吡唑并哒嗪酮化合物、其药物组合物及其用途

技术领域

本申请涉及吡唑并哒嗪酮化合物，具体为一种具有 HPK1 抑制活性的吡唑并哒嗪酮衍生物。

背景技术

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

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

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

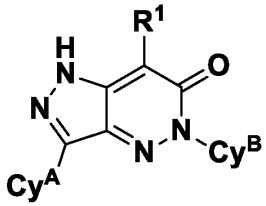
临床研究发现，与健康对照组相比，系统性红斑狼疮（Zhang, Q.等, J. Autoimmun., 2011; 37: 180-189）和银屑病性关节炎（Stoeckman, A. K.等, Genes Immun. 2006; 7: 583-591；Baltiwalla, F. M.等, Mol. Med. 2005; 11: 21-29）病人的组织中 HPK1 水平显著下调，表明 HPK1 下调有助于增强自身免疫性反应。另一方面，在多种癌症中都观察到 HPK1 水平上调，例如急性粒细胞白血病（Chen-Deutsch, X.等, Leuk. Res. 2012; 36: 884-888；Chen-Deutsch, X.等, Cell Cycle 2012; 11: 1364-1373），膀胱尿路上皮癌（Wang. Y 等, Mol. Med. Rep. 2012; 5: 260-265），乳腺外佩吉特氏病（Qian, Y 等, Am J. Dermatopathol. 2011; 33: 681-686）和结肠癌（Yang, H.S.等, Mol. Cell Biol. 2006; 26: 1297-1306）。

因此，HPK1 是治疗肿瘤和病毒性疾病的潜在靶标。开发 HPK1 激酶小分子抑制剂具

有重要的临床前景。尽管已经公开了一些 HPK1 小分子抑制剂的专利申请，例如 WO2018049191、WO2018049200、WO2018102366、WO2018183964、WO2019090198、WO2019206049、WO2019238067 和 WO2020092528 等，但目前仍没有针对 HPK1 靶点的药物上市。因此开发具有良好活性的新型小分子 HPK1 抑制剂是目前的迫切需求。

发明内容

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



(I)

其中，R^1 选自：

1) 氢、卤族原子、氰基、-C(=O)NR^aR^b、-OR^a 和-NR^aR^b；

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

R^a 和 R^b 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

R^{11} 选自氟、氯、C_{1-3} 烷基和羟基；

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

R^{12} 选自：

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

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

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

R^{a2}、R^{b2} 和 R^{e2} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

或者，

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

R^{d2} 选自：

1）氢、氰基、硝基、$-S(=O)_2R^G$；

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

R^{22} 选自：

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

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

R^{a4}、R^{b4} 和 R^{e4} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

或者，

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

R^{d4} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和$-S(=O)_2R^G$；

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

R^{32} 选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、$-C(=O)R^{a6}$、$-C(=O)OR^{a6}$、$-C(=O)NR^{a6}R^{b6}$、$-C(=NR^{d6})NR^{a6}R^{b6}$、

$-OR^{a6}$、$-OC(=O)R^{a6}$、$-OC(=O)OR^{c6}$、$-OC(=O)NR^{a6}R^{b6}$、$-SR^{a6}$、$-S(=O)R^{c6}$、$-S(=O)_2R^{c6}$、磺酸基、$-S(=O)NR^{a6}R^{b6}$、$-S(=O)_2NR^{a6}R^{b6}$、$-S(=O)(=NR^{d6})R^{c6}$、$-NR^{a6}R^{b6}$、$-NR^{a6}C(=O)R^{b6}$、$-NR^{a6}C(=O)OR^{c6}$、$-NR^{e6}C(=O)NR^{a6}R^{b6}$、$-NR^{e6}C(=NR^{d6})NR^{a6}R^{b6}$、$-NR^{a6}S(=O)_2R^{c6}$、$-NR^{e6}S(=O)_2NR^{a6}R^{b6}$、硝基、$-PR^{c6}R^{f6}$、$-P(=O)R^{c6}R^{f6}$、膦酸基和亚胺基(=N-$R^{d6}$)；

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

R^{a6}、R^{b6} 和 R^{e6} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

或者，

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

R^{d6} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和$-S(=O)_2R^G$；

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

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

R^{13} 选自：

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

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

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

R^{a3}、R^{b3} 和 R^{e3} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

连接于同一氮原子的 R^{a3} 和 R^{b3} 与其它们连接的氮原子一起形成未被取代或任选地被

1、2、3、4 或 5 个独立地选自 R^{23} 的取代基取代的 3～12 元脂杂环基；

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

或者，

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

R^{d3} 选自：

1) 氢、氰基、硝基、$S(=O)_2R^G$；

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

R^{23} 选自：

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

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

R^{a5}、R^{b5} 和 R^{e5} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

或者，

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

R^{d5} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和$-S(=O)_2R^G$；

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

R^{33} 选自：

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

2) 未被取代或任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 R^G 的取代基取代的 C_{1-4} 烷基、

C_{1-4}亚烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5～6元杂芳基、C_{3-8}环烷基和3～8元脂杂环基；

R^{a7}、R^{b7}和R^{e7}各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

或者，

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

R^{d7}选自：

1) 氢、氰基、硝基和$-S(=O)_2R^G$；

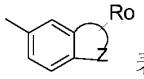
2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自R^G的取代基取代的C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、苯基、5～6元杂芳基、C_{3-8}环烷基和3～8元脂杂环基；

R^G选自：

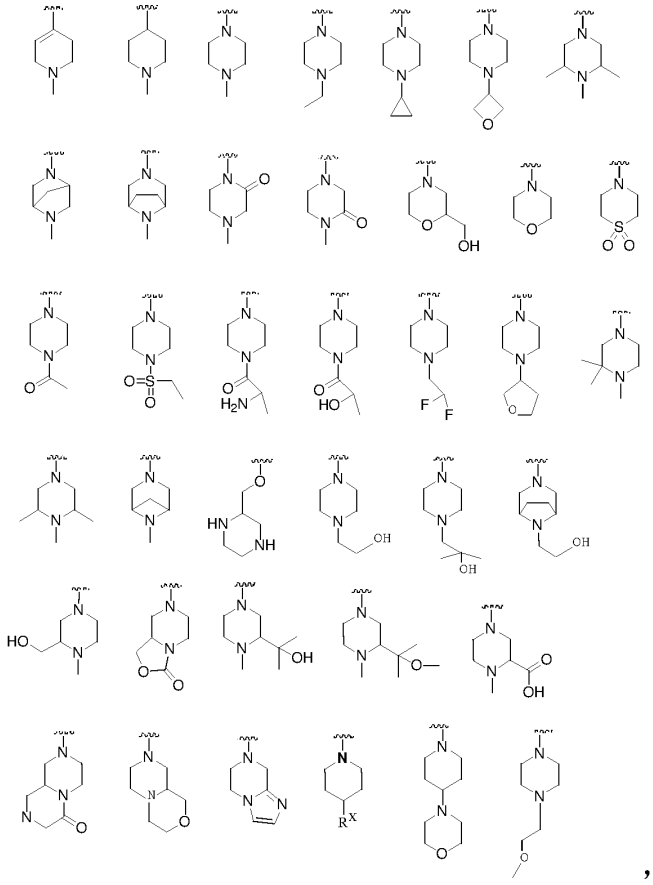
1) 卤族原子、氧代基、氰基、羧基、羟基、C_{1-4}烷氧基、氨基、C_{1-4}烷基氨基、硝基、C_{1-4}烷硫基、磺酸基、C_{1-4}烷基亚砜基、C_{1-4}烷基砜基、C_{1-4}烷基氨基亚磺酰基和C_{1-4}烷基氨基磺酰基；

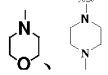
2) 未被取代或任选地被1、2、3或4个独立地选自氧代基、卤族原子、羟基、羟甲基、羧基、氰基、C_{1-3}烷氧基、氨基、C_{1-4}烷基氨基、硝基和磺酸基的基团取代的C_{1-4}烷基、C_{1-4}亚烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基和3～8元脂杂环基。

根据一些实施方式，式（I）中，R^1选自氢、氟、氰基、甲基和甲氧基。

根据一些实施方式，式（I）中，Cy^A为未被取代的或任选地被1、2或3个独立地选自R^{12}的取代基取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基或由

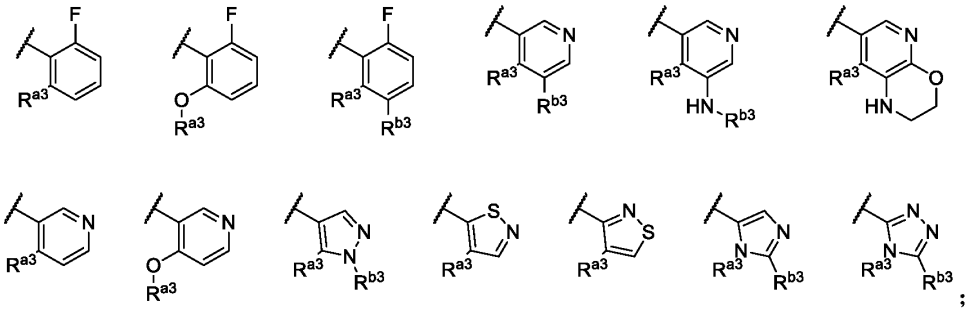
表示的苯环与5-7元饱和脂杂环稠合的双环，其中Z为1-3个选自氮和氧的杂原子；当Z=N时，N上任选连接Ry基团，Ro选自氧代、F、氨基、C1-3烷基（其任选被F、羟基、氨基、C1-3烷氧基取代），所述脂杂环可再与另一个含N杂原子的5-6元饱和脂杂环形成并环，其中，1) 当Cy^A包含1个R^{12}，所述R^{12}选自下列结构中的一种：



其中，R^x选自-OH、C_{1-6}烷基（如甲基）、C1-6烷氧基（如甲氧基）、-NH_2、C_{1-6}烷基氨基（如氨基、二甲基氨基）、；

2）当Cy^A包含一个以上的R^{12}时，其余R^{12}独立地选自：氟、C_{1-6}烷基（如甲基）、C_{1-6}烷氧基（如甲氧基）、C_{1-6}烷基氨基甲基（如二甲基氨基甲基、甲基氨基甲基）；

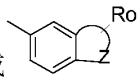
Cy^B选自下列结构中的一种：

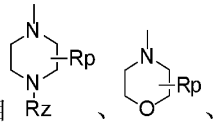
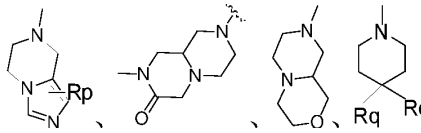


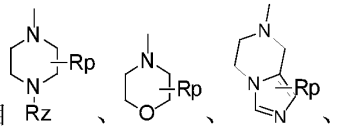
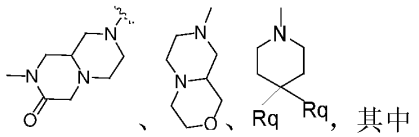
R^{a3}和R^{b3}独立地选自氢、任选被取代的C_{1-6}烷基和C_{3-6}环烷基，或者R^{a3}和R^{b3}与相

连的 N 原子共同形成 4-6 元饱和脂杂环基，上述脂杂环基任选被取代；上述任选被取代的情形中的取代基选自羟基、C_{1-6}烷基、被 F 取代的 C_{1-6}烷基；

R^y 选自 H、C1-6 烷基（如甲基）、被羟基、卤素取代的 C1-6 烷基（如羟乙基、羟丙基、二氟乙基）、C3-6 环烷基（如环丁烷，被氨基取代的环丁烷）、含氮的 4-6 元饱和脂杂环、含氧的 5-6 元饱和脂杂环、-C(=O)Rs，Rs 选自任选被羟基、氨基、5~6 元含氮杂脂环基取代的 C1-6 烷基。

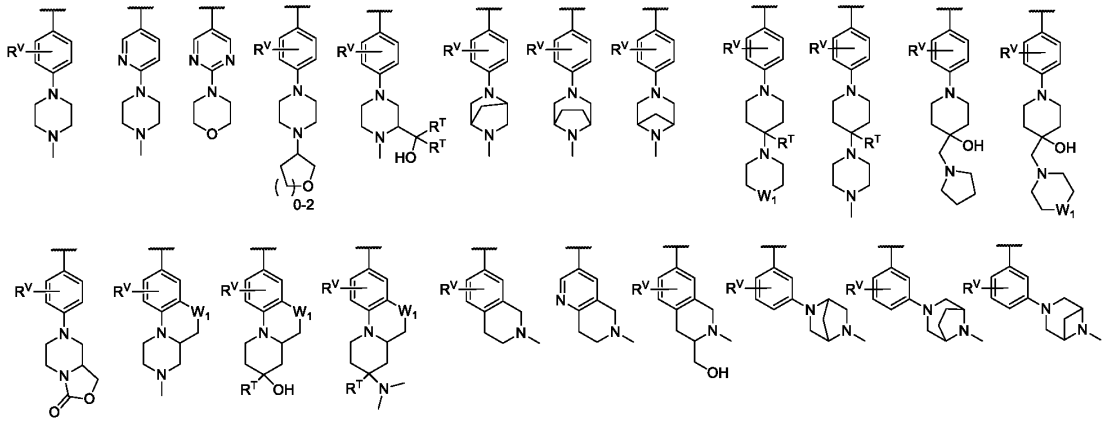
根据一些实施方式，式（I）中，Cy^A 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基或  表示的苯环与 5-7 元饱和脂杂环稠合的双环，其中 Z 为 1-3 个，选自氮和氧；当 Z=N 时，其任选被 Ry 取代，Ro 选自氧代、F、氨基、C1-3 烷基（其任选被 F、羟基、氨基、C1-3 烷氧基取代），所述脂杂环可再与另一个含 N 杂原子的 5-6 元饱和脂杂环形成并环；

当 CyA 选自 Cy^A 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基时，R^{12} 选自  、，其中 Rz 选自氢、C_{1-6}烷基（被氰基、甲氧基取代）、4-6 元含氧脂杂环或-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基；Rp 为一个或多个，其选自氢、C_{1-6}烷基(任选被 F、羟基、氨基取代)；Rq 选自羟基、氨基、C_{1-3}烷基(任选被 5-6 元含氮脂杂环基或 5-6 元含氮杂芳基取代)、两个 4-5 元含氮和/或氧组成的双螺环、含一个或两个选自氮和氧的杂原子的 5-6 元脂杂环基，所述脂杂环基任选被 F、C_{1-3}烷基取代。

根据一些实施方式，式（I）中，Cy^A 选自苯基，R^{12} 选自  、，其中 Rz 选自氢、C_{1-6}烷基（被氰基、甲氧基取代）、4-6 元含氧脂杂环或-$S(=O)_2$-C_{1-6}烷基；Rp 为一个或多个，其选自氢、C_{1-6}烷基(任选被 F、羟基、氨基取代)；Rq 选自羟基、氨基、C_{1-3}烷基(任选被 5-6 元含氮脂杂环基或 5-6 元含氮杂芳基取代)、两个 4-5 元含氮和/或氧组成的双螺环、含一个或两个选自氮和氧的杂原子的 5-6 元脂杂环基，所述脂杂环基任选被 F、C_{1-3}烷基取代。

根据一些实施方式，式（I）中，CyA 选自以下结构：

所述 Cy^A 选自以下结构：



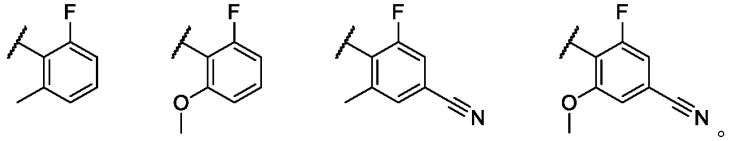
其中，W_1 选自 CH_2 或氧；

R^T 选自氢或甲基；

R^V 选自氟或甲基，R^V 的数量为 0、1 或 2。

根据一些实施方式，式（I）中，CyB 选自苯基，所述苯基任选地被 H、F、-CN、C_{1-3} 烷基取代（被 F、氨基取代）、C_{1-3} 烷氧基取代(被 F 取代)、C_{3-6} 环烷基氧基取代、$-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$，R^{a3} 和 R^{b3} 独立地选自氢、C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基（任选被 F 取代的 C1-3 烷基取代），或者 R^{a3} 和 R^{b3} 与 N 原子共同形成 4-5 元脂杂环基（被羟基、C1-3 烷基取代）。

根据一些实施方式，式（I）中，所述 CyB 选自以下结构：



根据一些实施方式，式（I）中，当 CyA 为苯基，且 R^{12} 为脂杂环基时，R^{12} 连接在苯基的对位或间位。

根据一些实施方式，式（I）的化合物包含 ^1H 被氘代得到的同位素标记物。

本申请的一些实施方式还提供了一种药物组合物，包含上述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，以及药学上可接受的载体。

本申请的一些实施方式进一步提供了一种上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，或上述药物组合物，其用于预防或治疗由 HPK1 介导的疾病。

本申请的一些实施方式进一步提供了一种上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，或上述药物组合物在制备预防或治疗由 HPK1 介导的疾病的药物中的用途。

本申请的一些实施方式进一步提供了一种上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，或上述药物组合物在治疗或改善疾病中的用途，所述疾病包括良性或恶性肿瘤、骨髓增生异常综合征以及病毒引发的疾病中的一种或多种。

本申请的一些实施方式进一步提供了一种抑制 HPK1 活性的方法，其包括向个体施用

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

本申请的一些实施方式进一步提供了一种治疗患者的疾病或病症的方法，其包括向患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药。所述疾病为 HPK1 介导的疾病。

本申请的一些实施方式的式(I)化合物，具有抑制 HPK1 活性的作用。

本申请的一些实施方式，所述疾病包括良性或恶性肿瘤、骨髓增生异常综合征以及病毒引发的疾病中的一种或多种。

具体实施方式

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

于一些实施方式中，R^1 选自：

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

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

于一些实施方式中，R^1 选自氢、氟、氯、溴、氰基、C_{1-4} 烷基、C_{3-4} 环烷基、3～4 元脂杂环基和 $-OR^a$。

于一些实施方式中，R^1 选自氢、氟、氰基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基和环丙氧基。

于一些实施方式中，R^1 为氢。

于一些实施方式中，R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、C_{1-3} 烷基、C_{3-4} 环烷基和 3～4 元脂杂环基；

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

于一些实施方式中，R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、甲基、乙基和环丙基。

于一些实施方式中，Cy^A 为未被取代或任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 R^{12} 的取代基取代的苯基、萘基、或者 5、6、7、8、9 或 10 元杂芳基，其中，杂芳基包含 1、2 或 3 个成环杂原子，杂原子选自 N、O、S。

于一些实施方式中，Cy^A 的芳基或杂芳基包含 1 个 R^{12} 取代基，该 R^{12} 为环状基团，该环状基团选自未被取代或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{22} 的取代基取代的 6～10 元芳基、5～10 元杂芳基、C_{3-7} 环烷基和 3～7 元脂杂环基，3～7 元脂杂环基包含 1 或 2 个选自 N、O、S 的成环杂原子；

或者，

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

于一些实施方式中，Cy^A 的芳基或杂芳基包含 1 个 R^{12} 取代基，该 R^{12} 为环状基团，该环状基团选自未被取代或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{22} 的取代基取代的苯基、5～6 元杂芳基、C_{3-6} 环烷基和 4、5、6、7 元脂杂环基，4、5、6、7 元脂杂环基包含 1 或 2 个选自 N、O、S 的成环杂原子；

或者，

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

于一些实施方式中，Cy^A 为任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 R^{12} 的取代基取代的

苯基或 5～6 元杂芳基。

于一些实施方式中，Cy^A 为任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 R^{12} 的取代基取代的苯基或 5～6 元杂芳基，其中，分别与芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 R^{12} 取代基和与它们所连接的两个成环原子一起形成未被取代或任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 R^{22} 的取代基取代的 C_5、C_6、C_7 单环脂环烃基或 5、6、7 元单环脂杂环基。

于一些实施方式中，Cy^A 为任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{12} 的取代基取代的苯基、5 元或 6 元杂芳基，其中，杂芳基包含 1 个或 2 个选自 N、S 的杂原子，例如 1 个 N 原子、2 个 N 原子或 1 个 N 原子和 1 个 S 原子。

于一些实施方式中，Cy^A 为任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{12} 的取代基取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基或异噁唑基。

于一些实施方式中，Cy^A 为任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{12} 的取代基取代的苯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基或噻唑基。

于一些实施方式中，Cy^A 的芳基或杂芳基包含 2、3 或 4 个 R^{12} 取代基，其中分别与芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 R^{12} 取代基与所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{22} 的取代基取代的 C_{5-8} 脂环烃基和 5～8 元的脂杂环基；脂杂环基包含 1、2 或 3 个选自 N、O、S 的成环杂原子，未成环的各 R^{12} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素原子、氰基、$-OR^{a2}$ 和 $-NR^{a2}R^{b2}$。

于一些实施方式中，Cy^A 的芳基或杂芳基包含 2、3 或 4 个 R^{12} 取代基，其中分别与芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 R^{12} 取代基与所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自氧代基、R^H、$-(CH_2)_{0-2}-OH$、$-(CH_2)_{0-2}-OR^H$、$-(CH_2)_{0-2}-NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}-NHR^H$ 和 $-(CH_2)_{0-2}-N(R^H)_2$ 的基团取代的 5、6、7 元的单环脂杂环基；单环脂杂环基包含 1 或 2 个选自 N、O 的成环杂原子，未成环的各 R^{12} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素原子、氰基、$-OR^{a2}$ 和 $-NR^{a2}R^{b2}$；R^H 任选自甲基、乙基、异丙基、环丙基和 3-氧杂环丁基。

于一些实施方式中，各 R^{12} 独立地选自：

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

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

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

于一些实施方式中，各 R^{12} 独立地选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、$-C(=O)R^{a2}$、$-C(=O)OR^{a2}$、$-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$、$-C(=NR^{d2})NR^{a2}R^{b2}$、$-OR^{a2}$、$-OC(=O)R^{a2}$、$-OC(=O)OR^{c2}$、$-OC(=O)NR^{a2}R^{b2}$、$-NR^{a2}R^{b2}$、$-NR^{a2}C(=O)R^{b2}$、$-NR^{a2}C(=O)OR^{c2}$、$-NR^{e2}C(=O)NR^{a2}R^{b2}$、$-NR^{e2}C(=NR^{d2})NR^{a2}R^{b2}$、$-NR^{a2}S(=O)_2R^{c2}$、$-NR^{e2}S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 和硝基；

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

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

于一些实施方式中，各 R^{12} 独立地选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、$-C(=O)R^{a2}$、$-C(=O)OR^{a2}$、$-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$、$-C(=NR^{d2})NR^{a2}R^{b2}$、$-OR^{a2}$、$-OC(=O)R^{a2}$、$-OC(=O)OR^{c2}$、$-OC(=O)NR^{a2}R^{b2}$、$-NR^{a2}R^{b2}$、$-NR^{a2}C(=O)R^{b2}$、$-NR^{a2}C(=O)OR^{c2}$、$-NR^{e2}C(=O)NR^{a2}R^{b2}$、$-NR^{e2}C(=NR^{d2})NR^{a2}R^{b2}$、$-NR^{a2}S(=O)_2R^{c2}$、$-NR^{e2}S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 和硝基；

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

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

于一些实施方式中，各 R^{12} 独立地选自：

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

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

3) 分别与 Cy^A 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 R^{12} 取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或各自任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 R^{22} 的取代基取代的 C_{4-8} 脂环烃基或 4～8 元脂杂环基。于一些实施方式中，各 R^{12} 独立地选自：

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

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

3) 分别与 Cy^A 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 R^{12} 取代基和与所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{22} 的取代基取代的 C_5、C_6、C_7 单环脂环烃基或 5 元、6 元、7 元单环脂杂环基。

于一些实施方式中，各 R^{12} 独立地选自：

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

2) 未被取代或任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 R^{22} 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基、苯基、5～6 元杂芳基、C_{3-7} 环烷基和 3～7 元脂杂环基。

于一些实施方式中，各 R^{12} 独立地选自：

1) 卤族原子、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、3～7 元脂杂环基、氰基、$-OR^{a2}$、$-C(=O)NR^{a2}R^{b2}$、$-NR^{a2}R^{b2}$、$-NR^{a2}C(=O)R^{b2}$、$-NR^{e2}C(=O)NR^{a2}R^{b2}$、$-NR^{e2}C(=NR^{d2})NR^{a2}R^{b2}$、$-NR^{a2}S(=O)_2R^{c2}$ 和 $NR^{e2}S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$；

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

于一些实施方式中，分别与 Cy^A 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 R^{12} 取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或各自任选地被 1、2 或 3 个独立地选自

R^{22}的取代基取代的C_5、C_6、C_7单环脂环烃基和5元、6元、7元单环脂杂环基。

于一些实施方式中，R^{12}选自未被取代或各自任选地被1个、2个、3个独立地选自R^{22}的取代基取代的4元、5元、6元、7元单环脂杂环基和7元、8元、9元、10元二环脂杂环基。

于一些实施方式中，R^{12}为取代或未被取代的单环脂杂环基或二环脂杂环基，二环脂杂环基例如可以是桥环基团、螺环基团；其中，二环脂杂环基包括A1环和A2环，A1环直接与Cy^A的芳基或杂芳基相连，A1环可以为3～6元环，且二环脂杂环基的成环原子总数不多于10个。

于一些实施方式中，R^{12}的脂杂环基含1或2个成环杂原子，成环杂原子选自N、O、S。

于一些实施方式中，各R^{12}独立地选自C_{1-6}烷基、卤素原子、氰基、$-OR^{a2}$和$-NR^{a2}R^{b2}$。

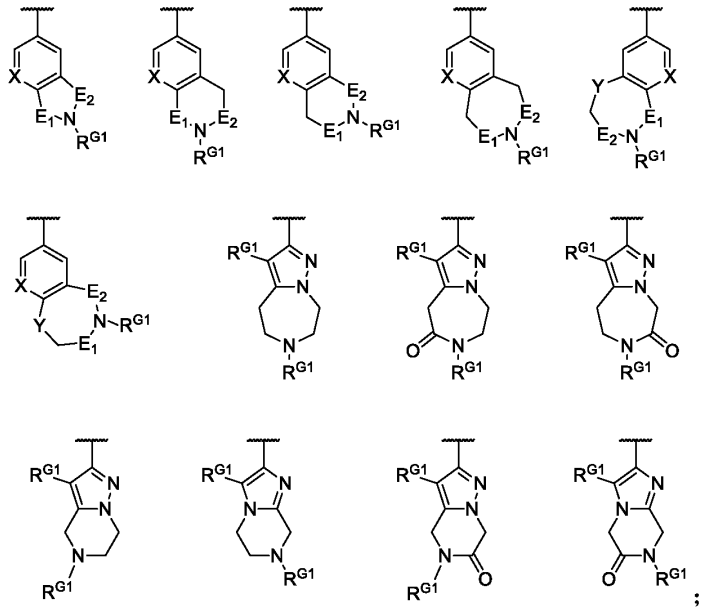
于一些实施方式中，各R^{12}独立地选自：

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

2) 分别与Cy^A的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R^{12}取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或各自任选地被1、2或3个独立地选自R^{22}的取代基取代的C_5、C_6、C_7单环脂环烃基或5元、6元、7元单环脂杂环基；R^{22}选自氧代基、甲基、乙基、异丙基、环丙基、氧杂环丁基、$-N(CH_3)_2$、-OH、-CN、$-OCH_3$、$-C(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_2CH_3$、$-C(=O)NH_2$、$-S(=O)_2NH_2$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$。

