

氮杂呋啉大环化合物及其用途

技术领域

本发明涉及大环氮杂呋啉衍生物，具体为一种具有多靶点激酶抑制活性的大环氮杂呋啉衍生物以及药物组合物，还涉及此类化合物及其药物组合在改善或治疗由蛋白激酶介导的疾病例如癌症的用途。

背景技术

癌症，即恶性肿瘤，是威胁人类健康和生命的一类重大疾病，癌症的发病率和死亡率仍呈现明显上升趋势。肿瘤细胞的增殖、转移和凋亡与一系列信号传导通路的异常密切相关，肿瘤细胞的免疫逃逸和机体免疫功能的耗竭或受抑制也是癌症发生与发展的重要因素。因此，抑制肿瘤细胞信号通路中关键激酶的活性，同时通过激活免疫细胞，提高自身抗肿瘤的免疫力，可以有效抑制肿瘤细胞的生长与转移，治疗癌症病人，具有广阔的前景。

造血祖细胞激酶（hematopoietic progenitor kinase 1, HPK1）是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，最初由造血祖细胞克隆得到（Hu, M. C.等, Genes Dev. 1996; 10: 2251-2264; Keifer, F.等, The EMBO Journal 1996; 15: 7013-7025），属于丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase kinase kinase-4, MAP4K）家族。HPK1 集中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）中表达（Hu, M.C.等, Genes Dev. 1996; 10: 2251-2264）。

研究表明，HPK1 是 T 细胞受体（TCR）信号通路的负调节蛋白。TCR 信号激活 HPK1，激活的 HPK1 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)。研究揭示 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很有希望的潜在靶标，开发 HPK1 激酶小分子抑制剂具有重要的临床前景。

FMS 样酪氨酸激酶 3 (FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3) 是一种受体酪氨酸激酶，在造血祖细胞和干细胞中表达，对造血细胞的存活、增殖和分化发挥重要作用。FLT3 的突变和异常表达导致白血病等血液疾病 (Gilliland, D.G.等, Blood, 2002; 100: 1532-1542; Stirewalt, D.L.等, Nat. Rev. Cancer, 2003; 3: 650-665)。约 30% 成人急性髓性白血病 (Acute Myelocytic Leukemia, AML) 患者体内存在 FLT3 基因突变 (Nakao, M.S.等, Leukemia, 1996; 10: 1911-1918; Kottaridis P.D., Blood, 2001; 98: 1742-1759)，是患者中最常见的基因突变和预后不良因素 (Abu-Duhier F.M. 等, British Journal of Haematology, 2000; 111: 190-195; Meshinchi S.等, Clin. Cancer Res., 2009; 15: 4263-4269)，使得 FLT3

成为开发治疗此类肿瘤的小分子药物的重要靶点。

2017 年,美国诺华公司开发的首个 FLT3 抑制剂小分子药物 Midostaurin 获批上市,用于联合治疗初次用药的 FLT3 阳性 AML 患者。此后,由安斯泰来开发的 Gilteritinib,以及第一三共开发 Quizartinib 先后上市,用于单药或联合治疗与 FLT3 异常表达或突变有关的 AML。尽管已有几款药物上市,但小分子 FLT3 抑制剂作为 AML 的治疗方案仍存在较多问题,比如临床效果短暂,以及继发的耐药性。同时,临床数据表明 FLT3 抑制剂药物能有效清除患者外周血原始细胞,但对骨髓效果较弱 (Borthekur, G. 等, Haematologica, Jan. 2011; 96: 62-68)。以上问题的一个可能原因是存在替代的信号通路。因此仍需开发新一代 FLT3 抑制剂,特别是能同时抑制多个信号通路的小分子化合物,用于未满足的临床需求。

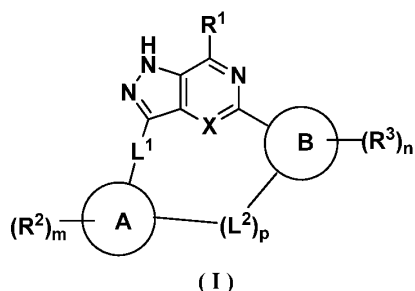
血管内皮细胞生长因子受体 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor, VEGFR), 属于 III 类受体酪氨酸激酶家族。其中 VEGFR2 (KDR), 也称激酶插入区受体 (Kinase insert Domain Receptor, KDR), 广泛分布于血管内皮细胞中, 在诱导肿瘤周围新生内皮细胞的生长、增殖和迁移过程中, 起到非常重要的作用。

目前,已有多种 VEGFR2 抑制剂获批,用于治疗相关肿瘤。2006 年,美国辉瑞公司开发的 VEGFRs 抑制剂小分子药物 Sunitinib 获批上市,用于治疗胃肠道基质肿瘤和转移性肾细胞癌。作为一种多靶点抑制剂, Sunitinib 除能有效抑制 VEGFRs 活性外,还对 PDGFR、c-Kit 等多种激酶有抑制作用。多靶点的抑制作用使得药物不但有可能适用于多种适应症,而且可以降低因旁路信号激活引发的耐药性。此后有多款多靶点小分子抑制剂获批并取得了巨大成功,例如 Sorafenib、Cabozantinib、Lenvatinib 等。

尽管目前已经公开了一些 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。特别的,同时抑制 HPK1 和其他激酶靶点的小分子药物仍属罕见。此类小分子化合物具有直接抑制肿瘤细胞生长同时激发自身免疫功能,从而消灭肿瘤细胞的作用。因此,开发上述这类具有高活性的新型小分子 HPK1 抑制剂是临床急需。

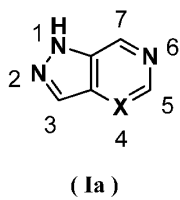
发明内容

本申请提供式 I 结构的氮杂吡啶大环化合物,



或其异构体、药学上可接受的盐、多晶型物、同位素标记物、活性代谢物或前药,

其中, 氮杂吡啶环的结构及原子编号如式 (Ia) 所示:



在式 I 结构中, X 选自 CR^x 或 N; 其中, R^x 各自独立地选自 H 或卤素;
 R^1 选自:

- 1) 氢、卤素、氰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{al}}\text{R}^{\text{bl}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{al}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{al}}\text{R}^{\text{bl}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{el}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{al}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{el}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{al}}\text{R}^{\text{bl}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{al}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{al}}$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{al}}$; 或者
- 2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{II} ;

其中, R^{al} 、 R^{bl} 和 R^{el} 各自独立地选自:

- 1) 氢; 或者
- 2) C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 单环环烷基和 3~6 元单环脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{II} ;

或者, 连接于同一氮原子的 R^{al} 和 R^{bl} 与它们所连接的氮原子一起形成取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{II} 的 4~6 元脂杂环基;

- 20 其中, R^{II} 选自氧代基、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷氧基;

L^1 选自:

- 1) 单键; 或者
- 2) 6~10 元芳基或 5~10 元杂芳基, 该芳基或杂芳基通过单键分别与氮

杂吡啶环 3-位和 A 环相连接；该芳基或杂芳基除去与氮杂吡啶环 3-位和 A 环相连接外，任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^4 ；

A 环选自单环或二环的 3~12 元环烷基或 3~12 元杂环基，且分别通过两个不同的原子与 L^1 和 L^2 相连接；并且，A 环除去与 L^1 和 L^2 相连接外，
5 还任选地取代有 m 个 R^2 ；

B 环选自单环或二环的 6~12 元环烷基或 5~12 元杂环基，且分别通过两个不同的原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接，其中，

1) 当 B 环为单环环烷基或单环杂环基时，B 环上分别与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位连接的两个原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键；

10 2) 当 B 环为二环环烷基或二环杂环基时，B 环上分别与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位连接的两个原子间的最短距离为 1、2、3、4 或 5 个化学键；

并且，B 环除去与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接外，还任选地取代有 n 个 R^3 ；

R^2 各自独立地选自：

15 1) 氧代基、卤素、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、 $-S(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d2})R^{c2}$ 、 $-NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-NR^{a2}C(=O)R^{b2}$ 、 $-NR^{a2}C(=O)OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-NR^{c2}C(=NR^{d2})NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-NR^{a2}S(=O)_2R^{c2}$ 、
20 $-NR^{c2}S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、硝基、 $-PR^{c2}R^{f2}$ 、 $-P(=O)R^{c2}R^{f2}$ 和膦酸基；或者

2) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、5~10 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基和 3~12 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{22} ；

3) 连接 A 环上两个不同成环原子的二价桥联 C_{1-5} 亚烷基、3-6 元氧杂亚烷基、2-6 元氮杂亚烷基，其任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{22} ；

25 或者，分别与 A 环上的一个或两个成环原子相连的两个 R^2 与所述一个或两个成环原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{22} 的 C_{5-12} 脂环烷基或 5~12 元脂杂环基；

其中， R^{a2} 、 R^{b2} 和 R^{c2} 各自独立地选自：

1) 氢；或者

30 2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{22} ；

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取代有0、1、2、3、4或5个 R^{22} 的3~12元脂杂环基;

R^{c2} 和 R^{f2} 各自独立地选自 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,其任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{22} ;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任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{22} 的3~12元脂杂环基;

R^{d2} 选自:

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$;或者

2) 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,其任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{22} ;

R^{22} 选自:

1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a22}$ 、 $-C(=O)OR^{a22}$ 、 $-C(=O)NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-C(=NR^{d22})NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-OR^{a22}$ 、 $-OC(=O)R^{a22}$ 、 $-OC(=O)OR^{c22}$ 、 $-OC(=O)NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-SR^{a22}$ 、 $-S(=O)R^{c22}$ 、 $-S(=O)_2R^{c22}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d22})R^{c22}$ 、 $-NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-NR^{a22}C(=O)R^{b22}$ 、 $-NR^{a22}C(=O)OR^{c22}$ 、 $-NR^{c22}C(=O)NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-NR^{c22}C(=NR^{d22})NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-NR^{a22}S(=O)_2R^{c22}$ 、 $-NR^{c22}S(=O)_2NR^{a22}R^{b22}$ 、硝基、 $-PR^{c22}R^{f22}$ 、 $-P(=O)R^{c22}R^{f22}$ 、膦酸基和 $=N-R^{d22}$;或者

2) 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,其任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{23} ;

R^{a22} 、 R^{b22} 和 R^{c22} 各自独立地选自:

1) 氢;或者

2) 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,其任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{23} ;

或者,连接于同一氮原子的 R^{a22} 和 R^{b22} 与所述氮原子一起形成任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{23} 的3~10元脂杂环基;

R^{c22} 和 R^{f22} 各自独立地选自: 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,其任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{23} ;或者,连接于同一磷原子的 R^{c22} 和 R^{f22} 与所述磷原子一起形成任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{23} 的3~10元脂杂环基;

R^{d22} 选自:

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$; 或者

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{23} ;

5 R^{23} 选自:

1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a23}$ 、 $-C(=O)OR^{a23}$ 、 $-C(=O)NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-C(=NR^{d23})NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-OR^{a23}$ 、 $-OC(=O)R^{a23}$ 、 $-OC(=O)OR^{c23}$ 、 $-OC(=O)NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-SR^{a23}$ 、 $-S(=O)R^{c23}$ 、 $-S(=O)_2R^{c23}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d23})R^{c23}$ 、 $-NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-NR^{a23}C(=O)R^{b23}$ 、
10 $-NR^{a23}C(=O)OR^{c23}$ 、 $-NR^{c23}C(=O)NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-NR^{c23}C(=NR^{d23})NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-NR^{a23}S(=O)_2R^{c23}$ 、 $-NR^{c23}S(=O)_2NR^{a23}R^{b23}$ 、硝基、 $-PR^{c23}R^{f23}$ 、 $-P(=O)R^{c23}R^{f23}$ 、
膦酸基和 $=N-R^{d23}$; 或者

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ;

15 R^{a23} 、 R^{b23} 和 R^{c23} 各自独立地选自:

1) 氢; 或者

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ;

或者, 连接于同一氮原子的 R^{a23} 和 R^{b23} 与所述氮原子一起形成任选地
20 取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G 的 3~8 元脂杂环基;

R^{c23} 和 R^{f23} 各自独立地选自: 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ;

或者, 连接于同一磷原子的 R^{c23} 和 R^{f23} 与所述磷原子一起形成任选地
25 取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G 的 3~8 元脂杂环基;

R^{d23} 选自:

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$; 或者

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ;

30 R^3 各自独立地选自:

1) 氧代基、卤素、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、 $-S(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ 、
 $-S(=O)(=NR^{d3})R^{c3}$ 、 $-NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)OR^{c3}$ 、
 $-NR^{e3}C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{e3}C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}S(=O)_2R^{c3}$ 、
 5 $-NR^{e3}S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ 、硝基、 $-PR^{c3}R^{f3}$ 、 $-P(=O)R^{c3}R^{f3}$ 和膦酸基；或者

2) 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，其任选地取代有0、1、2、3、4、5或6
 个 R^{32} ；

3) 连接B环上两个不同成环原子的二价桥联 C_{1-6} 亚烷基；

10 或者，分别与B环上的一个或两个成环原子相连的两个 R^3 取代基与
 所述一个或两个成环原子一起形成任选地取代有0、1、2、3、4或5个
 R^{32} 的 C_{5-12} 脂环烃基或5~12元脂杂环基；

其中， R^{a3} 、 R^{b3} 和 R^{c3} 各自独立地选自：

1) 氢；

15 2) 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，其任选地取代有0、1、2、3、4、5或6个 R^{32} ；

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任选地
 取代有0、1、2、3、4或5个 R^{32} 的3~12元脂杂环基；

20 R^{c3} 和 R^{f3} 各自独立地选自： 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，其任选地取代有0、1、2、
 3、4或5个 R^{32} ；

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任选地
 取代有0、1、2、3、4或5个 R^{32} 的3~12元脂杂环基；

R^{d3} 选自：

25 1) 氢、氟基、硝基和 $S(=O)_2R^G$ ；

2) 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，其任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{32} ；

R^{32} 选自：

30 1) 氧代基、卤素、氟基、 $-C(=O)R^{a32}$ 、 $-C(=O)OR^{a32}$ 、 $-C(=O)NR^{a32}R^{b32}$ 、
 $-C(=NR^{d32})NR^{a32}R^{b32}$ 、 $-OR^{a32}$ 、 $-OC(=O)R^{a32}$ 、 $-OC(=O)OR^{c32}$ 、
 $-OC(=O)NR^{a32}R^{b32}$ 、 $-SR^{a32}$ 、 $-S(=O)R^{c32}$ 、 $-S(=O)_2R^{c32}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a32}R^{b32}$ 、

-S(=O)₂NR^{a32}R^{b32}、-S(=O)(=NR^{d32})R^{c32}、-NR^{a32}R^{b32}、-NR^{a32}C(=O)R^{b32}、
-NR^{a32}C(=O)OR^{c32}、-NR^{e32}C(=O)NR^{a32}R^{b32}、-NR^{e32}C(=NR^{d32})NR^{a32}R^{b32}、
-NR^{a32}S(=O)₂R^{c32}、-NR^{e32}S(=O)₂NR^{a32}R^{b32}、硝基、-PR^{c32}R^{f32}、-P(=O)R^{c32}R^{f32}、
膦酸基和=N-R^{d32};

- 5 2) C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、苯基、5~6 元杂芳基、
C₃₋₁₀ 环烷基和 3~10 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个
R³³;

R^{a32}、R^{b32} 和 R^{e32} 各自独立地选自:

1) 氢;

- 10 2) C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、苯基、5~6 元杂芳基、C₃₋₁₀ 环烷
基和 3~10 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R³³;

或者，连接于同一氮原子的 R^{a32} 和 R^{b32} 与所述氮原子一起形成任选地
取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R³³ 的 3~10 元脂杂环基;

- 15 R^{c32} 和 R^{f32} 各自独立地选自: C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、苯基、5~
6 元杂芳基、C₃₋₁₀ 环烷基和 3~10 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、
3、4 或 5 个 R³³;

或者，连接于同一磷原子的 R^{c32} 和 R^{f32} 与所述磷原子一起形成任选地
取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R³³ 的 3~10 元脂杂环基;

R^{d32} 选自:

- 20 1) 氢、氟基、硝基和-S(=O)₂R^G;
2) C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、苯基、5~6 元杂芳基、C₃₋₁₀ 环烷
基和 3~10 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R³³;

R³³ 选自:

- 25 1) 氧代基、卤素、氟基、-C(=O)R^{a33}、-C(=O)OR^{a33}、-C(=O)NR^{a33}R^{b33}、
-C(=NR^{d33})NR^{a33}R^{b33}、-OR^{a33}、-OC(=O)R^{a33}、-OC(=O)OR^{c33}、
-OC(=O)NR^{a33}R^{b33}、-SR^{a33}、-S(=O)R^{c33}、-S(=O)₂R^{c33}、磺酸基、-S(=O)NR^{a33}R^{b33}、
-S(=O)₂NR^{a33}R^{b33}、-S(=O)(=NR^{d33})R^{c33}、-NR^{a33}R^{b33}、-NR^{a33}C(=O)R^{b33}、
-NR^{a33}C(=O)OR^{c33}、-NR^{e33}C(=O)NR^{a33}R^{b33}、-NR^{e33}C(=NR^{d33})NR^{a33}R^{b33}、
-NR^{a33}S(=O)₂R^{c33}、-NR^{e33}S(=O)₂NR^{a33}R^{b33}、硝基、-PR^{c33}R^{f33}、-P(=O)R^{c33}R^{f33}、
30 膦酸基和=N-R^{d33};

2) 任选地取代有 0、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^{a33} 、 R^{b33} 和 R^{c33} 各自独立地选自：

1) 氢；

5 2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ；

或者，连接于同一氮原子的 R^{a33} 和 R^{b33} 与所述氮原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G 的 3~8 元脂杂环基；

10 R^{c33} 和 R^{f33} 各自独立地选自： 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，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ；

或者，连接于同一磷原子的 R^{c33} 和 R^{f33} 与所述磷原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G 的 3~8 元脂杂环基；

R^{d33} 选自：

15 1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ；

2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ；

R^4 独立地选自：

20 1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a4}$ 、 $-C(=O)OR^{a4}$ 、 $-C(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-C(=NR^{d4})NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-OR^{a4}$ 、 $-OC(=O)R^{a4}$ 、 $-OC(=O)OR^{c4}$ 、 $-OC(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、 $-S(=O)R^{c4}$ 、 $-S(=O)_2R^{c4}$ 、 $-S(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d4})R^{c4}$ 、 $-NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}C(=O)R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}C(=O)OR^{c4}$ 、 $-NR^{c4}C(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{c4}C(=NR^{d4})NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}S(=O)_2R^{c4}$ 和 $-NR^{c4}S(=O)_2NR^{a4}R^{b4}$ ；

25 2) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、5~10 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基和 3~12 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{42} ；

或者，分别与 L^1 环上的两个成环原子相连的两个 R^4 与所述 L^1 环上的两个成环原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{42} 的 C_{5-12} 脂环烃基或 5~12 元脂杂环基；

30 R^{a4} 、 R^{b4} 和 R^{c4} 各自独立地选自：

1) 氢；

2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{42} ；

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任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{42} 的 3~12 元脂杂环基；

5 R^{c4} 和 R^{f4} 各自独立地选自： 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{42} ；

R^{d4} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ；

10 2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{42} ；

R^{42} 选自：

1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a42}$ 、 $-C(=O)OR^{a42}$ 、 $-C(=O)NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-C(=NR^{d42})NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-OR^{a42}$ 、 $-OC(=O)R^{a42}$ 、 $-OC(=O)OR^{c42}$ 、 $-OC(=O)NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-SR^{a42}$ 、 $-S(=O)R^{c42}$ 、 $-S(=O)_2R^{c42}$ 、 $-S(=O)NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d42})R^{c42}$ 、 $-NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-NR^{a42}C(=O)R^{b42}$ 、 $-NR^{a42}C(=O)OR^{c42}$ 、 $-NR^{c42}C(=O)NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-NR^{c42}C(=NR^{d42})NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-NR^{a42}S(=O)_2R^{c42}$ 、 $-NR^{c42}S(=O)_2NR^{a42}R^{b42}$ 和 $=N-R^{d42}$ ；

2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{43} ；

R^{a42} 、 R^{b42} 和 R^{c42} 各自独立地选自：

1) 氢；

2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{43} ；

或者，连接于同一氮原子的 R^{a42} 和 R^{b42} 与所述氮原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{43} 的 3~10 元脂杂环基；

R^{c42} 和 R^{f42} 各自独立地选自： 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{43} ；

R^{d42} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和-S(=O)₂R^G;

2) C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5~6元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基和3~10元脂杂环基,其任选地取代有0、1、2、3、4或5个R⁴³;

R⁴³选自:

- 5 1) 氧代基、卤素、氰基、-C(=O)R^{a43}、-C(=O)OR^{a43}、-C(=O)NR^{a43}R^{b43}、
-C(=NR^{d43})NR^{a43}R^{b43}、-OR^{a43}、-OC(=O)R^{a43}、-OC(=O)OR^{c43}、
-OC(=O)NR^{a43}R^{b43}、-SR^{a43}、-S(=O)R^{c43}、-S(=O)₂R^{c43}、-S(=O)NR^{a43}R^{b43}、
-S(=O)₂NR^{a43}R^{b43}、-S(=O)(=NR^{d43})R^{c43}、-NR^{a43}R^{b43}、-NR^{a43}C(=O)R^{b43}、
-NR^{a43}C(=O)OR^{c43}、-NR^{e43}C(=O)NR^{a43}R^{b43}、-NR^{e43}C(=NR^{d43})NR^{a43}R^{b43}、
10 -NR^{a43}S(=O)₂R^{c43}、-NR^{e43}S(=O)₂NR^{a43}R^{b43}和=N-R^{d43};

2) C₁₋₄烷基、C₁₋₄亚烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5~6元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3~8元脂杂环基,其任选地取代有0、1、2、3或4个R^G;

R^{a43}、R^{b43}和R^{c43}各自独立地选自:

- 1) 氢;
- 15 2) C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5~6元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3~8元脂杂环基,其任选地取代有0、1、2、3或4个R^G;

或者,连接于同一氮原子的R^{a43}和R^{b43}与所述氮原子一起形成任选地取代有0、1、2、3或4个R^G的3~8元脂杂环基;

- R^{c43}和R^{f43}各自独立地选自:C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5~
20 6元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3~8元脂杂环基,其任选地取代有0、1、2、3或4个R^G;

R^{d43}选自:

- 1) 氢、氰基、硝基和-S(=O)₂R^G;
- 2) C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5~6元杂芳基、C₃₋₈环烷基、
25 3~8元脂杂环基,其任选地取代有0、1、2、3或4个R^G;

L²各自独立地选自-CH₂-、-NH-、-O-、-S-,其中,每个L²独立地取代有0、1或2个R⁵;在满足化合价的前提下,相邻的两个L²通过单键、双键或叁键相连接,p个相互连接的L²构成连接A环和B环的连接基;两端的L²分别通过单键与A环和B环相连接;

- 30 R⁵独立地选自:

1) 氧代基、卤素、氰基、-C(=O)R^{a5}、-C(=O)OR^{a5}、-C(=O)NR^{a5}R^{b5}、

5 -C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}、-OR^{a5}、-OC(=O)R^{a5}、-OC(=O)OR^{c5}、-OC(=O)NR^{a5}R^{b5}、
 -OP(=O)(R^{G1})₂、-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}、
 10 -NR^{a5}S(=O)₂R^{c5}、-NR^{e5}S(=O)₂NR^{a5}R^{b5}、-NR^{G2}P(=O)(R^{G1})₂、-P(=O)R^{c5}R^{f5}、
 -P(=O)(R^{G1})₂和=N-R^{d5};

2) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、5~6元杂芳基、C₃₋₆环烷基和3~6元脂杂环基，其任选地取代有0、1、2、3或4个R⁵²;

10 3) 与同一个L²或相邻的两个L²相连的两个R⁵与所述一个或两个L²原子一起形成任选地取代有0、1、2、3或4个R⁵²的C₃₋₆脂环烃基或3~6元脂杂环基;或者

4) 分别与不相邻的两个L²相连的两个R⁵取代基与所述两个L²原子以及所述两个L²之间的其他L²原子一起形成任选地取代有0、1、2、3或4个R⁵²的C₃₋₆脂环烃基或3~6元脂杂环基;

15 R^{a5}、R^{b5}和R^{c5}各自独立地选自:

1) 氢;

2) C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5~6元杂芳基、C₃₋₆环烷基和3~6元脂杂环基，其任选地取代有0、1、2、3或4个R⁵²;

20 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任选地取代有0、1、2、3或4个R⁵²的3~6元脂杂环基;

R^{c5}和R^{f5}各自独立地选自: C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5~6元杂芳基、C₃₋₆环烷基和3~6元脂杂环基，其任选地取代有0、1、2、3或4个R⁵²;

25 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任选地取代有0、1、2、3或4个R⁵²的3~6元脂杂环基;

R^{d5}选自:

1) 氢、羟基、C₁₋₄烷氧基、氰基、硝基和-S(=O)₂R^G;

2) C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5~6元杂芳基、C₃₋₆环烷基和3~6元脂杂环基，其任选地取代有0、1、2、3或4个R⁵²;

30 R⁵²选自:

1) 氧代基、卤素、氰基;

2) $-C(=O)R^{G1}$ 、 $-C(=O)R^{G2}$ 、 $-C(=NR^{G3})N(R^{G2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{G2}$ 、
 $-OP(=O)(R^{G1})_2$ 、 $-S(=O)R^{G2}$ 、 $-S(=O)_2R^{G2}$ 、磺酸基、 $-S(=O)N(R^{G2})_2$ 、
 $-S(=O)_2N(R^{G2})_2$ 、 $-S(=O)(=NR^{G3})R^{G2}$ 、 $-N(R^{G2})C(=O)R^{G1}$ 、 $-N(R^{G2})C(=O)R^{G2}$ 、
 $-N(R^{G2})C(=NR^{G3})N(R^{G2})_2$ 、 $-N(R^{G2})S(=O)_2R^{G2}$ 、 $-N(R^{G2})S(=O)_2N(R^{G2})_2$ 、
 5 $-N(R^{G2})P(=O)(R^{G1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{G2})_2$ 、 $-P(=O)(R^{G1})_2$ 、 $=N-R^{G3}$ 和 R^{G1} ;

3) R^{G2} ;

R^G 选自:

1) 卤素、氧代基、氰基、羧基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基
 氨基、 C_{1-4} 烷基亚砷基、 C_{1-4} 烷基砷基和 C_{1-4} 烷基氨基磺酰基;

10 2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个独立地选自氧代基、卤素、
 羟基、羟甲基、羧基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基或 C_{1-3} 烷基氨基的取代基;

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

R^{G2} 选自:

15 1) 氢;

2) C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元脂杂环基和苯基, 其
 任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟甲基、
 羧基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基的取代基;

3) 连接于同一氮原子的两个 R^{G2} 与所述氮原子一起形成 3~6 元脂杂
 20 环基, 所述 3~6 元脂杂环基任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自氧
 代基、卤素、羟基、羟甲基、羧基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基
 氨基的取代基;

R^{G3} 选自: 氢、氰基、硝基、 $-OR^{G2}$ 、 $-S(=O)_2R^{G2}$ 和 R^{G2} ;

p 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10;

25 m 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6。

本发明一实施方式还提供了一种药物组合物, 包含本申请式(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
 30 标记物、异构体或前药, 以及药学上可接受的载体。

本发明一实施方式进一步提供了一种本申请式(I)化合物或其药学上可

接受的盐、水合物、溶剂化物、活性代谢物、多晶型物、同位素标记物、异构体或前药，或上述药物组合物在预防或治疗由蛋白激酶介导的疾病中的用途。

5 本发明一实施方式进一步提供了一种本申请式(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蛋白激酶介导的疾病的药物中的用途，所述疾病包括一种或多种肿瘤。

10 本发明一实施方式进一步提供了一种本申请式(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，所述疾病包括一种或多种肿瘤。

本发明一实施方式进一步提供了一种抑制 HPK1 激酶活性的方法，其包括向个体施用本申请式(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；

15 本发明一实施方式进一步提供了一种同时抑制多种蛋白激酶活性的方法，其包括向个体施用本申请式(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；所述蛋白激酶包括 HPK1、FLT3 和 KDR。

20 本发明一实施方式进一步提供了一种治疗患者的疾病或病症的方法，其包括向患者施用治疗有效量的本申请式(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。

本发明一实施方式的本申请式(I)化合物，具有抑制多种蛋白激酶活性的作用；所述蛋白激酶包括 HPK1、FLT3 和 KDR。

25 具体实施方式

下面通过实施例对本申请进一步详细说明。通过这些说明，本申请的特点和优点将变得更为清楚明确。

在这里专用的词“示例性”意为“用作例子、实施例或说明性”。这里作为“示例性”所说明的任何实施例不必解释为优于或好于其它实施例。

30 此外，下面所描述的本申请不同实施方式中涉及的技术特征只要彼此之间未构成冲突就可以相互结合。

术语定义与说明

本发明中，如无特别说明，对于某一基团所做的说明或描述适用于包含这一基团的所有基团，无论单独使用或与其他术语组合使用。例如，对于烷基的说明适用于 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷基等；对于 C₁₋₆ 烷基的说明或描述适用于“C₁₋₆ 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 B 环基团包含个 R³ 取代基，这 2 个 R³ 可以均为甲氧基，也可以一个是甲氧基，另一个是甲基。

10 术语“卤族原子或卤素”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，C₁₋₆ 烷基表示含 1-6 个碳原子的烷基，C₂₋₆ 烯基表示含 2-6 个碳原子的烯基。

15 术语“n 元环结构”（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。

20 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。

25 “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。

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

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
5 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（-CH₂-或=CH₂）、1,1-亚乙基（-CH(CH₃)-或=CH-CH₃）、1,2-亚乙基（-CH₂CH₂-）、
10 丁-1,4-二基、丁-1,3-二基、2,2-二甲基-丙-1,3-二基等。

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。
20

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。
25

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。
30

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“烷基亚砷基”是指式“-S(=O)-烷基”的基团，其中烷基如上文所定义。

5 例如，甲基亚砷基、乙基亚砷基、异丙基亚砷基等。

术语“烷基砷基”是指式“-S(=O)₂-烷基”的基团，其中烷基如上文所定义。

例如，甲基砷基、乙基砷基、异丙基砷基等。

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。

10

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。

15

20 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“-CH₂OH”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砷或砷，或 N-氧化物基团等。在一些实施例中，环烷基和杂环基可任选地由 1 或 2 个氧代基取代。

25

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、脞或胍等，或连接至杂原子时形成亚砷亚胺等。

30

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。多环脂环环烷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。多环环烷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。当环烷基包含的任一环都是饱和环时，该环烷基就是饱和环烷基，也称为“环烷基”。

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

15 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。在一实施方式中，杂环基中的任一成环碳原子可以被氧代基取代形成羰基。在一实施方式中，杂环基中的任一成环氮原子可以是 N-氧化物。在一实施方式中，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。在一实施方式中，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。在一实施方式中，杂芳基部分中的任一成环氮原

子可以是 N-氧化物。在一实施方式中，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(1*H*)-酮-1-基、吡啶-4(1*H*)-酮-1-基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪-3(2*H*)-酮-2-基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、𫫇唑基、苯并𫫇唑基、苯并噻吩基、𫫇唑基、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、四氢𫫇唑基、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“异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体。本发明所述化合物的“立体异构体”是指所有立体异构体。例如，当所述化合物存在不对称碳原子时，会产生对映异构体和非对映异构体；当所述化合物存在碳碳双键、碳氮双键或环结构时，会产生顺反异构体。除非另外指明，本发明所述化合物包括其所有异构体，如光学活性异构体、几何异构体、旋转异构体、互变异构体、能稳定存在的构象异构体等；并且可以以异构体的混合物或分离的异构体形式存在。

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、L-樟脑磺酸等；其他用于分级重结晶的适宜拆分剂包括，例如立体异构纯形式的 -甲基苄基胺、2-苯基甘氨酸、环己基乙胺等。

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
5 （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
10 代的本发明化合物。例如，本发明的化合物中的同位素可包括 H、C、N、O、F、P、S、Cl 及 I 等元素的各种同位素，如 ^2H 、 ^3H 、 ^{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。本发明包括所定义的各种被同位素标记的化合物。例如其中存在放射性同位素（诸如 ^3H 及 ^{14}C ）的那些化合物，或其中存在非放射性同位素（诸如 ^2H 及 ^{13}C ）的那些化合物。此类被
15 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 ^2H 或 ^3H ）；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
20 素标记的式(I)化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过所附实施例及制备中所描述的那些方法类似的方法，使用适当的被同位素标记的试剂替代先前所采用的未被标记的试剂来制备。

此外，用较重的同位素，尤其氘（即 ^2H 或 D）取代可得到由较大代谢
25 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。

30 “药学上可接受的盐”是指保留本发明化合物的生物学效用及特性且通常在生物学上或其他方面没有不希望的作用的盐。在许多情况下，本发明的

化合物能够借助氨基和/或羧基或其类似基团的存在而形成酸加成盐和/或碱加成盐。

可药用的酸加成盐可以用无机酸和有机酸来形成。无机酸包括例如（但不限于）盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。有机酸包括例如（但不限于）

- 5 乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、丙二酸、丁二酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲基磺酸、乙基磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、乙二磺酸、磺基水杨酸、天冬氨酸、谷氨酸等。

可药用的碱加成盐可以用无机碱及有机碱来形成。无机碱包括例如（但不限于）钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌及铜的碱性化合物；尤其适合的

- 10 盐包括铵盐、钾盐、钠盐、钙盐及镁盐。有机碱包括伯胺、仲胺及叔胺，被取代的胺包括天然存在的被取代胺，环胺，碱离子交换树脂等；例如（但不限于）异丙胺、苄胺、胆碱、二乙醇胺、二乙胺、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、葡甲胺、哌嗪及氨基丁三醇等。

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

- 15 和其他溶剂等）一起发现（例如水合物和溶剂化物）或者可以被分离。当呈固体状态时，本文所述的化合物和其盐可以以各种形式存在，包括水合物和溶剂化物。本文所述的化合物和其盐的水合物和溶剂化物包括其中的水和溶剂可被同位素取代的那些水合物和溶剂化物，例如 D₂O、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
- 20 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发明化合物。本发明化合物和其盐的多晶型物还包括各种晶格形式的混合物，以及一种或若干种晶格形式与无定形形式的混合物。多晶型物的存在可由本领域技术人员使用诸如 X-射线衍射等手段鉴别。

- 25 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”是指本发明化合物的任何药学上可接受酯、酯的

30 盐、酰胺或其它衍生物，其在向受体施用后能够直接或间接地提供本发明化合物或其具有药学活性的代谢物或残基。特别优选的衍生物或前药是在施用

于患者时可以提高本申请化合物生物利用度的那些化合物(例如,可以使口服的化合物更易于被吸收到血液中),或者促进母体化合物向生物器官或作用位点递送的那些化合物。

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。

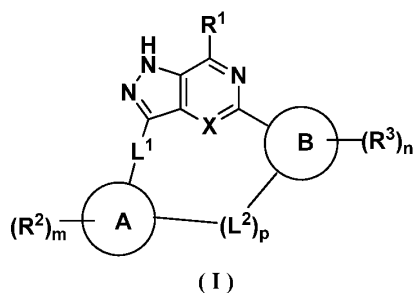
术语“给药”或“给予”包括将所述化合物及其药物组合物引入受试者以实现其预期功能的途径。给药途径取决于是否局部或全身治疗以及待治疗的区域。可使用的给药途径的实例包括注射(包括皮下、静脉内、动脉内、肠胃外、腹膜内、鞘内和其他局部注射)、局部(包括透皮、表皮、眼睛和粘膜,包括鼻内、阴道和直肠递送)、口服、吸入或吹入(气管内或鼻内,例如吸入或吹入粉末或气溶胶,包括通过喷雾器),注射给药可以通过单次推注剂量的方式,或者可以(例如)通过连续灌注泵输注的方式。

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

“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。

化合物

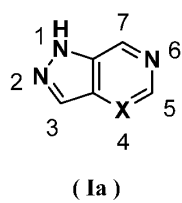
一方面，本申请提供式 I 结构的氮杂吡啶大环化合物，



或其异构体、药学上可接受的盐、多晶型物、同位素标记物、活性代谢

5 物或前药，

其中，氮杂吡啶环的结构及原子编号如式 (Ia) 所示：



在式 I 结构中，X 选自 CR^x 或 N；其中，R^x 各自独立地选自 H 或卤素；
R¹ 选自：

- 10 1) 氢、卤素、氰基、-C(=O)OR^{al}、-C(=O)NR^{al}R^{bl}、-OR^{al}、-NR^{al}R^{bl}、
-NR^{cl}C(=O)R^{al}、-NR^{cl}C(=O)NR^{al}R^{bl}、-SR^{al}、-S(=O)R^{al} 和 -S(=O)₂R^{al}；或者
2) C₁₋₆ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基和 3~8 元脂杂环基，其
任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{II}；

其中，R^{al}、R^{bl} 和 R^{cl} 各自独立地选自：

- 15 1) 氢；或者
2) C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 单环环烷基和 3~6 元单环脂杂环基，其任选地取代
有 0、1、2、3 或 4 个 R^{II}；

或者，连接于同一氮原子的 R^{al} 和 R^{bl} 与它们所连接的氮原子一起形成取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{II} 的 4~6 元脂杂环基；

- 20 其中，R^{II} 选自氧代基、卤素、羟基、氨基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷
氧基、C₁₋₃ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基和 C₃₋₆ 环烷氧基；

L¹ 选自：

- 1) 单键；或者
2) 6~10 元芳基或 5~10 元杂芳基，该芳基或杂芳基通过单键分别与氮

杂吡啶环 3-位和 A 环相连接；该芳基或杂芳基除去与氮杂吡啶环 3-位和 A 环相连接外，任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^4 ；

A 环选自单环或二环的 3~12 元环烷基或 3~12 元杂环基，且分别通过两个不同的原子与 L^1 和 L^2 相连接；并且，A 环除去与 L^1 和 L^2 相连接外，
5 还任选地取代有 m 个 R^2 ；

B 环选自单环或二环的 6~12 元环烷基或 5~12 元杂环基，且分别通过两个不同的原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接，其中，

1) 当 B 环为单环环烷基或单环杂环基时，B 环上分别与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位连接的两个原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键；

10 2) 当 B 环为二环环烷基或二环杂环基时，B 环上分别与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位连接的两个原子间的最短距离为 1、2、3、4 或 5 个化学键；

并且，B 环除去与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接外，还任选地取代有 n 个 R^3 ；

R^2 各自独立地选自：

15 1) 氧代基、卤素、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、 $-S(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d2})R^{c2}$ 、 $-NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-NR^{a2}C(=O)R^{b2}$ 、 $-NR^{a2}C(=O)OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-NR^{c2}C(=NR^{d2})NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-NR^{a2}S(=O)_2R^{c2}$ 、
20 $-NR^{c2}S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、硝基、 $-PR^{c2}R^{f2}$ 、 $-P(=O)R^{c2}R^{f2}$ 和膦酸基；或者

2) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、5~10 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基和 3~12 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{22} ；

3) 连接 A 环上两个不同成环原子的二价桥联 C_{1-5} 亚烷基、3-6 元氧杂亚烷基、2-6 元氮杂亚烷基，其任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{22} ；

25 或者，分别与 A 环上的一个或两个成环原子相连的两个 R^2 与所述一个或两个成环原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{22} 的 C_{5-12} 脂环烷基或 5~12 元脂杂环基；

其中， R^{a2} 、 R^{b2} 和 R^{c2} 各自独立地选自：

1) 氢；或者

30 2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{22} ；

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取代有0、1、2、3、4或5个 R^{22} 的3~12元脂杂环基;

R^{c2} 和 R^{f2} 各自独立地选自 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,其任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{22} ;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任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{22} 的3~12元脂杂环基;

R^{d2} 选自:

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$;或者

2) 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,其任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{22} ;

R^{22} 选自:

1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a22}$ 、 $-C(=O)OR^{a22}$ 、 $-C(=O)NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-C(=NR^{d22})NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-OR^{a22}$ 、 $-OC(=O)R^{a22}$ 、 $-OC(=O)OR^{c22}$ 、 $-OC(=O)NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-SR^{a22}$ 、 $-S(=O)R^{c22}$ 、 $-S(=O)_2R^{c22}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d22})R^{c22}$ 、 $-NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-NR^{a22}C(=O)R^{b22}$ 、 $-NR^{a22}C(=O)OR^{c22}$ 、 $-NR^{c22}C(=O)NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-NR^{c22}C(=NR^{d22})NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-NR^{a22}S(=O)_2R^{c22}$ 、 $-NR^{c22}S(=O)_2NR^{a22}R^{b22}$ 、硝基、 $-PR^{c22}R^{f22}$ 、 $-P(=O)R^{c22}R^{f22}$ 、膦酸基和 $=N-R^{d22}$;或者

2) 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,其任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{23} ;

R^{a22} 、 R^{b22} 和 R^{c22} 各自独立地选自:

1) 氢;或者

2) 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,其任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{23} ;

或者,连接于同一氮原子的 R^{a22} 和 R^{b22} 与所述氮原子一起形成任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{23} 的3~10元脂杂环基;

R^{c22} 和 R^{f22} 各自独立地选自: 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,其任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{23} ;或者,连接于同一磷原子的 R^{c22} 和 R^{f22} 与所述磷原子一起形成任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{23} 的3~10元脂杂环基;

R^{d22} 选自:

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$; 或者

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{23} ;

5 R^{23} 选自:

1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a23}$ 、 $-C(=O)OR^{a23}$ 、 $-C(=O)NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-C(=NR^{d23})NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-OR^{a23}$ 、 $-OC(=O)R^{a23}$ 、 $-OC(=O)OR^{c23}$ 、 $-OC(=O)NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-SR^{a23}$ 、 $-S(=O)R^{c23}$ 、 $-S(=O)_2R^{c23}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d23})R^{c23}$ 、 $-NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-NR^{a23}C(=O)R^{b23}$ 、
10 $-NR^{a23}C(=O)OR^{c23}$ 、 $-NR^{c23}C(=O)NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-NR^{c23}C(=NR^{d23})NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-NR^{a23}S(=O)_2R^{c23}$ 、 $-NR^{c23}S(=O)_2NR^{a23}R^{b23}$ 、硝基、 $-PR^{c23}R^{f23}$ 、 $-P(=O)R^{c23}R^{f23}$ 、
膦酸基和 $=N-R^{d23}$; 或者

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ;

15 R^{a23} 、 R^{b23} 和 R^{c23} 各自独立地选自:

1) 氢; 或者

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ;

或者, 连接于同一氮原子的 R^{a23} 和 R^{b23} 与所述氮原子一起形成任选地
20 取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G 的 3~8 元脂杂环基;

R^{c23} 和 R^{f23} 各自独立地选自: 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ;

或者, 连接于同一磷原子的 R^{c23} 和 R^{f23} 与所述磷原子一起形成任选地
25 取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G 的 3~8 元脂杂环基;

R^{d23} 选自:

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$; 或者

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ;

30 R^3 各自独立地选自:

1) 氧代基、卤素、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、 $-S(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ 、
 $-S(=O)(=NR^{d3})R^{c3}$ 、 $-NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)OR^{c3}$ 、
 $-NR^{e3}C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{e3}C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}S(=O)_2R^{c3}$ 、
 5 $-NR^{e3}S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ 、硝基、 $-PR^{c3}R^{f3}$ 、 $-P(=O)R^{c3}R^{f3}$ 和膦酸基；或者

2) 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，其任选地取代有0、1、2、3、4、5或6
 个 R^{32} ；

3) 连接B环上两个不同成环原子的二价桥联 C_{1-6} 亚烷基；

10 或者，分别与B环上的一个或两个成环原子相连的两个 R^3 取代基与
 所述一个或两个成环原子一起形成任选地取代有0、1、2、3、4或5个
 R^{32} 的 C_{5-12} 脂环烃基或5~12元脂杂环基；

其中， R^{a3} 、 R^{b3} 和 R^{c3} 各自独立地选自：

1) 氢；

15 2) 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，其任选地取代有0、1、2、3、4、5或6个 R^{32} ；

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任选地
 取代有0、1、2、3、4或5个 R^{32} 的3~12元脂杂环基；

20 R^{c3} 和 R^{f3} 各自独立地选自： 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，其任选地取代有0、1、2、
 3、4或5个 R^{32} ；

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任选地
 取代有0、1、2、3、4或5个 R^{32} 的3~12元脂杂环基；

R^{d3} 选自：

25 1) 氢、氰基、硝基和 $S(=O)_2R^G$ ；

2) 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，其任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{32} ；

R^{32} 选自：

30 1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a32}$ 、 $-C(=O)OR^{a32}$ 、 $-C(=O)NR^{a32}R^{b32}$ 、
 $-C(=NR^{d32})NR^{a32}R^{b32}$ 、 $-OR^{a32}$ 、 $-OC(=O)R^{a32}$ 、 $-OC(=O)OR^{c32}$ 、
 $-OC(=O)NR^{a32}R^{b32}$ 、 $-SR^{a32}$ 、 $-S(=O)R^{c32}$ 、 $-S(=O)_2R^{c32}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a32}R^{b32}$ 、

-S(=O)₂NR^{a32}R^{b32}、-S(=O)(=NR^{d32})R^{c32}、-NR^{a32}R^{b32}、-NR^{a32}C(=O)R^{b32}、
-NR^{a32}C(=O)OR^{c32}、-NR^{e32}C(=O)NR^{a32}R^{b32}、-NR^{e32}C(=NR^{d32})NR^{a32}R^{b32}、
-NR^{a32}S(=O)₂R^{c32}、-NR^{e32}S(=O)₂NR^{a32}R^{b32}、硝基、-PR^{c32}R^{f32}、-P(=O)R^{c32}R^{f32}、
膦酸基和=N-R^{d32};

- 5 2) C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、苯基、5~6 元杂芳基、
C₃₋₁₀ 环烷基和 3~10 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个
R³³;

R^{a32}、R^{b32} 和 R^{e32} 各自独立地选自:

1) 氢;

- 10 2) C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、苯基、5~6 元杂芳基、C₃₋₁₀ 环烷
基和 3~10 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R³³;

