

一种新型的喹啉衍生物抑制剂

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及通式 (I) 所表示的 TAM 家族激酶/和 CSF1R 激酶抑制剂化合物、其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体及包含它们的药物组合物、药物制剂及用途。本发明化合物可选择性抑制酪氨酸激酶 TAM 家族/和 CSF1R 激酶，可用于 TAM 家族激酶/和 CSF1R 激酶受体和/或其配体异常表达所介导的疾病治疗和/或预防。进而，本发明的化合物可以用于治疗和/或预防由 NTRK 引发的相关疾病，更具体而言，可以用于治疗和/或预防由 NTRK 突变产生的耐药型的相关疾病。

背景技术

TAM 家族包括 Axl、Mer、Tyro-3 这 3 个成员，该家族包含胞外域、跨膜域和保守的胞内激酶域。其中胞外域由两个免疫球蛋白样的结构域连接两个 III 型纤维连接蛋白重复单元组成。其胞内激酶域的保守氨基酸序列 KW (I/L) A(I/L)ES 是 TAM 家族所独有的结构特征。该家族有 1 个共同的配体-生长抑制特异性蛋白 6 (Gas6)，该配体能够与所有 TAM 受体结合，但结合强弱有所差异。除此外 TAM 家族还有维生素 K 依赖蛋白 S (vitamin K dependent protein S, ProS)、短粗样蛋白 Tubbey、重组人短粗样蛋白 1 (Tulp1)、半乳糖凝集素-3 (galectin-3) 等相关受体 (吴彦君，中国新药杂志，2016；卢萍，中华实用诊断与治疗杂志，2016)。

其中 Axl (别称 UFO、Ark、Tyro-7、JTK1)、Mer (别称 c-Mer、Mertk、Eytk、Nyk、Tyro-12)、Tyro-3 (别称 Sky、Byk、Rse、Dtk 等)、galectin-3、Gas6、ProS 在肺癌、胃癌、肝癌等多种实体瘤及 AML、ALL、CML 等多种血液瘤中均存在异常表达，并与疾病的不良预后、疾病进展、肿瘤转移及肿瘤耐药等有着较强的相关性 (Douglas K, Nature reviews, 2014)。尤其是 Axl 作为一种酪氨酸激酶，已被证实是造成 NSCLC 中 EGFR 抑制剂耐药的原因之一，并与多种实体瘤的转移关系密切。而以此为靶点开发的药物也证实了抑制 Axl 可延缓 EGFR 抑制剂的耐药及肿瘤转移的效果 (T. Jimbo, Annals of Oncology, 2017; Sacha J. Holland, American Association for Cancer Research, 2010)。

与此同时, Axl、Mer、Troy-3 及 TAM 配体在免疫肿瘤方向也有着重大的作用。抑制 TAM 家族及其配体可通过促进巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞的极化、增加效应 T 细胞的激活及功能、增强 NK 细胞抗肿瘤活性等手段逆转肿瘤的免疫抑制环境、增强免疫系统杀伤肿瘤细胞能力
5 (Yemsratch T. Akalu, Immunological Reviews, 2017; Greg Lemke, Nature Reviews Immunology, 2008)。因此开发此类抑制剂可对该家族所诱导的多种实体及血液肿瘤有着较强的抑制及治疗作用, 如肺癌、肝癌、乳腺癌、脑胶质瘤、黑色素瘤、AML、ALL、CML 等。

除了上述肿瘤疾病领域外, TAM 家族受体及配体可调节血管平滑
10 肌稳态、血小板聚集、血栓稳定化、红细胞生成、少突胶质细胞存活、破骨细胞功能、凋亡细胞的吞噬、炎症、先天免疫等多项生理功能。因此 TAM 家族抑制剂也可用于因 TAM 家族信号通路紊乱所引发的子宫内膜异位、血管疾病/损伤、牛皮癣、视觉缺陷/病变(黄斑变性、糖尿病及早产等原因所致)、肾脏疾病、类风湿性关节炎、骨质疏松症
15 等相关疾病。

集落刺激因子 1 受体(CSF1R, Colony Stimulating Factor 1 Receptor), 别称 c-FMS、FMS、FIM2、MCSF 和 CD115, 是由 972 个氨基酸残基组成的单链跨膜糖蛋白, 其与 FLT-3、PDGFR 以及 KIT 同属于 III 型受体酪氨酸激酶(RTK)家族。CSF1R 仅在单核细胞系,
20 如巨噬细胞表面表达。目前已报导的 CSF1R 配体包括集落刺激因子 1 (CSF1, macrophage colony-stimulating factor, 别称 M-CSF)和白介素-34 (IL-34, Interleukin-34)。CSF1 通过与 CSF1R 结合影响单核细胞系的各种细胞功能, IL-34 能够牢固绑定 CSF1R 进而促进单核细胞系的存活、增殖与分化。它们构成了 CSF1/IL-34 /CSF1R 通路。

25 在 CSF1/ CSF1R 通路中, CSF1 与 CSF1R 形成信号轴可促进机体中巨噬细胞的生长, 同时调节组织器官的正常发育和内稳态, 而机体稳态失衡则会引发多种疾病如炎症、免疫系统疾病、肿瘤等。虽然巨噬细胞具备杀伤肿瘤细胞的潜能, 但是肿瘤组织浸润区的巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs), 更多是发挥免疫抑制作用。尤
30 其是骨髓来源的抑制性细胞(MDSCs, myeloid-derived suppressor cells), 可以通过高表达 CSF1R 来促使巨噬细胞选择性忽视肿瘤细胞的存在, 进一步促进了肿瘤的发展和转移。目前已在乳腺癌、卵巢癌、结直肠

癌、前列腺癌、肺癌以及霍奇金淋巴瘤等多种肿瘤中发现 CSF1/CSF1R 表达升高 (O'Brien J, Am J Pathol, 2010)。过量表达的 CSF1/CSF1R 与肿瘤恶性侵袭性和不良预后相关。在 CSF1 诱导的成纤维细胞和上皮细胞中可检测到 CSF1R 高表达,并最终在裸鼠体内形成肿瘤,这说明 CSF1 /CSF1R 轴促进了肿瘤细胞的增殖和存活,在肿瘤的发生和发展中扮演着重要角色。此外,在骨转移中,CSF1R 在溶骨性骨质破坏中起作用(Ohno, Mol. Cancer Ther, 2006)。因此抑制 CSF1/IL-34 /CSF1R 信号通路,可缓解肿瘤的免疫抑制作用,提高免疫系统活性,从而抑制肿瘤的发展与转移;同时已有报导 CSF1R 抑制剂可显著减小肿瘤,如胶质母细胞瘤等肿瘤体积,减少肿瘤的侵袭性和增殖 (Pyonteck Stephanie M, Nature Medicine, 2013)。综上所述,抑制 CFS1R 途径已成为癌症的主要治疗目标之一。

TAM 和 CSF1R 抑制剂都可改善肿瘤的免疫抑制环境、增强免疫系统杀伤肿瘤细胞能力,但基于肿瘤发病机制的复杂性,如果能同时靶向这两个靶点,可以发挥它们对肿瘤免疫治疗的双重作用。目前临床上 CSF1R 抑制剂更多的是与 PD-1 联合用药,尚未有同时靶向 TAM/和 CSF1R 的抑制剂上市。

NTRK 基因包含 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3,分别负责原肌球蛋白受体激酶 (Tropomyosin-related kinase, TRK) 家族蛋白 TRKA、TRKB 和 TRKC 的合成。基因表达研究表明,NTRK 基因主要在神经系统中表达,它在胚胎发育过程和成体中都有表达。当受到信号诱导而活化时,TRK 能自身磷酸化,并激活下游的信号途径实现各种生理功能。TRK 的下游信号分子包括 SHC、FRS2, PLC γ 、MAPK, PI3K 和 PKC 等,这些信号分子大多与细胞能量交换、生存和增殖等功能密切相关,如果 TRK 功能失调,细胞的生理功能可能会失控,甚至变成癌细胞。因此当染色体变异发生 NTRK 基因融合,TRK 融合蛋白将处于持续活跃状态,引发下游信号通路永久性级联反应,从而驱动 TRK 融合肿瘤的扩散和生长 (Yekaterina B. Khotskaya, Pharmacology & Therapeutics, 2017)。

NTRK 基因融合可发生在身体任何部位,在多种成人和儿童的实体瘤中均有发现,包括乳腺类似物分泌癌 (MASC)、结肠癌、肺癌,胰腺癌、甲状腺癌、以及各种肉瘤。NTRK 融合在常见癌症类型如结

肠癌和肺癌中出现的频率很低，均不足 5%；但在部分罕见癌症类型如先天性肾瘤、婴儿肉瘤、唾液腺癌和分泌型乳腺癌等癌种中有极高的突变率，个别癌种出现频率大于 90%（临床药物杂志，2017 年第 15 卷第 12 期）。因此开发 NTRK 抑制剂具有极大的临床价值。

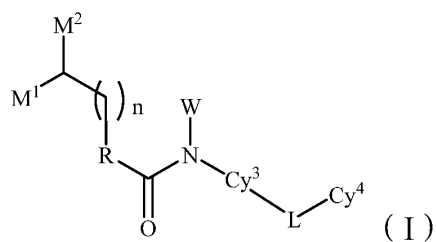
5 尽管目前已有针对 NTRK 基因融合的第一代 NTRK 抑制剂如 Larotrectinib、Entrectinib 等，但是靶向 NTRK 的 TKI(tyrosine kinase inhibitor, 酪氨酸激酶抑制剂)疗法也面临获得性耐药的问题。目前已在一些接受 TRK 抑制剂治疗的患者中发现有的 TRK 在激酶部位产生了突变，如 NTRK1-LMNA-G667C、NTRK1-LMNA-V573M 等，导致癌
10 细胞出现次级耐药性，包括结肠癌、MASC 等（Mariangela Russo, American Association for Cancer Research, 2015; A. Drilon, Annals of Oncology, 2016）。这些新出现的突变能让第一代 NTRK 抑制剂 Entrectinib 和 Larotrectinib 无法与激酶结合，从而让药物失效。因此针对第一代 NTRK 抑制剂治疗的获得性耐药是个持续的挑战，亟需第二
15 代 NTRK 抑制剂解决一些耐药性问题。

发明内容

本发明提供一种新型抑制剂化合物及其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体(以下，有时也称为本发明化合物)。本发明的化合物对于 TAM 家族激酶具有抑制作用。另外，本发明的化合物还可以
20 靶向 CSF1R 激酶，对于 CSF1R 激酶具有抑制作用。通过本发明的化合物，可用于治疗和/或预防由 TAM 家族激酶受体和/或其配体异常表达所介导的疾病。另外，通过本发明的化合物，可用于治疗和/或预防由 TAM 家族激酶/和 CSF1R 激酶受体和/或其配体异常表达所介导的疾病。本发明化合物通过抑制 TAM 家族激酶/和 CSF1R 激酶，逆转肿瘤
25 微环境中的免疫抑制，抑制肿瘤的生长、迁移、和/或耐药表现，发挥肿瘤免疫效应和抗肿瘤疗效。另外，本发明化合物可以治疗和/或预防由 NTRK 引发的相关疾病，尤其是由 NTRK 突变产生的耐药型的相关疾病。

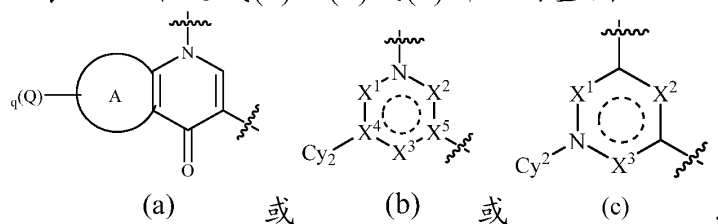
具体而言，本发明采用的技术方案如下：

30 通式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体：



其中, W 选自氢或 C₁₋₆ 烷基;

R 表示如下通式(a)、(b)或(c)所示的基团:



5 式(a)中, 环 A 选自苯基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基;

Q 各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、
-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、
-SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆
10 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷
氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、
C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-C₁₋₆ 烷基-R'、-C₁₋₆ 烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、
-SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环
基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基;

q 为 0-4 的整数;

15 式(a)、(b)中, 部分通过连接基团与 M¹ 和 M² 基团连接;

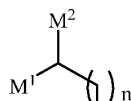
式(c)中, 部分通过连接基团与 M¹ 和 M² 基团连接;

X¹、X²、X³ 分别独立选自 CR^a、C=O、NR^b、O, 且其中至少一个
为 C=O;

X⁴、X⁵ 分别独立选自 C 或 N;

20 M¹、M² 分别独立选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、
-NR^bR^c、-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、

-NR^bC(O)R^d、-SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-C₁₋₆ 烷基-R'、-C₁₋₆ 烷氧基-R'、
 5 -O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'，或者，M¹ 和 M² 可以与所连



接的原子形成 3-8 元环烷基；或者 部分可以形成为氢原子；

Cy² 选自任选被一至多个 R² 取代的 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基，R² 各自独立的选自氢、
 氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、
 10 -OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、-SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、
 -NR^bSO₂R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、
 C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、
 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-C₁₋₆ 烷基-R'、-C₁₋₆ 烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'、
 15 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

Cy³ 选自任选被一至多个 R³ 取代的 3-12 元环烷基、3-14 元杂环基、5-10 元杂芳基，R³ 各自独立的选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、
 20 -NR^bC(O)R^d、-SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、
 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-C₁₋₆ 烷基-R'、-C₁₋₆ 烷氧基-R'、
 -O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'、3-12 元环烷基、3-12 元环
 25 烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；当 X¹ 或 X² 表示 NR^b 时，Cy³ 还可以为任选被一个以上 R³ 取代的 6-14 元芳族基团；

Cy⁴ 选自任选被一至多个 R⁴ 取代的 3-14 元杂环基、5-14 元杂芳基，R⁴ 各自独立的选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、

-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、
 -SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、氰基 C₁₋₆
 烷基、氨基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷
 氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷氧基、
 5 C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-C₁₋₆烷基-R'、-C₁₋₆烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、
 -SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环
 基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基，或者，两个 R^d可以与所连接的原子
 形成 5-6 元环状基团；

L 选自 -NR^b-、-O-、-S-、-(CR^aR^a)_m-，m 选自 1-3 的整数；

10 R^a 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、氰基、羟基、
 卤素原子、羧基、硝基、-NR^eR^f、-C(O)R^g、-C(O)NR^eR^f、-OC(O)NR^eR^f、
 -NR^eC(O)OR^g、-NR^eC(O)R^g、-SO₂-NR^eR^f、-SO₂R^g、-NR^eSO₂R^g、C₁₋₆
 烷基、羟基 C₁₋₆烷基、氰基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基
 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基
 15 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-C₁₋₆烷基-R'、
 -C₁₋₆烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、-NR^eC(O)-R'、3-12 元环
 烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^b、R^c 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、羟基、
 -C(O)R^g、-C(O)NR^eR^f、-SO₂-NR^eR^f、-SO₂R^g、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、
 20 氰基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、
 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、3-12 元环
 基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^d 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、-NR^eR^f、
 -NR^eC(O)OR^g、-NR^eC(O)R^g、-NR^eSO₂R^f、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、
 25 氰基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、
 C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆
 烷氧基、-C₁₋₆烷基-R'、-C₁₋₆烷氧基-R'、-O-R'、-NR^eC(O)-R'、3-12
 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳
 基；

30 R^e、R^f 不存在，或者在每次出现时，独立的选自氢、羟基、羧基、
 氰基、硝基、卤素原子、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、氰基 C₁₋₆烷基、氨
 基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆

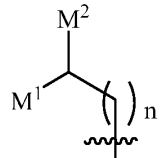
烷基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^g 不存在，或者在每次出现时，独立的选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R' 为 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

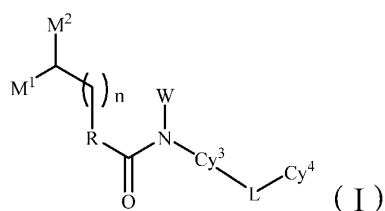
10 n 为 0-4 的整数，

式 (b) 和式 (c) 所示的基团中的  表示在环结构中任选存在的双键部分；

条件是，在式(a)和式(c)所示的基团中， 部分不会形成氢原子；

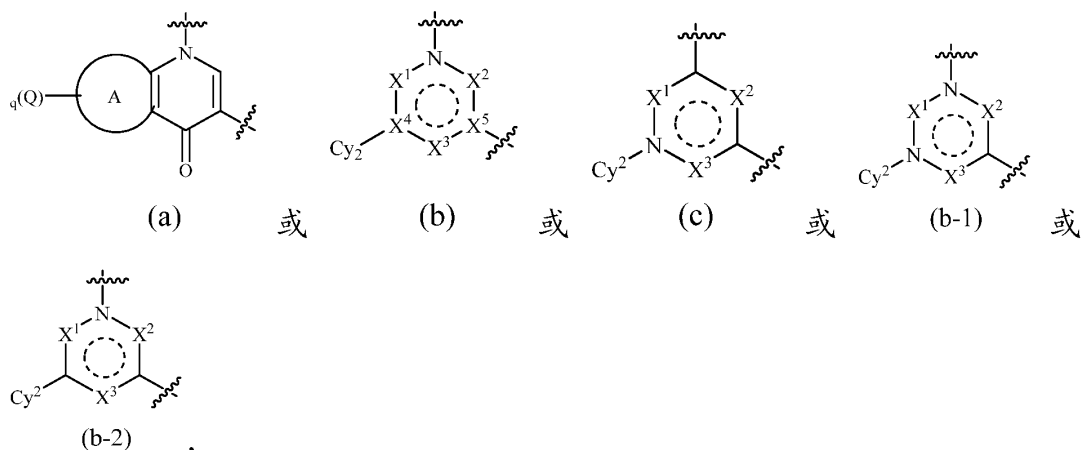
15 条件是，在式 (b) 所示的基团中， X^1 和 X^3 选自 $C=O$ ， X^4 选自 N 时，作为 Cy^2 的取代基的 R^2 不表示卤素原子。

在另种实施方式中，在上述式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体中，



20 其中，W 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

R 表示如下式(a)、(b)、(b-1)、(b-2)或(c)所示的基团：



式(a)中, 环 A 选自苯基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基;

Q 各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、
 5 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、
 $-\text{SO}_2-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、
 10 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基- R' 、 $-\text{O}-\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}'$ 、
 $-\text{SO}_2-\text{R}'$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})-\text{R}'$ 、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基;

q 为 0-4 的整数;

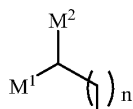
式(a)、(b)、(b-1)、(b-2)中,  N 部分通过连接基团与 M^1 和 M^2 基团连接;

15 式(c)中,  X^1 X^2 部分通过连接基团与 M^1 和 M^2 基团连接;

X^1 、 X^2 、 X^3 分别独立选自 CR^a 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 NR^b 、 O , 且其中至少一个为 $\text{C}=\text{O}$;

M^1 、 M^2 分别独立选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、
 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、
 20 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代

C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-C₁₋₆ 烷基-R'、-C₁₋₆ 烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'；或者 M¹ 和 M² 可以与所连



接的原子形成 3-8 元环烷基；或者 部分可以形成为氢原子；

- 5 Cy² 选自任选被一至多个 R² 取代的 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基，R² 各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、-SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、
- 10 C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-C₁₋₆ 烷基-R'、-C₁₋₆ 烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；
- 15 Cy³ 选自任选被一至多个 R³ 取代的 3-12 元环烷基、3-14 元杂环基、5-10 元杂芳基，R³ 各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、-SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代
- 20 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-C₁₋₆ 烷基-R'、-C₁₋₆ 烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；当 X¹ 或 X² 表示 NR^b 时，Cy³ 还可以为任选被一个以上 R³ 取代的 6-14 元芳族基团；
- 25 Cy⁴ 选自任选被一至多个 R⁴ 取代的 3-14 元杂环基、5-14 元杂芳基，R⁴ 各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、-SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷

氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NR^bC(O)-R'$ 、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基，或者，两个 R^4 可以与所连接的原子
5 形成 5-6 元环状基团；

L 选自 $-NR^b-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(CR^aR^a)_m-$ ，m 选自 1-3 的整数；

R^a 在每次出现时，各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^eR^f$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(O)OR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^g$ 、 $-SO_2-NR^eR^f$ 、 $-SO_2R^g$ 、 $-NR^eSO_2R^g$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6}
10 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NR^eC(O)-R'$ 、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^b 、 R^c 在每次出现时，各自独立地选自氢、羟基、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-SO_2-NR^eR^f$ 、 $-SO_2R^g$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6}
15 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^d 在每次出现时，各自独立地选自氢、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(O)OR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^g$ 、 $-NR^eSO_2R^g$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、
20 氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$
烷基- R' 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-NR^eC(O)-R'$ 、3-12 元环烷基、3-12
25 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

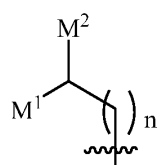
R^e 、 R^f 不存在，或者在每次出现时，独立的选自氢、羟基、羧基、
氰基、硝基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基
30 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6}
烷基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、
5-10 元杂芳基；

R^g 不存在，或者在每次出现时，独立的选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟基
 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤

代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R' 为 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、
5 5-10 元杂芳基；
 n 为 0-4 的整数，

式 (b)、式(b-1)、式(b-2)所示的基团中的  表示在环结构中任选存在的双键部分；

10 条件是，在式(a)和式(c)所示的基团中， 部分不会形成氢原子，

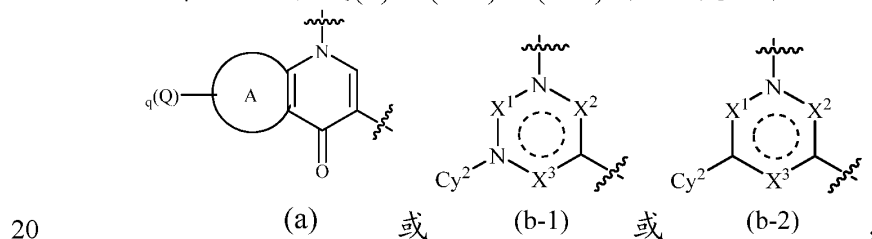
在式 (b) 所示的基团中， X^1 和 X^3 选自 $C=O$ ， X^4 选自 N 时，作为 Cy^2 的取代基的 R^2 不表示卤素原子，

在式(b-1)所示的基团中， X^1 和 X^3 选自 $C=O$ 时，作为 Cy^2 的取代
15 基的 R^2 不表示卤素原子。

在另一优选例中，在上述式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体中，

其中， W 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

R 表示如下式(a)、(b-1)或(b-2)所示的基团：



式(a)中，环 A 选自苯基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基；

Q 各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^d$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、

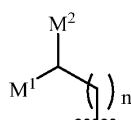
- SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、氰基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-C₁₋₆烷基-R'、-C₁₋₆烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、
- 5 -SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

q 为 0-4 的整数；



- 式(a)、(b-1)、(b-2)中，N 部分通过连接基团与 M¹ 和 M² 基团连接；X¹、X²、X³ 分别独立选自 CR^a、C=O、NR^b、O，且其中至少一个
- 10 为 C=O；

- M¹、M² 分别独立选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、-SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、氰基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤代
- 15 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-C₁₋₆烷基-R'、-C₁₋₆烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'，或者，M¹ 和 M² 可以与所连



接的原子形成 3-8 元环烷基；或者 部分可以形成为氢原子；

- Cy² 选自任选被一至多个 R² 取代的 3-8 元环烷基、3-8 元环烯基、
- 20 3-10 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基，R² 各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、-SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、氰基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、
- 25 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-C₁₋₆

烷基-R'、-C₁₋₆烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-14元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基；

Cy³选自任选被一至多个R³取代的3-8元环烷基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基，R³各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素、羧基、硝基、-NR^bR^c、-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、-SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、氰基C₁₋₆烷基、氨基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-C₁₋₆烷基-R'、-C₁₋₆烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-14元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基；当X¹或X²表示NR^b时，Cy³还可以为任选被一个以上R³取代的6-14元芳族基团；

Cy⁴选自任选被一至多个R⁴取代的3-10元杂环基、5-10元杂芳基，R⁴各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素、羧基、硝基、-NR^bR^c、-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、-SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、氰基C₁₋₆烷基、氨基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-C₁₋₆烷基-R'、-C₁₋₆烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'、3-12元环烷基、3-12元环烯基、3-14元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基，或者，两个R⁴可以与所连接的原子形成5-6元环状基团；

L选自-NR^b-、-O-、-S-；

R^a不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^eR^f、-C(O)R^e、-C(O)NR^eR^f、-OC(O)NR^eR^f、-NR^eC(O)OR^f、-NR^eC(O)R^f、-SO₂-NR^eR^f、-SO₂R^g、-NR^eSO₂R^g、C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、氰基C₁₋₆烷基、氨基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-C₁₋₆烷基-R'、-C₁₋₆烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、-NR^eC(O)-R'、3-8元环烷基、3-10元环烯基、3-14元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基；

R^b 、 R^c 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、羟基、
 -C(O) R^g 、-C(O) NR^eR^f 、-SO₂- NR^eR^f 、-SO₂ R^g 、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、
 氰基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、
 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基- R' 、-C(O)- R' 、-SO₂- R' 、3-10 元环烷
 5 基、3-10 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^d 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、- NR^eR^f 、
 - $NR^eC(O)OR^g$ 、- $NR^eC(O)R^g$ 、- $NR^eSO_2R^g$ 、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、
 氰基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、
 C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆
 10 烷氧基、-C₁₋₆烷基- R' 、-C₁₋₆烷氧基- R' 、-O- R' 、- $NR^eC(O)-R'$ 、3-12 元
 环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^e 、 R^f 不存在，或者在每次出现时，独立的选自氢、羟基、羧基、
 氰基、硝基、卤素原子、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、氰基 C₁₋₆烷基、氨
 基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆
 15 烷基、-C₁₋₆烷基- R' 、-C(O)- R' 、-SO₂- R' 、3-12 元环烷基、3-12 元环烯
 基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

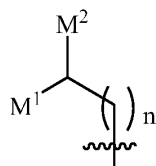
R^g 不存在，或者在每次出现时，独立的选自氢、C₁₋₆烷基、羟基
 C₁₋₆烷基、氰基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤
 代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆
 20 烷氧基 C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷基- R' 、-C(O)- R' 、-SO₂- R' 、3-12 元环烷基、
 3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R' 为 3-8 元环烷基、3-10 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、
 5-10 元杂芳基；

n 为 0-4 的整数，

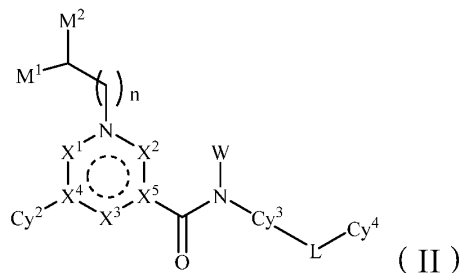
25 式(b-1)、式(b-2)所示的基团中的  表示在环结构中任选存在的
 双键部分；

条件是，在式(b-1)所示的基团中， X^1 和 X^3 选自 C=O 时，作为 Cy^2
 的取代基的 R^2 不表示卤素原子，



在式(a)所示的基团中， 部分不会形成氢原子。

在另一优选例中，上述式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体，具有通式 (II) 所示结构，



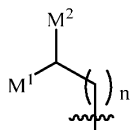
5 其中，W 选自氢或 C₁₋₆ 烷基；

X¹、X²、X³ 分别独立地选自 CR^a、C=O、NR^b，且其中至少一个为 C=O；

X⁴、X⁵ 分别独立选自 C 或 N；

M¹、M² 分别独立选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、

10 -NR^bR^c、-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、
-NR^bC(O)R^d、-SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆
烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代
C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基，或者，M¹ 和 M² 可以与所连



接的原子形成 3-8 元环烷基；或者  部分可以形成氢原子；

15 Cy² 选自任选被一至多个 R² 取代的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基，
R² 各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、
-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、
-SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆
20 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷
氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、

C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-C₁₋₆ 烷基-R'、-C₁₋₆ 烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'、3-8 元环烷基、3-8 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

Cy³ 选自任选被一至多个 R³ 取代的 3-8 元环烷基、5-10 元杂芳基，
 5 R³ 各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、
 -C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、
 -SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆
 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷
 氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、
 10 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-C₁₋₆ 烷基-R'、-C₁₋₆ 烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、
 -SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'、3-8 元环烷基、3-8 元环烯基、3-14 元杂环基、
 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；当 X¹ 或 X² 表示 NR^b 时，Cy³ 还可以为任
 选被一个以上 R³ 取代的 6-14 元芳族基团；

Cy⁴ 选自任选被一至多个 R⁴ 取代的 9-10 元杂芳基，R⁴ 各自独立地
 15 选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、-C(O)R^d、
 -C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、-SO₂-NR^bR^c、
 -SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、氨基
 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代
 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、
 20 C₂₋₈ 炔基、-C₁₋₆ 烷基-R'、-C₁₋₆ 烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、
 -NR^bC(O)-R'、3-8 元环烷基、3-8 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳
 基、5-10 元杂芳基，或者，两个 R⁴ 可以与所连接的原子形成 5-6 元环
 状基团；

L 选自 -NR^b-、-O-、-S-；

25 R^a 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、氰基、羟基、
 卤素原子、羧基、硝基、-NR^eR^f、-C(O)R^g、-C(O)NR^eR^f、-OC(O)NR^eR^f、
 -NR^eC(O)OR^g、-NR^eC(O)R^g、-SO₂-NR^eR^f、-SO₂R^g、-NR^eSO₂R^g、C₁₋₆
 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基
 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基
 30 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-C₁₋₆ 烷基-R'、
 -C₁₋₆ 烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、-NR^eC(O)-R'、3-8 元环烷
 基、3-8 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^b 、 R^c 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、羟基、
 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-SO_2-NR^eR^f$ 、 $-SO_2R^g$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、
 氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、3-8 元环烷基、
 5 3-8 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^d 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 $-NR^eR^f$ 、
 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)R^g$ 、 $-NR^eSO_2R^g$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、
 氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6}
 10 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-NR^eC(O)-R'$ 、3-8 元
 环烷基、3-8 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^e 、 R^f 不存在，或者在每次出现时，独立的选自氢、羟基、羧基、
 氰基、硝基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨
 基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6}
 15 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、3-12 元环烷基、3-12 元环烯
 基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^g 不存在，或者在每次出现时，独立的选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟基
 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤
 代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}
 20 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、3-12 元环烷基、
 3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R' 为 3-8 元环烷基、3-8 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、
 5-10 元杂芳基；

n 为 0-3 的整数；

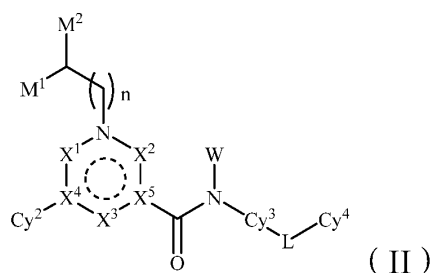
25 优选地， X^1 为 N， X^2 为 CR^a ， X^3 为 C=O；
 优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 N， X^3 为 C=O；
 优选地， X^1 为 C=O， X^2 为 CR^a ， X^3 为 C=O；
 优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 C=O， X^3 为 C=O；
 优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 CR^a ， X^3 为 C=O；
 30 优选地， X^1 为 C=O， X^2 为 CR^a ， X^3 为 CR^a ；
 优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 C=O， X^3 为 CR^a ，



表示在环结构中任选存在的双键部分;

条件是, X^1 和 X^3 选自 $C=O$, X^4 选自 N 时, 作为 Cy^2 的取代基的 R^2 不表示卤素原子。

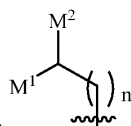
在另一优选例中, 上述式 (I) 或通式 (II) 所示的化合物或其药
5 学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体, 具有通式 (II) 所示结构,



其中, W 选自氢或 C_{1-6} 烷基;

X^1 、 X^2 、 X^3 分别独立地选自 CR^a 、 $C=O$ 、 NR^b , 且其中至少一个为
10 $C=O$;

M^1 、 M^2 分别独立选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、
- NR^bR^c 、- $C(O)R^d$ 、- $C(O)NR^bR^c$ 、- $OC(O)NR^bR^c$ 、- $NR^bC(O)OR^d$ 、
- $NR^bC(O)R^d$ 、- $SO_2-NR^bR^c$ 、- SO_2R^d 、- $NR^bSO_2R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6}
烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代
15 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基, 或者, M^1 和 M^2 可以与所连



接的原子形成 3-8 元环烷基; 或者 部分可以形成为氢原子;

Cy^2 选自任选被一至多个 R^2 取代的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基,
 R^2 各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、- NR^bR^c 、
- $C(O)R^d$ 、- $C(O)NR^bR^c$ 、- $OC(O)NR^bR^c$ 、- $NR^bC(O)OR^d$ 、- $NR^bC(O)R^d$ 、
20 - $SO_2-NR^bR^c$ 、- SO_2R^d 、- $NR^bSO_2R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6}
烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷
氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、

C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-C₁₋₆ 烷基-R'、-C₁₋₆ 烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'、3-8 元环烷基、3-8 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

Cy³ 选自任选被一至多个 R³ 取代的 3-8 元环烷基、5-10 元杂芳基，
 5 R³ 各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、
 -C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、
 -SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆
 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷
 氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、
 10 C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-C₁₋₆ 烷基-R'、-C₁₋₆ 烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、
 -SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'、3-8 元环烷基、3-8 元环烯基、3-14 元杂环基、
 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；当 X¹ 或 X² 表示 NR^b 时，Cy³ 还可以为任
 选被一个以上 R³ 取代的 6-14 元芳族基团；

Cy⁴ 选自任选被一至多个 R⁴ 取代的 9-10 元杂芳基，R⁴ 各自独立地
 15 选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、-C(O)R^d、
 -C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、-SO₂-NR^bR^c、
 -SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、氨基
 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代
 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、
 20 C₂₋₈ 炔基、-C₁₋₆ 烷基-R'、-C₁₋₆ 烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、
 -NR^bC(O)-R'、3-8 元环烷基、3-8 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳
 基、5-10 元杂芳基，或者，两个 R⁴ 可以与所连接的原子形成 5-6 元环
 状基团；

L 选自 -NR^b-、-O-、-S-；

25 R^a 在每次出现时，各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、
 羧基、硝基、-NR^eR^f、-C(O)R^g、-C(O)NR^eR^f、-OC(O)NR^eR^f、-NR^eC(O)OR^g、
 -NR^eC(O)R^g、-SO₂-NR^eR^f、-SO₂R^g、-NR^eSO₂R^g、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆
 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代
 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆
 30 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-C₁₋₆ 烷基-R'、-C₁₋₆ 烷氧基-R'、
 -O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、-NR^eC(O)-R'、3-8 元环烷基、3-8 元环烯
 基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^b 、 R^c 在每次出现时，各自独立地选自氢、羟基、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-SO_2-NR^eR^f$ 、 $-SO_2R^g$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、3-8 元环烷基、3-8 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^d 在每次出现时，各自独立地选自氢、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(O)OR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^g$ 、 $-NR^eSO_2R^g$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-NR^eC(O)-R'$ 、3-8 元环烷基、3-8 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^e 、 R^f 不存在，或者在每次出现时，独立的选自氢、羟基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^g 不存在，或者在每次出现时，独立的选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

n 为 0-3 的整数；

优选地， X^1 为 N， X^2 为 CR^a ， X^3 为 $C=O$ ；

优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 N， X^3 为 $C=O$ ；

25 优选地， X^1 为 $C=O$ ， X^2 为 CR^a ， X^3 为 $C=O$ ；

优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 $C=O$ ， X^3 为 $C=O$ ；

优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 CR^a ， X^3 为 $C=O$ ；

优选地， X^1 为 $C=O$ ， X^2 为 CR^a ， X^3 为 CR^a ；

优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 $C=O$ ， X^3 为 CR^a ，

30  表示在环结构中任选存在的双键部分；

条件是， X^1 和 X^3 选自 $C=O$ ， X^4 选自 N 时，作为 Cy^2 的取代基的

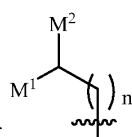
R^2 不表示卤素原子。

在另一优选例中，在上述式 (I) 或式 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体中，

其中， X^1 、 X^2 、 X^3 分别独立地选自 CR^a 、 $C=O$ 、 NR^b ，且其中至少一个为 $C=O$ ；

X^4 选自 C 或 N， X^5 选自 C；

M^1 、 M^2 分别独立选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基，或者， M^1 和 M^2 可以



与所连接的原子形成 3-8 元环烷基；或者

部分可以形成为氢原子；

Cy^2 选自任选被一至多个 R^2 取代的苯基、5-6 元杂芳基， R^2 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；

Cy^3 选自任选被一至多个 R^3 取代的 5-6 元杂芳基、3-6 元环烷基， R^3 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；

Cy^4 选自任选被一至多个 R^4 取代的 9-10 元杂芳基， R^4 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、3-14 元杂环基，或者，两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团；

L 选自 $-NR^b-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ；

R^a 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基；

R^b 、 R^c 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；

R^d 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；

n 为 0-2 的整数;

优选地, X^1 为 N, X^2 为 CR^a , X^3 为 $C=O$;

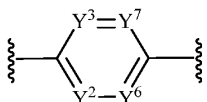
优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 N, X^3 为 $C=O$;

优选地, X^1 为 $C=O$, X^2 为 CR^a , X^3 为 $C=O$;

5 优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 CR^a , X^3 为 $C=O$;

优选地, X^1 为 $C=O$, X^2 为 CR^a , X^3 为 CR^a ;

优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 $C=O$, X^3 为 CR^a ;

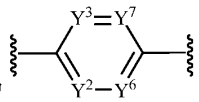
优选地, Cy^3 为 , Y^2 、 Y^3 、 Y^6 、 Y^7 分别独立的选自 CH 或 N, 并且至少有一个为 N。

10 在另一优选例中, 上述式 (I) 或式 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体中,

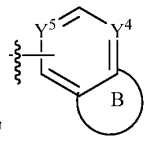
X^1 、 X^2 、 X^3 分别独立地选自 CR^a 、 $C=O$ 、 NR^b , 且其中至少一个为 $C=O$;

X^4 选自 C 或 N, X^5 选自 C;

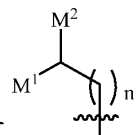
15 Cy^2 选自任选被一至多个 R^2 取代的苯基、5-6 元杂芳基;

Cy^3 表示任选被一至多个 R^3 取代的 ;

Y^2 、 Y^3 、 Y^6 和 Y^7 各自独立地选自 CH 或 N, 且至少一个为 N;

Cy^4 选自任选被一至多个 R^4 取代的 , Y^4 和 Y^5 独立地选自 CH 或 N, 且至少一个为 N, 环 B 为苯基或 5-6 元杂芳基;

20 M^1 、 M^2 分别独立选自: 氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基, 或者, M^1 和 M^2 可以

与所连接的原子形成 3-6 元环烷基; 或者  部分可以形成氢原子;

R^2 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、
5 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R^4 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、
10 卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、3-14 元杂环基，或者，两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团；

L 选自 $-NR^b-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ；

R^a 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基；

15 R^b 、 R^c 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；

R^d 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；

n 为 0-2 的整数；

优选地， X^1 为 N， X^2 为 CR^a ， X^3 为 $C=O$ ；

优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 N， X^3 为 $C=O$ ；

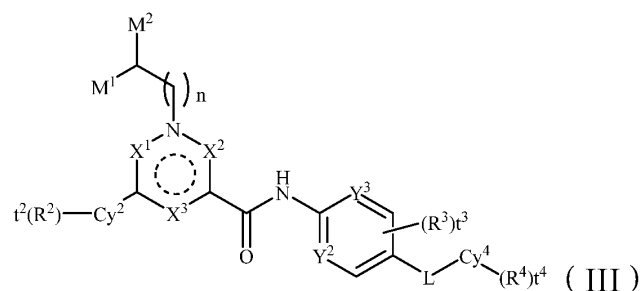
20 优选地， X^1 为 $C=O$ ， X^2 为 CR^a ， X^3 为 $C=O$ ；

优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 CR^a ， X^3 为 $C=O$ ；

优选地， X^1 为 $C=O$ ， X^2 为 CR^a ， X^3 为 CR^a ；

优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 $C=O$ ， X^3 为 CR^a 。

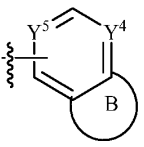
在另一优选例中，上述式 (I) 或式 (II) 所示的化合物或其药学
25 上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体，具有通式 (III) 所示结构，



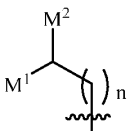
其中, X^1 、 X^2 、 X^3 分别独立地选自 CR^a 、 $C=O$ 、 NR^b , 且其中至少一个为 $C=O$;

Cy^2 选自苯基、5-6 元杂芳基;

Y^2 和 Y^3 独立地选自 CH 或 N , 且至少一个为 N ;

5 Cy^4 选自 , Y^4 和 Y^5 独立地选自 CH 或 N , 且至少一个为 N , 环 B 为苯基或 5-6 元杂芳基;

M^1 、 M^2 分别独立选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基, 或者, M^1 和 M^2 可以

与所连接的原子形成 3-6 元环烷基; 或者  部分可以形成为氢原

10 子;

R^2 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基;

15 R^3 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基;

R^4 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、3-14 元杂环基, 或者, 两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团;

L 选自 $-NR^b$ 、 $-O$ 、 $-S$;

R^a 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基;

25 R^b 、 R^c 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;
 R^d 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;

n 为 0-2 的整数;

t^2 、 t^3 、 t^4 分别独立地选自 1-5 的整数;



表示在环结构中任选存在的双键部分;

条件是, X^1 和 X^3 选自 C=O 时, 作为 Cy^2 的取代基的 R^2 不表示卤

5 素原子;

优选地, X^1 为 N, X^2 为 CR^a , X^3 为 C=O;

优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 N, X^3 为 C=O;

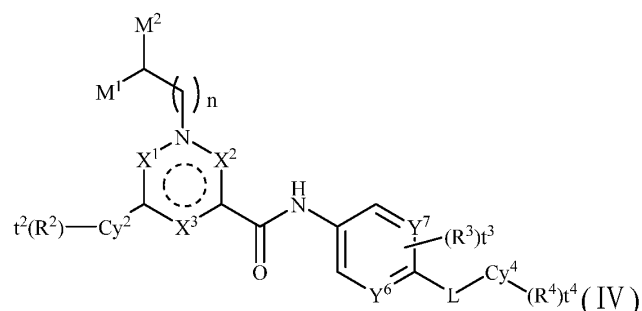
优选地, X^1 为 C=O, X^2 为 CR^a , X^3 为 C=O;

优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 CR^a , X^3 为 C=O;

10 优选地, X^1 为 C=O, X^2 为 CR^a , X^3 为 CR^a ;

优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 C=O, X^3 为 CR^a 。

在另一优选例中, 上述式 (I) 或式 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体, 具有通式 (IV) 所示结构,

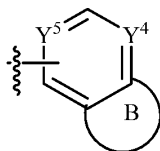


15

其中, X^1 、 X^2 、 X^3 分别独立地选自 CR^a 、C=O、 NR^b , 且其中至少一个为 C=O;

Cy^2 选自苯基、5-6 元杂芳基;

Y^6 和 Y^7 各自独立地选自 CH 或 N, 且至少一个为 N;



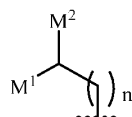
20

Cy^4 选自

N, 环 B 为苯基或 5-6 元杂芳基;

M^1 、 M^2 分别独立选自: 氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 C_{1-6} 烷基，或者， M^1 和 M^2 可以



