

联芳环类化合物、其中间体、制备方法和应用

本申请要求申请日为 2023/9/1 的中国专利申请 202311124367X、申请日为 2023/10/27 日的中国专利申请 2023114104077、申请日为 2023/12/28 日的中国专利申请 2023118384594 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种联芳环类化合物、其中间体、制备方法和应用。

背景技术

DNA 损伤是许多化疗药物发挥抗肿瘤作用的重要机制。DNA 双链断裂 (Double strand breaks, DSBs) 是细胞中一种最常见的损伤类型,可由电离辐射直接造成,也可以由紫外线、活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 或其他诱变剂诱导产生,如常见的化疗药物顺铂、5-FU、依托泊苷等。未修复的 DNA 损伤会导致细胞转录复制等功能阻滞,诱发细胞凋亡或坏死,被免疫细胞清除。肿瘤细胞中存在高效的损伤修复或替代修复途径,靶向 DNA 损伤修复途径关键蛋白,使未修复的 DNA 损伤不断累积,最终导致细胞死亡,是癌症治疗的重要策略之一。

DNA 双链断裂通常由非同源重组末端连接 (Non-homologous end joining, NHEJ)、同源重组 (homologous recombination, HR) 和替代性非同源重组末端连接 (Alt-NHEJ, 又称为微同源末端连接 MMEJ 或 TMEJ) 3 种方式进行修复。其中,HR 修复途径只发生在 G2 和 S 期,在姐妹染色单体存在的条件下,完成无错修复 (error free)。哺乳动物中,超过 90% 的 DSB 损伤由 NHEJ 途径修复。它是一种易错修复 (error prone),形成 <30bp 的缺失突变或 <5bp 的插入突变或 <2bp 的微同源序列。最新研究表明,当 HR 和/或 NHEJ 缺陷时,细胞高度依赖于第三种方式,即 MMEJ 修复断裂的 DNA。抑制 MMEJ 会导致细胞凋亡。MMEJ 也是一种易错修复途径,它依赖于 DNA 聚合酶 theta 连接微同源末端序列 (Theta mediated end joining, TMEJ),完成 DNA 双链断裂的修复。

DNA 聚合酶 theta (Polymerase theta, Pol theta 或 Pol θ) 是 MMEJ 修复途径的关键蛋白,它是一个独特的多功能聚合酶,由 N 端的解旋酶结构域 (helicase domain),中间区域 (central domain) 以及一个 C 端的聚合酶结构域 (polymerase domain) 组成。基础研究发现,聚合酶结构域对 DSB 损伤修复位点的 DNA 延伸是必须的,而解旋酶结构域和中间结构域则对 Pol θ 与底物的识别和结合起到关键作用。通过 Pol θ 能够解除 DNA 与损伤修复复合物的相互作用 (如与 RAD51 竞争性结合单链 DNA),抑制 HR 修复途径。此外,Pol θ 的解旋酶结构域还参与 DNA 复制阻滞,其功能缺失将导致肿瘤细胞复制压力增强而进入凋亡。

Pol θ 在正常组织细胞中不表达或表达水平低,但是在肺癌、乳腺癌、HR 缺陷型卵巢癌、胃癌、结肠癌等多种肿瘤中高表达,并且与较差的预后相关联。其中约有超过 70% 的乳腺癌中 Pol θ 过表达。这些现象表明 Pol θ 在这些癌症中可能具有重要的作用,是潜在的肿瘤特异性靶点。

肿瘤细胞中敲降或敲除 Pol θ 的研究发现, Pol θ 缺陷能够使这些细胞对放射线增敏, 诱导 DSB 的产生, 增强复制叉不稳定性, 使肿瘤细胞对诱变剂 (genotoxic agents) 敏感, 可能增强放疗、化疗的效果, 是潜在的药物靶点。研究还发现, Pol θ 与 HR 缺陷存在联合致死效应, 其小分子抑制剂在体内外能够杀伤 HR 缺陷的肿瘤细胞。特别是在 HR 缺陷回复突变的 PARP 抑制剂 (Olaparib 等) 耐药性肿瘤中, Pol θ 抑制剂能够使细胞再度对 PARPi 增敏, 提供宝贵的治疗机会。此外, 鉴于 Pol θ 是 MMEJ 途径关键蛋白, 其功能缺损也会导致癌细胞的基因组不稳定性增强, 增加体细胞突变, 利于产生肿瘤新抗原 (neoantigen), 此外已经有报道显示 Pol θ 参与 cGAS-STING 介导的免疫激活, 因此靶向 Pol θ 也具有增强免疫疗法的潜力。

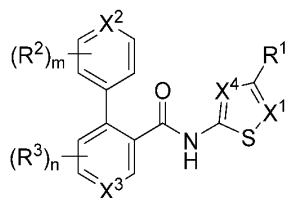
总之, Pol θ 是极具潜力的癌症治疗靶点, 设计靶向 Pol θ 蛋白的 ATPase 活性抑制剂, 抑制细胞内 MMEJ, 单独用药或与其他化疗、放疗、抗体治疗、免疫疗法等联合试用, 达到杀死肿瘤细胞的目的, 在肺癌、乳腺癌、HR 缺陷型卵巢癌、胃癌、结肠癌、前列腺癌、胰腺癌等肿瘤的治疗中大有可为。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是克服现有技术中具有聚合酶 theta 抑制剂类化合物的结构较为单一, 为此, 本发明提供一种联芳环类化合物、其中间体、制备方法和应用。该类化合物的 ATPase 活性和对蛋白的抑制效果较现有技术有较大改善。

本发明通过以下技术方案解决上述技术问题。

本发明提供了一种如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其同位素化合物,



其中,

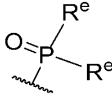
m 和 n 独立地为 0、1、2、3 或 4;

X¹ 和 X⁴ 独立地为 N 或 CR^a;

X² 和 X³ 独立地为 N 或 CH;

各个 R^a 独立地为氢、卤素、CN、OH、氘、氰基、-NHR^f、-C(O)NHR^g、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹ 取代的 C₁₋₆ 烷基或未取代或被一个或多个 R¹⁻² 取代的 C₁₋₆ 烷氧基;

各个 R¹⁻¹ 和 R¹⁻² 独立地为卤素;

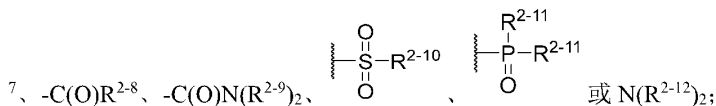
R¹ 为氢、氘、氰基、羟基、卤素、氨基、-NHC(O)R^b、-NHS(O)₂R^c、-S(O)₂NHR^d、、-NHR^f、-C(O)NHR^g、-OR^h、-SRⁱ、-C(O)R^j、-S(O)₂R^k、-C(O)N(R^m)₂、未取代或被一个或多个 R¹⁻³ 取代的 C₁₋₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻⁴ 取代的 C₁₋₆ 烷氧基、未取代或被一个或多个 R¹⁻⁵ 取代的 C₃₋

₁₀ 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；

R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 独立地为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基、未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{1-3} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 和 R^{1-13} 独立地为氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基或 $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

各个 R^2 独立地为氘、卤素、氰基、氨基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 C_{2-6} 烯基、未取代或被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_{2-6} 炔基、未取代或被一个或多个 R^{2-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-13} 取代的 4-12 元杂环烯基、 $-COOR^{2-7}$ 、 $-C(O)R^{2-8}$ 、 $-C(O)N(R^{2-9})_2$ 、

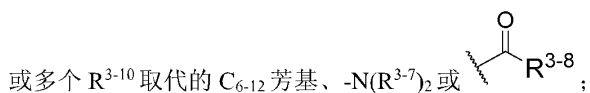


各个 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 、 R^{2-5} 、 R^{2-6} 和 R^{2-13} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

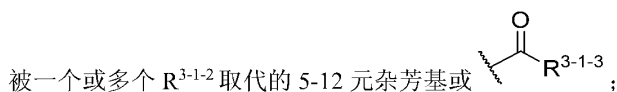
各个 R^{2-7} 、 R^{2-8} 、 R^{2-9} 和 R^{2-12} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{2-10} 和 R^{2-11} 独立地为羟基或 C_{1-6} 烷基；

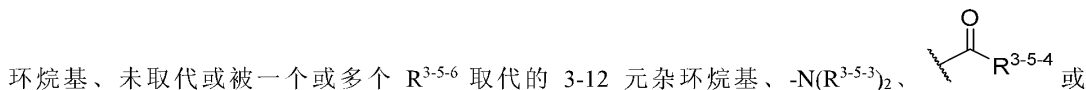
各个 R^3 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 C_{2-6} 烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{2-6} 炔基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 C_{3-6} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-12 元杂芳基、 $-O-5-12$ 元杂芳基、未取代或被一个

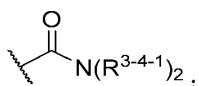


各个 R^{3-1} 、 R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或

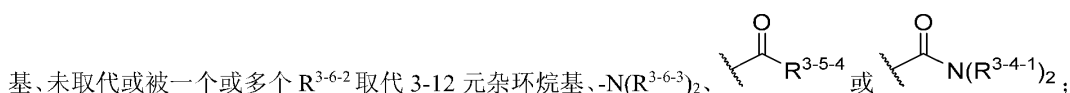


各个 R^{3-4} 、 R^{3-5} 和 R^{3-9} 独立地为氧代基、卤素、氰基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-5-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{3-5-5} 取代的 C_{3-6}





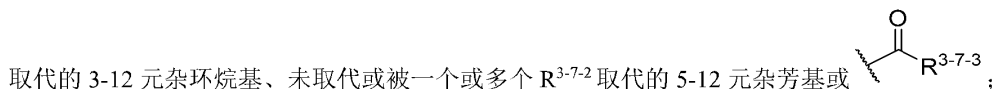
各个 R^{3-6} 和 R^{3-10} 独立地为氧代基、卤素、氰基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-5-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{3-5-5} 取代的 C_{3-6} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-6-2} 取代 3-12 元杂环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{3-6-3})_2$ 、



各个 R^{3-7} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-7-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-7-2} 取代的 5-12 元杂芳基或



各个 R^{3-8} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-7-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-7-2} 取代的 5-12 元杂芳基或



各个 R^{3-1-1} 和 R^{3-1-2} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{3-1-3} 独立地为未取代或被一个或多个 $\text{R}^{3-1-3-1}$ 取代的 3-12 元杂环烷基；

各个 $\text{R}^{3-1-3-1}$ 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{3-4-1} 、 R^{3-5-3} 和 R^{3-6-3} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{3-5-1} 、 R^{3-5-2} 和 R^{3-7-1} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

各个 R^{3-5-4} 和 R^{3-7-3} 独立地为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

各个 R^{3-5-5} 、 R^{3-5-6} 和 R^{3-6-2} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{3-6-1} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷氧基；

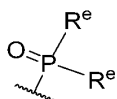
各个 R^{3-7-2} 和 R^{3-8-1} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷基；

各个 3-12 元杂环烷基和 5-12 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂原子个数独立地为 1 个、2 个或 3 个；

各个 3-12 元杂环烷基、4-12 元杂环烯基、5-12 元杂芳基和 -O-5-12 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂原子个数独立地为 1 个、2 个或 3 个。

在某一优选方案中，所述如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物里；某些基团的定义可如下所述，其他基团的定义可如上任一方案所述（以下简称“在某一优选方案中”）。

在某一优选方案中， R^1 为氢、氘、氰基、羟基、卤素、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^d$ 、



$-\text{NHR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^g$ 、 $-\text{OR}^h$ 、 $-\text{SR}^i$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^j$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个

R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；

各个 R^{1-3} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 和 R^{1-13} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基或 $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 。

在某一优选方案中，各个 R^a 中，所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘。

在某一优选方案中，各个 R^a 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在某一优选方案中，各个 R^a 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基中的 C_{1-6} 烷氧基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在某一优选方案中，各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 中，所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘。

在某一优选方案中， R^1 中，所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中， R^1 中，所述卤素独立地为氟或氯。

在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基、异丙基或叔丁基。

在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、正丙基、异丙基或叔丁基。

在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基中的 C_{1-6} 烷氧基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，例如甲氧基。

在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基中的 C_{3-10} 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环丙基。

在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基中的 C_{3-10} 环烷基独立地为环丙基或环丁基。

在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基独立地为 5-8 元杂环烷基。

在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子独立地为 N 和/或 O。

在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子个数独立地为 1 个或 2 个，例如 2 个。

在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基独立地单环、桥环、并环或螺环；

所述螺环、并环或桥环中的环的数量可为 2 个；

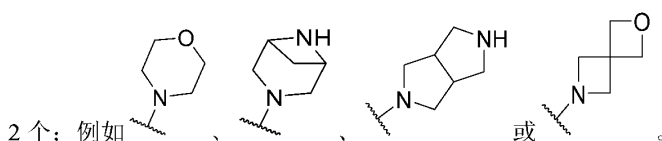
所述螺环可为 3 元螺 5 元杂环基、3 元螺 6 元杂环基、4 元螺 4 元杂环基、4 元螺 5 元杂环基、4 元螺 6 元杂环基、4 元螺 7 元杂环基、5 元螺 4 元杂环基、5 元螺 5 元杂环基、5 元螺 6 元杂环基、5 元螺 7 元杂环基、6 元螺 4 元杂环基、6 元螺 5 元杂环基或 6 元螺 6 元杂环基；例如 4 元螺 4 元杂环

基；

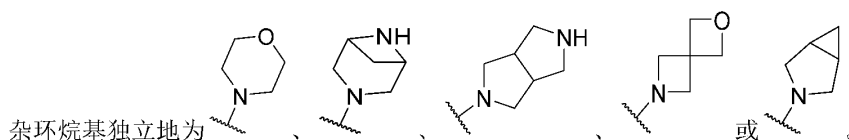
所述并环可为 3 元并 5 元杂环基、4 元并 5 元杂环基、4 元并 6 元杂环基、5 元并 5 元杂环基、5 元并 6 元杂环基或 6 元并 6 元杂环基；例如 3 元并 5 元杂环基或 5 元并 5 元杂环基；较佳地，所述并环可为 4 元并 5 元杂环基、4 元并 6 元杂环基、5 元并 5 元杂环基、5 元并 6 元杂环基或 6 元并 6 元杂环基；例如 5 元并 5 元杂环基；

所述桥环可为 4 元桥 5 元杂环基、4 元桥 6 元杂环基、5 元桥 6 元杂环基或 6 元桥 6 元杂环基；例如 4 元桥 6 元杂环基。

在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基独立地为 5-8 元杂环烷基，所述 5-8 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或



在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元



在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基中的 C_{6-12} 芳基独立地为苯基或萘基，例如苯基。

在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基为单环。

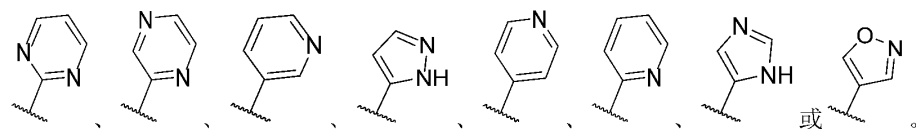
在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基独立地为 5-6 元杂芳基。

在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O。

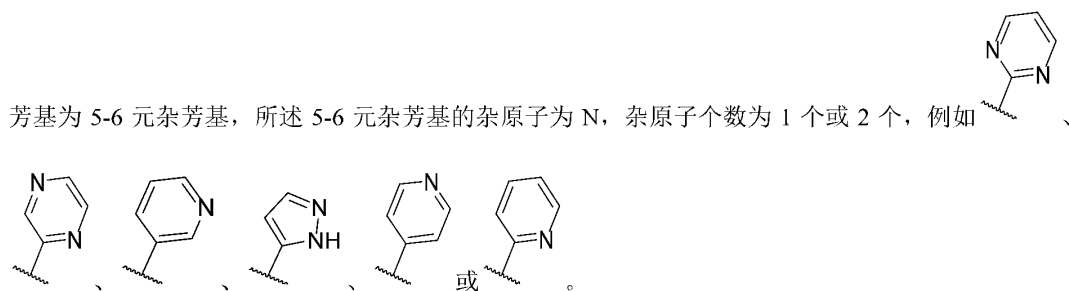
在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基的杂原子为 N。

在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基的杂原子个数为 1 个或 2 个。

在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基为 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个，例如



在某一优选方案中， R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的5-12元杂芳基中的5-12元杂



在某一优选方案中， R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基中的 C_{3-10} 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环丙基。

在某一优选方案中， R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的3-12元杂环烷基中的3-12元杂环烷基独立地为单环、桥环或并环；

所述并环或桥环中的环的数量可为2个；

所述并环可为4元并5元杂环基、4元并6元杂环基、5元并5元杂环基、5元并6元杂环基或6元并6元杂环基；例如5元并5元杂环基；

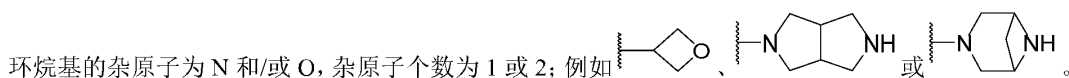
所述桥环可为4元桥5元杂环基、4元桥6元杂环基、5元桥6元杂环基或6元桥6元杂环基；例如4元桥6元杂环基。

在某一优选方案中， R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的3-12元杂环烷基中的3-12元杂环烷基独立地为4-8元杂环烷基。

在某一优选方案中， R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的3-12元杂环烷基中的3-12元杂环烷基的杂原子独立地为N和/或O。

在某一优选方案中， R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的3-12元杂环烷基中的3-12元杂环烷基的杂原子个数独立地为1或2。

在某一优选方案中， R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的3-12元杂环烷基中的3-12元杂环烷基独立地为4-8元杂环烷基，所述4-8元杂



在某一优选方案中， R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基中的 C_{6-12} 芳基独立地为苯基或萘基，例如苯基。

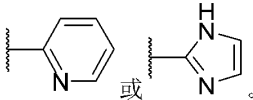
在某一优选方案中， R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的5-12元杂芳基中的5-12元杂芳基为单环。

在某一优选方案中， R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的5-12元杂芳基中的5-12元杂芳基独立地为5-6元杂芳基。

在某一优选方案中， R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 和 R^k 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的5-12元杂芳基中的5-12元杂芳基的杂原子为N。

在某一优选方案中, R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基的杂原子个数独立地为 1 个或 2 个。

在某一优选方案中, R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基独立地为 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基的

杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个或 2 个; 例如 。

在某一优选方案中, R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-3} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 和 R^{1-13} 中, 所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘, 例如氟或氯。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-3} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 和 R^{1-13} 中, 所述 C_{1-6} 烷基、所述 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基中的 C_{1-6} 烷基和所述 $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-3} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 和 R^{1-13} 中,

所述 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基为 。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-3} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 和 R^{1-13} 中,

$-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 为 。

在某一优选方案中, R^1 中, 各个多个为 2 个或 3 个, 例如 2 个。

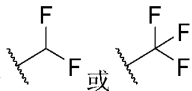
在某一优选方案中, 各个 R^2 中, 所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘, 氟或氯。

在某一优选方案中, 各个 R^2 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基。

在某一优选方案中, 各个 R^2 中, 各个多个为 2 个或 3 个, 例如 2 个。

在某一优选方案中, 各个 R^2 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基中的 C_{1-6} 烷氧基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 例如甲氧基。

在某一优选方案中, 各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 中, 所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘, 例如氟。

在某一优选方案中, 各个 R^2 中, 所述被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基为 。

在某一优选方案中, 各个 R^3 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基

独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一优选方案中，各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基中的 4-12 元杂环烯基为单环或并环；

所述并环中的环的数量可为 2 个；

所述并环可为 4 元并 5 元杂环烯基、4 元并 6 元杂环烯基、5 元并 5 元杂环烯基、5 元并 6 元杂环烯基或 6 元并 6 元杂环烯基，例如 5 元并 6 元杂环烯基。

在某一优选方案中，各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基中的 4-12 元杂环烯基独立地为 5-9 元杂环烯基，例如 5-6 元杂环烯基。

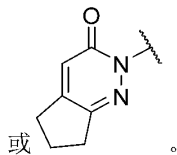
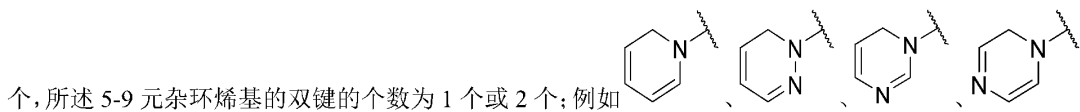
在某一优选方案中，各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基中的 4-12 元杂环烯基的杂原子为 N。

在某一优选方案中，各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基中的 4-12 元杂环烯基的杂原子个数为 1 个或 2 个，例如 1 个。

在某一优选方案中，各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基里的 4-12 元杂环烯基中的双键的个数为 1 个或 2 个，例如 2 个。

在某一优选方案中，各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基中的 4-12 元杂环烯基独立地为 5-9 元杂环烯基，所述 5-9 元杂环烯基的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2

个，所述 5-9 元杂环烯基的双键的个数为 1 个或 2 个；例如



在某一优选方案中，各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{2-6} 炔基中的 C_{2-6} 炔基独立地为乙炔基、丙炔基或炔丙基，例如乙炔基。

在某一优选方案中，各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基独立地为桥环或螺环；

所述螺环或桥环中的环的数量可为 2 个，所述螺环可为 3 元螺 5 元杂环基、3 元螺 6 元杂环基、4 元螺 4 元杂环基、4 元螺 5 元杂环基、4 元螺 6 元杂环基、4 元螺 7 元杂环基、5 元螺 4 元杂环基、5 元螺 5 元杂环基、5 元螺 6 元杂环基、5 元螺 7 元杂环基、6 元螺 4 元杂环基、6 元螺 5 元杂环基或 6 元螺 6 元杂环基；例如 3 元螺 6 元杂环基；

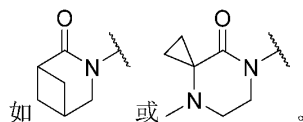
所述桥环可为 4 元桥 5 元杂环烷基、4 元桥 6 元杂环烷基、5 元桥 6 元杂环烷基或 6 元桥 6 元杂环烷基；例如 4 元桥 6 元杂环烷基。

在某一优选方案中，各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基独立地为 6-8 元杂环烷基。

在某一优选方案中, 各个 R^3 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子为 N。

在某一优选方案中, 各个 R^3 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子个数独立地为 1 个或 2 个。

在某一优选方案中, 各个 R^3 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为 6-8 元杂环烷基, 所述 6-8 元杂环烷基的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个或 2 个; 例



在某一优选方案中, 各个 R^3 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-10} 取代的 C_{6-12} 芳基中的 C_{6-12} 芳基为苯基或萘基, 例如苯基。

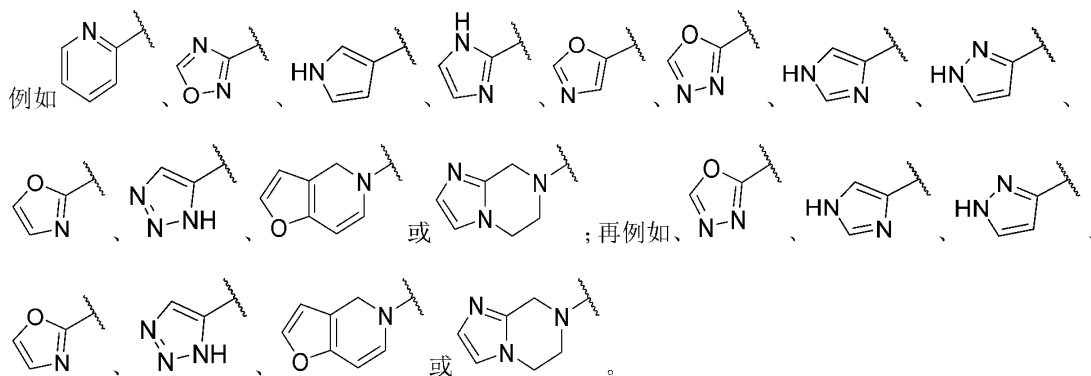
在某一优选方案中, 各个 R^3 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基为单环或并环,

所述并环的环的数量可为 2 个。

在某一优选方案中, 各个 R^3 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基为 5-9 元杂芳基。

在某一优选方案中, 各个 R^3 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O。

在某一优选方案中, 各个 R^3 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基为 5-9 元杂芳基, 所述 5-9 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;



在某一优选方案中, 各个 R^3 中, 各个多个为 2 个或 3 个, 例如 2 个。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-1} 和 R^{3-3} 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为单环。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-1} 和 R^{3-3} 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为 5-6 元杂环烷基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-1} 和 R^{3-3} 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O, 例如 O。

在某一优选方案中，各个 R^{3-1} 和 R^{3-3} 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子个数为 1 个或 2 个，例如 1 个。

在某一优选方案中，各个 R^{3-1} 和 R^{3-3} 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为 5-6 元杂环烷基，所述 5-6 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个；例如



在某一优选方案中，各个 R^{3-5} 和 R^{3-9} 中，所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘，例如氟或氯。

在某一优选方案中，各个 R^{3-5} 和 R^{3-9} 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一优选方案中，各个 R^{3-5} 和 R^{3-9} 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷氧基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基，例如甲氧基。

在某一优选方案中，各个 R^{3-6} 和 R^{3-10} 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基，例如甲基。

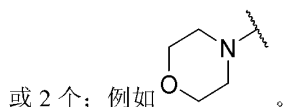
在某一优选方案中，各个 R^{3-8} 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为单环。

在某一优选方案中，各个 R^{3-8} 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为 5-6 元杂环烷基。

在某一优选方案中，各个 R^{3-8} 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O。

在某一优选方案中，各个 R^{3-8} 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子个数为 1 个或 2 个，例如 2 个。

在某一优选方案中，各个 R^{3-8} 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为 5-6 元杂环烷基，所述 5-6 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个



在某一优选方案中，各个 R^{3-1-3} 中，所述未取代或被一个或多个 $R^{3-1-3-1}$ 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为单环。

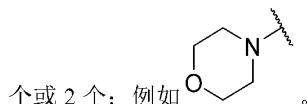
在某一优选方案中，各个 R^{3-1-3} 中，所述未取代或被一个或多个 $R^{3-1-3-1}$ 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为 5-6 元杂环烷基。

在某一优选方案中，各个 R^{3-1-3} 中，所述未取代或被一个或多个 $R^{3-1-3-1}$ 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O。

在某一优选方案中，各个 R^{3-1-3} 中，所述未取代或被一个或多个 $R^{3-1-3-1}$ 取代的 3-12 元杂环烷基中

的 3-12 元杂环烷基的杂原子个数为 1 个或 2 个，例如 2 个。

在某一优选方案中，各个 R^{3-1-3} 中，所述未取代或被一个或多个 $R^{3-1-3-1}$ 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为 5-6 元杂环烷基，所述 5-6 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1



在某一优选方案中，各个 R^{3-5-1} 中，所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，各个 R^{3-5} 和 R^{3-9} 中，所述被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基为 .