或者，连接于同一氮原子的 R^{a32} 和 R^{b32} 与所述氮原子一起形成任选地
取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R³³ 的 3~10 元脂杂环基;

- 15 R^{c32} 和 R^{f32} 各自独立地选自: C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、苯基、5~
6 元杂芳基、C₃₋₁₀ 环烷基和 3~10 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、
3、4 或 5 个 R³³;

或者，连接于同一磷原子的 R^{c32} 和 R^{f32} 与所述磷原子一起形成任选地
取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R³³ 的 3~10 元脂杂环基;

R^{d32} 选自:

- 20 1) 氢、氟基、硝基和-S(=O)₂R^G;
2) C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、苯基、5~6 元杂芳基、C₃₋₁₀ 环烷
基和 3~10 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R³³;

R³³ 选自:

- 25 1) 氧代基、卤素、氟基、-C(=O)R^{a33}、-C(=O)OR^{a33}、-C(=O)NR^{a33}R^{b33}、
-C(=NR^{d33})NR^{a33}R^{b33}、-OR^{a33}、-OC(=O)R^{a33}、-OC(=O)OR^{c33}、
-OC(=O)NR^{a33}R^{b33}、-SR^{a33}、-S(=O)R^{c33}、-S(=O)₂R^{c33}、磺酸基、-S(=O)NR^{a33}R^{b33}、
-S(=O)₂NR^{a33}R^{b33}、-S(=O)(=NR^{d33})R^{c33}、-NR^{a33}R^{b33}、-NR^{a33}C(=O)R^{b33}、
-NR^{a33}C(=O)OR^{c33}、-NR^{e33}C(=O)NR^{a33}R^{b33}、-NR^{e33}C(=NR^{d33})NR^{a33}R^{b33}、
-NR^{a33}S(=O)₂R^{c33}、-NR^{e33}S(=O)₂NR^{a33}R^{b33}、硝基、-PR^{c33}R^{f33}、-P(=O)R^{c33}R^{f33}、
30 膦酸基和=N-R^{d33};

2) 任选地取代有 0、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^{a33} 、 R^{b33} 和 R^{c33} 各自独立地选自：

1) 氢；

5 2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ；

或者，连接于同一氮原子的 R^{a33} 和 R^{b33} 与所述氮原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G 的 3~8 元脂杂环基；

10 R^{c33} 和 R^{f33} 各自独立地选自： 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，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ；

或者，连接于同一磷原子的 R^{c33} 和 R^{f33} 与所述磷原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G 的 3~8 元脂杂环基；

R^{d33} 选自：

15 1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ；

2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ；

R^4 独立地选自：

20 1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a4}$ 、 $-C(=O)OR^{a4}$ 、 $-C(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-C(=NR^{d4})NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-OR^{a4}$ 、 $-OC(=O)R^{a4}$ 、 $-OC(=O)OR^{c4}$ 、 $-OC(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、 $-S(=O)R^{c4}$ 、 $-S(=O)_2R^{c4}$ 、 $-S(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d4})R^{c4}$ 、 $-NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}C(=O)R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}C(=O)OR^{c4}$ 、 $-NR^{c4}C(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{c4}C(=NR^{d4})NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}S(=O)_2R^{c4}$ 和 $-NR^{c4}S(=O)_2NR^{a4}R^{b4}$ ；

25 2) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、5~10 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基和 3~12 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{42} ；

或者，分别与 L^1 环上的两个成环原子相连的两个 R^4 与所述 L^1 环上的两个成环原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{42} 的 C_{5-12} 脂环烃基或 5~12 元脂杂环基；

30 R^{a4} 、 R^{b4} 和 R^{c4} 各自独立地选自：

1) 氢；

2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{42} ；

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任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{42} 的 3~12 元脂杂环基；

5 R^{c4} 和 R^{f4} 各自独立地选自： 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{42} ；

R^{d4} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ；

10 2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{42} ；

R^{42} 选自：

1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a42}$ 、 $-C(=O)OR^{a42}$ 、 $-C(=O)NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-C(=NR^{d42})NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-OR^{a42}$ 、 $-OC(=O)R^{a42}$ 、 $-OC(=O)OR^{c42}$ 、 $-OC(=O)NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-SR^{a42}$ 、 $-S(=O)R^{c42}$ 、 $-S(=O)_2R^{c42}$ 、 $-S(=O)NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d42})R^{c42}$ 、 $-NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-NR^{a42}C(=O)R^{b42}$ 、 $-NR^{a42}C(=O)OR^{c42}$ 、 $-NR^{c42}C(=O)NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-NR^{c42}C(=NR^{d42})NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-NR^{a42}S(=O)_2R^{c42}$ 、 $-NR^{c42}S(=O)_2NR^{a42}R^{b42}$ 和 $=N-R^{d42}$ ；

2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{43} ；

R^{a42} 、 R^{b42} 和 R^{c42} 各自独立地选自：

1) 氢；

2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{43} ；

或者，连接于同一氮原子的 R^{a42} 和 R^{b42} 与所述氮原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{43} 的 3~10 元脂杂环基；

R^{c42} 和 R^{f42} 各自独立地选自： 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{43} ；

R^{d42} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和-S(=O)₂R^G;

2) C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5~6元杂芳基、C₃₋₁₀环烷基和3~10元脂杂环基,其任选地取代有0、1、2、3、4或5个R⁴³;

R⁴³选自:

- 5 1) 氧代基、卤素、氰基、-C(=O)R^{a43}、-C(=O)OR^{a43}、-C(=O)NR^{a43}R^{b43}、
-C(=NR^{d43})NR^{a43}R^{b43}、-OR^{a43}、-OC(=O)R^{a43}、-OC(=O)OR^{c43}、
-OC(=O)NR^{a43}R^{b43}、-SR^{a43}、-S(=O)R^{c43}、-S(=O)₂R^{c43}、-S(=O)NR^{a43}R^{b43}、
-S(=O)₂NR^{a43}R^{b43}、-S(=O)(=NR^{d43})R^{c43}、-NR^{a43}R^{b43}、-NR^{a43}C(=O)R^{b43}、
-NR^{a43}C(=O)OR^{c43}、-NR^{c43}C(=O)NR^{a43}R^{b43}、-NR^{c43}C(=NR^{d43})NR^{a43}R^{b43}、
10 -NR^{a43}S(=O)₂R^{c43}、-NR^{c43}S(=O)₂NR^{a43}R^{b43}和=N-R^{d43};

2) C₁₋₄烷基、C₁₋₄亚烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5~6元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3~8元脂杂环基,其任选地取代有0、1、2、3或4个R^G;

R^{a43}、R^{b43}和R^{c43}各自独立地选自:

- 1) 氢;
- 15 2) C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5~6元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3~8元脂杂环基,其任选地取代有0、1、2、3或4个R^G;

或者,连接于同一氮原子的R^{a43}和R^{b43}与所述氮原子一起形成任选地取代有0、1、2、3或4个R^G的3~8元脂杂环基;

- R^{c43}和R^{f43}各自独立地选自:C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5~
20 6元杂芳基、C₃₋₈环烷基和3~8元脂杂环基,其任选地取代有0、1、2、3或4个R^G;

R^{d43}选自:

- 1) 氢、氰基、硝基和-S(=O)₂R^G;
- 2) C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5~6元杂芳基、C₃₋₈环烷基、
25 3~8元脂杂环基,其任选地取代有0、1、2、3或4个R^G;

L²各自独立地选自-CH₂-、-NH-、-O-、-S-,其中,每个L²独立地取代有0、1或2个R⁵;在满足化合价的前提下,相邻的两个L²通过单键、双键或叁键相连接,p个相互连接的L²构成连接A环和B环的连接基;两端的L²分别通过单键与A环和B环相连接;

- 30 R⁵独立地选自:

1) 氧代基、卤素、氰基、-C(=O)R^{a5}、-C(=O)OR^{a5}、-C(=O)NR^{a5}R^{b5}、

5 -C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}、-OR^{a5}、-OC(=O)R^{a5}、-OC(=O)OR^{c5}、-OC(=O)NR^{a5}R^{b5}、
 -OP(=O)(R^{G1})₂、-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}、
 10 -NR^{a5}S(=O)₂R^{c5}、-NR^{e5}S(=O)₂NR^{a5}R^{b5}、-NR^{G2}P(=O)(R^{G1})₂、-P(=O)R^{c5}R^{f5}、
 -P(=O)(R^{G1})₂和=N-R^{d5};

2) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、5~6元杂芳基、C₃₋₆环烷基和3~6元脂杂环基，其任选地取代有0、1、2、3或4个R⁵²;

10 3) 与同一个L²或相邻的两个L²相连的两个R⁵与所述一个或两个L²原子一起形成任选地取代有0、1、2、3或4个R⁵²的C₃₋₆脂环烃基或3~6元脂杂环基;或者

4) 分别与不相邻的两个L²相连的两个R⁵取代基与所述两个L²原子以及所述两个L²之间的其他L²原子一起形成任选地取代有0、1、2、3或4个R⁵²的C₃₋₆脂环烃基或3~6元脂杂环基;

15 R^{a5}、R^{b5}和R^{c5}各自独立地选自:

1) 氢;

2) C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5~6元杂芳基、C₃₋₆环烷基和3~6元脂杂环基，其任选地取代有0、1、2、3或4个R⁵²;

20 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任选地取代有0、1、2、3或4个R⁵²的3~6元脂杂环基;

R^{c5}和R^{f5}各自独立地选自: C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5~6元杂芳基、C₃₋₆环烷基和3~6元脂杂环基，其任选地取代有0、1、2、3或4个R⁵²;

25 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任选地取代有0、1、2、3或4个R⁵²的3~6元脂杂环基;

R^{d5}选自:

1) 氢、羟基、C₁₋₄烷氧基、氰基、硝基和-S(=O)₂R^G;

2) C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、5~6元杂芳基、C₃₋₆环烷基和3~6元脂杂环基，其任选地取代有0、1、2、3或4个R⁵²;

30 R⁵²选自:

1) 氧代基、卤素、氰基;

2) $-C(=O)R^{G1}$ 、 $-C(=O)R^{G2}$ 、 $-C(=NR^{G3})N(R^{G2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{G2}$ 、 $-OP(=O)(R^{G1})_2$ 、 $-S(=O)R^{G2}$ 、 $-S(=O)_2R^{G2}$ 、磺酸基、 $-S(=O)N(R^{G2})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{G2})_2$ 、 $-S(=O)(=NR^{G3})R^{G2}$ 、 $-N(R^{G2})C(=O)R^{G1}$ 、 $-N(R^{G2})C(=O)R^{G2}$ 、 $-N(R^{G2})C(=NR^{G3})N(R^{G2})_2$ 、 $-N(R^{G2})S(=O)_2R^{G2}$ 、 $-N(R^{G2})S(=O)_2N(R^{G2})_2$ 、 $-N(R^{G2})P(=O)(R^{G1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{G2})_2$ 、 $-P(=O)(R^{G1})_2$ 、 $=N-R^{G3}$ 和 R^{G1} ;

3) R^{G2} ;

R^G 选自:

1) 卤素、氧代基、氰基、羧基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基亚砷基、 C_{1-4} 烷基砷基和 C_{1-4} 烷基氨基磺酰基;

10 2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟甲基、羧基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基或 C_{1-3} 烷基氨基的取代基;

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

R^{G2} 选自:

15 1) 氢;

2) C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元脂杂环基和苯基, 其任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟甲基、羧基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基的取代基;

20 3) 连接于同一氮原子的两个 R^{G2} 与所述氮原子一起形成 3~6 元脂杂环基, 所述 3~6 元脂杂环基任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟甲基、羧基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基的取代基;

R^{G3} 选自: 氢、氰基、硝基、 $-OR^{G2}$ 、 $-S(=O)_2R^{G2}$ 和 R^{G2} ;

p 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10;

25 m 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6。

于一实施方式中, X 选自 CH 或 N。

于一实施方式中, X 选自 CH。

于一实施方式中, X 选自 C-F。

30 于一实施方式中, X 选自 N。

于一实施方式中, R^1 选自:

1) 氢、卤族原子、氰基、 $-C(=O)NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-OR^{a1}$ 和 $-NR^{a1}R^{b1}$;

2) 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,其任选地取代有0、1、2、3或4个 R^{11} 。

于一实施方式中, R^1 选自:

5 1) 氢、卤族原子、氰基、乙炔基和 $-OR^{a1}$ 和 $-NR^{a1}R^{b1}$;

2) C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 单环环烷基和4~5元单环脂杂环基,其任选地取代有0、1、2、3或4个 R^{11} 。

于一实施方式中, R^1 选自氢、氟、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、3~4元脂杂环基和 $-OR^{a1}$ 。

10 于一实施方式中, R^1 选自氢、氟、氰基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基和异丙氧基。

于一实施方式中, R^1 为氢。

于一实施方式中, R^{a1} 、 R^{b1} 和 R^{c1} 各自独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基和 C_{3-4} 环烷基;

15 或者,连接于同一氮原子的 R^{a1} 和 R^{b1} 与它们所连接的氮原子一起形成未被取代的4~6元脂杂环基。

于一实施方式中, R^{a1} 、 R^{b1} 和 R^{c1} 各自独立地选自氢、甲基、乙基和环丙基。

20 于一实施方式中, R^{11} 选自氧代基、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷氧基。

于一实施方式中, R^{11} 选自卤族原子、羟基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、环丙氧基、 C_{1-3} 烷基和环丙基。

于一实施方式中, R^{11} 选自氟、羟基、氰基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基、甲基、乙基和环丙基。

25 于一实施方式中, L^1 为单键。

于一实施方式中, L^1 选自6~10元芳基或5~10元杂芳基,该芳基或杂芳基同时与氮杂吡啶环3-位和A环相连接;该芳基或杂芳基除去与氮杂吡啶环和A环相连接外,任选地取代有0、1、2、3、4、5或6个 R^4 。

30 于一实施方式中, L^1 选自苯基、5~6元杂芳基或9~10元二环杂芳基,该芳基或杂芳基通过两个不相邻的成环原子同时与氮杂吡啶环3-位和A环相连接;该芳基或杂芳基除去与氮杂吡啶环和A环相连接外,任选地取代有

0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^4 。

于一实施方式中, L^1 选自苯基或 5~6 元杂芳基, 该芳基或杂芳基同时与氮杂吡啶环 3-位和 A 环相连接; 该芳基或杂芳基除去与氮杂吡啶环和 A 环相连接外, 任选地取代有 0、1、2 或 3 个 R^4 。

5 于一实施方式中, L^1 不为单键, A 环选自单环或二环的 C_{3-12} 环烷基或 3~12 元杂环基, 分别通过两个不同的成环原子与 L^1 和 L^2 相连接:

- 1) 所述单环或二环结构中不包含芳香环;
- 2) 所述单环或二环的环烷基或杂环基中至少包含一个芳香环。

于一实施方式中, L^1 不为单键, A 环选自单环或二环的 C_{5-11} 环烷基或 5~10 11 元杂环基, 分别通过两个不同的成环原子与 L^1 和 L^2 相连接:

- 1) 所述单环或二环结构中不包含芳香环;
- 2) 所述单环或二环的环烷基或杂环基中至少包含一个芳香环。

于一实施方式中, L^1 不为单键, A 环选自单环或二环的 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 环烷基或 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元杂环基, 分别通过两个不同的 15 成环原子与 L^1 和 L^2 相连接:

- 1) 所述单环或二环结构中不包含芳香环;
- 2) 所述单环或二环的环烷基或杂环基中至少包含一个芳香环。

于一实施方式中, L^1 不为单键, A 环选自单环或二环的 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 脂环烷基或 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元脂杂环基, 分别通过两个不 20 同的成环原子与 L^1 和 L^2 相连接, 所述单环或二环结构中不包含芳香环。

于一实施方式中, L^1 不为单键, A 环选自苯环或 5~6 元单环杂芳基, 且分别通过两个不同的成环原子与 L^1 和 L^2 相连接。

于一实施方式中, L^1 不为单键, A 环选自 C_{6-11} 二环环烷基或 6~11 元 25 二环杂环基, 且分别通过两个不同的成环原子与 L^1 和 L^2 相连接, 所述二环结构中至少包含一个芳香环。

于一实施方式中, B 环选自苯基、萘基、5~6 元单环杂芳基或 9~10 元二 环杂芳基, 且分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接:

1) B 环选自苯基或 5~6 元单环杂芳基时, 上述两个成环原子间的最短 30 距离为 1、2 或 3 个化学键; 优选为上述两个成环原子间的最短距离为 1 或 2 个化学键;

2) B 环选自萘基或 9~10 元二环杂芳基时, 上述两个成环原子间的最短

距离为 1、2、3、4 或 5 个化学键；优选为上述两个成环原子间的最短距离为 1、2、3 或 4 个化学键。

于一实施方式中，B 环选自苯基或 5~6 元单环杂芳基，且分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接，上述两个成环原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键；优选为上述两个成环原子间的最短距离为 1 或 2 个化学键。

于一实施方式中，B 环选自萘基或 9~10 元二环杂芳基，且分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接，上述两个成环原子间的最短距离为 1、2、3、4 或 5 个化学键；优选为上述两个成环原子间的最短距离为 1、2、3 或 4 个化学键。

于一实施方式中，B 环选自萘基或 9~10 元二环杂芳基，且分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接，其中与 L^1 和 L^2 相连接的成环原子都属于同一个单环芳基，上述两个成环原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键；优选为上述两个成环原子间的最短距离为 1 或 2 个化学键。

于一实施方式中，B 环选自萘基或 9~10 元二环杂芳基，且分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接，其中与 L^1 和 L^2 相连接的成环原子分别属于两个单环芳基，上述两个成环原子间的最短距离为 3、4 或 5 个化学键；优选为上述两个成环原子间的最短距离为 3 或 4 个化学键。

于一实施方式中，B 环选自由一个单环芳基和一个单环脂环基组成的并环 C_{9-12} 二环环烷基或并环 8~12 元二环杂环基，且分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接；所述单环芳基选自苯基或 5~6 元杂芳基，所述单环脂环基选自 C_{5-7} 单环环烷基或 5~7 元单环杂脂环基；其中与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子属于上述单环芳基，与 L^2 相连接的成环原子属于上述单环脂环基，上述两个成环原子间的最短距离为 3、4 或 5 个化学键；优选为上述两个成环原子间的最短距离为 3 或 4 个化学键。

于一实施方式中，B 环选自苯基或吡啶基，且分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接，上述两个成环原子处于邻位、间位或对位关系；优选为上述两个成环原子处于邻位或间位关系。

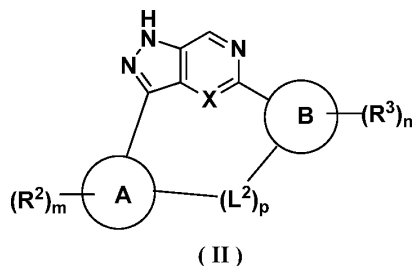
于一实施方式中，B 环选自苯基或吡啶基，且分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接，上述两个成环原子处于邻位关系。

于一实施方式中，B 环选自苯基，且分别通过两个不同的成环原子与 L^2

和氮杂吡啶环 5-位相连接, 上述两个成环原子处于邻位、间位或对位关系; 优选为上述两个成环原子处于邻位或间位关系。

于一实施方式中, B 环选自苯基, 且分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接, 上述两个成环原子处于邻位关系。

5 于一实施方式中, L^1 为单键, 由此, 本申请化合物具有式 II 的结构式



其中, A 环选自单环或二环的 3~12 元环烷基或 3~12 元杂环基, 且分别通过两个不同的原子与氮杂吡啶环 3-位和 L^2 相连接; 并且, A 环除去与氮杂吡啶环 3-位和 L^2 相连接外, 还任选地取代有 m 个 R^2 ;

10 X、B 环、 R^2 、 R^3 、 L^2 、p、m、n 定义如前。

于一实施方式中, A 环选自单环或二环的 C_{6-12} 环烷基或 5~12 元杂环基, 分别通过两个不同的成环原子与氮杂吡啶环 3-位和 L^2 相连接, 并且, 与氮杂吡啶环 3-位直接相连接的单环为芳环, 其中,

1) 当 A 环为苯基或单环杂芳基时, A 环上分别与氮杂吡啶环 3-位和 L^2 相连接的上述两个原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键; 优选为两个原子间的最短距离为 1 或 2 个化学键;

2) 当 A 环为二环环烷基或二环杂环基时, A 环上分别与氮杂吡啶环 3-位和 L^2 相连接的上述两个原子间的最短距离为 1、2、3、4 或 5 个化学键; 优选为两个原子间的最短距离为 1、2、3 或 4 个化学键。

20 于一实施方式中, B 环选自苯基、萘基、5~6 元单环杂芳基或 9~10 元二环杂芳基, 且分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接, 其中,

1) 当 B 环选自苯基或 5~6 元单环杂芳基时, B 环上分别与氮杂吡啶环 5-位和 L^2 相连接的上述两个成环原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键;

25 2) 当 B 环选自萘基或 9~10 元二环杂芳基时, B 环上分别与氮杂吡啶环 5-位和 L^2 相连接的上述两个成环原子间的最短距离为 1、2、3、4 或 5 个化学键。

于一实施方式中，B环选自苯基或5~6元单环杂芳基，且分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环5-位相连接，上述两个成环原子间的最短距离为1、2或3个化学键。

于一实施方式中， R^2 独立地选自：

- 5 1) 卤素、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷胺基或 C_{1-3} 烷基砷基；
 2) 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3~8元脂杂环基，其任选地取代有0、1、2、3或4个 R^{22} ；
 3) C_{1-5} 亚烷基、3-6元氧杂亚烷基、2-6元氮杂亚烷基，其任选地取代有0、1、2、3或4个 R^{22} 。

10 R^{22} 独立地选自：

- 1) 氧代基、卤素、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷胺基、 C_{1-3} 烷基砷基或羧基；
 2) C_{1-4} 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，其任选地取代有0、1、2、3或4个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、氨基- C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-3} 烷基的取代基；
 3) C_{1-5} 亚烷基、3-6元氧杂亚烷基、2-6元氮杂亚烷基，其任选地取代有0、1、2、3或4个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、氨基- C_{1-3} 烷基或
15 C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-3} 烷基的取代基。

于一实施方式中， R^3 独立地选自：

- 1) 卤素、氰基、 $-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 和 $-OR^{a3}$ ；
 2) C_{1-3} 烷基、 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，其任选地取代有0、1、2、3或4个 R^{32} ；
25 其中， R^{a3} 和 R^{b3} 各自独立地选自：
 1) 氢；
 2) C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和4~6元脂杂环基，其任选地取代有0、1、2、3或4个 R^{32} ；

 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任选地取代有0、1、2、3或4个 R^{32} 的4~6元脂杂环基；
30

R^{32} 独立地选自：

1) 氧代基、卤素、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷基氧基、氨基和 C_{1-4} 烷基氨基;

2) C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1 或 2 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟甲基、氰基、 C_{1-3} 烷基氧基、氨基或 C_{1-3} 烷基氨基的取代基。

5 于一实施方式中, L^2 各自独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, 其中, 每个 L^2 独立地取代有 0、1 或 2 个 R^5 ; 任何相邻的两个 L^2 都通过单键相连接, p 个相互连接的 L^2 构成连接 A 环和 B 环的连接基;

当 L^2 为 $-CH_2-$ 时, 其取代基 R^5 独立地选自:

1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a5}$ 、羧基、 $-C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-OR^{a5}$ 、 $-NR^{a5}R^{b5}$ 、
10 $-NR^{a5}C(=O)R^{b5}$ 、 $-NR^{c5}C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}S(=O)_2R^{c5}$ 、 $-NR^{c5}S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、
 $-NR^{G2}P(=O)(R^{G1})_2$;

2) C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ;

3) 与同一个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述 L^2 原子一起形成选自下列
15 的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 的环状基团: 1,1-环丙基、1,1-环丁基、1,1-环戊基、1,1-环己基、3,3-氧杂环丁基、3,3-氮杂环丁基、3,3-四氢呋喃基、3,3-四氢吡咯基、3,3-四氢吡喃基、4,4-四氢吡喃基、3,3-哌啶基和 4,4-哌啶基;

4) 与相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子一起形成
20 选自下列的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 的环状基团: 1,2-环丙基、1,2-环丁基、1,2-环戊基、1,2-环己基、3,4-四氢呋喃基、3,4-四氢吡咯基、3,4-四氢吡喃基和 3,4-哌啶基;

5) 分别与不相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子以及所述两个 L^2 之间的其他 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、
25 2、3 或 4 个 R^{52} 的环状基团: 1,3-环丁基、1,3-环戊基、1,3-环己基、1,4-环己基、2,5-四氢呋喃基、2,5-四氢吡咯基、2,6-四氢吡喃基、3,5-四氢吡喃基、2,6-哌啶基、3,5-哌啶基、2,6-吗啉基、2,5-吗啉基、3,5-吗啉基、2,6-哌嗪基和 2,5-哌嗪基;

当 L^2 为 $-NH-$ 时, 其取代基 R^5 独立地选自:

1) $-C(=O)R^{a5}$ 、 $-C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-S(=O)_2R^{c5}$ 、
30 $-S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d5})R^{c5}$ 和 $-P(=O)(R^{G1})_2$;

2) C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ;

3) 与相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 的环状基团: 1,2-氮杂环丙基、1,2-氮杂环丁基、1,2-四氢吡咯基、1,2-哌啶基、3,4-吗啉基和 1,2-哌啶基;

4) 分别与不相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子以及所述两个 L^2 之间的其他 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 的环状基团: 1,3-氮杂环丁基、1,3-四氢吡咯基、1,3-哌啶基、1,4-哌啶基和 1,4-哌嗪基;

10 当 L^2 为 -S- 时, R^5 独立地选自氧代基;

其中, R^{a5} 、 R^{b5} 和 R^{c5} 各自独立地选自:

1) 氢;

2) C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢吡喃基和哌啶基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ;

15 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 1-氮杂环丁基、1-四氢吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基和吗啉基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ;

R^{c5} 独立地选自: C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢吡喃基和哌啶基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ;

R^{d5} 选自:

1) 氢、氟基、硝基和 -S(=O)₂-(C_{1-3} 烷基);

2) C_{1-3} 烷基和环丙基;

R^{52} 选自: 氧代基、氟、氟基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、环丙氧基、 C_{1-3} 烷基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、氨基和 C_{1-3} 烷基氨基;

R^{G1} 选自 -OR^{G2} 和 -N(R^{G2})₂;

R^{G2} 选自:

1) 氢;

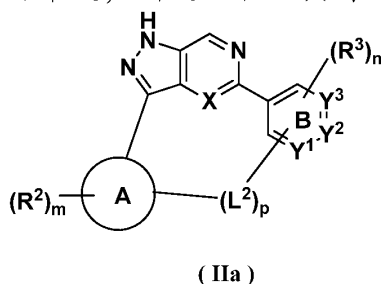
30 2) C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元脂杂环基和苯基, 其任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟甲基、

羧基、氰基、C₁₋₃烷氧基、氨基、C₁₋₃烷基氨基的取代基;

3) 连接于同一氮原子的两个 R^{G2} 与所述氮原子一起形成 3~6 元脂杂环基, 所述 3~6 元脂杂环基任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟甲基、羧基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基的取代基;

R^{G^3} 选自：氢、氰基、硝基、 $-OR^{G^2}$ 、 $-S(=O)_2R^{G^2}$ 和 R^{G^2} 。

于一实施方式中， L^1 为单键，所述化合物具有式IIa的结构式



X 为 CH 或 N:

10 A 环选自苯环或 5~6 元芳杂环, 且分别通过两个不同的成环原子与氮杂吡啶环 3-位和 L^2 相连接; A 环除去与氮杂吡啶环 3-位和 L^2 相连接外, 任选地取代有 m 个 R^2 ;

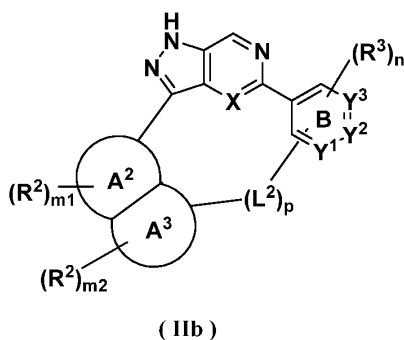
B 环分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接, 上述两个成环原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键; 其中, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 CR^3 或 N, 且 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中不超过两个为 N;

m 选自 0、1、2、3 或 4:

n 选自 0、1、2 或 3:

R^2 、 R^3 、 L^2 、 p 定义如前。

于一实施方式中，所述化合物具有式 IIb 的结构式



其中，

X 为 CH 或 N:

A^2 环和 A^3 环组成并环体系, 其中: A^2 环选自苯环或 5~6 元芳杂环, 且通过一个成环原子与氮杂吡啶环 3-位相连接, A^3 环选自 C_5 、 C_6 或 C_7 单环烷基或 5 元、6 元或 7 元单杂环基, 且通过一个成环原子与 L^2 相连接; A^2 环除去与氮杂吡啶环 3-位相连接外, 任选地被 $m1$ 个 R^2 所取代, A^3 环除去与 L^2 相连接外未被取代或任选地被 $m2$ 个 R^2 所取代;

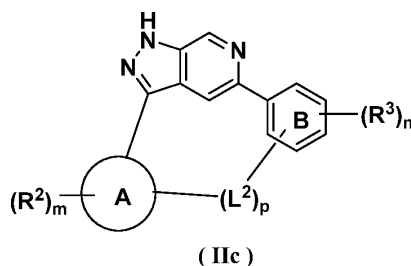
B 环分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接, 上述两个成环原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键; 其中, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 CR^3 或 N, 且 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中不超过两个为 N;

$m1$ 和 $m2$ 为 0-4 的整数, 之和为 m , 且 m 选自 0、1、2、3 或 4;

n 选自 0、1、2 或 3;

R^2 、 R^3 、 L^2 、 p 定义如前。

于一实施方式中, 所述化合物具有式 IIc 的结构式



其中, A 环、 R^2 、 R^3 、 L^2 、 p 、 m 、 n 定义如前。

于一实施方式中, 式 IIa 和 IIc 的结构式中, A 环选自苯基或 5~6 元单环杂芳基, 且分别通过两个不同的成环原子与氮杂吡啶环 3-位和 L^2 相连接, 上述两个成环原子间的最短距离为 1 或 2 个化学键; 优选为 2 个化学键。

于一实施方式中, 式 IIa 和 IIc 的结构式中, A 环选自萘基或 9~10 元二环杂芳基, 且分别通过两个不同的成环原子与 L^1 和 L^2 相连接, 上述两个成环原子间的最短距离为 1、2、3、4 或 5 个化学键; 优选为两个成环原子间的最短距离为 1、2、3 或 4 个化学键。

于一实施方式中, 式 IIa 和 IIc 的结构式中, A 环选自萘基或 9~10 元二环杂芳基, 且分别通过两个不同的成环原子与 L^1 和 L^2 相连接, 其中与 L^1 和 L^2 相连接的成环原子都属于同一个单环芳基, 上述两个成环原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键; 优选为上述两个成环原子间的最短距离为 1 或 2 个化学键。

于一实施方式中, 式 IIa 和 IIc 的结构式中, A 环选自由一个单环芳基和一个单环脂环基组成的并环 C_{9-12} 二环环烷基或并环 8~12 元二环杂环基, 且

分别通过两个不同的成环原子与 L^1 和 L^2 相连接；所述单环芳基选自苯基或 5~6 元杂芳基，所述单环脂环基选自 C_{5-7} 单环环烷基或 5~7 元单环杂脂环基；其中与 L^1 和 L^2 相连接的成环原子都属于上述单环芳基，上述两个成环原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键；优选为上述两个成环原子间的最短距离为 1 或 2 个化学键。

于一些实施方式中，式 IIa 和 IIc 的结构式中，A 环选自苯基或 5~6 元单环杂芳基，且分别通过两个不同的成环原子与氮杂吡啶环 3-位和 L^2 相连接，上述两个成环原子间的最短距离为 1 或 2 个化学键；优选地为 2 个化学键。

B 环为苯环， Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 CR^3 ；且 B 环分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接，上述两个成环原子处于邻位、间位或对位关系。

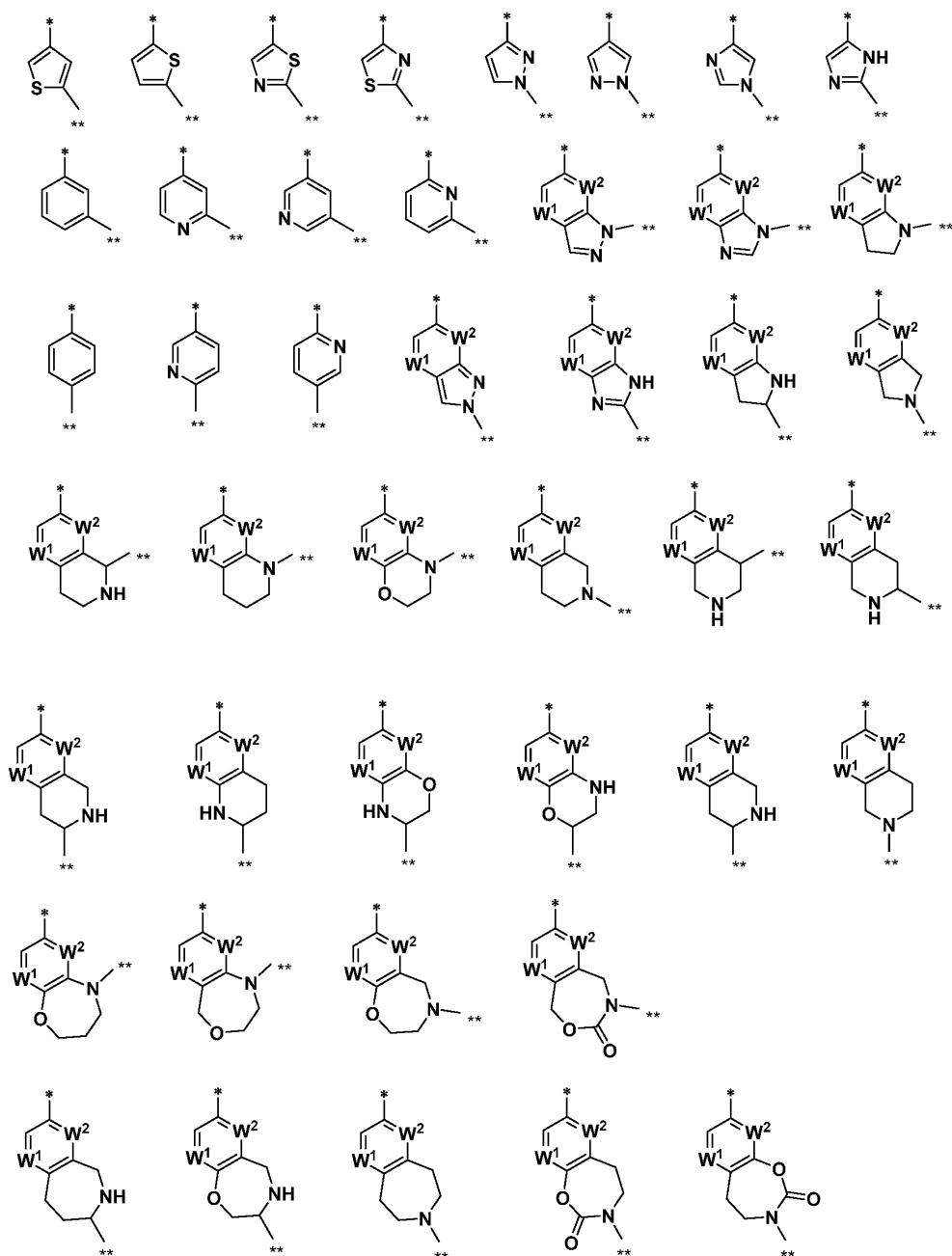
于一些实施方式中，式 IIb 的结构式中， A^2 环和 A^3 环组成并环体系选自萘基或 9~10 元二环杂芳基，其中， A^2 环通过一个成环原子与氮杂吡啶环 3-位相连接， A^3 环通过一个成环原子与 L^2 相连接； A^2 环除去与氮杂吡啶环 3-位相连接外，任选地被 $m1$ 个独立的 R^2 所取代， A^3 环除去与 L^2 相连接外未被取代或任选地被 $m2$ 个独立的 R^2 所取代；上述两个成环原子间的最短距离为 3、4 或 5 个化学键；优选为上述两个成环原子间的最短距离为 3 或 4 个化学键。

于一些实施方式中，式 IIb 的结构式中， A^2 环选自苯环或 5~6 元芳杂环，且通过一个成环原子与氮杂吡啶环 3-位相连接； A^3 环选自 C_5 、 C_6 或 C_7 单环烷基或 5 元、6 元或 7 元单杂环基，且通过一个成环原子与 L^2 相连接；上述两个成环原子间的最短距离为 3、4 或 5 个化学键；优选为上述两个成环原子间的最短距离为 3 或 4 个化学键。

于一些实施方式中，式 IIb 的结构式中， A^2 环选自苯环或 5~6 元芳杂环，且通过一个成环原子与氮杂吡啶环 3-位相连接； A^3 环选自 C_5 、 C_6 或 C_7 单环烷基或 5 元、6 元或 7 元单杂环基，且通过一个成环原子与 L^2 相连接； A^2 环除去与氮杂吡啶环 3-位相连接外，任选地被 $m1$ 个独立的 R^2 所取代， A^3 环除去与 L^2 相连接外未被取代或任选地被 $m2$ 个独立的 R^2 所取代。

于一些实施方式中，式 IIa 和 IIb 的结构式中，B 环为苯环， Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 CR^3 ；且 B 环分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接，上述两个成环原子处于邻位、间位或对位关系。

于一些实施方式中，A 环选自下列结构中的一种：



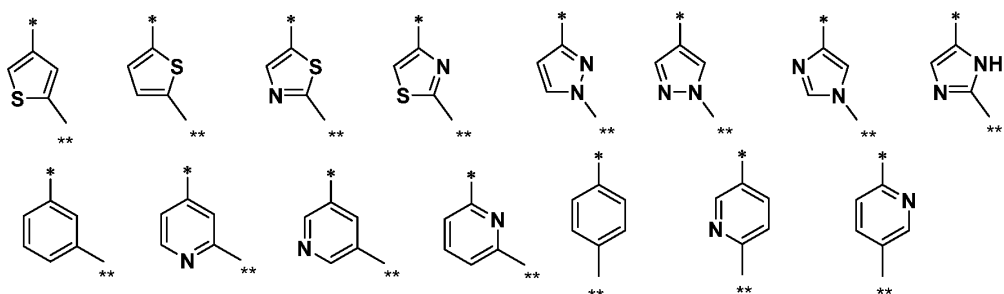
5

其中，这些结构式中化学键末端的“*”表示通过该键与氮杂吡唑环 3-位相连接，结构式中化学键末端的“**”表示通过该键与 L^2 相连接；

W^1 和 W^2 各自独立地选自 CH 和 N；

10 这些结构式中的成环碳原子和/或成环氮原子任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^2 。

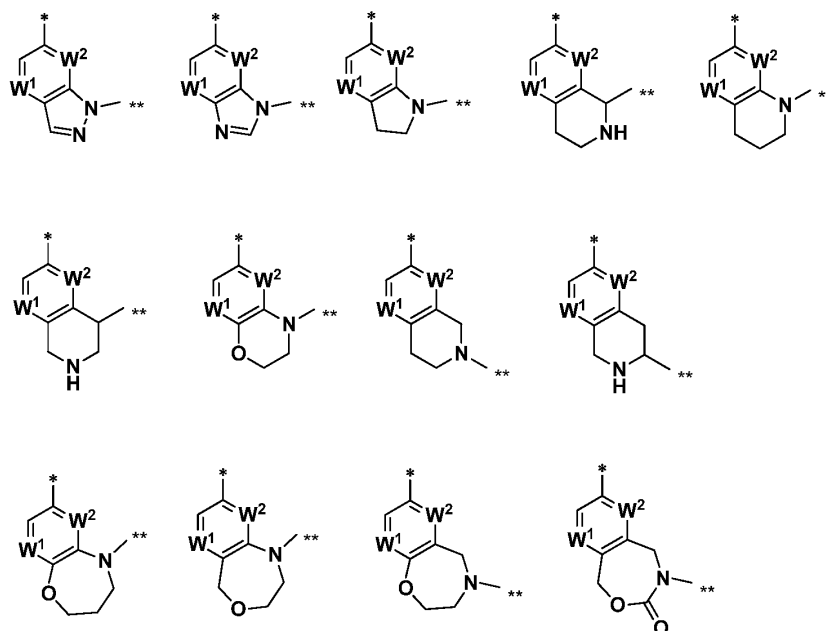
于一些实施方式中，A 环为选自下列结构中的一种的单环：



其中，这些结构式中化学键末端的“*”表示通过该键与氮杂吡啶环 3-位相连接，结构式中化学键末端的“**”表示通过该键与 L^2 相连接；

这些结构式中的成环碳原子任选地取代有 0、1 或 2 个 R^2 。

- 5 于一些实施方式中， A^2 环和 A^3 环组成的并环体系选自下列结构中的一种：



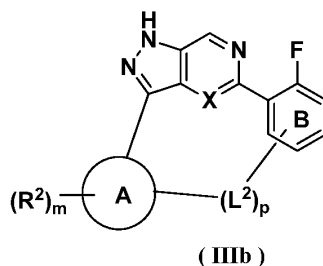
其中，这些结构式中化学键末端的“*”表示通过该键与氮杂吡啶环 3-位相连接，结构式中化学键末端的“**”表示通过该键与 L^2 相连接；

- 10 W^1 和 W^2 各自独立地选自 CH 和 N；

这些结构式中的成环碳原子和/或成环氮原子任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^2 。

于一些实施方式中，B 环为苯环或 6 元杂芳基。

于一实施方式中，所述化合物具有式 IIIb 的结构式



其中,

X 选自 N 和 CH;

A 环选自苯基或吡啶基, 且 A 环分别通过两个不同的成环原子与氮杂吡啶环 3-位和 L^2 相连接, 上述两个成环原子间的最短距离为 1 或 2 个化学键; 优选地为 2 个化学键;

B 环为苯环, 且 B 环分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接, 上述两个成环原子处于邻位或间位关系, 优选地处于邻位关系; R^2 、 L^2 、p、m 定义如前。

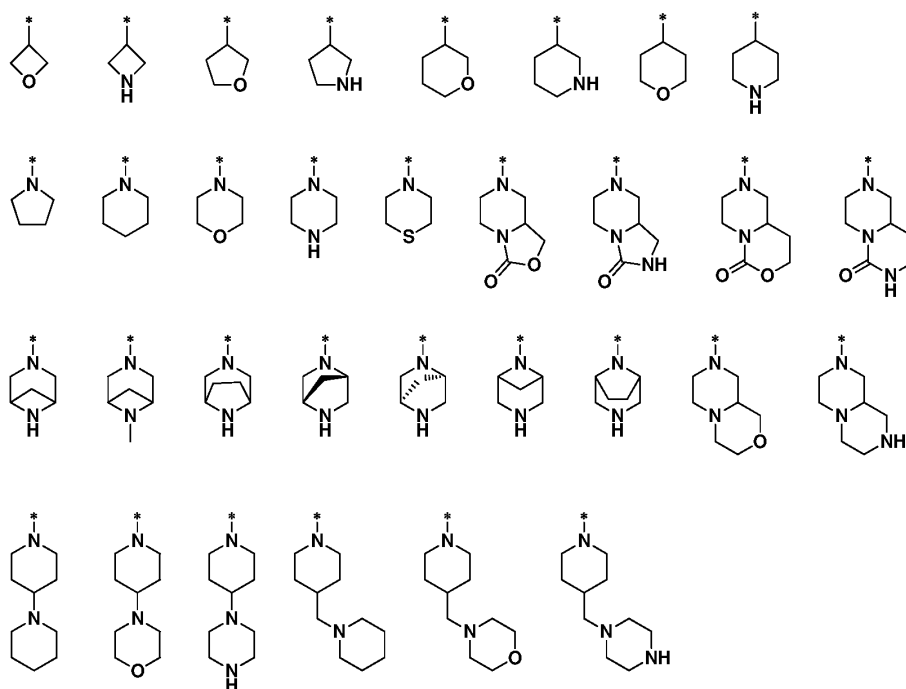
10

于一些实施方式中, R^2 各自独立地选自:

1) 氧代基、氟、氯、氰基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙氧基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、2-氨基-2-丙基、N-甲基-2-氨基-2-丙基、N,N-二甲基-2-氨基-2-丙基、羧基;

15

2) 下列脂杂环基中的一种, 结构式中化学键末端的“*”表示通过该键与 A 环相连接:



其中，上述脂杂环基任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自下列的取代基 R^{221} ：氧代基、氟、氯、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 氧杂环烷基、 $-C(=O)-C_1$ - C_6 烷基、 $-S(=O)_2-C_1$ - C_6 烷基；

3) 亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、氧杂亚丙基、氧杂亚丁基、氧杂亚戊基、氮杂亚丙基、氮杂亚丁基或氮杂亚戊基，其任选地取代有 0、1 或 2 个选自氟、羟基或甲基的取代基；

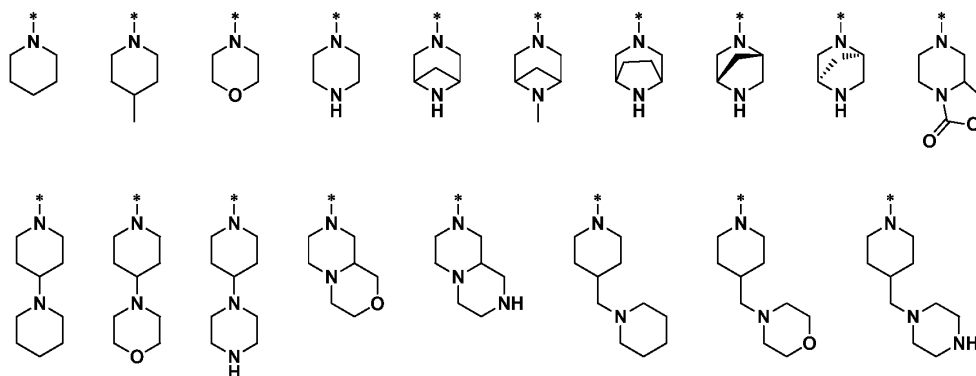
4) 苯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吡唑基或噻唑基，其任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自下列的取代基 R^{221} ：氧代基、氟、氯、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 氧杂环烷基；

m 为 0、1 或 2。

于一实施方式中，式 IIIb 的结构式中， R^2 各自独立地选自：

1) 氟、氯、氰基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙氧基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、2-氨基-2-丙基、N-甲基-2-氨基-2-丙基、N,N-二甲基-2-氨基-2-丙基；

