1-2 小时，TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂，加入二氯甲烷，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次，有机相浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 148 mg 白色固体，收率 84%。LC-MS (APCI):  $m/z=653.4$  (M+1)<sup>+</sup>。

步骤 3 化合物 T-130 的合成

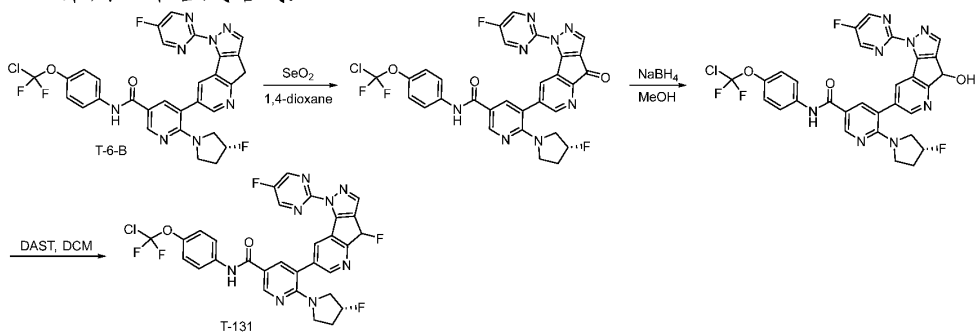
向反应瓶中加入 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2-(5-氟嘧啶-2-基)-4-羟基-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (148 mg, 0.23 mmol)，氮气保护下加入 5 mL 无水二氯甲烷溶解，降温至 -78°C，加入 DAST (56 mg, 0.35 mmol)，低温下搅拌反应 1-2 小时，TLC 监测反应完毕。加入水淬灭反应，用二氯甲烷萃取 3-4 次，合并有机相，浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 57 mg 白色固体，收率 38%。LC-MS (APCI):  $m/z=655.6$  (M+1)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.91 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.35-7.23 (m, 5H), 6.18 (d, *J* = 44.6 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 53.8 Hz, 1H), 3.62-3.43 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.03 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H)。

**实施例 131** N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(4-氟-1-(5-氟嘧啶-2-基)-1,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (化合物 T-131) 的制备





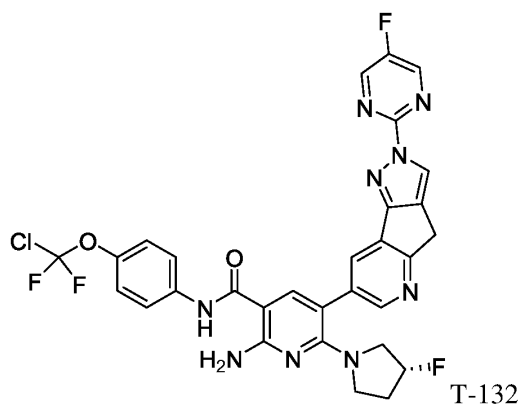
采用以下合成路线:



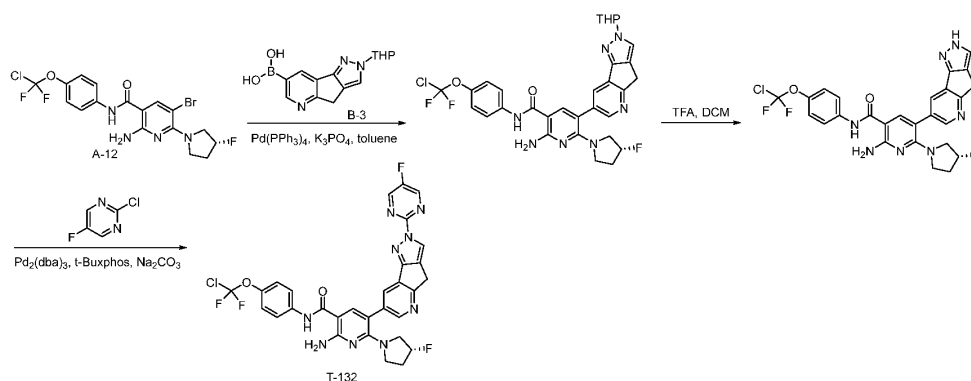
根据实施例 T-130 所述方法,以化合物 T-6-B 为原料,经 3 步反应得到化合物 T-131,

- 5 总收率 21%。LC-MS (APCI):  $m/z=655.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.89 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.35-7.23 (m, 5H), 6.18 (d,  $J = 44.6$  Hz, 1H), 5.25 (d,  $J = 53.8$  Hz, 1H), 3.62-3.43 (m, 2H), 3.30-3.19 (m, 2H), 2.04 (d,  $J = 11.4$  Hz, 2H)。

- 10 实施例 132 (R)-2-氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2-(5-氟嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (化合物 T-132)的制备



采用以下合成路线:



步骤 1 化合物 2-氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺的合成

向反应瓶中加入中间体 A-12 (110 mg, 0.23 mmol)、中间体化合物 B-3 (131 mg, 0.46 mmol)、磷酸钾 (123 mg, 0.58 mmol)、四(三苯基膦)钯 (13 mg, 0.01 mmol) 和甲苯 (3 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 氮气保护下升温至 100℃ 搅拌反应 4-6 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩后经硅胶柱层析纯化得到 94 mg 类白色固体, 收率 64%。LC-MS (APCI):  $m/z=640.2 (M+1)^+$ 。

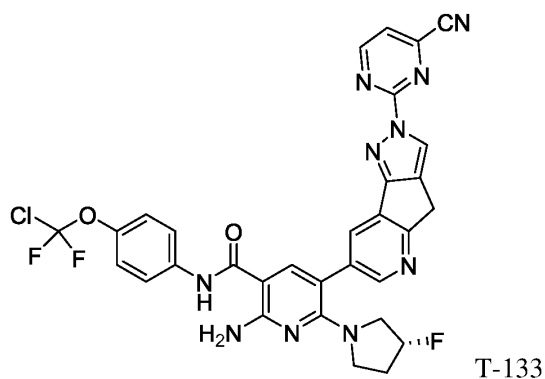
步骤 2 化合物(R)-2-氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺的合成

向反应瓶中加入 2-氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-5-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)烟酰胺 (94 mg, 0.15 mmol)、二氯甲烷 (5 mL) 和三氟乙酸 (1 mL), 室温下搅拌反应 2 小时, TLC 监测反应完毕。浓缩除去溶剂, 用二氯甲烷萃取 2-3 次, 真空干燥后直接投入到下一步反应。LC-MS (APCI):  $m/z=556.1 (M+1)^+$ 。

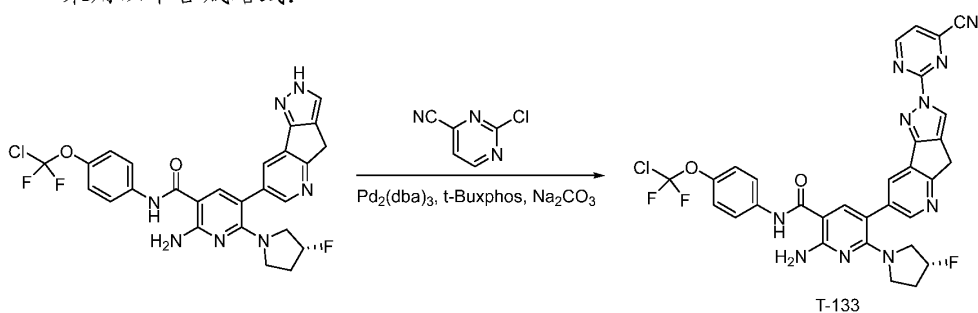
步骤 3 化合物 T-132 的合成

根据实施例 4 所述方法, 以(R)-2-氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺和 2-氯-5-氟嘧啶为原料, 制备得到化合物 T-133, 收率 34%。LC-MS (APCI):  $m/z=652.5 (M+1)^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.89 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=9.1$  Hz, 2H), 7.36-7.23 (m, 5H), 5.25 (d,  $J=53.8$  Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.62-3.43 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.04 (d,  $J=11.8$  Hz, 2H)。

实施例 133 (R)-2-氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2-(4-氨基嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (化合物 T-133)的

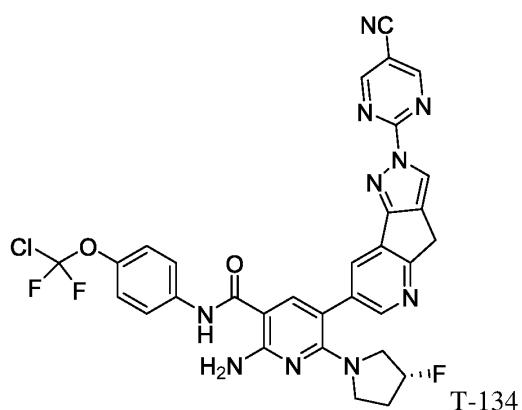
制备

采用以下合成路线:

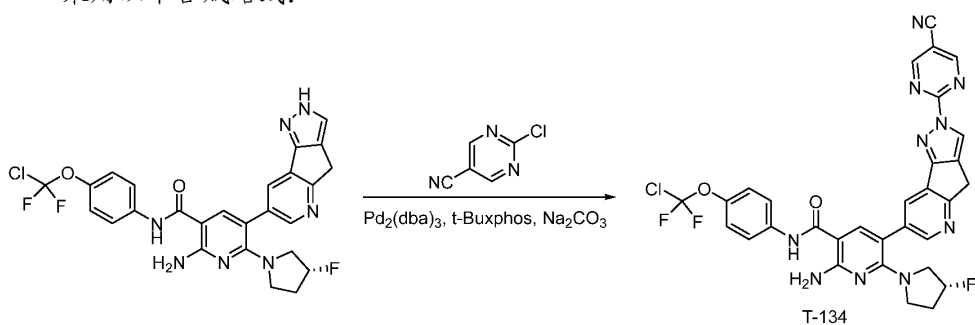


- 5 根据实施例 4 所述方法, 以(R)-2-氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺和 2-氯-4-氰基嘧啶为原料, 制备得到化合物 T-134, 收率 41%。LC-MS (APCI):  $m/z=659.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.90 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.72 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.59 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.33-7.23 (m, 5H), 5.26 (d,  $J = 53.6$  Hz, 1H),
- 10 3.92 (s, 2H), 3.62-3.43 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.05 (d,  $J = 10.7$  Hz, 2H)。

实施例 134 (R)-2-氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2-(5-氰基嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (化合物 T-134)的制备



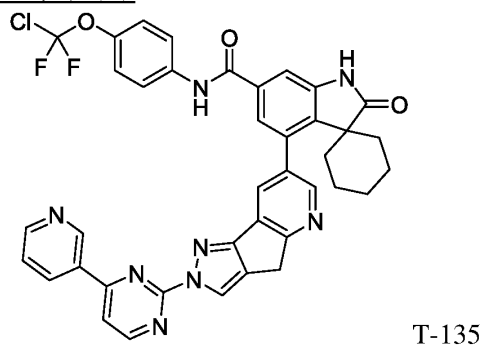
采用以下合成路线:



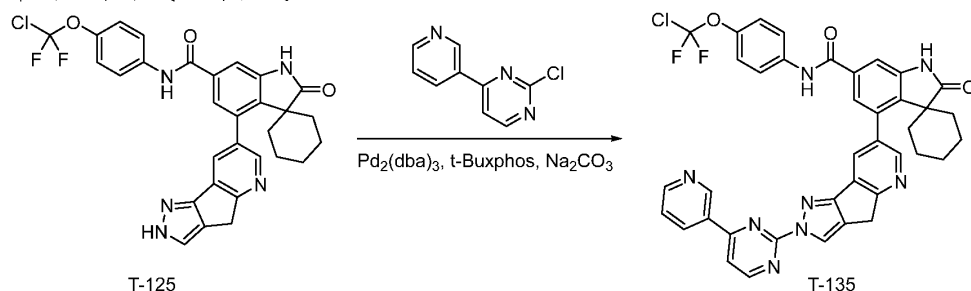
根据实施例 4 所述方法, 以(R)-2-氨基-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺和 2-氯-5-氰基嘧啶为原料, 制备得到化合物 T-135, 收率 17%。LC-MS (APCI):  $m/z=659.6 (M+1)^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.93 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.36-7.23 (m, 5H), 5.25 (d,  $J = 53.8$  Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.62-3.43 (m, 2H), 3.30-3.14 (m, 2H), 2.04 (d,  $J = 11.8$  Hz, 2H)。

10

**实施例 135 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4'-(2-(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-6'-甲酰胺 (化合物 T-135)的制备**

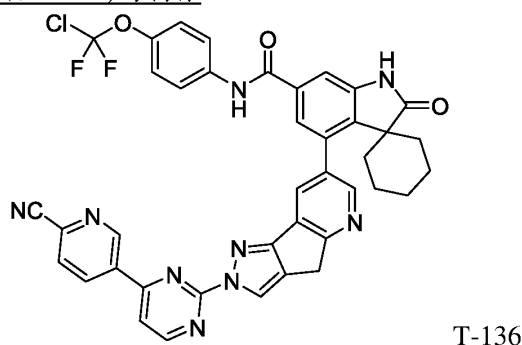


采用以下路线进行合成:

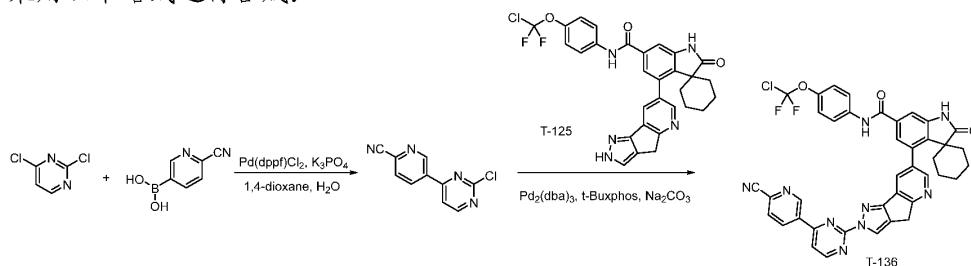


根据实施例 4 的制备方法, 以化合物 T-125 和 4-(3-吡啶基)-2-氯嘧啶为原料, 得到化合物 T-135, 收率 51%, LC-MS (APCI):  $m/z=731.2 (M+1)^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.27 – 8.13 (m, 3H), 7.85 – 7.71 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.39 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 1.86 (m, 4H), 1.28 – 1.15 (m, 6H).

### 10 实施例 136 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4'-(2-(4-(6-氟基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-咪唑啉]-6'-甲酰胺 (化合物 T-136) 的制备



采用以下路线进行合成:



### 15 步骤 1 化合物 5-(2-氯嘧啶-4-基)-2-氟基吡啶的合成

向反应瓶中加入 2,4-二氯嘧啶(1.2 g, 8.0 mmol)、(6-氟基吡啶-3-基)硼酸(0.59 g, 4.0 mmol)、磷酸钾(2.57 g, 12.1 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.29 g, 0.4 mmol)、15 ml 1,4-二氧六环

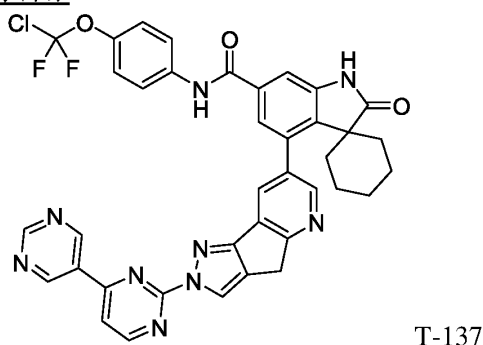
和 3 ml 纯化水, 氮气鼓泡 5 分钟, 氮气保护下升温至 100°C 搅拌反应 6-8 小时, TLC 监测反应完毕, 浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 430 mg 类白色固体, 收率 50%。LC-MS(APCI):  $m/z=217.2$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

#### 步骤 2 化合物 T-136 的合成

- 5 根据实施例 4 的制备方法, 以化合物 T-125 和化合物 5-(2-氯嘧啶-4-基)-2-氨基吡啶为原料, 得到化合物 T-136, 收率 63%, LC-MS (APCI):  $m/z=756.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 – 8.14 (m, 3H), 7.84 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 1.83 (m, 4H), 1.26 – 1.11 (m, 6H)。

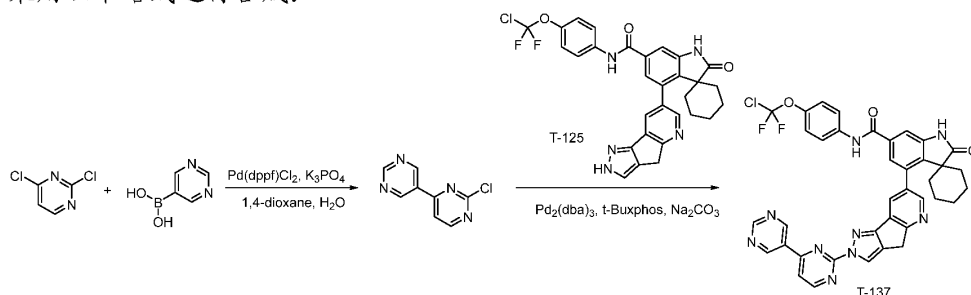
10

**实施例 137 4'-(2-([4,5'-联嘧啶]-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-6'-甲酰胺 (化合物 T-137) 的制备**



15

采用以下路线进行合成:



#### 步骤 1 化合物 2-氯-4,5'-联嘧啶的合成

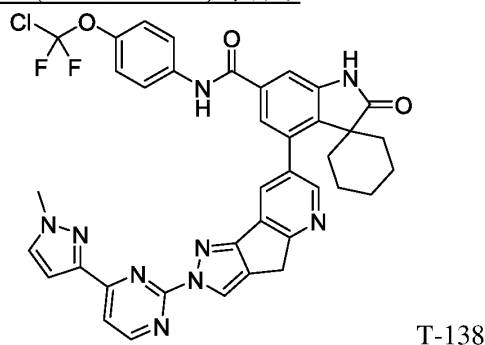
- 向反应瓶中加入 2,4-二氯嘧啶(1.2 g, 8.0 mmol)、嘧啶-5-硼酸(0.50 g, 4.0 mmol)、磷酸钾(2.57 g, 12.1 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.29 g, 0.4 mmol)、15 ml 1,4-二氧六环和 3 ml 纯化水, 氮气鼓泡 5 分钟, 氮气保护下升温至 100°C 搅拌反应 6-8 小时, TLC 监测反应完毕, 浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 576 mg 类白色固体, 收率 75%。LC-MS(APCI):

$m/z=193.6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

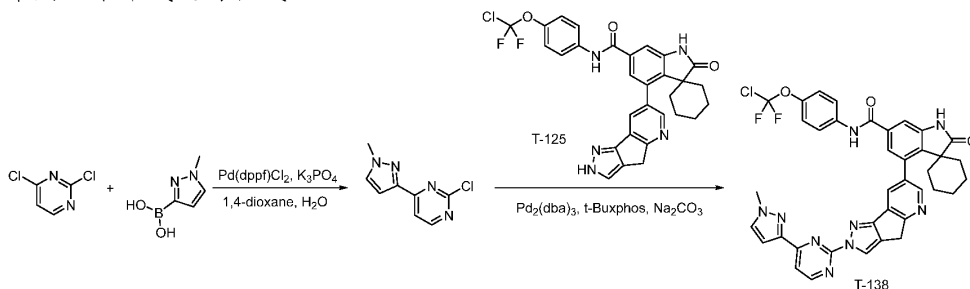
#### 步骤2 化合物 T-137 的合成

根据实施例4的制备方法,以化合物 T-125 和化合物 2-氯-4,5'-联嘧啶为原料,得到化合物 T-137,收率 37%, LC-MS (APCI):  $m/z=732.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.24 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.27 – 8.16 (m, 3H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.68 – 7.43 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 1.86 (m, 4H), 1.30 – 1.17 (m, 6H).

#### 10 实施例 138 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4'-(2-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-咪唑啉]-6'-甲酰胺 (化合物 T-138)的制备



采用以下路线进行合成:



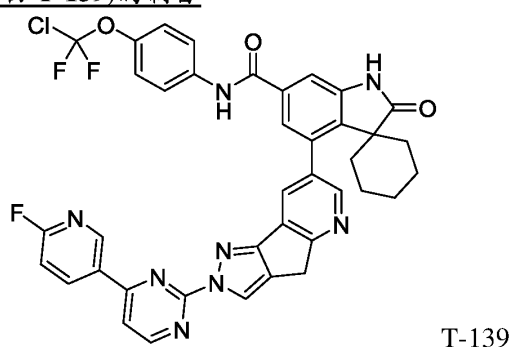
#### 15 步骤1 化合物 2-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶的合成

向反应瓶中加入 2,4-二氯嘧啶(1.2 g, 8.0 mmol)、(1-甲基-1H-吡唑-3-基)硼酸(0.50 g, 4.0 mmol)、磷酸钾(2.57 g, 12.1 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.29 g, 0.4 mmol)、15 ml 1,4-二氧六环和 3 ml 纯化水, 氮气鼓泡 5 分钟, 氮气保护下升温至 100°C 搅拌反应 6-8 小时, TLC 监测反应完毕, 浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 248 mg 类白色固体, 收率 32%. LC-  
20 MS(APCI):  $m/z=195.1$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

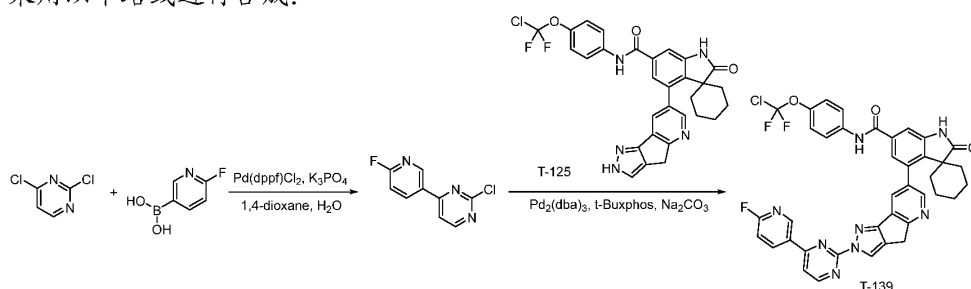
#### 步骤2 化合物 T-138 的合成

根据实施例 4 的制备方法, 以化合物 T-125 和化合物 2-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 嘧啶为原料, 得到化合物 T-138, 收率 29%, LC-MS (APCI):  $m/z=734.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 – 8.11 (m, 3H), 7.84 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (t,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.26 – 1.10 (m, 6H)。

**实施例 139 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4'-(2-(4-(6-氟吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-6'-甲酰胺 (化合物 T-139) 的制备**



采用以下路线进行合成:



**步骤 1 化合物 2-氯-4-(6-氟吡啶-3-基)嘧啶的合成**

向反应瓶中加入 2,4-二氯嘧啶(1.2 g, 8.0 mmol)、(6-氟吡啶-3-基)硼酸(0.56 g, 4.0 mmol)、磷酸钾(2.57 g, 12.1 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.29 g, 0.4 mmol)、15 ml 1,4-二氧六环和 3 ml 纯化水, 氮气鼓泡 5 分钟, 氮气保护下升温至 100°C 搅拌反应 6-8 小时, TLC 监测反应完毕, 浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 443 mg 类白色固体, 收率 53%。LC-MS(APCI):  $m/z=210.3$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

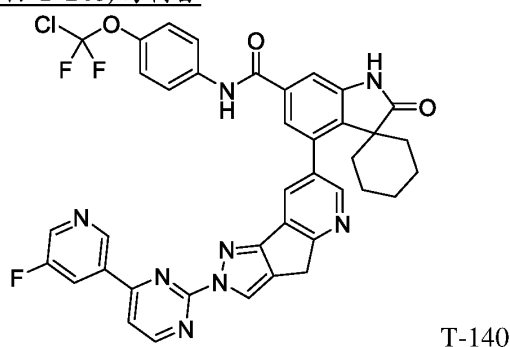
**步骤 2 化合物 T-139 的合成**

根据实施例 4 的制备方法, 以化合物 T-125 和化合物 2-氯-4-(6-氟吡啶-3-基)嘧啶为原料, 得到化合物 T-139, 收率 47%, LC-MS (APCI):  $m/z=749.6$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400

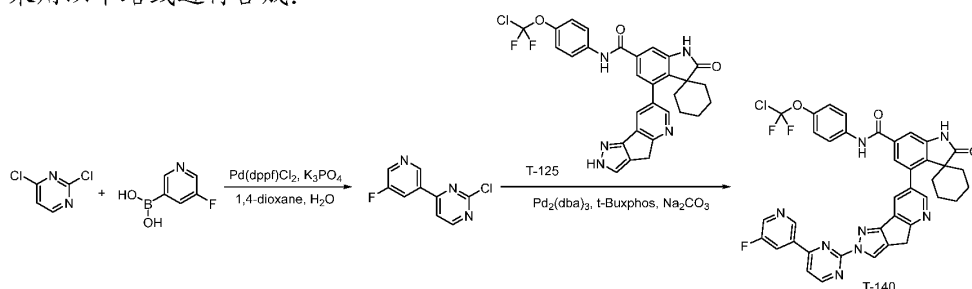


MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.23 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.25 – 8.13 (m, 3H), 7.84 – 7.51 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.28 – 1.11 (m, 6H).

5 实施例 140 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-4'-(2-(4-(5-氟吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-吡啶]-6'-甲酰胺  
(化合物 T-140)的制备



采用以下路线进行合成:



10

步骤 1 化合物 2-氯-4-(5-氟吡啶-3-基)嘧啶的合成

向反应瓶中加入 2,4-二氯嘧啶(1.2 g, 8.0 mmol)、(5-氟吡啶-3-基)硼酸(0.56 g, 4.0 mmol)、磷酸钾(2.57 g, 12.1 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.29 g, 0.4 mmol)、15 ml 1,4-二氧六环和 3 ml 纯化水, 氮气鼓泡 5 分钟, 氮气保护下升温至 100°C 搅拌反应 6-8 小时, TLC 监测反应完毕, 浓缩除去溶剂, 硅胶柱层析纯化得到 343 mg 类白色固体, 收率 41%。LC-MS(APCI):  $m/z = 210.4$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

15

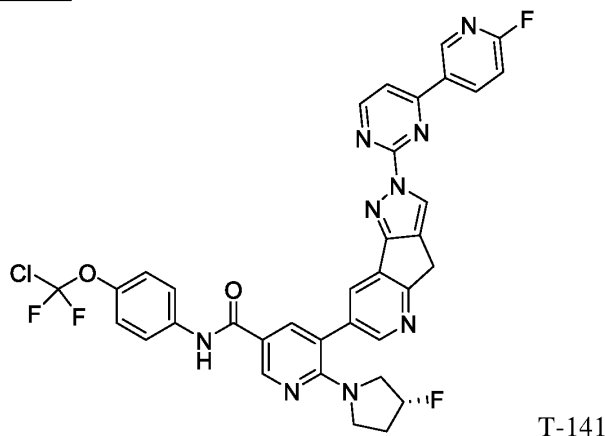
步骤 2 化合物 T-140 的合成

根据实施例 4 的制备方法, 以化合物 T-125 和化合物 2-氯-4-(5-氟吡啶-3-基)嘧啶为原料, 得到化合物 T-140, 收率 38%, LC-MS (APCI):  $m/z = 749.5$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.39 – 8.31 (m, 2H), 8.24 – 8.02 (m, 3H), 7.85 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J$

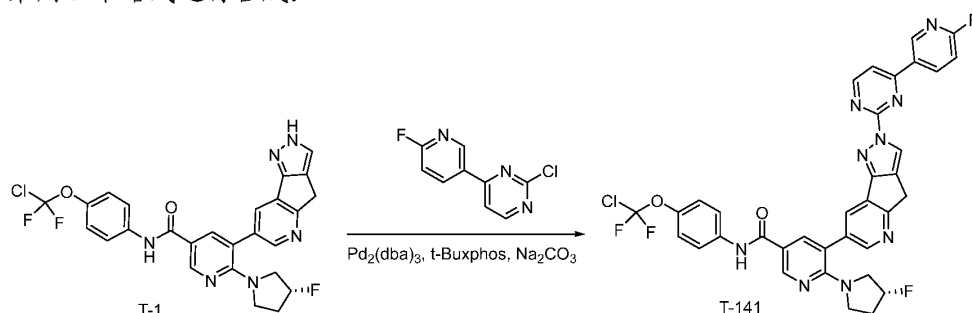
20

= 8.4 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.26 – 1.14 (m, 6H).

**实施例 141 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2-(4-(6-氟吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (化合物 T-141) 的制备**



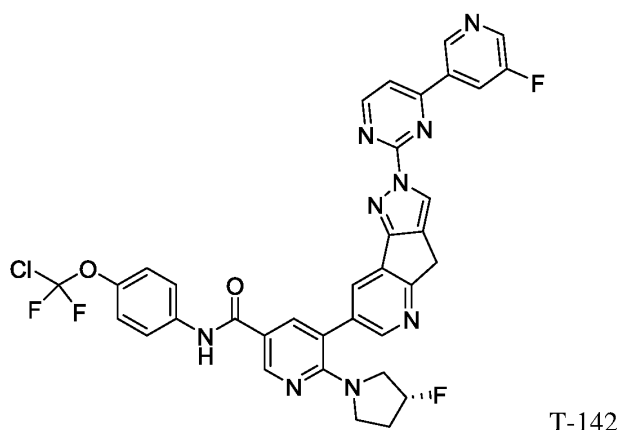
采用以下路线进行合成:



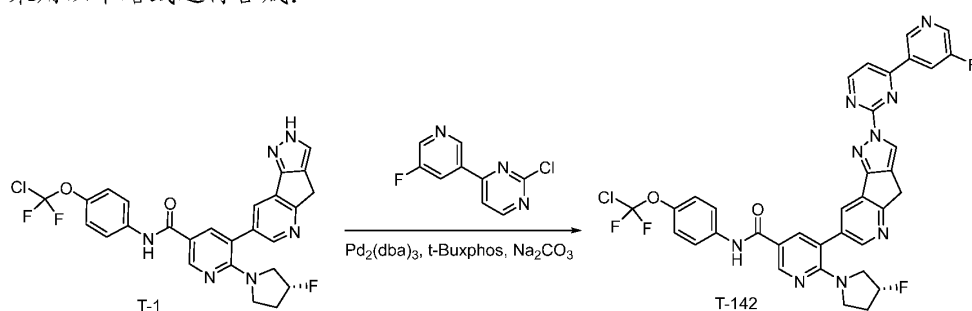
根据实施例 4 的制备方法, 以化合物 T-1 和化合物 2-氯-4-(6-氟吡啶-3-基)嘧啶为原料, 制备得到化合物 T-141, 收率 30%, LC-MS (APCI):  $m/z=714.3 (M+1)^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 2H), 7.58 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.27 – 5.15 (d,  $J = 21.6$  Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.98 – 3.74 (m, 1H), 3.53 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 2.15 – 2.02 (m, 2H).

15

**实施例 142 (R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-5-(2-(4-(5-氟吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2,4-二氢吡唑并[3',4':3,4]环戊二烯并[1,2-b]吡啶-7-基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)烟酰胺 (化合物 T-142) 的制备**



采用以下路线进行合成:



根据实施例 4 的制备方法, 以化合物 T-91 和化合物 2-氯-4-(5-氟吡啶-3-基)嘧啶为原料, 制备得到化合物 T-142, 收率 44%, LC-MS (APCI):  $m/z=714.7$  ( $M+1$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.24 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 – 8.08 (m, 3H), 7.58 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.27 – 5.15 (d, *J* = 21.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.91 – 3.76 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.13 (dd, *J* = 9.5, 3.8 Hz, 2H).