在某一优选方案中，本发明任一项所述的 C_{2-6} 烯基独立地为乙烯基、丙烯基或烯丙基。

在某一优选方案中，本发明任一项所述的 C_{2-6} 炔基独立地为乙炔基、丙炔基或炔丙基。

在某一优选方案中，本发明任一项所述的 C_{3-10} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在某一优选方案中，本发明任一项所述的 3-12 元杂环烷基为单环、并环、桥环或螺环；

所述螺环、并环或桥环中的环的数量可为 2 个；

所述螺环可为 3 元螺 5 元杂环基、3 元螺 6 元杂环基、4 元螺 4 元杂环基、4 元螺 5 元杂环基、4 元螺 6 元杂环基、4 元螺 7 元杂环基、5 元螺 4 元杂环基、5 元螺 5 元杂环基、5 元螺 6 元杂环基、5 元螺 7 元杂环基、6 元螺 4 元杂环基、6 元螺 5 元杂环基或 6 元螺 6 元杂环基；

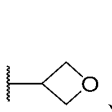
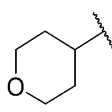
所述并环可为 4 元并 5 元杂环基、4 元并 6 元杂环基、5 元并 5 元杂环基、5 元并 6 元杂环基或 6 元并 6 元杂环基；

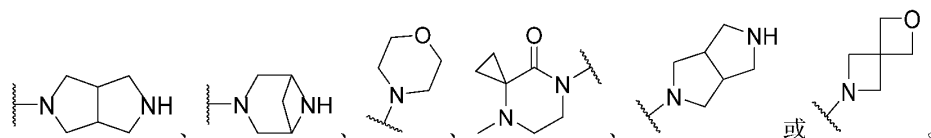
所述桥环可为 4 元桥 5 元杂环基、4 元桥 6 元杂环基、5 元桥 6 元杂环基或 6 元桥 6 元杂环基。

在某一优选方案中，本发明任一项所述的 3-12 元杂环烷基为 5-6 元杂环烷基。

在某一优选方案中，本发明任一项所述的 3-12 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O。

在某一优选方案中，本发明任一项所述的 3-12 元杂环烷基的杂原子个数为 1 个或 2 个，例如 2 个。

在某一优选方案中，本发明任一项所述的 3-12 元杂环烷基独立地为 、、



在某一优选方案中，本发明任一项所述的 4-12 元杂环烯基为单环或并环；

所述并环中的环的数量可为 2 个；

所述并环可为 4 元并 5 元杂环烯基、4 元并 6 元杂环烯基、5 元并 5 元杂环烯基、5 元并 6 元杂

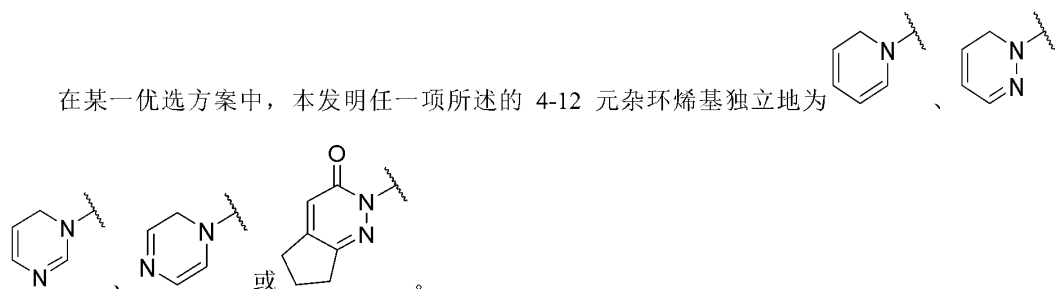
环烯基或 6 元并 6 元杂环烯基。

在某一优选方案中，本发明任一项所述的 4-12 元杂环烯基独立地为 5-9 元杂环烯基。

在某一优选方案中，本发明任一项所述的 4-12 元杂环烯基的杂原子为 N。

在某一优选方案中，本发明任一项所述的 4-12 元杂环烯基的杂原子个数为 1 个或 2 个，例如 1 个。

在某一优选方案中，本发明任一项所述的 4-12 元杂环烯基中的双键的个数为 1 个或 2 个，例如 2 个。



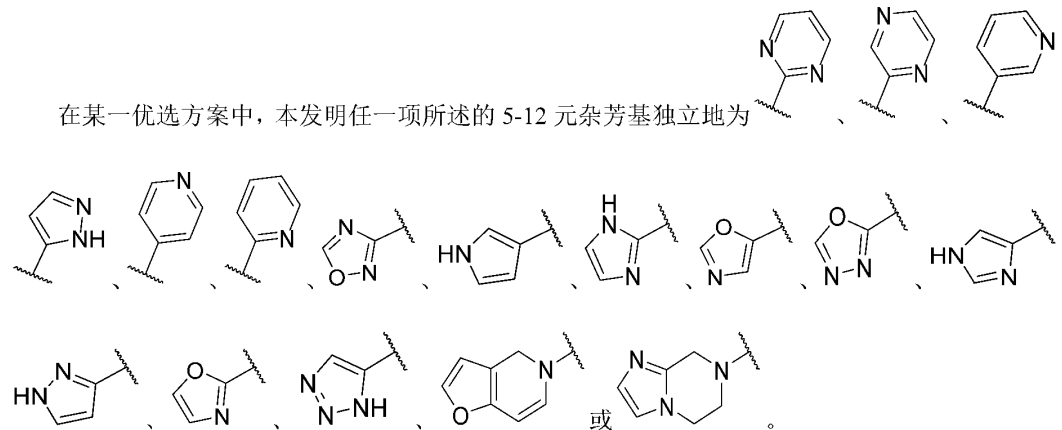
在某一优选方案中，本发明任一项所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘。

在某一优选方案中，本发明任一项所述的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在某一优选方案中，本发明任一项所述的 5-12 元杂芳基为单环或并环，所述并环的环的数量可为 2 个。

在某一优选方案中，本发明任一项所述的 5-12 元杂芳基为 5-9 元杂芳基。

在某一优选方案中，本发明任一项所述的 5-12 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O。



在某一优选方案中，本发明任一项所述的 C_{1-6} 烷氧基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在某一优选方案中， R^a 为氢。

在某一优选方案中， X^2 为 N。

在某一优选方案中， X^3 为 N。

在某一优选方案中， X^4 为N。

在某一优选方案中， R^b 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的3-12元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基、未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的5-12元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基。

在某一优选方案中， R^b 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的3-12元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的5-12元杂芳基。

在某一优选方案中， R^b 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基。

在某一优选方案中， R^b 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基。

在某一优选方案中， R^b 为未取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代的 C_{6-12} 芳基或未取代的 C_{1-6} 烷基，较佳地为未取代的 C_{1-6} 烷基。

在某一优选方案中， R^b 为未取代的 C_{3-10} 环烷基或未取代的 C_{6-12} 芳基。

在某一优选方案中， R^c 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的3-12元杂环烷基。

在某一优选方案中， R^c 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基。

在某一优选方案中， R^c 为未取代的 C_{3-10} 环烷基。

在某一优选方案中， R^d 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的3-12元杂环烷基。

在某一优选方案中， R^d 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基。

在某一优选方案中， R^d 为未取代的 C_{3-10} 环烷基。

在某一优选方案中， R^e 为未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基。

在某一优选方案中， R^e 为未取代的 C_{1-6} 烷基。

在某一优选方案中， R^f 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的3-12元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的5-12元杂芳基。

在某一优选方案中， R^f 为未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的3-12元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的5-12元杂芳基。

在某一优选方案中， R^f 为未取代的3-12元杂环烷基、未取代的 C_{6-12} 芳基或未取代的5-12元杂芳基。

在某一优选方案中， R^g 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的3-12元杂环烷基。

在某一优选方案中， R^g 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基。

在某一优选方案中， R^g 为未取代的 C_{3-10} 环烷基。

在某一优选方案中, R^h 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基。

在某一优选方案中, R^h 为未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基。

在某一优选方案中, R^h 为未取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代的 3-12 元杂环烷基、未取代的 C_{6-12} 芳基或未取代的 5-12 元杂芳基。

在某一优选方案中, R^h 为未取代的 3-12 元杂环烷基、未取代的 C_{6-12} 芳基或未取代的 5-12 元杂芳基。

在某一优选方案中, R^i 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基。

在某一优选方案中, R^i 为未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基。

在某一优选方案中, R^i 为未取代的 3-12 元杂环烷基或未取代的 C_{6-12} 芳基。

在某一优选方案中, R^i 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基。

在某一优选方案中, R^i 为未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基。

在某一优选方案中, R^i 为未取代的 3-12 元杂环烷基或未取代的 5-12 元杂芳基。

在某一优选方案中, R^k 为未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基、未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基。

在某一优选方案中, R^k 为未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基。

在某一优选方案中, R^k 为未取代的 5-12 元杂芳基或未取代的 C_{1-6} 烷基。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-3} 独立地为卤素。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-4} 独立地为卤素。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-5} 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-5} 独立地为 C_{1-6} 烷基。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-5} 独立地为卤素。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-6} 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-6} 独立地为 C_{1-6} 烷基。

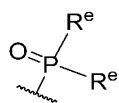
在某一优选方案中, 各个 R^{1-7} 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-7} 独立地为卤素。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-8} 独立地为 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基或 $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 。

在某一优选方案中, 各个 R^{1-8} 独立地为 C_{1-6} 烷基。

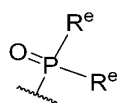
在某一优选方案中, R^1 为氢、氘、氰基、羟基、卤素、氨基、 $-NHC(O)R^b$ 、 $-NHS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NHR^d$ 、



、 $-NHR^f$ 、 $-C(O)NHR^g$ 、 $-OR^h$ 、 $-SR^i$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代

的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基。

在某一优选方案中, R^1 为氢、氘、氰基、羟基、卤素、 $-NHC(O)R^b$ 、 $-NHS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NHR^d$ 、



、 $-NHR^f$ 、 $-C(O)NHR^g$ 、 $-OR^h$ 、 $-SR^i$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代

的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基。

在某一优选方案中, R^1 为氢、卤素、氨基、 $-NHC(O)R^b$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基。

在某一优选方案中, R^1 为氢、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基。

在某一优选方案中, R^1 为氢、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基。

在某一优选方案中, R^1 为氢、卤素、氨基、 $-NHC(O)R^b$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基。

在某一优选方案中, R^1 为氢、未取代 C_{1-6} 烷基、未取代 C_{1-6} 烷氧基、未取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代 C_{6-12} 芳基或未取代的 5-12 元杂芳基。

在某一优选方案中, R^1 为氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代的 3-12 元杂环烷基、未取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基。

在某一优选方案中, m 为 1、2 或 3。

在某一优选方案中, m 为 1 或 2。

在某一优选方案中, m 为 2。

在某一优选方案中, n 为 1、2 或 3。

在某一优选方案中, n 为 1。

在某一优选方案中, 各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为卤素。

在某一优选方案中, 各个 R^2 独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基。

在某一优选方案中, 各个 R^2 独立地为卤素、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代 C_{1-6} 烷氧基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-1} 独立地为  R^{3-1-3} 。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-1-3} 独立地为未取代的 3-12 元杂环烷基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-3} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-3} 独立地为未取代的 3-12 元杂环烷基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-5} 独立地为氧代基或未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-5} 独立地为氧代基或未取代的 C_{1-6} 烷基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-6} 独立地为氰基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 C_{1-6} 烷基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-6} 独立地为氰基或未取代的 C_{1-6} 烷基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-10} 独立地为羟基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-8} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-8} 独立地为未取代的 3-12 元杂环烷基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-9} 独立地为氧代基、卤素、氰基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-5-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-9} 独立地为氧代基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-5-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-9} 独立地为氧代基、卤素、被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代的 C_{1-6} 烷氧基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-9} 独立地为氧代基或卤素。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-5-1} 独立地为卤素。

在某一优选方案中, 各个 R^3 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{2-6} 炔基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-12 元杂芳基、未取代

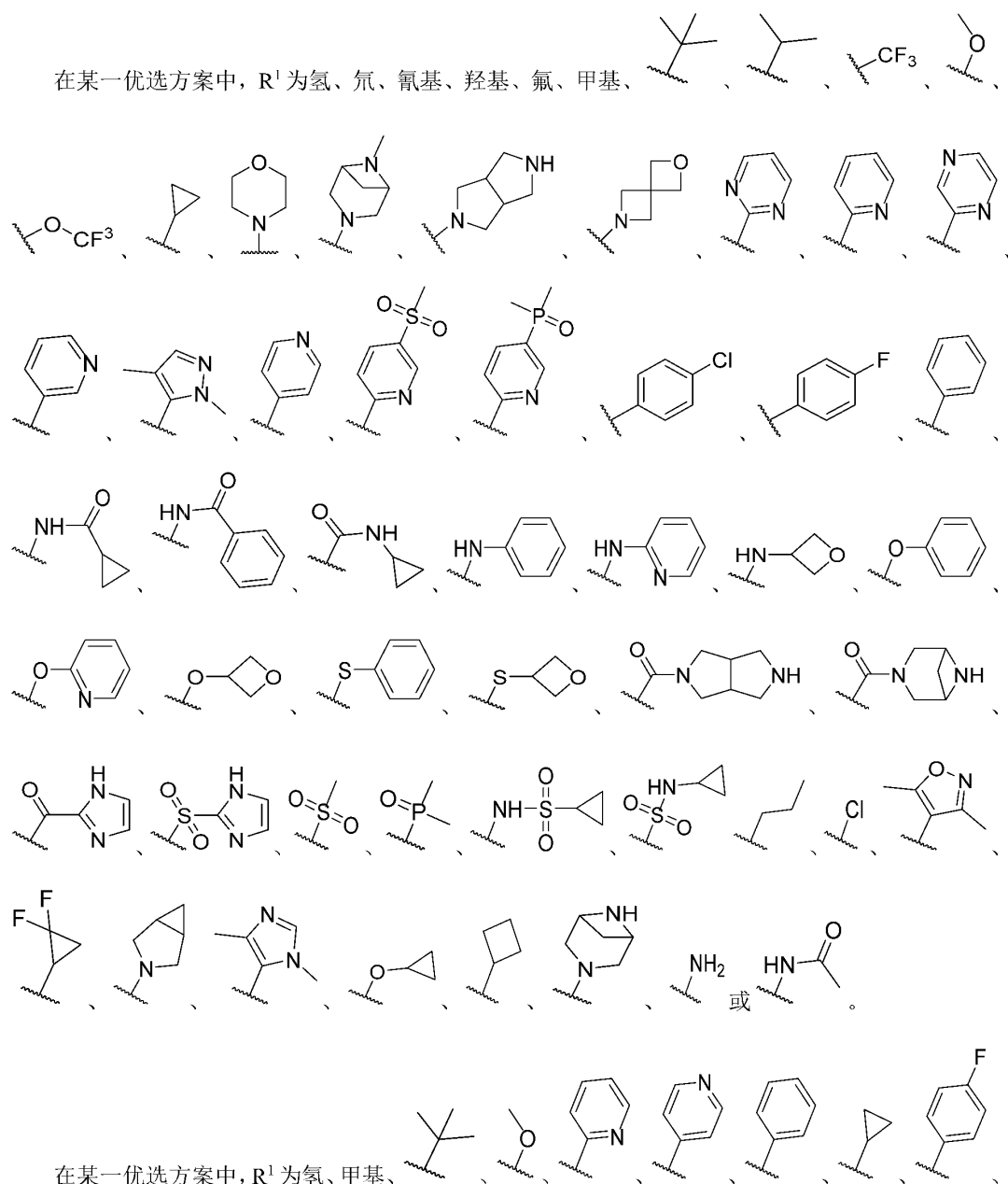
或被一个或多个 R^{3-10} 取代的 C_{6-12} 芳基或  R^{3-8} 。

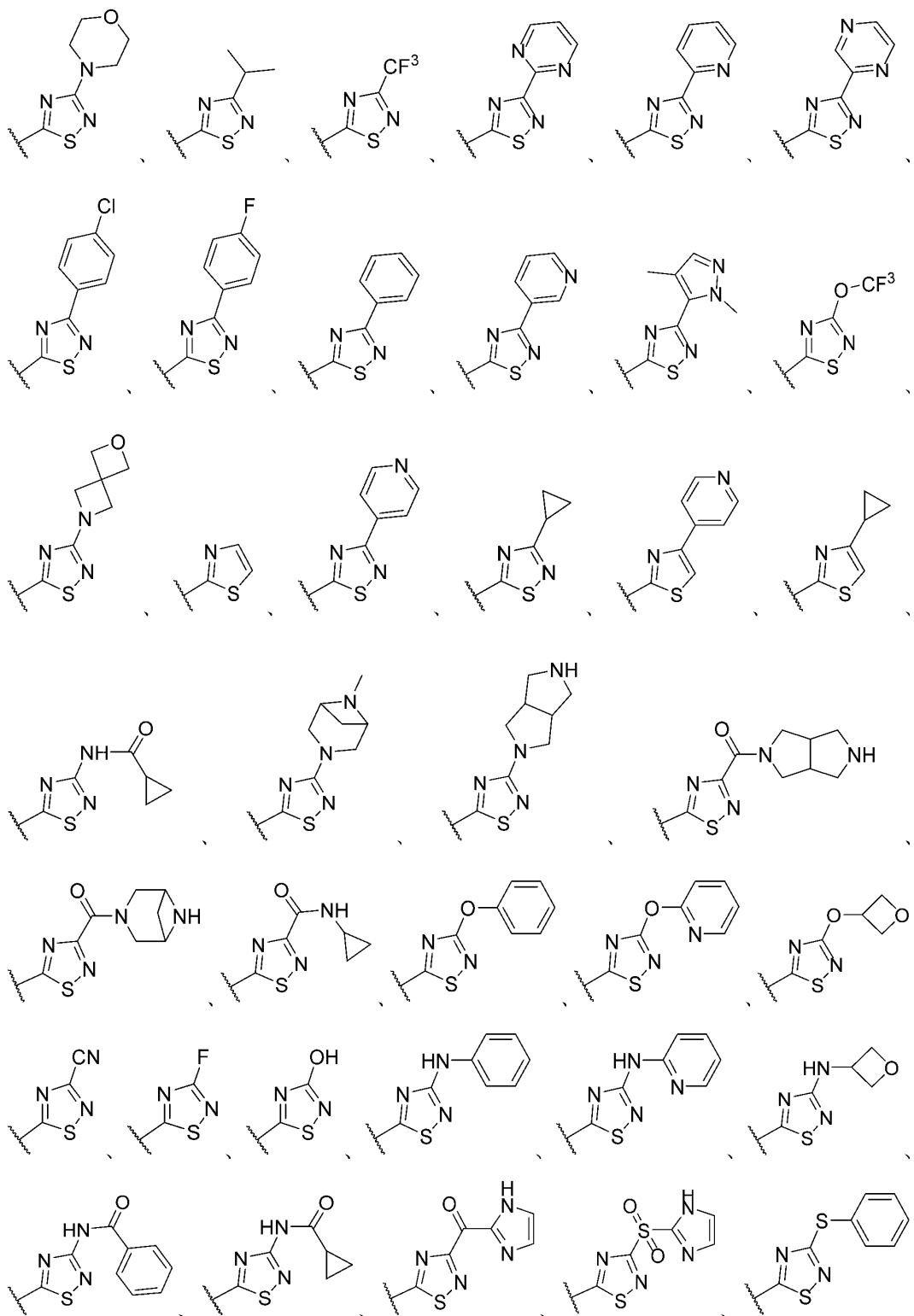
在某一优选方案中, 各个 R^3 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 C_{3-6} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基。

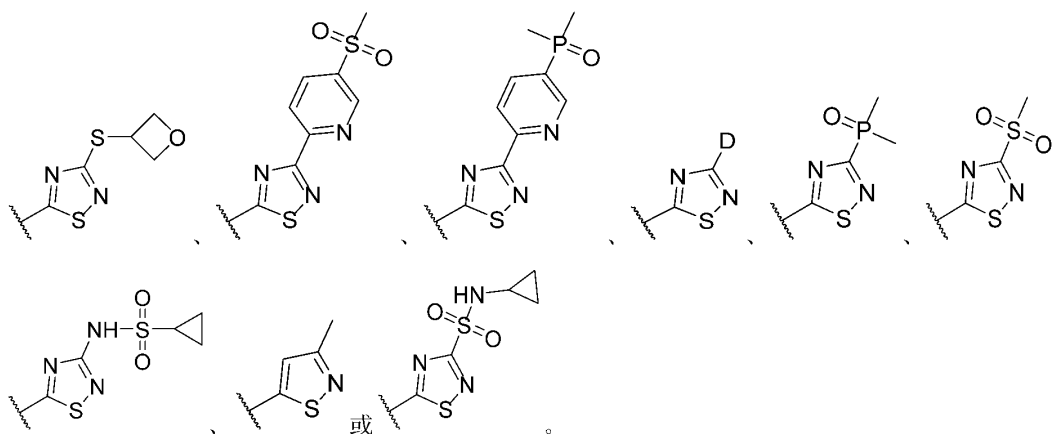
在某一优选方案中, 各个 R^3 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基。

在某一优选方案中, 各个 R^3 独立地为未取代 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基。

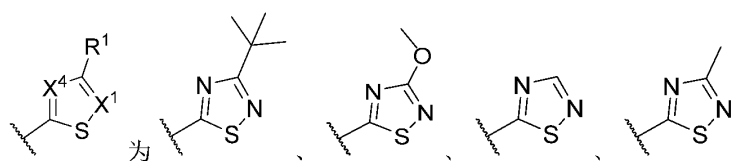
在某一优选方案中, 各个 R^3 独立地为被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基。



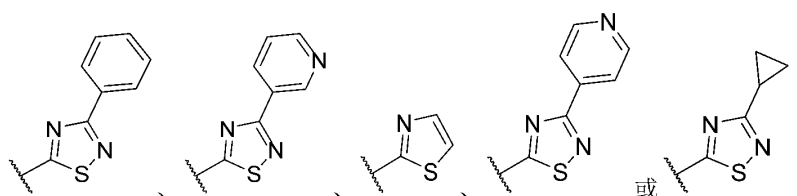




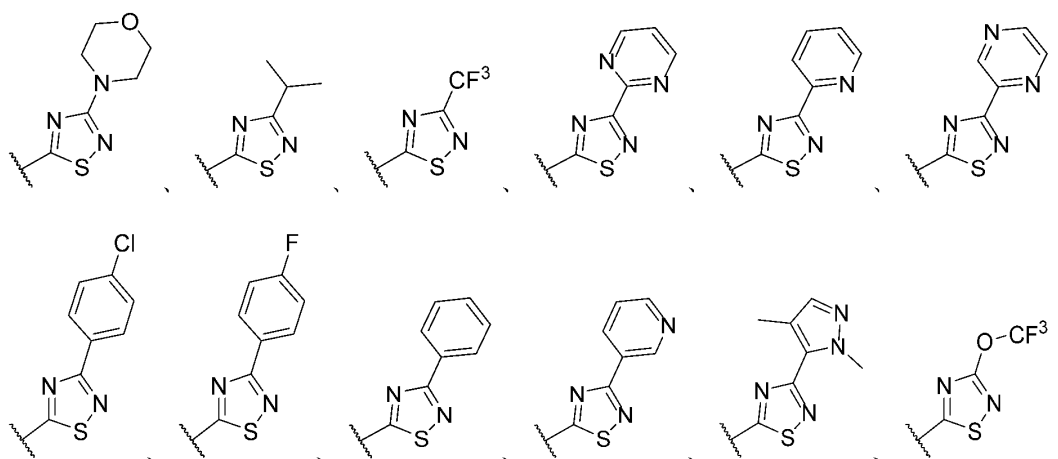
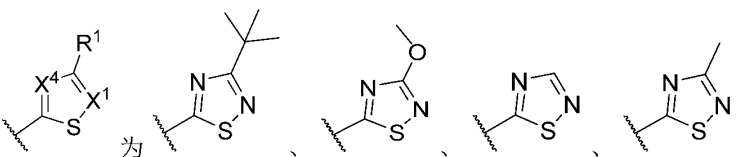
在某一优选方案中，

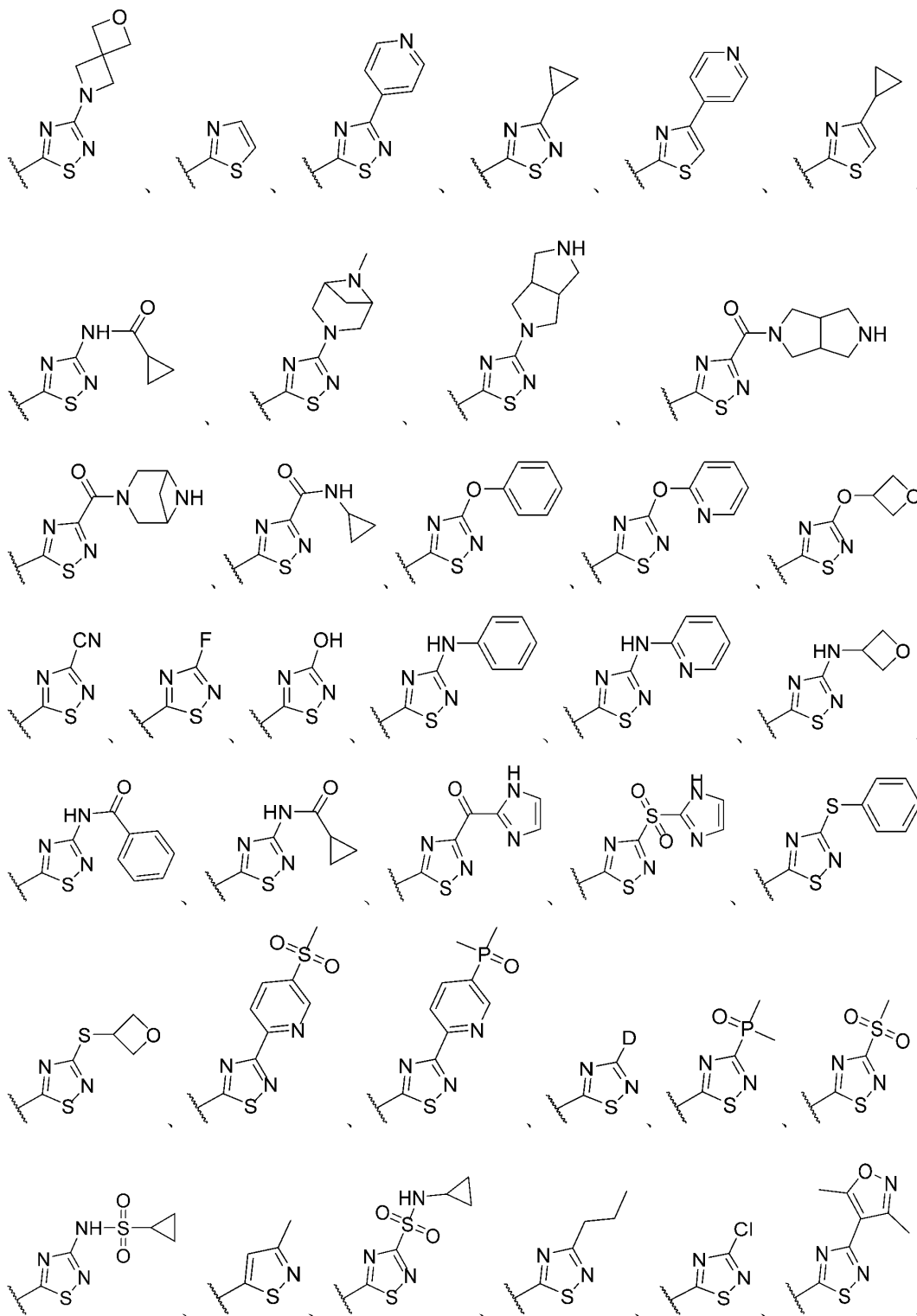


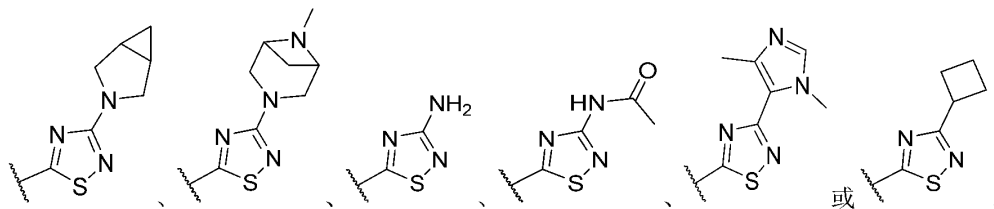
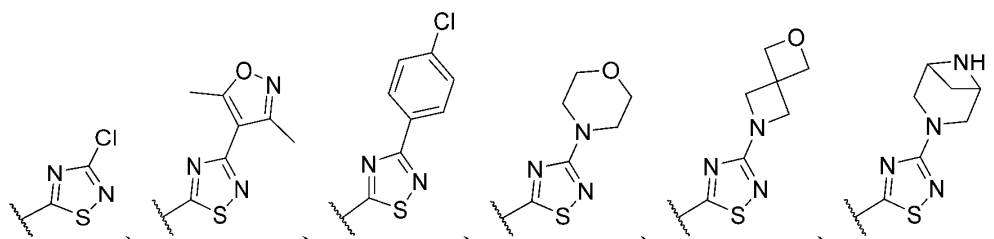
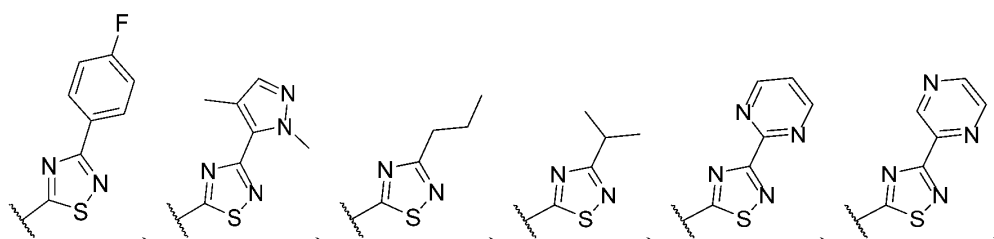
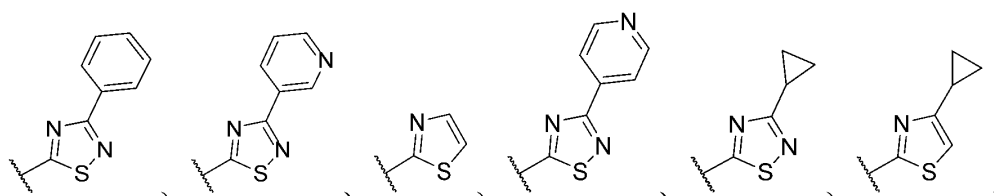
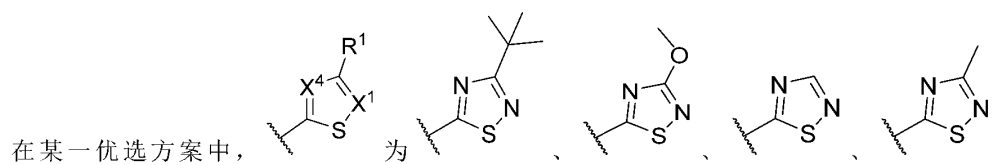
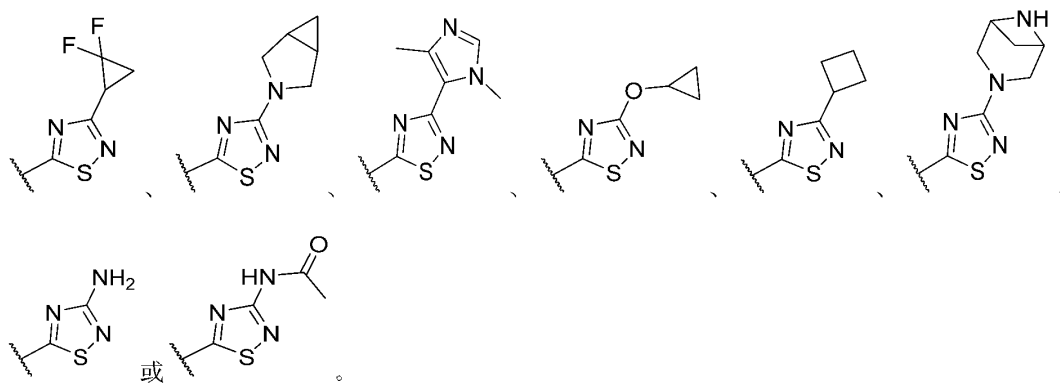
在某一优选方案中，

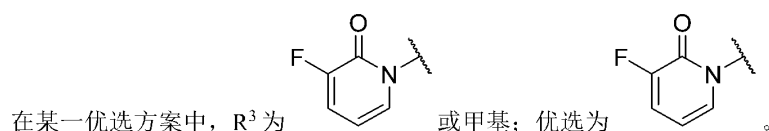
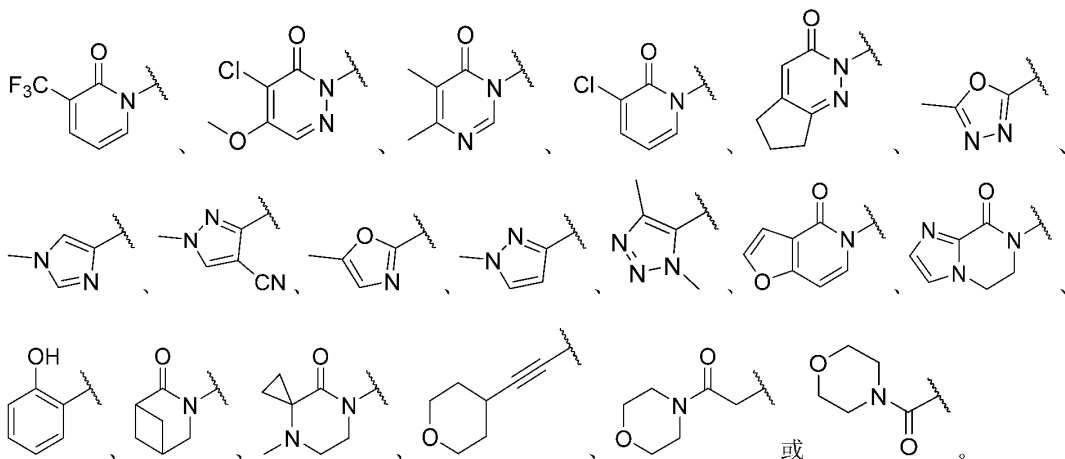
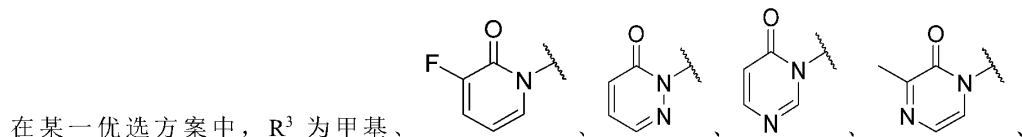
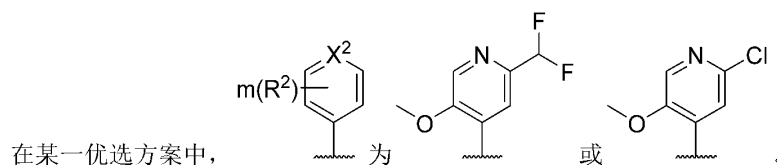
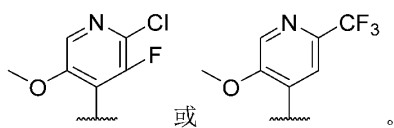


