杂芳环氮氧化合物及其制备方法和应用

相关申请的交叉引用

本申请要求 2021 年 12 月 29 日递交的中国专利申请号为 202111640604.9 的专利申请的权益，在此将其全部内容引入作为参考。

技术领域

本发明涉及杂芳环氮氧化合物及其制备方法和应用，特别涉及抑制、调节和/或调控 c-Met 激酶的信号传导的化合物、它们的制备方法、含有它们的药物组合物以及它们的应用。

背景技术

蛋白激酶是信号传导途径的酶组分，它催化末端磷酸盐从 ATP 迁移至蛋白的酪氨酸、丝氨酸和/或苏氨酸残基的羟基。因此，抑制蛋白激酶功能的化合物是评估蛋白激酶活动的生理学结果的有价值的工具。哺乳动物的正常或突变蛋白激酶的过表达或不适当表达已经成为广泛研究的主题，并已经被证实在许多疾病，包括糖尿病、血管生成、银屑病、再狭窄、眼病、精神分裂症、类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、心血管疾病和癌症的发展中起到重要作用。蛋白激酶抑制剂在治疗人和动物疾病方面具有特别的用途。

肝细胞生长因子受体（c-Met）是由 MET 基因编码的跨膜蛋白，属于酪氨酸激酶受体超家族，主要表达于上皮细胞。肝细胞生长因子（HGF）也称散射因子（SF）是目前发现的 c-Met 的唯一高亲和力配体，广泛存在人类各种组织和器官，主要表达于间质细胞。当 HGF 与 c-Met 在细胞外结构域结合后，引发 c-Met 二聚化、促使 c-Met 活化环处的两个催化活性位点 Tyr1234 及 Tyr1235 发生转磷酸化，进而导致其末端 Tyr1349 及 Tyr1356 发生自磷酸化，从而募集下游多种细胞效应器和效应分子，激活一系列下游信号传导通路，如 PI3K-AKT、RAS-MAPK、STAT 和 Wnt/β-catenin 等。c-Met/HGF 在促进细胞增殖、细胞生长、细胞迁移、

侵袭血管及血管生成中发挥重要作用。c-Met 基因异常主要包括 MET 14 外显子跳跃突变、MET 基因扩增和 c-Met 蛋白过表达 3 种类型。c-Met 基因异常将导致 c-Met 通路异常激活，从而引起下游通路的过度活化，诱发癌症。

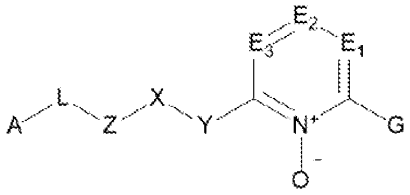
目前研究阻断 c-Met/HGF 信号通路的方法中最多的并也是最具有治疗潜力的是 c-Met 小分子激酶抑制剂。小分子激酶抑制剂可作用于膜内催化域从而阻止蛋白磷酸化，进而阻断信号传导，达到靶向治疗癌症的作用。根据结合方式，c-Met 小分子激酶抑制剂可以分为 3 种类型，分别为 I 型、II 型和 III 型。I 型是 c-Met 激酶特异性抑制剂，与 ATP 竞争性结合 ATP 结合位点口袋，其中天冬氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸(DFG)部分指向 ATP 结合位点，代表性抑制剂包括克唑替尼、卡马替尼、Tepotinib、赛沃替尼、PLB1001 和谷美替尼等。I 型抑制剂可进一步分为 Ia 型和 Ib 型，Ia 型如克唑替尼，除靶向激酶结构域外，还能够与溶剂前沿残基 G1163 相互作用；Ib 型如卡马替尼、Tepotinib 和沃利替尼等，只靶向激酶结构域。II 型为 ATP 竞争性的多靶点激酶抑制剂，它们除了与 ATP 竞争结合非活性构象 c-Met 激酶的 ATP 结合口袋外，还能延伸并占据 DFG 口袋，如卡博替尼、Glesatinib 和 Merestinib 等。III 型为非 ATP 竞争抑制剂，如 Tivantinib。

目前已经上市的 c-Met 激酶抑制剂有克唑替尼、卡马替尼、Tepotinib 和卡博替尼。临床发现 c-Met 激酶抑制剂在治疗 MET 14 外显子跳跃突变的非小细胞患者中表现较好的疗效，响应率（ORR）在 25% - 68%之间，但是临床副作用较大，且 9-16 月后患者不可避免地产生耐药。I 型激酶抑制剂耐药主要由 D1228 和 Y1230 位点突变引起，II 型抑制剂耐药突变主要由 F1200 和 L1195 位点突变引起，耐药突变产生使得激酶抑制剂和 c-Met 受体结合变弱，使激酶抑制剂失去疗效。临床前研究发现，I 型抑制剂引起的耐药突变仍然对 II 型抑制剂敏感。相对地，II 型抑制剂引起的耐药突变对 I 型抑制剂敏感。

为了更好地解决 I 型和 II 型 c-Met 抑制剂的耐药问题，开发能克服多种耐药突变机制的高活性的 c-Met 激酶抑制剂具有重要的意义。

发明内容

本发明提供了一种能克服 c-Met 基因异常的杂芳环氮氧化合物，具有如下式 I 所示的结构：



I

其中，在式 I 中，

A 选自被 R^1 取代的 5-14 元杂芳基、被 R^1 取代的 3-14 元杂环基、被 R^1 取代的 6-14 元芳基和被 R^1 取代的 3-12 元环烷基，所述的被 R^1 取代的 5-14 元杂芳基、被 R^1 取代的 3-14 元杂环基、被 R^1 取代的 6-14 元芳基和被 R^1 取代的 3-12 元环烷基任选地被一个或者多个 R^2 取代，所述的被 R^1 取代的 5-14 元杂芳基和被 R^1 取代的 6-14 元芳基包括单环或稠环，所述的被 R^1 取代的 3-14 元杂环基和被 R^1 取代的 3-12 元环烷基包括单环、螺环或桥环；

L 选自 O、S、CR^aR^b、NR^b、C(=O)、SO_2 和 SO；

Z 选自 6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、3-12 元环烷基和 3-14 元杂环基，所述的 6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、3-12 元环烷基和 3-14 元杂环基任选地被一个或者多个 R^3 取代；

X 不存在或选自 NR^4、O、S、CR^4R^5 或 C(=O)；

Y 不存在或选自 $(CR^aR^b)_{n1}$-C(=O)、C(=S)、$C(=NR^4)$、SO_2、SO、NR^4、O、S 和 CR^4R^5；

E_1、E_2 和 E_3 各自不存在或各自独立地选自 CR^aR^b、N、C(=O)、C(=S)和 $C(=NR^4)$；

G 选自 $(CR^aR^b)_{n1}$-6-20 元芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-5-20 元杂芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-12 元环烷基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-20 元杂环基、$(CR^aR^b)_{n1}$-O-$(CR^aR^b)_{m1}$-芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-OR^6、$(CR^aR^b)_{n1}$-NR^6R^7、$(CR^aR^b)_{n1}$-$NR^6C(=O)R^7$、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基，其中所述的 $(CR^aR^b)_{n1}$-6-20 元芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-5-20 元杂芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-12 元环烷基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-20 元杂环基、$(CR^aR^b)_{n1}$-O-$(CR^aR^b)_{m1}$-芳基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选地被一个或多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、硝基、氧代(=O)、SO_2R^f、CN、OR^e、SR^e、NR^eR^f、-$NR^eC(=O)R^f$、$(CR^aR^b)_{n1}$-C(=O)R^e、-C(=O)NR^eR^f、-C(=O)OR^e、C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基-C_{1-12} 烷基、R^aR^bN-C_{1-6} 烷基、C_{2-8} 烯基、卤代 C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基或 5-20 元杂芳基；

R^1选自被一个或多个羟基取代的R^8;

R^2、R^3和R^8各自独立地选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、-SO-R^a、-NR^bR^c、-OR^b、-SR^b、R^aSO-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、$R^bR^cNC(=Y^1)$-C_{1-6}烷基、R^aSO-C_{1-6}烷氧基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、$R^bR^cNC(=Y^1)$-C_{1-6}烷氧基、-$C(=Y^1)R^a$、-$C(=Y^1)OR^b$、-$C(=Y^1)NR^bR^c$、-$C(=Y^1)NR^c(CR^aR^b)_{n1}NR^bR^c$、-$OC(=Y^1)R^a$、-$OC(=Y^1)NR^bR^c$、-$OC(=Y^1)OR^b$、-$NR^bC(=Y^1)NR^bR^c$、-$NR^bC(=Y^1)OR^c$、-$NR^bC(=Y^1)R^a$、-$OR^bC(=Y^1)OR^c$、-$SO_2$-$NR^bR^c$、-$SO_2R^a$、-$NR^bSO_2R^a$、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-8}$烯基、$C_{2-8}$炔基、$C_{1-6}$烷基-$R^a$、$C_{1-6}$烷氧基-$R^b$、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元环烯基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基、6-14元芳基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基，所述的R^aSO-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、$R^bR^cNC(=Y^1)$-C_{1-6}烷基、R^aSO-C_{1-6}烷氧基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、$R^bR^cNC(=Y^1)$-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元环烯基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基、6-14元芳基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个R^m取代，所述的3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元环烯基-C_{1-6}烷基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基包括单环、螺环或桥环，所述的6-14元芳基、5-10元杂芳基、6-14元芳基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基包括单环或稠环;

或者R^1和R^2与所连接的原子一起形成5-14元环状基团，且该基团被一个或多个R^1取代;

或者R^2和R^8可以与所连接的原子一起形成5-14元环状基团，且该基团被一个或多个R^1取代;

R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢原子、卤素原子、OR^e、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-12元环烷基、3-20元杂环基、6-20元芳基和5-20元杂芳基，其中所述的3-12元环烷基和3-20元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的6-20元芳基和5-20元杂芳基包括单环或稠环，所述的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-12元环烷基、3-20元杂环基、6-20元芳基和5-20元杂芳基任选被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、SO_2R^g、CN、OR^e、NR^eR^f、$C(=O)NR^eR^f$、

$CR^eC(=O)R^f$、C_{1-12}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基或 5-20 元杂芳基；

或者 R^4 和 R^5 与其连接的碳原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的 3-12 元单环、螺环或桥环；

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的饱和的、部分不饱和的或者完全不饱和的 3-20 元杂环，其任选含有一个或者多个选自 N，O 或者 S 杂原子；

R^a 不存在或选自氢原子、卤素原子、氰基、羟基、巯基、羧基、硝基、$-NR^bR^c$、$-C(=O)R^d$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^bR^c$、$-OC(=O)NR^bR^c$、$-NR^bC(=O)R^d$、$-NR^bC(=O)OR^d$、$-SO-NR^bR^c$、$-SO_2-NR^bR^c$、$-SO-R^d$、$-SO_2R^d$、$-NR^bSO_2R^d$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R’、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-SR’、-C(=O)-R’、$-NR^bC(=O)$-R’、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基，所述的 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R’、C_{1-6}烷氧基-R’、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m 取代，所述的 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基和 3-12 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基包括单环或稠环；

R^b、R^c 和 R^d 各自不存在或者各自独立地选自氢原子、羟基、巯基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-R’、R’-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-C(=O)-R’、$-SO_2$-R’、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基，所述的 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-R’、R’-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-R’、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m 取代，所述的 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基和 3-12 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基包括单环或稠环；

或者 R^a 和 R^b 与其连接的碳原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的 3-12 元单环、螺环或桥环；

或者 R^a 或 R^b 与其连接的碳原子或邻位氮原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的 5-14 元杂芳基、6-14 元芳基、3-14 元杂环基或 3-12 元环烷基；

或者 R^b 和 R^c 与其连接的氮原子一起形成任选地被一个或者多个 R^m 取代的

3-12 元单环、螺环、桥环或稠环；

R^e 和 R^f 各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基任选地被一个或者多个 C_{1-6} 烷基或者卤素原子取代；

R^g 选自 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、氨基、C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基和 6-20 元芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基和 6-20 元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、OR^e 或 $-C(=O)NR^eR^f$；

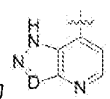
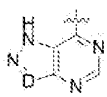
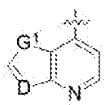
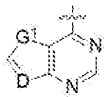
R'选自氢原子、C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-14 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-14 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m 取代；所述的 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基和 3-12 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-14 元芳基和 5-14 元杂芳基包括单环或稠环；

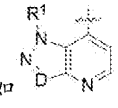
R^m 选自氘原子、卤素原子、氰基、硝基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-C(=Y^1)R^a$、$-C(=Y^1)OR^a$、$-C(=Y^1)NR^bR^c$、$-(CR^aR^b)_{n1}-NR^bR^c$、$-NR^bC(=Y^1)R^c$、$-NR^bC(=Y^1)OR^c$、$-NR^dC(=Y^1)NR^bR^c$、$-NR^bSO_2R^a$、$-OC(=Y^1)R^a$、$-OC(=Y^1)OR^b$、$-OC(=Y^1)NR^aR^b$、$-OSO_2(OR^b)$、$-OP(=Y^1)(OR^b)(OR^c)$、$-OP(OR^b)(OR^c)$、$-SOR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^bR^c$、$-SO(OR^b)$、$-SO_2(OR^b)$、$-SC(=Y^1)R^a$、$-SC(=Y^1)OR^b$、$-SC(=Y^1)NR^bR^c$、C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷氧基-C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷基-C_{1-12} 烷氧基、C_{1-12} 烷氧基-C_{1-12} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-12 元环烷基、5-14 元杂环基、6-20 元芳基、5-20 元杂芳基、$(CR^aR^d)_tNR^bR^c$、叠氮基和氧代，所述的 3-12 元环烷基和 5-14 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基包括单环或稠环；

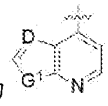
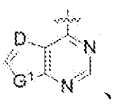
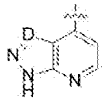
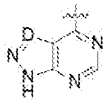
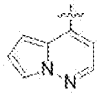
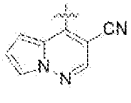
Y^1 为 O 或 S；

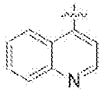
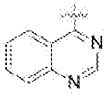
t、m1 和 n1 各自独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6；

条件是：

当 A 为被 R^1 取代的 、、或，-X-Y 为

-NR'-C(=O)-时，R^1不为羟基烷基，但是，R^1取代 NH 除外，如，R^1可为羟基C_{1-6}烷基，其中 D 选自 N 或 CH，G^1选自 NH、O 或 S；

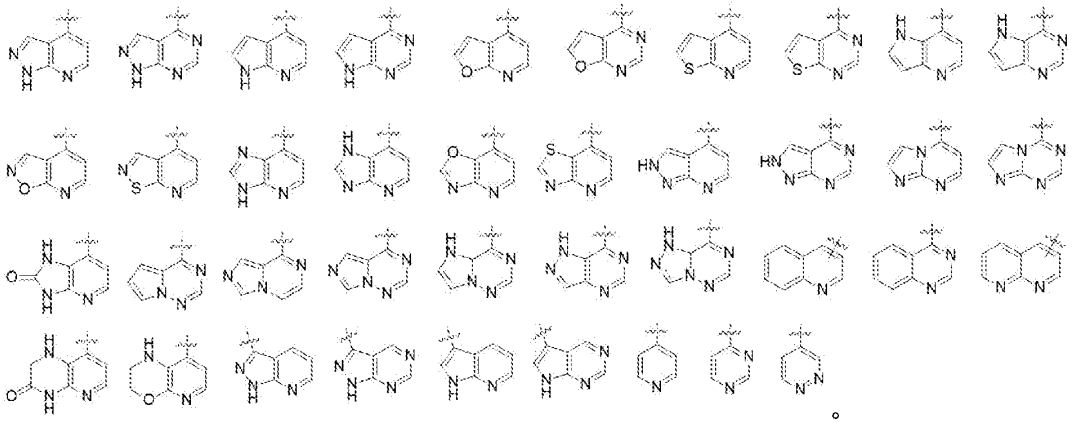
当 A 为被 R^1 取代的、、、、或，-X-Y 为-NR'-C(=O)-时，R^1不为羟基烷基，其中，D 选自 N 或 CH，G^1选自 NH、O 或 S；

当 A 为被R^1取代的或，Z 为苯环，-X-Y 为-NH-C(=O)-时，R^1不为羟基烷基；

E_3不为 C=O、C=S 或者 C=NR^a；当E_3为 CH 时，E_1不为 C=O 且E_2不为NR^b；当 E3 不存在时，E_2不为 C=O、C=S 或者 C=NR^a；

在某些实施方式中，A 选自被R^1取代的 5-14 元杂芳基，所述的被R^1取代的 5-14 元杂芳基包括单环或稠环，任选地被一个或者多个R^2取代；

优选地，在式 I 中，A 选自被R^1取代的以下基团，所述以下基团任选地被一个或者多个R^2取代；

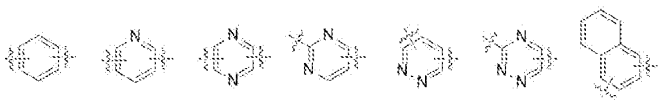
。

在某些实施方式中，L 选自 O、S、CR^aR^b、NR^b和 C(=O)；

优选地，在式 I 中，L 选自 O、S、C(=O)和 NH。

在某些实施方式中，Z 选自任选地被一个或者多个R^3取代的 6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基；

优选地，在式I中，Z选自任选地被一个或者多个R^3取代的以下基团：

。

在某些实施方式中，X选自NR^4、O、S或者不存在；

优选地，在式I中，X选自NR^4、O和S。

在某些实施方式中，Y选自C(=O)、C(=S)、$C(=NR^4)$或者不存在；

优选地，在式I中，Y选自C(=O)和C(=S)。

在某些实施方式中，E_1、E_2、E_3各自独立地选自CR^aR^b、N、C(=O)和C(=S)；

优选地，在式I中，E_1、E_2、E_3各自独立地选自CR^aR^b和N。

在某些实施方式中，G选自$(CR^aR^b)_{n1}$-6-20元芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-5-20元杂芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-12元环烷基和$(CR^aR^b)_{n1}$-3-20元杂环基，所述的$(CR^aR^b)_{n1}$-6-20元芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-5-20元杂芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-12元环烷基和$(CR^aR^b)_{n1}$-3-20元杂环基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、硝基、氧代、CN、OR^e、SR^e、NR^eR^f、C_{1-12}烷基、卤代C_{1-12}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-12}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基-C_{1-12}烷基、R^aR^bN-C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、卤代C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-12元环烷基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基或3-20元杂环基；

优选地，在式I中，G选自6-20元芳基和5-20元杂芳基，其中所述的6-20元芳基和5-20元杂芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、硝基、氧代、CN、OR^e、SR^e、NR^eR^f、C_{1-12}烷基、卤代C_{1-12}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-12}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基-C_{1-12}烷基、R^aR^bN-C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、卤代C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-12元环烷基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基或3-20元杂环基。

在某些实施方式中，R^1选自被一个或者两个羟基取代的R^8；

R^8选自$-NR^bR^c$、$-OR^b$、$-SR^b$、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元环烯基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基、6-14元芳基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基，所述的R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元

环烯基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基、6-14元芳基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个R^m取代，所述的3-12元环烷基、3-12元环烯基和3-12元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的6-14元芳基和5-10元杂芳基包括单环或稠环；

优选地，R^8选自-NR^bR^c、-OR^b、C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基，所述的C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个R^m取代，所述3-12元杂环基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基包括单环、螺环或桥环。

在某些实施方式中，R^2和R^3各自独立地选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、-NR^bR^c、-OR^b、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、-$C(=Y^1)R^a$、-$C(=Y^1)NR^bR^c$、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基，所述的R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个R^m取代，所述的3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基包括单环、螺环或桥环，所述5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基包括单环或稠环；

优选地，R^2和R^3各自独立地选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、-NR^bR^c、-OR^b、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基，所述的R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个R^m取代，所述的3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基包括单环、螺环或桥环。

在某些实施方式中，R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢原子、卤素原子、OR^e、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-20元环烷基、3-20元杂环基和6-20元芳基，其中所述的3-20元环烷基和3-20元杂环基包括单环、螺环或桥环；所述的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-20元环烷基、3-20元杂环基和6-20元芳基

任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、CN、OR^e、NR^eR^f、C_{1-12}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-12元环烷基或3-20元杂环基；

或者R^4和R^5与其连接的碳原子一起形成任选地被一个或多个R^m取代的3-12元单环、螺环或桥环；

或者R^6和R^7与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或者多个R^m取代的饱和的、部分不饱和的或者完全不饱和的3-20元杂环，其任选含有一个或者多个选自N，O或者S杂原子；

优选地，R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢原子、OR^e、C_{1-6}烷基、单环或者二环的3-12元环烷基、3-20元杂环基和6-20元芳基，其中所述的C_{1-6}烷基、单环或者二环的3-12元环烷基、3-20元杂环基和6-20元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、CN、OR^e、NR^eR^f、C_{1-12}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-12元环烷基或3-20元杂环基；

或者R^4和R^5与其连接的碳原子一起形成任选地被一个或多个R^m取代的3-12元单环、螺环或桥环，所述的3-12元单环、螺环或桥环任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基；

或者R^6和R^7与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个R^m取代的饱和的、部分不饱和的或者完全不饱和的3-20元杂环，所述的3-20元杂环任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基。

在某些实施方式中，R^a不存在或者选自氢原子、卤素原子、氰基、羟基、巯基、羧基、硝基、$-NR^bR^c$、$-C(=O)R^d$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R'、C_{1-6}烷氧基-R'、-OR'、-SR'、$-SOR^d$、$-SO_2R^d$、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基，所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R'、C_{1-6}烷氧基-R'、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或者多个R^m取代；

R^b、R^c和R^d各自不存在或者各自独立地选自氢原子、羟基、巯基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-R'、R'-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-R'、-OR'、-C(=O)-R'、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基，所述的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基

-R’、R’-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-R’、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或者多个R^m取代；

或者R^b和R^c与其连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个R^m取代的3-12元单环、螺环、桥环或稠环；

R^e和R^f各自独立地选自氢原子、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、3-12元环烷基、3-20元杂环基、6-20元芳基和5-20元杂芳基，其中所述的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、3-12元环烷基、3-20元杂环基、6-20元芳基和5-20元杂芳基任选地被一个或者多个C_{1-6}烷基或者卤素原子取代；

R^g为C_{1-6}烷基或6-20元芳基，其中所述的C_{1-6}烷基和6-20元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子或OR^e；

R’选自C_{1-6}烷基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基，所述的C_{1-6}烷基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或者多个R^m取代；所述的3-12元环烷基、3-12元环烯基和3-12元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的6-14元芳基和5-10元杂芳基包括单环或稠环。

优选地，R^a不存在或者选自氢原子、卤素原子、氰基、羟基、-NR^bR^c、-C(=O)R^d、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{1-6}烷基-R’、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-SR’、-SOR^d、-SO_2R^d、3-12元环烷基、3-12元环烯基和3-12元杂环基，所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{1-6}烷基-R’、C_{1-6}烷氧基-R’、3-12元环烷基、3-12元环烯基和3-12元杂环基任选地被一个或者多个R^m取代；

R^b、R^c和R^d各自不存在或者各自独立地选自氢原子、羟基、巯基、C_{1-6}烷基、卤素原子、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-R’、R’-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-C(=O)-R’、3-12元环烷基和3-12元杂环基，所述的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-R’、R’-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-C(=O)-R’、3-12元环烷基和3-12元杂环基任选地被一个或者多个R^m取代；

或者R^b和R^c与其连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个R^m取代的3-12元单环、螺环、桥环或稠环；

R^e和R^f各自独立地选自氢原子、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、3-12元环烷基和3-20元杂环基，其中所述的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、3-12元环烷基和3-20元杂环基任选

地被一个或者多个 C_{1-6} 烷基或者卤素原子取代；

R^g 为 C_{1-6} 烷基或 6-20 元芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基和 6-20 元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子或 OR^e；

R’选自 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基和 5-10 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m 取代；所述的 3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 5-10 元杂芳基包括单环或稠环。

在某些实施方案中，R^m 独立地选自氘原子、卤素原子、氰基、硝基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-C(=Y^1)R^a$、$-C(=Y^1)OR^a$、$-C(=Y^1)NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^bC(=Y^1)R^c$、$-NR^bSO_2R^a$、$-OC(=Y^1)R^a$、$-SO_2R^a$、C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷氧基-C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷基-C_{1-12} 烷氧基、C_{1-12} 烷氧基-C_{1-12} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基、5-20 元杂芳基、$(CR^aR^d)_tNR^bR^c$ 和氧代，所述的 3-12 元环烷基和 3-20 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基包括单环或稠环；

优选地，R^m 选自氘原子、卤素原子、氰基、硝基、羟基、巯基、氨基、羧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、C_{1-6} 烷基酯基、C_{1-6} 烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基羰基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷基羰基氧基、C_{1-6} 烷基羰基氨基、C_{1-6} 烷基磺酰氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基磺酰基、C_{1-6} 烷基硫基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-8 元环烷基、3-8 元杂环基、6-10 元芳基、3-8 元杂芳基、$-(CR^aR^d)_tNR^bR^c$ 和氧代。

在某些具体实施方案中，A 选自被 R^1 取代的 5-14 元杂芳基，所述的被 R^1 取代的 5-14 元杂芳基包括单环或稠环，任选地被一个或者多个 R^2 取代；

L 选自 O、S、CR^aR^b、NR^b 和 C(=O)；

Z 选自任选地被一个或者多个 R^3 取代的 6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基；

X 选自 NR^4、O、S 或者不存在；

Y 选自 C(=O)、C(=S)、$C(=NR^4)$或者不存在；

E_1、E_2、E_3 各自独立地选自 CR^aR^b、N、C(=O)和 C(=S)；

G 选自$(CR^aR^b)_{n1}$-6-20 元芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-5-20 元杂芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-12 元环烷基和$(CR^aR^b)_{n1}$-3-20 元杂环基，所述的$(CR^aR^b)_{n1}$-6-20 元芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-5-20

元杂芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-12 元环烷基和$(CR^aR^b)_{n1}$-3-20 元杂环基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、硝基、氧代、CN、OR^e、SR^e、NR^eR^f、C_{1-12}烷基、卤代 C_{1-12}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-12}烷基、卤代 C_{1-6}烷氧基-C_{1-12}烷基、R^aR^bN-C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、卤代 C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-12 元环烷基或 3-20 元杂环基；

R^1选自被一个或者两个羟基取代的 R^8；

R^2和 R^3各自独立地选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、$-NR^bR^c$、$-OR^b$、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、$-C(=Y^1)R^a$、$-C(=Y^1)NR^bR^c$、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基和 5-10 元杂芳基-C_{1-6}烷基，所述的 R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基和 5-10 元杂芳基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个 R^m取代，所述的 3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6}烷基和 3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基包括单环、螺环或桥环，所述 5-10 元杂芳基-C_{1-6}烷基包括单环或稠环；

R^4、R^5、R^6和 R^7各自独立地选自氢原子、卤素原子、OR^e、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-20 元环烷基、3-20 元杂环基和 6-20 元芳基，其中所述的 3-20 元环烷基和 3-20 元杂环基包括单环、螺环或桥环；所述的 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-20 元环烷基、3-20 元杂环基和 6-20 元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、CN、OR^e、NR^eR^f、C_{1-12}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-12 元环烷基或 3-20 元杂环基；

或者 R^4和 R^5与其连接的碳原子一起形成任选地被一个或多个 R^m取代的 3-12 元单环、螺环或桥环；

或者 R^6和 R^7与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或者多个 R^m取代的饱和的、部分不饱和的或者完全不饱和的 3-20 元杂环，其任选含有一个或者多个选自 N，O 或者 S 杂原子；

R^8选自$-NR^bR^c$、$-OR^b$、$-SR^b$、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基-C_{1-6}烷基、

3-12 元环烯基-C_{1-6}烷基、3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基、6-14 元芳基-C_{1-6}烷基和 5-10 元杂芳基-C_{1-6}烷基，所述的 R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12 元环烯基-C_{1-6}烷基、3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基、6-14 元芳基-C_{1-6}烷基和 5-10 元杂芳基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个 R^m取代，所述的 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基和 3-12 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基包括单环或稠环；

R^a不存在或者选自氢原子、卤素原子、氰基、羟基、巯基、羧基、硝基、$-NR^bR^c$、$-C(=O)R^d$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R’、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-SR’、$-SOR^d$、$-SO_2R^d$、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基，所述 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R’、C_{1-6}烷氧基-R’、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m取代；

R^b、R^c和 R^d各自不存在或者各自独立地选自氢原子、羟基、巯基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-R’、R’-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-C(=O)-R’、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基，所述的 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-R’、R’-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-R’、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m取代；

或者 R^b和 R^c与其连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个 R^m取代的 3-12 元单环、螺环、桥环或稠环；

R^e和 R^f各自独立地选自氢原子、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基，其中所述的 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基任选地被一个或者多个 C_{1-6}烷基或者卤素原子取代；

R^g为 C_{1-6}烷基和 6-20 元芳基，其中所述的 C_{1-6}烷基和 6-20 元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子或 OR^e；

R’选自 C_{1-6}烷基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基，所述的 C_{1-6}烷基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12

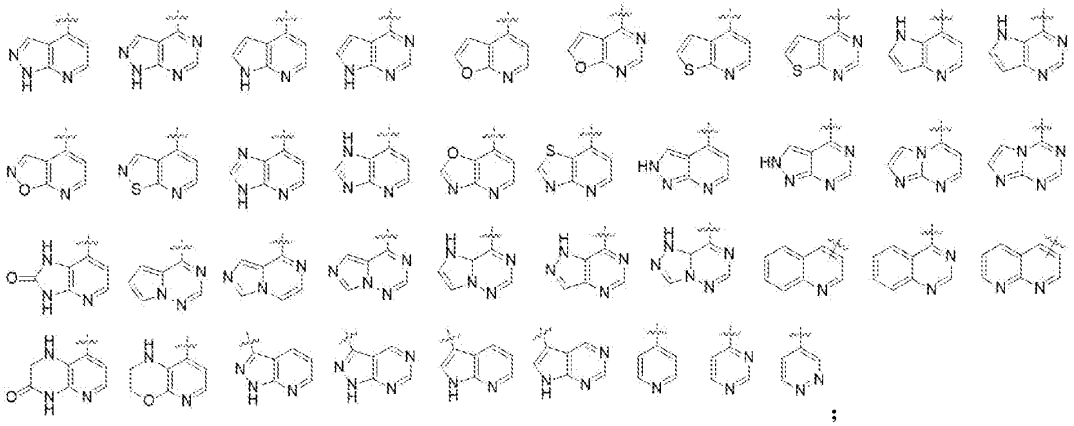
元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m 取代；所述的 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基和 3-12 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基包括单环或稠环；

R^m 独立地选自氘原子、卤素原子、氰基、硝基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-C(=Y^1)R^a$、$-C(=Y^1)OR^a$、$-C(=Y^1)NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^bC(=Y^1)R^c$、$-NR^bSO_2R^a$、$-OC(=Y^1)R^a$、$-SO_2R^a$、C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷氧基-C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷基-C_{1-12} 烷氧基、C_{1-12} 烷氧基-C_{1-12} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基、5-20 元杂芳基、$(CR^aR^d)_tNR^bR^c$ 和氧代，所述的 3-12 元环烷基和 3-20 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基包括单环或稠环。

Y^1 为 O 或 S；

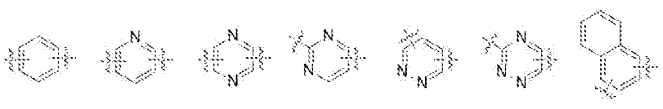
t、m1 和 n1 各自独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6。

在另一些具体实施方案中，A 选自被 R^1 取代的以下基团，所述以下基团任选地被一个或者多个 R^2 取代；


；

L 选自 O、S、C=O 和 NH；

Z 选自任选地被一个或者多个 R^3 取代的以下基团：


；

X 选自 NR^4、O 和 S；

Y 选自 C(=O)和 C(=S)；

E_1、E_2、E_3 各自独立地选自 CR^aR^b 和 N；

G 选自 6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基，其中所述的 6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、硝基、氧代、CN、OR^e、SR^e、NR^eR^f、C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基-C_{1-12} 烷基、R^aR^bN-C_{1-6} 烷基、C_{2-8} 烯基、卤代 C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元环烷基-C_{1-6} 烷基或 3-20 元杂环基；

R^1 选自被一个或者两个羟基取代的 R^8；

R^2 和 R^3 各自独立地选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、-NR^bR^c、-OR^b、R^bR^cN-C_{1-6} 烷基、R^bR^cN-C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 烷基-R^a、C_{1-6} 烷氧基-R^b、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6} 烷基和 3-12 元杂环基-C_{1-6} 烷基，所述的 R^bR^cN-C_{1-6} 烷基、R^bR^cN-C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 烷基-R^a、C_{1-6} 烷氧基-R^b、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6} 烷基和 3-12 元杂环基-C_{1-6} 烷基任选地被一个或者多个 R^m 取代，所述的 3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6} 烷基和 3-12 元杂环基-C_{1-6} 烷基包括单环、螺环或桥环；

R^4、R^5、R^6 和 R^7 各自独立地选自氢原子、OR^e、C_{1-6} 烷基、单环或者二环的 3-12 元环烷基、3-20 元杂环基和 6-20 元芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、单环或者二环的 3-12 元环烷基、3-20 元杂环基和 6-20 元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、CN、OR^e、NR^eR^f、C_{1-12} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-12 元环烷基或 3-20 元杂环基；

或者 R^4 和 R^5 与其连接的碳原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的 3-12 元单环、螺环或桥环，所述的 3-12 元单环、螺环或桥环任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的饱和的、部分不饱和的或者完全不饱和的 3-20 元杂环，所述的 3-20 元杂环任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

R^8 选自-NR^bR^c、-OR^b、C_{1-6} 烷基、R^bR^cN-C_{1-6} 烷基、3-12 元杂环基和 3-12 元杂环基-C_{1-6} 烷基，所述的 C_{1-6} 烷基、R^bR^cN-C_{1-6} 烷基、3-12 元杂环基和 3-12 元杂环基-C_{1-6} 烷基任选地被一个或者多个 R^m 取代，所述的 3-12 元杂环基和 3-12 元杂环基-C_{1-6} 烷基包括单环、螺环或桥环；

R^a 不存在或者选自氢原子、卤素原子、氰基、羟基、$-NR^bR^c$、$-C(=O)R^d$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{1-6}烷基-R’、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-SR’、$-SOR^d$、$-SO_2R^d$、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基和 3-12 元杂环基，所述 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{1-6}烷基-R’、C_{1-6}烷氧基-R’、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基和 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个 R^m取代；

R^b、R^c和 R^d各自不存在或者各自独立地选自氢原子、羟基、巯基、C_{1-6}烷基、卤素原子、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-R’、R’-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-C(=O)-R’、3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基，所述的 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-R’、R’-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-C(=O)-R’、3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个 R^m取代；

或者 R^b和 R^c与其连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个 R^m取代的 3-12 元单环、螺环、桥环或稠环；

R^e和 R^f各自独立地选自氢原子、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基，其中所述的 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基任选地被一个或者多个 C_{1-6}烷基或者卤素原子取代；

R^g为 C_{1-6}烷基或 6-20 元芳基，其中所述的 C_{1-6}烷基和 6-20 元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子或 OR^e；

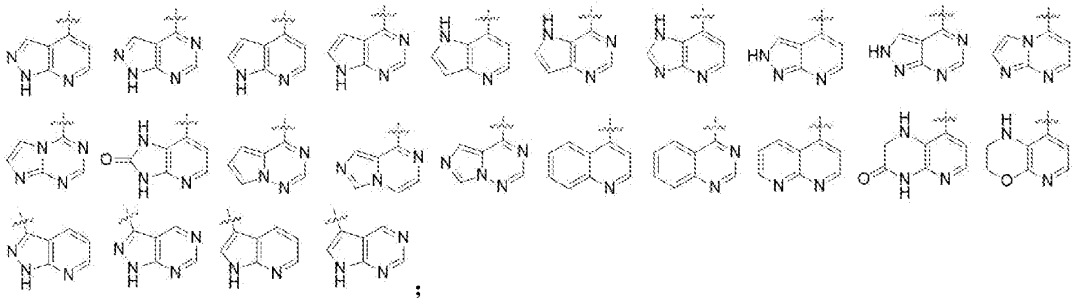
R’选自 C_{1-6}烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基和 5-10 元杂芳基，所述的 C_{1-6}烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m取代；所述的 3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 5-10 元杂芳基包括单环或稠环；

R^m选自氘原子、卤素原子、氰基、硝基、羟基、巯基、氨基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基酯基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷基羰基氨基、C_{1-6}烷基磺酰氨基、卤代 C_{1-6}烷基、卤代 C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-8 元环烷基、3-8 元杂环基、6-10 元芳基、3-8 元杂芳基、$-(CR^aR^d)_tNR^bR^c$和氧代。

t 为 0、1、2、3、4、5 或 6。

在又一些具体实施方案中，

A 选自被 R^1 取代的以下基团，所述以下基团任选地被一个或者多个 R^2 取代；



；

L 选自 O、C=O 和 NH；

Z 选自任选地被一个或者多个 R^3 取代的苯环、吡啶和萘环；

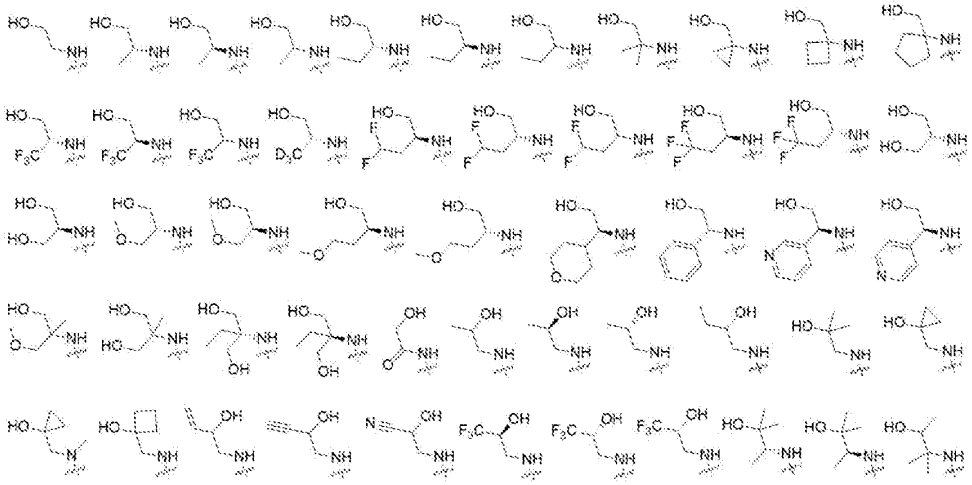
X 选自 NR^4；

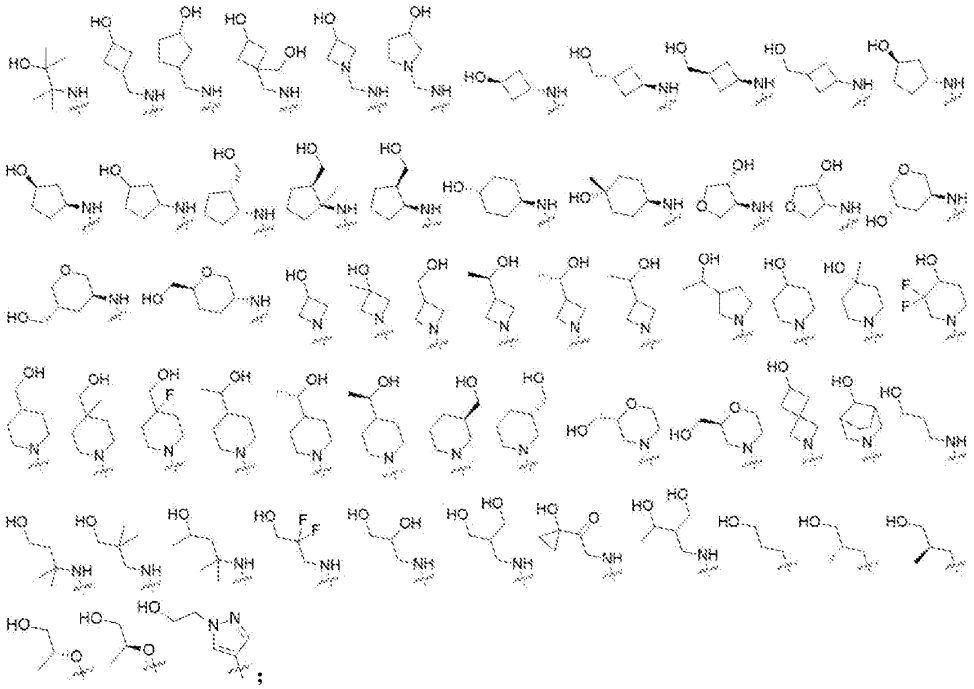
Y 选自 C(=O)；

E_1、E_2、E_3 各自独立地选自 CR^aR^b 和 N；

G 选自 6-20 元芳基、吡啶和吡唑，其中所述的 6-20 元芳基、吡啶和吡唑任选被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、硝基、氧代、CN、甲氧基、乙氧基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、CF_3、甲氧基甲基、三氟甲氧基甲基、环丙基、环丙基甲基；

R^1 选自以下基团：





R^2和R^3各自独立地选自氢原子、羟基、巯基、卤素原子、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羟基-C_{1-6}烷基、氨基-C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷氧基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基，所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羟基-C_{1-6}烷基、氨基-C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷氧基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个R^m取代；