10

### 生物活性测试。

#### (1) 细胞的生长抑制活性的测试

本实验采用 Promega 公司提供的 Celltiter-Glo (CTG) 试剂盒, 它是一种均质法细胞活力检测方法, 通过定量 ATP 来测定培养细胞的细胞活力。K562 细胞购买自南京科佰, 货号 CBP60529; Ba/F3 parental 购买自 RIKEN BRC, 货号 RCB0805; 其它含有 BCR-ABL1 WT、BCR-ABL1 T315I、BCR-ABL1 T315M、BCR-ABL1 Y253H/E255K、BCR-ABL1 E255V/T315I、BCR-ABL1 A424T、BCR-ABL1 A337V、BCR-ABL1 P465S、BCR-ABL1 V468F 和 BCR-ABL1 I502L 的细胞均为含 WT 或相应突变的 BCR-ABL1 慢病毒质粒转染 Ba/F3 parental 而得到的单克隆工程细胞株。

细胞活性检测步骤如下:

- a)收集处于对数生长期的细胞，制备细胞悬液并计数，计算细胞浓度。
  - b)将细胞悬液稀释至所需浓度后加入 96 孔板中间孔，边缘孔加入 PBS。不加细胞只加培养液的孔作为空白对照。
  - 5 c)除用于化合物分析的细胞板外，另准备一块 96 孔板作为 T0 板，加入 3-6 个空白孔和 3-6 个细胞孔，次日 CTG 检测细胞活力，作为细胞的 T0 活力值。
  - d)将细胞板放置 37℃，5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养过夜。
  - e)次日加入梯度稀释的各浓度化合物，将细胞板放置 37℃，5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 72h。不加化合物只加 0.5%DMSO 的孔作为细胞生长阳性对照。
  - 10 f 按照厂家说明加入 CTG 试剂（CellTiter-Glo 试剂盒）检测细胞活力值。
  - g)用 Biotek cytation3.0 酶标仪读板，导出数据。
  - h)用 GraphPad Prism7.0 软件计算 IC<sub>50</sub>。
- 利用以下非线性拟合公式来得到化合物的 IC<sub>50</sub>（半数抑制浓度）:

$$Y=Bottom+(Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC_{50}-X)*HillSlope)})$$

- 15 X: 化合物浓度 log 值
- Y: 抑制率（%inhibition）
- Top: 最大响应
- Bottom: 基线响应
- HillSlope: 曲线的坡度

- 20 细胞抑制率（抑制率%）计算公式为：  
抑制率%=1-(Lum 待测药-Lum 溶媒对照)/(Lum 细胞对照-Lum 溶媒对照)×100%。
- 在上述实验中测试了本发明化合物，发现本发明化合物对 BCR-ABL1 WT、BCR-ABL1 T315I、BCR-ABL1 T315M、BCR-ABL1 Y253H/E255K、BCR-ABL1 E255V/T315I、BCR-ABL1 A424T、BCR-ABL1 A337V、BCR-ABL1 P465S、BCR-ABL1 V468F 和 BCR-ABL1 I502L 的细胞具有强效的活性。代表性实施例化合物的上述实验结果归纳于下表 1 和表 2，其中，A 表示 IC<sub>50</sub> ≤ 5 nM，B 表示 5 ≤ IC<sub>50</sub> < 50 nM，C 表示 50 ≤ IC<sub>50</sub> < 1000 nM，D 表示 IC<sub>50</sub> > 1000 nM。
- 25

表 1:

| 化合物编号 T- | Ba/F3 BCR-ABL1 |    |       |       |          |
|----------|----------------|----|-------|-------|----------|
|          | K562           | WT | T315I | T315M | Parental |
| 1        | A              | A  | A     |       | D        |
| 2        | A              | A  | B     |       | D        |
| 3        | A              | A  | A     | C     | D        |

|      |   |   |   |   |   |
|------|---|---|---|---|---|
| 4    | A | A | A | D | D |
| 5    | A | A | A |   | D |
| 6-A  | A | A | A |   | D |
| 6-B  | A | A | B |   | D |
| 7    | A | A | B |   | D |
| 8    | A | A | B |   | D |
| 9    | A | A | A |   | D |
| 10-A | A | B | B |   | D |
| 10-B | A | A | A |   | D |
| 11   | A | A | C | D | D |
| 11-A | C | C | D | D | D |
| 11-B | A | A | B | C | D |
| 12   | B | B | C |   | D |
| 12-A | C | C | D | D | D |
| 12-B | A | A | B | C | D |
| 13   | A | A | A |   | D |
| 14   | A | A | A |   | D |
| 15   | A | A | B |   | D |
| 16   | A | A | A |   | D |
| 17   | A | A | A |   | D |
| 18   | A | A | A | D | D |
| 19   | A | A | A |   | D |
| 20   | A | A | B | D | D |
| 21   | A | A | B | D | D |
| 22   | A | A | A |   | D |
| 23   | B | A | C |   | D |
| 24   | A | B | C |   | D |
| 25   | A | A | B | D | D |
| 26   | A | A | A |   | D |
| 27   | A | B | C | D | D |
| 28   | A | B | B | C | D |
| 29   | A | A | B |   | D |
| 30   | A | A | C | B | D |
| 31   | A | A | B | B | D |
| 32   | A | A | C | C | D |
| 33   | A | B | C | C | D |
| 34   | A | A | A |   | D |
| 35   | A | A | B | B | D |
| 36   | A | A | D |   | D |
| 37   | C | D | D | D | D |
| 38   | A | A | A |   | D |
| 39   | A | A | C | D | D |
| 40   | A | A | D |   | D |
| 42   | A | A | B | C | D |
| 43   | A | A | A | C | D |
| 44   | A | A | A |   | D |
| 45   | A | A | A |   | D |
| 46   | A | A | A |   | D |

|      |   |   |   |   |   |
|------|---|---|---|---|---|
| 47   | A | A | A |   | D |
| 48   | A | A | A | D | D |
| 49   | A | A | A | C | D |
| 50   | A | A | B |   | D |
| 51   | A | B |   |   | D |
| 52   | A | A | A | D | D |
| 53   | A | A | A |   | D |
| 54   | A | A | A | D | D |
| 55   | A | A | B |   | D |
| 56-A | B | C | D |   | D |
| 56-B | A | A | D |   | D |
| 57   | A | A | A | D | D |
| 58   | A | A | B |   | D |
| 59   | A | A | C |   | D |
| 60   | A | A | D |   | D |
| 61   | A | A | B |   | D |
| 62   | A | B | C |   | D |
| 63   | A | A | D |   | D |
| 64   | A | A | D |   | D |
| 65   | A | A | A | A | D |
| 66   | A | A | B | D | D |
| 67   | A | A | A |   | D |
| 68   | A | A | A | A | D |
| 69-A | A | A | B | C | D |
| 69-B | A | A | A | A | D |
| 70   | A | A | B |   | D |
| 71   | A | A | A | B | D |
| 72   | A | A | A |   | D |
| 73   | A | A | A | A | D |
| 74   | A | A | A |   | D |
| 75   | A | A | A |   | D |
| 76   | A | A | A | A | D |
| 77   | A | A | A |   | D |
| 78   | A | A | A |   | D |
| 79   | A | A | A |   | D |
| 80   | A | A | A |   | D |
| 81   | A | A | A |   | D |
| 82-A | A | A | B |   | D |
| 82-B | A | A | A |   | D |
| 83   | A | A | A |   | D |
| 84   | A | A | A |   | D |
| 85   | A | A | A |   | D |
| 86   | A | A | A |   | D |
| 87   | A | A | A |   | D |
| 88   | A | A | A |   | D |
| 89   | A | A | A |   | D |
| 90   | A | A | A |   | D |
| 91-A | A | B | C |   | D |

|       |   |   |   |   |   |
|-------|---|---|---|---|---|
| 91-B  | A | A | A |   | D |
| 92    | A | A | A |   | D |
| 93    | A | A | A |   | D |
| 94    | A | A | A |   | D |
| 95    | A | A | A |   | D |
| 96    | A | A | A |   | D |
| 97    | A | A | A |   | D |
| 98    | A | A | A |   | D |
| 99    | A | A | A |   | D |
| 100   | A | A | A |   | D |
| 101   | A | A | A |   | D |
| 102   | A | A | A |   | D |
| 104-A | A | A | B |   | D |
| 104-B | A | A | B |   | D |
| 105   | A | A | A |   |   |
| 106   | A | A | A |   |   |
| 107   | A | A | A |   |   |
| 108   | A | A | D |   | D |
| 109   | A | A | A |   | D |
| 110   | A | A | B |   | D |
| 111   | A | A | B |   | D |
| 112   | A | A | B |   | D |
| 113   | A | A | B |   | D |
| 114   | A | A | B | D | D |
| 115   | A | A | B | D | D |
| 116   | A | A | B |   | D |
| 117   | A | A | B | D | D |
| 118   | A | A | B | C | D |
| 119   | A | A | B |   | D |
| 120   | A | A | A |   | D |
| 121   | A | A | A |   | D |
| 122   | A | A | B |   | D |
| 123   | A | A | A |   | D |
| 124   | A | A | A |   | D |
| 125   | A | A | B |   | D |
| 126   | A | A | A |   | D |
| 127   | A | A | A |   | D |
| 128   | A | A | A |   | D |
| 129   | A | A | A |   | D |
| 130   | A | A | A |   | D |
| 131   | B | C | C |   | D |
| 132   | A | A | A |   | C |
| 133   | A | A | A |   | D |
| 134   | A | A | C |   | C |
| 138   | A | A | A |   |   |
| 139   | A | A | A |   |   |
| 140   | A | A | A |   |   |
| 141   | A | A | A |   |   |

|     |   |   |   |  |  |
|-----|---|---|---|--|--|
| 142 | A | A | A |  |  |
|-----|---|---|---|--|--|

表 2:

| 化合物编号 T- | Ba/F3 BCR-ABL1 |             |       |       |       |       |       |
|----------|----------------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|          | Y253H/E255K    | E255V/T315I | A424T | A337V | P465S | V468F | I502L |
| 2        |                | B           | C     | C     | C     | C     | C     |
| 3        | A              | A           | B     | B     | B     | B     | B     |
| 4        | A              | B           | B     | C     | C     | C     | B     |
| 7        |                | B           | D     | D     | D     | C     | C     |
| 11       | C              | C           | C     |       |       | D     |       |
| 18       | A              | A           | B     | B     | B     | B     | B     |
| 20       | C              | B           | C     | C     | C     | C     | B     |
| 21       | B              | B           | C     | C     | C     | C     | B     |
| 25       | B              | B           | B     |       |       |       |       |
| 31       | B              | B           | B     | C     | C     | B     | C     |
| 42       | C              | C           | C     | C     | C     | C     | C     |
| 48       | A              | A           | B     | B     | C     | B     | B     |
| 49       | A              | A           | A     | B     | B     | B     | B     |
| 52       | B              | A           | B     | C     | C     | B     | B     |
| 54       | A              | A           | B     | B     | B     | B     | B     |
| 57       | B              | A           | B     | B     | C     | B     | B     |
| 65       | A              | A           | A     | A     | B     | B     | A     |
| 66       | C              | C           | B     | C     | C     | C     | C     |
| 67       | A              |             |       |       |       |       |       |
| 68       |                |             | A     | B     | B     | B     | A     |
| 69-A     | B              | B           | C     | C     | C     | D     | C     |
| 69-B     | B              | A           | B     | C     | C     | C     | A     |
| 71       | A              | A           | B     | C     | C     | C     | B     |
| 76       | A              | A           | A     | C     | C     | C     | B     |
| 78       | A              | A           |       |       |       |       |       |
| 114      | B              | C           |       |       |       |       |       |
| 115      | B              | B           | C     | C     | C     | C     | C     |

(2)代谢稳定性评价

5        代谢稳定性一般用来描述化合物被代谢的速度和程度，是影响药代动力学性质的主要因素之一。很多化合物都是 CYP450 酶和其它的药物代谢酶的底物，而肝微粒体是富含 CYP450 的体系，本实验的目的是通过将本发明化合物与人和 SD 大鼠肝微粒体分别孵育并运用 LC-MS/MS 检测化合物的剩余比例来进行体代谢外稳定性的研究。

①溶液的配制

10        磷酸盐缓冲液(PBS): 取预先配好的  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ (0.5M)溶液 150mL 和  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ (0.5M) 溶液 700 mL 混合，再用  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (0.5M) 溶液调节混合液 pH 值至 7.4，作为 5 倍浓度 PBS，存于 4℃备用。使用前用超纯水稀释 5 倍，加入 3.3mM 氯化镁，得到磷酸盐缓冲



液 PBS (100 mM)。

NADPH 再生系统溶液：用 5mL 的 PBS 配制含有 6.5mM NADP, 16.5mM G-6-P, 3U/mL G-6-P D 的 NADPH 溶液。

5 内标终止液：用乙腈配制 50 ng/mL 盐酸普萘洛尔和 200 ng/mL 甲苯磺丁脲作为内标工作液。

人肝微粒体溶液：取 0.31 mL 人肝微粒体 (25mg/mL) 加入 0.961mL PBS (pH7.4) 中混匀，得到蛋白浓度为 0.625 mg/mL 的人肝微粒体稀释液。

SD 大鼠肝微粒体溶液：取 0.31 mLSD 大鼠肝微粒体 (25 mg/mL) 加入 0.961 mL PBS(pH7.4)中混匀，得到蛋白浓度为 0.625 mg/mL 的 SD 大鼠肝微粒体稀释液。

10 样品工作液：用 DMSO 配制本发明化合物和非氘代化合物粉末、阳性对照右美沙芬粉末和奥美拉唑粉末至 10 mM，作为样品储备液。再用 70% 乙腈-水稀释得到 0.25mM 样品工作液。

#### ②样品孵育

15 取 398  $\mu$ L 的人肝微粒体稀释液加入 96 孔孵育板中 (N=2)，分别加入 2 $\mu$ L 0.25mM 的待测化合物、右美沙芬，混匀。

取 398  $\mu$ L 的 SD 大鼠肝微粒体稀释液加入 96 孔孵育板中 (N=2)，分别加入 2 $\mu$ L 0.25mM 的待测化合物、奥美拉唑，混匀。

每孔加入 300  $\mu$ L 预冷的终止液至 96 孔深孔板中，置于冰上，作为终止板。

20 将 96 孔孵育板和 NADPH 再生系统置于 37°C 水浴箱中，100 转/分钟震荡，预孵 5 min。从孵育板每孔取出 80  $\mu$ L 孵育液加入终止板，混匀，补充 20  $\mu$ L NADPH 再生系统溶液，作为 0 min 样品。再向孵育板每孔加入 80  $\mu$ L 的 NADPH 再生系统溶液，启动反应，开始计时。待测化合物反应浓度为 1 $\mu$ M，蛋白浓度为 0.5 mg/mL。

分别于反应 10、30、90 min 时，各取 100 $\mu$ L 反应液，加入终止板中，涡旋 3 min 终止反应。

25 将终止板于 5000rpm，4°C 条件下离心 15 min。取 200 $\mu$ L 上清液至预先加入 200 $\mu$ L 超纯水的 96 孔板中，混匀，采用 LC-MS/MS 进行样品分析，进样 10 $\mu$ L。

#### ③样品分析方法

本实验采用 LC-MS/MS 系统检测待测化合物、右美沙芬、奥美拉唑及内标的峰面积，计算化合物与内标峰面积比值。

30 ④数据处理

样品以及内标的峰面积由质谱仪和 Analyst 软件获得，利用 Graphpad prism7.0 软件

单指数式降解模型对化合物剩余量(R%)与时间作图可得底物消除速率常数 K

$$C_t/C_0 = \exp(-K \cdot t)$$

并根据以下公式计算半衰期  $T_{1/2}$  和内在清除率  $CL_{int}$ ，其中  $V/M$  即等于  $1/C(\text{蛋白})$ 。

$$T_{1/2} = -\frac{0.693}{\text{斜率}}, \quad CL_{int} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \cdot \frac{V}{M}, \quad t_{1/2}(\text{min}); \quad CL_{int}(\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}).$$

5 实验结果表明：本发明化合物具有优良的代谢稳定性。

(3) 大鼠药代动力学实验

每个试验药物准备 6 只雄性 Sprague-Dawley 大鼠，7-8 周龄，体重约 210g，分成 2 组，每组 3 只，经静脉或口服单个剂量的化合物(口服 10mg/kg)，比较其药代动力学差异。

10 大鼠采用标准饲料饲养，给予水。试验前 16 小时开始禁食。药物用 PEG400 和二  
甲亚砷溶解。眼眶采血，采血的时间点为给药后 0.083 小时，0.25 小时、0.5 小时、1 小  
时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、12 小时和 24 小时。

15 大鼠吸入乙醚后短暂麻醉，眼眶采集 300  $\mu\text{L}$  血样于试管。试管内有 30  $\mu\text{L}$  1%肝素  
盐溶液。使用前，试管于 60℃ 烘干过夜。在最后一个时间点血样采集完成之后，大鼠乙  
醚麻醉后处死。

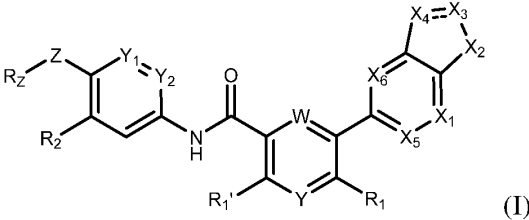
20 血样采集后，立即温和地颠倒试管至少 5 次，保证混合充分后放置于冰上。血样在  
4℃ 5000 rpm 离心 5 分钟，将血浆与红细胞分离。用移液器吸出 100  $\mu\text{L}$  血浆到干净的塑  
料离心管中，标明化合物的名称和时间点。血浆在进行分析前保存在 -80℃。用 LC-MS/MS  
测定血浆中本发明化合物的浓度。药代动力学参数基于每只动物在不同时间点的血药浓  
度进计算。

实验结果表明，本发明化合物在动物体内具有更好的药代动力学性质，因此具有更  
好的药效学和治疗效果。

25 以上内容是结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明，不能认定本  
发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说，在  
不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干简单推演或替换，都应当视为属于本发明  
的保护范围。

# 权利要求

1. 式(I)化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



5

其中，

X<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>X1</sub>；

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub>或 C(O)；

X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>R<sub>X3'</sub>，CR<sub>X3</sub> 或 NR<sub>X3</sub>；

10 X<sub>4</sub> 为 CR<sub>X4</sub>R<sub>X4'</sub>，CR<sub>X4</sub>，NR<sub>X4</sub> 或 C(O)；

X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>；

X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>；

=== 为单键或双键；

R<sub>X1</sub> 为 H，D，卤素，C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个

15 D 取代，直至完全氘代；

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H，D，卤素，-OH，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X3'</sub> 独立地为 H，D，卤素，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基，或者 R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X3'</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>1-6</sub> 烷叉基；其中上述基团任  
20 选地被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代；

R<sub>X4</sub> 和 R<sub>X4'</sub> 独立地为 H，D，卤素，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 R<sub>a</sub> 取代；

或者，R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X4</sub> 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基，4-10 元杂环基，C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被一个或多个 R 取代；

25 R<sub>X5</sub> 为 H，D，卤素，C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R<sub>X6</sub> 为 H，D 或卤素；

Y 为 CR<sub>Y</sub> 或 N；

- $R_1$  为 3-10 元杂环基, 其任选地被一个或多个  $R_b$  取代;
- $R_Y$  为 H, D 或卤素;
- 或者,  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基, 4-10 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被一个或多个  $R^*$  取代;
- 5  $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ ;
- $W$  为  $CR_W$  或 N;
- $R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ ;
- $Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;
- $Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;
- 10  $R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $R_c$  取代;
- $Z$  为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;
- $R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;
- 15 或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;
- 每个  $R_a$ 、 $R_b$  和  $R_c$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OR_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;
- 每个  $R$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OR_A$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $R'$  取代;
- 20 每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ , 氧代,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $R'$  取代;
- 25 其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $R'$  取代;
- 30 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团

任选地被一个或多个 R'' 取代;

或者相邻的两个 R' 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 -CN, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 5 每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

前提是, 当 X<sub>1</sub> 是 N, X<sub>2</sub> 是 CH<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> 是 NR<sub>X3</sub>, X<sub>4</sub> 是 C(O), 并且 X<sub>5</sub> 是 CH 时, Y 不为 N。

- 10 2. 权利要求 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

X<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>X1</sub>;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub> 或 C(O);

X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>R<sub>X3'</sub> 或 NR<sub>X3</sub>;

- 15 X<sub>4</sub> 为 C(O);

X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>;

X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>, 优选 CR<sub>X6</sub>;

==== 为单键;

R<sub>X1</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个

- 20 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X3'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基, 或者 R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X3'</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>1-6</sub> 烷叉基; 其中上述基团任  
25 选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R<sub>a</sub> 取代;

R<sub>X5</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X6</sub> 为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为 CR<sub>Y</sub>;

- 30 并且 R<sub>1</sub> 和 R<sub>Y</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基, 4-10 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R\* 取代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

$R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;

5  $Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;

$R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;

$R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代,

10 直至完全氘代;

或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;

每个  $R_a$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$  或  $-NR_B R_C$ ;

每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ , 氧代,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团

15 中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

其中  $R_A$ ,  $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团

20 任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

3. 权利要求 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ ;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

25  $X_3$  为  $CR_{X3}$ ;

$X_4$  为  $CR_{X4}$ ;

$X_5$  为 N 或  $CR_{X5}$ ;

$X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;

$==$  为单键或双键;

30  $R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R 取代;

- 5  $R_{X5}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为  $CR_Y$  或 N;

$R_1$  为 3-10 元杂环基, 其任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R_b$  取代;

- 10  $R_Y$  为 H, D 或卤素;

或者,  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基, 4-10 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R^*$  取代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

- 15  $R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;

$Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;

$R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 20 Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;

$R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

或者 -Z- $R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;

- 25 每个  $R_b$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $-OR_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

每个 R 独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $-OR_A$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

- 30 每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, 氧代,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元

杂芳基, 或者两个 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

其中每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

10 每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

4. 权利要求 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

15 X<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>X1</sub>;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub> 或 C(O);

X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>R<sub>X3'</sub> 或 NR<sub>X3</sub>;

X<sub>4</sub> 为 C(O);

X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>;

20 X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>, 优选 CR<sub>X6</sub>;

==== 为单键;

R<sub>X1</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

25 R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X3'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基, 或者 R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X3'</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>1-6</sub> 烷叉基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R<sub>a</sub> 取代;

R<sub>X5</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

30 R<sub>X6</sub> 为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;



Y 为  $CR_Y$ ;

并且  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被两个或多个  $R^*$  取代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

5 W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

$R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;

$Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;

$R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

10 Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;

$R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;

每个  $R_a$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,

15  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个  $R^*$  连

20 同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

25 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

5. 权利要求 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

30  $X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ ;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

$X_3$  为  $NR_{X3}$ ;

$X_4$  为  $C(O)$ ;

$X_5$  为  $N$  或  $CR_{X5}$ ;

$X_6$  为  $N$  或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;

5       $====$  为单键;

$R_{X1}$  为  $H$ ,  $D$ , 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $D$  取代, 直至完全氘代;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为  $H$ ,  $D$ , 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $D$  取代, 直至完全氘代;

10       $R_{X3}$  为  $H$ ,  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $D$  取代, 直至完全氘代;

$R_{X5}$  为  $H$ ,  $D$ , 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $D$  取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为  $H$ ,  $D$  或卤素, 优选  $H$  或  $D$ ;

15       $Y$  为  $CR_Y$ ;

并且  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被两个或多个  $R^*$  取代;

$R_1'$  为  $H$ ,  $D$ , 卤素或  $-NH_2$ , 优选  $H$  或  $D$ ;

$W$  为  $CR_W$  或  $N$ , 优选  $CR_W$ ;

20       $R_W$  选自  $H$ ,  $D$ , 卤素或  $-NH_2$ , 优选  $H$  或  $D$ ;

$Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或  $N$ ;

$Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或  $N$ ;

$R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为  $H$ ,  $D$ , 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

$Z$  为化学键、 $O$  或  $S(O)_{0-2}$ ;

25       $R_Z$  为  $H$ ,  $D$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个  $D$  取代, 直至完全氘代;

或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;

其中两个相邻的  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基, 其他  $R^*$  独立地为  $H$ ,  $D$ , 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

30      每个  $R'$  独立地为  $H$ ,  $D$ , 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,

C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

6. 权利要求 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

5 X<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>X1</sub>;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub>;

X<sub>3</sub> 为 NR<sub>X3</sub>;

X<sub>4</sub> 为 C(O);

X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>;

10 X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>, 优选 CR<sub>X6</sub>;

=== 为单键;

R<sub>X1</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

15 R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X3</sub> 为 H, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X5</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

20 R<sub>X6</sub> 为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为 CR<sub>Y</sub>;

并且 R<sub>1</sub> 和 R<sub>Y</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被两个或多个 R\* 取代;

R<sub>1'</sub> 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

25 W 为 CR<sub>W</sub> 或 N, 优选 CR<sub>W</sub>;

R<sub>W</sub> 选自 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

Y<sub>1</sub> 为 CR<sub>Y1</sub> 或 N;

Y<sub>2</sub> 为 CR<sub>Y2</sub> 或 N;

R<sub>Y1</sub>、R<sub>Y2</sub> 和 R<sub>2</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基;

30 Z 为化学键、O 或 S(O)<sub>0-2</sub>;

R<sub>Z</sub> 为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代,

直至完全氙代;

或者-Z-R<sub>Z</sub>一起表示-SF<sub>5</sub>;

其中两个相邻的 R\*连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基, 其他 R\*独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任

5 选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'取代;

每个 R'独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氙代。

7. 权利要求 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接  
10 受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

X<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>X1</sub>;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>或 C(O);

X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>;

X<sub>4</sub> 为 CR<sub>X4</sub>;

15 X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>;

X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>, 优选 CR<sub>X6</sub>;

===为单键或双键;

R<sub>X1</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氙代;

20 R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氙代;

R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X4</sub> 连同它们所连接的原子一起形成 5 元杂芳基; 其任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R 取代;

R<sub>X5</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个  
25 D 取代, 直至完全氙代;

R<sub>X6</sub> 为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为 CR<sub>Y</sub>或 N;

R<sub>1</sub> 为 3-10 元杂环基, 其任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R<sub>b</sub>取代;

R<sub>Y</sub> 为 H, D 或卤素;

30 或者, R<sub>1</sub> 和 R<sub>Y</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R\*取代;

- $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;
- W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;
- $R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;
- $Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;
- 5  $Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;
- $R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;
- Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;
- $R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;
- 10 或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;
- 每个  $R_b$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;
- 15 每个 R 独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;
- 其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;
- 20 每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;
- 25 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;
- 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。
- 30

8. 权利要求 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$X_1$  为 N;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

5  $X_3$  为  $CR_{X3}$ ;

$X_4$  为  $CR_{X4}$ ;

$X_5$  为 N 或  $CR_{X5}$ ;

$X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;

==== 为单键;

10  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成 5 元杂芳基; 其任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R 取代;

$R_{X5}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个  
15 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为  $CR_Y$  或 N;

$R_1$  为 5-6 元杂环基, 其任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R_b$  取代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

20 W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

$R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$R_Y$  为 H, D 或卤素;

$Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;

$Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;

25  $R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;

$R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

或者 -Z- $R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;

30 每个  $R_b$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_2$ -

6 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

每个 R 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -C(O)R<sub>A</sub>, -NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

其中每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

10 每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

9. 权利要求 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

X<sub>1</sub> 为 N;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub> 或 C(O);

20 X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>;

X<sub>4</sub> 为 CR<sub>X4</sub>;

X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>;

X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>, 优选 CR<sub>X6</sub>;

==== 为单键;

25 R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X4</sub> 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R 取代;

30 R<sub>X5</sub> 为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>X6</sub> 为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为  $CR_Y$ ;

并且  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被两个或多个  $R^*$  取代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

5 W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

$R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;

$Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;

$R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

10 Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;

$R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;

每个 R 独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上

15 述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

其中两个相邻的  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基, 其他  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,

20  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_A$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基。

10. 权利要求 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

25  $X_1$  为 N 或  $CR_{X1}N$ ;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

$X_3$  为  $CR_{X3}$ ;

$X_4$  为  $CR_{X4}$ ;

$X_5$  为 N 或  $CR_{X5}$ ;

30  $X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;

==== 为单键;



$R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 5  $R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R 取代;

$R_{X5}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

- 10 Y 为  $CR_Y$ ;

并且  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被两个或多个  $R^*$  取代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

- 15  $R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;

$Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;

$R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;

- 20  $R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

或者 -Z- $R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;

- 每个 R 独立地为 H, D,  $-C(O)R_A$ , 卤素, -CN,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或  
25 6 个  $R'$  取代; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

其中两个相邻的  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基, 其他  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

- 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  
30  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_A$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

11. 权利要求 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

5  $X_1$  为 N;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

$X_3$  为  $CR_{X3}$ ;

$X_4$  为  $CR_{X4}$ ;

$X_5$  为 N 或  $CR_{X5}$ ;

10  $X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;

=== 为单键;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, OH, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

15  $R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R 取代;

$R_{X5}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

Y 为  $CR_Y$ ;

20 并且  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被两个或多个  $R^*$  取代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

$R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

25  $Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;

$Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;

$R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;

30  $R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;

其中一个 R 为嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、三嗪基或四嗪基，其他 R 独立地为 H，D，卤素，-CN，C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代；

- 5 其中两个相邻的 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基，其他 R\* 独立地为 H，D，卤素，-CN，-OH，C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代；

每个 R' 独立地为 H，D，卤素，-CN，-OH，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>1-6</sub> 烷氧基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基，C<sub>3-6</sub> 环烷基，3-7 元杂环基，C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氙代；

- 10 或者相邻的两个 R' 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 -CN，卤素，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基取代；其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氙代。

- 15 12. 权利要求 1 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，

X<sub>1</sub> 为 N；

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub> 或 C(O)；

X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>；

X<sub>4</sub> 为 CR<sub>X4</sub>；

- 20 X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>；

X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>，优选 CR<sub>X6</sub>；

=== 为单键；

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub> 独立地为 H，D，卤素，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氙代；

- 25 R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X4</sub> 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R 取代；

R<sub>X5</sub> 为 H，D，卤素，C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氙代；

R<sub>X6</sub> 为 H，D 或卤素，优选 H 或 D；

- 30 Y 为 CR<sub>Y</sub>；

并且 R<sub>1</sub> 和 R<sub>Y</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基，其任

选地被两个或多个 R\*取代;

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

W 为 CR<sub>W</sub> 或 N, 优选 CR<sub>W</sub>;

R<sub>W</sub> 选自 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

5 Y<sub>1</sub> 为 CR<sub>Y1</sub> 或 N;

Y<sub>2</sub> 为 CR<sub>Y2</sub> 或 N;

R<sub>Y1</sub>、R<sub>Y2</sub> 和 R<sub>2</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基;

Z 为化学键、O 或 S(O)<sub>0-2</sub>;

R<sub>Z</sub> 为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代,

10 直至完全氙代;

或者 -Z-R<sub>Z</sub> 一起表示 -SF<sub>5</sub>;

其中一个 R 为吡啶-2-基, 嘧啶-4-基或吡嗪-2-基, 其他 R 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

其中两个相邻的 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基,

15 其他 R\* 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氙代。

20 13. 权利要求 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

X<sub>1</sub> 为 N;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>;