于一些实施方式中，Cy^A选自：

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



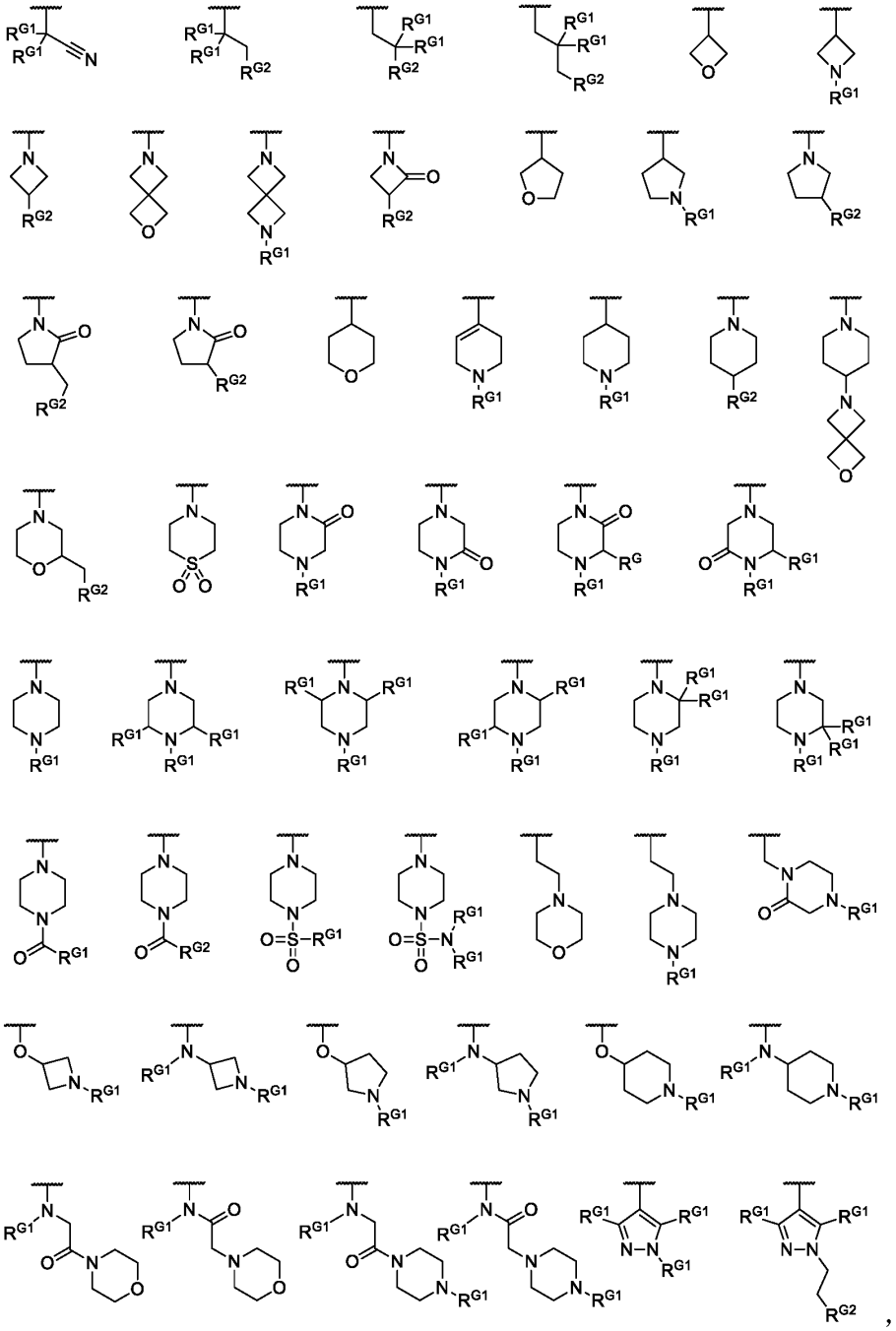
；

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

(a) 各R^{12}分别独立地选自氟、氯、不为氢的R^{G1}和$-OR^{G1}$；

或者，

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



或者，

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

其中，

X 选自 CH 和 N；

Y 选自-CH_2-、NH 和 O；

E_1 和 E_2 独立地选自-CH_2-和羰基，但 E_1 和 E_2 不同时为羰基；

R^{G2} 选自氢、-OR^{G1} 和-$N(R^{G1})_2$；

各 R^{G1} 独立地选自：

1) 氢、甲基、乙基（任选被 C_{1-3} 烷基氨基取代）、丙基（任选被羟基和 C_{1-3} 烷基取代，如为 2-羟基-2-甲基-丙基）异丙基（被氰基取代）、环丙基、3-氧杂环丁基和 3-甲基-3-氮杂环丁基；

2) 连接于同一个原子的两个 R^{G1} 基团与其共同连接的原子一起形成一个 C_{3-6} 单环烃环或 3～6 元单环脂杂环；

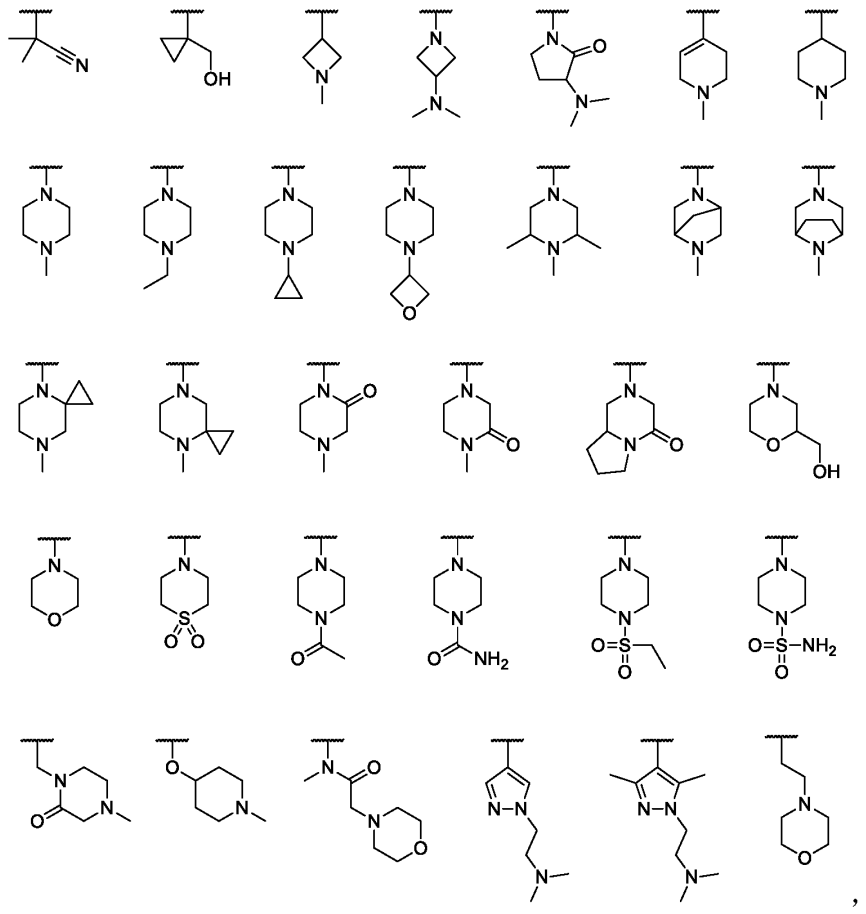
3) 分别连接于同一单环上的两个不同成环原子的两个 R^{G1} 基团相连，并与所述单环的部分成环原子一起形成环状结构，相连的两个 R^{G1} 基团共同形成 C_2、C_3 或 C_4 的亚烷基。

于一些实施方式中，Cy^A 为未被取代的或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{12} 的取代基取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基或异噻唑基，其中，

1) 各 R^{12} 独立地选自：氟、氯、不为氢的 R^{G1}、-OR^{G1}；

或者，

2) Cy^A 包含 1 个 R^{12}，其选自下列结构中的一种：



，

或者，

Cy^A 包含 2 或 3 个 R^{12}，其中 1 个 R^{12} 选自上述结构中的一种，其余 R^{12} 独立地选自：

氟、氯、不为氢的 R^{G1}、$-OR^{G1}$；

各 R^{G1} 独立地选自：氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、3-氧杂环丁基和 3-甲基-3-氮杂环丁基。

于一些实施方式中，R^{22} 选自氧代基、氰基、C_{3-7} 环烷基、3～7 元脂杂环基、R^{H1}、$-(CH_2)_{0-2}OH$、$-(CH_2)_{0-2}OR^{H1}$、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^{H1}$、$-(CH_2)_{0-2}N(R^{H1})_2$、醛基、$-C(=O)R^{H1}$、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NHR^{H1}$、$-C(=O)N(R^{H1})_2$、$-S(=O)_2R^{H1}$、$-S(=O)_2NH_2$、$-S(=O)_2NHR^{H1}$ 和$-S(=O)_2N(R^{H1})_2$；R^{H1} 任选自甲基、乙基、异丙基、环丙基、3-氧杂环丁基和 3-甲基-3-氮杂环丁基。

于一些实施方式中，R^{22} 选自氧代基、氰基、甲基、乙基、异丙基、环丙基、氧杂环丁基、$-N(CH_3)_2$、$-OH$、$-CN$、$-OCH_3$、$-C(=O)CH_3$、$-S(=O)_2CH_2CH_3$、$-C(=O)NH_2$、$-S(=O)_2NH_2$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$。

于一些实施方式中，Cy^B 选自未被取代或任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 R^{13} 的基团取代的苯基、萘基和 5～10 元杂芳基；所述 5～10 元杂芳基具有至少一个成环碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的成环杂原子。

于一些实施方式中，Cy^B 为任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 R^{13} 的取代基取代的苯基或 5～6 元杂芳基。

于一些实施方式中，Cy^B 为任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{13} 的取代基取代的苯基或 5～6 元杂芳基，杂芳基包含 1、2 或 3 个选自 N、S 的成环杂原子。

于一些实施方式中，Cy^B 为任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{13} 的取代基取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噻吩基。

于一些实施方式中，Cy^B 为任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 R^{13} 的取代基取代的苯基或 5～6 元杂芳基；其中，分别与苯基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 R^{13} 取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自 R^{23} 的取代基取代的 C_{5-12} 脂环烃基或 5～12 元脂杂环基。

于一些实施方式中，Cy^B 为任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{13} 的取代基取代的苯基或 5～6 元杂芳基；其中，分别与苯基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 R^{13} 取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{23} 的取代基取代的 C_{4-8} 脂环烃基或 4～8 元脂杂环基。

于一些实施方式中，Cy^B 为任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{13} 的取代基取代的苯基或 5～6 元杂芳基；其中，分别与苯基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 R^{13} 取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{23} 的取代基取代的 C_{5-6} 单环脂环烃基或 5～6 元单环脂杂环基；

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

于一些实施方式中，各 R^{13} 独立地选自：

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

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

3) 分别与 Cy^B 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 R^{13} 取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被 1、2、3、4 或 5 个独立地选自 R^{23} 的取代基

取代的 C_{5-12} 脂环烃基或 5～12 元脂杂环基。

于一些实施方式中，各 R^{13} 独立地选自：

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

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

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

于一些实施方式中，各 R^{13} 独立地选自：

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

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

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

于一些实施方式中，各 R^{13} 独立地选自：

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

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

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

于一些实施方式中，各 R^{13} 独立地选自：

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

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

3) 分别与 Cy^B 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 R^{13} 取代基和与所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{23} 的取代基取代的 C_5、C_6、C_7 单环脂环烃基或 5 元、6 元、7 元单环脂杂环基。

于一些实施方式中，各 R^{13} 独立地选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基、$-C(=O)R^{a3}$、$-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$、$-OR^{a3}$、$-NR^{a3}R^{b3}$、$-NR^{a3}C(=O)R^{b3}$、$-NR^{e3}C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 和 $-NR^{e3}C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$；

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

两个成环原子一起形成未被取代或任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 R^{23} 的取代基取代的 C_{4-8} 脂环烃基或 4～8 元脂杂环基。

于一些实施方式中，各 R^{13} 独立地选自：

1) 氧代基、氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{3-4} 环烷基、$-C(=O)R^{a3}$、$-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$、$-OR^{a3}$、$-NR^{a3}R^{b3}$、$-NR^{a3}C(=O)R^{b3}$、$-NR^{e3}C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 和 $-NR^{e3}C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$；

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

于一些实施方式中，各 R^{13} 独立地选自：

1) 卤族原子、氰基；

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

于一些实施方式中，各 R^{13} 独立地选自：卤族原子、氰基、$-OR^{a3}$ 和 $-NR^{a3}R^{b3}$；其中，R^{a3} 和 R^{b3} 独立地选自：

1) 氢；

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

于一些实施方式中，各 R^{13} 独立地选自：

1) 氟、氯、氰基、C_{1-3} 烷基、C_{3-4} 环烷基、$-OR^{a3}$ 和 $-NR^{a3}R^{b3}$；

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

R^{a3} 和 R^{b3} 独立地选自氢、C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基，或者，连接于同一氮原子的 R^{a3} 和 R^{b3} 与它们所连接的氮原子一起形成 3～6 元脂杂环基；R^{23} 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

于一些实施方式中，分别与 Cy^B 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 R^{13} 取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自氧代基、氟原子、氰基、$-OR^{a5}$ 和 $-NR^{a5}R^{b5}$ 的取代基取代的 C_{3-7} 脂环烃基或 3～7 元脂杂环基；其中，3～7 元脂杂环基包含 1 或 2 个任选自 N、O 和 S 的成环杂原子；R^{a5} 和 R^{b5} 独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基，或者，连接于同一氮原子的 R^{a5} 和 R^{b5} 与它们所连接的氮原子一起形成 3～6 元脂杂环基。

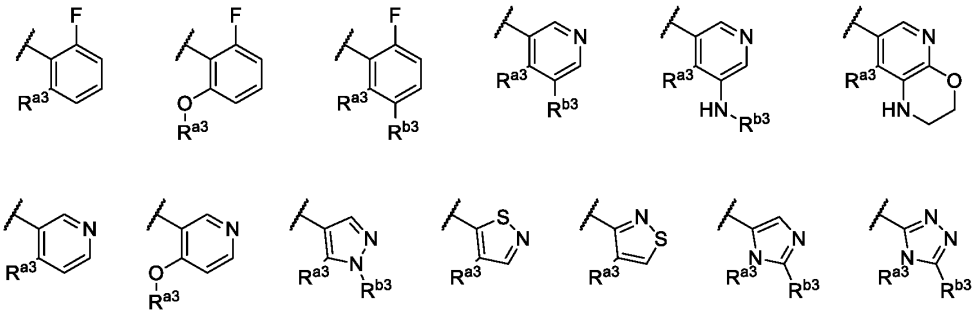
于一些实施方式中，各 R^{13} 独立地选自：卤族原子、氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 取代烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 取代烷氧基、C_{3-6} 环烷氧基、C_{1-3} 烷基氨基和 $-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$；其中，C_{1-3} 取代烷基中的取代基选自卤族原子、羟基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷基中的 1、2 或 3 个；C_{1-3} 取代烷氧基中的取代基选自 1、2 或 3 个卤族原子；R^{a3} 和 R^{b3} 独立地选自氢和 C_{1-3} 烷基，或者，R^{a3}、R^{b3} 与氮原子一起形成未被取代或任选地被 1 或 2 个选自 C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、羟基的基团取代的 3～6 元脂杂环基。

于一些实施方式中，各 R^{13} 独立地选自：-F、-Cl、$-NH_2$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)CH_3$、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2OCH_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH(CH_3)CH_3$、$-OCHF_2$、$-O(C_3H_5)$（环丙氧基）、$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-NHCH_2CH_3$、$-N(CH_3)(CH_2CH_3)$、$-N(CH_2CH_3)_2$、$-NR^{a3}R^{b3}$、$-C(=O)NHCH_3$、$-C(=O)N(CH_3)_2$、$-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$；在 $-NR^{a3}R^{b3}$

和-C(=O)NR^{a3}R^{b3}中，R^{a3}、R^{b3}与氮原子一起形成未被取代或任选地被1或2个选自甲基、羟基、甲氧基的基团取代的4或5元饱和单环脂杂环基。

于一些实施方式中，分别与 Cy^{B} 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个R^{13}取代基和所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被1或2个独立地选自R^{23}的取代基取代的5元或6元单环脂杂环基，单环脂杂环基所包含的环杂原子可以是1或2个选自N、O的原子，取代基R^{23}可以是氧代基、氟、甲基、-CH_2OH、-$NHCH_3$。

于一些实施方式中，Cy^{B}选自下列结构中的一种，结构式中化学键末端的“〰”表示通过该键与式(I)结构上的其他原子相连：



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

于一些实施方式中，R^{1}为氢；

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

R^{12}选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、-C(=O)R^{a2}、羧基、-C(=O)NR^{a2}R^{b2}、-OR^{a2}、-NR^{a2}R^{b2}、-NR^{a2}C(=O)R^{c2}、-NR^{e2}C(=O)NR^{a2}R^{b2}、-NR^{e2}C(=NR^{d2})NR^{a2}R^{b2}、-NR^{a2}S(=O)$_2$R^{c2}和-NR^{e2}S(=O)$_2$NR^{a2}R^{b2}；

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

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

R^{a2}、R^{b2}和R^{e2}各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

和 S 的杂原子；

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

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

R^{22} 选自：

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

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

R^{a4}、R^{b4} 和 R^{e4} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

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

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

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

R^{13} 选自：

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

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

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

R^{a3}、R^{b3} 和 R^{e3} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

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

R^{23} 选自：

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

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

R^{a5}、R^{b5} 和 R^{e5} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

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

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

各 R^{GA} 独立地任选自：

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

或者，

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

本申请的一些实施方式提供了一种药物组合物，包含上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，以及药学上可接受的载体。

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

于一些实施方式中，组合物适合于非经肠的施用方式。其中包括静脉内、动脉内、皮

下、腹膜内、肌内注射或输注；或颅内，例如鞘内或脑室内施用。非经肠施用可以是单次推注剂量的形式，或者可以是通过（例如）连续灌注泵施用。

于一些实施方式中，组合物适合于局部施用。用于局部施用的药物组合物和制剂可以包括透皮贴剂、软膏剂、洗剂、乳膏、凝胶剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉剂。常规的药物载体、水性、粉末或油性基质、增稠剂等可能是必需或所需的。

本申请一些实施方式提供了上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，以及上述药物组合在预防或治疗由 HPK1 介导的疾病中的用途。

本申请一些实施方式提供了调节（例如，抑制）HPK1 活性的方法，包括向患者施用上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，以及上述药物组合，用以刺激和/或增强癌症或病毒性疾病中的免疫。

本申请一些实施方式提供了一种预防、改善或治疗由 HPK1 介导的疾病的方法，包括向罹患由 HPK1 介导的疾病的患者施用治疗有效量的上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，以及上述药物组合。

本申请的一些实施方式提供了上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，以及上述药物组合在治疗或改善良性或恶性肿瘤，骨髓增生异常综合征，和/或病毒引发的疾病中的用途。

本申请的一些实施方式提供了一种上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，或上述药物组合物在治疗或改善良性或恶性肿瘤中的用途。

本申请的一些实施方式提供了一种上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，或上述药物组合物在治疗或改善病毒引发的疾病中的用途。

本申请的一些实施方式提供了上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，以及上述药物组合在制备用于治疗或改善特定疾病的药物中的应用；所述疾病可以是良性或恶性肿瘤、骨髓增生异常综合征以及病毒引发的疾病中的一种或多种。

本申请的一些实施方式提供了一种上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，或上述药物组合物在制备用于治疗或改善良性或恶性肿瘤的药物中的用途。

本申请的一些实施方式提供了一种上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，或上述药物组合物在制备用于治疗或改善病毒引发的疾病的药物中的用途。

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

于一实施方案中，肿瘤是产生 PGE2 的肿瘤（例如 COX-2 过表达的肿瘤）和/或产生腺苷的肿瘤（例如 CD39 和 CD73 过表达的肿瘤），例如结直肠癌、乳癌、胰腺癌、肺癌和卵巢癌。

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

术语定义与说明

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

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

术语“卤族原子”包括氟、氯、溴、碘。

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

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

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

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

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

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

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

术语“亚烷基”是指烷烃的碳原子上同时失去两个氢原子形成的二价基团，其可以是两个连接价集中在同一个原子上，也可以是两个连接价分别位于两个原子上。其所述的两个连接价可以处在化合物其余部分的同一个原子上，也可以分别处在化合物其余部分的两个原子上。例如，亚甲基（$-CH_2-$或$=CH_2$）、1,1-亚乙基（$-CH(CH_3)-$或$=CH-CH_3$）、1,2-亚乙基（$-CH_2CH_2-$）、丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、2,2-二甲基-丙-1,3-二基等。

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

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

术语“烷基氨基”包括式“-NH-烷基”的基团和式“-N(烷基)$_2$”的基团，其中烷基如上文所定义。式“-NH-烷基”的基团例如可以是甲氨基、乙氨基、异丙氨基及正己氨基等；式“-N(烷基)$_2$”的基团例如可以是二甲氨基、二乙氨基、甲乙氨基、甲基异丙基氨基及乙基正己基氨基等。

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

术语“烷基砜基”是指式“-S(=O)$_2$-烷基”的基团，其中烷基如上文所定义。例如，甲基砜基、乙基砜基、异丙基砜基等。

术语“烷基氨基亚磺酰基”包括式“-S(=O)-NH-烷基”的基团和式“-S(=O)-N(烷基)$_2$”的基团，其中烷基如上文所定义。式“-S(=O)-NH-烷基”的基团例如可以是甲基氨基亚磺酰基、乙基氨基亚磺酰基、异丙基氨基亚磺酰基、叔丁基氨基亚磺酰基等。式“-S(=O)-N(烷基)$_2$”的基团例如可以是二甲基氨基亚磺酰基、二乙基氨基亚磺酰基、甲乙基氨基亚磺酰基、乙基异丁基氨基亚磺酰基等。

术语“烷基氨基磺酰基”包括式“-S(=O)$_2$-NH-烷基”的基团和式“-S(=O)$_2$-N(烷基)$_2$”的基团，其中烷基如上文所定义。式“-S(=O)$_2$-NH-烷基”的基团例如可以是甲基氨基磺酰基、乙基氨基磺酰基、异丙基氨基磺酰基、叔丁基氨基磺酰基等。式“-S(=O)$_2$-NH-烷基”的基团例如可以是二甲基氨基磺酰基、二乙基氨基磺酰基、甲基异丙基氨基磺酰基、乙基叔丁基氨基磺酰基等。

术语“羰基”是指式-(C=O)-的基团，其还可以写为-C(O)-。

术语“氰基”是指式-C≡N 的基团，其还可以写为-CN。

术语“羟甲基”是指式-CH$_2$OH 的基团。

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

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

术语“环烃基”包括单环或多环的脂环烃基和芳香烃基。单环脂环烃基含有一个烃环，包括环化的烷基和烯基。多环脂环环烃基含有两个或两个以上烃环，其中至少含有一个脂环烃环（包括环化的烷基和烯基），其他环可以是脂环烃环和/或芳香烃环；其中任一环通过螺环（两个环共用一个成环原子）或桥环（两个环共用两个或两个以上成环原子）方式与至少一个其他环相连接。多环环烃基通过烃环上的成环碳原子与化合物其余部分连接。例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基、环己二烯基、二环[3.1.0]己烷基、降冰片基、降蒎烷基、二环[1.1.1]戊基、*1H*-茚-1-基、2,3-二氢-*1H*-茚-2-基等。当环烃基包含的任一环都是饱和环时，该环烃基就是饱和环烃基，也称为“环烷基”。

“环烷基氧基”是指式“-O-环烷基”的基团，其中环烷基如上文所定义。例如环丙基氧基。

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

术语“芳基”是指单环或多环的芳香族烃基团。例如：苯基、萘基等。

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

杂环基包括芳香杂环基（即“杂芳基”）和“脂杂环基”。

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

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

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

术语“并环”是指两个环共用两个相邻成环原子形成的桥环环系；所述的两个环可以是饱和脂环、不饱和脂环或芳环，所述的两个相邻成环原子任选为碳原子或杂原子。

术语“n 元氧杂亚烷基”是指 n 元亚烷基主链中的一个或多个碳原子被氧原子取代形成的二价基团，其所述的两个连接价可以处在化合物其余部分的同一个原子上，也可以分别处在化合物其余部分的两个原子上；例如，2-氧杂-1,3-亚丙基（-CH2OCH2-）是 3 元氧杂亚烷基的实例、2-氧杂-1,4-亚丁基（-CH2OCH2CH2-）是 4 元氧杂亚烷基的实例等。仅有支链碳原子被氧原子取代的亚烷基不应被视为“氧杂亚烷基”；例如 2-甲基-1,3-亚丙基中支链甲基被氧取代得到的基团（-CH2CH(OH)CH2-）应视为 2-羟基取代的 1,3-亚丙基。

术语“n 元氮杂亚烷基”是指 n 元亚烷基主链中的一个或多个碳原子被氮原子取代形成的二价基团，其所述的两个连接价可以处在化合物其余部分的同一个原子上，也可以分别处在化合物其余部分的两个原子上；例如，2-氮杂-1,3-亚丙基（-CH2NHCH2-）是 3 元氮杂亚烷基的实例、氮杂-1,2-亚乙基（-CH2NH-）是 2 元氮杂亚烷基的实例等。仅有支链碳

原子被氮原子取代的亚烷基不应被视为“氮杂亚烷基”；例如 2-甲基-1,3-亚丙基中支链甲基被氮取代得到的基团（-CH2CH(NH2)CH2-）应视为 2-氨基取代的 1,3-亚丙基。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

可药用的酸加成盐可以用无机酸和有机酸来形成。

可药用的碱加成盐可以用无机碱及有机碱来形成。

所有化合物和其药学上可接受的盐可以与其他物质（例如溶剂，包括水和其他溶剂等）

一起发现（例如水合物和溶剂化物）或者可以被分离。当呈固体状态时，本文所述的化合物和其盐可以以各种形式存在，包括水合物和溶剂化物。本文所述的化合物和其盐的水合物和溶剂化物包括其中的水和溶剂可被同位素取代的那些水合物和溶剂合物，例如 D_2O、甲醇-d_3、甲醇-d_4、丙酮-d_6、DMSO-d_6。水合物和溶剂化物的存在可由本领域技术人员使用诸如核磁共振（NMR）等手段鉴别。

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

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

术语“活性代谢物”是指在化合物代谢时形成的该化合物的具有活性的衍生物。

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

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

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

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

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

合成

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

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

本申请的化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和去保护。本领域技术人员可以容

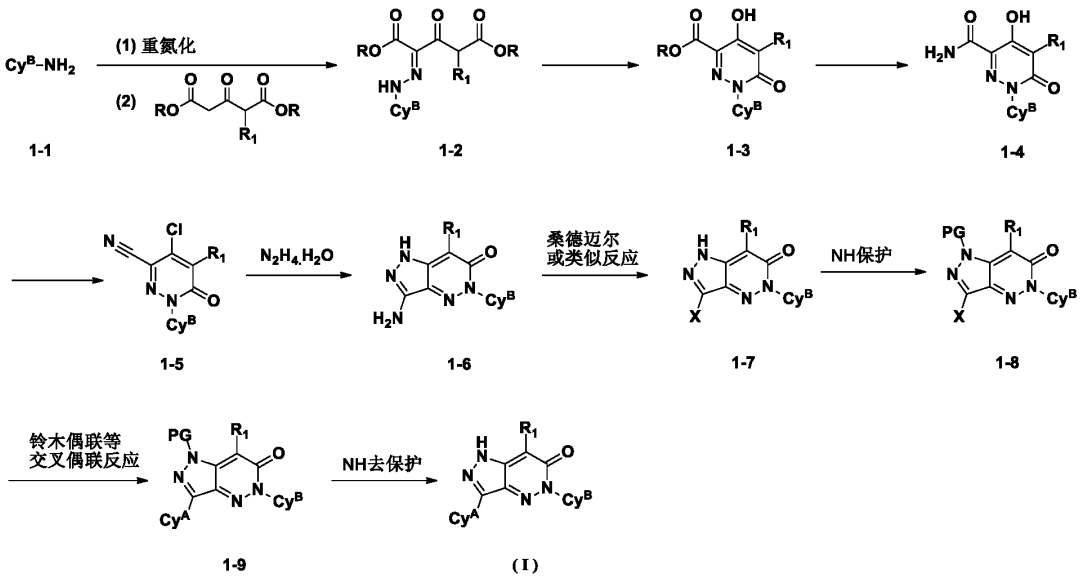
易地确定对保护和去保护的需要以及适当的保护基团的选择。

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

式(I)化合物可以根据如下文方案中所阐释的方法制备。

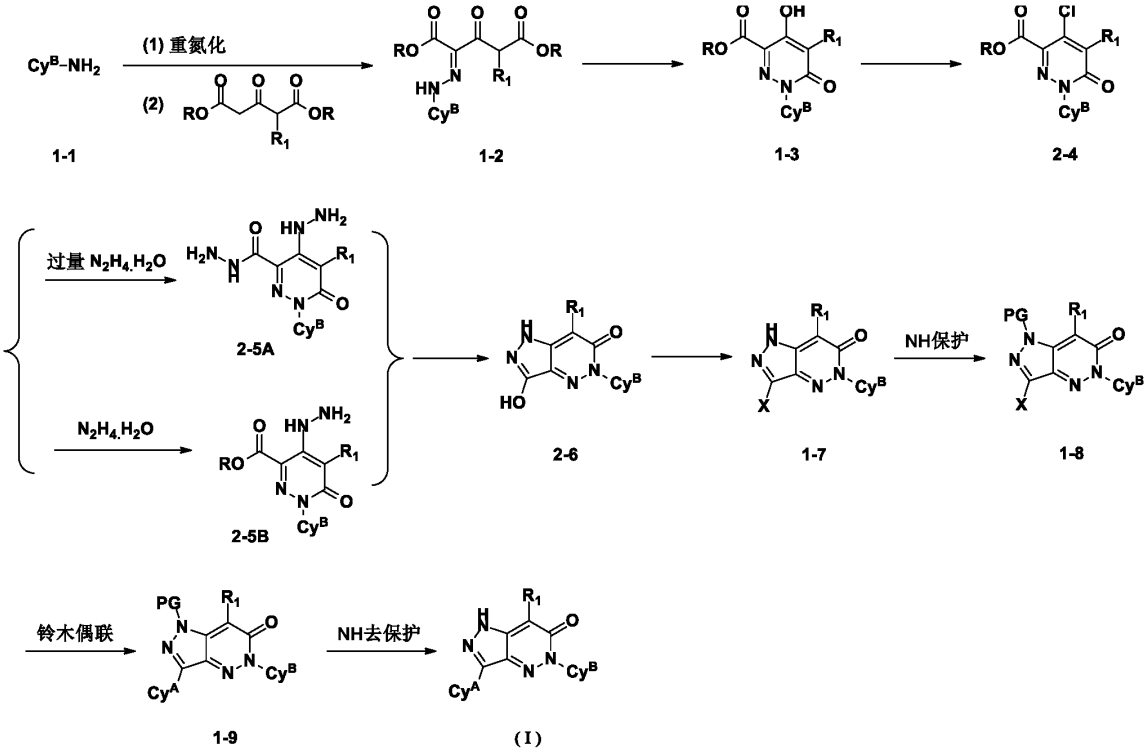
可以使用如方案 1 所阐述的方法制备各种式(I)化合物。在方案 1 所展示的方法中，式 1-1 化合物通过重氮化以及偶联反应形成式 1-2 化合物。式 1-2 化合物通过关环反应（例如热关环，以及酸或碱催化的关环反应）形成式 1-3 化合物。式 1-3 化合物通过酰胺化形成式 1-4 化合物。式 1-4 化合物通过氯代及脱水反应（例如在三氯氧磷存在下氯代并脱水）形成式 1-5 化合物。式 1-5 化合物通过与肼（或水合肼）缩合关环形成式 1-6 化合物。式 1-6 化合物经过桑德迈尔（Sandmeyer）反应或类似反应形成卤代（例如氯代、溴代或碘代）的式 1-7 化合物。选用适宜的保护基保护吡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