R^4独立地选自氢原子、甲基、乙基、三氟甲基和环丙基；

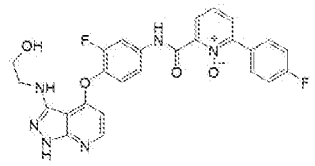
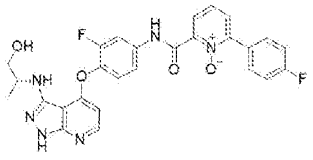
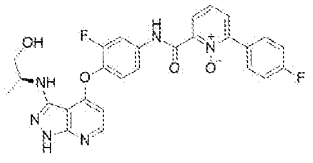
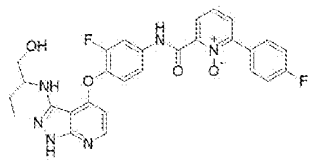
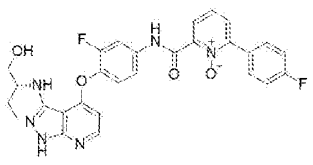
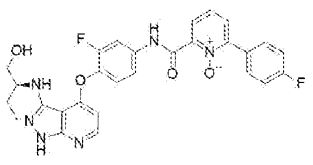
R^a不存在或者各自独立地选自氢原子、卤素原子、氰基、羟基、氨基、巯基、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基砜基、C_{1-6}烷基亚砜基、卤代C_{1-6}烷基砜基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、3-12元环烷基和3-12元杂环基，所述C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基砜基、C_{1-6}烷基亚砜基、卤代C_{1-6}烷基砜基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、3-12元环烷基和3-12元杂环基任选地被一个或多个R^m取代；

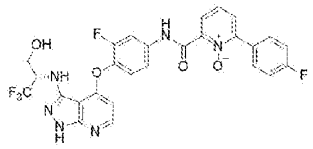
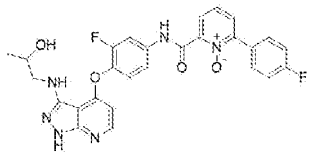
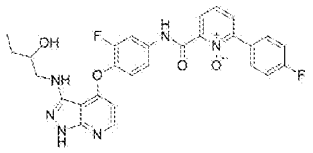
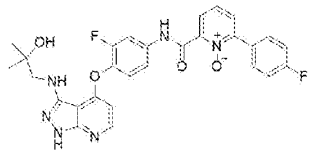
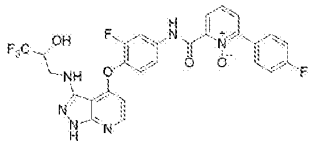
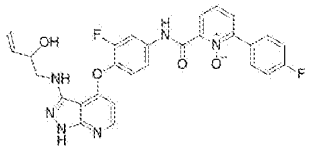
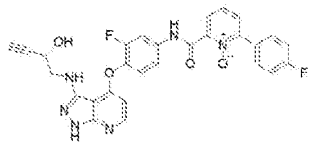
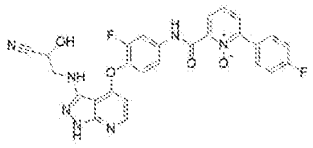
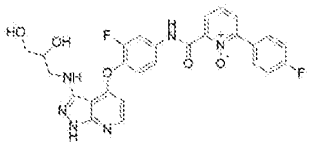
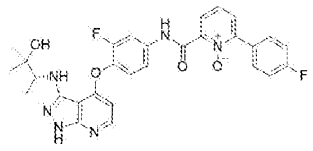
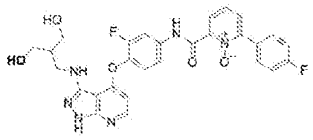
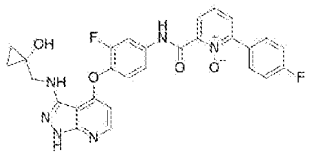
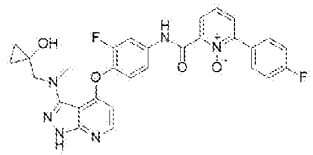
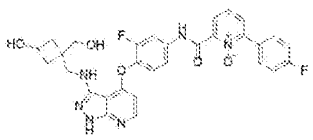
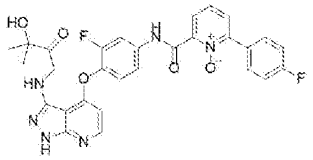
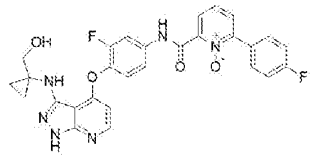
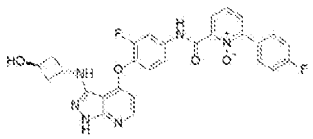
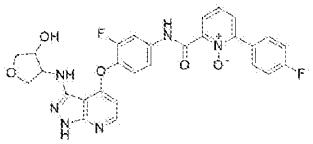
R^b 不存在或者选自氢原子、C_{1-6} 烷基、卤素原子、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-3-12 元环烷基、C_{1-6} 烷基-3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6} 烷基、3-12 元杂环基-C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-3-12 元环烷基、C_{1-6} 烷基-3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6} 烷基、3-12 元杂环基-C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个 R^m 取代；

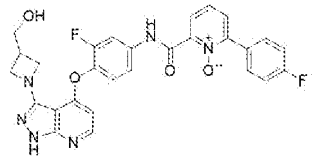
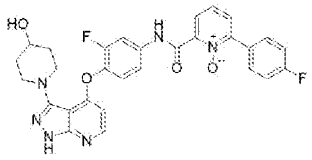
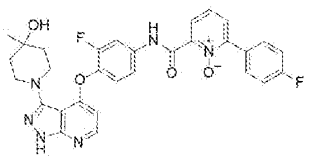
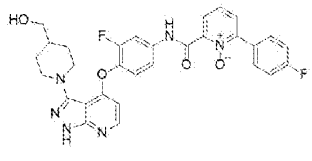
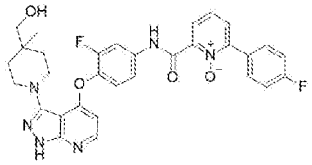
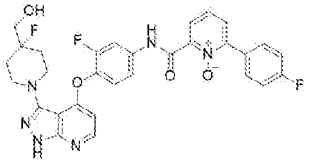
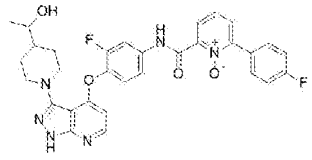
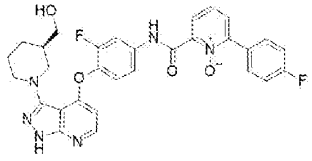
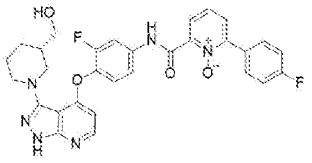
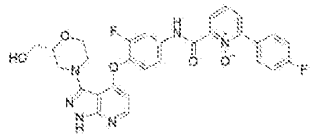
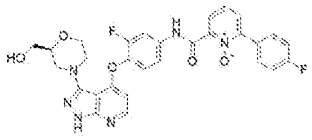
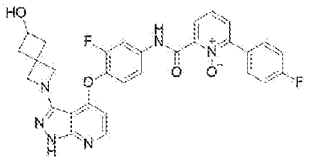
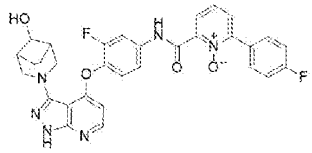
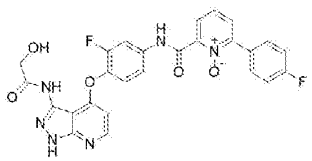
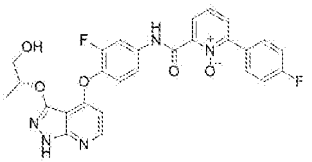
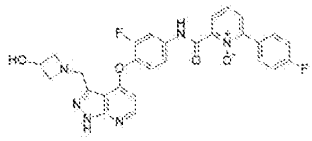
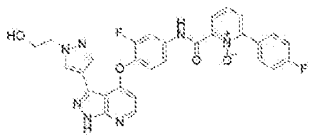
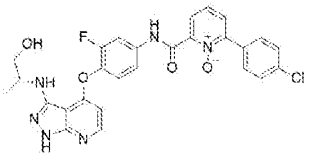
或者 R^a 和 R^b 与其连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的 3-12 元单环、螺环、桥环或稠环；

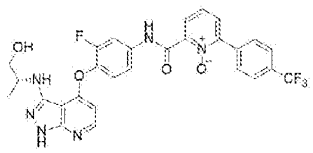
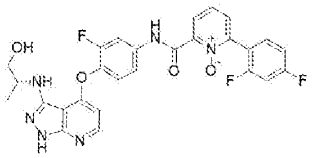
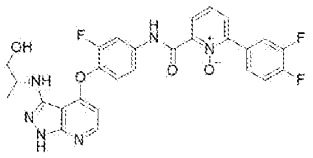
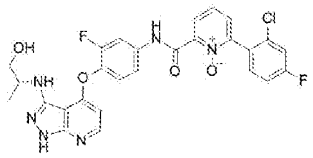
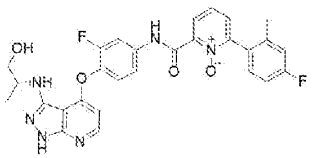
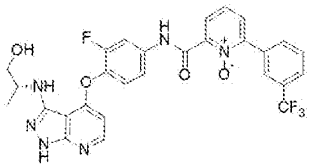
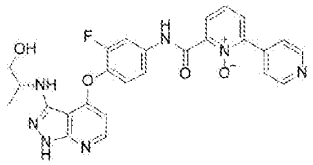
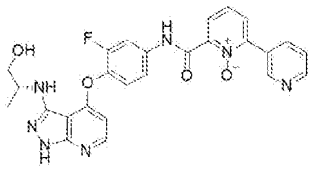
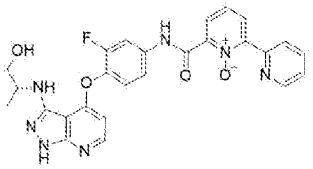
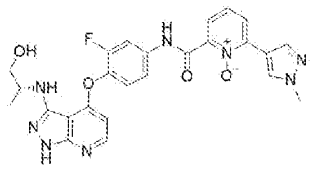
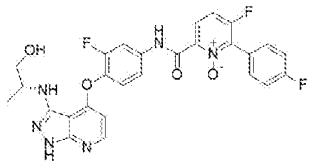
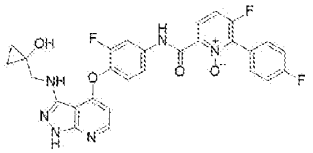
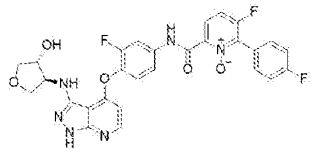
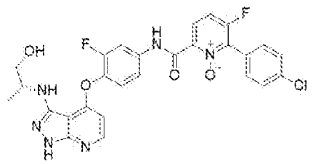
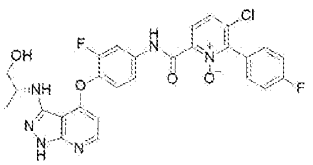
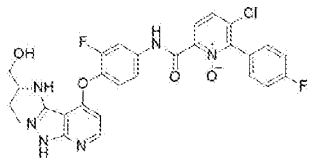
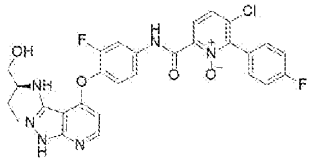
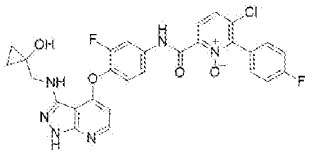
R^m 各自独立地选自氘原子、卤素原子、氰基、硝基、羟基、巯基、氨基、羧基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基-C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷氧基-C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基氨基、$(C_{1-4}$ 烷基$)_2$ 氨基、C_{1-4} 烷基酯基、C_{1-4} 烷基氨基羰基、$(C_{1-4}$ 烷基$)_2$ 氨基羰基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷基羰基氧基、C_{1-4} 烷基羰基氨基、C_{1-4} 烷基磺酰氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基磺酰基、C_{1-4} 烷基硫基、乙烯基、乙炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、苯基、环氧乙烷基、环氧环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环辛基、氮丙啶基、氮杂环丁基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、环氧乙烷基甲基、环氧环丁基甲基、四氢呋喃基甲基、四氢吡喃基甲基、氧杂环辛基甲基、氮丙啶基甲基、氮杂环丁基甲基、四氢吡咯基甲基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和氧代。

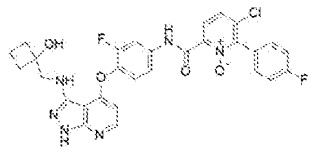
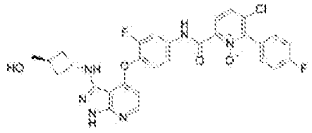
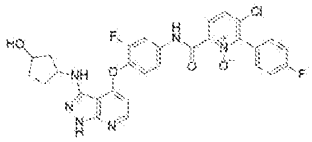
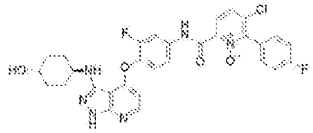
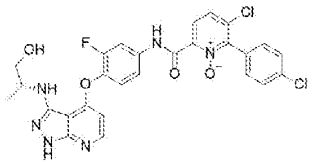
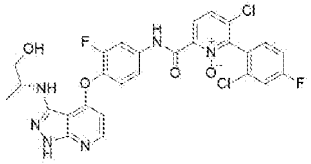
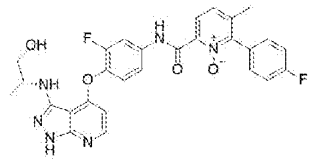
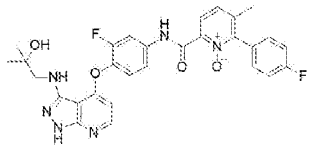
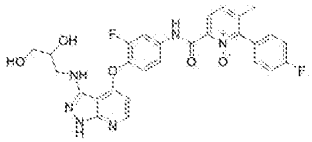
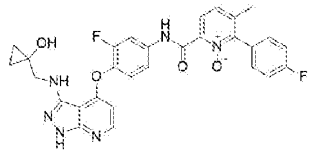
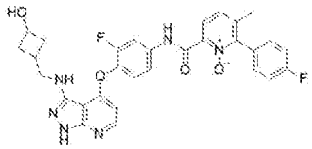
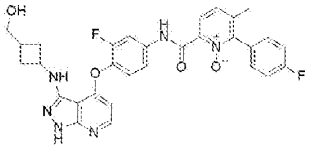
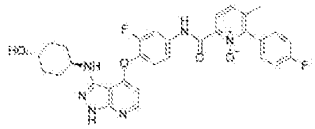
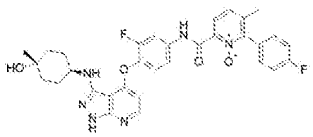
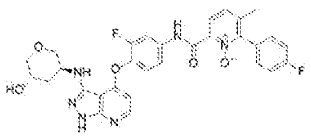
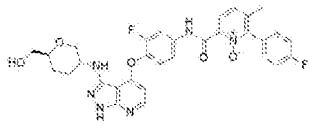
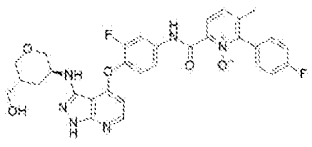
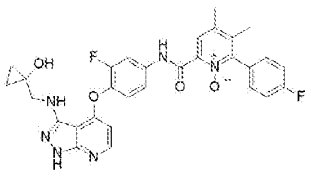
在一个具体的实施方案中，式 I 所示的化合物选自下列的化合物：

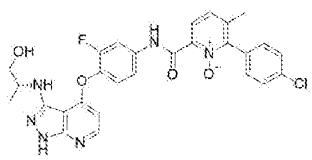
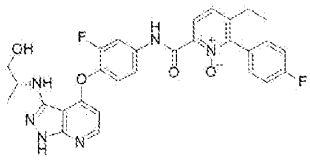
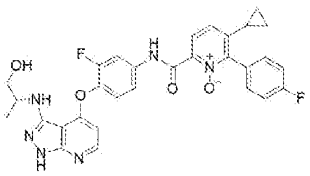
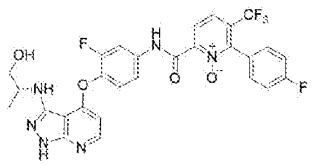
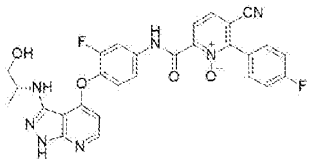
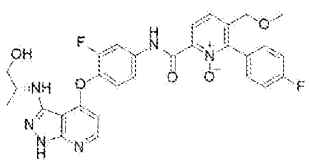
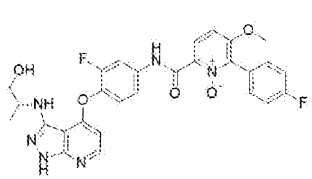
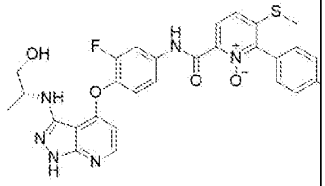
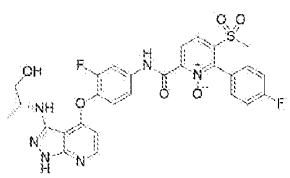
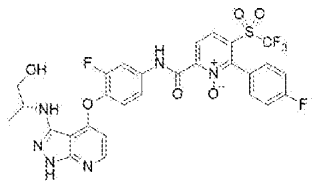
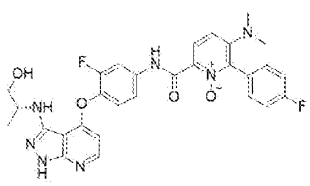
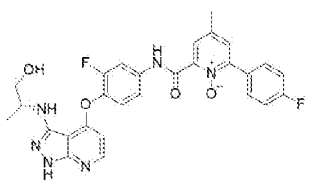
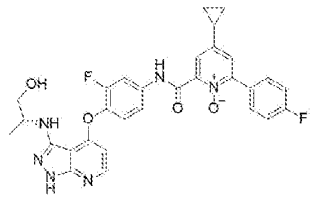
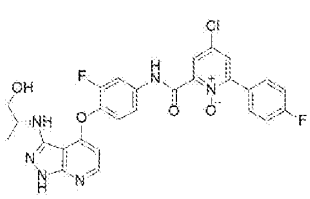
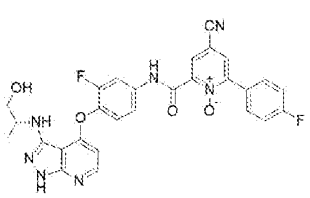
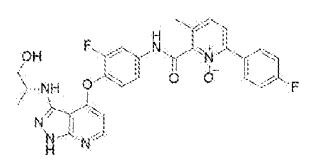
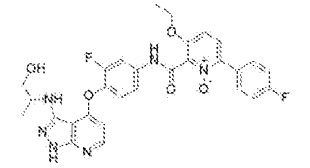
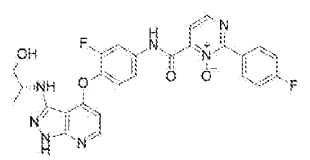
 1	 2	 3
 4	 5	 6

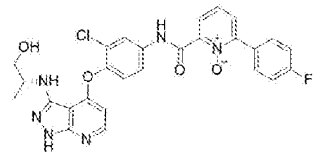
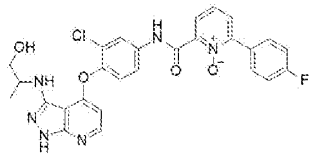
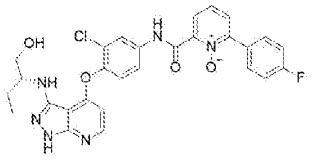
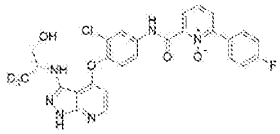
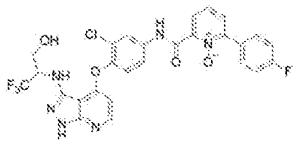
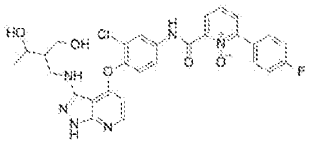
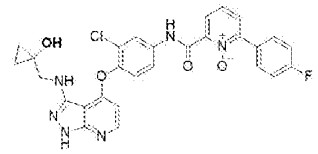
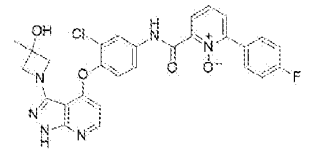
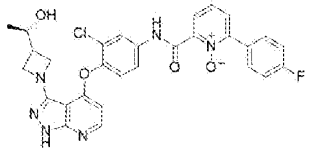
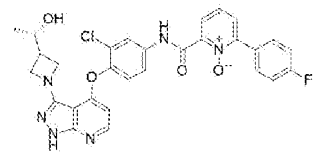
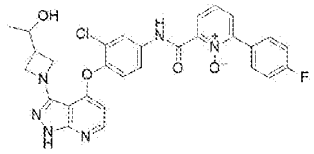
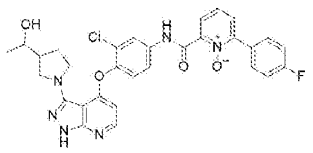
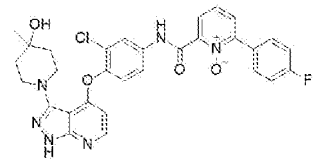
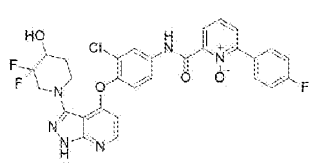
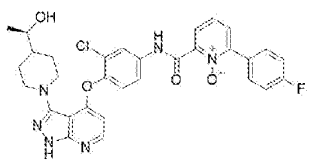
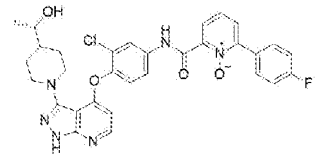
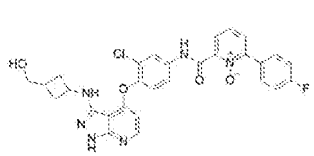
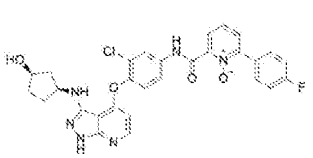
 7	 8	 9
 10	 11	 12
 13	 14	 15
 16	 17	 18
 19	 20	 21
 22	 23	 24

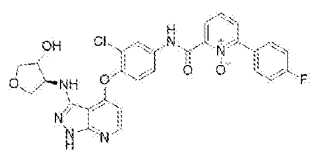
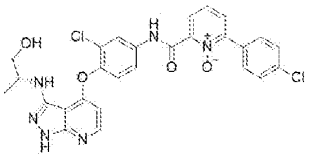
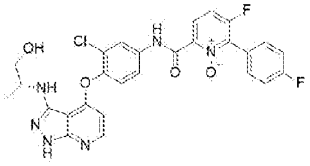
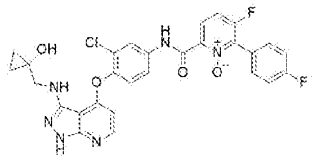
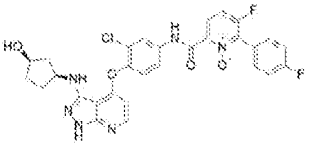
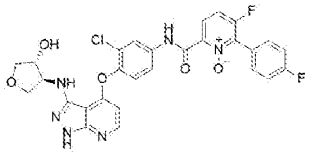
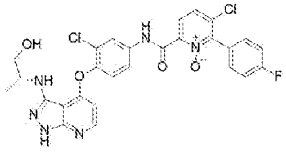
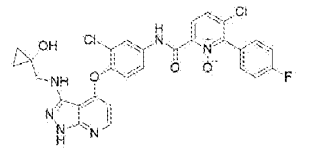
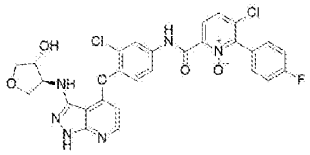
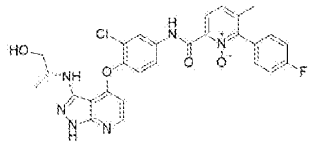
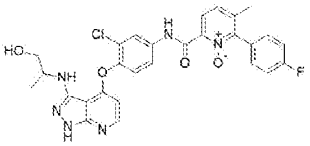
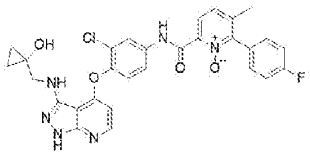
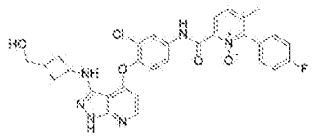
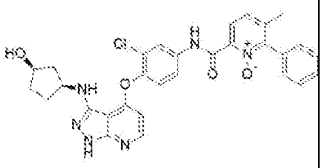
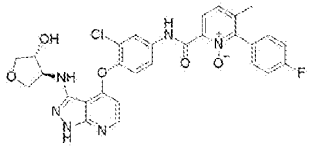
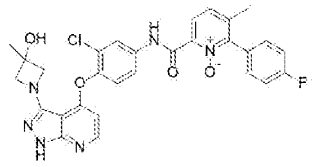
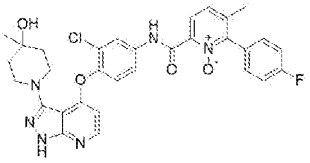
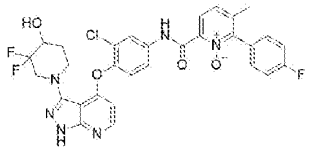
 25	 26	 27
 28	 29	 30
 31	 32	 33
 34	 35	 36
 37	 38	 39
 40	 41	 42

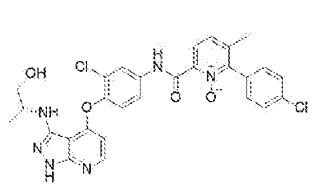
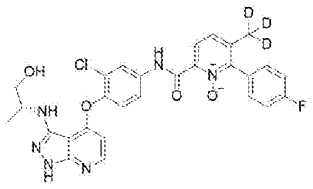
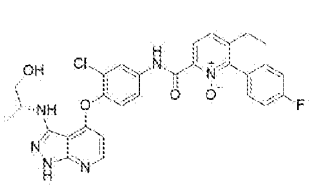
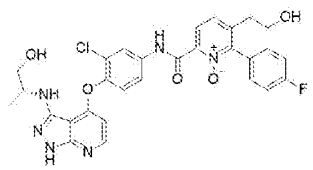
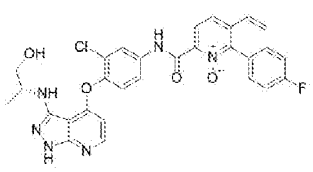
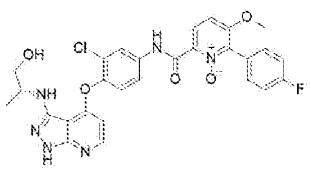
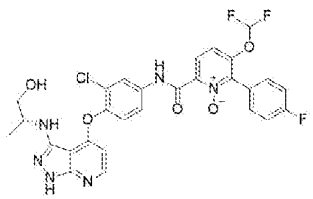
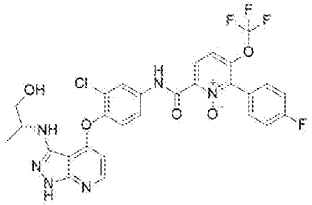
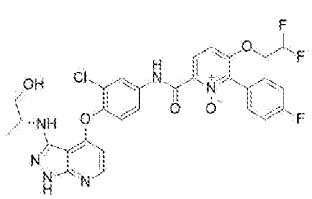
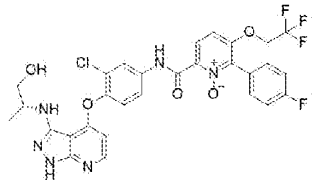
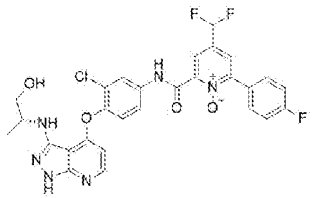
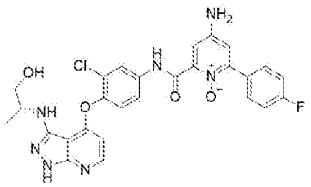
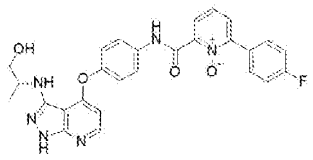
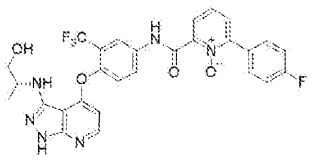
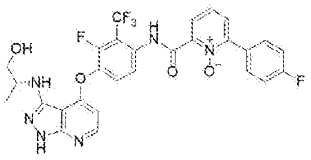
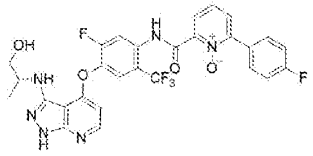
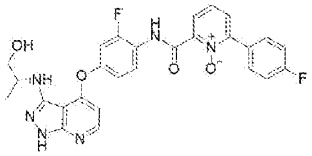
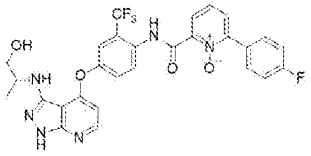
 43	 44	 45
 46	 47	 48
 49	 50	 51
 52	 53	 54
 55	 56	 57
 58	 59	 60

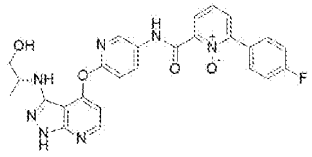
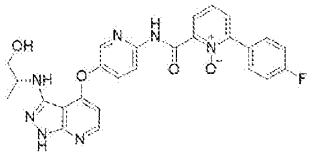
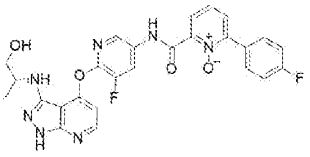
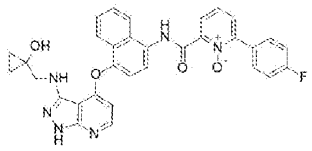
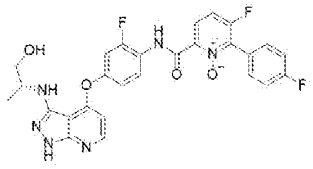
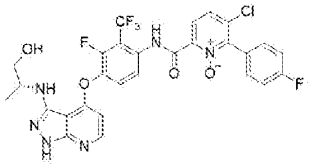
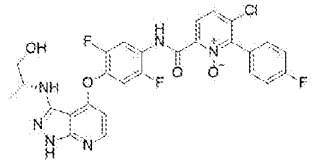
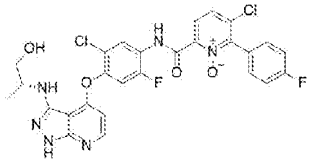
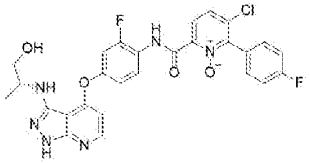
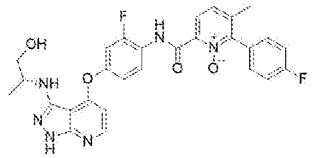
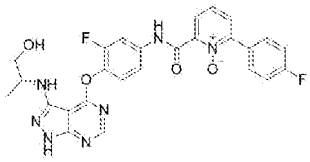
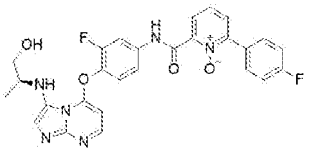
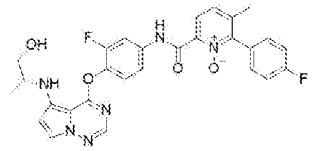
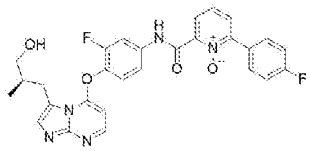
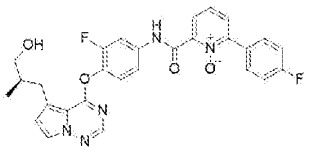
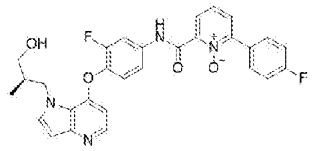
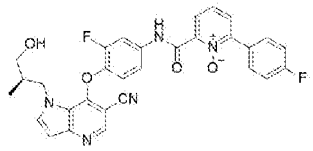
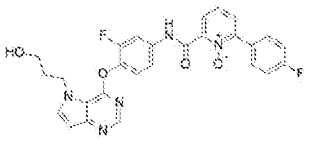
 61	 62	 63
 64	 65	 66
 67	 68	 69
 70	 71	 72
 73	 74	 75
 76	 77	 78

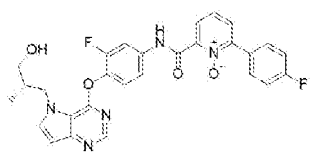
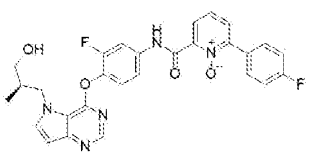
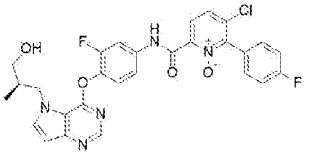
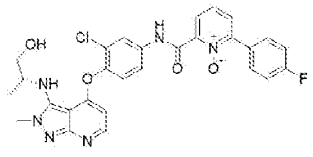
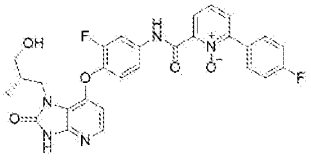
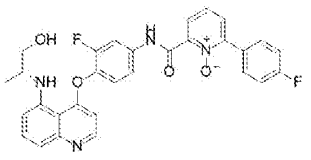
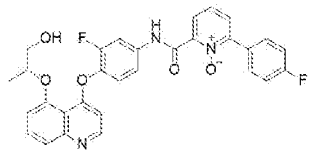
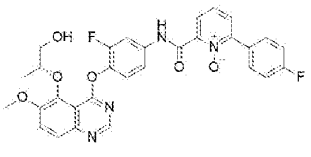
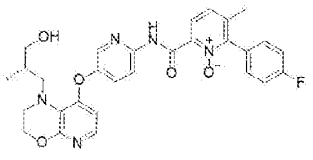
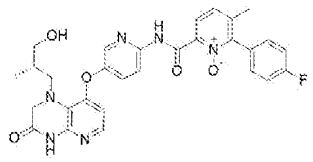
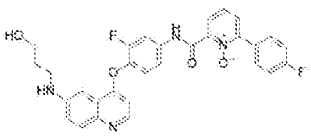
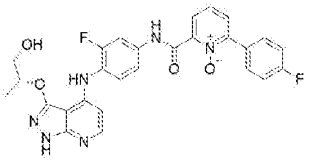
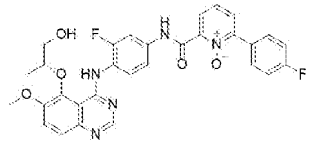
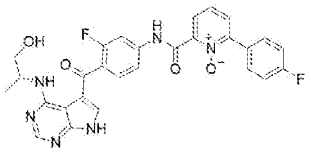
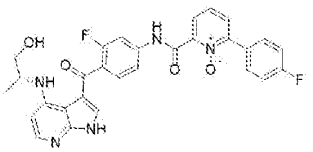
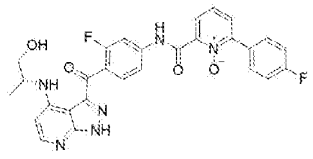
 79	 80	 81
 82	 83	 84
 85	 86	 87
 88	 89	 90
 91	 92	 93
 94	 95	 96

 97	 98	 99
 100	 101	 102
 103	 104	 105
 106	 107	 108
 109	 110	 111
 112	 113	 114

 115	 116	 117
 118	 119	 120
 121	 122	 123
 124	 125	 126
 127	 128	 129
 130	 131	 132

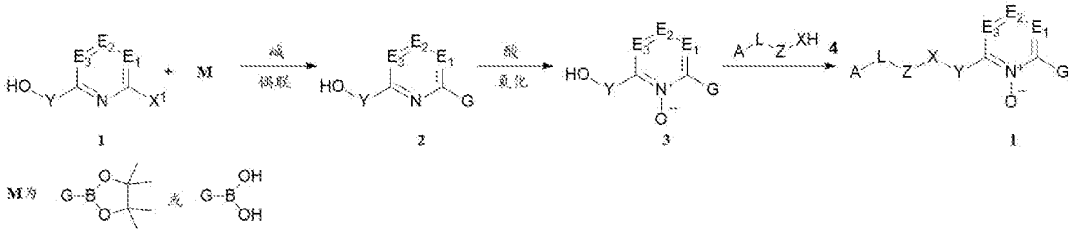
 133	 134	 135
 136	 137	 138
 139	 140	 141
 142	 143	 144
 145	 146	 147
 148	 149	 150

 151	 152	 153
 154	 155	 156
 157	 158	 159
 160	 161	 162
 163	 164	 165
 166	 167	 168

 169	 170	 171
 172	 173	 174
 175	 176	 177
 178	 179	 180
 181	 182	 183
 184		

在某些实施方式中，本申请提供了一种制备式I化合物的方法，该方法包括使化合物 1 与化合物 M 在碱性条件下反应，形成化合物 2，然后再使化合物 2

在酸性条件下氧化形成化合物 3，化合物 3 与化合物 4 反应形成式 I 所示化合物的步骤；



其中 X^1 为卤素原子，A、L、Z、X、Y、E_1、E_2、E_3 和 G 如前文所定义，

优选地，所述碱选自氟化铯，碳酸铯；

优选地，所述酸选自三氟乙酸。

在某些实施方式中，本申请提供了包含上述化合物以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物；优选地，所述药物组合物为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、散剂、栓剂、注射剂、溶液剂、混悬剂、膏剂、贴剂、洗剂、滴剂、擦剂、喷雾剂。

在某些实施方式中，本申请提供了上述化合物或者药物组合物在制备用于治疗与蛋白激酶相关的疾病的药物中的应用。

在某些实施方式中，所述与蛋白激酶相关的疾病选自与 c-Met，VEGFR-2，AXL，TAM，NTRK 或 RET 相关的疾病。

在某些实施方式中，所述与蛋白激酶相关的疾病为肿瘤。在某些实施方式中，所述与蛋白激酶相关的疾病包括头颈部癌、鼻咽癌、黑色素瘤、膀胱癌、食道癌、间变性大细胞淋巴瘤、肾癌、乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、鳞状细胞癌、胆管癌、子宫内膜癌、多发性骨髓瘤或者间皮瘤；动脉粥样硬化和肺纤维化。

在某些实施方式中，本申请提供了上述化合物和/或药物组合物在制备抗肿瘤药物中的应用。

在某些实施方式中，所述肿瘤包括头颈部癌、鼻咽癌、黑色素瘤、膀胱癌、食道癌、间变性大细胞淋巴瘤、肾癌、乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、鳞状细胞癌、胆管癌、子宫内膜

癌、多发性骨髓瘤和间皮瘤。

在某些实施方式中，本申请提供了治疗主体中与蛋白激酶相关的疾病的方法，包括向所述主体给予有效量的上述化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、氘代物、前药分子、水合物或者溶剂化物或上述药物组合物，所述的主体优选哺乳动物，所述哺乳动物优选为人。

在某些实施方式中，给药方式包括口腔、粘膜、舌下、眼部、局部、肠道外、直肠、脑池、阴道、腹膜、膀胱、鼻部给药。

在某些实施方式中，所述与蛋白激酶相关的疾病选自与 c-Met，VEGFR-2，AXL，TAM，NTRK 或 RET 相关的疾病。

在某些实施方式中，所述与蛋白激酶相关的疾病为肿瘤。

在某些实施方式中，所述与蛋白激酶相关的疾病包括头颈部癌、鼻咽癌、黑色素瘤、膀胱癌、食道癌、间变性大细胞淋巴瘤、肾癌、乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、鳞状细胞癌、胆管癌、子宫内膜癌、多发性骨髓瘤或者间皮瘤；动脉粥样硬化和肺纤维化。

在某些实施方式中，本申请提供了治疗主体中肿瘤的方法，包括向所述主体给予有效量的上述化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、氘代物、前药分子、水合物或者溶剂化物或上述药物组合物，所述的主体优选哺乳动物，所述哺乳动物优选为人。

在某些实施方式中，给药方式包括口腔、粘膜、舌下、眼部、局部、肠道外、直肠、脑池、阴道、腹膜、膀胱、鼻部给药。

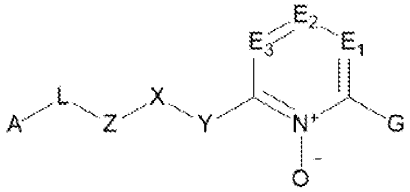
在某些实施方式中，所述肿瘤包括：头颈部癌、鼻咽癌、黑色素瘤、膀胱癌、食道癌、间变性大细胞淋巴瘤、肾癌、乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、鳞状细胞癌、胆管癌、子宫内膜癌、多发性骨髓瘤和间皮瘤。