与所连接的原子形成 3-6 元环烷基；或者 部分可以形成氢原子；

R^2 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、
5 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；

10 R^4 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、硝基、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、3-14 元杂环基，或者，两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团；

15 L 选自 $-\text{NR}^b-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ ；

R^a 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基；

R^b 、 R^c 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；

R^d 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；

20 n 为 0-2 的整数；

t^2 、 t^3 、 t^4 分别独立地选自 1-5 的整数；



表示在环结构中任选存在的双键部分；

条件是， X^1 和 X^3 选自 $\text{C}=\text{O}$ 时，作为 Cy^2 的取代基的 R^2 不表示卤素原子；

25 优选地， X^1 为 N， X^2 为 CR^a ， X^3 为 $\text{C}=\text{O}$ ；

优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 N， X^3 为 $\text{C}=\text{O}$ ；

优选地， X^1 为 $\text{C}=\text{O}$ ， X^2 为 CR^a ， X^3 为 $\text{C}=\text{O}$ ；

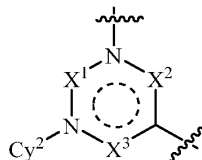
优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 CR^a ， X^3 为 $\text{C}=\text{O}$ ；

优选地, X^1 为 $C=O$, X^2 为 CR^a , X^3 为 CR^a ;

优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 $C=O$, X^3 为 CR^a 。

在另一优选例中, 在式 (I) 或式 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体中,

5 其中, R 表示如下基团,



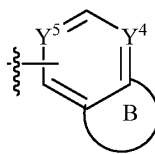
(b-1)

X^1 、 X^2 、 X^3 分别独立地选自 CR^a 、 $C=O$ 、 NR^b , 且其中至少一个为 $C=O$;

Cy^2 选自任选被一至多个 R^2 取代的苯基、5-6 元杂芳基;

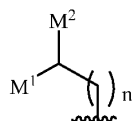
10 Cy^3 表示任选被一至多个 R^3 取代的 ;

Y^2 、 Y^3 、 Y^6 和 Y^7 各自独立地选自 CH 或 N, 且至少一个为 N;



Cy^4 选自任选被一至多个 R^4 取代的 , Y^4 和 Y^5 独立地选自 CH 或 N, 且至少一个为 N, 环 B 为苯基或 5-6 元杂芳基;

M^1 、 M^2 分别独立选自: 氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、
15 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基, 或者, M^1 和 M^2 可以



与所连接的原子形成 3-6 元环烷基; 或者 部分可以形成为氢原子;

R^2 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、
 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基
20 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基;

R^3 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{d}}$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；

- R^4 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、硝基、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{d}}$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、
5 卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、3-14 元杂环基，或者，两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团；

L 选自 $-\text{NR}^{\text{b}}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ ；

- R^{a} 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤
10 代 C_{1-6} 烷基；

R^{b} 、 R^{c} 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；

R^{d} 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；

n 为 0-2 的整数；

t^2 、 t^3 、 t^4 分别独立地选自 1-5 的整数；

- 15  表示在环结构中任选存在的双键部分；

条件是， X^1 和 X^3 选自 $\text{C}=\text{O}$ 时，作为 Cy^2 的取代基的 R^2 不表示卤素原子；

优选地， X^1 为 N ， X^2 为 CR^{a} ， X^3 为 $\text{C}=\text{O}$ ；

优选地， X^1 为 CR^{a} ， X^2 为 N ， X^3 为 $\text{C}=\text{O}$ ；

- 20 优选地， X^1 为 $\text{C}=\text{O}$ ， X^2 为 CR^{a} ， X^3 为 $\text{C}=\text{O}$ ；

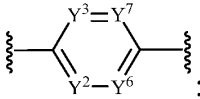
优选地， X^1 为 CR^{a} ， X^2 为 CR^{a} ， X^3 为 $\text{C}=\text{O}$ ；

优选地， X^1 为 $\text{C}=\text{O}$ ， X^2 为 CR^{a} ， X^3 为 CR^{a} ；

优选地， X^1 为 CR^{a} ， X^2 为 $\text{C}=\text{O}$ ， X^3 为 CR^{a} 。

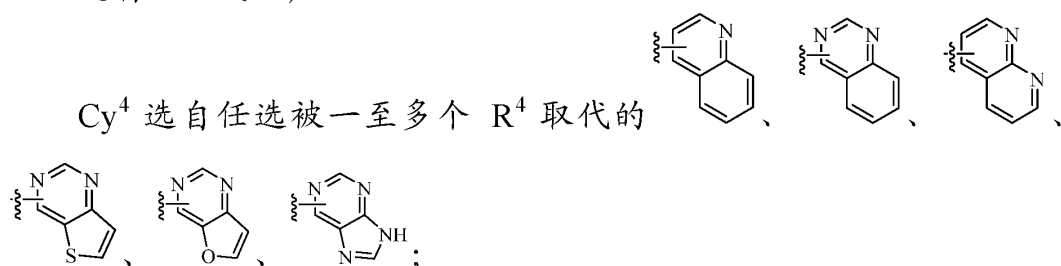
- 在另一优选例中，在式 (I) 或式 (II) 或式 (III) 或式 (IV) 所
25 示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体中，
其中， X^1 、 X^2 分别独立地选自 CR^{a} 或 NR^{b} ， X^3 为 $\text{C}=\text{O}$ ；

Cy^2 选自任选被一至多个 R^2 取代的苯基；

Cy^3 表示任选被一至多个 R^3 取代的 ；

Y^2 和 Y^3 独立地选自 CH 或 N ，且至少一个为 N ， Y^6 和 Y^7 各自独

立地选自 CH 或 N;



- M¹、M² 分别独立选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、
5 C₁₋₆ 烷基, 或者, M¹ 和 M² 可以与所连接的原子形成 3-6 元环烷基; 或



- R² 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、
-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基
C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基;
10 R³ 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、
-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基
C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基;

- R⁴ 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、硝基、-NR^bR^c、-C(O)R^d、
-C(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、
15 卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、
C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、3-14 元杂环基, 或者, 两个 R⁴ 可以与所连接的
的原子形成 5-6 元含氧环状基团;

L 选自 -NR^b-、-O-、-S-;

- R^a 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、卤
20 代 C₁₋₆ 烷基;

R^b、R^c 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基;

R^d 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基;

n 为 0-1 的整数;

t²、t³、t⁴ 分别独立地选自 1-3 的整数;

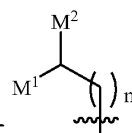
- 25 优选地, X¹ 为 N, X² 为 CR^a, X³ 为 C=O;

优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 N, X^3 为 $C=O$;

优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 CR^a , X^3 为 $C=O$ 。

在另一优选例中, 式 (I) 或式 (II) 或式 (III) 或式 (IV) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体中,

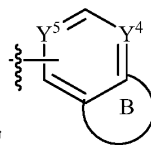
- 5 其中, M^1 、 M^2 分别独立选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基, 或者, M^1 和



M^2 可以与所连接的原子形成 3-6 元环烷基; 或者 部分可以形成 为氢原子;

- Cy^2 选自任选被一至多个 R^2 取代的苯基、吡啶基, R^2 各自独立地
10 选自氢、羟基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、
卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基;

Cy^3 选自任选被一至多个 R^3 取代的 5-6 元含氮杂芳基, R^3 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基;



- 15 Cy^4 选自任选被一至多个 R^4 取代的, Y^4 和 Y^5 独立地选自 CH 或 N, 且至少一个为 N, 环 B 为苯基或 5-6 元杂芳基;

- R^4 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、3-14 元杂环基, 或者, 两个
20 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团;

L 选自 $-O-$;

R^b 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;

R^d 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;

n 为 0-2 的整数;

- 25 优选地, X^1 为 N, X^2 为 CR^a , X^3 为 $C=O$;

优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 N, X^3 为 $C=O$;

优选地, X^1 为 $C=O$, X^2 为 CR^a , X^3 为 $C=O$;

优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 CR^a , X^3 为 $C=O$;

优选地, X^1 为 $C=O$, X^2 为 CR^a , X^3 为 CR^a ;

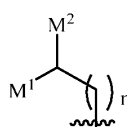
优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 $C=O$, X^3 为 CR^a 。

- 5 在另一优选例中, 式 (I) 或式 (II) 或式 (III) 或式 (IV) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体中, 其中, W 选自氢;

X^1 、 X^2 分别独立地选自 CR^a 或 NR^b , X^3 为 $C=O$;

X^4 选自 C 或 N;

- 10 M^1 、 M^2 分别独立选自氢、羟基、卤素原子、硝基、 C_{1-4} 烷基, 或

者, M^1 和 M^2 可以与所连接的原子形成 3-6 元环烷基; 或者  部分可以形成为氢原子;

Cy^2 选自任选被一至多个 R^2 取代的 、, R^2 各自独立地选自氢、羟基、氟、氯、溴、 C_{1-4} 烷基;

- 15 Cy^3 选自任选被一至多个 R^3 取代的 、、、、、、, R^3 各自独立地选自氢、羟基、氟、氯、溴、 C_{1-4} 烷基;

Cy^4 选自任选被一至多个 R^4 取代的 、、、、、、、、;

- 20 R^4 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、3-14 元杂环基, 或者, 两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团;

L 为 -O-;

R^a 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基;

R^b 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;

n 为 0-1 的整数;

5 优选地, X^1 为 N, X^2 为 CR^a , X^3 为 $C=O$;

优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 N, X^3 为 $C=O$;

优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 CR^a , X^3 为 $C=O$ 。

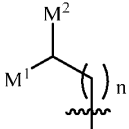
在另一优选例中, 式 (I) 或式 (II) 或式 (III) 或式 (IV) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体中,

10 其中, W 选自氢;

X^1 、 X^2 选自 CR^a 或 NR^b , X^3 为 $C=O$;

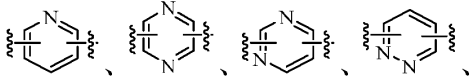
X^4 选自 C;

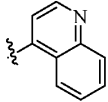
M^1 、 M^2 分别独立选自氢、羟基、 C_{1-4} 烷基, 或者, M^1 和 M^2 可以

与所连接的原子形成 3-6 元环烷基; 或者  部分可以形成氢原子;

15 子;

Cy^2 选自任选被一至多个 R^2 取代的 , R^2 各自独立地选自氢、氟、氯、 C_{1-4} 烷基;

Cy^3 选自任选被一至多个 R^3 取代的 , , R^3 各自独立地选自氢、氟、氯、 C_{1-4} 烷基;

20 Cy^4 选自任选被一至多个 R^4 取代的 , R^4 各自独立地选自氢、卤素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基, 或者, 两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团;

L 为 -O-;

R^a 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基;

R^b 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基;

n 为 0-1 的整数;

5 优选地, X^1 为 N, X^2 为 CR^a , X^3 为 $C=O$;

优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 N, X^3 为 $C=O$;

优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 CR^a , X^3 为 $C=O$ 。

在另一优选例中, 式 (I) 或式 (II) 或式 (III) 或式 (IV) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体中,

10 X^1 、 X^3 分别独立地选自 CR^a 、 $C=O$ 、 NR^b , 且二者不同时为 $C=O$; X^2 为 CR^a 或 NR^b 。

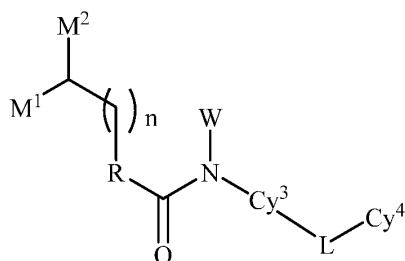
在另一优选例中, 式 (I) 或式 (II) 或式 (III) 或式 (IV) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体,

Cy^3 选自任选被一至多个 R^3 取代的 5-6 元杂芳基。

15

更进一步具体地, 本发明提供以下技术方案。

方案 1. 通式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体:

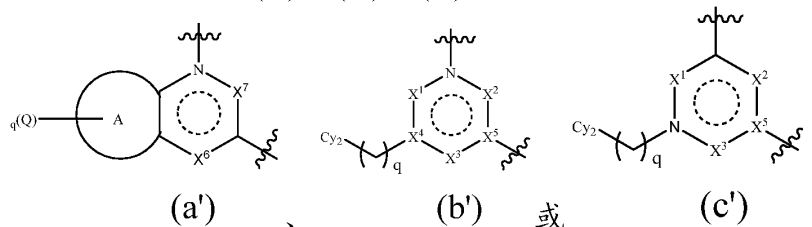


20

(I)

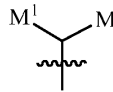
其中, W 选自氢或任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基;

R 表示如下通式(a')、(b')或(c')所示的基团:

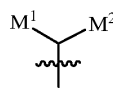


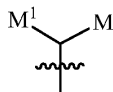
式(a')中, 环 A 部分表示 6-10 元芳环、具有选自 NR^b 、O 和 S 中的 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳环或具有选自 NR^b 、O 和 S 中的 1-4 个杂原子的 5-6 元杂环; 优选的是, 环 A 部分表示苯环、萘环、呋喃环、噻吩环、吡咯环、噁唑环、异噁唑环、噻唑环、异噻唑环、吡唑环、噻唑环、咪唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环、吡喃环、噻喃环、吡咯烷环、吡咯啉环、四氢呋喃环、四氢噻吩环、哌啶环或四氢吡喃环;

Q 各自独立地选自氢原子、氰基、羟基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、
 10 $-\text{SO}_2-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{SO}_2\text{R}^d$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基- R' 、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基- R' 、 $-\text{O}-\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}'$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})-\text{R}'$ 、
 15 任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元环烯基、任选被取代基取代的 3-14 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基、任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基;

式(a')中,  部分通过连接基团与  部分连接;

式(a')中, X^6 、 X^7 各自独立地选自 CR^aR^a 、 $\text{C}=\text{O}$ 和 NR^b , 且其中至少一个为 $\text{C}=\text{O}$;

20 式 (b')中,  部分通过连接基团与  部分连接;

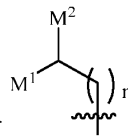
式(c')中,  部分通过连接基团与  部分连接;

X^1 、 X^2 、 X^3 各自独立选自 CR^aR^a 、 $\text{C}=\text{O}$ 和 NR^b , 且其中至少一个为 $\text{C}=\text{O}$;

X^4 、 X^5 各自独立选自 CR^a 或 N;

25 M^1 、 M^2 各自独立选自氢原子、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基- R' 、-任选

被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基- R' ，或者， M^1 和 M^2 可以与所连接的原子

一起形成任选被取代基取代的 3-8 元环烷基，或者  部分可以形成成为氢原子；

Cy^2 选自任选被一个以上 R^2 取代的 3-12 元环烷基、任选被一个以上 R^2 取代的 3-12 元环烯基、任选被一个以上 R^2 取代的 3-14 元杂环基、
 5 任选被一个以上 R^2 取代的 6-14 元芳基和任选被一个以上 R^2 取代的 5-10 元杂芳基， R^2 各自独立的选自氢原子、氰基、羟基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 $-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、任选被取代基取代的
 10 C_{1-6} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基- R' 、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NR^bC(O)-R'$ 、任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元环烯基、任选被取代基取代的 3-14 元杂环基、任选被取代
 15 基取代的 6-14 元芳基、任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基；

Cy^3 选自任选被一个以上 R^3 取代的 3-12 元环烷基团、任选被一个以上 R^3 取代的 3-14 元杂环基团、任选被一个以上 R^3 取代的 5-10 元杂芳基团， R^3 各自独立的选自氢原子、氰基、羟基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、
 20 $-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基- R' 、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NR^bC(O)-R'$ 、任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元环烯基、任选被取代基取代的 3-14 元杂环基、任选被取代
 25 基取代的 6-14 元芳基、任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基；当 X^1 或 X^2 表示 NR^b 时， Cy^3 还可以为任选被一个以上 R^3 取代的 6-14 元芳族基团；

Cy^4 选自任选被一个以上 R^4 取代的 3-12 元环烷基、任选被一个以

上 R^4 取代的 3-14 元杂环基、任选被一个以上 R^4 取代的 5-14 元杂芳基和任选被一个以上 R^4 取代的 6-14 元芳基, R^4 各自独立的选自氢原子、氰基、羟基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 $-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、
 5 被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基- R' 、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NR^bC(O)-R'$ 、 任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、
 10 任选被取代基取代的 3-12 元环烯基、任选被取代基取代的 3-14 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基、任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基, 或者, 两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-14 元环状基团;

L 选自 $-NR^b-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-(CR^aR^a)_m-$, m 选自 1-3 的整数;

R^a 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢原子、氰基、羟基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、
 15 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 $-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基、
 任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基- R' 、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NR^bC(O)-R'$ 、 任选被取代基取代的 3-12 元环烷
 20 基、任选被取代基取代的 3-12 元环烯基、任选被取代基取代的 3-14 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基、任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基;

R^b 、 R^c 各自不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢原子、羟基、
 25 任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基- R' 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、
 任选被取代基取代的 3-12 元环烯基、任选被取代基取代的 3-14 元杂环基、
 任选被取代基取代的 6-14 元芳基、任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基;

R^d 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自羟基、卤素原子、氨基、-氨基(任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基) $_{1-2}$ 、
 30 C_{1-6} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基- R' 、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、
 任选被取代基取代的 3-12 元环烯基、任选被

取代基取代的 3-14 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基、任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基；

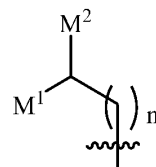
- R'各自独立地选自任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元环烯基、任选被取代基取代的 3-14 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基和任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基；

q 为 0-4 的整数；

n 为 0-4 的整数

- 所述“任选被取代基取代”中的取代基各自独立地选自：羟基、巯基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、C₁₋₆烷基氨基羰基、(C₁₋₆烷基)₂氨基羰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基羰基氧基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰氨基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基硫基、3-12 元环烷基、6-14 元芳基、3-12 元杂环基、5-10 元杂芳基和氧代基；

- 式 (a')、式 (b') 和式 (c') 所示的基团中的  表示在环结构中任选存在的双键部分；

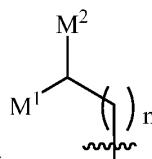


条件是，在式(a')和式(c')所示的基团中， 部分不会形成氢原子；

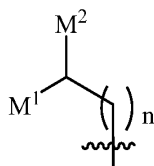
- 条件是，在式 (b') 所示的基团中，X¹ 和 X³ 选自 C=O，X⁴ 选自 N 时，作为 Cy² 的取代基的 R² 不表示卤素原子。

方案 2. 如方案 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体，其中，

M¹、M²各自独立选自氢原子、任选被取代基取代的 C₁₋₆烷基和任选被取代基取代的 C₂₋₈烯基，或者，M¹和 M²可以与所连接的原子一



起形成任选被取代基取代的 3-8 元环烷基，或者 部分可以形成为氢原子；优选的是， M^1 、 M^2 各自独立选自任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基，或者， M^1 和 M^2 可以与所连接的原子一起形成任选被取代基



取代的 3-8 元环烷基，或者 部分可以形成为氢原子；优选的是， M^1 、 M^2 各自独立选自 C_{1-6} 烷基，或者， M^1 和 M^2 可以与所连接的原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基，

式(a')中，环 A 部分表示 6-10 元芳环；优选的是，环 A 部分表示苯环、萘环；

Q 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、
10 任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基和任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基；

Cy^2 选自任选被一个以上 R^2 取代的 6-14 元芳基和任选被一个以上 R^2 取代的 5-10 元杂芳基，优选的是， Cy^2 选自任选被一个以上 R^2 取代的苯基或萘基；

R^2 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、
15 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^d$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、
任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基；优选的是， R^2 各自独立地选自氢原子、
羟基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代
 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；优选的是， R^2 各自独立地选
自氢原子、羟基、氟、氯、溴、 C_{1-4} 烷基；

20 Cy^3 选自任选被一个以上 R^3 取代的 3-8 元环烷基团和任选被一个以
上 R^3 取代的 5-10 元杂芳基团，当 X^1 或 X^2 表示 NR^b 时， Cy^3 还可以为
任选被一个以上 R^3 取代的 6-10 元芳族基团；优选的是， Cy^3 选自任选
被一个以上 R^3 取代的 3-6 元环烷基团、任选被一个以上 R^3 取代的 5-6
元杂芳基团，当 X^1 或 X^2 表示 NR^b 时， Cy^3 还可以为任选被一个以上
25 R^3 取代的苯基或萘基；优选的是， Cy^3 选自任选被一个以上 R^3 取代的

吡咯基团、任选被一个以上 R^3 取代的吡啶基团、任选被一个以上 R^3 取代的嘧啶基团、任选被一个以上 R^3 取代的哒嗪基团或任选被一个以上 R^3 取代的吡嗪基团；

R^3 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、
5 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、
任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基；优选的是， R^3 各自独立地选自氢原子、
羟基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代
 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；优选的是， R^3 各自独立地选
自氢原子、羟基、氟、氯、溴、 C_{1-4} 烷基；

10 Cy^4 选自任选被一个以上 R^4 取代的 5-10 元杂环基、任选被一个以
上 R^4 取代的 5-10 元杂芳基和任选被一个以上 R^4 取代的 6-10 元芳基；
优选的是， Cy^4 选自任选被一个以上 R^4 取代的 9-10 元杂芳基或任选被
一个以上 R^4 取代的苯基或萘基；

R^4 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、
15 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、
任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基，或者，两个 R^4 与所连接的原子形成
5-6 元环状基团；优选的是， R^4 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原
子、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷
氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基、
20 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基，或者，两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6
元含氧环状基团；优选的是， R^4 选自氢原子、羟基、巯基、卤素原子、
 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基
 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基，或者，两个 R^4
可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团；

25 L 选自 $-NR^b$ 、 $-O$ 和 $-S$ ；

R^a 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢原子、卤素原
子、羟基、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、
任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基；优
选的是， R^a 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢原子、羟
30 基、卤素原子、羧基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基，
优选的是， R^a 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢原子、
 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；

R^b 、 R^c 各自不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢原子、
任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基；优选的是， R^b 、 R^c 各自不存在，或者
在每次出现时，各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基；优
选的是， R^b 、 R^c 各自不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢
5 原子、 C_{1-6} 烷基；

R^d 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自羟基、卤素原子、
氨基、-氨基(任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基)₁₋₂、任选被取代基取代的
 C_{1-6} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基；优选的是， R^d 不存在，或
者在每次出现时，各自独立地选自羟基、氨基、-氨基(C_{1-6} 烷基)₁₋₂、 C_{1-6}
10 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；优选的是， R^d
不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、
卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基；

R' 选自任选被取代基取代的 3-8 元环烷基、任选被取代基取代的
3-8 元环烯基、任选被取代基取代的 3-10 元杂环基、任选被取代基取
15 代的 6-10 元芳基和任选被取代基取代的 5-6 元杂芳基；优选的是， R'
选自任选被取代基取代的 3-6 元环烷基、任选被取代基取代的 4-7 元杂
环基、任选被取代基取代的 6-10 元芳基和任选被取代基取代的 5-6 元
杂芳基；优选的是， R' 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、
萘基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氧杂环
20 庚基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、噻唑
基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基；

“任选被取代基取代”中的取代基各自独立地选自：羟基、巯基、氨
基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨
25 基、(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基羰基、 C_{1-6}
烷基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、
卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷基巯基、3-8
元环烷基、6-10 元芳基、3-8 元杂环基、5-6 元杂芳基和氧代基；优选
的是，“任选被取代基取代”中的取代基各自独立地选自：羟基、巯基、
30 氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、
 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨
基、(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基、 C_{1-4} 烷基氨基羰基、(C_{1-4} 烷基)₂ 氨基羰基、 C_{1-4}

烷基羰基、C₁₋₄烷基羰基氧基、C₁₋₄烷基羰基氨基、C₁₋₄烷基磺酰氨基、
 卤代 C₁₋₄烷基、卤代 C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基磺酰基、C₁₋₄烷基硫基、环
 丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、苯基、萘基、氧杂环丙基、
 氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氧杂环庚基、吡咯基、呋喃
 5 基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、
 哒嗪基和氧代基，

n 为 0、1、2、3 或 4，

q 为 0、1、2、3 或 4。

方案 3. 根据方案 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、
 10 立体异构体、互变异构体，其中，

X¹ 为 NR^b，X² 为 CR^aR^a，X³ 为 C=O；或者

X¹ 为 CR^aR^a，X² 为 NR^b，X³ 为 C=O；或者

X¹ 为 C=O，X² 为 CR^aR^a，X³ 为 C=O；或者

X¹ 为 CR^aR^a，X² 为 C=O，X³ 为 C=O；或者

15 X¹ 为 CR^aR^a，X² 为 CR^aR^a，X³ 为 C=O；或者

X¹ 为 C=O，X² 为 CR^aR^a，X³ 为 CR^aR^a；或者

X¹ 为 CR^aR^a，X² 为 C=O，X³ 为 CR^aR^a。

方案 4. 如方案 1-3 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、
 酯、立体异构体、互变异构体，

20 其中，X⁴ 选自 N，X⁵ 选自 CR^a；或者

X⁴ 选自 CR^a，X⁵ 选自 CR^a；或者

X⁴ 选自 N，X⁵ 选自 N；或者

X⁴ 选自 CR^a，X⁵ 选自 N。

方案 5. 如方案 1-4 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、
 25 酯、立体异构体、互变异构体，其中，

X⁶ 为 C=O，X⁷ 为 CR^aR^a；或者

X⁶ 为 CR^aR^a，X⁷ 为 C=O；或者

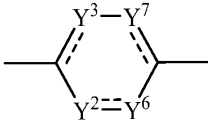
X⁶ 为 C=O，X⁷ 为 NR^b；或者

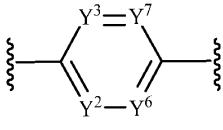
X⁶ 为 NR^b，X⁷ 为 C=O。

30 方案 6. 如方案 1-5 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、
 酯、立体异构体、互变异构体，其中，

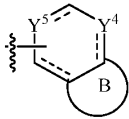
式(a')、式(b')和式(c')的环上，只存在一个 C=O。

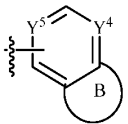
方案 7. 如方案 1-6 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体, 其中,

Cy^3 表示任选被一个以上 R^3 取代的  所示的基团, 式中, $==$ 表示单键或双键, Y^2 、 Y^3 、 Y^6 和 Y^7 各自独立地选自 CR^aR^a 或 NR^b , 且其中至少一个为 NR^b , 优选的是, Cy^3 表示任选被一个以上 R^3

取代的  所示的基团, Y^2 、 Y^3 、 Y^6 、 Y^7 各自独立的选自 CH 或 N, 并且至少有一个为 N;

R^3 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、
10 任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基; 优选的是, R^3 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基; 优选的是, R^3 各自独立地选自氢原子、羟基、氟、氯、溴、 C_{1-4} 烷基;

Cy^4 表示任选被一个以上 R^4 取代的  所示的基团, 式中, $==$ 表示单键或双键, Y^4 和 Y^5 各自独立地选自 CR^aR^a 或 NR^b , 且至少一个为 NR^b , 环 B 为苯环、萘环或 5-6 元杂芳环, 优选的是, Cy^4 表示任选

被一个以上 R^4 取代的  所示的基团, Y^4 和 Y^5 各自独立地选自 CH 或 N, 且至少一个为 N, 优选的是, 环 B 为苯环或含有选自 NR^b 、
20 O、S 中的 1-3 个原子的 5-6 元杂芳环;

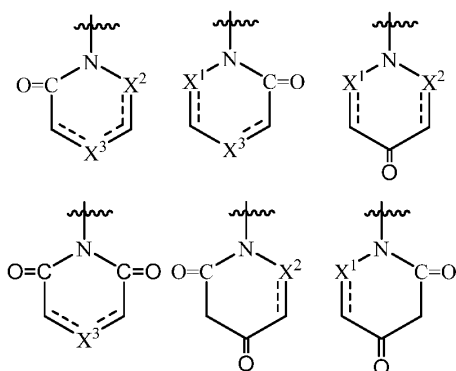
R^4 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、

- 任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基, 或者, 两个 R^4 与所连接的原子形成 5-6 元环状基团; 优选的是, R^4 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基、
- 5 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基, 或者, 两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团; 优选的是, R^4 选自氢原子、羟基、巯基、卤素原子、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基, 或者, 两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团;

- 10 L 选自 $-NR^b-$ 或 $-O-$ 。

方案 8. 如方案 1-7 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体,

其中, R 表示式(b')所示的基团, 式(b')所示的基团中的六元环以下述任一者表示, 式中 $\equiv$ 表示单键或双键,

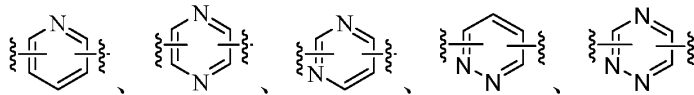


15

X^1 和 X^2 的定义如方案 1-7 所述。

方案 9. 如方案 1-8 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体,

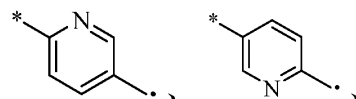
其中, Cy^3 选自任选被一个以上 R^3 取代的的以下基团:

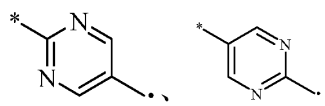


20

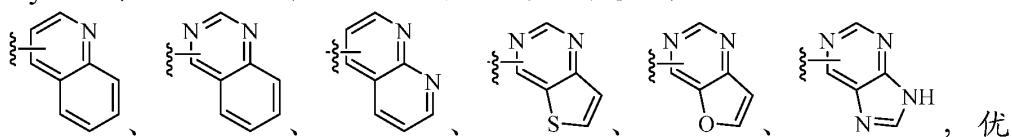
, 优选的是, Cy^3 选

自任选被一个以上 R^3 取代的以下基团:

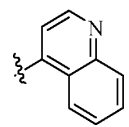



 , *端与 N 相连, ·端与 L 相连, R^3 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基; 优选的是, R^3 各自独立地选自氢原子、羟基、氟、氯、溴、 C_{1-4} 烷基;

5 Cy^4 选自任选被一个以上 R^4 取代的以下基团:

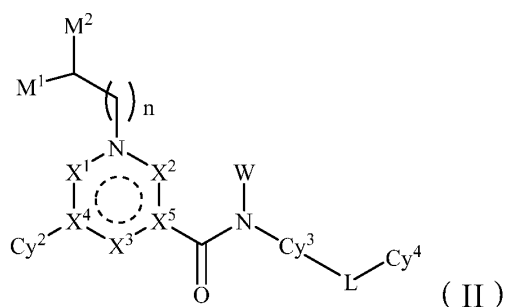


选的是, Cy^4 选自任选被一个以上 R^4 取代的以下基团:



R^4 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、
 10 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基, 或者, 两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团; 优选的是, R^4 选自氢原子、羟基、巯基、卤素原子、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基, 或者, 两个 R^4 可以与所连接的原子形成
 15 成 5-6 元含氧环状基团。

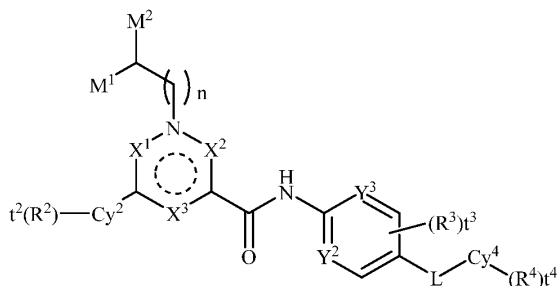
方案 10. 如方案 1-9 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体, 具有通式 (II) 所示结构,



其中, 各基团的定义方案 1-9 所述。

20 方案 11. 如方案 1-9 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、

酯、立体异构体、互变异构体，具有通式 (III) 所示结构，



(III)

其中， M^1 、 M^2 各自独立选自 C_{1-6} 烷基，或者， M^1 和 M^2 可以与所连接的原子形成 3-6 元环烷基；优选的是， M^1 和 M^2 可以与所连接的原子形成环丙基；

X^1 、 X^2 、 X^3 各自独立地选自 CR^aR^a 、 $C=O$ 、 NR^b ，且其中至少一个为 $C=O$ ；优选的是， X^1 、 X^2 各自独立地选自 CR^aR^a 和 NR^b ， X^3 表示 $C=O$ ，

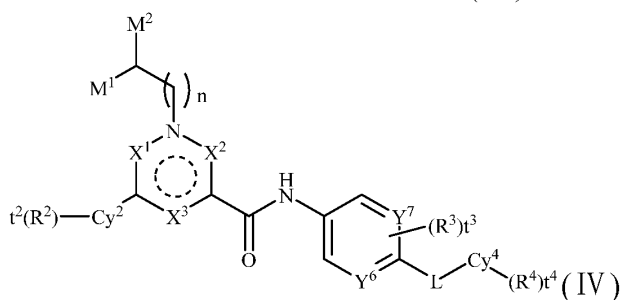
Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 CH 或 N，且至少一个为 N；

L 选自 $-NR^b$ -或 $-O-$ ；

t^2 、 t^3 、 t^4 各自独立地选自 1-5 的整数，

其余基团如方案 1-9 中所定义。

方案 12. 如方案 1-9 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体，具有通式(IV)所示结构，



其中， M^1 、 M^2 各自独立选自 C_{1-6} 烷基，或者， M^1 和 M^2 可以与所连接的原子形成 3-6 元环烷基；优选地， M^1 和 M^2 可以与所连接的原子形成环丙基；

X^1 、 X^2 、 X^3 各自独立地选自 CR^aR^a 、 $C=O$ 、 NR^b ，且其中至少一个为 $C=O$ ；优选的是， X^1 、 X^2 各自独立地选自 CR^aR^a 和 NR^b ， X^3 表示

C=O,

Y^6 和 Y^7 各自独立地选自 CH 或 N, 且至少一个为 N,

L 选自 -NR^b- 或 -O-;

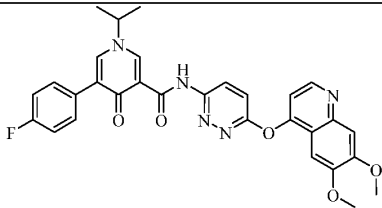
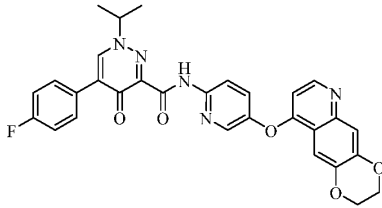
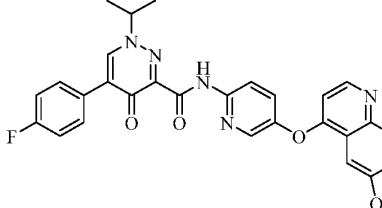
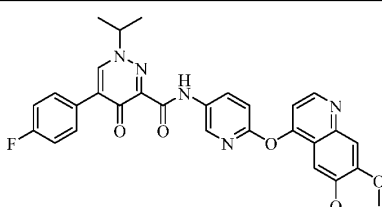
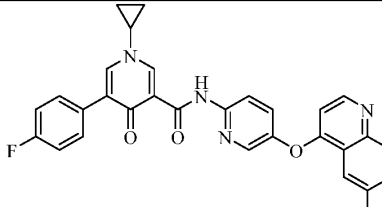
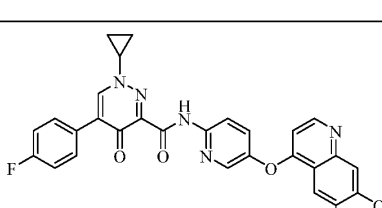
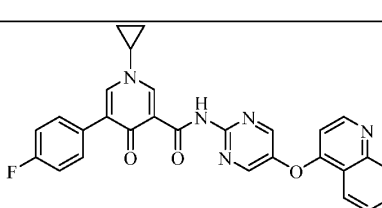
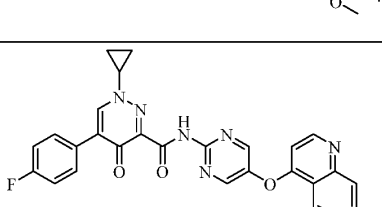
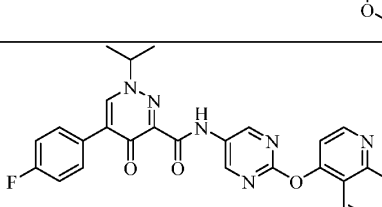
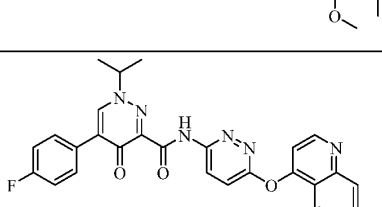
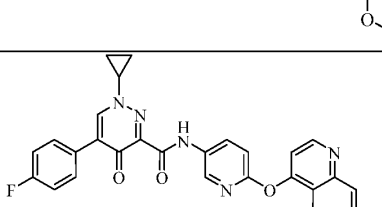
t^2 、 t^3 、 t^4 各自独立地选自 1-5 的整数,

5 其余基团如方案 1-9 中所定义。

在本发明的一个实施方式中, 提供式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体, 所述化合物为:

序号	结构	序号	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

序号	结构	序号	结构
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

序号	结构	序号	结构
		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

序号	结构	序号	结构
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

本发明还提供一种药物组合物，其包含上述式(I)、式(II)、式(III)和式(IV)任一项所示的化合物、其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体中的至少一种。

- 5 本发明还提供包含上述式(I)、式(II)、式(III)和式(IV)任一项所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体的药物组合物，其可以任选含有一种或多种药用载体。

本发明还提供包含上述式(I)、式(II)、式(III)和式(IV)任一项所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体的药学上可接受的剂型，其任选含有一种或多种药用载体。

在本发明的一个实施方式中，前述的药物组合物或剂型可以进一步包含一种或多种第二治疗活性剂。

在本发明的一个实施方式中，提供包含上述式(I)、式(II)、式(III)和式(IV)任一项所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体的药物组合物，其可以任选地含有至少一种第二治疗活性剂。

10 在本发明的一个实施方式中，所述的第二治疗活性剂为选自一下的至少一种：抗代谢物、生长因子抑制剂、有丝分类抑制剂、抗肿瘤激素类、烷化剂类、金属铂类、拓扑异构酶抑制剂、激素药、免疫调节剂、肿瘤抑制基因、癌疫苗、免疫检查点或肿瘤免疫治疗相关的抗体、小分子药物和细胞疗法药剂。

15 在本发明的一个实施方式中，所述的药物组合物或剂型可以以本领域公知的任何合适的给药方式，例如可以通过口服，肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、动脉内、皮内、鞘内和硬膜外)，透皮，直肠，鼻，经肺，局部(包括口腔和舌下)，阴道，腹膜内，肺内和鼻内等给药等方式，施用于需要预防和/或治疗的患者或受试者。

20 在本发明的一个实施方式中，所述药物组合物或剂型可制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时，所述药物组合物可制成注射剂、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。
25 制成注射剂时，可采用现有制药领域中的常规方法生产，配置注射剂时，可以不加入附加剂，也可以根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时，所述药物组合物可制成栓剂等。用于经肺给药时，所述药物组合物可制成吸入剂或喷雾剂等。

30 本发明的一个实施方式中，提供上述式(I)、式(II)、式(III)和式(IV)任一项所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、上述药物组合物、上述剂型用于制备治疗和/或预防由 TAM 家族激酶受体和/或其配体异常表达所介导的疾病的药物中的用途，所述

的 TAM 家族激酶受体和/或其配体异常表达所介导的疾病包括以下疾病中的至少一种：肿瘤、肿瘤免疫、子宫内膜异位、血管疾病/损伤、牛皮癣、视觉缺陷/病变（黄斑变性、糖尿病及早产等原因所致）、肾脏疾病、类风湿性关节炎、骨质疏松症等相关疾病。

- 5 本发明的一个实施方式中，提供上述式(I)、式(II)、式(III)和式(IV)任一项所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、上述药物组合物、上述剂型用于治疗和/或预防由 TAM 家族激酶受体和/或其配体异常表达所介导的疾病，所述的 TAM 家族激酶受体和/或其配体异常表达所介导的疾病包括以下疾病中的至少一种：肿瘤、
- 10 肿瘤免疫、子宫内膜异位、血管疾病/损伤、牛皮癣、视觉缺陷/病变（黄斑变性、糖尿病及早产等原因所致）、肾脏疾病、类风湿性关节炎、骨质疏松症等相关疾病。

- 本发明的一个实施方式中，提供上述式(I)、式(II)、式(III)和式(IV)任一项所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、上述药物组合物、上述剂型用于制备治疗和/或预防由 TAM 家族激酶/和 CSF1R 激酶受体和/或其配体异常表达所介导的疾病的药物中的用途，所述的 TAM 家族激酶/和 CSF1R 激酶受体和/或其配体异常表达所介导的疾病包括以下疾病中的至少一种：肿瘤、肿瘤免疫、子宫内膜异位、血管疾病/损伤、牛皮癣、视觉缺陷/病变（黄斑变性、糖尿病及早产等原因所致）、肾脏疾病、类风湿性关节炎、骨质疏松症等相关疾病。
- 15
- 20

- 本发明的一个实施方式中，上述式(I)、式(II)、式(III)和式(IV)任一项所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、上述药物组合物、上述剂型用于治疗和/或预防由 TAM 家族激酶/和 CSF1R 激酶受体和/或其配体异常表达所介导的疾病，所述的 TAM 家族激酶/和 CSF1R 激酶受体和/或其配体异常表达所介导的疾病包括以下疾病中的至少一种：肿瘤、肿瘤免疫、子宫内膜异位、血管疾病/损伤、牛皮癣、视觉缺陷/病变（黄斑变性、糖尿病及早产等原因所致）、肾脏疾病、类风湿性关节炎、骨质疏松症等相关疾病。
- 25

- 30 本发明的一个实施方式中，提供上述式(I)、式(II)、式(III)和式(IV)任一项所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、上述药物组合物、上述剂型用于制备治疗和/或预防由 NTRK

引发的相关疾病、尤其是由 NTRK 突变产生的耐药型的相关疾病的药物中的用途，由 NTRK 引发的相关疾病的包括但不限于，非小细胞肺癌、结直肠癌、类似乳腺分泌性癌、肉瘤、星形细胞瘤、成胶质细胞瘤、Spitz 样黑色素瘤、胆管癌、乳头状甲状腺癌、乳腺分泌型癌、乳腺癌-病理类型不明等。

本发明的一个实施方式中，提供上述式(I)、式(II)、式(III)和式(IV)任一项所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、上述药物组合物、上述剂型用于治疗和/或预防由 NTRK 引发的相关疾病、尤其是由 NTRK 突变产生的耐药型的相关疾病，由 NTRK 引发的相关疾病的包括但不限于，非小细胞肺癌、结直肠癌、类似乳腺分泌性癌、肉瘤、星形细胞瘤、成胶质细胞瘤、Spitz 样黑色素瘤、胆管癌、乳头状甲状腺癌、乳腺分泌型癌、乳腺癌-病理类型不明等。

本发明的一个实施方式中，提供上述式(I)、式(II)、式(III)和式(IV)任一项所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、上述药物组合物、上述剂型用于治疗和/或预防由 NTRK 引发的相关疾病，尤其是由 NTRK 突变产生的耐药型的相关疾病。

本发明的一个实施方式中，所述的肿瘤包括肉瘤、淋巴瘤和癌症，具体可以为肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、乳腺癌、乳腺导管癌、头颈癌、子宫内膜癌、宫体癌、直肠癌、肝癌、肾癌、肾盂癌、食管癌、食管腺癌、神经胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、女性生殖系统癌症、原位癌、淋巴瘤、神经纤维瘤病、骨癌、皮肤癌、脑癌、结肠癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤、口腔癌、咽癌、多发性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、大肠绒毛腺瘤、黑色素瘤、细胞瘤和肉瘤。