方案 1



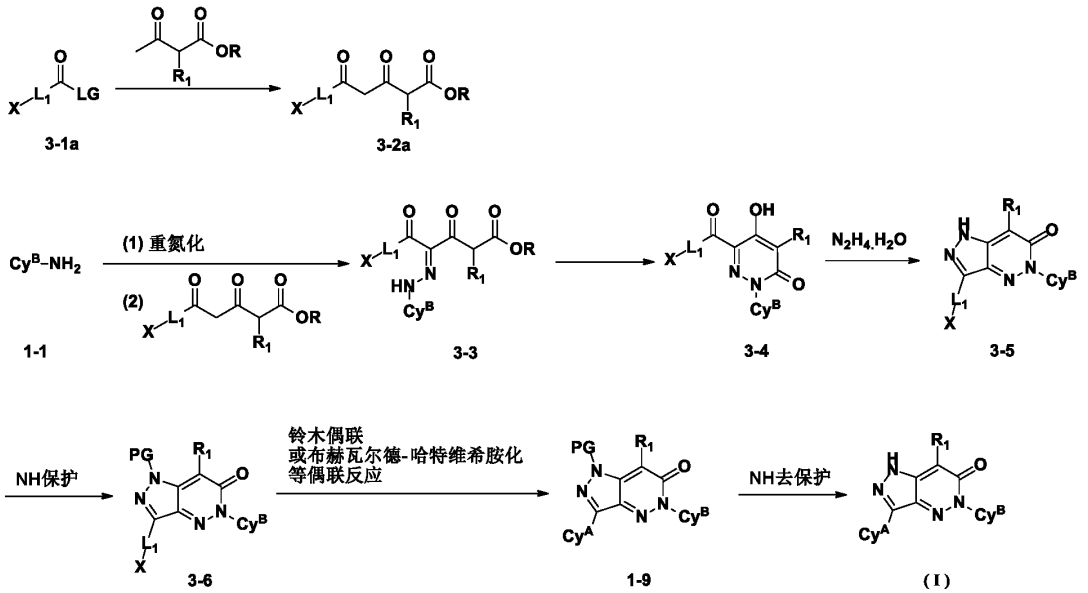
或者，可以使用如方案 2 所阐述的方法制备各种式(I)化合物。在方案 2 所展示的方法中，首先，式 1-1 化合物通过与方案 1 所展示的相同的方法形成式 1-3 化合物。式 1-3 化合物通过氯代反应形成式 2-4 化合物。式 2-4 化合物通过与过量的肼（或水合肼）缩合形成式 2-5A 化合物；或者式 2-4 化合物通过与当量的肼（或水合肼）缩合形成式 2-5B 化合物。式 2-5A 或式 2-5B 化合物都可以通过关环反应（例如热关环，以及酸或碱催化的关环反应）形成式 2-6 化合物。式 2-6 化合物通过卤代反应（例如氯代、溴代等）形成式 1-7 化合物。式 1-7 化合物可以通过如方案 1 所展示的方式形成所需的式(I)化合物。根据经过中间体式 2-5A 或式 2-5B 化合物的不同，方案 2 细分为方案 2A 和方案 2B。

方案 2



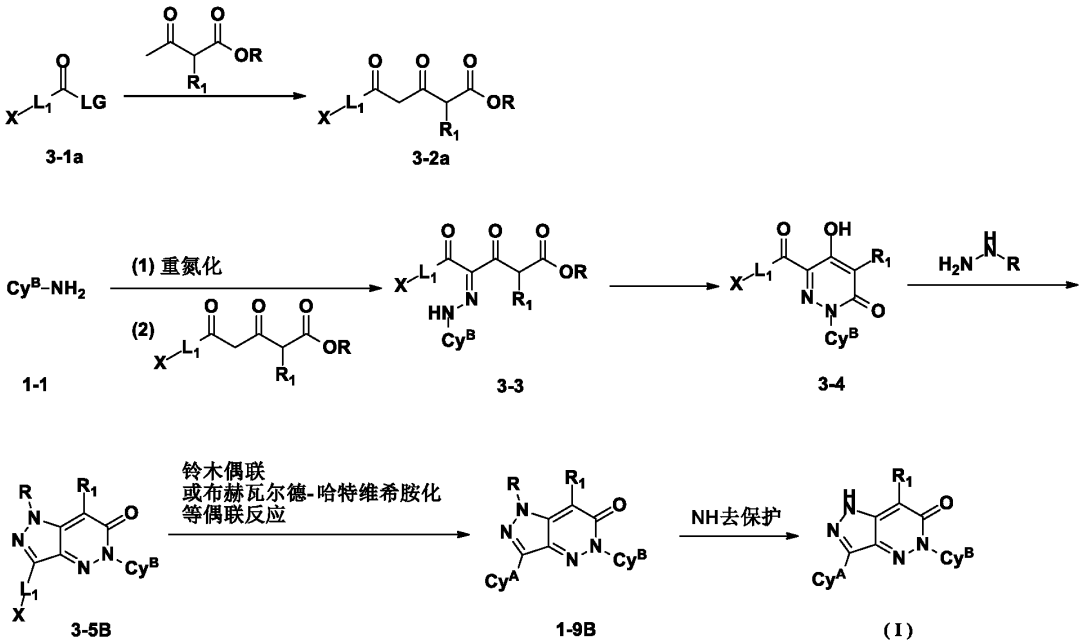
或者，可以使用如方案 3A 所阐述的方法制备各种式(I)化合物。在方案 3A 所展示的方法中，羧酸衍生物式 3-1a 化合物（其中 X 为卤素或类卤素，例如溴、碘等；L1 为芳环或杂芳环；LG 为离去基团例如卤素、烷氧基、-N(Me)OMe 等）通过缩合形成式 3-2a 化合物。式 1-1 化合物通过重氮化以及与式 3-2a 化合物偶联形成式 3-3 化合物。式 3-3 化合物通过关环反应生成式 3-4 化合物。式 3-4 化合物通过与肼（或水合肼）缩合形成式 3-5A 化合物。式 3-5A 化合物通过选用适宜的保护基保护吡唑的 NH 基团形成式 3-6 化合物。式 3-6 化合物中卤素或类卤素通过各种交叉偶联反应（例如铃木（Suzuki）反应、施蒂勒（Stille）反应、布赫瓦尔德-哈特维希胺化（Buchwald-Hartwig amination）等偶联反应）形成式 1-9 化合物。最后经过去保护形成式(I)化合物。通过选择适宜的催化剂，式 3-5A 化合物可以直接通过各种交叉偶联反应（例如铃木（Suzuki）反应、施蒂勒（Stille）反应、布赫瓦尔德-哈特维希胺化（Buchwald-Hartwig amination）等偶联反应）形成所需式(I)化合物。

方案 3A



或者，可以通过方案 3B 所阐述的方法制备各种式(I)化合物。当式 3-4 化合物与取代的肼缩合时，可以形成式 3-5B 化合物。式 3-5B 化合物中卤素或类卤素通过各种交叉偶联反应（例如铃木（Suzuki）反应、施蒂勒（Stille）反应、布赫瓦尔德-哈特维希胺化（Buchwald-Hartwig amination）等偶联反应）形成式 1-9B 化合物。最后经过去保护形成式(I)化合物。

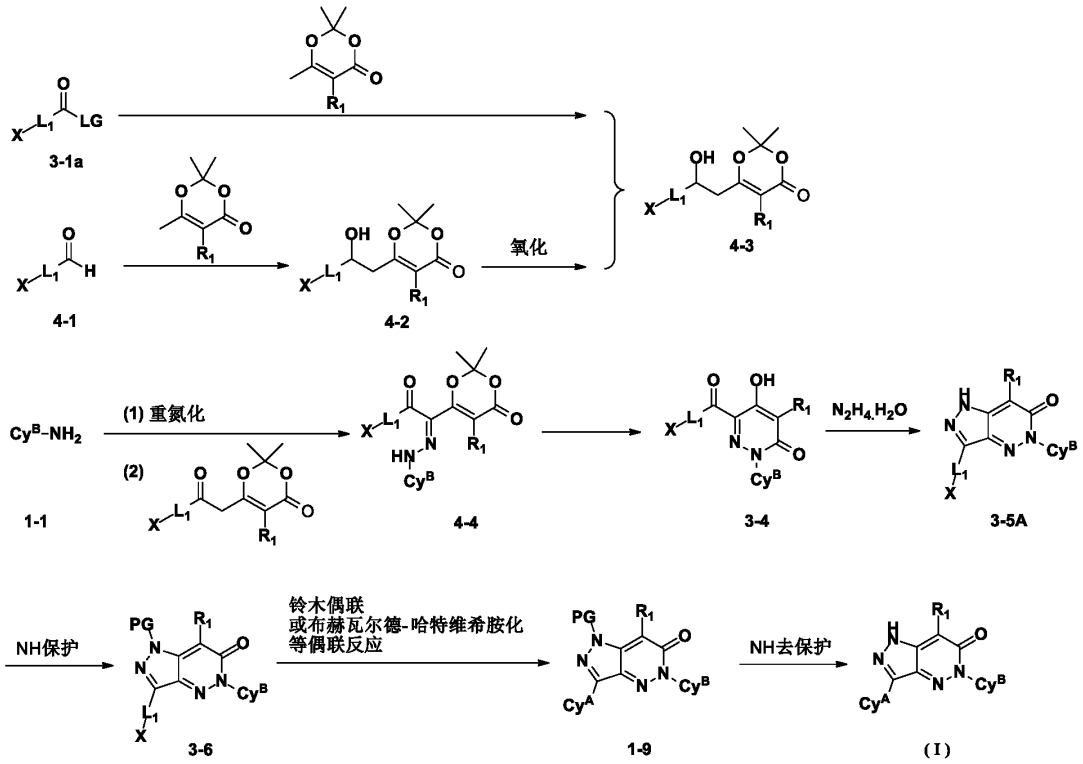
方案 3B



或者，可以使用如方案 4 所阐述的方法制备各种式(I)化合物。在方案 4 所展示的方法中，羧酸衍生物式 3-1a 化合物（其中 X 为卤素或类卤素，例如溴、碘等；L1 为芳环或杂芳环；LG 为离去基团例如卤素、烷氧基、-N(Me)OMe 等）通过缩合形成式 4-3 化合物；或者式 4-1 醛类化合物经过加成反应及氧化反应（如使用戴斯-马丁氧化剂）形成式 4-3 化合物。式 1-1 化合物通过重氮化以及与式 4-3 化合物偶联形成式 4-4 化合物。式 4-4 化

合物通过关环反应生成式 3-4 化合物。式 3-4 化合物可以通过如方案 3A 或 3B 所展示的方式形成所需式(I)化合物。

方案 4



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

以下，结合具体实施例对本申请一些实施方式的式(I)化合物的制备及性能做进一步说明。其中，所使用的起始原料为已知的并且可以在市场上买到，或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

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

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

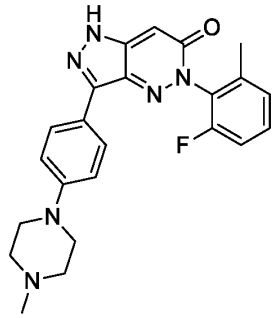
本申请的实施例的化合物结构是通过核磁共振谱(NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。核磁共振谱通过 Bruker AVANCE-400 核磁共振仪测定，测定溶剂通常为氘代二甲基亚砜(DMSO-d_6)或氘代氯仿($CDCl_3$)。NMR 化学位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出，内标物为四甲基硅烷(TMS)。液质联用色谱通过 Agilent 1100 系列液相色谱仪和 Bruker HCT-Ultra 离子阱质谱仪测定。

缩写表

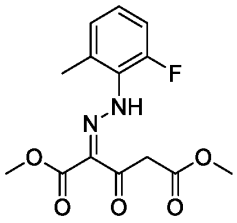
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
BINAP	1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦
$Pd_2(dba)_3$	三(二亚苄基丙酮)二钯
$Pd(dppf)Cl_2$	(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯
$Pd(dppf)Cl_2$-DCM	(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)二氯化钯-二氯甲烷加合物
SPhos-Pd-G2	氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)

实施例 1

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



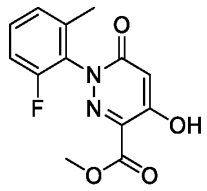
步骤 1：2-(2-(2-氟-6-甲基苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯的制备



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

ESI-MS：m/z = 310.9 ($[M+H]^+$)。

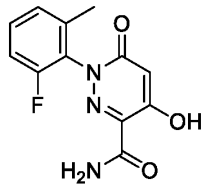
步骤 2：1-(2-氟-6-甲基苯基)-4-羟基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备



将 2-(2-(2-氟-6-甲基苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯（6.0 g，19 mmol）溶于二氯苯（100 mL），封管加热至回流。加热 4 小时后，将反应液冷却至室温，滴加环己烷（300 mL），产物结晶析出，抽滤。滤饼干燥得到棕色固体 1-(2-氟-6-甲基苯基)-4-羟基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯（2.0 g，7.2 mmol），收率 37%。

ESI-MS：m/z = 279.1 ([M+H]$^+$)。

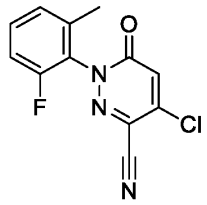
步骤 3：1-(2-氟-6-甲基苯基)-4-羟基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲酰胺的制备



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

ESI-MS：m/z = 264.1 ([M+H]$^+$)。

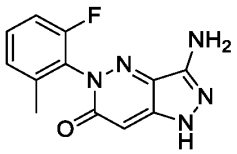
步骤 4：4-氯-1-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲腈的制备



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

ESI-MS：m/z = 264.0 ([M+H]$^+$)。

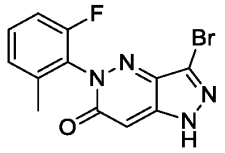
步骤 5：3-氨基-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



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

ESI-MS：m/z = 260.1 ([M+H]$^+$)。

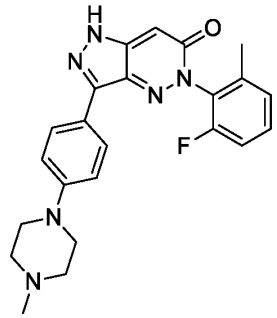
步骤 6. 3-溴-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



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

ESI-MS：m/z = 323.0 ([M+H]$^+$)。

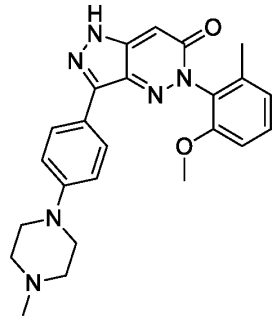
步骤 7：化合物 1 的制备



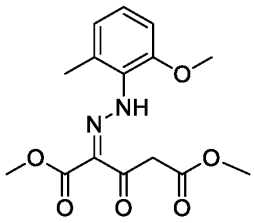
向单口瓶中加入 3-溴-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮粗品（400 mg，1.24 mmol）、(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)硼酸频那醇酯（376 mg，1.24 mmol）、碳酸钾（340 mg，2.48 mmol）、Pd(dppf)Cl_2-DCM (108 mg，0.147 mmol)、1,4-二氧六环（2 mL）和水（2 mL）。混合物在氮气保护下加热至 80℃，搅拌 3 小时。将反应液冷却至室温，浓缩。残余物经制备液相色谱（pre-HPLC）纯化得到棕色固体化合物 1（三氟乙酸盐，5.3 mg，0.010 mmol）。

实施例 2

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



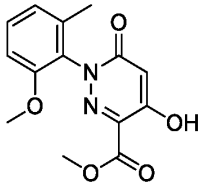
步骤 1：2-(2-(2-甲氧基-6-甲基苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯的制备



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

ESI-MS：m/z = 323.2 ([M+H]$^+$)。

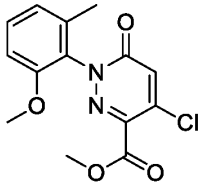
步骤 2：4-羟基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备



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

ESI-MS：m/z = 291.2 ([M+H]$^+$)。

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

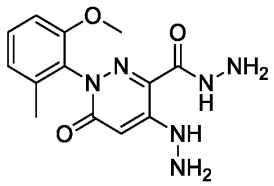


将 4-羟基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯（3.12 g，10.8 mmol）加入三氯氧磷（15 mL）中，在氮气保护下加热至 100℃，搅拌 14 小时，反应完毕。将反应液降至室温，浓缩至干，残余物经柱层析（石油醚/乙酸乙酯：3/1）纯化得到橙色固体 4-氯-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯（2.39 g，7.74

mmol）。收率 72%。

ESI-MS：m/z = 309.1 ([M+H]$^+$)。

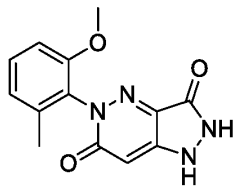
步骤 4：4-肼基-1-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸酰肼的制备



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

ESI-MS：m/z = 305.2 ([M+H]$^+$)。

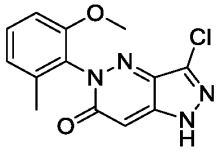
步骤 5：5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6（2H，5H）-二酮的制备



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

ESI-MS：m/z = 273.1 ([M+H]$^+$)。

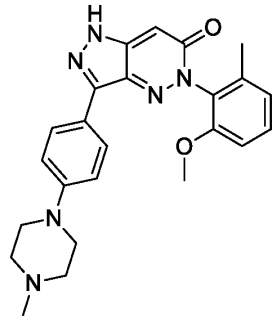
步骤 6：3-氯-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



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

ESI-MS：m/z = 291.2 ([M+H]$^+$)。

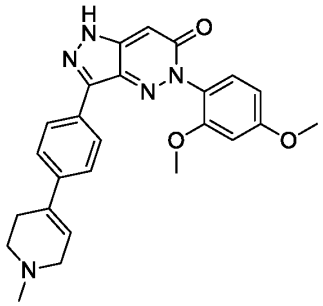
步骤 7：化合物 2 的制备



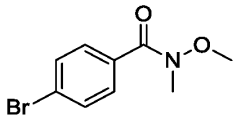
将 3-氯-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1,5-二氢-6H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-酮（50 mg，0.17 mmol）、4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯硼酸（76 mg，0.34 mmol），SPhos-Pd-G2（10 mg，0.014 mmol）和磷酸钾（110mg，0.52mmol）加入 1,4-二氧六环（4 mL）和水（1 mL）的混合溶液，在氮气保护下加热至 100℃搅拌 14 小时，反应完毕。将反应液降至室温，浓缩至干。残余物经薄层色谱纯化（二氯甲烷/甲醇：20/1）得到粗品，粗品在冰浴下用甲醇（1 mL）打浆得到黄色固体化合物 2（61 mg，0.14 mmol）。收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

实施例 4

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



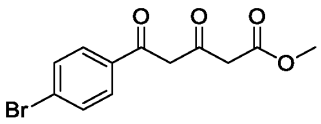
步骤 1：4-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺的制备



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

ESI-MS：m/z = 244.0 ($[M+H]^+$)。

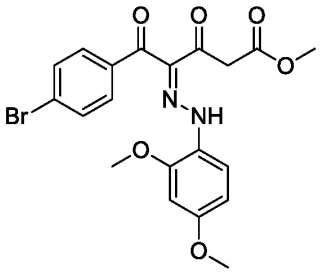
步骤 2：5-(4-溴苯基)-3,5-二氧代戊酸甲酯的制备



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

ESI-MS：m/z = 299.0 ([M+H]$^+$)。

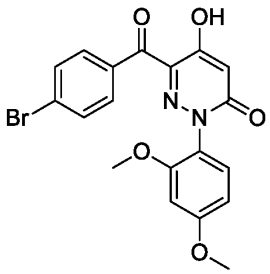
步骤 3：5-(4-溴苯基)-4-(2-(2,4-二甲氧基苯基)肼基)-3,5-二氧代戊酸甲酯的制备



将 2,4-二甲氧基苯胺（200 mg，1.31 mmol）与水（1.6 mL）混合，在冰浴中搅拌并依次滴加浓盐酸（0.8 mL）和亚硝酸钠（90 mg，1.31 mmol）水溶液（1.2 mL），滴加完毕后保温搅拌 0.5 小时得到重氮盐溶液。将 5-(4-溴苯基)-3,5-二氧代戊酸甲酯（391 mg，1.31 mmol）和醋酸钠（643 mg，7.83 mmol）溶于无水乙醇（1.2 mL）和水（2.4 mL）的混合溶液中，滴加上述重氮盐溶液。滴加完毕后室温搅拌 2 小时，反应完毕。反应液用二氯甲烷（20 mL×3）萃取三次，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩，残余物经柱层析（石油醚/乙酸乙酯：10/1 至 1/8）纯化得到橙色固体 5-(4-溴苯基)-4-(2-(2,4-二甲氧基苯基)肼基)-3,5-二氧代戊酸甲酯（325 mg，0.70 mmol）。收率 54%。

ESI-MS：m/z = 463.1 ([M+H]$^+$)。

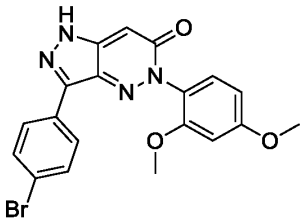
步骤 4：6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2,4-二甲氧基苯基)-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮的制备



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

ESI-MS：m/z = 431.1 ([M+H]$^+$)。

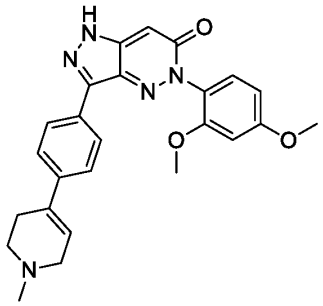
步骤 5：3-(4-溴苯基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



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

ESI-MS：m/z = 427.1 ([M+H]$^+$)。

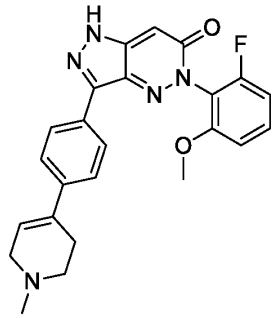
步骤 6：化合物 4 的制备



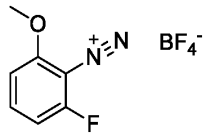
将 3-(4-溴苯基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮（10.0 mg，0.023 mmol）、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯（10.4 mg，0.047 mmol）、SPhos-Pd-G2（1.7 mg，0.002 mmol）和磷酸钾（14.9 mg，0.070 mmol）加入 1,4-二氧六环（1.6 mL）和水（0.4 mL）的混合溶液中。在氮气保护下加热至 100℃，搅拌 15 小时，反应完毕。将反应液降至室温，浓缩至干，残余物经薄层色谱纯化（二氯甲烷/甲醇：10/1）得到粗品，粗品在室温下用甲醇（0.5 mL）打浆得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

实施例 23

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

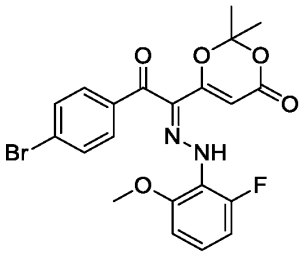


步骤 1：2-甲氧基-6-氟苯基重氮四氟硼酸盐的制备



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

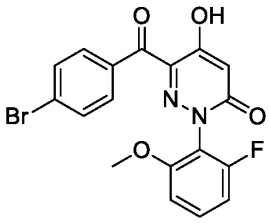
步骤 2：6-（2-（4-溴苯基）-1-（2-（2-氟-6-甲氧基苯基）肼基）-2-氧代乙基）-2,2-二甲基-4H-1,3-二噁英-4-酮的制备



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

ESI-MS：m/z = 477.1 ([M+H]$^+$)。

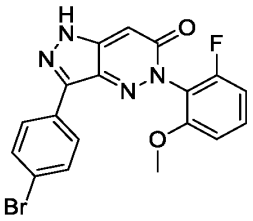
步骤 3：6-（4-溴苯甲酰基）-2-（2-氟-6-甲氧基苯基）-5-羟基哒嗪-3（2H）-酮的制备



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

ESI-MS：m/z = 419.1 ([M+H]$^+$)。

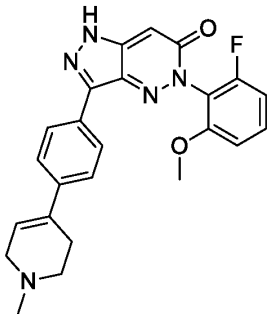
步骤 4：3-(4-溴苯基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



此化合物根据实施例 4（步骤 5）中所述程序，使用 6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮替代 6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2,4-二甲氧基苯基)-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮作为起始原料制备，收率 70%。

ESI-MS：m/z = 415.1 ([M+H]$^+$)。

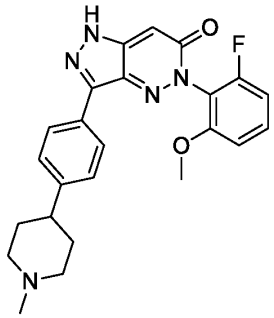
步骤 5：化合物 23 的制备



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

实施例 24

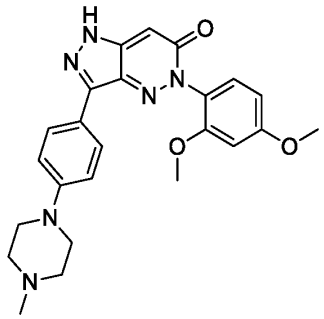
化合物 24：5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮



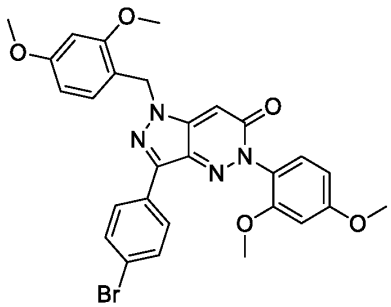
将化合物 23（60 mg，014 mmol）溶于无水甲醇（6 mL）和四氢呋喃（6 mL）混合溶剂，加入 10%钯碳（12 mg），向溶液中通入氢气，在氢气气氛下室温搅拌过夜，反应完毕。过滤除去钯碳，将滤液浓缩至干。残渣经薄层色谱（二氯甲烷/无水甲醇：10/1）纯化得到橙色固体产品 5-（2-氟-6-甲氧基苯基）-3-（4-（1-甲基哌啶-4-基）苯基）-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6（5H）-酮（32 mg, 0.074 mmol），收率 53%。

实施例 25

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



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

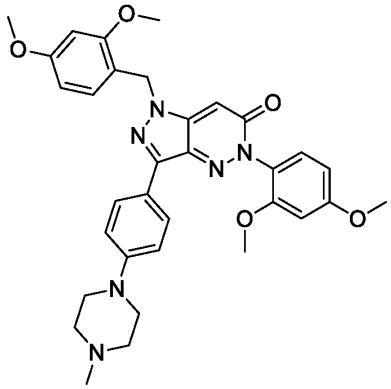


6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2,4-二甲氧基苯基)-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮根据实施例 4（步骤 4）中所述程序制备。将 6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2,4-二甲氧基苯基)-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮（840 mg，1.95 mmol）、2,4-二甲氧基苯基肼双盐酸盐（646 mg，2.53 mmol）和无水醋酸钠（479 mg，

5.84 mmol）加入正丁醇（10 mL），加热至 100℃，搅拌 1 小时。反应液冷却至室温，过滤收集析出的固体。固体经柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯：1/9 至 0/10）得到黄色固体 3-（4-溴苯基）-1-（2,4-二甲氧基苄基）-5-（2,4-二甲氧基苯基）-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6（5H）-酮（532 mg，0.92 mmol），收率 36%。

ESI-MS：m/z = 577.2 ([M+H]$^+$)。

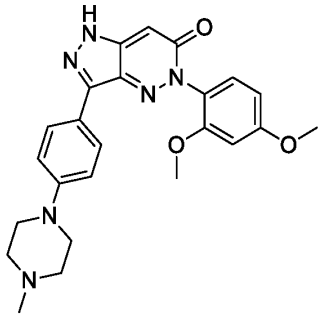
步骤 2：1-（2,4-二甲氧基苄基）-5-（2,4-二甲氧基苯基）-3-（4-（4-甲基哌嗪-1-基）苯基）-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6（5H）-酮的制备



将 3-（4-溴苯基）-1-（2,4-二甲氧基苄基）-5-（2,4-二甲氧基苯基）-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6（5H）-酮（450 mg，0.78 mmol）、甲基哌嗪（390 mg，3.9 mmol）、$Pd_2(dba)_3$（71 mg，0.078 mmol）和 BINAP（121 mg, 0.195 mmol）混合于甲苯（9 mL）中，在氮气保护下加入叔戊醇钠的甲苯溶液（3.5M，1.1 mL），加热至 100℃搅拌过夜。反应液用二氯甲烷稀释，水洗，分液。有机相经干燥，浓缩。残余物经柱层析纯化（二氯甲烷/甲醇：100/1 至 30/1）得到橙红色固体 1-（2,4-二甲氧基苄基）-5-（2,4-二甲氧基苯基）-3-（4-（4-甲基哌嗪-1-基）苯基）-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6（5H）-酮（203 mg，0.34 mmol），收率 44%。