本发明的其它特点和优势可见下面的详细叙述。以下实施例和具体实施方式旨在清楚说明本发明的技术方案及其技术效果和优势，并非限制本发明的范围。

作为 c-Met 激酶抑制剂的杂芳环氮氧化合物的结构

本发明涉及式 I 所示的化合物或者其药学上可接受的盐，立体异构体，互变

异构体，氘代物，前药分子，水合物或溶剂化物



I

其中，在式I中，

A选自被R^1取代的5-14元杂芳基、被R^1取代的3-14元杂环基、被R^1取代的6-14元芳基和被R^1取代的3-12元环烷基，所述的被R^1取代的5-14元杂芳基、被R^1取代的3-14元杂环基、被R^1取代的6-14元芳基和被R^1取代的3-12元环烷基任选地被一个或者多个R^2取代，所述的被R^1取代的5-14元杂芳基和被R^1取代的6-14元芳基包括单环或稠环，所述的被R^1取代的3-14元杂环基和被R^1取代的3-12元环烷基包括单环、螺环或桥环；

L选自O、S、CR^aR^b、NR^b、C(=O)、SO_2和SO；

Z选自6-14元芳基、5-14元杂芳基、3-12元环烷基和3-14元杂环基，所述的6-14元芳基、5-14元杂芳基、3-12元环烷基和3-14元杂环基任选地被一个或者多个R^3取代；

X不存在或者选自NR^4、O、S、CR^4R^5和C(=O)；

Y不存在或者选自$(CR^aR^b)_{n1}$-C(=O)、C(=S)、$C(=NR^4)$、SO_2、SO、NR^4、O、S和CR^4R^5；

E_1、E_2和E_3各自不存在或各自独立地选自CR^aR^b、N、C(=O)、C(=S)和$C(=NR^4)$；

G选自$(CR^aR^b)_{n1}$-6-20元芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-5-20元杂芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-12元环烷基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-20元杂环基、$(CR^aR^b)_{n1}$-O-$(CR^aR^b)_{m1}$-芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-OR^6、$(CR^aR^b)_{n1}$-NR^6R^7、$(CR^aR^b)_{n1}$-$NR^6C(=O)R^7$、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基，其中所述的$(CR^aR^b)_{n1}$-6-20元芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-5-20元杂芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-12元环烷基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-20元杂环基、$(CR^aR^b)_{n1}$-O-$(CR^aR^b)_{m1}$-芳基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基任选地被一个或多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、硝基、氧代(=O)、SO_2R^f、CN、OR^e、SR^e、NR^eR^f、-$NR^eC(=O)R^f$、$(CR^aR^b)_{n1}$-$C(=O)R^e$、-$C(=O)NR^eR^f$、-$C(=O)OR^e$、C_{1-12}烷基、卤代C_{1-12}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-12}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基-C_{1-12}烷基、R^aR^bN-C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、卤代C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔

基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基或 5-20 元杂芳基；

R^1 选自被一个或多个羟基取代的 R^8；

R^2、R^3 和 R^8 各自独立地选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、$-SO-R^a$、$-NR^bR^c$、$-OR^b$、$-SR^b$、R^aSO-C_{1-6} 烷基、$R^bR^cN-C_{1-6}$ 烷基、$R^bR^cNC(=Y^1)-C_{1-6}$ 烷基、R^aSO-C_{1-6} 烷氧基、$R^bR^cN-C_{1-6}$ 烷氧基、$R^bR^cNC(=Y^1)-C_{1-6}$ 烷氧基、$-C(=Y^1)R^a$、$-C(=Y^1)OR^b$、$-C(=Y^1)NR^bR^c$、$-C(=Y^1)NR^c(CR^aR^b)_{n1}NR^bR^c$、$-OC(=Y^1)R^a$、$-OC(=Y^1)NR^bR^c$、$-OC(=Y^1)OR^b$、$-NR^bC(=Y^1)NR^bR^c$、$-NR^bC(=Y^1)OR^c$、$-NR^bC(=Y^1)R^a$、$-OR^bC(=Y^1)OR^c$、$-SO_2-NR^bR^c$、$-SO_2R^a$、$-NR^bSO_2R^a$、$C_{1-6}$ 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 烷基-R^a、C_{1-6} 烷氧基-R^b、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基-C_{1-6} 烷基、3-12 元环烯基-C_{1-6} 烷基、3-12 元杂环基-C_{1-6} 烷基、6-14 元芳基-C_{1-6} 烷基和 5-10 元杂芳基-C_{1-6} 烷基，所述的 R^aSO-C_{1-6} 烷基、$R^bR^cN-C_{1-6}$ 烷基、$R^bR^cNC(=Y^1)-C_{1-6}$ 烷基、R^aSO-C_{1-6} 烷氧基、$R^bR^cN-C_{1-6}$ 烷氧基、$R^bR^cNC(=Y^1)-C_{1-6}$ 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 烷基-R^a、C_{1-6} 烷氧基-R^b、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基-C_{1-6} 烷基、3-12 元环烯基-C_{1-6} 烷基、3-12 元杂环基-C_{1-6} 烷基、6-14 元芳基-C_{1-6} 烷基和 5-10 元杂芳基-C_{1-6} 烷基任选地被一个或者多个 R^m 取代，所述的 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6} 烷基、3-12 元环烯基-C_{1-6} 烷基和 3-12 元杂环基-C_{1-6} 烷基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、6-14 元芳基-C_{1-6} 烷基和 5-10 元杂芳基-C_{1-6} 烷基包括单环或稠环；

或者 R^1 和 R^2 与所连接的原子一起形成 5-14 元环状基团，且该基团被一个或多个 R^1 取代；

或者 R^2 和 R^8 可以与所连接的原子一起形成 5-14 元环状基团，且该基团被一个或多个 R^1 取代；

R^4、R^5、R^6 和 R^7 各自独立地选自氢原子、卤素原子、OR^e、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基，其中所述的 3-12 元环烷基和 3-20 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基包括单环或稠环；所述的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基任选被一个或者多

个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、SO_2R^g、CN、OR^e、NR^eR^f、$C(=O)NR^eR^f$、$CR^eC(=O)R^f$、C_{1-12}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-12元环烷基、3-20元杂环基、6-20元芳基或5-20元杂芳基；

或者R^4和R^5与其连接的碳原子一起形成任选地被一个或多个R^m取代的3-12元单环、螺环或桥环；

或者R^6和R^7与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个R^m取代的饱和的、部分不饱和的或者完全不饱和的3-20元杂环，其任选含有一个或者多个选自N，O或者S杂原子；

R^a不存在或者选自氢原子、卤素原子、氰基、羟基、巯基、羧基、硝基、$-NR^bR^c$、$-C(=O)R^d$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^bR^c$、$-OC(=O)NR^bR^c$、$-NR^bC(=O)R^d$、$-NR^bC(=O)OR^d$、$-SO-NR^bR^c$、$-SO_2-NR^bR^c$、$-SOR^d$、$-SO_2R^d$、$-NR^bSO_2R^d$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R’、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-SR’、-C(=O)-R’、$-NR^bC(=O)$-R’、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基，所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R’、C_{1-6}烷氧基-R’、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或者多个R^m取代，所述的3-12元环烷基、3-12元环烯基和3-12元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的6-14元芳基和5-10元杂芳基包括单环或稠环；

R^b、R^c和R^d各自不存在或者各自独立地选自氢原子、羟基、巯基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-R’、R’-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-C(=O)-R’、$-SO_2$-R’、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基，所述的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-R’、R’-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-R’、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或者多个R^m取代，所述的3-12元环烷基、3-12元环烯基和3-12元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的6-14元芳基和5-10元杂芳基包括单环或稠环；

或者R^a和R^b与其连接的碳原子一起形成任选地被一个或多个R^m取代的3-12元单环、螺环或桥环；

或者R^a或R^b与其连接的碳原子或邻位氮原子一起形成任选地被一个或多个R^m取代的5-14元杂芳基、6-14元芳基、3-14元杂环基或3-12元环烷基；

或者 R^b 和 R^c 与其连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的 3-12 元单环、螺环、桥环或稠环；

R^e 和 R^f 各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基任选地被一个或者多个 C_{1-6} 烷基或者卤素原子取代；

R^g 选自 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、氨基、C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基和 6-20 元芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基和 6-20 元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、OR^e 或 $-C(=O)NR^eR^f$；

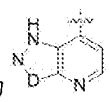
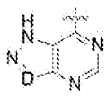
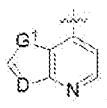
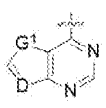
R'选自氢原子、C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-14 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-14 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m 取代；所述的 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基和 3-12 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-14 元芳基和 5-14 元杂芳基包括单环或稠环；

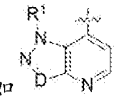
R^m 选自氘原子、卤素原子、氰基、硝基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-C(=Y^1)R^a$、$-C(=Y^1)OR^a$、$-C(=Y^1)NR^bR^c$、$-(CR^aR^b)_{n1}$、$-NR^bR^c$、$-NR^bC(=Y^1)R^c$、$-NR^bC(=Y^1)OR^c$、$-NR^dC(=Y^1)NR^bR^c$、$-NR^bSO_2R^a$、$-OC(=Y^1)R^a$、$-OC(=Y^1)OR^b$、$-OC(=Y^1)NR^aR^b$、$-OSO_2(OR^b)$、$-OP(=Y^1)(OR^b)(OR^c)$、$-OP(OR^b)(OR^c)$、$-SOR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^bR^c$、$-SO(OR^b)$、$-SO_2(OR^b)$、$-SC(=Y^1)R^a$、$-SC(=Y^1)OR^b$、$-SC(=Y^1)NR^bR^c$、C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷氧基-C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷基-C_{1-12} 烷氧基、C_{1-12} 烷氧基-C_{1-12} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-12 元环烷基、5-14 元杂环基、6-20 元芳基、5-20 元杂芳基、$(CR^aR^d)_tNR^bR^c$、叠氮基和氧代，所述的 3-12 元环烷基和 5-14 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基包括单环或稠环；

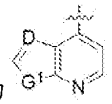
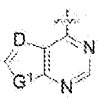
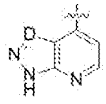
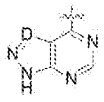
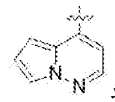
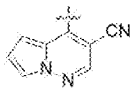
Y^1 为 O 或 S；

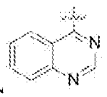
t、m1 和 n1 各自独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6；

条件是：

当 A 为被 R^1 取代的 、、或，-X-Y 为

-NR'-C(=O)-时， R^1 不为羟基烷基，但是，R^1 取代 NH 除外，如 ，R^1 可为羟基 C_{1-6} 烷基，其中 D 选自 N 或 CH，G^1 选自 NH、O 或 S；

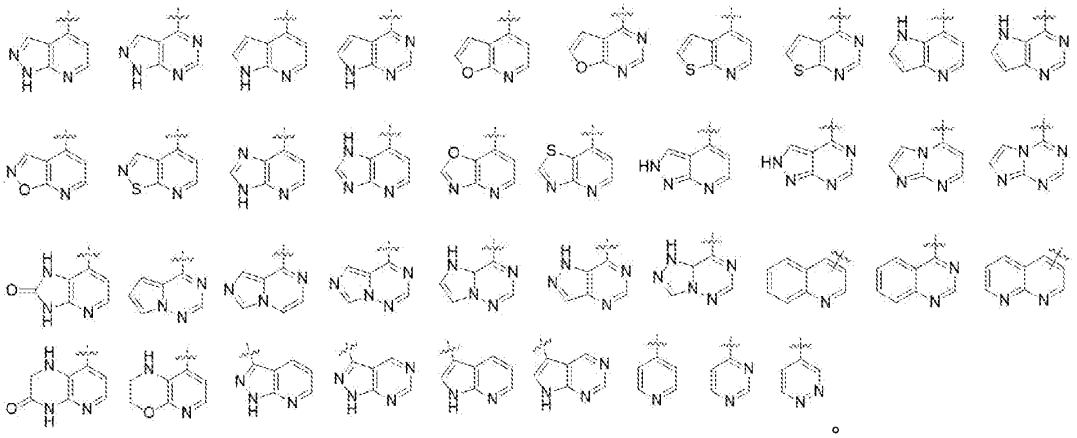
当 A 为被 R^1 取代的 、、、、或 ，-X-Y 为-NR'-C(=O)-时，R^1 不为羟基 C_{1-6} 烷基，其中，D 选自 N 或 CH，G^1 选自 NH、O 或 S；

当 A 为被 R^1 取代的 或 ，Z 为苯环，-X-Y 为-NH-C(=O)-时，R^1 不为羟基烷基；

E_3 不为 C=O、C=S 或者 C=NR^a；当 E_3 为 CH 时，E_1 不为 C=O 且 E_2 不为 NR^b；当 E_3 不存在时，E_2 不为 C=O、C=S 或者 C=NR^a；

在某些实施方式中，A 选自被 R^1 取代的 5-14 元杂芳基，所述的被 R^1 取代的 5-14 元杂芳基包括单环或稠环，任选地被一个或者多个 R^2 取代；

优选地，在式 I 中，A 选自被 R^1 取代的以下基团，所述以下基团任选地被一个或者多个 R^2 取代；


。

在某些实施方式中，L 选自 O、S、CR^aR^b、NR^b 和 C(=O)；

优选地，在式 I 中，L 选自 O、S、C(=O)和 NH。

在某些实施方式中，Z 选自任选地被一个或者多个 R^3 取代的 6-14 元芳基和

5-10 元杂芳基；

优选地，在式 I 中，Z 选自任选地被一个或者多个 R^3 取代的以下基团：

。

在某些实施方式中，X 选自 NR^4、O、S 或者不存在；

优选地，在式 I 中，X 选自 NR^4、O 和 S。

在某些实施方式中，Y 选自 C(=O)、C(=S)、$C(=NR^4)$或者不存在；

优选地，在式 I 中，Y 选自 C(=O)和 C(=S)。

在某些实施方式中，E_1、E_2、E_3 各自独立地选自 CR^aR^b、N、C(=O)和 C(=S)；

优选地，在式 I 中，E_1、E_2、E_3 各自独立地选自 CR^aR^b 和 N。

在某些实施方式中，G 选自$(CR^aR^b)_{n1}$-6-20 元芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-5-20 元杂芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-12 元环烷基和$(CR^aR^b)_{n1}$-3-20 元杂环基，所述的$(CR^aR^b)_{n1}$-6-20 元芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-5-20 元杂芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-12 元环烷基和$(CR^aR^b)_{n1}$-3-20 元杂环基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、硝基、氧代、CN、OR^e、SR^e、NR^eR^f、C_{1-12}烷基、卤代 C_{1-12}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-12}烷基、卤代 C_{1-6}烷氧基-C_{1-12}烷基、R^aR^bN-C_{1-6}烷基、R^aR^bN-C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、卤代 C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-12 元环烷基、3-12 元环烷基-C_{1-6}烷基或 3-20 元杂环基；

优选地，在式 I 中，G 选自 6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基，其中所述的 6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、硝基、氧代、CN、OR^e、SR^e、NR^eR^f、C_{1-12}烷基、卤代 C_{1-12}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-12}烷基、卤代 C_{1-6}烷氧基-C_{1-12}烷基、R^aR^bN-C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、卤代 C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-12 元环烷基、3-12 元环烷基-C_{1-6}烷基或 3-20 元杂环基。

在某些实施方式中，R^1 选自被一个或者两个羟基取代的 R^8；

R^8 选自-NR^bR^c、-OR^b、-SR^b、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12 元环烯基-C_{1-6}烷基、3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基、6-14 元芳基-C_{1-6}烷基和 5-10 元杂芳基-C_{1-6}烷基，所述的 R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、

3-12 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-12 元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12 元环烯基-C_{1-6}烷基、3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基、6-14 元芳基-C_{1-6}烷基和 5-10 元杂芳基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个 R^m取代，所述的 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基包括单环或稠环；

优选地，R^8选自-NR^bR^c、-OR^b、C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、3-12 元杂环基和 3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基，所述的 C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、3-12 元杂环基和 3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个 R^m取代，所述 3-12 元杂环基和 3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基包括单环、螺环或桥环。

在某些实施方式中，R^2和 R^3各自独立地选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、-NR^bR^c、-OR^b、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、-$C(=Y^1)R^a$、-$C(=Y^1)NR^bR^c$、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基和 5-10 元杂芳基-C_{1-6}烷基，所述的 R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基和 5-10 元杂芳基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个 R^m取代，所述的 3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6}烷基和 3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基包括单环、螺环或桥环，所述 5-10 元杂芳基-C_{1-6}烷基包括单环或稠环；

优选地，R^2和 R^3各自独立地选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、-NR^bR^c、-OR^b、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6}烷基和 3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基，所述的 R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6}烷基和 3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个 R^m取代，所述的 3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6}烷基和 3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基包括单环、螺环或桥环。

在某些实施方式中，R^4、R^5、R^6和 R^7各自独立地选自氢原子、卤素原子、OR^e、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-20 元环烷基、3-20 元杂环基和 6-20 元芳基，其中所述的 3-20 元环烷基和 3-20 元杂环基包括单环、螺环或桥环；所述

的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、3-20 元环烷基、3-20 元杂环基和 6-20 元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、CN、OR^e、NR^eR^f、C_{1-12} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-12 元环烷基或 3-20 元杂环基；

或者 R^4 和 R^5 与其连接的碳原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的 3-12 元单环、螺环或桥环；

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的饱和的、部分不饱和的或者完全不饱和的 3-20 元杂环，其任选含有一个或者多个选自 N，O 或者 S 杂原子；

优选地，R^4、R^5、R^6 和 R^7 各自独立地选自氢原子、OR^e、C_{1-6} 烷基、单环或者二环的 3-12 元环烷基、3-20 元杂环基和 6-20 元芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、单环或者二环的 3-12 元环烷基、3-20 元杂环基和 6-20 元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、CN、OR^e、NR^eR^f、C_{1-12} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-12 元环烷基或 3-20 元杂环基；

或者 R^4 和 R^5 与其连接的碳原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的 3-12 元单环、螺环或桥环，所述的 3-12 元单环、螺环或桥环任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的饱和的、部分不饱和的或者完全不饱和的 3-20 元杂环，所述的 3-20 元杂环任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

在某些实施方式中，R^a 不存在或者选自氢原子、卤素原子、氰基、羟基、巯基、羧基、硝基、$-NR^bR^c$、$-C(=O)R^d$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 烷基-R’、C_{1-6} 烷氧基-R’、-OR’、-SR’、$-SOR^d$、$-SO_2R^d$、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 烷基-R’、C_{1-6} 烷氧基-R’、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m 取代；

R^b、R^c 和 R^d 各自不存在或者各自独立地选自氢原子、羟基、巯基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-R’、R’-C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基-R’、-OR’、-C(=O)-R’、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基

和 5-10 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-R’、R’-C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基-R’、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m 取代；

或者 R^b 和 R^c 与其连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的 3-12 元单环、螺环、桥环或稠环；

R^e 和 R^f 各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基任选地被一个或者多个 C_{1-6} 烷基或者卤素原子取代；

R^g 为 C_{1-6} 烷基或 6-20 元芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基和 6-20 元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子或 OR^e；

R’选自 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m 取代；所述的 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基和 3-12 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基包括单环或稠环；

优选地，R^a 不存在或者选自氢原子、卤素原子、氰基、羟基、$-NR^bR^c$、$-C(=O)R^d$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{1-6} 烷基-R’、C_{1-6} 烷氧基-R’、-OR’、-SR’、$-SOR^d$、$-SO_2R^d$、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基和 3-12 元杂环基，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{1-6} 烷基-R’、C_{1-6} 烷氧基-R’、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基和 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个 R^m 取代；

R^b、R^c 和 R^d 各自不存在或者各自独立地选自氢原子、羟基、巯基、C_{1-6} 烷基、卤素原子、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-R’、R’-C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基-R’、-OR’、-C(=O)-R’、3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-R’、R’-C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基-R’、-OR’、-C(=O)-R’、3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个 R^m 取代；

或者 R^b 和 R^c 与其连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的 3-12 元单环、螺环、桥环或稠环；

R^e 和 R^f 各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、3-12 元环烷基和 3-20

元杂环基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、3-12 元环烷基和 3-20 元杂环基任选地被一个或者多个 C_{1-6} 烷基或者卤素原子取代；

R^g 为 C_{1-6} 烷基或 6-20 元芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基和 6-20 元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子或 OR^e；

R’选自 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基和 5-10 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m 取代；所述的 3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 5-10 元杂芳基包括单环或稠环。

在某些实施方案中，R^m 独立地选自氘原子、卤素原子、氰基、硝基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-C(=Y^1)R^a$、$-C(=Y^1)OR^a$、$-C(=Y^1)NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^bC(=Y^1)R^c$、$-NR^bSO_2R^a$、$-OC(=Y^1)R^a$、$-SO_2R^a$、C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷氧基-C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷基-C_{1-12} 烷氧基、C_{1-12} 烷氧基-C_{1-12} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基、5-20 元杂芳基、$(CR^aR^d)_tNR^bR^c$ 和氧代；所述的 3-12 元环烷基和 3-20 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基包括单环或稠环；

优选地，R^m 选自氘原子、卤素原子、氰基、硝基、羟基、巯基、氨基、羧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、C_{1-6} 烷基酯基、C_{1-6} 烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基羰基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷基羰基氧基、C_{1-6} 烷基羰基氨基、C_{1-6} 烷基磺酰氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基磺酰基、C_{1-6} 烷基硫基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-8 元环烷基、3-8 元杂环基、6-10 元芳基、3-8 元杂芳基、$-(CR^aR^d)_tNR^bR^c$ 和氧代。

除非另外指出，阐明下列定义以举例说明和定义用于描述本发明的各种术语的含义和范围。

“”表示连接位点。

碳氢基团中碳原子含量的最小值和最大值通过前缀表示，例如，前缀(C_{a-b})烷基表示任何含“a”至“b”个碳原子的烷基。因此，例如，(C_{1-6})烷基是指包含 1 至 6 个碳原子的烷基。所述的烷基是支链的或直链的。

本申请化合物中所述的原子包括其同位素，例如，氢可以是氘或氚。

“烷基”是指直链或带有支链的，单价的，饱和烃基，包括但不限于如甲基、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、新戊基、正己基以及其它类似基团。优选 C_{1-8} 烷基。更优选 C_{1-6} 烷基。更优选 C_{1-4} 烷基。

“环烷基”是指饱和的单环、联环、螺环、并环或桥环烷基，可能与其它基团组合。环烷基包括但不限于如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基。优选 3-8 元环烷基。更优选 3-6 元环烷基。更优选 3-4 元环烷基。

“烯基”指直链、带有支链或环状的含有一个或多个双键的烃基，包括但不限于乙烯基、丙烯基、（E）-2-甲基乙烯基、（Z）-2-甲基乙烯基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、(E)-丁-1-烯基、(Z)-丁-1-烯基。优选 C_{2-6} 烯基。更优选 C_{2-4} 烯基。

“炔基”指直链、带有支链或环状的含有一个或多个三键的烃基，包括但不限于乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基。优选 C_{2-6} 炔基。更优选 C_{2-4} 炔基。

“烷氧基”是指与一氧原子键合的直链或带有支链的，单价的，饱和烷基，包括但不限于如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基以及其它类似基团。优选 C_{1-8} 烷氧基。更优选 C_{1-6} 烷氧基。更优选 C_{1-4} 烷氧基。

“卤素”是指氟，氯，溴或碘，优选氟，氯和溴。

“卤代烷基”是指本文定义的烷基，其中一个或多个氢已经被相同或不同卤素取代。包括但不限于如-CH_2Cl，-CHF2，-CH_2CF_3，-CH_2CCl_3，全氟烷基(例如，-CF_3)等。

“芳基”是指取代或未取代的单环或多环芳香基团，包括但不限于如苯基、萘基。优选 6-10 元单环或双环芳香基团。更优选苯基或萘基。最优选苯基。

“杂环基”是指取代或未取代的 3-10 元非芳香族单环饱和环系，其中包含 1-3 个独立地选自 N，O，或 S 杂原子，其余环原子是碳原子。杂环基部分的实例包括但不限于：氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，高哌嗪基，氧代哌啶基、氧代哌嗪基、氧代高哌嗪基、四氢呋喃基、咪唑啉基，吗啡啉基，噁唑烷基，异噁唑烷基，噻唑烷基，异噻唑烷基，奎宁环基，噻二唑烷基，二氢呋喃基，四氢呋喃基，二氢吡喃基，四氢吡喃基，硫代吗啉基，硫代吗啉基亚砜，硫代吗啉基砜等。优选 4-7 元杂环基。更优选 4-6 元杂环基。

“杂芳基”是指取代或未取代的 5 元或 6 元单杂芳环系，或取代或未取代的 9

元或 10 元稠合或双杂芳环系，其中包含 1-4 个独立选自 N，O，或 S 杂原子，其余环原子是碳原子。杂芳基部分的实例包括但不限于：噻吩基，呋喃基，咪唑基，异噁唑基，噁唑基，吡唑基，吡咯基，噻二唑基，三唑基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吲哚基，吲唑基，喹啉基，异喹啉基，苯并咪唑基或苯并噻唑基。

“桥环”是指任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环基团，可以含有一个或多个双键，但是没有一个环具有完全共轭的 Π 电子体系，环原子可以是全碳原子也可以其中一个或多个环原子选自 N，O，S，SO 或 SO_2。优选为 7-10 环。

“螺环”是指任意两个环共用碳原子的多环基团，可以含有一个或多个双键，但是没有一个环具有完全共轭的 Π 电子体系，环原子可以是全碳原子也可以其中一个或多个环原子选自 N，O，S，SO 或 SO_2。优选为 5-10 环。

根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环基团，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。

一个环状基团可通过多种方式与另一基团键合。如果未明确键合方式，则表示包括所有可能的方式。例如，“吡啶基”包括 2-、3-、或 4-吡啶基，而“噻吩基”包括 2-或 3-噻吩基。

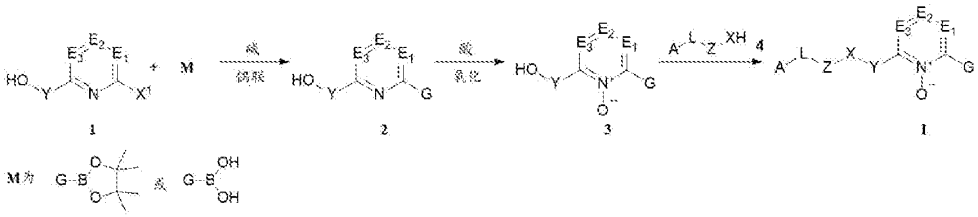
“药学上可接受的盐”指常规的酸加成盐或碱加成盐，其保留式 I 化合物的生物有效性和性质，其由适宜的非毒性有机或无机酸或有机或无机碱形成。酸加成盐的例子包括衍生自无机酸和衍生自有机酸的那些盐，所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸。所述有机酸例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、硬脂酸、抗坏血酸、对甲苯磺酸、水杨酸、甲磺酸、乙磺酸、草酸、琥珀酸、柠檬酸、马来酸、羟基马来酸、乳酸、富马酸、酒石酸、苹果酸、羟乙基磺酸、苯磺酸、三氟乙酸、扁桃酸等。碱加成盐的例子包括衍生自无机酸和衍生自有机酸的那些盐，所述无机碱例如铵盐、钙盐、铁盐、铝盐、钠盐、钾盐、锌盐、镁盐。所述有机碱包括伯胺、仲胺和叔胺的盐，例如三甲胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙二胺、乙醇胺、等。将药用化合物(即药物)化学改性成盐是药剂师公知的技术，用以获得化合物的改善的物理和化学稳定性、吸湿性、流动性和溶解性。

“前药”指可以在体内转化为本发明所涉及的化合物及其药学可接受的盐的结构的前药。

作为 c-Met 激酶抑制剂的杂芳环氮氧化合物的制备方法

本申请还涉及制备式 I 化合物的方法。本发明的化合物可以由任何常规手段制备。实施例中提供了合成这些化合物的合适的方法。在多步骤合成路线中，反应的次序在特定情况下是可以调整的。

在某些实施方式中，本申请提供了一种制备式 I 化合物的方法，该方法包括使化合物 1 与化合物 M 在碱性条件下反应，形成化合物 2，然后再使化合物 2 在酸性条件下氧化形成化合物 3，化合物 3 与化合物 4 反应形成式 I 所示化合物的步骤；



其中，X^1 为卤素，A、L、Z、X、Y、E_1、E_2、E_3 和 G 如前文所定义，

优选地，所述碱选自氟化铯，碳酸铯；

优选地，所述酸选自三氟乙酸。

作为 c-Met 激酶抑制剂的杂芳环氮氧化合物的药物组合物

本发明还提供了包括所述作为 c-Met 激酶抑制剂的杂芳环氮氧化合物的以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

在此提到的术语“药物组合物”是指将本发明中的化合物中的一个或多个或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与其他的化学成分，例如药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂混合。药物组合物的目的是促进给药给动物的过程。

“药学上可接受的载体”是指一种药学上可接受的物质，成分或者介质，比如液体或固体填充剂，稀释剂，赋形剂，溶剂或灌封材料，其参与将本发明涉及的化合物从某一位置，体液，组织，器官（内部或外部），或身体部分装载或传递到另一位置，体液，器官（内部或外部），或身体部分。药学上可接受的载体可以是介质，稀释剂，赋形剂或者其它没有过度毒性或者副作用并能用于接触动物组织的材料。典型的药学上可接受的载体包括糖类，淀粉，纤维素类，麦芽糖，黄蓍胶，明胶，林格氏溶液，海藻酸，生理盐水，缓冲剂等。

每种药学上可接受的载体应该与其它组成成分相容，例如与本发明中提供的

结合物形成制剂，对生物活体组织或者器官没有过度毒性、刺激、过敏性反应、免疫原性或其它问题或并发症，且有较合理的效益风险比。

一些药学上可接受的载体的物质包括：(1) 糖类，比如乳糖，葡萄糖和蔗糖；(2) 淀粉，比如玉米淀粉和马铃薯淀粉；(3) 纤维素和其衍生物，比如羧甲基纤维素钠，乙基纤维素，醋酸纤维素；(4) 西黄蓍胶粉；(5) 麦芽糖；(6) 明胶；(7) 滑石粉；(8) 赋形剂，比如可可脂和栓剂蜡；(9) 油类，比如花生油，棉籽油，红花油，芝麻油，橄榄油，玉米油和大豆油；(10) 二醇类，比如丙二醇；(11) 多元醇类，比如甘油，山梨醇，甘露醇和聚乙二醇；(12) 脂类，比如油酸乙酯，月桂酸乙酯；(13) 琼脂胶；(14) 缓冲剂，比如氢氧化镁和氢氧化铝；(15)海藻酸；(16) 灭菌无热原水；(17) 生理盐水；(18) 林格氏溶液；(19) 醇类，比如乙醇和丙醇；(20) 磷酸缓冲液；(21) 其它在药物剂型中无毒性可相容的物质，比如丙酮。

药物组合物可能包括药学上可接受的辅料，以模拟生理条件，比如 pH 调节和缓冲剂，毒性调节剂等等，如乙酸钠，氯化钠，氯化钾，氯化钙，乳酸钠等。

药物成分可制成任何合适的剂型，如固体剂型（例如片剂，胶囊，粉末，颗粒等）和液体剂型（例如水溶液，乳浊液，酏剂，糖浆等）。药物组合物的制备方法工艺已众所周知，可根据常规工艺进行制备，比如在 Remington, The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro ed. 20th edition, Williams & Wilkins PA, USA) (2000)中提供。

在某些实施方式中，本发明中提供的化合物或药物组合物可以被制成适于药物释放的剂型，通过注射途径给药（如皮下，静脉，肌肉，动脉，鞘膜，囊内，框内，心脏内，真皮内，腹膜内，经气管，表皮，关节内，囊下，蛛网膜下，脊柱内，胸骨内，和/或输液）和非注射途径给药（如口服，肠道，口腔，鼻，鼻内，粘膜，表皮，贴膏剂，真皮，眼药，肺部，舌下，直肠，阴道或表皮局部给药）。

合适的剂型包括(但不局限于)注射用途的剂型比如乳状液，溶液和混悬液，口服用途的剂型如片剂，胶囊，丸剂，糖衣丸，粉末和颗粒，局部用药或经皮肤吸收的剂型如喷剂，软膏，糊剂，乳霜，洗剂，凝胶，溶液，药物贴片和吸入剂，阴道或直肠给药的剂型如栓剂。这些剂型可根据化合物以及合适的赋形剂在合适条件下制备，制备方法及工艺众所周知，比如由 Remington：在 The Science and

Practice of Pharmacy (Gennaro ed. 20th edition, Williams & Wilkins PA, USA) (2000)提供。

在某些实施方式中，本申请提供了包含上述化合物以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。在某些实施方式中，药物组合物为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、散剂、栓剂、注射剂、溶液剂、混悬剂、膏剂、贴剂、洗剂、滴剂、擦剂、喷雾剂

作为 c-Met 激酶抑制剂的杂芳环氮氧化合物的的应用

本发明的另一个方面提供了上述化合物或药物组合物在制备药物以及治疗疾病中的应用。

在某些实施方式中，本申请提供了上述化合物或药物组合物在制备用于治疗与蛋白激酶相关的疾病或药物中的应用。

在某些实施方式中，所述与蛋白激酶相关的疾病选自与 c-Met，VEGFR-2，AXL，TAM，NTRK 或 RET 相关的疾病

在某些实施方式中，所述与蛋白激酶相关的疾病为肿瘤。

在某些实施方式中，所述与蛋白激酶相关的疾病，包括头颈部癌、鼻咽癌、黑色素瘤、膀胱癌、食道癌、间变性大细胞淋巴瘤、肾癌、乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、鳞状细胞癌、胆管癌、子宫内膜癌、多发性骨髓瘤或者间皮瘤；动脉粥样硬化和肺纤维化。

在某些实施方式中，本申请提供了上述化合物和/或药物组合物在制备抗肿瘤药物中的应用。

在某些实施方式中，所述肿瘤包括头颈部癌、鼻咽癌、黑色素瘤、膀胱癌、食道癌、间变性大细胞淋巴瘤、肾癌、乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、鳞状细胞癌、胆管癌、子宫内膜癌、多发性骨髓瘤和间皮瘤。

在某些实施方式中，本申请提供了一种治疗主体中肿瘤的方法，包括向所述主体给予有效量的上述化合物或药物组合物，所述的主体优选哺乳动物，所述哺乳动物优选人。

在某些实施方式中，给药方式包括口腔、粘膜、舌下、眼部、局部、肠道外、

直肠、脑池、阴道、腹膜、膀胱、鼻部给药。

本发明涉及的化合物或药物组合物可通过任何合适的途径进入生物体内，比如通过口服，静脉注射，鼻内，外用，肌注，真皮内注射，经皮给药或皮下途径。在某些实施方式中，本发明涉及的化合物或药物组合物的给药方式包括口腔、粘膜、舌下、眼部、局部、肠道外、直肠、脑池、阴道、腹膜、膀胱、鼻部给药。

在某些实施方式中，本发明涉及的结合物或药物组合物可以与第二活性物质同时进行施用，这样能在生物体内达到叠加甚至协同的作用。例如，本发明涉及的化合物可以和第二活性物质组合成一个药物组合物，或者以单独的组合物同时施用，或者以单独的组合物依次施用。能与本发明化合物同时施用、用于治疗癌症的第二活性物质包括但不局限于：氟尿嘧啶，阿霉素，柔红霉素，它莫西芬，亮丙瑞林，戈舍瑞林，氟他米特，尼鲁米特，非那雄胺，地塞米松，氨鲁米特，安吖啶、阿那曲唑，天冬酰胺酶，卡介苗，比卡鲁胺，博来霉素，白消安，喜树碱，卡培他滨，卡铂，卡莫司汀，苯丁酸氮芥，顺铂，克拉屈滨，秋水仙碱，环磷酰胺，环丙孕酮，阿糖胞苷，达卡巴嗪，放线菌素 d，正定霉素，双烯雌酚，己烯雌酚，多西紫杉醇，阿霉素，亚德里亚霉素，表柔比星，雌二醇，雌氮芥，依托泊苷，依西美坦，非格司亭，氟达拉滨，氟氢可的松，氟尿嘧啶，氟甲睾酮，氟他米特，吉西他滨，染料木黄酮，戈舍瑞林，三苯氧胺，替尼泊苷，睾酮，二氯化二茂钛，拓普泰康，曲妥单抗，维甲酸，长春花碱，羟基脲，伊达比星，异环磷酰胺，伊马替尼，干扰素，伊立替康，来曲唑，甲酰四氢叶酸，喷司他丁，光神霉素，甲基苄肼，雷替曲塞，叶菲尔钠，利妥昔，链脲菌素，苏拉明，亮丙瑞林，左旋咪唑，环己亚硝脲，氮芥，甲羟孕酮，甲地孕酮，美法仑，巯嘌呤，巯乙磺酸钠，甲氨蝶呤，丝裂霉素，米托坦，米托蒽醌，尼鲁米特，诺考达唑，奥曲肽，铂，紫杉醇，帕米磷酸，硫鸟嘌呤，三胺硫磷，氯甲烷，拓扑替康二茂钛，曲妥单抗，维甲酸，长春花碱，长春新碱，长春地辛，长春瑞滨。

在某些实施方式中，本发明提供的结合物可与非化学方法同时使用进行癌症治疗。在某些实施方式中，本发明提供的结合物可与放射疗法同时进行。在某些实施方式中，本发明提供的结合物可与外科手术，肿瘤热治疗，超声聚焦疗法，冷冻疗法或以上几种疗法结合使用。

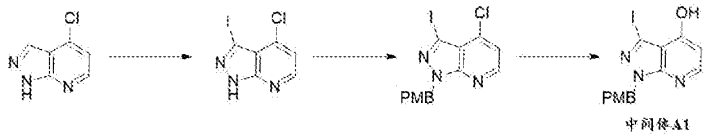
在某些实施方式中，本发明提供的结合物可与类固醇同时使用。合适的类固醇包括但不局限于：安西缩松，倍氯米松，倍他米松，布地奈德，氯泼尼松，氯

倍他索，皮质甾酮，可的松，羟泼尼缩松，去羟米松，地塞米松，双氟拉松，双氟米松，二氟孕甾丁酯，甘草次酸，氟扎可松，氟米松，氟尼缩松，氟氯奈德，肤轻松醋酸酯，氟轻松醋酸酯，氟可丁丁酯，氟可龙，丙酮缩氟氢羟龙，醋酸氟培龙，醋酸氟泼尼定，氟泼尼龙，氟氢缩松，丙酸氟、醛基缩松，丙酸氯倍他索，哈西缩松，卤米松，氢化可的松，氯替泼诺碳酸乙酯，甲哌地强龙，甲羟松，甲泼尼松，6-甲氢化泼尼松，在任糠酸盐，帕拉米松，泼尼松龙，地塞米松和 25-二乙胺醋强的松龙。

在某些实施方式中，本发明提供的化合物可与免疫治疗剂同时使用。合适的免疫治疗剂包括：肿瘤细胞多药耐药性逆转剂（比如维拉帕米），雷帕霉素，霉酚酸酯，沙利度胺，环磷酰胺，环孢霉素，和单克隆抗体类。

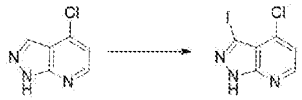
具体实施方式

实施例 0-1. 3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-酚的制备(中间体 A1)



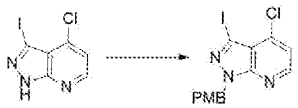
中间体A1

第一步：4-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶



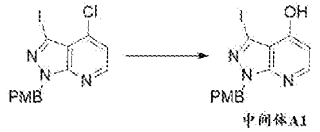
室温下，将 4-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(20.0 g, 0.13 mmol)溶解于 DMF(500 mL)，分批加入碘单质(66.0 g, 0.26 mmol)和氢氧化钾(22.0 g, 0.39 mmol)。反应体系升温至 50 ℃搅拌 2 h，TLC 监测原料反应完全后降至室温，将反应液倒入 10%亚硫酸氢钠溶液(500 mL)中，搅拌 0.5 h，过滤，滤饼用水(200 mL × 3)洗涤，收集滤饼，真空干燥后得到 4-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(35.0 g, 白色固体)。收率：96.5%。MS (ESI$^+$)m/z = 279.9 [M+H]$^+$。

第二步：4-氯-3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶



室温下，将 4-氯-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(35.0 g, 0.13 mol)溶解于DMF(100 mL)，加入碳酸钾(35.0 g, 0.25 mol)，然后冰浴下缓缓加入对甲氧基苄氯(29.8 g, 0.19 mol)，升温至室温搅拌过夜。TLC 监测原料反应完全后加入水(200-400 mL)淬灭反应，将混合体系过滤，滤饼用水(200 mL × 3)洗涤，收集滤饼，真空干燥得到 4-氯-3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(50.0 g, 白色固体)。收率：96.3%。MS (ESI$^+$)m/z = 399.7 $[M+H]^+$。

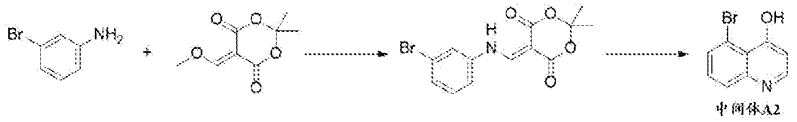
第三步：3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-酚