25 X<sub>4</sub> 为 CR<sub>X4</sub>;

X<sub>5</sub> 为 N 或 CR<sub>X5</sub>;

X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>, 优选 CR<sub>X6</sub>;

==== 为单键;

30 R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素, OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氙代;

R<sub>X3</sub> 和 R<sub>X4</sub> 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述

基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R 取代；

$R_{X5}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代；

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D；

5 Y 为  $CR_Y$ ；

并且  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被两个或多个  $R^*$  取代；

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D；

W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ；

10  $R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D；

$Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N；

$Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N；

$R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；

Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ；

15  $R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代；

或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ；

其中一个 R 为嘧啶-2-基, 其他 R 独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代；

20 其中两个相邻的  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基, 其他  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代；

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团  
25 任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代；

或者相邻的两个  $R'$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $-CN$ , 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基取代；其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

30 14. 权利要求 1 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

- $X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ ;  
 $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;  
 $X_3$  为  $CR_{X3}$ ;  
 $X_4$  为  $CR_{X4}$ ;
- 5  $X_5$  为 N 或  $CR_{X5}$ ;  
 $X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;  
=== 为单键;  
 $R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;
- 10  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;  
 $R_{X3}$  和  $R_{X4}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R 取代;  
 $R_{X5}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个
- 15 D 取代, 直至完全氘代;  
 $R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;  
Y 为  $CR_Y$ ;  
并且  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基, 其任选地被两个或多个  $R^*$  取代;
- 20  $R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;  
W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;  
 $R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;  
 $Y_1$  为  $CR_{Y1}$  或 N;  
 $Y_2$  为  $CR_{Y2}$  或 N;
- 25  $R_{Y1}$ 、 $R_{Y2}$  和  $R_2$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;  
Z 为化学键、O 或  $S(O)_{0-2}$ ;  
 $R_Z$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;  
或者  $-Z-R_Z$  一起表示  $-SF_5$ ;
- 30 R 为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳

基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代；

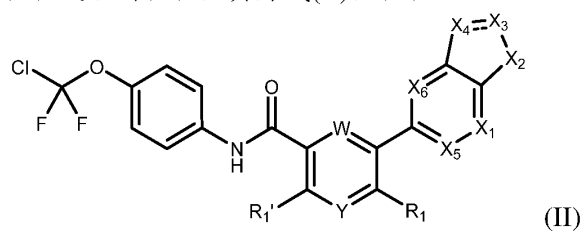
其中每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H，D，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>3-6</sub> 环烷基，3-7 元杂环基，C<sub>2-6</sub> 烯基，C<sub>2-6</sub> 炔基，C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基，或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、

5 4、5 或 6 个 R' 取代；

每个 R\* 独立地为 H，D，卤素，-CN，-OH，氧代，-NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>1-6</sub> 烷氧基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基，C<sub>3-6</sub> 环烷基，3-7 元杂环基，C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基，或者两个 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代；

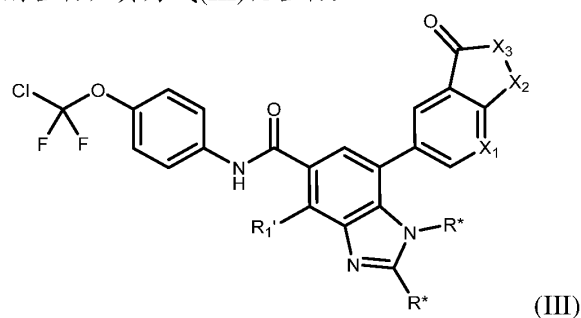
10 每个 R' 独立地为 H，D，卤素，-CN，-OH，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>1-6</sub> 烷氧基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基，C<sub>3-6</sub> 环烷基，3-7 元杂环基，C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。

15. 权利要求 1-14 中任一项的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为式(II)化合物：



其中，X<sub>1</sub>-X<sub>6</sub>，Y，W，R<sub>1</sub> 和 R<sub>1</sub>' 如权利要求 1-14 中任一项所定义。

16. 权利要求 15 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为式(III)化合物：



20 其中，

X<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>X1</sub>，优选 N；

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>' 或 C(O)，优选 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>'；

X<sub>3</sub> 为 CR<sub>X3</sub>R<sub>X3</sub>' 或 NR<sub>X3</sub>；

$R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 5  $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基, 或者  $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{1-6}$  烷叉基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R_a$  取代;

每个  $R_a$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基, -N( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

- 每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

- 20 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

17. 权利要求 16 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

- 25  $X_1$  为 N 或 CH;

$X_2$  为 CH<sub>2</sub>, CHD, CD<sub>2</sub> 或 C(O);

$X_3$  为 CR<sub>X3</sub>R<sub>X3'</sub> 或 NR<sub>X3</sub>;

- $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基, 或者  $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{1-6}$  烷叉基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R_a$  取代;

每个  $R_a$  独立地为 H, D, 卤素, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub> 烷基或 -N( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>; 其中上述基



团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

18. 权利要求 16 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

10  $X_1$  为 N 或  $CH$ ;

$X_2$  为  $CH_2$  或  $CD_2$ ;

$X_3$  为  $CR_{X3}R_{X3'}$  或  $NR_{X3}$ ;

$R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

15  $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

20 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

19. 权利要求 16 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$X_1$  为 N;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

25  $X_3$  为  $CR_{X3}R_{X3'}$  或  $NR_{X3}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 或者  $R_{X3}$  和  $R_{X3'}$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{1-6}$  烷叉基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R_a$  取代;

30 每个  $R_a$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,

C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

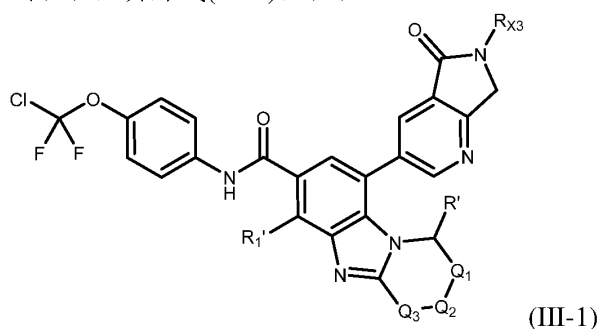
R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

每个 R\* 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, 或者两个 R\*

- 5 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基。

20. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(III-1)化合物:



10

其中,

R<sub>X3</sub> 为 H, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基或 C<sub>3-6</sub> 环烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

15

Q<sub>1</sub> 为 C(R')<sub>2</sub> 或 C(R')<sub>2</sub>C(R')<sub>2</sub>;

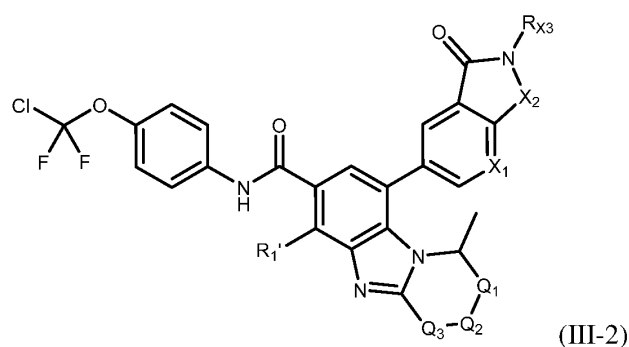
Q<sub>2</sub> 为 C(R')<sub>2</sub>, O, NR', S, S(O) 或 S(O)<sub>2</sub>;

Q<sub>3</sub> 为 C(R')<sub>2</sub>, C(R')<sub>2</sub>C(R')<sub>2</sub>, O, NR', S, S(O) 或 S(O)<sub>2</sub>;

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

20

21. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(III-2)化合物:



其中,

$X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ , 优选 N;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ , 优选  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

- 5  $R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X3}$  为 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基, 优选  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

- 10 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Q_1$  为  $C_{1-2}$  亚烷基或  $C_{1-2}$  卤代亚烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 15  $Q_2$  和  $Q_3$  独立地为 O, S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ ,  $NR'$ ,  $C_{1-2}$  亚烷基或  $C_{1-2}$  卤代亚烷基, 优选 O, S,  $C_{1-2}$  亚烷基或  $C_{1-2}$  卤代亚烷基; 其中上述基团任选地被 1、2、3 或 4 个卤素或 OH 取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基。

22. 权利要求 21 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

- 20  $X_1$  为 N;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X3}$  为 Me;

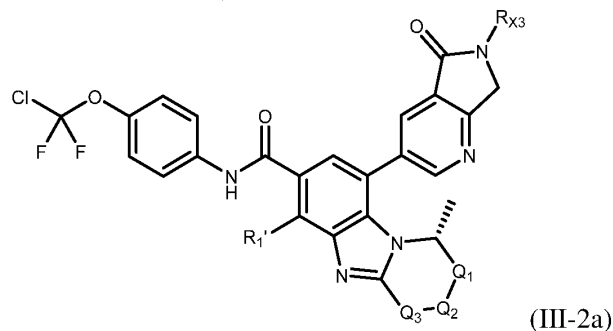
- 25  $R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Q_1$  为  $CH_2$ , CHD 或  $CD_2$ ;

$Q_2$  为 O, S,  $CH_2$ , CHD 或  $CD_2$ ;

$Q_3$  为 O, S,  $CH_2$ , CHD 或  $CD_2$ 。

23. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(III-2a)化合物:



5

其中,

$R_{X3}$  独立地为 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

10

$Q_1$  为  $C(R')_2$  或  $C(R')_2C(R')_2$ ;

$Q_2$  为  $C(R')_2$ , O, S,  $S(O)$  或  $S(O)_2$ ;

$Q_3$  为  $C(R')_2$ ,  $C(R')_2C(R')_2$ , O, S,  $S(O)$  或  $S(O)_2$ ;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

15

24. 权利要求 23 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_{X3}$  独立地为 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ ;

20

$Q_1$  为  $CH_2$ ,  $(CH_2)_2$ , CHD,  $(CHD)_2$ ,  $CD_2$  或  $(CD_2)_2$ ;

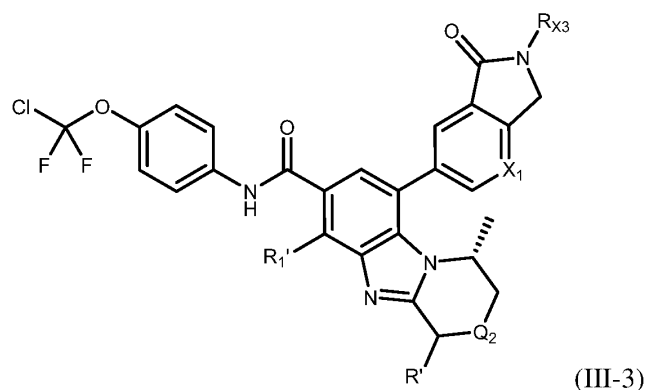
$Q_2$  为  $CH_2$ , CHD,  $CD_2$ , O, S,  $S(O)$  或  $S(O)_2$ ;

$Q_3$  为  $C(R')_2$ , S 或  $S(O)_2$ ;

每个  $R'$  独立地为 H, D, F 或  $-OH$ 。

25. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(III-3)化合物:

25



其中,

$X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ , 优选 N;

$R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个

5 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X3}$  为 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基, 优选  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

10  $Q_2$  为 O、S 或  $NR'$ , 优选 O 或 S;

$R'$  为 H, D, 卤素, OH,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 优选 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

26. 权利要求 25 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

15  $X_1$  为 N;

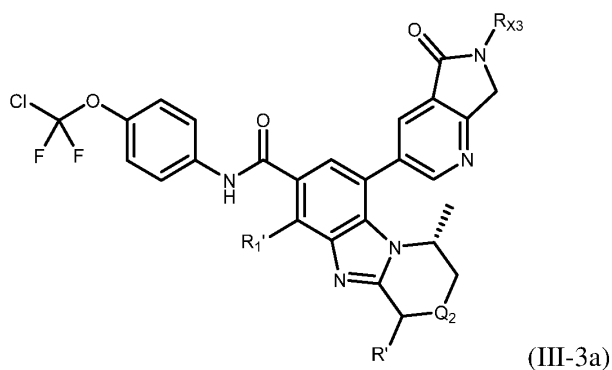
$R_{X3}$  为 Me,  $CD_3$  或环丙基;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Q_2$  为 O;

$R'$  为 H 或 D。

20 27. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(III-3a)化合物:



其中,

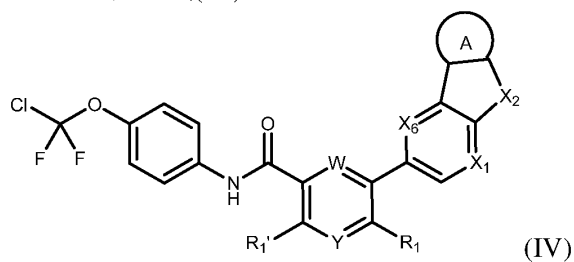
$R_{X3}$  为  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

5  $R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Q_2$  为  $CH_2$ ,  $CD_2$  或 O;

$R'$  为 H, D 或 F。

28. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV)化合物:



其中,

$X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ ;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ , 优选  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;

15  $R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

20 环 A 为苯基或 5-6 元杂芳基, 其任选地被 1、2、3 或 4 个 R 取代;

Y 为  $CR_Y$  或 N, 优选  $CR_Y$ ;

$R_1$  为 3-10 元杂环基, 其任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R_b$  取代;

$R_Y$  为 H, D 或卤素;

或者,  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 其任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R^*$  取代;

5  $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

$R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

每个  $R_b$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

每个 R 独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

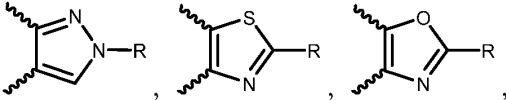
15 其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

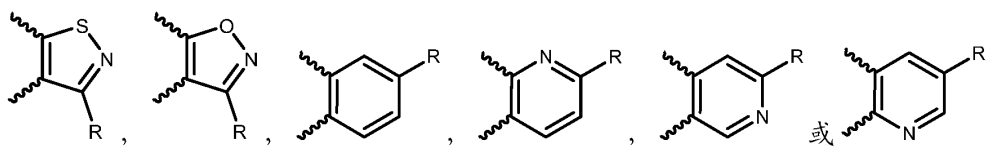
每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

20 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

25 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

29. 权利要求 28 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可

30 接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, 环 A 为 



30. 权利要求 28 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ ;

5  $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;

$R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

10  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

环 A 为 5 元杂芳基, 其任选地被 1、2、3 或 4 个 R 取代;

Y 为  $CR_Y$ ;

15  $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-6 元杂芳基, 其任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R^*$  取代;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

W 为  $CR_W$  或 N, 优选  $CR_W$ ;

$R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

20 每个 R 独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

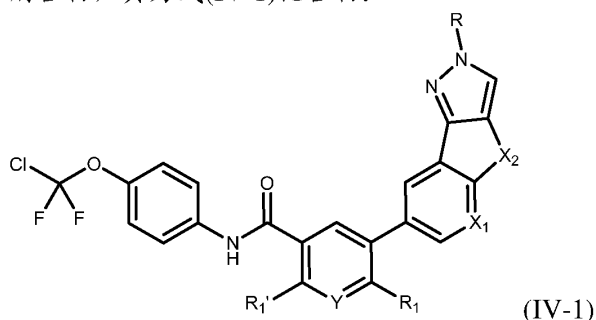
25 每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基。

31. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可



接受的盐、水合物或溶剂合物，其为式(IV-1)化合物：



其中，

$X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ ；

5  $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ；

$R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

10  $Y$  为  $CR_Y$  或 N；

$R_1$  为 3-10 元杂环基，其任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R_b$  取代；

$R_Y$  为 H, D 或卤素；

或者， $R_1$  和  $R_Y$  连同它们所连接的碳原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基，其任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R^*$  取代；

15  $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ ，优选 H 或 D；

每个  $R_b$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

20  $R$  为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代；

其中每个  $R_A$ ,  $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基，或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代；

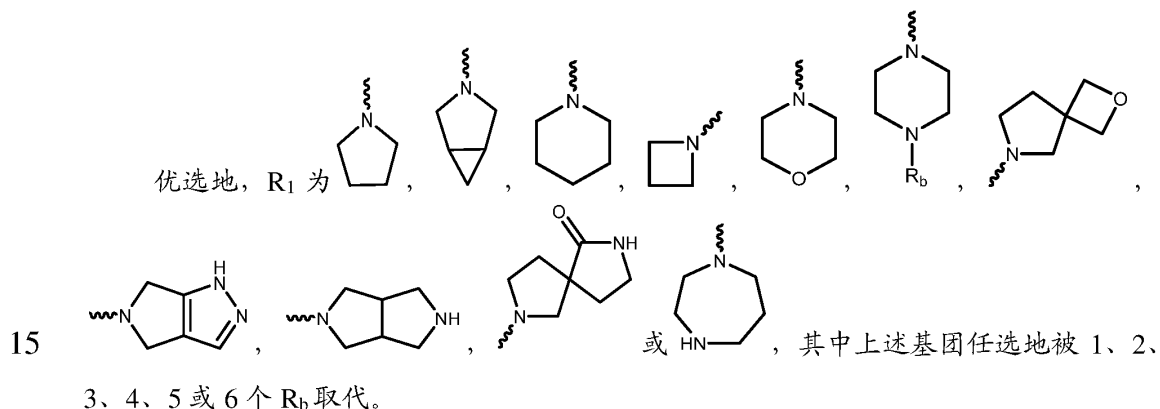
25

每个 R\* 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

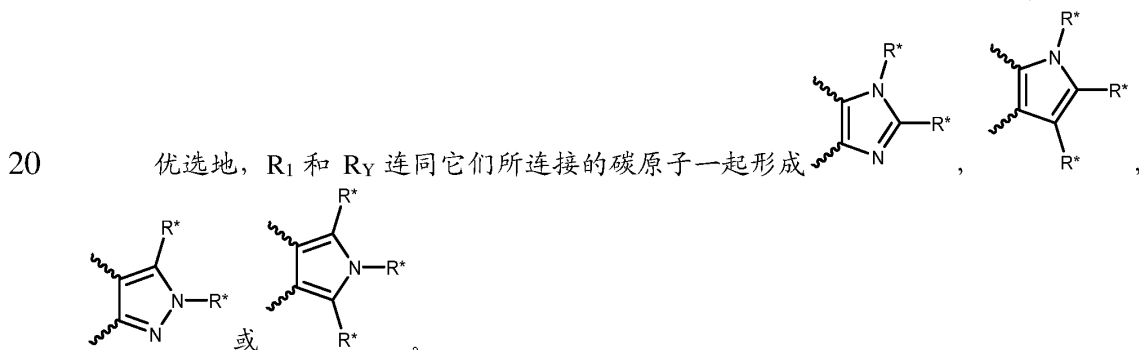
- 5 每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

10 每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

32. 权利要求 28-31 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, R<sub>1</sub> 为 4-10 元杂环基, 其任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R<sub>b</sub> 取代;

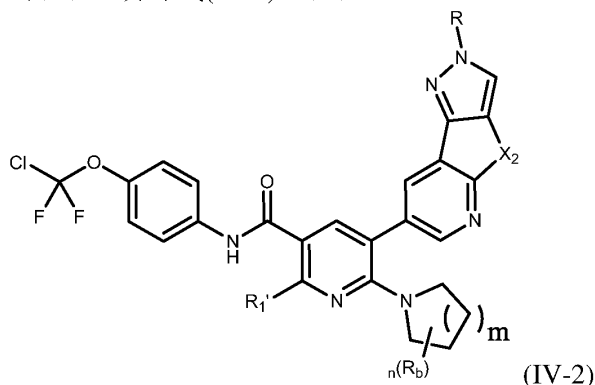


33. 权利要求 28-32 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, R<sub>1</sub> 和 R<sub>Y</sub> 连同它们所连接的碳原子一起形成 5-元杂环基或 5 元杂芳基, 其任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R\* 取代;



34. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可

接受的盐、水合物或溶剂合物，其为式(IV-2)化合物：



其中，

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

5  $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$  或  $C(O)$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$m$  为 0, 1, 2 或 3;

$n$  为 0, 1, 2, 3, 4 或 5;

10 每个  $R_b$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

15  $R$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

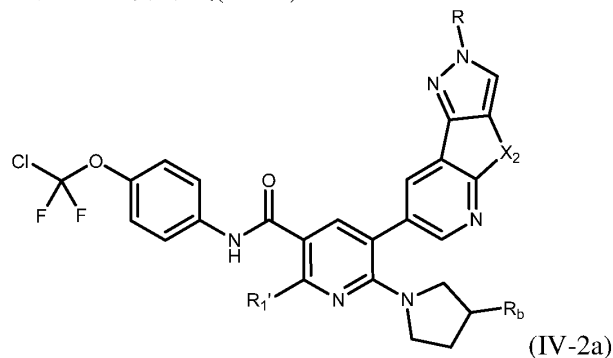
20 其中每个  $R_A$ ,  $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

25 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取

代, 直至完全氘代。

35. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-2a)化合物:



5 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$  或  $C(O)$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

10  $R_b$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

15  $R$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

20 其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

25 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取

代, 直至完全氘代。

36. 权利要求 35 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

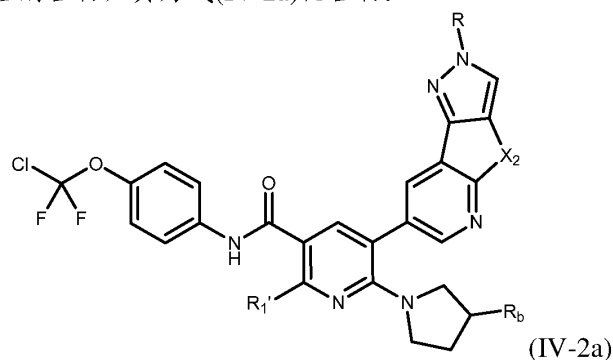
$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

5  $R_b$  为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基或  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

优选地,

$R_b$  为卤素或  $-OH$ 。

37. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-2a)化合物:



其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ , 优选  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

15  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 优选 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_b$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 优选 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基,  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 优选 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基;

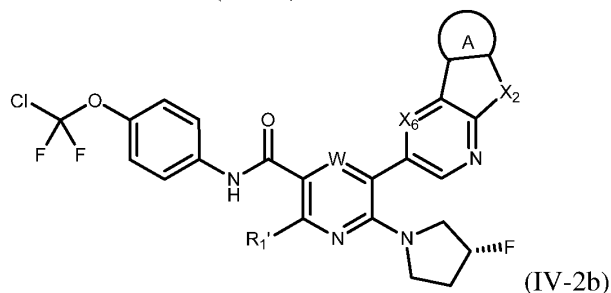
25 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

- 5 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

- 10 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

38. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-2b)化合物:



其中,

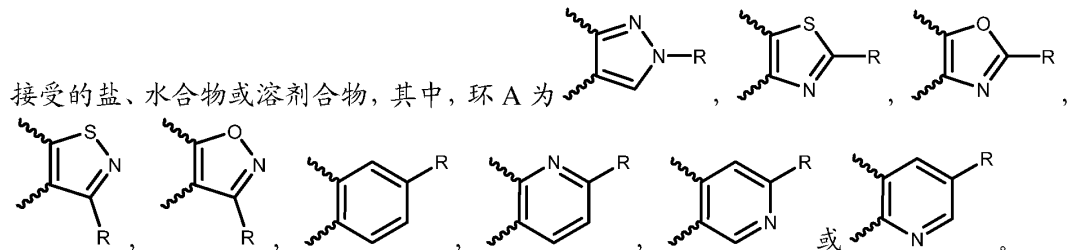
- 15 W 为  $CR_W$  或 N;  
 $R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;  
 $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;  
 $X_2$  为  $CR_{X_2}R_{X_2}$  或  $C(O)$ ;  
 $X_6$  为 N 或  $CR_{X_6}$ , 优选  $CR_{X_6}$ ;  
20  $R_{X_2}$  和  $R_{X_2}$  独立地为 H, D, 卤素, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;  
 $R_{X_6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;  
环 A 为苯基或 5-6 元杂芳基, 其任选地被 1、2、3 或 4 个 R 取代;  
R 为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$   
25 烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

- 5 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

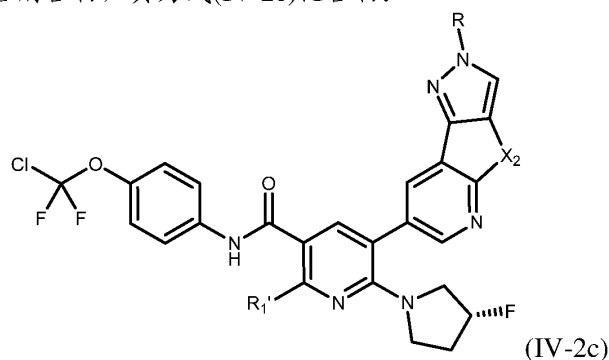
- 10 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

39. 权利要求 38 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, 环 A 为



40. 权利要求 38 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, 一个 R 为嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、三嗪基或四嗪基, 其任选地被 1、2 或 3 个  $R'$  取代。

41. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-2c)化合物:



- 20 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$  或  $C(O)$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2}$  独立地为 H, D, 卤素, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-

7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氙代；

R 为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -C(O)R<sub>A</sub>, -NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代；

- 5 其中每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代；

- 10 每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代；

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氙代。

- 15 42. 权利要求 41 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D；

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>'；

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素或 -OH；

- 20 R 为 H, D, -C(O)R<sub>A</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代；

其中每个 R<sub>A</sub> 独立地为 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代；

- 25 每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代；

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氙代。

- 30 43. 权利要求 42 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，



$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

5  $R$  为 H, D,  $-C(O)R_A$ ,  $-S(O)_2R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

其中每个  $R_A$  独立地为  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

10 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

44. 权利要求 43 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

15  $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

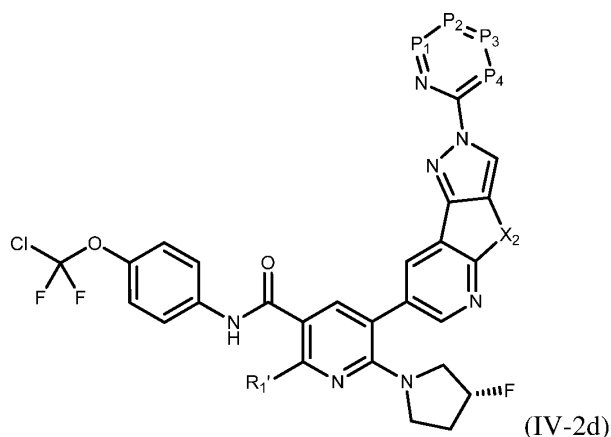
$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

$R$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

20 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基或  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

25 45. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-2d)化合物:



其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

- 5  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$P_1$  为 N 或  $CR_{P1}$ ;

$P_2$  为 N 或  $CR_{P2}$ ;

$P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;

- 10  $P_4$  为 N 或  $CR_{P4}$ ;

$R_{P1}$ ,  $R_{P2}$ ,  $R_{P3}$  和  $R_{P4}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基

- 15  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

46. 权利要求 45 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

- 20  $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

$P_1$  为 N 或  $CR_{P1}$ ;

$P_2$  为 N 或  $CR_{P2}$ ;

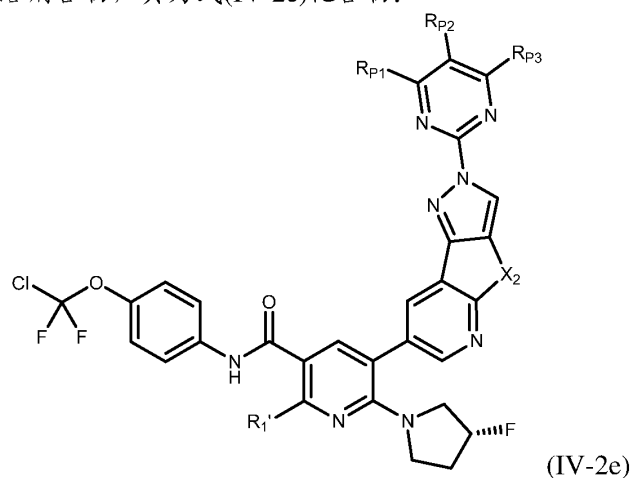
$P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;

P<sub>4</sub> 为 N 或 CR<sub>P4</sub>;

R<sub>P1</sub>, R<sub>P2</sub>, R<sub>P3</sub> 和 R<sub>P4</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

- 5 每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

47. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(IV-2e)化合物:



- 10 其中,

R<sub>1'</sub> 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub> 或 C(O);

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 15 R<sub>P1</sub>, R<sub>P2</sub> 和 R<sub>P3</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

- 20

48. 权利要求 47 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

R<sub>1'</sub> 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2}$  独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

$R_{P1}$ ,  $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基或  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

49. 权利要求 47 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

10  $R_1'$  为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2}$  独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

$R_{P1}$  为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

15  $R_{P2}$  为 H;

$R_{P3}$  为 H,  $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基或  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

20 50. 权利要求 47 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2}$  独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

25  $R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

$R_{P2}$  为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

30 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基或  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

51. 权利要求 50 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可

接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

5  $R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

$R_{P2}$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基, 3-7 元杂环基或苯基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

10 52. 权利要求 51 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

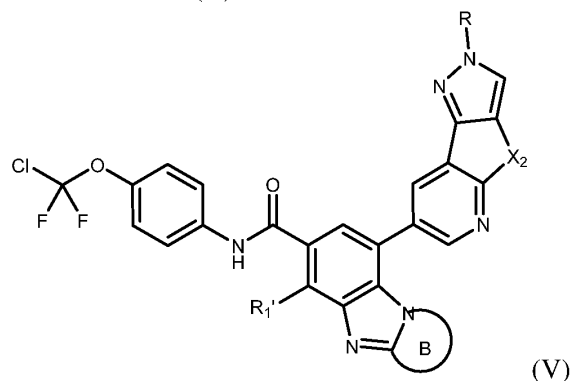
$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

15  $R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

$R_{P2}$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基或苯基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

53. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V)化合物:



20

其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

25  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

环 B 为 4-10 元杂环基, 其任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

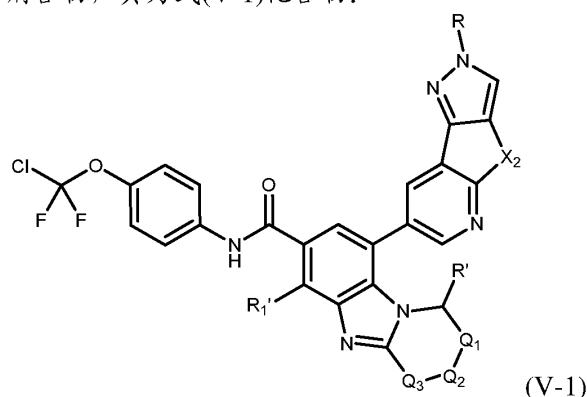
R 为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -C(O)R<sub>A</sub>, -NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

- 5 其中每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

- 10 每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

- 15 54. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-1)化合物:



其中,

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

- 20 X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub> 或 C(O);

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

Q<sub>1</sub> 为 C(R')<sub>2</sub> 或 C(R')<sub>2</sub>C(R')<sub>2</sub>;

Q<sub>2</sub> 为 C(R')<sub>2</sub>, O, NR', S, S(O) 或 S(O)<sub>2</sub>;

- 25 Q<sub>3</sub> 为 C(R')<sub>2</sub>, C(R')<sub>2</sub>C(R')<sub>2</sub>, O, NR', S, S(O) 或 S(O)<sub>2</sub>;