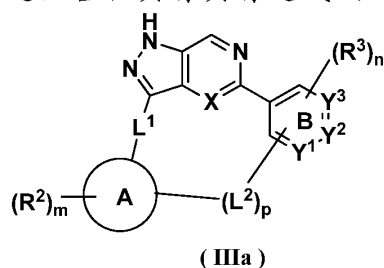
2) 下列脂杂环基中的一种，结构式中化学键末端的“*”表示通过该键与 A 环相连接：



其中，上述脂杂环基任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自下列的取代基 R^{221} ：氧代基、氟、氯、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 氧杂环烷基、 $-C(=O)-C_1$ - C_6 烷基、 $-S(=O)_2-C_1$ - C_6 烷基。

于一实施方式中，式 IIIb 的结构式中， R^{221} 各自独立地选自：氧代基、氟、氯、氰基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙氧基、二甲氨基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、2-氨基-2-丙基、*N*-甲基-2-氨基-2-丙基、*N,N*-二甲基-2-氨基-2-丙基、氧杂环丁基或四氢吡喃基。

于一实施方式中，所述化合物具有具有通式 (IIIa) 的结构式



其中：

15 X 为 CH 或 N；

L^1 选自苯基、5~6 元杂芳基或 9~10 元二环杂芳基，该芳基或杂芳基通过两个不相邻的成环原子同时与氮杂吡唑环 3-位和 A 环相连接；该芳基或杂芳基除去与氮杂吡唑环和 A 环相连接外任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^4 ；

20 A 环选自单环或二环的 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 脂环烃基或 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元脂杂环基，分别通过两个不同的成环原子与 L^1 和 L^2 相连接，

所述单环或二环结构中不包含芳香环；

B 环分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接，上述两个成环原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键；其中 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 CR^3 或 N，且 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中不超过两个为 N；

5 R^2 独立地选自：

1) 卤素、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基胺基或 C_{1-3} 烷基砷基；

2) C_{1-4} 烷基、 C_{1-5} 亚烷基、3-6 元氧杂亚烷基、2-6 元氮杂亚烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基和 3~8 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个独立地选自以下的取代基：氧代基、卤素、羟基、羟基- C_{1-3} 烷基、

10 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、氨基- C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-3} 烷基；

R^4 独立地选自：

1) 卤素、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基胺基或 C_{1-3} 烷基砷基；

2) C_{1-4} 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，其
15 任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个独立地选自下列的取代基：氧代基、卤素、羟基、羟基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、氨基- C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-3} 烷基；

3) 苯基或 5~6 元杂芳基，其任选地取代有 0、1、2 或 3 个 R^{42} ；

其中， R^{42} 独立地选自：

20 1) 卤素、氰基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺基和 C_{1-3} 烷基砷基；

2) C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自卤素、羟基、羟甲基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基或 C_{1-3} 烷基氨基的取代基；

L^2 各自独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ，其中，每个 L^2 独立地取代
25 有 0、1 或 2 个 R^5 ；任何相邻的两个 L^2 都通过单键相连接，p 个相互连接的 L^2 构成连接 A 环和 B 环的连接基；

当 L^2 为 $-CH_2-$ 时，其取代基 R^5 独立地选自：

1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a5}$ 、羧基、 $-C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-OR^{a5}$ 、 $-NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}C(=O)R^{b5}$ 、 $-NR^{c5}C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}S(=O)_2R^{c5}$ 、 $-NR^{c5}S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、
30 $-NR^{G2}P(=O)(R^{G1})_2$ ；

2) C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、

3 或 4 个 R^{52} ;

3) 与同一个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 的环状基团: 1,1-环丙基、1,1-环丁基、1,1-环戊基、1,1-环己基、3,3-氧杂环丁基、3,3-氮杂环丁基、3,3-四氢呋喃基、3,3-四氢吡咯基、3,3-四氢吡喃基、4,4-四氢吡喃基、3,3-哌啶基和 4,4-哌啶基;

4) 与相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 的环状基团: 1,2-环丙基、1,2-环丁基、1,2-环戊基、1,2-环己基、3,4-四氢呋喃基、3,4-四氢吡咯基、3,4-四氢吡喃基和 3,4-哌啶基;

5) 分别与不相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子以及所述两个 L^2 之间的其他 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 的环状基团: 1,3-环丁基、1,3-环戊基、1,3-环己基、1,4-环己基、2,5-四氢呋喃基、2,5-四氢吡咯基、2,6-四氢吡喃基、3,5-四氢吡喃基、2,6-哌啶基、3,5-哌啶基、2,6-吗啉基、2,5-吗啉基、3,5-吗啉基、2,6-哌嗪基和 2,5-哌嗪基;

当 L^2 为 $-NH-$ 时, 其取代基 R^5 独立地选自:

1) $-C(=O)R^{a5}$ 、 $-C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-S(=O)_2R^{c5}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d5})R^{c5}$ 和 $-P(=O)(R^{G1})_2$;

2) C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ;

3) 与相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 的环状基团: 1,2-氮杂环丙基、1,2-氮杂环丁基、1,2-四氢吡咯基、1,2-哌啶基、3,4-吗啉基和 1,2-哌啶基;

4) 分别与不相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子以及所述两个 L^2 之间的其他 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 的环状基团: 1,3-氮杂环丁基、1,3-四氢吡咯基、1,3-哌啶基、1,4-哌啶基和 1,4-哌嗪基;

当 L^2 为 $-S-$ 时, R^5 独立地选自氧代基;

其中, R^{a5} 、 R^{b5} 和 R^{c5} 各自独立地选自:

1) 氢;

2) C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢吡喃基和哌啶基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R⁵²；

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 1-氮杂环丁基、1-四氢吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基和吗啉基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R⁵²；

R^{c5} 独立地选自：C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢吡喃基和哌啶基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R⁵²；

R^{d5} 选自：

1) 氢、氟基、硝基和-S(=O)₂-(C₁₋₃ 烷基)；

2) C₁₋₃ 烷基和环丙基；

R⁵² 选自：氧代基、氟、氟基、羟基、C₁₋₃ 烷氧基、环丙氧基、C₁₋₃ 烷基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、氨基和 C₁₋₃ 烷基氨基；

R^{G1} 选自-OR^{G2} 和-N(R^{G2})₂；

R^{G2} 选自：

1) 氢；

2) C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 亚烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元脂杂环基和苯基，其任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟甲基、羧基、氟基、C₁₋₃ 烷氧基、氨基、C₁₋₃ 烷基氨基的取代基；

3) 连接于同一氮原子的两个 R^{G2} 与所述氮原子一起形成 3~6 元脂杂环基，所述 3~6 元脂杂环基任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟甲基、羧基、氟基、C₁₋₃ 烷氧基、氨基、C₁₋₃ 烷基氨基的取代基；

R^{G3} 选自：氢、氟基、硝基、-OR^{G2}、-S(=O)₂R^{G2} 和 R^{G2}；

m 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

p 选自 2、3、4、5、6、7、8 或 9；

n 选自 0、1、2 或 3；

R³ 的定义如前。

于一些实施方式中，所述化合物为上述通式 (IIIa) 化合物，或其异构体、药学上可接受的盐、多晶型物、同位素标记物、活性代谢物或前药，其

中：

L^1 选自：

1) 苯基、噻吩基或吡啶基；

- 2) 包含两个成环杂原子的五元或六元单环杂芳基，其中一个成环杂原子为氮原子，另一个成环杂原子选自氮、氧和硫；其中， L^1 通过两个不相邻的成环原子分别与氮杂吡啶环 3-位和 A 环相连接； L^1 除去与氮杂吡啶环和 A 环相连接外任选地取代有 0、1、2 或 3 个 R^4 。

于一些实施方式中，上述通式 (IIIa) 化合物中，

L^1 选自：

- 1) 苯基、噻吩基或吡啶基；

2) 包含两个成环杂原子的五元或六元单环杂芳基，其中一个成环杂原子为氮原子，另一个成环杂原子任选自氮、氧和硫；其中， L^1 通过两个不相邻的成环原子分别与氮杂吡啶环 3-位和 A 环相连接； L^1 除去与氮杂吡啶环和 A 环相连接外，任选地取代有 0、1 或 2 个独 R^4 ；

- 3) 喹啉基、异喹啉基、吲哚基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基或苯并异噻唑基；其中， L^1 通过两个不相邻的成环原子分别与氮杂吡啶环 3-位和 A 环相连接，所述的两个成环原子都处于苯环上； L^1 除去与氮杂吡啶环和 A 环相连接外任选地取代有 0、1、2 或 3 个 R^4 。

于一些实施方式中，上述通式 (IIIa) 化合物中， L^1 选自：

- 1) 苯基、噻吩基或吡啶基；

2) 包含两个成环杂原子的五元或六元单环杂芳基，其中一个成环杂原子为氮原子，另一个成环杂原子任选自氮、氧和硫；其中， L^1 通过两个相邻的成环原子分别与氮杂吡啶环 3-位和 A 环相连接； L^1 除去与氮杂吡啶环和 A 环相连接外，任选地取代有 0、1 或 2 个 R^4 。

- 于一些实施方式中，所述化合物为上述通式 (IIIa) 化合物，或其异构体、药学上可接受的盐、多晶型物、同位素标记物、活性代谢物或前药，其中，

L^1 选自萘基或 9~10 元杂芳基，该萘基或杂芳基通过两个不相邻的成环原子分别与氮杂吡啶环 3-位和 A 环相连接；所述杂芳基至少包含一个成环氮原子，此外不含其它成环杂原子或者包含 1 或 2 个选自氮、氧和硫的成环杂原子；该萘基或杂芳基除去与氮杂吡啶环和 A 环相连接外，任选地取代有

0、1、2、3 或 4 个 R^4 。

于一些实施方式中，上述通式 (IIIa) 化合物中，

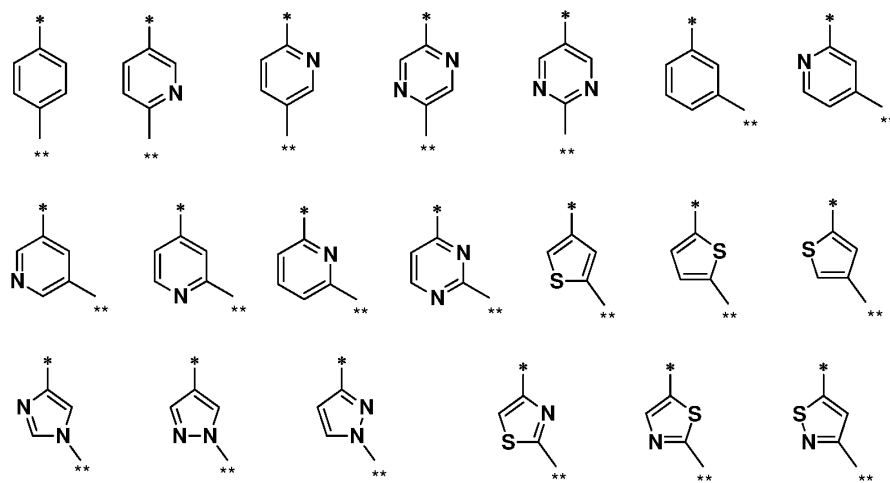
- 5 L^1 选自萘基或 9~10 元杂芳基，所述 9~10 元杂芳基至少含有一个苯环；该萘基或杂芳基通过两个不相邻的成环原子分别与氮杂吡啶环 3-位和 A 环相连接，且所述的两个成环原子都处于苯环上；所述杂芳基至少包含一个成环氮原子，此外不含其它成环杂原子或者包含 1 或 2 个选自氮、氧和硫的成环杂原子；该萘基或杂芳基除去与氮杂吡啶环和 A 环相连接外，任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^4 。

于一些实施方式中，上述通式 (IIIa) 化合物中，

- 10 L^1 选自喹啉基、异喹啉基、吲哚基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基或苯并异噻唑基；所述 L^1 通过两个不相邻的成环原子分别与氮杂吡啶环 3-位和 A 环相连接，且所述的两个成环原子都处于苯环上；所述 L^1 除去与氮杂吡啶环和 A 环相连接外未被取代，或被 1、2 或 3 个独立地选自 R^4 的取代基取代；

- 15 于一些实施方式中，上述通式 (IIIa) 化合物中， L^1 选自喹啉基、异喹啉基、吲哚基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基或苯并异噻唑基；所述 L^1 通过两个不相邻的成环原子分别与氮杂吡啶环 3-位和 A 环相连接，且所述的两个成环原子都处于苯环上；所述 L^1 除去与氮杂吡啶环和 A 环相连接外，任选地取代有 0、1 或 2 个 R^4 。

- 20 于一些实施方式中，上述通式 (IIIa) 化合物中， L^1 选自下列结构中的一种，结构式中化学键末端的“*”表示通过该键与氮杂吡啶环 3-位相连接，结构式中化学键末端的“**”表示通过该键与 A 环相连接：



而且， L^1 除去与氮杂吡啶环和A环相连接外任选地取代有0、1或2个 R^4 。

于一实施方式中，上述通式(IIIa)化合物中，B环选自苯基或6元杂芳基，其中 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 CR^3 或N，且 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中不超过两个为N。

于一实施方式中，上述通式(IIIa)化合物中， Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 CR^3 。

于一实施方式中，上述通式(IIIa)化合物中， Y^1 选自N， Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 CR^3 。

于一实施方式中，上述通式(IIIa)化合物中， Y^2 选自N， Y^1 和 Y^3 各自独立地选自 CR^3 。

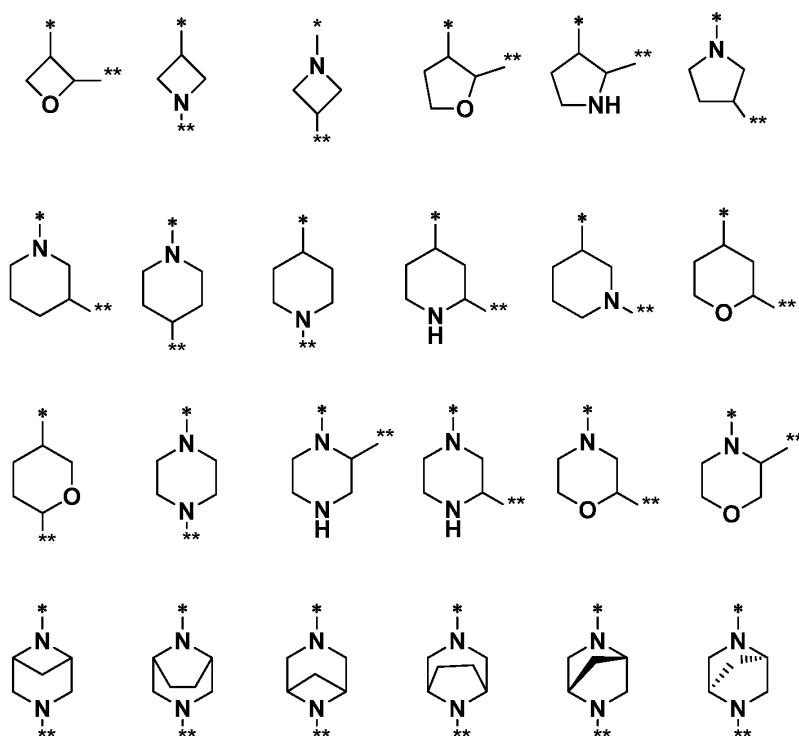
于一实施方式中，上述通式(IIIa)化合物中， Y^3 选自N， Y^1 和 Y^2 各自独立地选自 CR^3 。

于一实施方式中，上述通式(IIIa)化合物中， Y^1 和 Y^2 选自N， Y^3 选自 CR^3 。

于一实施方式中，上述通式(IIIa)化合物中， Y^2 和 Y^3 选自N， Y^1 选自 CR^3 。

于一实施方式中，A环选自单环或二环的 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 脂环烃基或5元、6元、7元、8元、9元脂杂环基，分别通过两个不同的成环原子与 L^1 和 L^2 相连接，所述单环或二环结构中不包含芳香环。

于一实施方式中，A环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 L^1 相连接，结构式中化学键末端的“**”表示通过该键与 L^2 相连接：



而且, A 环除去与 L^1 和 L^2 相连接外任选地取代有 0、1 或 2 个 R^2 。

于一实施方式中, R^2 各自独立地选自:

- 1) 氧代基、氟、氯、氰基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙氧基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、2-氨基-2-丙基、*N*-甲基-2-氨基-2-丙基和 *N,N*-二甲基-2-氨基-2-丙基、羧基;

- 2) 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基, 其任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自下列的取代基 R^{221} : 氧代基、氟、氯、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 氧杂环烷基;

- 3) 亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、氧杂亚丙基、氧杂亚丁基、氧杂亚戊基、氮杂亚丙基、氮杂亚丁基或氮杂亚戊基, 其任选地取代有 0、1 或 2 个选自氟、羟基或甲基的取代基;

m 为 0、1 或 2。

于一实施方式中, R^{221} 各自独立地选自: 氧代基、氟、氯、氰基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙氧基、二甲氨基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、羟甲基、1-羟乙基、2-

羟乙基、2-羟基-2-丙基、2-氨基-2-丙基、*N*-甲基-2-氨基-2-丙基、*N,N*-二甲基-2-氨基-2-丙基、氧杂环丁基、四氢吡喃基。

- 于一实施方式中， R^3 独立地选自氟、氯、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙氧基、 C_{1-3} 烷基、二氟甲基、三氟甲基和环丙基，且
 5 至少有一个 R^3 处于 B 环上与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位，该 B 环上处于与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位的 R^3 选自氟、氯、甲氧基、甲基或乙基；

n 为 1、2 或 3。

- 于一实施方式中， R^3 独立地选自氟、氯、氰基、甲氧基、甲基和乙基，
 10 且至少有一个 R^3 处于 B 环上与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位，该 B 环上处于与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位的 R^3 选自氟、氯、甲氧基、甲基或乙基；

n 为 1 或 2。

- 于一实施方式中， R^3 独立地选自氟、氯、氰基和甲氧基；且至少有一个
 15 R^3 处于 B 环上与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位，该 B 环上处于与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位的 R^3 选自氟、氯或甲氧基；并且优选自氟；

n 选自 1 或 2；并且优选为 1。

- 于一实施方式中， R^3 独立地选自氟和甲氧基；且至少有一个 R^3 处于 B
 20 环上与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位，该 R^3 优选自氟；

n 选自 1 或 2；并且优选为 1。

- 于一实施方式中，B 环选自苯基或 6 元杂芳基，且分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接，上述两个成环原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键；其中 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 CR^3 或 N，且 Y^1 、
 25 Y^2 和 Y^3 中不超过两个为 N。

于一实施方式中，B 环为苯环， Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 CR^3 ；且 B 环分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接，上述两个成环原子处于邻位、间位或对位关系。

- 30 于一实施方式中， R^2 独立地选自：

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

$-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a2}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e2}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a2}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c2}}$ 和 $-\text{NR}^{\text{e2}}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$;

- 2) C_{1-4} 烷基、 C_{1-5} 亚烷基、3-6 元氧杂亚烷基、2-6 元氮杂亚烷基、 C_{2-4} 炔基、苯基、5~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和 3~8 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{22} ;

其中， R^{a2} 、 R^{b2} 和 R^{c2} 各自独立地选自：

1) 氢;

2) C_{1-4} 烷基、苯基、5~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和 4~6 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{22} ;

- 10 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任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{22} 的 4~6 元脂杂环基;

R^{c2} 选自 C_{1-4} 烷基、苯基、5~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和 4~6 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{22} ;

R^{22} 的独立地选自：

- 15 1) 氧代基、卤族原子、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基和 C_{1-4} 烷基氨基;

2) C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个独立地选自以下的取代基：氧代基、卤族原子、羟基、羟甲基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基或 C_{1-3} 烷基氨基。

于一实施方式中， R^{2} 独立地选自：

- 20 1) 卤族原子、氰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a2}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{c2}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c2}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a2}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e2}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a2}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c2}}$ 和 $-\text{NR}^{\text{e2}}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$;

2) C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、苯基、5~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和 3~8 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{G} ;

- 25 其中， R^{a2} 、 R^{b2} 和 R^{c2} 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、苯基、5~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和 4~6 元脂杂环基;

或者，

- 30 连接于同一氮原子的 R^{a2} 和 R^{b2} 与所述氮原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{G} 的 4~6 元脂杂环基;

R^{c2} 选自 C_{1-4} 烷基、苯基、5~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和 4~6 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G 。

于一实施方式中， R^2 独立地选自：

分别与 A 环的两个成环原子相连的两个 R^2 取代基与所述两个成环原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{22} 的 C_{5-6} 脂环烃基或 5~6 元脂杂环基。

于一实施方式中， R^2 独立地选自：

1) 卤族原子、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基或 C_{1-3} 烷基羰基；

10 2) C_{1-4} 烷基、 C_{1-5} 亚烷基、3-6 元氧杂亚烷基、2-6 元氮杂亚烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基和 3~8 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个独立地选自以下的取代基：氧代基、卤族原子、羟基、羟基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、氨基- C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-3} 烷基。

15 于一实施方式中， R^2 独立地选自：

氟、氯、氰基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙氧基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、2-氨基-2-丙基、*N*-甲基-2-氨基-2-丙基、*N,N*-二甲基-2-氨基-2-丙基、羧基。

20 于一实施方式中， R^2 独立地选自 3~8 元脂杂环基，所述脂杂环基包含 1 或 2 个成环杂原子，成环杂原子选自 N、O、S，所述脂杂环基任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基：氧代基、卤族原子、羟基、羟基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、氨基- C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-3} 烷基。

25 于一实施方式中， R^2 各自独立地选自：亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、氧杂亚丙基、氧杂亚丁基、氧杂亚戊基、氮杂亚丙基、氮杂亚丁基或氮杂亚戊基，其任选地取代有 0、1 或 2 个选自氟、羟基或甲基的取代基。

于一实施方式中， R^{221} 各自独立地选自：氧代基、氟、氯、氰基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙氧基、二甲氨基、甲基、乙基、1-丙基、30 异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、2-氨基-2-丙基、*N*-甲基-2-氨基-2-丙基、*N,N*-二甲基

-2-氨基-2-丙基、氧杂环丁基或四氢吡喃基。

于一实施方式中， R^3 独立地选自：

- 1) 卤族原子、氰基、 $-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-OR^{a3}$ 、 $-S(=O)R^{c3}$ 、 $-S(=O)_2R^{c3}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)R^{b3}$ 、 $-NR^{c3}C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、
5 $-NR^{a3}S(=O)_2R^{c3}$ 和 $-NR^{c3}S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ ；

2) C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、苯基、5~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和 3~8 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{32} ；

- 3) 分别与 A 环的两个成环原子相连的两个 R^3 取代基与所述两个成环原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{32} 的 C_{5-6} 脂环烃基或 5~6 元
10 脂杂环基；

其中， R^{a3} 、 R^{b3} 和 R^{c3} 各自独立地选自：

1) 氢；

2) C_{1-4} 烷基、苯基、5~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和 4~6 元脂杂环基，其
任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{32} ；

- 15 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任选地取代有 0、
1、2、3 或 4 个 R^{32} 的 4~6 元脂杂环基；

R^{c3} 选自 C_{1-4} 烷基、苯基、5~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和 4~6 元脂杂环
基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{32} ；

- 20 R^{32} 的独立地选自：

1) 氧代基、卤族原子、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基和 C_{1-4} 烷氨基；

2) C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基，其
任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个独立地选自下列的取代基：氧代基、卤族
原子、羟基、羟甲基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基或 C_{1-3} 烷基氨基。

- 25 于一实施方式中， R^3 独立地选自：

1) 卤族原子、氰基、 $-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 和 $-OR^{a3}$ ；

2) C_{1-3} 烷基、 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，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{32} ；

其中，

- 30 R^{a3} 和 R^{b3} 各自独立地选自：

1) 氢；

2) C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 4~6 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{32} ;

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任选地取代有 0、

5 1、2、3 或 4 个 R^{32} 的 4~6 元脂杂环基;

R^{32} 独立地选自:

1) 氧代基、卤族原子、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基和 C_{1-4} 烷基氨基;

2) C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个独立地选自以下的取代基: 氧代基、卤族原子、羟基、羟甲基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基或 C_{1-3} 烷基氨基。

于一实施方式中, R^3 独立地选自:

分别与 B 环的两个成环原子相连的两个 R^3 取代基与所述两个成环原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{32} 的 C_{5-6} 脂环烃基或 5~6 元脂杂环基。

15 于一实施方式中, R^{32} 独立地选自:

1) 氧代基、卤族原子、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基和 C_{1-4} 烷基氨基;

2) C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个独立地选自以下的取代基: 氧代基、卤族原子、羟基、羟甲基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基或 C_{1-3} 烷基氨基。

20 于一实施方式中, R^3 独立地选自氟、氯、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙氧基、 C_{1-3} 烷基、二氟甲基、三氟甲基和环丙基; 且至少有一个 R^3 处于 B 环上与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位, 此 R^3 任选自氟、氯、甲氧基、甲基或乙基。

于一实施方式中, R^3 独立地选自氟、氯、氰基、甲氧基、甲基和乙基; 25 且至少有一个 R^3 处于 B 环上与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位, 此 R^3 选自氟、氯、甲氧基、甲基或乙基。

于一实施方式中, R^3 独立地选自氟、氯、氰基和甲氧基; 且至少有一个 R^3 处于 B 环上与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位, 此 R^3 选自氟、氯或甲氧基。

30 于一实施方式中, R^3 独立地选自氟和甲氧基; 且至少有一个 R^3 处于 B 环上与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位。

于一实施方式中, R^3 选自氟, 且所述氟原子处于 B 环上与氮杂吡啶环

5-位相连接的成环原子的邻位。

于一实施方式中, R^4 独立地选自:

- 1) 卤族原子、氰基、 $-C(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-OR^{a4}$ 、 $-S(=O)R^{c4}$ 、 $-S(=O)_2R^{c4}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}C(=O)R^{b4}$ 、 $-NR^{c4}C(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、
5 $-NR^{a4}S(=O)_2R^{c4}$ 和 $-NR^{c4}S(=O)_2NR^{a4}R^{b4}$;

- 2) C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、苯基、5~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和 3~8 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{42} ;

- 3) 分别与 L^1 环的两个成环原子相连的两个 R^4 取代基与所述两个成环原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{42} 的 C_{5-6} 脂环烃基或 5~6 元脂杂环基;

其中, R^{a4} 、 R^{b4} 和 R^{c4} 各自独立地选自:

- 1) 氢;

- 2) C_{1-4} 烷基、苯基、5~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和 4~6 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{42} ;

- 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任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{42} 的 4~6 元脂杂环基;

R^{c4} 选自 C_{1-4} 烷基、苯基、5~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和 4~6 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{42} ;

其中,

- R^{42} 独立地选自:

- 1) 氧代基、卤族原子、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基和 C_{1-4} 烷基氨基;

- 2) C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个独立地选自以下的取代基: 氧代基、卤族原子、羟基、羟甲基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基或 C_{1-3} 烷基氨基。

- 于一实施方式中, R^4 独立地选自:

- 1) 卤族原子、氰基、 $-C(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-OR^{a4}$ 、 $-S(=O)R^{c4}$ 、 $-S(=O)_2R^{c4}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}C(=O)R^{b4}$ 、 $-NR^{c4}C(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}S(=O)_2R^{c4}$ 和 $-NR^{c4}S(=O)_2NR^{a4}R^{b4}$;

- 2) C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、苯基、5~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和 3~8 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ;

其中,

R^{a4} 、 R^{b4} 和 R^{c4} 各自独立地选自：

1) 氢；

2) C_{1-4} 烷基、苯基、5~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和 4~6 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ；

5 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任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G 的 4~6 元脂杂环基；

R^{c4} 选自 C_{1-4} 烷基、苯基、5~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和 4~6 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ；

10 于一实施方式中， R^4 独立地选自：

分别与 L^1 环的两个成环原子相连的两个 R^4 取代基与所述两个成环原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{42} 的 C_{5-6} 脂环烃基或 5~6 元脂杂环基。

于一实施方式中， R^4 独立地选自：

15 1) 卤族原子、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基胺基或 C_{1-3} 烷基砷基；

2) C_{1-4} 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，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个独立地选自以下的取代基：氧代基、卤族原子、羟基、羟基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、氨基- C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-3} 烷基。

20 于一实施方式中， R^4 独立地选自任选地取代有 0、1、2 或 3 个 R^{42} 的苯基或 5~6 元杂芳基：

其中，

R^{42} 独立地选自：

25 1) 卤族原子、氰基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺基和 C_{1-3} 烷基砷基；

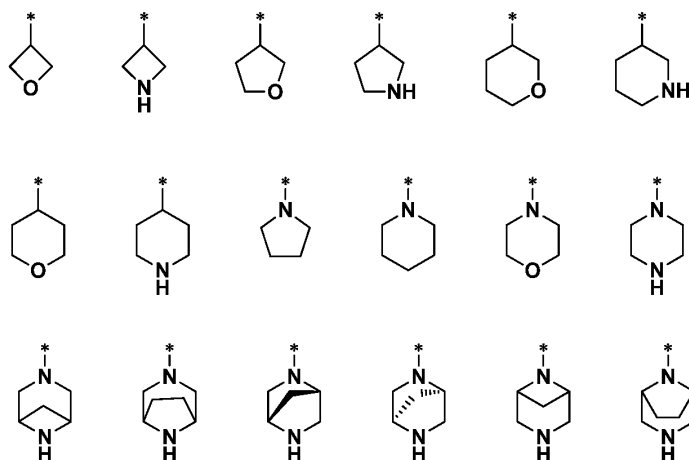
2) C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基：卤族原子、羟基、羟甲基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基或 C_{1-3} 烷基氨基。

30 于一实施方式中， R^4 独立地选自：氟、氯、氰基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙氧基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、二氟甲

基、三氟甲基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、2-氨基-2-丙基、*N*-甲基-2-氨基-2-丙基和 *N,N*-二甲基-2-氨基-2-丙基。

于一实施方式中， R^4 选自的 3~8 元脂杂环基，所述脂杂环基包含 1 或 2 个成环杂原子，成环杂原子选自 N、O、S，未被取代或任选的被 1、2 或 3 个独立地选自氧代基、卤族原子、羟基、羟基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、氟基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、氨基- C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-3} 烷基取代。

于一实施方式中， R^4 选自下列脂杂环基中的一种，结构式中化学键末端的“*”表示通过该键与 L^1 环相连接：



10

其中，上述脂杂环基任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基：氧代基、氟、氯、氟基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙氧基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、2-氨基-2-丙基、*N*-甲基-2-氨基-2-丙基和 *N,N*-二甲基-2-氨基-2-丙基。

15

于一实施方式中， R^4 独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基或噻唑基，其任选地取代有 0、1 或 2 个 R^{42} ：

其中，

R^{42} 独立地选自：氟、氯、氟基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙氧基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、1-羟乙基、氨基、甲氨基、二甲氨基和二乙胺基。

20

于一实施方式中， L^2 各自独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ， L^2 各自独立地任选取代有 0、1 或 2 个 R^5 。

于一实施方式中， L^2 各自独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 或 $-O-$ 。

于一实施方式中, L^2 各自独立地选自 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{O}-$ 。

于一实施方式中, L^2 各自独立地选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$, L^2 各自独立地任选取代有 0、1 或 2 个 R^5 ; 当相邻的两个 L^2 都为碳时, 所述两个 L^2 通过叁键相连接。

- 5 于一实施方式中, L^2 各自独立地选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$, L^2 各自独立地任选取代有 0、1 或 2 个 R^5 ; 当相邻的两个 L^2 一个为碳, 另一个为氮时, 所述两个 L^2 通过双键相连接, 双键形成 Z-式或 E-式。

- 于一实施方式中, L^2 各自独立地选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$, L^2 各自独立地任选取代有 0、1 或 2 个 R^5 ; 当相邻的两个 L^2 都为氮时, 所述两个 L^2 通过双键相连接, 双键形成 Z-式或 E-式。

于一实施方式中, L^2 各自独立地选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$, L^2 各自独立地任选取代有 0、1 或 2 个 R^5 ; 任何相邻的两个 L^2 都通过单键相连接。

于一实施方式中, L^2 各自独立地选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{O}-$, L^2 各自独立地任选取代有 0、1 或 2 个 R^5 ; 任何相邻的两个 L^2 都通过单键相连接。

- 15 于一实施方式中, L^2 为 $-\text{CH}_2-$ 时, 每次出现的 L^2 任选地取代有 0、1 或 2 个 R^5 。

于一实施方式中, L^2 为 $-\text{NH}-$ 时, 每次出现的 L^2 任选地取代有 0 或 1 个 R^5 。

- 于一实施方式中, L^2 为 $-\text{S}-$ 时, 每次出现的 L^2 任选地取代有 0、1 或 2 个氧代基。

于一实施方式中, 当 L^2 为 $-\text{CH}_2-$ 时, 所述 L^2 的取代基 R^5 独立地选自:

- 1) 氧代基、卤族原子、氰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}5}$ 、羧基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{d}5})\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{G}1})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c}5}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{\text{d}5})\text{R}^{\text{c}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}5}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}5}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}5}\text{C}(=\text{NR}^{\text{d}5})\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}5}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}5}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{G}1})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{f}5}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{G}1})_2$ 和 $=\text{N}-\text{R}^{\text{d}5}$;

2) C_{1-6} 烷基、苯基、5~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^5 ;

- 3) 与同一个 L^2 或相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述一个或两个 L^2 原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^5 的 C_{3-6} 脂环烃基或 3~6 元脂杂环基;

4) 分别与不相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子以及所述两个 L^2 之间的其他 L^2 原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 的 C_{3-6} 脂环烷基或 3~6 元脂杂环基。

于一实施方式中, 当 L^2 为 $-NH-$ 时, 所述 L^2 的取代基 R^5 独立地选自:

- 5 1) $-C(=O)R^{a5}$ 、 $-C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-S(=O)_2R^{c5}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d5})R^{c5}$ 、 $-P(=O)R^{c5}R^{f5}$ 和 $-P(=O)(R^{G1})_2$;

2) C_{1-6} 烷基、苯基、5~6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ;

- 3) 与相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子一起形成
10 任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 的 3~6 元脂杂环基;

4) 分别与不相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子以及所述两个 L^2 之间的其他 L^2 原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 的 3~6 元脂杂环基;

R^{a5} 、 R^{b5} 和 R^{c5} 各自独立地选自:

- 15 1) 氢;

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ;

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任选地取代有 0、
20 1、2、3 或 4 个 R^{52} 的 3~6 元脂杂环基;

R^{c5} 和 R^{f5} 各自独立地选自: 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ;

或者,

- 连接于同一磷原子的 R^{c5} 和 R^{f5} 与所述氮原子一起形成任选地取代有 0、
25 1、2、3 或 4 个 R^{52} 的 3~6 元脂杂环基;

R^{d5} 选自:

- 1) 氢、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$;

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ;

- 30 R^{52} 选自:

- 1) 氧代基、卤族原子、氰基;

2) R^{G2} ;

3) R^{G1} 、 $-C(=O)R^{G1}$ 、 $-C(=O)R^{G2}$ 、 $-OP(=O)(R^{G1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{G2}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{G2})_2$ 、 $-S(=O)(=NR^{G3})R^{G2}$ 、 $-N(R^{G2})C(=O)R^{G1}$ 、 $-N(R^{G2})C(=O)R^{G2}$ 、 $-N(R^{G2})S(=O)_2R^{G2}$ 、 $-N(R^{G2})S(=O)_2N(R^{G2})_2$ 、 $-N(R^{G2})P(=O)(R^{G1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{G2})_2$ 、 $-P(=O)(R^{G1})_2$ 和 $=N-R^{G3}$ 。

于一实施方式中， L^2 各自独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ， L^2 各自独立地任选取代有 0、1 或 2 个 R^5 ；

当 L^2 为 $-S-$ 时，所述 L^2 的取代基 R^5 独立地选自：氧代基和 $=N-R^{d5}$ ；

R^{d5} 选自：氢、氟基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ 。

于一实施方式中， L^2 各自独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ， L^2 各自独立地任选取代有 0、1 或 2 个 R^5 ； R^5 独立地选自：

1) 氧代基、卤族原子、氟基、 $-C(=O)R^{a5}$ 、羧基、 $-C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-OR^{a5}$ 、 $-NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}C(=O)R^{b5}$ 、 $-NR^{e5}C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}S(=O)_2R^{c5}$ 、 $-NR^{e5}S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{G2}P(=O)(R^{G1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{c5}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d5})R^{c5}$ 和 $-P(=O)(R^{G1})_2$ ；

2) C_{1-4} 烷基、 C_{2-5} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 。

于一实施方式中， L^2 各自独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 或 $-O-$ ， L^2 各自独立地任选取代有 0、1 或 2 个 R^5 ， R^5 独立地选自：

1) 氧代基、卤族原子、氟基、 $-C(=O)R^{a5}$ 、羧基、 $-C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-OR^{a5}$ 、 $-NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}C(=O)R^{b5}$ 、 $-NR^{e5}C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}S(=O)_2R^{c5}$ 、 $-NR^{e5}S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{G2}P(=O)(R^{G1})_2$ 、 $-S(=O)_2R^{c5}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d5})R^{c5}$ 和 $-P(=O)(R^{G1})_2$ ；

2) C_{1-4} 烷基、 C_{2-5} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 。

于一实施方式中， L^2 各自独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ：

1) 当 L^2 为 $-CH_2-$ 时，所述 L^2 的取代基 R^5 独立地选自：氧代基、卤族原子、氟基、 $-C(=O)R^{a5}$ 、羧基、 $-C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-OR^{a5}$ 、 $-NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}C(=O)R^{b5}$ 、 $-NR^{e5}C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}S(=O)_2R^{c5}$ 、 $-NR^{e5}S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{G2}P(=O)(R^{G1})_2$ ；

2) 当 L^2 为 $-NH-$ 时，所述 L^2 的取代基 R^5 独立地选自： $-C(=O)R^{a5}$ 、 $-C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-S(=O)_2R^{c5}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、

-S(=O)(=NR^{d5})R^{c5} 和 -P(=O)(R^{G1})₂;

3) 当 L² 为 -CH₂- 或 -NH- 时, 所述 L² 的取代基 R⁵ 独立地选自: C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 3~6 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R⁵²;

4) 当 L² 为 -S- 时, R⁵ 独立地选自氧代基;

5 其中,

R^{a5}、R^{b5} 和 R^{c5} 各自独立地选自:

1) 氢;

2) C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢吡喃基和哌啶基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R⁵²;

10 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 1-氮杂环丁基、1-四氢吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基和吗啉基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R⁵²;

R^{c5} 独立地选自: C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢吡喃基和哌啶基, 任选地取代有 0、1、2、3
15 或 4 个 R⁵²;

R^{d5} 选自:

1) 氢、氟基、硝基和 -S(=O)₂-(C₁₋₃ 烷基);

2) C₁₋₃ 烷基和环丙基;

R⁵² 选自: 氧代基、氟、氟基、羟基、C₁₋₃ 烷氧基、环丙氧基、C₁₋₃ 烷基、
20 环丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、氨基和 C₁₋₃ 烷基氨基。

于一实施方式中, L² 各自独立地选自 -CH₂-、-NH-、-O- 或 -S-, L² 各自独立地任选取代有 0、1 或 2 个 R⁵, R⁵ 独立地选自:

1) 与同一个 L² 或相邻的两个 L² 相连的两个 R⁵ 取代基与所述一个或两
25 个 L² 原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R⁵² 的 C₃₋₆ 亚脂环烃基或 3~6 元亚脂杂环基;

2) 分别与不相邻的两个 L² 相连的两个 R⁵ 取代基与所述两个 L² 原子以及所述两个 L² 之间的其他 L² 原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R⁵² 的 C₃₋₆ 亚脂环烃基或 3~6 元亚脂杂环基。

30 于一实施方式中, L² 各自独立地选自 -CH₂-、-NH-、-O- 或 -S-, L² 各自独立地任选取代有 0、1 或 2 个 R⁵,

当 L^2 为 $-CH_2-$ 时, R^5 独立地选自:

1) 与同一个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述 L^2 原子一起形成 1,1-环丙基、1,1-环丁基、1,1-环戊基、1,1-环己基、3,3-氧杂环丁基、3,3-氮杂环丁基、3,3-四氢呋喃基、3,3-四氢吡咯基、3,3-四氢吡喃基、4,4-四氢吡喃基、3,3-哌啶基和 4,4-哌啶基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ;

2) 与相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子一起形成 1,2-环丙基、1,2-环丁基、1,2-环戊基、1,2-环己基、3,4-四氢呋喃基、3,4-四氢吡咯基、3,4-四氢吡喃基和 3,4-哌啶基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ;

10 3) 分别与不相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子以及所述两个 L^2 之间的其他全部 L^2 原子一起形成 1,3-环丁基、1,3-环戊基、1,3-环己基、1,4-环己基、2,5-四氢呋喃基、2,5-四氢吡咯基、2,6-四氢吡喃基、3,5-四氢吡喃基、2,6-哌啶基、3,5-哌啶基、2,6-吗啉基、2,5-吗啉基、3,5-吗啉基、2,6-哌嗪基和 2,5-哌嗪基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 。

15 于一实施方式中, L^2 各自独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, L^2 各自独立地任选取代有 0、1 或 2 个 R^5 ,

当 L^2 为 $-NH-$ 时, R^5 独立地选自:

1) 与相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子一起形成 1,2-氮杂环丙基、1,2-氮杂环丁基、1,2-四氢吡咯基、1,2-哌啶基、3,4-吗啉基和 1,2-哌啶基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ;

2) 分别与不相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子以及所述两个 L^2 之间的其他 L^2 原子一起形成 1,3-氮杂环丁基、1,3-四氢吡咯基、1,3-哌啶基、1,4-哌啶基和 1,4-哌嗪基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 。

25 于一实施方式中, R^{52} 选自: 氧代基、氟、氟基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、环丙氧基、 C_{1-3} 烷基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、氨基和 C_{1-3} 烷基氨基。

于一实施方式中, L^2 各自独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, L^2 各自独立地任选取代有 0、1 或 2 个 R^5 , R^5 独立地选自:

30 1) 氧代基、卤族原子、氟基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基或 C_{1-3} 烷基;

2) 当 L^2 为碳时, 与同一个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述 L^2 原子一起形成 C_3 、 C_4 或 C_5 亚环烷基, 所述亚环烷基任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ;

3) 当相邻的两个 L^2 为碳或氮时, 与所述两个 L^2 分别相连的两个 R^5 取代基与所述的两个 L^2 原子一起形成 C_4 、 C_5 、 C_6 亚环烷基或 C_4 、 C_5 、 C_6 亚杂环烷基, 所述亚环烷基和杂环烷基任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ;

4) 当不相邻的两个 L^2 为碳或氮时, 与所述两个 L^2 分别相连的两个 R^5 取代基与所述的两个 L^2 原子, 以及所述的两个 L^2 原子之间的全部其他 L^2 原子一起形成 C_4 、 C_5 、 C_6 亚环烷基或 C_4 、 C_5 、 C_6 亚杂环烷基, 所述亚环烷基和亚杂环烷基任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ;

其中,

R^{52} 选自: 卤族原子、氰基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷基。

于一实施方式中, L^2 各自独立地选自:

1) $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH(C_{1-3} \text{ 烷基})-$ 、 $-C(1,1\text{-环丙基})-$ 、 $-C(C_{1-3} \text{ 烷基})_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(C_{1-3} \text{ 烷氧基})-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH(NH_2)-$ 、 $-CH(NHC_{1-3} \text{ 烷基})-$ 、 $-CH(N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2)-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})-$ 、 $-N(\text{环丙基})-$ 、 $-N(CH_2CH_2OH)-$ 、 $-N(C(=O)C_{1-3} \text{ 烷基})-$ 、 $-N(C(=O)\text{环丙基})-$ 、 $-N(C(=O)CH_2OH)-$ 、 $-N(C(=O)CH_2N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2)-$ 、 $-N(S(=O)_2C_{1-3} \text{ 烷基})-$ 、 $-N(S(=O)_2\text{环丙基})-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$;

2) $-CH(C_{1-3} \text{ 烷基})-$ 、 $-C(C_{1-3} \text{ 烷基})_2-$ 、 $-C(1,1\text{-亚环丙基})-$ 或 $-C(1,1\text{-亚环丁基})-$, 其各自独立地任选取代有 0、1、2 或 3 个选自氟、羟基、氰基或甲氧基的取代基;

3) 相邻的两个 L^2 同时为碳, 且由一个亚甲基连接同时为碳, 且由一个亚甲基连接形成 1,2-亚环丙基 (各自独立地任选取代有 0、1、2 或 3 个选自氟、羟基、氰基或甲氧基的取代基);

4) 连续的两个 L^2 同时为碳, 且两端的碳原子由一个亚甲基连接形成 1,3-亚环丁基 (各自独立地任选取代有 0、1、2 或 3 个选自氟、羟基、氰基或甲氧基的取代基)。

于一实施方式中, R^G 选自:

1) 卤族原子、氰基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基或 C_{1-3} 烷基氨基;

2) 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，其任选地取代有 0、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、C₁₋₃ 烷氧基、氨基或 C₁₋₃ 烷基氨基的取代基。

于一实施方式中，B 环选自苯基或 5~6 元单环杂芳基，且分别通过两个不同的成环原子与 L² 和氮杂吡啶环 5-位相连接，上述两个成环原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键。

于一实施方式中，B 环为苯环，且 B 环分别通过两个不同的成环原子与 L² 和氮杂吡啶环 5-位相连接，上述两个成环原子处于邻位、间位或对位关系。

于一实施方式中，L² 各自独立地选自 -CH₂-、-NH-、-O-、-S-，其中，每个 L² 独立地取代有 0、1 或 2 个 R⁵；在满足化合价的前提下，相邻的两个 L² 通过单键、双键或叁键相连接，p 个相互连接的 L² 构成连接 A 环和 B 环的连接基；两端的 L² 分别通过单键与 A 环和 B 环相连接；