中间体A1

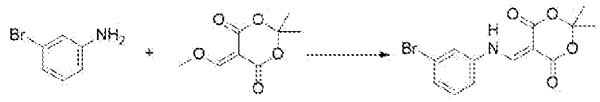
室温下，于 1 L 圆底烧瓶中依次加入 4-氯-3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(50.0 g, 0.12 mol)和 20% NaOH 与 DMSO 的混合液(1/8，300 mL)，升温至 70 ℃搅拌 4 h。反应体系降至室温，冰浴下加入 1M HCl 调节 pH = 4，过滤，滤饼用水(200 mL × 3)洗涤，收集滤饼，真空干燥得到 3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-酚(45.0 g, 黄褐色固体)。收率：98.4%。MS (ESI$^+$)m/z = 381.8 $[M+H]^+$。

实施例 0-2. 5-溴喹啉-4-醇的制备(中间体 A2)



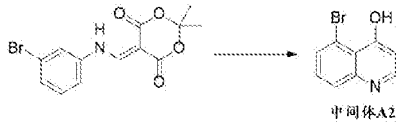
中间体A2

第一步：5-((3-溴苯基)氨基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮



在 100 mL 干燥的圆底烧瓶中将 3-溴苯胺(5.00 g, 0.029 mol)溶于异丙醇(50 mL)中，然后加入 5-(甲氧亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮(5.42 g, 0.029 mol)，氮气保护下，升温至 100 ℃搅拌 2 h。反应完毕后冷却至室温，过滤，滤饼用甲基叔丁基醚(50 mL)洗涤，得到 5-((3-溴苯基)氨基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(7.4 g, 白色固体)，收率：78.1%。

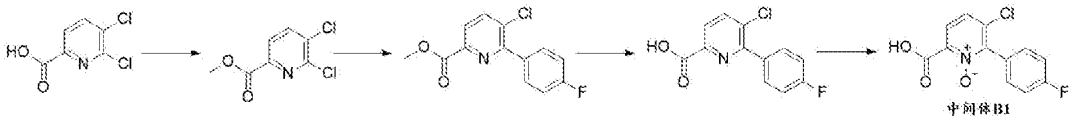
第二步：5-溴喹啉-4-醇



中间体A2

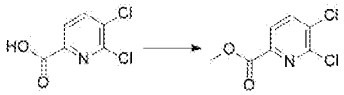
在100 mL干燥的圆底烧瓶中加入二苯醚(30 mL)，氮气保护下，升温至250 ℃，然后加入 5-((3-溴苯基)氨基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(2.0 g, 0.0061 mol)搅拌 1 h。反应完毕后冷却至室温，过滤，滤饼用甲基叔丁基醚(50 mL × 3)洗涤得到粗品。所得粗品用高效液相色谱法以洗脱剂体系乙腈/水/0.1% FA[色谱柱：XBridge-1 5 μm 19-150 mm, 流动相：ACN-H_2O(0.1%FA) 10-37-8 min]纯化得到 5-溴喹啉-4-醇(0.88 g, 黄色固体)，收率：16.0%。MS (ESI$^+$)m/z = 223.9 $[M+H]^+$。

实施例 0-3. 6-羧基-3-氯-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物的制备(中间体 B1)



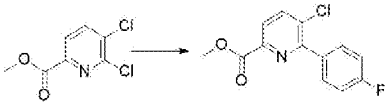
中间体B1

第一步：5,6-二氯吡啶甲酸甲酯



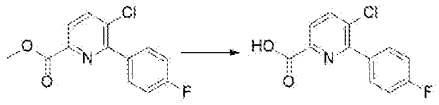
将 5,6-二氯苦味酸(1 g, 5.2 mmol)溶解于甲醇(50 mL)，0 ℃下搅拌滴加二氯亚砜，升温至室温搅拌过夜。TLC 监测反应完全后减压浓缩去除甲醇，残余物用二氯甲烷溶解，碳酸氢钠溶液洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得 1.01 g 5,6-二氯吡啶甲酸甲酯。收率：94.4%。

第二步：5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯



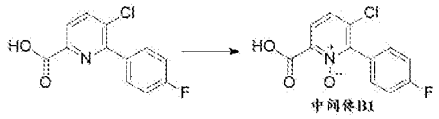
将 5,6-二氯吡啶甲酸甲酯(1.8 g, 8.74 mmol)，4-氟苯硼酸(1.5 g, 10.5 mmol)分别加入乙腈/水混合体系(3/1, 32 mL)中，然后加入氟化铯(3.99 g, 26.4 mmol)和双三苯基膦二氯化钯(0.307 g, 0.44 mmol)，氮气置换三次，升温至 65 ℃搅拌过夜，HPLC 监测反应完全后降至室温，反应液缓慢倒入水(20 mL)中，用乙酸乙酯萃取(50 mL × 3)，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得 5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯(2 g)。收率：86.2%。

第三步：5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸



将 5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯(2 g, 7.5 mmol)加入甲醇/THF/H_2O 混合液(2/2/1, 62 mL)中，然后加入氢氧化锂一水合物(790.5 mg, 18.8 mmol)，室温搅拌过夜。TLC 监测原料反应完全后，减压浓缩，所得残余物加入水(50 mL)，用 1M HCl 调节 pH = 3，过滤，滤饼用乙酸乙酯溶解，静置分层，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得 5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸(1.6 g)。收率：84.6%。

第四步：6-羧基-3-氯-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物

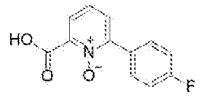
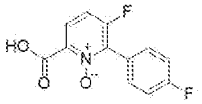


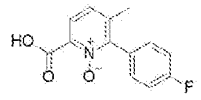
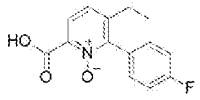
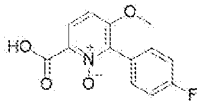
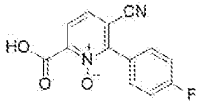
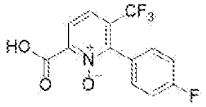
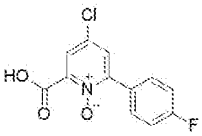
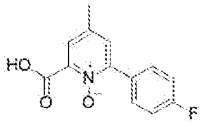
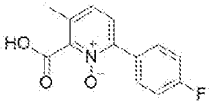
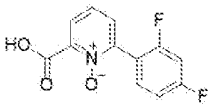
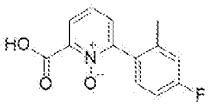
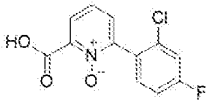
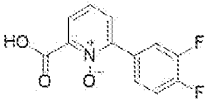
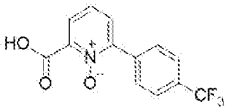
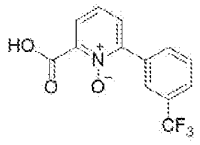
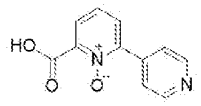
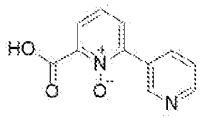
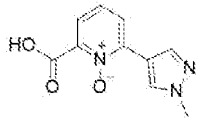
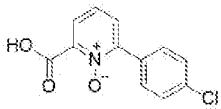
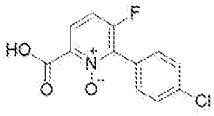
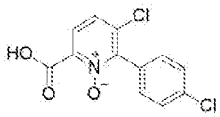
将 5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸(1.6 g, 6.36 mmol)溶解于乙腈(80 mL)，然后分批加入 30%双氧水溶液(2.88 g, 25.4 mmol)，冰浴下缓慢滴加 TFA(5.34 g, 25.4 mmol)，滴毕升温至 65 ℃搅拌过夜。TLC 监测反应完全后降至室温，将反应液倒入水(200 mL)中，过滤，滤饼用水洗涤一次，然后用乙酸乙酯打浆，过滤，滤饼真空干燥得到 6-羧基-3-氯-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(1.25 g)。收率：73.5%。MS (ESI^+)m/z = 268.0 $[M+H]^+$。

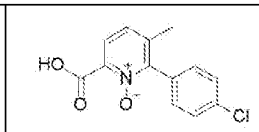
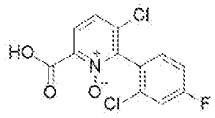
实施例 0-4-0-27. 中间体 B2-B25 的制备

以市售不同取代基取代的 6-氯吡啶甲酸或甲酸酯与不同取代基取代的(杂)芳基硼酸或硼酸酯为原料，按照合成中间体 **B1** 方法或者类似方法(如先 Suzuki 偶联然后氧化，或者先 Suzuki 偶联然后水解最后氧化，或者先氧化然后 Suzuki 偶联)合成中间体 **B2-B25**。(表 1)

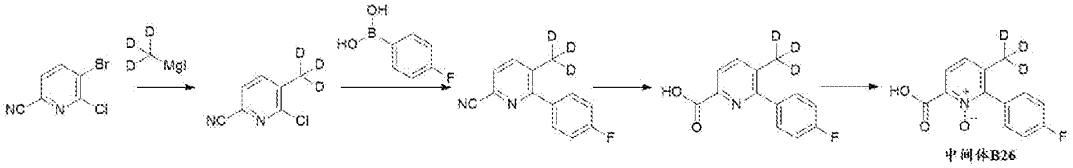
表 1 中间体 **B2-B25**

中间体	结构	MS $[M+H]^+$	中间体	结构	MS $[M+H]^+$
B2		234.0	**B3**		252.0

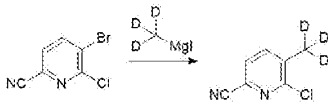
B4		247.9	**B5**		262.1
B6		264.1	**B7**		259.1
B8		301.6	**B9**		268.0
B10		247.7	**B11**		248.0
B12		251.9	**B13**		247.9
B14		268.0	**B15**		251.9
B16		284.1	**B17**		284.1
B18		217.0	**B19**		217.0
B20		220.1	**B21**		250.2
B22		268.1	**B23**		284.4

B24		264.0	**B25**		302.3

实施例 0-28. 6-羧基-3-(甲基-d_3)-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物的制备(中间体 B26)

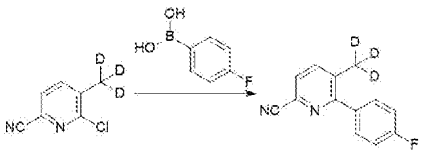


第一步：2-氰基-5-(甲基-d_3)-6-氯吡啶



将 2-氰基-5-溴-6-氯吡啶(2.0 g, 9.2 mmol)加入到无水 THF(30 mL)中，再加入 $Fe(acac)_3$(227 mg, 0.6 mmol)和 NMP(1.3 g, 13. 8 mmol)，最后缓慢滴加 d_3-甲基碘化镁格式试剂(18.4 mL)，室温下反应过夜，TLC 监测反应完全后将反应液倒入饱和的氯化铵水溶液中(5 mL)，混合液用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤(10 mL)，再用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系乙酸乙酯/石油醚 ＝1/10 纯化得到黄色粉末 2-氰基-5-(甲基-d_3)-6-氯吡啶(200 mg)。收率：14.0%。

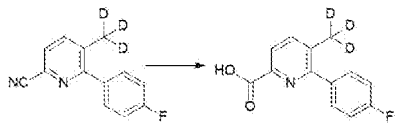
第二步：2-氰基-5-(甲基-d_3)-6-(4-氟苯基)吡啶



将 2-氰基-5-(甲基-d_3)-6-氯吡啶(200 mg, 1.3 mmol)和 4-氟苯硼酸(234 mg, 1.7 mmol)加入到甲苯和乙醇的混合液(20 mL, 1/1)中，再加入碳酸铯(1.2 g, 3.9 mmol)，然后加入 $Pd(PPh_3)_4$ (74 mg, 0.065 mmol)，氩气保护下加热到 85 ℃反应过夜，TLC 监测反应完全后降至室温，将反应液倒入饱和的氯化铵水溶液中(5 mL)，混合液用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤(10 mL)，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系乙酸乙

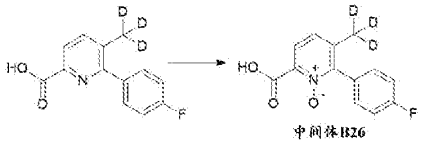
酯/石油醚 = 1/10 纯化得到 2-氰基-5-(甲基-d_3)-6-(4-氟苯基)吡啶(90 mg)。收率：32.5%。

第三步：5-(甲基-d_3)-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸



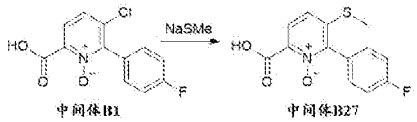
将 2-氰基-5-(甲基-d_3)-6-(4-氟苯基)吡啶(90 mg, 0.42 mmol)加入到盐酸二氧六环混合液(5 mL)中，再滴加水(1 mL)，加热升温到 70 ℃反应过夜，TLC 监测反应完全后降至室温，减压浓缩，剩余物用饱和的碳酸氢钠调 pH 值至中性，有固体析出，过滤，收集滤渣并干燥得到 5-(甲基-d_3)-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸(30 mg)。收率：30.6%。

第四步：6-羧基-3-(甲基-d_3)-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物



将 5-(甲基-d_3)-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸(30 mg, 0.13 mmol)加入到乙腈(5 mL)中，再加入过氧化脲(60 mg, 0.64 mmol)和 TFAA(134 mg, 0.64 mmol)，加热升温到 65 ℃反应 4 h，TLC 监测反应完全后降至室温，将反应倒入水(5 mL)中，混合液用乙酸乙酯(5 mL × 3)萃取，饱和食盐水洗涤(10 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得 6-羧基-3-(甲基-d_3)-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(黄色固体, 30 mg)。收率：93.8%。

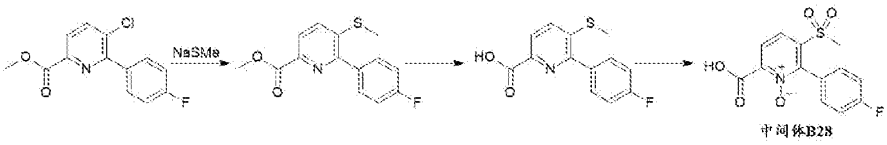
实施例 0-29. 6-羧基-2-(4-氟苯基)-3-(甲硫基)吡啶 1-氧化物的制备(中间体 B27)



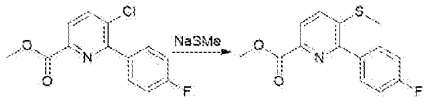
将 6-羧基-3-氯-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(中间体 **B1**, 300 mg, 1.1 mmol)溶于 DMF(10 mL)，加入甲硫醇钠(94 mg, 1.3 mmol)，加热升温至 100 ℃搅拌 4 h，TLC 监测反应完全后降至室温，反应液倒入水(50 mL)中，有大量黄色固体析出，抽滤，滤渣用水洗，所得滤渣用乙酸乙酯溶解，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得 6-羧基-2-(4-氟苯基)-3-(甲硫基)吡啶 1-氧化物(黄色固体, 205 mg)。收率：

65.5%。

实施例 0-30. 6-羧基-2-(4-氟苯基)-3-(甲基磺酰基)吡啶 1-氧化物的制备(中间体 B28)

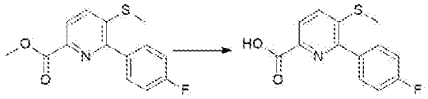


第一步：6-(4-氟苯基)-5-(甲硫基)吡啶甲酸甲酯



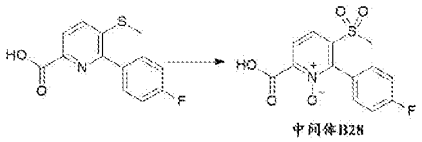
将 5-氯-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯(500 mg, 1.9 mmol)溶于 DMF(10 mL)，加入甲硫醇钠(158 mg, 2.3 mmol)，加热升温至 100 ℃搅拌 4 h，TLC 监测反应完全后降至室温，反应液倒入水(50 mL)中，有大量黄色固体析出，抽滤，滤渣用水洗，所得滤渣用乙酸乙酯溶解，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得 6-(4-氟苯基)-5-(甲硫基)吡啶甲酸甲酯(黄色固体, 340 mg)。收率：65.1%。

第二步：6-(4-氟苯基)-5-(甲硫基)吡啶甲酸



将 6-(4-氟苯基)-5-(甲硫基)吡啶甲酸甲酯(340 mg, 1.2 mmol)溶于甲醇/THF/水的混合液(15 mL, 2/2/1)，加入一水合氢氧化锂(135 mg, 3.23 mmol)，室温搅拌 2 h，TLC 监测反应完全后减压浓缩，残余物用 1 M 稀盐酸调至 pH 至中性，有固体析出，抽滤，滤渣干燥得 6-(4-氟苯基)-5-(甲硫基)吡啶甲酸(280 mg)。收率：86.7%。

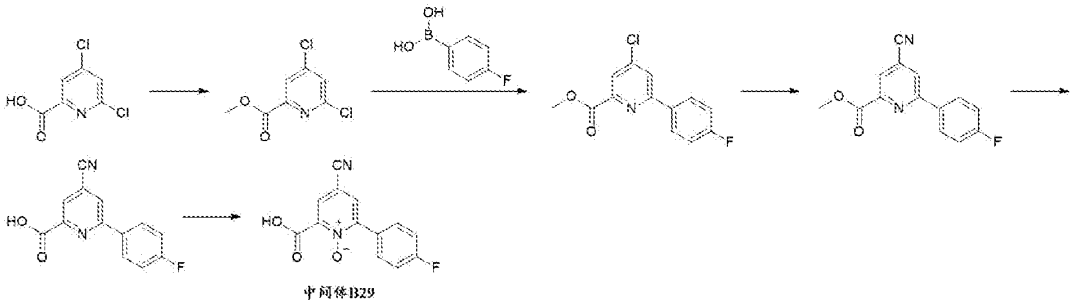
第三步：6-羧基-2-(4-氟苯基)-3-(甲基磺酰基)吡啶 1-氧化物



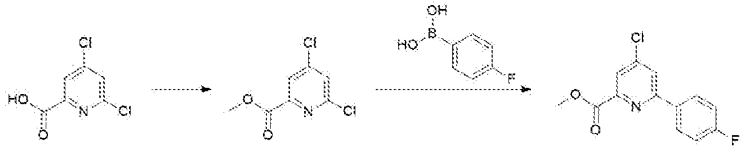
将 6-(4-氟苯基)-5-(甲硫基)吡啶甲酸(280 mg, 1.1 mmol)加入到乙腈(10 mL)中，分批加入过氧化脲(996 mg, 10.6 mmol)和 TFAA(2.2 g, 10.6 mmol)，加热升温

至 65 ℃搅拌过夜，TLC 监测反应完全后将反应液倒入水(20 mL)中，混合液用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取，合并有机相并用饱和食盐水(20 mL)洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得粗品，粗品加入二氯甲烷(10 mL)打浆，过滤，滤渣干燥得 6-羧基-2-(4-氟苯基)-3-(甲基磺酰基)吡啶 1-氧化物(淡黄色粉末, 140 mg)。收率：42.3%。

实施例 0-31. 6-羧基-4-氰基-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物的制备(中间体 B29)

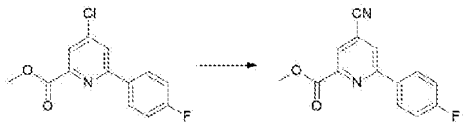


第一步和二步：4-氯-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯



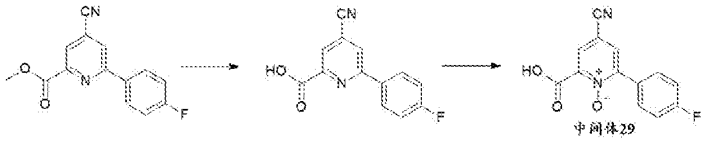
以 4,6-二氯吡啶甲酸为原料，按照实施例 0-3 合成中间体 **B1** 第一步和第二步的方法合成 4-氯-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯。

第三步：4-氰基-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯



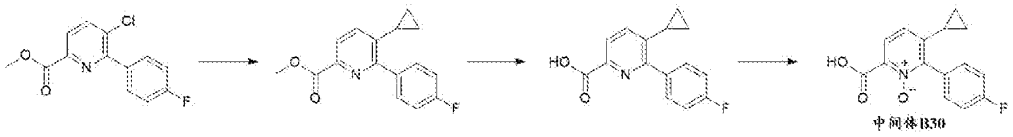
将 4-氯-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯(0.425 g, 1.6 mmol)，氰化锌(0.21 g, 1.8 mmol)分别加入 DMAC(8 mL)中，然后加入四三苯基膦钯(92 mg, 0.08 mmol)，氮气置换三次，升温至 65 ℃搅拌过夜，TLC 监测反应完全后降至室温，反应液缓慢倒入水(20 mL)中，用乙酸乙酯萃取(40 mL × 3)，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系乙酸乙酯/石油醚 ＝1/10 纯化得到 4-氰基-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯(0.26 g)。收率：63.4%。

第四步和第五步：6-羧基-4-氰基-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物

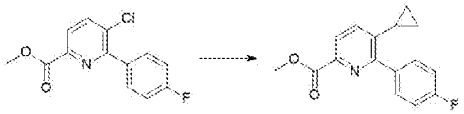


以 4-氰基-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯为原料，按照实施例 0-3 合成中间体 **B1** 第三步和第四步的方法合成 6-羧基-4-氰基-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物。MS (ESI$^+$)m/z = 259.1 $[M+H]^+$。

实施例 0-32. 6-羧基-3-环丙基-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(中间体 B30)

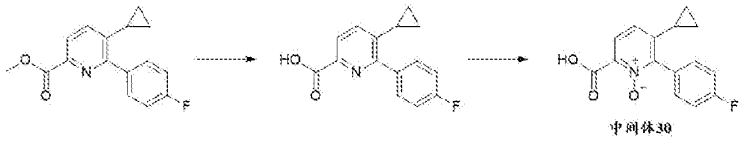


第一步：5-环丙基-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯



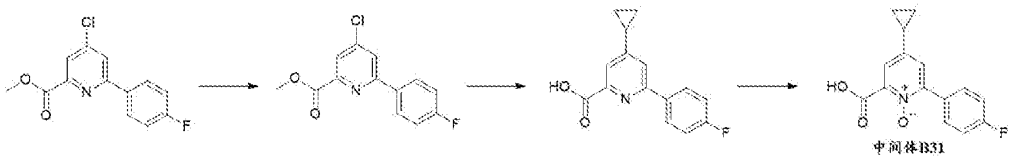
将 3-氯-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯(0.2 g, 0.75 mmol)，环丙基硼酸(71 mg, 0.83 mmol)分别加入甲苯/水混合体系(3/1, 8 mL)中，然后加入磷酸钾(477 mg, 2.25 mmol)，醋酸钯(17 mg, 0.07 mmol)和 SPhos(61 mg, 0.15 mmol)，氮气置换三次，升温至 100 ℃搅拌过夜，HPLC 监测反应完全后降至室温，反应液缓慢倒入水(20 mL)中，用乙酸乙酯萃取(30 mL × 3)，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得 5-环丙基-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯(160 mg)。收率：78.8%。

第二步和第三步：6-羧基-3-环丙基-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物



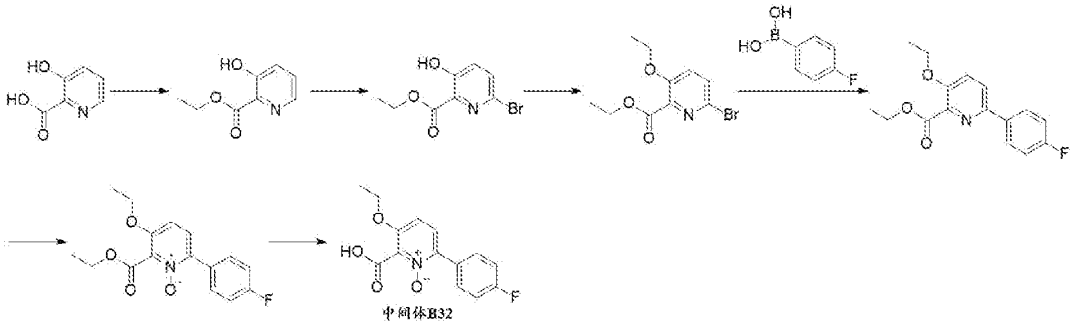
以 5-环丙基-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯为原料，按照实施例 0-3 合成中间体 **B1** 第三步和第四步的方法合成 6-羧基-3-环丙基-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物。MS (ESI$^+$)m/z = 274.0 $[M+H]^+$。

实施例 0-33. 6-羧基-4-环丙基-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(中间体 B31)

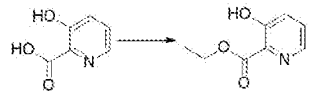


以 4-氯-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯为原料，按照实施例 0-32 合成中间体 **B30** 的方法合成 6-羧基-4-环丙基-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物。MS (ESI$^+$)m/z = 274.0 [M+H]$^+$。

实施例 0-34. 2-羧基-3-乙氧基-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物的制备(中间体 B32)

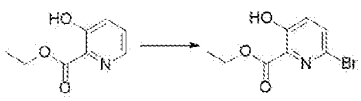


第一步：3-羟基吡啶甲酸乙酯



室温下，将 3-羟基吡啶甲酸(10 g, 72 mmol)溶解于乙醇(20 mL)中，冰浴下缓慢滴加浓硫酸(10 mL)，升温至 80 ℃搅拌 16 h。TLC 监测反应完全后降至室温，反应体系缓慢倒入冰水中，用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH = 8，混合液用乙酸乙酯萃取(100 mL × 3)，合并有机相并用饱和食盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系甲醇/二氯甲烷 = 1/100 纯化得到 3-羟基吡啶甲酸乙酯(5 g, 黄色油状物)，收率：40.8%。MS (ESI$^+$)m/z = 168.0 [M+H]$^+$。

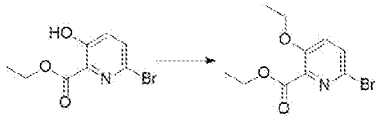
第二步：6-溴-3-羟基吡啶甲酸乙酯



室温下，在 250 mL 圆底烧瓶中依次加入 3-羟基吡啶甲酸乙酯(4.0 g, 23.9 mmol)和蒸馏水(40 mL)，冰浴下缓慢加入溴素(3.82 g, 23.9 mmol)，升温至室温搅拌 16 h。TLC 监测反应完全后，缓慢倒入冰水中，用饱和碳酸钠溶液调节 pH = 8，

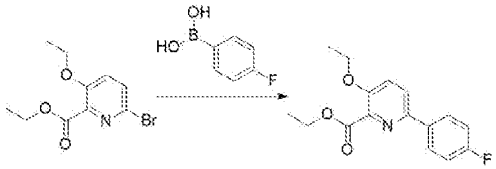
然后用乙酸乙酯萃取(50 mL × 3)，合并有机相并用饱和食盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用高效液相色谱法以洗脱剂体系乙腈/水/0.1% TFA 纯化得到 6-溴-3-羟基吡啶甲酸乙酯(2.4 g, 白色固体)，收率：40.1%。MS (ESI$^+$)m/z = 245.9 $[M+H]^+$。

第三步：6-溴-3-乙氧基吡啶甲酸乙酯



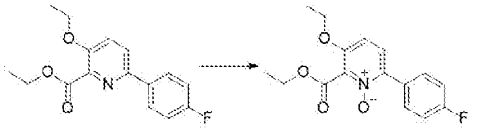
室温下，在干燥的 50 mL 圆底烧瓶中依次加入 6-溴-3-羟基吡啶甲酸乙酯(2.4 g, 9.8 mmol)，碳酸钾(2.71 g, 19.6 mmol)和 DMF(25 mL)，缓慢滴加碘乙烷(3.06 g, 19.6 mmol)，室温下搅拌 3 h。TLC 监测反应完全后加水(50 mL)，混合液用乙酸乙酯萃取(100 mL × 3)，合并有机相并用饱和食盐水洗三次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系乙酸乙酯/石油醚 = 1/20 纯化得到 6-溴-3-乙氧基吡啶甲酸乙酯(2.5 g, 白色固体)，收率：89.8%。MS (ESI$^+$)m/z = 275.9 $[M+H]^+$。

第四步：3-乙氧基-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸乙酯



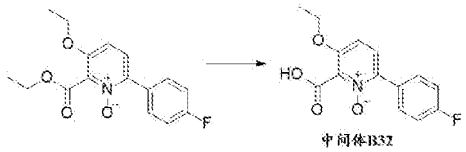
以 6-溴-3-乙氧基吡啶甲酸乙酯为原料，按照实施例 0-3 合成中间体 **B1** 第二步的方法合成 3-乙氧基-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸乙酯(0.8 g, 黄色油状物)，收率：72.2%。MS (ESI$^+$)m/z = 290.0 $[M+H]^+$。

第五步：3-乙氧基-2-(乙氧基羰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物



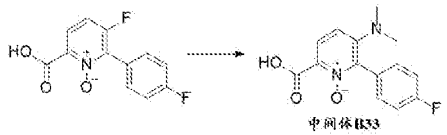
以 3-乙氧基-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸乙酯为原料，按照实施例 0-3 合成中间体 **B1** 第四步的方法合成 3-乙氧基-2-(乙氧基羰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(320 mg, 白色固体)，收率：72.0%。MS (ESI$^+$)m/z = 306.0 $[M+H]^+$。

第六步：2-羧基-3-乙氧基-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物



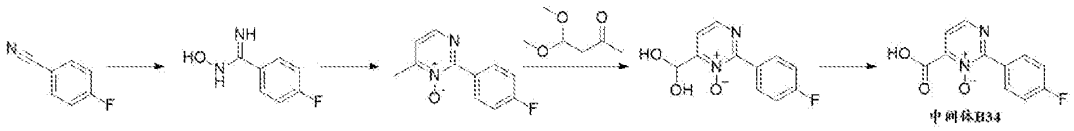
以 3-乙氧基-2-(乙氧基羰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物为原料，按照实施例 0-3 合成中间体 **B1** 第三步的方法合成 2-羧基-3-乙氧基-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(210 mg, 白色固体)，收率：68.7%。MS (ESI$^+$)m/z = 278.0 [M+H]$^+$。

实施例 0-35. 6-羧基-3-(二甲氨基)-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物的制备(中间体 B33)

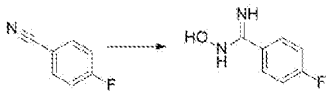


在 50 mL 干燥的圆底烧瓶中将 6-羧基-3-氟-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(200 mg, 0.79 mmol)溶于 DMF(10 mL)，加入 30%的二甲胺水溶液(359 mg, 2.39 mmol)，升温至 80 ℃搅拌过夜。反应完毕后降至室温，将混合液倒入水(30 mL)中，过滤，滤饼水洗干燥得到粗品 6-羧基-3-(二甲氨基)-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(160 mg, 白色固体)，收率：73.1%。MS(ESI$^+$)m/z = 277.1 [M+H]$^+$。

实施例 0-36. 6-羧基-2-(4-氟苯基)嘧啶 1-氧化物的制备(中间体 B34)

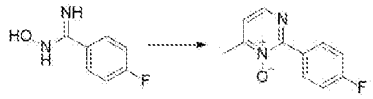


第一步：N-羟基-4-氟苯甲脒



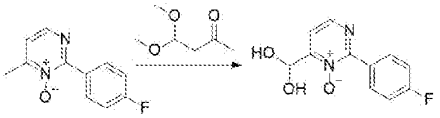
室温下，在 100 mL 圆底烧瓶中依次加入对氟苯腈(2.0 g, 16.5 mmol)，乙醇(5 mL)，盐酸羟胺(5.6 g, 80.5 mmol)和 DIEA(10.8 g, 83.5 mmol)。氮气保护下升温至 85 °C 搅拌 16 h。反应完毕后，减压浓缩，加水(50 mL)稀释，用乙酸乙酯萃取(50 mL × 3)。合并有机相，用饱和食盐水洗(30 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得剩余物用硅胶柱色谱以洗脱剂 DCM/MeOH = 50/1 纯化得到 N-羟基-4-氟苯甲脒(8 g, 类白色固体)。MS(ESI$^+$)m/z = 155.0 [M+H]$^+$。

第二步：2-(4-氟苯基)-6-甲基嘧啶 1-氧化物



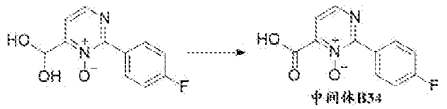
室温下，在干燥的 250 mL 圆底烧瓶中依次加入 N-羟基-4-氟苯甲脒(5 g, 32.4 mmol)，异丙醇(100 mL)，4,4-二甲氧基-2-丁酮(4.71 g, 35.6 mmol)和三氟乙酸(4.06 g, 35.6 mmol)，升温至 90 °C 搅拌 16 h。反应完毕后，反应液减压浓缩，剩余物用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8，所得混合液用乙酸乙酯萃取(30 mL × 3)，合并有机相，用饱和食盐水洗涤(20 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，剩余物用硅胶柱色谱以洗脱剂乙酸乙酯/石油醚 =1/5 纯化，得到 2-(4-氟苯基)-6-甲基嘧啶 1-氧化物(1.5 g, 黄色固体)，收率：22.6%。MS(ESI$^+$)m/z = 205.0 $[M+H]^+$。

第三步：6-(二羟甲基)-2-(4-氟苯基)嘧啶 1-氧化物



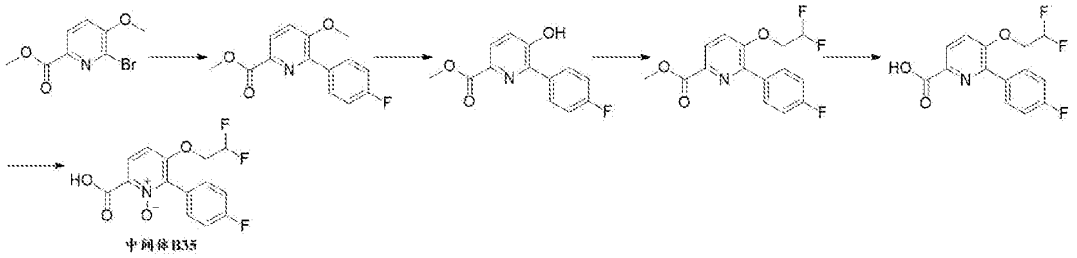
室温下，在 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 2-(4-氟苯基)-6-甲基嘧啶 1-氧化物(300 mg, 1.47 mmol)，1,4-二氧六环(5 mL)和二氧化硒(326 mg, 2.94 mmol)，升温至 100 ℃下搅拌 4 h。反应完毕后，加入水(50 mL)，用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到 6-(二羟甲基)-2-(4-氟苯基)嘧啶 1-氧化物(300 mg, 黄色固体)，收率：86.4%。MS(ESI$^+$)m/z = 237.0 $[M+H]^+$。

第四步：6-羧基-2-(4-氟苯基)嘧啶 1-氧化物



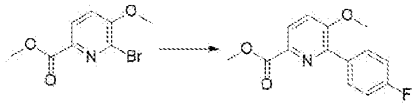
室温下，在 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 6-(二羟甲基)-2-(4-氟苯基)嘧啶 1-氧化物(300 mg, 1.27 mmol)，双氧水(1 mL)和甲酸(3 mL)，室温搅拌 4 h。反应完毕后，将混合液倒入水(10 mL)中，过滤，滤饼烘干得到 6-羧基-2-(4-氟苯基)嘧啶 1-氧化物(120 mg, 黄色固体)，收率：40.4%。MS(ESI$^+$)m/z = 235.0 $[M+H]^+$。

实施例 0-37. 6-羧基-3-(2,2-二氟乙氧基)-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物的制备(中间体 B35)



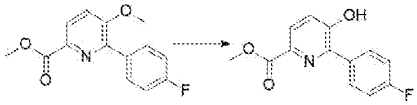
中间体B35

第一步：6-(4-氟苯基)-5-甲氧基吡啶甲酸甲酯



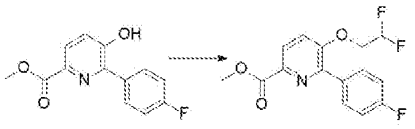
以6-溴-5-甲氧基吡啶甲酸甲酯为原料，按照实施例0-3合成中间体**B1**第二步的方法合成6-(4-氟苯基)-5-甲氧基吡啶甲酸甲酯。

第二步：6-(4-氟苯基)-5-羟基吡啶甲酸甲酯



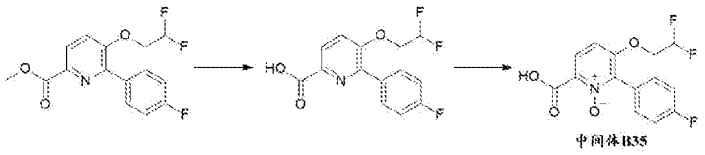
将6-(4-氟苯基)-5-甲氧基吡啶甲酸甲酯(1.9 g, 7.27 mmol)加入二氯甲烷(40 mL)中，再分批加入三氯化铝(9.9 g, 74.4 mmol)。加热升温到40 ℃搅拌48 h。TLC监测原料反应完全后，将混合液冷却至室温，冰浴下倒入水(50 mL)中，混合液用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂乙酸乙酯/石油醚 = 1/5 纯化得到6-(4-氟苯基)-5-羟基吡啶甲酸甲酯(0.88 g, 黄色固体)，收率：48.9%。

第三步：5-(2,2-二氟乙氧基)-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯



将化合物6-(4-氟苯基)-5-羟基吡啶甲酸甲酯(200 mg, 0.8 mmol)加入DMF(10 mL)中，再依次加入碳酸铯(437 mg, 1.34 mmol)和2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(190 mg, 0.88 mmol)，室温下搅拌2 h，TLC检测反应完后，将混合液倒入水(100 mL)中，有白色固体析出，过滤，滤饼用水洗一次，烘干，得5-(2,2-二氟乙氧基)-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯(0.25 g, 白色固体)，收率：99.6%。

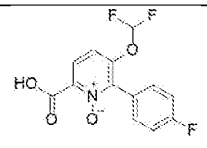
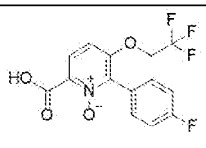
第四步和第五步：6-羧基-3-(2,2-二氟乙氧基)-2-(4-氟苯基)吡啶1-氧化物



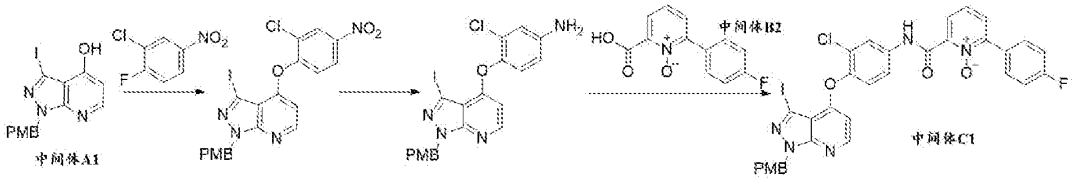
以 5-(2,2-二氟乙氧基)-6-(4-氟苯基)吡啶甲酸甲酯为原料，按照实施例 0-3 合成中间体 **B1** 第三步和第四步的方法合成 6-羧基-3-(2,2-二氟乙氧基)-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物。MS (ESI$^+$)m/z = 314.0 $[M+H]^+$。

实施例 0-38 和 0-39. 中间体 B36 和中间体 B37 的制备

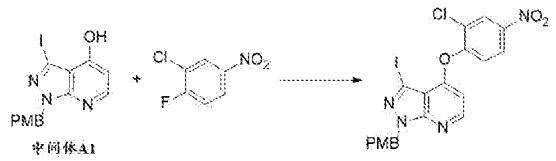
应用上述合成中间体 **B35** 的方法，以二氟氯乙酸钠或 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯为原料制备中间体 **B36** 和中间体 **B37**。

中间体	结构	MS $[M+H]^+$	中间体	结构	MS $[M+H]^+$
B36		300.0	**B37**		331.9

实施例 0-40. 2-((3-氯-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨基甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物的制备(中间体 C1)



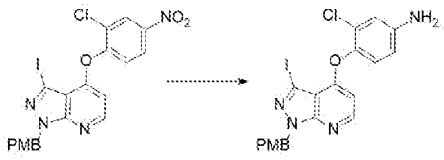
第一步：4-(2-氯-4-硝基苯氧基)-3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶



室温下，将3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-酚(3.4 g, 8.9 mmol)溶解于 DMF(40 mL)，依次加入碳酸钾(2.46 g, 18 mmol)和 1-氟-2-氯-4-硝基苯(1.72 g, 9.8 mmol)，升温至 60 ℃搅拌过夜。TLC 监测反应完全后冷却至室温，缓慢倒入水(150 mL)中，混合液用乙酸乙酯萃取(150 mL × 3)，合并有机相并用水(300 mL × 2)和饱和食盐水(300 mL × 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系二氯甲烷/甲醇 = 200/1 洗脱纯化

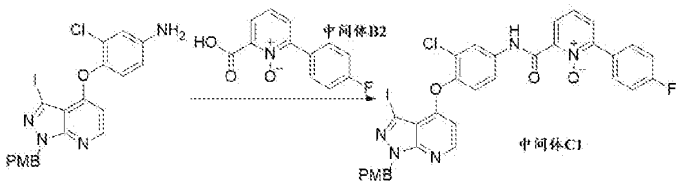
得到 4-(2-氯-4-硝基苯氧基)-3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(4.1 g, 黄色固体)，收率：85.6%。

第二步：3-氯-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯胺



室温下，往 4-(2-氯-4-硝基苯氧基)-3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(1.0 g, 1.9 mmol)中加入饱和氯化铵溶液(3 mL)和乙醇(15 mL)，升温至 80 ℃，搅拌下分批加入还原铁粉(0.53 g, 9.5 mmol)，80 ℃下搅拌 2 h。TLC 监测反应完全后降至室温，过滤，滤饼用二氯甲烷(10 mL × 3)洗涤，滤液加水(30 mL)稀释，用二氯甲烷萃取(30 mL × 3)，合并有机相并用饱和食盐水(50 mL × 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品 3-氯-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯胺(0.95 g, 黄色固体)。收率：100.0 %。MS (ESI$^+$)m/z = 506.9 $[M+H]^+$。