ESI-MS：m/z = 597.4 ([M+H]$^+$)。

步骤 3：化合物 25 的制备

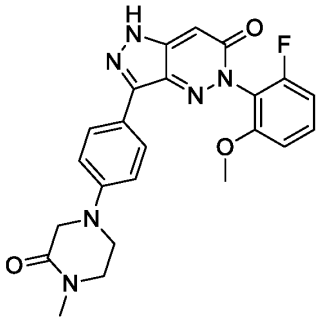


将 1-（2,4-二甲氧基苄基）-5-（2,4-二甲氧基苯基）-3-（4-（4-甲基哌嗪-1-基）苯基）-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6（5H）-酮（200 mg，0.34 mmol）溶于三氟乙酸（6 mL），加入苯甲醚（0.3 mL），加热至 80℃，搅拌 2 小时。反应液冷却至室温，加水稀释（20 mL），用乙酸乙酯萃取三次。水相用碳酸钠溶液调节至 pH = 8，析出固体。过滤收集固体，干燥。固体用甲醇打浆得到橙色固体化合物 25（90 mg，0.20 mmol），收率 60%。

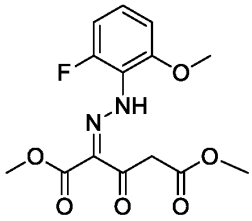
实施例 29

化合物 33：5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并

[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮（方案 2B）



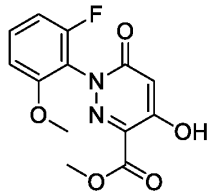
步骤 1：2-(2-(2-(2-氟-6-甲氧基苯基)肼基)-3-氧代戊二酸二甲酯的制备



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

ESI-MS：m/z = 327.2 ([M+H]$^+$)。

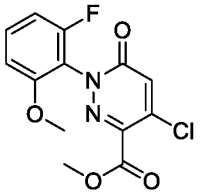
步骤 2：4-羟基-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备



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

ESI-MS：m/z = 295.2 ([M+H]$^+$)。

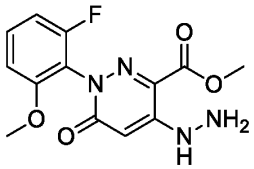
步骤 3：4-氯-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备



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

ESI-MS：m/z = 313.2 ([M+H]$^+$)。

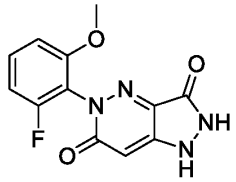
步骤 4：4-肼基-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备



将 4-氯-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯（4.0 g，12.8 mmol，1.0 eq）和 DIPEA（8.4 mL，51.3 mmol，4.0 eq）悬浮于乙醇（40 mL）中，在室温下滴加 98%水合肼（785 mg，15.4 mmol，1.2 eq）的乙醇（40 mL）溶液。滴加毕，在室温搅拌 4 小时。将反应液用水（150 mL）稀释，用乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机相，用盐水洗涤，干燥，过滤，浓缩至干。残余物经柱层析（二氯甲烷/甲醇：100/1）纯化得到黄色固体 4-肼基-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯（2.3 g），收率 59%。

ESI-MS：m/z = 309.1 ($[M+H]^+$)。

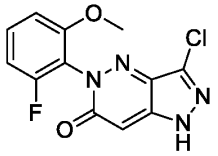
步骤 5：5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H, 5H)-二酮的制备



将 4-肼基-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯（1.6 g，5.19 mmol，1.0 eq）溶于甲醇（15 mL）和四氢呋喃（15 mL）混合溶剂，加入一水合氢氧化锂（436 mg，10.38 mmol，2.0 eq）的水溶液（15 mL），室温搅拌 2 小时。将反应液浓缩至干。残余物经柱层析（二氯甲烷/甲醇：15/1）纯化得到棕红色固体 4-肼基-1-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯（1.4 g），收率 99%。

ESI-MS：m/z = 277.2 ($[M+H]^+$)。

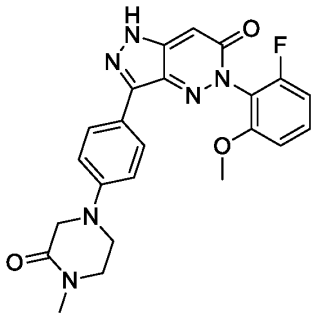
步骤 6：3-氯-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



此化合物根据实施例 2（步骤 6）中所述程序，使用 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H, 5H)-二酮酯替代 5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3,6(2H, 5H)-二酮作为起始原料制备。收率 28%。

ESI-MS：m/z = 295.1 ($[M+H]^+$)。

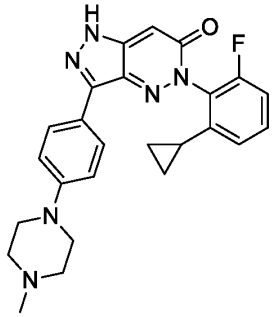
步骤 7：化合物 33 的制备



此化合物根据实施例 2（步骤 7）中所述程序，使用 3-氯-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮酯替代 3-氯-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮，使用(4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)苯基)硼酸频那醇酯代替 4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯硼酸作为起始原料制备。收率 25%。

实施例 30

化合物 34：5-（2-氟-6-环丙基苯基）-3-（4-（4-甲基哌嗪-1-基）苯基）-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6（5H）-酮（方案 3A）



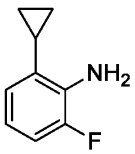
步骤 1：（2-氟-6-环丙基苯基）氨基甲酸叔丁酯的制备



此化合物根据实施例 29（步骤 2）中所述程序，使用环丙基硼酸替代 4,4,5,5-四甲基-2-（丙-1-烯-2-基）-1,3,2-二氧杂硼烷作为起始原料制备，收率 65%。

ESI-MS：m/z = 196.1 ([M+H-C_4H_8]$^+$)。

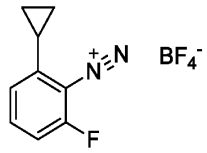
步骤 2：2-氟-6-环丙基苯胺的制备



此化合物根据实施例 29（步骤 4）中所述程序，使用（2-氟-6-环丙基苯基）氨基甲酸叔丁酯作为起始原料制备，收率 87%。

ESI-MS：m/z = 152.1 ([M+H]$^+$)。

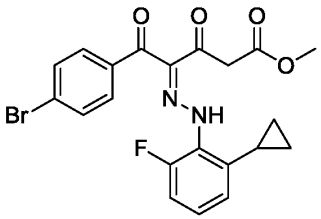
步骤 3：2-环丙基-6-氟苯基重氮四氟硼酸盐的制备



将干燥甲基叔丁基醚（3 mL）和干燥四氢呋喃（3 mL）的混合溶剂冷却至-5℃，在氮气保护下，依次加入三氟化硼乙醚络合物（489 μL, 3.97 mmol）和 2-氟-6-环丙基苯胺（300 mg, 1.98 mmol）的干燥四氢呋喃（3 mL）溶液。保温搅拌 15 分钟后，将反应体系冷却至-15℃。滴加亚硝酸叔丁酯（246 mg, 2.38 mmol）的干燥甲基叔丁基醚（3 mL）溶液。滴加毕，反应液自然升温至 0℃，并继续在 0℃搅拌 1.5 小时。反应混合物过滤，滤饼用甲基叔丁基（50 mL）洗涤，收集滤饼，室温干燥得到白色固体 2-环丙基-6-氟苯基重氮四氟硼酸盐（426 mg, 1.70 mmol），收率 86%。

ESI-MS：m/z = 163.1 ([M+H-BF_4]$^+$)。

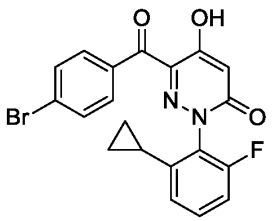
步骤 4：5-(4-溴苯基)-4-(2-(2-氟-6-环丙基苯基)肼基)-3,5-二氧代戊酸甲酯的制备



将 5-（4-溴苯基）-3,5-二氧代戊酸甲酯（920 mg, 3.07 mmol）和无水乙酸钠（757 mg, 9.22 mmol）溶于无水乙醇（20 mL），冷却至-15℃。滴加 2-环丙基-6-氟苯基重氮四氟硼酸盐（384 mg, 1.54 mmol）的乙腈（4 mL）溶液。滴加完毕后，将反应液自然升温至 0℃并继续搅拌 1.5 小时。反应液减压浓缩后，加入水（60 mL）稀释，并用乙酸乙酯萃取（20 mL*3），合并有机相。有机相用饱和食盐水（60 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩至干。残留物经柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯：15/1）得到黄色固体 5-(4-溴苯基)-4-(2-(2-氟-6-环丙基苯基)肼基)-3,5-二氧代戊酸甲酯（435 mg，0.94 mmol），收率 61%。。

ESI-MS：m/z = 461.0 ([M+H]$^+$)。

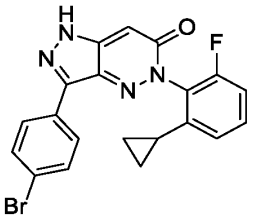
步骤 5：6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2-氟-6-环丙基苯基)-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮的制备



此化合物根据实施例 4（步骤 4）中所述程序，使用 5-(4-溴苯基)-4-(2-(2-氟-6-环丙基苯基)肼基亚甲基)-3,5-二氧戊酸甲酯替代 5-(4-溴苯基)-4-(2-(2,4-二甲氧基苯基)肼基亚甲基)-3,5-二氧戊酸甲酯作为起始原料制备，收率 38%。

ESI-MS：m/z = 429.0 ([M+H]$^+$)。

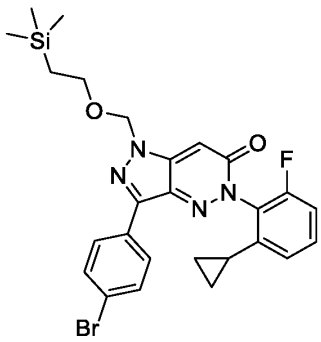
步骤 6：3-(4-溴苯基)-5-(2-氟-6-环丙基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6（5H）-酮的制备



此化合物根据实施例 4（步骤 5）中所述程序，使用 6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2-氟-6-环丙基苯基)-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮替代 6-(4-溴苯甲酰基)-2-(2,4-二甲氧基苯基)-5-羟基哒嗪-3(2H)-酮作为起始原料制备，收率 71%。

ESI-MS：m/z = 425.1 ([M+H]$^+$)。

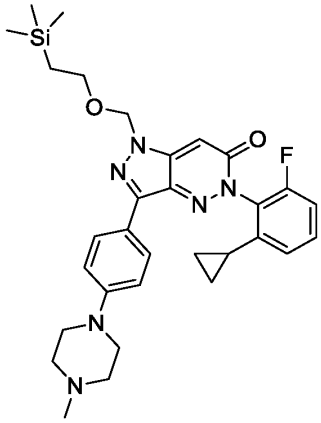
步骤 7：3-(4-溴苯基)-5-(2-环丙基-6-氟苯基)-1-(2-(三甲基硅基)乙氧基甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮的制备



将 3-(4-溴苯基)-5-(2-氟-6-环丙基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮（92 mg, 0.22 mmol）溶于干燥的二甲基甲酰胺（5 mL），冷却至 0℃。在氮气保护下加入氢化钠（26 mg，0.65 mmol），在 0℃搅拌 20 分钟。滴加 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯（111 mg，0.67 mmol），升至室温，搅拌 2 小时。将反应液倒入水中（50 mL），并用乙酸乙酯萃取三次（15 mL*3），合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤（50 mL*3），无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩至干。残余物经柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯：5/1）得到黄色固体 3-(4-溴苯基)-5-(2-环丙基-6-氟苯基)-1-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮（82 mg，0.15 mmol），产率 67%。

ESI-MS：m/z = 555.0 ([M+H]$^+$)。

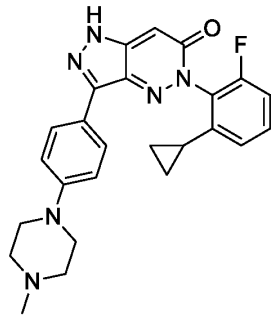
步骤 8：5-（2-环丙基-6-氟苯基）-3-（4-（4-甲基哌嗪-1-基）苯基）-1-（2-（三甲基硅烷基）乙氧基甲基）-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6（5H）-酮的制备



将 3-(4-溴苯基)-5-(2-环丙基-6-氟苯基)-1-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮（82 mg，0.15 mmol）、甲基哌嗪（74 mg，0.74 mmol）、$Pd_2(dba)_3$（13 mg，0.015 mmol）和 BINAP（23 mg, 0.037 mmol）混合于甲苯（7 mL）中，在氮气保护下加入叔戊醇钠的甲苯溶液（3.5M，0.21 mL），加热至 100℃搅拌过夜。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液（60 mL）中，并用乙酸乙酯萃取三次（20 mL*3），合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩至干。残余物经柱层析纯化（乙酸乙酯/三乙胺：100/3）得到红色固体 5-（2-环丙基-6-氟苯基）-3-（4-（4-甲基哌嗪-1-基）苯基）-1-（2-（三甲基硅烷基）乙氧基甲基）-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6（5H）-酮（36 mg，0.063 mmol），产率 42%。

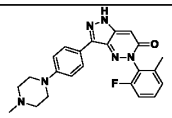
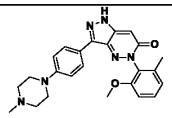
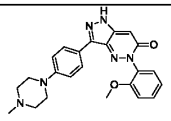
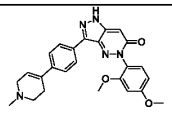
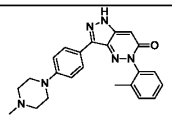
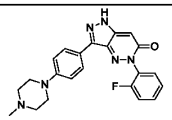
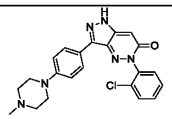
ESI-MS：m/z = 575.2 ($[M+H]^+$)。

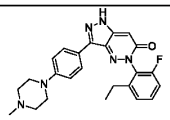
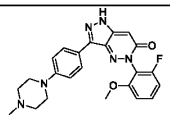
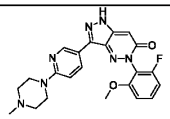
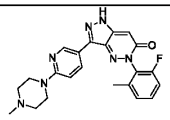
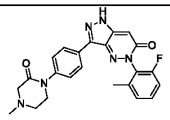
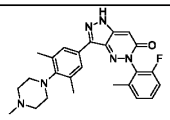
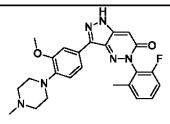
步骤 9：化合物 34 的制备

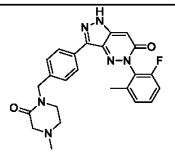
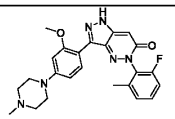
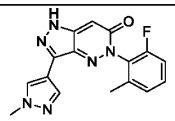
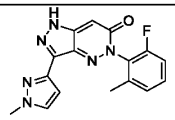
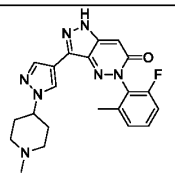
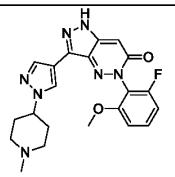
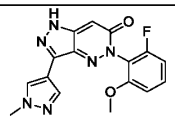
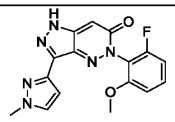


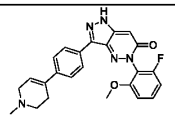
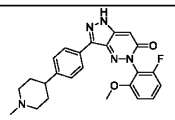
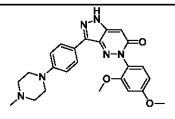
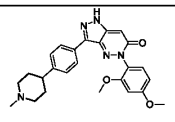
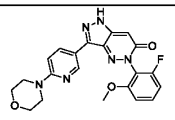
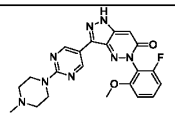
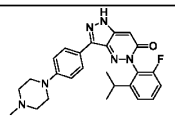
在 0℃下，向 5-（2-环丙基-6-氟苯基）-3-（4-（4-甲基哌嗪-1-基）苯基）-1-（2-（三甲基硅烷基）乙氧基甲基）-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6（5H）-酮（36 mg，0.063 mmol）的二氯甲烷（10 mL）溶液中加入三氟乙酸（2.5 mL），升至室温，搅拌 2 小时。反应液用饱和碳酸钠水溶液中和，用二氯甲烷萃取三次（30 mL*3），合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩至干。残余物溶于甲醇（5 mL），加入少量氨水，室温搅拌 1 小时，再浓缩至干。残余物薄层色谱（DCM/MeOH：10/1）纯化得到红色固体化合物 34（10 mg，0.022 mmol），产率 36%。

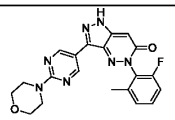
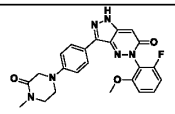
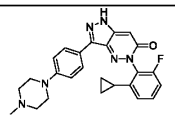
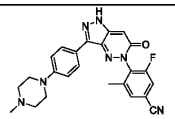
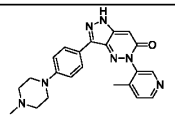
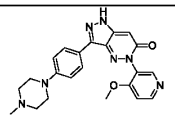
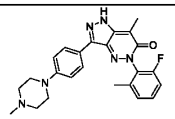
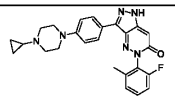
通过上述合成方案所述类似的方法，合成了实施例中的其他化合物，其表征数据在下表中列出。

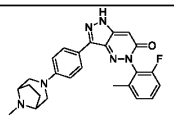
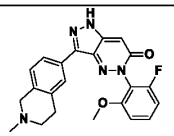
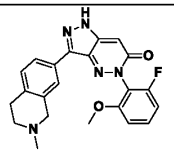
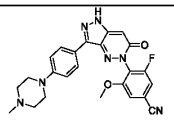
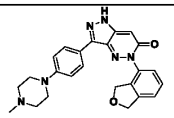
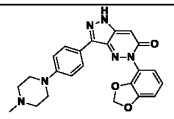
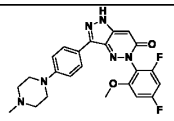
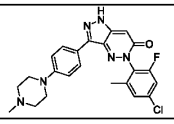
实施例	化合物编号	结构式	表征数据	合成方案
实施例 1	化合物 1		ESI-MS：m/z = 419.2 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.96-3.92 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。	1
实施例 2	化合物 2		ESI-MS：m/z = 431.2 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.71 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10-6.96 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.24-3.16 (m, 4H), 2.47-2.37 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。	2A
实施例 3	化合物 3		ESI-MS：m/z = 417.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.24-3.17 (m, 4H), 2.46-2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。	2A
实施例 4	化合物 4		ESI-MS：m/z = 444.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.27-6.22 (m 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)。	3A
实施例 5	化合物 5		ESI-MS：m/z = 401.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.23-3.18 (m, 4H), 2.46-2.40 (m, 4H), 2.07 (s, 3H)。	2A
实施例 6	化合物 6		ESI-MS：m/z = 405.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.69-7.55 (m, 2H), 750-7.38 (m, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.24-3.19 (m, 4H), 2.46-2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。	2A
实施例 7	化合物 7		ESI-MS：m/z = 421.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.03 (d, J	2A

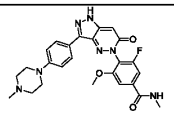
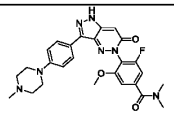
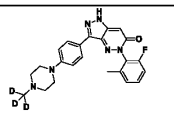
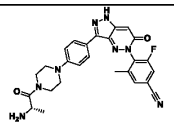
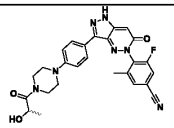
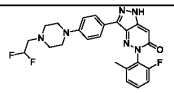
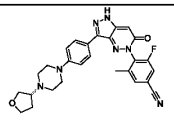
			= 9.0 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.23-3.18 (m, 4H), 2.46-2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。	
实施例 8	化合物 8		ESI-MS：m/z = 433.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.24-3.16 (m, 2 H), 2.45-2.35 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	2A
实施例 9	化合物 9		ESI-MS：m/z = 435.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77 (s, 1H), 9.75 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.24-3.17 (m, 4H), 2.46-2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。	2A
实施例 10	化合物 10		ESI-MS：m/z = 436.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.60-7.521 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 4H), 2.42-2.35 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。	2A
实施例 11	化合物 11		ESI-MS：m/z = 420.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.60-3.52 (m, 4H), 2.41-2.34 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例 12	化合物 12		ESI-MS：m/z = 433.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.60-3.52 (m, 4H), 2.41-2.34 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例 13	化合物 13		ESI-MS：m/z = 447.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.60-3.52 (m, 4H), 2.41-2.34 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	2A
实施例 14	化合物 14		ESI-MS：m/z = 449.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.02 (br, 4H), 2.47 (br, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	2A

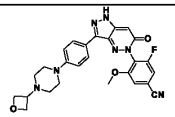
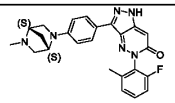
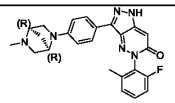
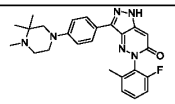
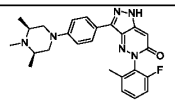
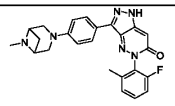
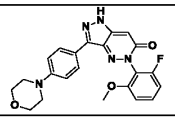
实施例15	化合物15		ESI-MS：m/z = 447.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.08 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.21 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.56 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例16	化合物16		ESI-MS：m/z = 449.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.61-6.56 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.25-3.20 (m, 4H), 2.46-2.41 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。	2A
实施例17	化合物17		ESI-MS：m/z = 325.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。	2A
实施例18	化合物18		ESI-MS：m/z = 325.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 6.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。	2A
实施例19	化合物19		ESI-MS：m/z = 408.2 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.31-4.22 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12-1.90 (m, 9H)。	2A
实施例20	化合物20		ESI-MS：m/z = 424.2 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08-1.90 (m, 6H)。	2A
实施例21	化合物21		ESI-MS：m/z = 341.2 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。	2A
实施例22	化合物22		ESI-MS：m/z = 341.2 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.14-7.02 (m, 2H), 6.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。	2A

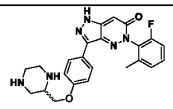
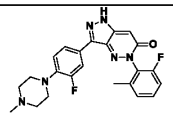
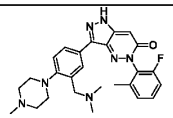
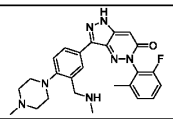
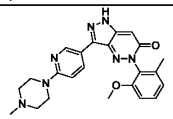
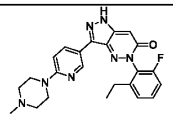
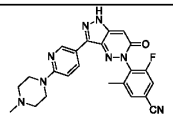
实施例23	化合物23		ESI-MS：m/z = 432.4 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (br, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.53 (m 3H), 7.15-7.03 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.34 (s, 3H)。	4
实施例24	化合物24		ESI-MS：m/z = 434.4 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.96 (br, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.92 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.86 (d, J =11.2 Hz, 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 1.77-1.60 (m, 4H)。	4
实施例25	化合物25		ESI-MS：m/z = 447.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.65 (s, 1H), 9.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.23-3.18 (m, 4H), 2.45-2.41 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。	3B
实施例26	化合物26		ESI-MS：m/z = 446.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 373 (s, 3H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 5H), 1.84-1.68 (m, 4H)。	3A
实施例27	化合物27		ESI-MS：m/z = 423.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72-3.66 (m, 4H), 3.54-3.50 (m, 4H)。	2A
实施例28	化合物28		ESI-MS：m/z = 437.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (br, 1H), 8.94 (s, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.82-3.76 (m, 7H), 3.38-3.32 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)。	2A
实施例29	化合物29		ESI-MS：m/z = 447.3 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.24-3.16 (m, 4H), 2.61 (sept, 1H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.21 (s, 3H),	2A

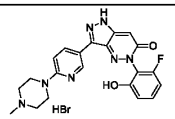
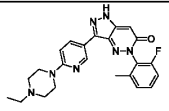
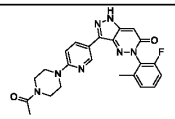
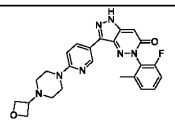
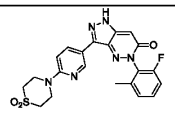
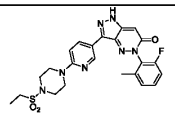
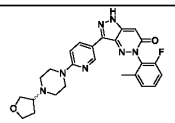
			1.15-1.11 (m, 6H)。	
实施例30	化合物32		ESI-MS：408.1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.77 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.66 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例31	化合物33		ESI-MS：m/z = 449.1 ($[M+H]^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (brs, 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.56 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15-7.02 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 2H), 3.32 (s, 3H)。	2B
实施例32	化合物34		ESI-MS：m/z = 445.2 ($[M+H]^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.26 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 3.24-3.18 (m, 4H), 2.45-2.39 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.61-1.52 (m, 1H), 0.82-0.62 (m, 4H)。	3A
实施例33	化合物42		ESI-MS：444.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H)， 7.89 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.23-3.20 (m, 4H), 2.45-2.41 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。	2A
实施例34	化合物47		ESI-MS：m/z = 402.2 ($[M+H]^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (brs, 1H), 8.59-8.55 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 4.2, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.32-3.21 (m, 4H), 2.58-2.42 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。	4
实施例35	化合物48		ESI-MS：m/z = 418.1 ($[M+H]^+$)。 ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.76 (brs, 1H), 8.68-8.48 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.29-3.08 (m, 4H), 2.48-2.31 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。	4
实施例36	化合物55		ESI-MS：433.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.43 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。	3A
实施例37	化合物58		ESI-MS：445.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 7.96 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 7.55 – 7.44 (m, 1H),, 7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.17 (br, 4H), 2.67 (br, 4H), 2.10 (s,	4

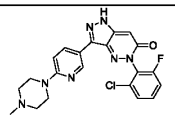
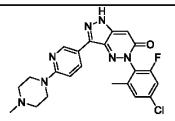
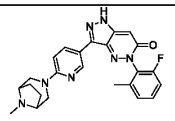
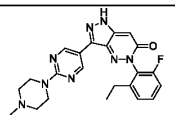
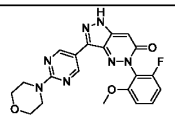
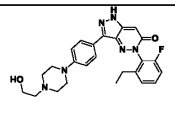
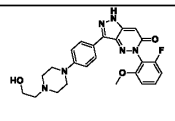
			3H), 1.65 (br, 1H), 0.56-0.30 (m, 4H)。	
实施例38	化合物61		ESI-MS：445.3[M+H]$^+$ ^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.06 – 2.84 (m, 2H), 2.33 (brs, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.79 – 1.52 (m, 2H)。	2A
实施例39	化合物72		ESI-MS：406.3 [M+H]$^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.01 (s, 1H), 8.05-7.75 (m, 2H), 7.63-7.45 (m, 1H), 7.22 – 6.99 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。	2A
实施例40	化合物73		ESI-MS：m/z = 406.2 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (brs, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 4H), 3.51-3.44 (m, 4H)。	2A
实施例41	化合物74		ESI-MS：m/z = 460.2 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (brs, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.39-3.30 (m, 4H), 3.02-2.78 (m, 4H), 2.55 (s, 3H)。	4
实施例42	化合物75		ESI-MS：m/z = 429.2 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.76 (brs, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.27-3.17 (m, 4H), 2.48-2.41 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)。	4
实施例43	化合物76		ESI-MS：m/z = 431.2 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (brs, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15-6.96 (m, 5H), 6.60 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 3.28-3.17 (m, 4H), 2.47-2.36 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)。	4
实施例44	化合物77		ESI-MS：453.2 [M+H]$^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.17 – 7.08 (m, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.25-3.19 (m, 4H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)。	2A
实施例45	化合物78		ESI-MS：453.1 [M+H]$^+$	2A

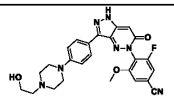
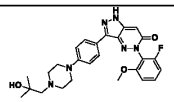
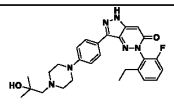
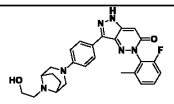
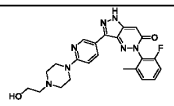
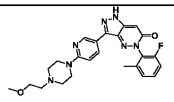
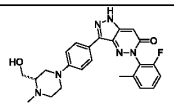
实施例 46	化合物 79		ESI-MS：492.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.23 – 3.18 (m, 4H), 2.85 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.46-2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。	4
实施例 47	化合物 80		ESI-MS：506.1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.24-3.17 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.46-2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。	4
实施例 48	化合物 81		ESI-MS：422.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 4H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例 49	化合物 82		ESI-MS：501.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02-8.00 (m, 1H), 8.00 – 7.95 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.73 – 6.71 (m, 1H), 3.83 – 3.78 (m, 1H), 3.70 – 3.54 (m, 4H), 3.28 – 3.15 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.10-1.09 (m, 3H)。	2B
实施例 50	化合物 83		ESI-MS：502.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.98 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 3H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.30-3.16 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。	2B
实施例 51	化合物 84		ESI-MS：469.1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.18 (tt, J = 55.6, 4.3 Hz, 1H), 3.26 – 3.20 (m, 4H), 2.78 (td, J = 15.6, 4.1 Hz, 2H), 2.69 – 2.62 (m, 4H), 2.10 (s, 3H)。	4
实施例 52	化合物 85		ESI-MS：500.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.83-3.75 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.21 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.60-2.42 (m, 4H), 2.17 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H)。	2B