25 发明效果

本发明的化合物对于 TAM 家族激酶具有抑制作用。另外，本发明的化合物还可以靶向 CSF1R 激酶，对于 CSF1R 激酶具有抑制作用。通过本发明的化合物，可用于治疗和/或预防由 TAM 家族激酶受体和/或其配体异常表达所介导的疾病。另外，通过本发明的化合物，可用于治疗和/或预防由 TAM 家族激酶/和 CSF1R 激酶受体和/或其配体异常表达所介导的疾病。本发明化合物通过同时靶向抑制 TAM 家族激酶和 CSF1R 激酶，逆转肿瘤微环境中的免疫抑制，抑制肿瘤的生长、迁移、

和/或耐药表现，发挥肿瘤免疫效应和抗肿瘤疗效。

另外，本发明的化合物有非常好的 NTRK 突变型靶点活性，在第一代 NTRK 抑制剂治疗的获得性耐药的患者中具有很好的应用前景，可以治疗和/或预防由 NTRK 引发的相关疾病、尤其是由 NTRK 突变产生的耐药型的相关疾病。

进而，本发明的化合物在体内的半衰期长，具有优异的体内代谢稳定性，成药性优异，因此本发明化合物可以提高药物疗效，减轻患者的服药负担，提高患者的顺从性。

10 具体实施方式

下面将结合具体实施方式对本发明的实施方案进行更为详细的说明，但是本领域的技术人员将会理解，下列描述的具体实施方式仅用于说明本发明，而不应视为对本发明的保护范围的限定。相反，本发明意图涵盖可被包括在由权利要求所限定的本发明范围内的所有替代、修改和等同的方式。在没有特别说明的情况下，本发明的各实施方案可以以任意地方式进行组合，由此而得的技术方案的转换、变形、改变也包括在本发明的范围之内，并且并未超出本发明的范围。

在本发明的上下文中，除非另有明确定义，或者该含义超出了本领域技术人员的理解范围，3 个碳原子以上的烃或烃衍生物基团（比如丙基、丙氧基、丁基、丁烷、丁烯、丁烯基、己烷等）在未冠以词头“正”时均具有与冠以词头“正”时相同的含义。比如，丙基一般理解为正丙基，而丁基一般理解为正丁基，除非另有明确。

本说明书提到的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献全都引于此供参考。除非另有定义，本说明书所用的所有技术和科学术语都具有本领域技术人员常规理解的含义。在有冲突的情况下，以本说明书的定义为准。

在本说明书的上下文中，除了明确说明的内容之外，未提到的任何事宜或事项均直接适用本领域已知的那些而无需进行任何改变。而且，本文描述的任何实施方式均可以与本文描述的一种或多种其他实施方式自由结合，由此而形成的技术方案或技术思想均视为本发明原始公开或原始记载的一部分，而不应被视为是本文未曾披露或预期过的新内容，除非本领域技术人员认为该结合是明显不合理的。

本发明中，“C_{a-b}基团”(a和b表示1以上的整数，a<b)的表述表示“基团”存在a-b个碳原子，例如，C₁₋₄烷基，即表示碳原子数为1-4的烷基，C₁₋₄烷氧基，即表示碳原子数为1-4的烷氧基，C₃₋₁₀环烷基，即表示碳原子数为3-10的环烷基，C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基，即表示碳原子数为1-4的烷氧基与碳原子数为1-4的烷基键合而成的基团。

本发明中，“基”和“基团”表示一价基团或者根据需要的符合化合价的二价以上的基团，例如“环烷基(也表述为环烷基团)”包括从其中去除一个氢原子而得到的一价基团，也包括从其中的相同的碳原子或不同的两个以上碳原子上去除两个以上氢原子而得到的二价以上的基团。

10 当“环烷基”作为末端基团时，其自然为一价基团，当环烷基在结构中作为连接基团时，其为二价以上的基团。本发明中，一价或二价以上的基团通常是指一价基团或二价基团，但是根据需要，该基团可以为更高的化合价(例如三价、四价、五价、六价等)。本领域技术人员可以毫无疑问义地的确定“基”和“基团”所表示价态数。在本文所述的“去除一个

15 以上氢原子而衍生得到”基团是指，去除一个氢原子而得到的一价基团、去除两个氢原子而得到的二价基团、去除三个氢原子而得到的三价基团、去除四个氢原子而得到的四价基团等，可以根据基团的化合价(例如1价、2价、3价、4价等)确定所要去除的氢原子数目。

本发明所述的“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

20 优选为氟原子、氯原子、溴原子。

本发明所述的“卤代”是指取代基中的任意碳原子上的氢被一个或多个相同或不同的卤素原子取代。“卤素原子”如前文所定义。

本发明所述的“C₁₋₆烷基”是指从含有1-6个碳原子的烷烃部分去除一个以上氢原子而衍生得到的直链或支链的烷基，其包括直链 C₁₋₆ 烷基和支链 C₁₋₆ 烷基。事实上，本领域技术人员公知的是，C₁₋₆ 烷基具有支链(支链 C₁₋₆ 烷基)的情况下，其至少具有3个碳原子。作为“C₁₋₆ 烷基”的例子，例如，可以列举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、

25 1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基和 1-甲基-2-甲基丙基等。所述“C₁₋₄ 烷基”是指含有1-4个碳原子的上述实例。

30

本发明所述的“羟基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基”是指一个以上羟基、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、卤素、C₁₋₆ 烷氧基各自独立地取代 C₁₋₆ 烷基上的氢原子所形成的基团。

5 “C₁₋₆ 烷基氨基”、“(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基”、“C₁₋₆ 烷基氨基羰基”、“C₁₋₆ 烷基羰基”、“C₁₋₆ 烷基羰基氧基”、“C₁₋₆ 烷基磺酰氨基”、“C₁₋₆ 烷基磺酰基”、“C₁₋₆ 烷基硫基”等包含“C₁₋₆ 烷基”的基团是指 C₁₋₆ 烷基各自与 -NH-、-CO-O-、-NH-CO-、-CO-、-SO₂NH-、-SO₂-、-S- 等相应的基团连接形成的基团。例如，可以列举上述“C₁₋₆ 烷基”中所列举的基团各自与 -NH-、
10 -CO-O-、-NH-CO-、-CO-、-SO₂NH-、-SO₂-、-S- 等相应的基团连接形成的基团。

本发明所述的“C₂₋₈ 烯基”是指从含有至少一个碳碳双键的 2~8 个碳原子的烯烃部分去除一个以上氢原子而衍生得到的直链或支链的烯基，例如，可以列举乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1,3-丁二烯-1-基、1-戊烯-3-基、2-戊烯-1-基、3-戊烯-1-基、3-戊烯-2-基、1,3-戊二烯-1-基、1,4-戊二烯-3-基、1-己烯-3-基、1,4-己二烯-1-基。优选的是，“C₂₋₈ 烯基”中含有一个碳碳双键。

本发明所述的“C₂₋₈ 炔基”是指从含有至少一个碳碳叁键的 2~8 个碳原子的炔基部分去除一个以上氢原子而衍生得到的直链或支链的炔基，例如，可以列举乙炔基、丙炔基、2-丁炔-1-基、2-戊炔-1-基、3-戊炔-1-基、4-甲基-2-戊炔-1-基、2-己炔-1-基、2-己炔-2-基、3-己炔-1-基、3-己炔-2-基等。优选的是，“C₂₋₈ 炔基”中含有一个碳碳叁键。

本发明所述的“C₁₋₆ 烷氧基”是指前文所定义的“C₁₋₆ 烷基”通过氧原子与母体部分连接的基团，即“C₁₋₆ 烷基-O-”基团，例如，可以列举甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基和正己氧基等。所述的“C₁₋₄ 烷氧基”指含有 1-4 个碳原子的上述实例，即“C₁₋₄ 烷基-O-”基团。

本发明所述的“卤代 C₁₋₆ 烷氧基”、“C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基”、“C₁₋₆ 烷基 C₁₋₆ 烷氧基”等包含“C₁₋₆ 烷氧基”的基团是指一个以上卤素原子、
30 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基等相应的基团各自分别独立地取代 C₁₋₆ 烷氧基上的一个以上氢原子所形成的基团。

本发明所述的“稠环”是指由两个或两个以上环状结构以并、螺、桥

的连接方式所形成的多环系结构。所述的并环是指由两个或两个以上环状结构彼此公用两个相邻的环原子（即共用一个键）所形成的稠环结构。所述的桥环是指有两个或两个以上环状结构彼此共用两个非相邻的环原子所形成的稠环结构。所述的螺环是指由两个或两个以上环状结构彼此共用一个环原子所形成的稠环结构。

本发明所述的“环烷基”或“环烷基团”(以下通称为“环烷基”)是指从环烷烃衍生物得到的一价基团或(根据需要的)二价以上的基团,所述环烷烃包括单环环烷烃或者稠环环烷烃。其例如为“3-12 元环烷基”,即可以具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个成环碳原子。在不特别指明的情况下,某元环烷基,包括可能形成的所有单环、稠环(包括以并、螺、桥的形式稠合)的情形。环烷基可以是 3-12 元的一价基团或(根据需要的)二价以上的基团,可以是 3-10 元的一价基团或(根据需要的)二价以上的基团、可以是 3-8 元的一价基团或(根据需要的)二价以上的基团、3-6 元的一价基团或(根据需要的)二价以上的基团、4-6 元的一价基团或(根据需要的)二价以上的基团、5-7 元的一价基团或(根据需要的)二价以上的基团。

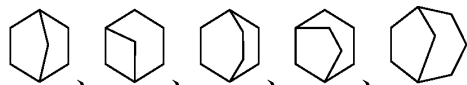
具体而言,(一价或二价以上的)单环环烷基可以为 3-12 元环烷基、3-10 元环烷基、3-8 元环烷基、3-6 元环烷基、4-6 元环烷基、5-6 元环烷基、5-7 元环烷基。其实例包括但不限于:环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基、环戊烷-1,3-二基、环己烷-1,4-二基、环庚烷-1,4-二基等。

(一价或二价以上的)稠环环烷基包括并环环烷基、桥环环烷基、螺环烷基。

(一价或二价以上的)并环环烷基可以为 6-11 元并环环烷基、7-10 元并环环烷基,其的表示性例子包括但不限于由双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[4.2.1]壬烷衍生得到的一价基团或二价以上的基团。

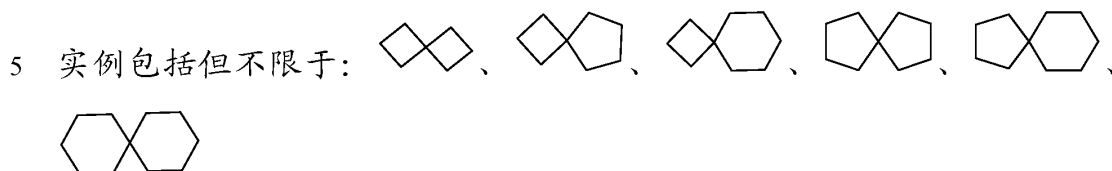
(一价或二价以上的)桥环环烷基还可以是从 6-12 元桥环、7-11 元桥环去掉一个氢原子而得的一价基团,或者根据需要从相同的碳原子上或不同的碳原子上去掉两个以上氢原子而得的二价以上的基团。

所述的桥环的实例包括但不限于:





(一价或二价以上的)螺环环烷基可以是 7-12 元螺环、7-11 元螺环去掉一个氢原子而得的一价基团，或者根据需从相同的碳原子上或不同的碳原子上去掉两个以上氢原子而得的二价以上的基团。螺环



本发明所述的“环烯基”是指在上述环烷基的基团中具有至少一个双键而得的基团。其例如可以是“3-12 元环烯基”，即可以具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个成环碳原子。在不特别指明的情况下，某元环烯基，包括可能形成的所有单环、稠环（包括以并、螺、桥的形式稠合）的情形。环烯基可以是 3-12 元环烯基、3-8 元环烯基、4-6 元环烯基、7-11 元螺环烯基、7-11 元并环烯基、6-11 元桥环烯基等。环烯基的实例可以列举环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、1,4-环己二烯-1-基、环庚烯基、1,4-环庚二烯-1-基、环辛烯基、1,5-环辛二烯-1-基等，但不限于此。

本发明所述的“杂环”包括在环内含有选自 O、S、N 中的至少一个（可以为 1-5 个、1-4 个、1-3 个、1-2 个或者 1 个）杂原子作为成环原子的非芳香性的环状烃。其可以是具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 个成环原子的杂环。在环中可以任选地具有至少一个双键。本发明的杂环可以是单环系统，也可以是稠环系统（以并、螺、桥的形式稠合）。作为杂环的实例，可以列举吡咯啉、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、四氢吡喃、二氢吡啶、二氢吡嗪、二噁烷、噁噻戊环、硫化环戊烷、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻唑、四氢异噻唑等的单环杂环；二氢吡啶、异二氢吡啶、苯并吡喃、苯并二噁烷、四氢喹啉、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮、四氢苯并噻吩等的稠合杂环。进而，可以列举将上述 7-12 元螺环、7-11 元螺环、6-12 元桥环、7-11 元桥环中的至少一个环碳原子替换为选自 O、S、N 中的杂原子而得到的杂环，优选被 1-4 个杂原子替换。进而，还可以列举本发明下述的 6-12 元并环

基、7-10元并环基、6-10元并环基、6-12元饱和并环基、6-12元螺杂环、7-11元螺杂环、6-12元饱和螺杂环、7-11元饱和螺杂环、6-12元桥杂环、7-11元桥杂环、6-12元饱和桥杂环、7-8元饱和桥杂环。

本发明所述的“杂环基”或“杂环基团”(以下通称为“杂环基”)是指从上述“杂环”衍生得到的一价或二价以上的基团。另外,本发明所述的“杂环基”还可以是上述环烷基或环烯基的至少一个环碳原子被选自 O、S、N 中的至少一个杂原子替代的非芳香性的一价或二价以上的环状基团,优选被 1-4 个杂原子替代。另外,杂环基同时还包括碳原子、硫原子被氧化、氮代的情况,例如碳原子、硫原子被 C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、S(=O)(=N)替代。

具体而言,“杂环基”,可以为具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 个成环原子的杂环基团。其可以是 3-14 元杂环基、3-10 元杂环基、4-10 元杂环基、3-8 元杂环基、4-8 元杂环基、4-6 元杂环基、3-12 元杂环基、4-12 元杂环基,包括单杂环基或者稠杂环基。

另外,“杂环基”是指一价或(根据需要的)二价以上单环杂环基、一价或(根据需要的)二价以上双环杂环基系统或一价或(根据需要的)二价以上的多环杂环基系统(也称为稠环系统),包括饱和、部分饱和的杂环基,但不包括芳环。在不特别指明的情况下,包括可能形成的所有单环、稠环(包括以并、螺、桥的形式稠合)、饱和、部分饱和的情形。其可以是例如“3-14 元杂环基”。

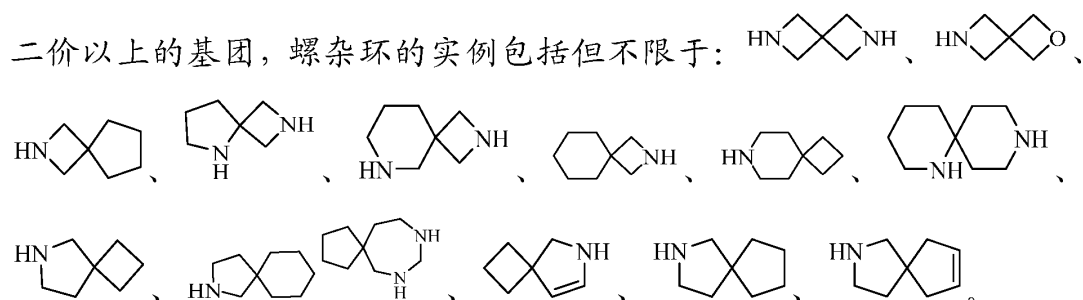
一价或(根据需要的)二价以上的单杂环基可以为 3-14 元杂环基、3-12 元杂环基、3-10 元杂环基、4-10 元杂环基、3-8 元杂环基、3-8 元饱和杂环基、4-8 元杂环基、3-6 元杂环基、4-6 元杂环基、4-7 元杂环基、5-7 元杂环基、5-6 元杂环基、5-6 元含氧杂环基、3-8 元含氮杂环基、5-6 元含氮杂环基、5-6 元饱和杂环基等。进而,还可以是 3-14 元含氧杂环基、3-14 元含氮杂环基、3-12 元含氧杂环基、3-12 元含硫杂环基、3-12 元含砷基(S(O)₂)杂环基、3-12 元含亚砷基(S(O))杂环基等。“杂环基”的实例包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻吩基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基、1,2-噻唑烷基、1,3-噻唑烷基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、1,4-二氧杂环己烷基、1,4-氧硫杂

环己烷基；4,5-二氢异噁唑基、4,5-二氢噁唑基、2,5-二氢噁唑基、2,3-二氢噁唑基、3,4-二氢-2H-吡咯基、2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-吡唑基、4,5-二氢-3H-吡唑基、4,5-二氢噻唑基、2,5-二氢噻唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、2H-噻喃基、4H-噻喃基、2,3,4,5-四氢吡啶基、1,2-异噁嗪基、1,4-异噁嗪基或 6H-1,3-噁嗪基等。

一价或(根据需要的)二价以上的稠杂环包括并杂环基、螺杂环基、桥杂环基，其可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的，但不是芳香性的。稠杂环基可以是上述杂环基稠合到 6-14 元芳基(例如苯环)、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基或 3-14 元杂芳基、5-6 元的单环环烷基、5-6 元单环环烯基、5-6 元单环杂环基或 5-6 元单环杂芳基而得的杂环基。

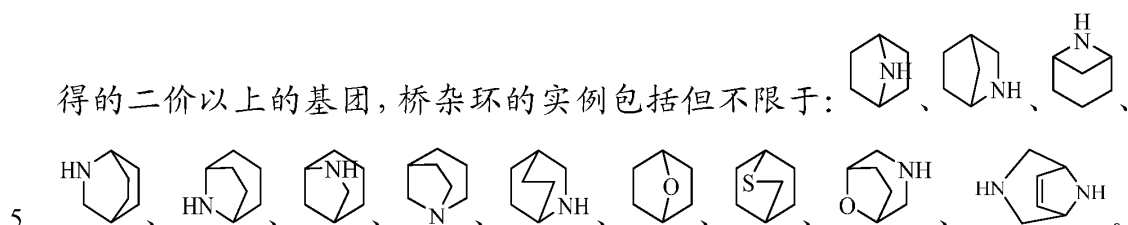
所述的并杂环基可以为 6-12 元并环基、7-10 元并环基、6-10 元并环基、6-12 元饱和并环基，表示性实例包括但不限于：3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3,6-二氮杂双环[3.2.0]庚烷基、3,8-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-b]吡咯基、八氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪基、八氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-3-基、二氢吲哚-1-基、二氢吲哚-2-基、二氢吲哚 3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2 基、八氢-1H-吲哚基、八氢苯并呋喃基、八氢环戊二烯并[c]吡咯、六氢环戊二烯并[c]呋喃、2,2-二氧代六氢环戊二烯并[c]噻吩、2-亚氨基-2 氧代-八氢环戊烯并[c]噻吩。

所述的螺杂环基可以为从 6-12 元螺杂环、7-11 元螺杂环、6-12 元饱和螺杂环、7 元饱和螺杂环去掉一个氢原子而得的一价基团，或者根据需要从相同碳原子上或不同的碳原子上分别去掉一个氢原子而得的



所述的桥杂环基可以为从 6-12 元桥杂环、7-11 元桥杂环、6-12 元饱和桥杂环、7-8 元饱和桥杂环去掉一个氢原子而得的一价基团，或者根据需

要得从相同的碳原子上或不同的碳原子上分别去掉一个氢原子而得的二价以上的基团，桥杂环的实例包括但不限于：



本发明所述“芳环”是指具有芳香性的碳环烃。从芳香性的碳环烃衍生得到的一价基团或根据需要得到的二价以上的基团，所述芳香性的碳环烃包括 6-14 元芳环、6-10 元芳环、6-8 元单环芳烃和 8-14 元稠环芳烃。6-8 元单环芳基例如为苯基。8-14 元稠环芳基例如为萘基、菲基、蒽基等。当为二价基团时，可以列举亚苯基、亚萘基等。

10 本发明所述的“芳基”或“芳族基团”(以下通称为“芳基”)是指含有从芳香性的碳环烃衍生得到的一价基团或根据需要的二价以上的基团。其包括 6-14 元芳基、6-10 元芳基。6-14 元芳基例如为苯基、萘基、菲基、蒽基。6-10 元芳基例如苯基、萘基。当为二价基团时，可以列举亚苯基、亚萘基等。

20 本发明所述“杂芳环”是指具有至少一个(可以为 1-5 个、1-4 个、1-3 个、1-2 个或 1 个)选自 O、S、N 的杂原子的成环原子的具有芳香性的环状烃。其可以为 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 元的芳香性的环状基团，优选具有 1-3 个杂原子。另外，本发明的杂芳环可以是单环系统，也可以是稠环系统(以并、螺、桥的形式稠合)。具体而言，可以列举吡咯、吡嗪、吡啶、吡啶、吡啶、四唑、咪唑、噻吩、吡啶、咪唑、三唑、四唑、三唑、吡嗪、嘧啶、吡嗪、异噻唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、噻唑、噻二唑等的单环杂芳环；还可以列举异吡啶、吡啶、中氮茚、异二氢吡啶、喹啉、异喹啉、噌啉、2,3-二氮杂萘、喹啉、萘啶、喹啉、嘌呤、蝶啶、苯并咪唑、苯并异噻唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、苯并噻唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、苯并咪唑、异苯并咪唑、苯并噻吩、苯并三唑、咪唑并吡啶、三唑并吡啶、咪唑并噻唑、吡嗪并吡嗪、苯并咪唑等稠合杂芳环。

本发明所述的“杂芳基”或“杂芳基团”(以下通称为“杂芳基”)是指从上述“杂芳环”衍生的一价以上的基团。另外,本发明所述的“杂芳基”还可以是,含有选自 O、S、N 中的至少一个杂原子的成环原子数为 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 的芳香性的环状烃基。即,可以是 5-14 元杂芳基、5-10 元杂芳基、5-6 元杂芳基。杂芳基中可以具有 1、2、3、4 或 5 个杂原子作为成环原子。另外,杂芳基还包括碳原子、硫原子被氧化、氮代的情况,例如碳原子、硫原子被 C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、S(=O)(=N) 替代。杂芳基包括单杂芳基和稠杂芳基,在不特别指明的情况下,某元杂芳基,包括可能形成的所有单环、稠环、全部芳香、部分芳香的情形。单杂芳基可以为 5-7 元杂芳基、5-6 元杂芳基,其实例包括但不仅限于呋喃基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。在某些实例中,稠杂芳基是指单环杂芳环稠合到苯基、环烯基、杂芳基、环烷基、杂环基所形成的基团,稠杂芳基可以为 8-12 元并杂芳基、9-10 元并杂芳基,例子包括但不限于苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、噌啉基、5,6-二氢喹啉-2-基、5,6-二氢异喹啉-1-基、呋喃并吡啶基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、萘啶基、嘌呤基、喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉-2-基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉-4-基、5,6,7,8-四氢异喹啉-1-基、噻吩并吡啶基、4,5,6,7-四氢苯并[c][1,2,5]噁二唑基和 6,7-二氢苯并[c][1,2,5]噁二唑-4(5H)酮基。所述杂芳基也可以是从上述基团衍生的二价基团。

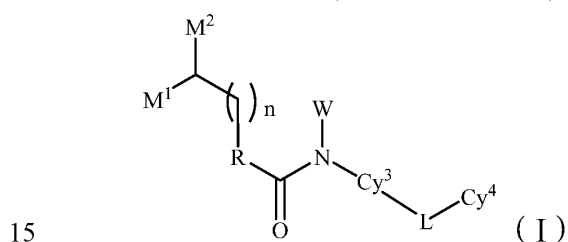
本发明所述的“5-14 元环状基团”是指具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 个成环原子的基团,其可以是本发明上述的环烷基团、环烯基团、杂环基团、芳环基团、杂芳基团具有 5-14 个成环原子的情况。其具体可以是 5-10 元环状基团、5-6 元环状基团。另外,本发明所述的“5-6 元环状基团”是指化学结构上可行的 5-6 个环原子的环状结构,环原子可以任选地选自 C、N、O、S、C(=O)、S(=O)、S(=O)₂、S(=O)(=N),所形成的环状结构可以是单环,也可以是稠合的多环,可以是饱和的,也可以是部分饱和的,还可以是芳香的。其实例包括但不限于由吡咯啉、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、四氢吡喃、二氢吡啶、二氢哒嗪、二噁烷、噁噻戊环、硫化环戊烷、四氢呋喃、四氢吡喃、

四氢噻唑、四氢异噻唑、吡咯、吡嗪、吡唑、𪔐唑、呋喃、噻吩、吡啶、咪唑、三唑、四唑、三嗪、哒嗪、嘧啶、吡嗪、异噻唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、噻唑、噻二唑、苯等衍生得到的基团。优选的是，其是 5-6 元含氧环状基团，即是具有至少一个 O 的成环原子数为 5 或 6 的环状基团。

本发明所述的“一个以上”是指取代基的数量可以为所取代基团所有化学上可以被取代的位置，优选 1-6 个，更有选 1-5 个，更优选 1-3 个，更优选 1-2 个，更优选为 1 个。

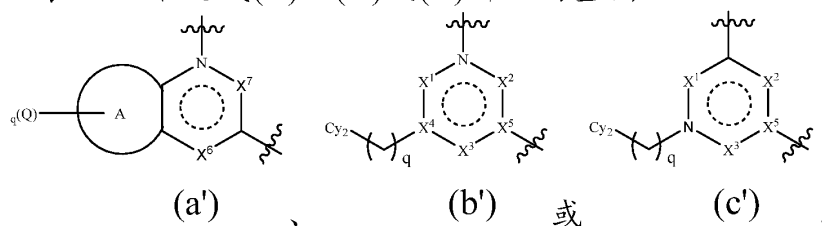
本发明所述的“任选被取代基取代”中，取代基的数量可以为 0 个 (即，未被取代)，或者为 1 至待取代基团的所有化学上可以被取代的位置的数量，优选 1-6 个，更优选 1-5 个，更优选 1-4 个，更优选 1-3 个，更优选 1-2 个或 1 个。

具体而言，本发明提供通式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体：



其中，W 选自氢或任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

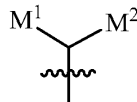
R 表示如下通式(a')、(b')或(c')所示的基团：



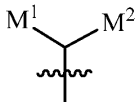
式(a')中，环 A 部分表示 6-10 元芳环、具有选自 NR^b 、O 和 S 中的 1-3 个杂原子的 5-6 元杂芳环或具有选自 NR^b 、O 和 S 中的 1-4 个杂原子的 5-6 元杂环；

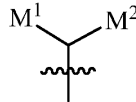
Q 各自独立地选自氢原子、氰基、羟基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 $-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任

- 选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基- R' 、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基- R' 、- $O-R'$ 、- $C(O)-R'$ 、- SO_2-R' 、- $NR^bC(O)-R'$ 、 任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元环烯基、任选被取代基取代的 3-14 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基、任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基；

式(a')中,  部分通过连接基团与  部分连接；

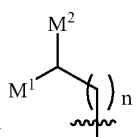
式(a')中, X^6 、 X^7 各自独立地选自 CR^aR^a 、 $C=O$ 和 NR^b , 且其中至少一个为 $C=O$, ;

10 式 (b')中,  部分通过连接基团与  部分连接；

式(c')中,  部分通过连接基团与  部分连接; X^1 、 X^2 、 X^3 各自独立选自 CR^aR^a 、 $C=O$ 和 NR^b , 且其中至少一个为 $C=O$;

X^4 、 X^5 各自独立选自 CR^a 或 N ;

- M^1 、 M^2 各自独立选自氢原子、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任
15 选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基- R' 、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基- R' , 或者, M^1 和 M^2 可以与所连接的原子

一起形成任选被取代基取代的 3-8 元环烷基, 或者  部分可以形成成为氢原子;

- 20 Cy^2 选自任选被一个以上 R^2 取代的 3-12 元环烷基、任选被一个以上 R^2 取代的 3-12 元环烯基、任选被一个以上 R^2 取代的 3-14 元杂环基、任选被一个以上 R^2 取代的 6-14 元芳基和任选被一个以上 R^2 取代的

- 5-10 元杂芳基, R^2 各自独立的选自氢原子、氰基、羟基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 $-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基- R' 、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NR^bC(O)-R'$ 、 任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元环烯基、任选被取代基取代的 3-14 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基、任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基;
- 10 Cy^3 选自任选被一个以上 R^3 取代的 3-12 元环烷基团、任选被一个以上 R^3 取代的 3-14 元杂环基团、任选被一个以上 R^3 取代的 5-10 元杂芳基团, R^3 各自独立的选自氢原子、氰基、羟基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 $-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任
- 15 选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基- R' 、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NR^bC(O)-R'$ 、 任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元环烯基、任选被取代基取代的 3-14 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基、任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基; 当 X^1 或 X^2 表示 NR^b 时, Cy^3 还可以为任选被一个以上 R^3 取代的 6-14 元芳族基团;

- Cy^4 选自任选被一个以上 R^4 取代的 3-12 元环烷基、任选被一个以上 R^4 取代的 3-14 元杂环基、任选被一个以上 R^4 取代的 5-14 元杂芳基和任选被一个以上 R^4 取代的 6-14 元芳基, R^4 各自独立的选自氢原子、氰基、羟基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 $-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基- R' 、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NR^bC(O)-R'$ 、 任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元环烯基、任选被取代基取代的 3-14 元

杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基、任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基, 或者, 两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-14 元环状基团;

L 选自 $-NR^b-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-(CR^aR^a)_m-$, m 选自 1-3 的整数;

R^a 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢原子、氰基、
 5 羟基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 $-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基- R' 、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、
 10 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NR^bC(O)-R'$ 、 任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元环烯基、任选被取代基取代的 3-14 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基、任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基;

R^b 、 R^c 各自不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢原子、
 15 羟基、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基- R' 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元环烯基、任选被取代基取代的 3-14 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基、任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基;

R^d 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自羟基、卤素原子、
 20 氨基、-氨基(任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基) $_{1-2}$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基- R' 、-任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元环烯基、任选被取代基取代的 3-14 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基、任选
 25 被取代基取代的 5-10 元杂芳基;

R' 各自独立地选自任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元环烯基、任选被取代基取代的 3-14 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基和任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基;

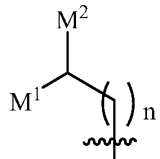
q 为 0-4 的整数;

30 n 为 0-4 的整数;

所述“任选被取代基取代”中的取代基各自独立地选自: 羟基、巯基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、

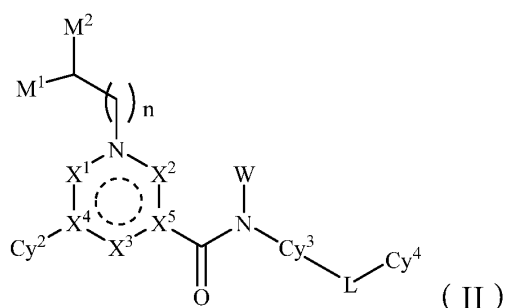
- C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₆ 烷基氨基羰基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基羰基氧基、C₁₋₆ 烷基羰基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基硫基、3-12 元环烷基、6-14 元芳基、3-12 元杂环基、5-10 元杂芳基和氧代基；

式 (a')、式 (b') 和式 (c') 所示的基团中的  表示在环结构中任选存在的双键部分；

条件是，在式 (a') 和式 (c') 所示的基团中， 部分不会形成氢原子；

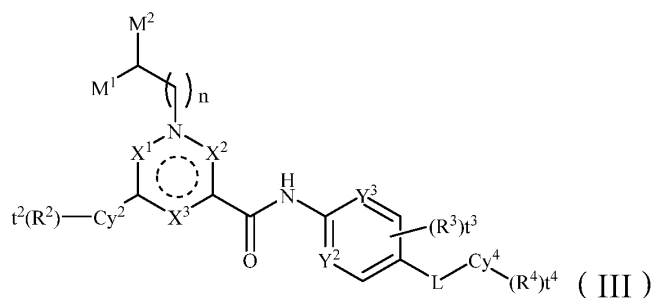
- 10 条件是，在式 (b') 所示的基团中，X¹ 和 X³ 选自 C=O，X⁴ 选自 N 时，作为 Cy² 的取代基的 R² 不表示卤素原子。

在本发明的另一实施方式中，本发明的式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体以下式 (II) 表示。



15

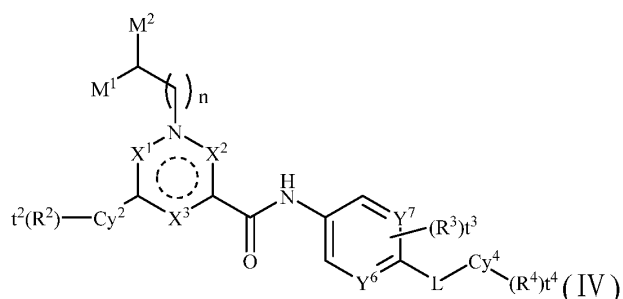
在本发明的另一实施方式中，本发明的式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体以下式 (III) 表示。



Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 CH 或 N, 且至少一个为 N;

t^2 、 t^3 、 t^4 各自独立地选自 1-5 的整数。

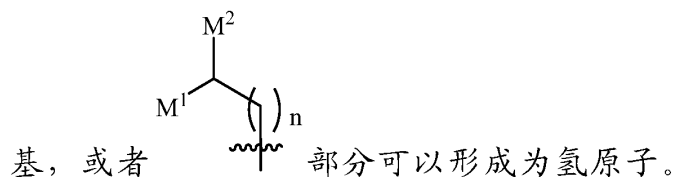
在本发明的另一实施方式中, 本发明的式 (I) 所示的化合物或其
5 药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体以下式(IV)表示。



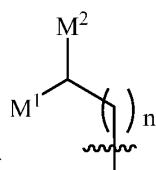
Y^6 和 Y^7 各自独立地选自 CH 或 N, 且至少一个为 N;

t^2 、 t^3 、 t^4 各自独立地选自 1-5 的整数。

10 在本发明的一个实施方式中, M^1 、 M^2 各自独立选自氢原子、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基和任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基, 或者, M^1 和 M^2 可以与所连接的原子一起形成任选被取代基取代的 3-8 元环烷



在本发明的一个实施方式中, M^1 、 M^2 各自独立选自任选被取代基
15 取代的 C_{1-6} 烷基, 或者, M^1 和 M^2 可以与所连接的原子一起形成任选



被取代基取代的 3-8 元环烷基, 或者 部分可以形成氢原子。

在本发明的一个实施方式中, M^1 、 M^2 各自独立选自 C_{1-6} 烷基, 或者, M^1 和 M^2 可以与所连接的原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

- 5 在本发明的一个实施方式中, X^1 为 NR^b , X^2 为 CR^aR^a , X^3 为 $C=O$ 。
 在本发明的一个实施方式中, X^1 为 CR^aR^a , X^2 为 NR^b , X^3 为 $C=O$ 。
 在本发明的一个实施方式中, X^1 为 $C=O$, X^2 为 CR^aR^a , X^3 为 $C=O$ 。
 在本发明的一个实施方式中, X^1 为 CR^aR^a , X^2 为 $C=O$, X^3 为 $C=O$ 。
 在本发明的一个实施方式中, X^1 为 CR^aR^a , X^2 为 CR^aR^a , X^3 为 $C=O$ 。
 10 在本发明的一个实施方式中, X^1 为 $C=O$, X^2 为 CR^aR^a , X^3 为 CR^aR^a 。
 在本发明的一个实施方式中, X^1 为 CR^aR^a , X^2 为 $C=O$, X^3 为 CR^aR^a 。
 在本发明的一个实施方式中, X^4 选自 N , X^5 选自 CR^a 。
 在本发明的一个实施方式中, X^4 选自 CR^a , X^5 选自 CR^a 。
 在本发明的一个实施方式中, X^4 选自 N , X^5 选自 N 。
 15 在本发明的一个实施方式中, X^4 选自 CR^a , X^5 选自 N 。
 在本发明的一个实施方式中, X^6 为 $C=O$, X^7 为 CR^aR^a 。
 在本发明的一个实施方式中, X^6 为 CR^aR^a , X^7 为 $C=O$ 。
 在本发明的一个实施方式中, X^6 为 $C=O$, X^7 为 NR^b 。
 在本发明的一个实施方式中, X^6 为 NR^b , X^7 为 $C=O$ 。
 20 在本发明的一个实施方式中, 在式(a')中, 环 A 部分表示 6-10 元芳环。

在本发明的一个实施方式中, 在式(a')中, 环 A 部分表示苯环、萘环。

- 在本发明的一个实施方式中, 在式(a')中, 环 A 部分表示苯环、萘
 25 环、呋喃环、噻吩环、吡咯环、噁唑环、异噁唑环、噻唑环、异噻唑
 环、吡唑环、噻唑环、咪唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环、
 吡喃环、噻喃环、吡咯烷环、吡咯啉环、四氢呋喃环、四氢噻吩环、
 哌啶环或四氢吡喃环。

在本发明的一个实施方式中, 式(a')中, Q 各自独立地选自氢原子、

羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基和任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

在本发明的一个实施方式中， Cy^2 选自任选被一个以上 R^2 取代的 6-14 元芳基和任选被一个以上 R^2 取代的 5-10 元杂芳基。

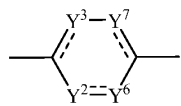
5 在本发明的一个实施方式中， Cy^2 选自任选被一个以上 R^2 取代的苯基或萘基。

在本发明的一个实施方式中， Cy^3 选自任选被一个以上 R^3 取代的 3-8 元环烷基团和任选被一个以上 R^3 取代的 5-10 元杂芳基团，当 X^1 或 X^2 表示 NR^b 时， Cy^3 还可以为任选被一个以上 R^3 取代的 6-10 元芳族基团。

在本发明的一个实施方式中， Cy^3 选自任选被一个以上 R^3 取代的 3-6 元环烷基团、任选被一个以上 R^3 取代的 5-6 元杂芳基团，当 X^1 或 X^2 表示 NR^b 时， Cy^3 还可以为任选被一个以上 R^3 取代的苯基或萘基。

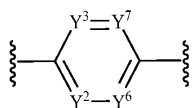
在本发明的一个实施方式中， Cy^3 选自任选被一个以上 R^3 取代的 15 吡咯基团、任选被一个以上 R^3 取代的吡啶基团、任选被一个以上 R^3 取代的嘧啶基团、任选被一个以上 R^3 取代的咪唑基团或任选被一个以上 R^3 取代的吡嗪基团。

在本发明的一个实施方式中， Cy^3 表示任选被一个以上 R^3 取代的



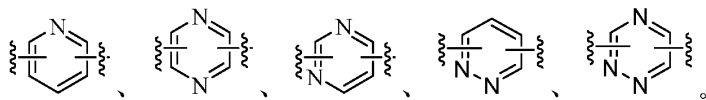
20 所示的基团，式中， --- 表示单键或双键， Y^2 、 Y^3 、 Y^6 和 Y^7 各自独立地选自 CR^aR^a 或 NR^b ，且其中至少一个为 NR^b 。

在本发明的一个实施方式中， Cy^3 表示任选被一个以上 R^3 取代的



所示的基团， Y^2 、 Y^3 、 Y^6 、 Y^7 各自独立的选自 CH 或 N ，并且至少有一个为 N 。

在本发明的一个实施方式中， Cy^3 选自任选被一个以上 R^3 取代的 25 的以下基团：



在本发明的一个实施方式中, Cy^3 选自任选被一个以上 R^3 取代的

以下基团:

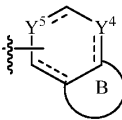


, *端与 N 相连, ·端与 L 相连。

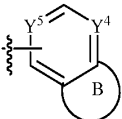
在本发明的一个实施方式中, Cy^4 选自任选被一个以上 R^4 取代的
5 5-10 元杂环基、任选被一个以上 R^4 取代的 5-10 元杂芳基和任选被一个以上 R^4 取代的 6-10 元芳基。

在本发明的一个实施方式中, Cy^4 选自任选被一个以上 R^4 取代的 9-10 元杂芳基或任选被一个以上 R^4 取代的苯基或萘基。

在本发明的一个实施方式中, Cy^4 表示任选被一个以上 R^4 取代的

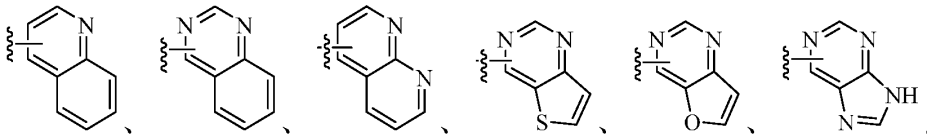
10  所示的基团, 式中, $\equiv$ 表示单键或双键, Y^4 和 Y^5 各自独立地选自 CR^aR^a 或 NR^b , 且至少一个为 NR^b , 环 B 为苯环、萘环或 5-6 元杂芳环。

在本发明的一个实施方式中, Cy^4 表示任选被一个以上 R^4 取代的

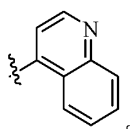
15  所示的基团, Y^4 和 Y^5 各自独立地选自 CH 或 N, 且至少一个为 N。

在本发明的一个实施方式中, 环 B 为苯环或含有选自 NR^b 、O、S 中的 1-3 个原子的 5-6 元杂芳环。

在本发明的一个实施方式中, Cy^4 选自任选被一个以上 R^4 取代的以下基团:

20 

在本发明的一个实施方式中, Cy^4 选自任选被一个以上 R^4 取代的



以下基团：

在本发明的一个实施方式中， R^2 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^d$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

- 5 在本发明的一个实施方式中， R^2 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；优选的是， R^2 各自独立地选自氢原子、羟基、氟、氯、溴、 C_{1-4} 烷基。

- 10 在本发明的一个实施方式中， R^3 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

- 15 在本发明的一个实施方式中， R^3 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；优选的是， R^3 各自独立地选自氢原子、羟基、氟、氯、溴、 C_{1-4} 烷基。

在本发明的一个实施方式中， R^4 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基，或者，两个 R^4 与所连接的原子形成 5-6 元环状基团。

- 20 在本发明的一个实施方式中，优选的是， R^4 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基，或者，两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团。

- 25 在本发明的一个实施方式中， R^4 选自氢原子、羟基、巯基、卤素原子、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基，或者，两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团。

- 30 在本发明的一个实施方式中， R^a 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢原子、卤素原子、羟基、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、

-C(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)R^d、任选被取代基取代的 C₁₋₆ 烷基、任选被取代基取代的 C₁₋₆ 烷氧基。

在本发明的一个实施方式中，R^a 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢原子、羟基、卤素原子、羧基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基。

在本发明的一个实施方式中，R^a 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢原子、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基。

在本发明的一个实施方式中，R^b、R^c 各自不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢原子、任选被取代基取代的 C₁₋₆ 烷基。

10 在本发明的一个实施方式中，R^b、R^c 各自不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢原子、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基。

在本发明的一个实施方式中，R^b、R^c 各自不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢原子、C₁₋₆ 烷基。

15 在本发明的一个实施方式中，R^d 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自羟基、卤素原子、氨基、-氨基(任选被取代基取代的 C₁₋₆ 烷基)₁₋₂、任选被取代基取代的 C₁₋₆ 烷基、任选被取代基取代的 C₁₋₆ 烷氧基。