在某一优选方案中，









在某一优选方案中， m 和 n 独立地为 1、2 或 3；

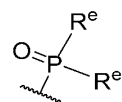
X^1 为 N 或 CH；

X^2 为 N 或 CH；

X^3 为 N；

X^4 为 N 或 CH；

R^1 为氢、氘、氰基、羟基、卤素、氨基、 $-NHC(O)R^b$ 、 $-NHS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NHR^d$ 、 $-NHR^f$ 、 $-C(O)NHR^g$ 、 $-OR^h$ 、 $-SR^i$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未



取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；

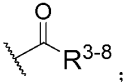
R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 和 R^k 独立地为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基、未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基；

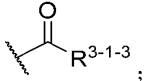
各个 R^{1-3} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 和 R^{1-13} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基或 $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

各个 R^2 独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基；

各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为卤素；

各个 R^3 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{2-6} 炔基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-12 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-10}

取代的 C_{6-12} 芳基或 ；

各个 R^{3-1} 独立地为 ；

各个 R^{3-3} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基；

各个 R^{3-5} 独立地为氧代基或未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{3-6} 独立地为氰基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{3-9} 独立地为氧代基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-5-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基；

各个 R^{3-8} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基；

各个 R^{3-10} 独立地为羟基；

各个 R^{3-1-1} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{3-1-3} 独立地为未取代的 3-12 元杂环烷基；

各个 R^{3-5-1} 和 R^{3-5-2} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

各个 R^{3-6-1} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷氧基；

各个 R^{3-8-1} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷基；

各个 3-12 元杂环烷基、4-12 元杂环烯基和 5-12 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂原子个数独立地为 1 个、2 个或 3 个。

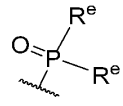
在某一优选方案中，m 和 n 独立地为 1、2 或 3；

X^1 为 N 或 CH；

X^2 为 N 或 CH;

X^3 为 N;

X^4 为 N 或 CH;

R^1 为氢、氘、氰基、羟基、卤素、 $-\text{NHC(O)}R^b$ 、 $-\text{NHS(O)}_2R^c$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NHR}^d$ 、、 $-\text{NHR}^f$ 、 $-\text{C(O)}\text{NHR}^g$ 、 $-\text{OR}^h$ 、 $-\text{SR}^i$ 、 $-\text{C(O)}R^j$ 、 $-\text{S(O)}_2R^k$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基;

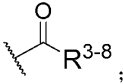
R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 和 R^k 独立地为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基、未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基;

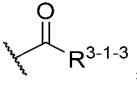
各个 R^{1-3} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 和 R^{1-13} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{S(O)}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{P(O)}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$;

各个 R^2 独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基;

各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为卤素;

各个 R^3 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{2-6} 炔基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-12 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-10}

取代的 C_{6-12} 芳基或 ;

各个 R^{3-1} 独立地为 ;

各个 R^{3-3} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基;

各个 R^{3-5} 独立地为氧代基或未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基;

各个 R^{3-6} 独立地为氰基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 C_{1-6} 烷基;

各个 R^{3-9} 独立地为氧代基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-5-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基;

各个 R^{3-8} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基;

各个 R^{3-10} 独立地为羟基;

各个 R^{3-1-1} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷基;

各个 R^{3-1-3} 独立地为未取代的 3-12 元杂环烷基；

各个 R^{3-5-1} 和 R^{3-5-2} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

各个 R^{3-6-1} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷氧基；

各个 R^{3-8-1} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷基；

各个 3-12 元杂环烷基、4-12 元杂环烯基和 5-12 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂原子个数独立地为 1 个、2 个或 3 个。

在某一优选方案中，m 为 1 或 2；

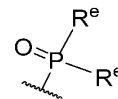
n 为 1；

X^1 为 N 或 CH；

X^2 为 N 或 CH；

X^3 为 N；

X^4 为 N；



R^1 为氢、氘、氰基、羟基、卤素、 $-NHC(O)R^b$ 、 $-NHS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NHR^d$ 、 $-C(O)NHR^e$ 、 $-OR^h$ 、 $-SR^i$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；

R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 和 R^k 独立地为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基、未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{1-3} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 和 R^{1-13} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基或 $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

各个 R^2 独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基；

各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为卤素；

各个 R^3 独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基；

各个 R^{3-9} 独立地为氧代基或卤素；

各个 3-12 元杂环烷基、4-12 元杂环烯基和 5-12 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂原子个数独立地为 1 个、2 个或 3 个。

在某一优选方案中，m 为 1 或 2；

n 为 1；

X^1 为 N 或 CH；

X^2 、 X^3 和 X^4 为 N;

R^1 为氢、卤素、氨基、 $-NHC(O)R^b$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基;

各个 R^{1-3} 和 R^{1-4} 独立地为卤素;

各个 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 和 R^{1-8} 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基;

R^b 为未取代的 C_{1-6} 烷基;

各个 R^2 独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基;

各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为卤素;

各个 R^3 独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基;

各个 R^{3-9} 独立地为氧代基或卤素;

各个 4-12 元杂环烯基和 5-12 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种, 杂原子个数独立地为 1 个、2 个或 3 个。

在某一优选方案中, m 为 1 或 2;

n 为 1;

X^1 为 N 或 CH;

X^2 、 X^3 和 X^4 为 N;

R^1 为氢、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基;

各个 R^{1-3} 和 R^{1-4} 独立地为卤素;

各个 R^{1-5} 、 R^{1-7} 和 R^{1-8} 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基;

各个 R^2 独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基;

各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为卤素;

各个 R^3 独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基;

各个 R^{3-9} 独立地为氧代基或卤素;

各个 4-12 元杂环烯基和 5-12 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种, 杂原子个数独立地为 1 个、2 个或 3 个。

在某一优选方案中, m 为 1 或 2;

n 为 1;

X^1 为 N 或 CH;

X^2 、 X^3 和 X^4 为 N;

R^1 为氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代的 3-12 元杂环烷基、未取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；

各个 R^{1-8} 独立地为 C_{1-6} 烷基；

各个 R^2 独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基；

各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为卤素；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基；

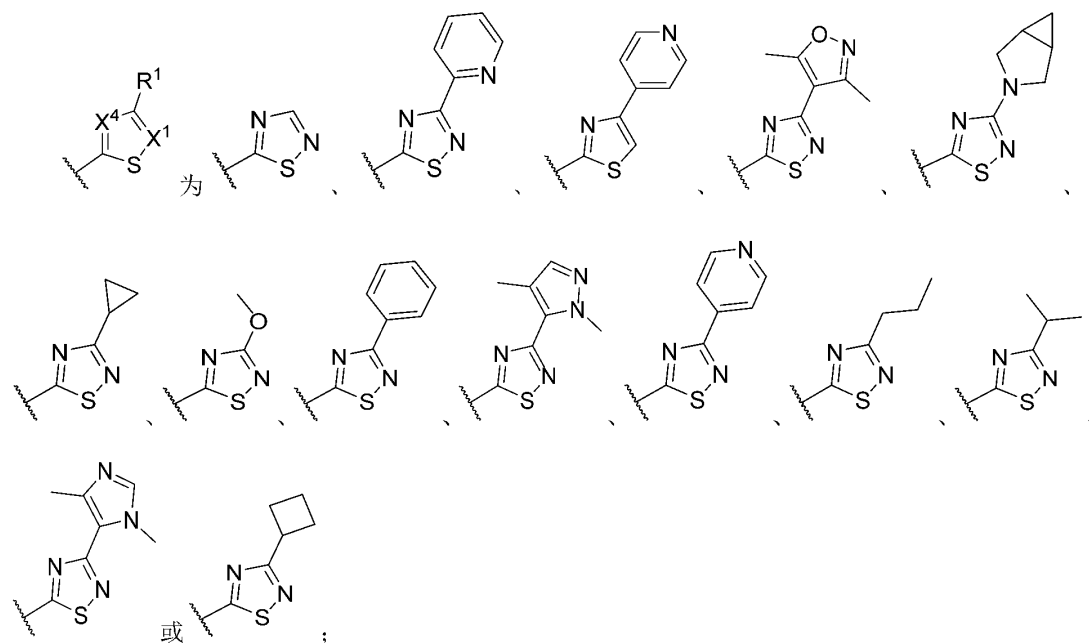
各个 R^{3-9} 独立地为氧代基或卤素；

各个 4-12 元杂环烯基和 5-12 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂原子个数独立地为 1 个、2 个或 3 个。

在某一优选方案中，m 为 1 或 2；

n 为 1；

X^2 和 X^3 为 N；



各个 R^2 独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基；

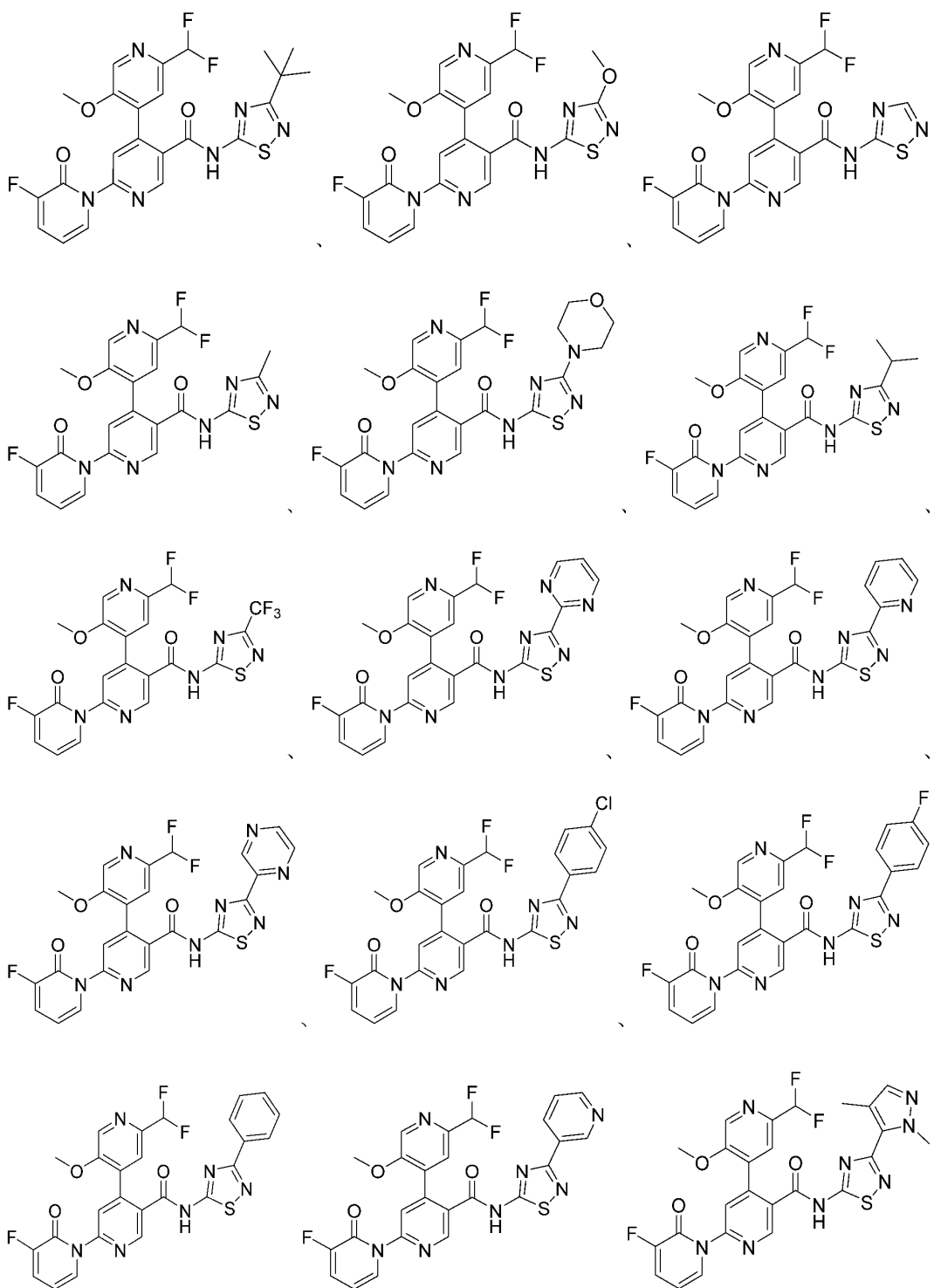
各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为卤素；

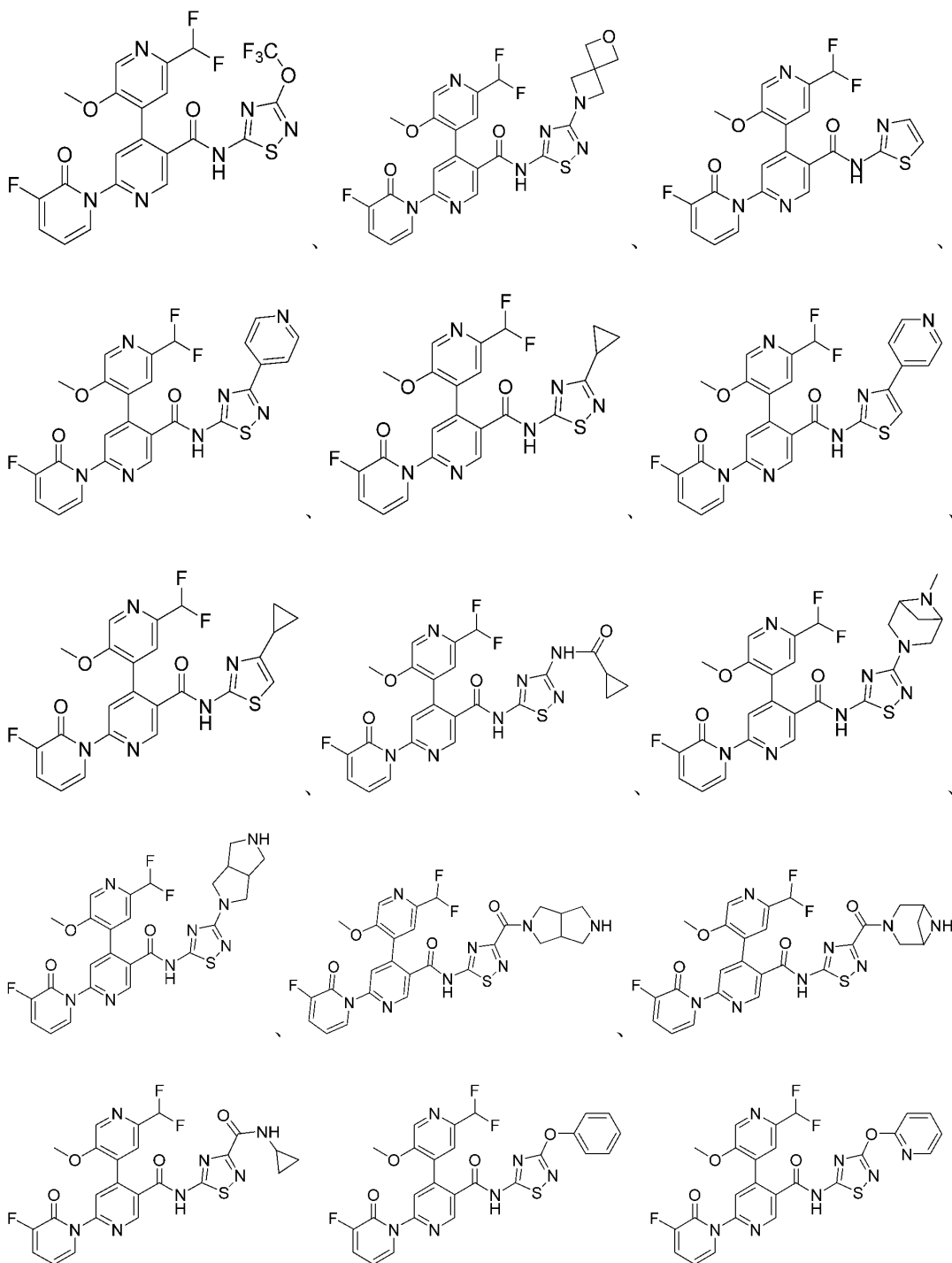
R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基；

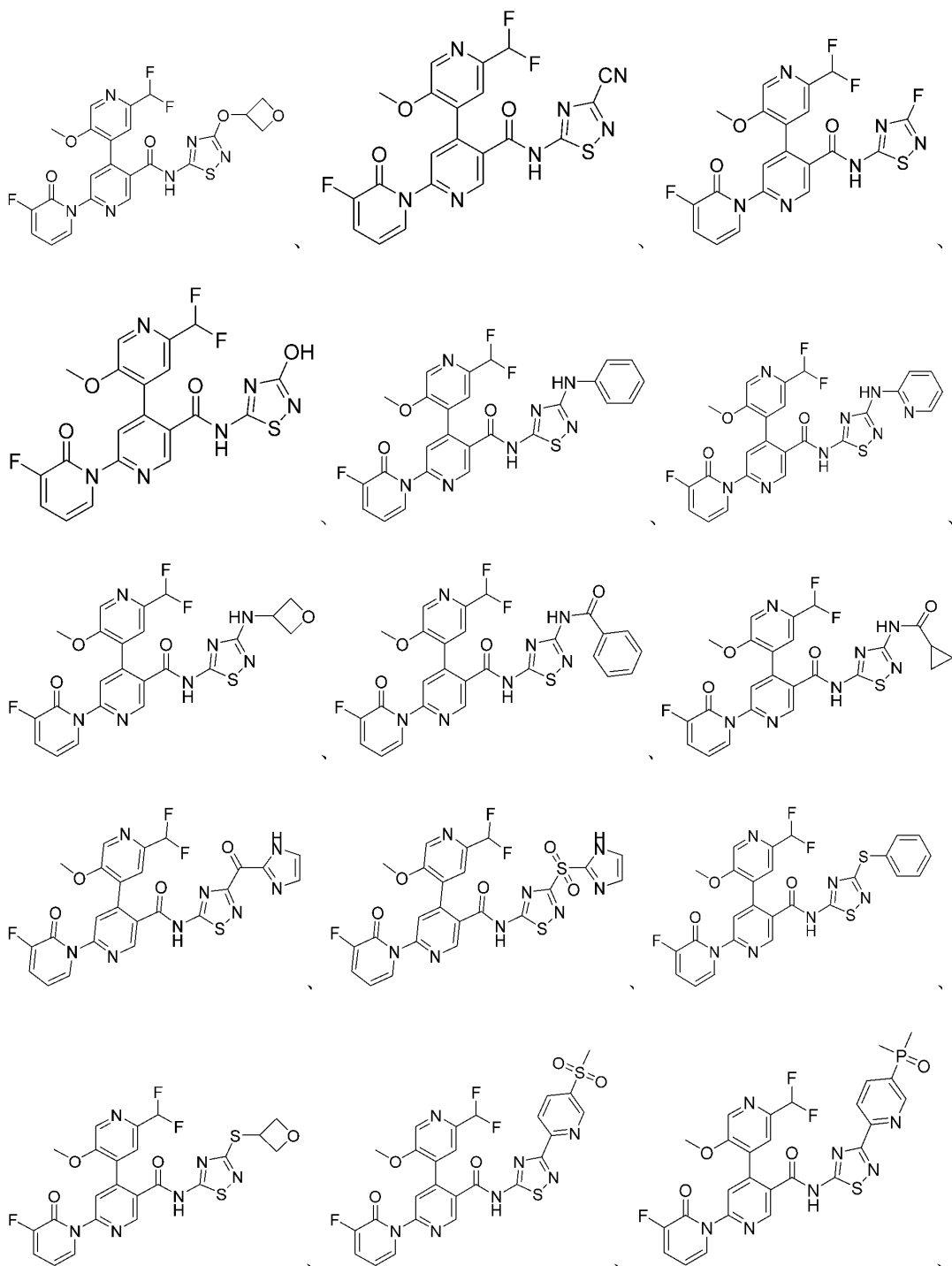
各个 R^{3-9} 独立地为氧代基或卤素；

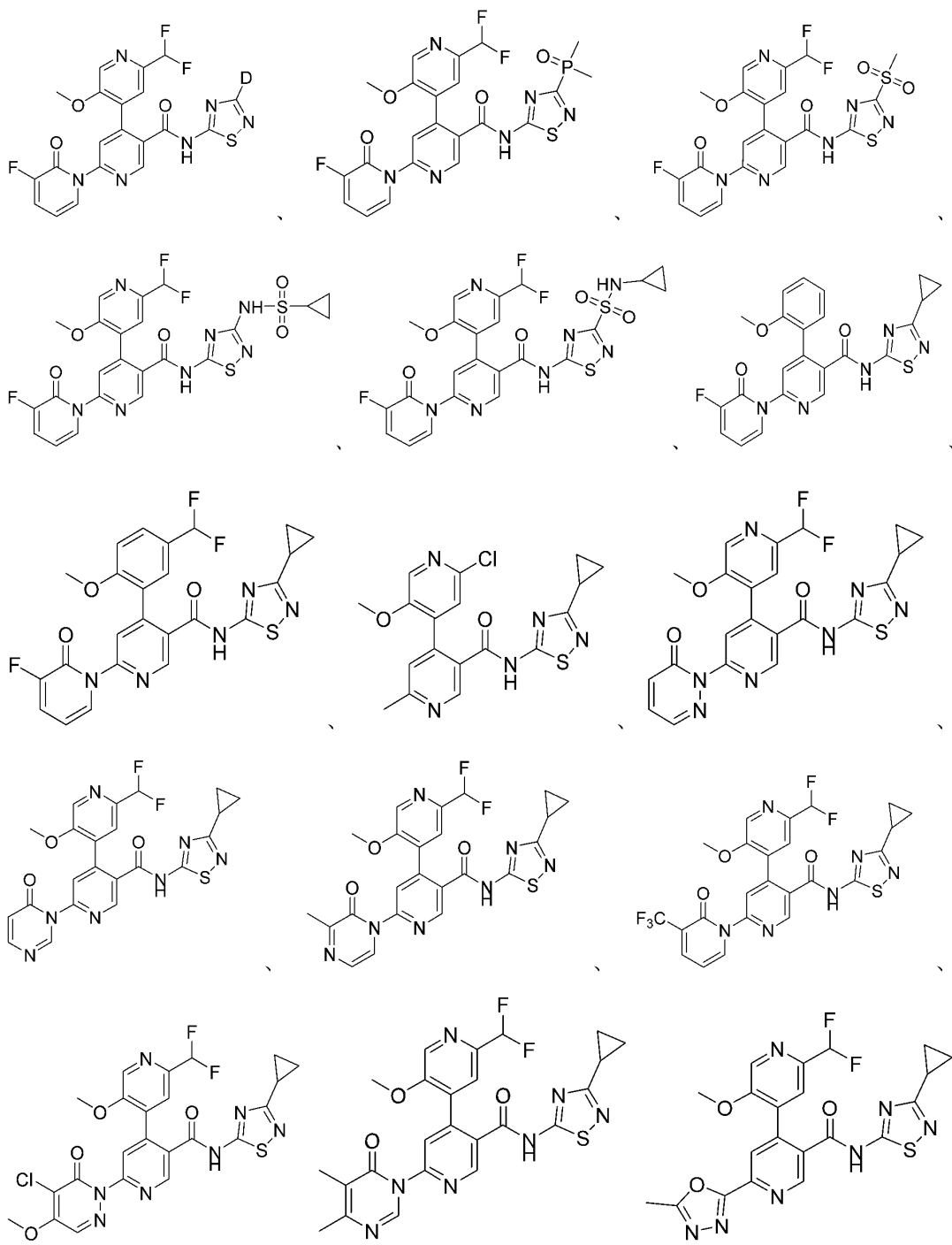
各个 4-12 元杂环烯基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂原子个数独立地为 1 个、2 个或 3 个。

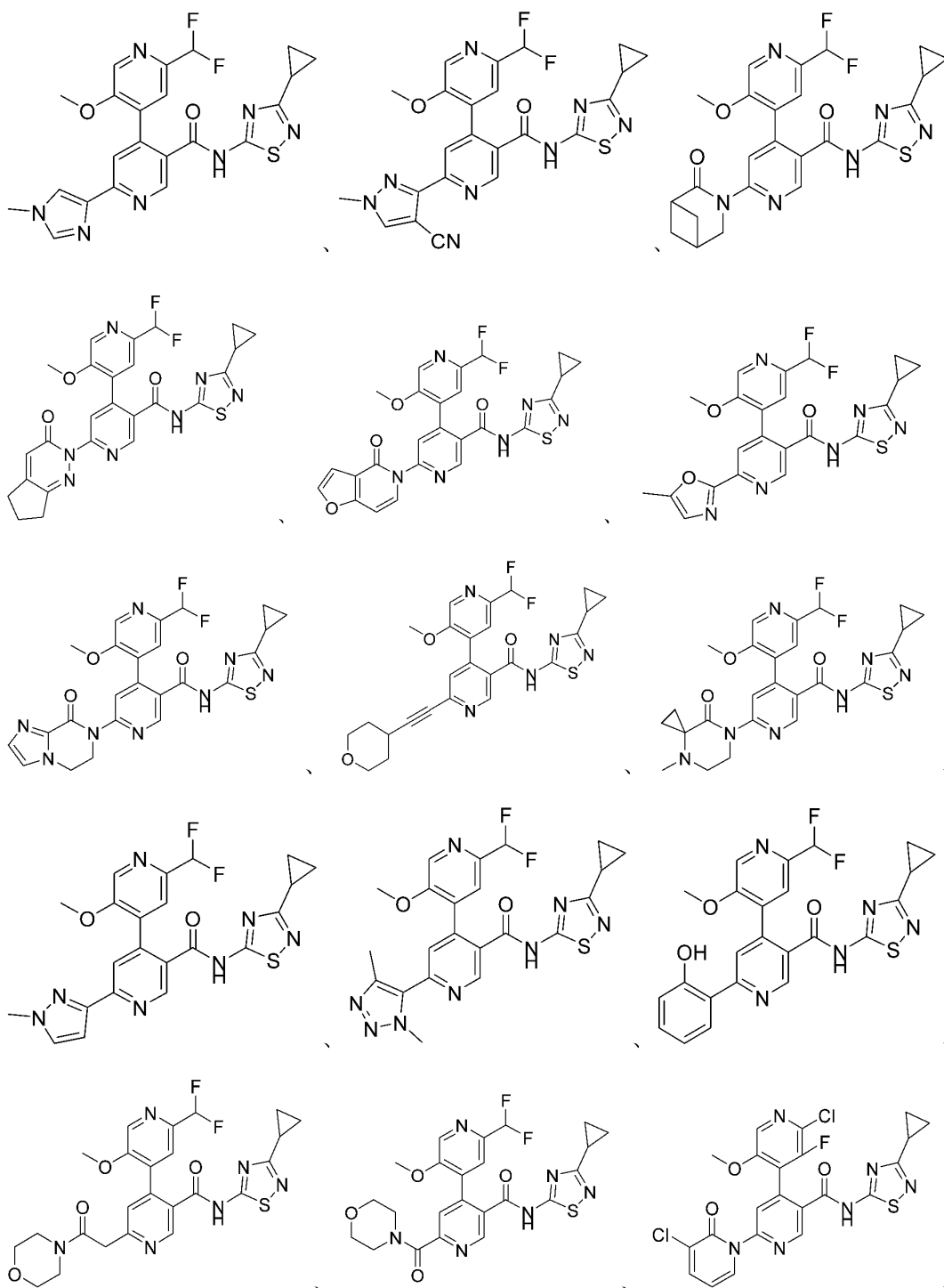
在某一优选方案中，所述如式 I 所示的化合物为以下任一化合物：

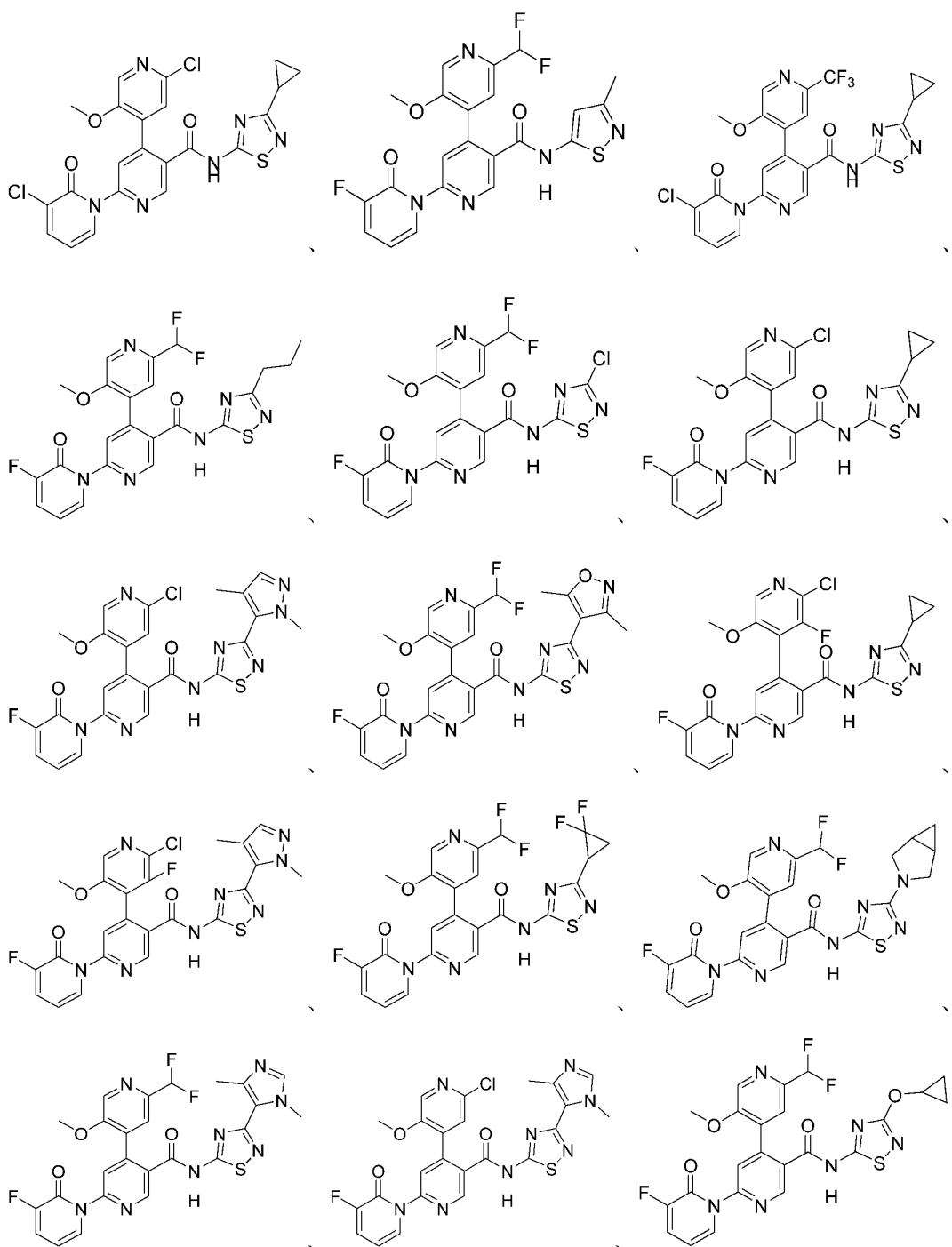


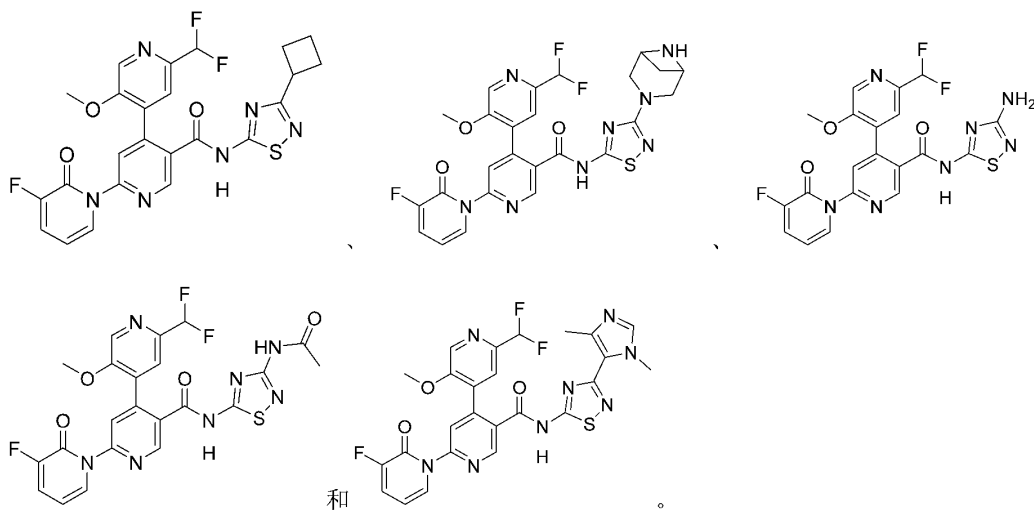












本发明提供了一种药物组合物，其包括：

(1) (治疗有效量的) 物质 A，所述物质 A 为如本发明任一项所述的式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；和