R 为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -C(O)R<sub>A</sub>, -NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

其中每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

55. 权利要求 54 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

Q<sub>1</sub> 为 CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, CHD, (CHD)<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub> 或 (CD<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;

Q<sub>2</sub> 为 CH<sub>2</sub>, CHD, CD<sub>2</sub>, O, S, S(O) 或 S(O)<sub>2</sub>;

Q<sub>3</sub> 为 CH<sub>2</sub>, CHD, CD<sub>2</sub>, CHF, CDF, CH(OH), CD(OH), S 或 S(O)<sub>2</sub>;

优选地,

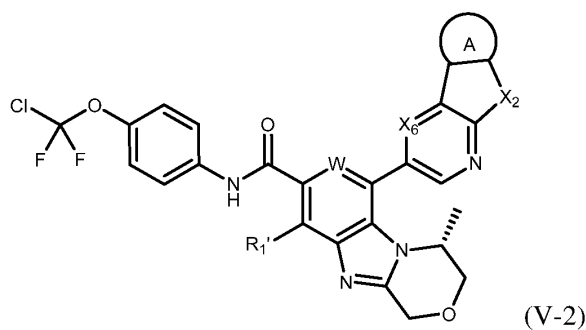
R<sub>b</sub> 为卤素或 -OH;

Q<sub>1</sub> 为 CH<sub>2</sub> 或 CD<sub>2</sub>;

Q<sub>2</sub> 为 CH<sub>2</sub>, CHD, CD<sub>2</sub>, O 或 S;

Q<sub>3</sub> 为 CH<sub>2</sub>, CHD, CD<sub>2</sub>, CHF, CDF, CH(OH), CD(OH)。

56. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-2)化合物:



其中,

W 为  $\text{CR}_W$  或 N;

$\text{R}_W$  选自 H, D, 卤素或  $-\text{NH}_2$ , 优选 H 或 D;

5  $\text{R}_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-\text{NH}_2$ , 优选 H 或 D;

$\text{X}_2$  为  $\text{CR}_{\text{X}2}\text{R}_{\text{X}2'}$  或  $\text{C}(\text{O})$ ;

$\text{X}_6$  为 N 或  $\text{CR}_{\text{X}6}$ , 优选  $\text{CR}_{\text{X}6}$ ;

$\text{R}_{\text{X}2}$  和  $\text{R}_{\text{X}2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基,  $\text{C}_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

10  $\text{R}_{\text{X}6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

环 A 为苯基或 5-6 元杂芳基, 其任选地被 1、2、3 或 4 个 R 取代;

R 为 H, D, 卤素,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_A$ ,  $-\text{NR}_B\text{R}_C$ ,  $-\text{NR}_A\text{C}(\text{O})\text{R}_B$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_A$ ,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷氧基,  $\text{C}_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $\text{C}_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $\text{R}'$  取代;

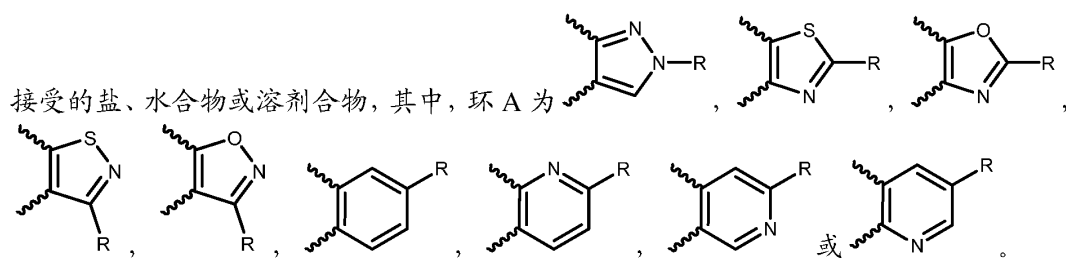
15 其中每个  $\text{R}_A$ 、 $\text{R}_B$  和  $\text{R}_C$  独立地为 H, D,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基,  $\text{C}_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $\text{C}_{2-6}$  烯基,  $\text{C}_{2-6}$  炔基,  $\text{C}_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $\text{R}_B$  和  $\text{R}_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $\text{R}'$  取代;

20 每个  $\text{R}'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷氧基,  $\text{C}_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $\text{C}_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $\text{R}''$  取代;

每个  $\text{R}''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷氧基,  $\text{C}_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

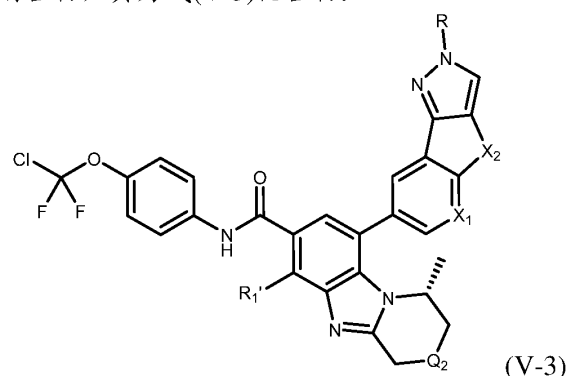
25 57. 权利要求 56 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可





58. 权利要求 56 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，一个 R 为嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、三嗪基或四嗪基，其任选地被 1、2 或 3 个 R' 取代。

59. 权利要求 15 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为式(V-3)化合物：



其中，

10 X<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>X1</sub>，优选 N；

R<sub>X1</sub> 为 H，D，卤素，C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5、6 或更多个 D 取代，直至完全氘代；

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub> 或 C(O)，优选 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub>；

15 R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H，D，卤素，-OH，C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，优选 H，D，卤素，C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R<sub>1'</sub> 为 H，D，卤素或 -NH<sub>2</sub>，优选 H 或 D；

Q<sub>2</sub> 为 O、S 或 NR'，优选 O 或 S，更优选 O；

20 R' 为 H，D，-CN，卤素，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>1-6</sub> 烷氧基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基，C<sub>3-6</sub> 环烷基，3-7 元杂环基，C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基，优选 H，D，-CN 或卤素；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 -CN，卤素，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基取代；其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R 为 H, D,  $-C(O)R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 优选 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 5  $R_A$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

60. 权利要求 59 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$X_1$  为 N;

- 10  $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

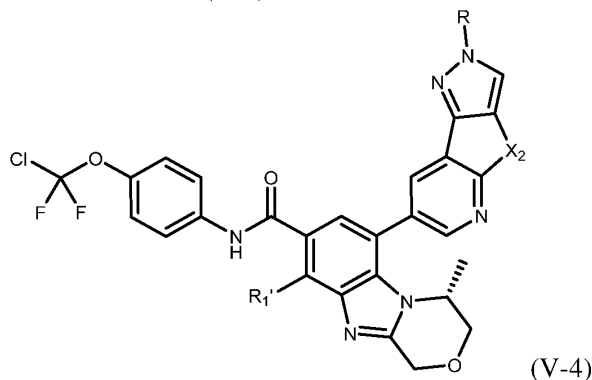
$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H 或 D;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$Q_2$  为 O;

- 15 R 为 H, D, Et,  $CH_2CF_3$ , 异丙基,  $CD(CD_3)_2$ , 环丙基, 氧杂环丁基, 吡嗪-2-基, 吡啶-2-基或嘧啶-5-基。

61. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-4)化合物:



其中,

- 20  $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 25 R 为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳

基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代；

其中每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H，D，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>3-6</sub> 环烷基，3-7 元杂环基，C<sub>2-6</sub> 烯基，C<sub>2-6</sub> 炔基，C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基，或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、

5 4、5 或 6 个 R' 取代；

每个 R' 独立地为 H，D，卤素，-CN，-OH，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>1-6</sub> 烷氧基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基，C<sub>3-6</sub> 环烷基，3-7 元杂环基，C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代；

每个 R'' 独立地为 H，D，卤素，-CN，-OH，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>1-6</sub> 烷氧基  
10 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基，C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氙代。

62. 权利要求 61 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，

R<sub>1</sub>' 为 H，D，卤素或 -NH<sub>2</sub>，优选 H 或 D；

15 X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>'；

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H，D，卤素或 -OH；

R 为 H，D，-C(O)R<sub>A</sub>，-S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>3-6</sub> 环烷基，3-7 元杂环基，C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代；

20 其中每个 R<sub>A</sub> 独立地为 C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代；

每个 R' 独立地为 H，D，卤素，-CN，-OH，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基，C<sub>1-6</sub> 烷氧基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基，C<sub>3-6</sub> 环烷基，3-7 元杂环基，C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代；

25 每个 R'' 独立地为 H，D，卤素，-CN，-OH，C<sub>1-6</sub> 烷基，C<sub>1-6</sub> 卤代烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氙代。

63. 权利要求 62 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，

R<sub>1</sub>' 为 H，D，卤素或 -NH<sub>2</sub>，优选 H 或 D；

30 X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>'；

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H，D，卤素或 -OH；

R 为 H, D,  $-C(O)R_A$ ,  $-S(O)_2R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

其中每个  $R_A$  独立地为  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基或  $C_{3-6}$  环烷基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

- 5 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

- 10 64. 权利要求 63 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

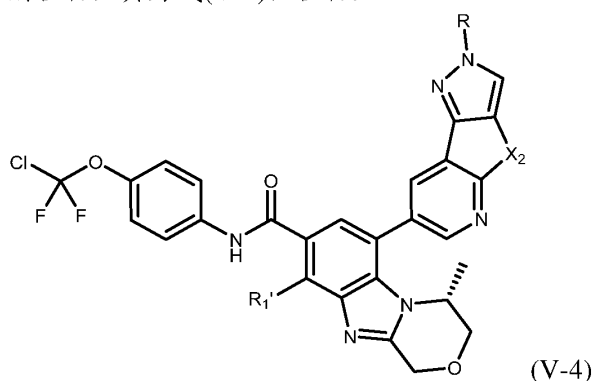
$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

- 15 R 为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

- 20 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基或  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

65. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-4)化合物:



- 25 其中,

R<sub>1</sub>'为 H, D, 卤素或-NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>’或 C(O), 优选 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>’;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

5 R 为 H, D,  $-C(O)R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

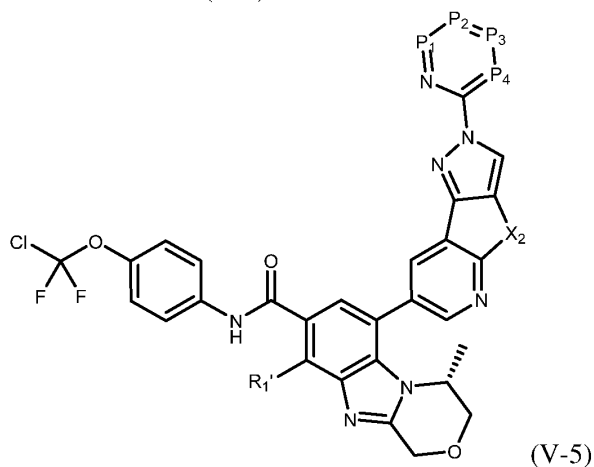
R<sub>A</sub> 为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基。

66. 权利要求 65 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

10  $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$$X_2 \text{ 为 } CR_{X_2}R_{X_2}';$$
 $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H 或 D;R 为 H, D, Et,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ , 异丙基或  $\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 。

67. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-5)化合物:



其中,

R<sub>1</sub>'为 H, D, 卤素或-NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2}$ , 或  $C(O)$ ;

20  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, -OH,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$P_1$  为  $N$  或  $CR_{P_1}$ ;

$P_2$  为 N 或  $CR_{P_2}$ ;

P<sub>3</sub> 为 N 或 CR<sub>P3</sub>;

P<sub>4</sub> 为 N 或 CR<sub>P4</sub>;

R<sub>P1</sub>, R<sub>P2</sub>, R<sub>P3</sub> 和 R<sub>P4</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基;

5 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

68. 权利要求 67 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

P<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>P1</sub>;

15 P<sub>2</sub> 为 N 或 CR<sub>P2</sub>;

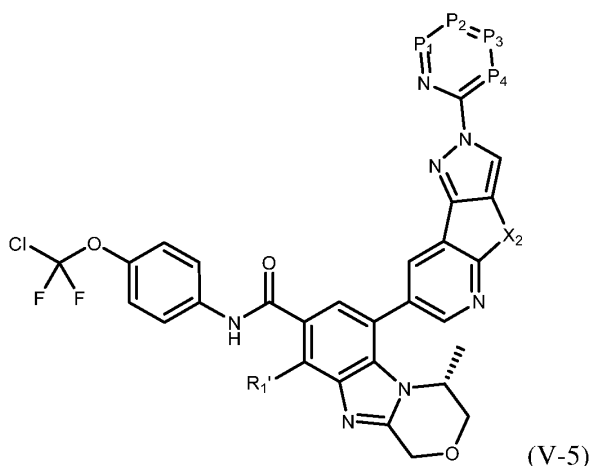
P<sub>3</sub> 为 N 或 CR<sub>P3</sub>;

P<sub>4</sub> 为 N 或 CR<sub>P4</sub>;

20 R<sub>P1</sub>, R<sub>P2</sub>, R<sub>P3</sub> 和 R<sub>P4</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

69. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-5)化合物:



其中,

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

- 5  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, OH, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 优选 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$P_1$  为  $CR_{P1}$ ;

$P_2$  为 N 或  $CR_{P2}$ ;

- 10  $P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;

$P_4$  为 N 或  $CR_{P4}$ ;

并且优选地,  $P_3$  和  $P_4$  中至少一个为 N;

- $R_{P1}$ 、 $R_{P2}$ 、 $R_{P3}$  和  $R_{P4}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 优选
- 15 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $-CN$ , 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 或者  $R_{P1}$  和  $R_{P2}$ 、 $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  或  $R_{P3}$  和  $R_{P4}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $-CN$ , 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,
- 20  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

70. 权利要求 69 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

5  $P_1$  为  $CR_{P1}$ ;

$P_2$  为  $CR_{P2}$ ;

$P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;

$P_4$  为 N 或  $CR_{P4}$ ;

并且  $P_3$  和  $P_4$  中至少一个为 N;

10  $R_{P1}$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{P2}$  为 H, D, 卤素或  $-CN$ ;

$R_{P3}$  为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

15  $R_{P4}$  为 H 或 D。

71. 权利要求 69 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

20  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H 或 D;

$P_1$  为  $CR_{P1}$ ;

$P_2$  为  $CR_{P2}$ ;

$P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;

$P_4$  为 N 或  $CR_{P4}$ ;

25 并且  $P_3$  和  $P_4$  中至少一个为 N;

$R_{P1}$  为 H, D,  $-CN$  或 Me;

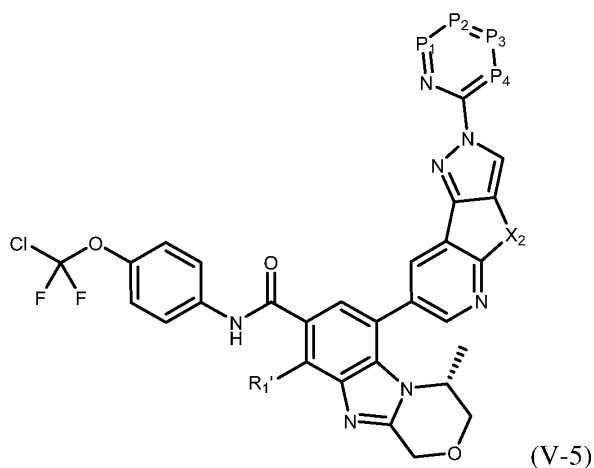
$R_{P2}$  为 H, D, F 或  $-CN$ ;

$R_{P3}$  为 H, D 或 Me;

$R_{P4}$  为 H 或 D。

30 72. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-5)化合物:





其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

- 5  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$P_1$  为  $CR_{P1}$ ;

$P_2$  为 N 或  $CR_{P2}$ ;

$P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;

- 10  $P_4$  为  $CR_{P4}$ ;

$R_{P1}$ 、 $R_{P2}$ 、 $R_{P3}$  和  $R_{P4}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

73. 权利要求 72 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

- 15  $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H 或 D;

$P_1$  为  $CR_{P1}$ ;

$P_2$  为 N 或  $CR_{P2}$ ;

- 20  $P_3$  为 N 或  $CR_{P3}$ ;

$P_4$  为  $CR_{P4}$ ;

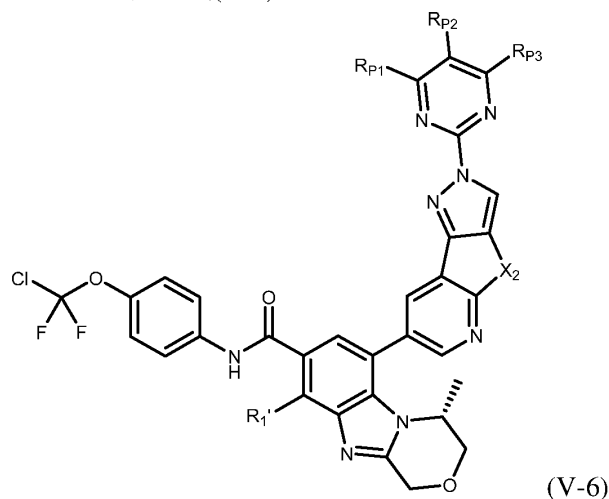
$R_{P1}$  为 H 或 D;

$R_{P2}$  为 H 或 D;

$R_{P3}$  为 H 或 D;

$R_{P4}$  为 H 或 D。

74. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-6)化合物:



5

其中,

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

10

$R_{P1}$ ,  $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

15

75. 权利要求 74 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

20

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

$R_{P1}$ ,  $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基

团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

5 76. 权利要求 74 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

R<sub>1'</sub> 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub>;

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

10 R<sub>P1</sub> 为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

R<sub>P2</sub> 为 H;

R<sub>P3</sub> 为 H, C<sub>1-3</sub> 烷基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

15 每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

77. 权利要求 74 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

R<sub>1'</sub> 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub>;

20 R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

R<sub>P1</sub> 和 R<sub>P3</sub> 为 H;

R<sub>P2</sub> 为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

25 每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

78. 权利要求 77 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

R<sub>1'</sub> 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

30 X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2'</sub>;

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2'</sub> 独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

$R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

$R_{P2}$  为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基, 3-7 元杂环基或苯基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

79. 权利要求 78 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

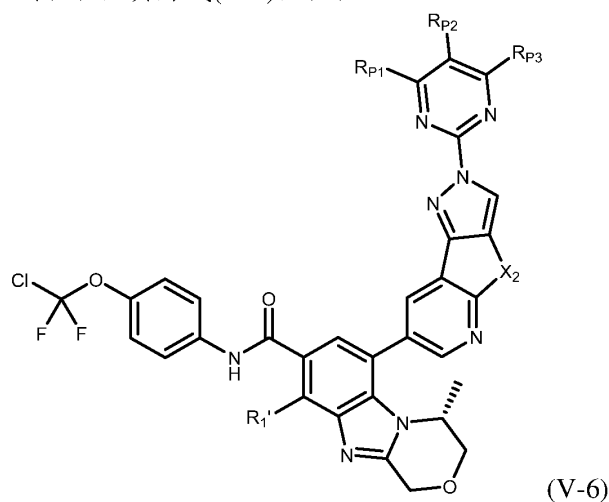
$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

10  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

$R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

$R_{P2}$  为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基或苯基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

80. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(V-6)化合物:



其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

20  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素, OH,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 优选 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{P1}$ 、 $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  独立地为 H, D, 卤素, -CN,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧

基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 优选 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 -CN, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 5 或者 R<sub>P1</sub> 和 R<sub>P2</sub>、或 R<sub>P2</sub> 和 R<sub>P3</sub> 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 -CN, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

- 10 81. 权利要求 80 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

R<sub>1'</sub> 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>;

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub> 独立地为 H, D, 卤素, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

- 15 R<sub>P1</sub> 为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

R<sub>P2</sub> 为 H, D, 卤素或 -CN;

R<sub>P3</sub> 为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

- 20 82. 权利要求 80 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

R<sub>1'</sub> 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>;

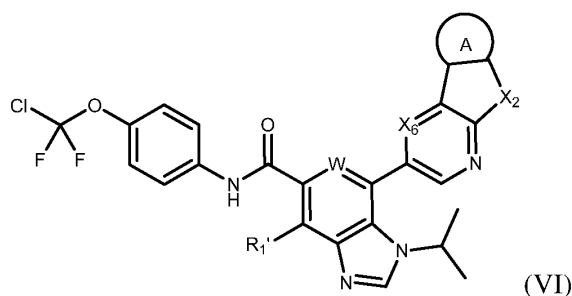
R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub> 独立地为 H 或 D;

- 25 R<sub>P1</sub> 为 H, D, -CN 或 Me;

R<sub>P2</sub> 为 H, D, F 或 -CN;

R<sub>P3</sub> 为 H, D 或 Me。

83. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VI)化合物:



其中,

W 为  $\text{CR}_W$  或 N;

$\text{R}_W$  选自 H, D, 卤素或  $-\text{NH}_2$ , 优选 H 或 D;

5  $\text{R}_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-\text{NH}_2$ , 优选 H 或 D;

$\text{X}_2$  为  $\text{CR}_{\text{X}2}\text{R}_{\text{X}2'}$  或  $\text{C}(\text{O})$ ;

$\text{X}_6$  为 N 或  $\text{CR}_{\text{X}6}$ , 优选  $\text{CR}_{\text{X}6}$ ;

$\text{R}_{\text{X}2}$  和  $\text{R}_{\text{X}2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基,  $\text{C}_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氙代;

10  $\text{R}_{\text{X}6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

环 A 为苯基或 5-6 元杂芳基, 其任选地被 1、2、3 或 4 个 R 取代;

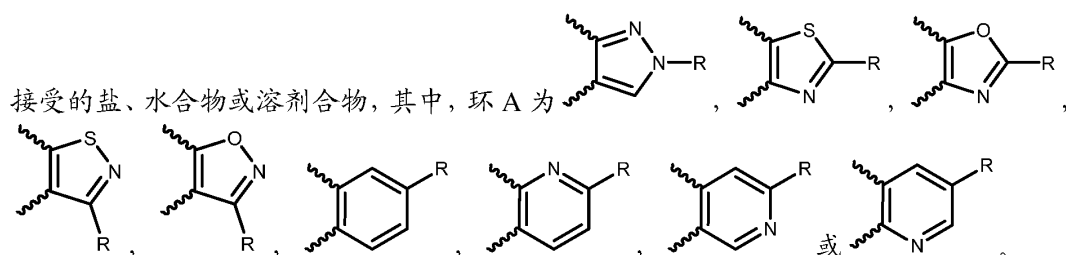
R 为 H, D, 卤素,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_A$ ,  $-\text{NR}_B\text{R}_C$ ,  $-\text{NR}_A\text{C}(\text{O})\text{R}_B$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_A$ ,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷氧基,  $\text{C}_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $\text{C}_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $\text{R}'$  取代;

15 其中每个  $\text{R}_A$ 、 $\text{R}_B$  和  $\text{R}_C$  独立地为 H, D,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基,  $\text{C}_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $\text{C}_{2-6}$  烯基,  $\text{C}_{2-6}$  炔基,  $\text{C}_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $\text{R}_B$  和  $\text{R}_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $\text{R}'$  取代;

每个  $\text{R}'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷氧基,  $\text{C}_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $\text{C}_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $\text{R}''$  取代;

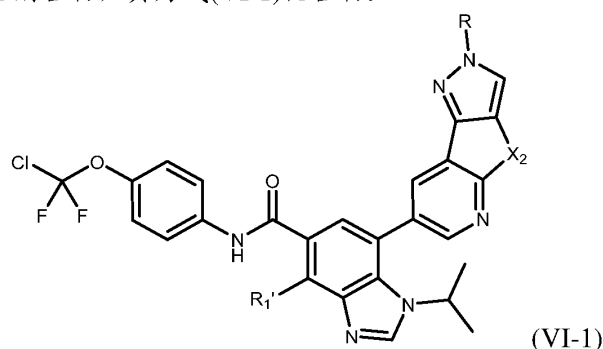
20 每个  $\text{R}''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基,  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基,  $\text{C}_{1-6}$  卤代烷氧基,  $\text{C}_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氙代。

25 84. 权利要求 83 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可



85. 权利要求 83 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，一个 R 为嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、三嗪基或四嗪基，其任选地被 1、2 或 3 个 R' 取代。

86. 权利要求 15 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为式(VI-1)化合物：



其中，

10 R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或-NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub> 或 C(O);

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

15 R 为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -C(O)R<sub>A</sub>, -NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

20 其中每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

87. 权利要求 86 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

R 为 H, D, -C(O)R<sub>A</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

其中每个 R<sub>A</sub> 独立地为 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 R' 取代;

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

88. 权利要求 87 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

R 为 H, D, -C(O)R<sub>A</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

其中每个 R<sub>A</sub> 独立地为 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基或 C<sub>3-6</sub> 环烷基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基或 C<sub>1-3</sub> 烷氧基



C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。

89. 权利要求 88 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

5 X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

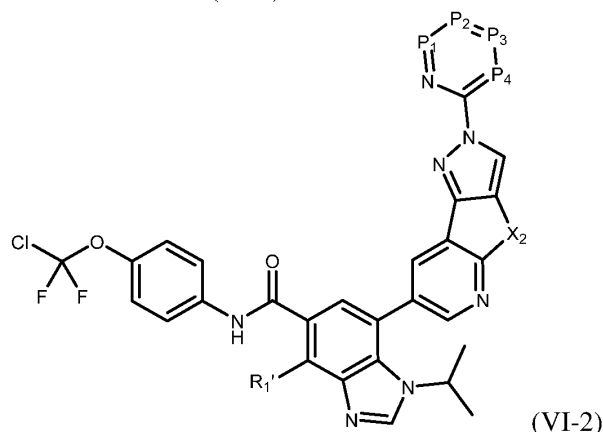
R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

R 为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代；

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5-10 元杂芳基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代；

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。

90. 权利要求 15 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为式(VI-2)化合物：



其中，

R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>' 或 C(O);

20 R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

P<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>P1</sub>;

P<sub>2</sub> 为 N 或 CR<sub>P2</sub>;

P<sub>3</sub> 为 N 或 CR<sub>P3</sub>;

P<sub>4</sub> 为 N 或 CR<sub>P4</sub>;

R<sub>P1</sub>, R<sub>P2</sub>, R<sub>P3</sub> 和 R<sub>P4</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

- 5 每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

91. 权利要求 90 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

- 10 R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>';

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素或 -OH;

P<sub>1</sub> 为 N 或 CR<sub>P1</sub>;

P<sub>2</sub> 为 N 或 CR<sub>P2</sub>;

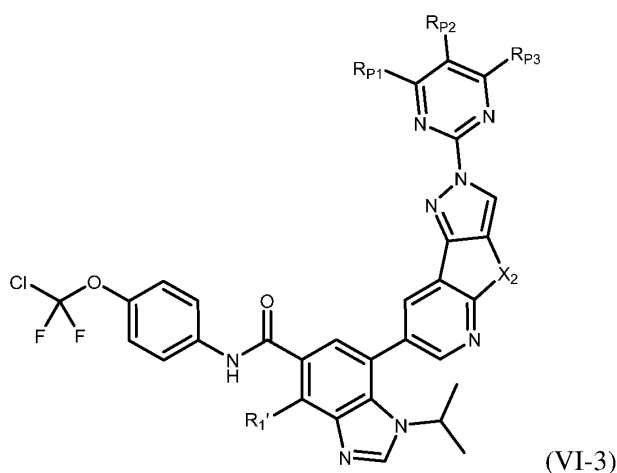
- 15 P<sub>3</sub> 为 N 或 CR<sub>P3</sub>;

P<sub>4</sub> 为 N 或 CR<sub>P4</sub>;

R<sub>P1</sub>, R<sub>P2</sub>, R<sub>P3</sub> 和 R<sub>P4</sub> 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

- 20 每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, C<sub>1-3</sub> 烷基, C<sub>1-3</sub> 卤代烷基, C<sub>1-3</sub> 烷氧基或 C<sub>1-3</sub> 卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

92. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VI-3)化合物:



其中,

$R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ ;

- 5  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

$R_{P1}$ ,  $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

- 10 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

93. 权利要求 92 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

- 15  $R_{1'}$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

$R_{P1}$ ,  $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基

- 20 团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基或  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

94. 权利要求 92 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可

接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

- 5  $R_{P1}$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

$R_{P2}$  为 H;

$R_{P3}$  为 H,  $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

- 10 每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基或  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5、6 或更多个 D 取代, 直至完全氘代。

95. 权利要求 92 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

- 15  $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

$R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

$R_{P2}$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基, 苯基或 5 或 6 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、

- 20 4、5 或 6 个  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基或  $C_{1-3}$  卤代烷氧基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

96. 权利要求 95 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中,

- 25  $R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

$R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

- 30  $R_{P2}$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基, 3-7 元杂环基或苯基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R''$  取代;

每个  $R''$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$

卤代烷氧基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氙代。

97. 权利要求 96 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

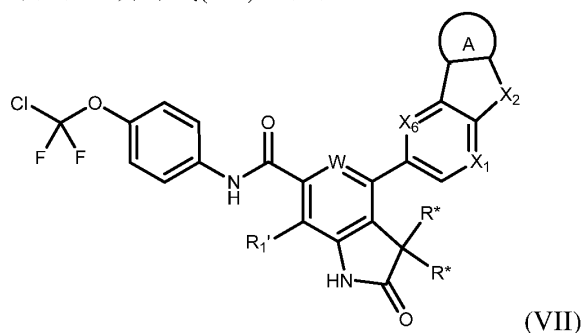
5  $X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素或  $-OH$ ;

$R_{P1}$  和  $R_{P3}$  为 H;

$R_{P2}$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  烷基,  $C_{1-3}$  卤代烷基,  $C_{1-3}$  烷氧基,  $C_{1-3}$  卤代烷氧基或苯基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氙代。

10 98. 权利要求 15 的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为式(VII)化合物:



其中，

W 为  $CR_W$  或 N;

15  $R_W$  选自 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ , 优选 N;

$X_6$  为 N 或  $CR_{X6}$ , 优选  $CR_{X6}$ ;

20  $R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基；其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5、6 或更多个 D 取代，直至完全氙代；

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ , 优选  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基；其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代，直至完全氙代；

$R_{X6}$  为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

25 环 A 为苯基或 5-6 元杂芳基, 其任选地被 1、2、3 或 4 个 R 取代;

R 为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$

烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

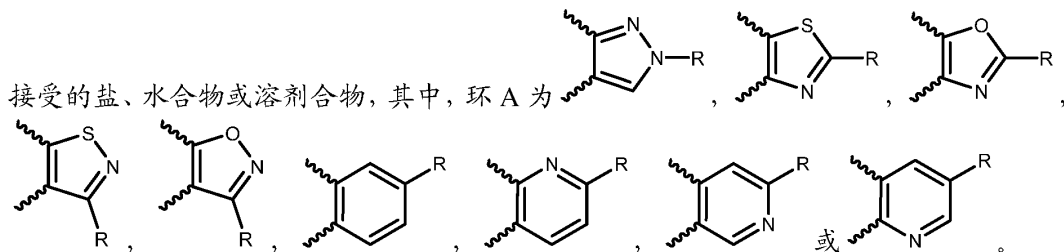
其中每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

每个 R\* 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, 氧代, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个 R\* 连同它们所连接的原子一起形成 C<sub>3-8</sub> 环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