20 在本发明的一个实施方式中，R^d 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自羟基、氨基、-氨基(C₁₋₆ 烷基)₁₋₂、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基。

在本发明的一个实施方式中，R^d 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基。

25 在本发明的一个实施方式中，R'选自任选被取代基取代的 3-8 元环烷基、任选被取代基取代的 3-8 元环烯基、任选被取代基取代的 3-10 元杂环基、任选被取代基取代的 6-10 元芳基和任选被取代基取代的 5-6 元杂芳基。

30 在本发明的一个实施方式中，R'选自任选被取代基取代的 3-6 元环烷基、任选被取代基取代的 4-7 元杂环基、任选被取代基取代的 6-10 元芳基和任选被取代基取代的 5-6 元杂芳基。

在本发明的一个实施方式中，R'选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、萘基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂

环己基、氧杂环庚基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基。

在本发明的一个实施方式中，“任选被取代基取代”中的取代基各自独立地选自：羟基、巯基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、(C₁₋₆烷基)₂氨基、C₁₋₆烷基氨基羰基、(C₁₋₆烷基)₂氨基羰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基羰基氧基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰氨基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基硫基、3-8 元环烷基、6-10 元芳基、3-8 元杂环基、5-6 元杂芳基和氧代基。

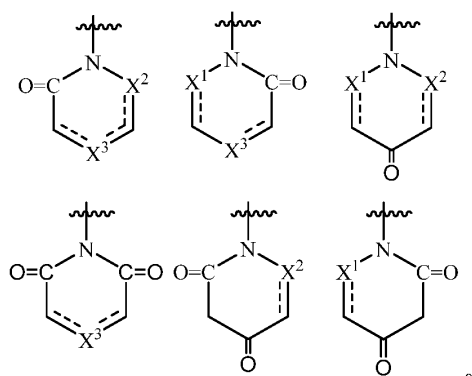
在本发明的一个实施方式中，“任选被取代基取代”中的取代基各自独立地选自：羟基、巯基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素原子、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基 C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基氨基、(C₁₋₄烷基)₂氨基、C₁₋₄烷基氨基羰基、(C₁₋₄烷基)₂氨基羰基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷基羰基氧基、C₁₋₄烷基羰基氨基、C₁₋₄烷基磺酰氨基、卤代 C₁₋₄烷基、卤代 C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基磺酰基、C₁₋₄烷基硫基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、苯基、萘基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环己基、氧杂环庚基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和氧代基。

在本发明的一个实施方式中，n 为 0、1、2、3 或 4。

在本发明的一个实施方式中，q 为 0、1、2、3 或 4。

在本发明的一个实施方式中，L 选自 -NR^b-、-O-和-S-。

在本发明的一个实施方式中，R 表示式(b')所示的基团，式(b')所示的基团中的六元环以下述任一者表示，式中 $\equiv$ 表示单键或双键，



在本发明中，式(a')、式(b')和式(c')所示的基团中的  表示在环结构中任选存在的双键部分，条件是，不违反各原子的化合价。

在本发明的一个实施方式中，本发明的式(I)所示的化合物中，不存在三个以上作为成环原子的 N 原子直接连接的情况。

在本发明的一个实施方式中，本发明的式(I)所示的化合物中，在环上不存在两个以上羰基(C=O)直接连接的情况。

在本发明的一个实施方式中，式(a')的环上，只存在一个 C=O。

在本发明的一个实施方式中，式(b')的环上，只存在一个 C=O。

10 在本发明的一个实施方式中，式(c')的环上，只存在一个 C=O。

在本发明的一个实施方式中，X¹、X²各自独立地选自 CR^aR^a和 NR^b，X³表示 C=O。

在本发明的一个实施方式中，X¹或 X²为 C=O 时，X⁴不为 NR^b。

在本发明的一个实施方式中，X⁴不为 NR^b。

15 在本发明的一个实施方式中，X¹和 X²至少一个为 NR^b，X³表示 C=O。

本发明所述的“酯”是指，本发明的化合物形成的药学上可接受的酯，更具体而言是本发明化合物的甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯等的酯，但不限于此。

本发明所述的“药学上可接受的盐”是指可药用的酸和碱的加成盐或其溶剂化物。这样的可药用盐包括诸如以下的酸的盐：盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸、亚硫酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、氢碘酸、链烷酸(诸如乙酸、

HOOC-(CH₂)_n-COOH(其中 n 是 0~4))等。碱的盐：钠盐、钾盐、钙盐、铵盐等。本领域技术人员知晓多种无毒的可药用加成盐。

本发明中的氢原子、氟原子、碳原子、氮原子、氧原子、硫原子等还包括其各自的放射性同位素或稳定同位素。

5 本发明所述“肿瘤”，包括肉瘤、淋巴瘤和癌症，具体可以包括肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、乳腺癌、乳腺导管癌、头颈癌、子宫内膜癌、宫体癌、直肠癌、肝癌、肾癌、肾盂癌、食管癌、食管腺癌、神经胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、女性生殖系统癌症、原位癌、淋巴瘤、神经纤维瘤病、骨癌、皮肤癌、脑癌、结肠癌、10 睾丸癌、胃肠道间质瘤、口腔癌、咽癌、多发性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、大肠绒毛腺瘤、黑色素瘤、细胞瘤和肉瘤。

本发明所述的“由 NTRK 引发的相关疾病”，包括非小细胞肺癌、结直肠癌、类似乳腺分泌性癌、肉瘤、星形细胞瘤、成胶质细胞瘤、Spitz 样黑色素瘤、胆管癌、乳头状甲状腺癌、乳腺分泌型癌、乳腺癌-15 病理类型不明等。

本发明中，“A/和 B”的表述是指 A 单独，或者 A 和 B 两者。例如“TAM 家族激酶/和 CSF1R 激酶”是指“TAM 家族激酶”单独或者“TAM 家族激酶”和“CSF1R 激酶”两者。

本发明式(I)、(II)、(III)和(IV)化合物的“立体异构体”是指20 当式(I)、(II)、(III)和(IV)化合物存在不对称原子时，会产生对映异构体；当化合物存在碳碳双键或环状结构时，会产生顺反异构体，所有式(I)、(II)、(III)和(IV)化合物的对映异构体、非对映异构体、消旋异构体、顺反异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物，均包括在本发明范围中。本发明的化合物的定义包括所有可能的立体25 异构体和它们的混合物。特别是包括外消旋形式和具有指定活性的分离的旋光异构体。外消旋形式可通过物理方法拆分，例如分级结晶、非对映体衍生物的分离或结晶或通过手性柱色谱法分离。可以由外消旋物通过常规方法（例如与光学活性酸成盐、接着结晶）获得单个的旋光异构体。

30 本发明式(I)、(II)、(III)和(IV)化合物的“互变异构体”是指当式(I)、(II)、(III)和(IV)化合物中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体称为互变异构体；当含有羰基的官能团 α 位

上的氢在 α 碳上时，产生酮式互变异构体；当含有羰基的官能团 α 位上的氢在羰基的氧上时，产生醇式互变异构体。

本发明的药物组合物包含式(I)、式(II)、式(III)和式(IV)所示化合物、其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体中的至少一种。

- 5 本发明的药物组合物包含式(I)、式(II)、式(III)和式(IV)所示化合物，或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体和任选的一种或多种药用载体。

本发明的药物组合物可以以本领域公知的任何合适的给药方式，例如可以通过口服，肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、动脉内、皮内、
10 鞘内和硬膜外)，透皮，直肠，鼻，经肺，局部(包括口腔和舌下)，阴道，腹膜内，肺内和鼻内等给药等方式，施用于需要预防和/或治疗的患者或受试者。

本发明的药物组合物可制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬
15 剂、糖浆剂等。制成口服制剂时，可以加入适宜的赋形剂、稀释剂、甜味剂、增溶剂、润滑剂、粘合剂、片剂崩解剂、稳定剂、防腐剂或包封材料的一种或多种物质。用于肠胃外给药时，所述药物组合物可制成注射剂、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时，可采用
20 现有制药领域中的常规方法生产，配置注射剂时，可以不加入附加剂，也可以根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时，所述药物组合物可制成栓剂等。用于经肺给药时，所述药物组合物可制成吸入剂或喷雾剂等。本发明中，合适的固体载体包括但不限于例如纤维素、葡萄糖、乳糖、甘露醇、硬脂酸镁、碳酸镁、碳酸钠、糖精钠、蔗糖、糊精、滑石、淀粉、果胶、明胶、黄芪胶、阿拉伯胶、藻
25 酸钠、对羟基苯甲酸酯、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。合适的液体载体包括但不限于水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、植物油、甘油酯及其混合物。

制备本发明的药物组合物的方法一般是已知的。以已知的方法制备本发明的药物组合物包括常规的混合、制粒、压片、包衣、溶解或
30 冻干方法。

药物制剂优选为单位剂量形式。在该形式中，制剂被细分成含有适当量的活性组分的单位剂量。可以将单位剂量形式包装成含有离散

量的制剂的包装，诸如包装的片剂、胶囊剂或在小瓶或安瓿中的粉剂。

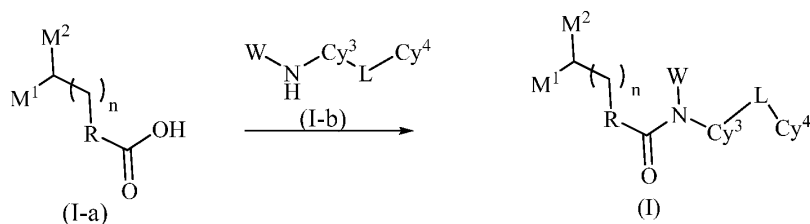
药物的施用剂量取决于各种因素，包括患者的年龄、体重和状态以及给药途径。施用的精确剂量基于治疗医生的判断确定。用于施用
5 活性化合物的通常剂量可以是例如每天约 0.01 至大约 100 mg，大约 0.05 至大约 75 mg/天，大约 0.1 至大约 50 mg/天，或者大约 5 至大约 10 mg/天。期望的剂量还取决于采用的具体化合物、疾病的严重程度、施用途径、患者的体重和健康状况以及治疗医生的判断。

本发明通式(I)化合物的制备方法

通过标准化学方法在内的多种方法，可以制备本发明的化合物。

10 除非另外指出，否则任何前面定义的变量将继续具有前面定义的含义。示例性的一般合成方法阐述在下述方案中，并且可以很容易的改进以制备本发明的其他化合物。本领域技术人员可以根据本领域教导的常规方法(例如 Organic Synthesis 2nd, Michael B. Smith etc.)实施以下的反应。在实施例部分中具体地制备本发明的具体化合物。

15 通式 (I) 所示化合物的制备方法，



将式 (I-a) 加入到溶剂中，加入肽偶联试剂，碱，和式 (I-b)，
搅拌反应完全，分离得式 (I)；或者，

20 将式 (I-a) 和式 (I-b)，加入到碱中，滴加偶联试剂，搅拌反应完全，分离得到式 (I)，

其中， M^1 、 M^2 、R、n、W、 Cy^3 、L 和 Cy^4 如上文所定义。

所述的溶剂选自：N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、甲苯、苯、二甲苯、三甲苯、环己烷、己烷、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、乙醚、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、乙
25 酸甲酯、乙酸乙酯、丙酮、甲基乙基酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、水中的一种和其混合物；

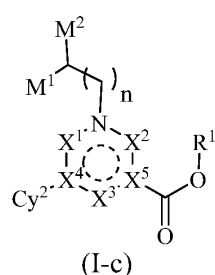
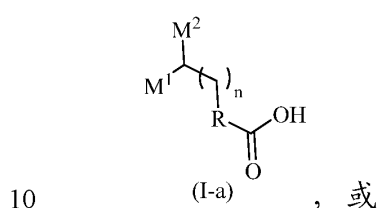
所述的碱选自：甲胺、乙胺、丙胺、N,N-二异丙基乙胺、三甲胺、三乙胺、二环己基胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、葡甲胺、二乙

醇胺、乙二胺、吡啶、甲基吡啶、喹啉中的一种和其混合物；

所述的肽偶联试剂选自：2-(7-偶氮苯并三氮唑)-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU)、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HBTU)、2-(1H-苯并[d][1,2,3]三偶氮-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯 (TBTU) 的一种和其混合物；

所述的偶联试剂选自：三氯氧磷、二环己基碳二亚胺(DCC)、N,N'-羰基二咪唑、氯甲酸异丁酯、1-正丙基磷酸酐等的一种和其混合物。

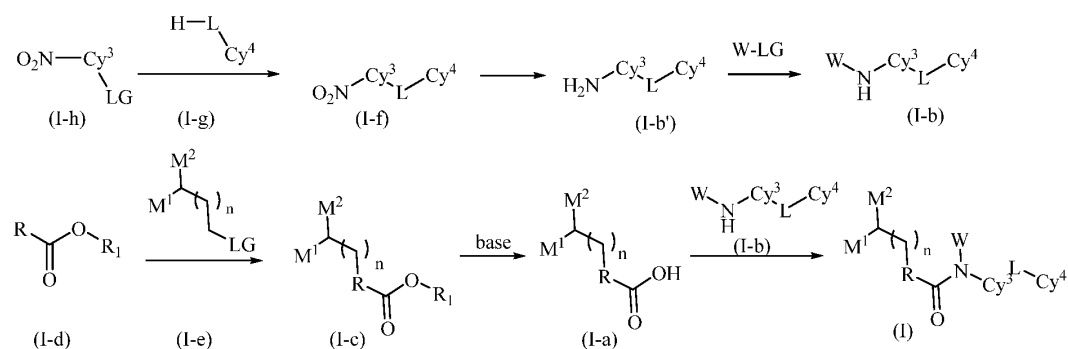
通式 (I) 化合物的制备中间体，具有如下式(I-a)或式(I-c)所示结构：



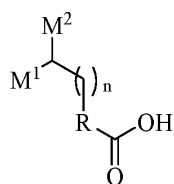
其中， R^1 为 C_{1-6} 烷基，

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 M^1 、 M^2 、 R 、 Cy^2 、 n 和  如前文所定义。

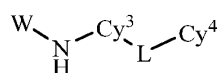
15 反应式



式(I)的化合物可以通过式(I-a)的化合物与式(I-b)的化合物反应制备。



(I-a)



(I-b)

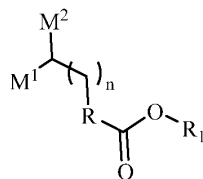
其中, M^1 、 M^2 、 R 、 n 、 W 、 Cy^3 、 L 和 Cy^4 如上文所定义。

本领域技术人员可以根据本领域技术常规方法由式 (I-a) 的化合物和式 (I-b) 的化合物来制备式 (I) 的化合物, 下述示意性地提供了
10 由式 (I-a) 的化合物和式 (I-b) 的化合物反应来制备式 (I) 的化合物的方法:

例如，将式 (I-a) 的化合物加入合适的溶剂中（如四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺等，优选 *N,N*-二甲基甲酰胺），加入合适肽偶联试剂（优选 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯），再加入合适的碱（如三乙胺、吡啶、*N,N*-二异丙基乙胺等，优选 *N,N*-二异丙基乙胺），降至适当的温度（如 0℃），搅拌适当的时间（如 10~30 分钟），加入式 (I-b) 的化合物，在适当的温度（如 0℃ 至环境温度）搅拌合适的时间（如 1~16 小时）。将反应液减压浓缩，加入适量的水，用合适的萃取剂（如乙酸乙酯）萃取，萃取液浓缩，粗品经常规的纯化方法（如硅胶柱层析）分离得到式 (I) 的化合物。

又例如，将式 (I-a) 的化合物和式 (I-b) 的化合物加入合适的碱中（如吡啶），降至适当的温度（如 0℃），滴加偶联试剂（如三氯氧磷），加完搅拌合适的时间（如 0.5~3 小时）至反应完全，将反应液减压浓缩，加入适量的水，用合适的萃取剂（如乙酸乙酯）萃取，萃取液浓缩，粗品经常规的纯化方法（如硅胶柱层析）分离得到式 (I) 的化合物。

式 (I-a) 的化合物可通过式 (I-c) 的化合物制备。

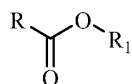


(I-c)

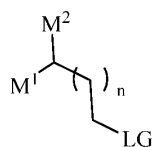
其中, R_1 为 C_{1-6} 烷基, M^1 、 M^2 、 R 和 n 如上文中所定义。本领域
5 技术人员可以根据本领域技术常规方法由式 (I-c) 的化合物制备式 (I-a)
的化合物, 下述示意性地提供了由式 (I-c) 的化合物制备式 (I-a) 的
化合物的方法:

例如, 将式 (I-c) 的化合物溶解于合适的溶剂 (如甲醇, 乙醇,
四氢呋喃, 二氧六环等, 优选甲醇), 加入合适的碱 (如氢氧化锂,
10 氢氧化钠, 氢氧化钾等, 优选氢氧化锂), 在适当的温度 (如室温),
搅拌适当的时间 (如 0.5~3 小时), 反应结束后, 减压浓缩, 用适当的
酸 (如盐酸、柠檬酸) 的水溶液调节 pH 值至合适范围 (如 2~5), 过
滤得到式 (I-a) 的化合物。

式 (I-c) 的化合物可以通过式 (I-d) 的化合物与式 (I-e) 的化合
15 物反应制备。



(I-d)



(I-e)

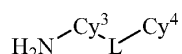
其中, R 和 R_1 如上文中所定义, LG 为氯、溴、碘、甲磺酸酯或苯
磺酸酯等离去基团或硼酸、硼酸酯, M^1 、 M^2 和 n 如上文中所定义。本
25 领域技术人员可以根据本领域技术常规方法由式 (I-d) 的化合物和式
(I-e) 的化合物制备式 (I-c) 的化合物, 下述示意性地提供了由式 (I-d)

的化合物和式 (I-e) 的化合物反应制备式 (I-c) 的化合物的方法:

例如, 将式 (I-d) 的化合物和式 (I-e) 的化合物 (LG 为离去基团) 溶解于合适的溶剂 (如乙腈、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺等, 优选 *N,N*-二甲基甲酰胺) 中, 加入适当的碱 (如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等, 优选碳酸钾), 在适当的温度 (如 50℃) 搅拌反应适当的时间 (如 10~16 小时), 反应结束后加入水和适当的萃取剂, 粗产品通过常规的纯化手段分离 (如硅胶柱层析) 得到式 (I-c) 的化合物。

又例如, 将式 (I-d) 的化合物和式 (I-e) 的化合物 (LG 为硼酸或硼酸酯) 溶解于合适的溶剂 (如乙腈, 二氯甲烷, 氯仿, 吡啶, *N,N*-二甲基甲酰胺等, 优选 *N,N*-二甲基甲酰胺), 加入适当的碱 (如三乙胺, 吡啶等) 和适当的催化剂 (如醋酸铜, 氯化铜等), 在空气或氧气条件下, 在适当的温度 (如室温至 50℃), 反应适当的时间 (如 14 小时)。反应结束后, 通过常规后处理 (如萃取, 浓缩) 得到粗品, 在通过常规的纯化手段 (如硅胶柱层析) 得到产品。

式 (I-b) 的化合物可通过式 (I-b') 的化合物与 W-LG 反应制备。

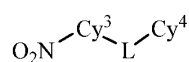


(I-b')

其中, Cy^3 、L、 Cy^4 、W 和 LG 如上文所定义。本领域技术人员可以根据本领域技术常规方法由式 (I-b') 的化合物制备式 (I-b) 的化合物, 下述示意性地提供了由式 (I-b') 的化合物制备式 (I-b) 的化合物的方法:

例如, 将式 (I-b') 的化合物和式 W-LG 的化合物溶解于合适的溶剂 (如乙腈、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺等, 优选 *N,N*-二甲基甲酰胺) 中, 加入适当的碱 (如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等, 优选碳酸钾), 在适当的温度 (如 50℃) 搅拌反应适当的时间 (如 10~16 小时), 反应结束后加入水和适当的萃取剂, 粗产品通过常规的纯化手段分离 (如硅胶柱层析) 得到式 (I-b) 的化合物。

式 (I-b) 的化合物可通过式 (I-f) 的化合物反应制备。



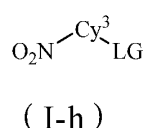
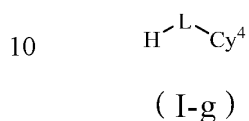
(I-f)

其中, Cy^3 、L 和 Cy^4 如上文所定义。本领域技术人员可以根据本

领域技术常规方法由式 (I-f) 的化合物制备式 (I-b) 的化合物, 下述示意性地提供了由式 (I-f) 的化合物制备式 (I-b) 的化合物的方法:

例如, 将式 (I-f) 的化合物和合适的还原剂 (如铁粉、锌粉、氯化亚锡、连亚二硫酸钠等, 优选铁粉) 加入适当的溶剂 (如乙醇, 氯化铵水溶液, 醋酸, 乙醇和氯化铵水溶液混合等), 在适当的温度 (如 80°C) 反应适当的时间 (如 4 小时)。反应完全后, 过滤, 减压浓缩, 用合适的萃取剂 (如二氯甲烷) 萃取, 减压浓缩得到产品。

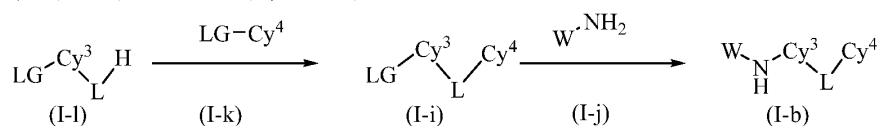
式 (I-f) 的化合物可通过式 (I-g) 的化合物与式 (I-h) 的化合物反应制备。



其中, L、Cy⁴、Cy³ 和 LG 如上文所定义。本领域技术人员可以根据本领域技术常规方法由式 (I-g) 的化合物和式 (I-h) 的化合物制备式 (I-f) 的化合物, 下述示意性地提供了由式 (I-g) 的化合物和式 (I-h) 的化合物制备式 (I-f) 的化合物的方法:

例如, 将式 (I-g) 的化合物和式 (I-h) 的化合物加入适当的溶剂 (如四氢呋喃, 乙腈, N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等, 优选 N,N-二甲基甲酰胺), 加入适当的碱 (如碳酸钾, 碳酸钠, 三乙胺, N,N-二异丙基乙胺等, 优选碳酸钾), 在适当的温度 (如室温至 80°C) 搅拌适当的时间 (如 14 小时)。反应结束后, 通过常规的后处理方法 (如过滤, 萃取等) 得到粗品, 再通过常规的纯化手段分离 (如硅胶柱层析) 得到产品。

在某些实施方式中, 式 (I-b) 的化合物可通过如下反应制备得到。



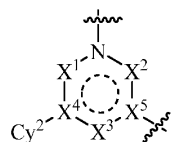
其中, LG, Cy³, L, Cy⁴ 和 W 如上文中所定义。本领域技术人员可以根据本领域技术常规方法由式 (I-l) 的化合物制备式 (I-b) 的化

合物，下述示意性地提供了由式 (I-1) 的化合物制备式 (I-b) 的化合物的方法：

例如，将式 (I-1) 的化合物和式 (I-k) 的化合物加入适当的溶剂（如甲苯、二甲苯、三甲苯，*N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺等，
5 优选二甲苯），加热至适当的温度（如 140℃）搅拌适当的时间（如 15 小时）。反应结束后，通过常规的后处理方法（如过滤，萃取等）得到式 (I-i) 的化合物。

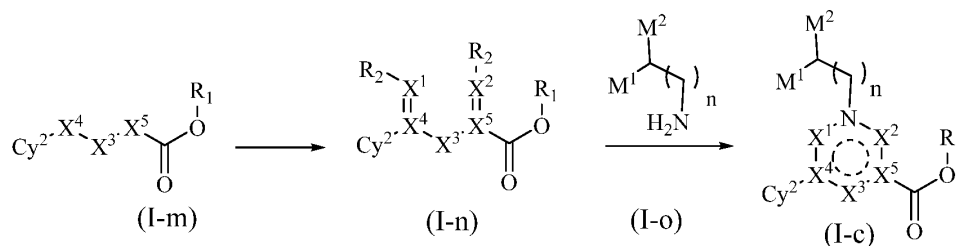
将式 (I-i) 的化合物和式 (I-j) 的化合物加入合适的溶剂（如乙醇，水等），加热到合适的温度（如 90℃），反应结束后，通过常规
10 的后处理方法（如浓缩，萃取，过滤等）得到式 (I-b) 的化合物。

具体地，R 表示通式(b)所示的基团时，式 (I-c) 的化合物可由如下反应制备。



(b)

在某些实施方式中，式 (I-c) 的化合物可由如下反应制备



15

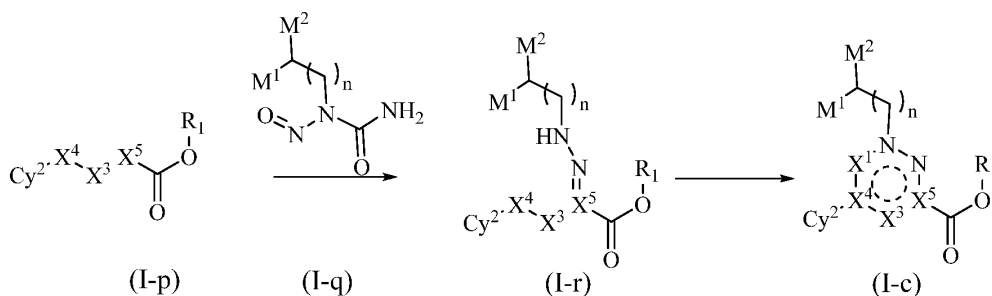
其中， X^1 ， X^2 ， X^5 ， X^4 分别独立选自 C、CH 或 CH_2 ， X^3 为 $C=O$ ， R^2 为烷氧基或双取代氨基， Cy^2 ， R^1 ， M^1 、 M^2 和 n 如上文中所定义。本领域技术人员可以根据本领域技术常规方法由式 (I-m) 的化合物制备式 (I-c) 的化合物，下述示意性地提供了由式 (I-m) 的化合物制备
20 式 (I-c) 的化合物的方法：

例如，将式 (I-m) 的化合物加入适当的溶剂（如甲苯，二甲苯，三甲苯，*N,N*-二甲基甲酰胺，*N,N*-二甲基乙酰胺等，优选甲苯），加入合适的试剂（如 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛，原甲酸三甲酯，原甲酸三乙酯等，优选 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛），加热至适当的温

度（如 100℃）搅拌适当的时间（如 15 小时）。反应结束后，通过常规的后处理方法（如过滤，萃取，浓缩等）得到式（I-n）的化合物。

将式（I-n）的化合物和式（I-o）的化合物加入合适的溶剂（如乙醇，异丙醇，甲苯等）中，加热到合适的温度（如 100℃），反应适当的时间（如 3h）。反应结束后，通过常规的纯化方法（如硅胶柱层析）得到式（I-c）的化合物。

在另外一些实施方式中，式（I-c）的化合物可由如下反应制备

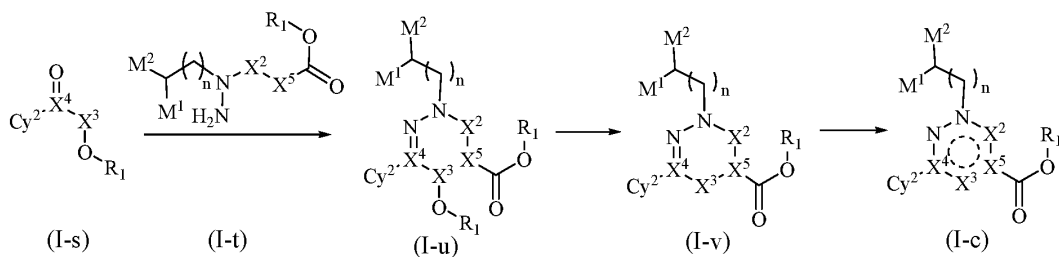


其中， X^1 , X^5 , X^4 分别独立选自 C、CH 或 CH_2 , X^3 为 $C=O$, Cy^2 , R^1 , M^1 , M^2 和 n 如上文中所定义。本领域技术人员可以根据本领域技术常规方法由式（I-p）的化合物制备式（I-c）的化合物，下述示意性地提供了由式（I-p）的化合物制备式（I-c）的化合物的方法：

例如，将式（I-p）的化合物和式（I-q）的化合物加入适当的溶剂（如二氯甲烷，氯仿，1,2-二氯乙烷等，优选二氯甲烷），降温至适当的温度（如 0℃），加入适当的碱（如碳酸钾，碳酸钠，氢氧化钠等，优选碳酸钾），缓慢升至室温反应适当的时间（如 3~15 小时），反应结束后，通过常规的纯化方法（如硅胶柱层析）得到式（I-r）的化合物。

将式（I-r）的化合物加入适当的溶剂（如甲苯，二甲苯，三甲苯， N,N -二甲基甲酰胺， N,N -二甲基乙酰胺等，优选甲苯），加入合适的试剂（如 N,N -二甲基甲酰胺二甲基缩醛，原甲酸三甲酯，原甲酸三乙酯等，优选 N,N -二甲基甲酰胺二甲基缩醛），加热至适当的温度（如 110℃）搅拌适当的时间（如 15 小时）。反应结束后，通过常规的后处理方法（如过滤，萃取，浓缩等）及纯化方法（如硅胶柱层析）得到式（I-c）的化合物。

在另外一些实施方式中，式（I-c）的化合物可由如下反应式制备



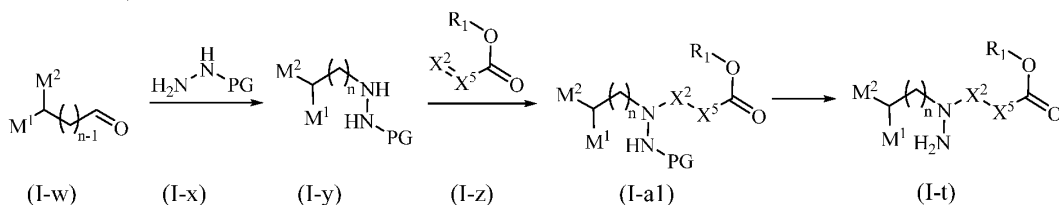
其中, X^2 , X^5 , X^4 分别独立选自 C、CH 或 CH_2 , X^3 为 $C=O$, Cy^2 , R^1 , M^1 , M^2 和 n 如上文中所定义。本领域技术人员可以根据本领域技术常规方法由式 (I-s) 的化合物制备式 (I-c) 的化合物, 下述示意性地提供了由式 (I-s) 的化合物制备式 (I-c) 的化合物的方法:

例如, 将式 (I-s) 的化合物和式 (I-t) 的化合物加入适当的溶剂 (如甲醇, 乙醇, 异丙醇等, 优选乙醇), 在适当的温度 (如 $80^\circ C$) 反应适当的时间 (如 15 小时)。反应结束后, 通过常规的纯化方法 (如硅胶柱层析) 得到式 (I-u) 的化合物。

将式 (I-u) 的化合物加入适当的溶剂 (如四氢呋喃, 2-甲基四氢呋喃, N,N -二甲基甲酰胺, N,N -二甲基乙酰胺, 乙醇等, 优选 2-甲基四氢呋喃), 降至适当的温度 (如 $0^\circ C$), 加入适当的碱 (如氢氧化钠, 叔丁醇钠, 叔丁醇钾, 乙醇钠等, 优选叔丁醇钾), 加完升至适当的温度 (如室温) 搅拌适当的时间 (如 15 小时)。反应结束后, 将反应液调至适当的 pH 值 (如 5~6), 通过常规的后处理方法 (如过滤, 萃取, 浓缩等) 及纯化方法 (如硅胶柱层析) 得到式 (I-v) 的化合物。

将式 (I-v) 的化合物加入适当的溶剂 (如乙腈) 中, 加入适当的氧化剂 (如氯化铜), 升至适当的温度 (如 $80^\circ C$) 反应适当的时间 (如 2~4 小时)。反应结束后, 通过常规的后处理方法 (如过滤, 萃取, 浓缩等) 及纯化方法 (如硅胶柱层析) 得到式 (I-c) 的化合物。

其中式 (I-t) 的化合物可由如下反应式制备:



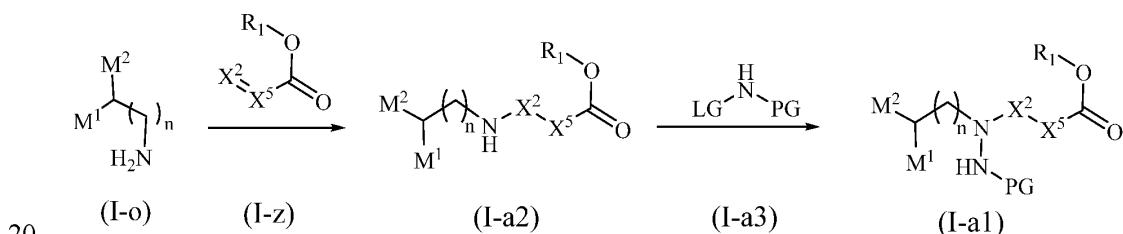
其中, X^2 , X^5 分别独立选自 CH 或 CH_2 , PG 为保护基团 (如叔丁氧基羰基, 苄基氧基羰基, 乙酰基, 对甲氧基苄基等), R^1 , M^1 , M^2 和 n 如上文中所定义, $n \geq 1$ 。本领域技术人员可以根据本领域技术常规方法由式 (I-w) 的化合物制备式 (I-t) 的化合物, 下述示意性地提供了由式 (I-w) 的化合物制备式 (I-t) 的化合物的方法:

例如, 将式 (I-w) 的化合物和式 (I-x) 的化合物加入合适的溶剂 (如二氯甲烷, 甲醇, 乙醇等, 优选二氯甲烷) 中, 加入适当的酸 (如乙酸) 和脱水剂 (如硫酸镁), 再加入适当的还原剂 (如三乙酰氧基硼氢化钠, 氰基硼氢化钠等), 在适当的温度 (如室温) 反应适当的时间 (如 15 小时)。反应结束后, 通过常规的后处理方法 (如过滤, 萃取, 浓缩等) 得到式 (I-y) 的化合物。

将式 (I-y) 的化合物和式 (I-z) 的化合物加入适当的溶剂 (如乙醇) 中, 在适当的温度 (如 80°C) 反应适当的时间 (如 15 小时)。反应结束后, 通过常规的后处理方法 (如过滤, 萃取, 浓缩等) 及纯化方法 (如硅胶柱层析) 得到式 (I-a1) 的化合物。

将式 (I-a1) 的化合物采用适当的脱保护的方法 (如酸, 碱, 氢化, 氧化等) 进行处理, 通过常规的后处理方法 (如过滤, 萃取, 浓缩等) 及纯化方法 (如重结晶, 硅胶柱层析等) 得到式 (I-t) 的化合物。

在另外一些实施方式中, 式 (I-a1) 的化合物可由如下反应式制备:



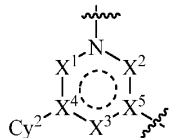
其中, X^2 , X^5 分别独立选自 CH 或 CH_2 , PG 为保护基团 (如叔丁氧基羰基, 苄基氧基羰基, 乙酰基, 对甲氧基苄基等), LG 为离去基团 (如苯磺酸酯, 甲磺酸酯等), R^1 , M^1 , M^2 和 n 如上文中所定义。本领域技术人员可以根据本领域技术常规方法由式 (I-o) 的化合物制备式 (I-a1) 的化合物, 下述示意性地提供了由式 (I-o) 的化合物制备式 (I-a1) 的化合物的方法:

例如, 将式 (I-o) 的化合物溶解于适当的溶剂 (如乙醇) 中, 在适当的温度 (如 0°C 至室温) 加入式 (I-z) 的化合物, 反应适当的时间

(2~15 小时)。反应结束后,通过常规的后处理方法(如过滤,萃取,浓缩等)及纯化方法(如重结晶,硅胶柱层析等)得到式(I-a2)的化合物。

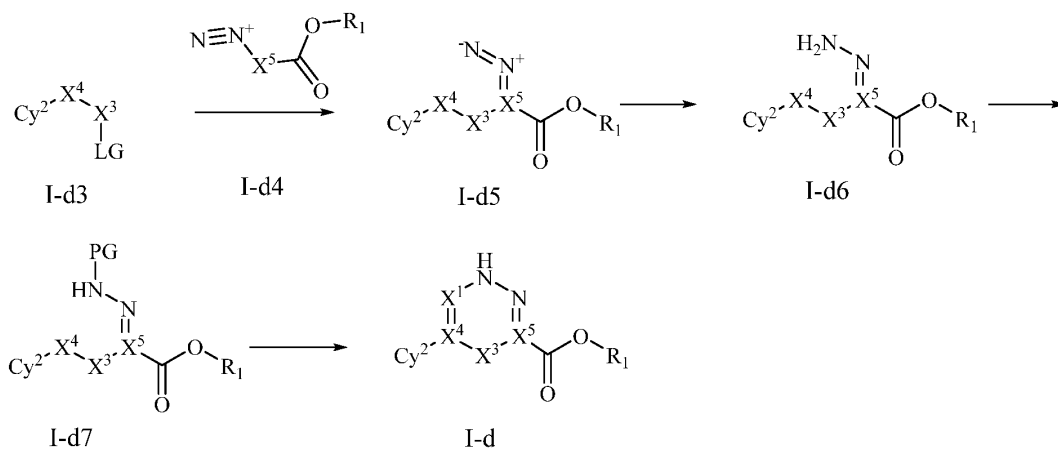
将式(I-a2)的化合物加入适当的溶剂(如二氯甲烷,四氢呋喃, 2-甲基四氢呋喃等),加入适当的碱(如三乙胺, *N,N*-二异丙基乙胺, *N*-甲基吗啉等),降至适当的温度(如-5℃),加入式(I-a3)的化合物,升至室温反应适当的时间(如14小时)。反应结束后,通过常规的后处理方法(如过滤,萃取,浓缩等)及纯化方法(如重结晶,硅胶柱层析等)得到式(I-a1)的化合物。

10 R 表示通式(b)所示的基团时,



(b)

其中, X^1 , X^4 , X^5 分别独立选自 C、CH 或 CH_2 , X^2 为 N, X^3 为 C=O, Cy^2 如上文中所定义。式(I-d)的化合物可由如下反应式制备:



15 其中, LG 为离去基团(如氯), PG 为保护基团(优选叔丁氧羰基), R^1 如上文所定义。本领域技术人员可以根据本领域技术常规方法由式(I-d3)的化合物制备式(I-d)的化合物,下述示意性地提供了由式(I-d3)的化合物制备式(I-d)的化合物的方法:

例如,将式(I-d3)的化合物溶解于适当的溶剂(如乙酸乙酯)中, 20 降温至适当的温度(如0℃),加入式(I-d4)的化合物,升至室温反

应适当的时间（如 15 小时）。反应结束后，加入适当的碱（如碳酸钾）淬灭，通过常规的后处理方法（如过滤，萃取，浓缩等）及纯化方法（如重结晶，硅胶柱层析等）得到式（I-d5）的化合物。

将式（I-d5）的化合物溶解于适当的溶剂（如甲基叔丁基醚），降温至适当的温度（如 0℃），加入适当的还原剂（如三苯基膦，三正丁基膦等，优选三正丁基膦），升至室温反应适当的时间（如 15 小时）。反应结束后，通过常规的后处理方法（如过滤，萃取，浓缩等）及纯化方法（如重结晶，硅胶柱层析等）得到式（I-d6）的化合物。

将式（I-d6）的化合物溶解于适当的溶剂中（如二氯甲烷，四氢呋喃等），降温至适当的温度（如 0℃），加入适当的碱（如三乙胺，*N,N*-二异丙基乙胺，碳酸钾，碳酸钠等，优选三乙胺）和适当的保护基试剂（如二碳酸二叔丁酯），升至室温反应适当的时间（如 15 小时）。反应结束后，通过常规的后处理方法（如过滤，萃取，浓缩等）及纯化方法（如重结晶，硅胶柱层析等）得到式（I-d7）的化合物。

将式（I-d7）的化合物加入适当的溶剂（如甲苯，二甲苯，三甲苯，*N,N*-二甲基甲酰胺，*N,N*-二甲基乙酰胺等，优选甲苯），加入合适的试剂（如 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛，原甲酸三甲酯，原甲酸三乙酯等，优选 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛），加热至适当的温度（如 60℃）搅拌适当的时间（如 15 小时）。反应结束后，通过常规的后处理方法（如过滤，萃取，浓缩等）及纯化方法（如重结晶，硅胶柱层析等）得到式（I-d）的化合物。

本发明化合物的合成中，反应溶剂可以使用本领域中常用的溶剂，包括但不限于醚类，烷烃类，卤代烷烃类，芳烃类，醇类等。具体而言，可以列举 *N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、芳族烃类（例如甲苯、苯、二甲苯、三甲苯等）、饱和烃类（例如环己烷、己烷等）、卤代烃类（例如二氯甲烷、氯仿、1, 2-二氯乙烷等）、醚类（例如四氢呋喃、乙醚、二噁烷、1, 2-二甲氧基乙烷等）、酯类（例如乙酸甲酯、乙酸乙酯等）、酮类（例如丙酮、甲基乙基酮等）、腈类（例如乙腈等）、醇类（例如甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇等）、水和它们的混合溶剂等。

本发明化合物的合成中，使用的碱可以是本领域常用的碱类，包括有机碱和无机碱。作为有机碱，可以列举甲胺、乙胺、丙胺、*N,N*-

二异丙基乙胺、三甲胺、三乙胺、二环己基胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、葡甲胺、二乙醇胺、乙二胺、吡啶、甲基吡啶、喹啉等；作为无机碱，可以列举碱金属(例如锂、钠、钾、铯)的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐；碱土金属(镁、钙、锶、钡)的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐；叔丁醇钠，叔丁醇钾，乙醇钠等。

本发明化合物的合成中，使用的酸可以是本领域常用的酸类，包括有机酸和无机酸。作为有机酸，可以列举甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、草酸、马来酸、富马酸、扁桃酸、戊二酸、苹果酸、安息香酸、邻苯二甲酸、抗坏血酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲基磺酸、乙基磺酸；作为无机酸，可以列举盐酸、硫酸、硝酸、碳酸、氢溴酸、磷酸、氢碘酸等。

本发明化合物的合成中，使用的还原剂，可以是本领域常用的还原剂，包括但不限于，三苯基膦、三正丁基膦、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、硼氢化钠、铁粉、锌粉、氯化亚锡、连亚二硫酸钠、氢气等。

本发明化合物的合成中，使用的氧化剂，可以是本领域常用的氧化剂，包括但不限于，氯化铜、二氧化锰、高锰酸盐、重铬酸盐、过氧乙酸、过氧苯甲酸等。

本发明化合物的合成中，所用的催化剂，可以是本领域常用的催化剂，包括但不限于如醋酸铜，氯化铜、钨炭、氯化铁、醋酸钨、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨等。

实施例

根据下述实施例和实验例，可以更好地理解本发明。并且本领域的技术人员容易理解，实施例所描述的内容仅用于说明本发明，不当也不会限制权利要求书中所详细描述的本发明。

实施例中未注明具体反应条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市售获得的常规产品。

在本发明中，除非另外说明，其中：(i) 温度以摄氏度(°C)表示，除非另外说明，操作在室温环境下进行；(ii) 反应进程用薄层色谱(TLC)或 LC-MS 跟踪；(iii) 终产物具有清晰的质子核磁共振光