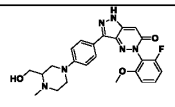
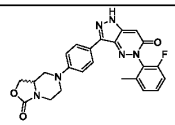
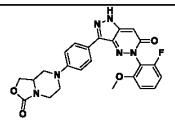
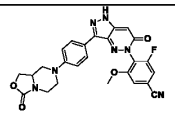
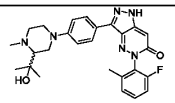
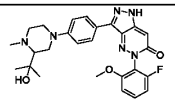
实施例 53	化合物 86		ESI-MS：502.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.04 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 4H), 2.41-2.37 (m, 4H)。	2A
实施例 54	化合物 87		ESI-MS：431.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.46 (br, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.21 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.52-2.50 (m, 1H), 2.27 (brs, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.81-1.75 (s, 1H)。	4
实施例 55	化合物 88		ESI-MS：431.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.72 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.46 (br, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.21 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.52-2.50 (m, 1H), 2.27 (brs, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.81-1.75 (s, 1H)。	4
实施例 56	化合物 89		ESI-MS：447.1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.53-7.44 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.20 (br, 2H), 2.99 (br, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.16 (br, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.01 (s, 6H)。	4
实施例 57	化合物 90		ESI-MS：447.1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58-7.42 (m, 1H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.66 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.48-2.42 (m, 2H), 2.29 – 2.14 (m, 5H), 2.10 (s, 3H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 6H)。	4
实施例 58	化合物 91		ESI-MS：431.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 (br, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.42 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H)。	4
实施例 59	化合物 92		ESI-MS：422.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s,1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.12	2A

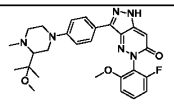
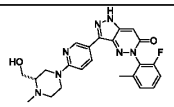
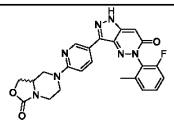
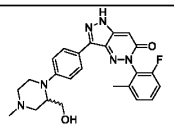
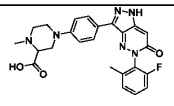
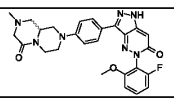
			(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.18 (t, J = 4.8 Hz, 4H)。	
实施例 60	化合物 93		ESI-MS：435.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.05 (s, 1H), 9.79 (br, 3H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.38-4.28 (m, 2H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.66-3.17 (m, 4H), 2.10 (s, 3H)。	4
实施例 61	化合物 94		ESI-MS：437.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (br, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 14.2, 2.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.10-3.04 (m, 4H), 2.48-2.43 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例 62	化合物 95		ESI-MS：476.4 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 7.35-7.19 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 3.59 (br, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.70 (br, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.12 (s, 3H)。	2A
实施例 63	化合物 96		ESI-MS：462.4 $[M+H]^+$	2A
实施例 64	化合物 97		ESI-MS：432.2 $[M+H]^+$ 1HNMR (DMSO-d6, 400MHz), δ 12.79 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 – 3.50 (m, 4H), 2.42 – 2.32 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。	2A
实施例 65	化合物 98		ESI-MS：434.2 $[M+H]^+$ ^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.59-3.52 (m, 4H), 2.47-2.34 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	2A
实施例 66	化合物 99		ESI-MS：445.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.99 (br, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.56 (s, 4H), 2.38 (s, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。	2A

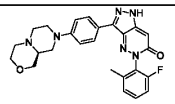
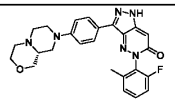
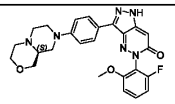
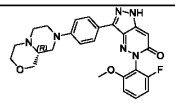
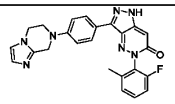
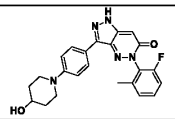
实施例 67	化合物 100		ESI-MS：422.1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (s,1H), 10.37 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.60-3.54 (m, 4H), 2.44-2.37 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)。	2A
实施例 68	化合物 101		ESI-MS：m/z = 434.2 ($[M+H]^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.96 (brs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55-7.42 (m, 1H), 7.35-7.22 (m, 2H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.65-3.46 (m, 4H), 2.46-2.38 (m, 4H), 2.38-2.26 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。	2B
实施例 69	化合物 102		ESI-MS：m/z = 448.2 ($[M+H]^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (brs, 1H), 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.59-3.49 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。	2B
实施例 70	化合物 103		ESI-MS：m/z = 462.2 ($[M+H]^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (brs, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.64-4.39 (m, 4H), 3.69-3.49 (m, 4H), 3.48-3.36 (m, 1H), 2.41-2.24 (m, 4H), 2.11 (s, 3H)。	2B
实施例 71	化合物 104		ESI-MS：m/z = 455.1 ($[M+H]^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (brs, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.55-7.44 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.20-3.99 (m, 4H), 3.19-3.05 (m, 4H), 2.10 (s, 3H)。	2B
实施例 72	化合物 105		ESI-MS：498.1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.29-3.22 (m, 4H), 3.08 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	2B
实施例 73	化合物 106		ESI-MS：476.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 9.2, 2.4Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.64 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.58-3.48 (m, 5H),	2A

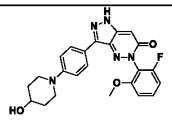
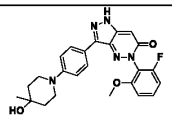
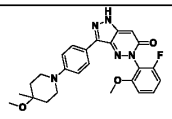
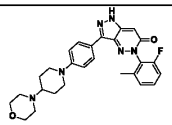
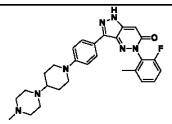
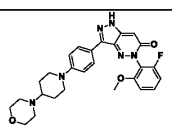
			2.94-2.87 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H)。	
实施例 74	化合物 107		ESI-MS：440.1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.62-3.52 (m, 4H), 2.48-2.38 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)。	2A
实施例 75	化合物 108		ESI-MS：454.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (br, 1H), 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.58-3.54 (m, 4H), 2.39-2.36 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	2A
实施例 76	化合物 109		ESI-MS：446.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 8.81 (s, 1H) 8.12-8.10 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.86 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.99 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.94-1.92 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H)。	2A
实施例 77	化合物 110		ESI-MS：435.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6,) δ 13.03 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.79 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.35 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	2A
实施例 78	化合物 111		ESI-MS：m/z = 424.1 ($[M+H]^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.00 (brs, 1H), 8.97 (s, 2H), 7.56 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.80-3.74 (m, 7H), 3.70-3.61 (m, 4H)。	2B
实施例 79	化合物 112		ESI-MS：463.4 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.53 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22-3.19 (m, 4H), 2.56-2.52 (m, 4H), 2.45-2.37 (m, 4H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	2A
实施例 80	化合物 113		ESI-MS：465.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.17 – 6.98 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 4.41 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24-3.17 (m, 4H), 2.60 – 2.52 (m, 4H), 2.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H)。	2A

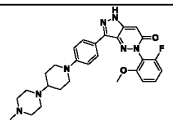
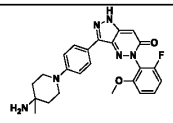
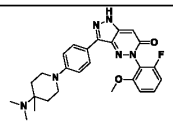
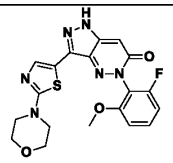
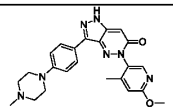
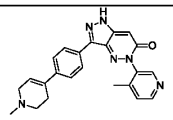
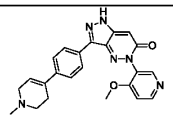
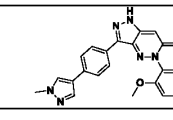
实施例 81	化合物 114		ESI-MS：490.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.78 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.26-3.12 (m, 6H), 2.60-2.52 (m, 4H), 2.47-2.40 (m, 2H)。	2B
实施例 82	化合物 115		ESI-MS：493.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 2.78 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 – 6.96 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.27 – 3.12 (m, 4H), 2.72 – 2.59 (m, 4H), 2.23 (s, 2H), 1.10 (s, 6H).	2A
实施例 83	化合物 116		ESI-MS：494.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H)，6.67 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.24-3.18 (m, 4H), 2.68-2.60 (m, 4H), 2.45-2.37 (m, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.10 (s, 6H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	2A
实施例 84	化合物 117		ESI-MS：475.1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.36 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.50 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.45 – 3.33 (m, 4H), 2.88 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H)。	2A
实施例 85	化合物 118		ESI-MS：450.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.66 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H)。	2A
实施例 86	化合物 119		ESI-MS：464.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.58-3.51 (m, 4H), 3.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.52-2.45 (m, 6H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例 87	化合物 120		ESI-MS：449.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.60-4.54 (m, 2H), 3.75 (d, J = 11.6 Hz,	4

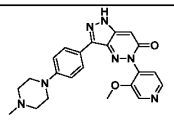
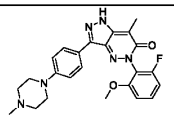
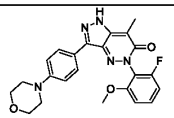
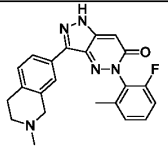
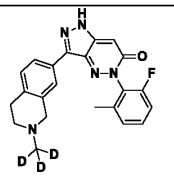
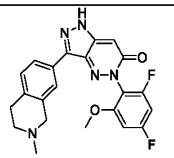
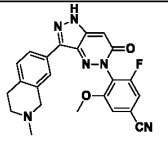
			1H), 3.69 – 3.57 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 1H), 2.89 – 2.73 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.30 – 2.19 (m, 4H), 2.14 – 2.06 (m, 4H)。	
实施例 88	化合物 121		ESI-MS：465.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (br, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.14 – 6.99 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.69 – 3.56 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 1H), 2.88 – 2.74 (m, 2H), 2.58 (dd, J = 12.0, 10.2 Hz, 1H), 2.28 – 2.20 (m, 4H), 2.15 – 2.06 (m, 1H)。	2A
实施例 89	化合物 122		ESI-MS：461.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.41 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 3H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 13.3, 3.2 Hz, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.85 – 2.62 (m, 2H), 2.10 (s, 3H)。	4
实施例 90	化合物 123		ESI-MS：477.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.66 – 7.47 (m, 1H), 7.15-7.01 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 4.03 – 3.89 (m, 3H), 3.84-3.75 (m, 4H), 3.62 (dd, J = 13.1, 2.6 Hz, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.82 – 2.65 (m, 2H)。	2A
实施例 91	化合物 124		ESI-MS：502.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.78 (dd, J = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.41 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 13.1, 2.7 Hz, 1H), 3.12 (td, J = 12.7, 3.6 Hz, 1H), 2.82-2.65 (m, 2H)。	2B
实施例 92	化合物 125		ESI-MS：477.1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 2.98-2.81 (m, 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)。	2A
实施例 93	化合物 126		ESI-MS：493.3$[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.65-7.50 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.29 (s, 1H),	2A

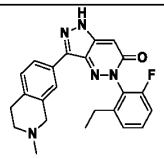
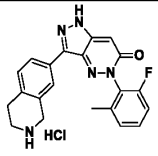
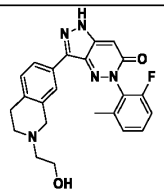
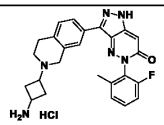
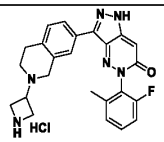
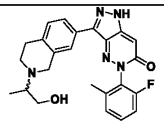
			3.78 (s, 3H), 3.61 (dd, J = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 3.01 – 2.77 (m, 3H), 2.63-5.52 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 1.13 (s, 3H) , 1.11 (s, 3H)。	
实施例 94	化合物 127		ESI-MS：507.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.95-2.80 (m, 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.44 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)。	2A
实施例 95	化合物 128		ESI-MS：450.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (br, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 6.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.60 (br, 1H), 4.29 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 3.02 – 2.94 (m, 1H), 2.81 – 2.69 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07 – 1.92 (m, 1H)。	2A
实施例 96	化合物 129		ESI-MS：436.1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.58 (dd, J = 13.0, 2.8 Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 3.92 – 3.79 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.96 – 2.79 (m, 2H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例 97	化合物 130		ESI-MS：449.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.92 (s, 1H;NH), 8.02-7.90 (m, 2H), 7.55 – 7.43 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 2H), 7.03-6.94 m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.84-2.77(m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (d, J = 3.5 Hz, 3H), 2.06 – 1.93 (m, 3H)。	4
实施例 98	化合物 131		ESI-MS：463.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 10.58 (br, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.36-3.20 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例 99	化合物 132		ESI-MS：504.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H),	2A

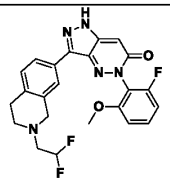
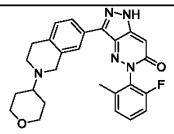
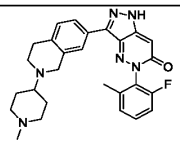
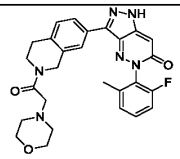
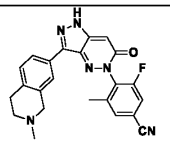
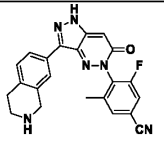
			7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.14-7.04 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 4.44-4.36 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 5H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.07 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.71-2.56 (m, 2H), 2.26 (dd, J = 11.8, 8.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H)。	
实施例 100	化合物 133		ESI-MS：461.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.79-3.69 (m, 3H), 3.60 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.15 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.67 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.36-2.16 (m, 4H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例 101	化合物 134		ESI-MS：461.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.79-3.69 (m, 3H), 3.60 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.15 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.67 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.36-2.16 (m, 4H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例 102	化合物 135		ESI-MS：477.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 3.78-3.69 (m, 6H), 3.60 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.15 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.67 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.36-2.16 (m, 4H)。	2A
实施例 103	化合物 136		ESI-MS：477.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 3.78-3.69 (m, 6H), 3.60 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.15 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.67 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.36-2.16 (m, 4H)。	2A
实施例 104	化合物 137		ESI-MS：442.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.10 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.09 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H)。	4
实施例 105	化合物 138		ESI-MS：420.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 1H),	4

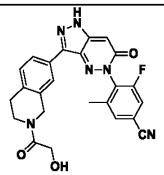
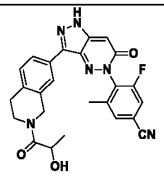
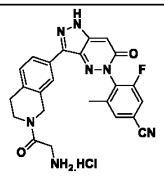
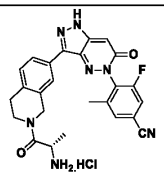
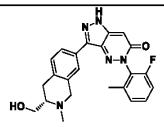
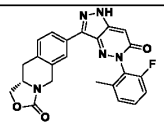
			7.33-7.27 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.67 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.59 (m, 3H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H)。	
实施例 106	化合物 139		ESI-MS：436.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.13-7.01 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 4.68 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68-3.60 (m, 3H), 2.97-2.90 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.48-1.36 (m,2H)。	2A
实施例 107	化合物 140		ESI-MS：450.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77 (br, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59-7.52 (m,1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 3H) , 6.61 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.44-3.30 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 4H), 1.13 (s, 3H)。	2A
实施例 108	化合物 141		ESI-MS：464.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.12-3.04 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.12 (s, 3H)。	2A
实施例 109	化合物 142		ESI-MS：489.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.88 – 3.77 (m, 2H), 3.60 – 3.51 (m, 4H), 2.79 – 2.69 (m, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 4H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 2H)。	4
实施例 110	化合物 143		ESI-MS：502.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.82 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.79 – 2.69 (m, 2H), 2.52-2.43 (m, 2H), 2.40-2.21 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.51 – 1.38 (m, 2H)。	4
实施例 111	化合物 144		ESI-MS：505.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 3.85-3.77 (m, 5H), 3.57-3.53 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 4H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 2H)。	2A

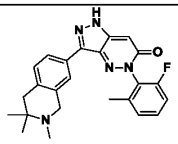
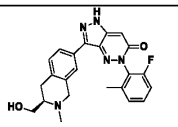
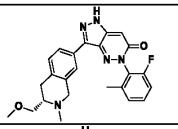
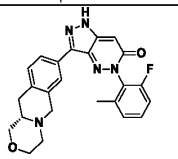
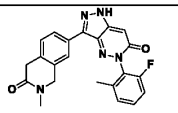
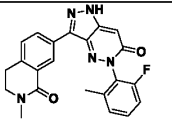
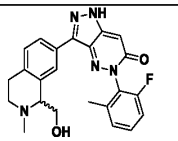
实施例112	化合物145		ESI-MS：518.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 3.85-3.77 (m, 5H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 2H)。	2A
实施例113	化合物146		ESI-MS：449.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.23-3.15 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.24 (s, 3H)。	4
实施例114	化合物147		ESI-MS：477.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.14-7.02 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 3.90-3.60 (m, 5H), 2.97 (br, 2H), 2.61 (br, 6H), 1.83 (br, 4H), 1.26 (br, 3H)。	4
实施例115	化合物148		ESI-MS：m/z = 429.1 ($[M+H]^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (brs, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 4H), 3.51-3.44 (m, 4H)。	2A
实施例116	化合物149		ESI-MS：m/z = 432.2 ($[M+H]^+$)。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.8, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.26-3.12 (m, 4H), 2.54-2.48 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。	4
实施例117	化合物150		ESI-MS：399.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6,) δ 13.07 (s, 1H), 8.66 – 8.54 (m, 2H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。	4
实施例118	化合物151		ESI-MS：415$[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.01 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.58 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H)。	4
实施例119	化合物152		ESI-MS：400.1$[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.99 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (s,	4

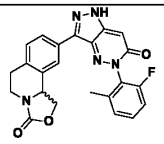
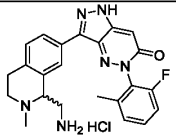
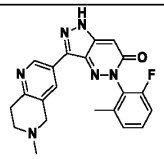
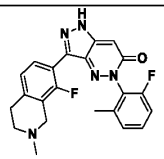
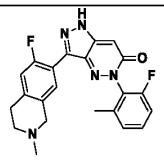
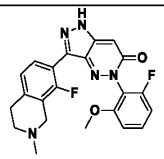
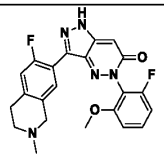
			1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。	
实施例 120	化合物 153		ESI-MS：m/z = 418.2 ([M+H]$^+$)。 ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (brs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 4H), 2.48-2.38 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)。	4
实施例 121	化合物 154		ESI-MS：449.2 [M+H]$^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.22-3.18 (m, 4H), 2.46-2.42 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。	3A
实施例 122	化合物 155		ESI-MS：436.2 [M+H]$^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.76-3.70 (m, 4H), 3.20-3.14 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)。	3A
实施例 123	化合物 156		ESI-MS：390.3 [M+H]$^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.11 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 3.91 (br, 2H), 2.97 (br, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例 124	化合物 157		ESI-MS：393.2 [M+H]$^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.52 (br, 2H), 2.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例 125	化合物 158		ESI-MS：424.2 [M+H]$^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.05 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.84 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)。	2A
实施例 126	化合物 159		ESI-MS：431.1 [M+H]$^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.07 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)。	2B

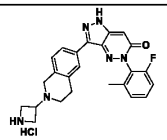
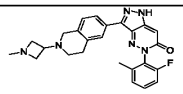
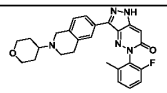
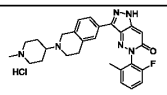
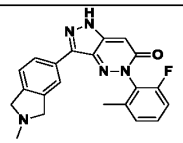
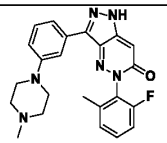
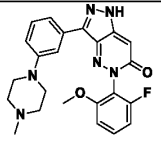
实施例 127	化合物 160		ESI-MS：404.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.05 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	2A
实施例 128	化合物 161		ESI-MS：376.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.19 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.00 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.33 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.41-3.33 (m, 2H), 3.03 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例 129	化合物 162		ESI-MS：420.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.44 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.58 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例 131	化合物 163		ESI-MS：445.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.22 (s, 1H), 11.70 (br, 1H), 8.41 (br, 3H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.66-4.54 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.77 – 3.58 (m, 2H), 3.33 – 3.16 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 4H), 2.11-2.09 (m, 3H)。	2A
实施例 132	化合物 164		ESI-MS：431.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.21 (s, 1H), 12.80 (br, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.84-4.08 (m, 8H), 3.32-3.04 (m, 3H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例 133	化合物 165		ESI-MS：434.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.90-2.60 (m, 5H), 2.10 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	2A

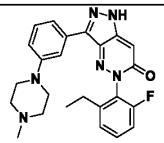
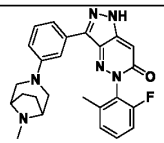
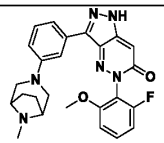
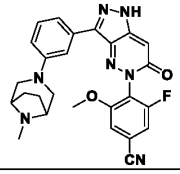
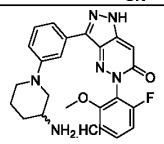
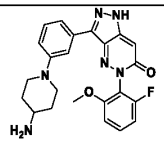
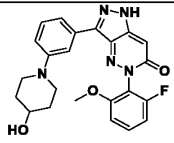
实施例 134	化合物 166		ESI-MS：456.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.01 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.22 (tt, J = 55.7, 4.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.91 (td, J = 15.6, 4.3 Hz, 2H), 2.84 (s, 4H)。	2A
实施例 135	化合物 167		ESI-MS：460.4 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.06 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.91 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.76 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H)	2A
实施例 136	化合物 168		ESI-MS：473.4 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.12 (br, 1H), 7.86 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.87 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.82-2.72 (m, 4H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.10 (s, 1H), 2.04-1.94 (m. 2H), 1.79 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H)。	2A
实施例 137	化合物 169		ESI-MS：503.4 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.12 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 3H), 6.77 (s, 0.4H), 6.76 (s, 0.6H), 4.81 (s, 0.8H), 4.63 (s, 1.2H), 3.79-3.74 (m, 1.2H), 3.67 (t, J = 4.0 Hz, 0.8H), 3.58-3.54 (m, 2.4H), 3.40-3.36 (m, 1.6H), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.92 (t, J = 3.6 Hz, 1.2H), 2.80 (t, J = 3.6 Hz, 0.8H), 2.4 (s, 2.4H), 2.34 (s, 1.6H), 2.11 (s, 3H)。	2A
实施例 138	化合物 170		ESI-MS：415.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.12 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H)，7.90 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.85 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。	2A
实施例 139	化合物 171		ESI-MS：401.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H)。	2A

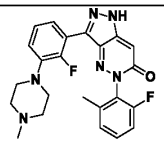
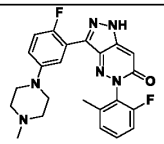
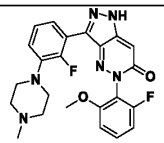
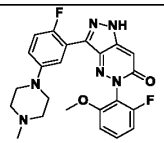
实施例 140	化合物 172		ESI-MS：459.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.15 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.68-4.55 (m, 3H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.74-3.66 (m, 0.8H), 3.62-3.58 (m, 1.2H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.18 (s,3H)。	2B
实施例 141	化合物 173		ESI-MS：473.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.14 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.88-4.58 (m, 3H), 4.56-4.46 (m, 1H), 3.82-3.61 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.23-1.16 (m, 3H)。	2B
实施例 142	化合物 174		ESI-MS：458.3 $[M+H-HCl]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.19 (br, 1H), 8.10 (br, 3H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.96-7.91 (m, 3H), 7.36-7.31 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.74 (t, J = 6.0 Hz, 0.9H), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 1.1H), 2.94 (t, J = 6.0 Hz, 1.1H), 2.84 (t, J = 6.0 Hz, 0.9H), 2.18 (s, 3H)。	2B
实施例 143	化合物 175		ESI-MS：472.3 $[M+H-HCl]^+$ ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.22 (br, 1H), 8.19 (br, 3H), 8.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 3H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 4.89-4.38 (m, 3H), 3.92-3.76 (m, 1H), 3.74-3.58 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.38-1.30 (m, 3H)。	2B
实施例 144	化合物 176		ESI-MS：420.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.07 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (td, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.64 (br, 1H), 3.83 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.66 – 3.54 (m, 2H), 3.48 – 3.38 (m, 1H), 2.88 – 2.69 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例 145	化合物 177		ESI-MS：432.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.09 (br, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 4.67 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 4.08 – 3.92 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 15.9, 10.9 Hz, 1H), 2.12-2.10 (m, 3H)。	2A

实施例 146	化合物 178		ESI-MS：418.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.07 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.67 (br, 2H), 2.67 (br, 2H), 2.27 (br, 3H), 1.02 (s, 6H)。	2A
实施例 147	化合物 179		ESI-MS：420.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.03 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.60 – 4.52 (m, 1H), 3.78 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.64 – 3.48 (m, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 2.85 – 2.67 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例 148	化合物 180		ESI-MS：434.2 $[M+H]^+$	2A
实施例 149	化合物 181		ESI-MS：432.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.03 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.88-3.77 (m, 3H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.85 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 3H)。	2A
实施例 150	化合物 182		ESI-MS：404.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.12 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H),7.53-7.46 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	2A
实施例 151	化合物 183		ESI-MS：404.2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.15 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.56 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.07 – 2.98 (m, 5H), 2.12 (s, 3H)。	2A
实施例 152	化合物 184		ESI-MS：420.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 7.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.47 (br, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 3.58 – 3.46 (m, 2H), 3.10 – 3.00 (m, 1H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.74 – 2.64 (m, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.11 – 2.09 (m, 3H)。	2A

实施例153	化合物185		ESI-MS：432.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 5.20 – 5.06 (m, 1H), 4.85 (td, J = 8.5, 3.4 Hz, 1H), 4.20 – 4.16 (m, 1H), 3.89 – 3.71 (m, 1H), 3.31 – 3.21 (m, 1H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 1H), 2.12 – 2.08 (m, 3H)。	2A
实施例154	化合物186		ESI-MS：419.2 $[M+H\text{-}HCl]^+$ ^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d_6) δ 13.29 (s, 1H), 11.76 (br, 1H), 8.58 (br, 3H), 8.15-7.95 (m, 2H), 7.53-7.38 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.90-3.60 (m, 3H), 3.30-3.00 (m, 4H), 3.00-2.70 (m, 3H), 2.13-2.08 (m, 3H)。	2A
实施例155	化合物187		ESI-MS：391.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d_6) δ 13.22 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.93 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	2A
实施例156	化合物188		ESI-MS：408.1$[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.20 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。	2A
实施例157	化合物189		ESI-MS：408.1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.24 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.18 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.00 – 2.80 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。	2A
实施例158	化合物190		ESI-MS：424.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.15 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 7.04 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.38 (s,3H)。	2A
实施例159	化合物191		ESI-MS：410.1$[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.14 (s, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.85 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H)。	2A

实施例160	化合物193		ESI-MS：431.3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.22 (s, 1H), 12.92 (br, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 4.76 – 3.98 (m, 8H), 3.17 (br, 3H), 2.11 (s, 3H)。	2A
实施例161	化合物194		ESI-MS：445.3$[M+H]^+$ ^1H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ 13.06 (br, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.46 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.02 – 2.97 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 4H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例162	化合物195		ESI-MS：460.3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.83 – 7.80 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.91 (dd, J = 11.2, 2.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.85-2.71 (m 4H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 2H)。	2A
实施例163	化合物196		ESI-MS：473.3$[M+H]^+$ ^1H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ 13.08 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.92-7.79 (m, 2H), 7.55-7.44 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.73 (br, 2H), 3.46 – 3.34 (m, 4H), 2.89 – 2.76 (m, 4H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.85-1.62 (m, 2H)。	2A
实施例164	化合物197		ESI-MS：376.1 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.08 (s, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。	2A
实施例165	化合物198		ESI-MS：419.3 $[M+H]^+$ ^1H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 3H), 7.04 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz,1H), 6.74 (s, 1H), 3.16-3.14 (m, 4H), 2.44-2.42 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。	2A
实施例166	化合物199		ESI-MS：435.2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.66-7.63 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.44 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.21 (s, 3H)。	2A

实施例 167	化合物 200		ESI-MS：433.4 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.05 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.04 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.16-3.11 (m, 4H), 2.47-2.36 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	2A
实施例 168	化合物 201		ESI-MS：445.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ 13.06 (br, 1H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.32-7.26 (m, 3H), 6.91 (dd, J =8.4,2.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.38 – 3.34 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.85 (d, J = 10.5 Hz，2H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.97 – 1.92 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H)。	2A
实施例 169	化合物 202		ESI-MS：461.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.00 (s, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.65-1.63 (m, 2H)。	2A
实施例 170	化合物 203		ESI-MS：486.2 $[M+H]^+$	2B
实施例 171	化合物 204		ESI-MS：435.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.15 (s, 1H), 8.26 (s, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.64 – 7.51 (m, 2H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 – 7.03 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.43 – 3.27 (m, 2H), 3.12 – 3.02 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.70 – 1.54 (m, 2H)。	2A
实施例 172	化合物 205		ESI-MS：435.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68-7.65 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72-3.65 (m, 2H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 2H)。	2A
实施例 173	化合物 206		ESI-MS：436.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.99 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.66 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H),	2A