R⁵ 独立地选自：

1) 氧代基、卤素、氰基、羟基、C₁₋₃ 烷氧基、氨基、C₁₋₃ 烷基氨基或 C₁₋₃ 烷基；

2) 当 L² 为碳时，与同一个 L² 相连的两个 R⁵ 取代基与所述 L² 原子一起形成 C₃、C₄ 或 C₅ 亚环烷基，所述 C₃、C₄ 或 C₅ 亚环烷基任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R⁵²；

3) 当相邻的两个 L² 为碳或氮时，与所述两个 L² 分别相连的两个 R⁵ 取代基与所述的两个 L² 原子一起形成 C₄、C₅、C₆ 亚环烷基或 C₄、C₅、C₆ 亚杂环烷基，所述亚环烷基和杂环烷基任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R⁵²；

4) 当不相邻的两个 L² 为碳或氮时，与所述两个 L² 分别相连的两个 R⁵ 取代基与所述的两个 L² 原子，以及所述的两个 L² 原子之间的全部其他 L² 原子一起形成 C₄、C₅、C₆ 亚环烷基或 C₄、C₅、C₆ 亚杂环烷基，所述亚环烷基和亚杂环烷基任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R⁵²；

其中，R⁵² 选自：卤素、氰基、羟基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 烷基。

于一实施方式中，p 选自 2、3、4、5、6、7、8 或 9。

于一实施方式中，p 选自 2、3、4、5、6、7 或 8。

于一实施方式中，p 选自 4、5、6、7 或 8。

于一实施方式中，p 选自 5、6 或 7。

于一实施方式中，p 选自 1、2、3 或 4。

于一实施方式中，p 选自 2、3 或 4。

于一实施方式中, m_1 与 m_2 之和为 m 。

于一实施方式中, m 为 0、1、2、3、4、5 或 6。

于一实施方式中, m 选自 0、1、2、3 或 4。

于一实施方式中, m 选自 0、1 或 2。

5 于一实施方式中, m 选自 0 或 1。

于一实施方式中, n 为 0、1、2、3、4、5 或 6。

于一实施方式中, n 选自 0、1、2 或 3。

于一实施方式中, n 选自 1 或 2。

于一实施方式中, n 选自 0 或 1。

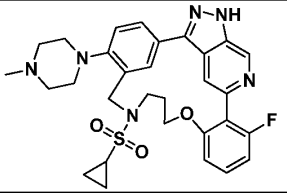
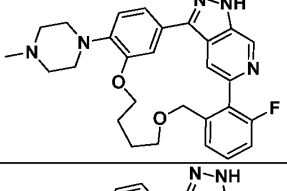
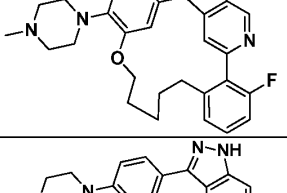
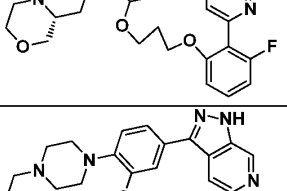
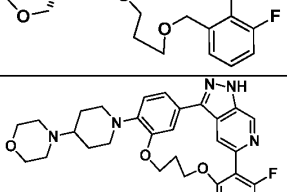
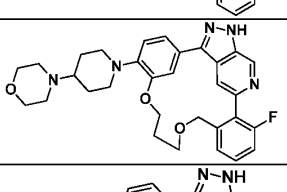
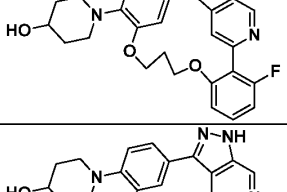
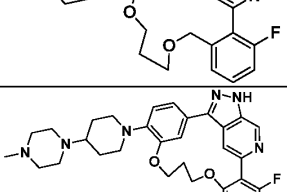
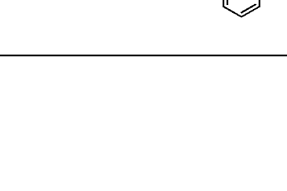
10 于一实施方式中, n 选自 1。

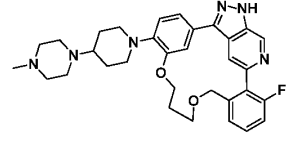
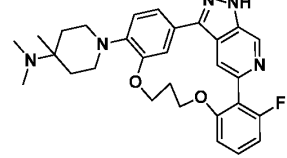
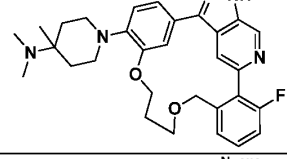
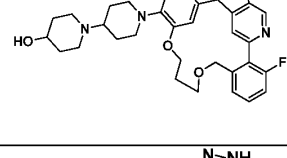
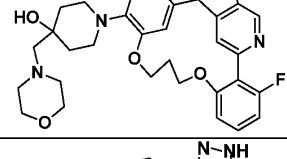
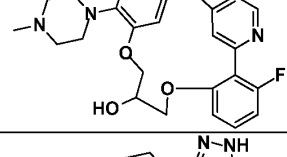
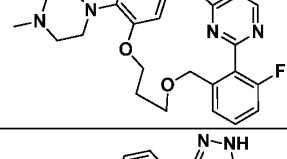
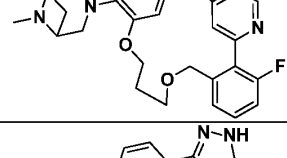
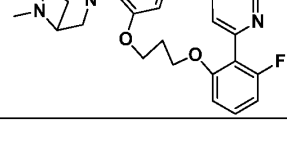
于一实施方式中, 所述化合物选自下列化合物:

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 1		2^1H - 3^6 - 氟 -4,8- 二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 3		1^2 -(4-甲基哌嗪-1-基)- 2^1H - 3^6 - 氟 -4,8-二氧杂 -1(3,5)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂 -3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 4		1^2 -(4-吗啉基)- 2^1H - 3^6 - 氟 -4,8- 二氧杂 -1(3,5)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂 -3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 5		1^6 -(4-吗啉基)- 2^1H - 3^6 - 氟 -4,8- 二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂 -3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 6		1^6 -(4-甲基哌嗪-1-基)- 2^1H - 3^6 - 氟 -4,8-二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂 -3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 7		1^6 -(4-甲基哌嗪-1-基)- 2^1H - 3^6 - 氟 -4,9-二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂 -3(1,2)-苯杂环壬烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 9		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 10		1 ⁶ -(1-哌嗪基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 11		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 12		1 ⁶ -(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 13		1 ⁶ -(3-羟甲基-4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 14		1 ⁶ -(3-氧代四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(3H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 17		1 ⁶ -(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 18		1 ⁶ -(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 19		1 ⁶ -(5-(氧杂环丁烷-3-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 89		2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 90		2 ¹ H-3 ⁶ - 氟 -5,9- 二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 91		2 ¹ H-3 ⁶ - 氟 -5,10- 二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环癸烷
化合物 92		2 ¹ H-3 ⁶ - 氟 -4,10- 二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,3)-苯杂环癸烷
化合物 93		2 ¹ H-3 ⁶ - 氟 -4- 氧杂 -8- 氮杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 94		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ - 氟 -4- 氧杂 -8- 氮杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 95		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ - 氟 -8- 甲基 -4- 氧杂 -8- 氮杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 96		2-(4-吗啉基)-1-(7 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-8 ¹ H-9 ⁶ -氟-1-氧杂-5-氮杂-7(1,3)-苯杂-8(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-9(1,2)-苯杂环壬烷-5-基)乙酮
化合物 97		(S)-(2,2-二氟环丙基)(7 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-8 ¹ H-9 ⁶ -氟-1-氧杂-5-氮杂-7(1,3)-苯杂-8(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-9(1,2)-苯杂环壬烷-5-基)甲酮
化合物 98		N-乙基-7 ⁶ -(4-羟基哌啶基)-8 ¹ H-9 ⁶ -氟-1-氧杂-5-氮杂-7(1,3)-苯杂-8(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-9(1,2)-苯杂环壬烷-5-甲酰胺

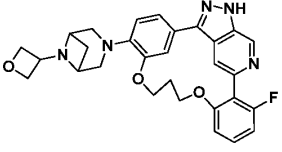
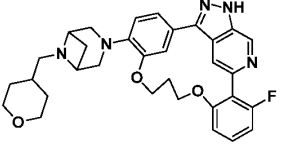
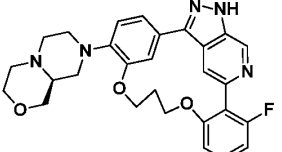
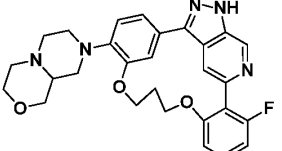
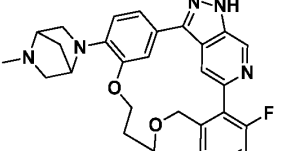
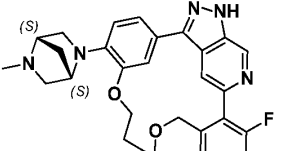
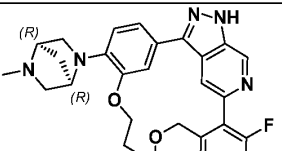
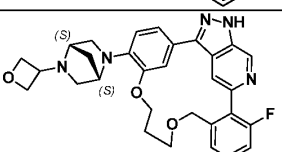
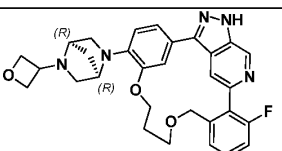
化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 99		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-8-环丙基磺酰基-4-氧杂-8-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 100		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,10-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环癸烷
化合物 101		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5-氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 102		(R)-1 ⁶ -(六氢吡嗪[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 103		(R)-1 ⁶ -(六氢吡嗪[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 104		1 ⁶ -(4-(4-吗啉基)哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 105		1 ⁶ -(4-(4-吗啉基)哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 106		1 ⁶ -(4-羟基哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 107		1 ⁶ -(4-羟基哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 108		1 ⁶ -(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 109		1 ⁶ -(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 110		1 ⁶ -(4-甲基-4-二甲氨基哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 111		1 ⁶ -(4-甲基-4-二甲氨基哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 112		1 ⁶ -(4-(4-羟基哌啶-1-基)哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 113		1 ⁶ -(4-羟基-4-(吗啉-1-基甲基)哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 114		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-6-羟基-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 115		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(4,6-二氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 116		1 ⁶ -(6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 117		1 ⁶ -(6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 118		1 ⁶ -((<i>R</i>)-六氢吡嗪[2,1- <i>c</i>][1,4]噁嗪-8(<i>1H</i>)-基)-2 ¹ <i>H</i> -3 ⁶ -氟-6-羟基-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 119		(<i>R</i>)-1 ⁶ -((<i>R</i>)-六氢吡嗪[2,1- <i>c</i>][1,4]噁嗪-8(<i>1H</i>)-基)-2 ¹ <i>H</i> -3 ⁶ -氟-6-羟基-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 120		(<i>S</i>)-1 ⁶ -((<i>R</i>)-六氢吡嗪[2,1- <i>c</i>][1,4]噁嗪-8(<i>1H</i>)-基)-2 ¹ <i>H</i> -3 ⁶ -氟-6-羟基-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 121		(<i>R</i>)-1 ⁶ -(3-羟甲基-4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ <i>H</i> -3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 122		(<i>S</i>)-1 ⁶ -(3-羟甲基-4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ <i>H</i> -3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 123		(<i>R</i>)-1 ⁶ -(3-氧代四氢-1 <i>H</i> -噁唑并[3,4- <i>a</i>]吡嗪-7(3 <i>H</i>)-基)-2 ¹ <i>H</i> -3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 124		(<i>S</i>)-1 ⁶ -(3-氧代四氢-1 <i>H</i> -噁唑并[3,4- <i>a</i>]吡嗪-7(3 <i>H</i>)-基)-2 ¹ <i>H</i> -3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 125		1 ⁶ -(8-(2-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2 ¹ <i>H</i> -3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 126		1 ⁶ -(8-甲基-7-氧代六氢-1 <i>H</i> -吡嗪[1,2- <i>a</i>]吡嗪-2(6 <i>H</i>)-基)-2 ¹ <i>H</i> -3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 127		(R)-1 ⁶ -(8-甲基-7-氧代六氢-1H-吡嗪[1,2-a]吡啶-2(6H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂呋唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 128		(S)-1 ⁶ -(8-甲基-7-氧代六氢-1H-吡嗪[1,2-a]吡啶-2(6H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂呋唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 129		1 ⁶ -(3-羟甲基-4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂呋唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 130		(R)-1 ⁶ -(3-羟甲基-4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂呋唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 131		(S)-1 ⁶ -(3-羟甲基-4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂呋唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 132		1 ⁶ -(3-氧代四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(3H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂呋唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 134		(R)-1 ⁶ -(3-氧代四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(3H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂呋唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 135		(S)-1 ⁶ -(3-氧代四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(3H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂呋唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 136		1 ⁶ -(8-甲基-7-氧代六氢-1H-吡嗪[1,2-a]吡啶-2(6H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂呋唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 137		(R)-1 ⁶ -(8-甲基-7-氧代六氢-1H-吡嗪[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 138		(S)-1 ⁶ -(8-甲基-7-氧代六氢-1H-吡嗪[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 139		1 ⁶ -(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 140		(S, S)-1 ⁶ -(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 141		(R, R)-1 ⁶ -(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 142		(S, S)-1 ⁶ -(5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 143		1 ⁶ -(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 144		1 ⁶ -(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 145		1 ⁶ -(8-(2-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 146		1 ⁶ -(6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 147		1 ⁶ -(6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 148		(S)-1 ⁶ -(六氢吡嗪[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 149		1 ⁶ -(六氢吡嗪[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 150		1 ⁶ -(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 151		(S, S)-1 ⁶ -(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 152		(R, R)-1 ⁶ -(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 153		(S, S)-1 ⁶ -(5-(氧杂环丁烷-3-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 154		(R, R)-1 ⁶ -(5-(氧杂环丁烷-3-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷

于一实施方式中，所述化合物选自下列化合物：

化合物编号	结构式	化合物名称
-------	-----	-------

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 2		2 ¹ H-3 ⁶ - 氟 -4,9- 二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6- 氟杂吡唑)杂-3(1,2)- 苯杂环癸烷
化合物 8		1 ⁶ -(4- 甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ - 氟-4,7-二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6- 氟杂吡唑)杂 -3(1,2)- 苯杂环庚烷
化合物 20		1 ⁶ -(4-(2,2- 二氟乙基)哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ - 氟-5,9-二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6- 氟杂吡唑)杂-3(1,2)- 苯杂环壬烷
化合物 21		1 ⁶ -(3-(2- 羟基-2- 甲基乙基)-4- 甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ - 氟-5,9-二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6- 氟杂吡唑)杂-3(1,2)- 苯杂环壬烷
化合物 22		1 ⁶ -(2-(2- 氨基-2- 甲基乙基)-4- 吗啉基)-2 ¹ H-3 ⁶ - 氟-5,9-二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6- 氟杂吡唑)杂-3(1,2)- 苯杂环壬烷
化合物 23		1 ⁶ -(4-(2- 羟基-2- 甲基乙基)- 哌啶基)-2 ¹ H-3 ⁶ - 氟-5,9-二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6- 氟杂吡唑)杂-3(1,2)- 苯杂环壬烷
化合物 24		1 ⁶ -(4- 甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ - 氟-4,8-二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6- 氟杂吡唑)杂 -3(1,2)- 苯杂环壬烷
化合物 25		1 ⁶ -(4- 甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ - 氟-5,8-二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6- 氟杂吡唑)杂 -3(1,2)- 苯杂环壬烷
化合物 26		1 ⁶ -(4- 甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ - 氟-6,9-二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6- 氟杂吡唑)杂 -3(1,2)- 苯杂环壬烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 27		1 ² -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,6)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 28		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4-氧杂-7-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 29		1 ⁶ -(4-吗啉基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5-氧杂-8-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 30		1 ⁶ -(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5-氧杂-8-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 31		1 ⁶ -(1,1-二氧代-4-硫代吗啉基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-8-甲基-5-氧杂-8-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 32		2-羟基-1-(6 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-1-氧杂-4-氮杂-6(1,3)-苯杂-7(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-8(1,2)-苯杂环壬烷-4-基)乙酮
化合物 33		2-(4-吗啉基)-1-(6 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-1-氧杂-4-氮杂-6(1,3)-苯杂-7(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-8(1,2)-苯杂环壬烷-4-基)乙酮
化合物 34		(S)-(2,2-二氟环丙基)(6 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-1-氧杂-4-氮杂-6(1,3)-苯杂-7(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-8(1,2)-苯杂环壬烷-4-基)甲酮
化合物 35		N-(2,2,2-三氟乙基)-6 ⁶ -(4-羟基哌啶基)-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-1-氧杂-4-氮杂-6(1,3)-苯杂-7(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-8(1,2)-苯杂环壬烷-4-甲酰胺

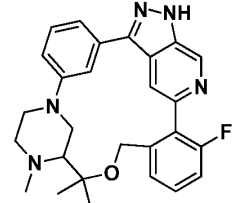
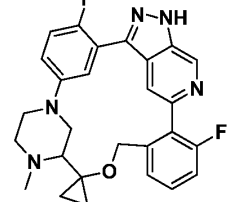
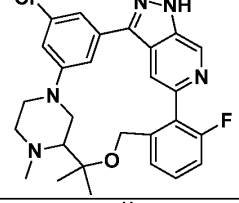
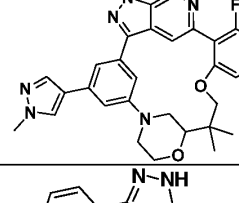
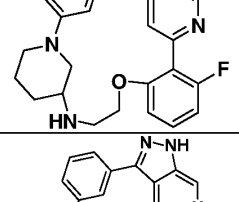
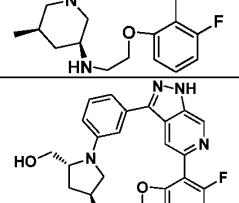
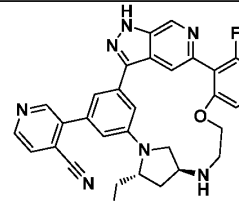
化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 36		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-8-环丙基磺酰基-5-氧杂-8-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 37		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-7-羟基-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 38		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-7-甲氧基-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 39		(3R)-(6 ⁶ -(4-吗啉基)-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-1,5-二氧杂-6(1,3)-苯杂-7(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-8(1,2)-苯杂环壬烷-3-基)氧甲基膦酸
化合物 40		(3S)-(6 ⁶ -(4-吗啉基)-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-1,5-二氧杂-6(1,3)-苯杂-7(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-8(1,2)-苯杂环壬烷-3-基)氧甲基膦酸
化合物 41		N-[P-苯基-((6 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-1,5-二氧杂-6(1,3)-苯杂-7(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-8(1,2)-苯杂环壬烷-3-基)氧甲基膦酰基)]-L-丙氨酸异丙酯
化合物 42		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-7-(3,3-二氟-氮杂环丁基)-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 43		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,10-二氧杂-7-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环癸烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 44		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,11-二氧杂-8-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环十一烷
化合物 45		1 ⁶ -(3-羟基四氢吡咯-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-7-(二甲氨基乙酰基)-4-氧杂-7-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 46		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂-6(1,2)-环丙基杂环辛烷
化合物 47		6 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-5,10-二氧杂-6(1,3)-苯杂-7(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-8(1,2)-苯杂螺[2.8]十一烷
化合物 48		2-氮杂-7 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-8 ¹ H-9 ⁶ -氟-6,11-二氧杂-7(1,3)-苯杂-8(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-9(1,2)-苯杂螺[3.8]十二烷
化合物 52		1 ⁵ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,7-二氧杂-1(1,2)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂庚烷
化合物 53		1 ⁵ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,7-二氧杂-1(1,2)-苯杂-2(3,5)-(4,6-二氮杂吡啶)-3(1,2)-苯杂庚烷
化合物 83		(7 ² R)-1 ³ -氟-2 ¹ H-4,9-二氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,4)-苯杂-7(1,2)-四氢吡咯杂环癸烷

于一实施方式中, 所述化合物选自下列化合物:

化合物编号	结构式	化合物名称
-------	-----	-------

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 49		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁴ -甲基-6,11-二氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,4)-苯杂-4(1,2)-哌啶杂环十一烷
化合物 50		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁴ -甲基-9-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,4)-苯杂-4(1,2)-哌啶杂-6(1,3)-(氮杂环丁基)杂环壬烷
化合物 51		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁴ -乙基磺酰基-8-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,4)-苯杂-4(1,2)-哌啶杂-6(1,4)-哌啶基杂环辛烷
化合物 55		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁴ -甲基-6,9-二氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(5,2)-噻唑杂-4(1,2)-哌啶杂环壬烷
化合物 56		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ¹ -甲基-6,9-二氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(4,1)-吡唑杂-4(4,3)-哌啶杂环壬烷
化合物 57		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ¹ -甲基-5,8-二氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(3,1)-吡唑杂-4(4,3)-哌啶杂环壬烷
化合物 58		1 ³ -氟-2 ¹ H-8-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(4,1)-吡唑杂-4(3,1)-哌啶杂环辛烷
化合物 59		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁴ -甲基-6-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,2)-哌啶杂环己烷
化合物 60		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁴ -甲基-7-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-哌啶杂环庚烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 61		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁵ ,5,5-三甲基-6-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-哌嗪杂环庚烷
化合物 62		6 ³ -氟-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-9 ⁴ -甲基-4-氧杂-6(1,2)-苯杂-7(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-8(1,3)-苯杂-9(1,3)-哌嗪杂螺[2.6]壬烷
化合物 63		1 ³ -氟-2 ¹ H-3 ⁵ -氯-4 ⁴ ,5,5-三甲基-6-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-哌嗪杂环庚烷
化合物 64		1 ³ -氟-2 ¹ H-3 ⁵ -(1-甲基-4-吡啶基)-5,5-二甲基-7-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(4,2)-吗啉杂环庚烷
化合物 65		1 ³ -氟-2 ¹ H-5-氮杂-8-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-哌啶杂环辛烷
化合物 66		(4 ³ S,4 ⁵ R)-1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁵ -甲基-5-氮杂-8-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-哌啶杂环辛烷
化合物 67		(4 ³ S,4 ⁵ R)-1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁵ -羟甲基-5-氮杂-8-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-四氢吡咯杂环辛烷
化合物 68		(4 ³ S,4 ⁵ R)-1 ³ -氟-2 ¹ H-3 ⁵ -(4-氟基吡啶-3-基)-4 ⁵ -羟甲基-5-氮杂-8-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-四氢吡咯杂环辛烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 69		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁵ -羟甲基-5-乙基磺酰基-5-氮杂-8-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-四氢吡咯杂环辛烷
化合物 70		1 ⁴ -氟-2 ¹ H-4 ⁴ -甲基-6-氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-哌嗪杂环庚烷
化合物 84		2 ³ -氟-2 ⁵ -甲氧基-3 ¹ H-8-氧杂-11-氮杂-2(1,4)-苯杂-3(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-4(1,3)-苯杂-5(1,4)-哌嗪杂-9(1,3)-环丁基杂环十一-1-酮
化合物 85		1 ⁴ -氟-2 ¹ H-5,5-二氧代-5-硫杂-8-氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,4)-哌嗪杂环壬烷
化合物 86		9 ³ ,9 ⁵ -二氟-10 ¹ H-1,12-二氮杂-5,8-二氧杂-9(1,4)-苯杂-10(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-11(1,3)-苯杂螺[二环[10.2.2]十六烷-14,1'-环丙烷]
化合物 87		2 ³ -氟-2 ⁵ -甲氧基-3 ¹ H-7-氧杂-13-氮杂-2(1,4)-苯杂-3(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-4(1,3)-苯杂-5(3,8)-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)杂-9(1,3)-环丁基杂环十三-1-酮
化合物 88		2 ³ -氟-2 ⁵ -甲氧基-3 ¹ H-2(1,4)-苯杂-3(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-4(1,3)-苯杂-5(3,8)-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)杂-11(3,1)-(3-羟基-氮杂环丁基)杂环十一-1-酮。

于一实施方式中，所述化合物选自下列化合物：

化合物编号	结构式	化合物名称
-------	-----	-------

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 71		1 ⁴ -氟-2 ¹ H-6,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂环壬烷
化合物 72		1 ⁴ -氟-2 ¹ H-6,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7',2')-(2',4'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,3'-异喹啉])杂环壬烷
化合物 73		1 ⁴ -氟-2 ¹ H-6,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂环壬烷-3 ³ -甲酸
化合物 74		1 ⁶ -氟-2 ¹ H-3 ³ -(2-羟基-2-甲基乙基)-6,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂环壬烷
化合物 75		1 ³ -氟-2 ¹ H-3 ² ,6-二甲基-5-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,1)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂环庚烷
化合物 76		1 ³ -氟-2 ¹ H-3 ² -环丙基-5,8-二氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,1)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂环辛烷
化合物 77		1 ⁴ -氟-2 ¹ H-6-氮杂-9-氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂环壬-5-酮
化合物 78		1 ³ -氟-2 ¹ H-6-氮杂-9-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂-4(1,2)-环丙基杂环壬烷
化合物 79		1 ³ -氟-2 ¹ H-6-甲基-6-氮杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂环壬-4-酮

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 80		1 ³ -氟-2 ¹ H-7-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂-6(1,3)-(氮杂环丁基)杂环庚烷
化合物 81		1 ⁴ -氟-2 ¹ H-7-环丙基磺酰基-7-氮杂-10-氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂环癸烷
化合物 82		1 ² ,1 ⁴ -二氟-2 ¹ H-9-氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(6,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂-8(1,4)-吡啶杂环壬烷

组合物与应用

本发明一实施方式提供了一种药物组合物，包含上述本申请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、局部注射和粘膜，包括鼻内、阴道和直肠递送）、肺部的（气管内或鼻内，例如吸入或吹入粉末或气溶胶，包括通过喷雾器）、口服或非经肠的。

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

于一实施方式中，组合物适合于局部施用。用于局部施用的药物组合物和制剂可以包括透皮贴剂、软膏剂、洗剂、乳膏、凝胶剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉剂。常规的药物载体、水性、粉末或油性基质、增稠剂等可能是必需或所需的。

本发明一实施方式提供了上述本申请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蛋白激酶介导的疾病中的用途。

本发明一实施方式提供了上述本申请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。

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

10 本发明一实施方式提供了同时调节（例如，抑制）多个激酶靶点（例如 FLT3、KDR 等）活性的方法，包括向患者施用上述本申请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，用以抑制肿瘤细胞的生长。

15 本发明一实施方式提供了同时调节（例如，抑制）HPK1 和其他多个激酶靶点（例如 FLT3、KDR 等）活性的方法，包括向患者施用上述本申请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/或增强癌症中的免疫反应，抑制肿瘤细胞的生长。

20 本发明一实施方式提供了一种预防、改善或治疗由 HPK1 介导的疾病的方法，包括向罹患由 HPK1 介导的疾病的患者施用治疗有效量的上述本申请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。

25 本发明一实施方式提供了一种预防、改善或治疗肿瘤（包括良性肿瘤和恶性肿瘤）的方法，包括向罹患肿瘤的患者施用治疗有效量的上述本申请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。

30 本发明一实施方式提供了一种预防、改善或治疗病毒引发的疾病的方法，包括向罹患肿瘤的患者施用治疗有效量的上述本申请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。

本发明一实施方式提供了一种预防、改善或治疗骨髓增生异常综合征的方法，包括向罹患肿瘤的患者施用治疗有效量的上述本申请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。

本发明一实施方式提供了上述本申请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特定疾病中的用途，所述疾病包括肿瘤、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。

本发明一实施方式提供了上述本申请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肿瘤中的用途。

本发明一实施方式提供了上述本申请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病毒引发的疾病中的用途。

本发明一实施方式提供了一种上述本申请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特定疾病的药物中的用途，所述疾病包括肿瘤、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。

本发明一实施方式提供了一种上述本申请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肿瘤的药物中的用途。

本发明一实施方式提供了一种上述本申请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，肿瘤包括慢性或急性白血病、淋巴瘤、原发性 CNS 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、三阴乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、输卵管癌、阴道癌、外阴癌、恶性畸胎瘤、胰腺癌、胰腺导管腺癌、鼻咽癌、口腔癌、喉癌、下咽癌、食管鳞状细胞癌、食管腺癌、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、尤文氏肉瘤、粘液瘤、恶性胸腺瘤、恶性外周神经鞘膜瘤、前列腺癌、睾丸癌、阴茎癌，尿道癌以及皮肤恶性肿瘤（包括鳞状细胞癌、基底细胞癌、恶性黑色素

瘤等)的一种或多种。

于一实施方案中,引发疾病的病毒包括肝炎病毒、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

5 病毒和新型冠状病毒中的一种或多种。

合成

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

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

15 本发明化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和去保护。所属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发明化合物有关的一般指导。所属领域技术人员将理解,可以使用有机化学的一般知识来修改或优化方案中所示的方法以制备本发明的各种化合物。

20 本申请上述化合物可以根据如下文方案中所阐释的方法制备。

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

25

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

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,

30 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。

本发明实施例的化合物结构是通过核磁共振谱 (NMR) 或/和液质联用色谱 (LC-MS) 来确定的。核磁共振谱通过 Bruker AVANCE-400 核磁共振仪测定, 测定溶剂通常为氘代二甲基亚砷 ($\text{DMSO}-d_6$) 或氘代氯仿 (CDCl_3)。

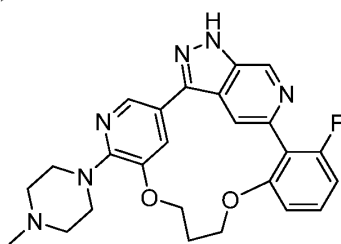
10 NMR 化学位移 (δ) 以百万分之一 (ppm) 的单位给出, 内标物为四甲基硅烷 (TMS)。液质联用色谱通过 Agilent 1100 系列液相色谱仪和 Bruker HCT-Ultra 离子阱质谱仪测定。

缩写表

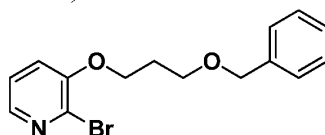
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
Pd(dppf)Cl_2	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯
Xphos-Pd-G2	氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)
BINAP	1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦
TMAD	N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺

实施例 1.

15 化合物 3: 1²-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹H-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(3,5)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备



步骤 1: 3-(3-(苄氧基)丙氧基)-2-溴吡啶的制备

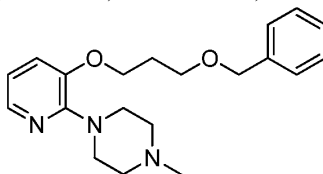


20 向 2-溴-3-羟基吡啶 (7.50 g, 43.1 mmol) 和 3-苄氧基-1-溴丙烷 (11.85 g,

51.72 mmol) 中加入 DMF (45 mL), 随后加入碘化钾 (716 mg, 4.31 mmol) 和碳酸钾 (11.92 g, 86.21 mmol), 置于 80°C 油浴中搅拌 2 小时。反应完毕后, 降至室温, 过滤, 滤饼加乙酸乙酯 (20 mL×4) 洗涤, 合并滤液减压浓缩至干, 残渣经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯: 5/1) 纯化得到标题产物 (13.08 g, 黄色固体), 产率 94.2%。

ESI-MS: 322.1, $[M+H]^+$ 。

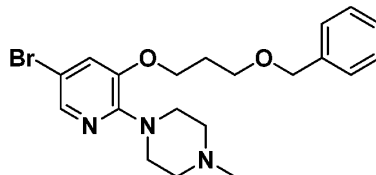
步骤 2: 1-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪的制备



向 3-(3-(苄氧基)丙氧基)-2-溴吡啶 (4.50 g, 13.97 mmol)、1-甲基哌嗪 (7.35 mL, 69.8 mmol)、BINAP (1.30 g, 2.09 mmol) 和叔丁醇钾 (3.41 g, 27.9 mmol) 中加入甲苯 (45 mL), 氮气保护后于室温下搅拌, 随后加入三(二苄基丙酮)二钯 (1.28 g, 1.40 mmol), 于 110°C 油浴中搅拌 12 小时。反应完毕后, 降温至室温, 反应液浓缩至干, 残渣经柱层析 (二氯甲烷/无水甲醇: 20/1) 纯化得到标题产物 (4.660 g, 橙红色油状物), 产率 97.7%。

ESI-MS: 342.2, $[M+H]^+$ 。

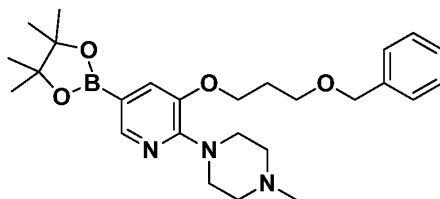
步骤 3: 1-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-溴吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪的制备



将 1-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪 (4.460 g, 13.06 mmol) 加入二氯甲烷 (27 mL), 氮气保护后置于 0°C 搅拌, 随后滴加 *N*-溴代丁二酰亚胺 (2.560 g, 14.37 mmol) 的干燥乙腈 (27 mL) 溶液, 滴加完毕后保温反应 2 小时。反应完毕后加饱和亚硫酸氢钠 (2 mL) 水溶液淬灭, 加 5% 碳酸钠水溶液 (100 mL) 稀释, 二氯甲烷 (100 mL×4) 萃取, 合并有机相, 减压浓缩至干, 残渣经柱层析 (二氯甲烷/无水甲醇: 300/1 至 200/1) 纯化得到标题产物 (5.090 g, 橙红色固体), 产率 92.7%。

ESI-MS: 420.2, $[M+H]^+$ 。

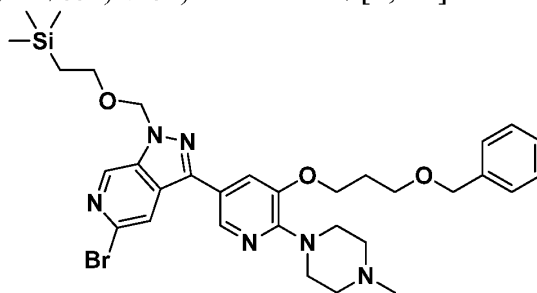
步骤 4: 1-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪的制备



向 1-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-溴吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪 (1.000 g, 2.38 mmol)、双联频哪醇硼酸酯 (1.21 g, 4.76 mmol) 和醋酸钾 (0.700 g, 7.14 mmol) 中加入二氧六环 (12 mL), 氮气保护后置于室温下搅拌, 随后加入 Pd(dppf)Cl₂ (174 mg, 0.24 mmol), 置于 90℃ 油浴中搅拌 22 小时。反应完毕后降至室温, 过滤, 滤饼加二氧六环 (5 mL×4) 洗涤, 合并滤液, 减压浓缩至干得标题产物粗品 (2.000 g, 棕色油状物), 直接用于下一步反应。

ESI-MS: 468.3, [M+H]⁺。

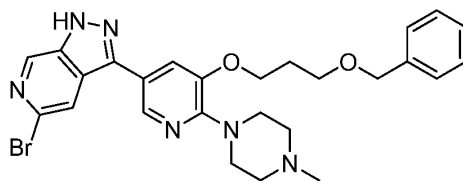
步骤 5: 3-(5-(3-(苄氧基)丙氧基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶的制备



5-溴-3-碘-1-(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 (800 mg, 1.76 mmol)、1-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪 (1.070 g, 2.29 mmol) 和碳酸钾 (730 mg, 5.28 mmol) 中加入二氧六环 (8 mL) 和水 (2 mL), 氮气保护后置于室温下搅拌, 随后加入 Pd(dppf)Cl₂ (129 mg, 0.18 mmol), 置于 80℃ 油浴中搅拌 4 小时。反应完毕后反应液减压浓缩至干, 残渣经柱层析 (二氯甲烷/无水甲醇/三乙胺: 150/1/0.3) 纯化得到标题产物 (503 mg, 棕色油状物), 产率 42.8%。

ESI-MS: 667.2, [M+H]⁺。

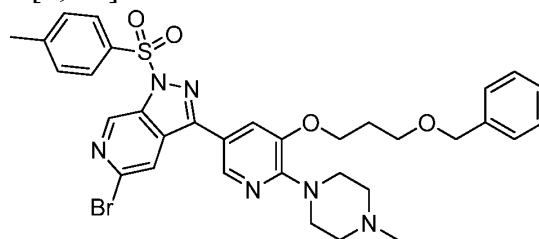
步骤 6: 3-(5-(3-(苄氧基)丙氧基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶的制备



将 3-(5-(3-(苄氧基)丙氧基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-溴-1-
 ((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶(500 mg, 0.75 mmol)
 加入四氢呋喃(5 mL)和四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(1M, 3.74 mL, 3.74
 5 mmol), 氮气保护后 60°C 搅拌 16 小时。反应完毕后反应液减压浓缩至干,
 残渣加水(10 mL)、饱和碳酸钠溶液(5 mL)稀释, 二氯甲烷(20 mL×4)
 萃取, 合并有机相, 减压浓缩至干, 残渣经柱层析(二氯甲烷/无水甲醇/三
 乙胺: 100/1/0.2 至 30/1/0.1)纯化得到标题产物(180 mg, 黄色油状物), 产
 率 44.7%。

10 ESI-MS: 537.2, $[M+H]^+$ 。

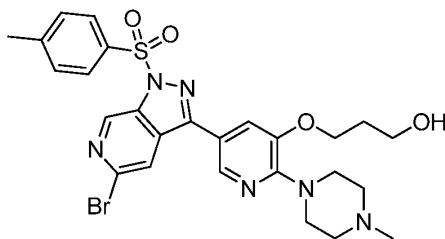
步骤 7: 3-(5-(3-(苄氧基)丙氧基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-溴-1-
 甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶的制备



向 3-(5-(3-(苄氧基)丙氧基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-溴-1*H*-吡唑
 15 并[3,4-*c*]吡啶(180 mg, 0.34 mmol)的 1,2-二氯乙烷(9 mL)溶液中加入
N,N-二异丙基乙胺(166 μ L, 1.01 mmol)和对甲苯磺酰氯(128 mg, 0.67 mmol),
 氮气保护后置于 45°C 油浴中搅拌 15 小时。反应完毕后, 反应液减压浓缩至
 干, 残渣经柱层析(二氯甲烷/无水甲醇/三乙胺: 1000/5/3 至 800/10/3)纯化
 得标题产物(180 mg, 黄色固体), 产率 86.3%。

20 ESI-MS: 691.1, $[M+H]^+$ 。

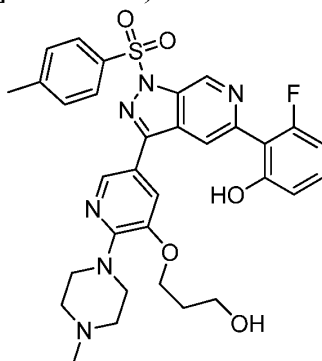
步骤 8: 3-((5-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-(4-甲基
 哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氧基)丙醇的制备



在装有氯化钙干燥管的反应瓶中加入 3-(5-(3-(苄氧基)丙氧基)-6-(4-甲基
 10 吡啶-1-基)吡啶-3-基)-5-溴-1-甲基磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶 (200 mg, 0.29
 mmol) 和二氯甲烷 (6 mL), 于 0℃ 下搅拌, 随后加入三氯化硼的二氯甲烷
 5 溶液 (1M, 0.87 mL, 0.87 mmol), 室温搅拌 5 小时, 有固体析出。反应完
 毕后加入甲基叔丁基醚 (10 mL), 过滤, 滤饼真空干燥得标题产物盐酸盐粗
 品 (219 mg, 棕色固体)。

ESI-MS: 601.1, $[M+H]^+$ 。

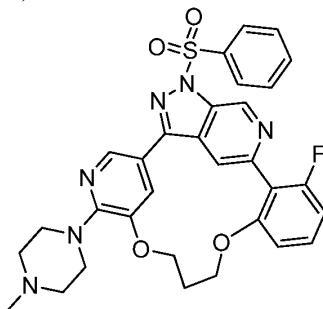
步骤 9: 3-氟-2-(3-(5-(3-(羟基丙氧基))-6-(4-甲基吡啶-1-基)吡啶-3-基)-1-
 10 甲基磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯酚的制备



向 3-((5-(5-溴-1-甲基磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-(4-甲基吡啶
 15 -1-基)吡啶-3-基)氧基丙醇 (200 mg, 0.33 mmol)、2-氟-6-羟基苯硼酸 (78 mg,
 0.50 mmol) 和磷酸钾 (212 mg, 1.00 mmol) 中加入二氧六环 (8 mL) 和水
 (2 mL), 氮气保护后置于室温下搅拌, 随后加入 XPhos-Pd-G2 (13 mg, 0.02
 mmol) 置于 90℃ 油浴中搅拌 40 分钟。反应完毕后反应液降至室温, 加 5%
 氯化钠水溶液 (30 mL) 稀释, 二氯甲烷 (50 mL×4) 萃取, 合并有机相,
 减压浓缩至干, 残渣经柱层析 (二氯甲烷/无水甲醇/三乙胺: 40/1/0.1 至
 30/1/0.1) 纯化得到粗产物固体。将此固体加二氯甲烷 (200 mL) 溶解, 饱
 20 和碳酸钠 (50 mL) 洗涤, 纯化水 (50 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过
 滤、滤液减压浓缩至干得标题产物 (133 mg, 黄色固体), 产率 63.2%。

ESI-MS: 633.2, $[M+H]^+$ 。

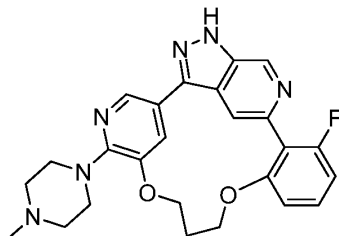
步骤 10: 1²-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹-苯磺酰基-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(3,5)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备



向 3-氟-2-(3-(5-(3-(羟基丙氧基))-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基磺酰基-1*H*-吡啶并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯酚 (80 mg, 0.13 mmol) 的干燥四氢呋喃 (10 mL) 溶液中加入三苯基磷 (166 mg, 0.63 mmol), 氮气保护后置于 40°C 油浴中搅拌, 随后滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (125 μ L, 0.63 mmol) 的干燥四氢呋喃 (2 mL) 溶液, 滴加完毕后 40°C 搅拌 3 小时。反应完毕后反应液减压浓缩至干, 残渣经柱层析 (二氯甲烷/无水甲醇/三乙胺: 50/1/0.1) 纯化得到粗品, 粗品经薄层色谱 (二氯甲烷/无水甲醇: 10/1) 纯化得标题产物 (49 mg, 黄色固体), 产率 63.0%。

ESI-MS: 615.2, $[M+H]^+$ 。

步骤 11: 1²-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹*H*-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(3,5)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备



1²-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹-苯磺酰基-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(3,5)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂辛烷 (49 mg, 0.08 mmol) 溶于甲醇 (3 mL), 随后加入氢氧化钠的甲醇溶液 (1M, 1.5 mL), 室温搅拌 20 分钟。反应完毕后薄层色谱 (二氯甲烷/无水甲醇: 10/1) 纯化得标题产物 (31 mg, 淡黄色固体), 产率 84.5%。

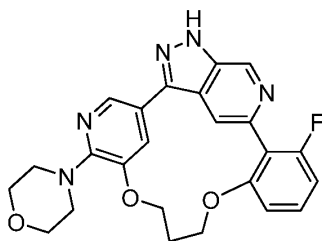
ESI-MS: 461.2, $[M+H]^+$ 。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 13.70 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 2H),

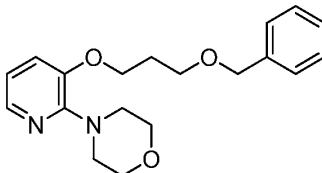
4.62-4.51 (m, 2H), 4.17-4.04 (m, 2H), 3.56-3.37 (m, 4H), 2.49-2.41 (m, 4H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)。

实施例 4.