(2) 药用辅料。

本发明提供了一种物质 A 或上述药物组合物在制备聚合酶 θ 抑制剂的应用，所述物质 A 为如前所述的式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、同位素化合物。

本发明提供了一种物质 A 在制备聚合酶 θ 抑制剂的应用，所述物质 A 为如前所述的式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

本发明提供了一种物质 A 或上述药物组合物在制备药物中的应用，所述物质 A 为如本发明任一项所述的式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐、同位素化合物；所述药物可用于治疗和/或预防肺癌、乳腺癌、HR 缺陷型卵巢癌、胃癌、前列腺癌、胰腺癌或结肠癌。

本发明提供了一种物质 A 在制备药物中的应用，所述物质 A 为如本发明任一项所述的式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；所述药物可用于治疗和/或预防肺癌、乳腺癌、HR 缺陷型卵巢癌、胃癌、前列腺癌、胰腺癌或结肠癌。

本发明提供了一种物质 A 或上述药物组合物在制备治疗和/或预防与聚合酶 θ 相关的疾病的药物中的应用，所述物质 A 为如本发明任一项所述的式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；所述与聚合酶 θ 相关的疾病为肺癌、乳腺癌、HR 缺陷型卵巢癌、胃癌、前列腺癌、胰腺癌或结肠癌。

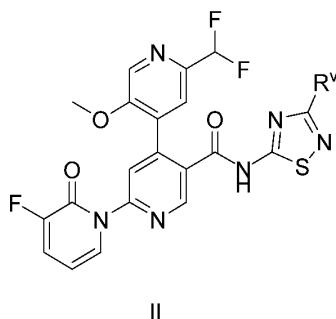
本发明提供了一种作为药物的物质 A 或上述药物组合物，所述物质 A 为如本发明任一项所述的式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

本发明提供了一种用作治疗和/或预防肺癌、乳腺癌、HR 缺陷型卵巢癌、胃癌、前列腺癌、胰腺癌或结肠癌的物质 A 或上述药物组合物，所述物质 A 为如本发明任一项所述的式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

本发明提供了一种疾病的治疗方法，其包括以下步骤：向受试者施用（治疗有效量的）的物质 A

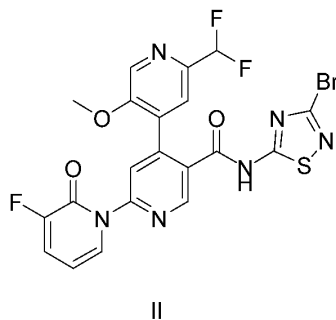
或上述药物组合物，所述物质 A 为如本发明任一项所述的式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；所述疾病为肺癌、乳腺癌、HR 缺陷型卵巢癌、胃癌、前列腺癌、胰腺癌或结肠癌。

本发明提供了一种如式 II 所示化合物或其盐：



R^v 为卤素。

在某一优选方案中，所述如式 II 所示化合物为



术语解释

本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，本发明描述基团的结构式中所使用的“”是指，相应的基团通过该位点与化合物中的其它片段、基团进行连接。

术语“未取代或被一个或多个基团 A 取代的基团 B”是指基团 B 中的一个或多个氢原子独立地被基团 A 替代或 B 未被取代。当同时出现多个 A 基团时，如无特别说明，它们的定义互相独立、互不影响。例如，“被 3 个卤素取代的 C_{6-10} 芳基”是指 C_{6-10} 芳基会被 3 个卤素取代，3 个卤素的定义互

相独立、互不影响，包括但不限于：、 等。

术语“多个”是指 2 个及 2 个以上，例如 2 个，3 个，4 个，5 个；优选为 2 个或 3 个。

本申请权利要求书中“满足以下条件中的一种或多种”中的“多种”是指 2、3、4 或更多，所述“更多”的最大值为每项权利要求中记载的条件的最大的数量值。例如某一权利要求中记载了 8 个条件，该权利要求中“其满足以下条件中的一个或多个”中的“一个或多个”即为 1 到 8 中任意的整数，

例如 1、2、3、4、5、6、7 或 8。

术语“药学上可接受”是指相对无毒、安全、适合于患者使用。

术语“药学上可接受的盐”是指化合物与药学上可接受的酸或碱反应得到的盐。当化合物中含有相对酸性的官能团时，可以通过在合适的惰性溶剂中用足量的药学上可接受的碱与化合物接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括但不限于：钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐、铋盐、铵盐等。当化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在合适的惰性溶剂中用足量的药学上可接受的酸与化合物接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐包括但不限于：盐酸盐、硫酸盐、甲酸盐、甲磺酸盐等。具体可参见 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth, 2011, 2nd Revised Edition)。

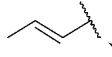
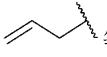
基团中的“-”是指该基团通过该位点与分子其余部分相连。例如， -NHC(O)R^b 是指其中的 N 原子与分子其余部分相连。

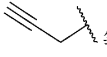
术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。本发明中的卤素取代包括但不限于，被一个卤素取代、被两个卤素取代，被三个卤素取代，通常多个取代发生在用一个碳原子上。

术语“氧代”是指=O，氧原子替代同一碳原子上的两个氢，也即，以羰基替代亚甲基。

术语“烷基”是指具有指定碳原子数（例如， C_{1-6} ）的、直链或支链的、饱和的一价烃基。烷基包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。

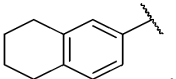
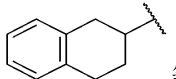
术语“烷氧基”是指基团 $\text{R}^x\text{-O-}$ ， R^x 的定义同术语“烷基”。烷氧基包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基等。

术语“烯基”是指具有指定碳原子数（例如， C_{2-6} ）的、直链或支链的、不饱和的一价烃基，其具有一个或多个（例如，1 个、2 个或 3 个）碳-碳 sp^2 双键。烯基包括但不限于：乙烯基、、 等。

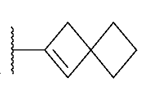
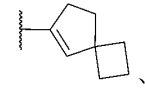
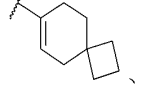
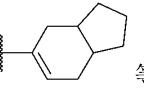
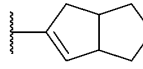
术语“炔基”是指具有指定碳原子数（例如， C_{2-6} ）的、直链或支链的、不饱和的一价烃基，其具有一个或多个（例如，1 个、2 个或 3 个）碳-碳 sp^3 三键。炔基包括但不限于：乙炔基、、 等。

如本发明中未做特别说明，术语“环烷基”是指具有指定碳原子数（例如，3~10 元）的、环状的、饱和的一价烃基，其为单环。单环包括但不限于：、、、 等。

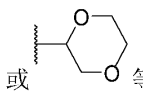
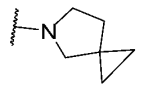
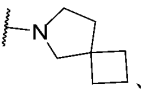
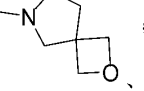
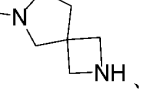
如本发明中未做特别说明，术语“芳基”是指具有指定碳原子数（例如，6~12 元）的、环状的、不饱和的一价烃基，其为单环或多环（例如，2 个或 3 个），为多环时，单环之间共用两个原子和一根键，且（至少一个环/每个环均）具有芳香性。芳基通过具有芳香性的环或不具有芳香性的环与分子其

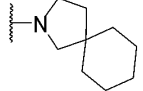
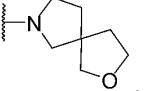
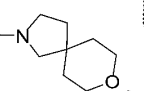
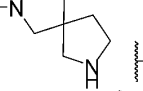
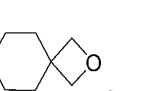
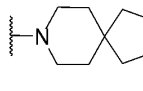
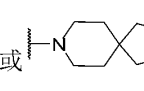
余部分相连。芳基包括但不限于：苯基、萘基、、等。

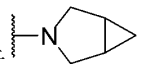
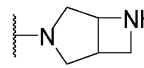
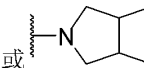
如本发明中未做特别说明，术语“环烯基”是指具有指定碳原子数（例如，4~12元）的、环状的、不饱和的一价烃基，其为单环或多环（例如，2个或3个，桥环，螺环，并环）。单环环烯基包括但不限于：、、等。桥环环烯基包括但不限于：等。螺环环烯基包括

但不限于：、、、等。并环环烯基包括但不限于：等。

如本发明中未做特别说明，术语“杂环烷基”是指具有指定环原子数（例如，3~12元）的、指定杂原子数（例如，1个、2个或3个）的、指定杂原子种类（N、O和S中的一种或多种）的单环，桥环，螺环，并环。单环杂环烷基通过碳原子或杂原子与分子其余部分相连。单环杂环烷基包括但不限于：、、、、、、、

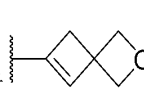
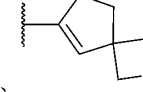
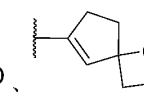
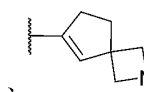
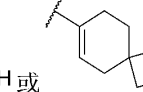
或：等。螺环杂环烷基包括但不限于：、、、

、、、、、、、或等。桥环杂环烷基包括但不限于：等。并环杂环烷基包括不

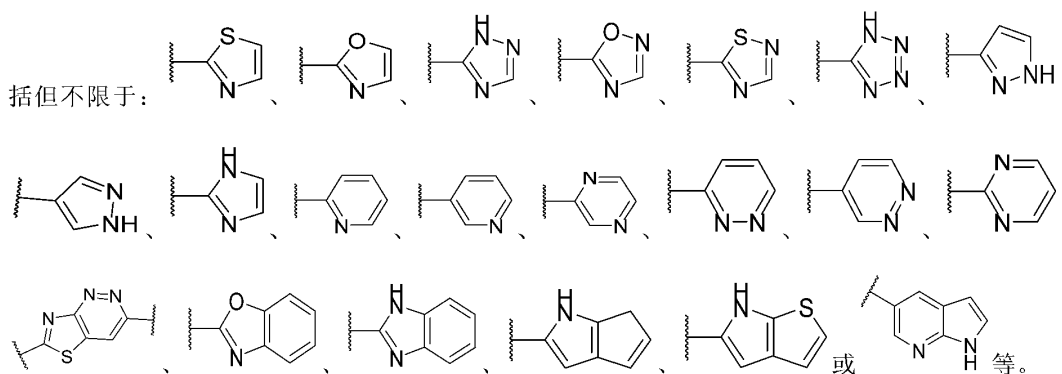
限于：、或等。

如本发明中未做特别说明，术语“杂环烯基”是指具有指定环原子数（例如，4-12元）的、指定杂原子数（例如，1个、2个或3个）的、指定杂原子种类（N、O和S中的一种或多种）的、环状的、不饱和的一价基团，其为单环或多环，（例如，2个或3个，螺环）。单环杂环烯基包括但不限

于：、、、、、、等。螺环杂

环烯基包括但不限于：、、、或等。

如本发明中未做特别说明，术语“杂芳基”是指具有指定环原子数（例如，5~12 元）的、指定杂原子数（例如，1 个、2 个或 3 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的一种或多种）的、环状的、不饱和的一价基团，其为单环或多环，单环之间共用两个原子和一根键，且至少一个环具有芳香性。杂芳基通过碳原子或杂原子与分子其余部分相连；杂芳基通过具有杂原子的环或不具有杂原子的环与分子其余部分相连；杂芳基通过具有芳香性的环或不具有芳香性的环与分子其余部分相连。杂芳基包



术语“同位素化合物”是指其中的一个或多个原子的同位素丰度与其自然丰度不同的化合物。例如，化合物中的一个或多个原子被在自然界中占比较低的质量数的原子替代——化合物中的一个氢原子被氘替代，或 C 被 ^{13}C 替换。

术语“药用辅料”是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂，是除活性成分以外，包含在药物制剂中的所有物质。可参见中华人民共和国药典（2015 年版）四部、或、Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 Sixth Edition)。

术语“治疗”指治疗性疗法。涉及具体病症时，治疗指：(1)缓解疾病或者病症的一种或多种生物学表现，(2)干扰(a)导致或引起病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的一种或多种生物学表现，(3)改善与病症相关的一种或多种症状、影响或副作用，或者与病症或其治疗相关的一种或多种症状、影响或副作用，或(4)减缓病症或者病症的一种或多种生物学表现发展。

术语“预防”是指获得或发生疾病或障碍的风险降低。

术语“治疗有效量”是指在给予患者时足以有效治疗本文所述的疾病或病症的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、病症及其严重度、以及欲治疗患者的年龄而变化，但可由本领域技术人员根据需要进行调整。

术语“患者”是指根据本发明的实施例，即将或已经接受了该化合物或组合物给药的任何动物，哺乳动物为优，人类最优。术语“哺乳动物”包括任何哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于牛、马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人等，以人类为最优。

本发明中，“室温”指“20~40℃”。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明化合物的 ATPase 活性和对蛋白的抑制效果较现有技术有较大改善。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

本发明的所有化合物可通过有机化学领域技术人员通过不同的方法合成。下文描述了制备本发明化合物的一般合成方案。这些方案是通用性的，但并不意味着限制本领域技术人员用于制备本文公开的化合物的可能技术。制备本发明化合物的不同方法对本领域技术人员来说是显而易见的。此外，合成中的各个步骤可以交替顺序进行，以得到所需的一种或多种化合物。下文所述的制备和示例部分给出了通过一般方案中所述方法制备本发明化合物的示例。含手性中心实施例的化合物的制备可通过本领域技术人员掌握的技术进行。例如，可以通过 HPLC 进行手性拆分分离外消旋产物来制备手性化合物；或者，可通过已知的方法制备示例化合物，以得到手性化合物。

本文所述的化学反应和合成技术是在文中描述的试剂和对应的溶剂中进行的，并且对应的反应产率也会受所使用的试剂和溶剂影响。此外，应当理解，在下文描述的合成方法的中，所有提及的反应条件，包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验持续时间和反应投料顺序，都应视为该反应的操作条件标准，这应该是本领域技术人员容易识别的。同时，也是有机合成领域的技术人员可以理解。分子各部分上存在的官能团必须与所使用的试剂和反应本身是相兼容的。对分子各部分上存在的部分官能团与反应条件不兼容的这种限制，必须使用替代方法，对于本领域技术人员来说将是显而易见的。对于需要判断以调整合成步骤的顺序，或选择一种特定的合成工艺方案，以获得本发明所需的化合物是显而易见的。这是有机合成领域的技术人员可以理解和容易识别的。还应认识到，在该领域中设计的任何合成路线的另一个主要考虑因素是合理的选择保护基用于保护本发明所述化合物中存在的反应性官能团容忍性。具体可以参考化学领域权威人士 Greene 等著作的 (Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons (1999))。

示例

化合物的制备和化合物制备中使用的中间体可以使用以下示例和相关程序中所示的程序进行制备。这些实施例中使用的方法和条件以及在这些实施例中制备的实际化合物并不意味着受到限制，而是意味着阐述如何制备相关化合物。在这些示例中使用的起始原料和试剂，当不是通过本文所述的程序制备时，通常可以在市场上购买到，或者在相关化学文献中报告，或者可以通过使用化学文献中所述的程序制备。

在本文给出的示例中，“干燥和浓缩”一词通常是指在有机溶剂中加入无水硫酸钠或硫酸镁干燥溶液，然后过滤并从滤液中去除溶剂（通常在减压和适合所制备化合物稳定性的温度下进行）。色谱柱法通常使用常规柱层析色谱法或快速柱层析色谱法进行柱分离提纯，或使用中压色谱仪（Biotage Isola One）预装硅胶柱，在指定的溶剂或溶剂混合物进行洗脱。在某些情况下，在适当溶剂系统中使用 20 cm x 20 cm x 0.5 mm 或 20 cm x 20 cm x 1 mm 硅胶板，通过制备性薄层色谱法快速纯化最终产物。制备高效液相色谱（HPLC）使用尺寸适合于被分离化合物量的反相柱（Waters Sunfire C18、Waters Xbridge C18 或类似的反相柱）进行，通常使用水相中加入甲醇或乙腈浓度的梯度进行洗脱，洗脱剂

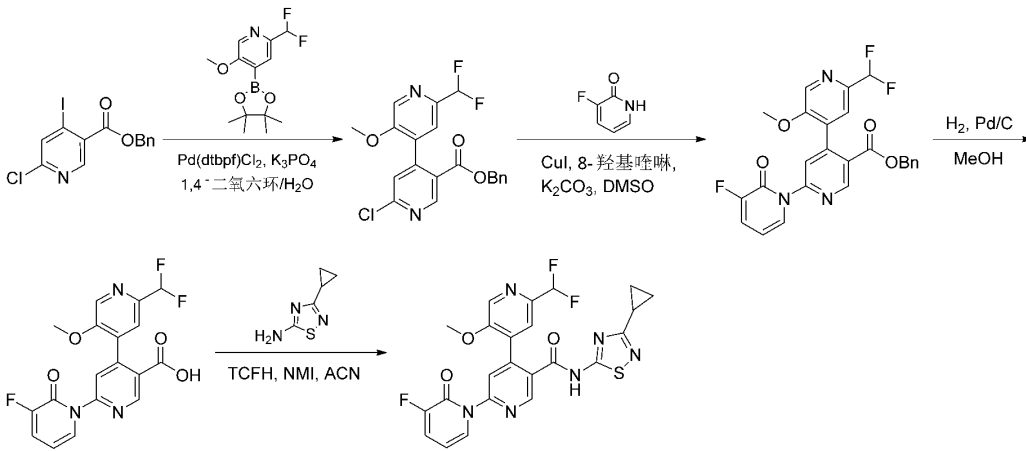
中含有 0.05%或 0.1%甲酸，三氟乙酸或 10 mM 乙酸铵，洗脱速度匹配所使用的反相柱的尺寸和所制备物的分离度。

缩略语列表

表 1

缩写	全名	缩写	全名
MS	质谱	NMR	核磁共振
TLC	薄层色谱法	HPLC	高效液相色谱法
LCMS	液相色谱-质谱	℃	摄氏度
Pd(dtbpf)Cl ₂	(1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁)二氯化钯	K ₃ PO ₄	磷酸钾
Quinolin-8-ol	8-羟基喹啉	K ₂ CO ₃	碳酸钾
CuI	碘化亚铜	TCFH	N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐
NMI	N-甲基咪唑	ACN	乙腈

实施例 1: N-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-二氟甲基-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三吡啶]-5'-甲酰胺



步骤 1: 6-氯-2''-二氟甲基-5''-甲氧基-4,4'-联吡啶-3-羧酸苄酯

在室温氮气保护下，向 6-氯-4-碘烟酸苄酯 (5.0 g, 13.40 mmol) 的 1,4-二氧六环 (50 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶液中依次加入 2-二氟甲基-5-甲氧基-4-硼酯吡啶 (4.58 g, 16.08 mmol)，磷酸钾 (8.53 g, 40.21 mmol) 和 (1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁)二氯化钯 (865 mg, 0.294 mmol)。反应混合物在氮气保护下 90℃搅拌反应 1.5 小时。反应完全后，加入水，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯，梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯)纯化得到标题化合物 (白色固体，3.06 g，产率 56.5%)。LC/MS (ESI) m/z: 405.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 2''-二氟甲基-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三吡啶]-5'-羧酸苄酯

在室温氮气保护下, 将 6-氯-2'-二氟甲基-5'-甲氧基-4,4'-联吡啶-3-羧酸苄酯 (3.0 g, 7.42 mmol), 3-氟吡啶-2(1H)酮 (1.26 g, 11.15 mmol), 碘化亚铜 (707 mg, 3.71 mmol), 8-羟基喹啉 (108 mg, 0.74 mmol) 和碳酸钾 (2.05 g, 14.85 mmol) 溶于二甲亚砜 (30 mL)中, 反应混合液用氮气置换三次, 在氮气保护下, 在 100°C下搅拌反应 1 小时。反应完全后, 反应液加入水, 乙酸乙酯萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 30% - 70% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 1.41 g, 产率 39.5%)。LC/MS (ESI) m/z: 482.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 2''-二氟甲基-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三吡啶]-5'-羧酸

在室温氮气保护下, 向 2''-二氟甲基-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三吡啶]-5'-羧酸苄酯 (1.4 g, 2.91 mmol) 的甲醇 (14 mL) 溶液中, 加入 10%钯碳 (300 mg), 混合物用氮气置换三次, 在 1 个大气压氢气氛围下室温搅拌反应 3 小时。反应完全后, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (棕色固体, 1.01 g, 产率 88.7%)。LC/MS (ESI) m/z: 392.1 [M+H]⁺。

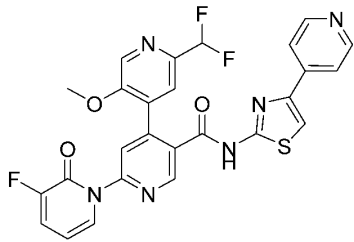
步骤 4: N-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-二氟甲基-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三吡啶]-5'-甲酰胺

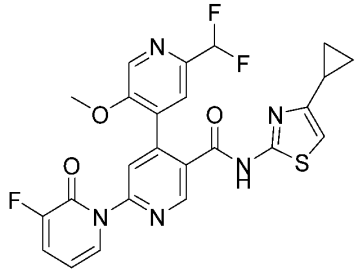
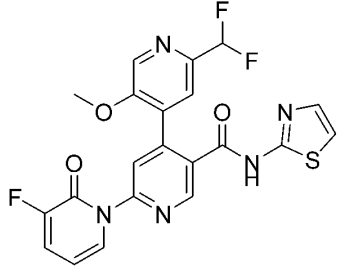
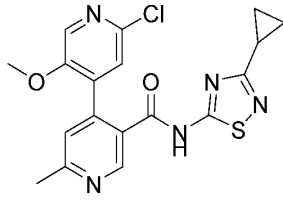
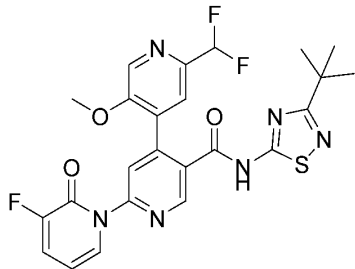
在室温下, 将 2''-二氟甲基-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三吡啶]-5'-羧酸 (20 mg, 0.051 mmol), 3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-胺 (10.8 mg, 0.077 mmol) 和 1-甲基咪唑 (16.80 mg, 0.21 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 混合物在 75°C下搅拌反应 5 分钟。然后加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (21.5 mg, 0.077 mmol), 混合物在 75°C下继续搅拌反应 1 小时。反应完全后, 将反应液减压浓缩, 残余物经反相制备纯化得到标题化合物 (白色固体, 6 mg, 产率 22.8%)。

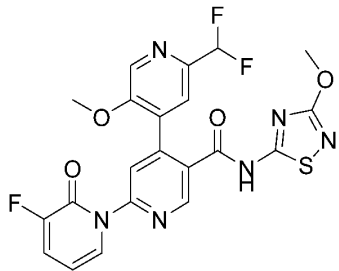
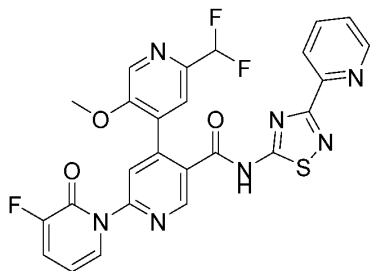
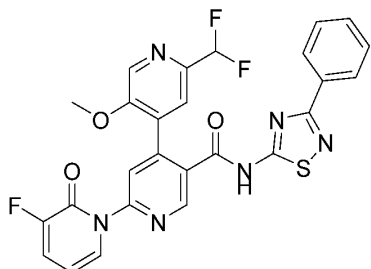
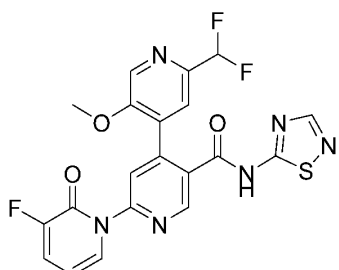
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.85 - 13.53 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 55.1 Hz, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.06 - 0.99 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (m/z): 515 [M+H]⁺。

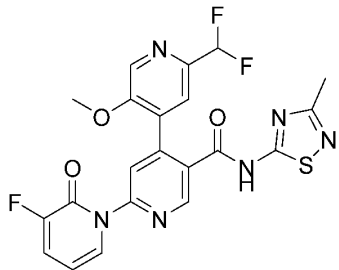
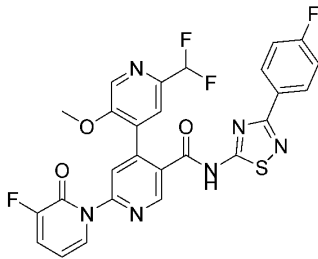
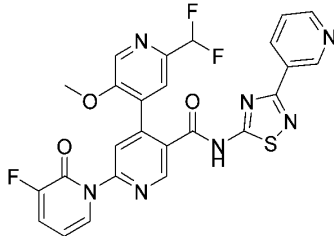
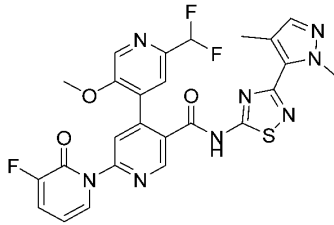
以市售原料参照实施例 1 合成步骤合成表 2 中实施例化合物。

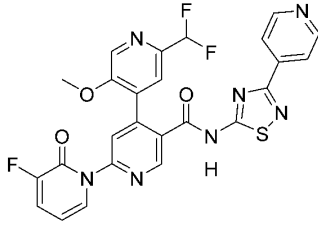
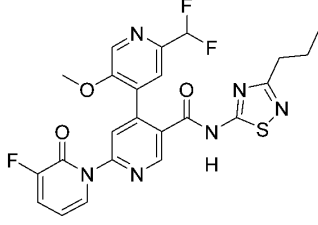
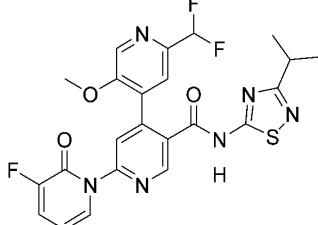
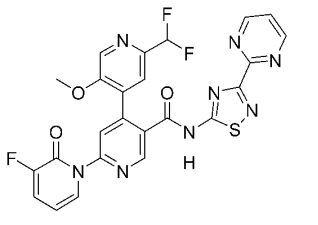
表 2:

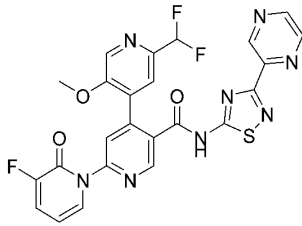
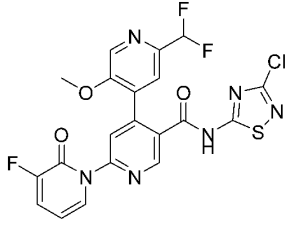
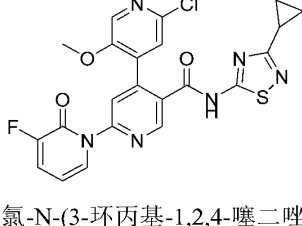
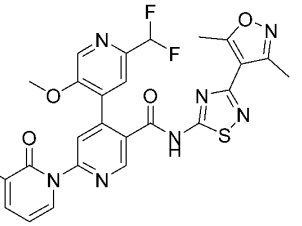
实施例	结构及名称	分析数据
2	 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-N-(4-(吡啶-4-基)噻唑-2-基)-2H-[1,2':4',4''-联吡啶]-5'-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.25 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 55.1 Hz, 1H), 6.45 - 6.40 (m, 1H), 3.71 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 551 [M+H] ⁺ 。

3	 N-(4-环丙基噻唑-2-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-联吡啶]-5'-甲酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.87 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 6.99 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.42 (td, J = 7.3, 4.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 0.92 - 0.85 (m, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4	 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-N-(噻唑-2-基)-2H-[1,2':4',4''-联吡啶]-5'-甲酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.93 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 6.45 - 6.39 (m, 1H), 3.68 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
5	 2'-氯-N-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5'-甲氧基-6-甲基-[4,4'-联吡啶]-3-甲酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.02 (dd, J = 13.2, 6.7 Hz, 2H), 0.93 (dd, J = 12.2, 5.1 Hz, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
6	 N-(3-(叔丁基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.80 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.00 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 6.47 - 6.37 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). LC/MS (ESI) (m/z): 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

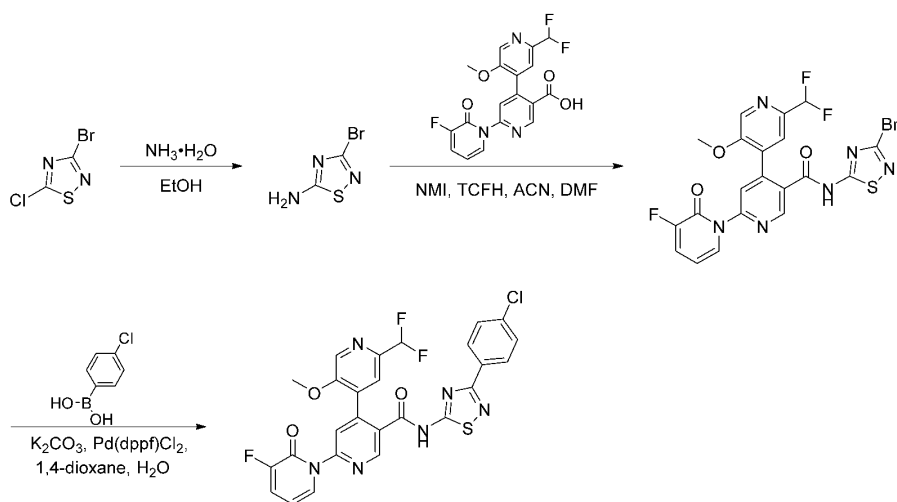
	2H-[1,2':4',4''-联吡啶]-5'-甲酰胺	
7	 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-联吡啶]-5'-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.78 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.01 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 6.43 (td, J = 7.3, 4.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 505 [M+H] ⁺ .
8	 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-N-(3-(吡啶-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2H-[1,2':4',4''-联吡啶]-5'-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.06 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.02 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 6.50 - 6.38 (m, 1H), 3.69 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 552 [M+H] ⁺ .
9	 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-N-(3-苯基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2H-[1,2':4',4''-联吡啶]-5'-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 - 7.42 (m, 4H), 7.00 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.44 - 6.40 (m, 1H), 3.68 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 551 [M+H] ⁺ .
10	 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-2H-[1,2':4',4''-联吡啶]-5'-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.83 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.01 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 6.47 - 6.40 (m, 1H), 3.64 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 475 [M+H] ⁺ .