			1.78-1.74 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H)。	
实施例 174	化合物 207		ESI-MS：437.2 [M+H]$^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.22 (br, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.31 – 7.14 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 3.05-3.00 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。	2A
实施例 175	化合物 208		ESI-MS：437.2 [M+H]$^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.17 (br, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.19 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.10-3.06 (m, 4H), 2.42-2.39 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。	2A
实施例 176	化合物 209		ESI-MS：453.2 [M+H]$^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.13 (br, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.05-3.00 (m, 4H), 2.50-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)。	2A
实施例 177	化合物 210		ESI-MS：453.2 [M+H]$^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.13 (br, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.19 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.13 – 7.00 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.10-3.04 (m, 4H), 2.43-2.38 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)。	2A

生物活性检测方法及结果：

1. HPK1 激酶活性抑制测试

HPK1 激酶活性表现为自身磷酸化活性和磷酸化下游底物，在自磷酸化过程中不需要额外的底物，消耗 ATP 产生 ADP，利用 ADP-Glo 试剂和发光的方法检测产物的量用以反映激酶的活性。

测试物：本申请的实施例所制备的化合物。

制备化合物储液：将待测化合物溶解于 100% DMSO 制成 10 mM 储液；

制备 4×激酶反应缓冲液：

名称	储液浓度	体积	终浓度
Tris	1 M (25X)	240μL	40 mM
$MgCl_2$	1 M (50X)	120μL	20 mM
BSA	7.5%(75X)	80μL	0.1%
DTT	1M(500X)	3μL	0.5 mM
ddH_2O		5557μL	

制备 2×HPK1 激酶溶液：

名称	储液浓度	体积	2×终浓度	终浓度
HPK1	4878 nM	1μL	10 nM	5 nM

1X 激酶反应缓冲液		487μL		

制备 4×ATP 混合物：

名称	ATP Km	储液浓度	体积	4×终浓度	终浓度
ATP	1.669μM	1 mM (125×)	3μL	8μM	2μM
4×激酶反应缓冲液			372μL		

测试步骤：

用 100% DMSO 将待测化合物储液稀释 5 倍，在 96 孔稀释板中进行 4 倍等比稀释，取 1μL 的化合物加入 49μL 的激酶反应缓冲液中，在微孔板振荡器上震荡 20 分钟。转移 2μL 的 2×HPK1 激酶溶液到 384 反应板中，加入 1μL 的待测化合物（步骤（1）中准备）到 384 反应板中（Greiner, 784075），离心 1 分钟（1000 rpm/min），25℃孵育 10 分钟。转移 1μL 4×ATP 混合物到 384 反应板中，离心 1 分钟（1000 rpm/min），25℃孵育 60 分钟。在反应体系中，DMSO 终浓度均为 0.5%。转移 4μL ADP-Glo 到 384 反应板中离心 1 分钟（1000 rpm/min），25℃孵育 40 分钟。转移 8μL Detection 溶液到 384 反应板中离心 1 分钟（1000 rpm/min），25℃孵育 40 分钟。使用 Biotek 多功能读板机读取荧光信号，利用四系数非线性拟合公式得到化合物的 IC50（半数抑制浓度）。

如实施例中所示的化合物显示 IC50 值在以下范围内：+++ = IC50 ≤ 50 nM，++ = 50 nM < IC50 ≤ 500 nM，+ = 500 nM < IC50 < 2000 nM。

表 1 化合物对 HPK1 激酶活性的抑制作用

化合物	IC50	化合物	IC50
化合物 1	+++	化合物 123	+++
化合物 2	++	化合物 124	+++
化合物 3	+++	化合物 125	+++
化合物 4	+++	化合物 126	+++
化合物 5	++	化合物 127	+++
化合物 6	+++	化合物 128	+++
化合物 7	++	化合物 129	+++
化合物 8	+++	化合物 130	+++
化合物 9	+++	化合物 131	++
化合物 10	+++	化合物 132	+++
化合物 11	++	化合物 133	+++
化合物 12	+	化合物 134	+++
化合物 13	++	化合物 135	+++
化合物 14	++	化合物 136	+++
化合物 15	+	化合物 137	+++
化合物 16	+	化合物 138	+++
化合物 17	+	化合物 139	+++

化合物 19	+	化合物 140	+++
化合物 20	++	化合物 141	+++
化合物 21	++	化合物 142	+++
化合物 23	+++	化合物 143	+++
化合物 24	+++	化合物 144	+++
化合物 25	++	化合物 145	+++
化合物 26	+	化合物 146	+++
化合物 27	+++	化合物 147	+++
化合物 28	+++	化合物 148	+++
化合物 29	+++	化合物 149	+
化合物 32	++	化合物 150	+
化合物 33	+++	化合物 151	++
化合物 34	+++	化合物 152	++
化合物 42	+++	化合物 153	++
化合物 47	+	化合物 154	++
化合物 48	++	化合物 155	++
化合物 55	++	化合物 156	+++
化合物 58	++	化合物 157	+++
化合物 61	+++	化合物 158	++
化合物 72	++	化合物 159	+++
化合物 73	+++	化合物 160	+++
化合物 74	+++	化合物 161	+++
化合物 75	+	化合物 162	+++
化合物 76	+++	化合物 163	++
化合物 77	+++	化合物 164	++
化合物 78	++	化合物 165	++
化合物 79	+++	化合物 166	++
化合物 80	+++	化合物 167	++
化合物 81	+++	化合物 168	++
化合物 82	+++	化合物 169	++
化合物 83	+++	化合物 170	+++
化合物 84	++	化合物 171	++
化合物 85	+++	化合物 172	++
化合物 86	+++	化合物 173	++
化合物 87	+++	化合物 174	++
化合物 88	++	化合物 175	++
化合物 89	+++	化合物 176	+++

化合物 90	+++	化合物 177	+++
化合物 91	+++	化合物 178	++
化合物 92	+++	化合物 179	++
化合物 93	+++	化合物 180	+++
化合物 94	+++	化合物 181	++
化合物 95	++	化合物 182	++
化合物 96	++	化合物 183	+
化合物 97	++	化合物 184	++
化合物 98	+++	化合物 185	+
化合物 99	++	化合物 186	+
化合物 100	++	化合物 187	++
化合物 101	+++	化合物 188	++
化合物 102	++	化合物 189	++
化合物 103	+++	化合物 190	++
化合物 104	++	化合物 191	++
化合物 105	+++	化合物 193	+++
化合物 106	+++	化合物 194	+++
化合物 107	+++	化合物 195	++
化合物 108	++	化合物 196	++
化合物 109	+++	化合物 197	+++
化合物 110	++	化合物 198	+++
化合物 111	+++	化合物 199	+++
化合物 112	+++	化合物 200	+++
化合物 113	+++	化合物 201	+++
化合物 114	+++	化合物 202	+++
化合物 115	+++	化合物 203	+++
化合物 116	+++	化合物 204	+++
化合物 117	+++	化合物 205	+++
化合物 118	+++	化合物 206	++
化合物 119	+++	化合物 207	+
化合物 120	+++	化合物 208	+++
化合物 121	+++	化合物 209	++
化合物 122	+++	化合物 210	+++

表 1 的数据表明，本申请的实施例的化合物对 HPK1 激酶活性具有抑制作用。

2. ELISA 检测 Jurkat 细胞分泌 IL-2

测试步骤：

用不同浓度的测试化合物与人 Jurkat-E6-1 细胞在 37℃和 5%CO_2 的加湿培养箱中温育 30 分钟。将细胞转移到预先包被有抗人 CD3 抗体的细胞培养板上，然后加入可溶性抗人 CD28 抗体，在 37℃和 5%CO_2 的加湿培养箱中刺激细胞 24 小时。离心收集细胞培养液，将细胞培养样液转移至预先包被抗人 IL-2 抗体的 96 孔透明酶标板中（Thermo），在室温温育 2 小时，并轻轻振荡，用洗涤缓冲液洗涤酶标板 4 次，然后遵循 ELISA MAX Deluxe Set Human IL-2（BioLegend）试剂盒操作流程，使用酶标仪（Molecular Device, i3X）读取 OD 值。通过酶标仪应用软件选取最佳标准曲线，根据标准品的 OD 值计算出相应浓度。结果以化合物处理/DMSO 处理的细胞分泌 IL-2 量的百分率表示。

表 2 化合物对人 Jurkat 细胞分泌 IL-2 的作用

化合物	经化合物处理与经 DMSO 处理的细胞的 IL-2 分泌量的比值	测试化合物浓度（μM）
化合物 1	277%	1.0
化合物 2	238%	3.0
化合物 3	211%	1.0
化合物 5	162%	1.0
化合物 6	185%	1.0
化合物 7	314%	1.0
化合物 8	306%	0.33
化合物 9	188%	3.0
化合物 11	296%	1.0
化合物 13	315%	3.0
化合物 14	255%	3.0
化合物 16	156%	1.0
化合物 20	329%	1.0
化合物 21	258%	3.0
化合物 23	379%	0.33
化合物 25	187%	1.0
化合物 27	302%	0.33
化合物 28	302%	1.0
化合物 29	291%	1.0
化合物 33	631%	1.0
化合物 34	284%	1.0
化合物 42	365%	3.0
化合物 58	233%	3.0
化合物 61	635%	3.0
化合物 73	926%	3.0
化合物 74	411%	3.0
化合物 76	561%	3.0
化合物 77	233%	1.0
化合物 79	361%	3.0
化合物 80	191%	3.0
化合物 81	679%	3.0
化合物 82	195%	3.0

化合物 83	252%	3.0
化合物 85	239%	3.0
化合物 86	334%	3.0
化合物 87	584%	3.0
化合物 88	550%	3.0
化合物 89	689%	3.0
化合物 90	667%	3.0
化合物 92	1101%	3.0
化合物 93	210%	3.0
化合物 94	414%	3.0
化合物 98	850%	3.0
化合物 99	237%	3.0
化合物 100	284%	3.0
化合物 103	716%	3.0
化合物 105	623%	3.0
化合物 106	833%	3.0
化合物 107	599%	3.0
化合物 108	312%	3.0
化合物 109	491%	3.0
化合物 111	522%	3.0
化合物 112	703%	3.0
化合物 113	368%	3.0
化合物 114	309%	3.0
化合物 115	542%	3.0
化合物 116	193%	1.0
化合物 117	566%	3.0
化合物 118	550%	3.0
化合物 119	531%	3.0
化合物 120	482%	3.0
化合物 121	459%	3.0
化合物 122	1008%	3.0
化合物 123	1117%	3.0
化合物 124	570%	3.0
化合物 125	216%	3.0
化合物 126	428%	3.0
化合物 127	758%	3.0
化合物 128	472%	3.0
化合物 129	807%	3.0
化合物 130	454%	3.0
化合物 133	800%	3.0
化合物 134	527%	3.0
化合物 135	964%	3.0
化合物 136	702%	3.0

化合物 137	291%	3.0
化合物 138	873%	3.0
化合物 139	315%	3.0
化合物 140	436%	3.0
化合物 141	390%	3.0
化合物 142	708%	3.0
化合物 143	786%	3.0
化合物 144	716%	3.0
化合物 145	776%	3.0
化合物 146	537%	3.0
化合物 147	616%	3.0
化合物 148	531%	1.0
化合物 151	230%	3.0
化合物 154	382%	1.0
化合物 155	435%	3.0
化合物 156	849%	3.0
化合物 157	935%	3.0
化合物 159	454%	3.0
化合物 160	354%	3.0
化合物 161	393%	3.0
化合物 162	586%	3.0
化合物 163	117%	3.0
化合物 164	159%	3.0
化合物 165	181%	1.0
化合物 170	279%	1.0
化合物 171	220%	3.0
化合物 177	481%	3.0
化合物 193	169%	3.0
化合物 198	280%	3.0
化合物 199	328%	1.0
化合物 200	286%	3.0
化合物 202	539%	1.0
化合物 204	260%	3.0
化合物 210	298%	1.0

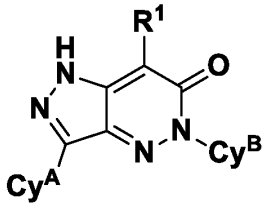
表 2 的数据表明，以经过 DMSO 处理的 Jurkat 细胞作为空白对照组，与之相比，本申请的实施例的化合物对 Jurkat 细胞分泌细胞因子 IL-2 具有明显的促进作用。

除非特别限定，本申请的所用术语均为本领域技术人员通常理解的含义。

本申请所描述的实施方式仅出于示例性目的，并非用以限制本申请的保护范围，本领域技术人员可在本申请的范围内作出各种其他替换、改变和改进，因而，本申请不限于上述实施方式，而仅由权利要求限定。

权利要求

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



(I)

其中，R^1选自：

1) 氢、卤族原子、氰基、-C(=O)NR^aR^b、-OR^a和-NR^aR^b；

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

R^a和 R^b各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

R^{11}选自氟、氯、氰基、C_{1-3}烷基和羟基；

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

R^{12}选自：

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

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

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

R^{a2}、R^{b2}和 R^{e2}各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

或者，

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

R^{d2} 选自：

1）氢、氰基、硝基和-$S(=O)_2R^G$；

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

R^{22} 选自：

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

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

R^{a4}、R^{b4} 和 R^{e4} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

或者，

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

R^{d4} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和-$S(=O)_2R^G$；

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

R^{32} 选自：

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

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

R^{a6}、R^{b6} 和 R^{e6} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

或者，

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

R^{d6} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和-$S(=O)_2R^G$；

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

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

R^{13} 选自：

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

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

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

R^{a3}、R^{b3} 和 R^{e3} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

或者，

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

R^{d3} 选自：

1）氢、氰基、硝基和 $S(=O)_2R^G$；

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

R^{23} 选自：

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

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

R^{a5}、R^{b5} 和 R^{e5} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

或者，

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

R^{d5} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和-$S(=O)_2R^G$；

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

R^{33} 选自：

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

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

R^{a7}、R^{b7} 和 R^{e7} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

连接于同一氮原子的 R^{a7} 和 R^{b7} 与所述氮原子一起形成未被取代或任选地被 1、2、3 或 4 个独立地选自 R^G 的取代基取代的 3～8 元脂杂环基；

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

或者，

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

R^{d7} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和-$S(=O)_2R^G$；

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

R^G 选自：

1) 卤族原子、氧代基、氰基、羧基、羟基、C_{1-4} 烷氧基、氨基、C_{1-4} 烷基氨基、硝基、C_{1-4} 烷硫基、磺酸基、C_{1-4} 烷基亚砜基、C_{1-4} 烷基砜基、C_{1-4} 烷基氨基亚磺酰基和 C_{1-4} 烷基氨基磺酰基；

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

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

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

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

R^{12} 选自：

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

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

3) 分别与 Cy^A 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 R^{12} 取代基和与所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{22} 的取代基取代的 C_{4-8} 脂环烃基或 4～8 元脂杂环基；

R^{a2}、R^{b2} 和 R^{e2} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

R^{d2} 选自：

1）氢、氰基、硝基和$-S(=O)_2R^G$；

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

R^{22} 选自：

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

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

R^{a4}、R^{b4} 和 R^{e4} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

R^{d4} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和$-S(=O)_2R^G$；

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

R^{32} 选自：

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

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

R^{a6}、R^{b6} 和 R^{e6} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

R^{d6} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和$-S(=O)_2R^G$；

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

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

R^{13} 选自：

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

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

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

R^{a3}、R^{b3} 和 R^{e3} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

R^{d3} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和 $S(=O)_2R^G$；

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

R^{23} 选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、羧基、$-C(=O)R^{a5}$、$-C(=O)OR^{a5}$、$-C(=O)NR^{a5}R^{b5}$、$-C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}$、$-OR^{a5}$、$-S(=O)_2R^{c5}$、磺酸基、$-S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$、$-S(=O)(=NR^{d5})R^{c5}$、$-NR^{a5}R^{b5}$、$-NR^{a5}C(=O)R^{b5}$、$-NR^{e5}C(=O)NR^{a5}R^{b5}$、$-NR^{e5}C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}$、$-NR^{a5}S(=O)_2R^{c5}$、$-NR^{e5}S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 和 $=N-R^{d5}$；

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

R^{a5}、R^{b5} 和 R^{e5} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

R^{d5} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和-$S(=O)_2R^G$；

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

R^{33} 选自：

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

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

R^{a7}、R^{b7} 和 R^{e7} 各自独立地选自：

1) 氢；

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

或者，

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

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

R^{d7} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和-$S(=O)_2R^G$；

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

R^G 选自：

1) 卤族原子、氧代基、氰基、羧基、羟基、C_{1-4} 烷氧基、氨基、C_{1-4} 烷基氨基、磺酸基、C_{1-4} 烷基砜基和 C_{1-4} 烷基氨基磺酰基；

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

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

其中，R^1 选自氢、氟、氰基、甲基和甲氧基；

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

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

R^{12} 选自：

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

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

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

述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{22} 的取代基取代的 C_5、C_6、C_7 单环脂环烃基或 5 元、6 元、7 元单环脂杂环基；

R^{13} 选自：

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

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

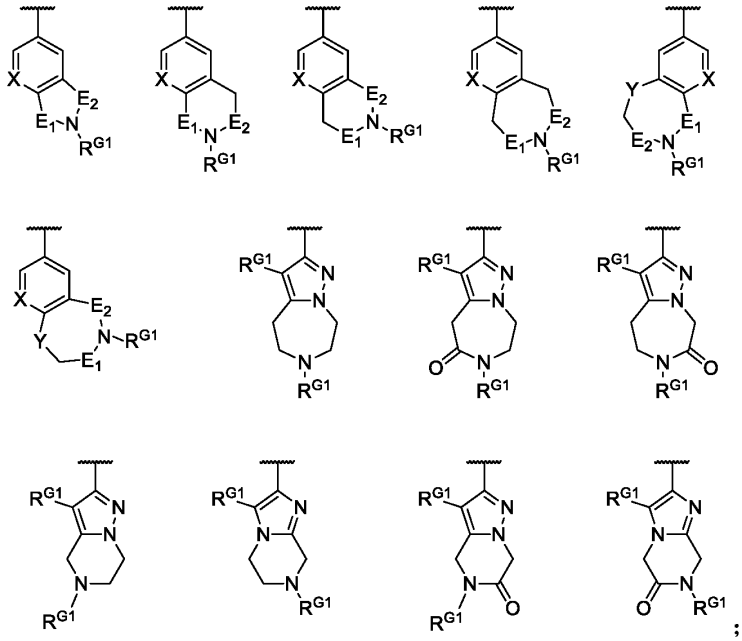
3) 分别与 Cy^B 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 R^{13} 取代基和与所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{23} 的取代基取代的 C_5、C_6、C_7 单环脂环烃基或 5 元、6 元、7 元单环脂杂环基。

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

其中，R^1 选自氢、氟、氰基、甲基和甲氧基；

Cy^A 选自，

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



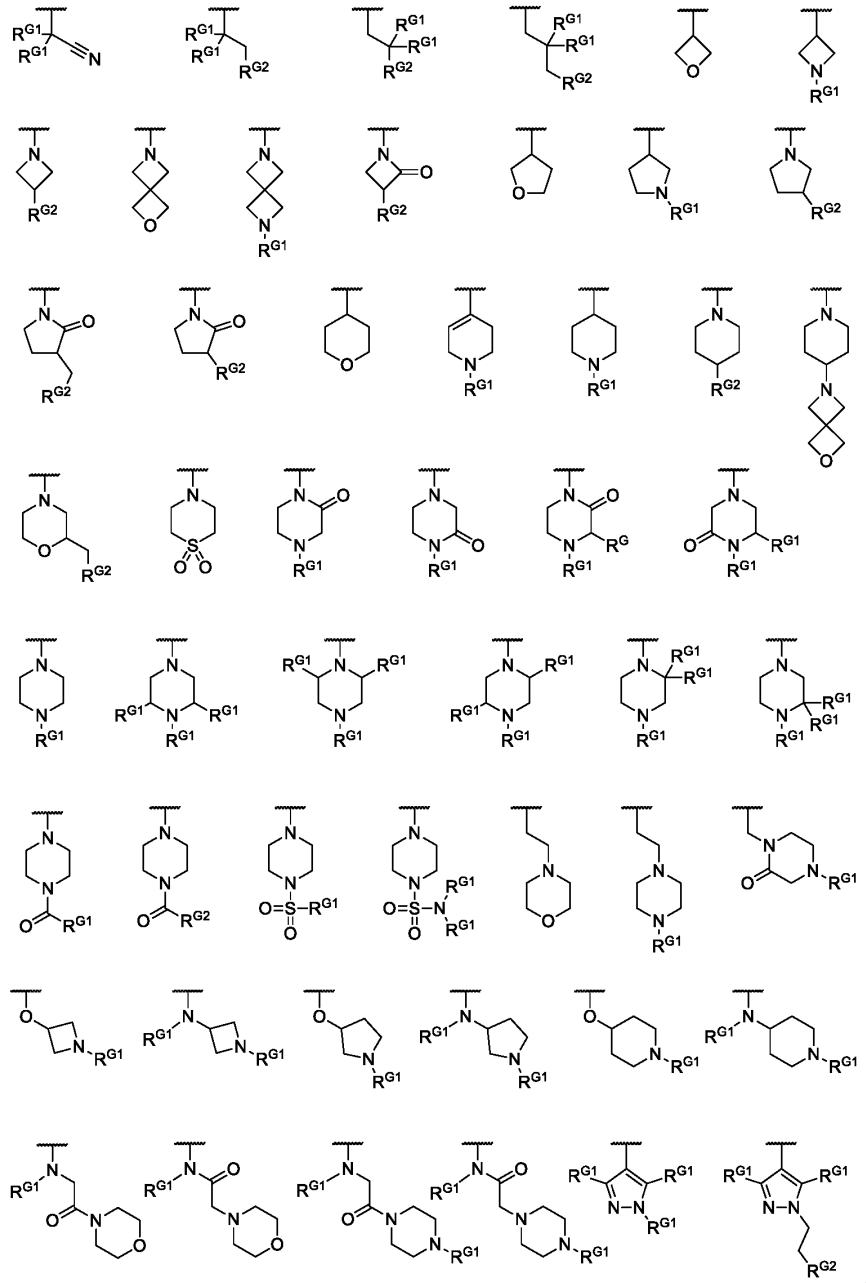
;

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

(a) 各 R^{12} 分别独立地选自氟、氯、不为氢的 R^{G1}、OR^{G1}；

或者，

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



或者，

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

其中，

X 选自 CH 和 N；

Y 选自-CH_2-、NH 和 O；

E_1 和 E_2 分别独立地选自-CH_2-和羰基，E_1 和 E_2 不同时为羰基；

R^{G2} 选自氢、$-OR^{G1}$ 和$-N(R^{G1})_2$；

各 R^{G1} 独立地选自：

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

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

3) 分别连接于同一单环上的两个不同成环原子的两个 R^{G1} 基团相连接，并与所述单环的部分成环原子一起形成环状结构，相连的两个 R^{G1} 基团共同形成 C_2、C_3 或 C_4 的亚烷基；

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

R^{13} 选自：

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

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

3) 分别与 Cy^B 的芳基或杂芳基上相邻的两个成环原子相连的两个 R^{13} 取代基和与所述两个成环原子一起形成未被取代或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{23} 的取代基取代的 C_5、C_6、C_7 单环脂环烃基或 5 元、6 元、7 元单环脂杂环基。

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

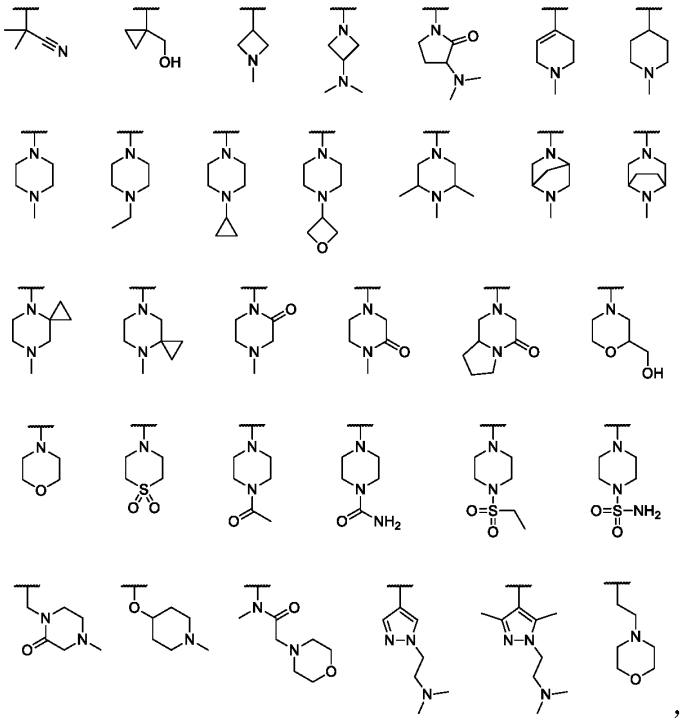
其中，R^1 选自氢、氟、氰基、甲基和甲氧基；

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

1) 各 R^{12} 独立地选自：氟、氯、不为氢的 R^{G1}、OR^{G1}，

或者，

2) Cy^A 包含 1 个 R^{12}，所述 R^{12} 选自下列结构中的一种：



或者，

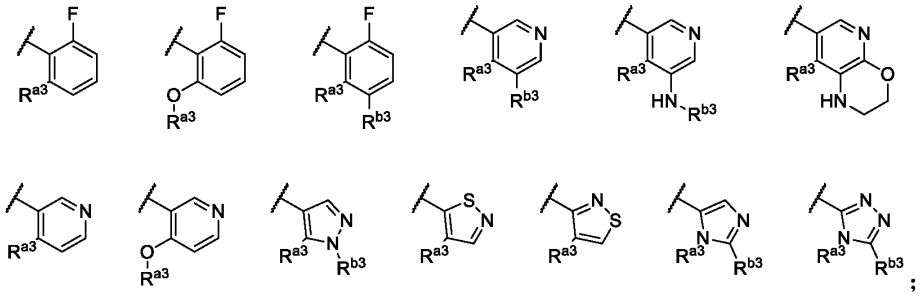
Cy^A 包含 2 或 3 个 R^{12}，其中 1 个 R^{12} 选自上述结构中的一种，其余 R^{12} 独立地选自：氟、氯、不为氢的 R^{G1}、OR^{G1}；

各 R^{G1} 独立地选自：

1）氢，

2）甲基、乙基、异丙基、环丙基、3-氧杂环丁基和 3-甲基-3-氮杂环丁基，其任选被羟基、C_{1-6} 烷氧基或氨基取代；

Cy^B 选自下列结构中的一种：

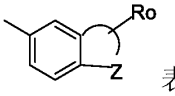
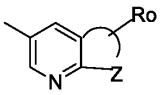


；

R^{a3} 和 R^{b3} 独立地选自氢、C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 环烷基，或者，与相邻的两个成环原子相连的 R^{a3} 和 R^{b3} 和所述两个成环原子一起形成未取代的 5～6 元脂环烃基或未取代的 5～6 元脂杂环基。

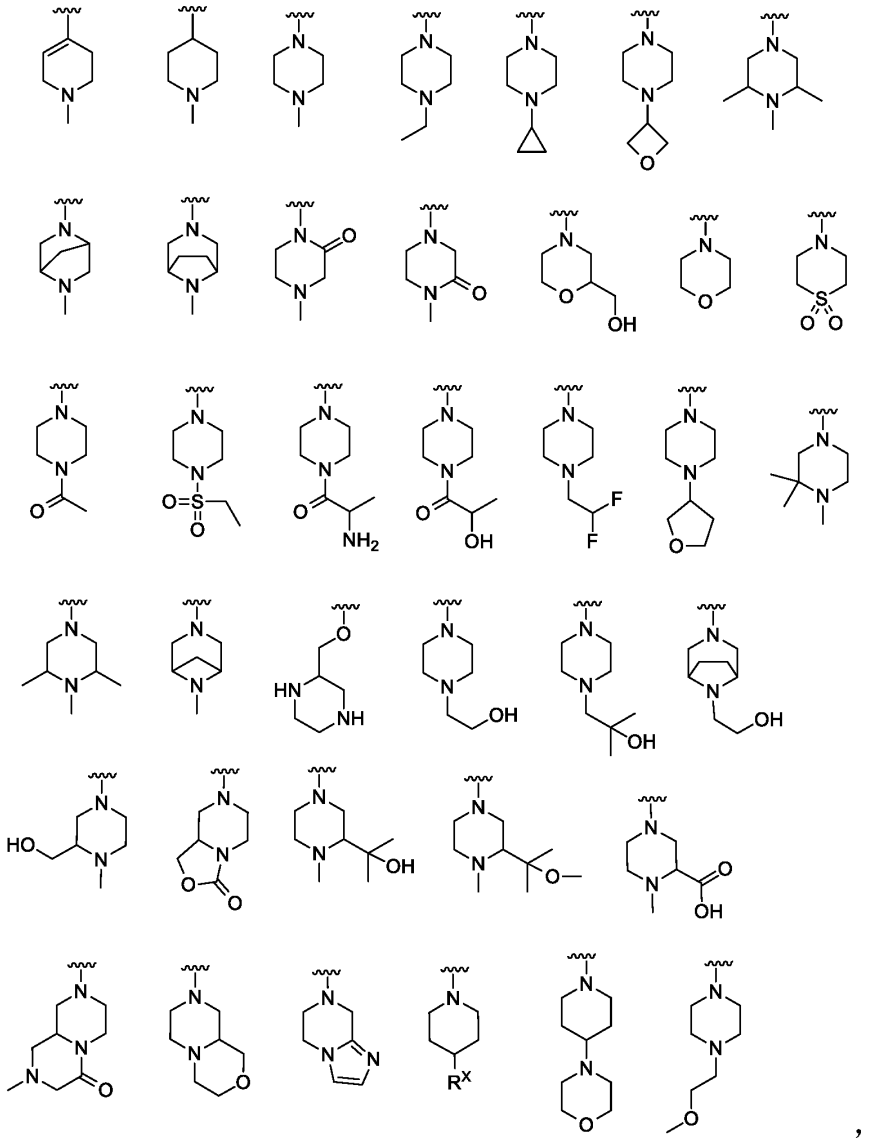
6. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，