5 化合物 4: 1²-(4-吗啉基)-2¹H-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(3,5)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备



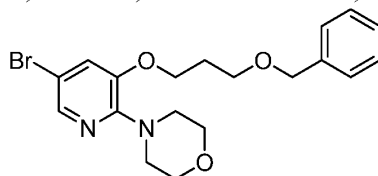
步骤 1: 4-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)吡啶-2-基)吗啉的制备



- 10 向 3-(3-(苄氧基)丙氧基)-2-溴吡啶 (4.50 g, 14.0 mmol)、吗啉 (6.08 mL, 69.8 mmol)、BINAP (1.30 g, 2.09 mmol) 和叔丁醇钾 (3.41 g, 27.9 mmol) 中加入甲苯 (45 mL), 氮气保护后于室温下搅拌, 随后加入三(二苄基酮)二钯 (1.28 g, 1.40 mmol), 于 110℃ 油浴中搅拌 12 小时。反应完毕后, 降温至 0℃, 加饱和氯化铵水溶液 (200 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (200 mL×2)
- 15 萃取, 饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 有机相减压浓缩至干, 残渣柱层析 (石油醚/乙酸乙酯: 5/1 至 3/1) 纯化得到标题产物 (3.730 g, 棕色油状物), 产率 81.3%。

ESI-MS: 329.2, [M+H]⁺。

步骤 2: 4-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-溴吡啶-2-基)吗啉的制备



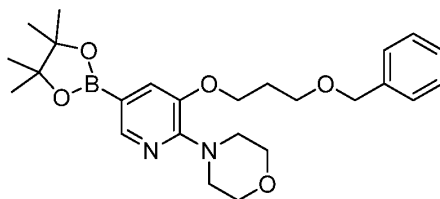
20

4-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)吡啶-2-基)吗啉 (3.53 g, 10.8 mmol) 溶于二氯甲烷 (21 mL), 氮气保护后置于 0℃ 搅拌, 随后滴加 *N*-溴代丁二酰亚胺 (1.91 g, 10.75 mmol) 的干燥乙腈 (21 mL) 溶液, 滴加完毕后保温反应 0.5 小时。

反应完毕后加饱和亚硫酸氢钠（1 mL）淬灭，反应液减压浓缩至干，残渣加 5%碳酸钠水溶液（100 mL）稀释，二氯甲烷（100 mL×3）萃取，合并有机相，减压浓缩至干，残渣柱层析（石油醚/乙酸乙酯：5/1）纯化得到标题产物（3.60 g，黄色油状液体），产率 82.3%。

5 ESI-MS: 407.3/409.3, $[M+H]^+$ 。

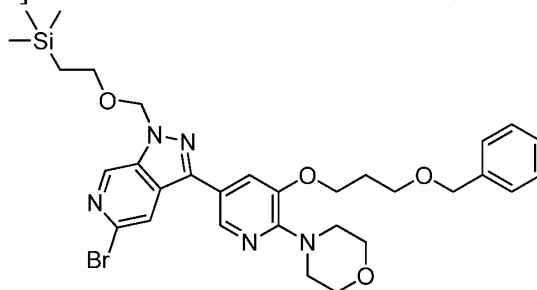
步骤 3: 4-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉的制备



10 此化合物根据实施例 1（步骤 4）中所述程序，使用 4-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-溴吡啶-2-基)吗啉替代 1-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-溴吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪作为起始原料制备。粗品直接用于下一步反应。

ESI-MS: 455.3, $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 4-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-2-基)吗啉的制备

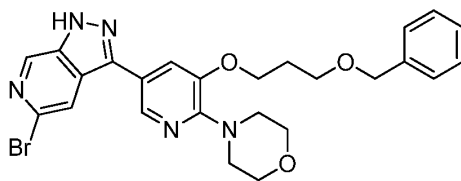


15

此化合物根据实施例 1（步骤 5）中所述程序，使用 4-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉替代 1-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪作为起始原料制备。产率 56.0%。

20 ESI-MS: 654.2, $[M+H]^+$ 。

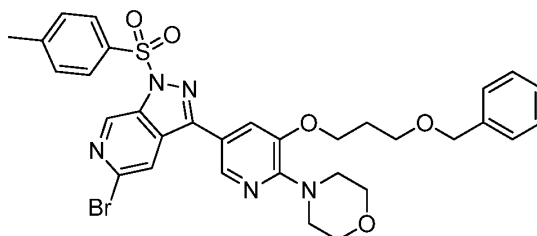
步骤 5: 4-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-(5-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-2-基)吗啉的制备



此化合物根据实施例 1（步骤 6）中所述程序，使用 4-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)吡啶-2-基)吗啉替代 3-(5-(3-(苄氧基)丙氧基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶作为起始原料制备。产率 62.6%。

ESI-MS: 524.1, $[M+H]^+$ 。

步骤 6: 4-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)吡啶-2-基)吗啉的制备

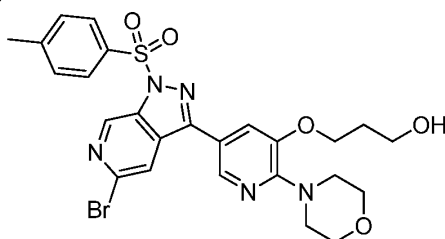


10

此化合物根据实施例 1（步骤 7）中所述程序，使用 4-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-(5-溴-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)吡啶-2-基)吗啉替代 3-(5-(3-(苄氧基)丙氧基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-溴-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶作为起始原料制备。产率 91.3%。

15 ESI-MS: 678.1, $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 3-((5-(5-(5-溴-1-甲苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-吗啉并吡啶-3-基)氧基)丙醇的制备

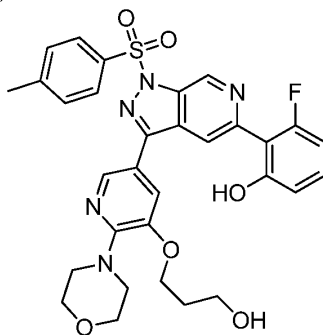


20 此化合物根据实施例 1（步骤 8）中所述程序，使用 4-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)吡啶-2-基)吗啉替代 3-(5-(3-(苄氧基)丙氧基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶作为起始原料制备。反应完毕后 30℃减压浓缩至干，

残渣加水 (20 mL)、饱和碳酸钠水溶液 (10 mL) 稀释, 二氯甲烷 (50 mL) 萃取两次, 合并有机相, 减压浓缩至干, 残渣柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 纯化得黄色固体标题产物, 产率 83.0%。

ESI-MS: 588.1, $[M+H]^+$ 。

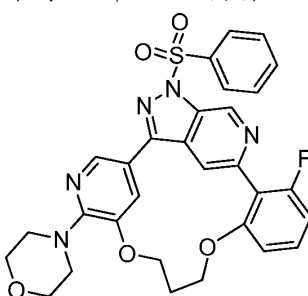
- 5 步骤 8: 3-氟-2-(3-(5-(3-(羟基丙氧基))-6-吗啉并吡啶-3-基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*] 吡啶-5-基)苯酚的制备



- 10 此化合物根据实施例 1 (步骤 9) 中所述程序, 使用 3-((5-(5-(5-溴-1-甲基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-吗啉并吡啶-3-基)氧基)丙醇替代 3-((5-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氧基)丙醇作为起始原料制备。产率 74.5%。

ESI-MS: 620.2, $[M+H]^+$ 。

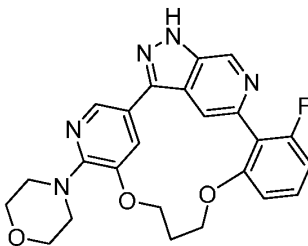
- 步骤 9: 1²-(4-吗啉基)-2¹-苯磺酰基-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(3,5)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备



- 15 此化合物根据实施例 1 (步骤 10) 中所述程序, 使用 3-氟-2-(3-(5-(3-(羟基丙氧基))-6-吗啉并吡啶-3-基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯酚替代 3-((5-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氧基)丙醇作为起始原料制备。产率 28.2%。

- 20 ESI-MS: 602.1, $[M+H]^+$ 。

- 步骤 10: 1²-(4-吗啉基)-2¹*H*-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(3,5)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备



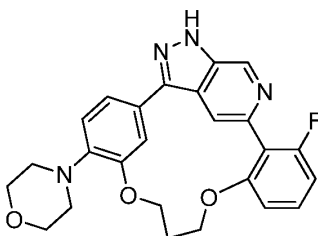
此化合物根据实施例 1（步骤 10）中所述程序，使用 1²-(4-吗啉基)-2¹-苯磺酰基-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(3,5)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂辛烷替代 1²-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹-苯磺酰基-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(3,5)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂辛烷作为起始原料制备。产率 80.6%。

ESI-MS: 448.2, [M+H]⁺。

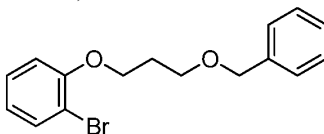
¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ 13.74 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.4Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.45–7.31 (m, 1H), 7.06–6.84 (m, 2H), 4.67–4.50 (m, 2H), 4.19–4.03 (m, 2H), 3.82–3.67 (m, 4H), 3.52–3.40 (m, 4H), 2.39–2.28 (m, 2H)。

实施例 5.

化合物 5: 1⁶-(4-吗啉基)-2¹H-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备



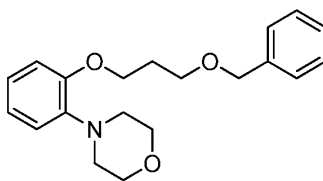
步骤 1: 1-(3-(苄氧基)丙氧基)-2-溴苯的制备



此化合物根据实施例 1（步骤 1）中所述程序，使用 2-溴苯酚替代 2-溴-3-羟基吡啶作为起始原料制备。所得化合物粗品不经过纯化直接用于下一步的反应。

ESI-MS: 321.0, [M+H]⁺。

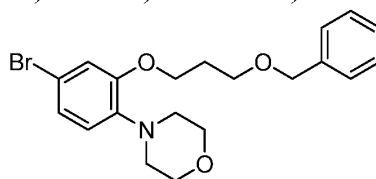
步骤 2: 4-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)苯基)吗啉的制备



此化合物根据实施例 1（步骤 2）中所述程序，使用 1-(3-(苄氧基)丙氧基)-2-溴苯替代 3-(3-(苄氧基)丙氧基)-2-溴吡啶作为起始原料制备。所得化合物粗品不经过纯化直接用于下一步的反应。两步产率 72.8%。

5 ESI-MS: 328.2, $[M+H]^+$ 。

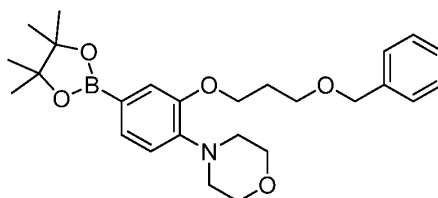
步骤 3: 4-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)-4-溴苯基)吗啉的制备



此化合物根据实施例 1（步骤 3）中所述程序，使用 4-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)苯基)吗啉替代 1-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪作为起始原料制备。所得化合物粗品不经过纯化直接用于下一步反应。

ESI-MS: 406.1, $[M+H]^+$ 。

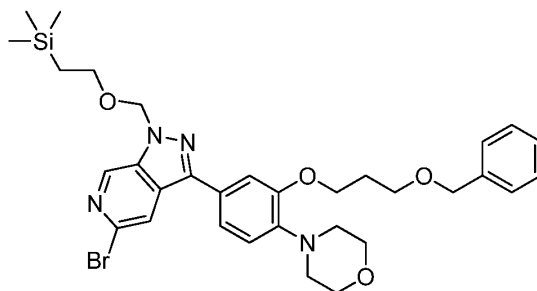
步骤 4: 4-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)吗啉的制备



15 此化合物根据实施例 1（步骤 4）中所述程序，使用 4-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)-4-溴苯基)吗啉替代 1-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-溴吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪作为起始原料制备。所得化合物粗品不经过纯化直接用于下一步反应。

ESI-MS: 454.3, $[M+H]^+$ 。

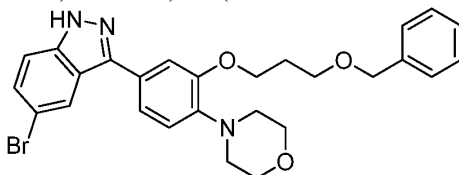
步骤 5: 4-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)-4-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基)吗啉的制备



此化合物根据实施例 1（步骤 5）中所述程序，使用 4-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)吗啉替代 1-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪作为起始原料制备。三步反应产率 41.4%。

ESI-MS: 653.2, $[M+H]^+$ 。

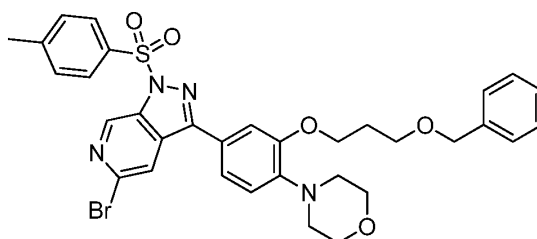
步骤 6: 4-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)-4-(5-溴-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉的制备



此化合物根据实施例 1（步骤 6）中所述程序，使用 4-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-2-基)吗啉替代 3-(5-(3-(苄氧基)丙氧基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶作为起始原料制备。产率 91.1%。

ESI-MS: 523.1, $[M+H]^+$ 。

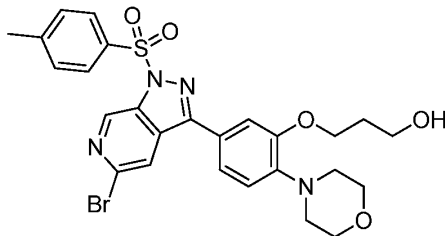
步骤 7: 4-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)-4-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基)吗啉的制备



此化合物根据实施例 1（步骤 7）中所述程序，使用 4-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)-4-(5-溴-1H-吡唑-3-基)苯基)吗啉替代 3-(5-(3-(苄氧基)丙氧基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶作为起始原料制备。产率 90.6%。

ESI-MS: 677.1, $[M+H]^+$.

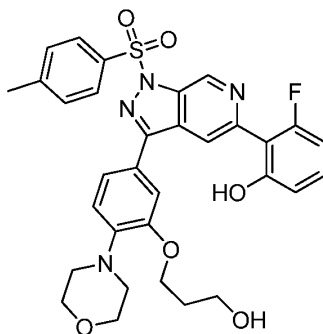
步骤 8: 3-(5-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-吗啉苯氧基)-1-丙醇的制备



5 此化合物根据实施例 2 (步骤 7) 中所述程序, 使用 4-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)-4-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)苯基)吗啉替代 4-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)-4-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)苯基)吗啉作为起始原料制备。产率 53.6%。

ESI-MS: 587.1, $[M+H]^+$.

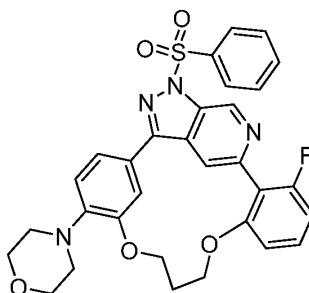
10 步骤 9: 3-氟-2-(3-(3-(3-羟基丙氧基)-4-吗啉代苯基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯酚的制备



15 此化合物根据实施例 1 (步骤 9) 中所述程序, 使用 3-(5-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-吗啉苯氧基)-1-丙醇替代 3-((5-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氧基)丙醇作为起始原料制备。产率 93.9%。

ESI-MS: 619.2, $[M+H]^+$.

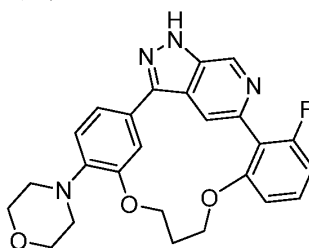
步骤 10: 1⁶-(4-吗啉基)-2¹-苯磺酰基-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氟杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备



- 此化合物根据实施例 1（步骤 10）中所述程序，使用 3-氟-2-(3-(3-(3-羟基丙氧基)-4-吗啉代苯基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯酚替代 3-((5-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氧基丙醇作为起始原料制备。得化合物粗品用于下一步。

ESI-MS: 601.2, $[M+H]^+$ 。

步骤 11: 1⁶-(4-吗啉基)-2¹*H*-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备



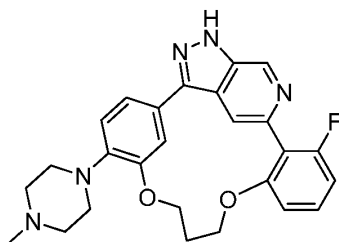
- 此化合物根据实施例 1（步骤 10）中所述程序，使用 1⁶-(4-吗啉基)-2¹-苯磺酰基-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂辛烷替代 1²-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹-苯磺酰基-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(3,5)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂辛烷作为起始原料制备。两步产率 28.6%。

ESI-MS: 447.2, $[M+H]^+$ 。

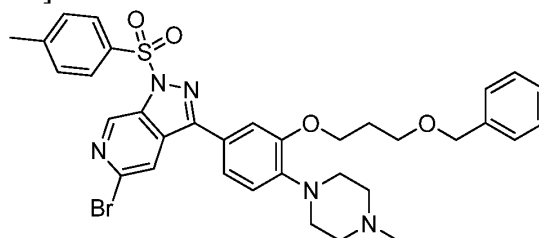
- ¹HNMR(DMSO-*d*₆, 400MHz) δ 13.62(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.76(s, 1H), 7.87(d, *J*=0.8Hz, 1H), 7.50(dd, *J*=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.44-7.36(m, 1H), 7.04(d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.01-6.95(m, 2H), 4.60-4.52(m, 2H), 4.15-4.07(m, 2H), 3.79-3.72(m, 4H), 3.10-3.03(m, 4H), 3.38-3.28(m, 2H)。

20 实施例 6.

化合物 6: 1⁶-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹*H*-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备



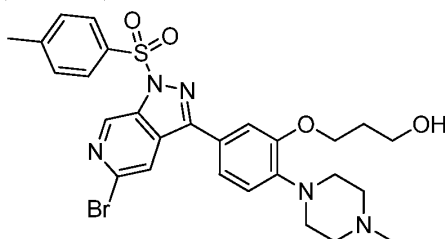
步骤 1: 3-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-4-(4-甲基咪嗪-1-基)苯基)-5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶的制备



- 5 此化合物根据实施例 1 (步骤 7) 中所述程序, 使用 3-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-4-(4-甲基咪嗪-1-基)苯基)-5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶替代 3-(5-(3-(苄氧基)丙氧基)-6-(4-甲基咪嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶作为起始原料制备。产率 97%。

ESI-MS: 690.1, $[M+H]^+$ 。

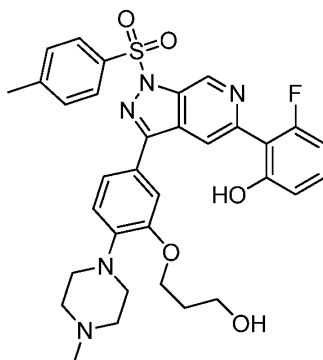
- 10 步骤 2: 3-(5-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-(4-甲基咪嗪-1-基)苯氧基)-1-丙醇的制备



- 15 此化合物根据实施例 1 (步骤 8) 中所述程序, 使用 3-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-4-(4-甲基咪嗪-1-基)苯基)-5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶替代 3-(5-(3-(苄氧基)丙氧基)-6-(4-甲基咪嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶作为起始原料制备。得到标题分子的盐酸盐。产率 99%。

ESI-MS: 600.1, $[M+H]^+$ 。

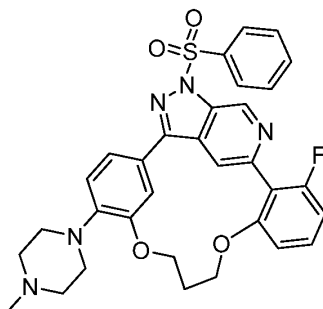
- 20 步骤 3: 3-氟-2-(3-(3-(3-羟基丙氧基)-4-(4-甲基咪嗪-1-基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯酚的制备



- 此化合物根据实施例 1（步骤 9）中所述程序，使用 3-(5-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氧基)-1-丙醇替代 3-((5-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氧基丙醇作为起始原料制备。产率 36.8%。

ESI-MS: 632.2, $[M+H]^+$ 。

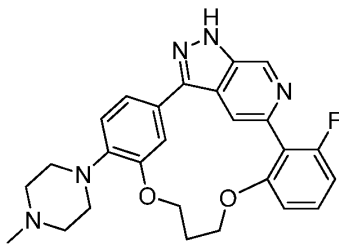
- 步骤 4: 1⁶-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹-苯磺酰基-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备



- 10 此化合物根据实施例 1（步骤 10）中所述程序，使用 3-氟-2-(3-(3-(3-羟基丙氧基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯酚替代 3-((5-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氧基丙醇作为起始原料制备。产率 39%。

ESI-MS: 614.2, $[M+H]^+$ 。

- 15 步骤 5: 1⁶-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹*H*-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备



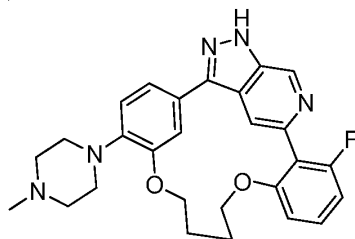
此化合物根据实施例 1（步骤 10）中所述程序，使用 1⁶-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹-苯磺酰基-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂辛烷替代 1²-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹-苯磺酰基-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(3,5)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂辛烷作为起始原料制备。两步产率 62 %。

ESI-MS: 460.2, [M+H]⁺。

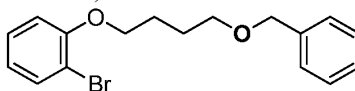
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 13.62 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 4.62 – 4.51 (m, 2H), 4.17 – 4.04 (m, 2H), 3.14-3.00 (m, 4H), 2.49-2.41 (m, 4H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)。

实施例 7.

化合物 7: 1⁶-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹H-3⁶-氟-4,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备



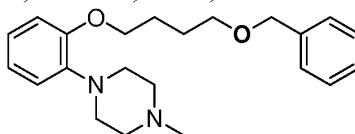
步骤 1: 1-(4-(苄氧基)丁氧基)-2-溴苯的制备



室温下，将(4-溴丁氧基)甲基苯 (5.218 g, 21.46 mmol) 和 2-溴苯酚 (3.898 g, 23.61 mmol) 溶于 DMF (50 mL)，加入无水碳酸钾 (8.156 g, 59.0 mmol)，室温搅拌过夜。反应液倒入半饱和碳酸氢钠水溶液 (500 mL) 中猝灭反应，并用乙酸乙酯 (200 mL*2) 萃取，有机相用水 (400 mL) 饱和食盐水 (400 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，并且旋蒸至干。所得标题化合物粗品经过纯化直接用于下一步的反应。

ESI-MS: 335.0, [M+H]⁺。

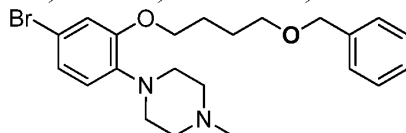
步骤 2: 1-(2-(4-(苄氧基)丁氧基)苯基)-4-甲基哌嗪的制备



此化合物根据实施例 1（步骤 2）中所述程序，使用 1-(4-(苄氧基)丁氧基)-2-溴苯替代 3-(3-(苄氧基)丙氧基)-2-溴吡啶作为起始原料，使用叔戊醇钾的甲苯溶液替代叔丁醇钾制备。两步产率 79.7%。

ESI-MS: 355.2, $[M+H]^+$ 。

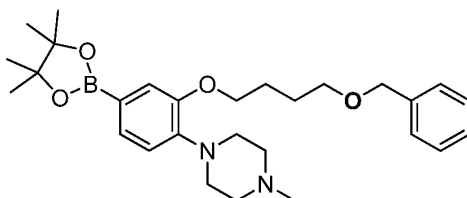
5 步骤 3: 1-(2-(4-(苄氧基)丁氧基)-4-溴苯基)-4-甲基哌嗪的制备



将化合物 1-(2-(4-(苄氧基)丁氧基)苯基)-4-甲基哌嗪 (6.064 g, 17.11 mmol) 溶于乙酸 (78 mL)，室温下滴加液溴 (967 μ L, 17.62 mmol) 的乙酸溶液 (20 mL) 缓慢逐滴加入其中，并继续在室温搅拌 2 个小时。反应完毕，反应液在真空中浓缩，所得残留物用水 (200 mL) 稀释，用 2N NaOH 水溶液调节 pH = 12，并用乙酸乙酯 (100 mL*2) 萃取，有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，并且旋蒸至干。所得标题化合物粗品不经过纯化直接用于下一步的反应。

ESI-MS: 433.1, $[M+H]^+$ 。

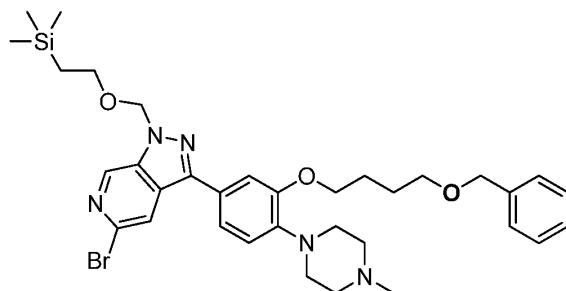
15 步骤 4: 1-(2-(4-(苄氧基)丁氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-4-甲基哌嗪的制备



此化合物根据实施例 1（步骤 4）中所述程序，使用 1-(2-(4-(苄氧基)丁氧基)-4-溴苯基)-4-甲基哌嗪替代 1-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-溴吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪作为起始原料制备。所得化合物粗品不经过纯化直接用于下一步反应。

ESI-MS: 481.3, $[M+H]^+$ 。

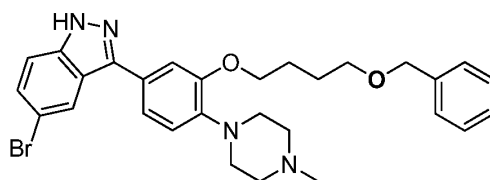
20 步骤 5: 3-(3-(4-(苄氧基)丁氧基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶的制备



此化合物根据实施例 1（步骤 5）中所述程序，使用 1-(2-(4-(苄氧基)丁氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-4-甲基哌嗪替代 1-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)吡啶-2-基)-4-甲基哌嗪作为起始原料制备。三步反应产率 28%。

ESI-MS: 680.2, $[M+H]^+$ 。

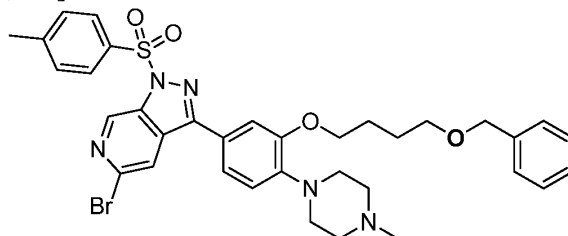
步骤 6: 3-(3-(4-(苄氧基)丁氧基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-溴-1H-吡啶的制备



此化合物根据实施例 1（步骤 6）中所述程序，使用 4-(3-(3-(苄氧基)丙氧基)-5-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-2-基吗啉替代 3-(5-(3-(苄氧基)丙氧基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶作为起始原料制备。产率 50.7%。

ESI-MS: 550.1, $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 3-(3-(4-(苄氧基)丁氧基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-溴-1-甲基磺酰基-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶的制备

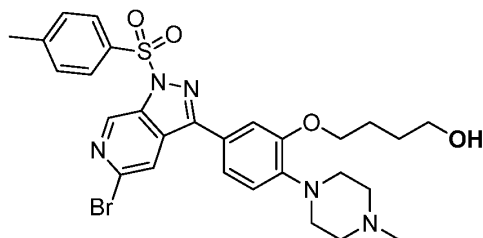


此化合物根据实施例 1（步骤 7）中所述程序，使用 3-(3-(4-(苄氧基)丁氧基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-溴-1H-吡啶替代 3-(5-(3-(苄氧基)丙氧基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-溴-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶作为起始原料

制备。

ESI-MS: 704.2, $[M+H]^+$ 。

步骤 8: 4-(5-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氧基)-1-丁醇的制备

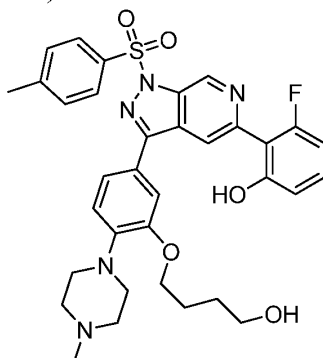


5

此化合物根据实施例 1 (步骤 8) 中所述程序, 使用 3-(3-(4-(苄氧基)丁氧基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶替代 3-(5-(3-(苄氧基)丙氧基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶作为起始原料制备。两步产率 79.7%。

10 ESI-MS: 614.1, $[M+H]^+$ 。

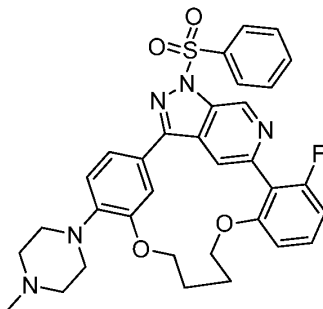
步骤 9: 3-氟-2-(3-(3-(4-羟基丁氧基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯酚的制备



15 此化合物根据实施例 1 (步骤 9) 中所述程序, 使用 4-(5-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氧基)-1-丁醇替代 3-((5-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氧基)丙醇作为起始原料制备。

ESI-MS: 646.2, $[M+H]^+$ 。

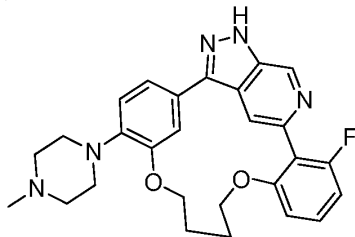
20 步骤 10: 1⁶-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹-苯磺酰基-3⁶-氟-4,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氟杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备



此化合物根据实施例 1（步骤 10）中所述程序，使用 3-氟-2-(3-(4-羟基丁氧基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯酚替代 3-((5-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氧基)丙醇作为起始原料制备。得化合物粗品用于下一步反应。

ESI-MS: 628.2, $[M+H]^+$ 。

步骤 11: 1⁶-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹*H*-3⁶-氟-4,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备



10

此化合物根据实施例 1（步骤 10）中所述程序，使用 1⁶-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹-苯磺酰基-3⁶-氟-4,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂壬烷替代 1²-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹-苯磺酰基-3⁶-氟-4,8-二氧杂-1(3,5)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂辛烷作为起始原料制备。两步产率 15 61.5%。

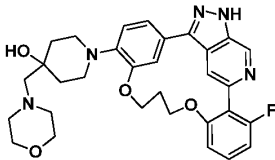
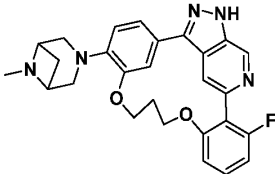
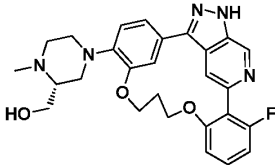
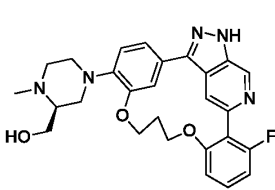
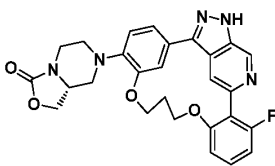
ESI-MS: 474.2, $[M+H]^+$ 。

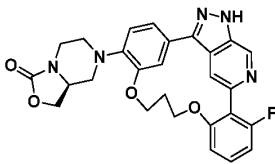
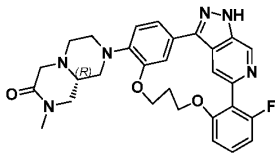
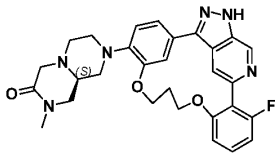
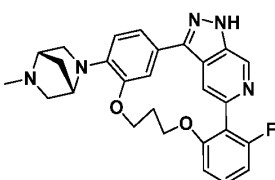
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 13.76 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 10.0, 8.7 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 2H), 4.15 – 4.07 (m, 2H), 3.50-2.80 (m, 8H), 2.65 (br, 3H), 2.28-2.14 (m, 4H), 1.84 – 1.72 (m, 2H)。

20

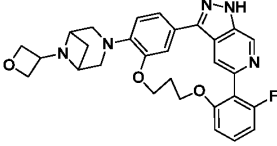
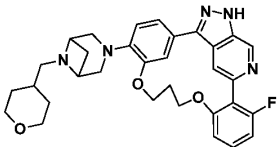
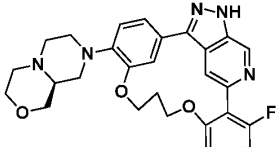
通过适当的中间体，采用与实施例 1 相似的方法，合成了实施例中的以

实施例	化合物	结构式	表征数据
实施例 102	化合物 102		ESI-MS: 502.3, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.61 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 3H), 4.58-4.53 (m, 2H), 4.12-4.10 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.16 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.43-2.23 (m, 6H)。
实施例 104	化合物 104		ESI-MS: 530.3, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.58 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 4.59-4.50 (m, 2H), 4.12-4.10 (m, 2H), 3.63-3.49 (m, 6H), 2.60 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 3H), 1.86 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.57 (m, 2H)。
实施例 106	化合物 106		ESI-MS: 461.2, $[M+H]^+$ 。
实施例 108	化合物 108		ESI-MS: 543.3, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.60 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 4.59-4.51 (m, 2H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.54 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.63-2.50 (m, 6 H), 2.43-2.25 (m, 7H), 2.17 (s, 3H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H)。
实施例 110	化合物 110		ESI-MS: 502.2, $[M+H-HCl]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.65 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 10.19 (br, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.87 (s, 1 H), 7.49 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.08 (d,

			$J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 4.60-4.52 (m, 2H), 4.14-4.08 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.69-1.90 (m, 2H), 1.34 (s, 3H)。
实施例 113	化合物 113		ESI-MS: 560.3, $[M+H]^+$ 。
实施例 117	化合物 117		ESI-MS: 472.3, $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.56 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 4.56-4.52 (m, 2H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 6H), 2.40-2.30 (m, 3H), 2.15 (br, 3H), 1.83 (br, 1H)。
实施例 130	化合物 130		ESI-MS: 490.3, $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.61 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 3H), 4.58-4.53 (m, 3H), 4.12-4.10 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.42-2.19 (m, 7H)。
实施例 131	化合物 131		ESI-MS: 490.3, $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.60 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 3H), 4.58-4.53 (m, 3H), 4.12-4.10 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.42-2.19 (m, 7H)。
实施例 134	化合物 134		ESI-MS: 502.3, $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.58 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 4.59-4.50 (m, 2H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 4H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H),

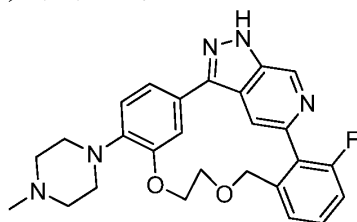
			3.44-3.38 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H)。
实 施 例 135	化 合 物 135		ESI-MS: 502.3, [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.58 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 4.59-4.50 (m, 2H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 4H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H)。
实 施 例 137	化 合 物 137		ESI-MS: 529.3, [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.59 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 3H), 4.59-4.54 (m, 2H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.24 (dd, <i>J</i> = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 3.13 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 5H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 3H)。
实 施 例 138	化 合 物 138		ESI-MS: 529.3, [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.59 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 3H), 4.59-4.54 (m, 2H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.24 (dd, <i>J</i> = 11.6, 4.1 Hz, 1H), 3.13 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 5H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 3H)。
实 施 例 140	化 合 物 140		ESI-MS: 472.2, [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.62 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 3H), 4.58-4.53 (m, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.68 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 2.40-2.25 (m, 5H), 1.82 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 1.71 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H)。

实施例 141	化合物 141		ESI-MS: 472.2, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.62 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 3H), 4.58-4.53 (m, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.68 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.40-2.25 (m, 5H), 1.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H).
实施例 142	化合物 142		ESI-MS: 514.2, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.62 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 7.01-6.92 (m, 2H), 4.58-4.53 (m, 2H), 4.43 (br, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.29-4.27 (m, 2H), 4.14-4.08 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.88 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H).
实施例 143	化合物 143		ESI-MS: 488.3, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.81 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 3H), 4.59-4.54 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.16 (br, 2H), 2.86 (br, 2H), 2.57 (br, 3H), 2.38-2.30 (m, 2H), 1.50-1.10 (m, 6H).
实施例 144	化合物 144		ESI-MS: 486.3, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.59 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 3H), 4.59-4.54 (m, 2H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.20-2.90 (m, 4H), 2.40 (br, 3H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 4H).
实施例 145	化合物 145		ESI-MS: 516.3, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.59 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 3H), 4.58-4.53 (m, 2H), 4.38 (br, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.30-3.24 (m,

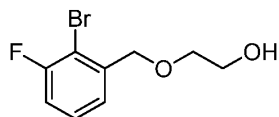
			2H), 2.89 (br, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 1.88 (br, 4H)。
实 施 例 146	化 合 物 146		ESI-MS: 514.3, [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz)δ13.53 (s,1H), 9.08 (s,1H), 8.72 (s,1H), 7.78 (s,1 H), 7.48-7.45 (m,1H), 7.43-7.36 (m,1H), 7.06(d, <i>J</i> = 8.2 Hz,1H), 7.01-6.93 (m,2H), 4.62 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.54-4.49 (m,2H), 4.29-4.26 (m, 2H), 4.13-4.10 (m,2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 3.51 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H)。
实 施 例 147	化 合 物 147		ESI-MS: 556.3, [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz)δ13.57 (s,1H), 9.08 (s,1H), 8.73 (s,1H), 7.78 (s,1 H), 7.50-7.42 (m,1H), 7.43-7.36 (m,1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 7.01-6.92 (m,2H), 4.52-4.49 (m,2H), 4.14-4.08 (m,2H), 3.90-3.60 (m, 6H), 3.30-3.20 (m, 4H), 2.48-2.30 (m, 3H), 1.90-1.72 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 2H)。
实 施 例 148	化 合 物 148		ESI-MS: 502.3, [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz)δ13.61 (s, 1H), 9.09 (s,1H), 8.75 (s,1H), 7.84 (s,1H), 7.50-7.46 (m,1H), 7.43-7.36 (m,1H), 7.02-6.93 (m, 3H), 4.58-4.53 (m,2H),4.12-4.10 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.16 (t, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.43-2.23 (m, 6H)。

实施例 9.

化合物 9: 1⁶-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹H-3⁶-氟-5,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氟杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备



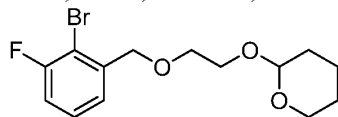
步骤 1: 2-(2-溴-3-氟苄氧基)乙醇的制备



氮气保护及 0℃下，向氢氧化钠 (82 mg, 2.05 mmol) 的干燥四氢呋喃 (5 mL) 悬浊液中滴加乙二醇 (1.758 g, 28.37 mmol)，在此温度下搅拌 30 分钟，然后升至室温，并加入 2-溴-3-氟苄溴 (500 mg, 1.87 mmol)。室温搅拌 2 小时，然后升温至 50℃搅拌 2 小时。体系降至 0℃，然后用水 (50 mL) 淬灭，并用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取，有机相用水 (50 mL)，饱和食盐水 (50 mL) 各洗涤一次，用无水硫酸钠干燥，抽滤，并且蒸发至干。得到标题产物 (417 mg, 无色油状物)，产率 90%。

ESI-MS: 250.2, $[M+H]^+$ 。

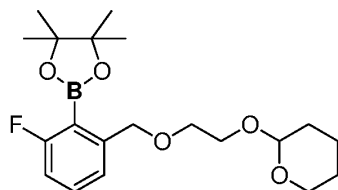
10 步骤 2: 2-(2-(2-溴-3-氟苄基)氧基)乙氧基)四氢-2H-吡喃的制备



向 2-(2-(2-溴-3-氟苄基)氧基)乙醇 (417 mg, 1.67 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液加入 3,4-二氢-2H-吡喃 (169 mg, 2.01 mmol) 和 4-甲基苯磺酸吡啶盐 (84 mg, 0.34 mmol)，室温搅拌 14 小时。然后加入碳酸钠溶液 (40 mL)，并用二氯甲烷 (40 mL) 萃取，有机相用水 (40 mL)，饱和食盐水 (40 mL) 各洗涤一次，用无水硫酸钠干燥，抽滤，并且蒸发至干。残留物经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯: 10/1) 纯化得到标题产物 (506 mg, 无色油状物)，产率 90.8%。

ESI-MS: 334.2, $[M+H]^+$ 。

20 步骤 3: 2-(2-氟-6-((2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷的制备

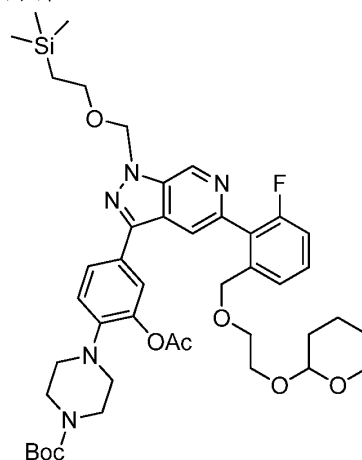


25 氮气保护下及干冰乙醇浴下，将 2-(2-(2-溴-3-氟苄基)氧基)乙氧基)四氢-2H-吡喃 (386 mg, 1.16 mmol) 的干燥四氢呋喃 (4 mL) 溶液降温至 -70℃，然后向其中缓慢滴加正丁基锂的正己烷溶液 (2.5M, 0.56 mL, 1.39 mmol)，保持内温低于 -60℃，滴加完毕后在 -65℃下搅拌 1 小时，然后向体系中缓慢

滴加异丙醇频哪醇硼酸酯 (259 mg, 1.39 mmol), -65℃搅拌 1 小时, 然后升至 0℃搅拌 1 小时。降至-10℃, 用氯化铵溶液 (40mL) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯 (40 mL×2) 萃取, 有机相用水 (50 mL), 饱和食盐水 (50 mL) 各洗涤一次, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 并且蒸发至干。得到标题化合物 (352 mg, 淡黄色油状物), 产率 80%。

ESI-MS: 398.2, $[M+NH_4]^+$ 。

步骤 4: 4-(2-乙酰氧基-4-(5-(2-氟-6-((2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)甲基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

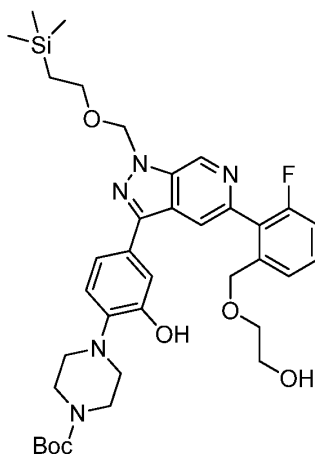


10

氮气保护下, 将 2-(2-氟-6-((2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷 (300 mg, 0.46 mmol), 4-(2-乙酰氧基-4-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (352 mg, 0.93 mmol), 碳酸钠 (148 mg, 1.39 mmol) 和 Xphos-Pd-G2 (37 mg, 0.05 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 溶液升温至 80℃搅拌 4 小时。降至室温, 加水 (60 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 并且蒸发至干。残留物经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯: 5/1 至 2/1) 纯化得到标题产物 (322 mg, 黄色固体), 产率 84%。

20 ESI-MS: 820.4, $[M+H]^+$ 。

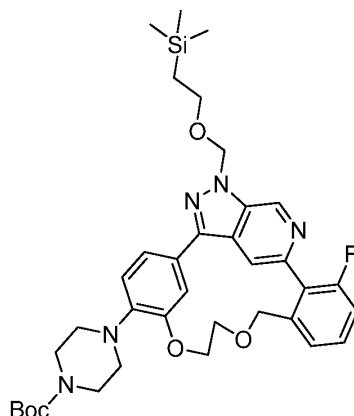
步骤 5: 4-(4-(5-(2-氟-6-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-2-羟基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备



在 0℃下, 向 4-(2-乙酰氧基-4-(5-(2-氟-6-((2-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)甲基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (322 mg, 0.39 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶
5 液中滴加氢氧化锂水溶液 (3M, 1.0 mL), 然后在此温度下搅拌 1 小时, 反应结束后, 用 5% 的柠檬酸溶液调节 pH = 7, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 并且蒸发至干得粗品 (286 mg)。将所得粗品 (286 mg, 0.37 mmol) 溶于无水甲醇 (5 mL), 并于室温下向其中加入对甲苯磺酸一水合物 (70 mg, 0.37 mmol), 然
10 后升温至 40℃搅拌 14 小时。将体系旋蒸至干, 残留物溶于二氯甲烷 (50 mL), 然后依次用碳酸氢钠溶液 (30 mL), 用水 (30 mL), 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 并且蒸发至干, 残留物经柱层析 (二氯甲烷/甲醇: 15/1) 纯化得到标题化合物 (250 mg, 淡黄色固体), 产率 92%。

ESI-MS: 694.4, $[M+H]^+$.

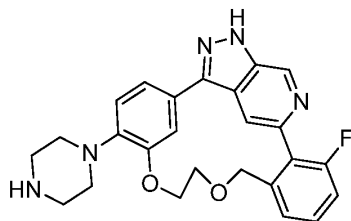
15 步骤 6: 1⁶-(4-叔丁基氧羰基哌嗪-1-基)-2¹-((2-三甲基硅基乙基)氧甲基)-3⁶-氟-5,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备



氮气保护下，室温下向 TMAD (159 mg, 0.92 mmol) 的干燥四氢呋喃 (20 mL) 溶液中滴加三丁基膦 (186 mg, 0.92 mmol)，搅拌 5 分钟后，滴加 4-(4-(5-(2-氟-6-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)5 甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-羟基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (160 mg, 0.23 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液。滴加完毕后室温搅拌 1 小时。加水 (50 mL) 淬灭，用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取，有机相用饱和食盐水 (50mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，并且蒸发至干。残留物经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯: 5/1 至 1/1) 纯化得到标题化合物 (64 mg, 白色固体)，产率 48%。

ESI-MS: 676.3, $[M+H]^+$.

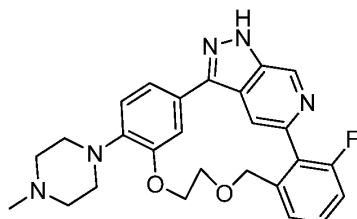
步骤7: 1⁶-(1-呋嗪基)-2¹H-3⁶-氟-5,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备



在 0℃下, 向 1⁶-(4-叔丁基氧羰基吡嗪-1-基)-2¹-(2-三甲基硅基乙基)氧甲
15 基)-3⁶-氟-5,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂辛烷 (50
mg, 0.07 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中滴加三氟乙酸 (1.0 mL), 然后
室温搅拌 14 小时。体系旋蒸至干, 再溶于二氯甲烷 (20 mL), 加入碳酸钠
溶液 (20 mL), 用二氯甲烷/异丙醇混合溶剂 (4/1, 20 mL×3) 萃取, 萃取
液合并后旋蒸至干得粗品。粗品再溶于乙腈 (5 mL), 再向其中加入氨水 (0.5
20 mL) 搅拌 30 分钟。加水 (30 mL), 用二氯甲烷/异丙醇混合溶剂 (4/1, 20 mL×3)
萃取, 合并有机相并用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥,
抽滤, 并且蒸发至干。得到标题化合物 (33 mg, 白色固体), 产率 100%。

ESI-MS: 446.2, $[M+H]^+$.

步骤 8: 1⁶-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹H-3⁶-氟-5,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备



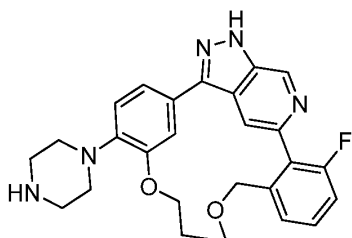
5 室温下, 向 1⁶-(1-哌嗪基)-2¹H-3⁶-氟-5,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂辛烷 (33 mg, 0.07 mmol) 的二氯甲烷/甲醇混合溶剂 (1/1, 4 mL) 体系中加入 1H-苯并三唑-1-甲醇 (14 mg, 0.09 mmol), 醋酸钠 (12 mg, 0.14 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (31 mg, 0.14 mmol), 室温搅拌 12 小时。用碳酸氢钠溶液 (30 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷/异丙醇混
10 合溶剂 (4/1, 20 mL×3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 并且蒸发至干。残留物经薄层层析 (二氯甲烷/甲醇: 7/1) 纯化得到标题产物 (18 mg, 白色固体), 产率 53%。

ESI-MS: 460.2, $[M+H]^+$.