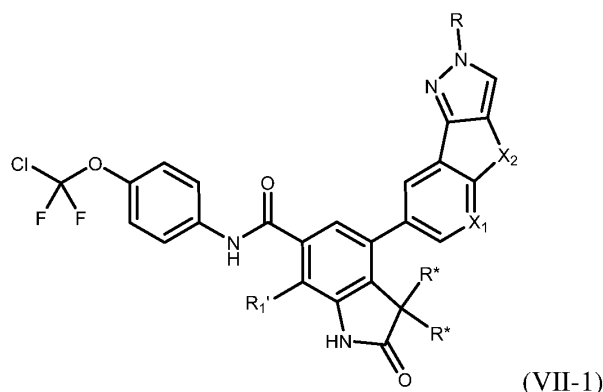
每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

99. 权利要求 98 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可



100. 权利要求 98 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, 一个 R 为嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、三嗪基或四嗪基, 其任选地被 1、2 或 3 个 R' 取代。

101. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VII-1)化合物:



其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_1$  为 N 或  $CR_{X1}$ , 优选 N;

- 5  $R_{X1}$  为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5、6 或更多个 D 取代, 直至完全氘代;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ , 优选  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

$R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

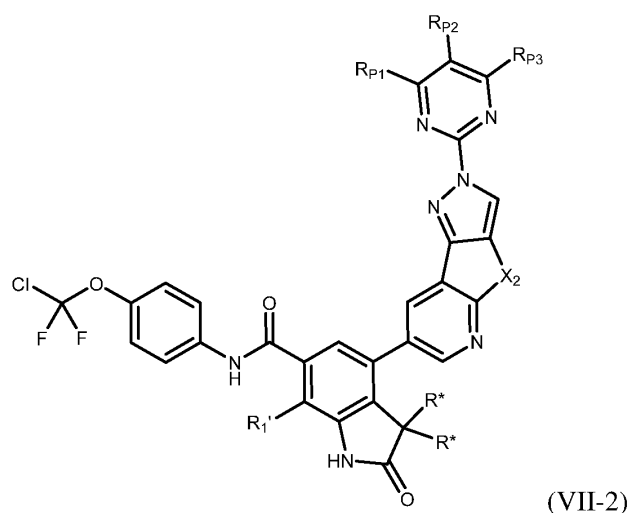
- 10  $R$  为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(O)R_A$ ,  $-NR_B R_C$ ,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $-S(O)_2 R_A$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 优选 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

- 15 每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ , 氧代,  $-NR_A C(O)R_B$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基;

- 20 其中每个  $R_A$ 、 $R_B$  和  $R_C$  独立地为 H, D,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{2-6}$  烯基,  $C_{2-6}$  炔基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 或者  $R_B$  和  $R_C$  连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代。

- 25 102. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VII-2)化合物:



其中,

$R_1'$  为 H, D, 卤素或  $-NH_2$ , 优选 H 或 D;

$X_2$  为  $CR_{X2}R_{X2'}$  或  $C(O)$ , 优选  $CR_{X2}R_{X2'}$ ;

- 5  $R_{X2}$  和  $R_{X2'}$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

每个  $R^*$  独立地为 H, D, 卤素,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 或者两个  $R^*$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{3-8}$  环烷基或 4-10 元杂环基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $R'$  取代;

- 10 每个  $R'$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基;

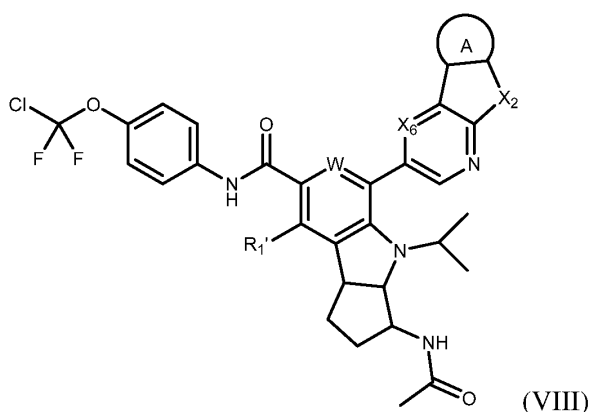
$R_{P1}$ 、 $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  独立地为 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  卤代烷氧基,  $C_{3-6}$  环烷基, 3-7 元杂环基,  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基, 优选 H, D, 卤素,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $-CN$ , 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基取代; 其中上述基团

- 15 还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

或者  $R_{P1}$  和  $R_{P2}$ 、或  $R_{P2}$  和  $R_{P3}$  连同它们所连接的原子一起形成  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个  $-CN$ , 卤素,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  卤代烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  卤代烷氧基取代; 其中上述基团还任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

- 20 103. 权利要求 15 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为式(VIII)化合物:





其中,

W 为 CR<sub>W</sub> 或 N;

R<sub>W</sub> 选自 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

5 R<sub>1</sub>' 为 H, D, 卤素或 -NH<sub>2</sub>, 优选 H 或 D;

X<sub>2</sub> 为 CR<sub>X2</sub>R<sub>X2</sub>' 或 C(O);

X<sub>6</sub> 为 N 或 CR<sub>X6</sub>, 优选 CR<sub>X6</sub>;

R<sub>X2</sub> 和 R<sub>X2</sub>' 独立地为 H, D, 卤素, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代;

10 R<sub>X6</sub> 为 H, D 或卤素, 优选 H 或 D;

环 A 为苯基或 5-6 元杂芳基, 其任选地被 1、2、3 或 4 个 R 取代;

R 为 H, D, 卤素, -CN, -OH, -C(O)R<sub>A</sub>, -NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, -NR<sub>A</sub>C(O)R<sub>B</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>A</sub>, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

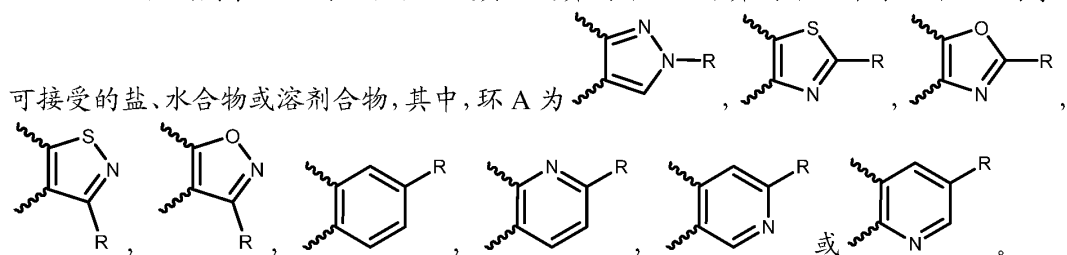
15 其中每个 R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 独立地为 H, D, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>2-6</sub> 烯基, C<sub>2-6</sub> 炔基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基, 或者 R<sub>B</sub> 和 R<sub>C</sub> 连同它们所连接的 N 原子一起形成 3-7 元杂环基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R' 取代;

每个 R' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基,

20 C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, 3-7 元杂环基, C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-10 元杂芳基; 其中上述基团任选地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R'' 取代;

每个 R'' 独立地为 H, D, 卤素, -CN, -OH, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基, C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-7 元杂环基; 其中上述基团任选地被一个或多个 D 取代, 直至完全氘代。

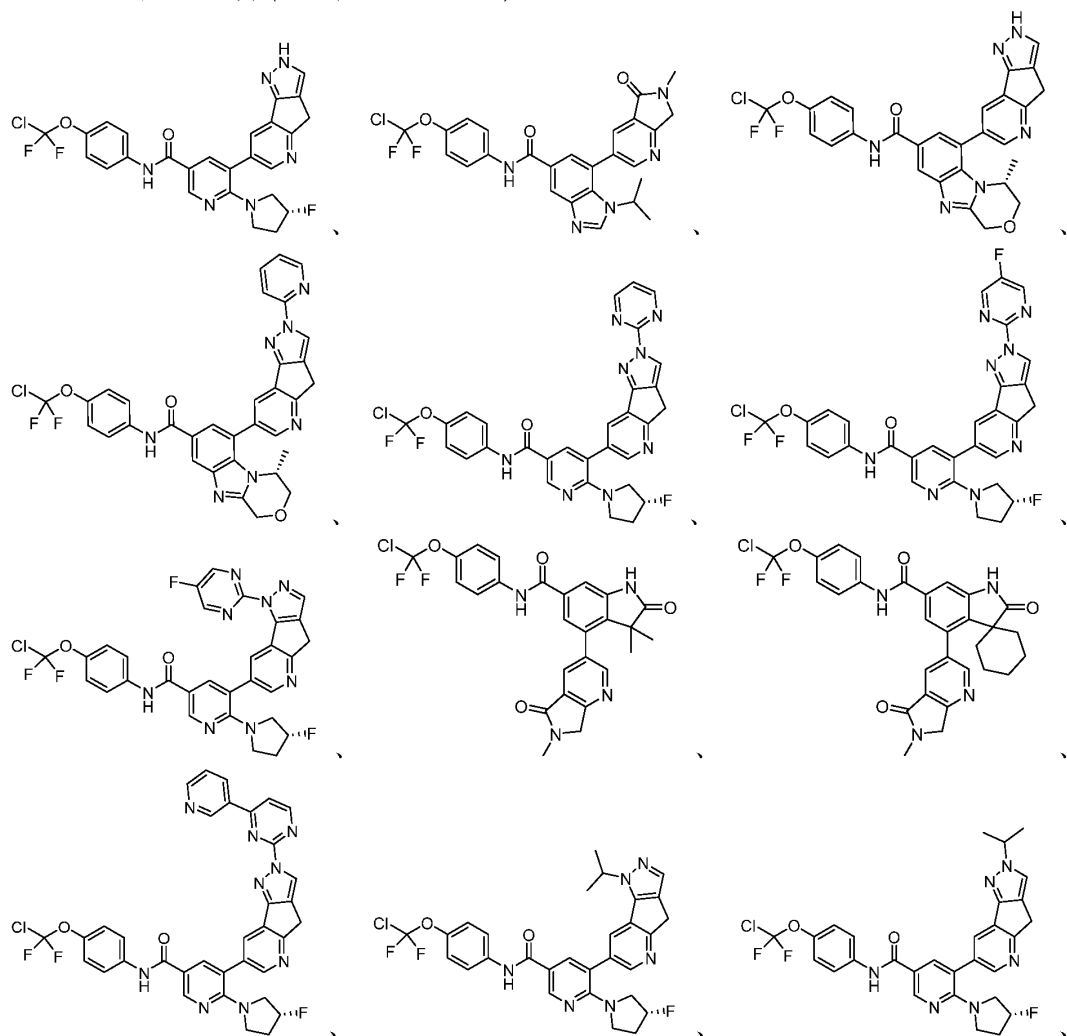
104. 权利要求 103 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上

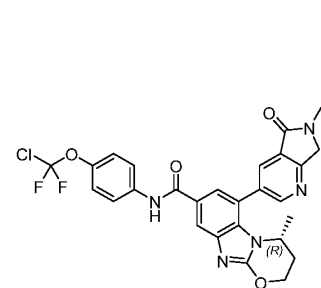
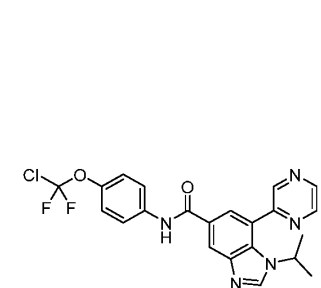
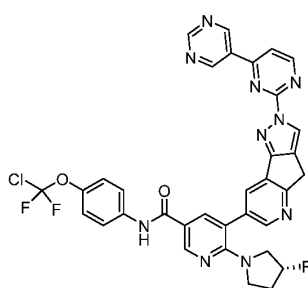
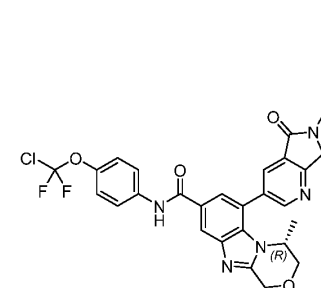
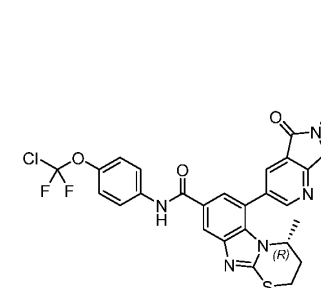
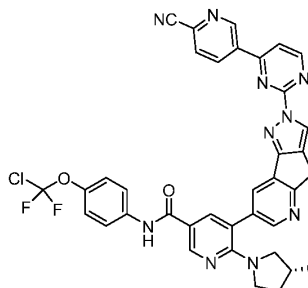
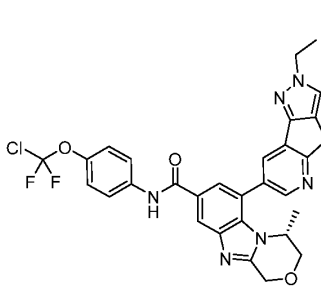
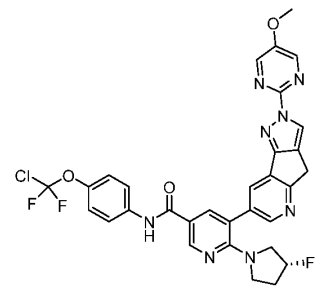
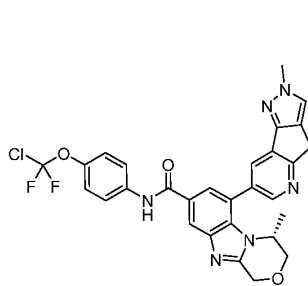
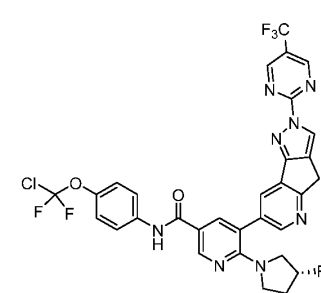
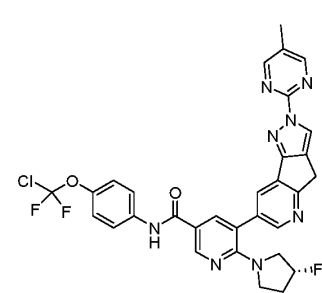
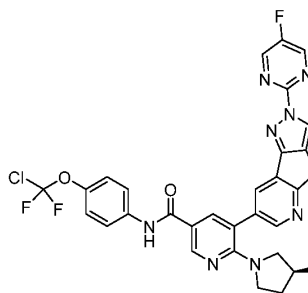
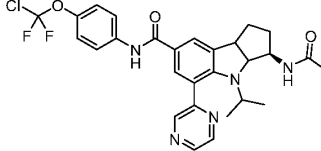
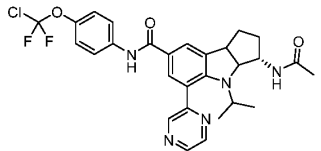
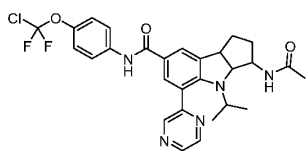
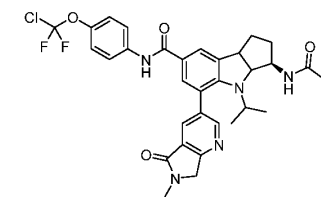
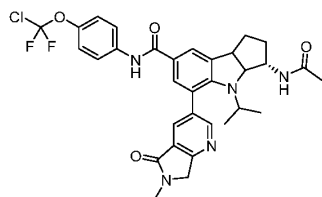
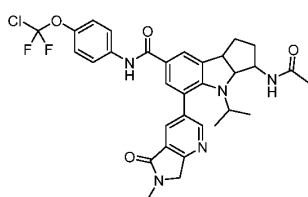


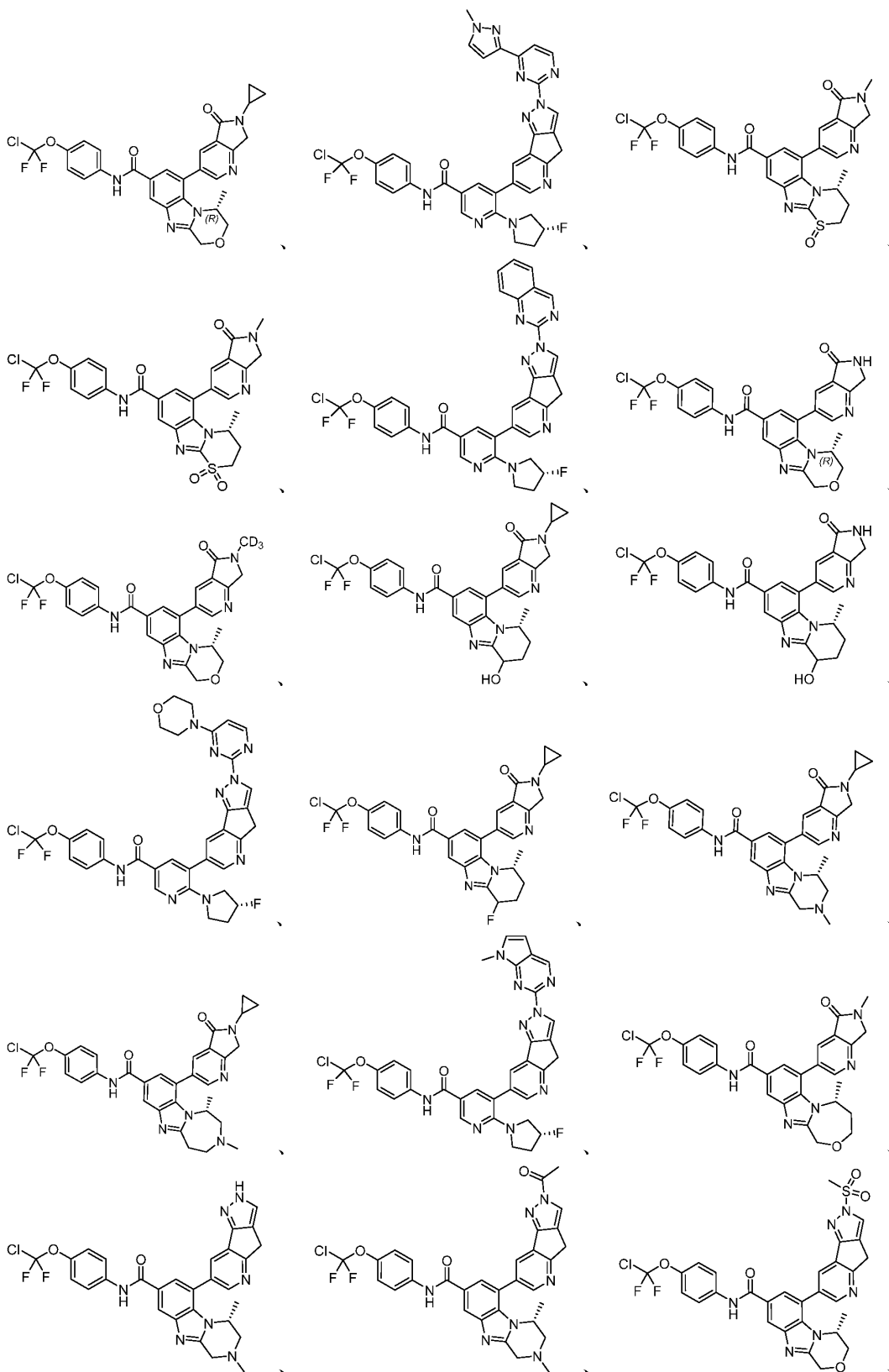
105. 权利要求 103 的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上  
5 可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中, 一个 R 为嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、三  
嗪基或四嗪基, 其任选地被 1、2 或 3 个 R' 取代。

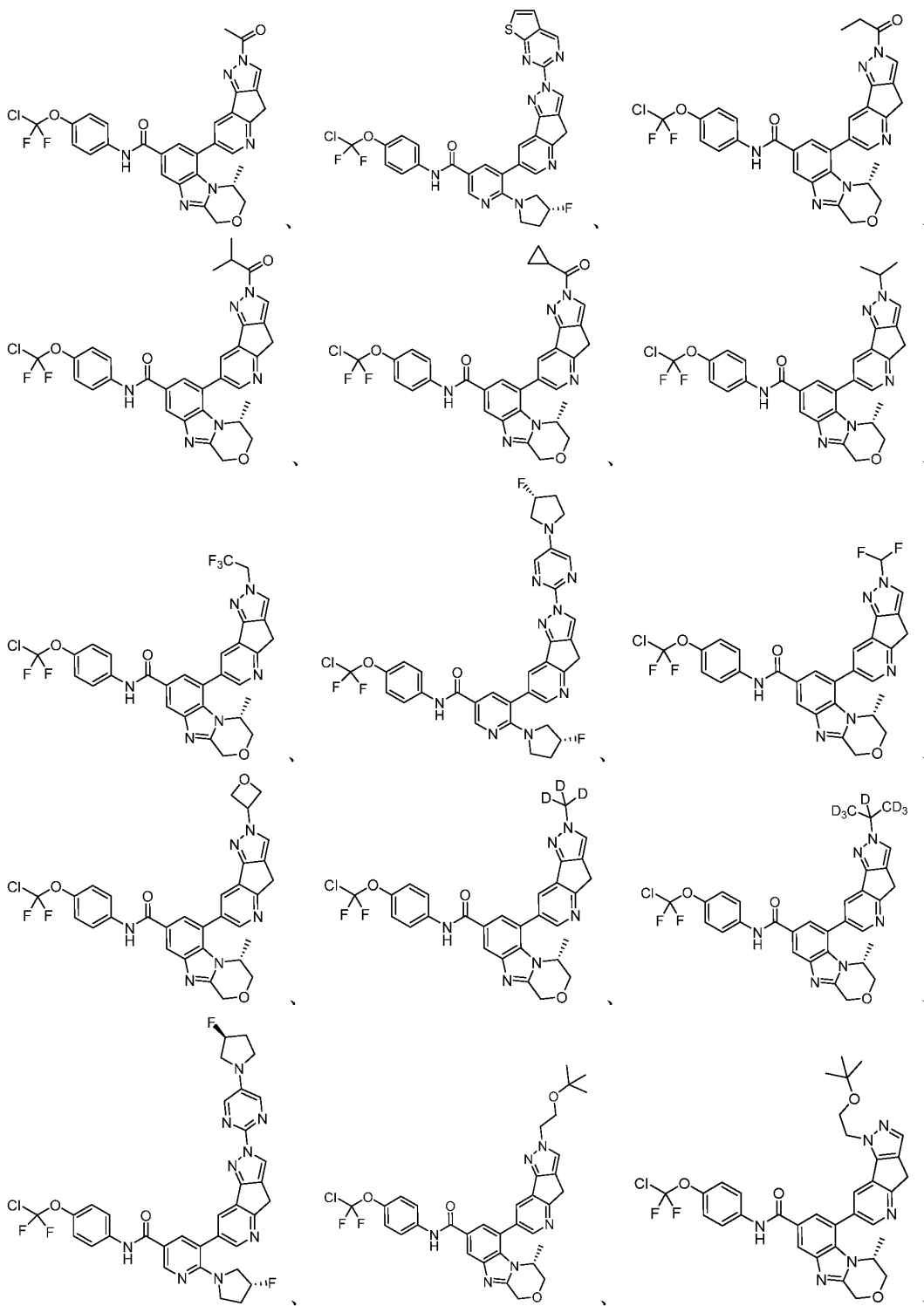
106. 化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水  
合物或溶剂合物, 其中, 所述化合物选自:

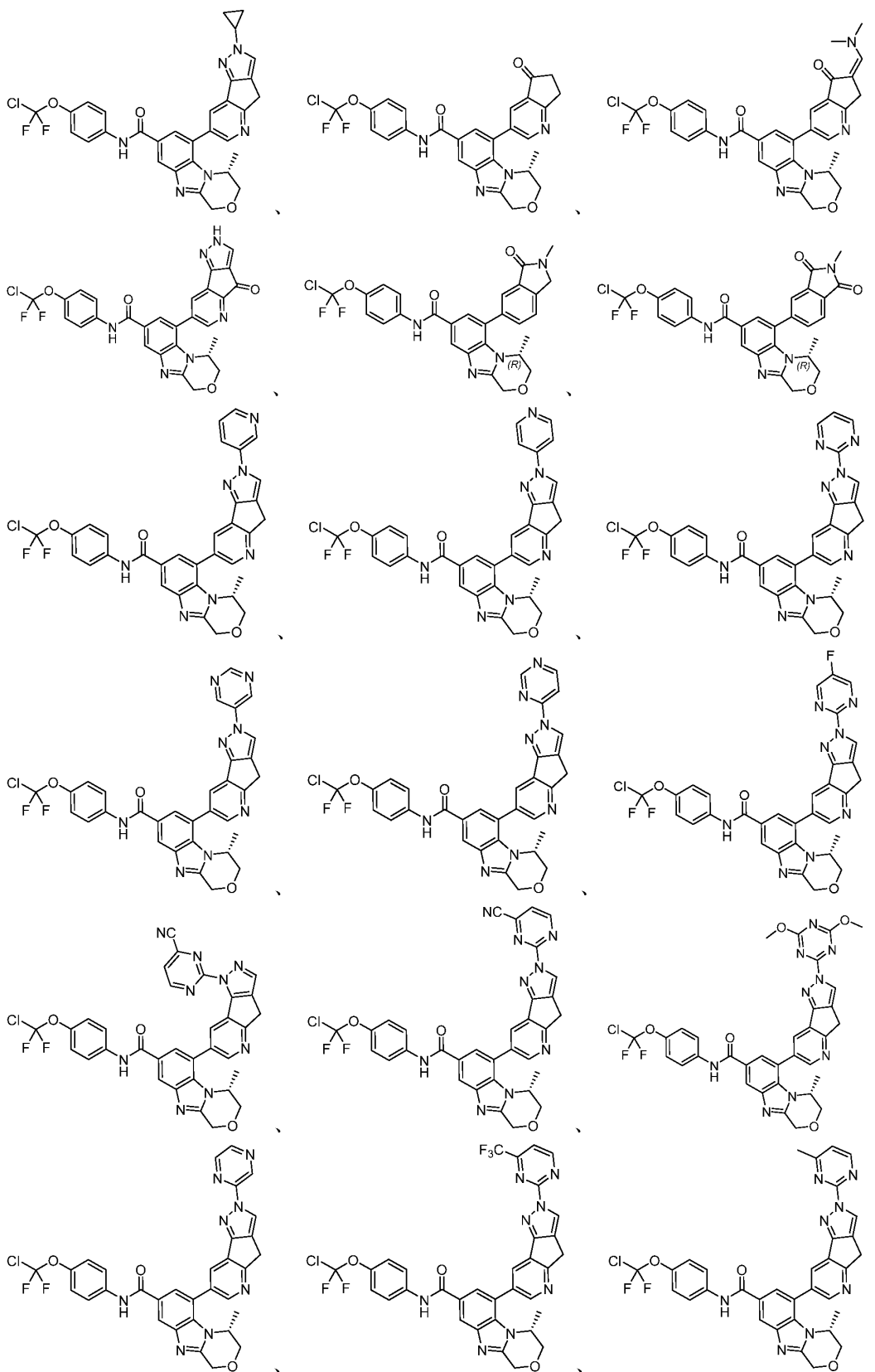
10

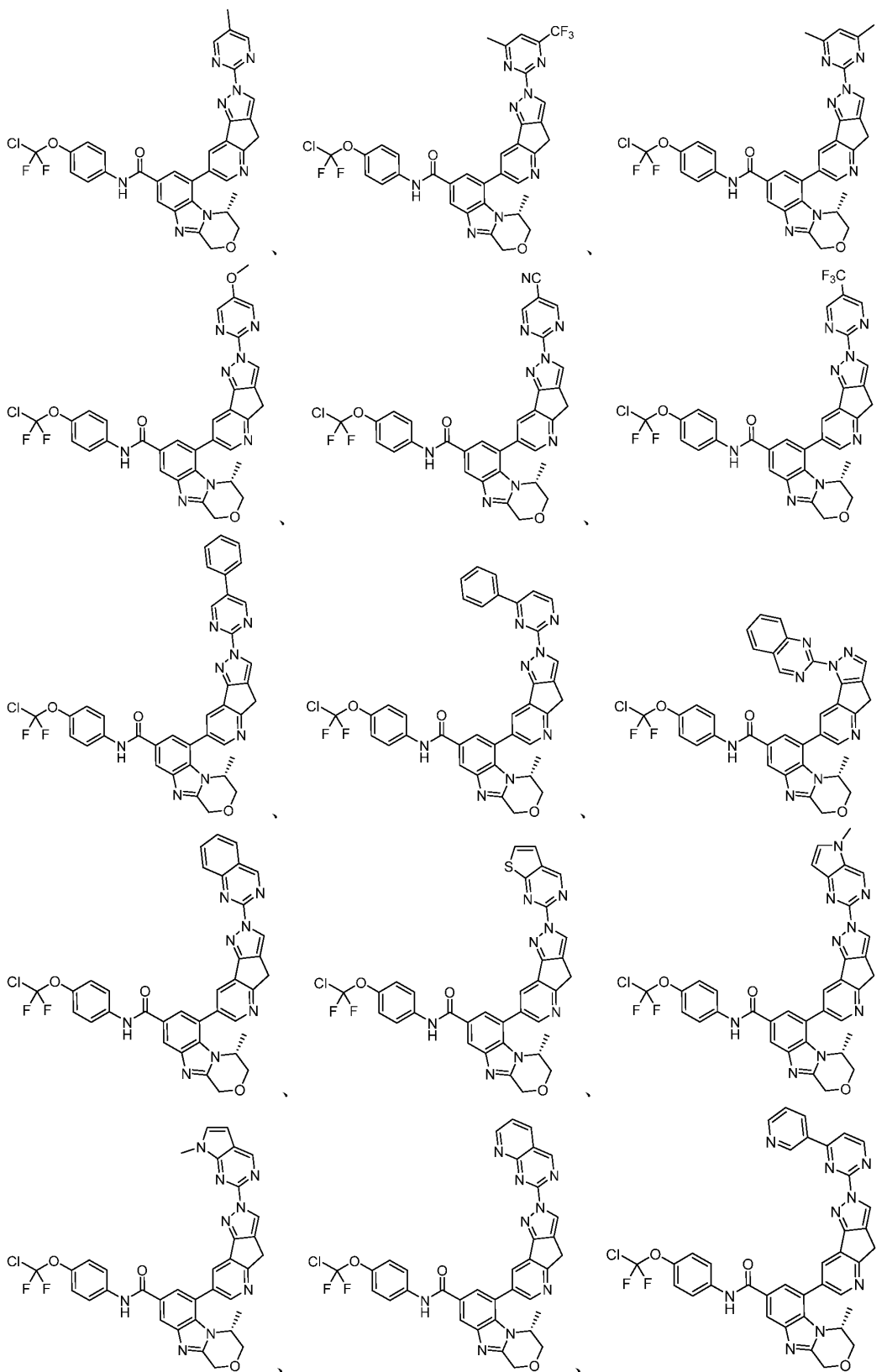


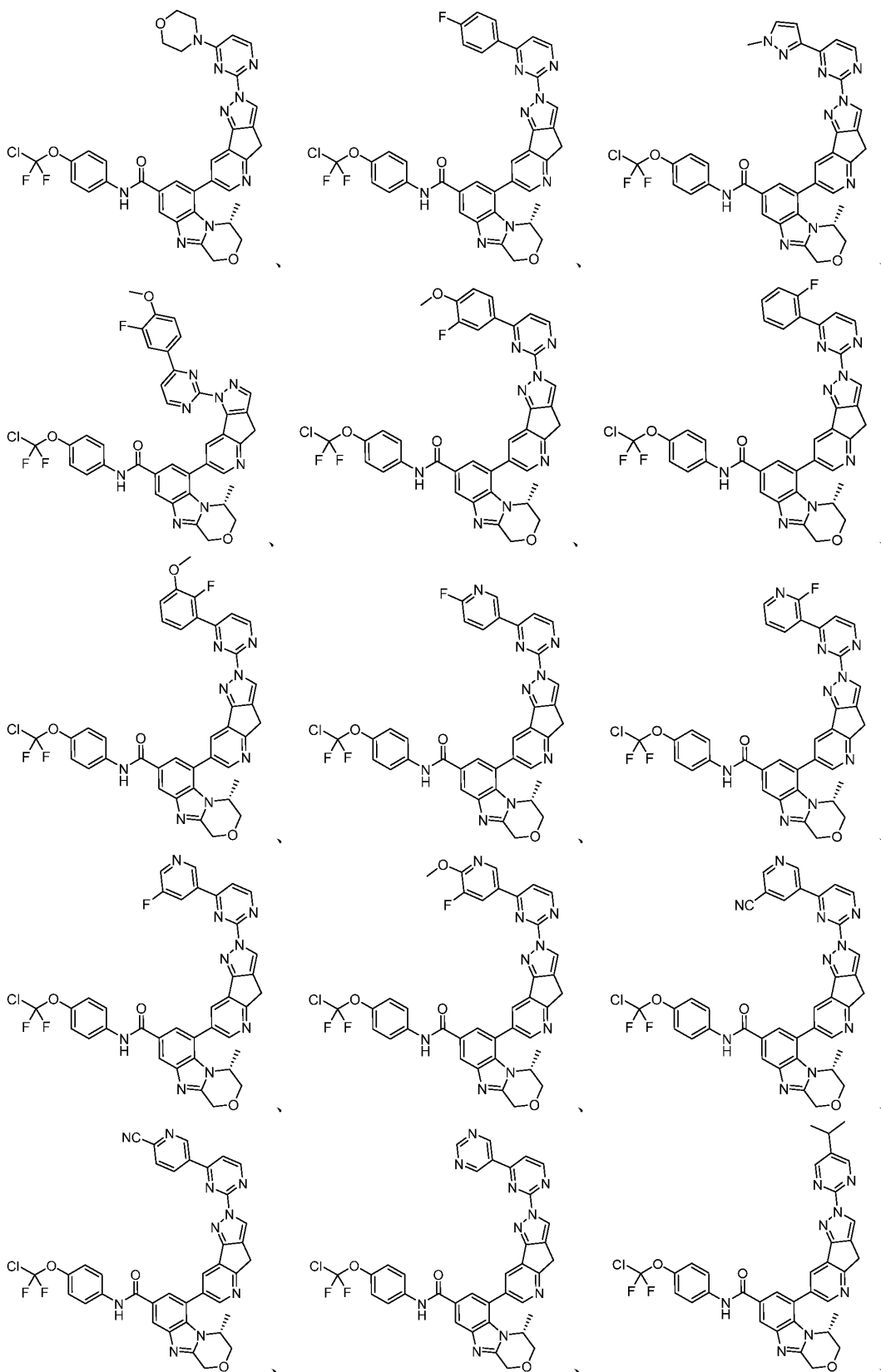






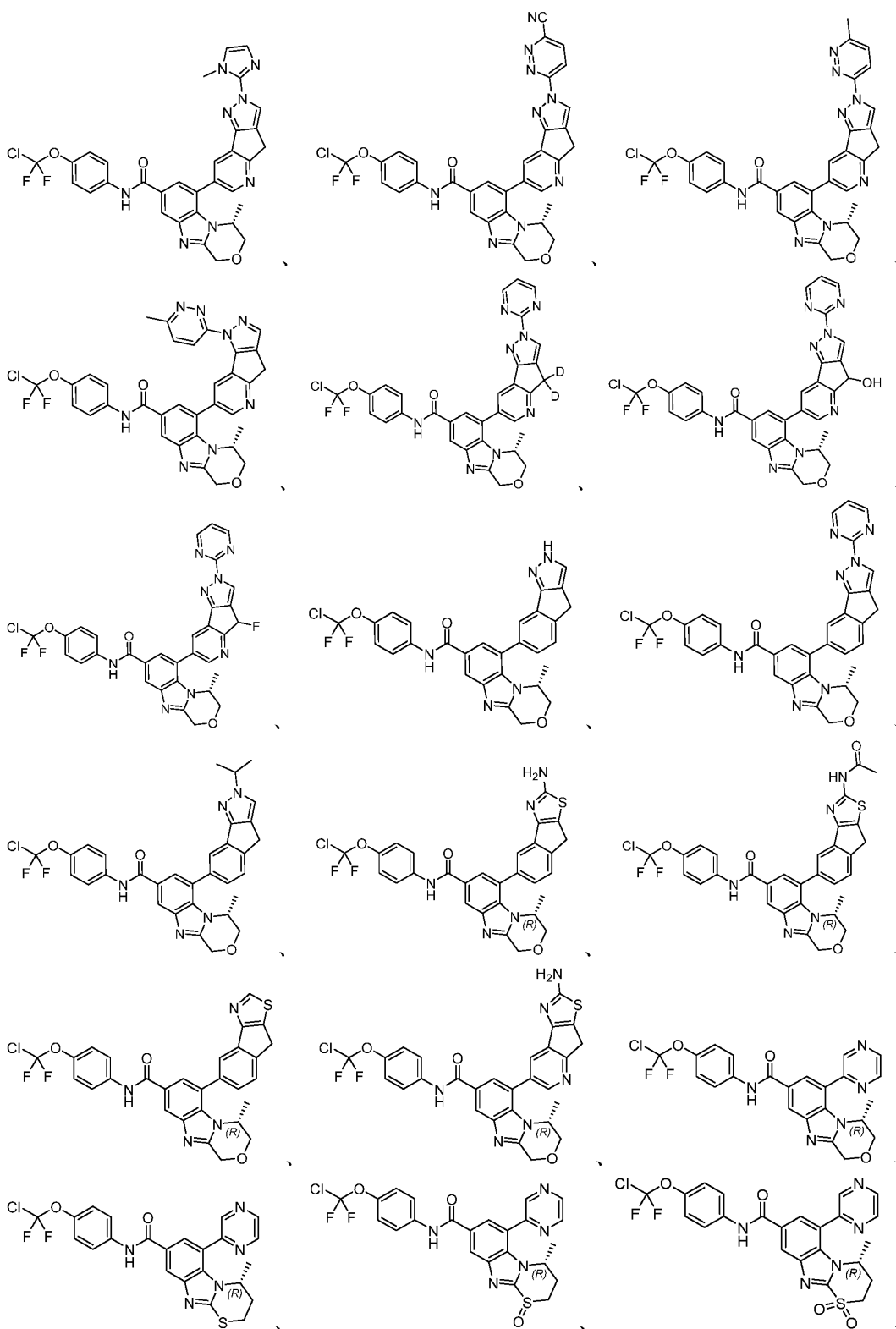


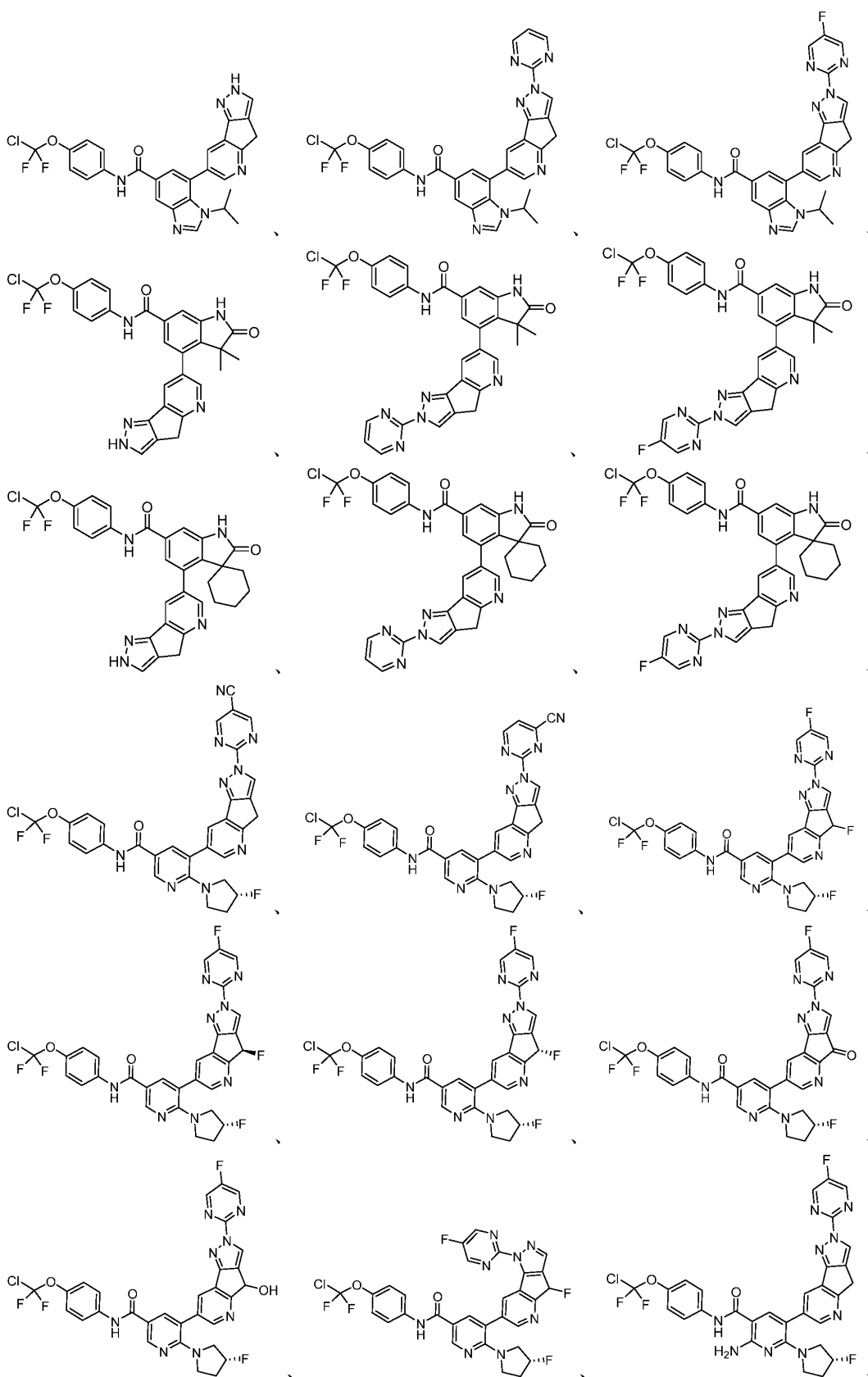


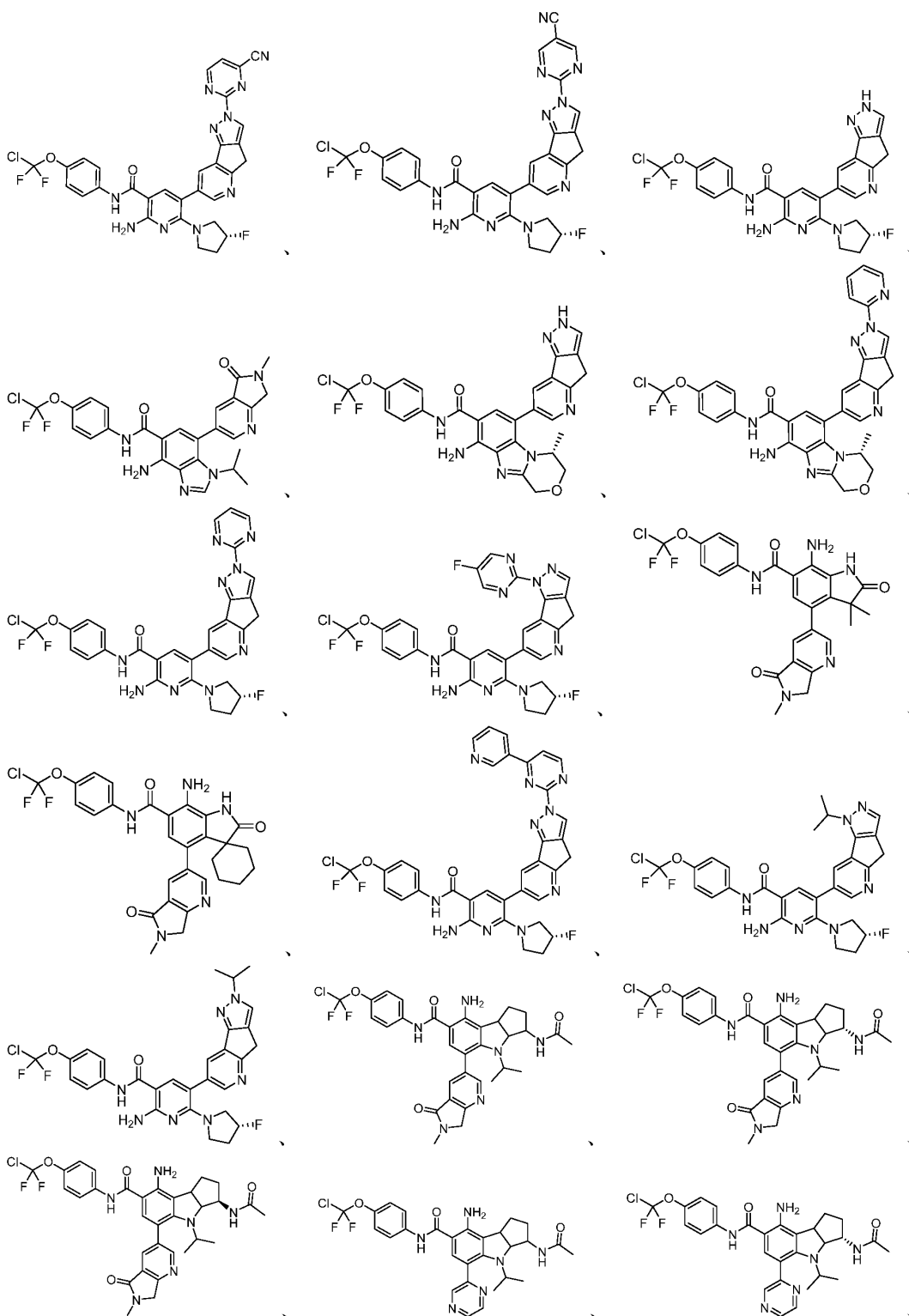


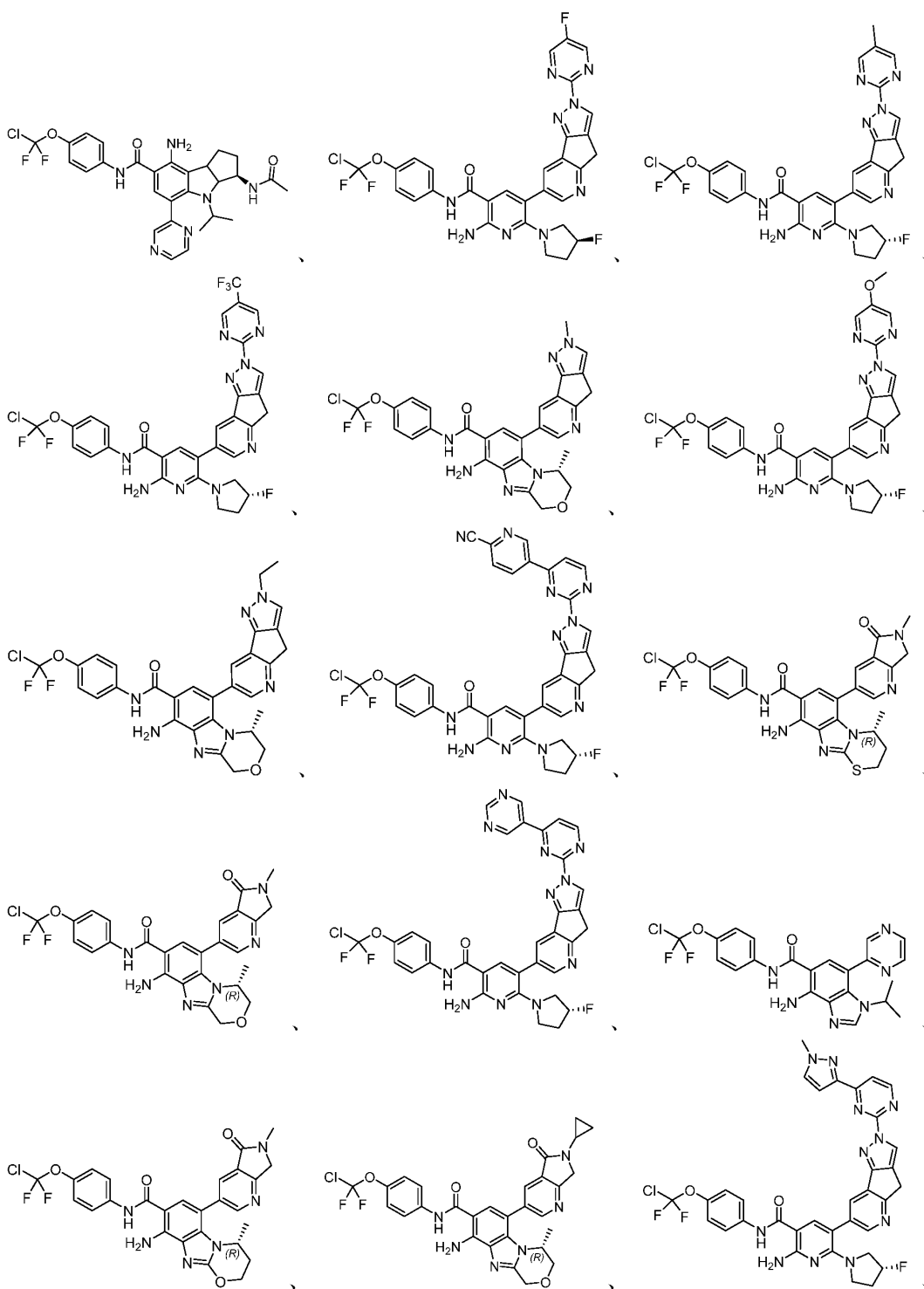


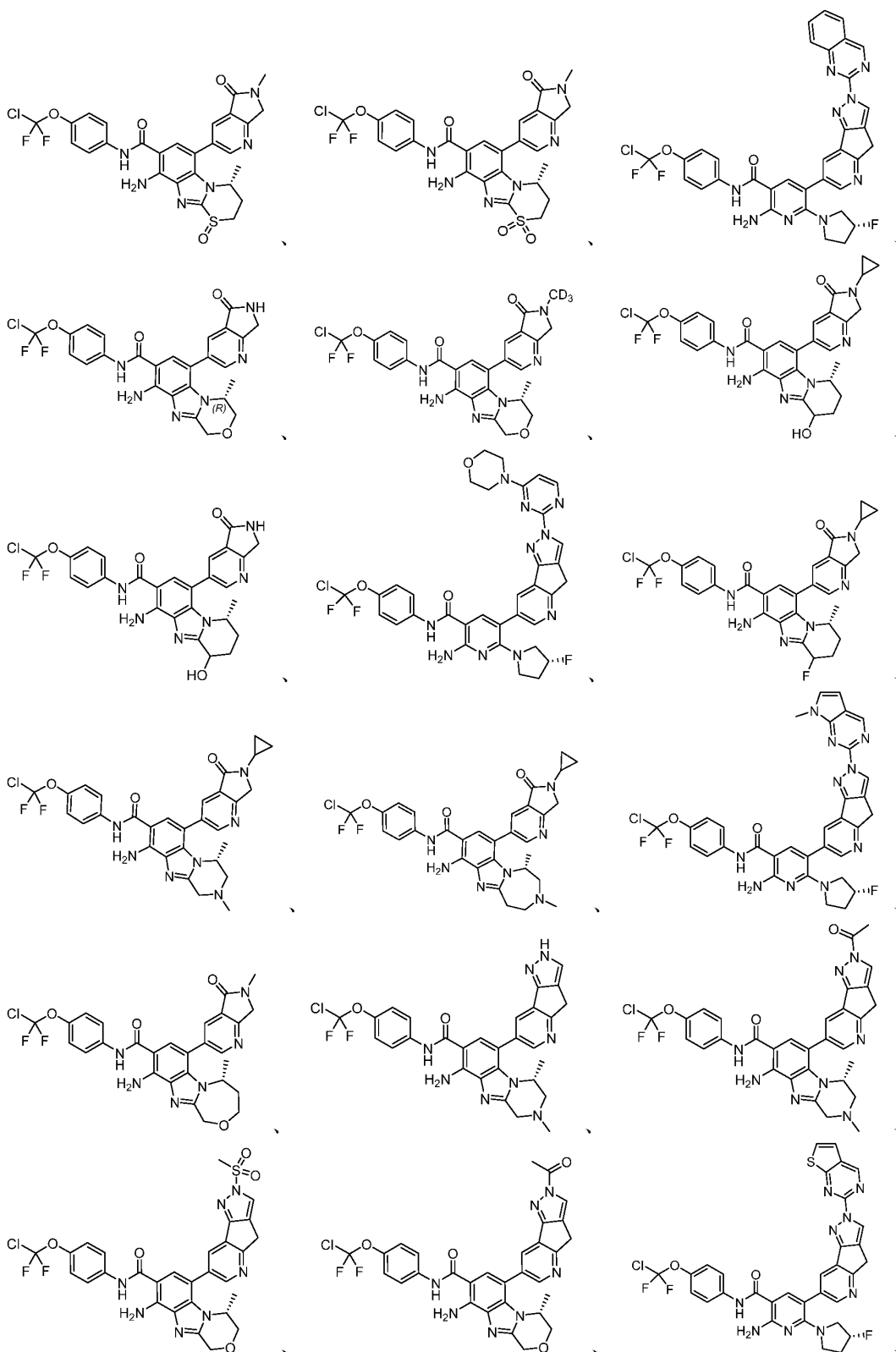
5

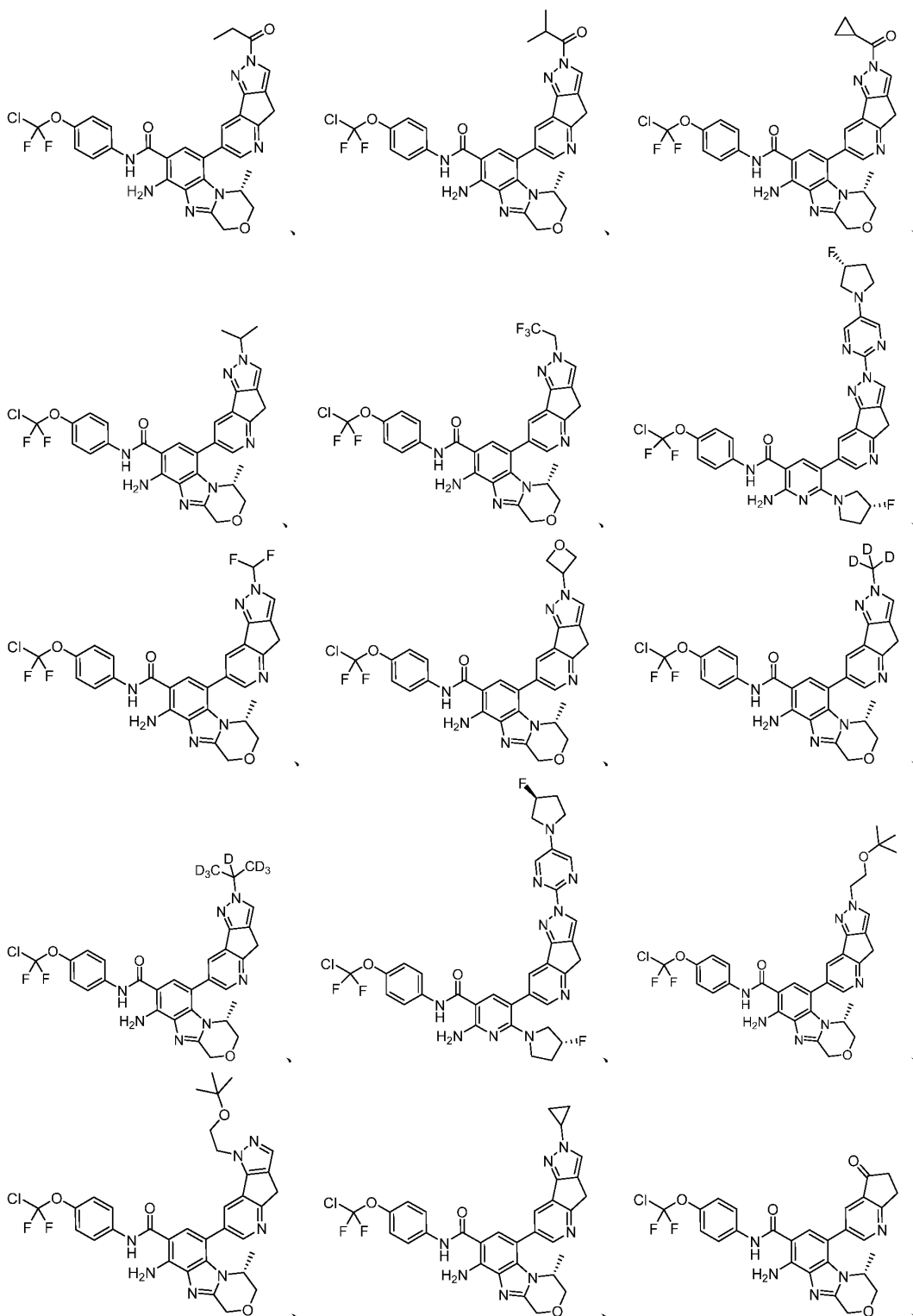


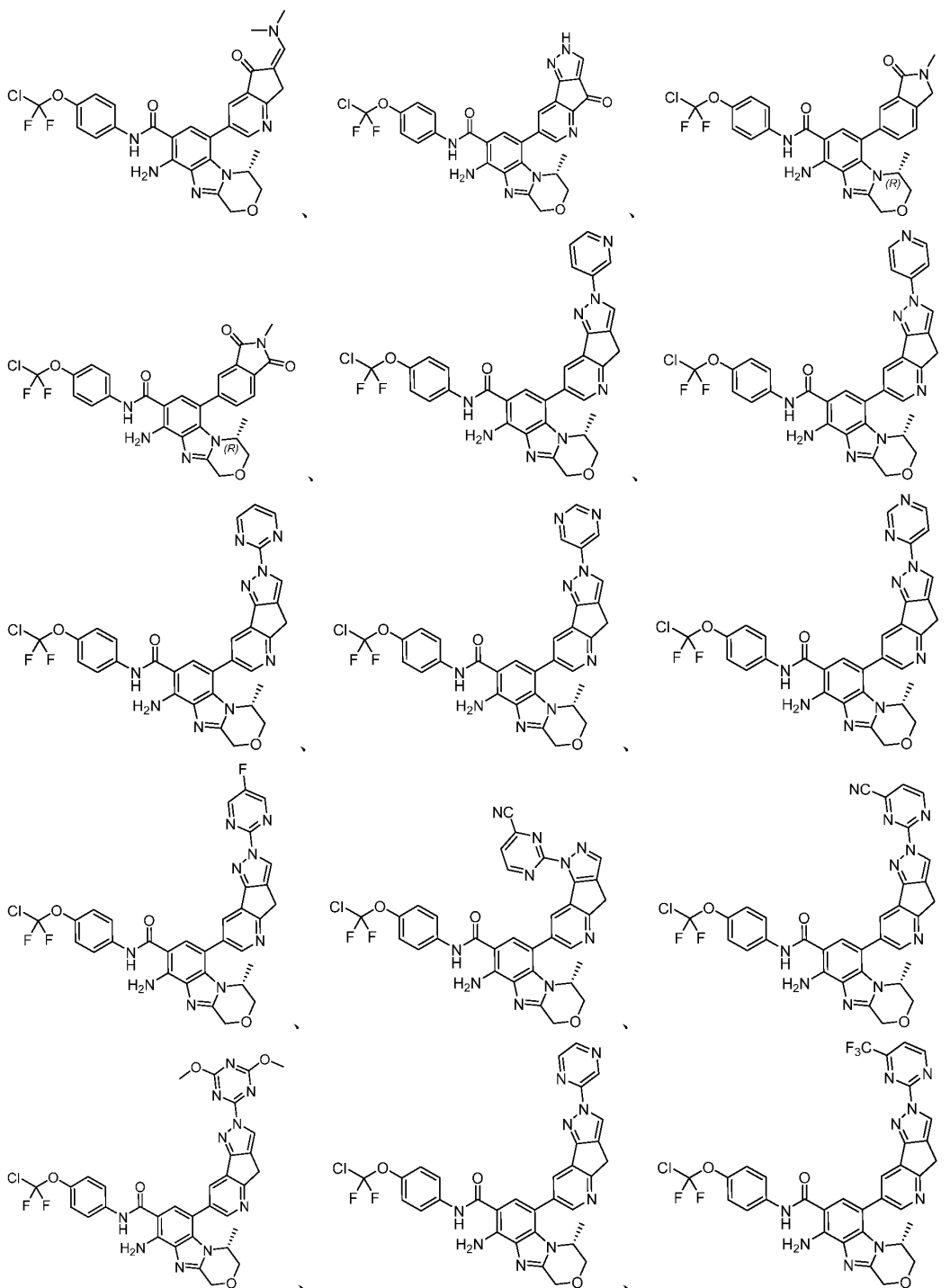


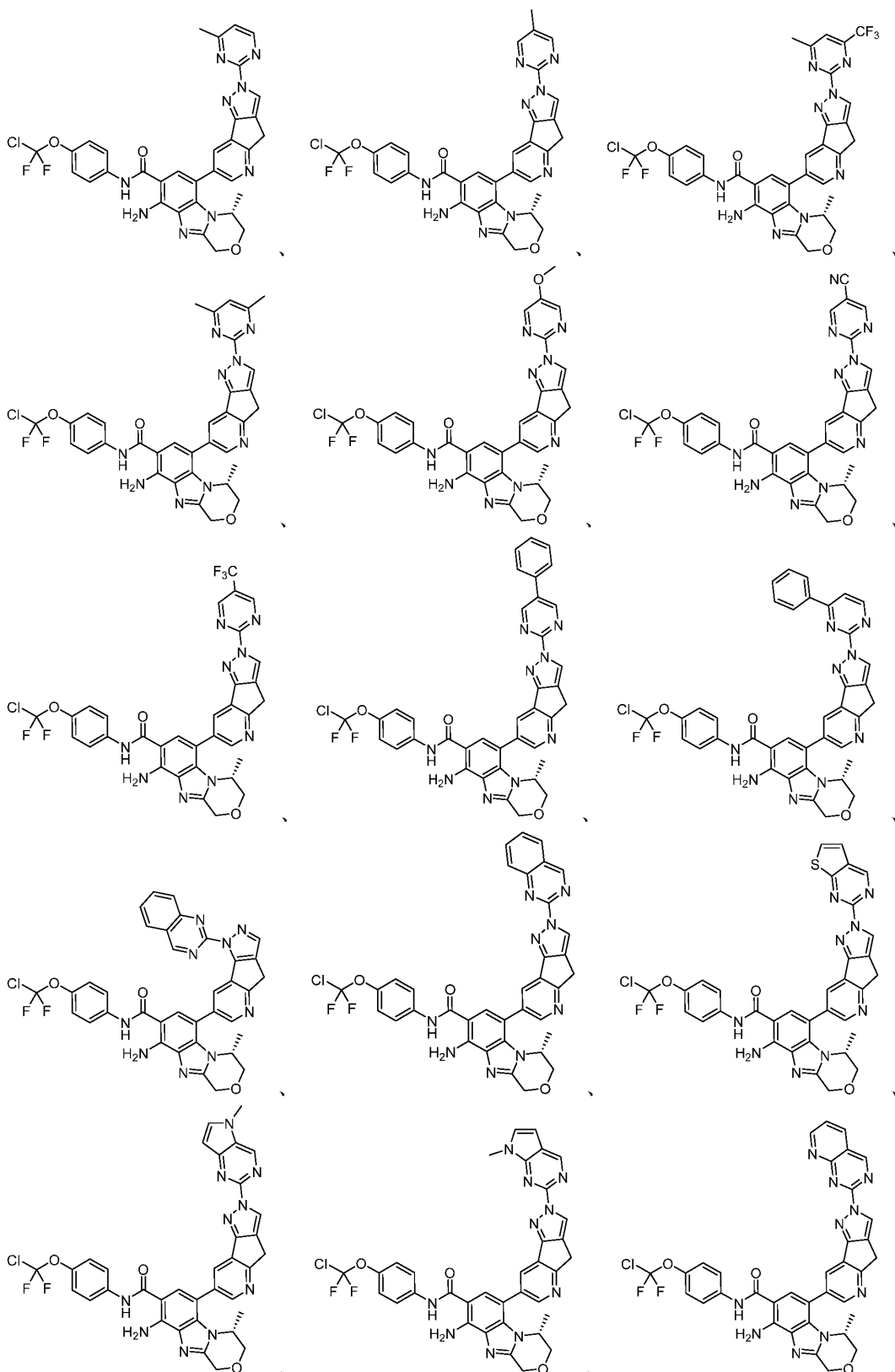






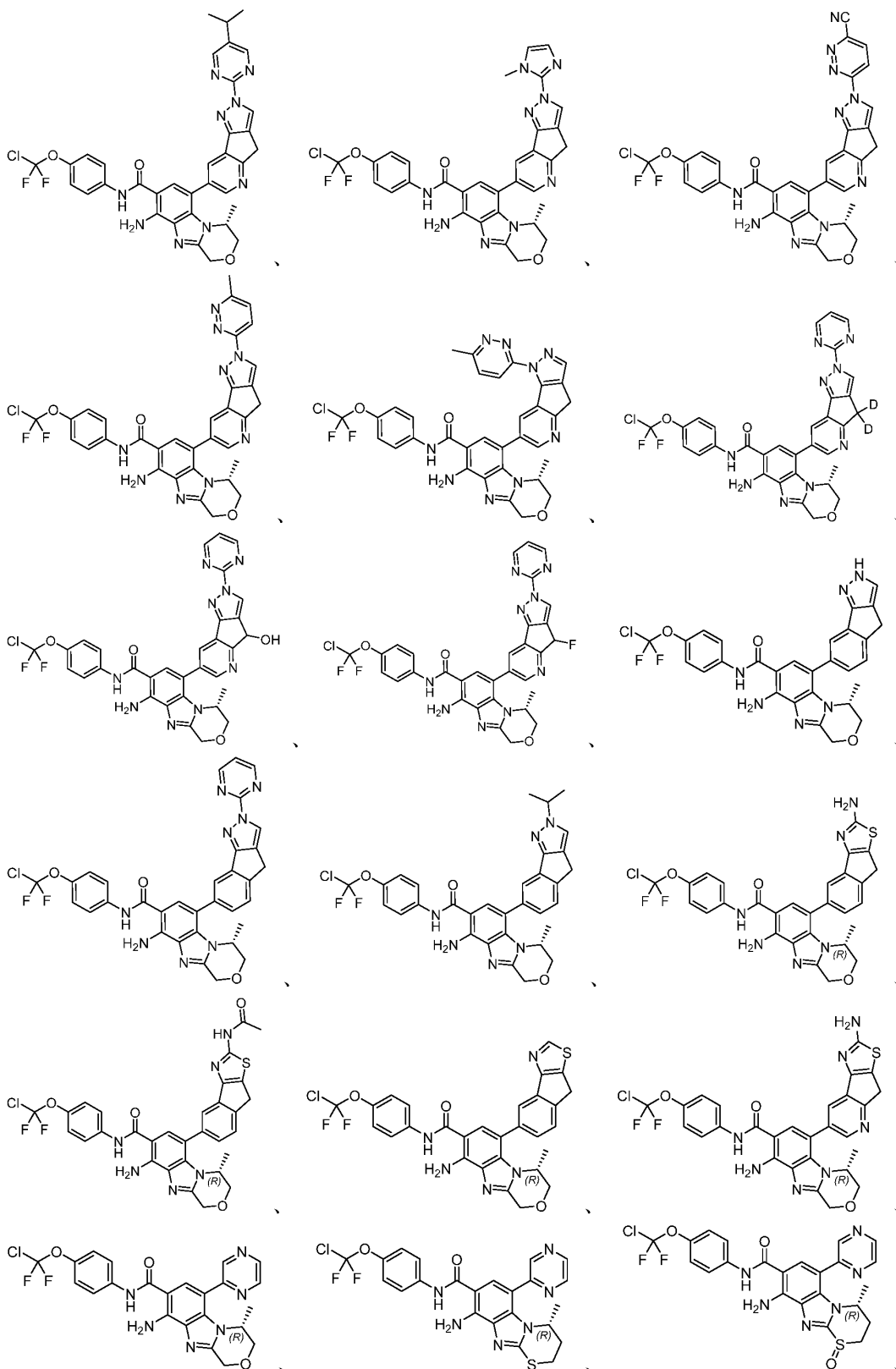


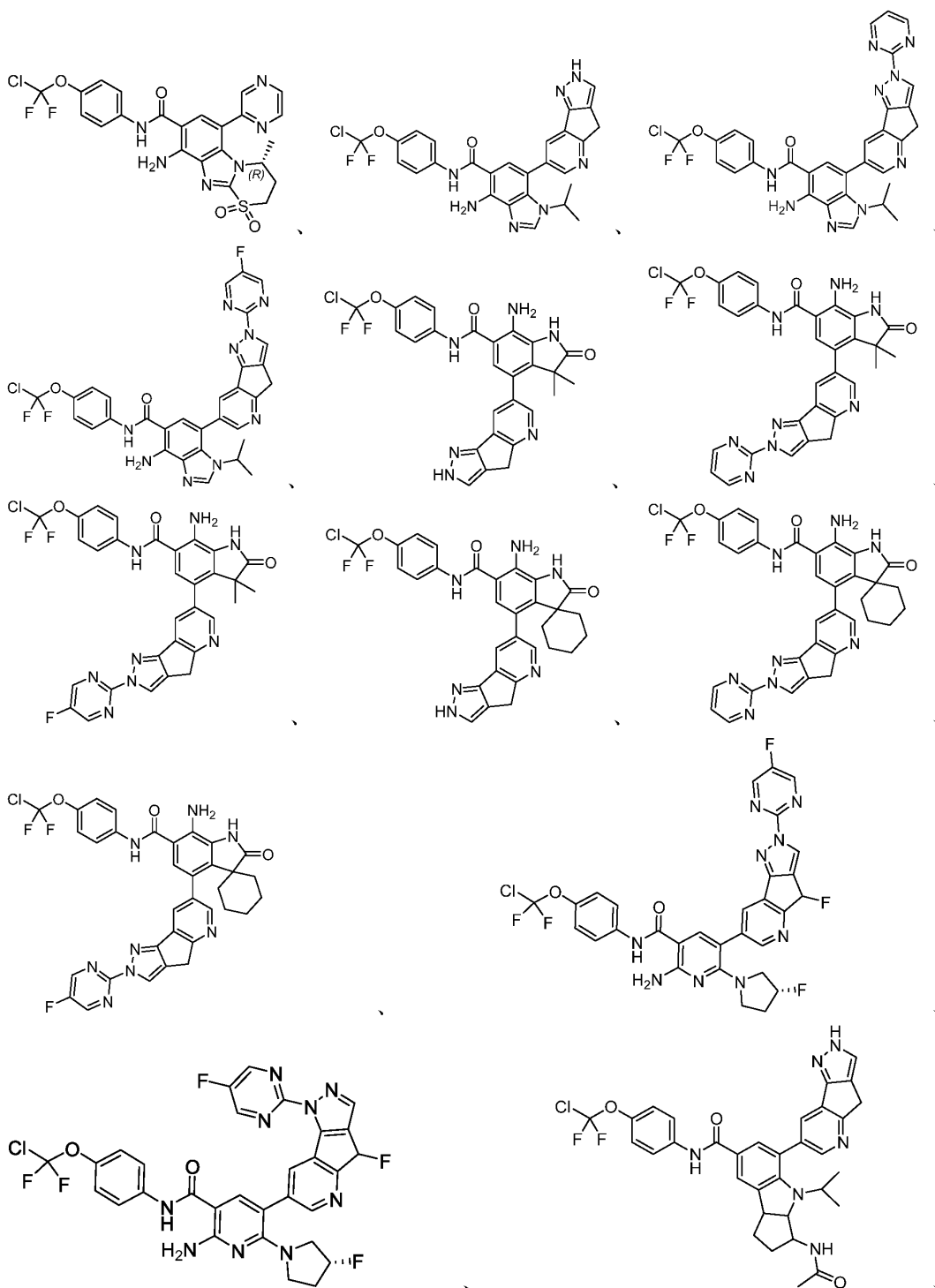


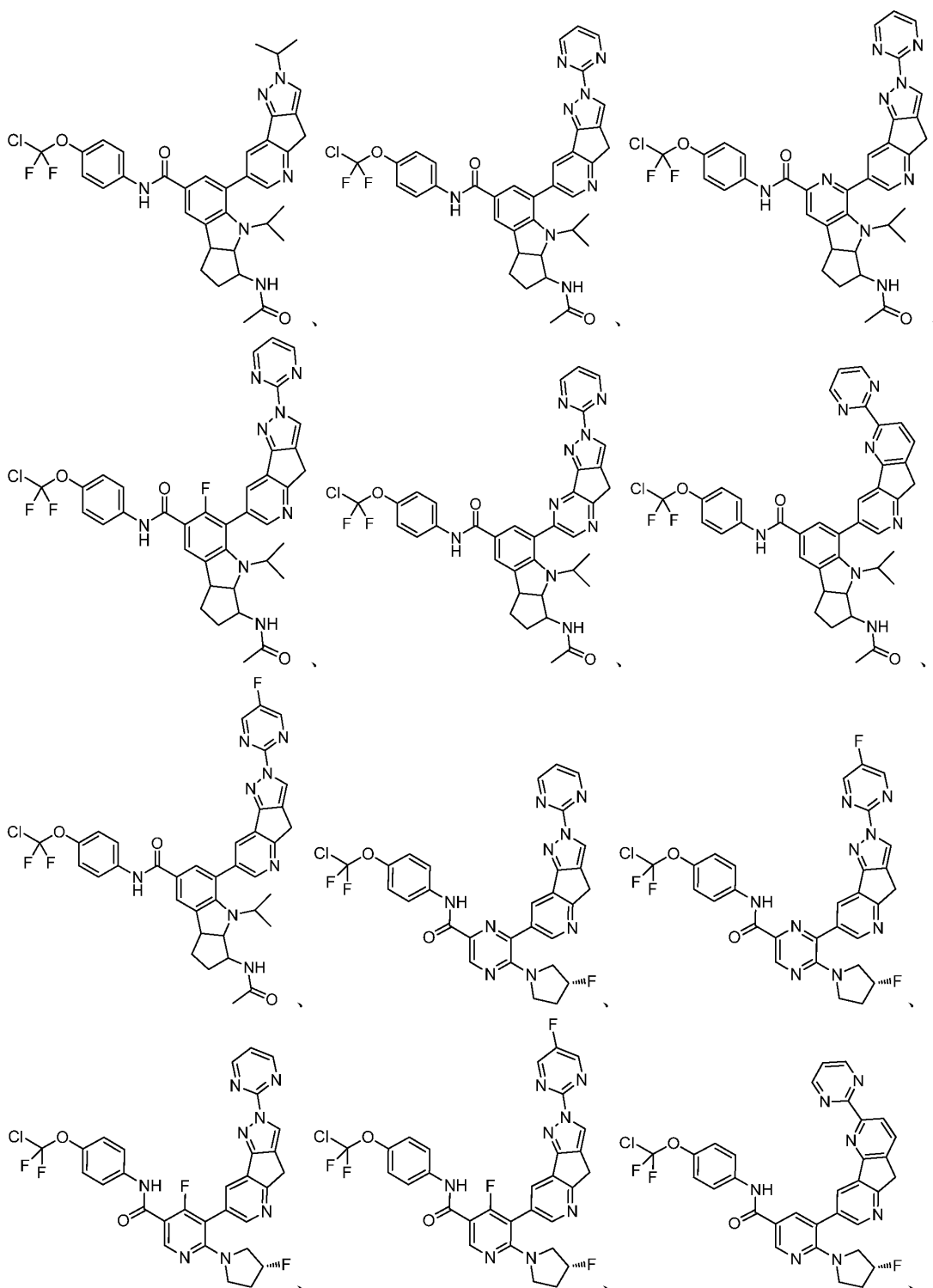


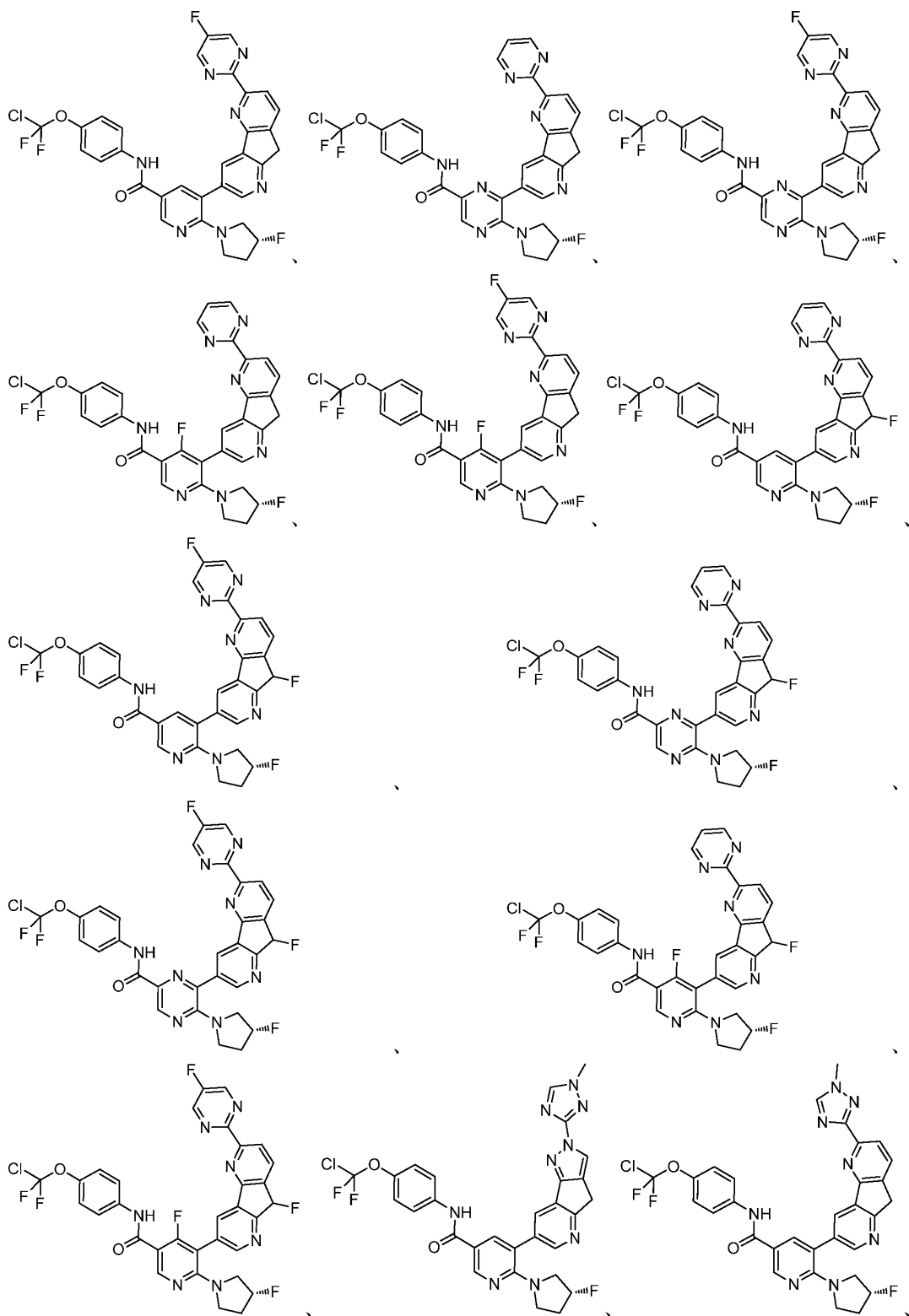


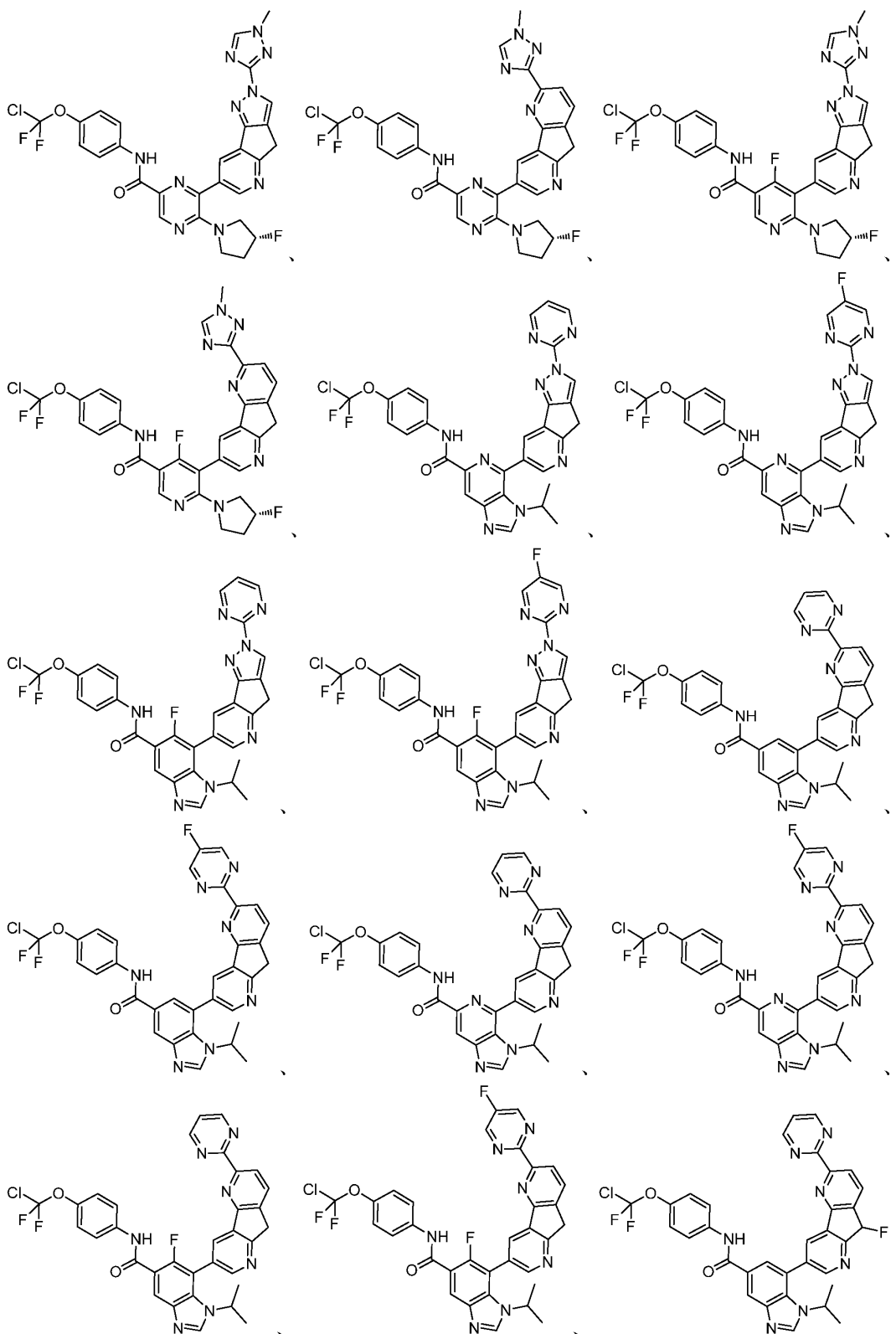


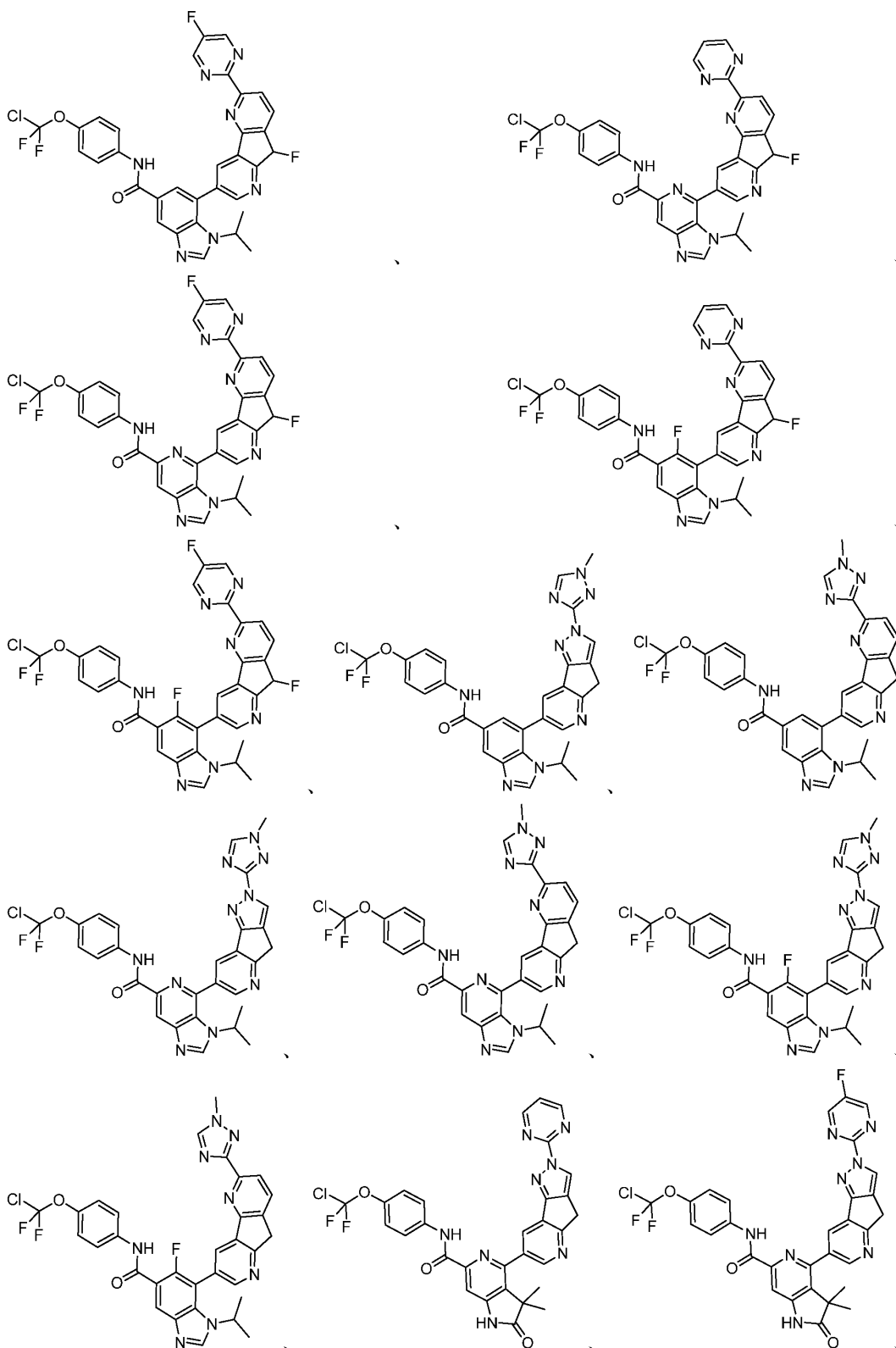


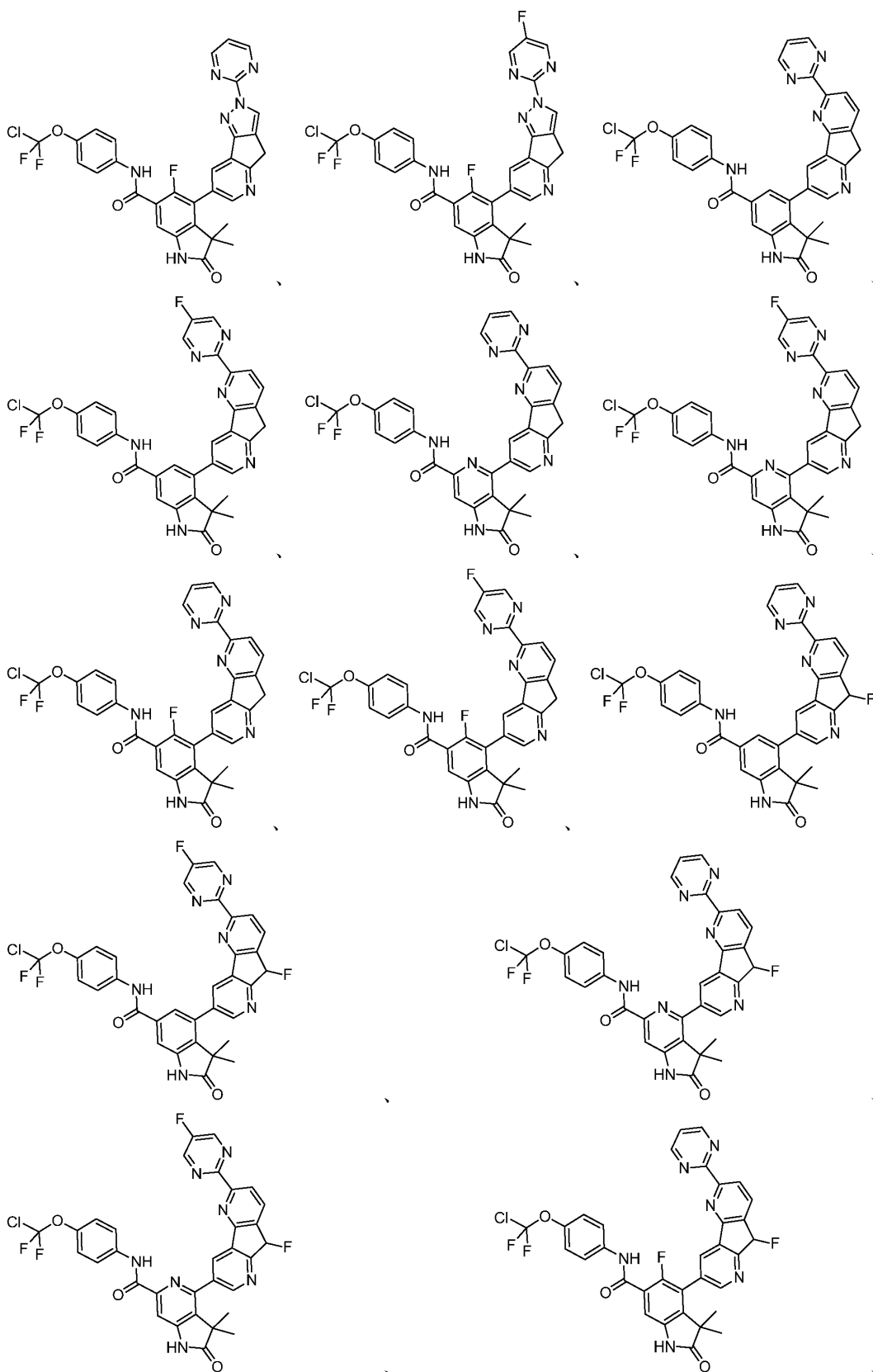




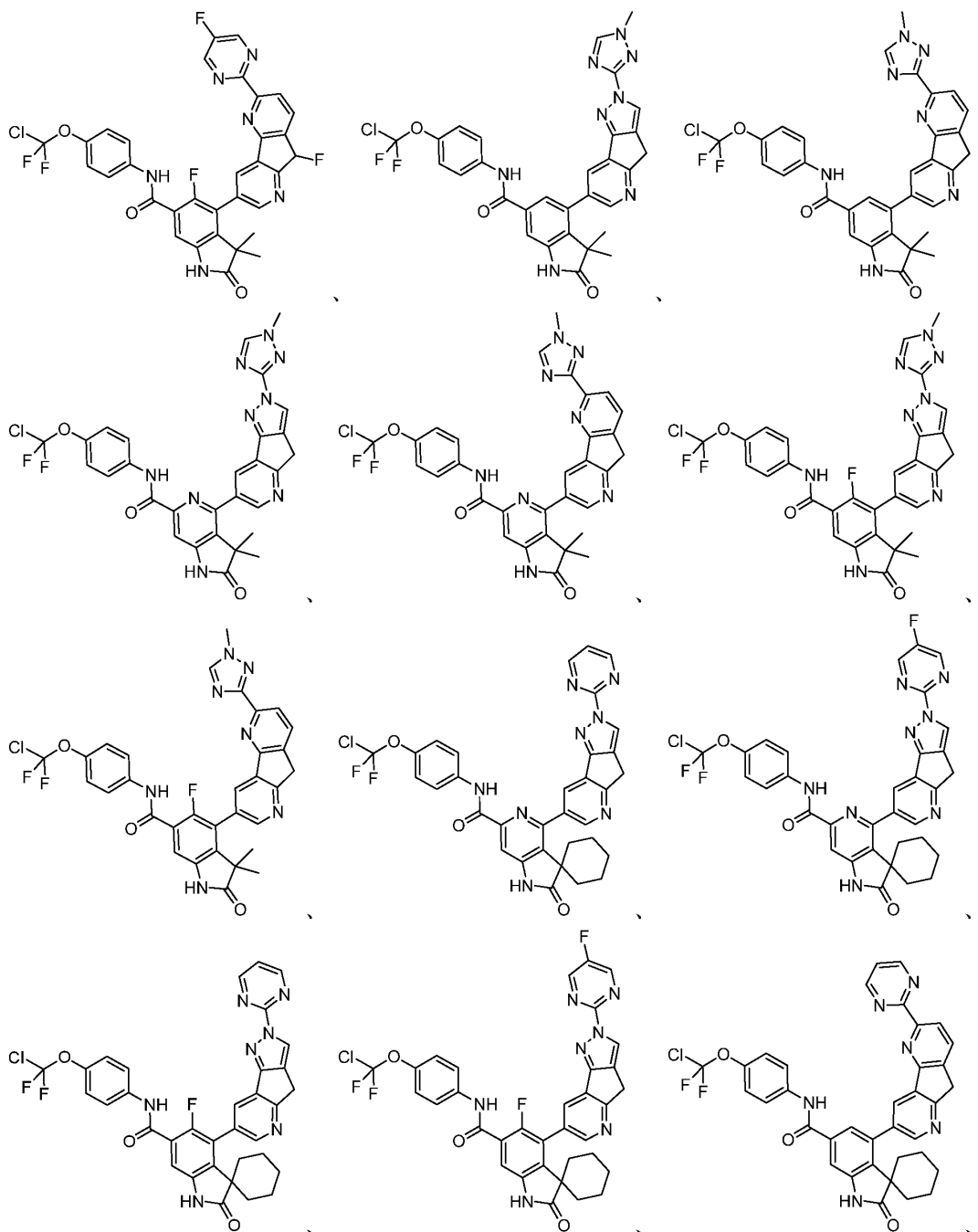


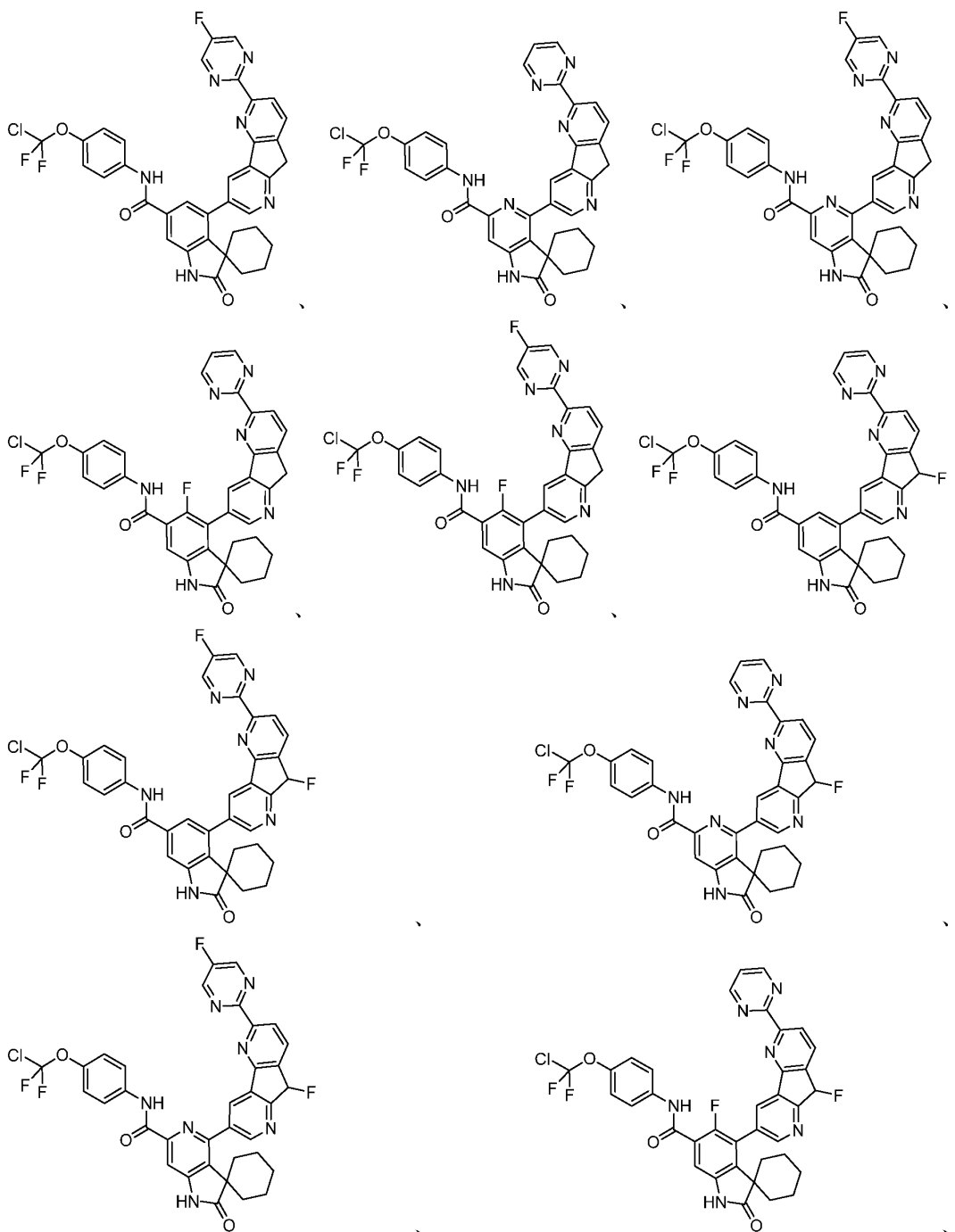


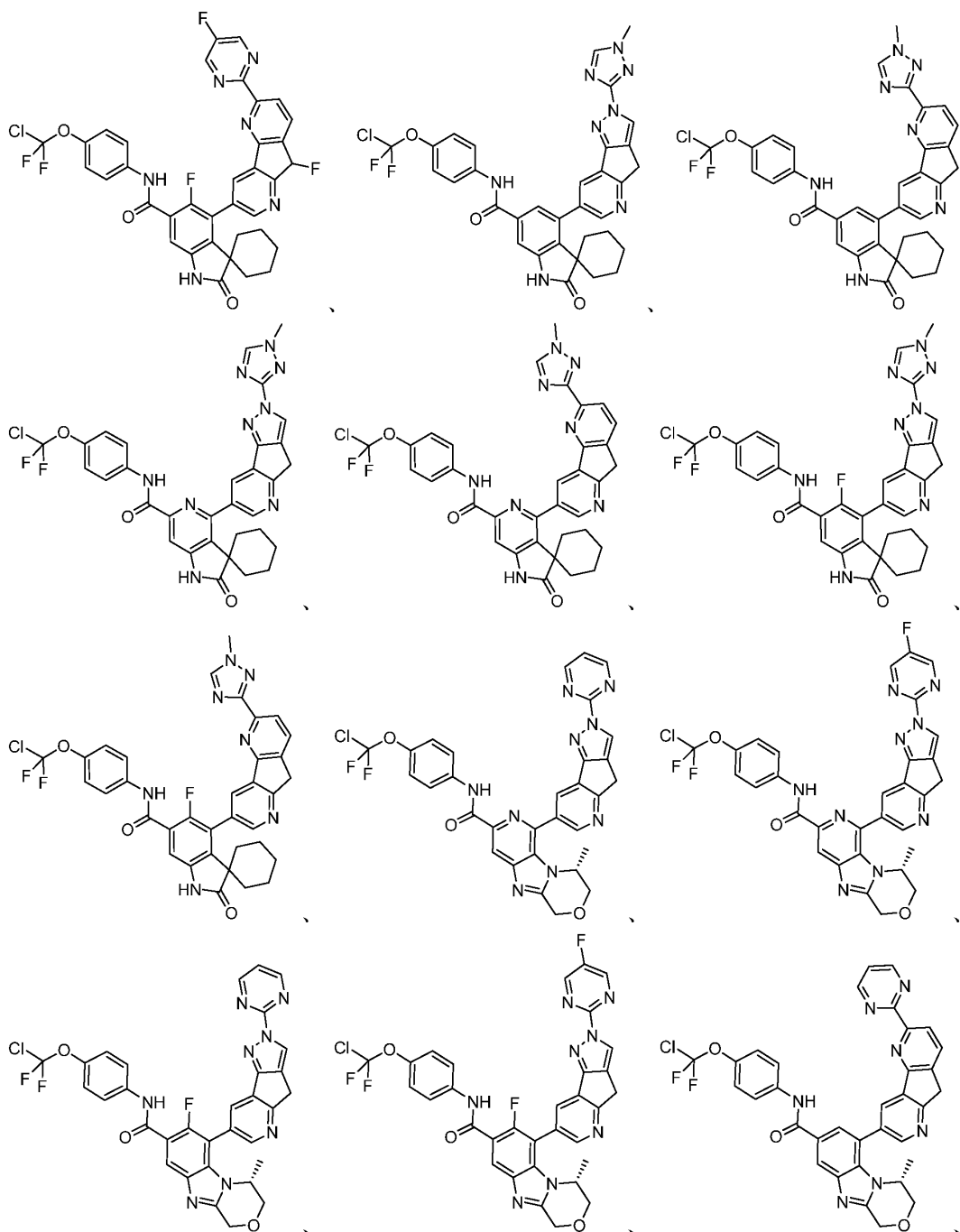


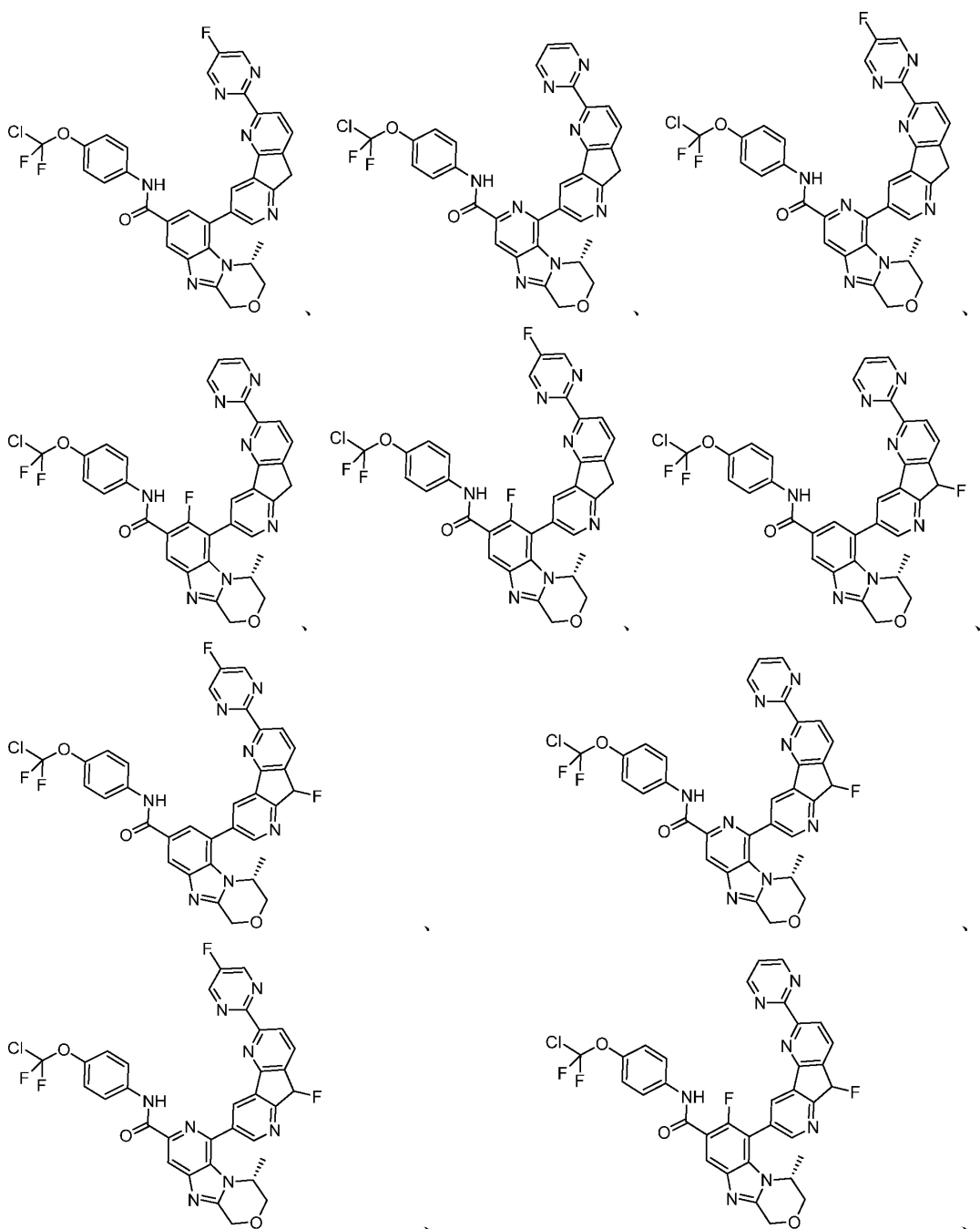


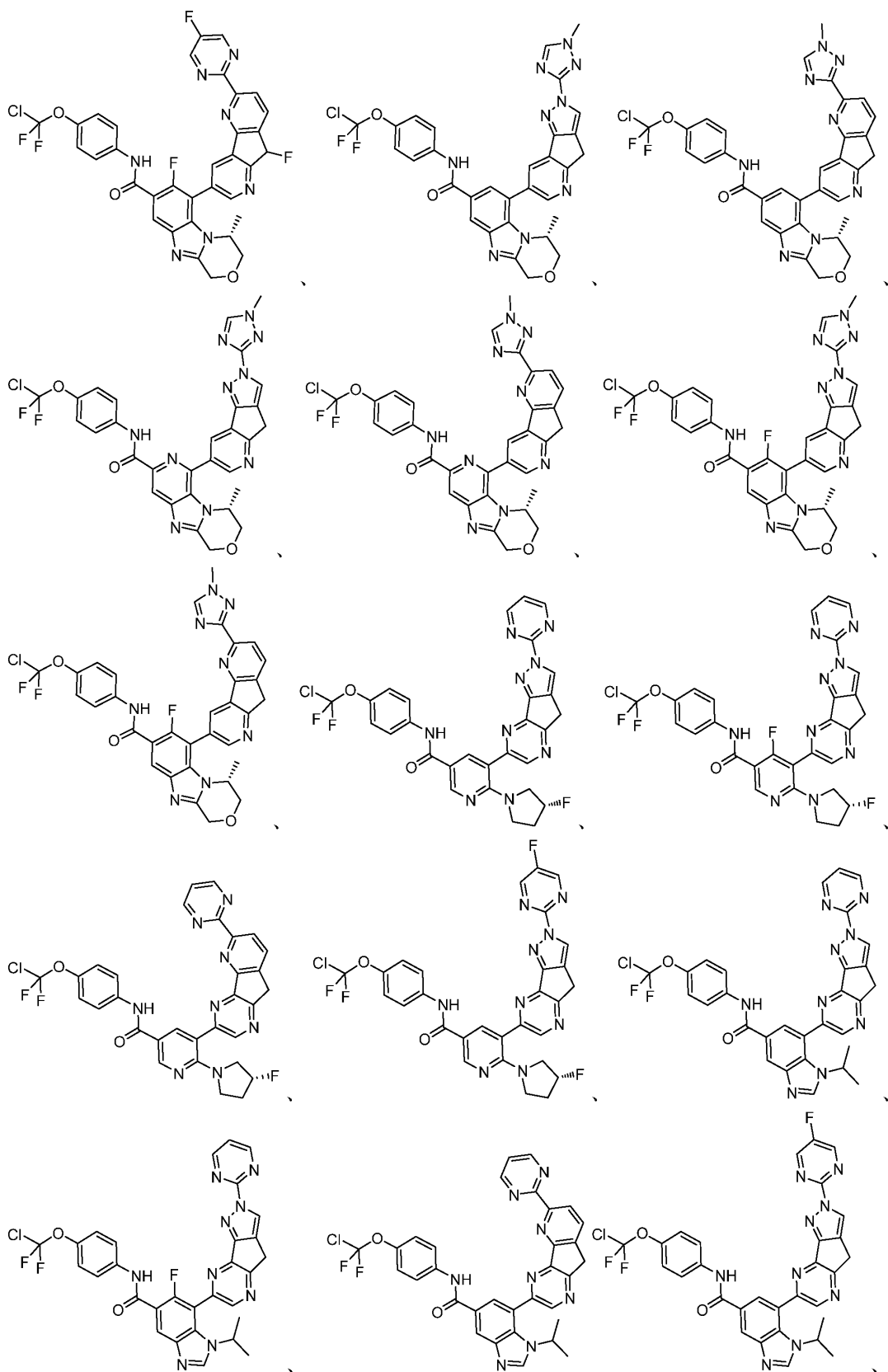


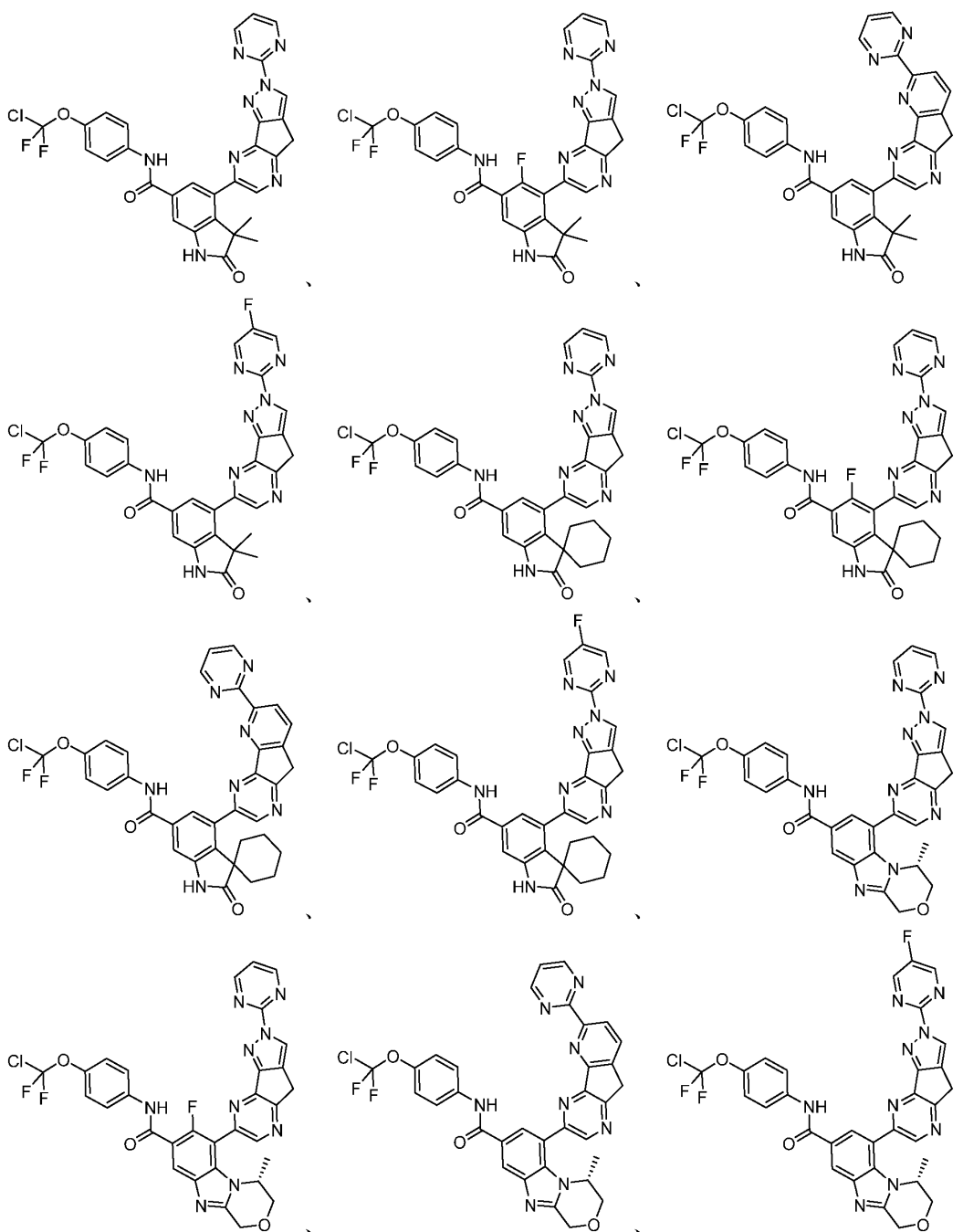


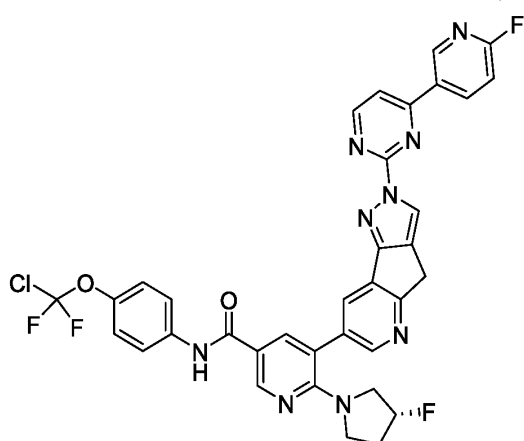
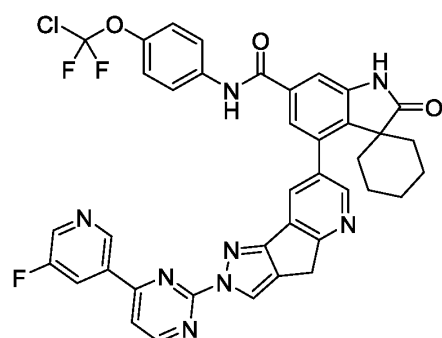
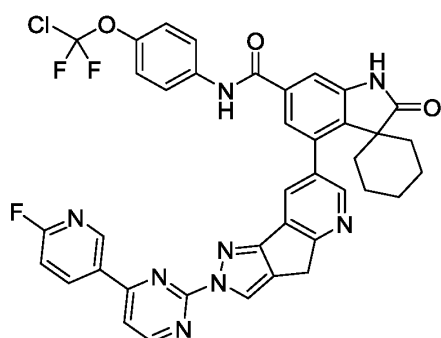
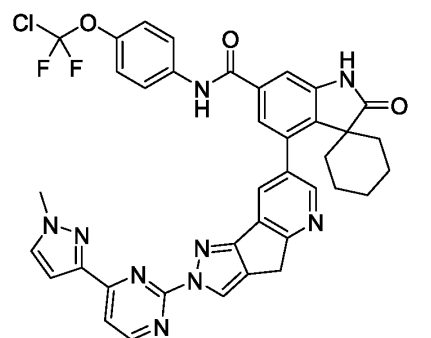
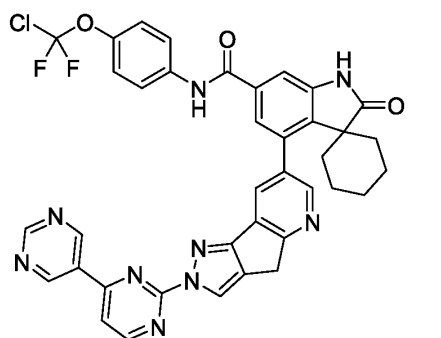
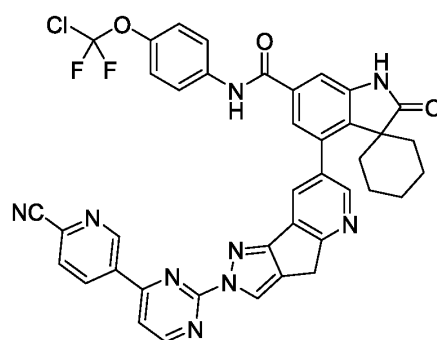
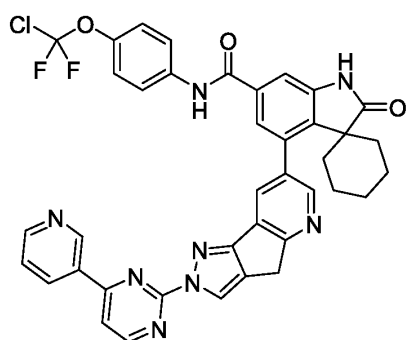




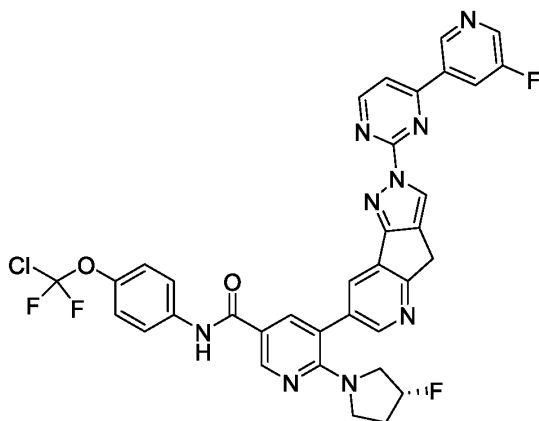








或