	代-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)-2H-[1,2':4',4''-联吡啶]-5'-甲酰胺	
11	 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-联吡啶]-5'-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.67 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.01 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 6.47 - 6.39 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.54 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 489 [M+H] ⁺ .
12	 2''-(二氟甲基)-3-氟-N-(3-(4-氟苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.99 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.38 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 6.46 - 6.41 (m, 1H), 3.68 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 569 [M+H] ⁺ .
13	 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-N-(3-(吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.34 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.50 - 8.48 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 6.45 - 6.40 (m, 1H), 3.68 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 552 [M+H] ⁺ .
14	 2''-(二氟甲基)-N-(3-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-5''-甲	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.99 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.01 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 6.46 - 6.41 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 569 [M+H] ⁺ .

	氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4"-三联吡啶]-5'-甲酰胺	
15	 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-N-(3-(吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2H-[1,2':4',4"-三联吡啶]-5'-甲酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.69 - 8.68 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.23 - 8.22 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 6.77 (t, J = 55.4 Hz, 1H), 6.53 - 6.46 (m, 1H), 3.76 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 552 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16	 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-N-(3-丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2H-[1,2':4',4"-三联吡啶]-5'-甲酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.11 - 8.09 (m, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 6.76 (t, J = 55.3 Hz, 1H), 6.52 - 6.46 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
17	 2''-(二氟甲基)-3-氟-N-(3-异丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4"-三联吡啶]-5'-甲酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.75 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.15 - 6.86 (m, 1H), 6.45 - 6.39 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 1.33 - 1.28 (m, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
18	 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-N-(3-(噻啶-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2H-[1,2':4',4"-三联吡啶]-5'-甲酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.11 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.99 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.02 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 6.54 - 6.31 (m, 1H), 3.69 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

19	 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-N-(3-(吡嗪-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.39 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 6.99 (t, J = 55.2, 1H), 6.44 - 6.39 (m, 1H), 3.68 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 553 [M+H] ⁺ .
20	 N-(3-氯-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14.18 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.01 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 6.44 - 6.40 (m, 1H), 3.69 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 509 [M+H] ⁺ .
21	 2''-氯-N-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.68 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 6.45 - 6.40 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.23 - 2.18 (m, 1H), 1.07 - 0.92 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 499 [M+H] ⁺ .
22	 2''-(二氟甲基)-N-(3-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.93 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.07 (d, J = 55.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 570 [M+H] ⁺ .

实施例 23: N-(3-(4-氯苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-二氟甲基-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺



步骤 1: 3-溴-1,2,4-噻二唑-5-胺

在氮气保护下, 将 3-溴-5-氯-1,2,4-噻二唑 (500 mg, 2.51 mmol) 溶解于无水乙醇 (5 mL) 中, 然后缓慢滴加氨水 (0.34 mL, 5.01 mmol, 25% w/w), 然后 70°C 搅拌反应 3 个小时。将反应液冷却到室温, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 有白色固体析出。过滤, 滤饼减压浓缩得到标题化合物 (白色固体, 220 mg, 产率 48.8%)。LC/MS (ESI) m/z : 179.9 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: N-(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-二氟甲基-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4'']-三吡啶]-5'-甲酰胺

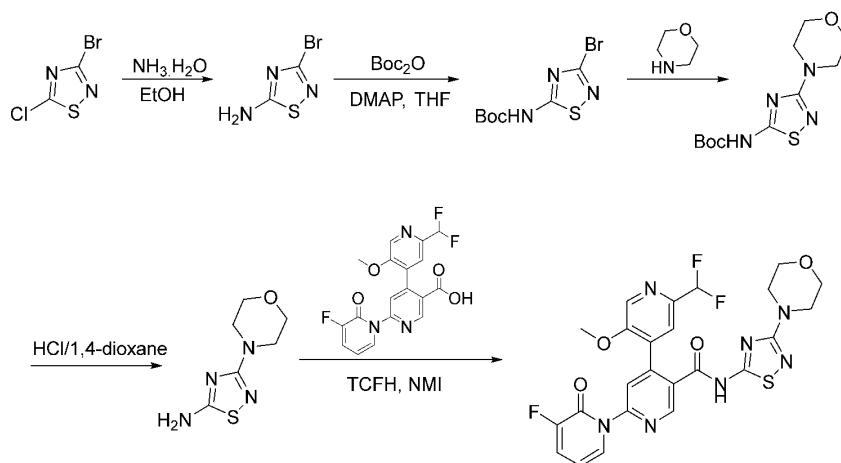
在室温下, 将 2''-二氟甲基-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4'']-三吡啶]-5'-羧酸 (200 mg, 0.511 mmol), 3-溴-1,2,4-噻二唑-5-胺 (92.01 mg, 0.511 mmol), N-甲基咪唑 (168 mg, 2.04 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 在 70°C 搅拌五分钟后, 向反应液中加入 N,N,N',N'-四甲基胍六氟磷酸盐 (215 mg, 0.77 mmol), 反应液由浑浊变成清澈, 反应液在 70°C 继续搅拌反应 1 小时。LCMS 检测反应完全。向反应液中加入乙酸乙酯和水, 分出有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 55% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 160 mg, 产率 56%)。LC/MS (ESI) m/z : 553.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: N-(3-(4-氯苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-二氟甲基-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4'']-三吡啶]-5'-甲酰胺

在氮气保护下, 将 N-(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-二氟甲基-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4'']-三吡啶]-5'-甲酰胺 (20 mg, 0.036 mmol), 4-氯苯硼酸 (8.5 mg, 0.054 mmol) 和碳酸钾 (15 mg, 0.108 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水 (0.6 mL) 中, 然后氮气保护下加入 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (II) (5.3 mg, 0.007 mmol), 混合液在 90°C 搅拌反应 16 个小时。将反应液冷却到室温, 然后加入乙酸乙酯和水, 分离出乙酸乙酯相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 3% 甲醇) 和反相制备得到标题化合物 (白色固体, 1 mg, 产率 4.7%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.01 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.11 - 7.97 (m, 1H), 7.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m,

3H), 7.00 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 6.45 - 6.40 (m, 1H), 3.68 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -113.43 (s), -132.05 (s). LC/MS (ESI) m/z: 585.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 24: 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-N-(3-吗啉-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺



步骤 1: 3-溴-1,2,4-噻二唑-5-胺

将 3-溴-5-氯-1,2,4-噻二唑 (5.5 g, 27.6 mmol) 溶解于乙醇 (16 mL) 中, 加入氨水 (4 mL), 将反应液在 70°C 下搅拌反应 3 小时。将混合液中加入饱和氯化铵溶液, 过滤, 滤饼减压干燥得到标题化合物 (白色固体, 4 g, 产率 80.6%)。LC/MS (ESI) m/z: 182.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: (3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯

将 3-溴-1,2,4-噻二唑-5-胺 (300 mg, 1.67 mmol) 溶解于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入 4-二甲氨基吡啶 (10 mg, 0.082 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (436 mg, 2.0 mmol), 将反应液在 50°C 下搅拌 3 小时。混合液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 20% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 430 mg, 产率 91.5%)。LC/MS (ESI) m/z: 280.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3: (3-吗啉基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯

将 (3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (100 mg, 0.357 mmol) 溶于吗啉 (1 mL) 中, 将反应液在 120°C 下搅拌 3 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 20 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 80 mg, 产率 78.3%)。LC/MS (ESI) m/z: 287.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 4: 3-吗啉-1,2,4-噻二唑-5-胺盐酸盐

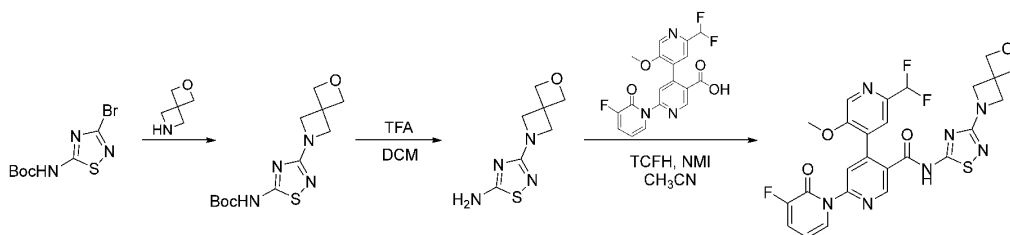
将 (3-吗啉基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (80 mg, 0.279 mmol) 溶于 4 N 盐酸/二氧六环 (3 mL) 溶液中, 反应液在室温下搅拌反应 16 小时。将反应液减压浓缩得到标题化合物 (60 mg, 白色固体, 产率 96.4%)。LC/MS (ESI) m/z: 187.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 5: 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-N-(3-吗啉基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺

在室温下, 将 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-羧酸 (20 mg, 0.051

mmol), 3-吗啉-1,2,4-噻二唑-5-胺盐酸盐 (14 mg, 0.061 mmol), N-甲基咪唑 (17 mg, 0.207 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 在 70°C 搅拌五分钟后, 向反应液中加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (22 mg, 0.078 mmol), 然后反应液在 70°C 搅拌反应 1 小时。反应液过滤, 经 HPLC 制备得到标题化合物 (8.16 mg, 白色固体, 产率 28.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.60 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.01 (t, *J* = 55.1 Hz, 1H), 6.47 - 6.39 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 - 3.65 (m, 4H), 3.54 - 3.49 (m, 4H). LC/MS (ESI) *m/z*: 560.2 [M+H]⁺.

实施例 25: N-(3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-联吡啶]-5'-甲酰胺



步骤 1: (3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (50 mg, 0.178 mmol) 溶于 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 (0.5 mL) 中, 将反应液在 100°C 下搅拌 3 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 30 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 20 mg, 产率 37.6%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 299.2 [M+H]⁺.

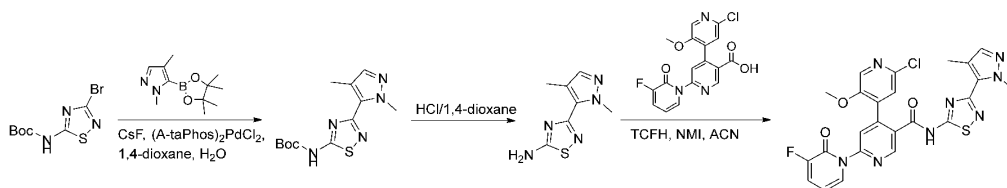
步骤 2: 3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺

将(3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (20 mg, 0.067 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 向反应液中加入三氟乙酸 (0.2 mL), 反应液在室温下搅拌反应 1 小时。将反应液用碳酸氢钠调节 pH 值至 7-8, 并用二氯甲烷萃取三次。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (10 mg, 白色固体, 产率 75.3%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 199.1 [M+H]⁺.

步骤 3: N-(3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-联吡啶]-5'-甲酰胺

在室温下, 将 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-羧酸 (20 mg, 0.051 mmol), 3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺 (10 mg, 0.050 mmol), N-甲基咪唑 (17 mg, 0.207 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 在 70°C 搅拌五分钟后, 向反应液中加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (22 mg, 0.078 mmol), 反应液基本溶清, 然后反应液在 70°C 搅拌反应 1 小时。反应液过滤经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (1.29 mg, 白色固体, 产率 4.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.65 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 55.1 Hz, 1H), 6.42 (m, 1H), 4.71 (s, 4H), 4.19 (s, 4H), 3.68 (s, 3H). LC/MS (ESI) *m/z*: 572.2 [M+H]⁺.

实施例 26: 2''-氯-N-(3-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺



步骤 1: 3-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噻二唑-5-基氨基甲酸叔丁酯

在氮气保护下, 将3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基氨基甲酸叔丁酯 (100 mg, 0.357 mmol), 1,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑 (95 mg, 0.428 mmol), 氟化铯 (108 mg, 0.711 mmol) 和二氯双[二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)膦]钯(II) (25 mg, 0.035 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 反应液在 90°C 搅拌反应 16 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 10-20% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 100 mg, 产率 94.9%)。LC/MS (ESI) m/z : 296.2 $[M+H]^+$ 。

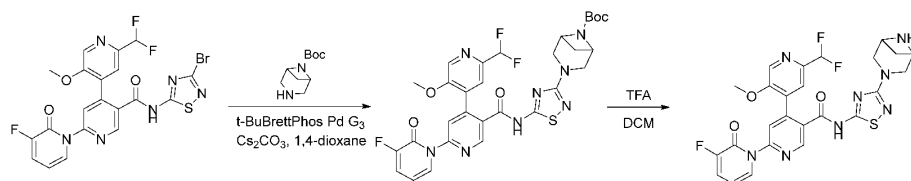
步骤 2: 3-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺盐酸盐

将 3-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噻二唑-5-基氨基甲酸叔丁酯 (100 mg, 0.339 mmol) 溶于 4 N 盐酸二氧六环 (5 mL) 溶液中, 反应液在室温下搅拌反应 16 小时。将反应液减压浓缩, 乙酸乙酯打浆得到标题化合物 (70 mg, 淡黄色固体, 产率 89.2%)。LC/MS (ESI) m/z : 196.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 2''-氯-N-(3-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺

在室温下, 将 2''-氯-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-羧酸 (30 mg, 0.080 mmol), 3-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺盐酸盐 (22 mg, 0.097 mmol), N-甲基咪唑 (26 mg, 0.317 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 在 70°C 搅拌五分钟后, 向反应液中加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (45 mg, 0.160 mmol), 然后反应液在 70°C 搅拌反应 1 小时。将反应液过滤, 滤液经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (8.06 mg, 白色固体, 产率 18.3%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.98 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.50 - 6.38 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。LC/MS (ESI) m/z : 553.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 27: N-(3-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺



步骤 1: 3-(5-(2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺)-1,2,4-噻二唑-3-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯

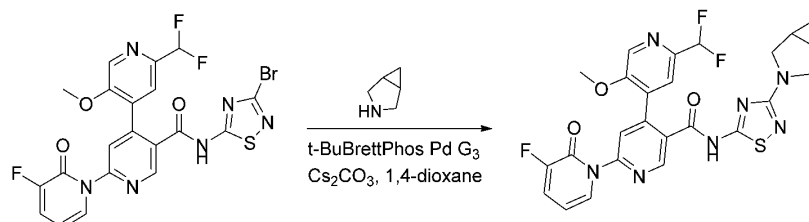
在氮气保护下, 将 N-(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-

三联吡啶]-5'-甲酰胺 (150 mg, 0.271 mmol) 溶于无水 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中, 然后向反应液中加入 3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯 (108 mg, 0.545 mmol), 碳酸铯 (353 mg, 1.08 mmol) 和甲磺酸-2-(二叔丁基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (12 mg, 0.014 mmol), 反应液在氮气保护下 130°C 搅拌反应 1 小时。将混合液过滤后减压浓缩。残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 10% 甲醇) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 35 mg, 产率 19.3%)。LC/MS (ESI) m/z : 671.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: N-(3-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺

在冰水浴下, 将 3-(5-(2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺)-1,2,4-噻二唑-3-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯 (35 mg, 0.052 mmol) 溶于二氯甲烷 (2.5 mL) 溶液中, 然后向反应液中加入三氟乙酸 (0.5 mL), 加毕升至室温搅拌反应 16 小时。减压浓缩, 残余物经制备 HPLC (YMC-Actus Triart C18 250*21mm, 30 - 100% 甲醇的 H₂O 溶液和 0.1% FA) 纯化得到标题化合物 (13.42 mg, 淡黄色固体, 产率 45.1%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 6.97 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 6.47 - 6.39 (m, 1H), 4.35 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 1.84 (d, J = 10.0 Hz, 1H)。LC/MS (ESI) (m/z): 571 $[M+H]^+$ 。

实施例 28: N-(3-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺

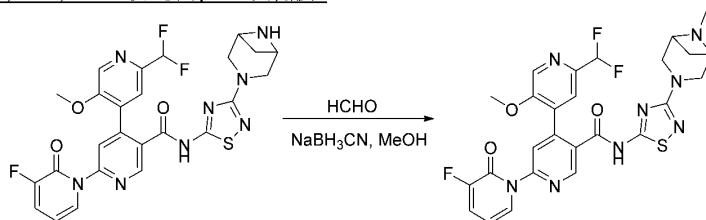


步骤 1: N-(3-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺

在氮气保护下, 将 N-(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺 (50 mg, 0.09 mmol) 溶于无水二氧六环 (3 mL) 溶液中, 然后向反应液依次加入 3-氮杂双环[3.1.0]己烷盐酸盐 (22 mg, 0.18 mmol), 碳酸铯 (118 mg, 0.36 mmol) 和甲磺酸-2-(二叔丁基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (4 mg, 0.005 mmol), 将反应液在氮气保护下 110°C 搅拌反应 3 小时。混合液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物经制备 HPLC (YMC-Actus Triart C18 250*21mm, 30 - 100% 甲醇的 H₂O 溶液和 0.1% FA) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 1.52 mg, 产率 3.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.58 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.00 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 6.46 - 6.38 (m, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.68 - 3.66 (m,

1H), 3.49 - 3.45 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 0.75 - 0.66 (m, 1H), 0.23 - 0.17 (m, 1H). LC/MS (ESI) (m/z): 556 [M+H]⁺.

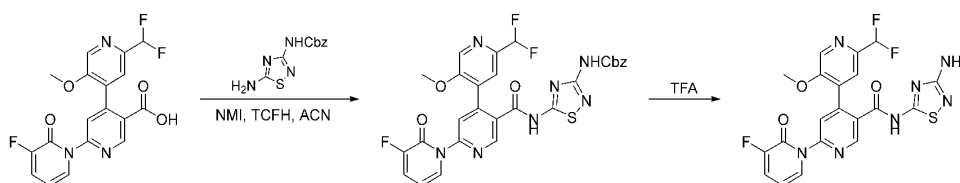
实施例 29: 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-N-(3-(6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺



步骤 1: 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-N-(3-(6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺

在室温下, 将 N-(3-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺 (10 mg, 0.018 mmol) 溶于甲醇 (3 mL) 溶液中, 然后向反应液中加入多聚甲醛 (2 mg, 0.067 mmol) 和醋酸 (一滴), 在室温下搅拌反应 1 小时, 再向反应液中加入醋酸硼氢化钠 (3 mg, 0.048 mmol), 加毕在 50 °C 下继续搅拌反应 16 小时。反应液过滤后经制备 HPLC (YMC-Actus Triart C18 250* 21mm, 30 - 100% 甲醇的 H₂O 溶液和 0.1% FA) 纯化得到标题化合物 (3.60 mg, 白色固体, 产率 35.1%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.93 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 6.66 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 6.44 - 6.34 (m, 1H), 4.06 - 4.03 (m, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 5H), 3.59 (s, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H). LC/MS (ESI) (m/z): 585 [M+H]⁺.

实施例 30: N-(3-氨基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺



步骤 1: (5-(2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)氨基甲酸苄酯

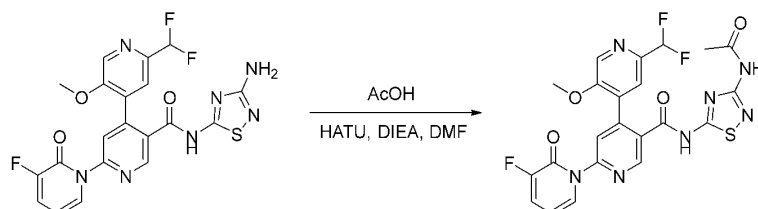
在氮气保护下, 将 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-羧酸 (78.2 mg, 0.20 mmol), (5-氨基-1,2,4-噻二唑-3-基)氨基甲酸苄酯 (50 mg, 0.20 mmol) 和 N-甲基咪唑 (65.6 mg, 0.78 mmol) 溶于无水乙腈 (2 mL) 中, 在 70 °C 搅拌五分钟后, 向反应液中加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (84.1 mg, 0.30 mmol), 然后反应液在 70 °C 搅拌反应 1 小时。将反应液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇, 梯度: 0 - 3% 甲醇) 得到标题化合物 (白色固体, 75 mg, 产率 60%)。LC/MS (ESI) m/z: 624.3 [M+H]⁺.

步骤 2: N-(3-氨基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-

5'-甲酰胺

在室温下,向装有 (5-(2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)氨基甲酸苄酯 (70 mg, 0.11 mmol) 的瓶子中加入三氟乙酸 (2 mL), 然后将反应液在 80°C 搅拌反应 1 个小时。将反应液降至室温, 然后减压浓缩除去三氟乙酸, 残余物用乙酸乙酯稀释, 饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 到 8。然后水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经过制备 HPLC (Welch-Ultimate AQ-C18, 21.2*250mm, 5 μ m, 10 - 95% 乙腈的 H₂O 溶液含有 0.1% FA) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 6 mg, 产率 33%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.29 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 - 7.46 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 6.48 - 6.29 (m, 3H), 3.70 (s, 3H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 490 [M+H]⁺.

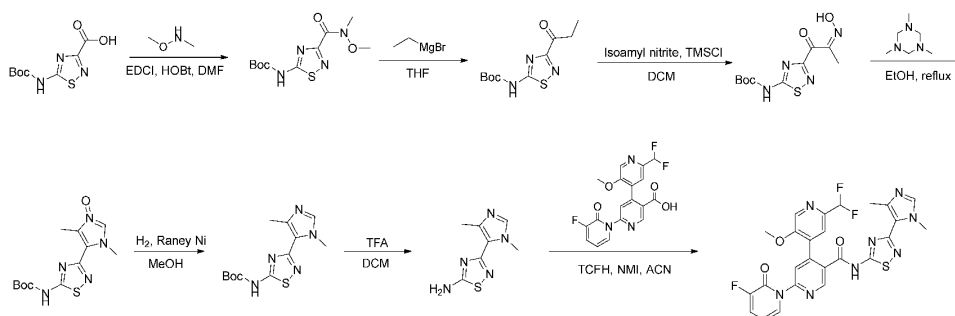
实施例 31: N-(3-乙酰氨基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺



步骤 1: N-(3-乙酰氨基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺

在氮气保护下,将 N-(3-氨基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺 (15 mg, 0.03 mmol), 醋酸 (0.02 mL, 0.305 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (11.9 mg, 0.092 mmol) 溶解于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 然后加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N''-四甲基脲六氟磷酸酯 (17.5 mg, 0.046 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。将反应液过滤, 滤液经制备 HPLC (Welch XBridge C18 250*21 mm, 10 - 95% 乙腈的 H₂O 溶液含有 0.1% FA) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 7 mg, 产率 43%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.79 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.01 (t, *J* = 55.1 Hz, 1H), 6.45 - 6.40 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 532 [M+H]⁺.

实施例 32: 2''-(二氟甲基)-N-(3-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺



步骤 1: (3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯

在室温下, 将 5-((叔丁氧羰基)氨基)-1,2,4-噻二唑-3-羧酸 (600 mg, 2.45 mmol, 粗品), 二甲羟胺盐酸盐 (358.3 mg, 3.67 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (1 mL, 6.12 mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (495.9 mg, 3.67 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 然后加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (701.6 mg, 3.67 mmol), 反应液在室温下搅拌反应 1 个小时。反应液加入乙酸乙酯和水, 分层, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 得到标题化合物 (白色固体, 450 mg, 产率 64%)。LC/MS (ESI) (m/z): 289 [M+H]⁺。

步骤 2: (3-丙酰基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯

在氮气保护下, 将 (3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (450 mg, 1.56 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 将反应液冷却至 -78 °C, 缓慢滴加 1.0 M 乙基溴化镁 (2.0 mL, 2.03 mmol), 反应液在 -78 °C 下继续搅拌反应 1 小时。将反应液在 0 °C 下用饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取两次。合并有机相, 分别用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。将滤液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 得到标题化合物 (白色固体, 160 mg, 产率 40%)。LC/MS (ESI) (m/z): 258 [M+H]⁺。

步骤 3: (Z)-(3-(2-(羟基亚氨基)丙酰基)-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯

在氮气保护下, 将 (3-丙酰基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (250 mg, 0.97 mmol) 和三甲基氯硅烷 (126.7 mg, 1.17 mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (5 mL) 中, 将反应液冷却至 -20 °C 后加入亚硝酸异戊酯 (136.6 mg, 1.17 mmol), 加毕升至室温搅拌反应 16 小时。向反应液中加入二氯甲烷和水, 分离出有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (棕色固体, 210 mg, 产率 75%)。LC/MS (ESI) m/z: 287.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 5-(5-((叔丁氧羰基)氨基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-1,4-二甲基-1H-咪唑 3-氧化物

在室温下, 将 (Z)-(3-(2-(羟基亚氨基)丙酰基)-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (50 mg, 0.175 mmol) 加入装有 无水乙醇 (3 mL) 的瓶子中, 然后室温下加入 1,3,5-三甲基六氢-1,3,5-三嗪 (67.6 mg, 0.524 mmol)。将反应液在回流状态下搅拌反应 1 个小时。将反应液冷却到室温, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 50 mg, 粗品, 产率 100%)。LC/MS (ESI) m/z: 312 [M+H]⁺。

步骤 5: (3-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯

在氮气保护下, 将 5-(5-((叔丁氧羰基)氨基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-1,4-二甲基-1H-咪唑 3-氧化物 (50 mg, 0.161 mmol) 溶解于无水甲醇 (1 mL) 中, 然后氮气保护下加入雷尼镍 (10 mg)。反应液用氮气置换三次, 然后 1 个大气压氢气氛围下室温搅拌反应 1 个小时。将反应液用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (棕色油状物, 26 mg, 产率 55%)。LC/MS (ESI) m/z: 296.3 [M+H]⁺。

步骤 6: 3-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺

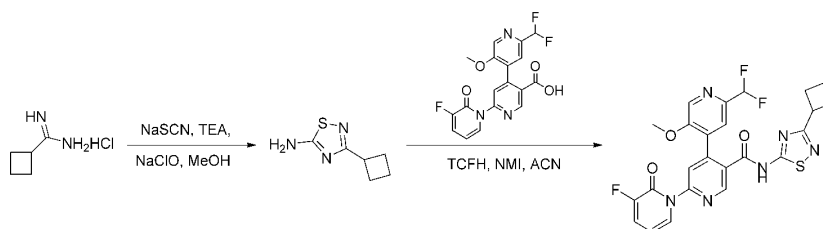
在室温下, 将 (3-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (50 mg, 0.161 mmol) 溶解于无水二氯甲烷 (2 mL) 中, 然后在冰水浴下缓慢滴加三氟乙酸 (0.5 mL)。反应液在室温下搅拌反应 1 个小时。将反应液减压浓缩除去三氟乙酸, 然后加水稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节

pH~8, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (黄色油状物, 15 mg, 产率 87%)。LC/MS (ESI) m/z : 196.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 2''-(二氟甲基)-N-(3-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺

在氮气保护下, 将 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-羧酸 (30 mg, 0.077 mmol), 3-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺 (15 mg, 0.077 mmol) 和 N-甲基咪唑 (25 mg, 0.31 mmol) 溶解于无水乙腈 (2 mL) 中, 在 70°C 搅拌五分钟后, 向反应液中加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (32.3 mg, 0.12 mmol), 然后反应液在 70°C 搅拌反应 1 小时。将反应液过滤, 滤液经制备 HPLC (Welch XBridge xb 5um 21.2*250mm, 30 - 95% 甲醇的 H₂O 溶液含有 0.1% TFA) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 0.4 mg, 产率 0.92%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.02 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 6.47 - 6.42 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 569 $[M+H]^+$ 。

实施例 33: N-(3-环丁基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺



步骤 1: 3-环丁基-1,2,4-噻二唑-5-胺

在室温下, 将硫氰酸钠 (196 mg, 2.41 mmol) 溶解于甲醇 (30 mL) 中, 然后将混合液降温至 -20°C, 依次加入三乙胺 (0.31 mL, 2.23 mmol) 和环丁烷甲脒盐酸盐 (250 mg, 1.86 mmol)。加完后在 -20°C 下搅拌反应 45 分钟, 加入三乙胺 (0.26 mL, 1.86 mmol), 滴加 8% 的次氯酸钠水溶液 (1.73 g, 1.86 mmol)。加毕 -20°C 继续搅拌反应 2 小时后升至室温搅拌过夜。将反应液减压浓缩, 向残余物加入乙酸乙酯和水, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 2 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 50 mg, 产率 17%)。LC/MS (ESI) m/z : 156.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: N-(3-环丁基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-甲酰胺

在室温下, 将 3-环丁基-1,2,4-噻二唑-5-胺 (15 mg, 0.097 mmol), 2''-(二氟甲基)-3-氟-5''-甲氧基-2-氧代-2H-[1,2':4',4''-三联吡啶]-5'-羧酸 (38 mg, 0.097 mmol), N-甲基咪唑 (48 mg, 0.58 mmol) 和乙腈 (2 mL) 加入到反应瓶中, 在 70°C 搅拌一分钟后, 向反应液中加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (54 mg, 0.19 mmol) 的乙腈 (1 mL) 溶液, 然后反应液在 70°C 搅拌反应 1 小时。混合物过滤后经制备 HPLC (YMC-Actus Triart C18 250*21 mm, 10 - 100% 乙腈的 H₂O 溶液含有 0.1% FA) 纯化得到标题化合物

合物 (15 mg, 白色固体, 产率 29%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.76 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.01 (t, *J* = 55.0 Hz, 1H), 6.45 - 6.40 (m, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 4H), 2.12 - 1.83 (m, 2H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 529 [M+H]⁺.