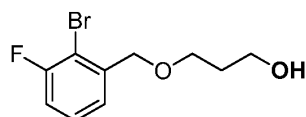
¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400MHz)δ 13.76 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.96(d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.62(dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H),
15 7.38-7.33 (m, 1H), 7.03(d, *J*=8.4Hz, 1H), 4.51(br, 2H), 4.41(s, 2H), 4.08(s, 2H), 3.05(s, 4H), 2.55-2.45 (m, 4H), 2.24 (m, 3H)。

20 实施例 10.

化合物 10: 1⁶-(1-哌嗪基)-2¹H-3⁶-氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备



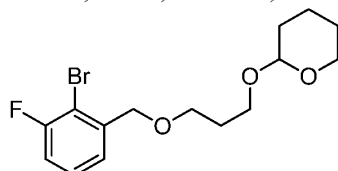
步骤 1: 2-(2-溴-3-氟苄氧基)-1-丙醇的制备



此化合物根据实施例 9（步骤 1）中所述程序，使用 1,3-丙二醇替代乙二醇作为起始原料制备。产率 100%。

ESI-MS: 262.9, $[M+H]^+$ 。

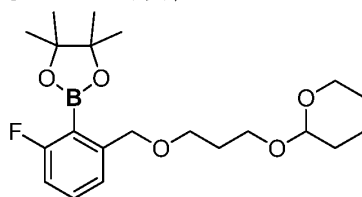
- 5 步骤 2: 2-(3-((2-溴-3-氟苄基)氧基)丙氧基)四氢-2H-吡喃的制备



此化合物根据实施例 9(步骤 2)中所述程序,使用 2-(2-溴-3-氟苄氧基)-1-丙醇替代 2-(2-溴-3-氟苄氧基)乙醇作为起始原料制备。产率 93.1%。

ESI-MS: 346.9, $[M+H]^+$ 。

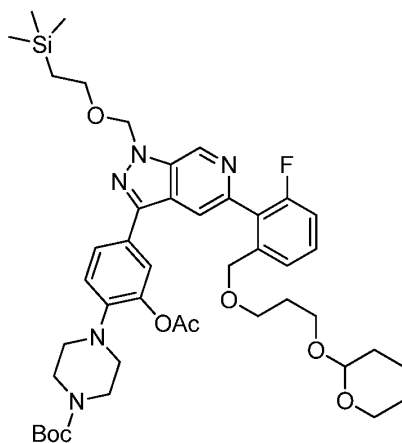
- 10 步骤 3: 2-(2-氟-6-((3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷的制备



此化合物根据实施例 9（步骤 3）中所述程序，使用 2-(3-((2-溴-3-氟苄基)氧基)丙氧基)四氢-2H-吡喃替代 2-(2-(2-溴-3-氟苄基)氧基)乙氧基)四氢-2H-吡喃作为起始原料制备。产率 93.1%。

ESI-MS: 412.2, $[M+H]^+$ 。

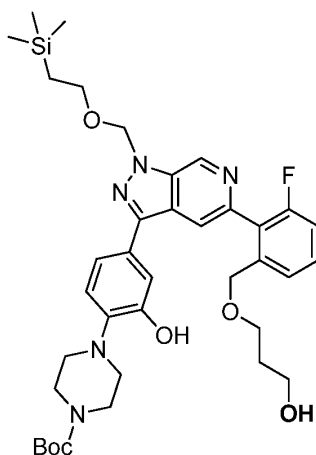
- 15 步骤 4: 4-(2-乙酰氧基-4-(5-(2-氟-6-((3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)甲基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备



5

ESI-MS: 834.4, $[M+H]^+$.

的制备

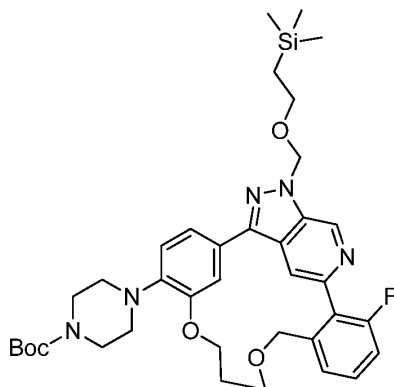


10

15

ESI-MS: 708.3, $[M+H]^+$.

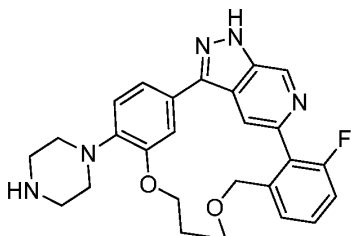
步骤 6: 1⁶-(4-叔丁基氧羰基哌嗪-1-基)-2¹-((2-三甲基硅基乙基)氧甲基)-3⁶-氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备



5 此化合物根据实施例 9 (步骤 6) 中所述程序, 使用 4-(4-(5-(2-氟-6-((3-羟基丙氧基)甲基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-羟基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代 4-(4-(5-(2-氟-6-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-羟基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯作为起始原料制备。产率 77%。

10 ESI-MS: 690.3, [M+H]⁺。

步骤 7: 1⁶-(1-哌嗪基)-2¹*H*-3⁶-氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备



15 此化合物根据实施例 9 (步骤 7) 中所述程序, 使用 1⁶-(4-叔丁基氧羰基哌嗪-1-基)-2¹-((2-三甲基硅基乙基)氧甲基)-3⁶-氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂壬烷替代 1⁶-(4-叔丁基氧羰基哌嗪-1-基)-2¹-((2-三甲基硅基乙基)氧甲基)-3⁶-氟-5,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂辛烷作为起始原料制备。产率 100%。

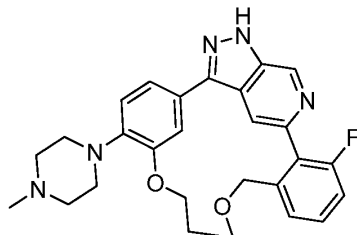
ESI-MS: 460.3, [M+H]⁺。

20

实施例 11.

化合物 11: 1⁶-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹*H*-3⁶-氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂

-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备



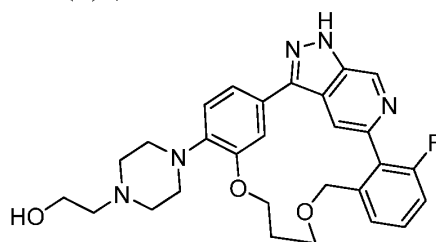
此化合物根据实施例9(步骤8)中所述程序,使用1⁶-(1-吡嗪基)-2¹H-3⁶-氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂壬烷替代1⁶-(1-吡嗪基)-2¹H-3⁶-氟-5,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂辛烷作为起始原料制备。产率54%。

ESI-MS: 474.2, [M+H]⁺。

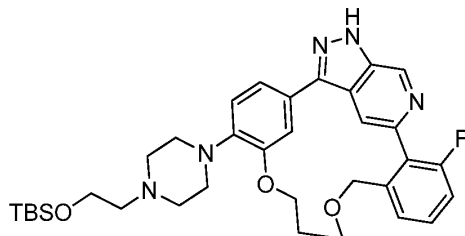
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 13.76 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.54-2.44 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.12-2.02 (m, 2H)。

实施例12.

15 化合物12: 1⁶-(4-(2-羟基乙基)吡嗪-1-基)-2¹H-3⁶-氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备



步骤1: 1⁶-(4-(2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基)吡嗪-1-基)-2¹H-3⁶-氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备

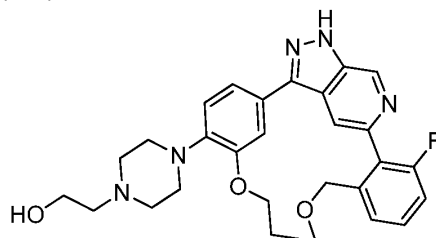


室温下,向1⁶-(1-吡嗪基)-2¹H-3⁶-氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮

杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷 (20 mg, 0.04 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 和无水甲醇 (1 mL) 的混合体系中加入(叔丁基二甲基硅氧基)乙醛 (16 mg, 0.09 mmol), 搅拌 1 小时后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (28 mg, 0.13 mmol), 然后室温搅拌 12 小时。用碳酸氢钠溶液 (10 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷/异丙醇混合溶剂 (4/1, 20 mL×2) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 并且蒸发至干。残留物经薄层色谱 (二氯甲烷/甲醇: 10/1) 纯化得到标题化合物 (12 mg, 白色固体), 产率 44%。

ESI-MS: 618.5, $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 1⁶-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-2¹H-3⁶-氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备

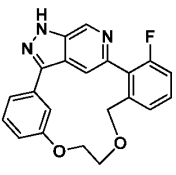
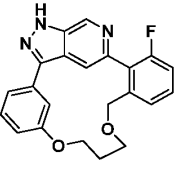
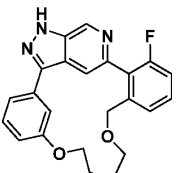
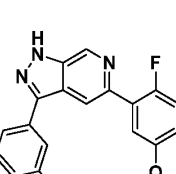
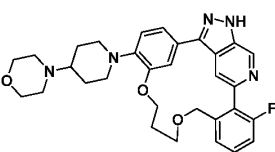
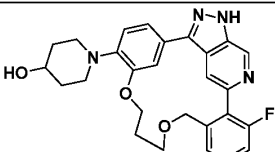


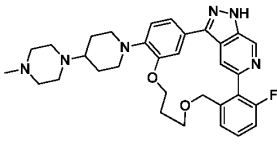
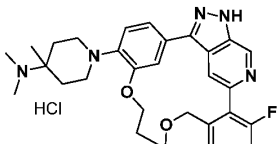
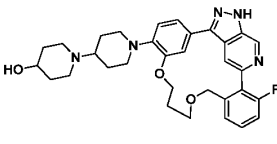
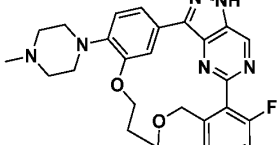
在 0℃ 下, 向 1⁶-(4-(2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2¹H-3⁶-氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷 (12 mg, 0.02 mmol) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液中滴加 1M 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (60 μL, 0.06 mmol), 然后室温搅拌 14 小时。加水 (10 mL) 淬灭反应, 并用二氯甲烷/异丙醇混合溶剂 (4/1, 10 mL×3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤 1 次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 并且蒸发至干, 残留物通过薄层色谱 (二氯甲烷/甲醇: 7/1) 纯化得到标题产物 (5 mg, 白色固体), 产率 51%。

ESI-MS: 504.3, $[M+H]^+$ 。

通过适当的中间体, 采用与实施例 9 相似的方法, 合成了实施例中的以下化合物:

实施例	化合物	结构式	表征数据
-----	-----	-----	------

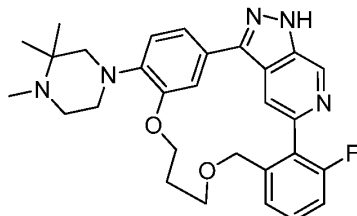
实施例 89	化合物 89		ESI-MS: 362.1, $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.86 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53-7.31 (m, 4H), 6.92 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (s, 2H).
实施例 90	化合物 90		ESI-MS: 376.2, $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.86 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52-7.39 (m, 3H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 2H).
实施例 91	化合物 91		ESI-MS: 390.2, $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.86 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.33 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H).
实施例 92	化合物 92		ESI-MS: 390.1, $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.85 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 19.7$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.20 (dd, $J = 10.2, 9.0$ Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 2H), 4.38 - 4.24 (m, 2H), 4.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 2H).
实施例 105	化合物 105		ESI-MS: 544.3, $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.72 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.62-3.45 (m, 6H), 3.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.34-2.21 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.85 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H).
实施例 107	化合物 107		ESI-MS: 475.2, $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.71 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H),

			7.32 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H)。
实 施 例 109	化 合 物 109		ESI-MS: 557.3, $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.75 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.51 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.62-2.50 (m, 6 H), 2.41-2.25 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 1.83 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.64-1.49 (m, 2H)。
实 施 例 111	化 合 物 111		ESI-MS: 516.2, $[M+H-HCl]^+$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.78 (s, 1H), 10.22 (br, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.54-3.40 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.12-1.86 (m, 6H), 1.30 (s, 3H)。
实 施 例 112	化 合 物 112		ESI-MS: 558.3, $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.72 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54-7.38 (m, 3H), 7.32 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.39 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.52 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.45-3.38 (m, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.58 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.83-1.71 (m, 4H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H)。
实 施 例 115	化 合 物 115		ESI-MS: 475.3, $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.98 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.37 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.50-2.44 (m, 4H), 2.24

			(s, 3H), 2.06-2.00 (m, 2H)。
--	--	--	-----------------------------

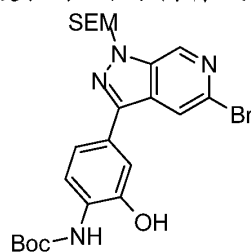
实施例 17.

化合物 17: 1⁶-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)-2¹H-3⁶-氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备



5

步骤 1: (4-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-2-羟基苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备 (中间体 17-1)

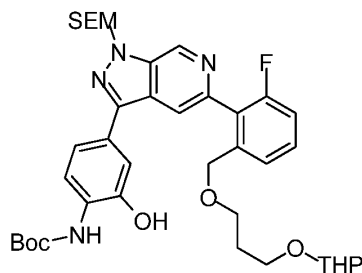


氮气保护下, 将 5-溴-3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 (454 mg, 1.00 mmol), (2-((叔丁氧基羰基)氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (435 mg, 1.00 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0.10mmol), 磷酸钾 (637 mg, 3.0 mmol), 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL) 的混合物在 80°C 下搅拌 14 小时。降至室温, 加水 (60 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 并且蒸发至干。残留物通过柱色谱纯化, 用石油醚/乙酸乙酯=5:1 至 3:1 梯度洗脱, 得到标题化合物 (227 mg, 白色固体), 产率 42.4%。

ESI-MS: 635.2, [M+H]⁺。

步骤 2: (4-(5-(2-氟-6-((3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)甲基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)))乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-2-羟基苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备 (中间体 17-2)

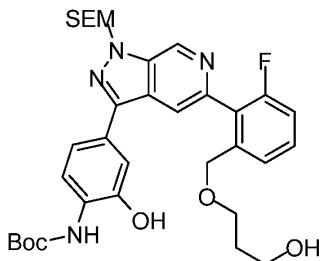
20



氮气保护下，将 2-(2-氟-6-((3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙氧基)甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷 (1.450 g, 2.62 mmol)，**中间体 17-1** (2.062 g, 5.23 mmol)，碳酸钠 (831 mg, 7.85 mmol) 和 Xphos-Pd-G2 (206 mg, 0.26 mmol) 的 1,4-二氧六环 (30 mL) 和水 (6 mL) 溶液升温至 80℃ 搅拌 2 小时。降至室温，加水 (120 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (80 mL×2) 萃取，有机相用饱和食盐水 (80 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，并且蒸发至干。残留物通过柱色谱纯化，用石油醚/乙酸乙酯=10:1 至 2:1 梯度洗脱，得到标题化合物 (1.576 g, 棕色油状物)，产率 80.5%。

ESI-MS: 723.4, $[M+H]^+$ 。

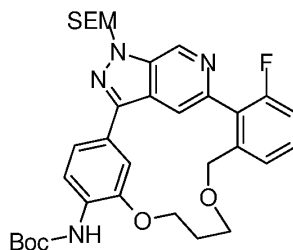
步骤 3: (4-(5-(2-氟-6-((3-羟基丙氧基)甲基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]))吡啶-3-基)-2-羟基苯基)氨基甲酸叔丁酯的制备 (**中间体 17-3**)



向 **中间体 17-3** (1.576 g, 2.18 mmol) 的无水甲醇 (25 mL) 溶液加入对甲苯磺酸一水合物 (435 mg, 2.29 mmol)，升温至 40℃ 搅拌 1.5 小时。旋蒸除去大部分甲醇，残留物溶于二氯甲烷 (100 mL)，依次用碳酸氢钠溶液 (50 mL)，饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，并且蒸发至干，残留物通过柱色谱纯化，用石油醚/乙酸乙酯=5:1 至 1:1 梯度洗脱，得到标题化合物 (1.055 g, 白色固体)，产率 75.9%。

ESI-MS: 639.3, $[M+H]^+$ 。

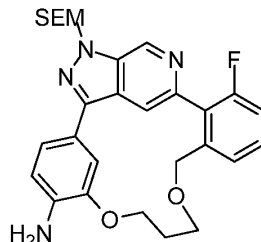
步骤 4: 1⁶-(叔丁氧羰基氨基)-2^{1H}-2¹-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3⁶-氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备 (**中间体 17-4**)



氮气保护下，室温下向 TMAD (1.419 g, 8.26 mmol) 的干燥四氢呋喃 (25 mL) 溶液中滴加三丁基磷 (1.668 g, 8.26 mmol)，搅拌 5 分钟后，加入干燥四氢呋喃 (50 mL)，然后升温至 50°C，滴加**中间体 17-3** (1.055 mg, 1.65 mmol) 的四氢呋喃 (25 mL) 溶液。滴加完毕后搅拌 0.5 小时。加水 (300 mL) 淬灭，用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取，有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，并且蒸发至干。残留物通过柱色谱纯化，用石油醚/乙酸乙酯=10:1 至 1:1 梯度洗脱，得到标题化合物 (880 mg, 白色固体)，产率 85.8%。

10 ESI-MS: 621.3, $[M+H]^+$ 。

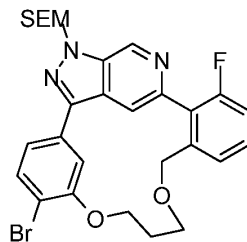
步骤 5: 1⁶-氨基-2¹H-2¹-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3⁶-氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备 (**中间体 17-5**)



15 室温下，向**中间体 17-4** (823 mg, 1.33 mmol) 的无水甲醇 (15 mL) 溶液加入对甲苯磺酸一水合物 (630 mg, 3.31 mmol)，然后升温至 60°C 搅拌 6 小时。将体系旋蒸掉大部分甲醇，残留物溶于二氯甲烷 (80 mL)，然后依次用碳酸氢钠溶液 (50 mL)，饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，并且蒸发至干，残留物通过柱色谱纯化，用石油醚/乙酸乙酯=5:1 至 20 2:1 梯度洗脱，得到标题化合物 (640 mg, 白色固体)，产率 93.6%。

ESI-MS: 521.3, $[M+H]^+$ 。

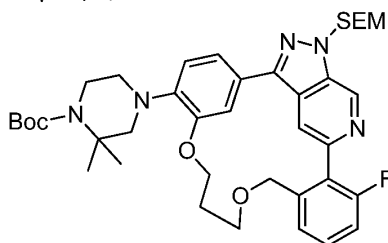
步骤 6: 1⁶-溴-2¹H-2¹-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3⁶-氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备 (**中间体 17-6**)



氮气保护下，向**中间体 17-5** (568 mg, 1.09 mmol) 的乙腈 (15 mL) 溶液中加入对甲苯磺酸一水合物 (415 mg, 2.18 mmol) 和亚硝酸叔丁酯 (146 mg, 1.42 mmol)，室温搅拌 20 分钟，加入溴化铜 (61 mg, 0.27 mmol) 和四丁基溴化铵 (1.406 g, 4.36 mmol)，氮气保护下升温至 70°C，搅拌 2 小时。降温至室温，加水 (100 mL) 淬灭反应，用乙酸乙酯 (60 mL×2) 萃取，有机相用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，并且蒸发至干。残留物通过柱色谱纯化，用石油醚/乙酸乙酯=7:1 至 2:1 梯度洗脱，得到标题化合物 (425 mg, 白色固体)，产率 66%。

ESI-MS: 584.3, $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 1⁶-(4-叔丁氧羰酰基-3,3-二甲基咪唑-1-基)-2¹H-2¹-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-3⁶-氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备 (**中间体 17-7**)

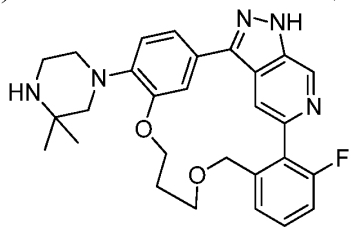


氮气保护下，将**中间体 17-6** (50 mg, 0.09 mmol)，1-叔丁氧羰酰基-2,2-二甲基咪唑 (55 mg, 0.26 mmol)，醋酸钯 (2 mg, 0.009 mmol) 和 BINAP (11 mg, 0.017 mmol)，碳酸铯 (84 mg, 0.26 mmol) 的甲苯 (2 mL) 溶液升温至 100°C 搅拌 14 小时。降至室温，向反应体系中加入水 (20 mL) 用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取，合并有机相并用水 (20 mL)，饱和食盐水 (20 mL) 各洗涤一次，用无水硫酸钠干燥，抽滤，并且蒸发至干。残留物通过制备色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇=10:1 洗脱，得到标题化合物 (33 mg, 无色油状物)，产率 54%。

ESI-MS: 717.4, $[M+H]^+$ 。

步骤 8: 1⁶-(3,3-二甲基咪唑-1-基)-2¹H-3⁶-氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂

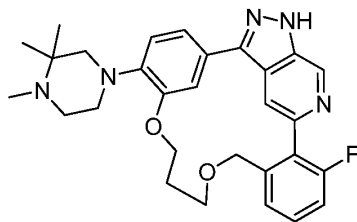
-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备 (中间体 17-8)



在 0°C 下, 向**中间体 17-7** (33 mg, 0.05 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中滴加三氟乙酸 (0.5 mL), 然后室温搅拌 14 小时。反应液旋蒸至干, 残渣溶于乙腈 (2 mL), 向其中加入氨水 (0.1 mL) 搅拌 30 分钟, 再蒸发至干。加水 (30 mL), 用二氯甲烷: 异丙醇=4: 1 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 并且蒸发至干。得到标题化合物 (27 mg, 黄色固体) 粗品, 产率 100%。

ESI-MS: 488.3, $[M+H]^+$ 。

10 步骤 9: 化合物 17 的制备



室温下, 向**中间体 17-8** (27 mg, 0.05 mmol) 的二氯甲烷: 甲醇=1: 1 (3 mL) 体系中加入 1*H*-苯并三唑-1-甲醇 (12 mg, 0.08 mmol)、醋酸钠 (14 mg, 0.17 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (35 mg, 0.17 mmol), 室温搅拌 5 小时。用碳酸氢钠溶液 (20 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷: 异丙醇=4: 1 (20 mL×2) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 并且蒸发至干。残留物通过制备色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇=7: 1 洗脱, 得到标题产物 (14 mg, 白色固体), 产率 50%。

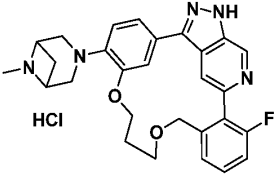
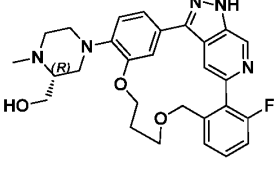
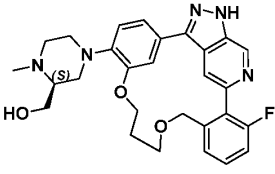
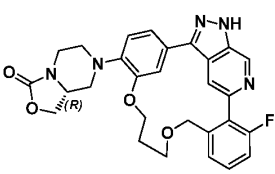
ESI-MS: 502.3, $[M+H]^+$ 。

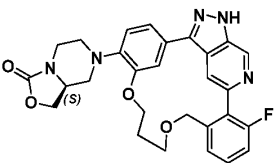
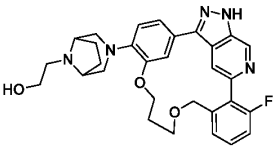
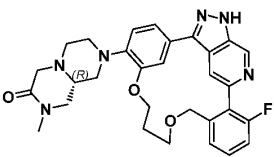
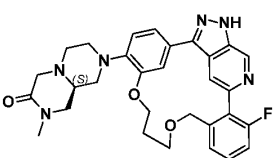
20 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.81 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.6 (m, 3H), 2.07 (dd, $J = 7.0, 3.1$ Hz, 2H), 1.24 (m, 6H)。

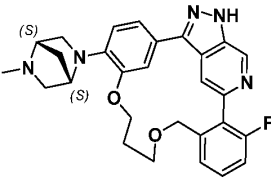
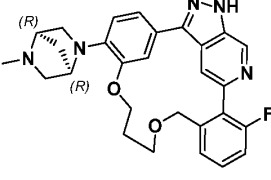
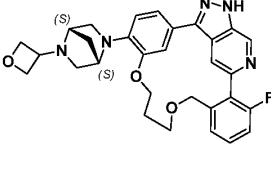
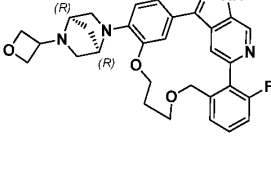
25 通过适当的中间体, 采用与实施例 17 相似的方法, 合成了实施例中的以

下化合物:

实施例	化合物	结构式	表征数据
实施例 18	化合物 18		ESI-MS: 474.2, $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.79 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.39-4.34 (m, 4H), 3.73 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 3.11 (br, 2H), 2.83 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H).
实施例 100	化合物 100		ESI-MS: 488.3, $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.83 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.26-4.21 (m, 2H), 3.62 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.62-2.51 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 2H).
实施例 101	化合物 101		ESI-MS: 472.2, $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.75 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.15 - 3.10 (m, 4H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.98 - 1.78 (m, 4H), 1.72 - 1.60 (m, 2H).
实施例 103	化合物 103		ESI-MS: 516.2, $[M+H]^+$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.72 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.80-3.64 (m, 4H), 3.58-3.42 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.16 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.41-2.22 (m, 4H), 2.12-2.02 (m, 2H).

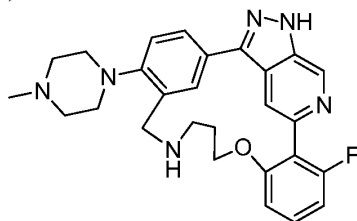
实施例 116	化合物 116		ESI-MS: 486.2, $[M+H-HCl]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.79 (s, 1H), 9.93 (br, 1H), 9.16 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.0, 5.3$ Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 4.41-4.24 (m, 6H), 4.16-3.76 (m, 6H), 3.40-3.20 (m, 3H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.20-2.02 (m, 3H)。
实施例 121	化合物 121		ESI-MS: 504.2, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.76 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.54 (br, 1H), 4.39 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.76-3.62 (m, 3H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.42-2.19 (m, 5H), 2.12-2.02 (m, 2H)。
实施例 122	化合物 122		ESI-MS: 504.2, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.76 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.54 (br, 1H), 4.39 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.76-3.62 (m, 3H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 5H), 2.12-2.02 (m, 2H)。
实施例 123	化合物 123		ESI-MS: 516.2, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.78 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.44-4.38 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.76-3.64 (m, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H)。

实施例 124	化合物 124		ESI-MS: 516.2, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.78 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.44-4.38 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.76-3.64 (m, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H).
实施例 125	化合物 125		ESI-MS: 530.3, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.79 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.39-4.34 (m, 5H), 3.73 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.89 (br, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.88 (br, 4H).
实施例 127	化合物 127		ESI-MS: 543.2, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.76 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.24 (dd, $J = 11.6$, 4.1 Hz, 1H), 3.13 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 5H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 2H).
实施例 128	化合物 128		ESI-MS: 543.2, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.76 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.24 (dd, $J = 11.6$, 4.1 Hz, 1H), 3.13 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 5H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 2H).

实施例 151	化合物 151		ESI-MS: 486.2, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.67 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.77 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.10-2.70 (m, 3H), 2.38 (br, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.98-1.76 (m, 2H).
实施例 152	化合物 152		ESI-MS: 486.2, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.64 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.42-4.34 (m, 3H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.77 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.68 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H).
实施例 153	化合物 153		ESI-MS: 528.2, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.62 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 2H), 4.43 (br, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.33 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.30-4.24 (m, 3H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.88 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H).
实施例 154	化合物 154		ESI-MS: 528.2, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.62 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 2H), 4.43 (br, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.33 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.30-4.24 (m, 3H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.88 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H).

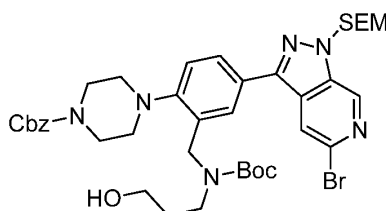
实施例 94.

化合物 94: 1⁶-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹H-3⁶-氟-4-氧杂-8-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备



5

步骤 1: 4-(4-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-2-(((叔丁氧羰基))(3-羟丙基)氨基)甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸苄酯的制备 (中间体 94-1)

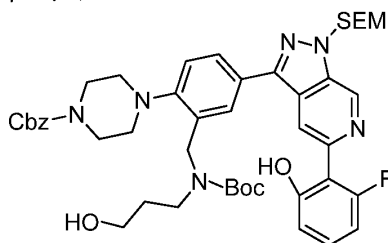


10 氮气保护下, 将 4-(2-(((叔丁氧羰基))(3-羟丙基)氨基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基)哌嗪-1-羧酸苄酯(1.32 g, 2.17 mmol)溶于二氧六环/水 (20/2 mL), 加入 5-溴-3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 (984 mg, 2.17 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (161 mg, 0.22 mmol), 磷酸钾 (1.38 g, 6.51 mmol), 加热至 80°C 反应 18 h。加水 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1), 得到 1.45g 黄色油状物的标题化合物, 收率: 82.6%。

15

ESI-MS: 809.3, [M+H]⁺。

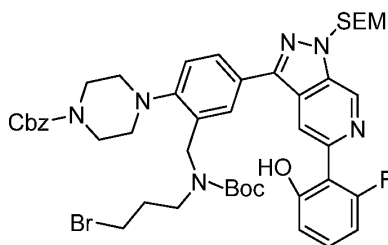
20 步骤 2: 4-(2-(((叔丁氧羰基))(3-羟丙基)氨基)甲基)-4-(5-(2-氟-6-羟基苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基))-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基)哌嗪-1-羧酸苄酯的制备 (中间体 94-2)



氮气保护下,将**中间体 94-1** (1.45 g, 1.79 mmol) 溶于二氧六环/水 (20/2 mL), 加入 2-氟-6-羟基苯硼酸 (335 mg, 2.15 mmol), Xphos-Pd-G2 (704 mg, 0.89 mmol), 磷酸钾 (1.14 g, 5.37 mmol), 加热至 100°C 反应 3 h。加水 (30 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品用硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1), 得到 1.42g 黄色油状物的标题化合物, 收率: 94.3%。

ESI-MS: 841.1, $[M+H]^+$ 。

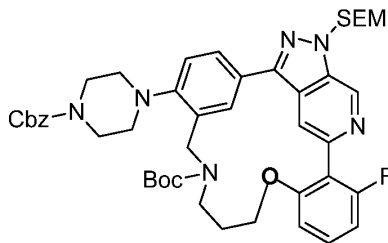
步骤 3: 4-(2-(((叔丁氧基羰基)(3-溴丙基)氨基)甲基)-4-(5-(2-氟-6-羟基苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基))-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)苯基)哌嗪-1-羧酸苄酯的制备 (**中间体 94-3**)



氮气保护下,将**中间体 94-2** (1.20 g, 1.43 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 加入三苯基膦 (487 mg, 1.86 mmol), 0°C 下加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (330 mg, 1.86 mmol), 常温反应 18 小时。加水 (50 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1), 得到 1.13g 黄色油状物的标题化合物, 收率: 87.5%。

ESI-MS: 903.3, $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 1⁶-(4-苄氧羰基哌嗪-1-基)-2¹*H*-2¹-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3⁶-氟-8-叔丁氧羰基-4-氧杂-8-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备 (**中间体 94-4**)

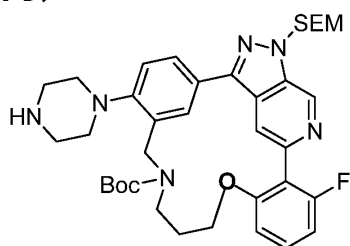


氮气保护下,将**中间体 94-3** (1.10 g, 1.22 mmol) 溶于 DMF (80 mL), 加入碳酸铯 (1.19 g, 3.66 mmol), 碘化钠 (183 mg, 1.22 mmol), 加热至

100°C 反应 3 h。加水 (30 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1), 得到 796 mg 黄色油状物的标题化合物, 收率: 79.6%。

5 ESI-MS: 823.4, $[M+H]^+$ 。

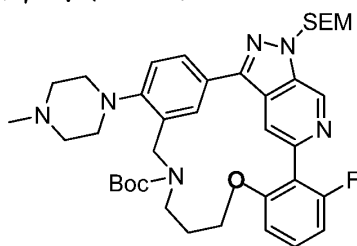
步骤 5: 1⁶-(哌嗪-1-基)-2¹H-2¹-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3⁶-氟-8-叔丁氧羰基-4-氧杂-8-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备 (中间体 94-5)



10 将**中间体 94-4** (796 mg, 1.22 mmol) 溶于甲醇 (20 mL), 加入 Pd/C (80 mg), 氢气氛围下常温反应 18 h。过滤浓缩, 得到 712 mg 黄色油状物的标题化合物粗品。

ESI-MS: 689.4, $[M+H]^+$ 。

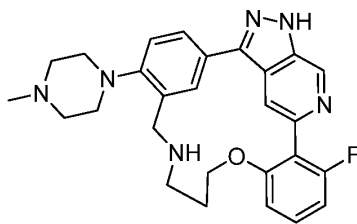
15 步骤 6: 1⁶-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹H-2¹-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3⁶-氟-8-叔丁氧羰基-4-氧杂-8-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备 (中间体 94-6)



20 氮气保护下, 将**中间体 94-5** (712 mg, 1.03 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 加入 1H-苯并三唑-1-甲醇 (230 mg, 1.55 mmol), 0°C 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (437 mg, 2.06 mmol), 常温反应 3 h。加水 (50 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到 715 mg 黄色油状物的标题化合物, 收率: 98.7%。

ESI-MS: 703.4, $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 化合物 94 的制备



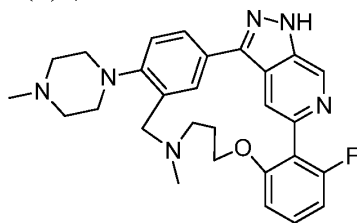
氮气保护下, 将**中间体 94-6** (49 mg, 0.07 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 0°C 加入三氟乙酸 (1 mL), 常温反应 18 h。减压浓缩, 加乙腈 (5 mL), 氨水 (1 mL), 常温搅拌 30 min, (二氯甲烷: 异丙醇=5: 1) 萃取 (10 mL×3) 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (15 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 薄层制备色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇=5: 1), 得到 15.47 mg 白色固体的标题化合物, 收率: 46.9%。

ESI-MS: 473.3, $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.70 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 10.2, 8.3$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.56 – 2.51 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (s, 2H)。

实施例 95.

化合物 95: 1⁶-(4-甲基哌嗪-1-基)-2¹H-3⁶-氟-8-甲基-4-氧杂-8-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷的制备



步骤 1: 化合物 95 的制备

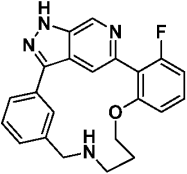
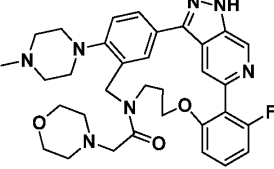
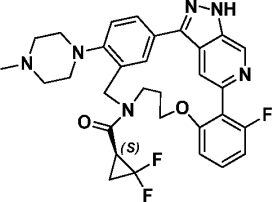
氮气保护下, 将**化合物 94** (51 mg, 0.11 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL), 加入 1H-苯并三唑-1-甲醇 (33 mg, 0.22 mmol), 0°C 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (70 mg, 0.33 mmol), 常温反应 3 h。体系倒入饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 薄层制备色谱纯化 (二氯甲烷: 甲醇=5: 1), 得到 19 mg

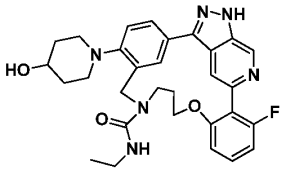
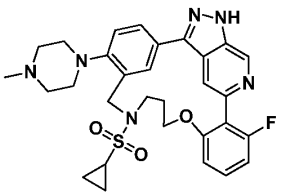
白色固体物的标题化合物，收率：36.5%。

ESI-MS: 487.3, $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.66 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 10.5, 8.3$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.98 – 2.84 (m, 6H), 2.60 – 2.52 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.04 (s, 2H)。

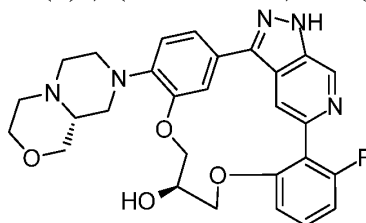
通过选择适当的原料，从化合物 94 合成了实施例中的以下化合物：

实施例	化合物	结构式	表征数据
实施例 93	化合物 93		ESI-MS: 573.3, $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.73 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 14.9, 8.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 – 6.81 (m, 1H), 4.27 – 4.09 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 2H)。
实施例 96	化合物 96		ESI-MS: 600.3, $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.74 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 – 7.71 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.80 – 4.70 (m, 2H), 4.30 – 4.10 (m, 2H), 3.95 – 3.82 (m, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 3.25 – 3.20 (m, 2H), 3.23 (s, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 5H), 2.55 (s, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 8H)。
实施例 97	化合物 97		ESI-MS: 577.3, $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.76 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 – 7.81 (m, 1H), 7.86 – 7.58 (m, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.25 – 6.83 (m, 2H), 4.99 – 4.66 (m, 2H), 4.40 – 4.10 (m, 2H), 4.08 – 3.81 (m, 1H), 3.80 – 3.60 (m, 1H), 3.00 – 2.77 (m, 5H), 2.50 – 2.40 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 2.12 – 1.98 (m, 1H), 1.97 – 1.82 (m, 1H)。

			1.82 – 1.70 (m, 1H)。
实施例 98	化合物 98		ESI-MS: 544.3, [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.75 (s, 1H), 9.14 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.30 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 10.6, 8.2 Hz, 1H), 6.60 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.20 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.74 – 3.64 (m, 2H), 3.18 – 2.98 (m, 2H), 2.95 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 4H), 2.64 – 2.52 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。
实施例 99	化合物 99		ESI-MS: 577.3, [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.74 (s, 1H), 9.14 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.90 – 7.76 (m, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.18 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.72 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 2.96 (s, 5H), 2.78 – 2.58 (m, 4H), 2.44 – 2.20 (m, 5H), 1.04 – 0.94 (m, 4H)。

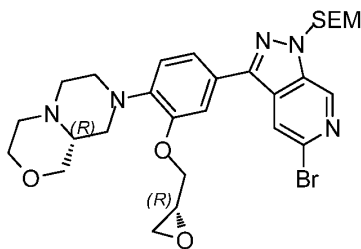
实施例 119.

化合物 119: (R)-1⁶-((R)-六氢吡嗪[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2¹H-3⁶-氟-6-羟基-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备



5

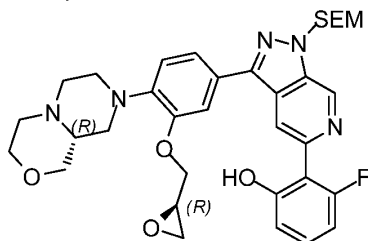
步骤 1: (R)-8-(4-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)-2-((R)-环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪的制备 (中间体 119-1)



- 氮气保护下, 将(*R*)-5-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基)-2-(六氢吡嗪[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)苯酚 (200 mg, 0.36 mmol) 溶于乙腈 (10 mL), 加入碳酸钾 (148 mg, 1.08 mmol), (*R*)-对甲苯磺酸缩水甘油酯 (164 mg, 0.72 mmol), 碘化钠 (52 mg, 0.36 mmol),
- 5 加热至 75°C 反应 18 h。加水 (10 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化 (甲醇: 二氯甲烷=1: 20), 得到 112mg 黄色油状物的标题化合物, 收率: 50%。

ESI-MS: 616.2, $[M+H]^+$ 。

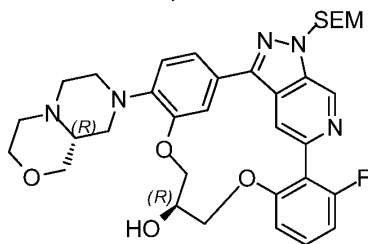
- 10 步骤 2: 3-氟-2-(3-(4-((*R*)-六氢吡嗪[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-3-((*R*)-环氧乙烷-2-基)甲氧基)苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-基)苯酚的制备 (中间体 119-2)



- 氮气保护下, 将**中间体 119-1** (112 mg, 0.18 mmol) 溶于二氧六环/水 (10/2 mL), 加入 2-氟-6-羟基苯硼酸 (34 mg, 0.22 mmol), Xphos-Pd-G2 (15 mg, 0.02 mmol), 磷酸钾 (115 mg, 0.54 mmol), 加热至 85°C 反应 3 h。加水 (30 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化 (甲醇: 乙酸乙酯=1: 50), 得到 43mg 黄色油状物的标题化合物, 收率: 37%。

- 20 ESI-MS: 648.2, $[M+H]^+$ 。

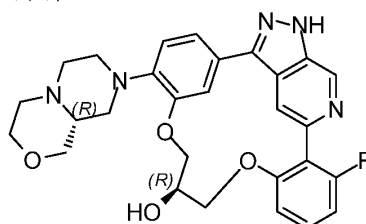
步骤 3: (*R*)-1⁶-((*R*)-六氢吡嗪[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8(1*H*)-基)-2¹*H*-2¹-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3⁶-氟-6-羟基-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷的制备 (中间体 119-3)



氮气保护下，将**中间体 119-2** (43 mg, 0.07 mmol) 溶于乙腈 (5 mL)，加入碳酸铯 (65 mg, 0.20 mmol)，加热至 80°C 反应 3 h。加水 (10 mL) 淬灭，乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，饱和食盐水 (80 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品经薄层制备色谱纯化 (甲醇：乙酸乙酯=1：50)，得到 17 mg 白色固体物的标题化合物，收率：39.5%。

ESI-MS: 648.2, $[M+H]^+$ 。

步骤 4：**化合物 119** 的制备



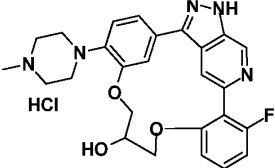
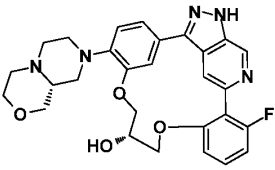
氮气保护下，将**中间体 119-3** (17 mg, 0.03 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL)，0°C 加入三氟乙酸 (1 mL)，常温反应 18 h。减压浓缩，加乙腈 (5 mL)，氨水 (1 mL)，常温搅拌 30 min，(二氯甲烷：异丙醇=5：1) 萃取 (10 mL×3)，合并有机相，饱和食盐水洗涤 (15 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，经薄层制备色谱纯化 (二氯甲烷：甲醇=10：1)，得到 5.34 mg 白色固体的标题化合物，收率：39%。

ESI-MS: 518.2, $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.62 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 6.83 (m, 3H), 5.78 – 5.47 (m, 1H), 4.74 – 4.70 (m, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 2H), 4.04 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 3.75 – 3.43 (m, 3H), 3.38 – 3.35 (m, 1H), 3.21 – 3.15 (m, 1H), 2.83 – 2.74 (m, 2H), 2.72 – 2.64 (m, 1H), 2.46 – 2.20 (m, 4H)。

通过适当的中间体，采用与实施例 119 相似的方法，合成了实施例中的以下化合物：

实施例	化合物	结构式	表征数据
-----	-----	-----	------

实施例 114	化合物 114		ESI-MS: 476.2, $[M+H-Cl]^+$. 1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13.67 (s, 1H), 10.30 (br, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 5.63 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.40-4.22 (m, 2H), 4.05 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.60-2.80 (br, 8H), 2.70 (br, 3H).
实施例 120	化合物 120		ESI-MS: 518.2, $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 13.62 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 6.83 (m, 3H), 5.78 – 5.47 (m, 1H), 4.74 – 4.70 (m, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 2H), 4.04 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 3.75 – 3.43 (m, 3H), 3.38 – 3.35 (m, 1H), 3.21 – 3.15 (m, 1H), 2.83 – 2.74 (m, 2H), 2.72 – 2.64 (m, 1H), 2.46 – 2.20 (m, 4H).