谱 ($^1\text{H-NMR}$) 数据和质谱 (MS) 数据。在本发明中所使用的缩写和英文表述具有以下含义。

- DAST: 二乙胺基三氟化硫
DCM: 二氯甲烷
5 -Boc: 叔丁氧羰基
TEA: 三乙胺
TBSCl: 叔丁基二甲基氯硅烷
TBS-: 叔丁基二甲基硅基
DMSO: 二甲基亚砷
10 NaHMDS: 六甲基二硅烷重氮钠
TBAF: 四丁基氟化铵
MsCl: 甲磺酰氯
TFA: 三氟乙酸
DMF: *N,N*-二甲基甲酰胺
15 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: 三(二亚苄基丙酮)二钯
conc.HCl: 浓盐酸
NBS: *N*-溴代丁二酰亚胺
AIBN: 偶氮二异丁腈
THF: 四氢呋喃
20 TMSCN: 三甲基腈硅烷
CPBA: 间氯过氧苯甲酸
TMSI: 三甲基硅烷咪唑
BHT: 二丁基羟基甲苯
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$: 双(三苯基膦)二氯合钯
25 EA: 乙酸乙酯
EtOH: 乙醇
MTBE: 甲基叔丁醚
PE: 石油醚
HATU: 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-四甲基脲六氟磷酸酯
30 reflux: 回流
pyridine: 吡啶
toluene: 甲苯

PBu₃: 三丁基膦

1,4-dioxane: 1,4-二氧六环

DMF-DMA: N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛

DIPEA/DIEA: N,N-二异丙基乙胺

5 DEC: 二氯乙烷

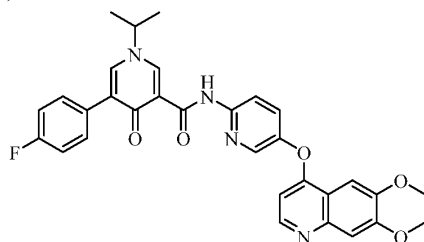
Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂: [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物

DMAP: 4-二甲氨基吡啶

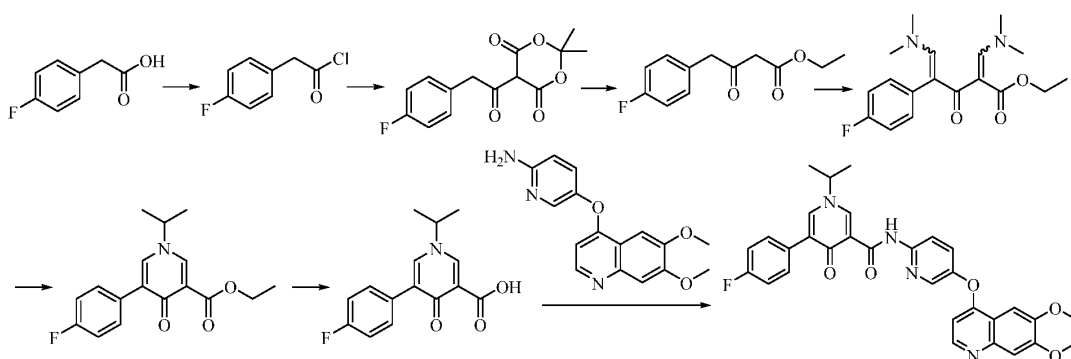
rt: 室温

10

实施例 1: *N*-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺 (化合物 14) 的合成

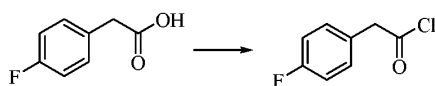


步骤:



15

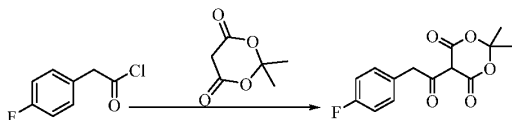
步骤 1: 2-(4-氟苯基)乙酰氯的合成



将 2-(4-氟苯基)乙酸(50.0 g, 324.380 mmol, 1.0eq)和二氯亚砷(77.18 g, 648.761 mmol, 2.0eq)溶于二氯甲烷(250.0 mL)中, N₂ 保护下升温至 60℃, 回流 3 h, TLC 显示反应完全, 将反应液减压浓缩, 加入适量二

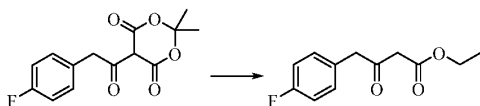
氯甲烷，浓缩，重复两次得黄色油状产物。

步骤 2: 5-(2-(4-氟苯基)乙酰基)-2,2-二甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮的合成



- 5 将 2,2-二甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮(56.10 g, 389.3 mmol, 1.2 eq)和三乙胺(78.78 g, 779.5 mmol, 2.4 eq)溶于二氯甲烷(250.0 mL)中，N₂保护下降温至 0℃，将上步所得 2-(4-氟苯基)乙酰氯粗品用二氯甲烷(100.0 mL)稀释，缓慢滴入反应液中，滴完后升至室温，3 h 后 TLC 检测反应完全。将反应液用 1 mol/L 盐酸洗三次，水相 pH 值 3~4，再用饱和氯化钠水溶液洗两次，干燥，减压浓缩得黄色油状产物。
- 10

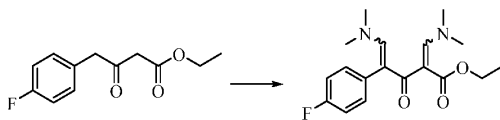
步骤 3: 4-(4-氟苯基)-3-氧代丁酸乙酯的合成



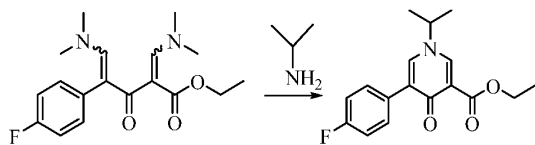
- 将 5-(2-(4-氟苯基)乙酰基)-2,2-二甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮溶于乙醇(250.0 mL)中，升温至 100℃，回流 3 h，TLC 显示未反应完，加入浓盐酸(10.0 mL)，2 h 后，TLC 显示反应完全。将反应液减压浓缩，粗品经硅胶柱层析(PE: EA=75: 1~10: 1)纯化得黄色油状产物(35.0 g，三步收率: 48.1%)。
- 15

步骤 4: 5-(二甲基氨基)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-4-(4-氟苯基)-3-氧代戊-4-烯酸乙酯

- 20 的合成

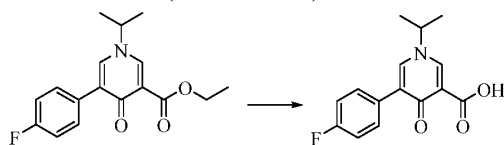


- 将 4-(4-氟苯基)-3-氧代丁酸乙酯(2.0 g, 8.92 mmol, 1.0 eq)溶于甲苯(20.0 mL)中，加入 DMF-DMA(3.188 g, 26.76 mmol, 3.0 eq)，升温至 100℃反应过夜，TLC 显示反应完全。将反应液减压浓缩得产物(2.5 g 粗品)。
- 25 步骤 5: 5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯的合成



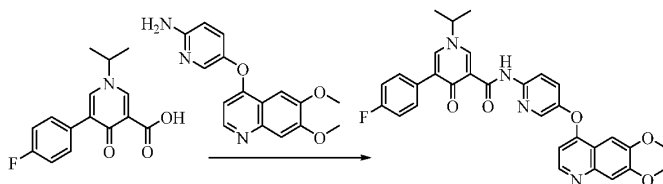
将 5-(二甲基氨基)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-4-(4-氟苯基)-3-氧代戊-4-烯酸乙酯(3.5g 粗品)溶于乙醇(20.0 mL),加入异丙胺(791.0 mg, 13.38 mmol, 1.5 eq), 升温至 100℃反应 3 h, TLC 显示反应完全。将反应液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE: EA=50: 1~2: 1)纯化得产物(1.0 g, 两步收率: 50%)。

步骤 6: 5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸的合成



将 5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(1.0 g, 3.297 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(10.0 mL), 加入 1 mol/L 氢氧化锂水溶液(5.0 mL), 室温搅拌 0.5 h, TLC 显示反应完全。减压浓缩, 调 pH 值至 4~5, 有大量固体析出, 抽滤, 滤饼干燥得白色固体状产物(700.0 mg, 收率: 70%)。

步骤 7: N-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺的合成



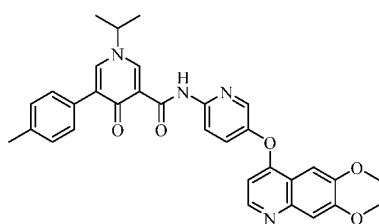
将 5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸(250.0 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq)和 N,N-二异丙基乙胺(352.0 mg, 2.72 mmol, 3.0 eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2.5 mL)中, 降温至 0℃, N₂ 保护下加入 HATU(518.0 mg, 1.362 mmol, 1.5 eq), 搅拌 0.5 h, 加入 5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-胺(270.0 mg, 0.908 mmol, 1.0 eq), 缓慢升至室温, 1 h 后 TLC 显示反应完全。将反应液减压浓缩, 加入乙酸乙酯, 饱和碳酸氢钠水溶液洗两次, 水洗四次, 干燥, 减压浓缩, 粗品先经硅胶柱层析(DCM:MeOH=150:1~30:1), 再固体溶解与四氢呋喃中, 加入 1 mol/L 的盐酸, 调 pH 值至 7~8, 搅拌 0.5 h, 抽滤, 滤饼水洗, 干燥得

产物(313.0 mg, 收率: 62.0%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 13.47(s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.69-8.68 (d, 1H), 8.48-8.44 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.66 (m, 5 1H), 4.01 (s, 6H), 1.54-1.52 (d, 6H).

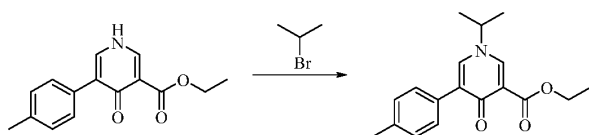
分子式: C₃₁H₂₇FN₄O₅ 分子量: 554.58 LC-MS(Pos, m/z)=555.35 [M+H]⁺.

实施例 2: *N*-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1-异丙基-4-氧代-5-对甲苯基-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺的合成(化合物 1)



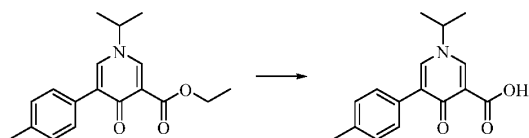
10

步骤 1: 1-异丙基-4-氧代-5-对甲苯基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯的合成



将 4-氧代-5-对甲苯基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(2.00 g, 7.77 mmol, 15 1.0 eq)、异丙基溴(1.15 g, 9.33 mmol, 1.2 eq)和 K₂CO₃(3.22 g, 23.32 mmol, 3.0 eq)加入 DMF(20 mL)中, 50℃下搅拌反应过夜。TLC 监测反应完全, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗, 滤液减压浓缩, 粗品加入乙酸乙酯(20 mL)溶解, 依次用蒸馏水(10 mL×4)和饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析 20 (PE:EA=4:1~1:4)纯化得产品(1.60 g, 收率: 68.8 %).

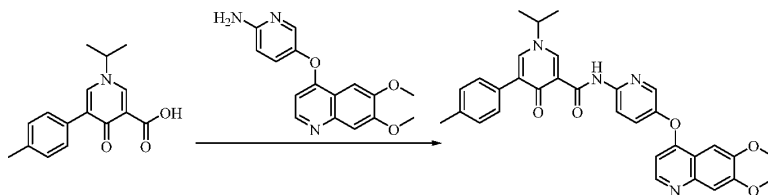
步骤 2: 1-异丙基-4-氧代-5-对甲苯基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸的合成



将 1-异丙基-4-氧代-5-对甲苯基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(1.60 g, 5.34 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(20 mL)中, 加入用一水合氢氧化锂(1.01 g,

24.05 mmol, 4.5 eq)水溶液(10 mL), 室温搅拌反应 1 h。TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 有固体析出, 加水搅拌至固体溶解, 冰浴下用浓盐酸调 pH 值至 3~4, 搅拌 30 min, 过滤, 滤饼用二氯甲烷溶解, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩得产品(1.00 g, 收率: 69.0 %)。

- 5 步骤 3: *N*-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1-异丙基-4-氧代-5-对甲苯基-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺的合成



- 将 1-异丙基-4-氧代-5-对甲苯基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸(200.0 mg, 0.74 mmol, 1.2 eq.)溶于 DMF(2 mL)中, 加入 HATU(350.4 mg, 0.62 mmol, 1.5 eq) 和 DIPEA(238.2 mg, 1.84 mmol, 3.0 eq), 搅拌 10 min 后加入 5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-胺(182.6 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq), 室温搅拌反应 1 h。TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 粗品加入乙酸乙酯(10 mL)溶解, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)、饱和氯化铵水溶液(5 mL)、水(5 mL×4)和饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(展开剂: 乙酸乙酯)得产品(216 mg, 收率: 53.2 %)。

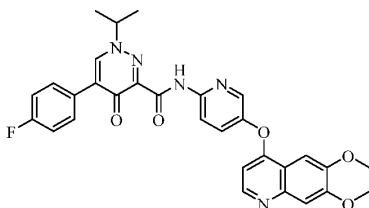
- ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 13.47 (s, 1H), 8.78-8.77 (d, 1H), 8.51-8.50 (d, 1H), 8.45-8.43 (d, 1H), 8.38-8.37 (d, 1H), 8.22-8.21 (d, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.61-7.59 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, 2H), 6.58-6.56 (d, 1H), 4.68-4.62(m, 1H), 3.96-3.95 (d, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.53-1.52 (d, 6H)。

分子式: $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$

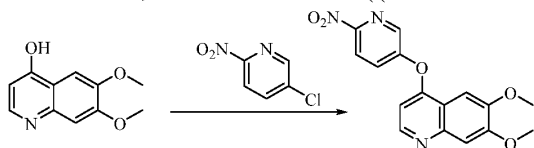
分子量: 550.61

LC-MS(Pos, m/z)= 551.38[M+H] $^+$ 。

- 实施例 3: *N*-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺的合成(化合物 15)

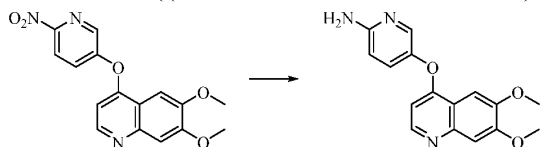


步骤 1: 6,7-二甲氧基-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)喹啉的合成



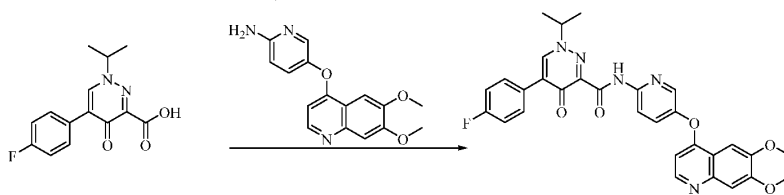
将 6,7-二甲氧基喹啉-4-醇(15.00 g, 73.10 mmol, 1.0 eq)、5-氯-2-硝基吡啶(11.60 g, 73.10 mmol, 1.0 eq)和 K_2CO_3 (20.20 g, 146.11 mmol, 2.0 eq)加入 DMF(120 mL)中, 氮气保护下 80℃ 搅拌反应过夜。TLC 监测反应完全, 过滤, 滤饼用二氯甲烷淋洗, 滤液减压浓缩, 加入二氯甲烷(50mL)溶解, 依次用蒸馏水(20×4 mL)和饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=1:9~EA)纯化得产品(4.70 g, 收率: 19.6 %)。

10 步骤 2: 5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-胺的合成



将 6,7-二甲氧基-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)喹啉(4.70 g, 14.36 mmol, 1.0 eq)、还原铁粉(4.81 g, 86.16 mmol, 6.0 eq)和 NH_4Cl (9.22 g, 172.32 mmol, 12.0 eq)加入乙醇(100 mL)和水(40 mL)的混合溶剂中, 80℃ 下搅拌反应 4 h。TLC 监测反应完全, 趁热过滤, 滤饼用二氯甲烷淋洗, 滤液减压浓缩, 水相用二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩得产品(4.07 g, 收率: 95.3 %)。

20 步骤 3: N-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢哒嗪-3-甲酰胺的合成



将 1-异丙基-4-氧代-5-(4-氟苯基)-1,4-二氢哒嗪-3-羧酸(149.0 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq)和 5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-胺(192.4 mg, 0.65 mmol, 1.2 eq)溶于无水吡啶(2 mL)中, 搅拌 10 min, 慢慢滴加 $POCl_3$ 至固体溶解。TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(10 mL)

溶解,依次用 1 mol/L 盐酸(5 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)、水(5 mL×2)和饱和食盐水(5 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析(PE:EA=1:1)纯化得产品(151 mg, 收率: 50.4 %).

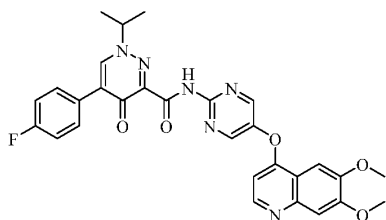
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 13.08 (s, 1H), 8.94 (s, 1H),
5 8.52-8.50 (d, 1H), 8.44-8.42 (t, 2H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.91-7.88 (q, 1H),
7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37-7.33 (t, 2H), 6.60-6.58 (d, 1H), 4.80-4.74
(m, 1H), 3.96-3.95 (d, 6H), 1.54-1.53 (d, 6H).

分子式: $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_5$

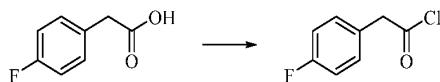
分子量: 555.57

LC-MS(Pos, m/z) = 556.33[M+H] $^+$.

10 实施例 4: *N*-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-2-基)-5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-甲酰胺的合成(化合物 16)

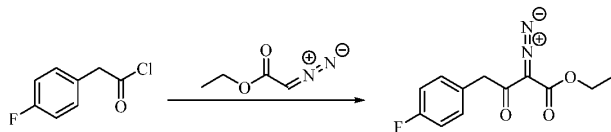


步骤 1: 2-(4-氟苯基)乙酰氯的合成



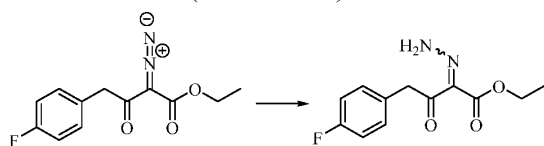
15 将 2-(4-氟苯基)乙酸(100.0 g, 0.649 mol, 1.0 eq)溶解于二氯甲烷(200 mL), 加入氯化亚砷(193.0 g, 1.62 mol, 2.5 eq), 50℃下搅拌反应 2 h, TLC 监测反应完全, 减压浓缩得产品(116.0 g 粗品)。

步骤 2: 2-重氮基-4-(4-氟苯基)-3-氧代丁酸乙酯的合成



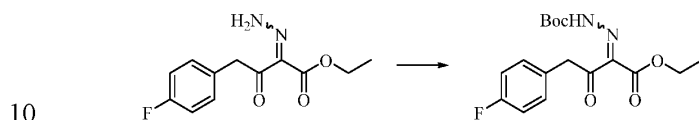
20 将 2-(4-氟苯基)乙酰氯(116.0 g 粗品)溶于乙酸乙酯(50 mL)中, 冰浴下加入 2-重氮基乙酸乙酯(153.3 g, 1344 mmol, 2.0 eq), 逐渐升至室温, 搅拌过夜, TLC 监测反应完全, 冰浴下滴加饱和碳酸钾水溶液(100 mL), 搅拌 20 min, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层纯化(石油醚:乙酸乙酯=100:1~60:1)得产品(60.3 g, 2 步收率:
25 37.1%)。

步骤 3: 4-(4-氟苯基)-2-亚肼基-3-氧代丁酸乙酯的合成



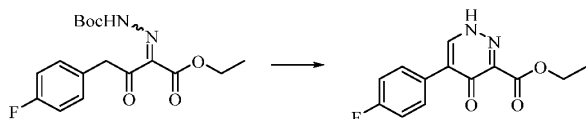
将 2-重氮基-4-(4-氟苯基)-3-氧代丁酸乙酯(57.1 g, 228 mmol, 1.0 eq)溶于甲叔醚(270.0 mL)中, 冰浴下加入三丁基膦(55.4 g, 273 mmol, 1.2 eq), 逐渐升至室温搅拌过夜。TLC 监测反应完全, 加入乙酸乙酯(150 mL)和水(200 mL), 分液, 有机相用饱和食盐水(100 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩得产品(125.3 g 粗品)。

步骤 4: 2-(1-乙氧基-4-(4-氟苯基)-1,3-二氧代丁烷-2-亚基)肼-1-羧酸叔丁酯的合成



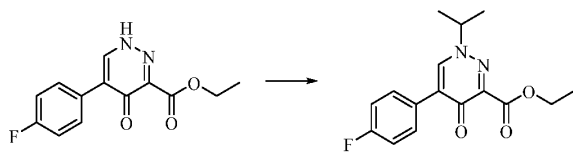
将 4-(4-氟苯基)-2-亚肼基-3-氧代丁酸乙酯(93.0 g 粗品)溶于四氢呋喃(150 mL)中, 冰浴冷却至 0℃, 加入三乙胺(37.2 g, 368 mmol)和二碳酸二叔丁酯(96.5 g, 442.0 mmol), 分批加入 DMAP(13.4 g, 110.0 mmol), 逐渐升至室温搅拌过夜。TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(300 mL)和水(500 mL), 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩得产品(52.0 g 粗品)。

步骤 5: 5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢哒嗪-3-羧酸乙酯的合成



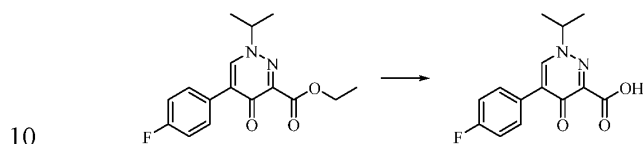
将 2-(1-乙氧基-4-(4-氟苯基)-1,3-二氧代丁烷-2-亚基)肼-1-羧酸叔丁酯(52.0 g 粗品)溶于甲苯(100 mL)中, 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛(35.1 g, 338 mmol, 2.0 eq), 60℃搅拌过夜。LC-MS 监测反应完全, 体系冷却至室温, 抽滤, 滤饼干燥得产品(22.1 g, 3 步收率: 49.8%)。

步骤 6: 5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢哒嗪-3-羧酸乙酯的合成



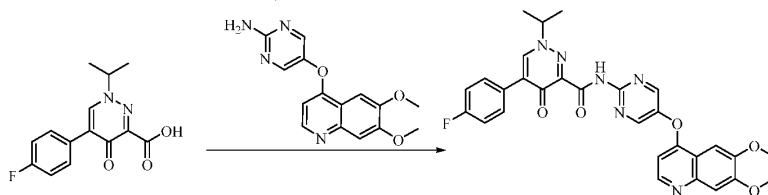
将 5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-羧酸乙酯(8.80 g, 33.5 mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(30 mL)中, 加入碳酸钾(9.26 g, 67.0 mmol, 2.0 eq)和溴代异丙烷(6.18 g, 50.3 mmol, 1.5 eq), 氮气保护下 50℃ 搅拌过夜。TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(150 mL)和水(200 mL), 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1~3:1)纯化得产品(8.49 g, 收率: 84.0%)。

步骤 7: 5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-羧酸的合成



将 5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-羧酸乙酯(7.47 g, 24.0 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(30.0 mL)中, 加入一水合氢氧化锂(3.08 g, 73.0 mmol, 3.0 eq)的水溶液(15.0 mL), 室温搅拌反应 0.5 h。TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 用盐酸(1 mol/L, 4.0 mL)调节 pH 值至 4 左右, 搅拌 20 min, 抽滤, 滤饼干燥得到产物(6.29 g, 收率: 94.8%)。

步骤 8: N-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-2-基)-5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-甲酰胺的合成



将 5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-羧酸(2.0 g, 7.23 mmol, 1.0 eq)和 5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-2-胺(2.15 g, 7.23 mmol, 1.0 eq)加入吡啶(8 mL), 滴加三氯氧磷(0.5 mL), 搅拌 30 min, TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 加入水(50 mL), 乙酸乙酯(100 mL×2)萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=80:1~60:1)纯化得产物(2.1 g, 收率: 51.2%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.89 (s, 1H), 8.89 (s, 1H),

8.80 (s, 2H), 8.50-8.51 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 6.68-6.69 (d, 1H), 4.72-4.75 (m, 1H), 3.95-3.96 (m, 6H), 1.50-1.52 (m, 6H).

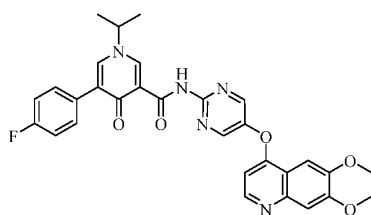
分子式: $C_{29}H_{25}FN_6O_5$

分子量: 556.55

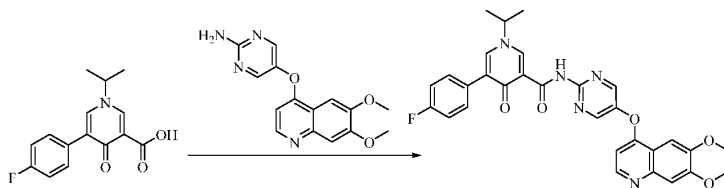
LC-MS(Pos,

5 m/z)=557.38[M+H]⁺.

实施例 5: *N*-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-2-基)-5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺的合成(化合物 20)



步骤 1: *N*-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-2-基)-5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺的合成



将 5-(4-氟苯基)-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸(450.0 mg, 1.63 mmol, 1.0 eq)和 5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-2-胺(487.31 mg, 1.63 mmol, 1.0 eq)加入吡啶(18 mL)中, 冰浴下缓慢滴加三乙胺(0.2 mL), 缓慢升至室温反应 3h, TLC 监测反应完全, 加入乙酸乙酯(10 mL)和水(20 mL), 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=100:1~10:1)纯化得产品(200.0 mg, 收率: 22.1%)。

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.67 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.77-8.76 (d, 1H), 8.52-8.51 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.71-6.70 (d, 1H), 4.68-4.65 (t, 1H), 3.97-3.96 (d, 6H), 1.53-1.52 (d, 6H).

分子式: $C_{30}H_{26}FN_5O_5$

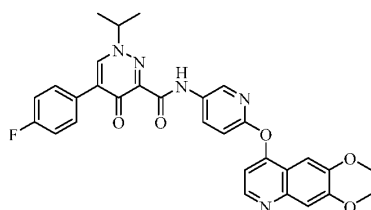
分子量: 555.57

LC-MS(Pos,

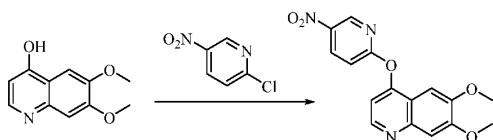
m/z)=556.3[M+H]⁺.

实施例 6: *N*-(6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-3-基)-1-异丙基

-4-氧代-5-对氟苯基-1,4-二氢哒嗪-3-甲酰胺的合成(化合物 29)

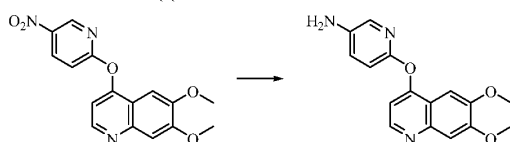


步骤 1: 6,7-二甲氧基-4-((5-硝基吡啶-2-基)氧基)喹啉的合成



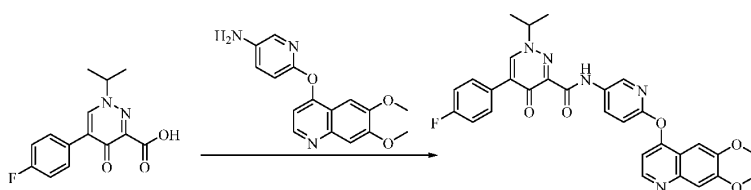
- 5 将 6,7-二甲氧基喹啉-4-醇(5.00 g, 24.36 mmol, 1.0 eq)、2-氯-5-硝基吡啶(3.86 g, 24.36 mmol, 1.0 eq)和 K_2CO_3 (6.73 g, 48.73 mmol, 2.0 eq)加入 DMF(50 mL)中, 氮气保护下 40℃ 搅拌反应过夜。TLC 监测反应完全, 过滤, 滤饼用二氯甲烷淋洗, 滤液减压浓缩, 粗品加入二氯甲烷(20 mL)和甲醇(20 mL)溶解, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=80:1~30:1)得产品(0.60 g, 收率: 7.52%)。

步骤 2: 6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-3-胺的合成



- 15 将 6,7-二甲氧基-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)喹啉(366.0 mg, 1.12 mmol, 1.0 eq)、还原铁粉(374.7 mg, 6.71 mmol, 6.0 eq)和 NH_4Cl (717.8 mg, 13.42 mmol, 12.0 eq)加入乙醇(10 mL)和水(5 mL)的混合溶剂中, 80℃ 下搅拌反应 4h。TLC 监测反应完全, 添加硅藻土趁热过滤, 滤饼用乙醇淋洗, 滤液减压浓缩, 加入二氯甲烷(5 mL×3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩得产品(188.0 mg, 收率: 56.6%)。

- 20 步骤 3: *N*-(6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-3-基)-1-异丙基-4-氧代-5-对氟苯基-1,4-二氢哒嗪-3-甲酰胺的合成



将 1-异丙基-4-氧代-5-对氟苯基-1,4-二氢吡嗪-3-羧酸(184.6 mg, 0.66 mmol, 1.1 eq)溶于 DMF(2 mL)中,加入 HATU(346.4 mg, 0.91 mmol, 1.5 eq)和 DIPEA(235.4 mg, 1.82 mmol, 3.0 eq),搅拌 10 min,加入 6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-3-胺(180.6 mg, 0.61 mmol, 1.0 eq),室温搅拌反应 1h。TLC 监测反应完全,减压浓缩,粗品加入乙酸乙酯(10 mL)溶解,依次用饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)、饱和氯化铵水溶液(5 mL)、水(5 mL×4)和饱和食盐水(5 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,粗品经制备薄层色谱纯化(DCM:MeOH=15:1)得产品(230 mg, 收率: 67.9 %)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.38 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.63-8.62 (d, 1H), 8.59-8.58 (d, 1H), 8.40-8.37 (t, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 4H), 6.91-6.90 (d, 1H), 4.78-4.71(m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.53-1.51 (d, 6H).

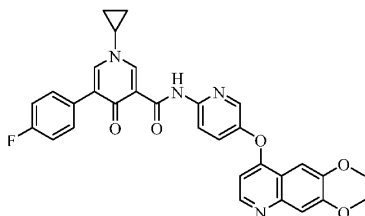
分子式: C₃₀H₂₆FN₅O₅

分子量: 555.57

LC-MS(Pos,

m/z)= 556.28[M+H]⁺.

实施例 7: *N*-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1-环丙基-4-氧代-5-对氟苯基-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺的合成(化合物 30)



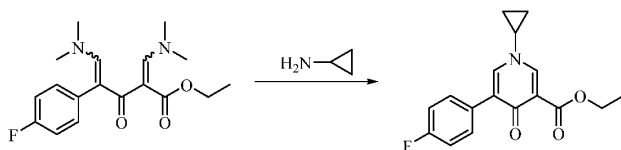
步骤 1: 5-(二甲基氨基)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-4-对氟苯基-3-氧代戊烷-4-烯酸乙酯的合成



将 4-对氟苯基-3-氧代丁酸乙酯(5.00 g, 22.30 mmol, 1.0 eq)和 DMF-DMA(15.94 g, 133.79 mmol, 6 eq)加入甲苯(50 mL)中, 100℃下搅拌反应过夜。TLC 监测反应完全,减压浓缩得粗品,不经纯化直接用于下步反应。

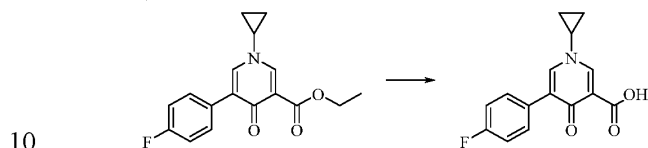
步骤 2: 1-环丙基-4-氧代-5-对氟苯基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯的

合成



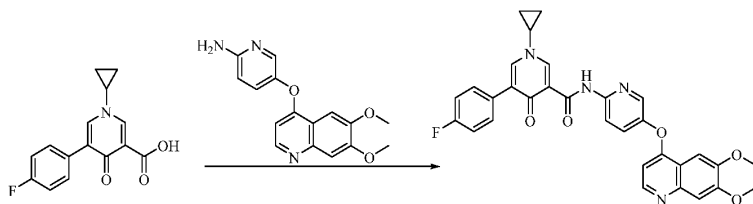
将上步所得 5-(二甲基氨基)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-4-对氟苯基-3-氧代戊烷-4-烯酸乙酯粗品和环丙基胺(1.91 g, 33.45 mmol, 1.5 eq)加入 EtOH(30 mL)中, 80℃下搅拌反应过夜。TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 粗品加入乙酸乙酯(20 mL)溶解, 用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(DCM:MeOH=20:1)纯化得产品(2.67 g, 两步收率: 39.7%)。

步骤 3: 1-环丙基-4-氧代-5-对氟苯基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸的合成



将 1-环丙基-4-氧代-5-对氟苯基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(2.67 g, 8.86 mmol, 1.0 eq)溶于甲醇(40 mL)中, 加入一水合氢氧化锂(1.67 g, 39.87 mmol, 4.5 eq)水溶液(20 mL), 室温搅拌反应 1 h。TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 加水搅拌至固体全溶, 冰浴下用浓盐酸调 pH 值至 3~4, 搅拌 30 min, 滤出固体, 用二氯甲烷溶解, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩得产品(1.25 g, 收率: 51.6%)。

步骤 4: N-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1-环丙基-4-氧代-5-对氟苯基-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺的合成



将 1-环丙基-4-氧代-5-对氟苯基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸(150.0 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq)溶于 DMF(1.5 mL)中, 加入 HATU(285.0 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq)和 DIPEA(193.0 mg, 1.50 mmol, 3.0 eq), 搅拌 10min, 加入 5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-胺(148.0 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq), 室温搅拌反应 1h。TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 粗品用乙酸乙

酯(10 mL)溶解,依次用饱和碳酸氢钠溶液(5 mL)、饱和氯化铵溶液(5 mL)、水(5 mL×4)和饱和食盐水(5 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩,粗品经制备薄层色谱纯化(DCM:MeOH=15:1)得产品(140.0 mg, 收率: 50.7%)。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13.29 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50-8.49 (d, 1H), 8.43-8.37 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.86-7.84 (d, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30-7.28 (d, 2H), 6.57-6.56 (d, 1H), 3.95 (d, 7H), 1.26 (s, 2H), 1.11 (s, 2H).

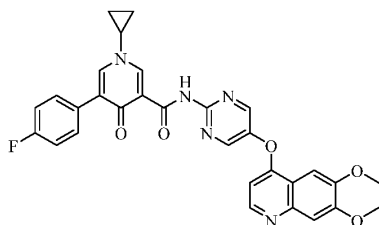
分子式: $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_5$

分子量: 552.56

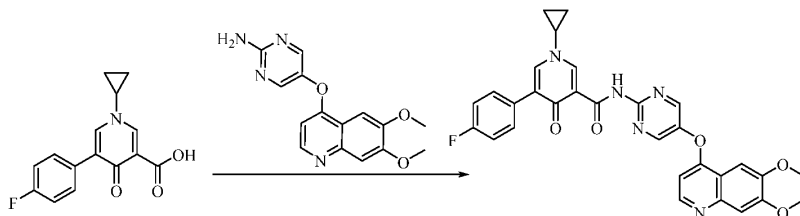
LC-MS

- 10 (Pos, m/z)=553.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 8: 1-环丙基-*N*-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-2-基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺的合成(化合物 32)



- 步骤 1: 1-环丙基-*N*-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-2-基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺的合成



- 将 1-环丙基-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸(227.0 mg, 0.83 mmol, 1.0 eq)和 5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-2-胺(247.8 mg, 0.83 mmol, 1.0 eq)加入吡啶(4 mL)中,滴加三氯氧磷(0.3 mL),搅拌 20 30 min, TLC 监测反应完全,减压浓缩,加入乙酸乙酯(20 mL)和水(15 mL),分液,有机相无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,粗品经制备薄层色谱(二氯甲烷:甲醇=15:1)得产品(110.0 mg, 收率: 23.9%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13.53 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.63 (m, 1H), 8.51-8.52 (m, 1H), 8.13-8.14 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 2H),

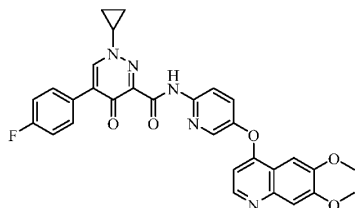
7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 6.69-6.71 (m, 1H), 3.95-3.96 (s, 6H), 3.88-3.91 (m, 1H), 1.23-1.25 (m, 2H), 1.08-1.09 (m, 2H).

分子式: $C_{30}H_{24}FN_5O_5$

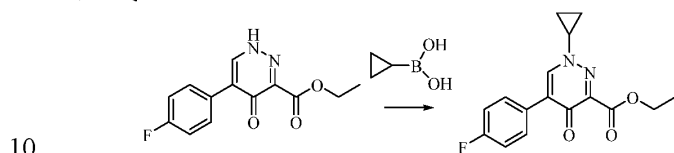
分子量: 553.55

LC-MS(Pos, m/z)=554.26[M+H]⁺.

- 5 实施例 9: 1-环丙基-N-(5-((6,7-二甲基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-甲酰胺的合成(化合物 31)

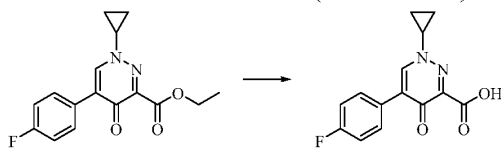


步骤 1: 1-环丙基-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-羧酸乙酯的合成



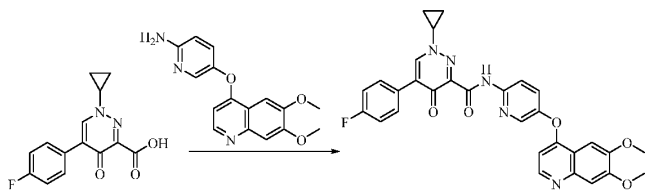
- 10 将 5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-羧酸乙酯(2.0 g, 7.627 mmol, 1.0 eq)、环丙基硼酸(1.965 g, 22.880 mmol, 3.0 eq)、三乙胺(3.858 g, 38.133 mmol, 5.0 eq)、吡啶(4.826 g, 61.013 mmol, 8.0 eq)和醋酸铜(1.385 g, 7.627 mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(20.0 mL)中, 氧气条件下, 50 °C
- 15 反应过夜, TLC 显示反应完全。减压浓缩, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(DCM:MeOH=40:1)得产品(38.0 mg, 收率: 1.65%)。

步骤 2: 1-环丙基-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-羧酸的合成



- 20 将 1-环丙基-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-羧酸乙酯(38.0 mg, 0.126 mmol, 1.0 eq)溶于四氢呋喃(1.0 mL)中, 加入氢氧化锂水溶液(1 mol/L), 室温反应 1h, TLC 显示反应完全。将反应液减压浓缩, 加入水(15.0 mL), 乙酸乙酯(6.0 mL×2)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得产品(59.0 mg 粗品)。

步骤 3: 1-环丙基-*N*-(5-((6,7-二甲基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢哒嗪-3-甲酰胺的合成

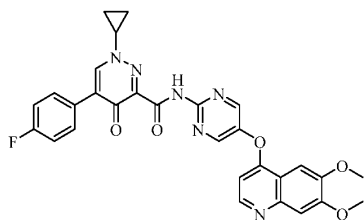


将 1-环丙基-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢哒嗪-3-羧酸(59.0 mg 粗品)和 *N,N*-二异丙基乙胺(48.7 mg, 0.377 mmol, 3.0 eq)溶于 DMF(1.0 mL)中, 降温至 0℃, 氮气保护下加入 HATU(71.7 mg, 0.188 mmol, 1.5 eq), 0℃搅拌 0.5h, 加入 5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)吡啶-2-胺(37.0 mg, 0.126 mmol, 1.0 eq), 室温反应 3h, TLC 显示反应完全。将反应液倒入水中(20.0 mL), 加入乙酸乙酯(10.0 mL×2)萃取, 有机相依次用饱和碳酸钠水溶液(3.0 mL)、饱和氯化铵水溶液(3.0 mL)和饱和氯化钠水溶液(3.0 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经制备板薄层色谱纯化(DCM:MeOH=20:1)得产品(40.0 mg, 两步收率:57.5%)。

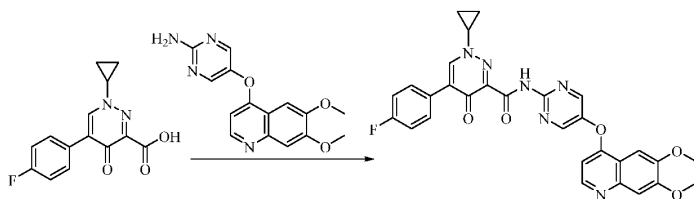
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.98 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 8.43-8.40 (m, 2H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 6.60-6.57 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.97-3.95 (d, 6H), 1.35-1.23 (m, 2H), 1.15-1.14 (m, 2H).

分子式: C₃₀H₂₄FN₅O₅ 分子量: 553.55 LC-MS(Pos, *m/z*)=554.32 [M+H]⁺.

实施例 10: 1-环丙基-*N*-(5-((6,7-二甲基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢哒嗪-3-甲酰胺的合成 (化合物 33)



步骤 1: 1-环丙基-*N*-(5-((6,7-二甲基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢哒嗪-3-甲酰胺的合成

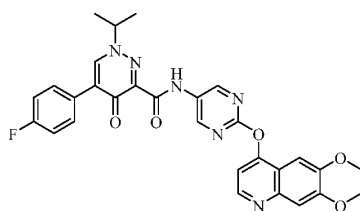


将 1-环丙基-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-羧酸(200.0 mg, 0.729 mmol, 1.0 eq)和 5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)嘧啶-2-胺(217.5 mg, 0.729 mmol, 1.0 eq)溶于吡啶(4.0 mL)中, 降温至 0℃, 氮气保护下滴入三氯氧磷(0.2 mL), 室温反应 0.5h, TLC 显示反应完全。将反应液倒入水中(20.0 mL), 调 pH 值至 6~7, 加入乙酸乙酯(10.0 mL×2)萃取, 有机相用 2 mol/L 盐酸溶液(2.0 mL×2)洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=100:1~20:1)得产品(200.0 mg, 收率: 49.5%)。

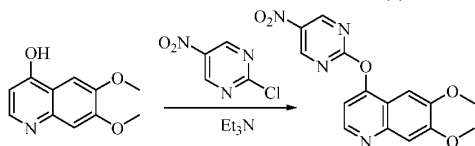
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.82 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.86-8.80 (m, 2H), 8.52-8.50 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 6.70-6.69 (m, 1H), 4.11-4.10 (m, 1H), 3.97-3.95 (d, 6H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.13-1.11 (m, 2H).

分子式: C₂₉H₂₃FN₆O₅ 分子量: 554.54 LC-MS(Pos, *m/z*)=554.66 [M+H]⁺.