效果实施例

实验方法:

1. Pol θ 抑制剂生化活性检测 (ADP Glo assay)

Pol θ 蛋白 N 端包含一个解旋酶结构域, 具有 ATPase 活性, 能够将 ATP 水解为 ADP, 可通过 ADP-Glo 检测试剂盒 (ADP-Glo™ Kinase Assay, Promega, V9102) 分析 Pol θ 蛋白的 ATPase 活性及小分子化合物对蛋白的抑制作用。具体检测方法如下:

1) 使用昆虫系统纯化 Pol θ 蛋白的解旋酶结构域, 获得纯度>90%的蛋白。订购 ssDNA (5'-CCAGTGAATTGTTGCTCGGTACCTGCTAAC-3', 杭州友康生物科技有限公司) 作为 Pol θ 蛋白的底物; 配置含有 10mM DTT (Dithiothreitol, 二硫苏糖醇), 20 mM MgCl₂, Tris-HCl pH 7.5 的反应缓冲液;

2) 配置 2x ssDNA-Pol θ 预混液, 在 384 孔板中进行反应, 设置只有缓冲液的对照组, 其余各组加入预混液。用自动移液器 (Thermo, Multidrop 8) 添加化合物, 以 10 μM 为起始浓度, 1/3 稀释比例进行稀释, 共设置 9 个检测点, 每组 2 个重复;

3) 配置 2xATP 溶液, 所有孔加入等体积 2xATP 溶液, 室温静置 60min;

4) 按照 Promega 试剂说明书, 反应体系加入 ADP-Glo Detection Reagent, 室温静置 60min;

5) 按照 Promega 试剂说明书, 反应体系加入 Kinase Detection Reagent, 室温静置 60 min, 使用酶标仪 (Thermo, VarioskanLUX) 检测化学发光信号, 每孔读数时间间隔设置为 1000 ms;

对测量结果进行数据分析: 对照组检测结果的 CV% 应小于 10%, *z*' 值应大于 0.5。满足以上质控结果的数据进行化合物的抑制率计算 (抑制率 (%)) = 100 * (对照组平均值 - 实验组) / (对照组平均值 - 缓冲液对照组平均值)。使用 GraphPad Prism8 进行非线性回归拟合化合物的抑制率曲线并得出 IC₅₀ 值, 结果如表 3 所示。

2. Pol θ 抑制剂细胞存活检测 (Cell viability assay)

使用 CellTiter Glo 试剂 (Promega, G7573) 对抑制剂的体外有效性进行了细胞存活检测试验, 即常用的 CTG 检测。具体检测方法如下:

1) 培养 DLD1 野生型 (ATCC, CCL-221) 和 DLD1 BRCA2^{-/-} 细胞, 检测开始前一天用胰酶 (0.025% Trypsin-EDTA, Hyclone) 消化细胞, 1000 rpm 离心 3 min, 收集细胞。用计数仪 (上海萌薇生物医疗科技有限公司, SmartCell600A.SC1006) 对细胞进行计数, 按照合适的接种比例接种到 96 孔白色培养板中

2) 细胞铺板后 24 h 进行加药处理, 记为 Day 0, 使用自动移液器 (Thermo, Multidrop 8) 进行化合物添加操作, 将板设置为 96 孔板, 起始浓度设置为 30 μM, 1/3 稀释比例进行稀释, 共设置 9 个检测点, 每组 2 个重复; 细胞置于 37°C, 5% CO₂ 培养箱进行培养;

3) Day 3 和 Day 7 分别进行 2 次换液，并按照步骤 2) 添加化合物；

4) Day 10 取出细胞培养板，添加等体积的 CTG 试剂（需按照试剂说明书提前将 CTG 试剂恢复温度，进行预混），在恒温混匀仪（杭州奥盛仪器有限公司，MSC-100）上轻轻混匀 10 min（speed 300），用酶标仪（Thermo, VarioskanLUX）进行化学发光检测；

5) 对测量结果进行数据分析：对照组检测结果的 CV%应小于 20%，z’值应大于 0.5。满足以上质控结果的数据进行细胞存活计算（抑制率（%）= 100*（对照组平均值-实验组）/（对照组平均值-培养液对照组平均值）。使用 GraphPad Prism8 进行非线性回归拟合化合物的抑制率曲线并得出 IC₅₀ 值，结果如表 3 所示。

经测试，本申请的实施例化合物对 DLD1 BRCA2-/-细胞有较强的增殖抑制作用，对 DLD1 野生型细胞增殖抑制作用极弱，表明本申请的实施例化合物对两种细胞的增殖抑制作用有很好的选择性。

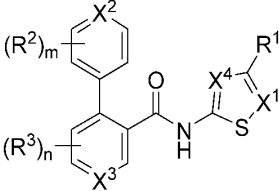
数据列表：
NT = 未检测；

表 3：生化实验和细胞存活检测实验具体数据：

实 施 例	生化 实验 IC ₅₀ (nM)	细胞（DLD1- BRCA2-/-） 存活检测 IC ₅₀ (nM)	细胞（DLD1 野生型）存 活检测 IC ₅₀ (nM)	实 施 例	生化实 验 IC ₅₀ (nM)	细胞（DLD1- BRCA2-/-） 存活检测 IC ₅₀ (nM)	细胞（DLD1 野生型）存 活检测 IC ₅₀ (nM)
1	6.92	48.2	>50000	18	25.1	5.62	4298
2	5.58	41.2	>50000	19	32.1	56.23	> 5000
3	10.3	79.4	>50000	20	8.31	22.38	> 5000
4	20.9	43	>50000	21	8.57	7.64	> 5000
5	132	NT	>50000	22	3.41	5.01	> 5000
6	15.2	52.1	>50000	23	170	185	>50000
7	4.02	56.2	>50000	24	20.3	15.3	> 5000
8	8.23	56.2	19201	25	42.3	242	> 5000
9	13.4	32.9	>50000	26	2.29	0.82	> 5000
10	5.81	89.1	>50000	27	158	NT	> 5000
11	14.0	171	>50000	28	11.0	24.2	> 5000
12	24.9	25.1	23263	29	244	NT	> 5000
13	17.6	54.1	>50000	30	34.1	NT	> 5000
14	3.63	4.82	>50000	31	14.4	NT	> 5000
15	5.58	10.79	> 5000	32	6.11	13.1	> 5000
16	9.69	10.0	> 5000	33	4.11	8.57	> 5000
17	8.98	3.98	> 5000				

权利要求

1. 一种如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其同位素化合物，



其中，

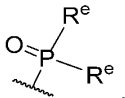
m 和 n 独立地为 0、1、2、3 或 4；

X¹ 和 X⁴ 独立地为 N 或 CR^a；

X² 和 X³ 独立地为 N 或 CH；

各个 R^a 独立地为氢、卤素、CN、OH、氘、氰基、-NHR^f、-C(O)NHR^g、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹ 取代的 C₁₋₆ 烷基或未取代或被一个或多个 R¹⁻² 取代的 C₁₋₆ 烷氧基；

各个 R¹⁻¹ 和 R¹⁻² 独立地为卤素；



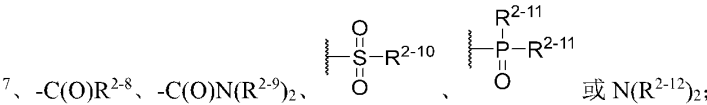
R¹ 为氢、氘、氰基、羟基、卤素、氨基、-NHC(O)R^b、-NHS(O)₂R^c、-S(O)₂NHR^d、

-NHR^f、-C(O)NHR^g、-OR^h、-SRⁱ、-C(O)R^j、-S(O)₂R^k、-C(O)N(R^m)₂、未取代或被一个或多个 R¹⁻³ 取代的 C₁₋₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻⁴ 取代的 C₁₋₆ 烷氧基、未取代或被一个或多个 R¹⁻⁵ 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻⁶ 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻⁷ 取代的 C₆₋₁₂ 芳基或未取代或被一个或多个 R¹⁻⁸ 取代的 5-12 元杂芳基；

R^b、R^c、R^d、各个 R^e、R^f、R^g、R^h、Rⁱ、R^j、R^k 和 R^m 独立地为未取代或被一个或多个 R¹⁻⁹ 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹⁰ 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹¹ 取代的 C₆₋₁₂ 芳基、未取代或被一个或多个 R¹⁻¹² 取代的 5-12 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R¹⁻¹³ 取代的 C₁₋₆ 烷基；

各个 R¹⁻³、R¹⁻⁴、R¹⁻⁵、R¹⁻⁶、R¹⁻⁷、R¹⁻⁸、R¹⁻⁹、R¹⁻¹⁰、R¹⁻¹¹、R¹⁻¹² 和 R¹⁻¹³ 独立地为氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、-S(O)₂C₁₋₆ 烷基或 -P(O)(C₁₋₆ 烷基)₂；

各个 R² 独立地为氘、卤素、氰基、氨基、羟基、未取代或被一个或多个 R²⁻¹ 取代的 C₁₋₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R²⁻² 取代的 C₁₋₆ 烷氧基、未取代或被一个或多个 R²⁻³ 取代的 C₂₋₆ 烯基、未取代或被一个或多个 R²⁻⁴ 取代的 C₂₋₆ 炔基、未取代或被一个或多个 R²⁻⁵ 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、未取代或被一个或多个 R²⁻⁶ 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R²⁻¹³ 取代的 4-12 元杂环烯基、-COOR²⁻⁷、

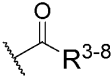


各个 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 、 R^{2-5} 、 R^{2-6} 和 R^{2-13} 独立地为氬、羟基、氰基或卤素；

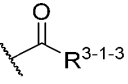
各个 R^{2-7} 、 R^{2-8} 、 R^{2-9} 和 R^{2-12} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{2-10} 和 R^{2-11} 独立地为羟基或 C_{1-6} 烷基；

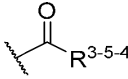
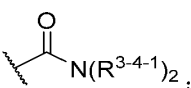
各个 R^3 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-2} 取代的 C_{2-6} 烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{2-6} 炔基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 C_{3-6} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-12 元杂芳基、-O-5-12 元杂芳基、未取代或被一个

或多个 R^{3-10} 取代的 C_{6-12} 芳基、 $-N(R^{3-7})_2$ 或  R^{3-8} ；

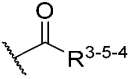
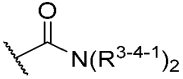
各个 R^{3-1} 、 R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或

被一个或多个 R^{3-1-2} 取代的 5-12 元杂芳基或  R^{3-1-3} ；

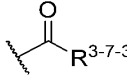
各个 R^{3-4} 、 R^{3-5} 和 R^{3-9} 独立地为氧代基、卤素、氰基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-5-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{3-5-5} 取代的 C_{3-6}

环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-5-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、 $-N(R^{3-5-3})_2$ 、 R^{3-5-4} 或  $N(R^{3-4-1})_2$ ；

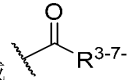
各个 R^{3-6} 和 R^{3-10} 独立地为氧代基、卤素、氰基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-5-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{3-5-5} 取代的 C_{3-6} 环

基、未取代或被一个或多个 R^{3-6-2} 取代 3-12 元杂环烷基、 $-N(R^{3-6-3})_2$ 、 R^{3-5-4} 或  $N(R^{3-4-1})_2$ ；

各个 R^{3-7} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 R^{3-7-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-8-1}

取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-7-2} 取代的 5-12 元杂芳基或  R^{3-7-3} ；

各个 R^{3-8} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-7-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-8-1}

取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-7-2} 取代的 5-12 元杂芳基或  R^{3-7-3} ；

各个 R^{3-1-1} 和 R^{3-1-2} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{3-1-3} 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{3-1-3-1}$ 取代的 3-12 元杂环烷基；

各个 $R^{3-1-3-1}$ 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{3-4-1} 、 R^{3-5-3} 和 R^{3-6-3} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{3-5-1} 、 R^{3-5-2} 和 R^{3-7-1} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

各个 R^{3-5-4} 和 R^{3-7-3} 独立地为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

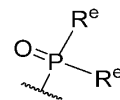
各个 R^{3-5-5} 、 R^{3-5-6} 和 R^{3-6-2} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{3-6-1} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷氧基；

各个 R^{3-7-2} 和 R^{3-8-1} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷基；

各个 3-12 元杂环烷基、4-12 元杂环烯基、5-12 元杂芳基和 -O-5-12 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂原子个数独立地为 1 个、2 个或 3 个。

2. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其同位素化合物，其特征在



于， R^1 为氢、氘、氰基、羟基、卤素、 $-NHC(O)R^b$ 、 $-NHS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NHR^d$ 、 $-NHR^f$ 、 $-C(O)NHR^g$ 、 $-OR^h$ 、 $-SR^i$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；

和/或，各个 R^{1-3} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 和 R^{1-13} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基或 $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

较佳地，所述的如式 I 所示的化合物满足以下条件中的一种或多种：

- (1) 各个 R^a 中，所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘；
- (2) 各个 R^a 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；
- (3) 各个 R^a 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基中的 C_{1-6} 烷氧基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基；
- (4) 各个 R^{1-1} 和 R^{1-2} 中，所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘；
- (5) R^1 中，所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘，例如氟或氯，再例如氟；
- (6) R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基、正丙基、异丙基或叔丁基，再例如甲基、异丙基或叔丁基；
- (7) R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基中的 C_{1-6} 烷氧基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，例如甲氧基；
- (8) R^1 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基中的 C_{3-10} 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环丙基或环丁基，再例如环丙基；

(9) R^1 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基独立地为 5-8 元杂环烷基;

(10) R^1 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子独立地为 N 和/或 O;

(11) R^1 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子个数独立地为 1 个或 2 个, 例如 2 个;

(12) R^1 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基独立地为单环、桥环、并环或螺环;

所述螺环、并环或桥环中的环的数量可为 2 个;

所述螺环可为 3 元螺 5 元杂环基、3 元螺 6 元杂环基、4 元螺 4 元杂环基、4 元螺 5 元杂环基、4 元螺 6 元杂环基、4 元螺 7 元杂环基、5 元螺 4 元杂环基、5 元螺 5 元杂环基、5 元螺 6 元杂环基、5 元螺 7 元杂环基、6 元螺 4 元杂环基、6 元螺 5 元杂环基或 6 元螺 6 元杂环基; 例如 4 元螺 4 元杂环基;

所述并环可为以下方案 1 或方案 2, 方案 1: 所述并环为 4 元并 5 元杂环基、4 元并 6 元杂环基、5 元并 5 元杂环基、5 元并 6 元杂环基或 6 元并 6 元杂环基; 例如 5 元并 5 元杂环基; 方案 2: 所述并环为 3 元并 5 元杂环基、4 元并 5 元杂环基、4 元并 6 元杂环基、5 元并 5 元杂环基、5 元并 6 元杂环基或 6 元并 6 元杂环基; 例如 3 元并 5 元杂环基或 5 元并 5 元杂环基;

所述桥环可为 4 元桥 5 元杂环基、4 元桥 6 元杂环基、5 元桥 6 元杂环基或 6 元桥 6 元杂环基; 例如 4 元桥 6 元杂环基;

(13) R^1 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基中的 C_{6-12} 芳基独立地为苯基或萘基, 例如苯基;

(14) R^1 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基为单环;

(15) R^1 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基独立地为 5-6 元杂芳基;

(16) R^1 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O, 例如 N;

(17) R^1 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基的杂原子个数为 1 个或 2 个;

(18) R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基中的 C_{3-10} 环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 例如环丙基;

(19) R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基独立地为单环、桥环或并环;

所述并环或桥环中的环的数量可为 2 个;

所述并环可为 4 元并 5 元杂环基、4 元并 6 元杂环基、5 元并 5 元杂环基、5 元并 6 元杂环基或 6 元并 6 元杂环基; 例如 5 元并 5 元杂环基;

所述桥环可为 4 元桥 5 元杂环基、4 元桥 6 元杂环基、5 元桥 6 元杂环基或 6 元桥 6 元杂环基；
例如 4 元桥 6 元杂环基；

(20) R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基独立地为 4-8 元杂环烷基；

(21) R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子独立地为 N 和/或 O；

(22) R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子个数独立地为 1 或 2；

(23) R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基中的 C_{6-12} 芳基独立地为苯基或萘基，例如苯基；

(24) R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基为单环；

(25) R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基独立地为 5-6 元杂芳基；

(26) R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 和 R^k 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基的杂原子为 N；

(27) R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基的杂原子个数独立地为 1 个或 2 个；

(28) R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中，所述未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基；

(29) 各个 R^{1-3} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 和 R^{1-13} 中，所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘，例如氟或氯；

(30) 各个 R^{1-3} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 和 R^{1-13} 中，所述 C_{1-6} 烷基、所述 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基中的 C_{1-6} 烷基和所述 $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基；

(31) R^1 中，各个多个为 2 个或 3 个，例如 2 个；

(32) 各个 R^2 中，所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘，氟或氯；

(33) 各个 R^2 中，所述未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基；

(34) 各个 R^2 中，各个多个为 2 个或 3 个，例如 2 个；

(35) 各个 R^2 中，所述未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基中的 C_{1-6} 烷氧基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，例如甲氧基；

(36) 各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 中，所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘，例如氟；

(37) 各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、

乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基；

(38) 各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基中的 4-12 元杂环烯基为单环或并环；

所述并环中的环的数量可为 2 个；

所述并环可为 4 元并 5 元杂环烯基、4 元并 6 元杂环烯基、5 元并 5 元杂环烯基、5 元并 6 元杂环烯基或 6 元并 6 元杂环烯基，例如 5 元并 6 元杂环烯基；

(39) 各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基中的 4-12 元杂环烯基独立地为 5-9 元杂环烯基，例如 5-6 元杂环烯基；

(40) 各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基中的 4-12 元杂环烯基的杂原子为 N；

(41) 各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基中的 4-12 元杂环烯基的杂原子个数为 1 个或 2 个，例如 1 个；

(42) 各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基里的 4-12 元杂环烯基中的双键的个数为 1 个或 2 个，例如 2 个；

(43) 各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{2-6} 炔基中的 C_{2-6} 炔基独立地为乙炔基、丙炔基或炔丙基，例如乙炔基；

(44) 各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基独立地为桥环或螺环；

所述螺环或桥环中的环的数量可为 2 个，所述螺环可为 3 元螺 5 元杂环基、3 元螺 6 元杂环基、4 元螺 4 元杂环基、4 元螺 5 元杂环基、4 元螺 6 元杂环基、4 元螺 7 元杂环基、5 元螺 4 元杂环基、5 元螺 5 元杂环基、5 元螺 6 元杂环基、5 元螺 7 元杂环基、6 元螺 4 元杂环基、6 元螺 5 元杂环基或 6 元螺 6 元杂环基；例如 3 元螺 6 元杂环基；

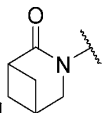
所述桥环可为 4 元桥 5 元杂环烷基、4 元桥 6 元杂环烷基、5 元桥 6 元杂环烷基或 6 元桥 6 元杂环烷基；例如 4 元桥 6 元杂环烷基；

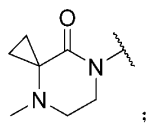
(45) 各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基独立地为 6-8 元杂环烷基；

(46) 各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子为 N；

(47) 各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子个数独立地为 1 个或 2 个；

(48) 各个 R^3 中，所述未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基

为 6-8 元杂环烷基，所述 6-8 元杂环烷基的杂原子为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；例如  或



(49) 各个 R^3 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-10} 取代的 C_{6-12} 芳基中的 C_{6-12} 芳基为苯基或萘基, 例如苯基;

(50) 各个 R^3 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基为单环或并环,

所述并环的环的数量可为 2 个;

(51) 各个 R^3 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基为 5-9 元杂芳基;

(52) 各个 R^3 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O;

(53) 各个 R^3 中, 各个多个为 2 个或 3 个, 例如 2 个;

(54) 各个 R^{3-1} 和 R^{3-3} 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为单环;

(55) 各个 R^{3-1} 和 R^{3-3} 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为 5-6 元杂环烷基;

(56) 各个 R^{3-1} 和 R^{3-3} 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O, 例如 O;

(57) 各个 R^{3-1} 和 R^{3-3} 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子个数为 1 个或 2 个, 例如 1 个;

(58) 各个 R^{3-5} 和 R^{3-9} 中, 所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘, 例如氟或氯;

(59) 各个 R^{3-5} 和 R^{3-9} 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

(60) 各个 R^{3-5} 和 R^{3-9} 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷氧基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基, 例如甲氧基;

(61) 各个 R^{3-6} 和 R^{3-10} 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

(62) 各个 R^{3-8} 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为单环;

(63) 各个 R^{3-8} 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为 5-6 元杂环烷基;

(64) 各个 R^{3-8} 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O;

(65) 各个 R^{3-8} 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子个数为 1 个或 2 个, 例如 2 个;

(66) 各个 R^{3-1-3} 中, 所述未取代或被一个或多个 $R^{3-1-3-1}$ 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为单环;

(67) 各个 R^{3-1-3} 中, 所述未取代或被一个或多个 $R^{3-1-3-1}$ 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为 5-6 元杂环烷基;

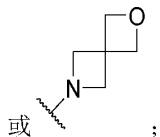
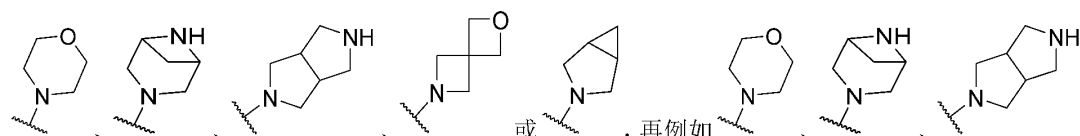
(68) 各个 R^{3-1-3} 中, 所述未取代或被一个或多个 $R^{3-1-3-1}$ 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O;

(69) 各个 R^{3-1-3} 中, 所述未取代或被一个或多个 $R^{3-1-3-1}$ 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基的杂原子个数为 1 个或 2 个, 例如 2 个; 和

(70) 各个 R^{3-5-1} 中, 所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘, 例如氟。

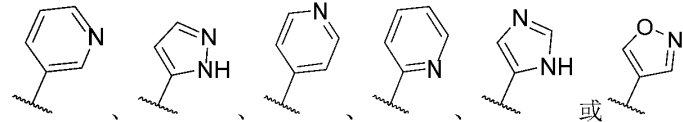
3. 如权利要求 2 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其同位素化合物, 其特征在于, 其满足以下条件中的一种或多种:

(1) R^1 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基独立地为 5-8 元杂环烷基, 所述 5-8 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个或 2 个; 例如



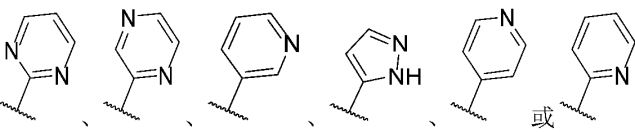
(2) R^1 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基为 5-6 元杂

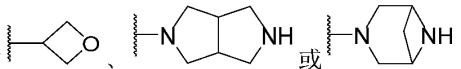
芳基, 所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个或 2 个, 例如



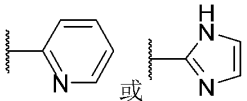
较佳地, R^1 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基为 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基的杂原子

为 N, 杂原子个数为 1 个或 2 个; 例如



(3) R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基独立地为 4-8 元杂环烷基, 所述 4-8 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 或 2; 例如 ;

(4) R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^m 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基独立地为 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N,

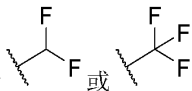
杂原子个数为 1 个或 2 个; 例如 ;

(5) 各个 R^{1-3} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 和 R^{1-13} 中, 所述 $-S(O)_2C_{1-6}$

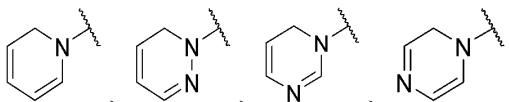
烷基为 ;

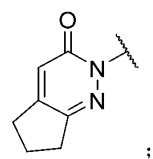
(6) 各个 R^{1-3} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 和 R^{1-13} 中, $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$

为 ;

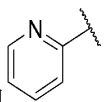
(7) 各个 R^2 中, 所述被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基为 ;

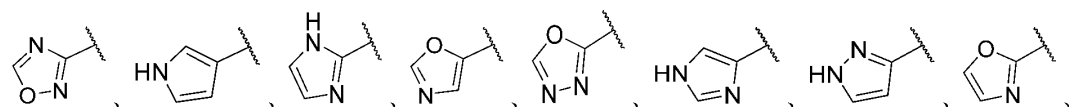
(8) 各个 R^3 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基中的 4-12 元杂环烯基独立地为 5-9 元杂环烯基, 所述 5-9 元杂环烯基的杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个或 2 个, 所述 5-9

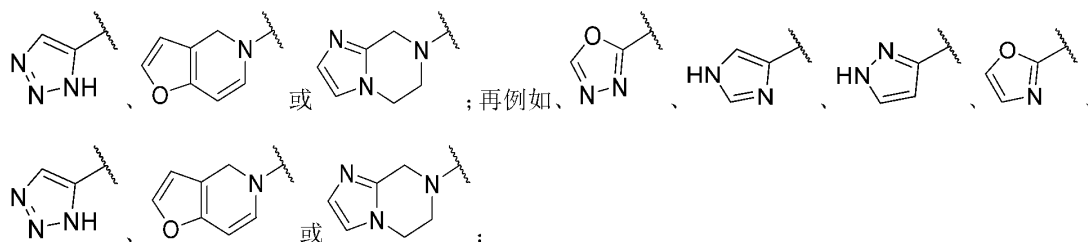
元杂环烯基的双键的个数为 1 个或 2 个; 例如  或

;

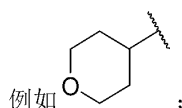
(9) 各个 R^3 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-12 元杂芳基中的 5-12 元杂芳基为 5-

9 元杂芳基, 所述 5-9 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 例如 、

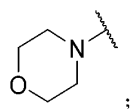
、



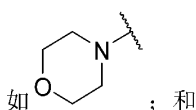
(10) 各个 R^{3-1} 和 R^{3-3} 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个或 2 个;



(11) 各个 R^{3-8} 中, 所述未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个或 2 个; 例如



(12) 各个 R^{3-1-3} 中, 所述未取代或被一个或多个 $R^{3-1-3-1}$ 取代的 3-12 元杂环烷基中的 3-12 元杂环烷基为 5-6 元杂环烷基, 所述 5-6 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个或 2 个; 例



(13) 各个 R^{3-5} 和 R^{3-9} 中, 所述被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基为 。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其同位素化合物, 其特征在于, 其满足以下条件中的一种或多种:

- (1) R^a 为氢;
- (2) X^2 为 N;
- (3) X^3 为 N;

(4) R^b 为以下方案 1 或方案 2, 方案 1: R^b 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基; 较佳地, R^b 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基; 更佳地, R^b 为未取代的 C_{3-10} 环烷基或未取代的 C_{6-12} 芳基; 方案 2: R^b 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基、未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基; 较佳地, R^b 为

未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基；更佳地， R^b 为未取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代的 C_{6-12} 芳基或未取代的 C_{1-6} 烷基，最佳地， R^b 为未取代的 C_{1-6} 烷基；

(5) R^c 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基；更佳地， R^c 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基；更佳地， R^c 为未取代的 C_{3-10} 环烷基；

(6) R^d 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基；更佳地， R^d 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基；更佳地， R^d 为未取代的 C_{3-10} 环烷基；

(7) R^e 为未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基；更佳地， R^e 为未取代的 C_{1-6} 烷基；

(8) R^f 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基；更佳地， R^f 为未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基；更佳地， R^f 为未取代的 3-12 元杂环烷基、未取代的 C_{6-12} 芳基或未取代的 5-12 元杂芳基；

(9) R^g 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基；更佳地， R^g 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基；更佳地， R^g 为未取代的 C_{3-10} 环烷基；

(10) R^h 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基；更佳地， R^h 为以下方案 1 或方案 2，方案 1： R^h 为未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基；更佳地， R^h 为未取代的 3-12 元杂环烷基、未取代的 C_{6-12} 芳基或未取代的 5-12 元杂芳基；方案 2： R^h 为未取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代的 3-12 元杂环烷基或未取代的 C_{6-12} 芳基或未取代的 5-12 元杂芳基；

(11) R^i 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基；更佳地， R^i 为未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基；更佳地， R^i 为未取代的 3-12 元杂环烷基或未取代的 C_{6-12} 芳基；