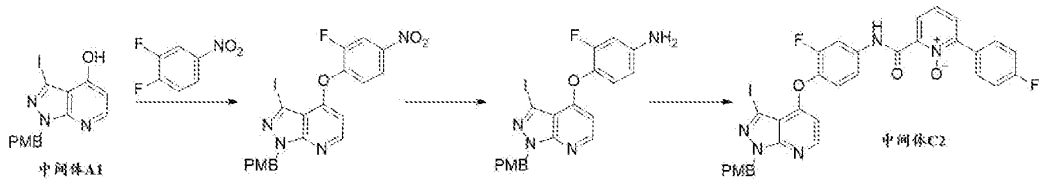
第三步：2-((3-氯-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨基甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物



室温下，往 50 mL 圆底烧瓶中依次加入 3-氯-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯胺(300 mg, 0.59 mmol)，中间体 **B2**(165.7 mg, 0.71 mmol), HATU(675.3 mg, 1.78 mmol)，TEA(239.6 mg, 2.37 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，室温下搅拌 6 h。TLC 监测反应完全后加水(20 mL)稀释，混合液用乙酸乙酯萃取(20 mL × 3)。合并有机相并用水(40 mL × 3)和饱和食盐水(40 mL × 1)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系乙酸乙酯/石油醚 = 1/1 洗脱纯化得到 2-((3-氯-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨基甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(380 mg, 黄色固体)，收率：88.9%。MS (ESI+)m/z = 721.9 $[M+H]^+$。

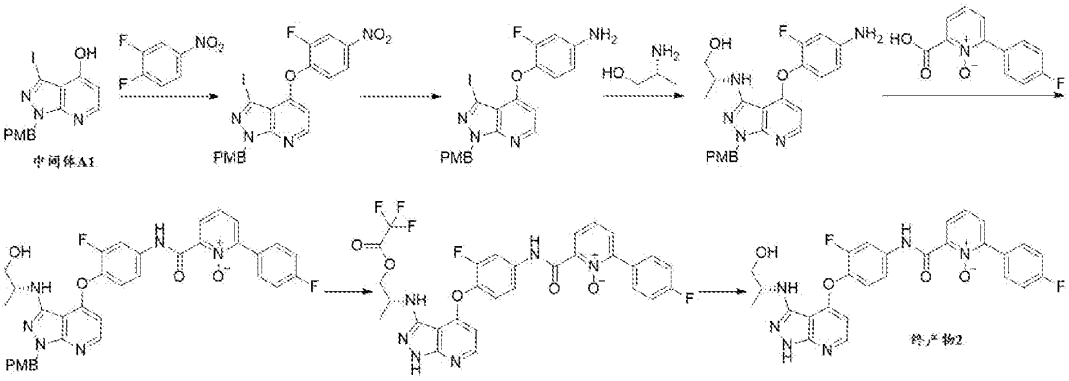
实施例 0-41. 2-((3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧

基)苯基)氨基甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物的制备(中间体 C2)

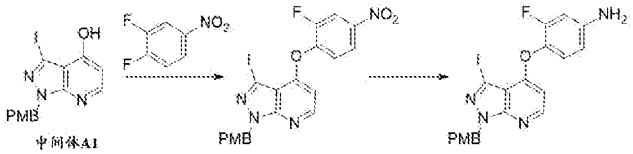


以中间体 **A1** 和 1,2-二氟-4-硝基苯为原料，按照中间体 C1 合成方法合成中间体 C2。

实施例 1. (R)-2-((3-氟-4-((3-((1-羟基丙烷-2-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(终产物 2)

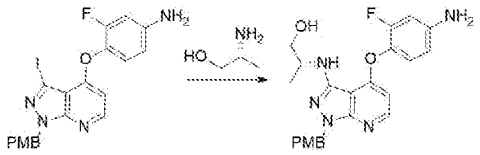


第一步和第二步：3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯胺



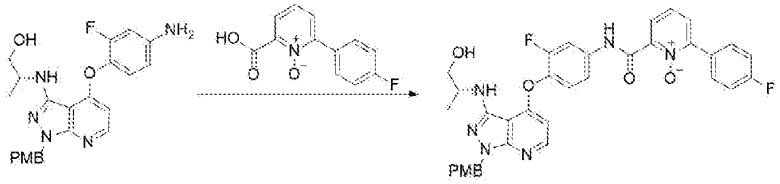
以中间体 **A1** 和 1,2-二氟-4-硝基苯为原料，按照实施例 0-40 第一步和第二步的方法合成 3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯胺。

第三步：(R)-2-((4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)氨基)-1-丙醇



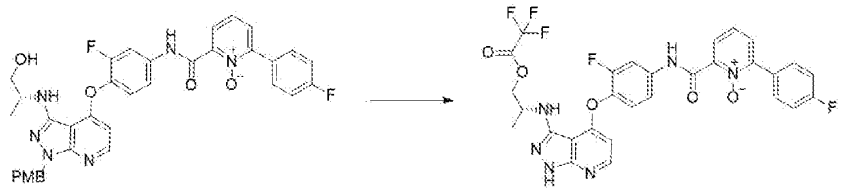
将 3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯胺(15 g, 30.6 mmol)溶于 DMSO(150 mL)中，氮气保护下，往混合液中依次加入(R)-氨基丙醇(6.9 g, 91.8 mmol)，碘化亚铜(2.3 g, 12.2 mmol)，碳酸钾(12.7 g, 91.8 mmol)和吡咯-2-羧酸(1.7 g, 15.3 mmol)，氮气置换三次，升温至 100 °C 搅拌过夜。TLC 监测反应完毕后，降温至室温，加水(150 mL)，混合液用乙酸乙酯萃取(200 mL × 3)，合并有机相并用饱和食盐水(100 mL × 3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系乙酸乙酯/石油醚 = 1/2 纯化得到(R)-2-((4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)氨基)-1-丙醇(9 g, 黄色固体)，收率：63.7%。MS (ESI$^+$)m/z = 438.2 [M+H]$^+$。

第四步：(R)-2-((3-氟-4-((3-((1-羟基丙烷-2-基)氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物



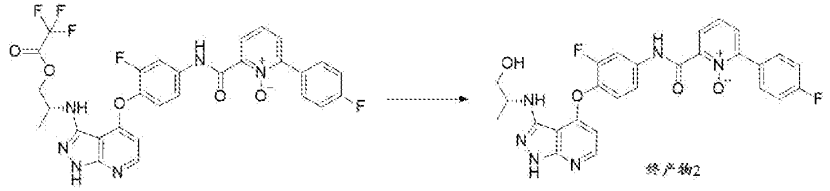
室温下，将(R)-2-((4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)氨基)-1-丙醇(13.5 g, 30.9 mmol)和 2-羧基-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(中间体 **B2**, 7.93 g, 34.0 mmol)溶于 DMF(135 mL)中，依次加入 HOBt(6.26 g, 46.4 mmol)，EDCI(8.89 g, 46.4 mmol)和 TEA(6.25 g，61.8 mmol)，室温搅拌过夜。TLC 监测反应完全后加水(200 mL)，用乙酸乙酯萃取(200 mL × 3)，合并有机相并用饱和食盐水(150 mL × 2)洗涤，无水硫酸钠，过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系甲醇/二氯甲烷 = 1/200 纯化得到(R)-2-((3-氟-4-((3-((1-羟基丙烷-2-基)氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(11 g, 淡黄色固体)，收率：51.8%。MS (ESI$^+$)m/z = 653.1 [M+H]$^+$。

第五步：(R)-2-((3-氟-4-((3-((1-(2,2,2-三氟乙酰氧基)丙烷-2-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物



室温下，将(R)-2-((3-氟-4-((3-((1-羟基丙烷-2-基)氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(16 g, 24.5 mmol)溶于 TFA(100 mL)，室温搅拌过夜。TLC 监测反应完全后减压浓缩得到粗品(R)-2-((3-氟-4-((3-((1-(2,2,2-三氟乙酰氧基)丙烷-2-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(16 g, 黄色油状物)，收率：93.5%。MS (ESI$^+$)m/z = 629.2 $[M+H]^+$。

第六步：(R)-2-((3-氟-4-((3-((1-羟基丙烷-2-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物



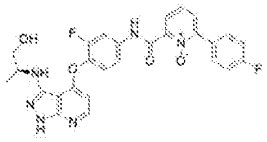
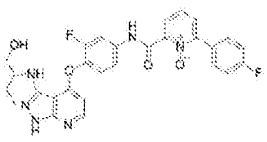
室温下，将(R)-2-((3-氟-4-((3-((1-(2,2,2-三氟乙酰氧基)丙烷-2-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(16 g, 25.5 mmol)溶于 EtOH(160 mL)中，然后加入碳酸钾(35.24 g, 255 mmol)，室温搅拌 2 h。TLC 监测反应完全后加水(200 mL)，用乙酸乙酯萃取(200 mL × 3)，合并有机相并用饱和食盐水(200 mL × 2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品。粗品用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系甲醇/二氯甲烷 = 1/100 纯化得到(R)-2-((3-氟-4-((3-((1-羟基丙烷-2-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(12.0 g)。

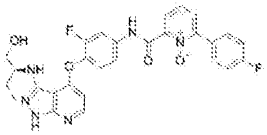
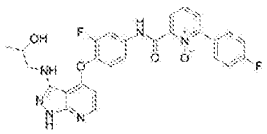
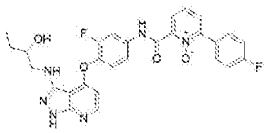
淡黄色固体，收率: 87.5%. MS (ESI$^+$)m/z = 533.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.05 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 5.6, 4.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 12.0, 2.8 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 6.13 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.05-4.04 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

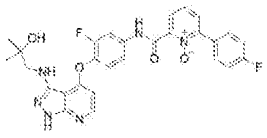
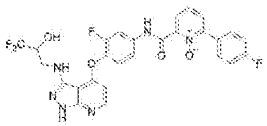
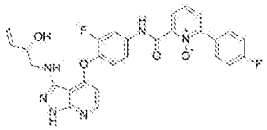
实施例 2-108. 终产物 3、5-6、8-12、15-18、20、23-25、27、29-36、42-50、52-54、56-67、69-70、79-83、85-87、89、91-99、103、113-129、133-135、138-139、141-142、145-146、149、151-155、157-160、174 的制备

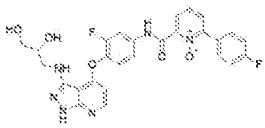
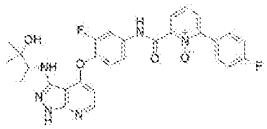
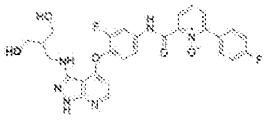
应用上述合成**终产物 2** 的方法，以中间体 **A**、市售不同取代基取代的氟代硝基(杂)芳基化合物、市售羟基胺化合物以及中间体 **B** 为原料制备**终产物 3、5-6、8-12、15-18、20、23-25、27、29-36、42-50、52-54、56-67、69-70、79-83、85-87、89、91-99、103、113-129、133-135、138-139、141-142、145-146、149、151-155、157-160、174**。(表 2)

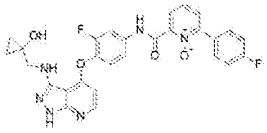
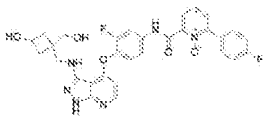
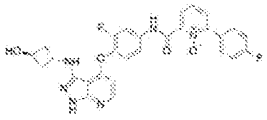
表 2 **终产物 3、5-6、8-12、15-18、20、23-25、27、29-36、42-50、52-54、56-67、69-70、79-83、85-87、89、91-99、103、113-129、133-135、138-139、141-142、145-146、149、151-155、157-160、174**

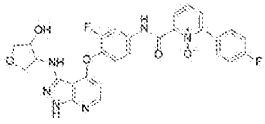
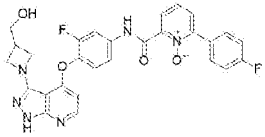
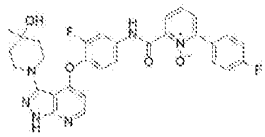
终产物编号	中间体编号	终产物结构	NMR 或 MS
终产物 3	B2		类白色固体，收率：52.0%. MS (ESI$^+$)m/z = 532.9 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.53 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 3H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 5.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 2H), 1.19-1.17 (m, 3H).
终产物 5	B2		MS (ESI$^+$)m/z = 547.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.58 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 3H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8,

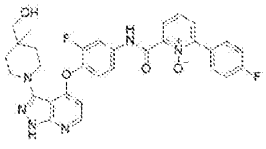
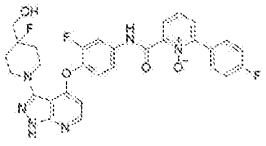
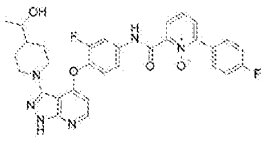
			1.6 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 6.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.05 (d , *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
终产物 6	**B2**		黄色固体，收率: 27.1%. MS (ESI^+)m/z = 547.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.58 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 3H), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.06 (d , *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.74 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.64-3.52 (m, 3H), 1.68-1.61 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
终产物 8	**B2**		MS (ESI^+)m/z = 533.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.79 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.11 (dd, *J* = 5.6, 1.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 13.2, 4.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 12.0, 8.0 Hz, 2H), 1.22 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H).
终产物 9	**B2**		淡黄色固体，收率：18.0%. MS (ESI^+)m/z = 547.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (dd, *J* = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 8.17-7.96 (m, 1H), 8.05 (dd, *J* =

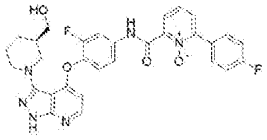
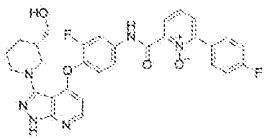
			12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.12 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).
终产物 10	**B2**		MS (ESI$^+$)m/z = 546.9 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.58 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 3H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 1.17 (s, 6H).
终产物 11	**B2**		淡黄色固体，收率：24.3%. MS (ESI$^+$)m/z = 586.9 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.79 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.12 (dd, *J* = 5.6, 0.9 Hz, 1H), 4.41-4.29 (m, 1H), 3.79 (dd, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 3.58-3.37 (m, 1H).
终产物 12	**B2**		MS (ESI$^+$)m/z = 544.7 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.15-8.14 (m, 1H), 8.04 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.79 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* =

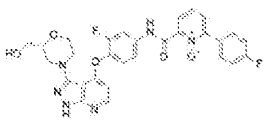
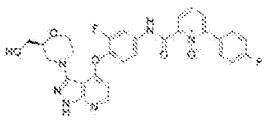
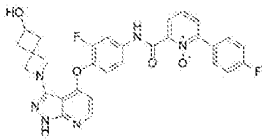
			8.0 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.13 (dd, *J* = 5.6, 0.9 Hz, 1H), 5.95-5.91 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 3.53 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.31-3.30 (m, 1H).
终产物 15	**B2**		类黄色固体，收率：32.7%. MS (ESI$^+$)m/z = 548.9 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 7.93-7.87 (m, 3H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.05 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H).
终产物 16	**B2**		白色固体，收率: 14.9%. MS (ESI$^+$)m/z = 561.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 1.33-1.30 (m, 9H).
终产物 17	**B2**		MS (ESI$^+$)m/z = 563.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.83 (dd, *J* = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.77

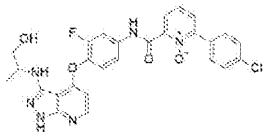
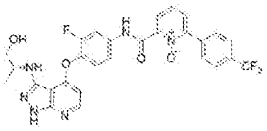
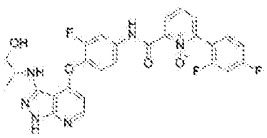
			(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.53-3.50 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 1H).
终产物 18	**B2**		MS (ESI$^+$)m/z = 544.9 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 3H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 2H), 6.08 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.98 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 2H), 0.96 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H).
终产物 20	**B2**		MS (ESI$^+$)m/z = 589.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.57 (s, 1H), 12.14 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 3H), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.77-5.71 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 1H).
终产物 23	**B2**		MS (ESI$^+$)m/z = 544.7 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.15-8.14 (m, 1H), 8.07 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.79 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* =

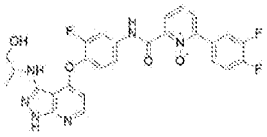
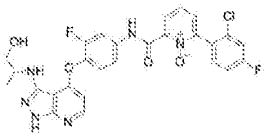
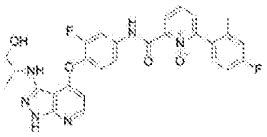
			8.0 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.18 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 4H).
终产物 24	**B2**		MS (ESI^+)m/z = 561.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.57 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 3H), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.06 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.58 (brs, 1H), 4.34 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.99 (brs, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H).
终产物 25	**B2**		MS (ESI^+)m/z = 545.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.05 (s, 1H), 8.60 (dd, *J* = 6.0, 4.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 3H), 6.19 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.04 (dd, *J* = 8.0, 5.6 Hz, 2H), 3.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.99-2.96 (m, 1H).
终产物 27	**B2**		MS (ESI^+)m/z = 573.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.58 (s, 1H), 12.63 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 7.91-7.85 (m, 3H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.69-7.58 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44-7.34

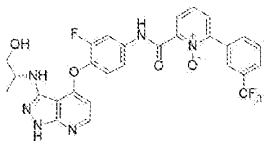
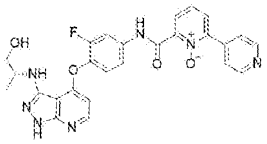
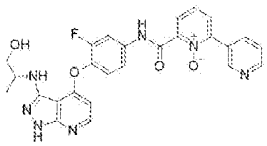
			(m, 2H), 6.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 4H), 1.15 (s, 3H).
终产物 29	**B2**		白色固体，收率: 13.1%. MS (ESI^+)m/z = 587.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.04 (s, 1H), 8.61 (dd, *J* = 6.0, 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.63-7.62 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 3H), 6.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.08 (s, 3H).
终产物 30	**B2**		黄色固体，收率: 15.2%. MS (ESI^+)m/z = 591.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.60 (s, 1H), 12.73 (s, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.0, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, 3H), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.19 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.96 (t , *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.47 (dd, *J* = 20.0, 6.0 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.09-3.06 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 4H).
终产物 31	**B2**		白色固体，收率: 44.3%. MS (ESI^+)m/z = 587.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.60 (s, 1H), 12.65 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H),

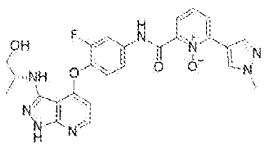
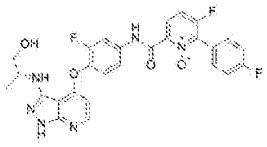
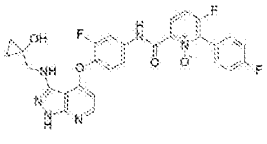
			7.55-7.48 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.93-3.92 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 2H), 1.87-1.85 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.48-1.30 (m, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
终产物 32	**B2**		MS (ESI$^+$)m/z = 573.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.58 (s, 1H), 12.65 (s, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 12.4, 1.6 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 3H), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.17 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (t , *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.57 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.78-1.71 (m, 3H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.14-1.11 (m, 1H).
终产物 33	**B2**		白色固体，收率: 28.7%. MS (ESI$^+$)m/z = 573.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.54-3.47 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.69 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.00-1.72 (m,

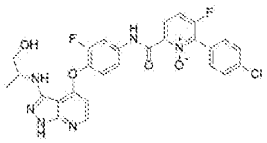
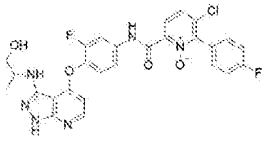
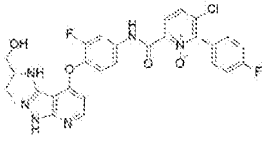
			4H), 1.27-1.18 (m, 1H).
终产物 34	**B2**		MS (ESI^+)m/z = 575.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.15 (s, 1H), 8.60 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (brs, 1H), 8.09 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.64 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 3H), 6.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.95-3.82 (m, 4H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 3.02 (t, J = 12.4 Hz, 1H).
终产物 35	**B2**		MS (ESI^+)m/z = 575.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.05 (s, 1H), 8.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.95-3.82 (m, 4H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H).
终产物 36	**B2**		MS (ESI^+)m/z = 570.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 14.8, 2.4 Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 10, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 15.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.21 (d, J = 5.6 Hz 1H), 4.62 (s, 1H), 4.17-4.10 (m, 4H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H).

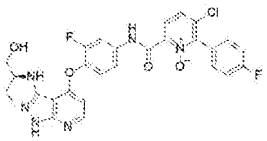
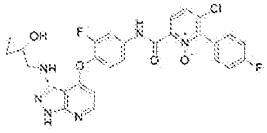
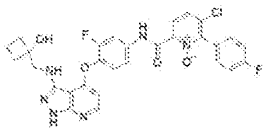
终产物 42	**B21**		MS (ESI$^+$)m/z = 550.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.51 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.74 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
终产物 43	**B16**		MS (ESI$^+$)m/z = 583.6 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.45 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 3H), 7.95-7.92 (m, 3H), 7.79 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.00-3.83 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.18-3.05 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
终产物 44	**B12**		黄色固体，收率: 24.3%. MS (ESI$^+$)m/z = 551.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.43 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.15 (dd, J = 5.6, 0.8 Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

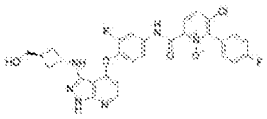
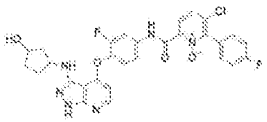
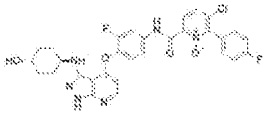
终产物 45	**B15**		MS (ESI$^+$)m/z = 551.6 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.43 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 12.6, 2.4 Hz, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72-7.58 (m, 3H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.45-5.37 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.08-3.90 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.20-3.01 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H)
终产物 46	**B14**		MS (ESI$^+$)m/z = 567.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.60 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 12.6, 2.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 3H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.45-5.35 (m, 1H), 4.81 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
终产物 47	**B13**		MS (ESI$^+$)m/z = 547.4 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.74 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 12.6, 2.4 Hz, 1H), 7.84-7.73 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.03 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.80 (d, J = 4.8

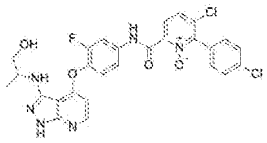
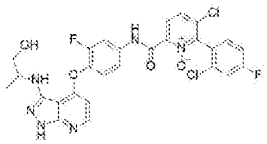
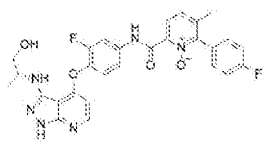
			Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)
终产物 48	**B17**		MS (ESI$^+$)m/z = 583.6 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.41 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.97 (dd, *J* = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.39 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.03-3.84 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
终产物 49	**B18**		浅黄色固体，收率：10.1%. MS (ESI$^+$)m/z = 516.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.56 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.94-7.89 (m, 3H), 7.82 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
终产物 50	**B19**		黄色固体，收率：6.6%. MS (ESI$^+$)m/z = 516.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.71 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.38-8.34 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m,

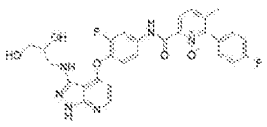
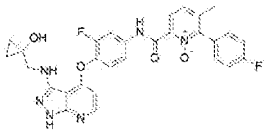
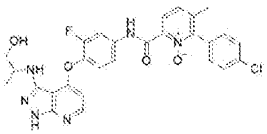
			1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.78 (brs, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)
终产物 52	**B20**		MS (ESI$^+$)m/z = 519.6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.68 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 12.6, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.51-5.32 (m, 1H), 4.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 4H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
终产物 53	**B3**		白色固体, 收率: 11.5%. MS (ESI$^+$)m/z = 550.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56-8.52 (m, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 3H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 6.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.95-3.94 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
终产物 54	**B3**		MS (ESI$^+$)m/z = 563.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.17 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 12.6, 2.4 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (t,

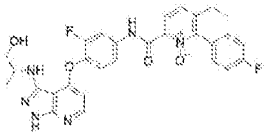
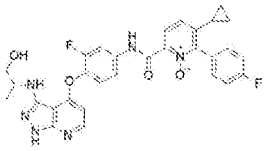
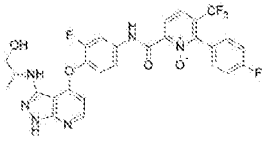
			J = 8.4 Hz, 2H), 6.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.55 (dd, J = 8.7, 5.8 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 8.7 Hz, 2H).
终产物 56	**B22**		MS (ESI^+)m/z = 568.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.14 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 8.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78-7.56 (m, 5H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.81-4.77 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
终产物 57	**B1**		MS (ESI^+)m/z = 567.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.22 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.04 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.35-5.31 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.29-3.28 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
终产物 58	**B1**		MS (ESI^+)m/z = 581.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.23 (s, 1H), 12.15 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.49

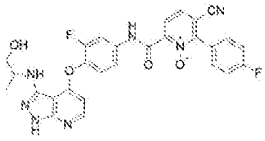
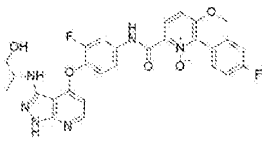
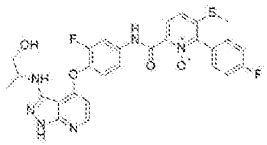
			(t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.66-3.48 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
终产物 59	**B1**		MS (ESI^+)m/z = 582.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 13.23 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.03 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 3H), 1.69-1.59 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
终产物 60	**B1**		MS (ESI^+)m/z = 579.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.21 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.05 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.95 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H).
终产物 61	**B1**		黄色固体，收率: 22.6%. MS (ESI^+)m/z = 593.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.47 (t, *J* = 8.8 Hz,

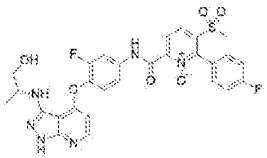
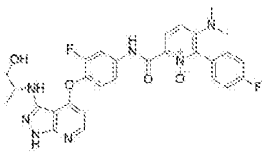
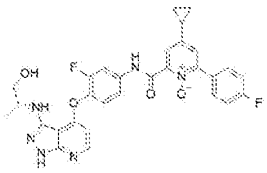
			1H), 7.34 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.24-2.18 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H).
终产物 62	**B1**		MS (ESI^+)m/z = 594.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.22 (s, 1H), 12.14 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 5.5, 1.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 12.7, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 3H), 6.01 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.5H), 5.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.5H), 4.56-4.53 (m, 0.5H), 4.45-4.43 (m, 0.5H), 4.45-4.42 (m, 0.5H), 4.09-4.03 (m, 0.5H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 1H), 0.90-0.81 (m, 2H).
终产物 63	**B1**		黄色固体，收率: 35.1%. MS (ESI^+)m/z = 593.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.25 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70-7.56 (m, 3H), 7.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7. 42 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.84-1.56 (m, 4H).
终产物 64	**B1**		MS (ESI^+)m/z = 607.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.22 (s, 1H), 12.14 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.9 Hz,

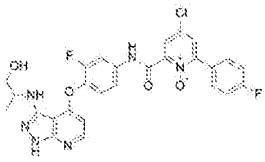
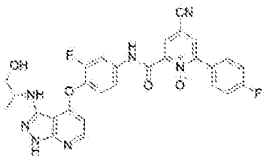
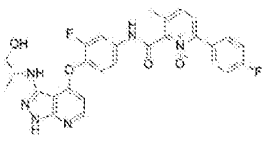
			1H), 7.67-7.55 (m, 3H), 7.52-7.36 (m, 3H), 6.01 (dd, *J* = 5.4, 1.1 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.65-3.37 (m, 2H), 2.06 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.84 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.38-1.20 (m, 4H).
终产物 65	**B23**		MS (ESI$^+$)m/z = 584.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.21 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 12.7, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 3H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 5.4, 1.1 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
终产物 66	**B25**		MS (ESI$^+$)m/z = 602.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.11 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.09-8.03 (m, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 2H), 6.02 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.81 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
终产物 67	**B4**		MS (ESI$^+$)m/z = 547.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.89 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.23 (m, 6H), 6.11 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.71-4.69 (m,

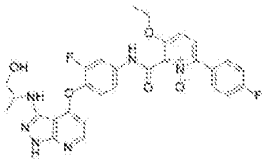
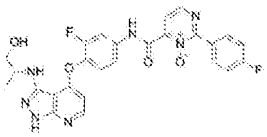
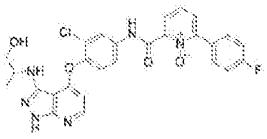
			1H), 4.05-4.04 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
终产物 69	**B4**		MS (ESI$^+$)m/z = 562.8 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.84 (s, 1H), 12.23 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 12.7, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.39 (t, *J* = 12.3, 5.5 Hz, 2H), 6.05 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.73-3.42 (m, 3H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.14 (s, 3H).
终产物 70	**B4**		白色固体，收率: 43.8%. MS (ESI$^+$)m/z = 558.7 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.84 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.0, 0.5 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.42-7.31 (m, 2H), 6.06 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 5.96 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H).
终产物 79	**B24**		MS (ESI$^+$)m/z = 563.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.80 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 3H), 7.52-7.46 (m, 3H), 6.02 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.21

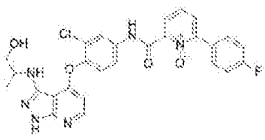
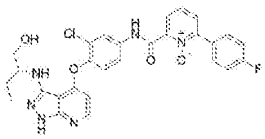
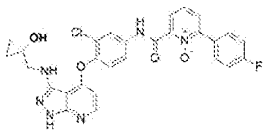
			(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 80	**B5**		MS (ESI$^+$)m/z = 561.4 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.84 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 12.7, 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.42 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.03 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).
终产物 81	**B30**		MS (ESI$^+$)m/z = 573.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.82 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 12.6, 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.97-0.92 (m, 2H), 0.86 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H).
终产物 82	**B8**		MS (ESI$^+$)m/z = 601.4 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.13 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.42 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 2H),

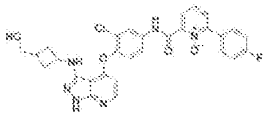
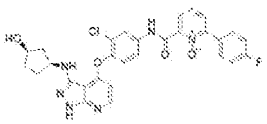
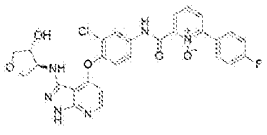
			1.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 83	**B7**		MS (ESI$^+$)m/z = 558.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.65 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.56-7.40 (m, 3H), 6.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.59-3.41 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 85	**B6**		MS (ESI$^+$)m/z = 563.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.66 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.02 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 86	**B27**		MS (ESI$^+$)m/z = 579.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.63 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 12.8, 2.5 Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.52-7.38 (m, 5H), 6.02 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.78 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

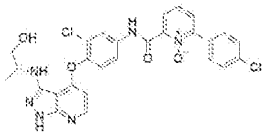
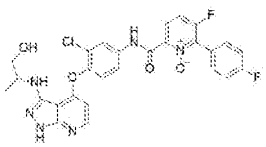
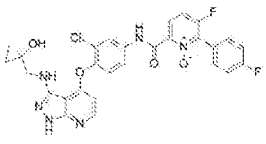
终产物 87	**B28**		MS (ESI$^+$)m/z = 611.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 12.14 (s, 1H), 8.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 12.6, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.02 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
终产物 89	**B33**		黄色固体，收率: 28.9%. MS (ESI$^+$)m/z = 576.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.82 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 12.6, 2.4 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 6.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 2H), 2.58 (s, 6H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
终产物 91	**B31**		浅黄色固体，收率: 6.0%. MS (ESI$^+$)m/z = 573.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16-8.15 (m, 2H), 8.07 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.43 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.76-3.63 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.33 (d, J =

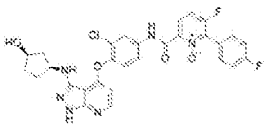
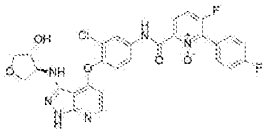
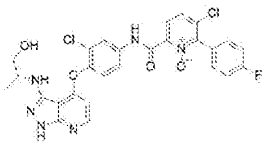
			6.8 Hz, 3H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.02-0.99 (m, 2H).
终产物 92	**B9**		MS (ESI^+)m/z = 567.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.27 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 8.29 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 12.6, 2.4 Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 6.04 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.47-5.34 (m, 1H), 4.80-4.79 (m, 1H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
终产物 93	**B29**		MS (ESI^+)m/z = 558.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 12.6, 2.4 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.04 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.48-5.36 (m, 1H), 4.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
终产物 94	**B11**		淡黄色固体，收率：26.8%. MS (ESI^+)m/z = 547.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.21 (s, 1H), 9.70 (br, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 3H), 6.06 (d, J =

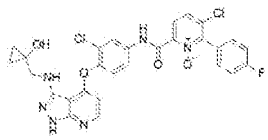
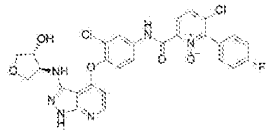
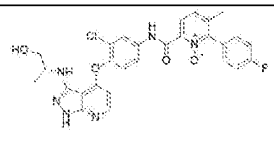
			5.2 Hz, 1H), 4.69 (brs, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
终产物 95	**B32**		白色固体，收率：33.8 %. MS (ESI^+)m/z = 558.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.35-4.26 (m, 2H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 2H), 1.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
终产物 96	**B34**		黄色固体，收率：52.1%. MS (ESI^+)m/z = 534.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.16 (dd, *J* = 11.6, 4.8 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.04 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.81 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
终产物 97	**B2**		MS (ESI^+)m/z = 549.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.55 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.91-7.85 (m, 3H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.94 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 5.4

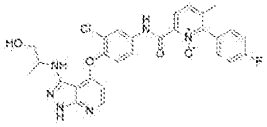
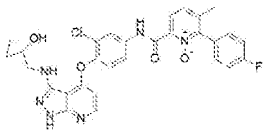
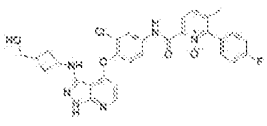
			Hz, 1H), 3.87-3.68 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 98	**B2**		MS (ESI$^+$)m/z = 549.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 5.95 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 99	**B2**		MS (ESI$^+$)m/z = 563.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.81-7.69 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.96 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.60-3.45 (m, 3H), 1.67-1.62 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
终产物 103	**B2**		MS (ESI$^+$)m/z = 561.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.53 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 8.35-8.31 (m, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.97 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.92 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 7.3 Hz,

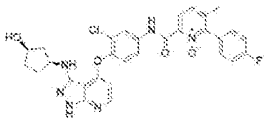
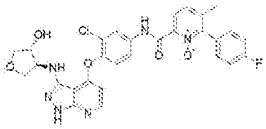
			2H).
终产物 113	B2		MS (ESI$^+$)m/z = 575.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.55 (s, 1H), 12.15 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.96-7.83 (m, 3H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 33.4, 8.0 Hz, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.48 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.42-2.18 (m, 2H), 2.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.76-1.72 (m, 1H).
终产物 114	B2		MS (ESI$^+$)m/z = 576.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 3H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 4H).
终产物 115	B2		MS (ESI$^+$)m/z = 577.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.55 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.84-7.61 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H),

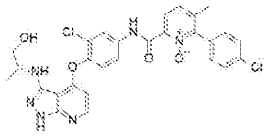
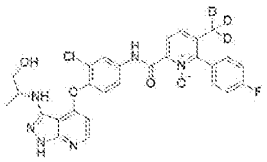
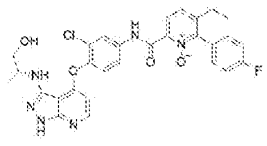
			5.45 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.93 (dd, *J* = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H).
终产物 116	**B21**		MS (ESI^+)m/z = 566.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.49 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 117	**B3**		MS (ESI^+)m/z = 567.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.16 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 8.40 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.94 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 118	**B3**		MS (ESI^+)m/z = 579.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.15 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 8.40 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* =

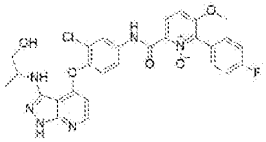
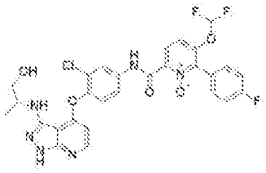
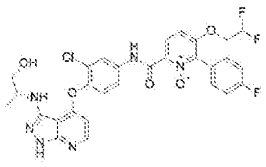
			4.0 Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 5.99-5.88 (m, 2H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H).
终产物 119	**B3**		MS (ESI^+)m/z = 593.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.17 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 8.40 (dd, *J* = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.84-7.72 (m, 4H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 5.92 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.21-4.08 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.76-1.49 (m, 4H).
终产物 120	**B3**		MS (ESI^+)m/z = 596.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.16 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 8.40 (dd, *J* = 9.2, 7.3 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 5.96 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.06 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H).
终产物 121	**B1**		MS (ESI^+)m/z = 584.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.21 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.79

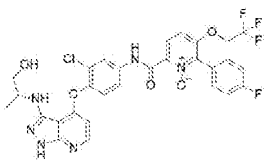
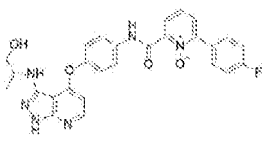
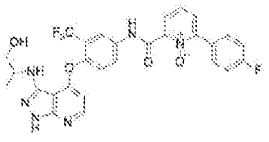
			(dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.93 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 122	**B1**		MS (ESI$^+$)m/z = 595.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.20 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.99-5.87 (m, 2H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H).
终产物 123	**B1**		MS (ESI$^+$)m/z = 613.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.21 (s, 1H), 12.30 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.66-7.53 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.94 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 4.06 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H).
终产物 124	**B4**		MS (ESI$^+$)m/z = 563.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.82 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H),

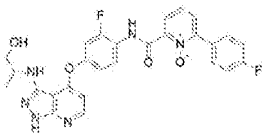
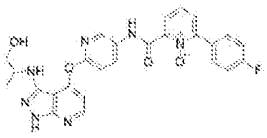
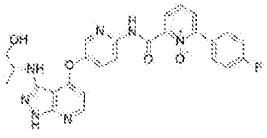
			8.24 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.40 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.93 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.87-3.71 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
终产物 125	**B4**		MS (ESI$^+$)m/z = 563.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.90 (s, 1H), 12.26 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.00 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 126	**B4**		MS (ESI$^+$)m/z = 575.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.82 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.44-7.37 (m, 2H), 5.96-5.89 (m, 2H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H).
终产物 127	**B4**		MS (ESI$^+$)m/z = 588.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.82 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H),

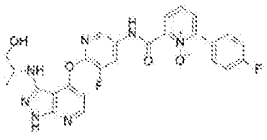
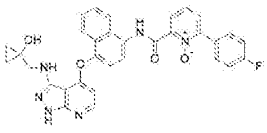
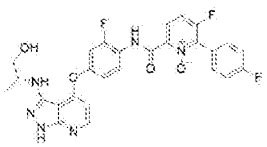
			7.78 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 2H), 5.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.30-4.19 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 5H), 1.76-1.74 (m, 1H).
终产物 128	**B4**		MS (ESI$^+$)m/z = 589.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.82 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.43-7.37 (m, 2H), 5.92 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.77-1.55 (m, 4H).
终产物 129	**B4**		MS (ESI$^+$)m/z = 591.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.82 (s, 1H), 12.30 (s, 2H), 8.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 5.95 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.92 (dd, *J* = 9.2, 4.7 Hz, 1H),

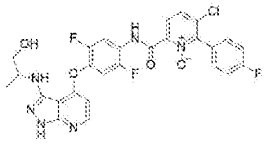
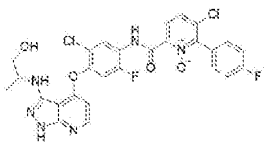
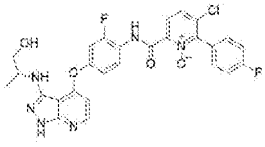
			3.74 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H).
终产物 133	**B24**		MS (ESI$^+$)m/z = 579.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.80 (s, 1H), 12.25 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 5.96 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 134	**B26**		MS (ESI$^+$)m/z = 567.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 14.64 (s, 1H), 13.00 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 9.06 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.36-8.29 (m, 3H), 8.21 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.61 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.36-4.27 (m, 2H), 2.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 135	**B5**		MS (ESI$^+$)m/z = 577.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.87 (s, 1H), 12.24 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.90-7.79 (m, 2H), 7.69-7.49 (m, 3H), 7.51-7.36 (m, 2H), 6.00 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.86 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.93-3.76 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

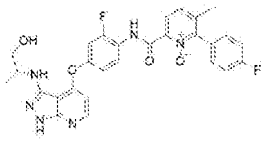
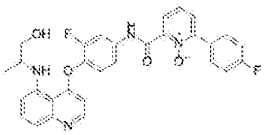
终产物 138	**B6**		MS (ESI$^+$)m/z = 579.6 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.66 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
终产物 139	**B36**		MS (ESI$^+$)m/z = 615.5 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.27 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 13.6, 5.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 7.51-7.40 (m, 1H), 5.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
终产物 141	**B35**		MS (ESI$^+$)m/z = 629.5 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.55 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.40-6.20 (m, 1H), 5.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 7.1

			Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.56-4.52 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.52-3.98 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 142	**B37**		MS (ESI^+)m/z = 647.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 9.2Hz, 1H), 8.24 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.93 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.02-4.96 (m, 2H), 4.80 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 145	**B2**		MS (ESI^+)m/z = 515.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.48 (s, 1H), 12.12 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 5H), 7.73 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.03 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.40- 5.29 (m, 1H), 4.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
终产物 146	**B2**		MS (ESI^+)m/z = 583.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.62 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.90-8.80 (m, 3H), 7.75 (t, *J* = 7.9

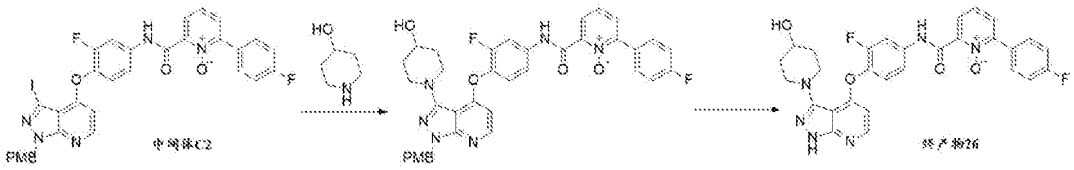
			Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.11 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.18-3.02 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
终产物 149	**B2**		MS (ESI$^+$)m/z = 533.6 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.20 (s, 1H), 12.14 (s, 1H), 8.57 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.98-7.82 (m, 3H), 7.78 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.28-3.29 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
终产物 151	**B2**		MS (ESI$^+$)m/z = 516.5 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 3H), 6.40 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 7.1, 4.6 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 3.12-3.01 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
终产物 152	**B2**		MS (ESI$^+$)m/z = 516.7 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.10 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 8.49-8.36 (m, 3H), 8.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 4H), 7.76

			(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47-7.32 (m, 2H), 6.10 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 7.2, 4.6 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
终产物 153	**B2**		MS (ESI$^+$)m/z = 534.6 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.75 (s, 1H), 12.23 (s, 1H), 8.56-8.51 (m, 2H), 8.35 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.95-7.81 (m, 3H), 7.76 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.42 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.99-3.82 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.18-2.98 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
终产物 154	**B2**		黄色固体，收率: 10.0 %. MS (ESI$^+$)m/z = 576.7 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.54 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.49-8.45 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.94-7.90 (m, 4H), 7.79 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.06 (brs, 1H), 5.88 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.20-4.04 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H).
终产物 155	**B3**		MS (ESI$^+$)m/z = 551.4 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.60-8.45 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 9.3, 7.1 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.11 (d, *J* =

			5.5 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 157	**B1**		MS (ESI$^+$)m/z = 585.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.91 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.53 (dd, *J* = 12.1, 7.1 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 10.8, 7.3 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.13 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.78 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 158	**B1**		MS (ESI$^+$)m/z = 603.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.91 (s, 1H), 12.23 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 6.04 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 159	**B1**		MS (ESI$^+$)m/z = 567.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13.70 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 8.54 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.53-7.34 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 1H), 6.11 (d, *J* = 5.4 Hz,

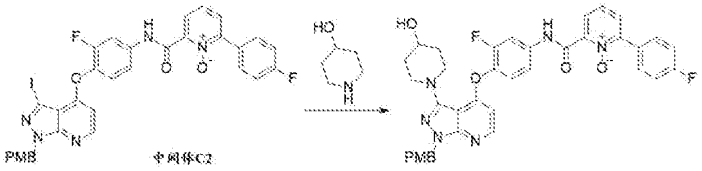
			1H), 5.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.79 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
终产物 160	**B4**		MS (ESI$^+$)m/z = 547.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 12.17 (s, 1H), 8.57 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58-7.35 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.10 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.85- 3.70 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
终产物 174	**B2**		黄色固体，收率: 28.5%. MS (ESI$^+$)m/z = 543.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.65 (s, 1H), 10.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.87-4.84 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 1.19 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 3H).