107. 药物组合物，其含有权利要求 1-106 中任一项的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，和药学上可接受的赋形剂，以及任选地，其它治疗剂。

5 108. 单位剂型，其包含权利要求 107 的药物组合物。

109. 权利要求 1-106 中任一项的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，或权利要求 107 的药物组合物，或权利要求 108 的单位剂型在制备用于治疗 and/或预防野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病的药物中的用途；

10 优选地，其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自：T315I、T315M、F317L、E355G、V299L、M244V、G250E、Q252H、Y253H、E255K、E255V、H396P、H396R、H396A、A397P、P223S、K294E、M351T、F359V、E459K、P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T；

优选地，其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自：T315I 或 T315M；

优选地，其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自：T315I；

15 优选地，其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自：P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T。

110. 一种在受试者中治疗和/或预防野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病的方法，所述方法包括向所述受试者给药权利要求 1-106 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，或者权利要求 20 求 107 的药物组合物，或者权利要求 108 的单位剂型；

优选地，其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自：T315I、T315M、F317L、E355G、V299L、M244V、G250E、Q252H、Y253H、E255K、E255V、H396P、H396R、H396A、A397P、P223S、K294E、M351T、F359V、E459K、P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T；

优选地，其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自：T315I 或 T315M；



优选地, 其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: T315I;

优选地, 其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T。