实施例 11: *N*-(2-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-5-基)-5-对氟苯基-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-甲酰胺的合成 (化合物 34)



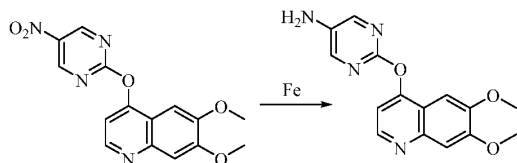
步骤 1: 6,7-二甲氧基-4-((5-硝基嘧啶-2-基)氧基)喹啉的合成



将 6,7-二甲氧基喹啉-4-醇(3.86 g, 18.81 mmol, 1.0 eq)、2-氯-5-硝基嘧啶(3.00 g, 18.81 mmol, 1.0 eq)和三乙胺(2.28 g, 22.57 mmol, 1.2 eq.)加

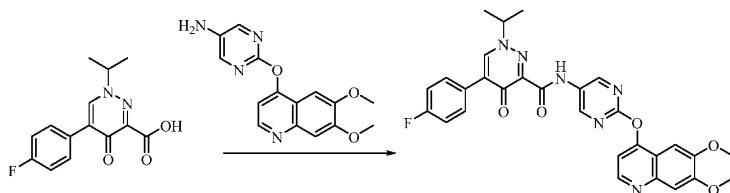
入 DMF(60 mL)中, 氮气保护下室温搅拌反应过夜。TLC 监测反应完全, 加入饱和 NH_4Cl 水溶液(30 mL), 减压浓缩, 加入饱和食盐水(30 mL), 二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经 200~300 目硅胶柱层析纯化 (DCM:MeOH=150:1~120:1)得产品(1.70 g, 收率: 27.5 %).

步骤 2: 6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-5-胺的合成



将 6,7-二甲氧基-4-((5-硝基嘧啶-2-基)氧基)喹啉(1.70 g, 5.18 mmol, 1.0 eq.)、还原铁粉(1.74 g, 31.07 mmol, 6.0 eq.)和 NH_4Cl (3.32 g, 62.14 mmol, 12.0 eq.)加入乙醇(30 mL)和水(15 mL)的混合溶剂中, 80°C 下搅拌反应 2 h。TLC 监测反应完全, 趁热过滤, 滤饼用二氯甲烷淋洗, 减压浓缩, 用二氯甲烷(10 mL $\times$ 3)萃取, 有机相合并, 饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩得产品(0.93 g, 收率: 60.2 %).

步骤 3: *N*-(2-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-5-基)-5-对氟苯基-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢哒嗪-3-甲酰胺的合成



将 5-对氟苯基-1-异丙基-4-氧代-1,4-二氢哒嗪-3-羧酸(947.4 mg, 3.43 mmol, 1.1 eq.)溶于 DMF(12 mL)中, 冰浴冷却下依次加入 DIPEA(1208.8 mg, 9.35 mmol, 3.0 eq.)和 HATU(1778.2 mg, 4.68 mmol, 1.5 eq.), 搅拌 10 min 后加入 6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-5-胺(930.0 mg, 3.12 mmol, 1.0 eq.), 升至室温搅拌反应过夜。TLC 监测反应完全, 减压蒸除溶剂, 加入乙酸乙酯(20 mL)溶解, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)、饱和氯化铵水溶液(10 mL)、蒸馏水(10 mL $\times$ 4)和饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(展开剂为 DCM:MeOH=15:1)得产品(1410.0 mg,

收率: 81.3 %).

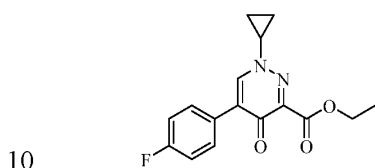
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.50 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H) 7.46 (s, 1H), 7.36-7.32 (t, 2H), 7.23-7.20 (t, 2H), 4.78-4.72 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.52-1.51 (d, 6H).

分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_5$

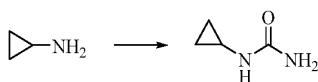
分子量: 556.55

LC-MS(Pos, m/z) = 557.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 12: 中间体 1-环丙基-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-羧酸乙酯的合成

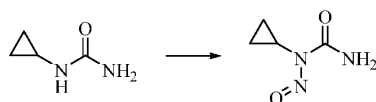


步骤 1: 1-环丙基脲的合成



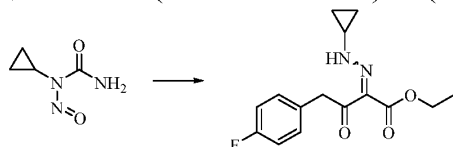
将环丙胺(10.0 g, 0.175 mol)和氰酸钾(16.8 g, 0.21 mol)加入水(60 mL)中, 100℃回流 30 分钟。减压浓缩, 加入异丙醇, 加热至 85℃搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼用异丙醇洗, 滤液减压浓缩得产品(6.0 g, 产率: 34.3%)。

步骤 2: 1-环丙基-1-亚硝基脲的合成



20 将 1-环丙基脲(6.0 g, 60 mmol)和亚硝酸钠(8.7 g, 126 mmol)加入水(42 mL)中, 冰浴冷却至 0℃, 缓慢滴加浓盐酸(13.44 mL), 0℃下反应 1 小时, TLC 监测反应完全。过滤得产物(3.5 g, 产率: 45.2%)。

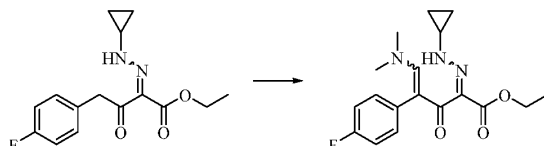
步骤 3: 2-(2-环丙基胍基)-4-(4-氟苯基)-3-氧代丁酸乙酯的合成



将 1-环丙基-1-亚硝基脲(3.33 g, 25.8 mmol)和 4-(4-氟苯基)-3-氧代

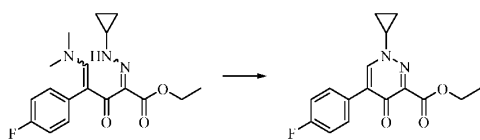
丁酸乙酯(4.82 g, 21.5 mmol)加入二氯甲烷(33.3 mL)中, 冰浴冷却至 0 °C, 加入碳酸钾(8.92 g, 77.3 mmol), 缓慢升至室温反应 3 h, TLC 显示反应完全。过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=15:1~10:1)得产品(1.5 g, 产率: 19.92%)。

- 5 步骤 4: 2-(2-环丙基亚肼基)-5-(二甲基氨基)-4-(4-氟苯基)-3-氧代戊-4-烯酸乙酯的合成



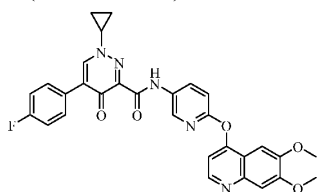
- 将 2-(2-环丙基肼基)-4-(4-氟苯基)-3-氧代丁酸乙酯(1.5 g, 5.13 mmol)和 DMF-DMA(917.8 mg, 7.7 mmol)加入甲苯(10 mL)中, 加热至 110 °C 回流过夜, TLC 显示反应完全。减压浓缩得产品(1.8 g 粗品)。

步骤 5: 1-环丙基-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-羧酸乙酯的合成

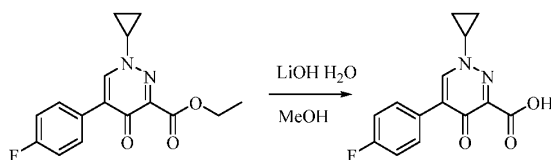


- 将 2-(2-环丙基亚肼基)-5-(二甲基氨基)-4-(4-氟苯基)-3-氧代戊-4-烯酸乙酯(1.8 g 粗品)加入乙醇(15 mL)中, 80 °C 加热反应过夜, TLC 显示反应完全, 减压浓缩得产品(1.56 g 粗品)。

实施例 13: 1-环丙基-N-(6-((6,7-二甲基喹啉-4-基)氧基)吡啶-3-基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-甲酰胺的合成 (化合物 36)

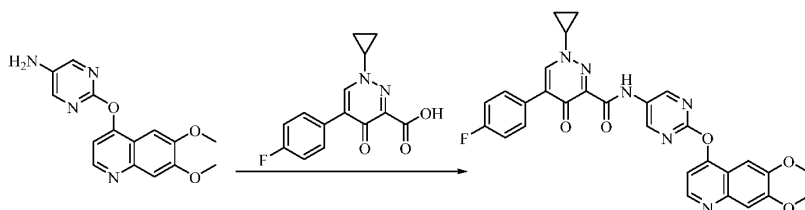


- 20 步骤 1: 1-环丙基-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-羧酸的合成



将 1-环丙基-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡嗪-3-羧酸乙酯(1.17 g,

对氟苯基-4-氧代-1,4-二氢哒嗪-3-甲酰胺的合成



将 1-环丙基-5-对氟苯基-4-氧代-1,4-二氢哒嗪-3-羧酸(190.0 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.)溶于 DMF(3 mL)中, 冰浴冷却下依次加入
 5 DIPEA(211.5 mg, 2.08 mmol, 3.0 eq.)和 HATU(395.1 mg, 1.04 mmol, 1.5 eq.), 搅拌 10 min 后加入 6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-5-胺(207.0 mg, 0.69 mmol, 1.0 eq.), 升至室温搅拌反应过夜。TLC 监测反应完全, 减压蒸除溶剂, 加入乙酸乙酯(10 mL)溶解固体, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)、饱和氯化铵水溶液(5 mL)、蒸馏水(5 mL×4)和饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经
 10 制备薄层色谱纯化(展开剂为 DCM:MeOH=15:1)得产物(90.0 mg, 收率: 23.4 %)。

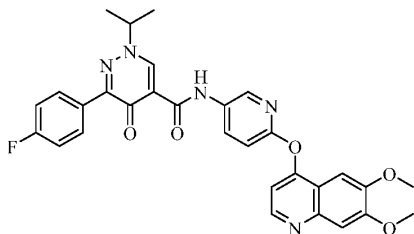
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.41 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, 1H), 7.94 (s, 2H) 7.46 (s, 1H), 7.36-7.32 (t, 2H),
 15 7.23-7.21 (t, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.31-1.24 (d, 2H), 1.12-1.10 (d, 2H).

分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_5$

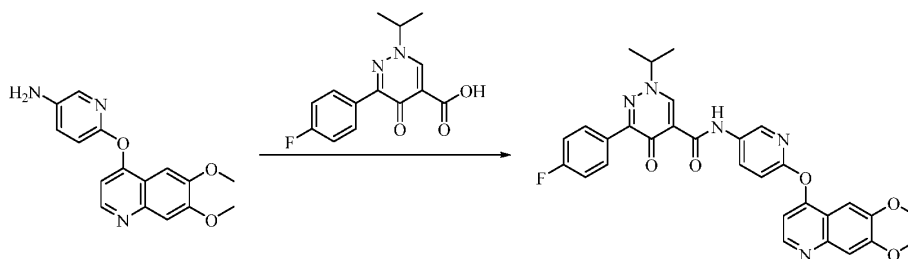
分子量: 554.54

LC-MS(Pos, m/z)= 554.79[M+H] $^+$.

实施例 15 *N*-(6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-3-基)-6-对
 20 氟苯基-2-异丙基-5-氧代-2,5-二氢哒嗪-4-甲酰胺的合成(化合物 38)



步骤 1: *N*-(6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-3-基)-6-对氟苯基-2-异丙基-5-氧代-2,5-二氢哒嗪-4-甲酰胺的合成

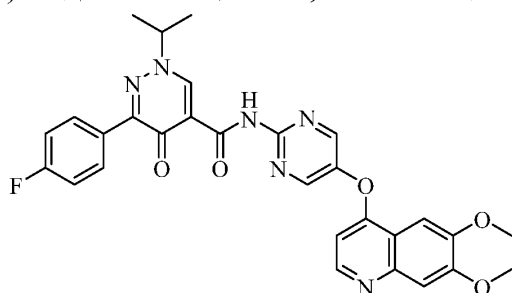


将 6-对氟苯基-2-异丙基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-羧酸(150.0 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq)溶于 DMF(3 mL)中, 冰浴冷却下依次加入 DIPEA(164.8 mg, 1.63 mmol, 3.0 eq)和 HATU(309.7 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq), 搅拌 10 min 后加入 6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-3-胺(177.6 mg, 0.59 mmol, 1.1 eq), 升至室温搅拌反应过夜。TLC 监测反应完全, 减压蒸除溶剂, 加入乙酸乙酯(10 mL)溶解, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)、饱和氯化铵水溶液(5 mL)、蒸馏水(5 mL×4)和饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱(DCM:MeOH=15:1)纯化得产品(205.0 mg, 收率: 68.0%)。

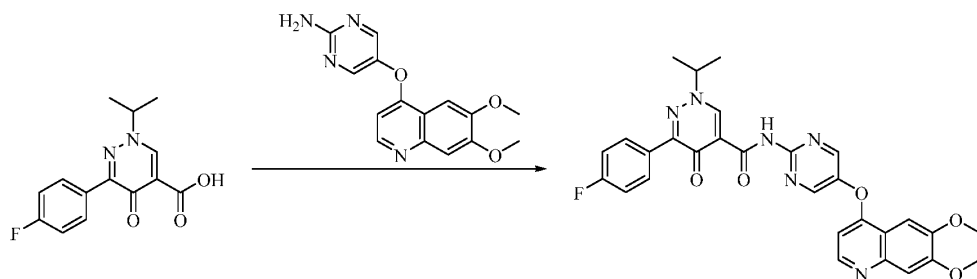
^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.34 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.64-8.63 (d, 1H), 8.60-8.59 (d, 1H), 8.42-8.40 (dd, 1H), 8.21-8.18 (q, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 4H), 6.92-6.91 (d, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.51-1.50 (d, 6H)。

分子式: $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_5$ 分子量: 555.57
LC-MS(Pos, m/z)= 556.26[M+H] $^+$ 。

实施例 16 *N*-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-2-基)-6-(4-氟苯基)-2-异丙基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-甲酰胺的合成 (化合物 39)



步骤 1: *N*-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-2-基)-6-(4-氟苯基)-2-异丙基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-甲酰胺的合成



将 6-(4-氟苯基)-2-异丙基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-羧酸(100.0 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq)加入吡啶(3 mL), 搅拌溶解后加入 5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-2-胺(118.7 mg, 0.39 mmol, 1.1 eq)和三氯氧磷(0.2 mL), 室温搅拌 10 分钟, TLC 监测反应完全后, 体系加入水(40 mL)和乙酸乙酯(60 mL), 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱(DCM:MeOH=15:1)纯化得到产品(123.0 mg, 收率: 61.1%)。

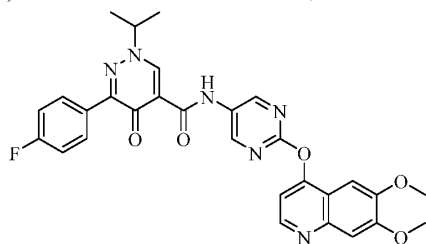
^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.95 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.18-8.22 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 6.71-6.73 (m, 1H), 4.89-4.92 (m, 1H), 3.96 (s, 6H), 1.50-1.52 (m, 6H).

分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_5$

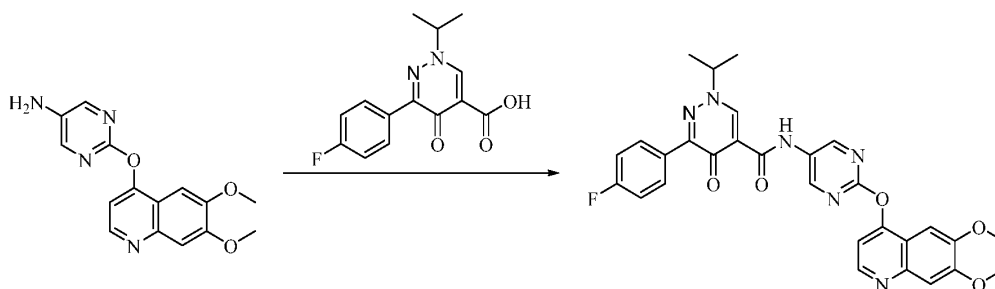
分子量: 556.55

LC-MS(Pos, m/z)=557.24[M+H] $^+$.

15 实施例 17 *N*-(2-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-5-基)-6-(4-氟苯基)-2-异丙基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-甲酰胺的合成(化合物 40)



步骤 1: *N*-(2-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-5-基)-6-(4-氟苯基)-2-异丙基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-甲酰胺的合成



将 6-(4-氟苯基)-2-异丙基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-羧酸(101.9 mg, 0.37 mmol, 1.1 eq)溶于 DMF(3 mL)中, 冰浴冷却下依次加入 DIPEA(101.8 mg, 1.01 mmol, 3.0 eq)和 HATU(191.3 mg, 0.50 mmol, 1.5 eq), 搅拌 10 min 后加入 6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-5-胺(100.0 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq), 升至室温搅拌反应过夜。TLC 监测反应完全, 减压蒸除溶剂, 加入乙酸乙酯(10 mL)溶解, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)、饱和氯化铵水溶液(5 mL)、蒸馏水(5 mL×4)和饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱(DCM:MeOH=15:1)纯化得产品(90.0 mg, 收率: 48.2 %).

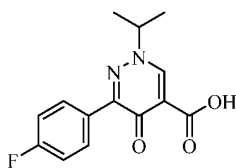
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.29 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.68-8.67 (d, 1H), 8.22-8.18 (q, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.39-7.34 (t, 2H), 7.22-7.20 (d, 2H), 4.90-4.84(m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.51-1.50 (d, 6H).

分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_5$

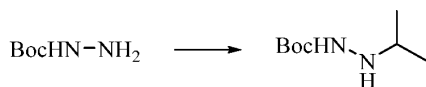
分子量: 556.55

LC-MS(Pos, m/z)= 557.23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 18 中间体 6-(4-氟苯基)-2-异丙基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-羧酸的合成



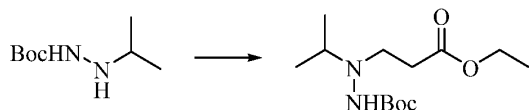
步骤 1: 2-异丙基胍-1-羧酸叔丁酯的合成



将胍基甲酸叔丁酯(20.0 g, 0.151 mol)、丙酮(9.26 g, 0.16 mol)、乙酸(2 mL)、硫酸镁(10.0 g)和三乙酰氧基硼氢化钠(96.64 g, 0.456 mol)加

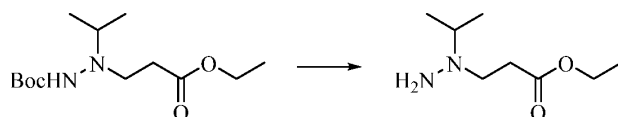
入二氯甲烷(100 mL)中。室温反应过夜, TLC 监测反应完全, 过滤, 滤液减压浓缩得产品(25 g, 产率: 95.6%)。

步骤 2: 2-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-2-异丙基肼-1-羧酸叔丁酯的合成



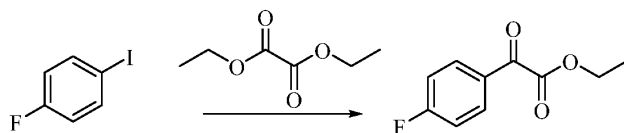
- 5 将 2-异丙基肼-1-羧酸叔丁酯(19.0 g, 0.109 mmol)和丙烯酸乙酯(12.01 g, 0.12 mol)加入乙醇中(60 mL), 80℃加热反应过夜, TLC 监测反应完全。减压浓缩, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=200:1~80:1)得产品(24.2 g, 产率: 81.0%)。

- 10 步骤 3: 3-(1-异丙基肼基)丙酸乙酯的合成



- 将 2-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-2-异丙基肼-1-羧酸叔丁酯(24.1 g, 0.088 mol)加入二氯甲烷(75 mL)中, 冰浴冷却至 0℃, 加入三氟乙酸(35 mL), 缓慢升至室温过夜, TLC 显示反应完全, 减压浓缩得产品(18.9 g 粗品)。

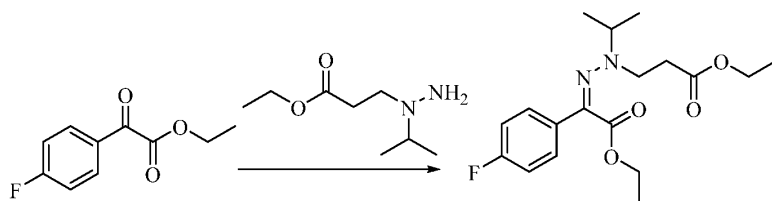
步骤 4: 2-(4-氟苯基)-2-氧代乙酸乙酯的合成



- 将对氟碘苯(10.0 g, 0.0451 mol)加入 2-甲基四氢呋喃(10 mL)中, 冰浴冷却至 0℃, 加入异丙基氯化镁(2 mol/L, 24.78 mL, 0.049 mol), 0℃下搅拌反应 30 分钟, 将上述反应液滴加到草酸二乙酯(7.25 g, 0.0496 mol)的 2-甲基四氢呋喃(50 mL)溶液中, 缓慢升至室温过夜, TLC 显示反应完全。将反应液加入到柠檬酸水溶液中, 保持 pH 值至 5~6, 水相乙酸乙酯萃取, 有机相, 水洗合并, 食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=120:1~40:1)得产品(8 g, 产率: 90.5%)。

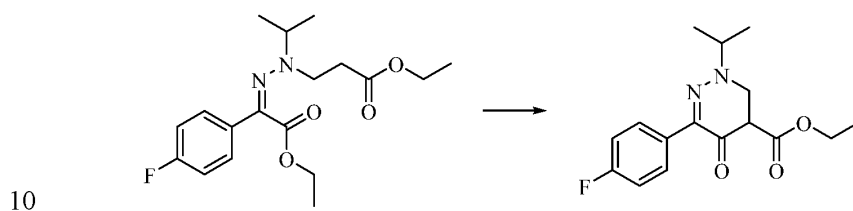
步骤 5: 3-(2-(2-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代亚乙基)-1-异丙基肼基)

丙酸乙酯的合成



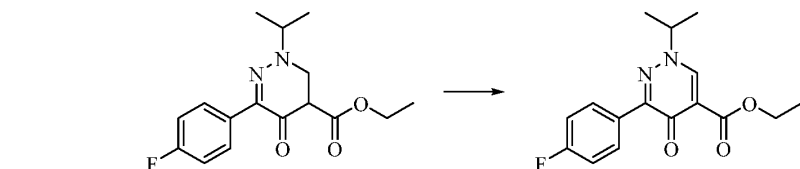
将 2-(4-氟苯基)-2-氧代乙酸乙酯(4.43 g, 22.6 mmol)、3-(1-异丙基胍基)丙酸乙酯(11.81 g 粗品)加入乙醇(10 mL)中, 80℃加热反应过夜, TLC 显示反应完全。抽滤, 滤液加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (PE:EA=60:1~10:1)得产品(2.3 g, 产率: 28.9%)。

步骤 6: 6-(4-氟苯基)-2-异丙基-5-氧代-2,3,4,5-四氢哒嗪-4-羧酸乙酯的合成



将 3-(2-(2-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代亚乙基)-1-异丙基胍基)丙酸乙酯(2.27 g, 6.45 mmol)加入 2-甲基四氢呋喃(10 mL)中, 冰浴冷却至 0℃, 加入叔丁醇钾(1.81 g, 16.11 mmol), 缓慢升至室温过夜, TLC 显示反应完全。将反应液加入到柠檬酸水溶液中, 保持 pH 值至 5~6, 乙酸乙酯萃取, 有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得产品(1.27 g, 产率: 64.5%)。

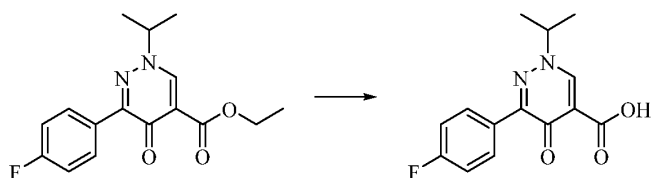
步骤 7: 6-(4-氟苯基)-2-异丙基-5-氧代-2,5-二氢哒嗪-4-羧酸乙酯的合成



将 6-(4-氟苯基)-2-异丙基-5-氧代-2,3,4,5-四氢哒嗪-4-羧酸乙酯(1.2 g, 3.92 mmol)、氯化铜二水合物(2.67 g, 15.68 mmol)加入乙腈(10 mL)

中, 80℃反应 4 小时, TLC 显示反应完全。反应液中加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相合并, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=100:1~40:1)得产品(730.0 mg, 产率: 61.2%)。

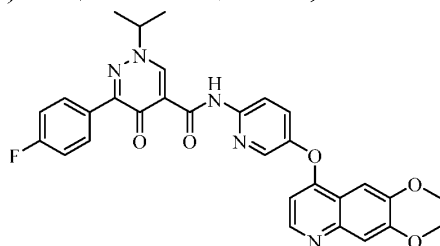
5 步骤 8: 6-(4-氟苯基)-2-异丙基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-羧酸的合成



将 6-(4-氟苯基)-2-异丙基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-羧酸乙酯(700.0 mg, 2.3 mmol)加入甲醇(6 mL)和水(5 mL)的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂(284.4 mg, 6.91 mmol), 室温搅拌 1 小时, TLC 显示反应完全。

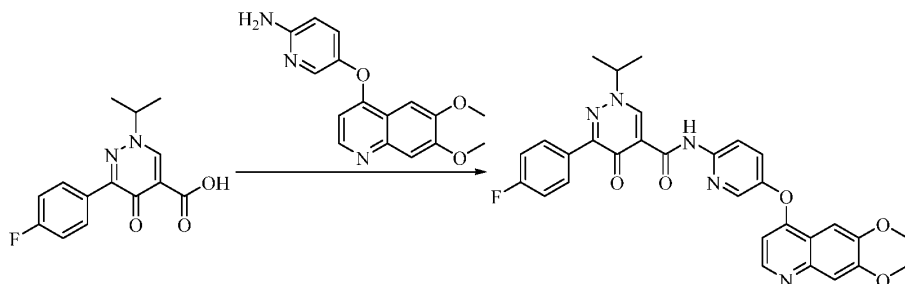
10 用柠檬酸调节 pH 值至 2~3, 有固体析出, 抽滤, 滤饼加入二氯甲烷溶解, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得产品(600.0 mg, 产率: 94.5 %).

实施例 19 *N*-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-6-(4-氟苯基)-2-异丙基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-甲酰胺的合成 (化合物 41)



15

步骤 1: *N*-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-6-(4-氟苯基)-2-异丙基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-甲酰胺的合成



20 将 6-(4-氟苯基)-2-异丙基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-羧酸(50.0 mg, 0.181 mmol, 1.0 eq)和 DIPEA(70.0 mg, 0.543 mmol, 3.0 eq)溶于 DMF(1.0

mL)中, 0℃氮气保护下, 加入 HATU(103.0 mg, 0.272 mmol, 1.5 eq), 搅拌 0.5h, 加入 5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-胺(54.0 mg, 0.181 mmol, 1.0 eq), 缓慢升至室温过夜, TLC 显示反应完全。向反应液中加入乙酸乙酯(30.0 mL), 依次用饱和碳酸钠水溶液(2.0 mL)、饱和氯化铵水溶液(2.0 mL)和饱和氯化钠水溶液(2.0 mL)洗, 有机相干燥, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱色谱纯化(DCM:MeOH=100:1~30:1)得产品(75.0 mg, 收率: 74.6%)。

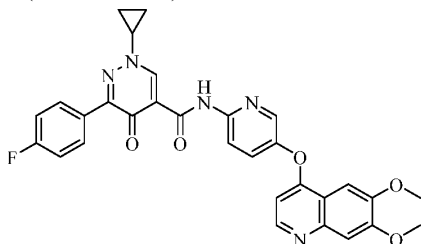
¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.75 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, 1H), 8.45-8.42 (m, 2H), 8.23-8.19 (m, 2H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 6.59-6.57 (d, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 3.96-3.95 (d, 6H), 1.53-1.50 (d, 6H).

分子式: C₃₀H₂₆FN₅O₅

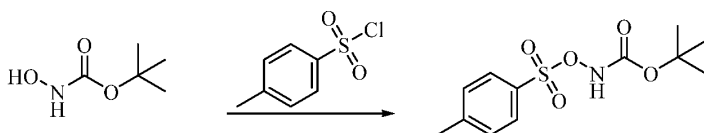
分子量: 555.57

LC-MS(Pos, *m/z*)=556.28 [M+H]⁺.

实施例 20 2-环丙基-*N*-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-6-(4-氟苯基)-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-甲酰胺(化合物 42)的合成

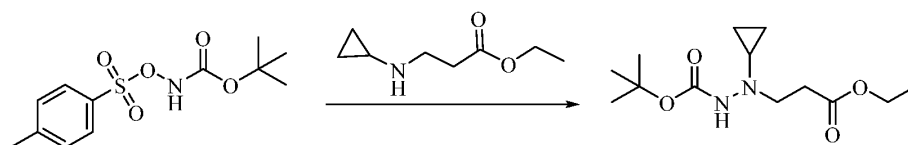


步骤 1: (对甲苯磺酰氧基)氨基甲酸叔丁酯的合成



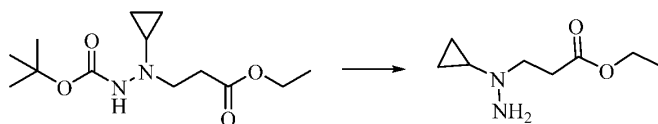
将羟基氨基甲酸叔丁酯(230.0 g, 1.72 mol, 1.0 eq.)溶于甲叔醚(1.15 L)中, 加入 4-甲基苯磺酰氯(329.3 g, 1.72 mol, 1.0 eq.), 冰浴搅拌下滴加三乙胺(182.7 g, 1.80 mol, 1.05 eq), 逐渐升至室温搅拌 14 小时。TLC 监测反应完全, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品用正己烷(200 mL)打浆, 过滤, 滤饼干燥得产品(411.0 g, 收率: 83.1%)。

步骤 2: 2-环丙基-2-(3-乙氧基-3-氧代丙基)胍-1-羧酸叔丁酯的合成



将 3-(环丙基氨基)丙酸乙酯(156.5 g, 0.99 mol, 1.2 eq.)溶于 DCM(700 mL)中, 冰盐浴冷至 -5℃, 加入 *N*-甲基吗啉(100.7 g, 0.99 mol, 1.2 eq.), 分批加入(对甲苯磺酰氧基)氨基甲酸叔丁酯(240 g, 0.83 mol, 1.0 eq.), 逐渐升至室温搅拌 14 小时, TLC 监测反应完全, 加入水(500 mL), 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=20:1~15:1)纯化得产品(71.3.0 g, 收率: 31.5%)。

步骤 3: 3-(1-环丙基胍)丙酸乙酯的合成

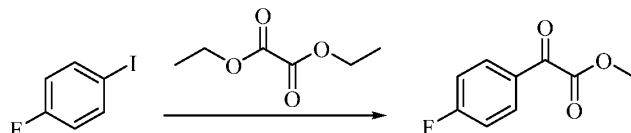


10

将 2-环丙基-2-(3-乙氧基-3-氧代丙基)胍-1-羧酸叔丁酯(71.3.0 g, 0.26 mol, 1.0 eq.)溶于 DCM(136.0 mL)中, 冰浴冷却下滴加三氟乙酸(91.0 mL), 加毕, 逐渐升至室温搅拌 14 小时, TLC 监测反应完全, 体系减压浓缩得产品(88.1 g 粗品)。

15

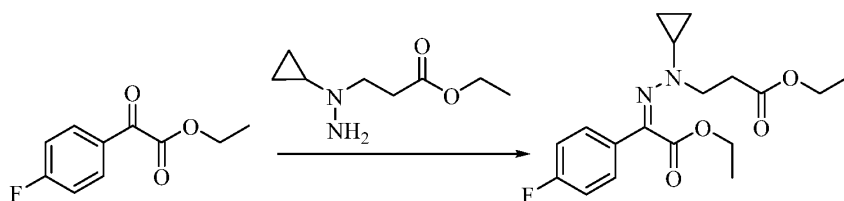
步骤 4: 2-(4-氟苯基)-2-氧代乙酸乙酯的合成



将对氟碘苯(400.0 g, 1.8 mol, 1.0 eq)加入 2-甲基四氢呋喃(2 L), 冰盐浴下滴加异丙基氯化镁(2 mol/L, 990.0 mL), 搅拌 30 min, 将上述反应液滴加到草酸二乙酯(289.7 g, 1.98 mol, 1.1 eq)的 2-甲基四氢呋喃溶液(2.0 L)中, 逐渐升至室温搅拌 15 小时, TLC 监测反应完全, 将反应液加入到饱和柠檬酸水溶液中, pH 值为 5~6, 加入乙酸乙酯(2.0 L), 分液, 有机相再用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=120:1~40:1)纯化得到产物(282.4 g, 收率: 80%)。

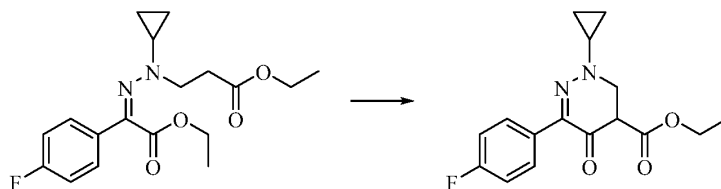
25

步骤 5: 3-(1-环丙基-2-(2-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代亚乙基)胍基)丙酸乙酯的合成



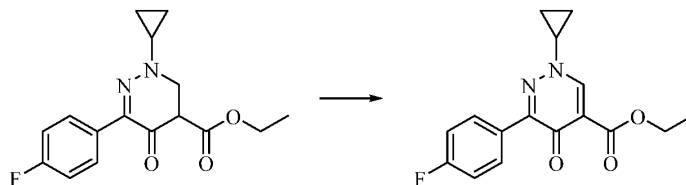
将 3-(1-环丙基胍)丙酸乙酯(88.1 g, 0.26 mol, 1.0 eq)和 2-(4-氟苯基)-2-氧代乙酸乙酯(61.4 g, 0.31 mol, 1.19eq)加入乙醇(105.0 mL)中, 80℃反应 15 小时。TLC 监测反应完全, 降至室温, 减压浓缩, 粗品经
5 硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=40:1~15:1)得产品(5.76 g, 两步收率: 6.3%)。

步骤 6: 2-环丙基-6-(4-氟苯基)-5-氧代-2,3,4,5-四氢哒嗪-4-羧酸乙酯的合成



10 将 3-(1-环丙基-2-(2-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代亚乙基)胍基)丙酸乙酯(5.76 g, 0.01 mol, 1.0 eq)加入 2-甲基四氢呋喃(33.0 mL)中, 冰浴下分批加入叔丁醇钾(4.6 g, 0.04 mol, 2.5 eq), 逐渐升至室温搅拌 15 小时, TLC 监测反应完全, 反应液加入到 10%柠檬酸水溶液, pH 值为 5~6, 加入乙酸乙酯(70 mL), 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减
15 压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=40:1~10:1)得产品 (2.81 g, 收率: 56.2%)。

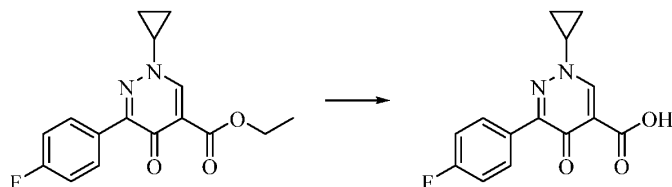
步骤 7: 2-环丙基-6-(4-氟苯基)-5-氧代-2,5-二氢哒嗪-4-羧酸乙酯的合成



20 将 2-环丙基-6-(4-氟苯基)-5-氧代-2,3,4,5-四氢哒嗪-4-羧酸乙酯 (2.81 g, 9.23 mmol, 1.0 eq)和一水氯化铜(6.28 g, 36.9 mmol, 4.0 eq)加入 乙腈(18 mL)中, 80℃反应 2 小时, TLC 监测反应完全, 冷却至室温,

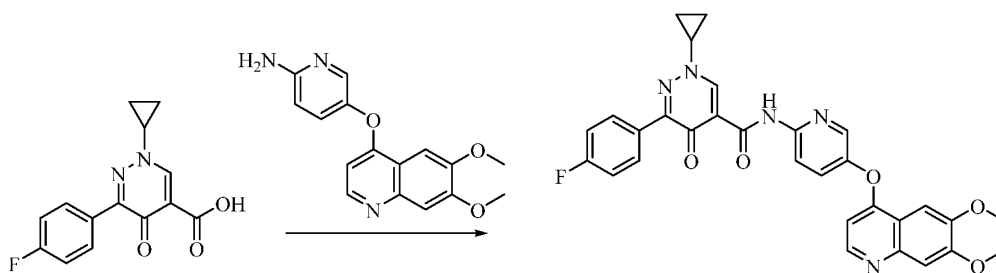
减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=60:1~30:1)得产品(1.5 g, 收率: 53.7%)。

步骤 8: 2-环丙基-6-(4-氟苯基)-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-羧酸的合成



5 将 2-环丙基-6-(4-氟苯基)-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-羧酸乙酯(1.5 g, 4.96 mmol, 1.0 eq)加入甲醇中(22 mL)和水(12 mL)，加入一水合氢氧化锂(624.3 mg, 14.8 mmol, 3.0 eq)，室温反应 2 小时，TLC 监测反应完全，减压浓缩，水相用 2 mol/L 盐酸调节 pH 值至 4，有白色固体析出，搅拌 0.5 小时，抽滤，滤饼干燥得产品(1.3 g, 收率: 95.5%)。

10 步骤 9: 2-环丙基-N-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-6-(4-氟苯基)-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-甲酰胺的合成



15 将 2-环丙基-6-对氟苯基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-羧酸(250.0 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.)溶于 DMF(5 mL)中，0℃下加入 DIPEA(353.2 mg, 2.73 mmol, 3.0 eq.)和 HATU(519.5 mg, 1.36 mmol, 1.5 eq.)，0℃下搅拌 2 小时，加入 5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-胺(298.1 mg, 1.0 mmol, 1.1 eq.)，室温搅拌反应 13h。TLC 监测反应完全，减压浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=60:1~30:1)得产品(220.0 mg, 收率: 43.6%)。

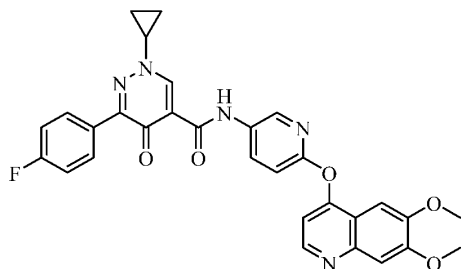
20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.68 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H), 8.45-8.47 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.22-8.25 (m, 2H), 7.57-7.61(m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.15-7.20 (s, 2H), 6.49-6.50 (m, 1H), 4.08 (m, 6H), 3.84-3.88(m, 1H), 1.37-1.39 (m, 2H), 1.27(m, 2H).

分子式: $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_5$

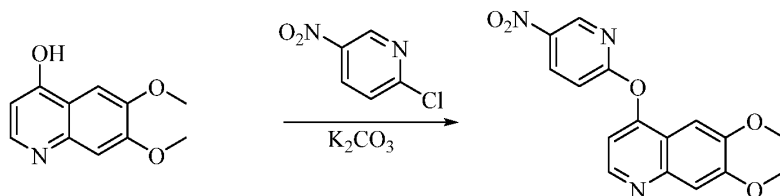
分子量: 553.55

LC-MS(Pos, m/z)=554.45[M+H]⁺.

实施例 21 2-环丙基-*N*-(6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-3-基)-6-对氟苯基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-甲酰胺(化合物 43)的合成

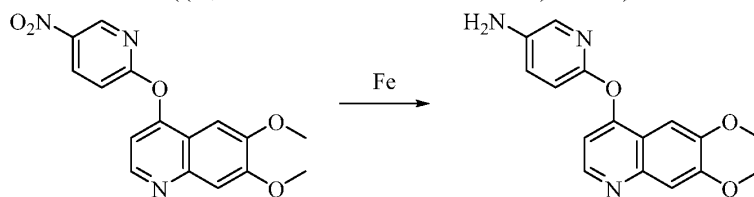


5 步骤 1: 6,7-二甲氧基-4-((5-硝基吡啶-2-基)氧基)喹啉的合成



将 6,7-二甲氧基喹啉-4-醇(5.00 g, 24.36 mmol, 1.0 eq.)、2-氯-5-硝基吡啶(3.86 g, 24.36 mmol, 1.0 eq)和 K₂CO₃(6.73 g, 48.73 mmol, 2.0 eq.)加入 DMF(50 mL)中, 氮气保护下 40℃ 搅拌反应过夜。TLC 监测反应完全, 过滤, 用二氯甲烷及甲醇淋洗滤饼, 滤液减压浓缩, 加入二氯甲烷(20mL)和甲醇(20mL)溶解, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=80:1~30:1)得产品(0.60 g, 收率: 7.52%)。

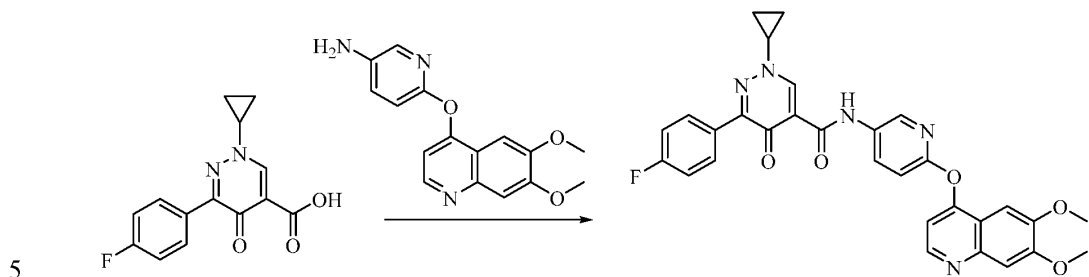
步骤 2: 6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-3-胺的合成



15 将 6,7-二甲氧基-4-((6-硝基吡啶-3-基)氧基)喹啉(366.0 mg, 1.12 mmol, 1.0 eq.)、还原铁粉(374.7 mg, 6.71 mmol, 6.0 eq.)和 NH₄Cl(717.8 mg, 13.42 mmol, 12.0 eq.)加入乙醇(10 mL)和水(5 mL)的混合溶剂中, 80℃ 下搅拌反应 4h。TLC 监测反应完全, 添加硅藻土趁热过滤, 乙醇淋洗滤饼, 滤液减压浓缩, 剩余水相用二氯甲烷(5 mL×3)萃取, 有机相合

并, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩得产品(188.0 mg, 收率: 56.6 %).

步骤 3: 2-环丙基-*N*-(6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-3-基)-6-对氟苯基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-甲酰胺的合成



将 2-环丙基-6-对氟苯基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-羧酸(250 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.)溶于 DMF(2 mL)中, 加入 DIPEA(353.4 mg, 2.73 mmol, 3.0 eq.)和 HATU(519.9 mg, 1.37 mmol, 1.5 eq.), 搅拌 10 min, 加入 6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-3-胺(271.0 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.), 室温
10 搅拌反应 1h. TLC 监测反应完全后, 减压蒸除溶剂, 加入二氯甲烷(10 mL)溶解, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)、饱和氯化铵水溶液(5 mL)和饱和食盐水(5 mL×3)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液加入甲醇(5 mL), 减压浓缩至固体刚开始析出, 室温下静置 1h, 滤出固体, 用甲基叔丁基醚洗涤, 烘干得产品(292.7 mg, 收率: 58.0%).