实施例 109. 2-((3-氟-4-((3-(4-羟基哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨基甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物的制备(终产物 26)



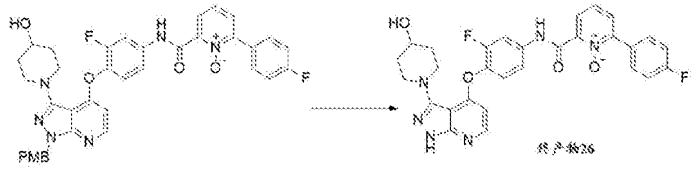
第一步：2-((3-氟-4-((3-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡

啶-4-基)氧基)苯基)氨基甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物



室温下，将 2-((3-氟-4-((3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨基甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(100 mg, 0.14 mmol)溶解于二甲基亚砜(2 mL)，依次加入哌啶-4-醇(57 mg, 0.57 mmol)，吡咯-2-羧酸(6.03 mg, 0.057 mmol)，无水碳酸钾(59 mg, 0.43 mmol)和碘化亚铜(11 mg, 0.057 mmol)。氮气置换气体三次，升温至 75 ℃搅拌 12 h。TLC 监测反应完全后降至室温，加入水(20 mL)，用乙酸乙酯萃取(20 mL × 2)，合并有机相并用饱和食盐水洗涤(20 mL × 1)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。残余物通过硅胶薄层层析法以洗脱剂甲醇/二氯甲烷 = 1/20 分离纯化得到 2-((3-氟-4-((3-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨基甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(30 mg, 无色油状物)，收率：30.9%。MS (ESI$^+$)m/z = 678.9 [M+H]$^+$。

第二步：2-((3-氟-4-((3-(4-羟基哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨基甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物



在 50 mL 圆底烧瓶中依次加入 2-((3-氟-4-((3-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨基甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(30 mg, 0.042 mmol)和三氟乙酸(2 mL)，室温下搅拌 16 h。TLC 监测反应完全后，将反应体系减压浓缩，残余物通过硅胶薄层层析法以洗脱剂甲醇/二氯甲烷 = 1/15 分离纯化得到 2-((3-氟-4-((3-(4-羟基哌啶-1-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)氧基)苯基)氨基甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(11.0 mg)。

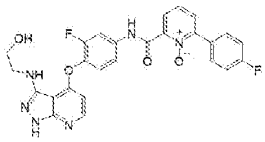
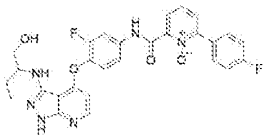
白色固体，收率: 43.2%. MS (ESI$^+$)m/z = 559.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.59 (s, 1H), 12.68 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 12.7, 2.2 Hz, 1H), 7.89-7.87 (m, 3H), 7.74 (t, J = 7.9 Hz,

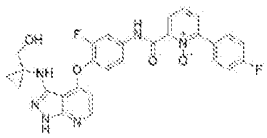
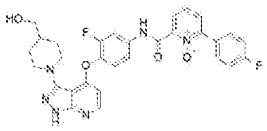
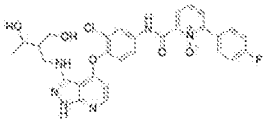
1H), 7.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.18 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.66-3.61 (m, 3H), 2.97 (t, *J* = 10.2 Hz, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H).

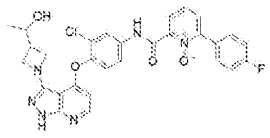
实施例 110-115. 终产物 1、4、22、28、102、107 的制备

应用上述**终产物 26** 的合成方法，以中间体 **C** 和市售的醇胺为原料制备**终产物 1**、**4**、**22**、**28**、**102**、**107**。(表 3)。

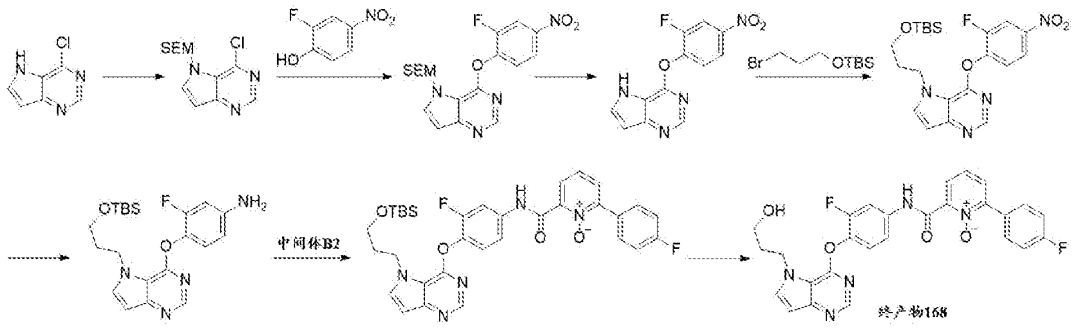
表 3 **终产物 1**、**4**、**22**、**28**、**102**、**107**

终产物编号	中间体编号	终产物结构	NMR 或 MS
终产物 1	**C2**		MS (ESI$^+$)m/z = 518.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.55 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 8.15 (brs, 1H), 8.07 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 3H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H).
终产物 4	**C2**		MS (ESI$^+$)m/z = 547.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.57 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 7.91-7.85 (m, 3H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (brs, 1H), 3.62-3.56 (m, 3H), 1.67-1.62 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

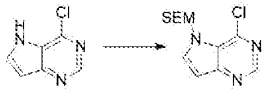
终产物 22	C2		MS (ESI$^+$)m/z = 544.9 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.56 (s, 1H), 12.25 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 8.16 (brs, 1H), 8.06 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 3H), 7.74 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 1.23-1.19 (m, 2H), 0.80-0.77 (m, 2H).
终产物 28	C2		MS (ESI$^+$)m/z = 572.8 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.59 (s, 1H), 12.68 (s, 1H), 8.33-8.33 (m, 1H), 8.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 12.7, 2.2 Hz, 1H), 7.89-7.87 (m, 3H), 7.74 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.75-2.73 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.34-1.23 (m, 2H).
终产物 102	C1		黄色固体, 收率: 24.0%. MS (ESI$^+$)m/z = 593.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

终产物 107	**C1**		类白色固体，收率：10.4%. MS (ESI$^+$)m/z = 575.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.27-4.20 (m, 2H), 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 2.74-2.70 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

实施例 116. 2-((3-氟-4-((5-(3-羟丙基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物的制备(终产物 168)



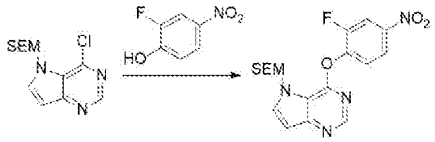
第一步：4-氯-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶



氮气保护下，将 4-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(5.0 g, 32.6 mmol)溶于无水 DMF(50.0 mL)，0 ℃下分批加入氢化钠(1.56 g, 39.12 mmol)，搅拌 30 min，缓慢滴加 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(5.98 g, 39.86 mmol)，滴毕升温至室温搅拌 3 h。TLC 监测反应完全后加入饱和氯化铵溶液(100 mL)，用乙酸乙酯萃取(50 mL × 2)。合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到 4-氯-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶(2.0 g, 红色固体)，收率：17.6%。MS (ESI$^+$)m/z = 284.1 [M+H]$^+$。

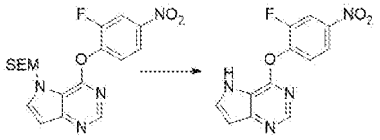
第二步：4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-5H 吡咯并[3,2-d]

嘧啶



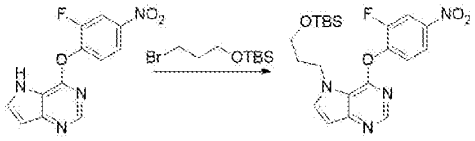
将 4-氯-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶(2.8 g, 9.9 mmol)和 2-氟-4-硝基苯酚(1.56 g, 9.9 mmol)分别加入二甲苯(30.0 mL)中，升温至 120 ℃搅拌过夜。TLC 监测反应完全后减压浓缩，残余物用甲基叔丁基醚打浆，过滤，滤饼真空干燥得到 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶(2.2 g, 棕红色固体)，收率：80.0%。MS (ESI$^+$)m/z = 405.1 [M+H]$^+$。

第三步：4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶



往 100 mL 圆底烧瓶中加入 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶(2.4 g, 5.9 mmol)和三氟乙酸(20.0 mL)，室温搅拌过夜，TLC 监测反应完全后减压浓缩，所得残余物溶解于乙醇(10.0 mL)，加入碳酸钾(0.82 g, 5.9 mmol)，室温搅拌 1 h。过滤，滤饼用乙醇(50.0 mL)洗涤，滤液减压浓缩，残余物通过快速硅胶层析柱色谱法以洗脱体系甲醇/二氯甲烷 =0-10% 梯度洗脱纯化得到 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶(1.3 g, 白色固体)。收率：93%。MS (ESI$^+$)m/z = 275.1 [M+H]$^+$。

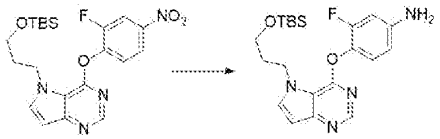
第四步：5-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶



氮气保护下，将4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5H吡咯并[3,2-d]嘧啶(1.3 g, 4.7 mmol)溶解于 DMF(15.0 mL)中，加入碳酸铯(3.06 g, 9.4 mmol)，然后加入(3-溴丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(1.31 g, 5.17 mmol)，室温搅拌过夜。TLC 监测反应完全后将反应液倒入水中(20 mL)，用乙酸乙酯萃取(50 mL × 3)，合并有机相并用盐

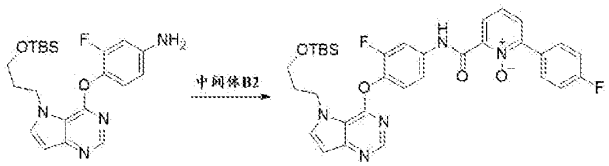
水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物通过快速硅胶层析柱色谱法以洗脱体系乙酸乙酯/石油醚 =0-100%梯度洗脱纯化得到 5-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶(1.2 g, 黄色油状物)。收率：71%。MS (ESI$^+$)m/z = 447.3 $[M+H]^+$。

第五步：4-((5-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)-3-氟苯胺



室温下，将 5-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶(1.2 g, 2.7 mmol)和氯化铵(1.44 g, 27 mmol)加入乙醇/水(10/1, 20 mL)混合溶液中，搅拌至溶解，然后分批加入还原铁粉(1.51 g, 27 mmol)，升温至 80 ℃搅拌 2 h。TLC 监测反应完全后降至室温，过滤，滤饼用乙醇(300 mL)洗涤，滤液减压浓缩。残余物通过快速硅胶层析柱色谱法以洗脱剂体系甲醇/二氯甲烷 = 0-10% 梯度洗脱纯化得到 4-((5-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)-3-氟苯胺(580 mg, 淡黄色固体)。收率：90%。MS (ESI$^+$)m/z = 417.3 $[M+H]^+$。

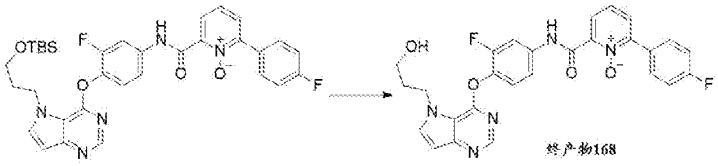
第六步：2-((4-((5-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物



室温下，将 4-((5-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)-3-氟苯胺(300.0 mg, 0.72 mmol)，中间体 **B2**(184.74 mg, 0.79 mmol)和 HATU(410.76 mg, 1.08 mmol)加入 DMF(10.0 mL)中，搅拌至溶解，然后搅拌下加入三乙胺(145.75 mg, 0.91 mmol)。反应混合液室温搅拌 2 h。TLC 监测反应完全后加入水(30.0 mL)，用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 2)，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物通过薄层层析法以洗脱剂体系甲醇/二氯甲烷 = 1/100 纯化得到 2-((4-((5-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙

基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(200.0 mg, 黄色液体)。收率：39.6%。MS (ESI$^+$)m/z = 631.1 [M+H]$^+$。

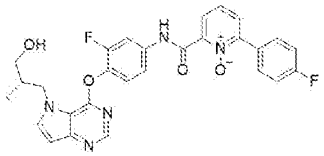
第七步：2-((3-氟-4-((5-(3-羟丙基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物



将 2-((4-((5-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(180.0 mg, 0.28 mmol)溶解至 THF(5.0 mL)，室温搅拌下加入四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(0.3 mL, 0.28 mmol)，室温搅拌 1 h。TLC 监测反应完全后加入水(10.0 mL)，用乙酸乙酯萃取(10 mL × 2)，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物通过薄层层析法以洗脱剂体系甲醇/二氯甲烷 = 1/100 纯化得到 2-((3-氟-4-((5-(3-羟丙基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(24.0 mg)。

白色固体, 收率: 11.9%. MS (ESI$^+$)m/z = 518.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.99 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 5.6, 4.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.35 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

实施例 117. (S)-2-((3-氟-4-((5-(3-羟基-2-甲基丙基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物的制备(终产物 169)

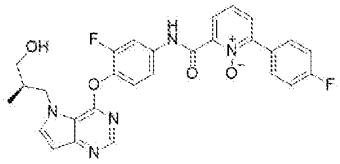


应用上述**终产物 168** 制备方法，以(S)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-甲基丙基 4-甲基苯磺酸盐和中间体 **B2** 为原料制备**终产物 169**。

白色固体, 收率: 55.6%. MS (ESI$^+$)m/z = 532.0 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H),

7.91-7.88 (m, 2H), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

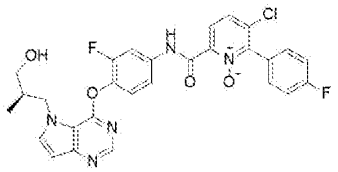
实施例 118. (R)-2-((3-氟-4-((5-(3-羟基-2-甲基丙基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物的制备(终产物 170)



应用上述**终产物 168** 制备方法，以(R)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-甲基丙基 4-甲基苯磺酸盐和中间体 **B2** 为原料制备**终产物 170**。

浅黄色固体，收率: 54.9%. MS (ESI$^+$)m/z = 532.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.02 (s, 1H), 8.61-8.58 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 2H), 7.63-7.58 (m, 3H), 7. 49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.37-2.33 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

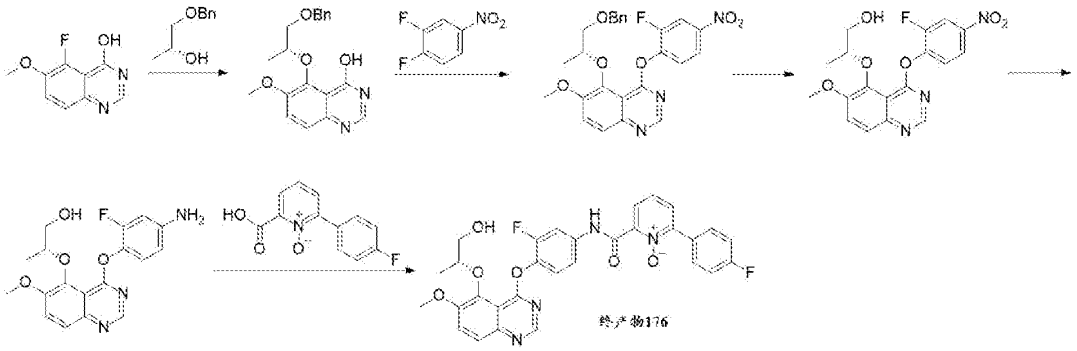
实施例 119. (R)-3-氯-6-((3-氟-4-((5-(3-羟基-2-甲基丙基)-5H 吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)氨甲酰基)-2-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物的制备(终产物 171)



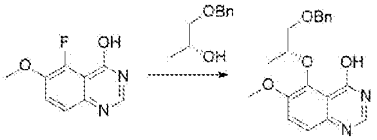
应用上述**终产物 168** 制备方法，以(R)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2-甲基丙基 4-甲基苯磺酸盐和中间体 **B1** 为原料制备**终产物 171**。

黄色固体，收率: 24.6%. MS (ESI$^+$)m/z = 565.9 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz , 1H), 7.74 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 2H), 2.34-2.28 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

实施例 120. ((R)-2-((3-氟-4-((5-((1-羟基丙烷-2-基)氧基)-6-甲氧基噻唑啉-4-基)氧)苯基)氨基甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物的制备 (终产物 176)

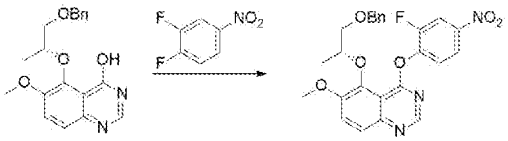


第一步：(R)-5-((1-(苄氧基)丙-2-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-醇



氮气保护下，往 100 mL 三口瓶中加入(R)-1-(苄氧基)丙-2-醇(390 mg, 2.3 mmol)和四氢呋喃(10 mL)，然后分批加入氢化钠(470 mg, 11.7 mmol)，25 ℃搅拌 1 h，加入 5-氟-6-甲氧基喹唑啉-4-醇(380 mg, 2.0 mmol)，升温至 65 ℃搅拌 15 h。TLC 监测反应完全后加入饱和氯化铵(10 mL)淬灭，加水(50 mL)稀释，混合液用乙酸乙酯萃取(60 mL × 3)，合并有机相并用水(60 mL)和饱和食盐水(60 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物通过柱层析法以洗脱剂体系甲醇/二氯甲烷 = 1/10 纯化得到(R)-5-((1-(苄氧基)丙-2-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-醇(400 mg, 黄色固体)，收率：60.0%。MS (ESI$^+$)m/z = 341.0 $[M+H]^+$。

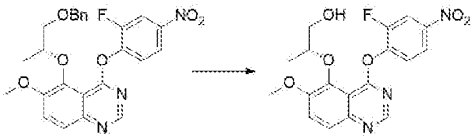
第二步：(R)-5-((1-(苄氧基)丙-2-基)氧基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹唑啉



室温下，往 100 mL 圆底烧瓶依次加入(R)-5-((1-(苄氧基)丙-2-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-醇(200 mg, 0.59 mmol)，1,2-二氟-4-硝基苯(140 mg, 0.88 mmol)，碳酸铯(383 mg, 1.2 mmol)和 DMF(5 mL)，升温至 80 ℃搅拌 16 h。TLC 监测反应完全后加入水(30 mL)稀释，混合液用乙酸乙酯萃取(30 mL × 3)，合并有机相并用水(30 mL × 2)和饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。残余物通过薄层层析法以洗脱剂体系甲醇/二氯甲烷 = 1/20 纯化得到

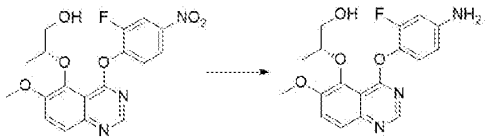
(R)-5-((1-(苄氧基)丙-2-基)氧基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹唑啉(200 mg, 黄色固体)，收率：71.0%。MS (ESI$^+$)m/z = 480.0 [M+H]$^+$。

第三步： (R)-2-((4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹唑啉-5-基)氧基)丙-1-醇



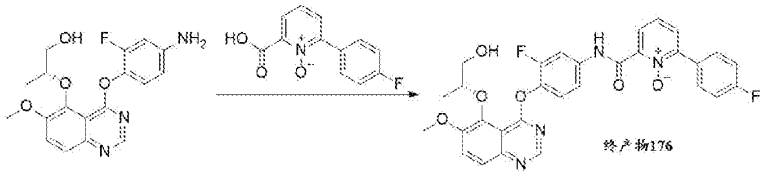
往 50 mL 圆底烧瓶中依次加入(R)-5-((1-(苄氧基)丙-2-基)氧基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹唑啉(100 mg, 0.21 mmol)和 1,4-二氧六环(3 mL)，慢慢滴加浓盐酸(3 mL)，升温至 80 ℃搅拌 1 h。TLC 监测反应完全后加水(10 mL)稀释，混合液用饱和碳酸氢钠调节 pH = 8，用乙酸乙酯萃取(50 mL × 3)，合并有机相并用饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。残余物通过薄层层析法以洗脱剂体系甲醇/二氯甲烷 = 1/5 纯化得到((R)-2-((4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹唑啉-5-基)氧基)丙-1-醇(17 mg, 黄色固体)，收率：20.9%。MS (ESI$^+$)m/z = 390.1 [M+H]$^+$。

第四步： (R)-2-((4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-6-甲氧基喹唑啉-5-基)氧基)丙-1-醇



往 50 mL 圆底烧瓶中依次加入(R)-2-((4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹唑啉-5-基)氧基)丙-1-醇(17 mg, 0.044 mmol)，乙醇(2 mL)，饱和氯化铵(2 mL)和铁粉(12 mg, 0.22 mmol)，升温至 60 ℃搅拌 2 h。TLC 监测反应完全后，过滤，滤液减压浓缩得到粗品(R) -2-((4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-6-甲氧基喹唑啉-5-基)氧基)丙-1-醇(11 mg, 黄色固体)，收率：70.0%。MS (ESI$^+$)m/z = 360.0 [M+H]$^+$。

第五步：(R)-2-((3-氟-4-((5-((1-羟基丙烷-2-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧)苯基)氨基甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物

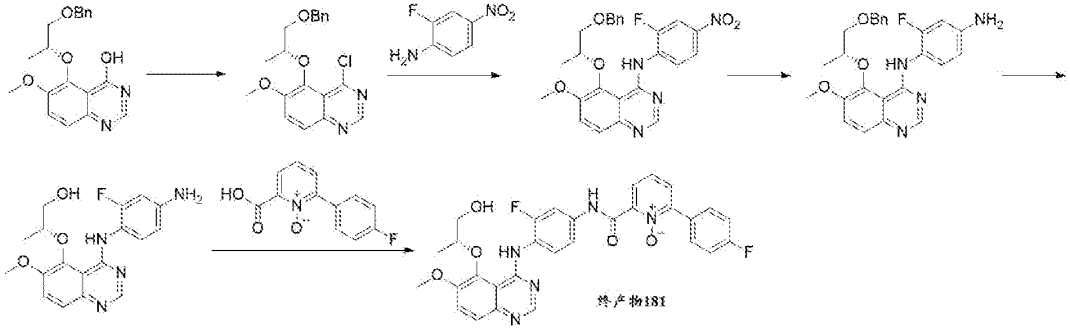


往 50 mL 圆底烧瓶中依次加入 2-羧基-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(中间体 **B2**,

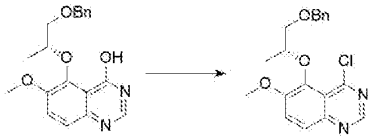
7.1 mg, 0.031 mmol)，DMF (3 mL)，HATU (13 mg, 0.033 mmol)，三乙胺(14 mg, 0.14 mmol) 和(R) -2-((4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-6-甲氧基喹唑啉-5-基)氧基)丙-1-醇(10 mg, 0.028 mmol)，25 ℃搅拌 3 h。TLC 监测反应完全后加水(20 mL)稀释，混合液用乙酸乙酯萃取(30 mL × 3)，合并有机相并用水(30 mL × 2)和饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩，残余物用高效液相色谱法以洗脱剂体系乙腈/水/0.1%FA [色谱柱：sunfire 5 μm 19-150 mm, 流动相：ACN-H_2O(0.1%FA) 30-75-8 min]纯化得到((R)-2-((3-氟-4-((5-((1-羟基丙烷-2-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧)苯基)氨基甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(2.0 mg)。

灰白色固体，收率: 12.6%. MS (ESI^+)m/z = 575.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.31 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78-3.66 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

实施例 121. (R)-2-((3-氟-4-((5-(1-羟基丙烷-2-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(终产物 181)

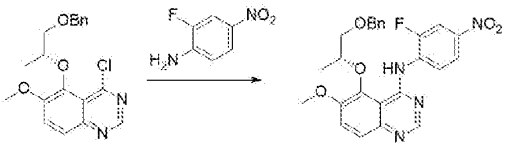


第一步：(R)-5-((1-(苄氧基)丙-2-基)氧基)-4-氯-6-甲氧基喹唑啉



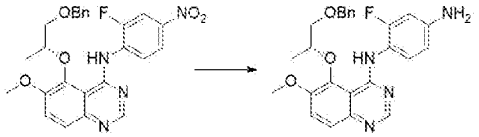
往干燥的 50 mL 圆底烧瓶中依次加入(R)-5-((1-(苄氧基)丙-2-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-醇(400 mg, 1.17 mmol)和三氯氧磷(10 mL)。升温至 80 ℃搅拌 16 h。TLC 监测反应完全后减压浓缩得到粗品(R)-5-((1-(苄氧基)丙-2-基)氧基)-4-氯-6-甲氧基喹唑啉(500 mg, 黄色油状)。MS (ESI^+)m/z = 359.1 $[M+H]^+$.

第二步：(R)-5-((1-(苄氧基)丙-2-基)氧基)-N-(2-氟-4-硝基苯基)-6-甲氧基喹唑啉-4-胺



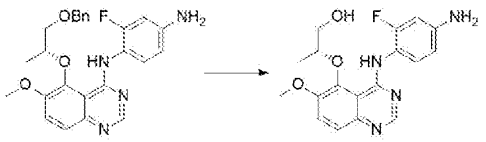
往干燥的 50 mL 圆底烧瓶中依次加入(R)-5-((1-(苄氧基)丙-2-基)氧基)-4-氯-6-甲氧基喹唑啉(500 mg, 1.39 mmol)，2-氟-4-硝基苯胺(261 mg, 1.67 mmol)，对甲苯磺酸(360 mg, 2.09 mol)和 1,4-二氧六环(10 mL)，升温至 80 ℃搅拌 6 h。TLC 监测反应完全后加水(50 mL)淬灭，混合液用乙酸乙酯萃取(50 mL × 3)，合并有机相并用饱和食盐水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。残余物通过柱层析法以洗脱剂体系甲醇/二氯甲烷 = 1/10 纯化得到 (R)-5-((1-(苄氧基)丙-2-基)氧基)-N-(2-氟-4-硝基苯基)-6-甲氧基喹唑啉-4-胺(400 mg, 黄色固体)，收率：59.9%。MS (ESI$^+$)m/z = 479.2 $[M+H]^+$.

第三步：(R)-N1-(5-((1-(苄氧基)丙-2-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)-2-氟苯-1,4-二胺



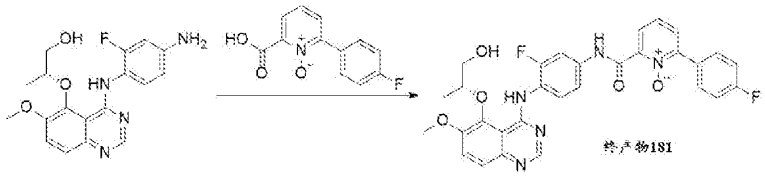
室温下，往 50 mL 圆底烧瓶中依次加入(R)-5-((1-(苄氧基)丙-2-基)氧基)-N-(2-氟-4-硝基苯基)-6-甲氧基喹唑啉-4-胺(170 mg, 0.35 mmol)，铁粉(59.53 mg, 1.06 mmol)，饱和氯化铵溶液(2 mL)和乙醇(6 mL)，升温至 60 ℃搅拌 2 h。TLC 监测反应完全后过滤，滤液加水(50 mL)淬灭，混合液用乙酸乙酯萃取(30 mL × 3)，合并有机相并用饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品(R)-N1-(5-((1-(苄氧基)丙-2-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)-2-氟苯-1,4-二胺(150 mg, 黄色油状物)，收率：94.1%。MS (ESI$^+$)m/z = 449.2 $[M+H]^+$.

第四步：(R)-2-((4-((4-氨基-2-氟苯基)氨基)-6-甲氧基喹唑啉-5-基)氧基)丙-1-醇



室温下，往 50 mL 圆底烧瓶中依次加入(R)-N1-(5-((1-(苄氧基)丙-2-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)-2-氟苯-1,4-二胺(150 mg, 0.33 mmol)，1,4-二氧六环(2 mL)和浓盐酸(2 mL)，80 ℃ 搅拌 2 h。TLC 监测反应完全后降至室温，反应液用饱和碳酸氢钠溶液调 pH = 7，混合液用二氯甲烷萃取(50 mL × 3)。合并有机相并用饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物通过柱层析法以洗脱剂体系甲醇/二氯甲烷 = 1/20 纯化得到(R)-2-((4-((4-氨基-2-氟苯基)氨基)-6-甲氧基喹唑啉-5-基)氧基)丙-1-醇(40 mg, 黄色固体)，收率：33.4%。MS (ESI$^+$)m/z = 359.2 $[M+H]^+$.

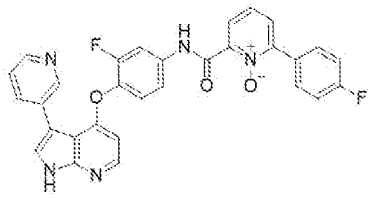
第五步：(R)-2-((3-氟-4-((5-(1-羟基丙烷-2-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物



室温下，往 50 mL 圆底烧瓶中依次加入 2-羧基-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(中间体 **B2**, 27.5 mg, 0.12 mmol)，N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(49.0 mg, 0.13 mmol)，三乙胺(32.6 mg, 0.32 mmol)和(R)-2-((4-((4-氨基-2-氟苯基)氨基)-6-甲氧基喹唑啉-5-基)氧基)丙-1-醇(37.0 mg, 0.11 mmol)，30 ℃搅拌 2 h。TLC 监测反应完全后加水(100 mL)淬灭，混合液用乙酸乙酯萃取× 3)，合并有机相并用饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品。粗品用甲醇(10 mL)打浆，过滤，滤渣干燥得到(R)-2-((3-氟-4-((5-(1-羟基丙烷-2-基)氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)苯基)氨甲酰基)-6-(4-氟苯基)吡啶 1-氧化物(11.5 mg)。

黄色固体，收率: 19.4%. MS (ESI$^+$)m/z = 574.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.61 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.53-8.48 (m, 2H), 8.35 (dd, J = 8.1, 6.0 Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.74 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.39 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.12 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.89-4.87 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70-3.67 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

实施例 122. 终产物 185 的制备



应用 CN101027305A 中实施例 266 的方法合成该专利中已知化合物(终产物 **185**)。

实施例 123.

一、激酶抑制实验

采用 HTRF KinEASE-TK 试剂盒，通过检测野生型或突变型 MET 蛋白激酶反应后 ATP 的剩余量来测定其活性。测试的发光信号强度与反应剩余 ATP 的量正相关，与激酶活性负相关。

1. 实验设计

在所选激酶上测定化合物，并设定溶媒对照，共检测 10 个浓度，按照 3 倍稀释，每个浓度 2 个复孔。

2. 试剂和耗材

试剂	供应商	Cat#
HTRF KinEASE-TK 试剂盒	Cisbio	62TK0PEC/62TKPEB
MET	Carna	08-151
MET F1200I	Signalchem	M52-12GG/Y767-2
MET D1228N	Signalchem	M52-12IG
DMSO	Sigma	D8418-1L 或 D4540-100 mL
ATP	Sigma 或 Promega	A7699 或 V910B
DTT	Sigma	D0632 或 43816
$MgCl_2$	Sigma	M1028
$MnCl_2$	Sigma	M1787
仪器和耗材	供应商	Cat#或型号
384 孔聚苯乙烯白色浅口圆底微孔板	Greiner	784075
384 孔聚苯乙烯透明平底带条形码微孔板	Labcyte	P-05525-BC
96 孔板	Nunc	249944
96 孔锥形透明底孔板	BIOFIL	VWP-033-096
摇床	Thermo	4625-1 CECN/THZ Q
离心机	Eppendorf	5810R
EnVision 2014 多标记微孔板检测仪	PerkinElmer	2203-1060/Oct-04
TECAN 多标记微孔板检测仪	SPARK 10M	1703004847

电热恒温培养箱	BOXUN	HPX-9162MBE
Echo 移液器	Labcyte	550

3. 实验过程

3.1 配置 1X 激酶缓冲液

1 倍体积的 5X 激酶反应缓冲液和 4 倍体积的水；5mM $MgCl_2$；1mM DTT；1mM $MnCl_2$；或 2500 nm SEB。

3.2 化合物筛选

1) 用移液器向反应板(784075 或 264706, Greiner 或 Thermo)每孔转移 10nl 或 4μl 稀释好的化合物，用封板膜封住反应板，1000g 离心 1 分钟。

2) 用 1X 的酶反应缓冲液配制准备 2X MET，向反应板中每孔加入 5μl 或 2μl 激酶，用封板膜封住板子 1000g 离心 30 秒，室温孵育 10 分钟

3) 用 1X 的酶反应缓冲液配制 2X TK-substrate-biotin 和 ATP 混合液，向反应板中加入 5μl 或 2μl TK-substrate-biotin/ATP 混合液，用封板膜封住板子 1000g 离心 30 秒，室温反应 50 分钟或 10 分钟。

4) 用 HTRF 检测缓冲液配制 4X 或 2X Sa-XL 665 和 TK-antibody-Cryptate 混合液，每孔加入 5μl 或 10μl Sa-XL 665 和 TK-antibody-Cryptate 混合液，1000g 离心 30 秒，室温反应 1 h。

5) 用 Envision 2104 或 TECAN 读 615 nm (Cryptate)和 665 nm (XL665)的荧光信号。

4. IC_{50} 计算

使用 GraphPad Prism 6.0 或 7 软件分析数据，利用非线性 S 曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线，并由此计算 IC_{50} 值。

酶抑制百分率(%)=100-($Signal_{cmpd}$-$Signal_{Ave_PC}$)/($Signal_{Ave_VC}$-$Signal_{Ave_PC}$) × 100

5. 实验结果

表 4 待测化合物对野生型(WT)和突变型(F1200I 和 D1228N) MET 激酶的抑制 IC_{50} (nM)

终产物编号	WT	F1200I	D1228N	终产物编号	WT	F1200I	D1228N
1	2.3	5.8	35.4	**70**	6.9	/	35.5
2	0.9	3.0	18.0	**80**	1.5	2.3	9.8
3	4.3	18.3	13.1	**81**	10.4	26.0	32.8

4	2.2	10.0	15.7	**82**	17.4	29.6	48.1
5	5.2	10.8	12.8	**83**	3.2	6.2	30.4
6	8.5	21.4	30.0	**85**	3.7	2.3	10.5
8	4.6	2.3	28.4	**86**	6.4	29.7	10.2
9	3.8	20.8	25.6	**87**	5.3	23.0	20.6
10	4.7	30.9	13.6	**89**	5.3	17.6	16.4
11	6.3	16.8	35.7	**91**	12.1	/	41.2
12	4.1	32.7	25.7	**92**	6.5	28.1	16.9
15	1.3	6.5	20.1	**93**	22.2	51.1	33.5
16	7.5	25.8	28.2	**96**	2.2	4.5	14.1
17	1.4	5.8	7.5	**97**	3.3	7.0	20.8
18	5.3	26.5	20.9	**102**	1.0	2.1	6.3
20	6.9	20.1	29.9	**107**	1.6	12.3	26.8
22	5.9	15.5	25.5	**113**	3.3	9.2	22.5
23	3.3	12.5	21.0	**114**	5.1	10.7	18.7
24	2.5	9.5	29.5	**115**	0.8	6.0	10.9
25	1.9	4.3	20.5	**116**	4.6	10.7	28.7
26	3.8	9.5	18.1	**117**	0.9	0.9	17.8
27	4.5	8.6	13.4	**119**	18.0	9.8	30.2
28	3.0	9.6	34.5	**120**	1.3	14.5	17.6
29	5.2	20.4	15.8	**121**	4.3	11.4	19.0
30	1.7	5.5	11.2	**123**	1.0	10.0	30.1
31	3.0	7.9	40.7	**124**	0.8	0.8	7.6
32	4.4	10.1	16.7	**127**	7.0	35.2	48.7
33	9.7	21.1	30.5	**129**	0.6	8.8	21.1
34	2.7	12.3	18.8	**134**	3.3	28.3	15.5
35	2.0	17.9	14.7	**138**	1.6	0.6	38.5
36	4.0	6.7	25.1	**139**	4.5	15.3	18.5
42	1.4	14.2	36.2	**141**	1.9	33.0	26.3
44	2.5	6.7	14.8	**142**	18.0	33.0	45.1
45	8.2	14.6	23.6	**145**	2.2	15.7	29.3
46	25.9	15.1	27.1	**146**	6.4	8.6	23.8
47	4.6	13.1	27.8	**149**	0.4	5.6	16.8
48	5.3	/	36.8	**152**	6.3	12.0	23.5
53	2.0	8.7	4.8	**153**	5.2	/	24.5
56	5.0	14.4	17.7	**155**	5.6	13.2	27.4
57	1.6	2.8	28.5	**157**	1.7	17.5	46.2
58	4.9	16.1	15.9	**158**	2.5	15.9	29.4
59	12.7	7.9	20.3	**159**	3.0	2.0	14.8
63	4.7	13.1	26.6	**160**	5.7	12.9	19.6
64	/	22.5	45.6	**168**	3.8	9.2	13.9

65	10.8	42.4	37.4	**169**	1.8	2.1	6.9
66	2.7	35.5	11.0	**170**	4.2	8.5	16.2
67	4.0	16.3	12.3	**181**	11.7	/	29.2
69	3.0	12.3	25.4	**185**	20.4	187.5	62.0

注：/表示没有测试活性

本发明化合物对野生型 WT、突变型 F1200I 和 D1228N MET 激酶活性抑制 IC_{50} 如表 4 所示。

从表 4 中可以看出，本发明化合物对野生型 WT、突变型 F1200I 和 D1228N MET 激酶具有较好抑制活性，抑制 IC_{50} 达到纳摩尔水平。

二、细胞增殖抑制实验

CellTiter-Glo™活细胞检测试剂盒采用萤光素酶作检测物，发光过程中萤光素酶需要 ATP 的参与。向细胞培养基中加入 CellTiter-Glo™试剂，测量发光值，光信号和体系中 ATP 量成正比，而 ATP 又和活细胞数正相关。因此通过使用 CellTiter-Glo 试剂盒检测 ATP 含量，可以检测出细胞的增殖情况。

本实验采用 celltiter-Glo(CTG)法测量前述制备的化合物在肿瘤细胞株 Hs 746T、EBC-1 和 H1993 增殖抑制作用，并计算 50%抑制浓 IC_{50}。

1. 实验设计

在所选细胞上测定化合物，并设定溶媒对照，共检测 10 个浓度，每个浓度 2 个复孔。

2. 试剂和耗材

试剂	供应商	Cat#
Hs746T	ATCC	HTB-135
EBC-1	南京科佰	CBP60091
H1993	ATCC	CRL-5909
磷酸盐缓冲液(PBS)	Gibco	10010-031
MEM Medium	HyClone	SH30024.01
DMEM medium	Gibco	11965-092
青霉素-链霉素	Gibco	15140-122
FBS	Gibco	10099-141C
MEM NEAA	Gibco	11140-050
丙酮酸钠	Gibco	11360-070
TrypLE	Gibco	12604-021
CTG	Promega	G7573
DMSO	Sigma	D8418-1L
Paciltaxel	MCE	HYB0015
Staurosporine	Selleck/MCE	S1421/ HY-15141

仪器和耗材	供应商	Cat# or Model
384 细胞培养板	PerkinElmer	6007680
384 化合物稀释板	Labcyte	PP-0200
摇床	QILINBEIER	QB-9002
CO_2 培养箱	Thermo Scientific	371
离心机	Eppendorf	5810R
计数器	Gibco	AMQA × 1000
生物安全柜	Thermo	Model 1300 Series A2
倒置显微镜	OLYMPUS	CKX41
Echo 移液器	Labcyte	655
Envision 2104 多标记微孔板检测仪	PerkinElmer	EnVision 2104
旋涡混合器	IKA	MS3 digital
Envision	PerkinElmer	2105

3. 实验过程

3.1 细胞培养和接种

a) 收获处于对数生长期的细胞并采用血小板计数器进行细胞计数。用台盼蓝排斥法检测细胞活力，确保细胞活力在 90%以上。

b) 调整细胞浓度；分别添加 30 μL 细胞悬液至 384 孔板中。

c) 将 384 孔板中的细胞置于 37 ℃、5% CO_2、95%湿度条件下培养过夜。

3.2 药物稀释和加药

a) 配制 10 倍药物溶液，最高浓度为 10 mM，10 个浓度，3 倍稀释，在接种有细胞的 384 孔板中每孔加入 10μL 药物溶液，每个药物浓度设置三个复孔。DMSO 为空白对照。

b) 将已加药的 384 孔板中的细胞置于 37 ℃，5% CO_2，95%湿度条件下继续培养 72 h，之后进行 CTG 分析。

3.3 终点读板

a) 融化 CTG 试剂并平衡细胞板至室温 30 分钟。

b) 每孔加入等体积的 CTG 溶液。

c) 在定轨摇床上振动 5 分钟使细胞裂解。

d) 将细胞板放置于室温 20 分钟以稳定冷光信号。

e) 读取冷光值。

4. 数据处理

使用 GraphPad Prism 8 软件分析数据，利用非线性 S 曲线回归来拟合数据得

出剂量-效应曲线，并由此计算 IC_{50} 值。

细胞存活率(%)= (Lum $_{待测药}$-Lum $_{培养液对照}$)/(Lum $_{细胞对照}$-Lum $_{培养液对照}$) × 100%.