生物活性检测方法及其结果:

1. HPK1 激酶活性测试

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：本发明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 ₂ O		5557μL	

10 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, Cat# 784075), 离心 1 分钟 (1000 rpm), 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), 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), 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), 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 ≤ 5 nM, +++ = 5 nM < IC₅₀ ≤ 50 nM, ++ = 50 nM < IC₅₀ ≤ 500 nM, + = IC₅₀ > 500 nM。

表 1 化合物对 HPK1 激酶活性的抑制作用

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
3	++++	116	++++
4	+++	117	++++
5	+++	119	+++
6	++++	120	++++
7	+++	121	++++
9	++++	122	++++
10	++++	123	++++

化合物	IC50	化合物	IC50
11	++++	124	++++
12	++++	127	++++
17	++++	128	++++
18	++++	130	++++
100	+++	131	++++
101	++++	134	++++
102	++++	135	++++
103	++++	137	++++
104	++++	138	++++
105	++++	140	++++
106	+++	141	++++
107	++++	142	+++
108	++++	143	++++
109	++++	144	++++
110	++++	145	++++
111	++++	146	++++
112	++++	147	++++
113	+++	151	++++
114	++++	152	++++
115	+++	153	++++

表 1 的数据表明，本发明实施例的化合物对 HPK1 激酶活性具有强烈的抑制作用。

2. FLT3 激酶活性测试

5 测试物：本发明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；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 1 μL 的化合物加入 39 μL 的激酶反应缓冲液（1×kinase buffer，5 mM MgCl₂，1 mM DTT）中，在微孔板振荡器上震荡 20 分钟。4×阳性对照

(4 μL 阳性药第一个浓度点加入 196 μL 的激酶缓冲液)和 4×阴性对照(4 μL 100% DMSO 加入 196 μL 的激酶缓冲液)。

测试步骤:

(1) 用 1×酶反应缓冲液配制 2.5×FLT3 激酶溶液 (160 pM), 转移 2 μL 激酶溶液到 384 反应板中, 加入 1 μL 的梯度浓度的待测化合物到 384 反应板中 (Greiner, 784075), 离心 1 分钟 (1000 rpm), 25℃孵育 10 分钟。

(2) 用 1×酶反应缓冲液配制 2.5×TK-substrate-biotin (2.5 μM) 和 2.5×ATP (2.5 μM), 混匀, 向 384 反应板中加入 2 μL TK-substrate-biotin /ATP 混合液, 离心 30 秒 (1000 rpm), 25℃孵育 40 分钟。

(3) 用 HTRF 检测缓冲液配制 2×Sa-XL 665 (125 nM) 和 1×TK-antibady-Cryptate。每孔加入 5 μL Sa-XL 665 和 TK-antibady-Cryptate 的混合液, 离心 30 秒 (1000 rpm), 室温反应 1 小时。

(4) 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 ≤ 5 nM, +++ = 5 nM < IC50 ≤ 50 nM, ++ = 50 nM < IC50 ≤ 500 nM, + = IC50 > 500 nM。

表 2 化合物对 FLT3 激酶活性的抑制作用

化合物	IC50	化合物	IC50
3	+++	102	+++++
6	+++++	103	+++++
9	+++++	119	+++++
10	+++++	122	+++++
11	+++++	144	+++++
12	+++++	151	+++++

表 2 的数据表明, 本发明实施例的化合物对 FLT3 激酶活性具有强烈的抑制作用。

3. KDR 激酶活性测试

测试物: 本发明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;

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 1 μ L 的化合物加入 39 μ L 的激酶反应缓冲液（1 $\times$ kinase buffer, 5mM MgCl₂, 1mM DTT）中，在微孔板振荡器上震荡 20 分钟。4 $\times$ 阳性对照（4 μ L 阳性药第一个浓度点加入 196 μ L 的激酶缓冲液）和 4 $\times$ 阴性对照（4 μ L 100% DMSO 加入 196 μ L 的激酶缓冲液）。

测试步骤：

（1）用 1 $\times$ 酶反应缓冲液配制 2.5 $\times$ KDR 激酶溶液（250 pM），转移 2 μ L 激酶溶液到 384 反应板中，加入 1 μ L 的梯度浓度的待测化合物到 384 反应板中（Greiner, Cat# 784075），离心 1 分钟（1000 rpm），25 $^{\circ}$ C 孵育 10 分钟。

（2）用 1 $\times$ 酶反应缓冲液配制 2.5 $\times$ TK-substrate-biotin（2.5 μ M）和 2.5 $\times$ ATP（12.5 μ M），混匀，向 384 反应板中加入 2 μ L TK-substrate-biotin /ATP 混合液，离心 30 秒（1000 rpm），25 $^{\circ}$ C 孵育 40 分钟。

（3）用 HTRF 检测缓冲液配制 2 $\times$ Sa-XL 665（125 nM）和 1 $\times$ TK-antibody-Cryptate。每孔加入 5 μ L Sa-XL 665 和 TK-antibody-Cryptate 的混合液，离心 30 秒（1000 rpm），室温反应 1 小时。

（4）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 $\leq$ 5 nM，+++ = 5 nM < IC₅₀ $\leq$ 50 nM，++ = 50 nM < IC₅₀ $\leq$ 500 nM，+ = IC₅₀ > 500 nM。

表 3 化合物对 KDR 激酶活性的抑制作用

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
3	+++	102	++++
6	++++	103	++++
9	++++	119	++++
10	+++	122	++++
11	++++	144	++++
12	+++	151	++++

4. ELISA 检测 Jurkat 细胞分泌 IL-2

测试物：本发明实施例所制备的化合物。

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%CO₂ 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%CO₂ 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, Cat# 431804) 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 4 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)
3	823%	1.0
4	801%	3.0
5	717%	3.0
6	542%	1.0
7	404%	3.0
9	568%	1.0
10	298%	1.0
17	439%	0.33
18	486%	0.33
100	235%	1.0
101	257%	0.33
102	702%	1.0
103	580%	0.33
104	273%	0.33
105	313%	0.33
106	504%	1.0
107	345%	1.0
108	213%	0.33
109	264%	1.0
110	222%	0.33

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)
111	388%	0.33
112	245%	1.0
113	265%	0.33
114	239%	0.33
115	263%	1.0
116	450%	0.33
117	525%	1.0
119	591%	0.33
120	494%	1.0
121	467%	0.33
122	345%	0.33
123	440%	1.0
124	630%	1.0
127	475%	0.33
128	452%	0.33
144	517%	1.0
145	512%	1.0
146	476%	1.0
147	429%	0.33
151	416%	1.0
152	432%	0.33
153	369%	0.33

表 4 的数据表明，以经过 DMSO 处理的 Jurkat 细胞作为空白对照组，与之相比，本发明实施例的化合物对 Jurkat 细胞分泌细胞因子 IL-2 具有明显的促进作用。

5 **5. MV-4-11 细胞活性测试**

采用 CellTiter-Glo (CTG)发光法检测化合物对 MV-4-11 细胞活性的影响。

测试物：本发明实施例所制备的化合物。

测试步骤：

在 96 孔平底板透明底的细胞板 (Corning, Cat#3603) 中每孔加入 100μL
10 含有 20,000 个 MV-4-11 (人髓性单核细胞白血病细胞，来自中国科学院细胞

- 库，目录号：SCSP-5031）的细胞悬液，再加入含有系列浓度待测化合物的100μL 细胞培养液，总体积为 200μL。化合物最终梯度浓度分别为 500nM、125nM、31.25nM、7.813nM、1.953nM、0.488nM、0.122nM、0.031nM、0.008nM，DMSO 最终含量为 0.5%。设置含 0.5%DMSO 以及细胞，但不含化合物的细胞培养液为 100%细胞对照；设置不含细胞的培养液孔为培养液对照。将细胞板在 37℃和 5%CO₂ 的加湿培养箱中孵育 5 天，5 天后取出细胞板，离心（1000 rpm）5 分钟，取出并弃掉 100 μL 上清，每孔加入 100μL CTG 试剂（Promega，Cat#G7572），室温震荡 10 分钟以促进细胞裂解，室温孵育 30 分钟使发光信号趋于稳定。使用酶标仪（Molecular Device，i3X）读取 Luminescent 荧光值，用 GraphPad Prism 5.0 软件分析原始数据，利用非线性 S 曲线回归拟合数据得出剂量-效应曲线（细胞存活率%），计算 EC₅₀ 值。

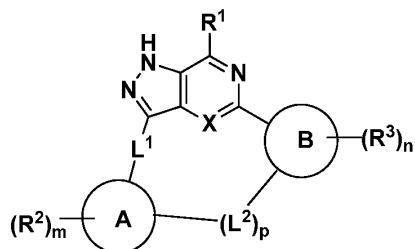
表 5 化合物对 MV-4-11 细胞活性的抑制作用

化合物	EC50 (nM)
3	32.0
5	50.0
6	3.8
9	7.0
11	6.1

- 除非特别限定，本发明所用术语均为本领域技术人员通常理解的含义。
- 15 本发明所描述的实施方式仅出于示例性目的，并非用以限制本发明的保护范围，本领域技术人员可在本发明的范围内作出各种其他替换、改变和改进，因而，本发明不限于上述实施方式，而仅由权利要求限定。

权利要求书

1. 式 I 结构的氮杂吡唑大环化合物,

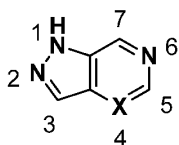


(I)

5

或其异构体、药学上可接受的盐、多晶型物、同位素标记物、活性代谢物或前药,

其中, 氮杂吡唑环的结构及原子编号如式 (Ia) 所示:



(Ia)

10 在式 I 结构中, X 选自 CR^x 或 N; 其中, R^x 各自独立地选自 H 或卤素;
 R^1 选自:

1) 氢、卤素、氰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{al}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{al}}\text{R}^{\text{bl}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{al}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{al}}\text{R}^{\text{bl}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{al}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{cl}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{al}}\text{R}^{\text{bl}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{al}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{al}}$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{al}}$; 或者

2) 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, 其
15 任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{II} ;

其中, R^{al} 、 R^{bl} 和 R^{cl} 各自独立地选自:

1) 氢; 或者

2) C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 单环环烷基和 3~6 元单环脂杂环基, 其任选地取代
有 0、1、2、3 或 4 个 R^{II} ;

20 或者, 连接于同一氮原子的 R^{al} 和 R^{bl} 与它们所连接的氮原子一起形成取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{II} 的 4~6 元脂杂环基;

其中, R^{II} 选自氧代基、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷氧基;

L^1 选自:

1) 单键；或者

2) 6~10 元芳基或 5~10 元杂芳基，该芳基或杂芳基通过单键分别与氮杂吡啶环 3-位和 A 环相连接；该芳基或杂芳基除去与氮杂吡啶环 3-位和 A 环相连接外，任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^4 ；

5 A 环选自单环或二环的 3~12 元环烷基或 3~12 元杂环基，且分别通过两个不同的原子与 L^1 和 L^2 相连接；并且，A 环除去与 L^1 和 L^2 相连接外，还任选地取代有 m 个 R^2 ；

B 环选自单环或二环的 6~12 元环烷基或 5~12 元杂环基，且分别通过两个不同的原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接，其中，

10 1) 当 B 环为单环环烷基或单环杂环基时，B 环上分别与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位连接的两个原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键；

2) 当 B 环为二环环烷基或二环杂环基时，B 环上分别与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位连接的两个原子间的最短距离为 1、2、3、4 或 5 个化学键；

并且，B 环除去与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接外，还任选地取代有 n
15 个 R^3 ；

R^2 各自独立地选自：

1) 氧代基、卤素、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、 $-S(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d2})R^{c2}$ 、 $-NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-NR^{a2}C(=O)R^{b2}$ 、 $-NR^{a2}C(=O)OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}C(=O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-NR^{c2}C(=NR^{d2})NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-NR^{a2}S(=O)_2R^{c2}$ 、 $-NR^{c2}S(=O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、硝基、 $-PR^{c2}R^{f2}$ 、 $-P(=O)R^{c2}R^{f2}$ 和膦酸基；或者

2) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、5~10 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基和 3~12 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{22} ；

25 3) 连接 A 环上两个不同成环原子的二价桥联 C_{1-5} 亚烷基、3-6 元氧杂亚烷基、2-6 元氮杂亚烷基，其任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{22} ；

或者，分别与 A 环上的一个或两个成环原子相连的两个 R^2 与所述一个或两个成环原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{22} 的 C_{5-12} 脂环烷基或 5~12 元脂杂环基；

30 其中， R^{a2} 、 R^{b2} 和 R^{c2} 各自独立地选自：

1) 氢；或者

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{22} ;

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取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{22} 的 3~12 元脂杂环基;

- 5 R^{c2} 和 R^{f2} 各自独立地选自 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, 其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{22} ; 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任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{22} 的 3~12 元脂杂环基;

R^{d2} 选自:

- 1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$; 或者
10 2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{22} ;

R^{22} 选自:

- 1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a22}$ 、 $-C(=O)OR^{a22}$ 、 $-C(=O)NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-C(=NR^{d22})NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-OR^{a22}$ 、 $-OC(=O)R^{a22}$ 、 $-OC(=O)OR^{c22}$ 、
15 $-OC(=O)NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-SR^{a22}$ 、 $-S(=O)R^{c22}$ 、 $-S(=O)_2R^{c22}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d22})R^{c22}$ 、 $-NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-NR^{a22}C(=O)R^{b22}$ 、 $-NR^{a22}C(=O)OR^{c22}$ 、 $-NR^{c22}C(=O)NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-NR^{c22}C(=NR^{d22})NR^{a22}R^{b22}$ 、 $-NR^{a22}S(=O)_2R^{c22}$ 、 $-NR^{c22}S(=O)_2NR^{a22}R^{b22}$ 、硝基、 $-PR^{c22}R^{f22}$ 、 $-P(=O)R^{c22}R^{f22}$ 、
膦酸基和 $=N-R^{d22}$; 或者

- 20 2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{23} ;

R^{a22} 、 R^{b22} 和 R^{c22} 各自独立地选自:

- 1) 氢; 或者
25 2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{23} ;

或者, 连接于同一氮原子的 R^{a22} 和 R^{b22} 与所述氮原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{23} 的 3~10 元脂杂环基;

- R^{c22} 和 R^{f22} 各自独立地选自: 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, 其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{23} ; 或者, 连接于同一磷原子的 R^{c22} 和 R^{f22} 与所述磷原子一

起形成任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{23} 的 3~10 元脂杂环基；

R^{d22} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ；或者

2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{23} ；

R^{23} 选自：

1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a23}$ 、 $-C(=O)OR^{a23}$ 、 $-C(=O)NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-C(=NR^{d23})NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-OR^{a23}$ 、 $-OC(=O)R^{a23}$ 、 $-OC(=O)OR^{c23}$ 、 $-OC(=O)NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-SR^{a23}$ 、 $-S(=O)R^{c23}$ 、 $-S(=O)_2R^{c23}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d23})R^{c23}$ 、 $-NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-NR^{a23}C(=O)R^{b23}$ 、 $-NR^{a23}C(=O)OR^{c23}$ 、 $-NR^{c23}C(=O)NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-NR^{c23}C(=NR^{d23})NR^{a23}R^{b23}$ 、 $-NR^{a23}S(=O)_2R^{c23}$ 、 $-NR^{c23}S(=O)_2NR^{a23}R^{b23}$ 、硝基、 $-PR^{c23}R^{f23}$ 、 $-P(=O)R^{c23}R^{f23}$ 、膦酸基和 $-N-R^{d23}$ ；或者

2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ；

R^{a23} 、 R^{b23} 和 R^{c23} 各自独立地选自：

1) 氢；或者

2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ；

或者，连接于同一氮原子的 R^{a23} 和 R^{b23} 与所述氮原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G 的 3~8 元脂杂环基；

R^{c23} 和 R^{f23} 各自独立地选自： 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，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ；

或者，连接于同一磷原子的 R^{c23} 和 R^{f23} 与所述磷原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G 的 3~8 元脂杂环基；

R^{d23} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ；或者

2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ；

R^3 各自独立地选自：

- 1) 氧代基、卤素、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、 $-S(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d3})R^{c3}$ 、 $-NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}C(=O)OR^{c3}$ 、 $-NR^{c3}C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{c3}C(=NR^{d3})NR^{a3}R^{b3}$ 、 $-NR^{a3}S(=O)_2R^{c3}$ 、 $-NR^{c3}S(=O)_2NR^{a3}R^{b3}$ 、硝基、 $-PR^{c3}R^{f3}$ 、 $-P(=O)R^{c3}R^{f3}$ 和膦酸基；或者
- 2) 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，其任选地取代有0、1、2、3、4、5或6个 R^{32} ；
- 3) 连接B环上两个不同成环原子的二价桥联 C_{1-6} 亚烷基；
- 或者，分别与B环上的一个或两个成环原子相连的两个 R^3 取代基与前述一个或两个成环原子一起形成任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{32} 的 C_{5-12} 脂环烃基或5~12元脂杂环基；
- 其中， R^{a3} 、 R^{b3} 和 R^{c3} 各自独立地选自：
- 1) 氢；
- 2) 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，其任选地取代有0、1、2、3、4、5或6个 R^{32} ；
- 或者，连接于同一氮原子的 R^{a3} 和 R^{b3} 与前述氮原子一起形成任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{32} 的3~12元脂杂环基；
- R^{c3} 和 R^{f3} 各自独立地选自： 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，其任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{32} ；
- 或者，连接于同一磷原子的 R^{c3} 和 R^{f3} 与前述磷原子一起形成任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{32} 的3~12元脂杂环基；
- R^{d3} 选自：
- 1) 氢、氰基、硝基和 $S(=O)_2R^G$ ；
- 2) 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，其任选地取代有0、1、2、3、4或5个 R^{32} ；
- R^{32} 选自：
- 1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a32}$ 、 $-C(=O)OR^{a32}$ 、 $-C(=O)NR^{a32}R^{b32}$ 、 $-C(=NR^{d32})NR^{a32}R^{b32}$ 、 $-OR^{a32}$ 、 $-OC(=O)R^{a32}$ 、 $-OC(=O)OR^{c32}$ 、

- 5 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}32}\text{R}^{\text{b}32}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a}32}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}32}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c}32}$ 、磺酸基、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}32}\text{R}^{\text{b}32}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}32}\text{R}^{\text{b}32}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{\text{d}32})\text{R}^{\text{c}32}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}32}\text{R}^{\text{b}32}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}32}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}32}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}32}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{c}32}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}32}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}32}\text{R}^{\text{b}32}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}32}\text{C}(=\text{NR}^{\text{d}32})\text{NR}^{\text{a}32}\text{R}^{\text{b}32}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}32}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c}32}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}32}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}32}\text{R}^{\text{b}32}$ 、硝基、 $-\text{PR}^{\text{c}32}\text{R}^{\text{f}32}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}32}\text{R}^{\text{f}32}$ 、膦酸基和 $=\text{N}-\text{R}^{\text{d}32}$;

2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{33} ;

$\text{R}^{\text{a}32}$ 、 $\text{R}^{\text{b}32}$ 和 $\text{R}^{\text{e}32}$ 各自独立地选自:

- 10 1) 氢;
- 2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{33} ;

或者，连接于同一氮原子的 $\text{R}^{\text{a}32}$ 和 $\text{R}^{\text{b}32}$ 与所述氮原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{33} 的 3~10 元脂杂环基;

- 15 $\text{R}^{\text{c}32}$ 和 $\text{R}^{\text{f}32}$ 各自独立地选自: 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{33} ;

或者，连接于同一磷原子的 $\text{R}^{\text{c}32}$ 和 $\text{R}^{\text{f}32}$ 与所述磷原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{33} 的 3~10 元脂杂环基;

- 20 $\text{R}^{\text{d}32}$ 选自:

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

2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{33} ;

R^{33} 选自:

- 25 1) 氧代基、卤素、氰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}33}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}33}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}33}\text{R}^{\text{b}33}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{d}33})\text{NR}^{\text{a}33}\text{R}^{\text{b}33}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a}33}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}33}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{c}33}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}33}\text{R}^{\text{b}33}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a}33}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}33}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c}33}$ 、磺酸基、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}33}\text{R}^{\text{b}33}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}33}\text{R}^{\text{b}33}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{\text{d}33})\text{R}^{\text{c}33}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}33}\text{R}^{\text{b}33}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}33}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}33}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}33}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{c}33}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}33}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}33}\text{R}^{\text{b}33}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}33}\text{C}(=\text{NR}^{\text{d}33})\text{NR}^{\text{a}33}\text{R}^{\text{b}33}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}33}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c}33}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}33}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}33}\text{R}^{\text{b}33}$ 、硝基、 $-\text{PR}^{\text{c}33}\text{R}^{\text{f}33}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}33}\text{R}^{\text{f}33}$ 、膦酸基和 $=\text{N}-\text{R}^{\text{d}33}$;
- 30

2) 任选地取代有 0、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^{a33} 、 R^{b33} 和 R^{e33} 各自独立地选自：

5

1) 氢；

2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ；

或者，连接于同一氮原子的 R^{a33} 和 R^{b33} 与所述氮原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G 的 3~8 元脂杂环基；

10

R^{c33} 和 R^{f33} 各自独立地选自： 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，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ；

或者，连接于同一磷原子的 R^{c33} 和 R^{f33} 与所述磷原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G 的 3~8 元脂杂环基；

15

R^{d33} 选自：

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$ ；

2) 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，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ；

R^4 独立地选自：

20

1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a4}$ 、 $-C(=O)OR^{a4}$ 、 $-C(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-C(=NR^{d4})NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-OR^{a4}$ 、 $-OC(=O)R^{a4}$ 、 $-OC(=O)OR^{c4}$ 、 $-OC(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-SR^{a4}$ 、 $-S(=O)R^{c4}$ 、 $-S(=O)_2R^{c4}$ 、 $-S(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d4})R^{c4}$ 、 $-NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}C(=O)R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}C(=O)OR^{c4}$ 、 $-NR^{c4}C(=O)NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{c4}C(=NR^{d4})NR^{a4}R^{b4}$ 、 $-NR^{a4}S(=O)_2R^{c4}$ 和 $-NR^{c4}S(=O)_2NR^{a4}R^{b4}$ ；

25

2) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、5~10 元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基和 3~12 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{42} ；

或者，分别与 L^1 环上的两个成环原子相连的两个 R^4 与所述 L^1 环上的两个成环原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{42} 的 C_{5-12} 脂环烃基或 5~12 元脂杂环基；

30

R^{a4} 、 R^{b4} 和 R^{c4} 各自独立地选自：

1) 氢;

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3、4、5 或 6 个 R^{42} ;

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任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{42} 的 3~12 元脂杂环基;

R^{c4} 和 R^{f4} 各自独立地选自: 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, 其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{42} ;

R^{d4} 选自:

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$;

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{42} ;

R^{42} 选自:

1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a42}$ 、 $-C(=O)OR^{a42}$ 、 $-C(=O)NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-C(=NR^{d42})NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-OR^{a42}$ 、 $-OC(=O)R^{a42}$ 、 $-OC(=O)OR^{c42}$ 、 $-OC(=O)NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-SR^{a42}$ 、 $-S(=O)R^{c42}$ 、 $-S(=O)_2R^{c42}$ 、 $-S(=O)NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d42})R^{c42}$ 、 $-NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-NR^{a42}C(=O)R^{b42}$ 、 $-NR^{a42}C(=O)OR^{c42}$ 、 $-NR^{c42}C(=O)NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-NR^{c42}C(=NR^{d42})NR^{a42}R^{b42}$ 、 $-NR^{a42}S(=O)_2R^{c42}$ 、 $-NR^{c42}S(=O)_2NR^{a42}R^{b42}$ 和 $=N-R^{d42}$;

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{43} ;

R^{a42} 、 R^{b42} 和 R^{c42} 各自独立地选自:

1) 氢;

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{43} ;

或者, 连接于同一氮原子的 R^{a42} 和 R^{b42} 与所述氮原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{43} 的 3~10 元脂杂环基;

R^{c42} 和 R^{f42} 各自独立地选自: 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, 其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{43} ;

R^{d42} 选自:

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$;

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{43} ;

5 R^{43} 选自:

1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a43}$ 、 $-C(=O)OR^{a43}$ 、 $-C(=O)NR^{a43}R^{b43}$ 、 $-C(=NR^{d43})NR^{a43}R^{b43}$ 、 $-OR^{a43}$ 、 $-OC(=O)R^{a43}$ 、 $-OC(=O)OR^{c43}$ 、 $-OC(=O)NR^{a43}R^{b43}$ 、 $-SR^{a43}$ 、 $-S(=O)R^{c43}$ 、 $-S(=O)_2R^{c43}$ 、 $-S(=O)NR^{a43}R^{b43}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a43}R^{b43}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d43})R^{c43}$ 、 $-NR^{a43}R^{b43}$ 、 $-NR^{a43}C(=O)R^{b43}$ 、 $-NR^{a43}C(=O)OR^{c43}$ 、 $-NR^{c43}C(=O)NR^{a43}R^{b43}$ 、 $-NR^{c43}C(=NR^{d43})NR^{a43}R^{b43}$ 、 $-NR^{a43}S(=O)_2R^{c43}$ 、 $-NR^{c43}S(=O)_2NR^{a43}R^{b43}$ 和 $=N-R^{d43}$;

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ;

R^{a43} 、 R^{b43} 和 R^{c43} 各自独立地选自:

15 1) 氢;

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ;

或者, 连接于同一氮原子的 R^{a43} 和 R^{b43} 与所述氮原子一起形成任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G 的 3~8 元脂杂环基;

20 R^{c43} 和 R^{f43} 各自独立地选自: 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ;

R^{d43} 选自:

1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$;

25 2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^G ;

L^2 各自独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$, 其中, 每个 L^2 独立地取代有 0、1 或 2 个 R^5 ; 在满足化合价的前提下, 相邻的两个 L^2 通过单键、双键或叁键相连接, p 个相互连接的 L^2 构成连接 A 环和 B 环的连接基; 两端的 L^2 分别通过单键与 A 环和 B 环相连接;

R^5 独立地选自:

1) 氧代基、卤素、氰基、 $-C(=O)R^{a5}$ 、 $-C(=O)OR^{a5}$ 、 $-C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-OR^{a5}$ 、 $-OC(=O)R^{a5}$ 、 $-OC(=O)OR^{c5}$ 、 $-OC(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-OP(=O)(R^{G1})_2$ 、 $-SR^{a5}$ 、 $-S(=O)R^{c5}$ 、 $-S(=O)_2R^{c5}$ 、磺酸基、 $-S(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-S(=O)(=NR^{d5})R^{c5}$ 、 $-NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}C(=O)R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}C(=O)OR^{c5}$ 、 $-NR^{c5}C(=O)NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{c5}C(=NR^{d5})NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{a5}S(=O)_2R^{c5}$ 、 $-NR^{c5}S(=O)_2NR^{a5}R^{b5}$ 、 $-NR^{G2}P(=O)(R^{G1})_2$ 、 $-P(=O)R^{c5}R^{f5}$ 、 $-P(=O)(R^{G1})_2$ 和 $=N-R^{d5}$;

2) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、5~6元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基和3~6元脂杂环基，其任选地取代有0、1、2、3或4个 R^{52} ;

3) 与同一个 L^2 或相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 与所述一个或两个 L^2 原子一起形成任选地取代有0、1、2、3或4个 R^{52} 的 C_{3-6} 脂环烃基或3~6元脂杂环基;或者

4) 分别与不相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子以及所述两个 L^2 之间的其他 L^2 原子一起形成任选地取代有0、1、2、3或4个 R^{52} 的 C_{3-6} 脂环烃基或3~6元脂杂环基;

R^{a5} 、 R^{b5} 和 R^{c5} 各自独立地选自:

1) 氢;

2) 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，其任选地取代有0、1、2、3或4个 R^{52} ;

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任选地取代有0、1、2、3或4个 R^{52} 的3~6元脂杂环基;

R^{c5} 和 R^{f5} 各自独立地选自: 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，其任选地取代有0、1、2、3或4个 R^{52} ;

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任选地取代有0、1、2、3或4个 R^{52} 的3~6元脂杂环基;

R^{d5} 选自:

1) 氢、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基和 $-S(=O)_2R^G$;

2) 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，其任选地取代有0、1、2、3或4个 R^{52} ;

R^{52} 选自:

1) 氧代基、卤素、氰基;

2) $-C(=O)R^{G1}$ 、 $-C(=O)R^{G2}$ 、 $-C(=NR^{G3})N(R^{G2})_2$ 、 $-OC(=O)R^{G2}$ 、 $-OP(=O)(R^{G1})_2$ 、 $-S(=O)R^{G2}$ 、 $-S(=O)_2R^{G2}$ 、磺酸基、 $-S(=O)N(R^{G2})_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^{G2})_2$ 、 $-S(=O)(=NR^{G3})R^{G2}$ 、 $-N(R^{G2})C(=O)R^{G1}$ 、 $-N(R^{G2})C(=O)R^{G2}$ 、 $-N(R^{G2})C(=NR^{G3})N(R^{G2})_2$ 、 $-N(R^{G2})S(=O)_2R^{G2}$ 、 $-N(R^{G2})S(=O)_2N(R^{G2})_2$ 、 $-N(R^{G2})P(=O)(R^{G1})_2$ 、 $-P(=O)(R^{G2})_2$ 、 $-P(=O)(R^{G1})_2$ 、 $=N-R^{G3}$ 和 R^{G1} ;

3) R^{G2} ;

R^G 选自:

1) 卤素、氧代基、氰基、羧基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基亚砷基、 C_{1-4} 烷基砷基和 C_{1-4} 烷基氨基磺酰基;

2) 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟甲基、羧基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基或 C_{1-3} 烷基氨基的取代基;

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

R^{G2} 选自:

1) 氢;

2) C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元脂杂环基和苯基, 其任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟甲基、羧基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基的取代基;

3) 连接于同一氮原子的两个 R^{G2} 与所述氮原子一起形成 3~6 元脂杂环基, 所述 3~6 元脂杂环基任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟甲基、羧基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基的取代基;

R^{G3} 选自: 氢、氰基、硝基、 $-OR^{G2}$ 、 $-S(=O)_2R^{G2}$ 和 R^{G2} ;

p 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10;

m 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6。

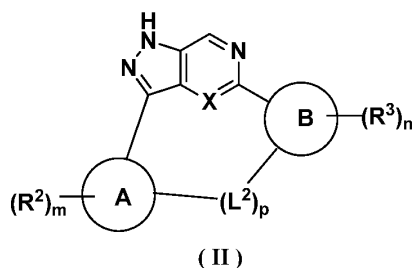
2. 根据权利要求 1 所述的氮杂吡啶大环化合物, 其中,

X 为 CH; 或者 X 为 CF; 或者 X 为 N;

R^1 为氢。

3. 根据权利要求 1 所述的氮杂吡啶大环化合物, 其中,

所述化合物具有式 II 的结构式



其中,

- A 环选自单环或二环的 3~12 元环烷基或 3~12 元杂环基, 且分别通过两个不同的原子与氮杂吡唑环 3-位和 L^2 相连接; 并且, A 环除去与氮杂吡唑环 3-位和 L^2 相连接外, 还任选地取代有 m 个 R^2 ;

X、B 环、 R^2 、 R^3 、 L^2 、p、m、n 定义如权利要求 1。

4. 根据权利要求 3 所述的氮杂吡唑大环化合物, 其中,

X 选自 CH 或 N;

- 10 A 环选自单环或二环的 C_{6-12} 环烷基或 5~12 元杂环基, 分别通过两个不同的成环原子与氮杂吡唑环 3-位和 L^2 相连接, 并且, 与氮杂吡唑环 3-位直接相连接的单环为芳环, 其中,

1) 当 A 环为苯基或单环杂芳基时, A 环上分别与氮杂吡唑环 3-位和 L^2 相连接的上述两个原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键;

- 15 2) 当 A 环为二环环烷基或二环杂环基时, A 环上分别与氮杂吡唑环 3-位和 L^2 相连接的上述两个原子间的最短距离为 1、2、3、4 或 5 个化学键;

B 环选自苯基、萘基、5~6 元单环杂芳基或 9~10 元二环杂芳基, 且分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡唑环 5-位相连接, 其中,

- 1) 当 B 环选自苯基或 5~6 元单环杂芳基时, B 环上分别与氮杂吡唑环 20 5-位和 L^2 相连接的上述两个成环原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键;

2) 当 B 环选自萘基或 9~10 元二环杂芳基时, B 环上分别与氮杂吡唑环 5-位和 L^2 相连接的上述两个成环原子间的最短距离为 1、2、3、4 或 5 个化学键;

R^2 独立地选自:

- 25 1) 卤素、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基胺基或 C_{1-3} 烷基砷基;
- 2) 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 3~8 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{22} ;

3) C_{1-5} 亚烷基、3-6 元氧杂亚烷基、2-6 元氮杂亚烷基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{22} ;

R^{22} 独立地选自:

1) 氧代基、卤素、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷基砷基或羧基;

2) C_{1-4} 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、氨基- C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-3} 烷基的取代基;

3) C_{1-5} 亚烷基、3-6 元氧杂亚烷基、2-6 元氮杂亚烷基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基、氨基- C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基氨基- C_{1-3} 烷基的取代基;

R^3 独立地选自:

1) 卤素、氰基、 $-C(=O)NR^{a3}R^{b3}$ 和 $-OR^{a3}$;

2) C_{1-3} 烷基、 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, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{32} ;

其中, R^{a3} 和 R^{b3} 各自独立地选自:

1) 氢;

2) C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 4~6 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{32} ;

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任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{32} 的 4~6 元脂杂环基;

R^{32} 独立地选自:

1) 氧代基、卤素、氰基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基和 C_{1-4} 烷基氨基;

2) C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1 或 2 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟甲基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基或 C_{1-3} 烷基氨基的取代基;

L^2 各自独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, 其中, 每个 L^2 独立地取代有 0、1 或 2 个 R^5 ; 任何相邻的两个 L^2 都通过单键相连接, p 个相互连接的 L^2 构成连接 A 环和 B 环的连接基;

当 L^2 为 $-\text{CH}_2-$ 时, 其取代基 R^5 独立地选自:

1) 氧代基、卤素、氰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}5}$ 、羧基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}5}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}5}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}5}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{e}5}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{G}1})_2$;

5 2) C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 $\text{R}^{\text{S}2}$;

3) 与同一个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 $\text{R}^{\text{S}2}$ 的环状基团: 1,1-环丙基、1,1-环丁基、1,1-环戊基、1,1-环己基、3,3-氧杂环丁基、3,3-氮杂环丁基、3,3-四氢呋喃基、3,3-四氢吡咯基、3,3-四氢吡喃基、4,4-四氢吡喃基、3,3-哌啶基和 4,4-哌啶基;

10

4) 与相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 $\text{R}^{\text{S}2}$ 的环状基团: 1,2-环丙基、1,2-环丁基、1,2-环戊基、1,2-环己基、3,4-四氢呋喃基、3,4-四氢吡咯基、3,4-四氢吡喃基和 3,4-哌啶基;

15

5) 分别与不相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子以及所述两个 L^2 之间的其他 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 $\text{R}^{\text{S}2}$ 的环状基团: 1,3-环丁基、1,3-环戊基、1,3-环己基、1,4-环己基、2,5-四氢呋喃基、2,5-四氢吡咯基、2,6-四氢吡喃基、3,5-四氢吡喃基、2,6-哌啶基、3,5-哌啶基、2,6-吗啉基、2,5-吗啉基、3,5-吗啉基、2,6-哌嗪基和 2,5-哌嗪基;

20

当 L^2 为 $-\text{NH}-$ 时, 其取代基 R^5 独立地选自:

1) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}5}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{d}5})\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c}5}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{\text{d}5})\text{R}^{\text{c}5}$ 和 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{G}1})_2$;

25 2) C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基, 其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 $\text{R}^{\text{S}2}$;

3) 与相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 $\text{R}^{\text{S}2}$ 的环状基团: 1,2-氮杂环丙基、1,2-氮杂环丁基、1,2-四氢吡咯基、1,2-哌啶基、3,4-吗啉基和 1,2-哌啶基;

30 4) 分别与不相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子以及所述两个 L^2 之间的其他 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、

2、3 或 4 个 R^{52} 的环状基团：1,3-氮杂环丁基、1,3-四氢吡咯基、1,3-哌啶基、1,4-哌啶基和 1,4-哌嗪基；

当 L^2 为 -S- 时， R^5 独立地选自氧代基；

其中， R^{a5} 、 R^{b5} 和 R^{c5} 各自独立地选自：

5 1) 氢；

2) C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢吡喃基和哌啶基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ；

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 1-氮杂环丁基、1-四氢吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基和吗啉基，其任选地取代有 0、1、

10 2、3 或 4 个 R^{52} ；

R^{c5} 独立地选自： C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢吡喃基和哌啶基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ；

R^{d5} 选自：

15 1) 氢、氰基、硝基和 $-S(=O)_2-(C_{1-3} \text{ 烷基})$ ；

2) C_{1-3} 烷基和环丙基；

R^{52} 选自：氧代基、氟、氰基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、环丙氧基、 C_{1-3} 烷基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、氨基和 C_{1-3} 烷基氨基；

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

R^{G2} 选自：

1) 氢；

2) C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元脂杂环基和苯基，其任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟甲基、羧基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基的取代基；

25 3) 连接于同一氮原子的两个 R^{G2} 与所述氮原子一起形成 3~6 元脂杂环基，所述 3~6 元脂杂环基任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟甲基、羧基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基的取代基；

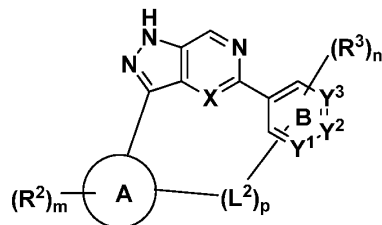
30 R^{G3} 选自：氢、氰基、硝基、 $-OR^{G2}$ 、 $-S(=O)_2R^{G2}$ 和 R^{G2} ；

m 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

p 选自 2、3、4、5、6、7、8 或 9。

5. 根据权利要求 4 所述的氮杂吡唑大环化合物，其中，所述化合物具有式 IIa 的结构式



(IIa)

X 为 CH 或 N；

A 环选自苯环或 5~6 元芳杂环，且分别通过两个不同的成环原子与氮杂吡唑环 3-位和 L^2 相连接；A 环除去与氮杂吡唑环 3-位和 L^2 相连接外，任选地取代有 m 个 R^2 ；

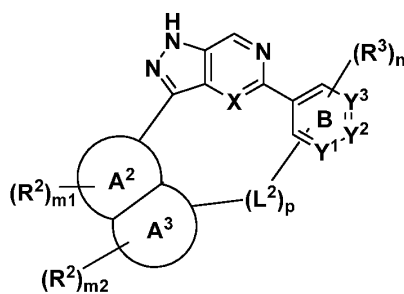
10 B 环分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡唑环 5-位相连接，上述两个成环原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键；其中， Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 CR^3 或 N，且 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中不超过两个为 N；

m 选自 0、1、2、3 或 4；

n 选自 0、1、2 或 3；

15 R^2 、 R^3 、 L^2 、p 定义如权利要求 4。

6. 根据权利要求 4 所述的氮杂吡唑大环化合物，其中，所述化合物具有式 IIb 的结构式



(IIb)

其中，

20 X 为 CH 或 N；

A^2 环和 A^3 环组成并环体系，其中： A^2 环选自苯环或 5~6 元芳杂环，且通过一个成环原子与氮杂吡唑环 3-位相连接， A^3 环选自 C_5 、 C_6 或 C_7 单环

烃基或 5 元、6 元或 7 元单杂环基，且通过一个成环原子与 L^2 相连接； A^2 环除去与氮杂吡啶环 3-位相连接外，任选地被 $m1$ 个 R^2 所取代， A^3 环除去与 L^2 相连接外未被取代或任选地被 $m2$ 个 R^2 所取代；

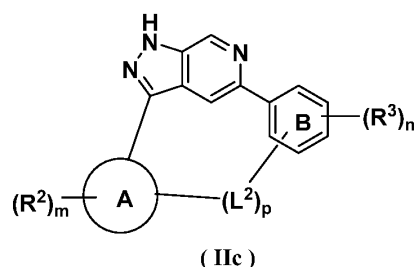
- 5 B 环分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接，上述两个成环原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键；其中， Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 CR^3 或 N，且 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中不超过两个为 N；

$m1$ 和 $m2$ 为 0-4 的整数，其之和为 m ，且 m 选自 0、1、2、3 或 4；

n 选自 0、1、2 或 3；

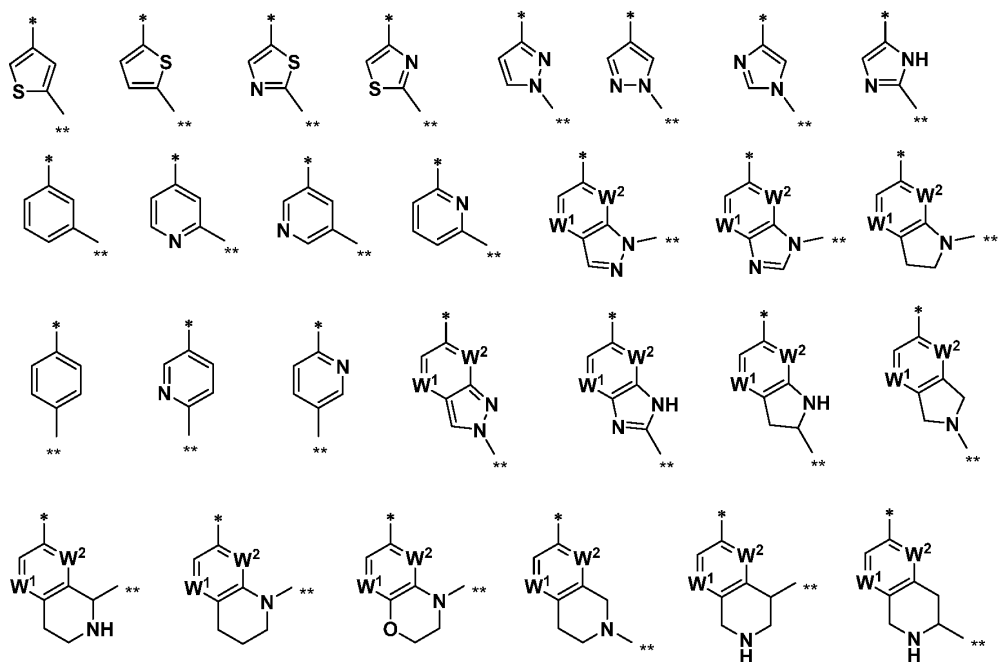
R^2 、 R^3 、 L^2 、 p 定义如权利要求 4。

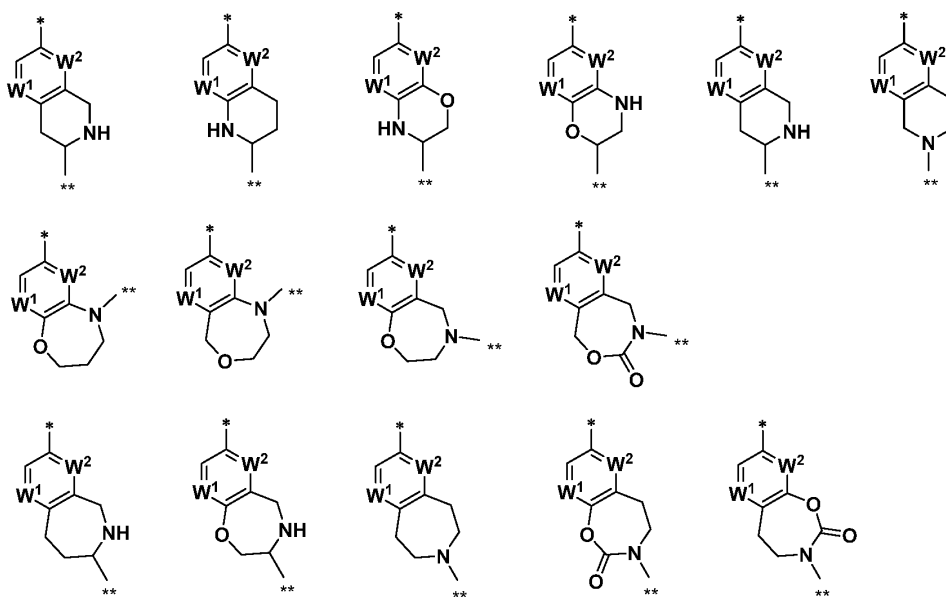
- 10 7. 根据权利要求 4 所述的氮杂吡啶大环化合物，其中，所述化合物具有式 IIc 的结构式



其中，A 环、 R^2 、 R^3 、 L^2 、 p 、 m 、 n 定义如权利要求 4。

8. 根据权利要求 3-5 或者 7 中任一项所述的氮杂吡啶大环化合物，其中，
- 15 A 环选自下列结构中的一种：



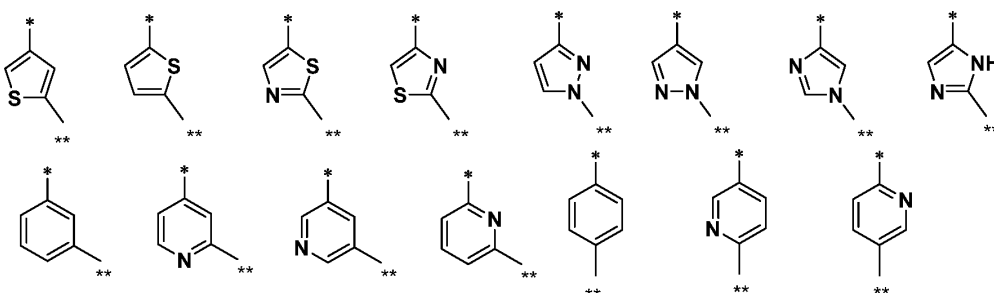


其中，这些结构式中化学键末端的“*”表示通过该键与氮杂吡唑环 3-位相连接，结构式中化学键末端的“**”表示通过该键与 L^2 相连接；

W^1 和 W^2 各自独立地选自 CH 和 N；

这些结构式中的成环碳原子和/或成环氮原子任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^2 。

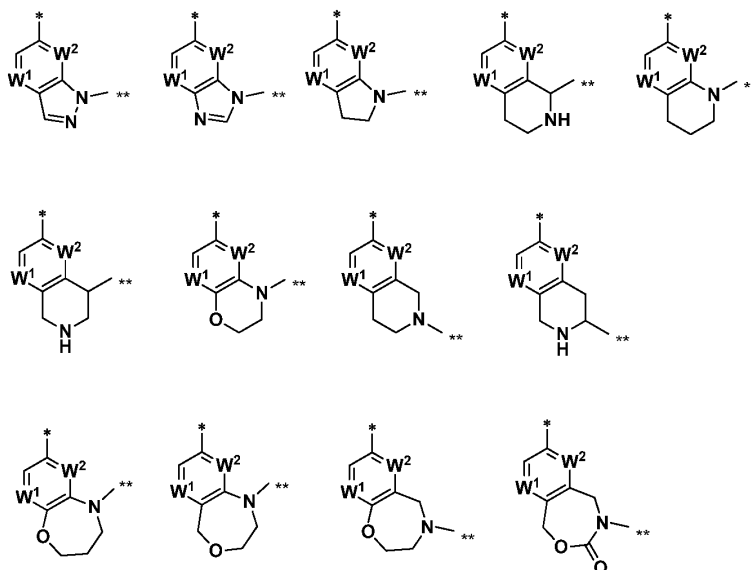
9. 根据权利要求 3-5 或者 7 中任一项所述的氮杂吡唑大环化合物，其中，
10 A 环为选自下列结构中的一种的单环：