(12) R^j 为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基；更佳地， R^j 为未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基；更佳地， R^j 为未取代的 3-12 元杂环烷基或未取代的 5-12 元杂芳基；

(13) R^k 为未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基、未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-

12 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基；较佳地， R^k 为未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基；更佳地， R^k 为未取代的 5-12 元杂芳基或未取代的 C_{1-6} 烷基；

(14) 各个 R^{1-3} 独立地为卤素；

(15) 各个 R^{1-4} 独立地为卤素；

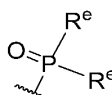
(16) 各个 R^{1-5} 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基；较佳地，各个 R^{1-5} 独立地为 C_{1-6} 烷基；

(17) 各个 R^{1-6} 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基；较佳地，各个 R^{1-6} 独立地为 C_{1-6} 烷基；

(18) 各个 R^{1-7} 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基；较佳地，各个 R^{1-7} 独立地为卤素；

(19) 各个 R^{1-8} 独立地为 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基或 $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；较佳地， R^{1-8} 独立地为 C_{1-6} 烷基；

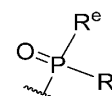
(20) R^1 为以下方案 1 或方案 2，方案 1: R^1 为氢、氘、氰基、羟基、卤素、 $-NHC(O)R^b$ 、 $-NHS(O)_2R^c$ 、

$-S(O)_2NHR^d$ 、、 $-NHR^f$ 、 $-C(O)NHR^g$ 、 $-OR^h$ 、 $-SR^i$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；

较佳地， R^1 为氢、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；

更佳地， R^1 为氢、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；

最佳地， R^1 为氢、未取代 C_{1-6} 烷基、未取代 C_{1-6} 烷氧基、未取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代 C_{6-12} 芳基或未取代的 5-12 元杂芳基；

方案 2: R^1 为氢、氘、氰基、羟基、卤素、氨基、 $-NHC(O)R^b$ 、 $-NHS(O)_2R^c$ 、、 $-NHR^f$ 、 $-C(O)NHR^g$ 、 $-OR^h$ 、 $-SR^i$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；较佳地， R^1 为氢、卤素、氨基、 $-NHC(O)R^b$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被

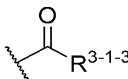
一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；更佳地， R^1 为氢、卤素、氨基、 $-NHC(O)R^b$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；最佳地， R^1 为氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代的 3-12 元杂环烷基、未取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；

(21) m 为 1、2 或 3；较佳地， m 为 1 或 2；更佳地， m 为 2

(22) n 为 1、2 或 3；较佳地， n 为 1；

(23) 各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为卤素；

(24) 各个 R^2 独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基；较佳地，各个 R^2 独立地为卤素、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代 C_{1-6} 烷氧基；

(25) 各个 R^{3-1} 独立地为 ；

(26) 各个 R^{3-1-3} 独立地为未取代的 3-12 元杂环烷基；

(27) 各个 R^{3-3} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基；较佳地，各个 R^{3-3} 独立地为未取代的 3-12 元杂环烷基；

(28) 各个 R^{3-5} 独立地为氧代基或未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；较佳地，各个 R^{3-5} 独立地为氧代基或未取代的 C_{1-6} 烷基；

(29) 各个 R^{3-6} 独立地为氰基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；较佳地，各个 R^{3-6} 独立地为氰基或未取代的 C_{1-6} 烷基；

(30) 各个 R^{3-10} 独立地为羟基；

(31) 各个 R^{3-8} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基；较佳地，各个 R^{3-8} 独立地为未取代的 3-12 元杂环烷基；

(32) 各个 R^{3-9} 独立地为氧代基、卤素、氰基、羟基、未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-5-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基；

较佳地，各个 R^{3-9} 独立地为氧代基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-5-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基；

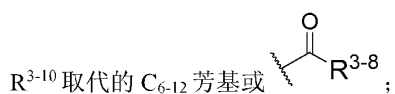
更佳地，各个 R^{3-9} 独立地为氧代基、卤素、被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代的 C_{1-6} 烷氧基；

最佳地，各个 R^{3-9} 独立地为氧代基或卤素；

(33) 各个 R^{3-5-1} 独立地为卤素；

(34) 各个 R^3 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{2-6} 炔基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-9}

取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-12 元杂芳基、未取代或被一个或多个



较佳地, 各个 R^3 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-4} 取代的 C_{3-6} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基;

更佳地, 各个 R^3 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基;

最佳地, 各个 R^3 独立地为未取代 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基; 例如为被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基; 和

(35) X^4 为 N。

5. 如权利要求 1-4 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其同位素化合物, 其特征在于, 所述的如式 I 所示的化合物为以下的方案 1、方案 2、方案 3、方案 4、方案 5、方案 6 或方案 7:

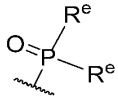
方案 1: m 和 n 独立地为 1、2 或 3;

X^1 为 N 或 CH;

X^2 为 N 或 CH;

X^3 为 N;

X^4 为 N 或 CH;

R^1 为氢、氘、氰基、羟基、卤素、 $-NHC(O)R^b$ 、 $-NHS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NHR^d$ 、、 $-NHR^f$ 、 $-C(O)NHR^g$ 、 $-OR^h$ 、 $-SR^i$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基;

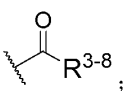
R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 和 R^k 独立地为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基、未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基;

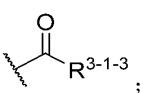
各个 R^{1-3} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 和 R^{1-13} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基或 $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$;

各个 R^2 独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基;

各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为卤素；

各个 R^3 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{2-6} 炔基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-12 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-10}

取代的 C_{6-12} 芳基或  R^{3-8} ;

各个 R^{3-1} 独立地为  R^{3-1-3} ;

各个 R^{3-3} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基；

各个 R^{3-5} 独立地为氧代基或未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{3-6} 独立地为氰基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{3-9} 独立地为氧代基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-5-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基；

各个 R^{3-8} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基；

各个 R^{3-10} 独立地为羟基；

各个 R^{3-1-1} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{3-1-3} 独立地为未取代的 3-12 元杂环烷基；

各个 R^{3-5-1} 和 R^{3-5-2} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

各个 R^{3-6-1} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷氧基；

各个 R^{3-8-1} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷基；

各个 3-12 元杂环烷基、4-12 元杂环烯基和 5-12 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂原子个数独立地为 1 个、2 个或 3 个；

方案 2: m 为 1 或 2；

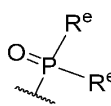
n 为 1；

X^1 为 N 或 CH；

X^2 为 N 或 CH；

X^3 为 N；

X^4 为 N；

R^1 为氢、氘、氰基、羟基、卤素、 $-NHC(O)R^b$ 、 $-NHS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NHR^d$ 、 R^e 、 $-NHR^f$ 、 $-C(O)NHR^g$ 、 $-OR^h$ 、 $-SR^i$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或

被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；

R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 和 R^k 独立地为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基、未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{1-3} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 和 R^{1-13} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基或 $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

各个 R^2 独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基；

各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为卤素；

各个 R^3 独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基；

各个 R^{3-9} 独立地为氧代基或卤素；

各个 3-12 元杂环烷基、4-12 元杂环烯基和 5-12 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂原子个数独立地为 1 个、2 个或 3 个；

方案 3：m 地为 1 或 2；

n 地为 1；

X^1 为 N 或 CH；

X^2 、 X^3 和 X^4 为 N；

R^1 为氢、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；

各个 R^{1-3} 和 R^{1-4} 独立地为卤素；

各个 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 和 R^{1-8} 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基；

各个 R^2 独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基；

各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为卤素；

各个 R^3 独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基；

各个 R^{3-9} 独立地为氧代基或卤素；

各个 4-12 元杂环烯基和 5-12 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂原子个数独立地为 1 个、2 个或 3 个；

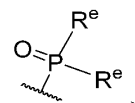
方案 4：m 和 n 独立地为 1、2 或 3；

X^1 为 N 或 CH；

X^2 为 N 或 CH；

X^3 为 N；

X^4 为 N 或 CH；



R^1 为氢、氘、氰基、羟基、卤素、氨基、 $-NHC(O)R^b$ 、 $-NHS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NHR^d$ 、 $-NHR^f$ 、 $-C(O)NHR^g$ 、 $-OR^h$ 、 $-SR^i$ 、 $-C(O)R^j$ 、 $-S(O)_2R^k$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；

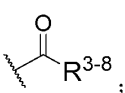
R^b 、 R^c 、 R^d 、各个 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 和 R^k 独立地为未取代或被一个或多个 R^{1-9} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-10} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-11} 取代的 C_{6-12} 芳基、未取代或被一个或多个 R^{1-12} 取代的 5-12 元杂芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-13} 取代的 C_{1-6} 烷基；

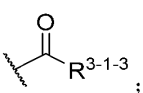
各个 R^{1-3} 、 R^{1-4} 、 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 、 R^{1-8} 、 R^{1-9} 、 R^{1-10} 、 R^{1-11} 、 R^{1-12} 和 R^{1-13} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基或 $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

各个 R^2 独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基；

各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为卤素；

各个 R^3 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{2-6} 炔基、未取代或被一个或多个 R^{3-5} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基、未取代或被一个或多个 R^{3-6} 取代的 5-12 元杂芳基、未取代或被一个或多个 R^{3-10}

取代的 C_{6-12} 芳基或 ；

各个 R^{3-1} 独立地为 ；

各个 R^{3-3} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 3-12 元杂环烷基；

各个 R^{3-5} 独立地为氧代基或未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{3-6} 独立地为氰基或未取代或被一个或多个 R^{3-6-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{3-9} 独立地为氧代基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-5-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-5-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基；

各个 R^{3-8} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{3-8-1} 取代的 3-12 元杂环烷基；

各个 R^{3-10} 独立地为羟基；

各个 R^{3-1-1} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷基；

各个 R^{3-1-3} 独立地为未取代的 3-12 元杂环烷基；

各个 R^{3-5-1} 和 R^{3-5-2} 独立地为氘、羟基、氰基或卤素；

各个 R^{3-6-1} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷氧基；

各个 R^{3-8-1} 独立地为羟基、氰基、卤素或 C_{1-6} 烷基；

各个 3-12 元杂环烷基、4-12 元杂环烯基和 5-12 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂原子个数独立地为 1 个、2 个或 3 个；

方案 5: m 为 1 或 2；

n 为 1；

X^1 为 N 或 CH；

X^2 、 X^3 和 X^4 为 N；

R^1 为氢、卤素、氨基、 $-NHC(O)R^b$ 、未取代或被一个或多个 R^{1-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-4} 取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-5} 取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-6} 取代的 3-12 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-7} 取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；

各个 R^{1-3} 和 R^{1-4} 独立地为卤素；

各个 R^{1-5} 、 R^{1-6} 、 R^{1-7} 和 R^{1-8} 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基；

R^b 为未取代的 C_{1-6} 烷基；

各个 R^2 独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基；

各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为卤素；

各个 R^3 独立地为未取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基；

各个 R^{3-9} 独立地为氧代基或卤素；

各个 4-12 元杂环烯基和 5-12 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂原子个数独立地为 1 个、2 个或 3 个；

方案 6: m 为 1 或 2；

n 为 1；

X^1 为 N 或 CH；

X^2 、 X^3 和 X^4 为 N；

R^1 为氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代的 C_{3-10} 环烷基、未取代的 3-12 元杂环烷基、未取代的 C_{6-12} 芳基或未取代或被一个或多个 R^{1-8} 取代的 5-12 元杂芳基；

各个 R^{1-8} 独立地为 C_{1-6} 烷基；

各个 R^2 独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基；

各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为卤素；

R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基；

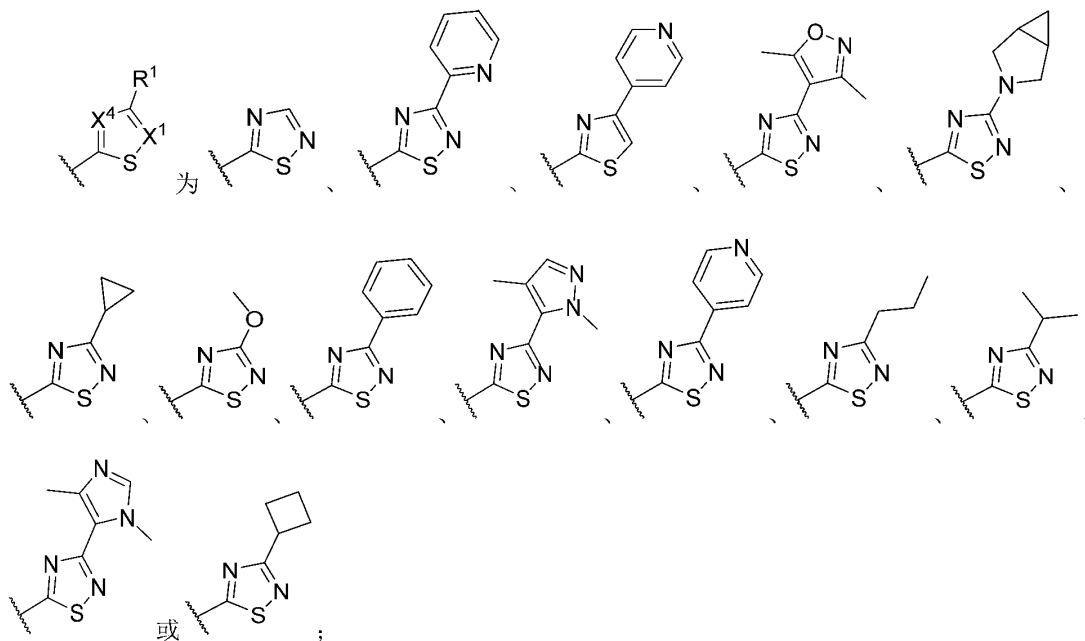
各个 R^{3-9} 独立地为氧代基或卤素；

各个 4-12 元杂环烯基和 5-12 元杂芳基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种，杂原子个数独立地为 1 个、2 个或 3 个；

方案 7: m 为 1 或 2;

n 为 1;

X^2 和 X^3 为 N;



各个 R^2 独立地为卤素、未取代或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或未取代或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{1-6} 烷氧基;

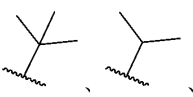
各个 R^{2-1} 和 R^{2-2} 独立地为卤素;

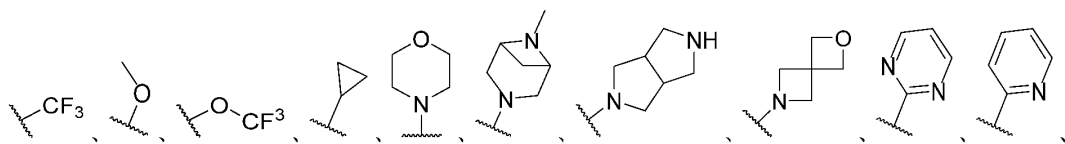
R^3 为未取代或被一个或多个 R^{3-9} 取代的 4-12 元杂环烯基;

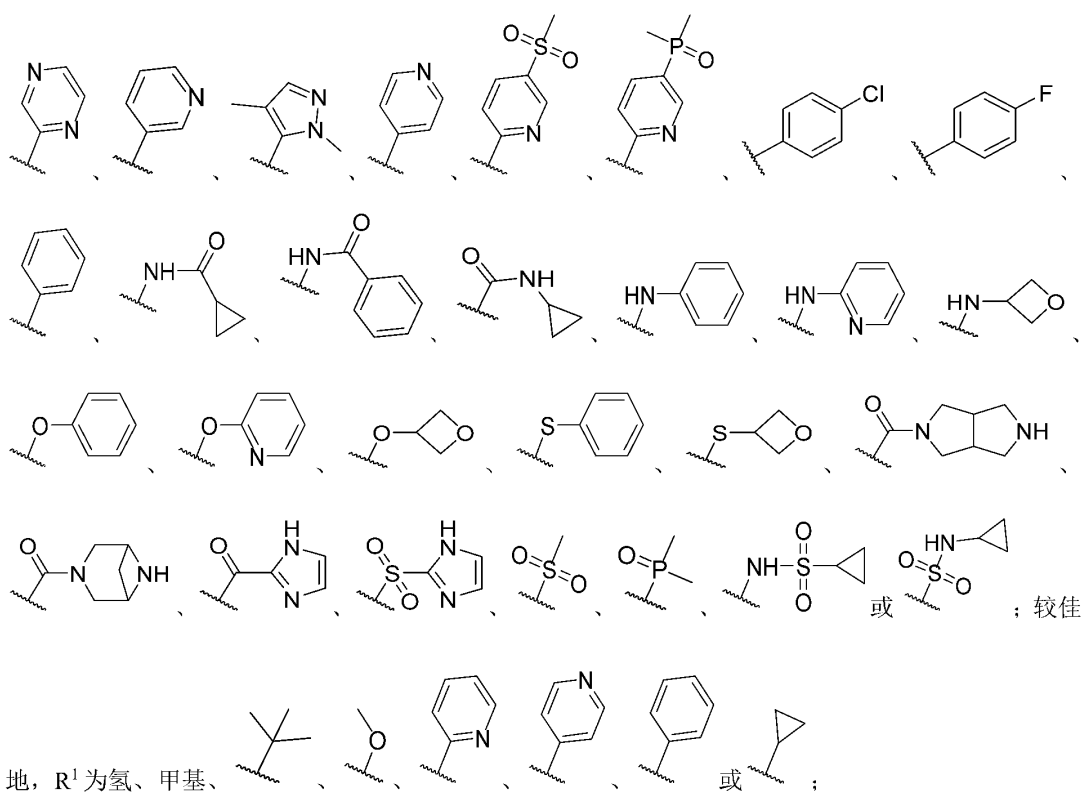
各个 R^{3-9} 独立地为氧代基或卤素;

各个 4-12 元杂环烯基中的杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的一种、两种或三种, 杂原子个数独立地为 1 个、2 个或 3 个。

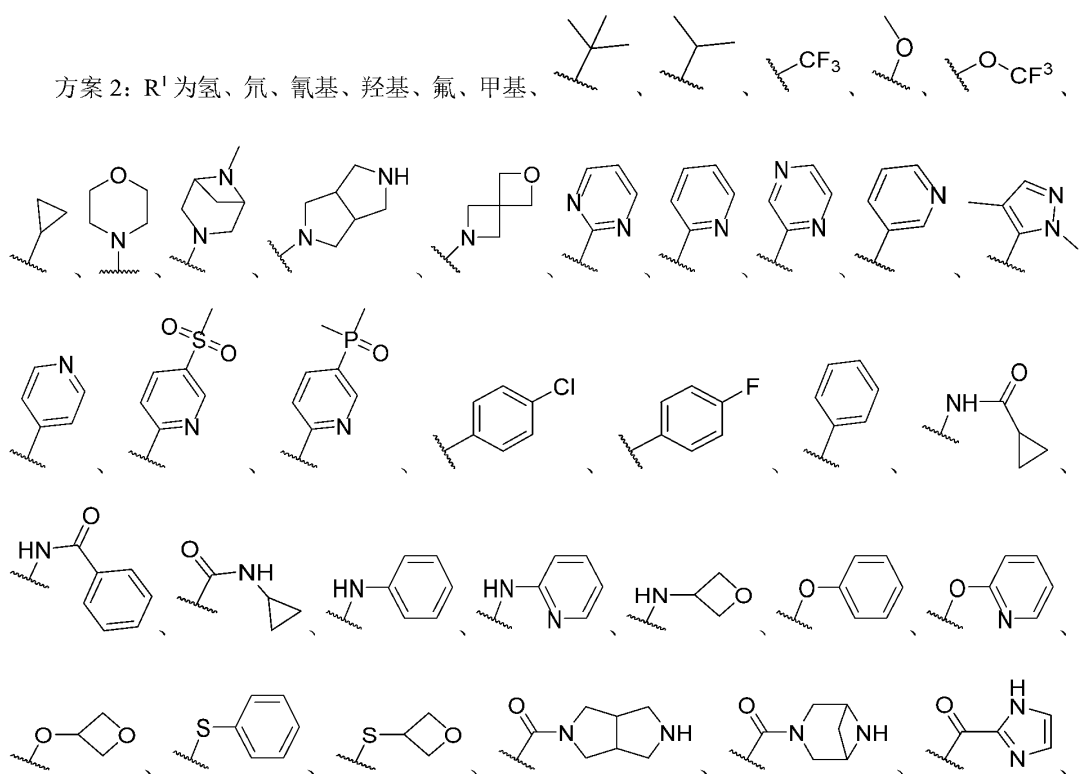
6. 如权利要求 1-5 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其同位素化合物, 其特征在于, 其满足以下条件中的一种或多种:

(1) R^1 为以下方案 1 或方案 2, 方案 1: R^1 为氢、氘、氰基、羟基、氟、甲基、、



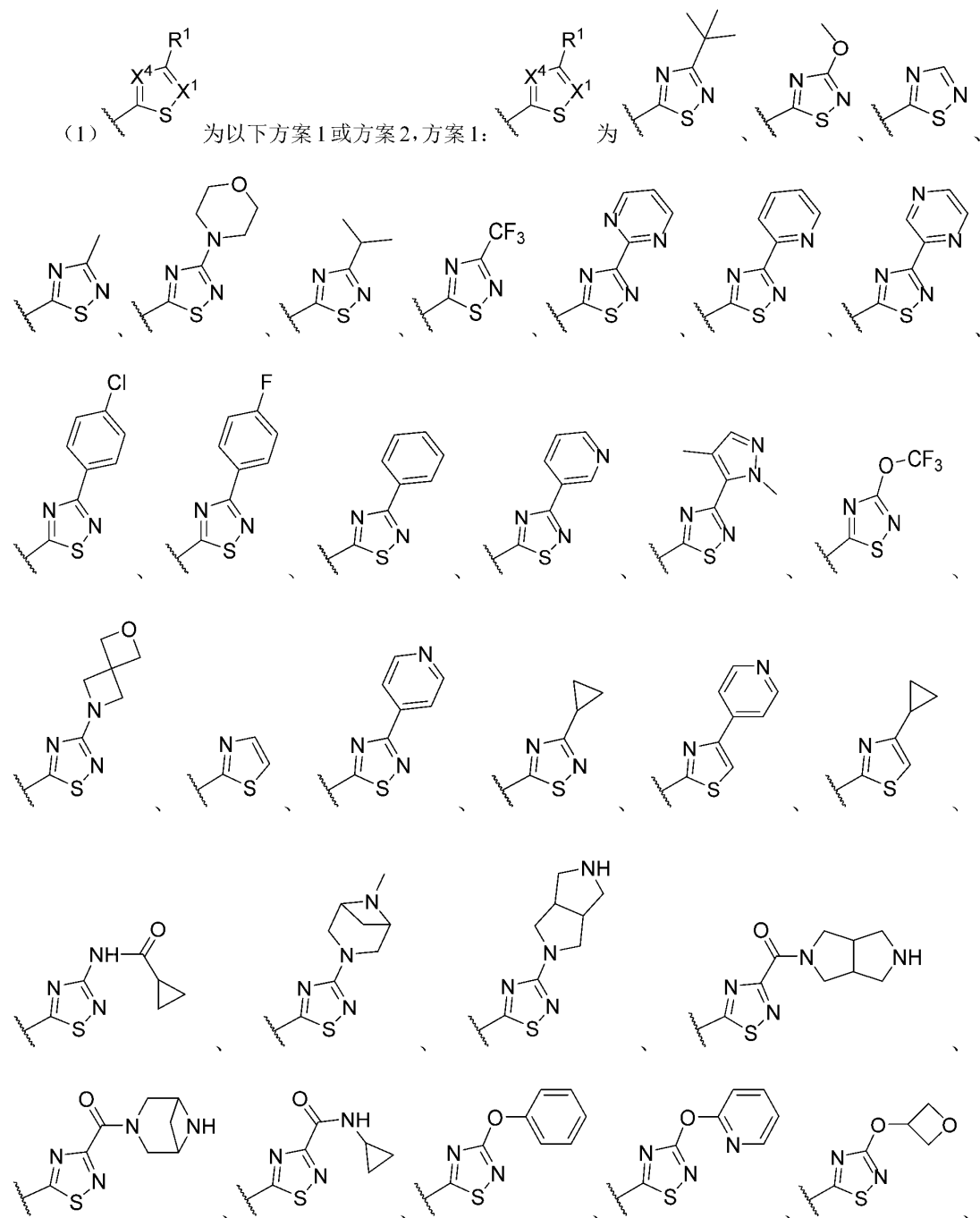


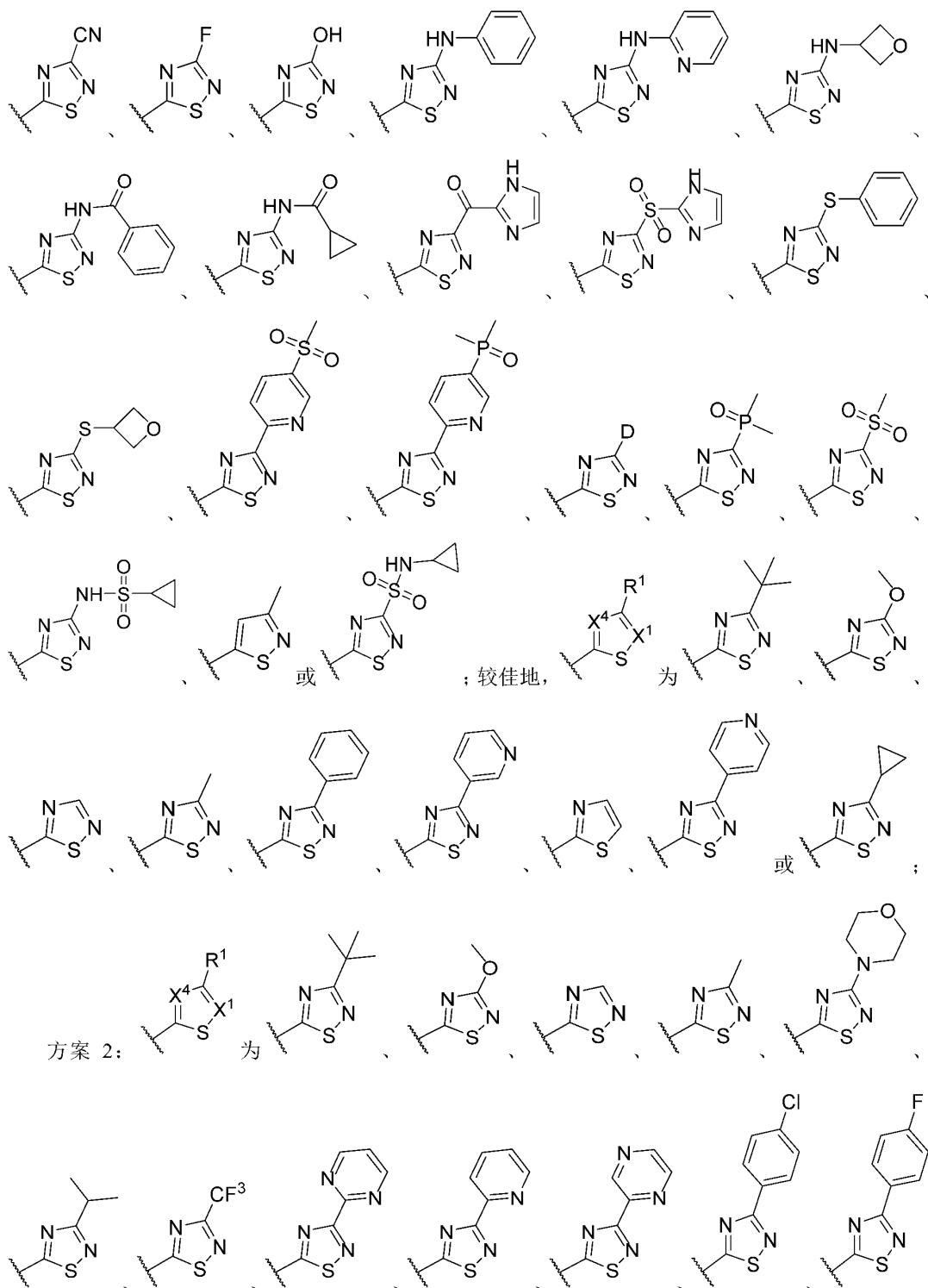
方案 2: R¹ 为氢、氘、氰基、羟基、氟、甲基、

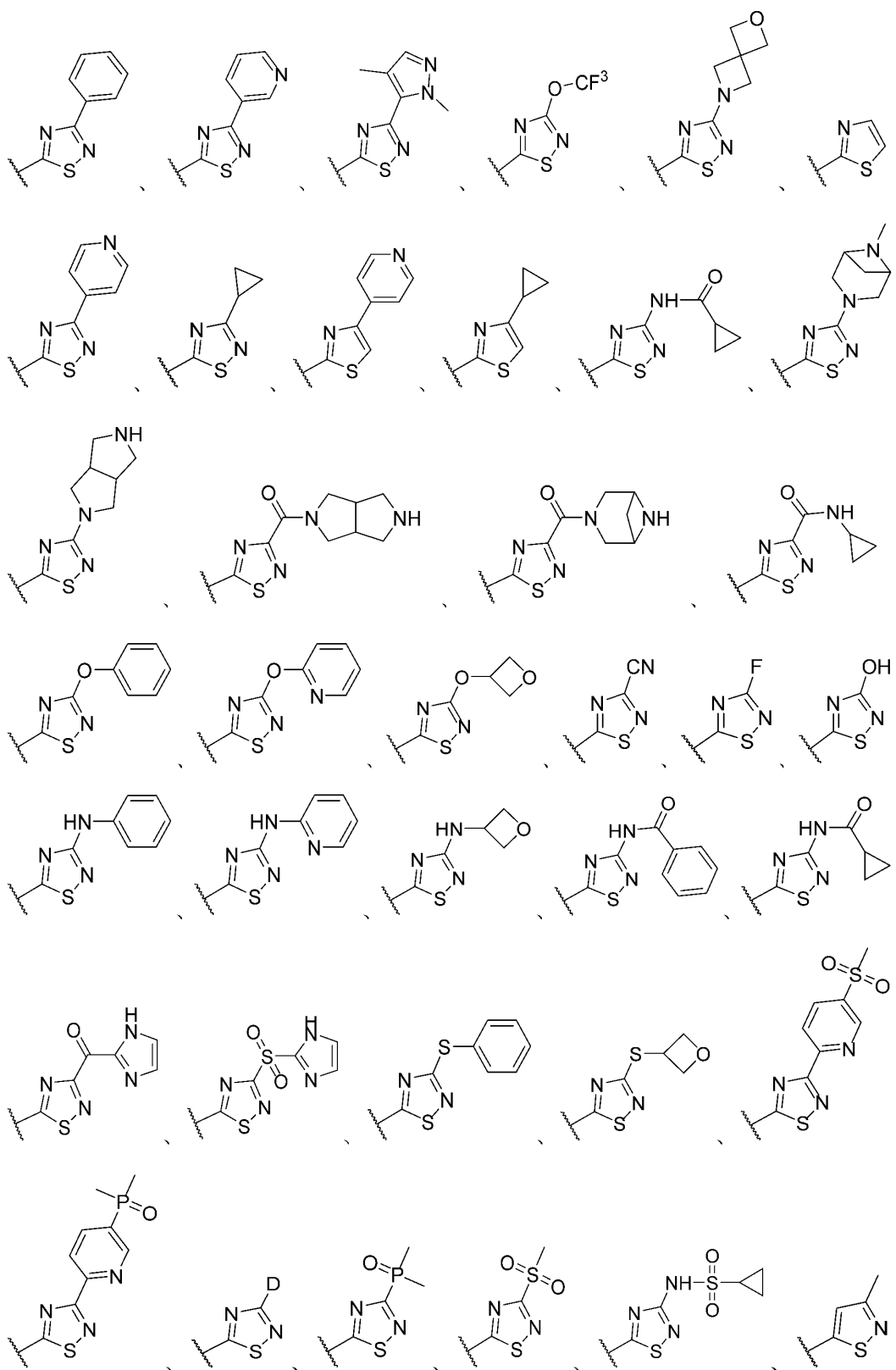


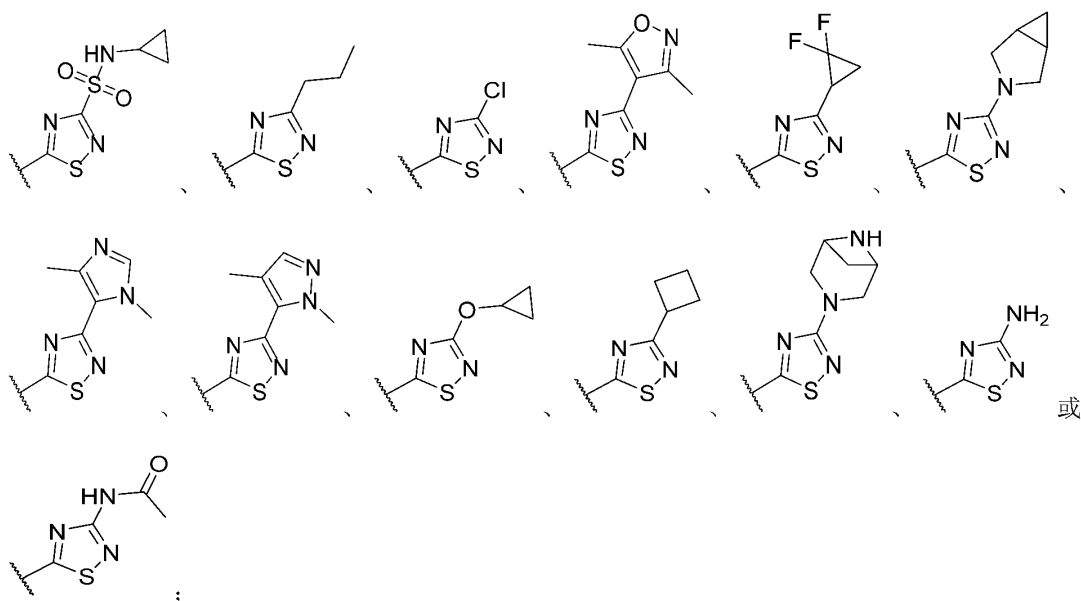


7. 如权利要求 6 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其同位素化合物，其特征在于，其满足以下条件中的一种或两种：