5. 实验结果

表 5 待测化合物在 Hs 746T、H1993 和 EBC-1 细胞株上的抑制 IC_{50} (nM)

终产物编号	Hs 746T	H1993	EBC-1	终产物编号	Hs 746T	H1993	EBC-1
2	8.5	31.8	12.6	**62**	12.1	69.4	16.7
4	12.6	54.9	14.4	**63**	4.6	/	13.4
5	/	33.0	/	**67**	4.2	19.1	6.6
10	29.1	/	52.5	**69**	19.6	68.4	29.3
15	21.6	39.4	/	**70**	24.4	12.0	/
17	/	68.4	/	**80**	9.6	26.8	8.7
18	20.9	/	/	**85**	9.4	29.6	10.4
24	14.5	/	20.1	**97**	12.1	36.4	12.9
25	/	62.2	/	**107**	/	76.9	/
28	14.0	/	17.1	**117**	7.0	57.2	17.2
30	/	50.2	/	**121**	/	42.3	/
31	/	35.0	/	**124**	21.9	29.9	14.9
32	/	30.6	/	**138**	8.7	29.3	9.4
36	9.9	/	15.1	**139**	/	31.1	/
44	15.2	85.3	21.3	**159**	/	78.4	/
53	14.6	29.0	15.7	**168**	65.4	/	56.7
57	11.4	59.5	19.6	**185**	155.1	203.5	132.8
58	12.8	16.4	13.2				

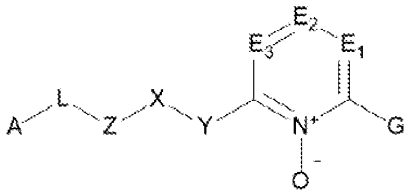
注：/表示未检测

本发明化合物对 Hs 746T 细胞株、H1993 细胞株和 EBC-1 细胞株抑制增殖活性 IC_{50} 如表 5 所示。

从表 5 中可以看出，本发明化合物对 Hs746T 细胞株、H1993 细胞株和 EBC-1 株细胞具有较好抑制增殖活性。

权 利 要 求

1.式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，立体异构体，互变异构体，氘代物，前药分子，水合物或溶剂化物



I

其中，在式 I 中，

A 选自被 R^1 取代的 5-14 元杂芳基、被 R^1 取代的 3-14 元杂环基、被 R^1 取代的 6-14 元芳基和被 R^1 取代的 3-12 元环烷基，所述的被 R^1 取代的 5-14 元杂芳基、被 R^1 取代的 3-14 元杂环基、被 R^1 取代的 6-14 元芳基和被 R^1 取代的 3-12 元环烷基任选地被一个或者多个 R^2 取代，所述的被 R^1 取代的 5-14 元杂芳基和被 R^1 取代的 6-14 元芳基包括单环或稠环，所述的被 R^1 取代的 3-14 元杂环基和被 R^1 取代的 3-12 元环烷基包括单环、螺环或桥环；

L 选自 O、S、CR^aR^b、NR^b、C(=O)、SO_2 和 SO；

Z 选自 6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、3-12 元环烷基和 3-14 元杂环基，所述的 6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、3-12 元环烷基和 3-14 元杂环基任选地被一个或者多个 R^3 取代；

X 不存在或选自 NR^4、O、S、CR^4R^5 和 C(=O)；

Y 不存在或选自 $(CR^aR^b)_{n1}$-C(=O)、C(=S)、$C(=NR^4)$、SO_2、SO、NR^4、O、S 和 CR^4R^5；

E_1、E_2 和 E_3 各自不存在或各自独立地选自 CR^aR^b、N、C(=O)、C(=S)和 $C(=NR^4)$；

G 选自 $(CR^aR^b)_{n1}$-6-20 元芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-5-20 元杂芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-12 元环烷基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-20 元杂环基、$(CR^aR^b)_{n1}$-O-$(CR^aR^b)_{m1}$-芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-OR^6、$(CR^aR^b)_{n1}$-NR^6R^7、$(CR^aR^b)_{n1}$-$NR^6C(=O)R^7$、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基，其中所述的 $(CR^aR^b)_{n1}$-6-20 元芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-5-20 元杂芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-12 元环烷基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-20 元杂环基、$(CR^aR^b)_{n1}$-O-$(CR^aR^b)_{m1}$-芳基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基任选地被一个或多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、硝基、

氧代(=O)、SO_2R^f、CN、OR^e、SR^e、NR^eR^f、$-NR^eC(=O)R^f$、$(CR^aR^b)_{n1}$-C(=O)R^e、$-C(=O)NR^eR^f$、$-C(=O)OR^e$、C_{1-12}烷基、卤代C_{1-12}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-12}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基-C_{1-12}烷基、R^aR^bN-C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、卤代C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-12元环烷基、3-20元杂环基、6-20元芳基或5-20元杂芳基；

R^1选自被一个或多个羟基取代的R^8；

R^2、R^3和R^8各自独立地选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、$-SO-R^a$、$-NR^bR^c$、$-OR^b$、$-SR^b$、R^aSO-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、$R^bR^cNC(=Y^1)$-C_{1-6}烷基、R^aSO-C_{1-6}烷氧基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、$R^bR^cNC(=Y^1)$-C_{1-6}烷氧基、$-C(=Y^1)R^a$、$-C(=Y^1)OR^b$、$-C(=Y^1)NR^bR^c$、$-C(=Y^1)NR^c(CR^aR^b)_{n1}NR^bR^c$、$-OC(=Y^1)R^a$、$-OC(=Y^1)NR^bR^c$、$-OC(=Y^1)OR^b$、$-NR^bC(=Y^1)NR^bR^c$、$-NR^bC(=Y^1)OR^c$、$-NR^bC(=Y^1)R^a$、$-OR^bC(=Y^1)OR^c$、$-SO_2-NR^bR^c$、$-SO_2R^a$、$-NR^bSO_2R^a$、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-8}$烯基、$C_{2-8}$炔基、$C_{1-6}$烷基-$R^a$、$C_{1-6}$烷氧基-$R^b$、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元环烯基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基、6-14元芳基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基，所述的R^aSO-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、$R^bR^cNC(=Y^1)$-C_{1-6}烷基、R^aSO-C_{1-6}烷氧基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、$R^bR^cNC(=Y^1)$-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元环烯基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基、6-14元芳基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个R^m取代，所述的3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元环烯基-C_{1-6}烷基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基包括单环、螺环或桥环，所述的6-14元芳基、5-10元杂芳基、6-14元芳基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基包括单环或稠环；

或者R^1和R^2与所连接的原子一起形成5-14元环状基团，且该基团被一个或多个R^1取代；

或者R^2和R^8与所连接的原子一起形成5-14元环状基团，且该基团被一个或多个R^1取代；

R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢原子、卤素原子、OR^e、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-12元环烷基、3-20元杂环基、6-20元芳基和5-20元杂芳基，

其中所述的 3-12 元环烷基和 3-20 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基包括单环或稠环，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、SO_2R^g、CN、OR^e、NR^eR^f、$C(=O)NR^eR^f$、$CR^eC(=O)R^f$、C_{1-12} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基或 5-20 元杂芳基；

或者 R^4 和 R^5 与其连接的碳原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的 3-12 元单环、螺环或桥环；

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的饱和的、部分不饱和的或者完全不饱和的 3-20 元杂环，其任选含有一个或者多个选自 N，O 或者 S 杂原子；

R^a 不存在或选自氢原子、卤素原子、氰基、羟基、巯基、羧基、硝基、$-NR^bR^c$、$-C(=O)R^d$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^bR^c$、$-OC(=O)NR^bR^c$、$-NR^bC(=O)R^d$、$-NR^bC(=O)OR^d$、$-SO-NR^bR^c$、$-SO_2-NR^bR^c$、$-SO-R^d$、$-SO_2R^d$、$-NR^bSO_2R^d$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 烷基-R’、C_{1-6} 烷氧基-R’、-OR’、-SR’、-C(=O)-R’、$-SO_2R’$、$-NR^bC(=O)$-R’、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 烷基-R’、C_{1-6} 烷氧基-R’、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m 取代，所述的 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基和 3-12 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基包括单环或稠环；

R^b、R^c 和 R^d 各自不存在或者各自独立地选自氢原子、羟基、巯基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-R’、R’-C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基-R’、-OR’、-C(=O)-R’、$-SO_2$-R’、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-R’、R’-C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基-R’、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m 取代，所述的 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基和 3-12 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基包括单环或稠环；

或者 R^a 和 R^b 与其连接的碳原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的

3-12 元单环、螺环或桥环；

或者 R^a 或 R^b 与其连接的碳原子或邻位氮原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的 5-14 元杂芳基、6-14 元芳基、3-14 元杂环基或 3-12 元环烷基；

或者 R^b 和 R^c 与其连接的氮原子一起形成任选地被一个或者多个 R^m 取代的 3-12 元单环、螺环、桥环或稠环；

R^e 和 R^f 各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基任选地被一个或者多个 C_{1-6} 烷基或者卤素原子取代；

R^g 选自 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、氨基、C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基和 6-20 元芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基和 6-20 元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、OR^e 或-$C(=O)NR^eR^f$；

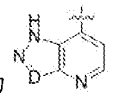
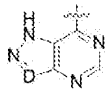
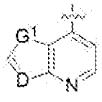
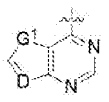
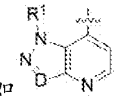
R’选自氢原子、C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-14 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-14 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m 取代；所述的 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基和 3-12 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-14 元芳基和 5-14 元杂芳基包括单环或稠环；

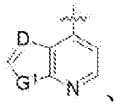
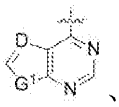
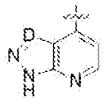
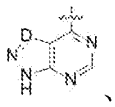
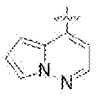
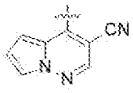
R^m 选自氘原子、卤素原子、氰基、硝基、-OR^a、-SR^a、-$C(=Y^1)R^a$、-$C(=Y^1)OR^a$、-$C(=Y^1)NR^bR^c$、-$(CR^aR^b)_{n1}$-NR^bR^c、-$NR^bC(=Y^1)R^c$、-$NR^bC(=Y^1)OR^c$、-$NR^dC(=Y^1)NR^bR^c$、-$NR^bSO_2R^a$、-$OC(=Y^1)R^a$、-$OC(=Y^1)OR^b$、-$OC(=Y^1)NR^aR^b$、-$OSO_2(OR^b)$、-$OP(=Y^1)(OR^b)(OR^c)$、-$OP(OR^b)(OR^c)$、-SOR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^bR^c$、-$SO(OR^b)$、-$SO_2(OR^b)$、-$SC(=Y^1)R^a$、-$SC(=Y^1)OR^b$、-$SC(=Y^1)NR^bR^c$、C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷氧基-C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷基-C_{1-12} 烷氧基、C_{1-12} 烷氧基-C_{1-12} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-12 元环烷基、5-14 元杂环基、6-20 元芳基、5-20 元杂芳基、$(CR^aR^d)_tNR^bR^c$、叠氮基和氧代，所述的 3-12 元环烷基和 5-14 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基包括单环或稠环；

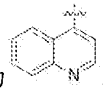
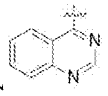
Y^1 为 O 或 S；

t、m1 和 n1 各自独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6；

条件是：

当 A 为被 R^1 取代的、、或，-X-Y 为-NR'-C(=O)-时， R^1 不为羟基烷基，但是，R^1 取代 NH 除外，如，R^1 可为羟基烷基，其中 D 选自 N 或 CH，G^1 选自 NH、O 或 S；

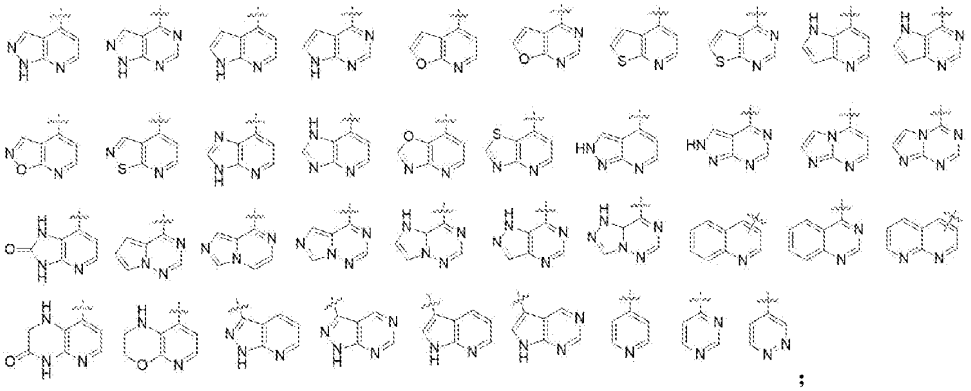
当 A 为被 R^1 取代的、、、、或，-X-Y 为-NR'-C(=O)-时，R^1 不为羟基烷基，其中，D 选自 N 或 CH，G^1 选自 NH、O 或 S；

当 A 为被 R^1 取代的或，Z 为苯环，-X-Y 为-NH-C(=O)-时，R^1 不为羟基烷基；

E_3 不为 C=O、C=S 或者 C=NR^a；当 E_3 为 CH 时，E_1 不为 C=O 且 E_2 不为 NR^b；当 E_3 不存在时，E_2 不为 C=O、C=S 或者 C=NR^a。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、氘代物、前药分子、水合物或者溶剂化物，其中，在式 I 中，A 选自被 R^1 取代的 5-14 元杂芳基，所述的被 R^1 取代的 5-14 元杂芳基包括单环或稠环，任选地被一个或者多个 R^2 取代；

优选地，在式 I 中，A 选自被 R^1 取代的以下基团，所述以下基团任选地被一个或者多个 R^2 取代；

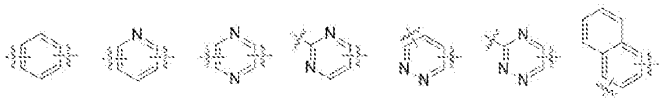

;

在式 I 中，L 选自 O、S、CR^aR^b、NR^b 和 C(=O)；

优选地，在式 I 中，L 选自 O、S、C(=O)和 NH；

在式 I 中，Z 选自任选地被一个或者多个 R^3 取代的 6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基；

优选地，在式 I 中，Z 选自任选地被一个或者多个 R^3 取代的以下基团：


；

在式 I 中，X 选自 NR^4、O、S 或者不存在；

优选地，在式 I 中，X 选自 NR^4、O 和 S；

在式 I 中，Y 选自 C(=O)、C(=S)、$C(=NR^4)$或者不存在；

优选地，在式 I 中，Y 选自 C(=O)和 C(=S)；

在式 I 中，E_1、E_2、E_3 各自独立地选自 CR^aR^b、N、C(=O)和 C(=S)；

优选地，在式 I 中，E_1、E_2、E_3 各自独立地选自 CR^aR^b 和 N。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、氘代物、前药分子、水合物或者溶剂化物，其中，在式 I 中，G 选自$(CR^aR^b)_{n1}$-6-20 元芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-5-20 元杂芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-12 元环烷基和$(CR^aR^b)_{n1}$-3-20 元杂环基，所述的$(CR^aR^b)_{n1}$-6-20 元芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-5-20 元杂芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-12 元环烷基和$(CR^aR^b)_{n1}$-3-20 元杂环基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、硝基、氧代、CN、OR^e、SR^e、NR^eR^f、C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基-C_{1-12} 烷基、R^aR^bN-C_{1-6} 烷基、C_{2-8} 烯基、卤代 C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-12 元环烷基或 3-20 元杂环基；

优选地，在式 I 中，G 选自 6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基，其中所述的 6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、硝基、氧代、CN、OR^e、SR^e、NR^eR^f、C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基-C_{1-12} 烷基、R^aR^bN-C_{1-6} 烷基、C_{2-8} 烯基、卤代 C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元环烷基-C_{1-6} 烷基或 3-20 元杂环基；

R^1 选自被一个或者两个羟基取代的 R^8；

R^8选自-NR^bR^c、-OR^b、-SR^b、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元环烯基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基、6-14元芳基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基，所述的R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元环烯基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基、6-14元芳基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个R^m取代，所述的3-12元环烷基、3-12元环烯基和3-12元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的6-14元芳基和5-10元杂芳基包括单环或稠环；

优选地，R^8选自-NR^bR^c、-OR^b、C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基，所述的C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个R^m取代，所述的3-12元杂环基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基包括单环、螺环或桥环；

R^2和R^3各自独立地选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、-NR^bR^c、-OR^b、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、-$C(=Y^1)R^a$、-$C(=Y^1)NR^bR^c$、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基，所述的R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个R^m取代，所述的3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基包括单环、螺环或桥环，所述5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基包括单环或稠环；

优选地，R^2和R^3各自独立地选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、-NR^bR^c、-OR^b、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基，所述的R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12

元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6}烷基和 3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个 R^m取代，所述的 3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6}烷基和 3-12 元杂环基-C_{1-6}烷基包括单环、螺环或桥环。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、氘代物、前药分子、水合物或者溶剂化物，其中，

R^4、R^5、R^6和 R^7各自独立地选自氢原子、卤素原子、OR^e、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-20 元环烷基、3-20 元杂环基和 6-20 元芳基，其中所述的 3-20 元环烷基和 3-20 元杂环基包括单环、螺环或桥环；所述的 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-20 元环烷基、3-20 元杂环基和 6-20 元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、CN、OR^e、NR^eR^f、C_{1-12}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-12 元环烷基或 3-20 元杂环基；

或者 R^4和 R^5与其连接的碳原子一起形成任选地被一个或多个 R^m取代的 3-12 元单环、螺环或桥环；

或者 R^6和 R^7与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或者多个 R^m取代的饱和的、部分不饱和的或者完全不饱和的 3-20 元杂环，其任选含有一个或者多个选自 N，O 或者 S 杂原子；

优选地，R^4、R^5、R^6和 R^7各自独立地选自氢原子、OR^e、C_{1-6}烷基、单环或者二环的 3-12 元环烷基、3-20 元杂环基和 6-20 元芳基，其中所述的 C_{1-6}烷基、单环或者二环的 3-12 元环烷基、3-20 元杂环基和 6-20 元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、CN、OR^e、NR^eR^f、C_{1-12}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-12 元环烷基或 3-20 元杂环基；

或者 R^4和 R^5与其连接的碳原子一起形成任选地被一个或多个 R^m取代的 3-12 元单环、螺环或桥环，所述的 3-12 元单环、螺环或桥环任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}烷氧基；

或者 R^6和 R^7与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个 R^m取代的饱和的、部分不饱和的或者完全不饱和的 3-20 元杂环，所述的 3-20 元杂环任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}烷氧基。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、氘代物、前药分子、水合物或者溶剂化物，其中，

R^a不存在或者选自氢原子、卤素原子、氰基、羟基、巯基、羧基、硝基、-NR^bR^c、-C(=O)R^d、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R’、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-SR’、-SOR^d、-SO_2R^d、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基，所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R’、C_{1-6}烷氧基-R’、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或者多个R^m取代；

R^b、R^c和R^d各自不存在或者各自独立地选自氢原子、羟基、巯基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-R’、R’-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-C(=O)-R’、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基，所述的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-R’、R’-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-R’、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或者多个R^m取代；

或者R^b和R^c与其连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个R^m取代的3-12元单环、螺环、桥环或稠环；

R^e和R^f各自独立地选自氢原子、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、3-12元环烷基、3-20元杂环基、6-20元芳基和5-20元杂芳基，其中所述的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、3-12元环烷基、3-20元杂环基、6-20元芳基和5-20元杂芳基任选地被一个或者多个C_{1-6}烷基或者卤素原子取代；

R^g为C_{1-6}烷基或6-20元芳基，其中所述的C_{1-6}烷基和6-20元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子或OR^e；

R’选自C_{1-6}烷基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基，所述的C_{1-6}烷基、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或者多个R^m取代；所述的3-12元环烷基、3-12元环烯基和3-12元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的6-14元芳基和5-10元杂芳基包括单环或稠环；

优选地，R^a不存在或者选自氢原子、卤素原子、氰基、羟基、-NR^bR^c、-C(=O)R^d、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{1-6}烷基-R’、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-SR’、-SOR^d、-SO_2R^d、3-12元环烷基、3-12元环烯基和3-12元杂环基，所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{1-6}烷基-R’、C_{1-6}烷氧基-R’、3-12元环烷基、3-12元环烯基和3-12元杂环基任选地被一个或者多个R^m取代；

R^b、R^c和R^d各自不存在或者各自独立地选自氢原子、羟基、巯基、C_{1-6}烷基、卤素原子、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-R’、R’-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-C(=O)-R’、3-12元环烷基和3-12元杂环基，所述的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-R’、R’-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-C(=O)-R’、3-12元环烷基和3-12元杂环基任选地被一个或者多个R^m取代；

或者R^b和R^c与其连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个R^m取代的3-12元单环、螺环、桥环或稠环；

R^e和R^f各自独立地选自氢原子、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、3-12元环烷基和3-20元杂环基，其中所述的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、3-12元环烷基和3-20元杂环基任选地被一个或者多个C_{1-6}烷基或者卤素原子取代；

R^g为C_{1-6}烷基或6-20元芳基，其中所述的C_{1-6}烷基和6-20元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子或OR^e；

R’选自C_{1-6}烷基、3-12元环烷基、3-12元杂环基和5-10元杂芳基，所述的C_{1-6}烷基、3-12元环烷基、3-12元杂环基和5-10元杂芳基任选地被一个或者多个R^m取代；所述的3-12元环烷基和3-12元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的5-10元杂芳基包括单环或稠环。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、氘代物、前药分子、水合物或者溶剂化物，其中，R^m独立地选自氘原子、卤素原子、氰基、硝基、-OR^a、-SR^a、-$C(=Y^1)R^a$、-$C(=Y^1)OR^a$、-$C(=Y^1)NR^bR^c$、-NR^bR^c、-$NR^bC(=Y^1)R^c$、-$NR^bSO_2R^a$、-$OC(=Y^1)R^a$、-SO_2R^a、C_{1-12}烷基、卤代C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷氧基-C_{1-12}烷基、C_{1-12}烷基-C_{1-12}烷氧基、C_{1-12}烷氧基-C_{1-12}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-12元环烷基、3-20元杂环基、6-20元芳基、5-20元杂芳基、$(CR^aR^d)_tNR^bR^c$和氧代，所述的3-12元环烷基和3-20元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的6-20元芳基和5-20元杂芳基包括单环或稠环；

优选地，R^m选自氘原子、卤素原子、氰基、硝基、羟基、巯基、氨基、羧基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基、C_{1-6}烷基酯基、C_{1-6}烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$烷基$)_2$氨基羰基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷基羰基

氨基、C_{1-6}烷基磺酰氨基、卤代C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基磺酰基、C_{1-6}烷基硫基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-8元环烷基、3-8元杂环基、6-10元芳基、3-8元杂芳基、$-(CR^aR^d)_tNR^bR^c$和氧代。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、氘代物、前药分子、水合物或者溶剂化物，其中，

A选自被R^1取代的5-14元杂芳基，所述的被R^1取代的5-14元杂芳基包括单环或稠环，任选地被一个或者多个R^2取代；

L选自O、S、CR^aR^b、NR^b和C(=O)；

Z选自任选地被一个或者多个R^3取代的6-14元芳基和5-10元杂芳基；

X选自NR^4、O、S或者不存在；

Y选自C(=O)、C(=S)、$C(=NR^4)$或者不存在；

E_1、E_2、E_3各自独立地选自CR^aR^b、N、C(=O)和C(=S)；

G选自$(CR^aR^b)_{n1}$-6-20元芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-5-20元杂芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-12元环烷基和$(CR^aR^b)_{n1}$-3-20元杂环基，所述的$(CR^aR^b)_{n1}$-6-20元芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-5-20元杂芳基、$(CR^aR^b)_{n1}$-3-12元环烷基和$(CR^aR^b)_{n1}$-3-20元杂环基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、硝基、氧代、CN、OR^e、SR^e、NR^eR^f、C_{1-12}烷基、卤代C_{1-12}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-12}烷基、卤代C_{1-6}烷氧基-C_{1-12}烷基、R^aR^bN-C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、卤代C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-12元环烷基或3-20元杂环基；

R^1选自被一个或者两个羟基取代的R^8；

R^2和R^3各自独立地选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、$-NR^bR^c$、$-OR^b$、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、$-C(=Y^1)R^a$、$-C(=Y^1)NR^bR^c$、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基，所述的R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个R^m取代，所述的3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基包括单环、螺环或桥环，所述5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基包括单环或稠环；

R^4、R^5、R^6和R^7各自独立地选自氢原子、卤素原子、OR^e、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-20元环烷基、3-20元杂环基和6-20元芳基，其中所述的3-20元环烷基和3-20元杂环基包括单环、螺环或桥环；所述的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、3-20元环烷基、3-20元杂环基和6-20元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、CN、OR^e、NR^eR^f、C_{1-12}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、3-12元环烷基或3-20元杂环基；

或者R^4和R^5与其连接的碳原子一起形成任选地被一个或多个R^m取代的3-12元单环、螺环或桥环；

或者R^6和R^7与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或者多个R^m取代的饱和的、部分不饱和的或者完全不饱和的3-20元杂环，其任选含有一个或者多个选自N，O或者S杂原子；

R^8选自-NR^bR^c、-OR^b、-SR^b、R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元环烯基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基、6-14元芳基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基，所述的R^bR^cN-C_{1-6}烷基、R^bR^cN-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R^a、C_{1-6}烷氧基-R^b、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元环烯基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基、6-14元芳基-C_{1-6}烷基和5-10元杂芳基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个R^m取代，所述的3-12元环烷基、3-12元环烯基和3-12元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的6-14元芳基和5-10元杂芳基包括单环或稠环；

R^a不存在或者选自氢原子、卤素原子、氰基、羟基、巯基、羧基、硝基、-NR^bR^c、-$C(=O)R^d$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R’、C_{1-6}烷氧基-R’、-OR’、-SR’、-SOR^d、-SO_2R^d、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基，所述C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{1-6}烷基-R’、C_{1-6}烷氧基-R’、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-12元杂环基、6-14元芳基和5-10元杂芳基任选地被一个或者多个R^m取代；

R^b、R^c和R^d各自不存在或者各自独立地选自氢原子、羟基、巯基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-R’、R’-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-R’、

-OR'、-C(=O)-R'、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-R'、R'-C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基-R'、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m 取代；

或者 R^b 和 R^c 与其连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的 3-12 元单环、螺环、桥环或稠环；

R^e 和 R^f 各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基任选地被一个或者多个 C_{1-6} 烷基或者卤素原子取代；

R^g 为 C_{1-6} 烷基或 6-20 元芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基和 6-20 元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子或 OR^e；

R'选自 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-12 元杂环基、6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m 取代；所述的 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基和 3-12 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-14 元芳基和 5-10 元杂芳基包括单环或稠环；

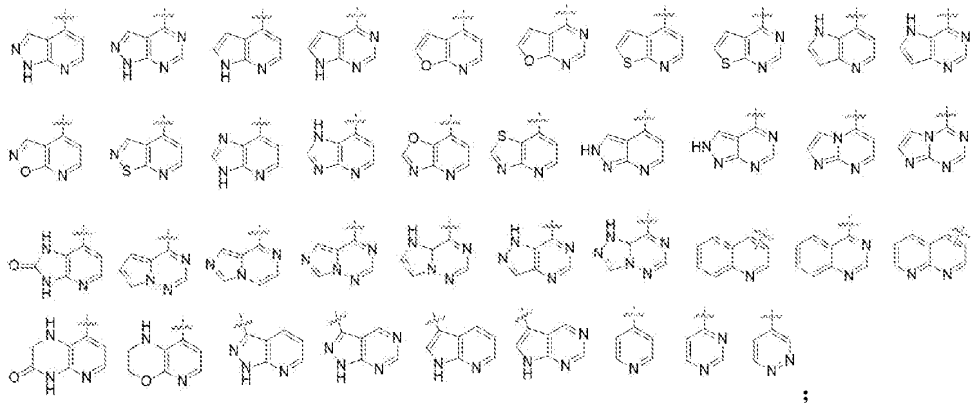
R^m 独立地选自氘原子、卤素原子、氰基、硝基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-C(=Y^1)R^a$、$-C(=Y^1)OR^a$、$-C(=Y^1)NR^bR^c$、$-NR^bR^c$、$-NR^bC(=Y^1)R^c$、$-NR^bSO_2R^a$、$-OC(=Y^1)R^a$、$-SO_2R^a$、C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷氧基-C_{1-12} 烷基、C_{1-12} 烷基-C_{1-12} 烷氧基、C_{1-12} 烷氧基-C_{1-12} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-12 元环烷基、3-20 元杂环基、6-20 元芳基、5-20 元杂芳基、$(CR^aR^d)_tNR^bR^c$ 和氧代，所述的 3-12 元环烷基和 3-20 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基包括单环或稠环；

Y^1 为 O 或 S；

t、m1 和 n1 各自独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6；

优选地，在式 I 中，

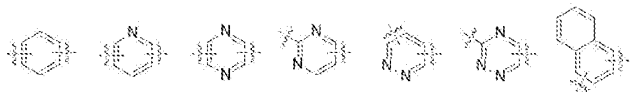
A 选自被 R^1 取代的以下基团，所述以下基团任选地被一个或者多个 R^2 取代；



;

L 选自 O、S、C(=O)和 NH；

Z 选自任选地被一个或者多个 R^3 取代的以下基团：



;

X 选自 NR^4、O 和 S；

Y 选自 C(=O)和 C(=S)；

E_1、E_2、E_3 各自独立地选自 CR^aR^b 和 N；

G 选自 6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基，其中所述的 6-20 元芳基和 5-20 元杂芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、硝基、氧代、CN、OR^e、SR^e、NR^eR^f、C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基-C_{1-12} 烷基、R^aR^bN-C_{1-6} 烷基、C_{2-8} 烯基、卤代 C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元环烷基-C_{1-6} 烷基或 3-20 元杂环基；

R^1 选自被一个或者两个羟基取代的 R^8；

R^2 和 R^3 各自独立地选自氢原子、卤素原子、氰基、硝基、$-NR^bR^c$、$-OR^b$、R^bR^cN-C_{1-6} 烷基、R^bR^cN-C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 烷基-R^a、C_{1-6} 烷氧基-R^b、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6} 烷基和 3-12 元杂环基-C_{1-6} 烷基，所述的 R^bR^cN-C_{1-6} 烷基、R^bR^cN-C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{1-6} 烷基-R^a、C_{1-6} 烷氧基-R^b、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6} 烷基和 3-12 元杂环基-C_{1-6} 烷基任选地被一个或者多个 R^m 取代，所述的 3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C_{1-6} 烷基和 3-12 元杂环基-C_{1-6} 烷基包括单环、螺环或桥环；

R^4、R^5、R^6 和 R^7 各自独立地选自氢原子、OR^e、C_{1-6} 烷基、单环或者二环的

3-12 元环烷基、3-20 元杂环基和 6-20 元芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、单环或者二环的 3-12 元环烷基、3-20 元杂环基和 6-20 元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、CN、OR^e、NR^eR^f、C_{1-12} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-12 元环烷基或 3-20 元杂环基；

或者 R^4 和 R^5 与其连接的碳原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的 3-12 元单环、螺环或桥环，所述的 3-12 元单环、螺环或桥环任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的饱和的、部分不饱和的或者完全不饱和的 3-20 元杂环，所述的 3-20 元杂环任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

R^8 选自 $-NR^bR^c$、$-OR^b$、C_{1-6} 烷基、$R^bR^cN-C_{1-6}$ 烷基、3-12 元杂环基和 3-12 元杂环基-C_{1-6} 烷基，所述的 C_{1-6} 烷基、$R^bR^cN-C_{1-6}$ 烷基、3-12 元杂环基和 3-12 元杂环基-C_{1-6} 烷基任选地被一个或者多个 R^m 取代，所述的 3-12 元杂环基和 3-12 元杂环基-C_{1-6} 烷基包括单环、螺环或桥环；

R^a 不存在或者选自氢原子、卤素原子、氰基、羟基、$-NR^bR^c$、$-C(=O)R^d$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{1-6} 烷基-R’、C_{1-6} 烷氧基-R’、-OR’、-SR’、$-SOR^d$、$-SO_2R^d$、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基和 3-12 元杂环基，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-8} 烯基、C_{1-6} 烷基-R’、C_{1-6} 烷氧基-R’、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基和 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个 R^m 取代；

R^b、R^c 和 R^d 各自不存在或者各自独立地选自氢原子、羟基、巯基、C_{1-6} 烷基、卤素原子、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-R’、R’-C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基-R’、-OR’、-C(=O)-R’、3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-R’、R’-C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基-R’、-OR’、-C(=O)-R’、3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个 R^m 取代；

或者 R^b 和 R^c 与其连接的氮原子一起形成任选地被一个或多个 R^m 取代的 3-12 元单环、螺环、桥环或稠环；

R^e 和 R^f 各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、3-12 元环烷基和 3-20 元杂环基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、3-12 元环烷基和 3-20 元杂环基任

选地被一个或者多个 C_{1-6} 烷基或者卤素原子取代；

R^g 为 C_{1-6} 烷基或 6-20 元芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基和 6-20 元芳基任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子或 OR^e；

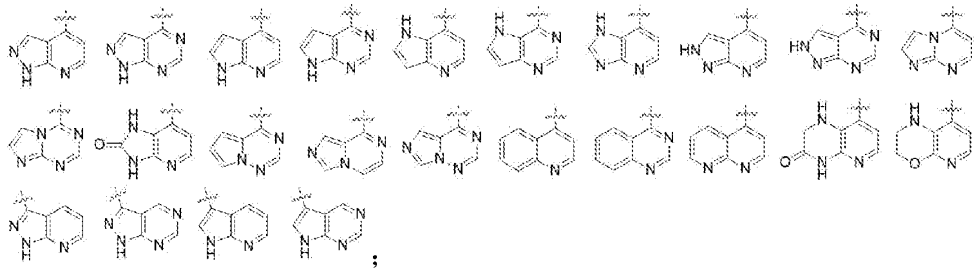
R’选自 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基和 5-10 元杂芳基，所述的 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^m 取代；所述的 3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基包括单环、螺环或桥环，所述的 5-10 元杂芳基包括单环或稠环；

R^m 选自氘原子、卤素原子、氰基、硝基、羟基、巯基、氨基、羧基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基-C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、C_{1-6} 烷基酯基、C_{1-6} 烷基氨基羰基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基羰基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷基羰基氧基、C_{1-6} 烷基羰基氨基、C_{1-6} 烷基磺酰氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基磺酰基、C_{1-6} 烷基硫基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、3-8 元环烷基、3-8 元杂环基、6-10 元芳基、3-8 元杂芳基、$-(CR^aR^d)_tNR^bR^c$ 和氧代；

t 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

更优选地，在式 I 中，

A 选自被 R^1 取代的以下基团，所述以下基团任选地被一个或者多个 R^2 取代；


；

L 选自 O、C=O 和 NH；

Z 选自任选地被一个或者多个 R^3 取代的苯环、吡啶和萘环；

X 选自 NR^4；

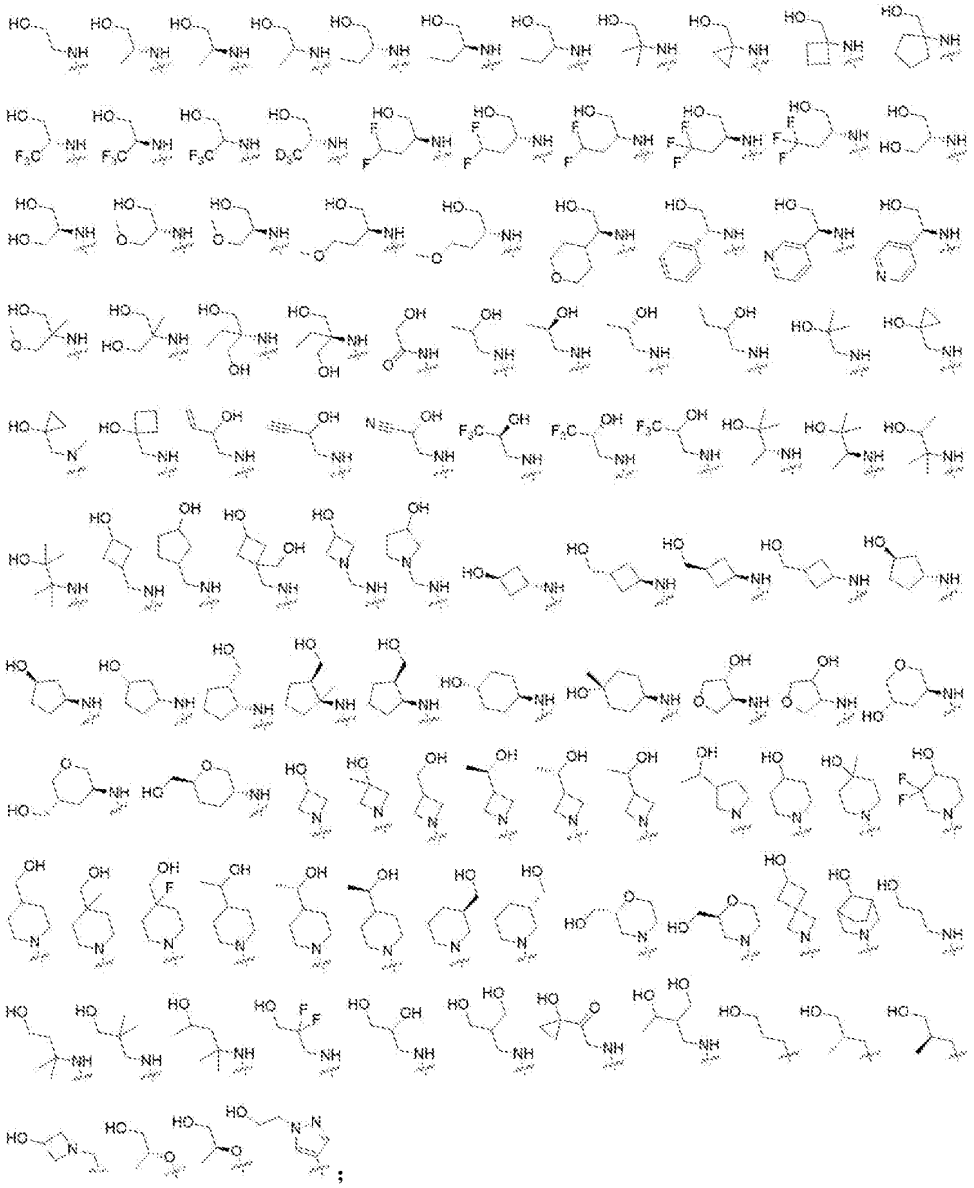
Y 选自 C(=O)；

E_1、E_2、E_3 各自独立地选自 CR^aR^b 和 N；

G 选自 6-20 元芳基、吡啶和吡唑，其中所述的 6-20 元芳基、吡啶和吡唑任选地被一个或者多个独立地选自如下的基团取代：卤素原子、硝基、氧代、CN、

甲氧基、乙氧基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、CF_3、甲氧基甲基、三氟甲氧基甲基、环丙基、环丙基甲基；