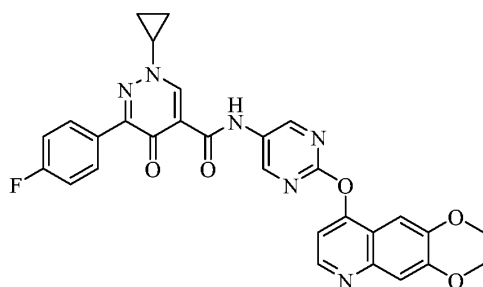
15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.29 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.66-8.63 (m, 2H), 8.39-8.36 (m, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 7.48-7.46 (d, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 6.85-6.83 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.89-3.86 (m, 1H), 1.40-1.37(m, 2H), 1.27-1.21 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_5$

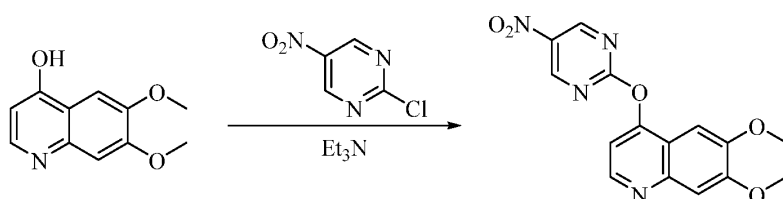
分子量: 553.55

20 LC-MS(Pos, m/z)= 553.84 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 22 2-环丙基-*N*-(2-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-5-基)-6-对氟苯基-5-氧代-2,5-二氢吡嗪-4-甲酰胺 (化合物 44) 的合成

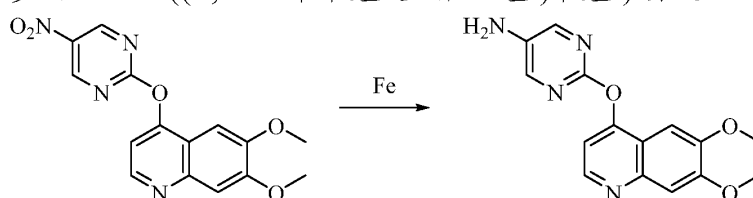


步骤 1: 6,7-二甲氧基-4-((5-硝基咪唑-2-基)氧基)喹啉的合成



将 6,7-二甲氧基喹啉-4-醇(3.86 g, 18.81 mmol, 1.0 eq.)、2-氯-5-硝基
5 咪唑(3.00 g, 18.81 mmol, 1.0 eq)和三乙胺(2.28 g, 22.57 mmol, 1.2 eq.)加
入 DMF(60 mL)中,氮气保护下室温搅拌反应过夜。TLC 监测反应完全,
加入饱和 NH_4Cl 水溶液(30 mL),减压蒸除溶剂,加入饱和食盐水(30
mL),二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)萃取,有机相合并,无水硫酸钠干燥,抽滤,
滤液减压浓缩,粗品经硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=150:1~120:1)得产
10 品(1.70 g, 收率: 27.5 %).

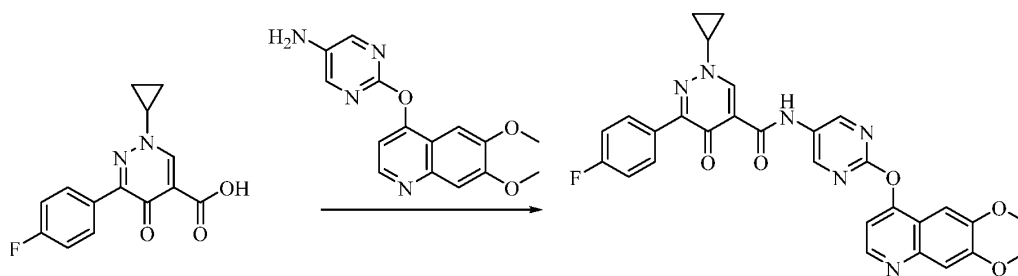
步骤 2: 6-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)咪唑-5-胺的合成



将 6,7-二甲氧基-4-((5-硝基咪唑-2-基)氧基)喹啉(1.70 g, 5.18 mmol,
1.0 eq.)、还原铁粉(1.74 g, 31.07 mmol, 6.0 eq.)和 NH_4Cl (3.32 g, 62.14
15 mmol, 12.0 eq.)加入乙醇(30 mL)和水(15 mL)的混合溶剂中, 80 $^\circ\text{C}$ 下搅
拌反应 2 h。TLC 监测反应完全,趁热过滤,二氯甲烷淋洗滤饼,滤液
减压浓缩,剩余水相用二氯甲烷(10 mL $\times$ 3)萃取,有机相合并,饱和食
盐水(10 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,抽滤,滤液减压浓缩得产品(0.93 g,
收率: 60.2 %).

20 步骤 3: 2-环丙基-N-(2-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)咪唑-5-基)-6-

对氟苯基-5-氧代-2,5-二氢哒嗪-4-甲酰胺的合成



将 2-环丙基-6-对氟苯基-5-氧代-2,5-二氢哒嗪-4-羧酸(250 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.)溶于 DMF(2 mL)中,加入 DIPEA(353.4 mg, 2.73 mmol, 3.0 eq.)和 HATU(519.9 mg, 1.37 mmol, 1.5 eq.), 搅拌 10 min, 加入 2-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-5-胺(271.9 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.), 室温搅拌反应 1 h. TLC 监测反应完全, 减压蒸除溶剂, 残余物加入二氯甲烷(10 mL)溶解, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)、饱和氯化铵水溶液(5 mL)和饱和食盐水(5 mL×3)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液加入甲醇(5 mL), 减压浓缩至固体开始析出, 室温下静置 1h, 滤出固体, 用甲基叔丁基醚洗涤, 烘干得产品(372.9 mg, 收率: 73.8 %).

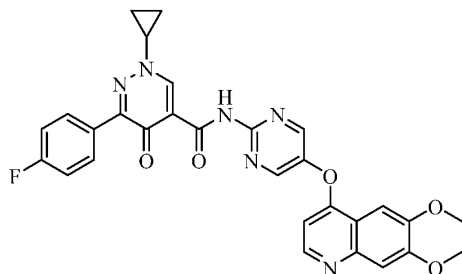
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.36 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.75-8.74 (d, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.15-7.13 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.89-3.85 (m, 1H), 1.41-1.37(m, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H).

分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_5$

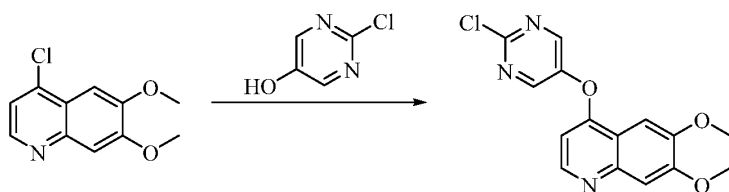
分子量: 554.54

LC-MS(Pos, m/z)= 554.65[M+H] $^+$.

实施例 23 2-环丙基-*N*-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-2-基)-6-(4-氟苯基)-5-氧代-2,5-二氢哒嗪-4-甲酰胺(化合物 45)的合成

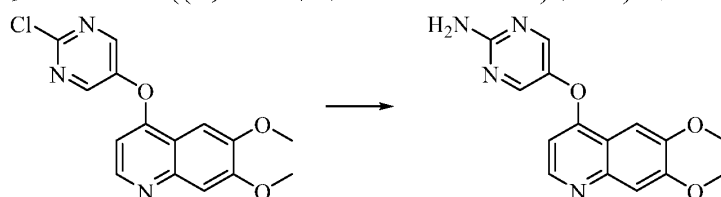


步骤 1: 4-((2-氯嘧啶-5-基)氧基)-6,7-二甲氧基喹啉的合成



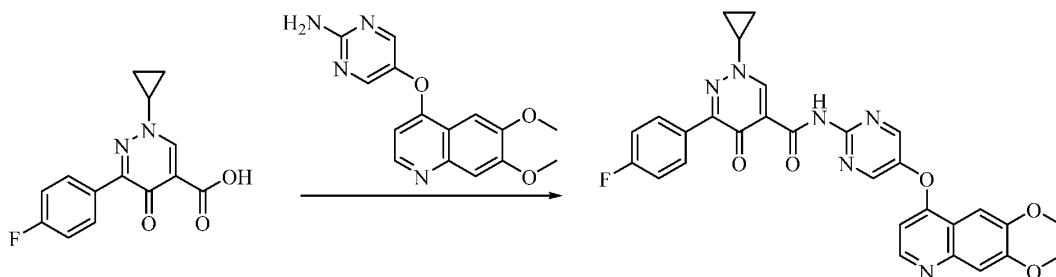
将 2-氯嘧啶-5-醇(50.0 g, 0.38 mol, 1.0 eq)加入二甲苯(300 mL), 加入 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(85.6 g, 0.38 mol, 1.0 eq), 140℃回流搅拌 15 小时, TLC 监测反应完全, 冷却至室温, 过滤, 滤饼干燥得产品(24.6 g 粗品)。

步骤 2: 5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-2-胺的合成



将 4-((2-氯嘧啶-5-基)氧基)-6,7-二甲氧基喹啉(24.6 g 粗品)加入氨水(200 mL), 90℃封管反应 15 小时, TLC 监测反应完全, 冷却至室温, 减压浓缩得产品(18.3 g, 两步收率: 16.1%)。

步骤 3: 2-环丙基-N-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-2-基)-6-(4-氟苯基)-5-氧代-2,5-二氢哒嗪-4-甲酰胺的合成



将 2-环丙基-6-对氟苯基-5-氧代-2,5-二氢哒嗪-4-羧酸(250.0 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.)溶于吡啶(7 mL)中, 加入 5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)嘧啶-2-胺(272.0 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq.), 滴加三氯氧磷(0.5 mL), 室温搅拌 30 分钟, TLC 监测反应完全, 减压蒸除溶剂, 加入 DCM(50 mL)和水(100 mL), 分液, 饱和食盐水洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(DCM: MeOH=60:1~30:1)得产品(155.0 mg, 收率: 30.6%)。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 13.00 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.66

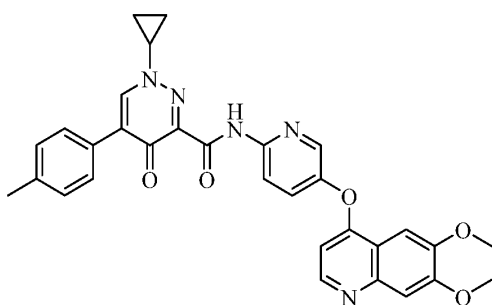
(s, 2H), 8.56-8.58 (d, 1H), 8.20-8.24 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.16-7.20 (t, 2H), 6.49-6.51 (d, 1H), 4.08-4.09 (m, 6H), 3.88 (m, 1H), 1.39-1.41(m, 2H), 1.24-1.27 (m, 2H).

分子式: $C_{29}H_{23}FN_6O_5$

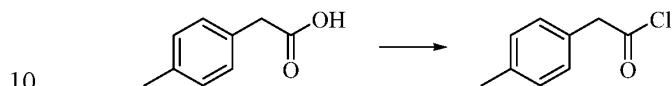
分子量: 554.54

5 LC-MS(Pos, m/z)=554.79[M+H]⁺.

实施例 24 1-环丙基-N-((5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-4-氧代-5-对甲苯基-1,4-二氢哒嗪-3-甲酰胺(化合物 46)的合成

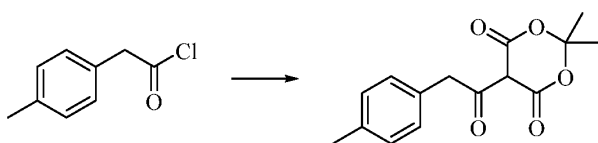


步骤 1: 对甲基苯乙酰氯的合成



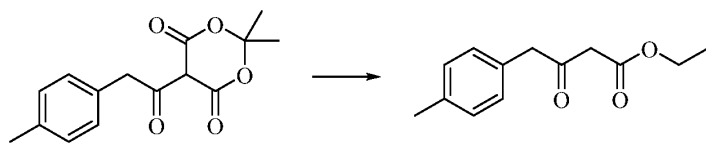
将对甲基苯乙酸(50.0 g, 0.33 mol)和二氯亚砷(78.52 g, 0.66 mol)加入二氯甲烷(100 mL)中, 45℃加热回流反应 6 小时, TLC 监测反应完全, 减压浓缩得产品(55.6 g 粗品)。

15 步骤 2: 2,2-二甲基-5-(2-(对甲苯基)乙酰基)-1,3-二恶烷-4,6-二酮的合成



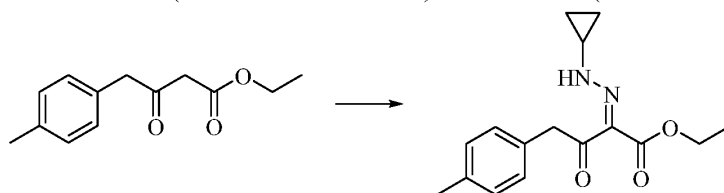
20 将对甲基苯乙酰氯(55.4 g 粗品)的二氯甲烷(100 mL)溶液滴加到 2,2-二甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮(47.6 g, 0.33 mol)和三乙胺(66.8 g, 0.66 mol)的二氯甲烷(100 mL)溶液中。滴加过程中冰浴保持反应体系温度 0~5℃, 缓慢升至室温过夜。TLC 监测反应完全, 反应体系依次用饱和氯化铵水溶液洗, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得产品(101.0 g 粗品)。

步骤 3: 3-氧代-4-(对-甲苯基)丁酸乙酯的合成



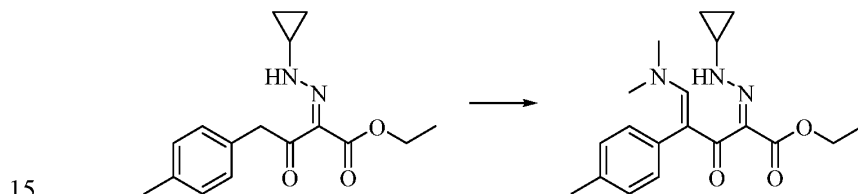
将 2,2-二甲基-5-(2-(对甲苯基)乙酰基)-1,3-二恶烷-4,6-二酮(101.0 g 粗品)加入到乙醇(200 mL)中, 加热回流过夜。TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE:EA=40:1~20:1)纯化得产品(11.5 g, 三步
5 产率: 15.8%)。

步骤 4: 2-(2-环丙基亚肼基)-3-氧代-4-(对甲苯基)丁酸乙酯的合成



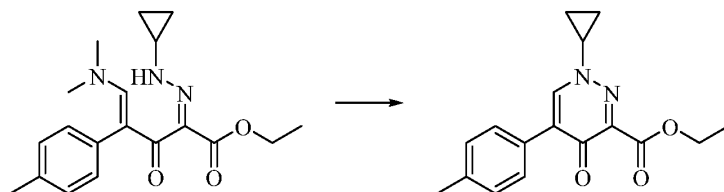
将 1-环丙基-1-亚硝基脒(3.36 g, 26.0 mmol)、3-氧代-4-(对-甲苯基)丁酸乙酯(4.8 g, 22.0 mmol)加入二氯甲烷(30 mL), 冰浴冷却至 0℃, 加入碳酸钾(9.12 g, 66.0 mmol), 0℃下缓慢升至室温反应过夜。TLC 显示
10 反应结束。过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=40~10:1)得产品(460.0 mg, 产率: 7.3%)。

步骤 5: 2-(2-环丙基亚肼基)-5-(二甲基氨基)-3-氧代-4-(对甲苯基)戊-4-烯酸乙酯的合成



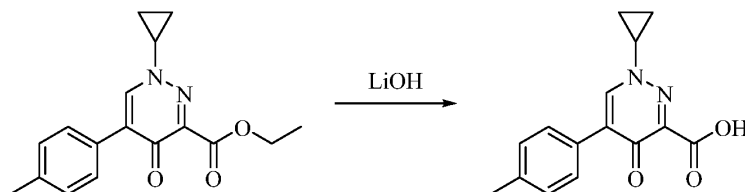
将 2-(2-环丙基亚肼基)-3-氧代-4-(对甲苯基)丁酸乙酯(460.0 mg, 1.6 mmol)和 DMF-DMA(285.9 mg, 2.4 mmol)加入到甲苯(3 mL)中, 110℃加热回流过夜, TLC 显示反应结束, 减压浓缩得产品(549.5 mg 粗品)。

步骤 6: 1-环丙基-4-氧代-5-对甲苯基-1,4-二氢吡嗪-3-甲酸乙酯的
20 合成



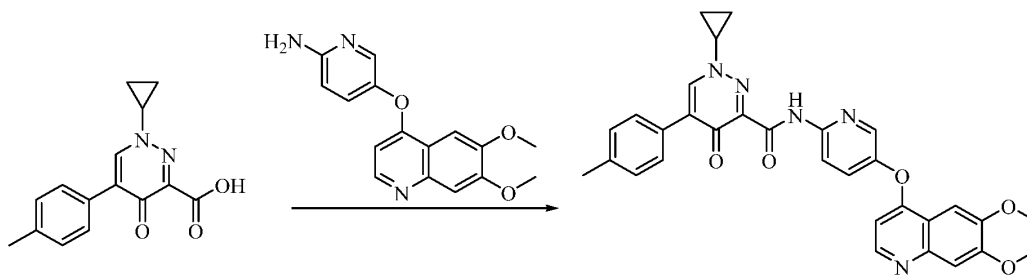
将 2-(2-环丙基亚肼基)-5-(二甲基氨基)-3-氧代-4-(对甲苯基)戊-4-烯酸乙酯(549.1 mg, 1.6 mmol)加入到乙醇中(6 mL), 加热回流过夜。TLC 监测反应完全, 减压浓缩, 加入水和乙酸乙酯, 分液, 有机相水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得产品(450.0 mg, 两步
5 产率: 94.3%)

步骤 7: 1-环丙基-4-氧代-5-对甲苯基-1,4-二氢吡嗪-3-甲酸的合成



将 1-环丙基-4-氧代-5-对甲苯基-1,4-二氢吡嗪-3-甲酸乙酯(450.0 mg, 1.51 mmol, 1.0 eq.)溶于甲醇(6 mL)中, 加入一水合氢氧化锂(284.8 mg, 6.79 mmol, 4.5 eq.)与水(3 mL)配成的溶液, 室温搅拌反应 1 h。TLC
10 监测反应完全, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(3 mL)萃取, 将水相搅拌并用浓盐酸调节 pH 值至 3~4, 析出白色固体。向固液混合物中加入二氯甲烷(3 mL×2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩得产品(300.0 mg, 收率: 73.6%)。

15 步骤 8: 1-环丙基-N-(5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-基)-4-氧代-5-对甲苯基-1,4-二氢吡嗪-3-甲酰胺的合成



将 1-环丙基-4-氧代-5-对甲苯基-1,4-二氢吡嗪-3-甲酸(300 mg, 1.11 mmol, 1.0 eq.)溶于 DMF(4 mL)中, 冰浴冷却至 0℃, 依次加入
20 DIPEA(430.3 mg, 3.33 mmol, 3.0 eq.)和 HATU(633.1 mg, 1.66 mmol, 1.5 eq.), 搅拌 10 min, 加入 5-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)吡啶-2-胺(363.0 mg, 1.22 mmol, 1.1 eq.), 升至室温搅拌反应过夜。TLC 监测反应完全, 减压蒸除溶剂, 加入乙酸乙酯(10 mL)溶解, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)、饱和氯化铵水溶液(5 mL)、蒸馏水(5 mL×4)和饱和食盐水(5

mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 粗品经制备薄层色谱 (DCM:MeOH=15:1)纯化得产品(334.9 mg, 收率: 54.9 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.22 (s, 1H), 8.58-8.54 (t, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.70-7.68 (d, 2H), 7.61-7.58 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.32-7.28 (t, 2H), 6.52-6.51 (d, 1H), 4.08 (s, 6H), 3.92 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.45 (s, 2H), 1.28-1.26 (d, 2H).

分子式: $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$

分子量: 549.59

LC-MS(Pos, m/z)= 549.90 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 实验例 1 本发明化合物的小鼠和犬的肝微粒体稳定性评价

测试物: 本发明中的化合物, 其结构及制备见前文所示。

温孵体系的构成:

需要加入的物质	初始浓度	所占比例 (%)	最终浓度
磷酸缓冲液	100 mM	50	50 mM
MgCl_2	20 mM	5	1 mM
肝微粒体	20 mg 蛋白/mL	2.5	0.5 mg 蛋白/mL
需要补加的水	-	22.5	-
化合物	10 μM	10	1 μM
β -NADPH	10 mM	10	1 mM

受试物配制:

精确称取适量化合物, 用 DMSO 溶解配成 5.0 mM 储备液。将 5.0 mM 的储备液, 用 DMSO 稀释成 1.0 mM, 最后用水稀释成 10 μM 的受试物工作溶液, 待用 (反应体系中 DMSO 含量为 0.1%)。

试验步骤:

(1). 从-80℃冰箱中取出肝微粒体 (20 mg 蛋白/mL), 置于 37℃ 水浴恒温振荡器上预温孵 3 min, 融化待用。

20 (2). 按照上面“实验温孵体系的构成”比例, 制备温孵体系混合溶液 (不含化合物和 β -NADPH), 置于 37℃ 水浴恒温振荡器上预孵育 2 min。

(3). 对照组 (不含 β -NADPH): 分别取 30 μL 水和 30 μL 化合物工作溶液 (10 μM) 加入到 240 μL 步骤 (2) 所述温孵体系混合液中, 25 涡旋 30s, 混匀, 反应总体积 300 μL , 复样。放入到 37℃ 水浴恒温振

荡器中进行孵育，并开始计时，取样时间点为 0 min 和 60 min。

(4). 样品组：分别取 70 μL β -NADPH 溶液（10 mM）和 70 μL 化合物工作溶液（10 μM ）加入 560 μL 步骤（2）所述混合溶液中，反应总体积 700 μL ，涡旋 30s，混匀，复孔。放入到 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴恒温振荡器
5 中进行孵育，并开始计时，取样时间点为计时后 0 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min。

(5). 涡旋 3 min 后，4000 rpm 离心 10 min。

(6). 取上清液 50 μL 加入 150 μL 水，涡旋混匀，LC/MS/MS 进样分析。

10 数据分析：

用下列 一级动力学公式计算半衰期（ $t_{1/2}$ ）和清除率（Cl）：

$$C_t = C_0 * e^{-kt}$$

$$t_{1/2} = \ln 2/k = 0.693/k$$

$$Cl_{int} = V_d * k$$

15 $V_d = 1/\text{肝微粒体中蛋白含量}$

注：k为化合物剩余量的对数与时间作图的斜率， V_d 为表观分布容积。

试验结果如下表 1 所示：

表 1 本发明化合物的小鼠和犬肝微粒体稳定性实验

化合物代码	小鼠		犬	
	CL _{int} (mL/min/mg)	t _{1/2} (min)	CL _{int} (mL/min/mg)	t _{1/2} (min)
化合物 1	0.0182	76.2	0.1102	12.6
化合物 14	0.0074	187	0.0090	154
化合物 15	0.0036	385	0.0062	224
化合物 16	0.0142	97.6	0.0028	495
化合物 20	0.0042	330	0.0038	365
化合物 29	0.0072	193	0.0106	131
化合物 30	0.0260	53.3	0.0246	56.3
化合物 31	0.0016	866	→0	→∞
化合物 32	0.0056	248	0.0066	210
化合物 33	0.0084	165	→0	→∞
化合物 34	0.0050	277	0.0028	495
化合物 36	0.0046	301	0.0120	116
化合物 37	0.0026	533	0.0082	169
化合物 39	0.004	3465	→0	→∞
化合物 40	0.0026	533	→0	→∞
化合物 42	→0	→∞	→0	→∞
化合物 43	0.0022	630	0.0096	144
化合物 44	0.0108	128	0.0062	224
化合物 45	0.0070	198	0.0024	578
化合物 46	→0	→∞	0.1112	12.5

试验结论：由表 1 实验结果可知，本发明化合物具有较低的清除率和较高的半衰期，并具有良好的肝微粒体稳定性。这表明本发明化合物具有优异的代谢稳定性。

实验例 2 本发明化合物的大鼠 PK 评价

动物给药及样品采集:

实验用化合物 14、15、16、20、29、30、31、32、33、34、36、37、47、48 用 5% DMSO+20% (30% solutol) +75% saline 溶解制备溶液剂, 化合物的溶液剂以 5.0 mg/kg 的剂量给予 SD 大鼠灌胃给药, 采血
5 时间点为: 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h, 30 h, 48 h。

实验用化合物 38、39、40、41 用 5% NMP+5% Tween-80+90% saline 溶解制备溶液剂, 化合物的溶液剂以 5.0 mg/kg 的剂量给予 SD 大鼠灌胃给药, 采血时间点为: 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h,
10 24 h, 30 h, 48 h。

实验用化合物 14、15、16、20、29、30、31、32、33、34、36、37、47、48 用 5% DMSO+20% (30% solutol) +75% saline 溶解制备溶液剂, 化合物的溶液剂以 1 mg/kg 的剂量给予 SD 大鼠静脉推注给药, 采血时间点为: 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h,
15 48 h。

实验用化合物 38、39、40、41 用 5% NMP+5% Tween-80+90% saline 溶解制备溶液剂, 化合物的溶液剂以 1 mg/kg 的剂量给予 SD 大鼠静脉推注给药, 采血时间点为: 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h, 48 h。

20 固定动物, 每个时间点前 10 min 用水浴锅加热尾部, 通过尾静脉采集 100 μ L 左右的血液, 血液采集后放置到含有 EDTA- K_2 抗凝管中。血液样品在 4 $^{\circ}$ C 条件下 8000 rpm 离心 6 min 得到血浆样品, 血浆在血液采集后的 30 min 内制备。血浆测试前存放在-80 $^{\circ}$ C 冰箱内。

样品分析方法:

25 从-80 $^{\circ}$ C 冰箱中取出待测样品, 室温自然融化后涡旋 5 min, 精密吸取 20 μ L 血浆样品至 1.5 mL 离心管中; 加入 200 μ L 浓度为 100 ng/mL 的内标工作溶液(甲苯磺丁脲的甲醇溶液), 混匀; 涡旋 5 min 后, 12000 rpm 离心 5 min; 精密吸取 50 μ L 上清液至预先加有 150 μ L/每孔水的 96-孔板中; 涡旋混匀 5 min, 进行 LC-MS/MS 测定分析。

30 数据处理方法:

受试物浓度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.3 输出结果。Microsoft Excel 计算均值、标准差、变异系数等参数 (Analyst 1.6.3 直接输出的不用计

算), PK参数采用Pharsight Phoenix 6.1软件NCA计算(T_{max} 为中位数)。

结果如下表 2 所示:

表2 化合物在 SD 大鼠体内的 PK 参数(IV: 1 mg/kg, PO: 5 mg/kg, n=3)

化合物	$t_{z1/2}$ iv/po (h)	V_z _obsiv (L/kg)	Cl_{obs} iv (L/h/kg)	T_{max} po (h)	AUC_{last} iv/po (h*ng/mL)	F%
化合物 14	6.30/12.1	0.25	0.027	2.00	34938/110489	63.2
化合物 15	18.5/20.5	1.23	0.047	8.00	18138/67446	78.9
化合物 16	4.13/5.67	0.12	0.021	1.00	48583/86432	35.6
化合物 20	3.10/5.40	0.18	0.040	6.00	29133/77887	53.3
化合物 29	13.7/12.2	0.42	0.036	4.00	78615/245712	59.1
化合物 30	8.68/13.4	0.30	0.024	6.00	41396/151916	78.7
化合物 31	32.6/19.2	0.14	0.0030	4.00	223649/310000	27.7
化合物 32	3.74/5.04	0.23	0.045	4.00	23934/90462	75.4
化合物 33	5.47/4.73	0.146	0.018	2.00	55725/88756	31.7
化合物 34	7.46/8.31	0.15	0.013	4.00	80953/320929	80.4
化合物 36	11.6/12.7	0.095	0.0058	4.00	167027/462555	57.5
化合物 37	5.98/7.73	0.12	0.014	4.00	69744/272532	78.7
化合物 38	15.2/12.1	3.32	0.15	4.00	5995/25534	81.6
化合物 39	5.89/5.67	1.21	0.15	2.00	6915/32420	90.2
化合物 40	9.18/8.68	1.84	0.14	4.00	7274/22966	63.4
化合物 41	14.1/13.7	6.81	0.35	4.00	2753/14406	103

5 注: $t_{z1/2}$: 末端消除半衰期, Cl_{obs} : 清除率, V_z _obs: 表观分布容
积, T_{max} : 血药浓度达峰时间, AUC_{last} : 药-时曲线下面积 0~48h, F%:
绝对生物利用度。

由表 2 实验结果可知, 本发明化合物具有良好的药代动力学特性,
10 成药性好。

实验例 3 本发明化合物的酶学活性测试

测试物: 本发明中的化合物其结构及制备见前文所示。

试验方法:

(1) 制备化合物储备液

将化合物溶解于 100% DMSO 制备成最高浓度为 500 μ M 的储备液。

(2) 制备化合物工作液

- 5 稀释化合物储备液至化合物终浓度为 500, 150, 50, 15, 5, 1.5, 0.5, 0.15, 0.05 μ M, 成为化合物工作液 (50 $\times$)。

(3) 制备不同酶反应液

a) Axl (h)

- 10 Axl (h) 酶溶解于 8mM MOPS (pH 7.0), 0.2mM EDTA, 250 μ M KKS RGDYMTMQIG 中, 制备成为终浓度为 1.7nM 的酶液。使用 10mM 醋酸镁, 10 μ M [γ -³³P]-ATP 组成 Mg/ATP 混合液, 激活酶学反应。

b) Mer (h)

- 15 Mer (h) 酶溶解于 8mM MOPS (pH 7.0), 0.2mM EDTA, 30mM NaCl, 250 μ M GGMEDIYFEFMGGKKK 中, 制备成为终浓度为 3.1nM 的酶液。使用 10mM 醋酸镁, 10 μ M [γ -³³P]-ATP 组成 Mg/ATP 混合液, 激活酶学反应。

c) Tyro-3 (h)

- 20 Tyro3 (h) 酶溶解于 8mM MOPS (pH 7.0), 0.2mM EDTA, 1 mM MnCl₂, 250 μ M KVEKIGEGTYGVVYK 中, 制备成为终浓度为 38nM 的酶液。使用 10mM 醋酸镁, 10 μ M [γ -³³P]-ATP 组成 Mg/ATP 混合液, 激活酶学反应。

d) CSF1R (h)

- 25 CSF1R 酶溶解于 8mM MOPS (pH 7.0), 0.2mM EDTA, 250 μ M KKS RGDYMTMQIG 中, 制备成为终浓度为 64 nM 的酶液。使用 10mM 醋酸镁, 10 μ M [γ -³³P]-ATP 组成 Mg/ATP 混合液, 激活酶学反应。

(4) 酶促反应

- 30 在 384 孔板中, 加入化合物工作液, 使终浓度分别为 10000, 3000, 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1nM, 再加入按照上述条件制备的不同酶反应液, 室温孵育 40min 后, 加入 0.5%磷酸溶液终止试验。取 10 μ L 反应液滴至 P30 滤纸, 以 0.425%磷酸溶液清洗 4 次后, 甲醇清洗一次, 置于闪烁计数器检测。使用 Image J 软件对结果进行灰度分析, 并使用 GraphPad 5.0 软件计算 IC₅₀ 值。

测试结果如下表 3 所示:

表 3 本发明的化合物对不同激酶的抑制活性-IC₅₀(nM)

化合物	Axl(h)	Mer(h)	Tyro-3(h)	CSF1R(h)
1	17	2	29	200
14	8	2	21	55
15	11	<1	13	38
16	13	2	12	61
20	17	3	21	78
29	5	1	12	51
30	7	<1	16	61
31	4	<1	7	20
32	5	2	11	93
33	2	<1	8	37
34	5	2	7	161
36	3	<1	7	68
37	2	<1	12	-
38	3	3	93	57
39	4	3	36	34
40	4	12	143	259
41	12	2	65	84

-表示未测定

- 5 由表 3 实验结果可见,本发明的化合物对 Axl(h), Mer(h), Tyro3(h) 及 CSF1R(h)具有良好的抑制活性,因此本发明化合物在可用于预防和/或治疗由 Axl(h), Mer(h), Tyro-3(h)及 CSF1R(h)介导的疾病。

实验例 4 本发明化合物的酶学活性测试

10 测试物: 本发明中的化合物其结构及制备见前文所示。

试验方法:

制备化合物储备液

将化合物溶解于 100% DMSO 制备成最高浓度为 500 μ M 的储备液。

制备化合物工作液

稀释化合物储备液至化合物终浓度为 500, 150, 50, 15, 5, 1.5, 0.5, 0.15, 0.05 μ M, 成为化合物工作液 (50 $\times$)。

制备不同酶反应液

TrkA (h)

- 5 TrkA (h) 酶溶解于 8mM MOPS (pH 7.0), 0.2mM EDTA, 250 μ M KKKSPGEYVNIEFG 中, 制备成为终浓度为 1.7nM 的酶液。使用 10mM 醋酸镁, 10 μ M [γ -33P]-ATP 组成 Mg/ATP 混合液, 激活酶学反应。

TrkB (h)

- 10 TrkB(h) 酶溶解于 8mM MOPS (pH 7.0), 0.2mM EDTA, 0.1 mg/mL poly(Glu, Tyr) 4:1 中, 制备成为终浓度为 3.1nM 的酶液。使用 10mM 醋酸镁, 10 μ M [γ -33P]-ATP 组成 Mg/ATP 混合液, 激活酶学反应。

TrkC (h)

- 15 TrkC (h) 酶溶解于 8mM MOPS (pH 7.0), 0.2mM EDTA, 500 μ M GEEPLYWSFPAKKK 中, 制备成为终浓度为 38nM 的酶液。使用 10mM 醋酸镁, 10 μ M [γ -33P]-ATP 组成 Mg/ATP 混合液, 激活酶学反应。

酶促反应

- 在 384 孔板中, 加入化合物工作液, 使终浓度分别为 10000, 3000, 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1nM, 再加入按照上述条件制备的不同酶反应液, 室温孵育 40min 后, 加入 0.5%磷酸溶液终止试验。取 10 μ L
20 反应液滴至 P30 滤纸, 以 0.425%磷酸溶液清洗 4 次后, 甲醇清洗一次, 置于闪烁计数器检测。使用 Image J 软件对结果进行灰度分析, 并使用 GraphPad 5.0 软件计算 IC50 值。

测试结果如下表 4 所示:

表 4 本发明的化合物对不同激酶的抑制活性-IC₅₀(nM)

测试物	TrkA(h)	TrkB(h)	TrkC(h)
化合物 15	6	3	6
化合物 31	3	3	3
化合物 33	13	8	5
化合物 34	5	3	6
化合物 36	2	4	3
化合物 37	7	6	4
化合物 38	11	11	8
化合物 39	18	17	10
化合物 40	7	6	14
化合物 41	5	-	-

-表示未测定

由表 4 实验结果可见,本发明的化合物对 TrkA (h), TrkB (h)及 TrkC (h)具有良好的抑制活性,因此本发明化合物在可用于预防和/或治疗由 TrkA (h), TrkB (h)及 TrkC (h)介导的疾病。

实验例 5 本发明化合物的细胞 Axl 抑制活性测试

H1299 为非小细胞肺癌细胞。

10 测试物: 本发明中的化合物, 其结构见前文所示。

测试仪器: 蛋白电泳仪 (Bio Rad 制), 转膜仪 (Bio Rad 制), 曝光仪 (Tanon 制), CO₂ 细胞培养箱 (Thermo 制)。

试验方法:

将 H1299 细胞接种于 6 孔板中(含 10%FBS 1640 培养基,每孔 5×10^5 细胞), 37°C, 5% CO₂ 贴壁培养 18h 后, 饥饿细胞过夜, 加入不同浓度的化合物, 化合物终浓度为 1.1, 3.3, 10, 30nM, 其中 DMSO 终含量均为 1‰。阴性对照孔为含有 1‰ DMSO 的培养基。37°C, 5% CO₂ 孵育 60min 后, 每孔加入 hGAS6 (R&D, 终浓度 200ng/mL), 继续孵育 60min 后, 提取细胞总蛋白进行蛋白免疫印迹 (Western Blot) 实验, 使用 GraphPad 5.0 软件计算 IC₅₀ 值, 检测化合物对细胞 pAxl 的抑制活性。

测试结果如下表 5 所示:

表 5 本发明化合物对细胞 pAx1 的抑制活性

化合物	IC ₅₀ (nM)
1	<1.1
14	<1.1
15	<1.1
16	<1.1
20	<1.1
29	<1.1
30	<1.1
31	<1.1
32	<1.1
33	<1.1
34	<1.1
36	<1.1
37	<1.1
38	3.3
39	3.3
40	10
41	< 10
42	1.1-3.3
43	3.3
44	3.3-10
45	1.1
46	<1.1

由表 5 实验结果可见,本发明的化合物对 H1299 细胞 pAx1 具有显
5 著的抑制作用,说明本发明化合物可以在细胞水平有效抑制 Ax1 活性,
是良好的 Ax1 抑制剂。

实验例 6 本发明化合物的细胞 pMer 抑制活性测试

H1299 为非小细胞肺癌细胞。

测试物：本发明中的化合物，其结构见前文所示。

测试仪器：蛋白电泳仪（Bio Rad 制），转膜仪（Bio Rad 制），曝光仪（Tanon 制），CO₂ 细胞培养箱（Thermo 制）。

5 试验方法：

10 将H1299细胞接种于6孔板中(含10%FBS 1640培养基,每孔 5×10^5 细胞), 37°C, 5% CO₂贴壁培养18h后, 饥饿细胞过夜, 加入不同浓度的化合物, 化合物终浓度为0.35, 1.1, 3.3, 10 nM, 其中DMSO终含量均为1%。阴性对照孔为含有1% DMSO的培养基。37°C, 5% CO₂ 10 孵育60min后, 每孔加入Human MerMab (R&D, 终浓度200ng/mL), 继续孵育60min后, 提取细胞总蛋白进行蛋白免疫印迹(Western Blot)实验, 使用Image J软件对结果进行灰度分析, 并使用GraphPad 5.0软件计算IC₅₀值, 检测化合物对细胞pMer的抑制活性。

测试结果如下表6所示:

15 表6 本发明化合物对细胞pMer的抑制活性

化合物	IC ₅₀ (nM)
1	1.1-3.3
14	0.35
15	<0.35
16	<1.1
20	1.1
29	<1.1
30	1.1-3.3
31	<0.35
32	<1.1
33	<1.1
34	<1.1
36	<0.35
37	1.1-3.3
38	10
39	1.1

40	10
41	< 3.3
42	<1.1
43	<1.1
44	10
45	<1.1
46	<0.37

由表 6 实验结果可见,本发明的化合物对 H1299 细胞 pMer 具有显著的抑制作用,说明本发明化合物可以在细胞水平有效抑制 Mer 活性,是良好的 Mer 抑制剂。

5

实验例 7: 本发明化合物的细胞 pCSF1R 抑制活性测试
HEK293T 为人肾上皮细胞。

CSF1R 质粒。

测试物: 本发明中的化合物, 其结构见前文所示。

10 测试仪器: 蛋白电泳仪 (Bio Rad 制), 转膜仪 (Bio Rad 制),
曝光仪 (Tanon 制), CO₂ 细胞培养箱 (Thermo 制)。

试验方法:

将 HEK293T 细胞接种于 6 孔板中 (含 10%FBS DMEM 培养基, 每孔 4×10^5 细胞), 37°C, 5% CO₂ 贴壁培养 6h 后, 每孔转染 2μg CSF1R
15 质粒, 37°C, 5% CO₂ 孵育过夜。转染 24h 后, 给药组加入不同浓度的
化合物, 化合物终浓度为 30, 100, 300, 1000 nM, 其中 DMSO 终含
量均为 1%。阴性对照孔为含有 1% DMSO 的培养基。37°C, 5% CO₂
孵育 120min 后, 提取细胞总蛋白进行蛋白免疫印迹 (Western Blot) 实
验, 使用 Image J 软件对结果进行灰度分析, 并使用 GraphPad 5.0 软件
20 计算 IC₅₀ 值, 检测化合物对细胞 pCSF1R 的抑制活性。

测试结果: 本发明化合物对细胞 pCSF1R 的抑制活性测定, 其 IC₅₀
值是 $0 < \text{且} \leq 300$ nM。

表 7 本发明化合物对细胞 pCSF1R 的抑制活性

化合物	IC ₅₀ (nM)
15	100-300
31	30-100

结果表明，本发明的化合物对 HEK293T 转染 CSF1R 细胞的 pCSF1R 具有显著的抑制作用，抑制效果随剂量升高而增加。说明本发明化合物可以在细胞水平有效抑制 CSF1R 活性，是良好的 CSF1R 抑制

5 剂。

实验例 8: 本发明化合物的细胞活性测试

Ba/F3 LMNA-NTRK1 为 NTRK1 野生型细胞;

Ba/F3 ETV6-NTRK2 为 NTRK2 野生型细胞;

Ba/F3 LMNA-NTRK1 G667C, Ba/F3 LMNA-NTRK1-V573M 为

10 NTRK1 基因突变型细胞

测试物: 本发明中的化合物, 其结构见前文所示。

测试仪器: SpectraMax 多标记微孔板检测仪。

试验方法:

各株细胞接种于 96 孔板中贴壁培养过夜后, 加入不同浓度的化合物(9 个剂量组, 3.16 倍 DMSO 系列稀释)使终浓度为 0.1-1000nM, 其中 DMSO 终含量均为 1%。阴性对照孔为含有 1% DMSO 的培养基。

15 37°C, 5% CO₂, 95%湿度孵育 72 h 后待测。每孔加入等体积的 CTG 试剂, 定轨摇床上振动 5 分钟使细胞裂解, 室温孵育 20 分钟稳定冷光信号, 酶标仪读取冷光信号。使用 GraphPad Prism 5.0 软件分析数据,

20 利用非线性 S 曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线, 并由此计算 IC₅₀ 值。

测试结果如表 8 所示:

表 8 本发明化合物对细胞的抑制活性 (IC₅₀) (nM)

化合物	Ba/F3 LMNA-NTRK1	Ba/F3 ETV6-NTRK2	Ba/F3 LMNA-NTRK1 G667C	Ba/F3 LMNA-NTRK1- V573M
化合物 15	3.28	16.45	0.09	0.51
化合物 31	17.3	-	1.4	1.4
化合物 34	14.34	109.47	0.68	2.7
化合物 39	42.4	-	8.1	5
化合物 33	73	-	3	6
化合物 38	55.1	-	5.7	7.5
化合物 40	52.1	-	9.1	9.1

-表示未测定

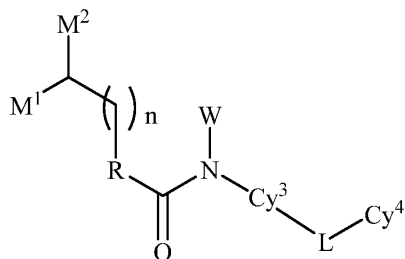
由表 8 实验结果可见, 本发明的化合物对 Ba/F3 LMNA-NTRK1、Ba/F3 ETV6-NTRK2 等 NTRK 野生型细胞具有良好的抑制活性, 对 Ba/F3 LMNA-NTRK1 G667C、Ba/F3 LMNA-NTRK1-V573M 等 NTRK 基因突变型细胞抑制活性更高, 说明本发明化合物可以用来治疗 NTRK 融合肿瘤及 NTRK 突变导致的肿瘤耐药, 具有非常好的临床使用价值。