111. 权利要求 1-106 中任一项的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 或权利要求 107 的药物组合物, 或权利要求 108 的单位剂型, 其用于治疗和/或预防野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病;

优选地, 其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: T315I、T315M、F317L、E355G、V299L、M244V、G250E、Q252H、Y253H、E255K、E255V、H396P、H396R、H396A、A397P、P223S、K294E、M351T、F359V、E459K、P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T;

10 优选地, 其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: T315I 或 T315M;

优选地, 其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: T315I;

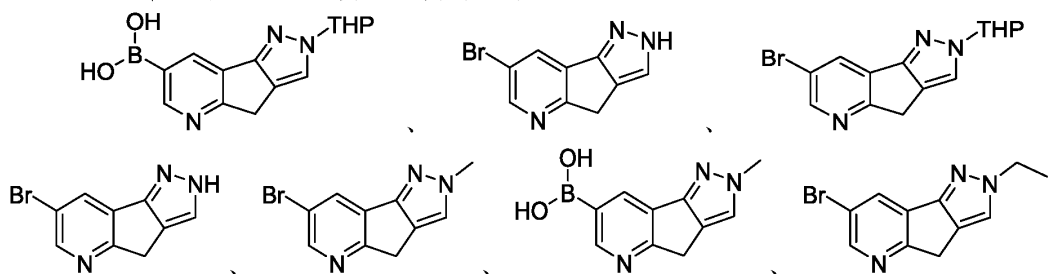
优选地, 其中所述突变型 Bcr-Abl1 激酶的突变选自: P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T。

112. 权利要求 109 的用途或权利要求 110 的方法或权利要求 111 的化合物或组合物的用途, 其中所述野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自: 白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤、神经退行性疾病、实体瘤、免疫性疾病或纤维化。

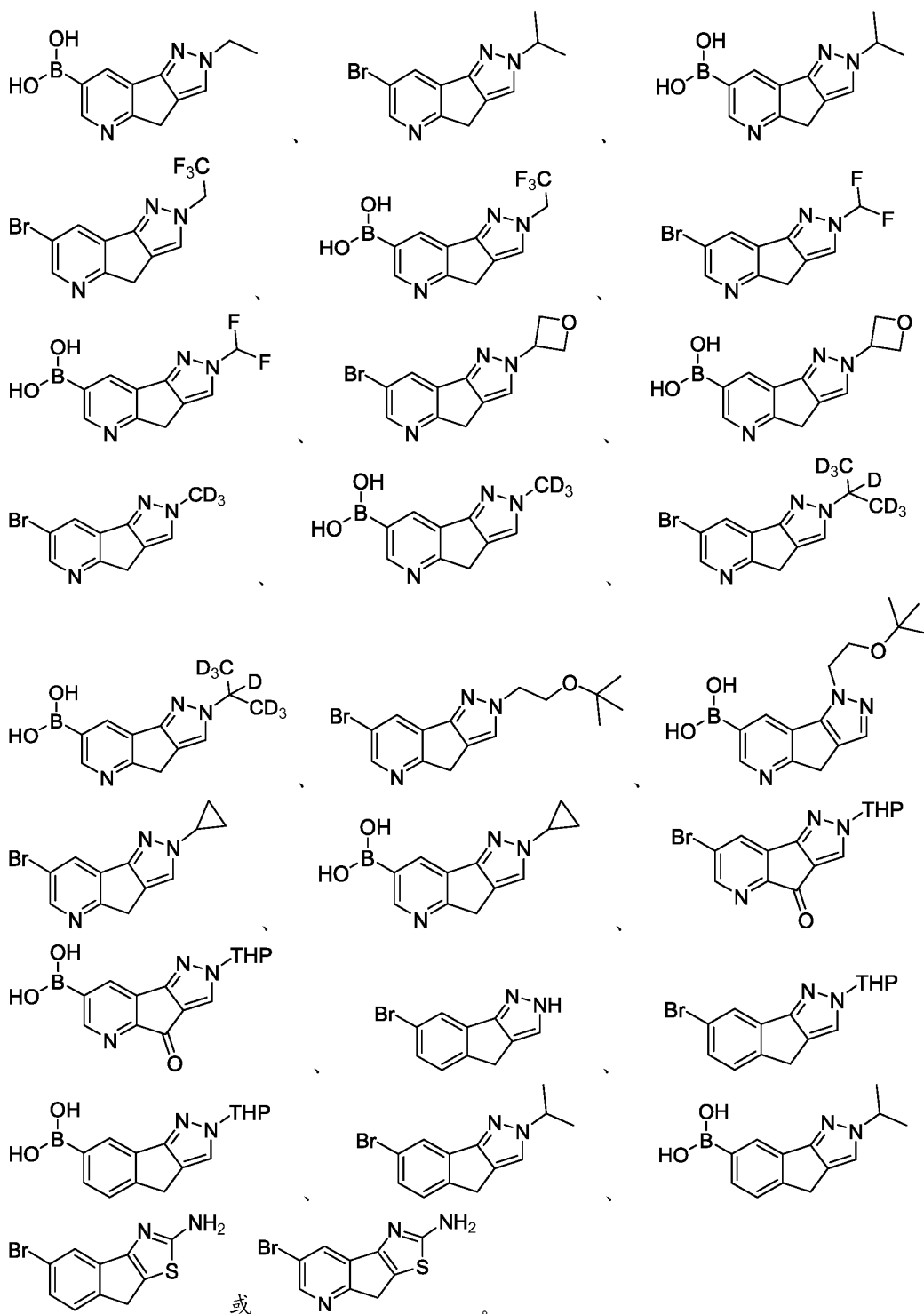
113. 权利要求 109 的用途或权利要求 110 的方法或权利要求 111 的化合物或组合物的用途, 其中野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自急性淋巴细胞白血病、急性髓系细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、慢性淋巴细胞淋巴瘤、慢性髓系白血病、慢性粒单核细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、急性未分化型白血病、间变性大细胞淋巴瘤、前淋巴细胞性白血病、青少年粒-单核细胞白血病、成人 T 细胞白血病、具有三系骨髓增生异常病症急性髓系白血病、混合谱系白血病、骨髓增生异常综合征、肌萎缩侧索硬化、帕金森病或阿尔茨海默病; 优选地, 野生型和/或突变型 Bcr-Abl1 激酶调节的疾病选自急性淋巴细胞白血病或慢性髓系白血病。

25 114. 一种制备权利要求 1-106 中任一项的化合物的方法。

115. 中间体化合物或其盐, 其为以下化合物:



5



10