其中，这些结构式中化学键末端的“*”表示通过该键与氮杂吡唑环 3-位相连接，结构式中化学键末端的“**”表示通过该键与 L^2 相连接；

这些结构式中的成环碳原子任选地取代有 0、1 或 2 个 R^2 。

15 10. 根据权利要求 6 所述的氮杂吡唑大环化合物，其中， A^2 环和 A^3 环组成的并环体系选自下列结构中的一种：



其中，这些结构式中化学键末端的“*”表示通过该键与氮杂吡唑环 3-位相连接，结构式中化学键末端的“**”表示通过该键与 L² 相连接；

W¹ 和 W² 各自独立地选自 CH 和 N；

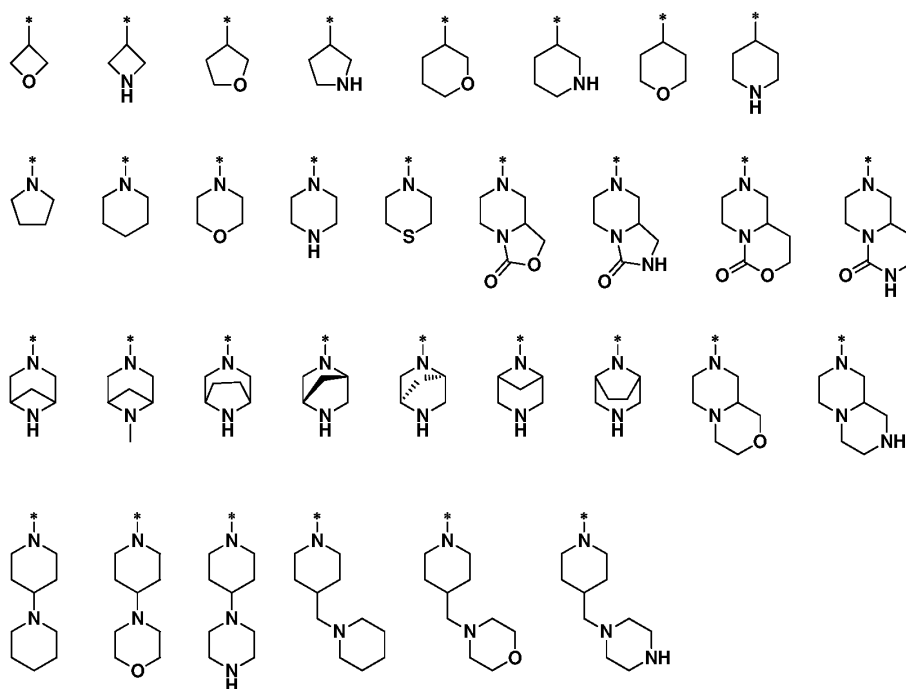
5 这些结构式中的成环碳原子和/或成环氮原子任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R²。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的氮杂吡唑大环化合物，其中，B 环为苯环或 6 元杂芳基。

12. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的氮杂吡唑大环化合物，其中，R² 各自独立地选自：

1) 氧代基、氟、氯、氰基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙氧基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、2-氨基-2-丙基、N-甲基-2-氨基-2-丙基、N,N-二甲基-2-氨基-2-丙基、羧基；

15 2) 下列脂杂环基中的一种，结构式中化学键末端的“*”表示通过该键与 A 环相连接：



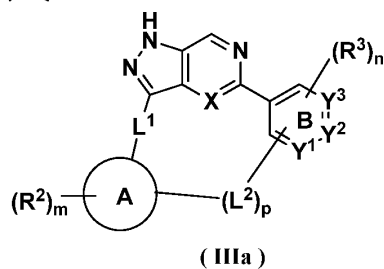
其中，上述脂杂环基任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自下列的取代基 R^{221} ：氧代基、氟、氯、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 氧杂环烷基、 $-C(=O)-C_1$ - C_6 烷基、 $-S(=O)_2-C_1$ - C_6 烷基；

3) 亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、氧杂亚丙基、氧杂亚丁基、氧杂亚戊基、氮杂亚丙基、氮杂亚丁基或氮杂亚戊基，其任选地取代有 0、1 或 2 个选自氟、羟基或甲基的取代基；

4) 苯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吡唑基或噻唑基，其任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自下列的取代基 R^{221} ：氧代基、氟、氯、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 氧杂环烷基；

m 为 0、1 或 2。

13. 根据权利要求 1 所述的氮杂吡啶大环化合物，其中，所述化合物具有具有通式 (IIIa) 的结构式



其中：

X 为 CH 或 N；

L¹ 选自苯基、5~6 元杂芳基或 9~10 元二环杂芳基，该芳基或杂芳基通过两个不相邻的成环原子同时与氮杂吡啶环 3-位和 A 环相连接；该芳基或杂芳基除去与氮杂吡啶环和 A 环相连接外任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R⁴；

A 环选自单环或二环的 C₅、C₆、C₇、C₈、C₉ 脂环烷基或 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元脂杂环基，分别通过两个不同的成环原子与 L¹ 和 L² 相连接，所述单环或二环结构中不包含芳香环；

10 B 环分别通过两个不同的成环原子与 L² 和氮杂吡啶环 5-位相连接，上述两个成环原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键；其中 Y¹、Y² 和 Y³ 各自独立地选自 CR³ 或 N，且 Y¹、Y² 和 Y³ 中不超过两个为 N；

R² 独立地选自：

1) 氧代基、卤素、氰基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基、C₁₋₃ 烷基砷基或羧基；

2) C₁₋₄ 烷基、C₁₋₅ 亚烷基、3-6 元氧杂亚烷基、2-6 元氮杂亚烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基和 3~8 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个独立地选自以下的取代基：氧代基、卤素、羟基、羟基-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基、氰基、C₁₋₃ 烷氧基、氨基、C₁₋₃ 烷基氨基、氨基-C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷基氨基-C₁₋₃ 烷基；

R⁴ 独立地选自：

1) 卤素、氰基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、氨基、C₁₋₄ 烷基氨基或 C₁₋₃ 烷基砷基；

2) C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基和 3~8 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R⁴²；

25 3) 苯基或 5~6 元杂芳基，其任选地取代有 0、1、2 或 3 个 R⁴²；

其中，R⁴² 独立地选自：

1) 氧代基、卤素、氰基、羟基、C₁₋₃ 烷氧基、氨基、C₁₋₃ 烷基氨基、C₁₋₃ 烷基砷基或羧基；

2) C₁₋₃ 烷基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基和 3~6 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟基-C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基、氰基、C₁₋₃ 烷氧基、氨基、C₁₋₃ 烷基氨基、氨基-C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷基氨基-C₁₋₃ 烷基的取代基；

L^2 各自独立地选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ，其中，每个 L^2 独立地取代有 0、1 或 2 个 R^5 ；任何相邻的两个 L^2 都通过单键相连接， p 个相互连接的 L^2 构成连接 A 环和 B 环的连接基；

当 L^2 为 $-\text{CH}_2-$ 时，其取代基 R^5 独立地选自：

- 5 1) 氧代基、卤素、氰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}5}$ 、羧基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}5}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}5}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{G}1})_2$ ；
- 2) C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ；
- 10 3) 与同一个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 的环状基团：1,1-环丙基、1,1-环丁基、1,1-环戊基、1,1-环己基、3,3-氧杂环丁基、3,3-氮杂环丁基、3,3-四氢呋喃基、3,3-四氢吡咯基、3,3-四氢吡喃基、4,4-四氢吡喃基、3,3-哌啶基和 4,4-哌啶基；
- 15 4) 与相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 的环状基团：1,2-环丙基、1,2-环丁基、1,2-环戊基、1,2-环己基、3,4-四氢呋喃基、3,4-四氢吡咯基、3,4-四氢吡喃基和 3,4-哌啶基；
- 20 5) 分别与不相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子以及所述两个 L^2 之间的其他 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 的环状基团：1,3-环丁基、1,3-环戊基、1,3-环己基、1,4-环己基、2,5-四氢呋喃基、2,5-四氢吡咯基、2,6-四氢吡喃基、3,5-四氢吡喃基、2,6-哌啶基、3,5-哌啶基、2,6-吗啉基、2,5-吗啉基、3,5-吗啉基、2,6-哌嗪基和 2,5-哌嗪基；
- 25 当 L^2 为 $-\text{NH}-$ 时，其取代基 R^5 独立地选自：
 - 1) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}5}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{d}5})\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c}5}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}5}\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{\text{d}5})\text{R}^{\text{c}5}$ 和 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{G}1})_2$ ；
 - 2) C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 3~6 元脂杂环基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ；
 - 30 3) 与相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 的环状基团：1,2-氮杂环丙

基、1,2-氮杂环丁基、1,2-四氢吡咯基、1,2-哌啶基、3,4-吗啉基和1,2-哌啶基；

4) 分别与不相邻的两个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述两个 L^2 原子以及所述两个 L^2 之间的其他 L^2 原子一起形成选自下列的任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} 的环状基团：1,3-氮杂环丁基、1,3-四氢吡咯基、1,3-哌啶基、

5 1,4-哌啶基和 1,4-哌嗪基；

当 L^2 为-S-时， R^5 独立地选自氧代基；

其中， R^{a5} 、 R^{b5} 和 R^{c5} 各自独立地选自：

1) 氢；

2) C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、四氢呋喃基、
10 四氢吡咯基、四氢吡喃基和哌啶基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ；

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 1-氮杂环丁基、1-四氢吡咯基、1-哌啶基、1-哌嗪基和吗啉基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ；

R^{c5} 独立地选自： C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-氧杂环丁基、3-氮杂环丁基、
15 四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢吡喃基和哌啶基，其任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ；

R^{d5} 选自：

1) 氢、氟基、硝基和-S(=O)₂-(C_{1-3} 烷基)；

2) C_{1-3} 烷基和环丙基；

R^{52} 选自：氧代基、氟、氟基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、环丙氧基、 C_{1-3} 烷基、
20 环丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、氨基和 C_{1-3} 烷基氨基；

R^{G1} 选自-OR^{G2}和-N(R^{G2})₂；

R^{G2} 选自：

25 1) 氢；

2) C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元脂杂环基和苯基，其
任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟甲基、
羧基、氟基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基的取代基；

3) 连接于同一氮原子的两个 R^{G2} 与所述氮原子一起形成 3~6 元脂杂
30 环基，所述 3~6 元脂杂环基任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自氧代基、卤素、羟基、羟甲基、羧基、氟基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基

氨基的取代基；

R^{G3} 选自：氢、氰基、硝基、 $-OR^{G2}$ 、 $-S(=O)_2R^{G2}$ 和 R^{G2} ；

m 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

p 选自 2、3、4、5、6、7、8 或 9；

5 n 选自 0、1、2 或 3；

R^3 的定义如前述权利要求 1 中所述。

14. 根据权利要求 1 或 13 中任一项所述的氮杂吡啶大环化合物，其中， L^1 选自：

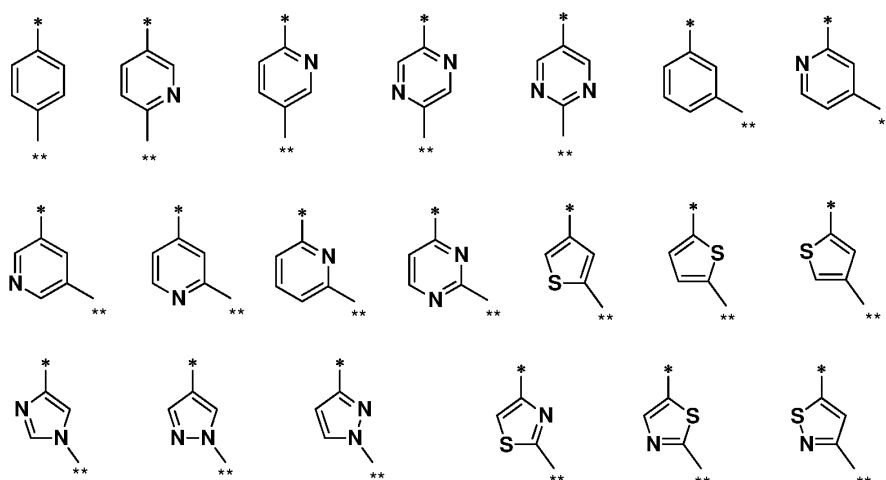
1) 苯基、噻吩基或吡啶基；

10 2) 包含两个成环杂原子的五元或六元单环杂芳基，其中一个成环杂原子为氮原子，另一个成环杂原子选自氮、氧和硫；其中，其中， L^1 通过两个不相邻的成环原子分别与氮杂吡啶环 3-位和 A 环相连接； L^1 除去与氮杂吡啶环和 A 环相连接外任选地取代有 0、1、2 或 3 个 R^4 ；或者，

15 3) 喹啉基、异喹啉基、吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基或苯并异噻唑基；其中， L^1 通过两个不相邻的成环原子分别与氮杂吡啶环 3-位和 A 环相连接，所述的两个成环原子都处于苯环上； L^1 除去与氮杂吡啶环和 A 环相连接外任选地取代有 0、1、2 或 3 个 R^4 。

15. 根据权利要求 14 所述的氮杂吡啶大环化合物，其中，

20 L^1 选自下列结构中的一种，结构式中化学键末端的“*”表示通过该键与氮杂吡啶环 3-位相连接，结构式中化学键末端的“**”表示通过该键与 A 环相连接：

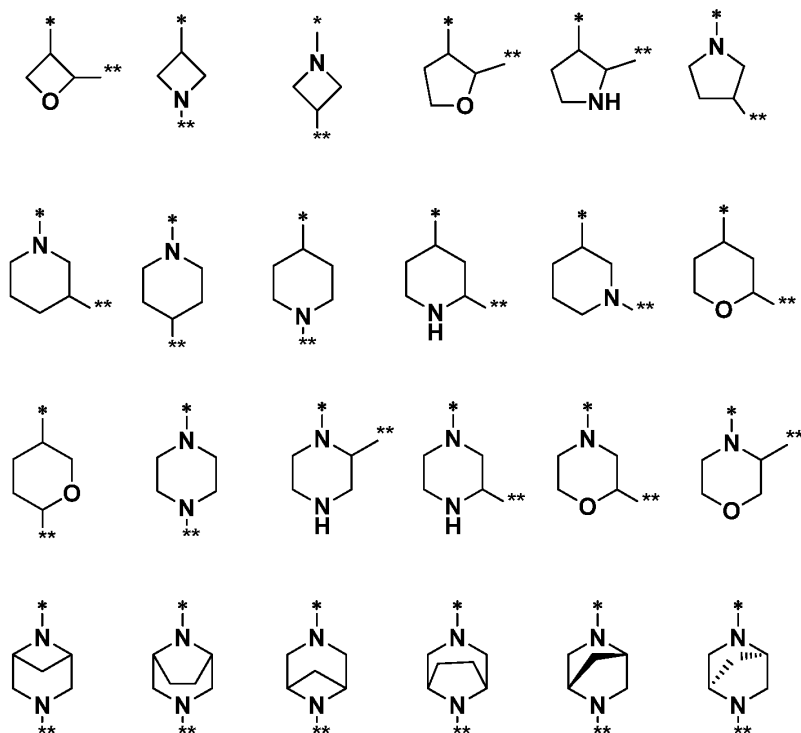


而且， L^1 除去与氮杂吡啶环和 A 环相连接外任选地取代有 0、1 或 2 个

R⁴。

16. 根据权利要求 14 或 15 所述的氮杂吡啶大环化合物，其中，

A 环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 L¹ 相连接，结构式中化学键末端的“**”表示通过该键与 L² 相连接：



5

而且，A 环除去与 L¹ 和 L² 相连接外任选地取代有 0、1 或 2 个 R²。

17. 根据权利要求 1 或者 13-16 中任一项所述的氮杂吡啶大环化合物，其中，

R² 各自独立地选自：

10 1) 氧代基、氟、氯、氰基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙氧基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、2-氨基-2-丙基、N-甲基-2-氨基-2-丙基和 N,N-二甲基-2-氨基-2-丙基、羧基；

15 2) 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基，其任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自下列的取代基 R²²¹：氧代基、氟、氯、氰基、羟基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基氨基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 氟代烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 氨基烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₃-C₆ 氧杂环烷基；

3) 亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、氧杂亚丙基、氧杂亚丁基、氧

杂亚戊基、氮杂亚丙基、氮杂亚丁基或氮杂亚戊基，其任选地取代有 0、1 或 2 个选自氟、羟基或甲基的取代基；

m 为 0、1 或 2。

18. 根据权利要求 17 所述的氮杂吡啶大环化合物，其中，

- 5 R^{221} 各自独立地选自：氧代基、氟、氯、氰基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙氧基、二甲氨基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、2-氨基-2-丙基、N-甲基-2-氨基-2-丙基、N,N-二甲基-2-氨基-2-丙基、氧杂环丁基或四氢吡喃基。

- 10 19. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的氮杂吡啶大环化合物，其中，

R^3 独立地选自氟、氯、氰基、 C_{1-3} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、环丙氧基、 C_{1-3} 烷基、二氟甲基、三氟甲基和环丙基，且至少有一个 R^3 处于 B 环上与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位，该 B 环上处于与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位的 R^3 选自氟、氯、甲氧基、甲基或乙基；

- 15 n 为 1、2 或 3。

20. 根据权利要求 19 所述的氮杂吡啶大环化合物，其中，

R^3 独立地选自氟、氯、氰基、甲氧基、甲基和乙基，且至少有一个 R^3 处于 B 环上与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位，该 B 环上处于与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位的 R^3 选自氟、氯、甲氧基、甲基或乙基；

- 20 n 为 1 或 2。

21. 根据权利要求 20 所述的氮杂吡啶大环化合物，其中，

- 25 R^3 独立地选自氟、氯、氰基和甲氧基；且至少有一个 R^3 处于 B 环上与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位，该 B 环上处于与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位的 R^3 选自氟、氯或甲氧基；并且优选自氟；

n 选自 1 或 2；并且优选为 1。

22. 根据权利要求 21 所述的氮杂吡啶大环化合物，其中，

R^3 独立地选自氟和甲氧基；且至少有一个 R^3 处于 B 环上与氮杂吡啶环 5-位相连接的成环原子的邻位；

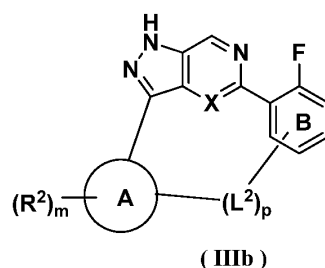
- 30 n 选自 1 或 2；并且优选为 1。

23. 根据权利要求 1-22 中任一项所述的氮杂吡啶大环化合物，其中，

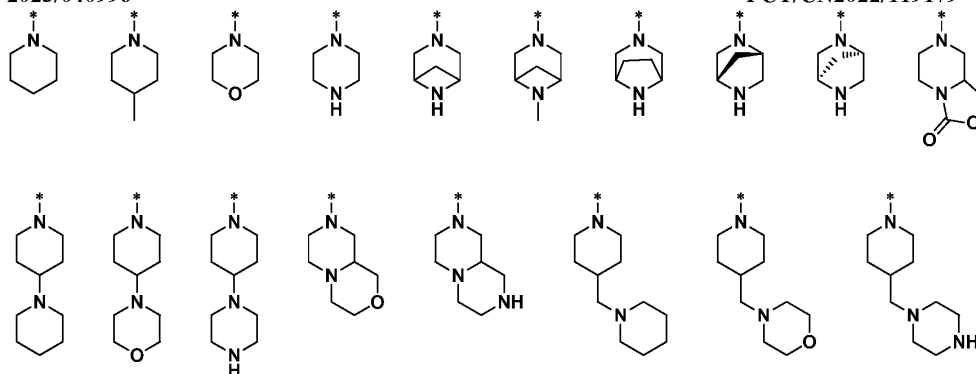
B 环选自苯基或 5~6 元单环杂芳基, 且分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接, 上述两个成环原子间的最短距离为 1、2 或 3 个化学键。

24. 根据权利要求 1-22 中任一项所述的氮杂吡啶大环化合物, 其中,
- 5 B 环为苯环, 且 B 环分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接, 上述两个成环原子处于邻位、间位或对位关系。

25. 根据权利要求 4 所述的氮杂吡啶大环化合物, 其中, 所述化合物具有式 IIIb 的结构式



- 10 其中,
- X 选自 N 和 CH;
- A 环选自苯基或吡啶基, 且 A 环分别通过两个不同的成环原子与氮杂吡啶环 3-位和 L^2 相连接, 上述两个成环原子间的最短距离为 1 或 2 个化学键; 优选地为 2 个化学键;
- 15 B 环为苯环, 且 B 环分别通过两个不同的成环原子与 L^2 和氮杂吡啶环 5-位相连接, 上述两个成环原子处于邻位或间位关系, 优选地处于邻位关系;
- R^2 各自独立地选自:
- 1) 氟、氯、氰基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙氧基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、1-羟
- 20 乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、2-氨基-2-丙基、N-甲基-2-氨基-2-丙基、N,N-二甲基-2-氨基-2-丙基;
- 2) 下列脂杂环基中的一种, 结构式中化学键末端的“*”表示通过该键与 A 环相连接:



其中，上述脂杂环基任选地取代有 0、1、2 或 3 个独立地选自下列的取代基 R^{221} ：氧代基、氟、氯、氟基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙氧基、二甲氨基、甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、2-羟基-2-丙基、2-氨基-2-丙基、*N*-甲基-2-氨基-2-丙基、*N,N*-二甲基-2-氨基-2-丙基、氧杂环丁基或四氢吡喃基；

L^2 、 p 、 m 定义如权利要求 4。

26. 根据权利要求 1-25 所述的氮杂吡唑大环化合物，其中，

10 L^2 各自独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ，其中，每个 L^2 独立地取代有 0、1 或 2 个 R^5 ；在满足化合价的前提下，相邻的两个 L^2 通过单键、双键或叁键相连接， p 个相互连接的 L^2 构成连接 A 环和 B 环的连接基；两端的 L^2 分别通过单键与 A 环和 B 环相连接；

R^5 独立地选自：

15 1) 氧代基、卤素、氟基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基、氨基、 C_{1-3} 烷基氨基或 C_{1-3} 烷基；

2) 当 L^2 为碳时，与同一个 L^2 相连的两个 R^5 取代基与所述 L^2 原子一起形成 C_3 、 C_4 或 C_5 亚环烷基，所述 C_3 、 C_4 或 C_5 亚环烷基任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ；

20 3) 当相邻的两个 L^2 为碳或氮时，与所述两个 L^2 分别相连的两个 R^5 取代基与所述的两个 L^2 原子一起形成 C_4 、 C_5 、 C_6 亚环烷基或 C_4 、 C_5 、 C_6 亚杂环烷基，所述亚环烷基和杂环烷基任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ；

4) 当不相邻的两个 L^2 为碳或氮时，与所述两个 L^2 分别相连的两个 R^5 取代基与所述的两个 L^2 原子，以及所述的两个 L^2 原子之间的全部其他 L^2 原子一起形成 C_4 、 C_5 、 C_6 亚环烷基或 C_4 、 C_5 、 C_6 亚杂环烷基，所述亚环烷基和亚杂环烷基任选地取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^{52} ；

其中, R^{52} 选自: 卤素、氰基、羟基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷基;

p 选自 2、3、4、5、6、7、8 或 9。

27. 根据权利要求 1-26 所述的氮杂吡啶大环化合物, 其中,

X 为 CH。

5 28. 根据权利要求 1 所述的氮杂吡啶大环化合物, 其中, 所述化合物选自下列化合物:

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 1		2^1H-3^6 - 氟 -4,8- 二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 2		2^1H-3^6 - 氟 -4,9- 二氧杂 -1(1,3)- 苯杂 -2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环癸烷
化合物 3		1^2 -(4-甲基哌嗪-1-基)- 2^1H-3^6 -氟-4,8-二氧杂-1(3,5)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 4		1^2 -(4-吗啉基)- 2^1H-3^6 -氟-4,8-二氧杂-1(3,5)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 5		1^6 -(4-吗啉基)- 2^1H-3^6 -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 6		1^6 -(4-甲基哌嗪-1-基)- 2^1H-3^6 -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 7		1^6 -(4-甲基哌嗪-1-基)- 2^1H-3^6 -氟-4,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 8		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,7-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环庚烷
化合物 9		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 10		1 ⁶ -(1-哌嗪基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 11		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 12		1 ⁶ -(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 13		1 ⁶ -(3-羟甲基-4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 14		1 ⁶ -(3-氧代四氢-1H-嘧啶并[3,4-a]吡嗪-7(3H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 17		1 ⁶ -(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 18		1 ⁶ -((8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基))-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 19		1 ⁶ -(5-(氧杂环丁烷-3-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基))-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 20		1 ⁶ -(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 21		1 ⁶ -(3-(2-羟基-2-甲基乙基)-4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 22		1 ⁶ -(2-(2-氨基-2-甲基乙基)-4-吗啉基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 23		1 ⁶ -(4-(2-羟基-2-甲基乙基)-哌啶基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 24		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 25		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 26		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-6,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 27		1 ² -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,6)-吡啶杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 28		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4-氧杂-7-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 29		1 ⁶ -(4-吗啉基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5-氧杂-8-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 30		1 ⁶ -(6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5-氧杂-8-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 31		1 ⁶ -(1,1-二氧化-4-硫代吗啉基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-8-甲基-5-氧杂-8-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 32		2-羟基-1-(6 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-1-氧杂-4-氮杂-6(1,3)-苯杂-7(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-8(1,2)-苯杂环壬烷-4-基)乙酮
化合物 33		2-(4-吗啉基)-1-(6 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-1-氧杂-4-氮杂-6(1,3)-苯杂-7(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-8(1,2)-苯杂环壬烷-4-基)乙酮
化合物 34		(2,2-二氟环丙基)(6 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-1-氧杂-4-氮杂-6(1,3)-苯杂-7(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-8(1,2)-苯杂环壬烷-4-基)甲酮
化合物 35		N-(2,2,2-三氟乙基)-6 ⁶ -(4-羟基哌啶基)-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-1-氧杂-4-氮杂-6(1,3)-苯杂-7(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-8(1,2)-苯杂环壬烷-4-甲酰胺
化合物 36		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-8-环丙基磺酰基-5-氧杂-8-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 37		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-7-羟基-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氟杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 38		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-7-甲氧基-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氟杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 39		(3R)-(6 ⁶ -(4-吗啉基)-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-1,5-二氧杂-6(1,3)-苯杂-7(3,5)-(6-氟杂吡唑)杂-8(1,2)-苯杂环壬烷-3-基)氧甲基膦酸
化合物 40		(3S)-(6 ⁶ -(4-吗啉基)-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-1,5-二氧杂-6(1,3)-苯杂-7(3,5)-(6-氟杂吡唑)杂-8(1,2)-苯杂环壬烷-3-基)氧甲基膦酸
化合物 41		N-[P-苯基-((6 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-1,5-二氧杂-6(1,3)-苯杂-7(3,5)-(6-氟杂吡唑)杂-8(1,2)-苯杂环壬烷-3-基)氧甲基膦酰基)]-L-丙氨酸异丙酯
化合物 42		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-7-(3,3-二氟-氮杂环丁基)-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氟杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 43		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,10-二氧杂-7-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氟杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环癸烷
化合物 44		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,11-二氧杂-8-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氟杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环十一烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 45		1 ⁶ -(3-羟基四氢吡咯-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-7-(二甲氨基乙酰基)-4-氧杂-7-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 46		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂-6(1,2)-环丙基杂环辛烷
化合物 47		6 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-5,10-二氧杂-6(1,3)-苯杂-7(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-8(1,2)-苯杂螺[2.8]十一烷
化合物 48		2-氮杂-7 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-8 ¹ H-9 ⁶ -氟-6,11-二氧杂-7(1,3)-苯杂-8(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-9(1,2)-苯杂螺[3.8]十二烷
化合物 49		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁴ -甲基-6,11-二氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,4)-苯杂-4(1,2)-哌啶杂环十一烷
化合物 50		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁴ -甲基-9-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,4)-苯杂-4(1,2)-哌啶杂-6(1,3)-(氮杂环丁基)杂环壬烷
化合物 51		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁴ -乙基磺酰基-8-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,4)-苯杂-4(1,2)-哌啶杂-6(1,4)-哌啶基杂环辛烷
化合物 52		1 ⁵ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,7-二氧杂-1(1,2)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂庚烷
化合物 53		1 ⁵ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,7-二氧杂-1(1,2)-苯杂-2(3,5)-(4,6-二氮杂吡唑)-3(1,2)-苯杂庚烷

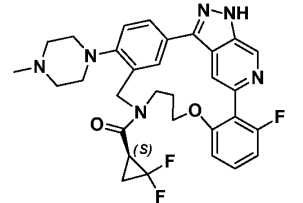
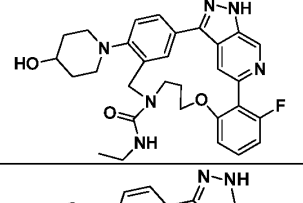
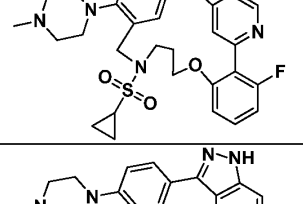
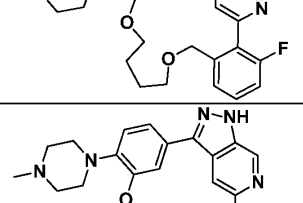
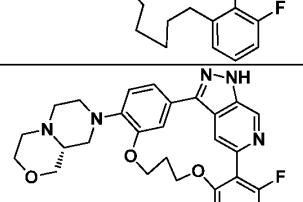
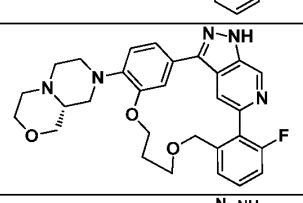
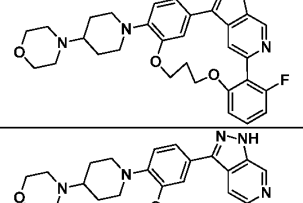
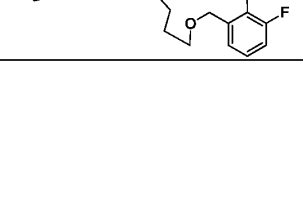
化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 55		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁴ -甲基-6,9-二氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡唑)杂-3(5,2)-噻唑杂-4(1,2)-哌嗪杂环壬烷
化合物 56		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ¹ -甲基-6,9-二氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡唑)杂-3(4,1)-吡唑杂-4(4,3)-哌啶杂环壬烷
化合物 57		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ¹ -甲基-5,8-二氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡唑)杂-3(3,1)-吡唑杂-4(4,3)-哌啶杂环壬烷
化合物 58		1 ³ -氟-2 ¹ H-8-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡唑)杂-3(4,1)-吡唑杂-4(3,1)-哌啶杂环辛烷
化合物 59		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁴ -甲基-6-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,2)-哌嗪杂环己烷
化合物 60		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁴ -甲基-7-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-哌嗪杂环庚烷
化合物 61		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁴ ,5,5-三甲基-6-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-哌嗪杂环庚烷
化合物 62		6 ³ -氟-7 ¹ H-8 ⁶ -氟-9 ⁴ -甲基-4-氧杂-6(1,2)-苯杂-7(5,3)-(6-氮杂吡唑)杂-8(1,3)-苯杂-9(1,3)-哌嗪杂螺[2.6]壬烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 63		1 ³ -氟-2 ¹ H-3 ⁵ -氯-4 ⁴ ,5,5-三甲基-6-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-哌嗪杂环庚烷
化合物 64		1 ³ -氟-2 ¹ H-3 ⁵ -(1-甲基-4-吡啶基)-5,5-二甲基-7-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(4,2)-吗啉杂环庚烷
化合物 65		1 ³ -氟-2 ¹ H-5-氮杂-8-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-哌啶杂环辛烷
化合物 66		(4 ³ S,4 ⁵ R)-1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁵ -甲基-5-氮杂-8-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-哌啶杂环辛烷
化合物 67		(4 ³ S,4 ⁵ R)-1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁵ -羟甲基-5-氮杂-8-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-四氢吡咯杂环辛烷
化合物 68		(4 ³ S,4 ⁵ R)-1 ³ -氟-2 ¹ H-3 ⁵ -(4-氟基吡啶-3-基)-4 ⁵ -羟甲基-5-氮杂-8-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-四氢吡咯杂环辛烷
化合物 69		1 ³ -氟-2 ¹ H-4 ⁵ -羟甲基-5-乙基磺酰基-5-氮杂-8-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-四氢吡咯杂环辛烷
化合物 70		1 ⁴ -氟-2 ¹ H-4 ⁴ -甲基-6-氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,3)-哌嗪杂环庚烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 71		1 ⁴ -氟-2 ¹ H-6,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂环壬烷
化合物 72		1 ⁴ -氟-2 ¹ H-6,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7',2')-(2',4'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,3'-异喹啉])杂环壬烷
化合物 73		1 ⁴ -氟-2 ¹ H-6,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂环壬烷-3 ³ -甲酸
化合物 74		1 ^{4,6} -二氟-2 ¹ H-3 ³ -(2-羟基-2-甲基乙基)-6,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂环壬烷
化合物 75		1 ³ -氟-2 ¹ H-3 ² ,6-二甲基-5-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,1)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂环庚烷
化合物 76		1 ³ -氟-2 ¹ H-3 ² -环丙基-5,8-二氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,1)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂环辛烷
化合物 77		1 ⁴ -氟-2 ¹ H-6-氮杂-9-氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂环壬-5-酮
化合物 78		1 ³ -氟-2 ¹ H-6-氮杂-9-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂-4(1,2)-环丙基杂环壬烷
化合物 79		1 ³ -氟-2 ¹ H-6-甲基-6-氮杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂环壬-4-酮

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 80		1 ³ -氟-2 ¹ H-7-氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂-6(1,3)-(氮杂环丁基)杂环庚烷
化合物 81		1 ⁴ -氟-2 ¹ H-7-环丙基磺酰基-7-氮杂-10-氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(7,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂环癸烷
化合物 82		1 ² ,1 ⁴ -二氟-2 ¹ H-9-氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(6,2)-(2-氮杂-1,2,3,4-四氢化萘)杂-8(1,4)-哌啶杂环壬烷
化合物 83		(7 ² R)-1 ³ -氟-2 ¹ H-4,9-二氧杂-1(1,2)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,4)-苯杂-7(1,2)-四氢吡咯杂环癸烷
化合物 84		2 ³ -氟-2 ⁵ -甲氧基-3 ¹ H-8-氧杂-11-氮杂-2(1,4)-苯杂-3(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-4(1,3)-苯杂-5(1,4)-哌嗪杂-9(1,3)-环丁基杂环十一-1-酮
化合物 85		1 ⁴ -氟-2 ¹ H-5,5-二氧代-5-硫杂-8-氧杂-1(1,3)-苯杂-2(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,3)-苯杂-4(1,4)-哌嗪杂环壬烷
化合物 86		9 ³ ,9 ⁵ -二氟-10 ¹ H-1,12-二氮杂-5,8-二氧杂-9(1,4)-苯杂-10(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-11(1,3)-苯杂螺[二环[10.2.2]十六烷-14,1'-环丙烷]
化合物 87		2 ³ -氟-2 ⁵ -甲氧基-3 ¹ H-7-氧杂-13-氮杂-2(1,4)-苯杂-3(5,3)-(6-氮杂吡啶)杂-4(1,3)-苯杂-5(3,8)-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)杂-9(1,3)-环丁基杂环十三-1-酮

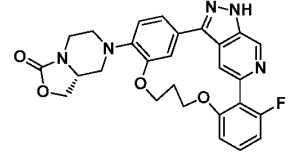
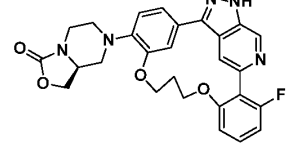
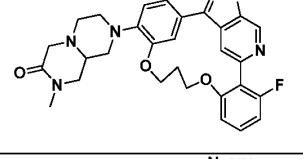
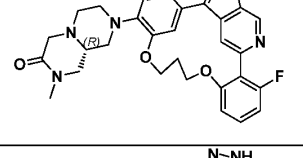
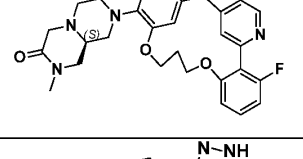
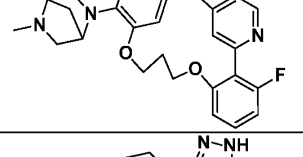
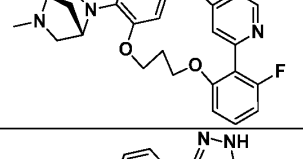
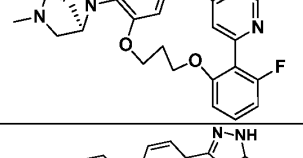
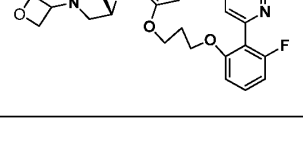
化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 88		2 ³ - 氟 -2 ⁵ - 甲氧基 -3 ^{1H} -2(1,4)- 苯杂-3(5,3)-(6- 氮杂吡啶) 杂-4(1,3)- 苯杂-5(3,8)-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基) 杂-11(3,1)-(3-羟基-氮杂环丁基) 杂环十一-1-酮。
化合物 89		2 ^{1H} -3 ⁶ - 氟 -5,8- 二氧杂 -1(1,3)- 苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶) 杂-3(1,2)- 苯杂环辛烷
化合物 90		2 ^{1H} -3 ⁶ - 氟 -5,9- 二氧杂 -1(1,3)- 苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶) 杂-3(1,2)- 苯杂环壬烷
化合物 91		2 ^{1H} -3 ⁶ - 氟 -5,10- 二氧杂 -1(1,3)- 苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶) 杂-3(1,2)- 苯杂环癸烷
化合物 92		2 ^{1H} -3 ⁶ - 氟 -4,10- 二氧杂 -1(1,3)- 苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶) 杂-3(1,3)- 苯杂环癸烷
化合物 93		2 ^{1H} -3 ⁶ - 氟 -4- 氧杂 -8- 氮杂 -1(1,3)- 苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶) 杂-3(1,2)- 苯杂环壬烷
化合物 94		1 ⁶ -(4- 甲基哌嗪-1-基)-2 ^{1H} -3 ⁶ - 氟 -4- 氧杂 -8- 氮杂 -1(1,3)- 苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶) 杂-3(1,2)- 苯杂环壬烷
化合物 95		1 ⁶ -(4- 甲基哌嗪-1-基)-2 ^{1H} -3 ⁶ - 氟 -8- 甲基 -4- 氧杂 -8- 氮杂 -1(1,3)- 苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶) 杂-3(1,2)- 苯杂环壬烷
化合物 96		2-(4- 吗啉基)-1-(7 ⁶ -(4- 甲基哌嗪-1-基)-8 ^{1H} -9 ⁶ -氟-1-氧杂-5-氮杂-7(1,3)-苯杂-8(3,5)-(6-氮杂吡啶) 杂-9(1,2)- 苯杂环壬烷-5-基) 乙酮

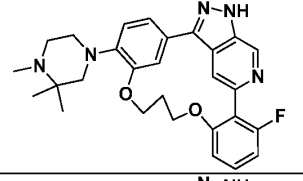
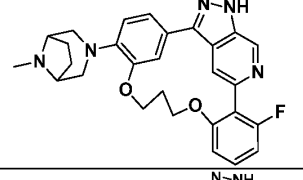
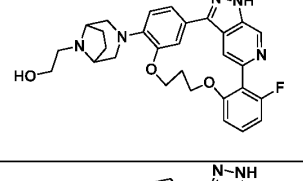
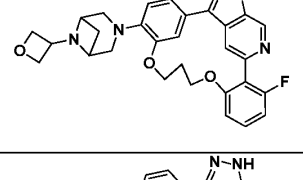
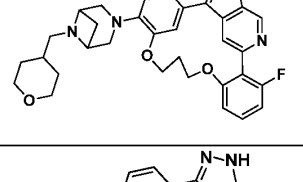
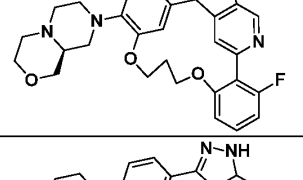
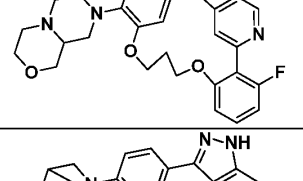
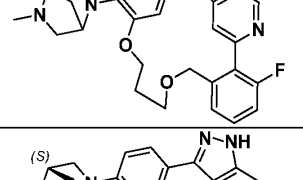
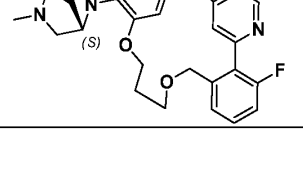
化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 97		(S)-(2,2-二氟环丙基)(7 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-8 ¹ H-9 ⁶ -氟-1-氧杂-5-氮杂-7(1,3)-苯杂-8(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-9(1,2)-苯杂环壬烷-5-基)甲酮
化合物 98		N-乙基-7 ⁶ -(4-羟基哌啶基)-8 ¹ H-9 ⁶ -氟-1-氧杂-5-氮杂-7(1,3)-苯杂-8(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-9(1,2)-苯杂环壬烷-5-甲酰胺
化合物 99		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-8-环丙基磺酰基-4-氧杂-8-氮杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 100		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,10-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环癸烷
化合物 101		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5-氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 102		(R)-1 ⁶ -(六氢吡嗪[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 103		(R)-1 ⁶ -(六氢吡嗪[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 104		1 ⁶ -(4-(4-吗啉基)哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 105		1 ⁶ -(4-(4-吗啉基)哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 106		1 ⁶ -(4-羟基哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 107		1 ⁶ -(4-羟基哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 108		1 ⁶ -(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 109		1 ⁶ -(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 110		1 ⁶ -(4-甲基-4-二甲氨基哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 111		1 ⁶ -(4-甲基-4-二甲氨基哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 112		1 ⁶ -(4-(4-羟基哌啶-1-基)哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 113		1 ⁶ -(4-羟基-4-(吗啉-1-基甲基)哌啶-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 114		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-6-羟基-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 115		1 ⁶ -(4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(4,6-二氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 116		1 ⁶ -(6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 117		1 ⁶ -(6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 118		1 ⁶ -((R)-六氢吡嗪[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-6-羟基-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 119		(R)-1 ⁶ -((R)-六氢吡嗪[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-6-羟基-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 120		(S)-1 ⁶ -((R)-六氢吡嗪[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-6-羟基-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 121		(R)-1 ⁶ -(3-羟甲基-4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 122		(S)-1 ⁶ -(3-羟甲基-4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 123		(R)-1 ⁶ -(3-氧代四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(3H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 124		(S)-1 ⁶ -(3-氧代四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(3H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 125		1 ⁶ -(8-(2-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 126		1 ⁶ -(8-甲基-7-氧代六氢-1H-吡嗪[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 127		(R)-1 ⁶ -(8-甲基-7-氧代六氢-1H-吡嗪[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 128		(S)-1 ⁶ -(8-甲基-7-氧代六氢-1H-吡嗪[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 129		1 ⁶ -(3-羟甲基-4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 130		(R)-1 ⁶ -(3-羟甲基-4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 131		(S)-1 ⁶ -(3-羟甲基-4-甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 132		1 ⁶ -(3-氧代四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(3H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 134		(R)-1 ⁶ -(3-氧代四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(3H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 135		(S)-1 ⁶ -(3-氧代四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-7(3H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 136		1 ⁶ -(8-甲基-7-氧代六氢-1H-吡嗪[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 137		(R)-1 ⁶ -(8-甲基-7-氧代六氢-1H-吡嗪[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 138		(S)-1 ⁶ -(8-甲基-7-氧代六氢-1H-吡嗪[1,2-a]吡嗪-2(6H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 139		1 ⁶ -(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 140		(S, S)-1 ⁶ -(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 141		(R, R)-1 ⁶ -(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 142		(S, S)-1 ⁶ -(5-(氧杂环丁-3-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 143		1 ⁶ -(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 144		1 ⁶ -(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 145		1 ⁶ -(8-(2-羟基乙基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 146		1 ⁶ -(6-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 147		1 ⁶ -(6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 148		(S)-1 ⁶ -(六氢吡嗪[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 149		1 ⁶ -(六氢吡嗪[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-4,8-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂环辛烷
化合物 150		1 ⁶ -(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 151		(S, S)-1 ⁶ -(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吲唑)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷

化合物编号	结构式	化合物名称
化合物 152		(R, R)-1 ⁶ -(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 153		(S, S)-1 ⁶ -(5-(氧杂环丁烷-3-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷
化合物 154		(R, R)-1 ⁶ -(5-(氧杂环丁烷-3-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2 ¹ H-3 ⁶ -氟-5,9-二氧杂-1(1,3)-苯杂-2(3,5)-(6-氮杂吡啶)杂-3(1,2)-苯杂环壬烷

29. 一种药物组合物, 包含权利要求 1 至 28 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。

30. 权利要求 1 至 28 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 29 所述的药物组合物在制备预防、改善或治疗由 HPK1 或其他蛋白激酶介导的疾病的药物中的用途, 所述疾病包括肿瘤、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。

31. 根据权利要求 30 所述的用途, 其中所述肿瘤包括慢性或急性白血病、淋巴瘤、原发性 CNS 淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增殖性肿瘤、肺癌、肝细胞癌、肝内胆管细胞癌、胆囊癌、胆管癌、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、输卵管癌、阴道癌、外阴癌、恶性畸胎瘤、胰腺癌、神经内分泌肿瘤、鼻咽癌、口腔癌、喉癌、下咽癌、食管癌、食管贛门癌、甲状腺癌、嗜铬细胞瘤、内分泌胰腺瘤、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、尤文氏肉瘤、粘液瘤、恶性胸腺瘤、恶性外周神经鞘膜瘤、前列腺癌、睾丸癌、阴茎癌、尿道癌以及皮肤良性与恶性肿瘤(包括鳞状细胞癌、基底细胞癌、恶性黑色素瘤等)的一种或多种。

32. 根据权利要求 30 所述的用途, 其中所述病毒包括肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、人乳头瘤病毒、单纯疱疹病毒、麻疹病毒、诺如病毒、博卡病毒、柯萨奇病毒、埃博拉病毒、肠道病毒、淋巴细胞性脑膜炎病毒、流行性

感冒病毒、SARS 病毒和新型冠状病毒中的一种或多种。

33. 一种预防、改善或治疗由 HPK1 或其他蛋白激酶介导的疾病的方法，包括向需要的患者给药治疗有效量的权利要求 1 至 28 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
- 5 位素标记物、异构体或前药，或权利要求 29 所述的药物组合物，所述疾病包括肿瘤、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。