其中，R^1 选自氢、氟、氰基、甲基和甲氧基；

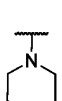
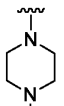
Cy^A 为未被取代的或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{12} 的取代基取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基或由  表示的苯环与 5-7 元饱和脂杂环稠合的双环，或由  表示的吡啶环与 5-7 元饱和脂杂环稠合的双环，其中 Z 为 1-3 个选自氮和氧的杂原子；当 Z=N 时，N 任选连接 Ry 基团，Ro 选自氧代、F、氨基、任选被取代的 C_{1-3} 烷基，所述脂杂环可再与另一个含 N 杂原子的 5-6 元饱和脂杂环形成并环，其中，

1)

当 Cy^A 包含 1 个 R^{12}，所述 R^{12} 选自下列结构中的一种：

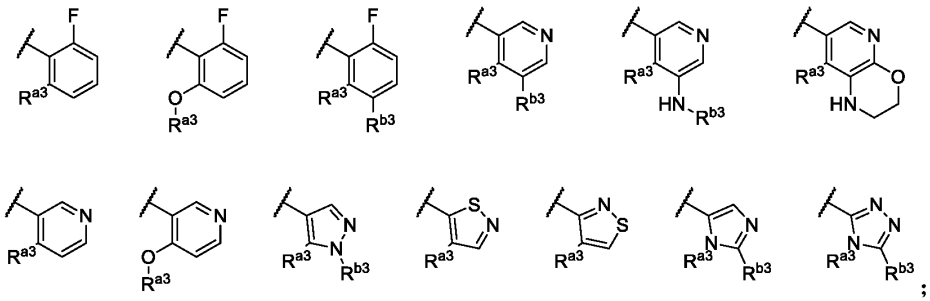


，

其中，R^x 选自-OH、C_{1-6} 烷基、C1-6 烷氧基、$-NH_2$、C_{1-6} 烷基氨基、、；

2）当 Cy^A 包含一个以上的 R^{12} 时，其余 R^{12} 独立地选自：氟、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基甲基；

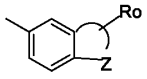
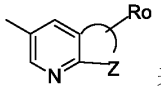
Cy^B 选自下列结构中的一种：

；

R^{a3} 和 R^{b3} 独立地选自氢、任选被取代的 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基，或者 R^{a3} 和 R^{b3} 与相连的 N 原子共同形成任选被取代的 4-6 元饱和脂杂环基；上述任选被取代的情形中的取代基选自氟、羟基、C_{1-6} 烷基、被 F 取代的 C_{1-6} 烷基；

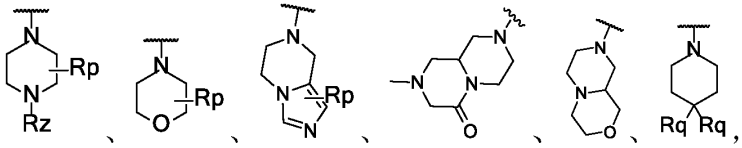
R^y 选自 H、C_{1-6} 烷基、被羟基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、含氮的 4-6 元饱和脂杂环基、含氧的 5-6 元饱和脂杂环基、-C(=O)Rs，Rs 选自任选被羟基、氨基、含氮脂杂环基取代的 C_{1-6} 烷基。

7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，其中，

Cy^A 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基或由  表示的苯环与 5-7 元饱和脂杂环稠合的双环，或由  表示的吡啶环与 5-7 元饱和脂杂环稠合的双环，其中 Z 为 1-3 个，选自氮和氧；当 Z=N 时，其任选连接 Ry 基团，Ro 选自氧代、F、氨基、任选被取代的 C_{1-3} 烷基，所述饱和脂杂环可再与另一个含 N 杂原子的 5-6 元饱和脂杂环形成并环；

R^y 选自 H、C_{1-6} 烷基、被羟基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、含氮的 4-6 元饱和脂杂环基、含氧的 5-6 元饱和脂杂环基、-C(=O)Rs，Rs 选自任选被羟基、氨基、含氮脂杂环基取代的 C_{1-6} 烷基；

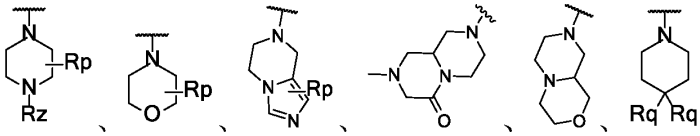
当 Cy^A 选自苯基、吡啶基、嘧啶基或噻唑基时，R^{12} 选自

，其中 Rz 选自氢、任选被取代的 C_{1-6} 烷基、4-6 元含氧脂杂环或-$S(=O)_2$-C_{1-6} 烷基；Rp 为一个或多个，其选自氢、

任选被取代的 C_{1-6} 烷基；Rq 选自羟基、氨基、任选被取代的 C_{1-3} 烷基、两个 4-5 元含氮和/或氧组成的双螺环、含一个或两个选自氮和氧的杂原子的 5-6 元脂杂环基，所述脂杂环基任选被 F、C_{1-3} 烷基取代。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，

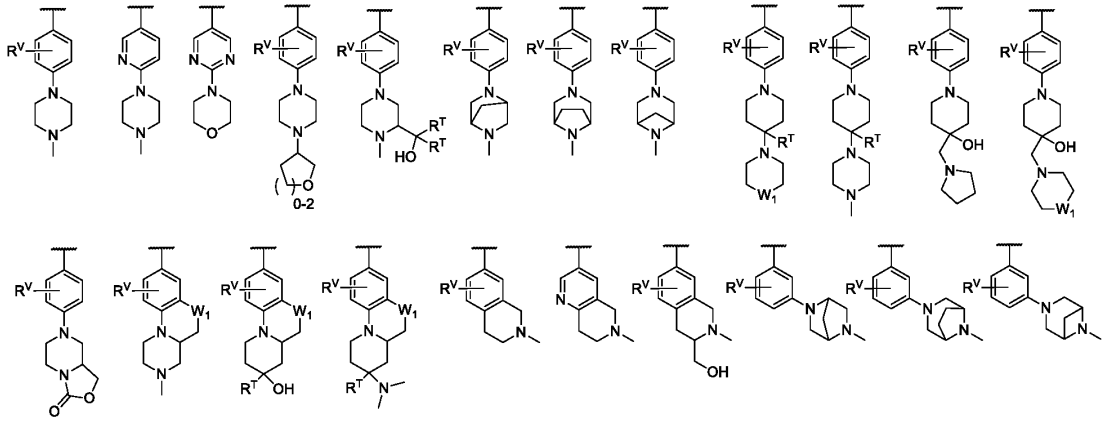
Cy^A 选自苯基，R^{12} 选自



，其中 Rz 选自氢、任选被取代的 C_{1-6} 烷基、4-6 元含氧脂杂环或-$S(=O)_2$-C_{1-6} 烷基；Rp 为一个或多个，其选自氢、任选被取代的 C_{1-6} 烷基；Rq 选自羟基、氨基、任选被取代的 C_{1-3} 烷基、两个 4-5 元含氮和/或氧组成的双螺环、含一个或两个选自氮和氧的杂原子的 5-6 元脂杂环基，所述脂杂环基任选被 F、C_{1-3} 烷基取代。

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，其中，

所述 Cy^A 选自以下结构：



，

其中，W_1 选自 CH_2 或氧；

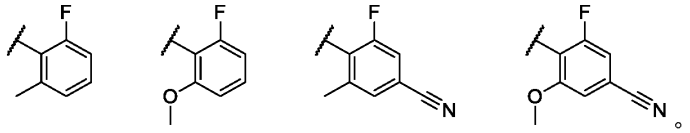
R^T 选自氢或甲基；

R^V 选自氟或甲基，R^V 的数量为 0、1 或 2。

10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，其中，Cy^B 选自苯基，所述苯基任选地被选自以下的基团所取代：H、F、-CN 或任选被取代的 C_{1-3} 烷基、任选被取代的 C_{1-3} 烷氧基取代、任选被取代的 C_{3-6} 环烷基氧基和-$C(=O)NR^{a3}R^{b3}$，R^{a3} 和 R^{b3} 独立地选自氢、C_{1-6} 烷基和任选被取代的 C_{3-6} 环烷基，或者 R^{a3} 和 R^{b3} 与 N 原子共同形成任选被取代的 4~5 元脂杂环基。

11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，其中，所述 CyB 选自以

下结构：



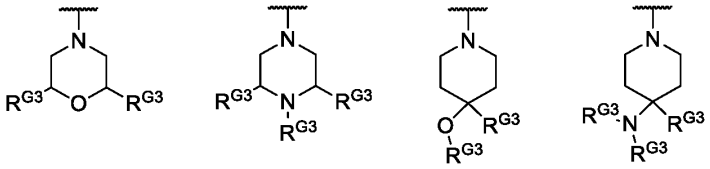
12. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，其中，

R^1 为 H；

Cy^A 选自：

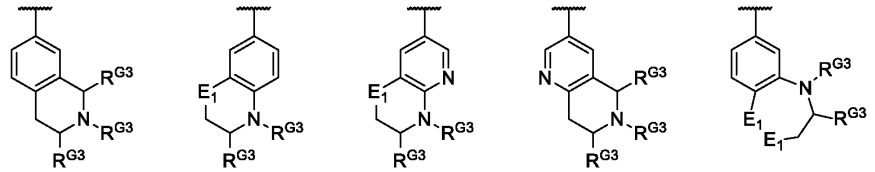
1）未被取代的或任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{12} 的取代基取代的苯基、吡啶基、嘧啶基，各 R^{12} 独立地选自：氟、氯、不为氢的 R^{G1}、OR^{G1}；

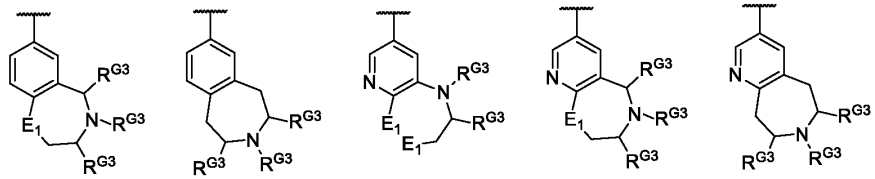
2）任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{12} 的取代基取代的苯基、吡啶基、嘧啶基，其中一个选自下列基团，



其他 R^{12} 独立地选自：氟、氯、不为氢的 R^{G1}、OR^{G1}；

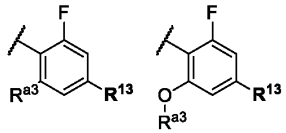
3）下列结构，





且其中的苯基、吡啶基未被取代的或任选地被 1 或 2 个独立地选自 R^{12} 的取代基取代。

Cy^B 选自



其中，

R^{a3} 选自甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、异丙基和环丙基；优选自甲基、乙基。

E^1 独立地选自：$-CH_2-$和氧；

R^{G3} 独立地选自：氢、氧代基、甲基、乙基、异丙基、环丙基、3-氧杂环丁基和 3-甲基-3-氮杂环丁基；

R^{13} 选自氢、氟、氰基和$-C(=O)-N(R^{G3})_2$；优选自氢和氰基；

各 R^{G3} 独立地选自：

1) 氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氮杂环丁基或氮杂环戊基；

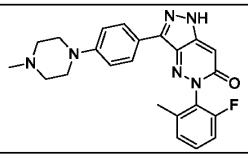
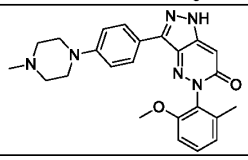
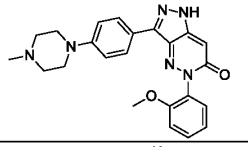
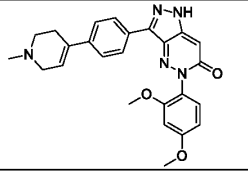
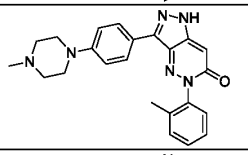
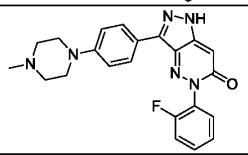
2) 连接于同一个原子的两个 R^{G3} 基团与它们共同连接的原子一起形成一个 C_{3-6} 单环烃环或 3～6 元单环脂杂环；

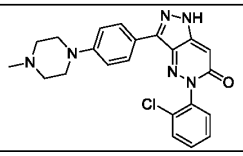
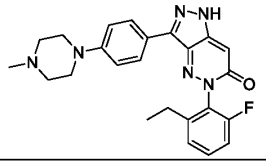
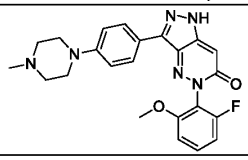
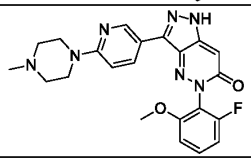
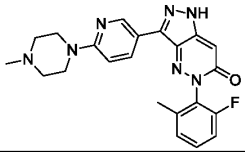
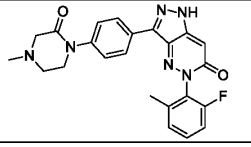
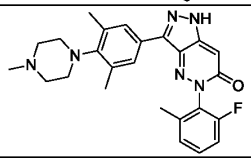
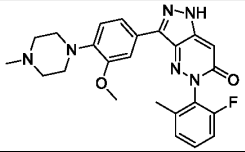
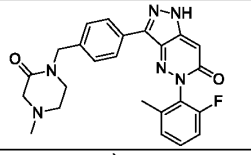
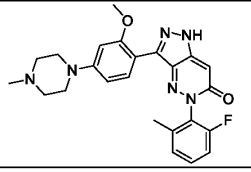
3) 分别连接于同一单环上的两个不同成环原子的两个 R^{G3} 基团相连接，并与所述单环的部分成环原子一起形成环状结构，相连的两个 R^{G3} 基团共同形成 C_2、C_3 或 C_4 的亚烷基，2、3 或 4 元氧杂亚烷基，或 2、3 或 4 元氮杂亚烷基；

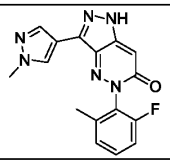
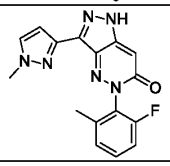
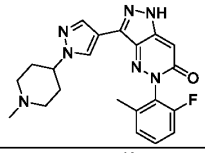
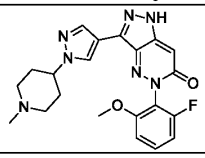
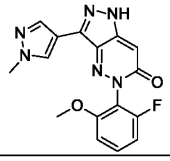
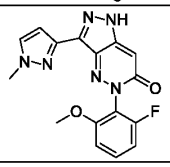
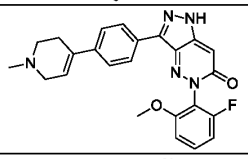
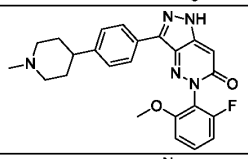
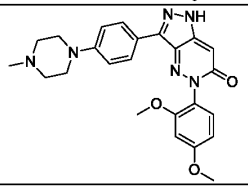
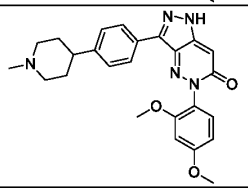
并且，当 R^{G3} 不为氢时，R^{G3} 未被取代或者独立地被 1、2 或 3 个任选自氧代基、氟、羟基、甲氧基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、甲基、乙基或氰基的取代基取代。

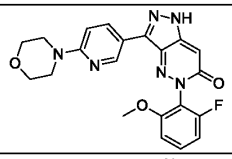
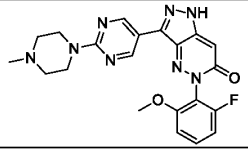
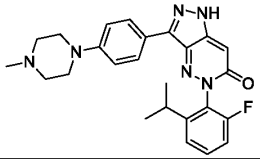
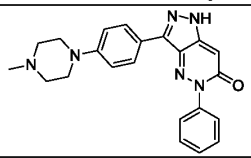
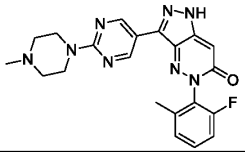
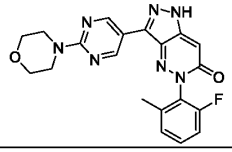
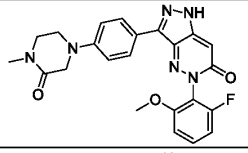
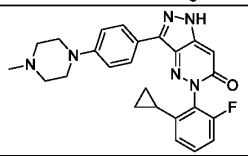
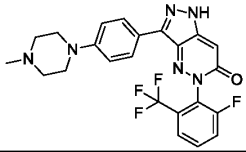
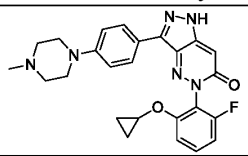
13. 根据权利要求 1-12 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，其中，当 Cy^A 为苯基，且 R^{12} 为杂环基时，R^{12} 连接在苯基的对位或间位。

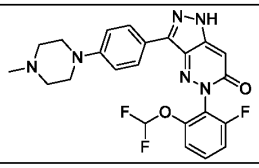
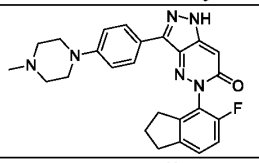
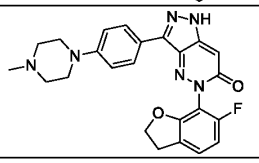
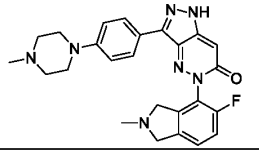
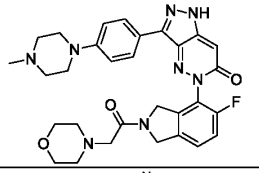
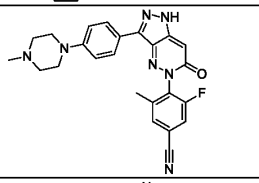
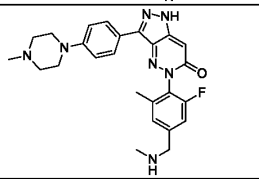
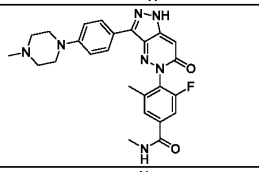
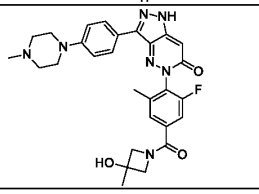
14. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，其中，所述化合物选自下列结构：

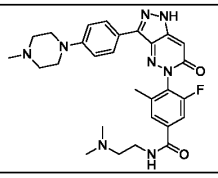
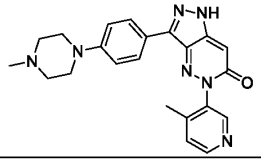
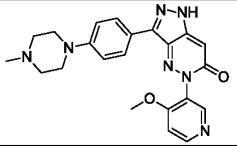
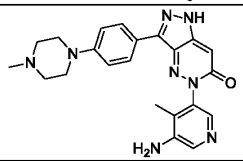
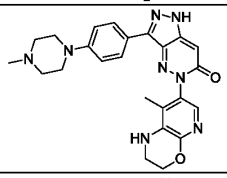
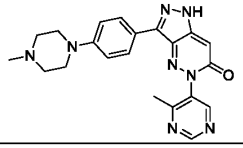
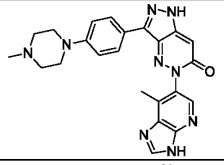
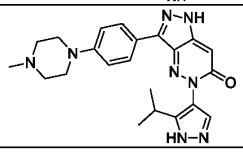
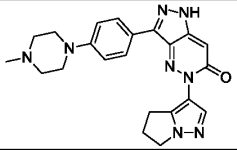
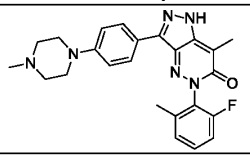
化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 1		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 2		5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 3		5-(2-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 4		5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-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

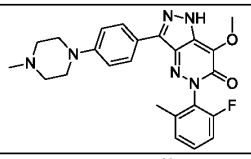
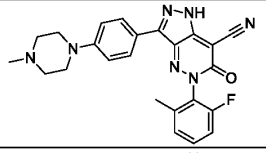
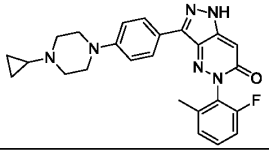
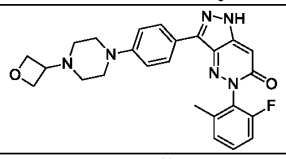
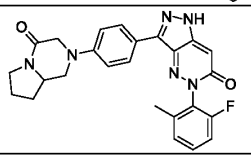
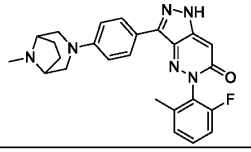
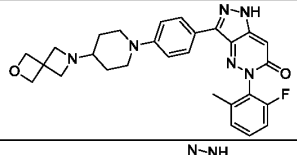
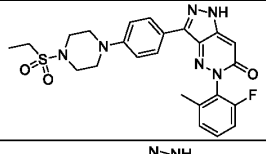
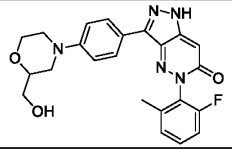
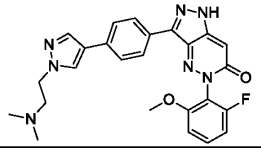
化合物 7		5-(2-氯苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 8		5-(2-乙基-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 9		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 10		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 11		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 12		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 13		3-(3,5-二甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 14		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 15		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-((4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)甲基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 16		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮

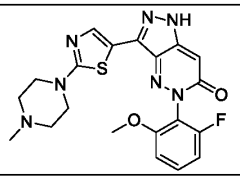
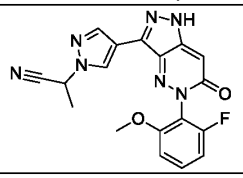
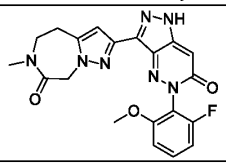
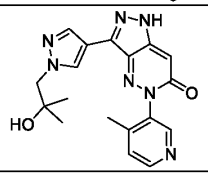
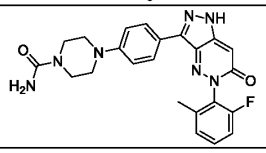
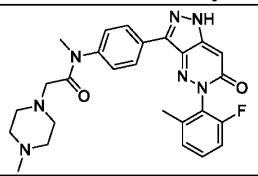
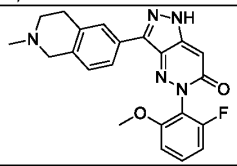
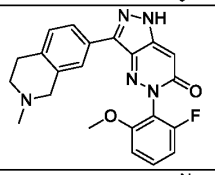
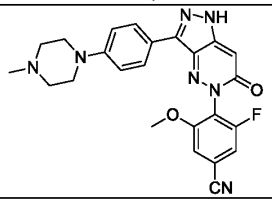
化合物 17		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-甲基-*1H*-吡唑-4-基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 18		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-甲基-*1H*-吡唑-3-基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 19		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-*1H*-吡唑-4-基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 20		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-*1H*-吡唑-4-基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 21		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-甲基-*1H*-吡唑-4-基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 22		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(1-甲基-*1H*-吡唑-3-基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 23		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 24		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 25		5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 26		5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮

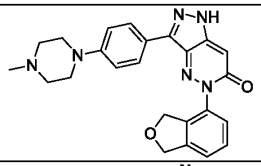
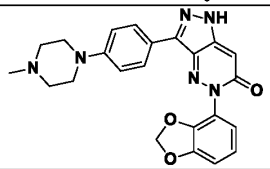
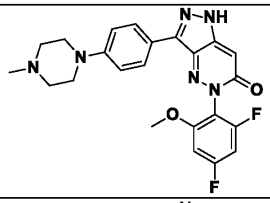
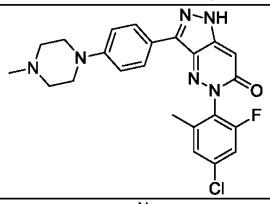
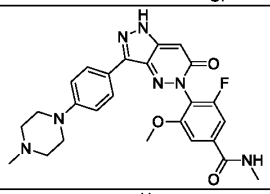
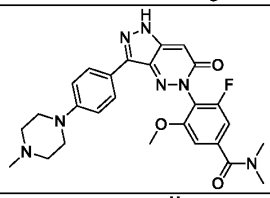
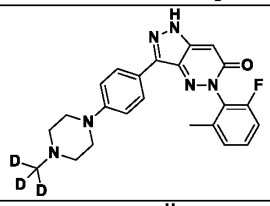
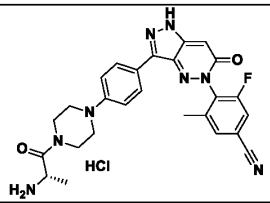
化合物 27		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(6-吗啉并吡啶-3-基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 28		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 29		5-(2-氟-6-异丙基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 30		3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-苯基-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 31		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 32		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 33		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基-3-氧杂哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 34		5-(2-环丙基-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 35		5-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 36		5-(2-环丙氧基-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮

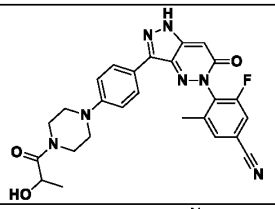
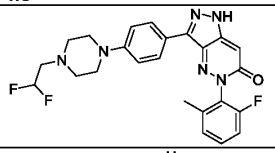
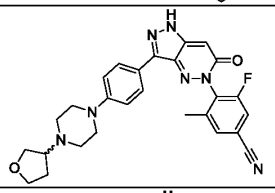
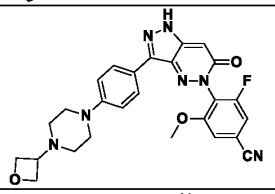
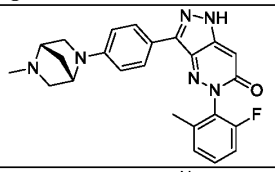
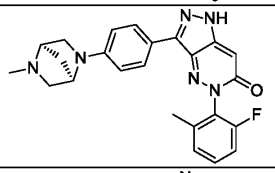
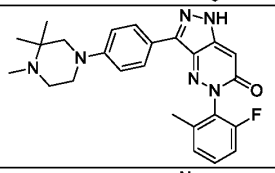
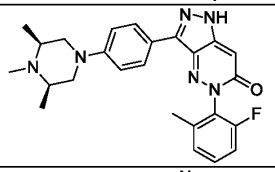
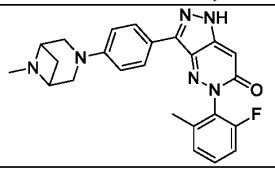
化合物 37		5-(2-(二氟甲氧基)-6-氟苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 38		5-(5-氟-2,3-二氢-*1H*-茚满-4-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 39		5-(6-氟-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 40		5-(5-氟-2-甲基异吲哚啉-4-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 41		5-(5-氟-2-(2-吗啉代乙酰基)异吲哚-4-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪- 6(*5H*)-酮
化合物 42		3-氟-5-甲基-4-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(*6H*)-基苯腈
化合物 43		5-(2-氟-6-甲基-4-((甲基氨基)甲基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5*H*)-酮
化合物 44		3-氟-*N*,5-二甲基-4-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(*6H*)-基)苯甲酰胺
化合物 45		5-(2-氟-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羰基)-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪 -6(*5H*)-酮

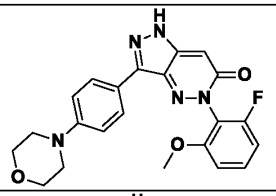
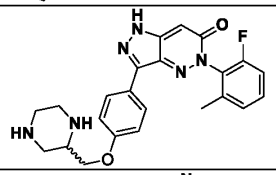
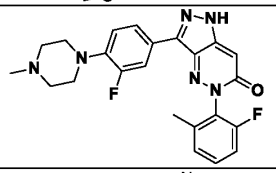
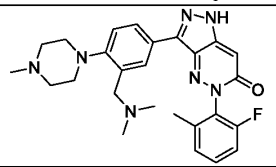
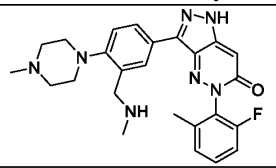
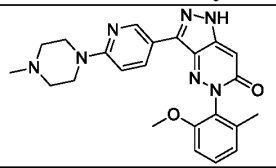
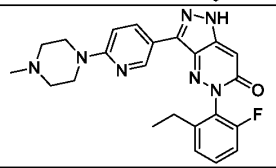
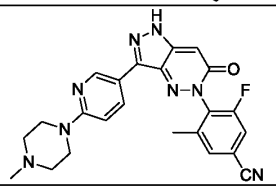
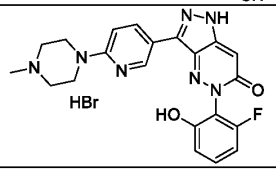
化合物 46		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-5-甲基-4-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(*6H*)-基)苯甲酰胺
化合物 47		3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(4-甲基吡啶-3-基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 48		5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 49		5-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 50		5-(8-甲基-2,3-二氢-*1H*-吡啶并[2,3-b] [1,4]噁嗪-7-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 51		3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(4-甲基嘧啶-5-基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 52		5-(7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 53		5-(5-异丙基-*1H*-吡唑-4-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 54		5-(5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 55		5-(2-氟-6-甲基苯基)-7-甲基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮

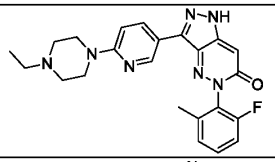
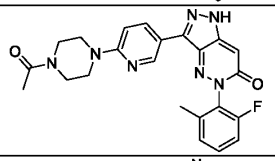
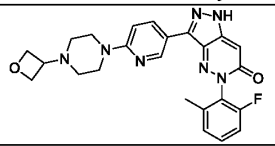
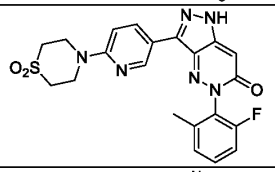
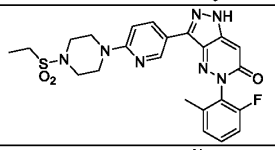
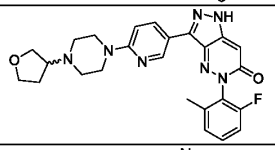
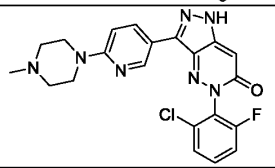
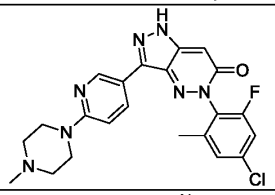
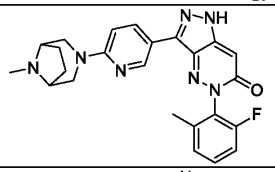
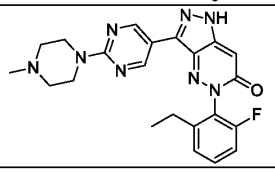
化合物 56		5-(2-氟-6-甲基苯基)-7-甲氧基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 57		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-5,6-二氢-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-7-甲腈
化合物 58		3-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 59		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-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

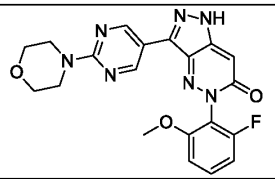
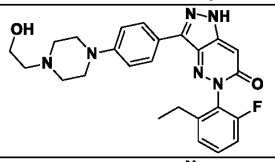
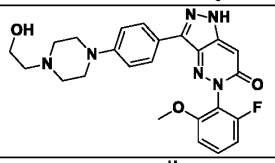
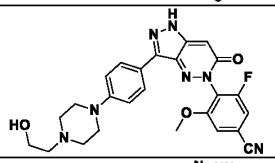
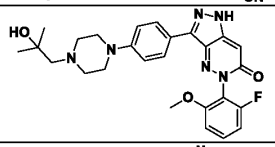
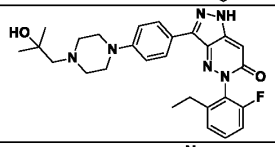
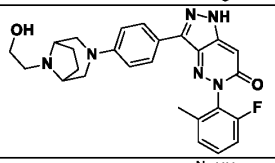
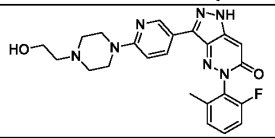
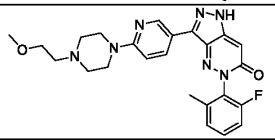
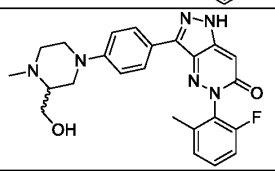
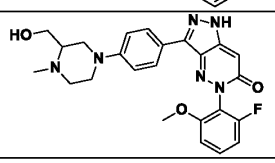
化合物 66		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑-5-基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 67		2-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)-*1H*-吡唑-1 –基)丙腈
化合物 68		2-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代 5,6-二氢-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-吡唑并[1,5-d][1,4]二氮杂-7(*8H*)-酮
化合物 69		3-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-*1H*-吡唑-4-基)-5-(4-甲基吡啶-3-基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 70		4-(4-(5-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)苯基)哌嗪-1-碳酰胺
化合物 71		*N*-(4-(5-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)苯基)-*N*-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺
化合物 72		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 73		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮。
化合物 74		3-氟-5-甲氧基-4-(3-(4-(4-甲基-1-哌嗪基))苯基)-6-氧代-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(6H)-基)苯腈

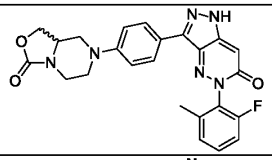
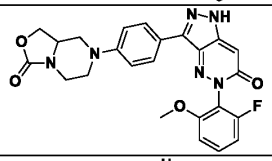
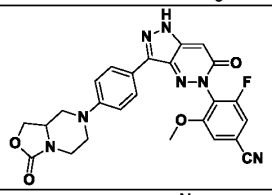
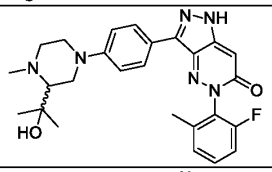
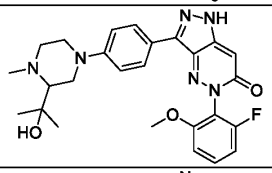
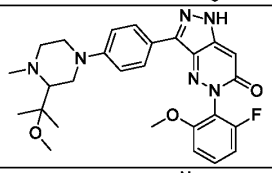
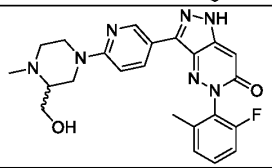
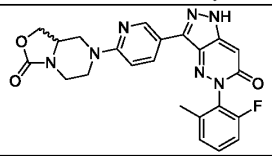
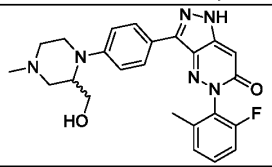
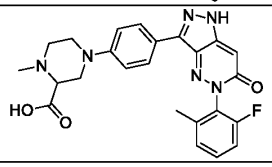
化合物 75		5-(1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 76		5-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-4-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 77		5-(2,4-二氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 78		5-(4-氯-2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 79		3-氟-5-甲氧基-N-甲基-4-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(6H)-基)苯甲酰胺
化合物 80		3-氟-5-甲氧基-N,N-二甲基-4-(3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(6H)-基)苯甲酰胺
化合物 81		5-(2-氟-6-(甲基-d_3)苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 82		(*S*)-4-(3-(4-(4-(2-氨基丙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(6H)-基)-3-氟-5-甲基苯腈盐酸盐

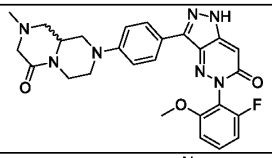
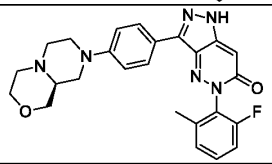
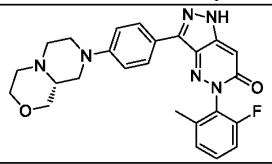
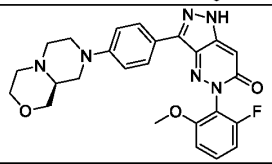
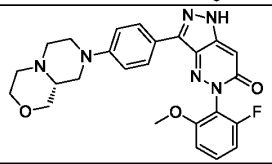
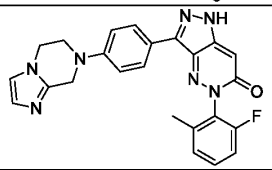
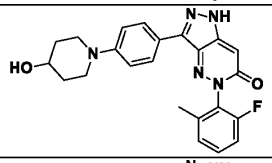
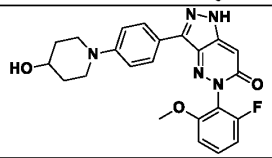
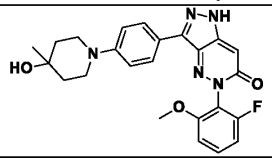
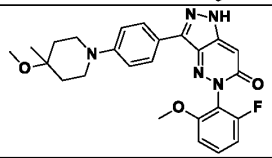
化合物 83		4-(3-(4-(4-(2-羟基丙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(6H)-基)-3-氟-5-甲基苯腈
化合物 84		3-(4-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 85		3-氟-5-甲基-4-(6-氧杂-3-(4-(4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(6H)-基)苯腈
化合物 86		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)苯基)-*1H*-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(*5H*)-酮
化合物 87		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-((1*S*,4*S*)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 88		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)苯基)-1H-吡唑并 [4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 89		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 90		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 91		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

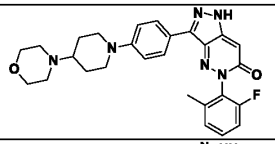
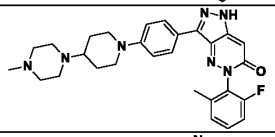
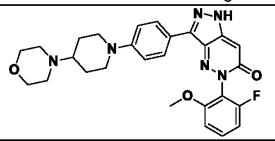
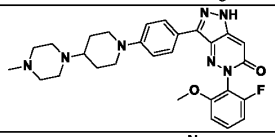
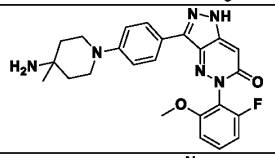
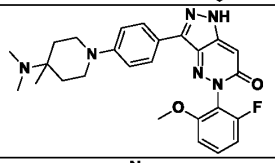
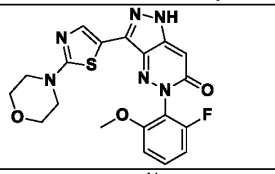
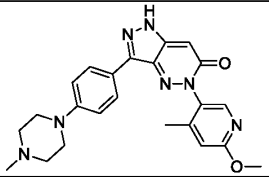
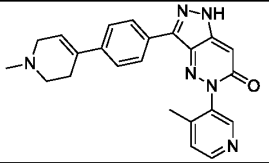
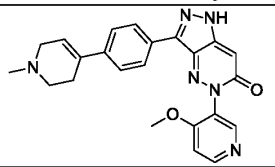
化合物 92		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-吗啉代苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 93		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(哌嗪-2-基甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 94		3-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 95		3-(3-((二甲氨基)甲基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪- 6(5H)-酮
化合物 96		3-(3-((甲氨基)甲基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪- 6(5H)-酮
化合物 97		5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 98		5-(2-乙基-6-氟苯基)-3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 99		3-氟-5-甲基-4-(3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-6-氧代-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(6H)-基)苯腈
化合物 100		5-(2-氟-6-羟基苯基)-3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮氢溴酸盐

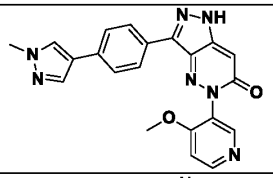
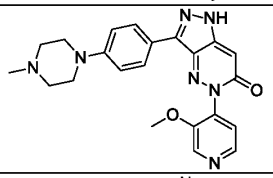
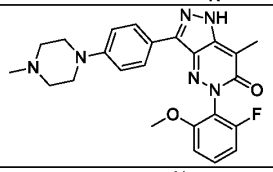
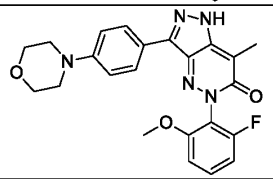
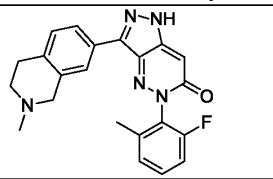
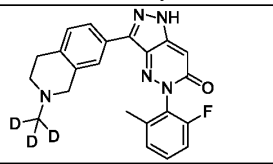
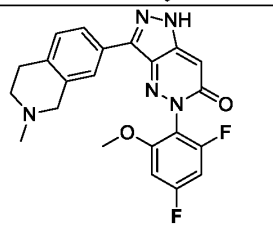
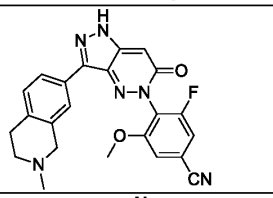
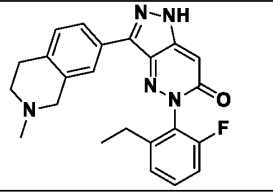
化合物 101		3-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 102		3-(6-(4-乙酰哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 103		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(6-(4-(3-氧杂环丁基))哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 104		3-(6-(1,1-二氧化硫代吗啉)吡啶-3-基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 105		3-(6-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 106		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(6-(4-(四氢呋喃-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c] 哒嗪-6(5H)-酮
化合物 107		5-(2-氯-6-氟苯基)-3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 108		5-(4-氯-2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 109		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(6-(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 110		5-(2-乙基-6-氟苯基)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

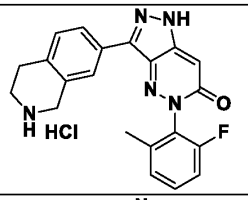
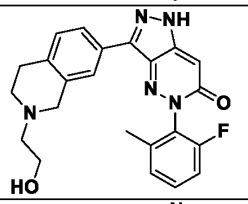
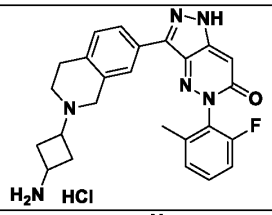
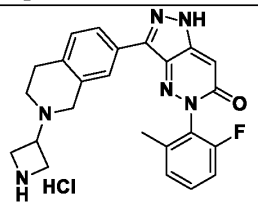
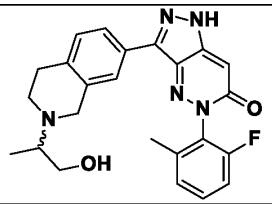
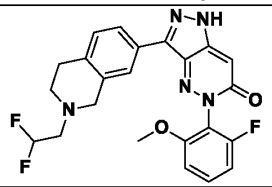
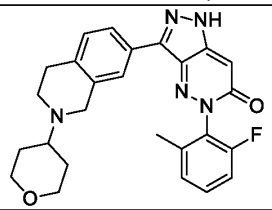
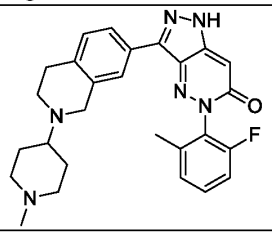
化合物 111		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-吗啉基-嘧啶-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 112		5-(2-乙基-6-氟苯基)-3-(4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H) –酮
化合物 113		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)–酮
化合物 114		3-氟-4-(3-(4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(6H)-yl)-5-甲氧基苯腈
化合物 115		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪- 6(5H)-酮
化合物 116		5-(2-乙基-6-氟苯基)-3-(4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪- 6(5H)-酮
化合物 117		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(8-(2-羟乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4 ,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 118		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 119		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(6-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 120		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(3-(羟甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H))-酮
化合物 121		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(3-(羟甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H))-酮

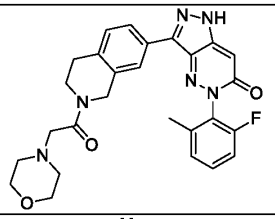
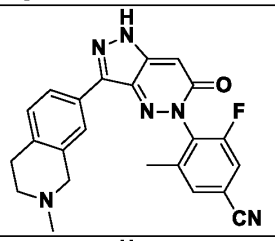
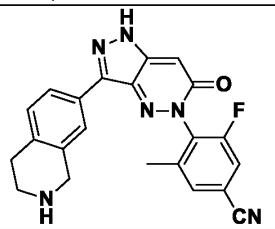
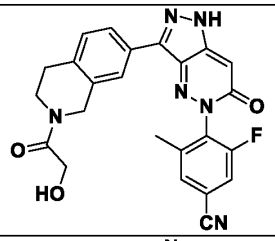
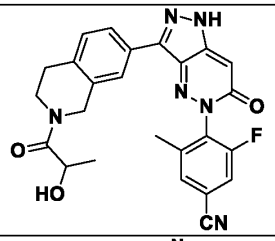
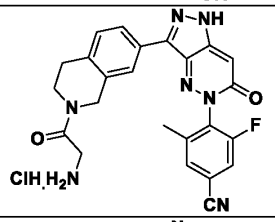
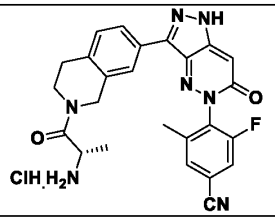
化合物 122		7-(4-(5-(2-氟-6-甲基苯基))-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)苯基)四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3(5H)-酮
化合物 123		7-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)苯基)四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3(5H)-酮
化合物 124		3-氟-5-甲氧基-4-(6-氧代-3-(4-(3-氧代四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(3H)-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(6H)-基)苄腈
化合物 125		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 126		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(3-(2-羟基丙-2-基)-4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 127		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(3-(2-甲氧基丙-2-基)-4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 128		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(6-(3-(羟甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 129		7-(5-(5-(2-氟-6-甲基苯基))-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)四氢-1H-恶唑并[3,4-a]吡嗪-3(5H)-
化合物 130		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(2-(羟甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)）-酮
化合物 131		4-(4-(5-(2-氟-6-甲基苯基))-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-羧酸

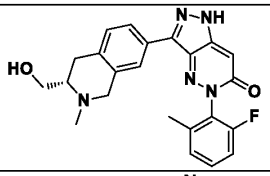
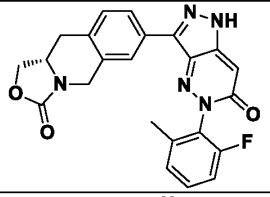
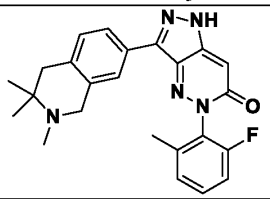
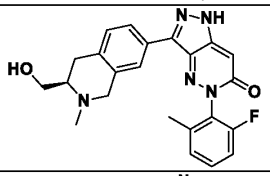
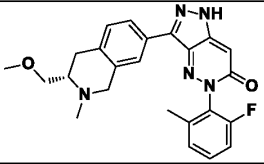
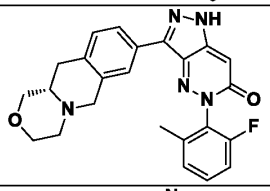
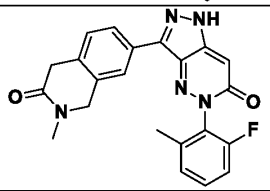
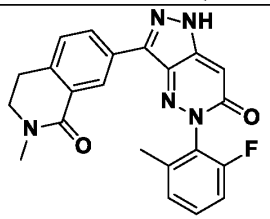
化合物 132		8-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-6-氧代-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)苯基)-2-甲基六氢 -1H-吡嗪并[1,2-a]吡嗪-4(6H)-酮
化合物 133		(S)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]恶嗪-8(1H)-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 134		(R)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]恶嗪-8(1H)-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 135		(S)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]恶嗪-8(1H)-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 136		(R)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]恶嗪-8(1H)-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 137		3-(4-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 138		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 139		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 140		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 141		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-甲氧基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

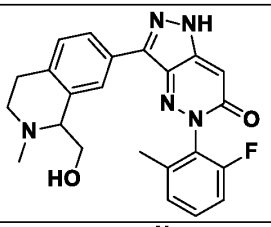
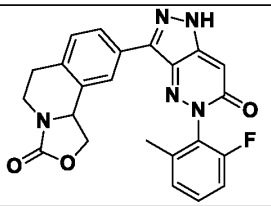
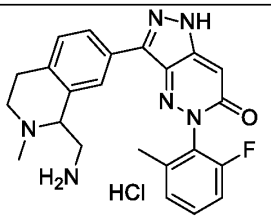
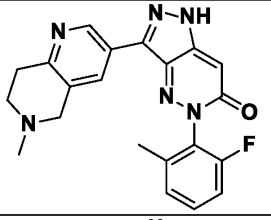
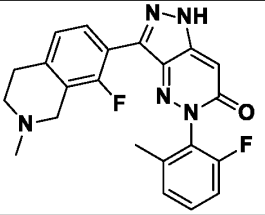
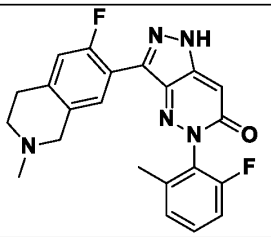
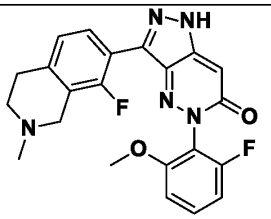
化合物 142		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-(4-吗啉基)-哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-
化合物 143		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 144		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-吗啉哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 145		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪- 6(5H)-酮
化合物 146		3-(4-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 147		3-(4-(4-(二甲氨基)-4-甲基哌啶-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H))-酮
化合物 148		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-(4-吗啉基)噻唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 149		5-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 150		3-(4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-5-(4-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪 -6(5H)-酮
化合物 151		5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

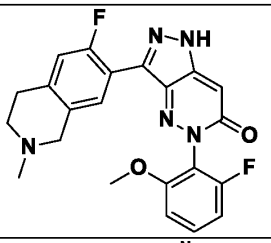
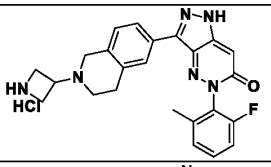
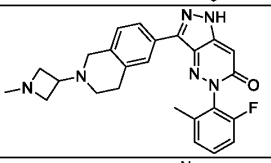
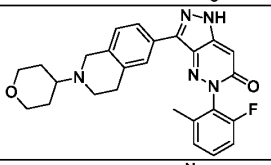
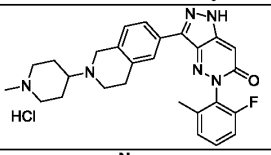
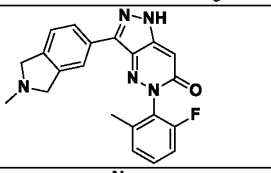
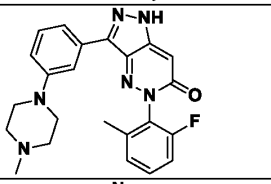
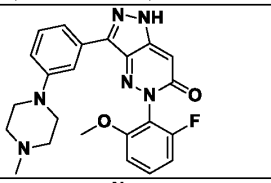
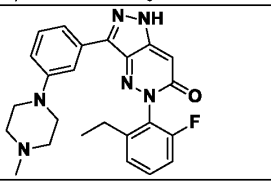
化合物 152		5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-3-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 153		5-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 154		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-7-甲基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 155		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-7-甲基-3-(4-吗啉代苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 156		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 157		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-(甲基-d_3) -1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 158		5-(2,4-二氟-6-甲氧基苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 159		3-氟-5-甲氧基-4-(3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-6-氧代-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(6H)-基)苯腈
化合物 160		5-(2-乙基-6-氟苯基)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

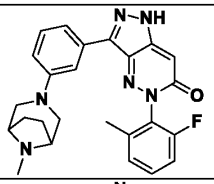
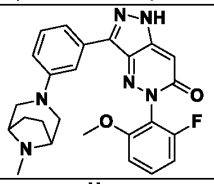
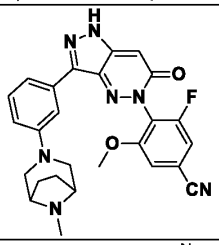
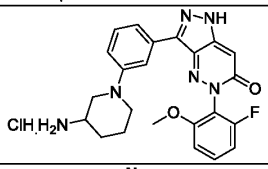
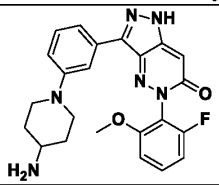
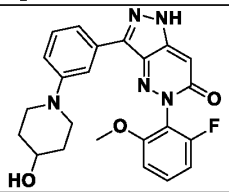
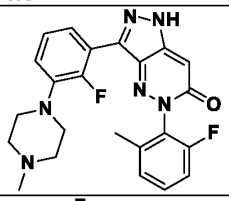
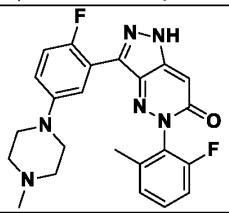
化合物 161		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮盐酸盐
化合物 162		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-(2-羟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 163		3-(2-(3-氨基环丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪- 6(5H)-酮盐酸盐
化合物 164		3-(2-(氮杂环丁烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮盐酸盐
化合物 165		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-(1-羟基丙-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4,3- c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 166		3-(2-(2,2-二氟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 167		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 168		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4,3- c]哒嗪-6(5H)-酮

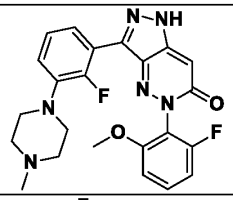
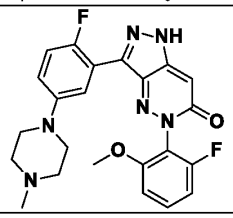
化合物 169		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-(2-吗啉乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 170		3-氟-5-甲基-4-(3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-6-氧代-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(6H)-基)苯腈
化合物 171		3-氟-5-甲基-4-(3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-6-氧代-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(6H)-基)苯腈
化合物 172		3-氟-4-(3-(2-(2-羟基乙酰基))-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-6-氧代-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(6H)-基)-5-甲基苯腈
化合物 173		3-氟-4-(3-(2-(2-羟基丙酰基))-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-6-氧代-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(6H)-基)-5-甲基苯腈
化合物 174		3-氟-4-(3-(2-(2-氨基乙酰基))-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-6-氧代-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(6H)-基)-5-甲基苯腈
化合物 175		(*S*)-3-氟-4-(3-(2-(2-氨基丙酰基))-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-6-氧代-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(6H)-基)-5-甲基苯腈盐酸盐

化合物 176		(S)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(3-(羟甲基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 177		(S)-7-(5-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧杂-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)-10,10a-二氢-1H-恶唑并[3,4-b]异喹啉-3(5H)-酮
化合物 178		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2,3,3-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 179		(R)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(3-(羟甲基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 180		(S)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(3-(甲氧基甲基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4, 3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 181		(S)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(1,3,4,6,11,11a-六氢-[1,4]恶嗪并[4,3-b]异喹啉-8-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H))-酮
化合物 182		7-(5-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧杂-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)-2-甲基-1,2-二氢异喹啉-3(4H)-酮
化合物 183		7-(5-(2-氟-6-甲基苯基)-6-氧杂-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)-2-甲基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮

化合物 184		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(1-(羟甲基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 185		9-(5-(2-氟-6-甲基苯基) -6-氧杂-5,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)-5,6-二氢-1H-恶唑并[4,3-a]异喹啉-3(10bH)-酮
化合物 186		3-(1-(氨基甲基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮盐酸盐
化合物 187		5-(2-氟-6-甲基苯基) -3-(6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 188		3-(8-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪- 6(5H)-酮
化合物 189		3-(6-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪- 6(5H)-酮
化合物 190		3-(8-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

化合物 191		3-(6-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 193		3-(2-(氮杂环丁烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮盐酸盐
化合物 194		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 195		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 196		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(2-(1-甲基哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮盐酸盐
化合物 197		5-(2-氟-6-甲基苯基) -3-(2-甲基异吲哚啉-5-基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 198		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 199		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 200		5-(2-乙基-6-氟苯基)-3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

化合物 201		5-(2-氟-6-甲基苯基)-3-(3-(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 202		5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-(3-(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 203		3-氟-5-甲氧基-4-(3-(3-(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)苯基)-6-氧代-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-5(6H)-基)苯腈
化合物 204		3-(3-(3-氨基哌啶-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮盐酸盐
化合物 205		3-(3-(4-氨基哌啶-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 206		3-(3-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 207		3-(2-氟-3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 208		3-(2-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

化合物 209		3-(2-氟-3-(4-甲氧基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮
化合物 210		3-(2-氟-5-(4-甲氧基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟-6-甲基苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6(5H)-酮

15. 一种药物组合物，包含权利要求 1 至 14 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，以及药学上可接受的载体。

16. 权利要求 1 至 14 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，或权利要求 15 所述的药物组合物在制备预防或治疗由 HPK1 介导的疾病的药物中的用途。

17. 权利要求 1 至 14 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，或权利要求 15 所述的药物组合物在制备预防或治疗以下疾病的药物中的用途，所述疾病选自良性或恶性肿瘤、骨髓增生异常综合征以及病毒引发的疾病。

18. 根据权利要求 17 所述的用途，其中，所述良性或恶性肿瘤选自白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、肺癌、肝细胞癌、胆管癌、胆囊癌、胃癌、结直肠癌、小肠平滑肌肉瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、阴道癌、恶性畸胎瘤、胰腺癌、胰腺导管腺癌、鼻咽癌、口腔癌、喉癌、食管鳞状细胞癌、甲状腺癌、肾癌、膀胱癌、恶性脑瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、骨纤维肉瘤、恶性胸腺瘤、恶性外周神经鞘膜瘤、前列腺癌、睾丸癌、阴茎癌，以及皮肤良性与恶性肿瘤。

19. 根据权利要求 17 所述的用途，其中，所述病毒选自肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、人乳头瘤病毒、单纯疱疹病毒、麻疹病毒、诺如病毒、博卡病毒、柯萨奇病毒、埃博拉病毒、肠道病毒、淋巴细胞性脑膜炎病毒、流行性感冒病毒、SARS 病毒和新型冠状病毒。