R^1选自以下基团：



；

R^2和R^3各自独立地选自氢原子、羟基、巯基、卤素原子、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羟基-C_{1-6}烷基、氨基-C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷氧基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基，所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羟基-C_{1-6}烷基、氨基

-C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷氧基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基和3-12元杂环基-C_{1-6}烷基任选地被一个或者多个R^m取代；

R^4独立地选自氢原子、甲基、乙基、三氟甲基和环丙基；

R^a不存在或者各自选自氢原子、卤素原子、氰基、羟基、氨基、巯基、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基砜基、C_{1-6}烷基亚砜基、卤代C_{1-6}烷基砜基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、3-12元环烷基和3-12元杂环基，所述C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基氨基、$(C_{1-6}烷基)_2$氨基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基硫基、C_{1-6}烷基砜基、C_{1-6}烷基亚砜基、卤代C_{1-6}烷基砜基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{2-8}烯基、3-12元环烷基和3-12元杂环基任选地被一个或多个R^m取代；

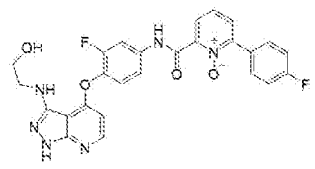
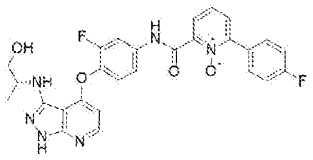
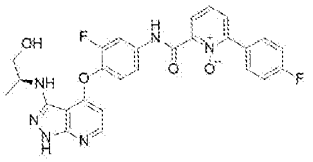
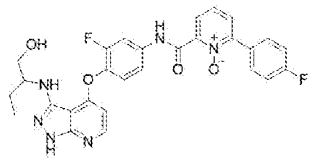
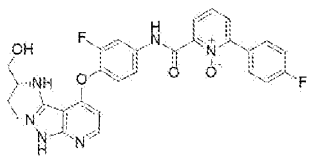
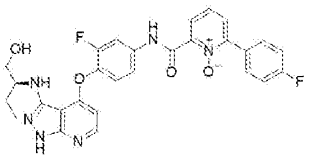
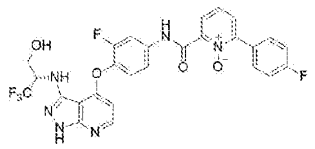
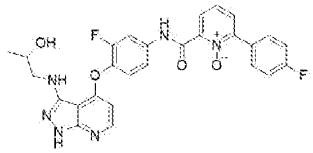
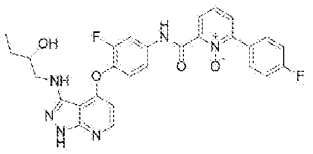
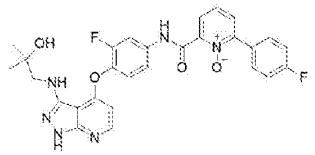
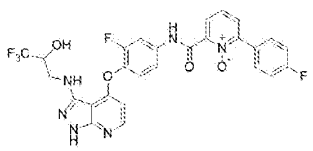
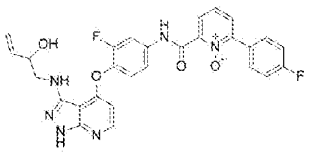
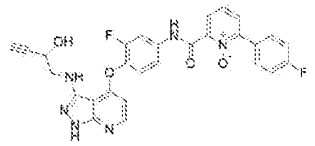
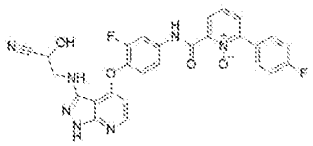
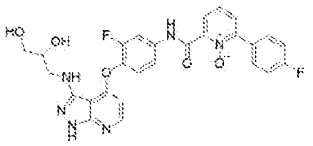
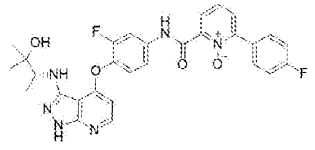
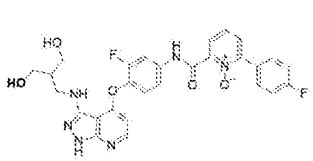
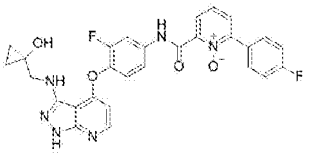
R^b不存在或者独立地选自氢原子、C_{1-6}烷基、卤素原子、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-3-12元环烷基、C_{1-6}烷基-3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基、3-12元环烷基和3-12元杂环基，所述的C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基-3-12元环烷基、C_{1-6}烷基-3-12元杂环基、3-12元环烷基-C_{1-6}烷基、3-12元杂环基-C_{1-6}烷基、3-12元环烷基和3-12元杂环基任选地被一个或者多个R^m取代；

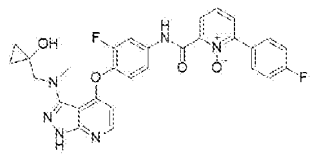
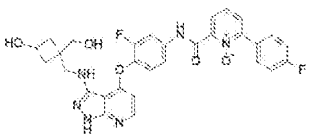
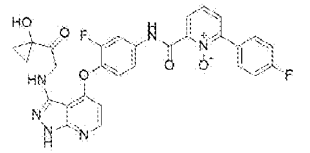
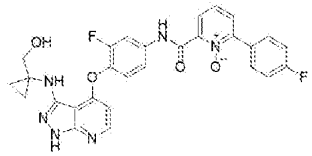
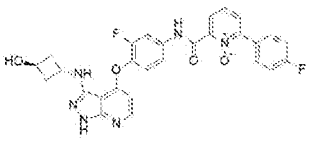
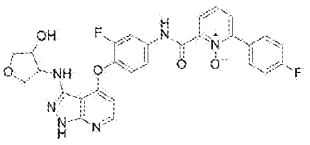
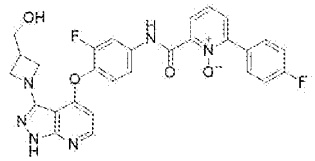
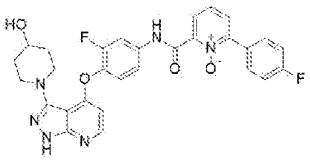
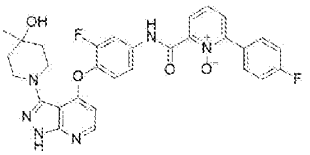
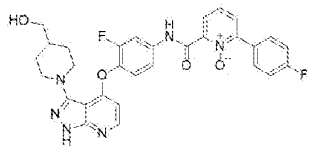
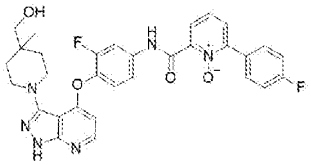
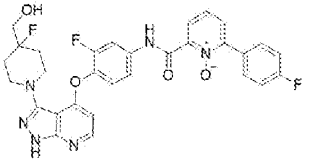
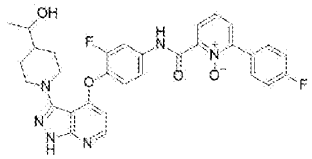
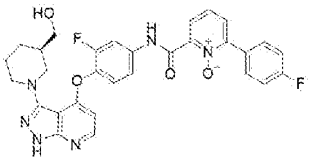
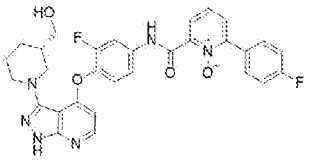
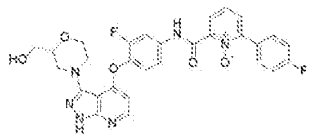
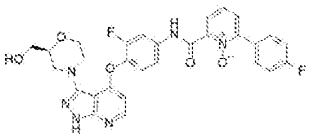
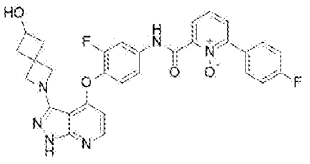
或者R^a和R^b与其连接的碳原子一起形成任选地被一个或多个R^m取代的3-12元单环、螺环、桥环或稠环；

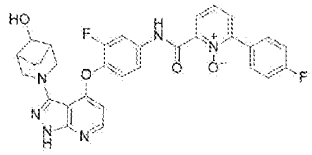
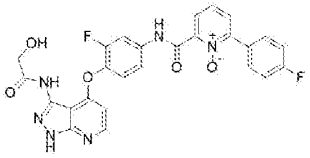
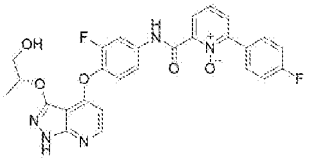
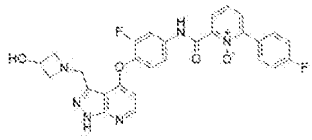
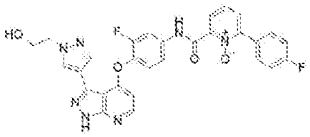
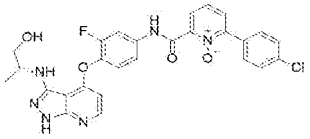
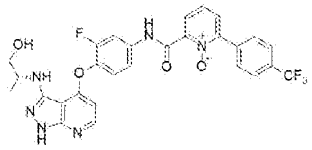
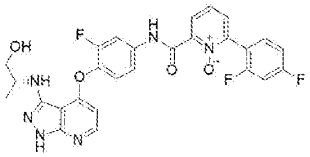
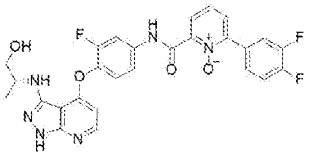
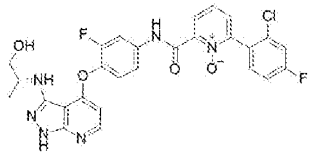
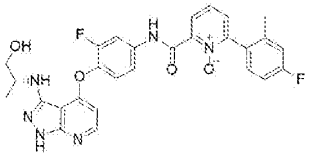
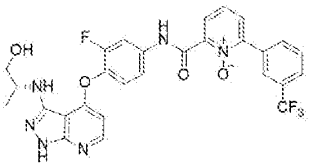
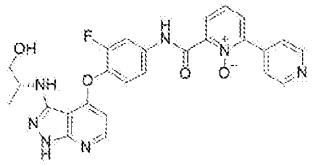
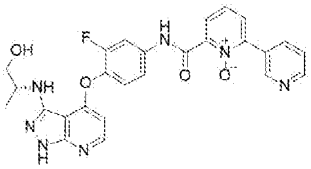
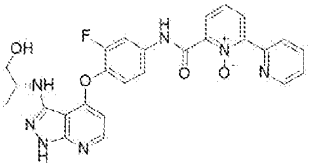
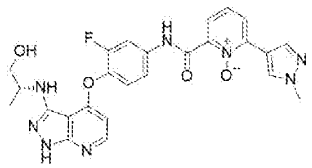
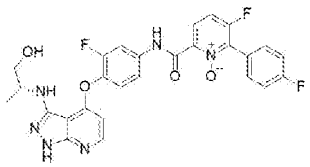
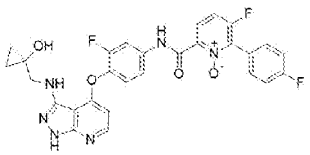
R^m各自独立地选自氘原子、卤素原子、氰基、硝基、羟基、巯基、氨基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-6}烷基-C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基氨基、$(C_{1-4}烷基)_2$氨基、C_{1-4}烷基酯基、C_{1-4}烷基氨基羰基、$(C_{1-4}烷基)_2$氨基羰基、C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷基羰基氧基、C_{1-4}烷基羰基氨基、C_{1-4}烷基磺酰氨基、卤代C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基磺酰基、C_{1-4}烷基硫基、乙烯基、乙炔基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、苯基、环氧乙烷基、环氧环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环辛基、氮杂丙啶基、氮杂环丁基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、环氧乙烷基甲基、环氧环丁基甲基、四氢呋喃基甲基、四氢吡喃基甲基、氧杂环辛基甲基、氮丙啶基甲基、

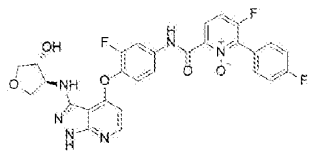
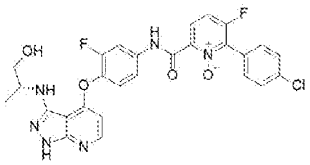
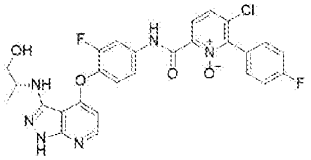
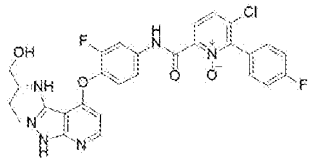
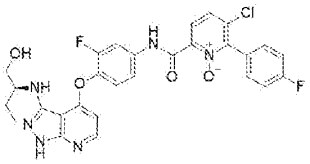
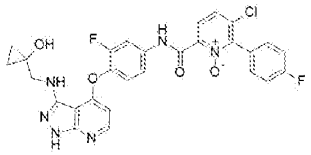
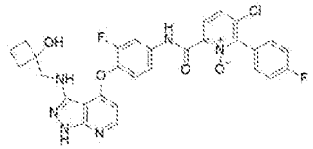
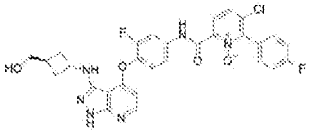
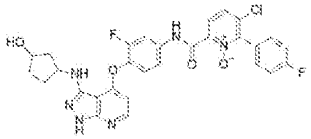
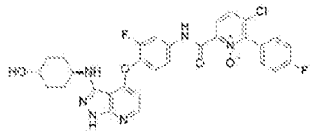
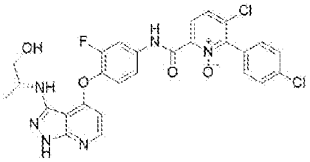
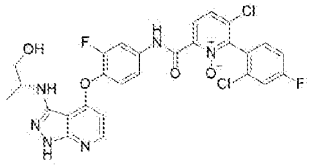
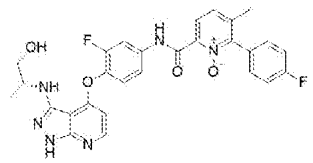
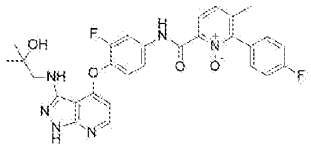
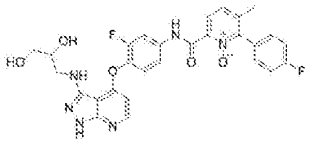
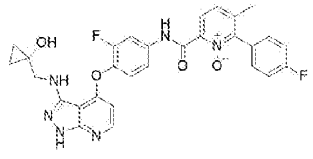
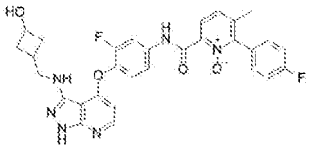
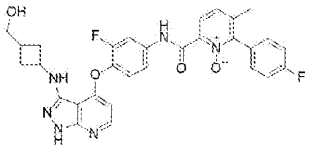
氮杂环丁基甲基、四氢吡咯基甲基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和氧代；

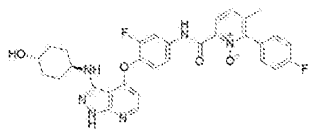
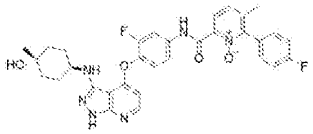
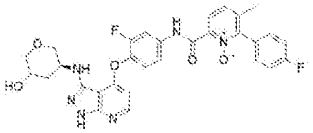
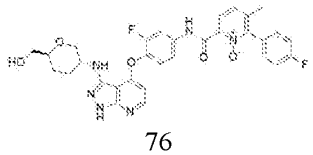
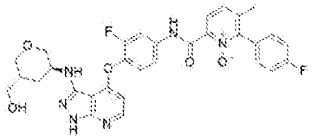
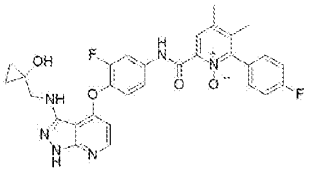
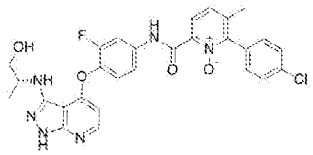
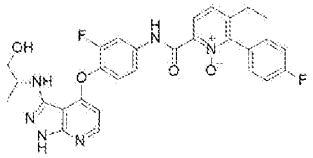
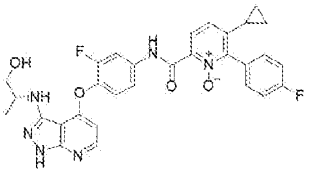
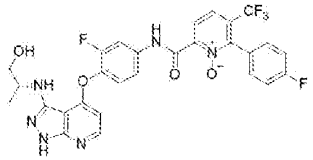
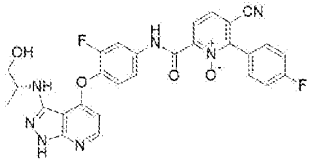
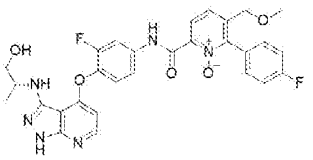
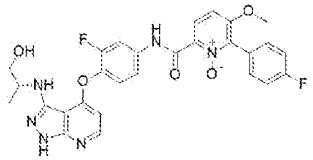
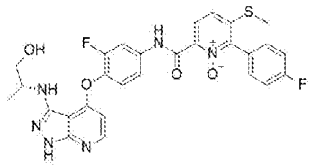
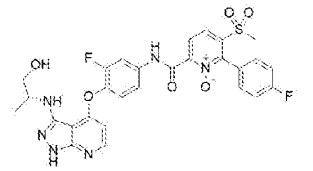
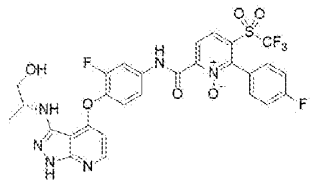
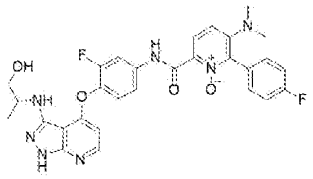
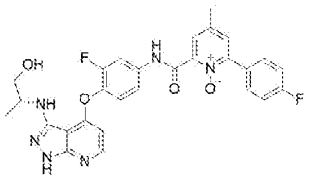
最优选地，式I所示的化合物选自下列的化合物：

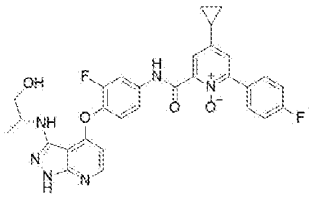
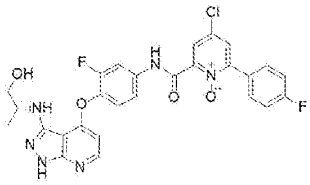
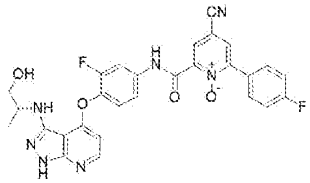
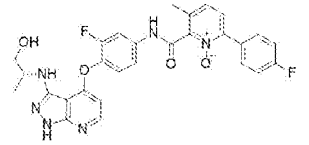
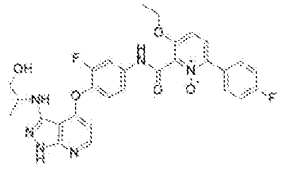
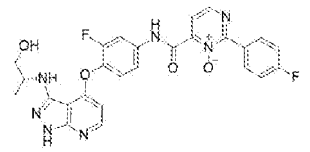
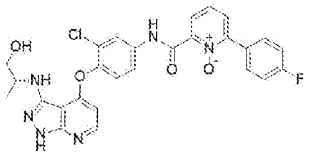
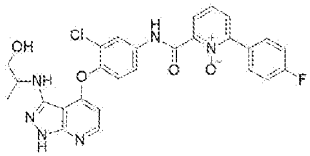
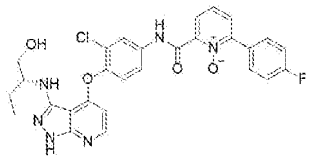
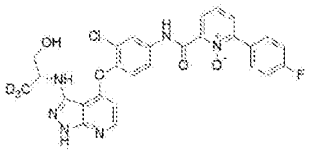
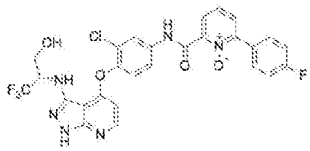
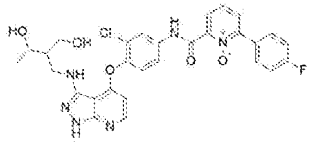
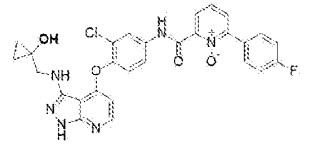
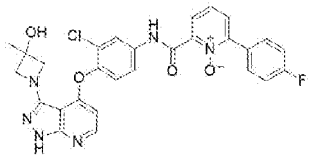
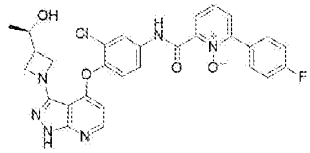
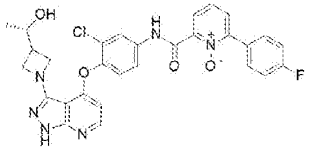
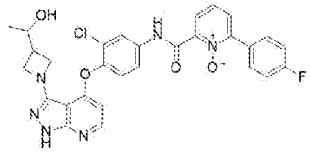
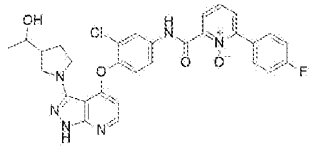
 1	 2	 3
 4	 5	 6
 7	 8	 9
 10	 11	 12
 13	 14	 15
 16	 17	 18

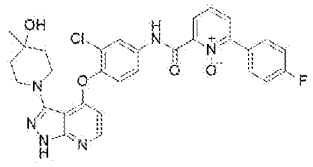
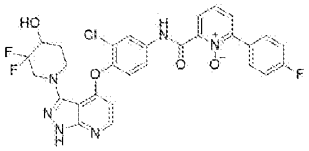
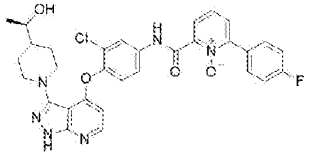
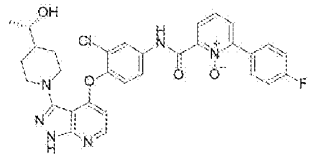
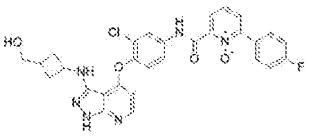
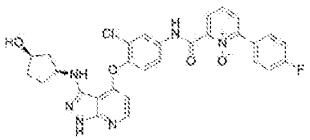
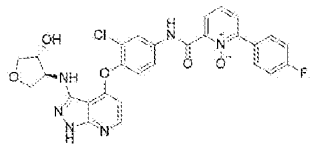
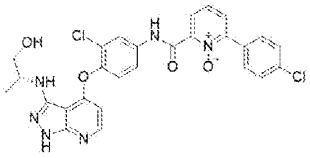
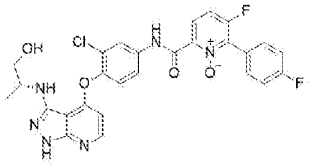
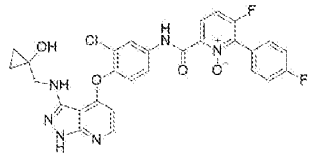
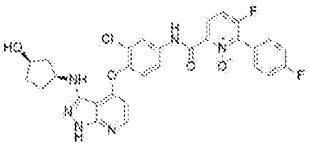
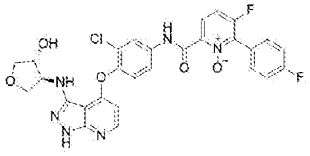
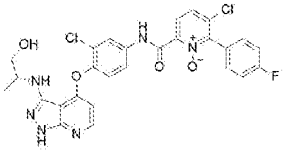
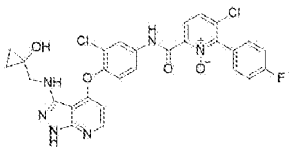
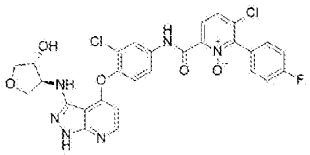
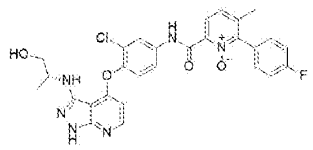
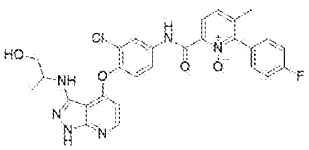
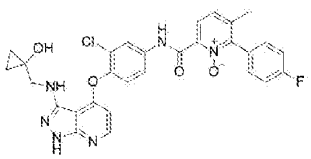
 19	 20	 21
 22	 23	 24
 25	 26	 27
 28	 29	 30
 31	 32	 33
 34	 35	 36

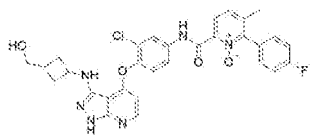
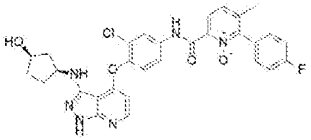
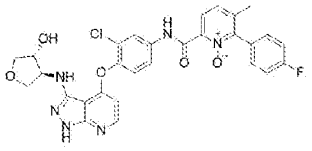
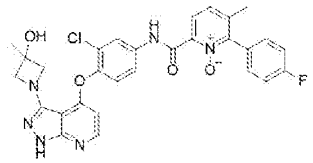
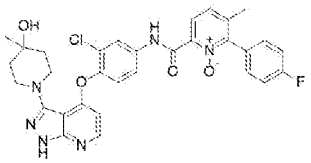
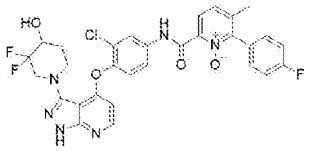
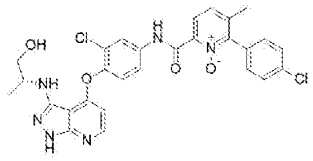
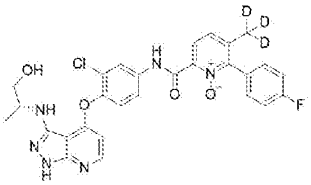
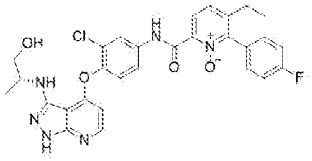
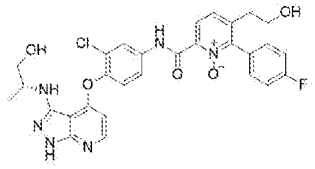
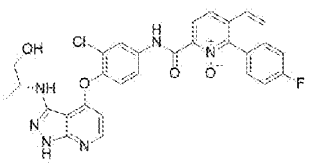
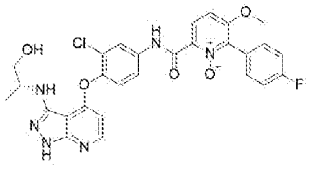
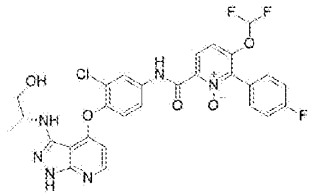
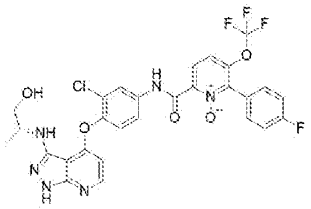
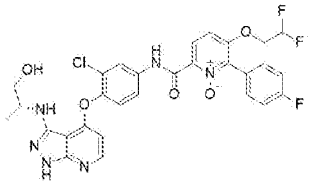
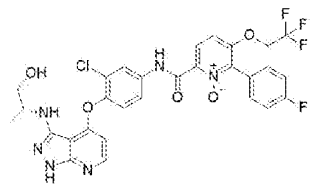
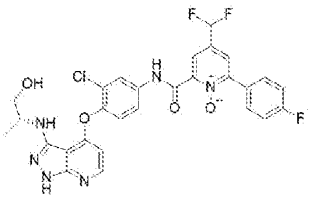
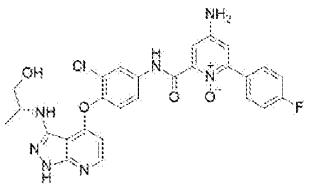
 37	 38	 39
 40	 41	 42
 43	 44	 45
 46	 47	 48
 49	 50	 51
 52	 53	 54

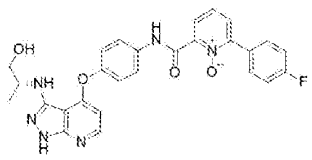
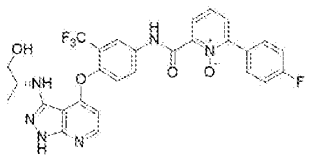
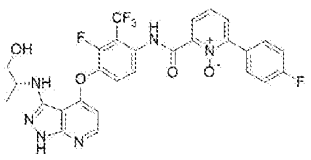
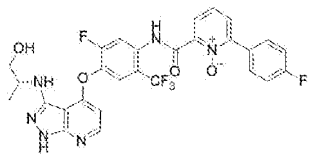
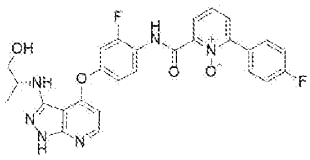
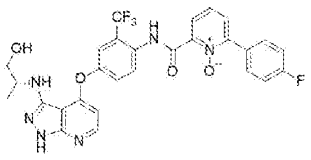
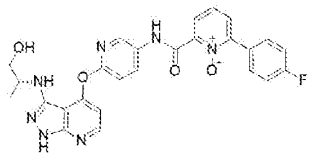
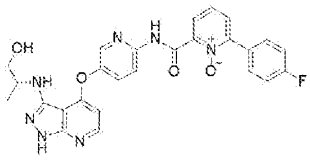
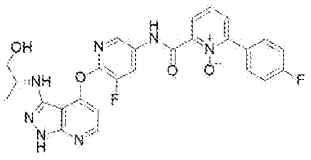
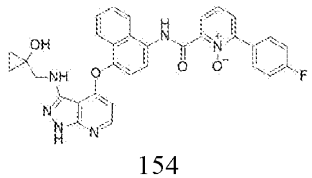
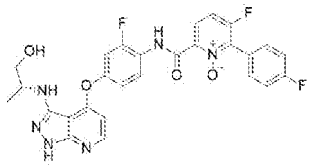
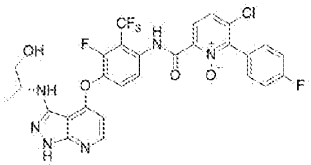
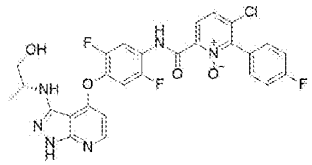
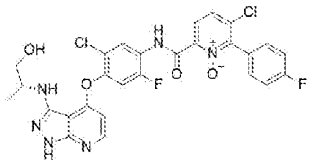
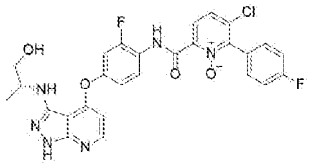
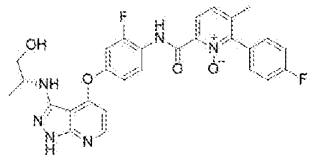
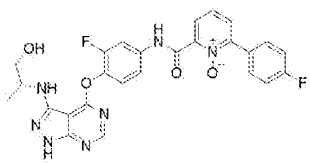
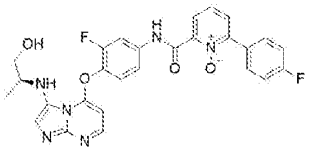
 55	 56	 57
 58	 59	 60
 61	 62	 63
 64	 65	 66
 67	 68	 69
 70	 71	 72

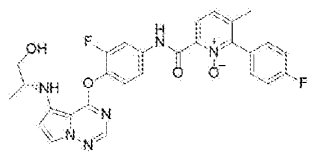
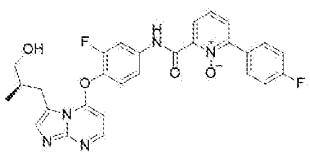
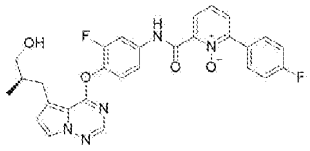
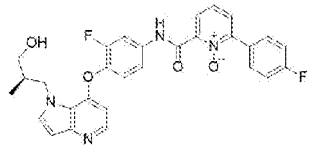
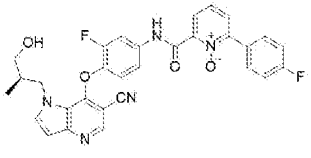
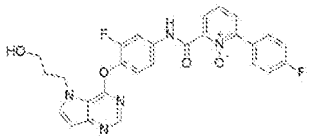
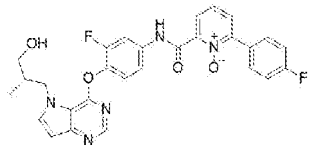
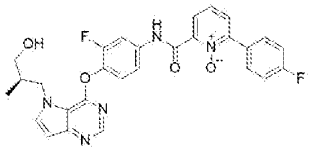
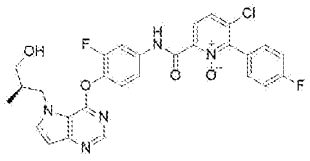
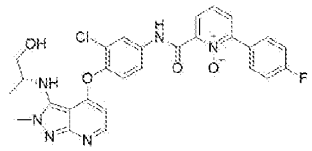
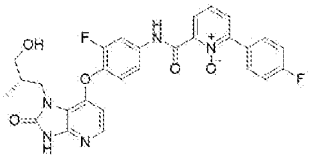
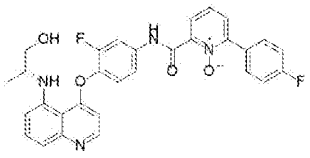
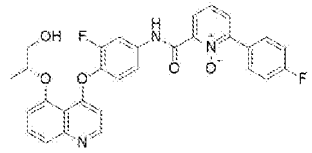
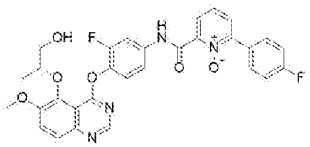
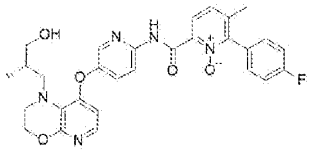
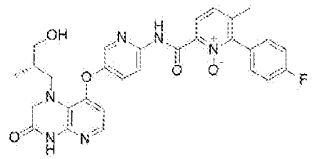
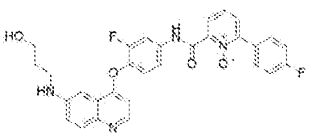
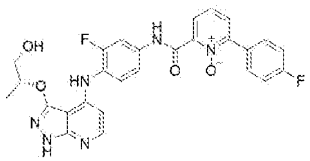
 73	 74	 75
 76	 77	 78
 79	 80	 81
 82	 83	 84
 85	 86	 87
 88	 89	 90

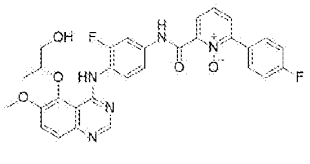
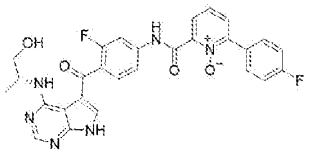
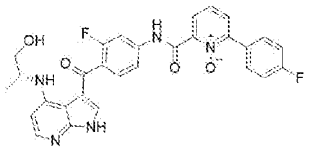
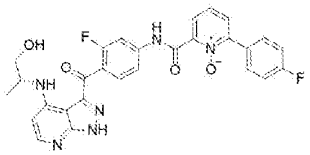
 91	 92	 93
 94	 95	 96
 97	 98	 99
 100	 101	 102
 103	 104	 105
 106	 107	 108

 109	 110	 111
 112	 113	 114
 115	 116	 117
 118	 119	 120
 121	 122	 123
 124	 125	 126

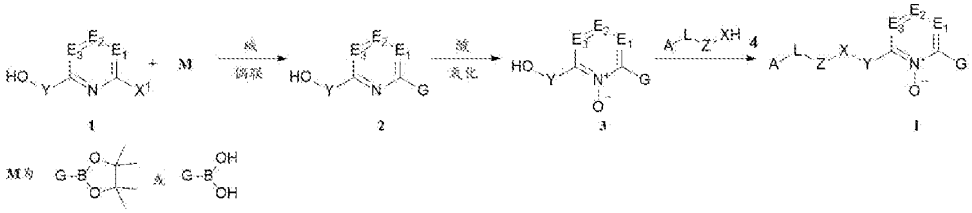
 127	 128	 129
 130	 131	 132
 133	 134	 135
 136	 137	 138
 139	 140	 141
 142	 143	 144

 145	 146	 147
 148	 149	 150
 151	 152	 153
 154	 155	 156
 157	 158	 159
 160	 161	 162

 163	 164	 165
 166	 167	 168
 169	 170	 171
 172	 173	 174
 175	 176	 177
 178	 179	 180

 181	 182	 183
 184		

8. 一种制备权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物的方法，该方法包括使化合物 1 与化合物 M 在碱性条件下反应，形成化合物 2，然后再使化合物 2 在酸性条件下氧化形成化合物 3，化合物 3 与化合物 4 反应形成式 I 所示化合物的步骤；



其中，X^1 为卤素原子，A、L、Z、X、Y、E_1、E_2、E_3 和 G 如权利要求 1 至 7 中任一项所定义，

优选地，所述碱选自氟化铯，碳酸铯；

优选地，所述酸选自三氟乙酸。

9. 包含如权利要求 1-7 中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、氘代物、前药分子、水合物或者溶剂化物以及药学上可接受的载体或者赋形剂的药物组合物；优选地，所述药物组合物为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、散剂、栓剂、注射剂、溶液剂、混悬剂、膏剂、贴剂、洗剂、滴剂、擦剂、喷雾剂。

10. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、氘代物、前药分子、水合物或者溶剂化物或者权利要求 9 所述的组合物在制备用于治疗与蛋白激酶相关的疾病的药物中的应用；

优选地，所述与蛋白激酶相关的疾病选自与 c-Met、VEGFR-2、AXL、TAM、

NTRK 或者 RET 相关的疾病；

优选地，所述与蛋白激酶相关的疾病为肿瘤；

优选地，所述与蛋白激酶相关的疾病包括头颈部癌、鼻咽癌、黑色素瘤、膀胱癌、食道癌、间变性大细胞淋巴瘤、肾癌、乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、鳞状细胞癌、胆管癌、子宫内膜癌、多发性骨髓瘤或者间皮瘤；动脉粥样硬化和肺纤维化。

11. 一种治疗主体中与蛋白激酶相关的疾病的方法，该方法包括向所述主体给予治疗有效量的权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、氘代物、前药分子、水合物或者溶剂化物或权利要求 9 所述的药物组合物；

优选地，所述的主体为哺乳动物，所述哺乳动物优选为人；

优选地，所述与蛋白激酶相关的疾病选自与 c-Met、VEGFR-2、AXL、TAM、NTRK 或者 RET 相关的疾病；

优选地，所述与蛋白激酶相关的疾病为肿瘤；

优选地，所述与蛋白激酶相关的疾病包括头颈部癌、鼻咽癌、黑色素瘤、膀胱癌、食道癌、间变性大细胞淋巴瘤、肾癌、乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、鳞状细胞癌、胆管癌、子宫内膜癌、多发性骨髓瘤或者间皮瘤；动脉粥样硬化和肺纤维化；

优选地，在治疗过程中，给药方式包括口腔、粘膜、舌下、眼部、局部、肠道外、直肠、脑池、阴道、腹膜、膀胱、鼻部给药。