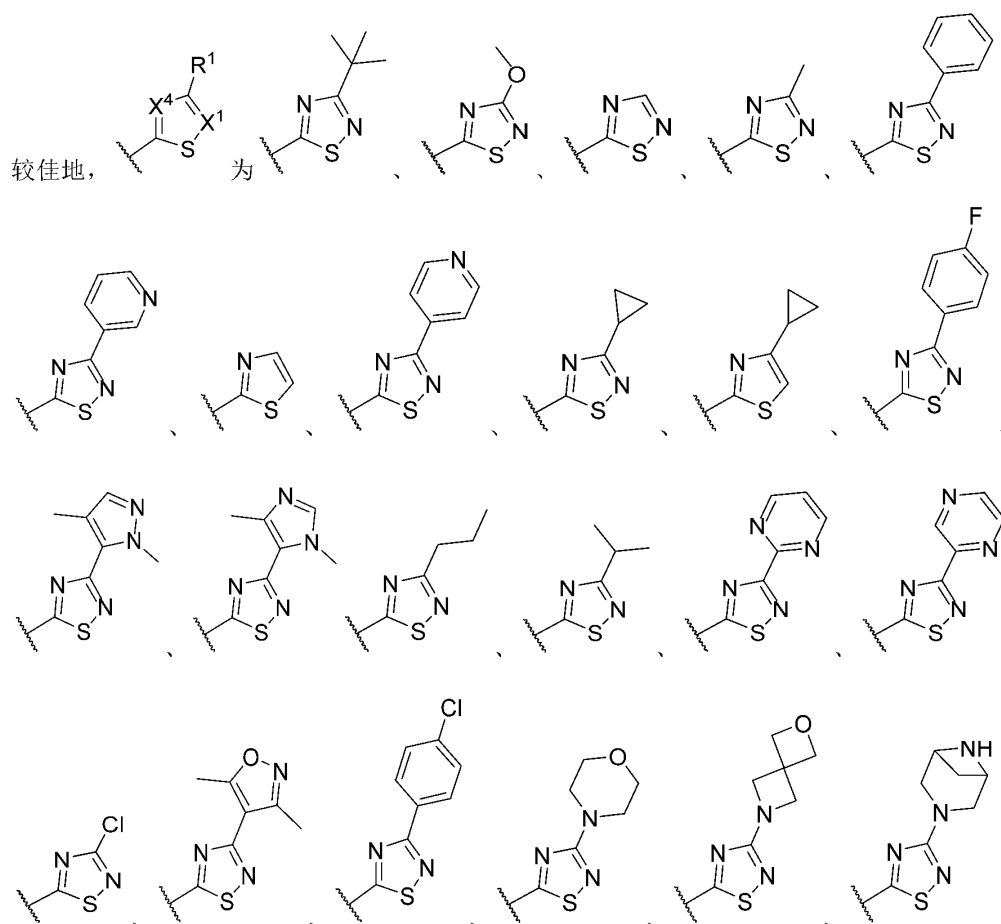


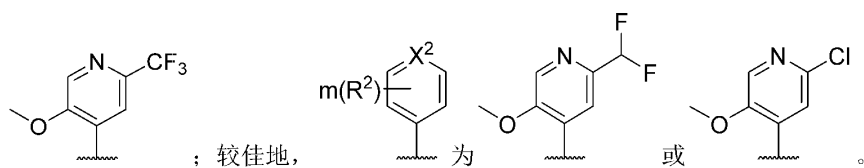




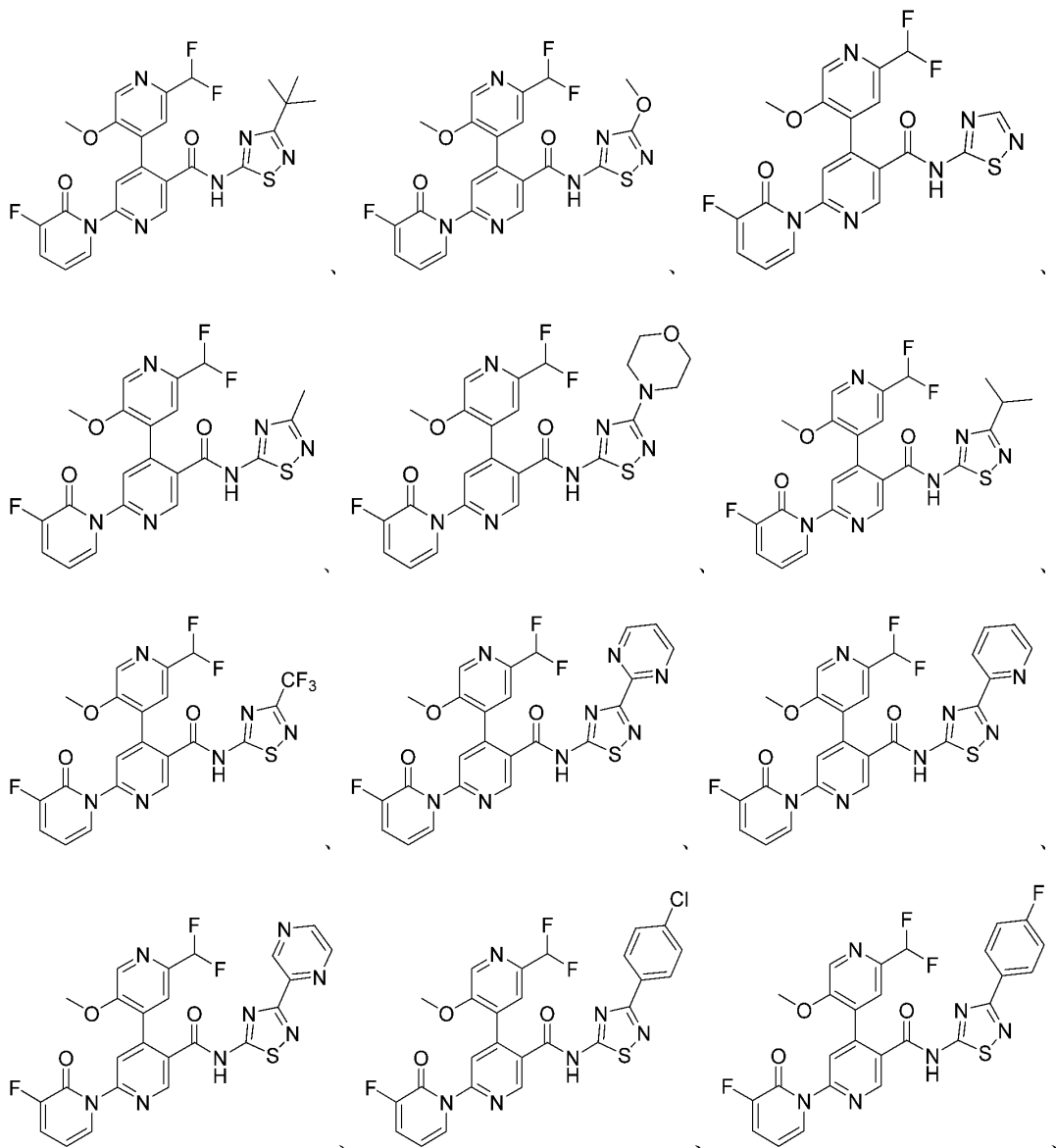


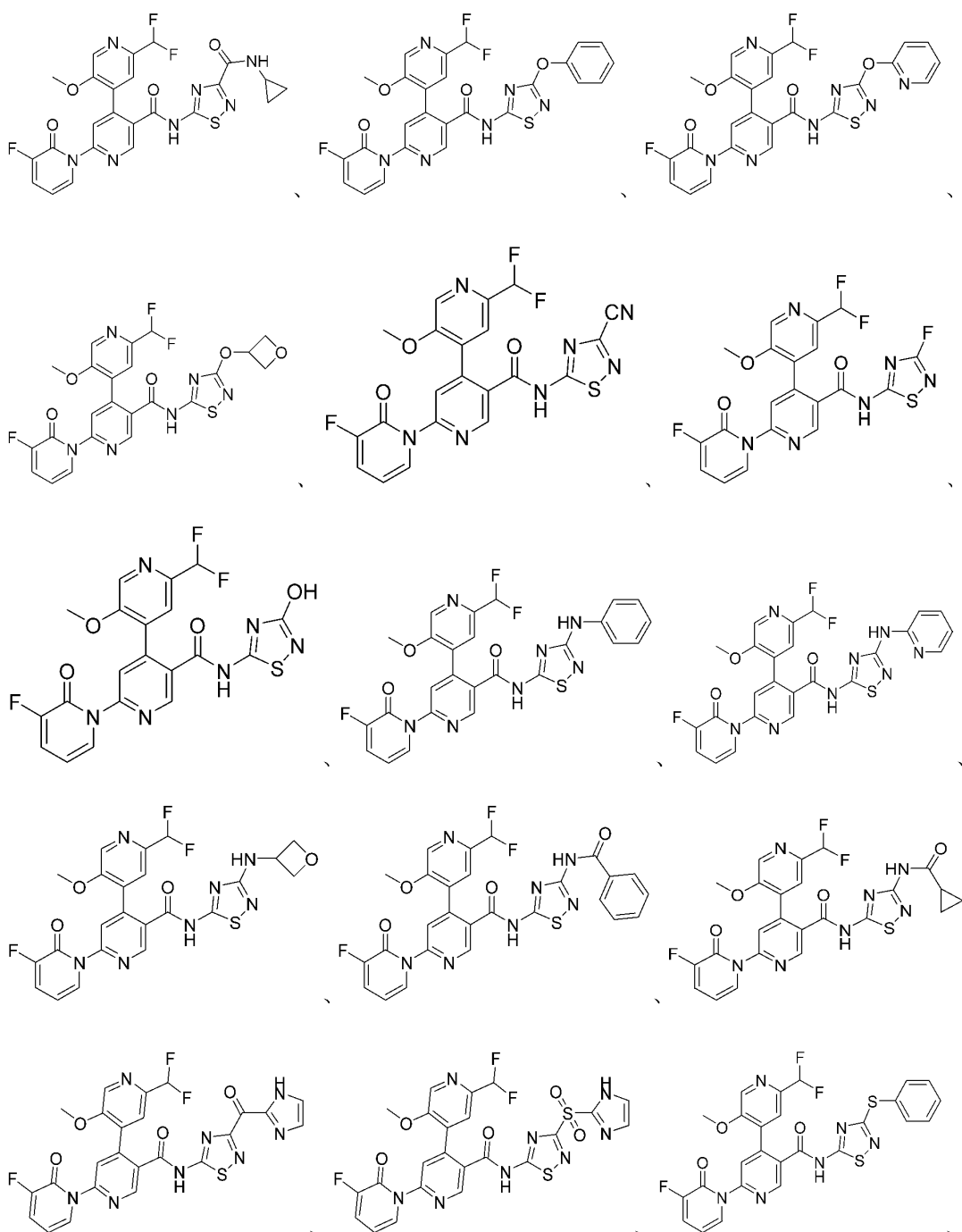
较佳地,

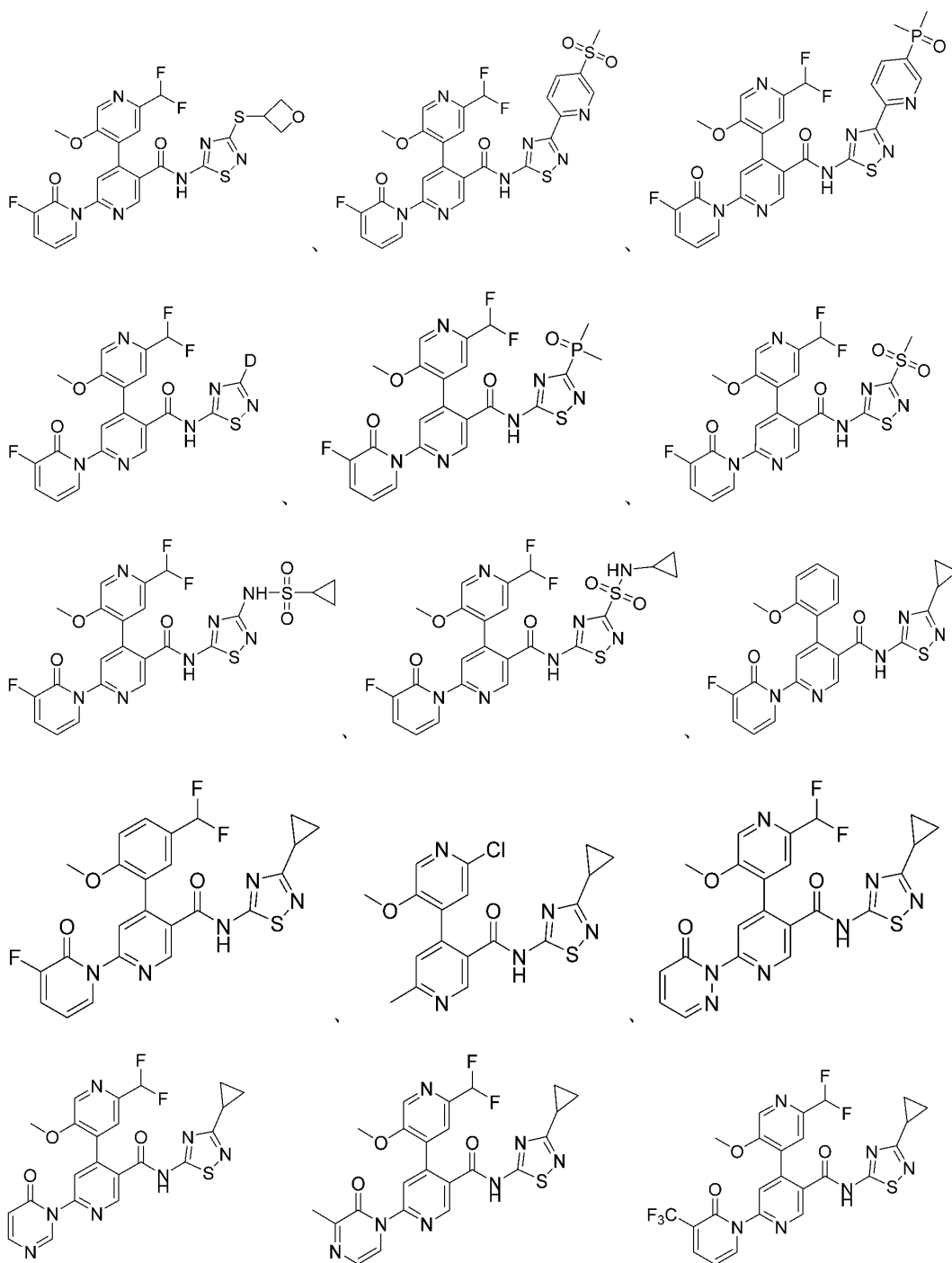


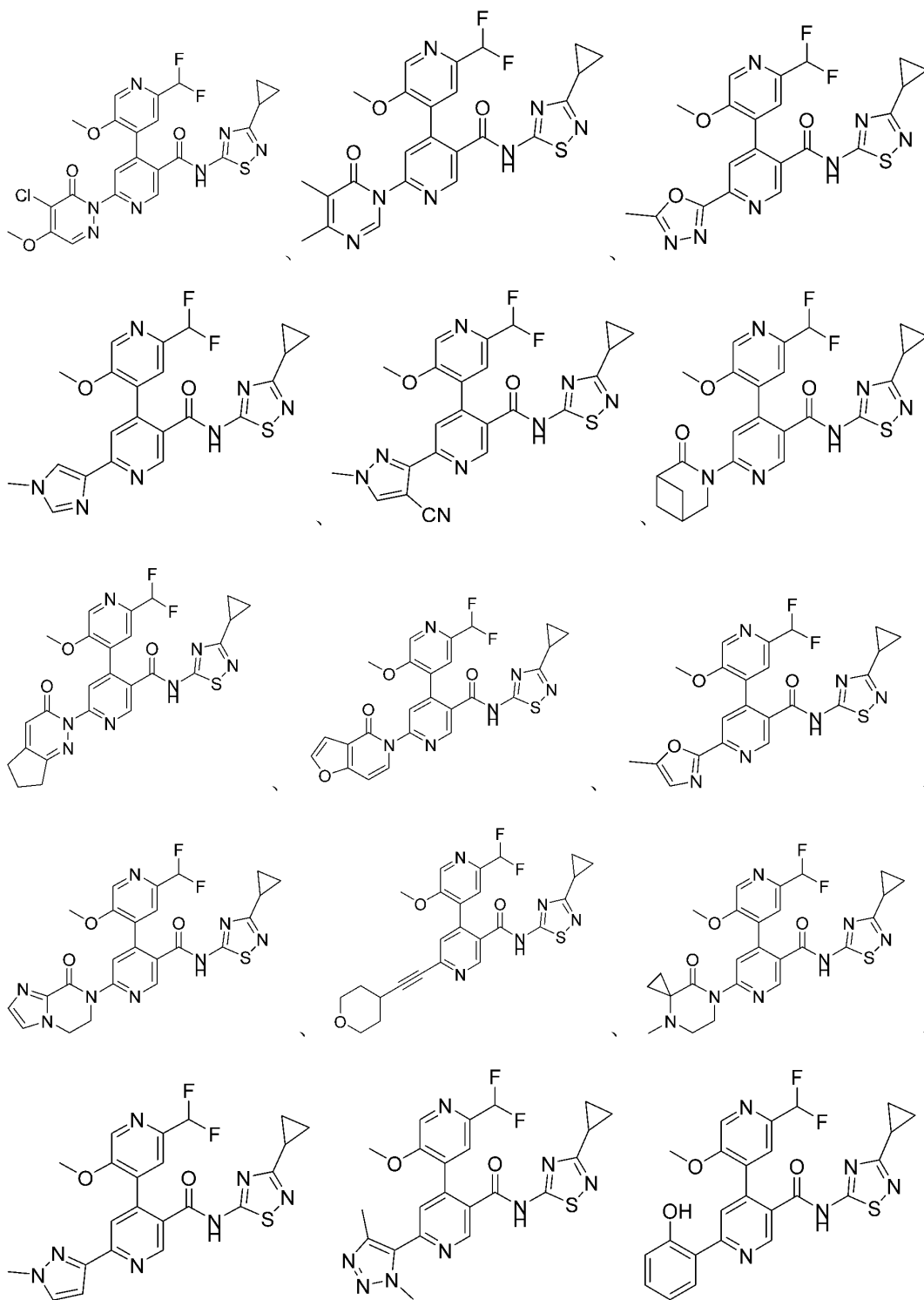


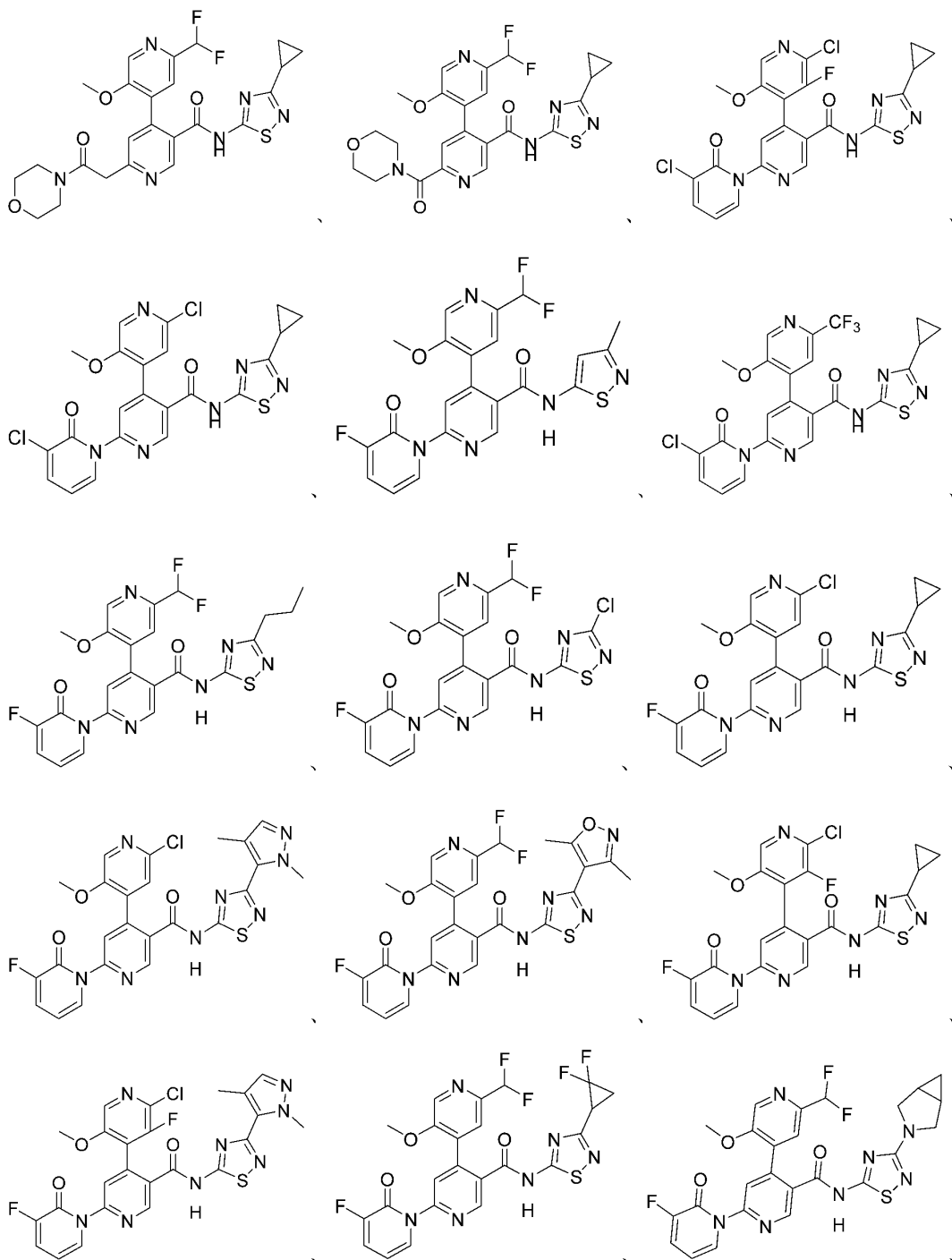
8. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其同位素化合物,其特征在于,所述的如式 I 所示的化合物为以下任一化合物:

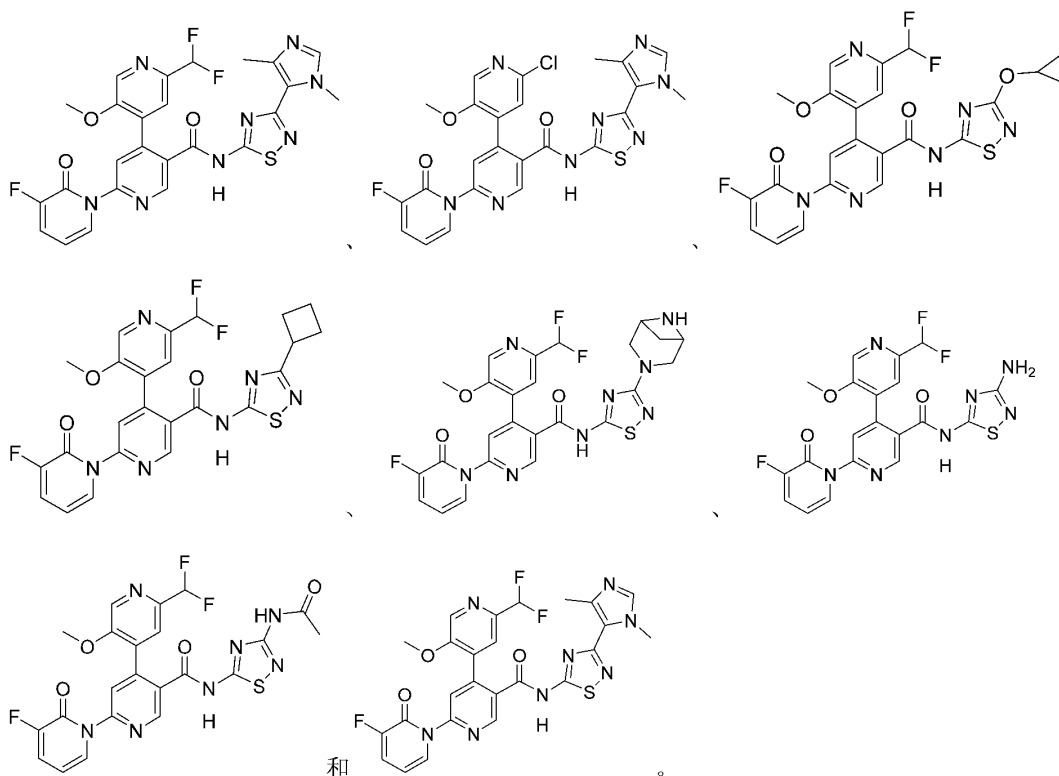












9. 一种药物组合物，其包括：

(1) 物质 A，所述物质 A 为如权利要求 1-8 任一项所述的式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；和

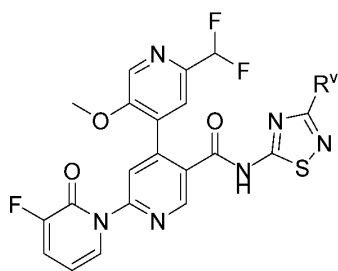
(2) 药用辅料。

10. 一种物质 A 或如权利要求 9 所述的药物组合物在制备聚合酶 theta 抑制剂的应用，所述物质 A 为如权利要求 1-8 任一项所述的式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

11. 一种物质 A 或如权利要求 9 所述的药物组合物在制备药物中的应用，所述物质 A 为如权利要求 1-8 任一项所述的式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；所述药物可用于治疗和/或预防肺癌、乳腺癌、HR 缺陷型卵巢癌、胃癌、前列腺癌、胰腺癌或结肠癌。

12. 一种物质 A 或如权利要求 9 所述的药物组合物在制备治疗 and/或预防与聚合酶 theta 相关的疾病的药物中的应用，所述物质 A 为如权利要求 1-8 任一项所述的式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；所述与聚合酶 theta 相关的疾病为肺癌、乳腺癌、HR 缺陷型卵巢癌、胃癌、前列腺癌、胰腺癌或结肠癌。

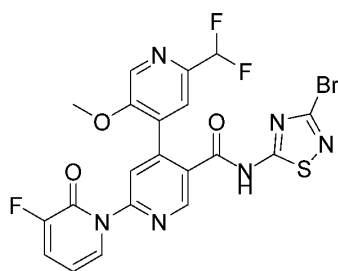
13. 一种如式 II 所示化合物或其盐：



II

R^v 为卤素；

较佳地，所述如式 II 所示化合物为



II

14. 一种疾病或与聚合酶 theta 相关的疾病的治疗方法，其特征在于，其包括以下步骤：向受试者施用的物质 A 或如权利要求 9 所述的药物组合物，所述物质 A 为如权利要求 1-8 任一项所述的式 I 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；所述疾病或与聚合酶 theta 相关的疾病独立地为肺癌、乳腺癌、HR 缺陷型卵巢癌、胃癌、前列腺癌、胰腺癌或结肠癌。