产业实用性

本发明提供一种新型的 TAM 家族激酶抑制剂化合物, 该化合物具有良好的激酶抑制活性, 可用于预防和/或治疗由 TAM 家族激酶受体和/或其配体异常表达所介导的疾病。并且, 本发明的化合物还可以靶向 CSF1R 激酶, 可用于预防和/或治疗由 TAM 家族激酶/和 CSF1R 激酶受体和/或其配体异常表达所介导的疾病。进而, 本发明的化合物可抑制由 TAM 家族激酶/和 CSF1R 激酶引起的肿瘤的生长、迁移、和/或耐药表现。另外, 本发明的化合物可以治疗和/或预防由 NTRK 引发的相关疾病、尤其是由 NTRK 突变产生的耐药型的相关疾病。进而, 本发明的化合物在体内的半衰期长, 具有优异的体内代谢稳定性, 因此本发明化合物可以提高药物疗效, 减轻患者的服药负担, 提高患者的顺从性。

权 利 要 求

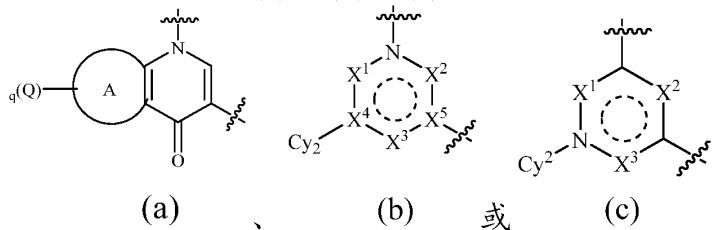
1. 通式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体:



(I)

其中, W 选自氢或 C_{1-6} 烷基;

R 表示如下通式(a)、(b)或(c)所示的基团:



10 式(a)中, 环 A 选自苯基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基;

Q 各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^d$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 $-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NR^bC(O)-R'$ 、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基;

q 为 0-4 的整数;

20 式(a)、(b)中, 部分通过连接基团与 M^1 和 M^2 基团连接;

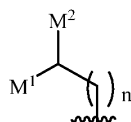
式(c)中, 部分通过连接基团与 M^1 和 M^2 基团连接;

X^1 、 X^2 、 X^3 分别独立选自 CR^a 、 $C=O$ 、 NR^b 、 O ，且其中至少一个为 $C=O$ ；

X^4 、 X^5 分别独立选自 C 或 N ；

M^1 、 M^2 分别独立选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、

- 5 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^d$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 $-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基- R' 、
10 $-O-R'$ 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NR^bC(O)-R'$ ，或者， M^1 和 M^2 可以与所连



接的原子形成 3-8 元环烷基；或者 部分可以形成为氢原子；

- Cy^2 选自任选被一至多个 R^2 取代的 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基， R^2 各自独立的选自氢、
15 氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^d$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 $-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NR^bC(O)-R'$ 、
20 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

- Cy^3 选自任选被一至多个 R^3 取代的 3-12 元环烷基、3-14 元杂环基、5-10 元杂芳基， R^3 各自独立的选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、
25 硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^d$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 $-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}

烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NR^bC(O)-R'$ 、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；当 X^1 或 X^2 表示 NR^b 时， Cy^3 还可以为任选被一个以上 R^3 取代的 6-14 元芳族基团；

- 5 Cy^4 选自任选被一至多个 R^4 取代的 3-14 元杂环基、5-14 元杂芳基， R^4 各自独立的选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^d$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 $-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-SO_2R^d$ 、 $-NR^bSO_2R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NR^bC(O)-R'$ 、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基，或者，两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6 元环状基团；

- 15 L 选自 $-NR^b$ 、 $-O$ 、 $-S$ 、 $-(CR^aR^a)_m$ ，m 选自 1-3 的整数；

R^a 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^eR^f$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(O)OR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^g$ 、 $-SO_2-NR^eR^f$ 、 $-SO_2R^g$ 、 $-NR^eSO_2R^g$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、 $-NR^eC(O)-R'$ 、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

- 25 R^b 、 R^c 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、羟基、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-SO_2-NR^eR^f$ 、 $-SO_2R^g$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

- 30 R^d 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(O)OR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^g$ 、 $-NR^eSO_2R^f$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6}

烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基- R' 、 $-O-R'$ 、 $-NR^eC(O)-R'$ 、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

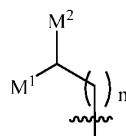
R^e 、 R^f 不存在，或者在每次出现时，各自独立的选自氢、羟基、
5 羧基、氰基、硝基、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^g 不存在，或者在每次出现时，各自独立的选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟
10 基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R' 、 $-C(O)-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R' 为 3-12 元环烷基、3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、
15 5-10 元杂芳基；

n 为 0-4 的整数；

式 (b) 和式 (c) 所示的基团中的  表示在环结构中任选存在的双键部分；

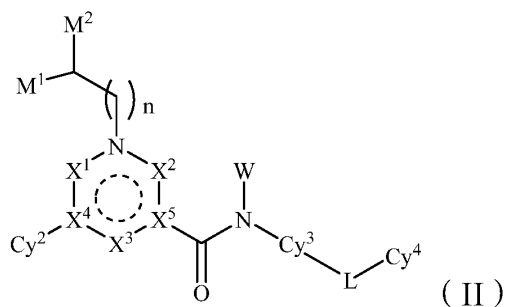


条件是，在式(a)和式(c)所示的基团中， 部分不会形成氢

20 原子；

条件是，在式 (b) 所示的基团中， X^1 和 X^3 选自 $C=O$ ， X^4 选自 N 时，作为 Cy^2 的取代基的 R^2 不表示卤素原子。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体，具有如下通式(II)所示结构，

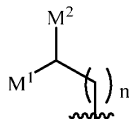


其中，W 选自氢或 C₁₋₆ 烷基；

X¹、X²、X³ 分别独立地选自 CR^a、C=O、NR^b，且其中至少一个为 C=O；

5 X⁴、X⁵ 分别独立选自 C 或 N；

M¹、M² 分别独立选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、
-NR^bR^c、-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、
-NR^bC(O)R^d、-SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆
烷基、氰基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代
10 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基，或者，M¹ 和 M² 可以与所连



接的原子形成 3-8 元环烷基；或者 部分可以形成为氢原子；

Cy² 选自任选被一至多个 R² 取代的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基，
R² 各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、
-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、
15 -SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氰基 C₁₋₆
烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷
氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、
C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-C₁₋₆ 烷基-R'、-C₁₋₆ 烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、
-SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'、3-8 元环烷基、3-8 元环烯基、3-14 元杂环基、
20 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

Cy³ 选自任选被一至多个 R³ 取代的 3-8 元环烷基、5-10 元杂芳基，
R³ 各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、
-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、

-SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、氰基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-C₁₋₆烷基-R'、-C₁₋₆烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、
 5 -SO₂-R'、-NR^bC(O)-R'、3-8元环烷基、3-8元环烯基、3-14元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基；当 X¹或 X²表示 NR^b时，Cy³还可以为任选被一个以上 R³取代的 6-14 元芳族基团；

Cy⁴选自任选被一至多个 R⁴取代的 9-10 元杂芳基，R⁴各自独立地选自氢、氰基、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、-C(O)R^d、
 10 -C(O)NR^bR^c、-OC(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)OR^d、-NR^bC(O)R^d、-SO₂-NR^bR^c、-SO₂R^d、-NR^bSO₂R^d、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、氰基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-C₁₋₆烷基-R'、-C₁₋₆烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、
 15 -NR^bC(O)-R'、3-8元环烷基、3-8元环烯基、3-14元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基，或者，两个 R⁴可以与所连接的原子形成 5-6 元环状基团；

L 选自 -NR^b-、-O-、-S-；

R^a不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、氰基、羟基、
 20 卤素原子、羧基、硝基、-NR^eR^f、-C(O)R^g、-C(O)NR^eR^f、-OC(O)NR^eR^f、-NR^eC(O)OR^g、-NR^eC(O)R^g、-SO₂-NR^eR^f、-SO₂R^g、-NR^eSO₂R^g、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、氰基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-C₁₋₆烷基-R'、
 25 -C₁₋₆烷氧基-R'、-O-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、-NR^eC(O)-R'、3-8元环烷基、3-8元环烯基、3-14元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基；

R^b、R^c不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、羟基、
 -C(O)R^g、-C(O)NR^eR^f、-SO₂-NR^eR^f、-SO₂R^g、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、
 30 氰基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、3-8元环烷基、3-8元环烯基、3-14元杂环基、6-14元芳基、5-10元杂芳基；

R^d不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、-NR^eR^f、

-NR^eC(O)OR^g、-NR^eC(O)R^g、-NR^eSO₂R^g、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、
 氰基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、
 C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆
 烷氧基、-C₁₋₆烷基-R'、-C₁₋₆烷氧基-R'、-O-R'、-NR^eC(O)-R'、3-8 元
 5 环烷基、3-8 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^e、R^f 不存在，或者在每次出现时，独立的选自氢、羟基、羧基、
 氰基、硝基、卤素原子、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、氰基 C₁₋₆烷基、氨
 基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆
 烷基、-C₁₋₆烷基-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、3-12 元环烷基、3-12 元环烯
 10 基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R^g 不存在，或者在每次出现时，独立的选自氢、C₁₋₆烷基、羟基
 C₁₋₆烷基、氰基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基 C₁₋₆烷基、卤
 代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆
 烷氧基 C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷基-R'、-C(O)-R'、-SO₂-R'、3-12 元环烷基、
 15 3-12 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基；

R' 为 3-8 元环烷基、3-8 元环烯基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、
 5-10 元杂芳基；

n 为 0-3 的整数；

优选地，X¹ 为 N，X² 为 CR^a，X³ 为 C=O；
 20 优选地，X¹ 为 CR^a，X² 为 N，X³ 为 C=O；
 优选地，X¹ 为 C=O，X² 为 CR^a，X³ 为 C=O；
 优选地，X¹ 为 CR^a，X² 为 C=O，X³ 为 C=O；
 优选地，X¹ 为 CR^a，X² 为 CR^a，X³ 为 C=O；
 优选地，X¹ 为 C=O，X² 为 CR^a，X³ 为 CR^a；
 25 优选地，X¹ 为 CR^a，X² 为 C=O，X³ 为 CR^a；



表示在环结构中任选存在的双键部分；

条件是，X¹ 和 X³ 选自 C=O，X⁴ 选自 N 时，作为 Cy² 的取代基的
 R² 不表示卤素原子。

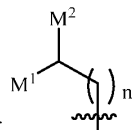
3. 如权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体
 30 异构体、互变异构体，

其中，X¹、X²、X³ 分别独立地选自 CR^a、C=O、NR^b，且其中至少

一个为 C=O;

X^4 选自 C 或 N, X^5 选自 C;

M^1 、 M^2 分别独立选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基, 或者, M^1 和 M^2 可以



5 与所连接的原子形成 3-8 元环烷基; 或者 部分可以形成氢原子;

Cy^2 选自任选被一至多个 R^2 取代的苯基、5-6 元杂芳基, R^2 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、
10 卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基;

Cy^3 选自任选被一至多个 R^3 取代的 5-6 元杂芳基、3-6 元环烷基, R^3 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、
15 卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基;

Cy^4 选自任选被一至多个 R^4 取代的 9-10 元杂芳基, R^4 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、
20 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、3-14 元杂环基, 或者, 两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团;

L 选自 $-NR^b$ 、 $-O$ 、 $-S$;

R^a 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基;

R^b 、 R^c 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;

25 R^d 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;

n 为 0-2 的整数;

优选地, X^1 为 N, X^2 为 CR^a , X^3 为 C=O;

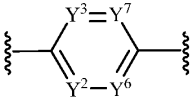
优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 N, X^3 为 C=O;

优选地, X^1 为 C=O, X^2 为 CR^a , X^3 为 C=O;

优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 CR^a , X^3 为 $C=O$;

优选地, X^1 为 $C=O$, X^2 为 CR^a , X^3 为 CR^a ;

优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 $C=O$, X^3 为 CR^a ;

优选地, Cy^3 为 , Y^2 、 Y^3 、 Y^6 、 Y^7 分别独立的选自 CH

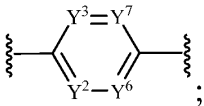
5 或 N, 并且至少有一个为 N。

4. 如权利要求 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体,

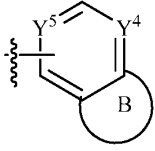
X^1 、 X^2 、 X^3 分别独立地选自 CR^a 、 $C=O$ 、 NR^b , 且其中至少一个为 $C=O$;

10 X^4 选自 C 或 N, X^5 选自 C;

Cy^2 选自任选被一至多个 R^2 取代的苯基、5-6 元杂芳基;

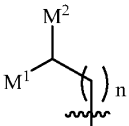
Cy^3 表示任选被一至多个 R^3 取代的 ;

Y^2 、 Y^3 、 Y^6 和 Y^7 各自独立地选自 CH 或 N, 且至少一个为 N;

Cy^4 选自任选被一至多个 R^4 取代的 , Y^4 和 Y^5 独立地选

15 自 CH 或 N, 且至少一个为 N, 环 B 为苯基或 5-6 元杂芳基;

M^1 、 M^2 分别独立选自: 氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基, 或者, M^1 和 M^2 可以

与所连接的原子形成 3-6 元环烷基; 或者  部分可以形成为氢原子;

20 R^2 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基;

R^3 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R^4 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、
5 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、
卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、3-14 元杂环基，或者，两个 R^4 可以与所连接的
原子形成 5-6 元含氧环状基团；

L 选自 $-NR^b-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ；

10 R^a 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤
代 C_{1-6} 烷基；

R^b 、 R^c 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；

R^d 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；

n 为 0-2 的整数；

15 优选地， X^1 为 N， X^2 为 CR^a ， X^3 为 $C=O$ ；

优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 N， X^3 为 $C=O$ ；

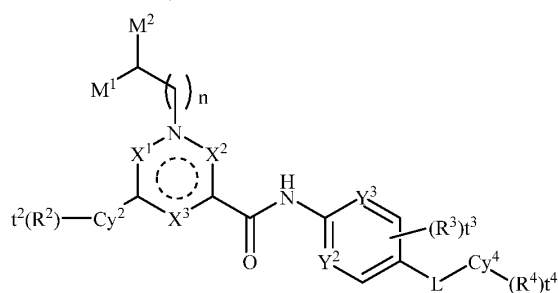
优选地， X^1 为 $C=O$ ， X^2 为 CR^a ， X^3 为 $C=O$ ；

优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 CR^a ， X^3 为 $C=O$ ；

优选地， X^1 为 $C=O$ ， X^2 为 CR^a ， X^3 为 CR^a ；

20 优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 $C=O$ ， X^3 为 CR^a 。

5. 如权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体
异构体、互变异构体，具有通式 (III) 所示结构，

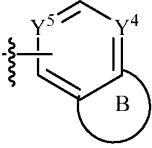


(III)

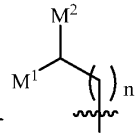
25 其中， X^1 、 X^2 、 X^3 分别独立地选自 CR^a 、 $C=O$ 、 NR^b ，且其中至少
一个为 $C=O$ ；

Cy^2 选自苯基、5-6 元杂芳基；

Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 CH 或 N, 且至少一个为 N;

Cy^4 选自 , Y^4 和 Y^5 独立地选自 CH 或 N, 且至少一个为 N, 环 B 为苯基或 5-6 元杂芳基;

M^1 、 M^2 分别独立选自: 氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、
5 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基, 或者, M^1 和 M^2 可以

与所连接的原子形成 3-6 元环烷基; 或者  部分可以形成氢原子; 优选地, M^1 和 M^2 可以与所连接的原子形成环丙基;

R^2 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、
 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基
10 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基; 优选地, 卤素原子为氟原子;

R^3 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、
 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基
 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基;

15 R^4 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、
 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、
卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、3-14 元杂环基, 或者, 两个 R^4 可以与所连接的
原子形成 5-6 元含氧环状基团;

20 L 选自 $-NR^b$ 、 $-O$ 、 $-S$;

R^a 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基;

R^b 、 R^c 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;

R^d 不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;

25 n 为 0-2 的整数;

t^2 、 t^3 、 t^4 分别独立地选自 1-5 的整数;

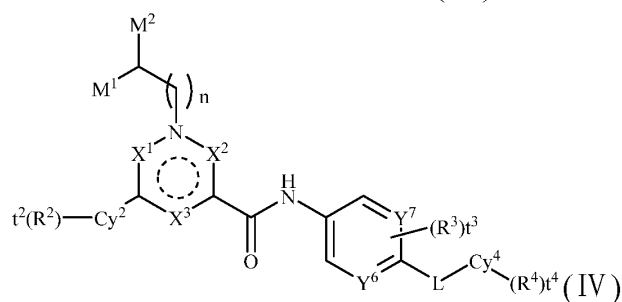
 表示在环结构中任选存在的双键部分;

优选地, X^1 为 N, X^2 为 CR^a , X^3 为 $C=O$;

优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 N, X^3 为 $C=O$;

优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 CR^a , X^3 为 $C=O$ 。

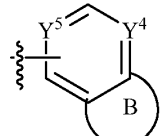
- 5 6. 如权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体, 具有通式(IV)所示结构,



其中, X^1 、 X^2 、 X^3 分别独立地选自 CR^a 、 $C=O$ 、 NR^b , 且其中至少一个为 $C=O$;

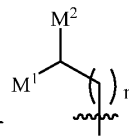
- 10 Cy^2 选自苯基、5-6 元杂芳基;

Y^6 和 Y^7 各自独立地选自 CH 或 N, 且至少一个为 N;

Cy^4 选自 , Y^4 和 Y^5 独立地选自 CH 或 N, 且至少一个为

N, 环 B 为苯基或 5-6 元杂芳基;

- M^1 、 M^2 分别独立选自: 氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、
15 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基, 或者, M^1 和 M^2 可以

与所连接的原子形成 3-6 元环烷基; 或者  部分可以形成为氢原子; 优选地, M^1 和 M^2 可以与所连接的原子形成环丙基;

R^2 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基

C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基；优选地，卤素原子为氟原子；

- R³各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、-NR^bR^c、-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)R^d、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基；

- R⁴各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、硝基、-NR^bR^c、-C(O)R^d、-C(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)R^d、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷氧基、3-14 元杂环基，或者，两个 R⁴可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团；

L 选自 -NR^b-、-O-、-S-；

R^a不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基；

- R^b、R^c不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基；
R^d不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基；

n 为 0-2 的整数；

t²、t³、t⁴分别独立地选自 1-5 的整数；



表示在环结构中任选存在的双键部分；

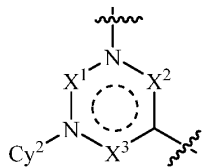
优选地，X¹为 N，X²为 CR^a，X³为 C=O；

- 优选地，X¹为 CR^a，X²为 N，X³为 C=O；

优选地，X¹为 CR^a，X²为 CR^a，X³为 C=O。

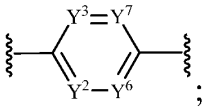
7. 如权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体，

其中，R 表示如下基团，

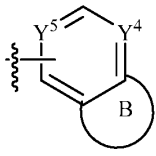


X¹、X²、X³分别独立地选自 CR^a、C=O、NR^b，且其中至少一个为 C=O；

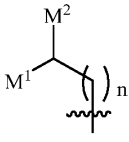
Cy²选自任选被一至多个 R²取代的苯基、5-6 元杂芳基；

Cy^3 表示任选被一至多个 R^3 取代的 ;

Y^2 、 Y^3 、 Y^6 和 Y^7 各自独立地选自 CH 或 N，且至少一个为 N；

Cy^4 选自任选被一至多个 R^4 取代的 , Y^4 和 Y^5 独立地选自 CH 或 N，且至少一个为 N，环 B 为苯基或 5-6 元杂芳基；

- 5 M^1 、 M^2 分别独立选自：氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基，或者， M^1 和 M^2 可以

与所连接的原子形成 3-6 元环烷基；或者  部分可以形成为氢原子；

- 10 R^2 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；

- 15 R^4 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、3-14 元杂环基，或者，两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团；

- 20 L 选自 $-NR^b$ 、 $-O$ 、 $-S$ ；

R^a 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基；

R^b 、 R^c 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；

R^d 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；

n 为 0-2 的整数;



表示在环结构中任选存在的双键部分;

条件是, X^1 和 X^3 选自 $C=O$ 时, 作为 Cy^2 的取代基的 R^2 不表示卤素原子;

- 5 优选地, X^1 为 N, X^2 为 CR^a , X^3 为 $C=O$;
 优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 N, X^3 为 $C=O$;
 优选地, X^1 为 $C=O$, X^2 为 CR^a , X^3 为 $C=O$;
 优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 CR^a , X^3 为 $C=O$;
 优选地, X^1 为 $C=O$, X^2 为 CR^a , X^3 为 CR^a ;
 10 优选地, X^1 为 CR^a , X^2 为 $C=O$, X^3 为 CR^a .

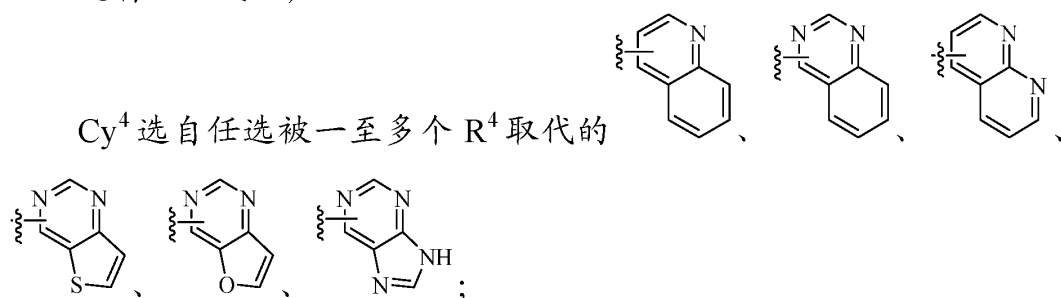
8. 如权利要求 7 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体,

其中, X^1 、 X^2 分别独立地选自 CR^a 或 NR^b , X^3 为 $C=O$;

Cy^2 选自任选被一至多个 R^2 取代的苯基;

- 15 Cy^3 表示任选被一至多个 R^3 取代的 ;

Y^2 和 Y^3 独立地选自 CH 或 N, 且至少一个为 N, Y^6 和 Y^7 各自独立地选自 CH 或 N;



- 20 M^1 、 M^2 分别独立选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基, 或者, M^1 和 M^2 可以与所连接的原子形成 3-6 元环烷基; 或



R^2 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、羧基、硝基、 $-NR^bR^c$ 、
5 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R^4 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、硝基、 $-NR^bR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、
10 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^d$ 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、
卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、3-14 元杂环基，或者，两个 R^4 可以与所连接的
原子形成 5-6 元含氧环状基团；

L 选自 $-NR^b-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ ；

R^a 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、
卤代 C_{1-6} 烷基；

15 R^b 、 R^c 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；

R^d 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；

n 为 0-1 的整数；

优选地， X^1 为 N， X^2 为 CR^a ， X^3 为 $C=O$ ；

优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 N， X^3 为 $C=O$ ；

20 优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 CR^a ， X^3 为 $C=O$ 。

9. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、
立体异构体、互变异构体，

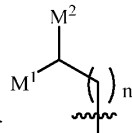
其中，W 选自氢；

X^1 、 X^2 分别独立地选自 CR^a 或 NR^b ， X^3 为 $C=O$ ；

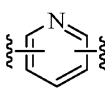
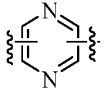
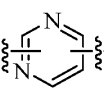
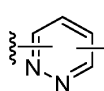
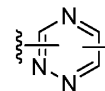
25 X^4 选自 CH 或 N；

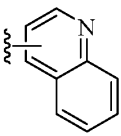
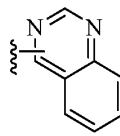
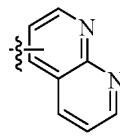
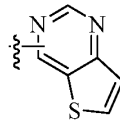
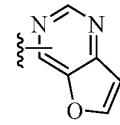
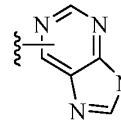
M^1 、 M^2 分别独立选自：氢、羟基、卤素原子、硝基、 C_{1-4} 烷基，

或者， M^1 和 M^2 可以与所连接的原子形成 3-6 元环烷基；或者
部分可以形成氢原子；



Cy^2 选自任选被一至多个 R^2 取代的 、， R^2 各自独立地选自氢、羟基、氟、氯、溴、 C_{1-4} 烷基；

Cy^3 选自任选被一至多个 R^3 取代的 、、、、， R^3 各自独立地选自氢、羟基、氟、氯、溴、 C_{1-4} 烷基；

Cy^4 选自任选被一至多个 R^4 取代的 、、、、、，

R^4 各自独立地选自氢、羟基、卤素原子、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、3-14 元杂环基，或者，两个 R^4 可以与所连接的原子形成 5-6 元含氧环状基团；

L 为 -O-；

R^a 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基；

R^b 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；

15 n 为 0-1 的整数；

优选地， X^1 为 N， X^2 为 CR^a ， X^3 为 C=O；

优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 N， X^3 为 C=O；

优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 CR^a ， X^3 为 C=O。

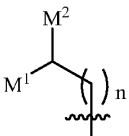
10. 如权利要求 9 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体，

其中，W 选自氢；

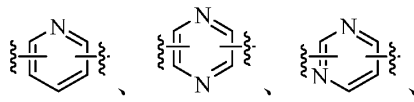
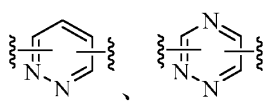
X^1 、 X^2 选自 CR^a 或 NR^b ， X^3 为 C=O；

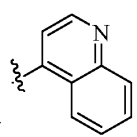
X^4 选自 C；

M^1 、 M^2 分别独立选自氢、羟基、 C_{1-4} 烷基，或者， M^1 和 M^2 可以

与所连接的原子形成 3-6 元环烷基；或者  部分可以形成为氢原子；

Cy^2 选自任选被一至多个 R^2 取代的 , R^2 各自独立地选自氢、
5 氟、氯、 C_{1-4} 烷基；

Cy^3 选自任选被一至多个 R^3 取代的 ,
, R^3 各自独立地选自氢、氟、氯、 C_{1-4} 烷基；

Cy^4 选自任选被一至多个 R^4 取代的 , R^4 各自独立地选自
氢、卤素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基，或者，两个 R^4 可以与所连接的
10 原子形成 5-6 元含氧环状基团；

L 为 -O-；

R^a 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、卤
代 C_{1-6} 烷基；

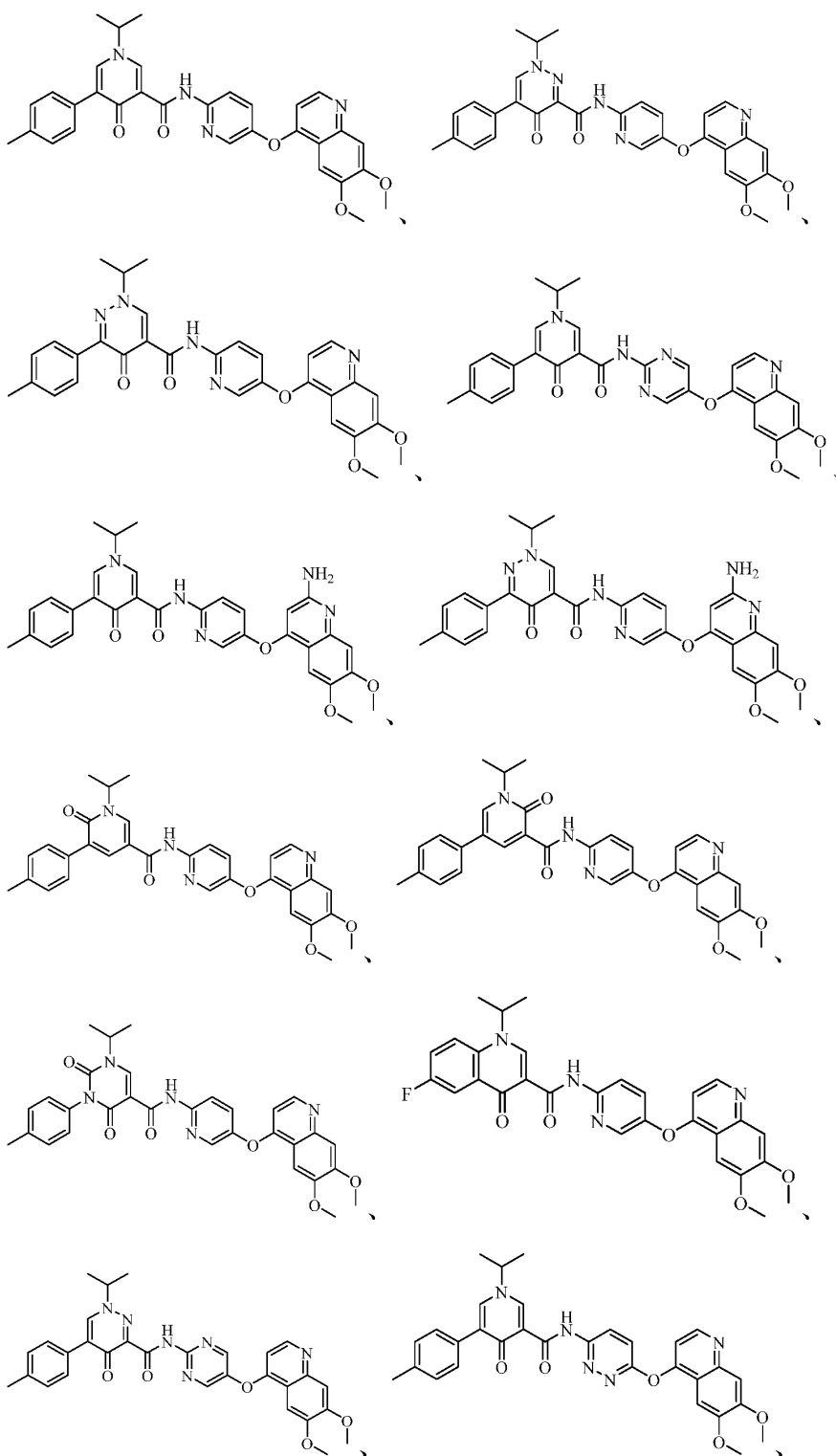
R^b 不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基；
15 n 为 0-1 的整数；

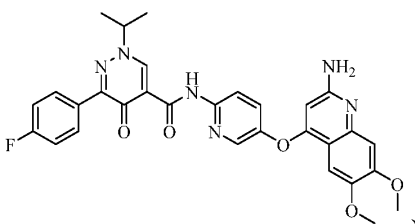
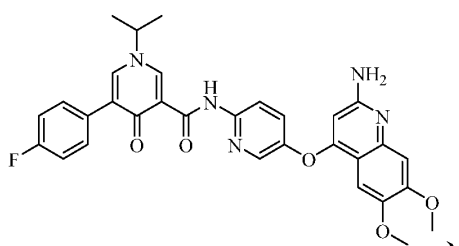
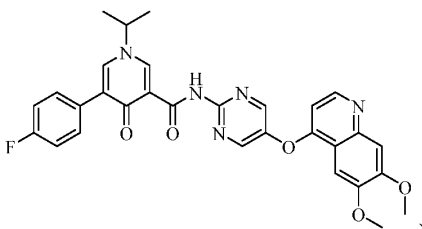
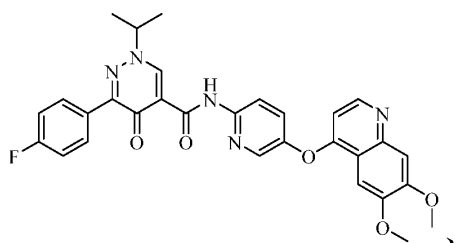
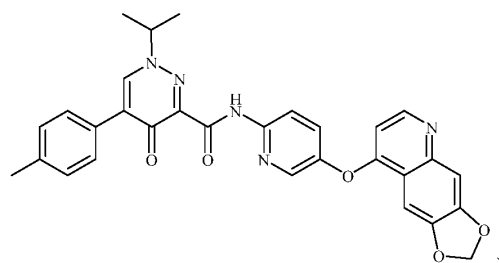
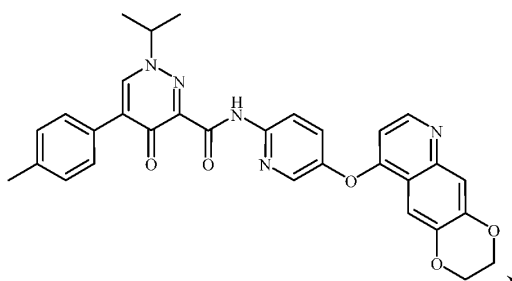
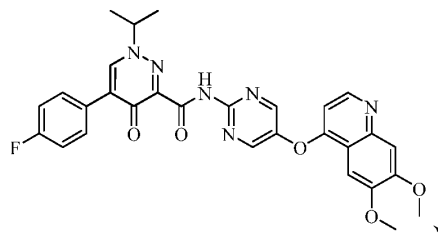
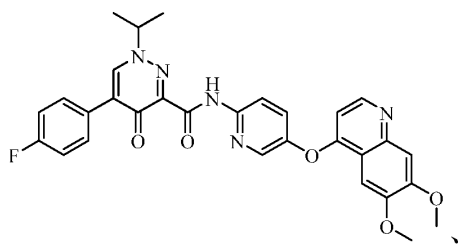
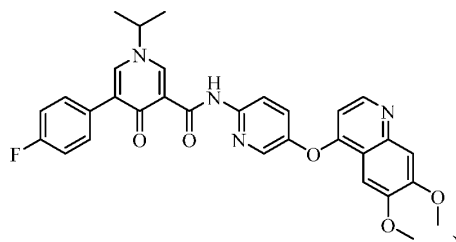
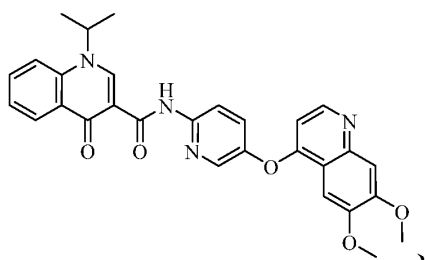
优选地， X^1 为 N， X^2 为 CR^a ， X^3 为 C=O；

优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 N， X^3 为 C=O；

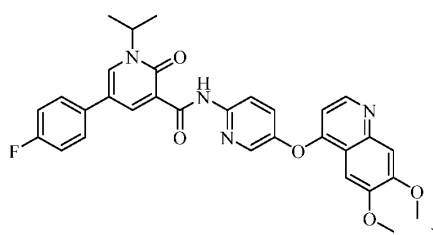
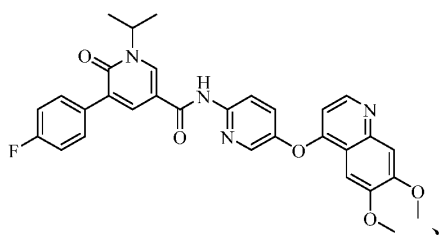
优选地， X^1 为 CR^a ， X^2 为 CR^a ， X^3 为 C=O。

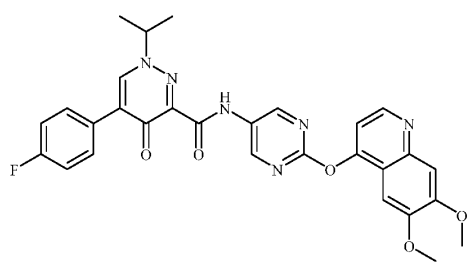
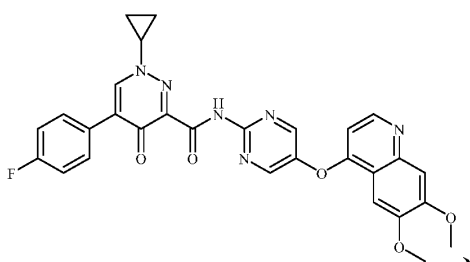
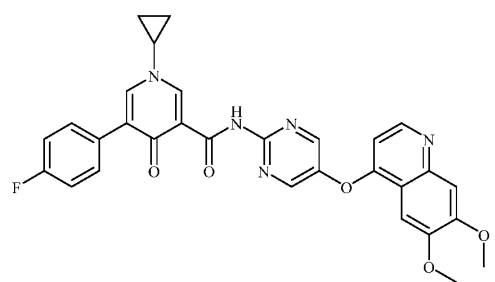
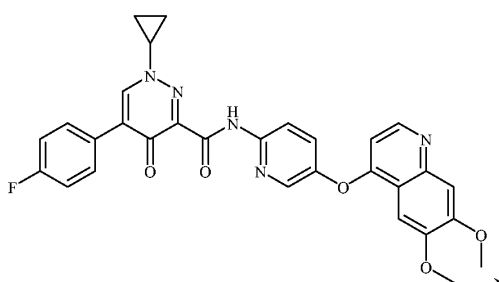
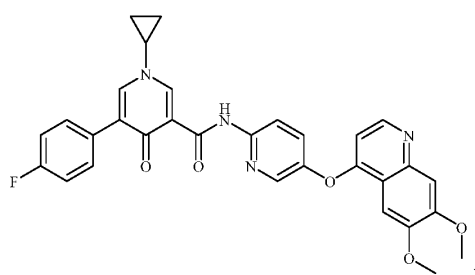
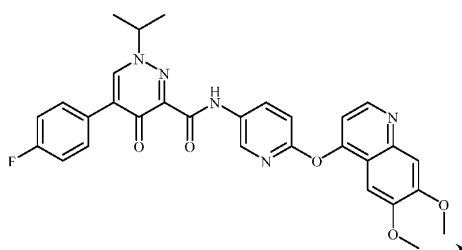
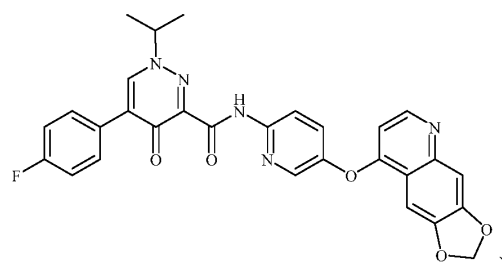
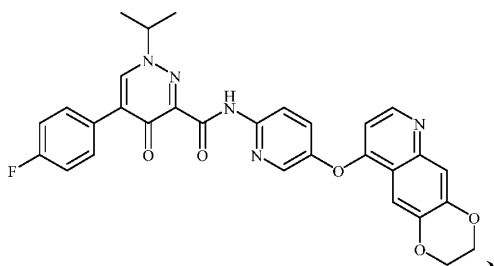
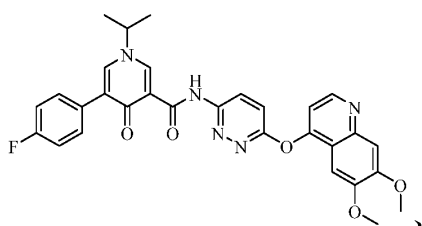
11. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体
20 异构体、互变异构体，其为选自如下结构的化合物：

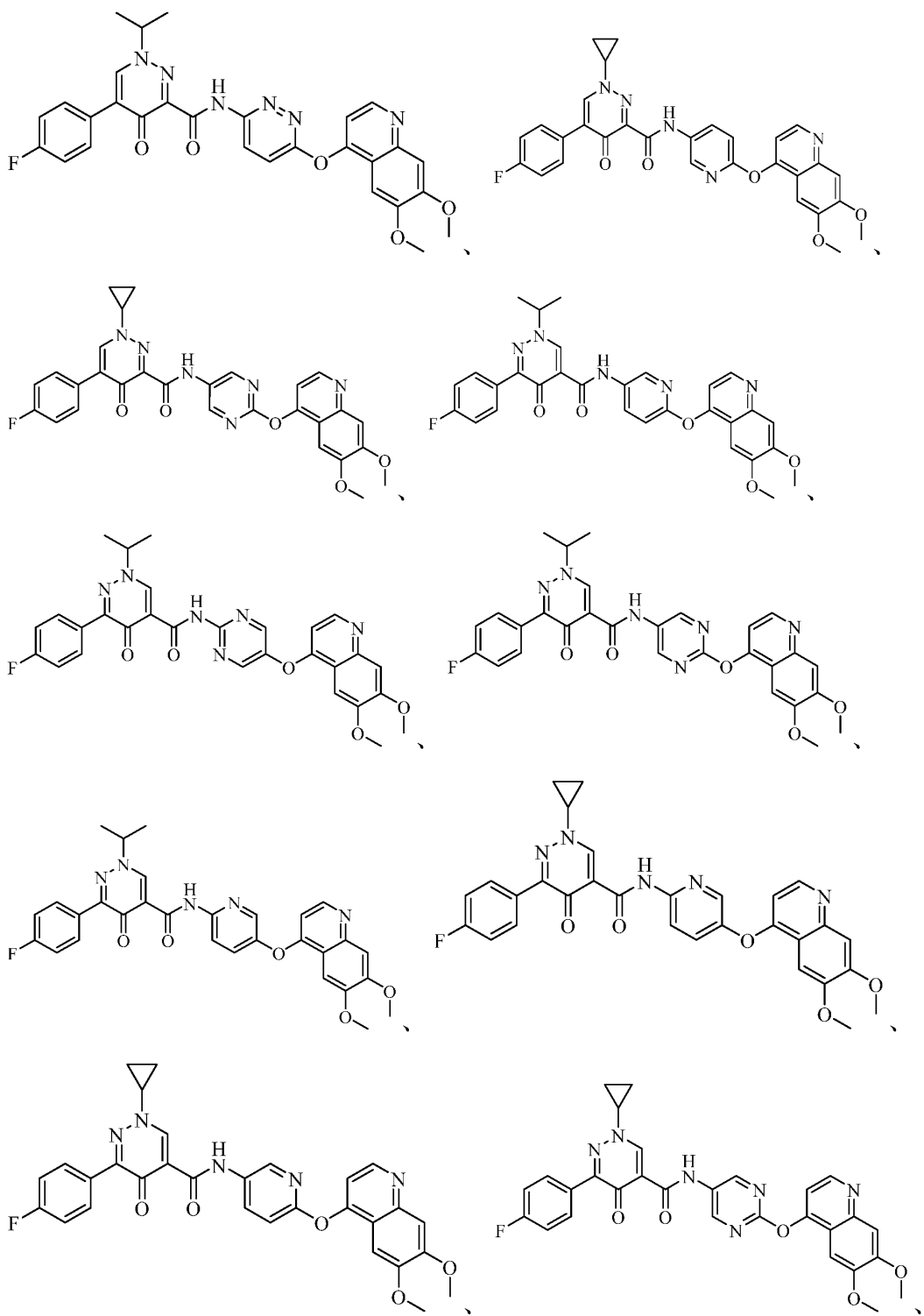


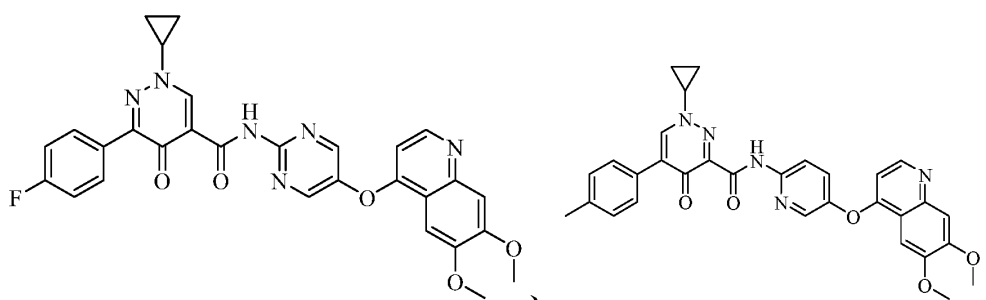


5









12. 权利要求 1-11 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体的药物组合物。

13. 如权利要求 12 所述的药物组合物，还可以包括一种或多种第二活性治疗剂，所述的第二治疗活性剂为抗代谢物、生长因子抑制剂、有丝分类抑制剂、抗肿瘤激素类、烷化剂类、金属类、拓扑异构酶抑制剂、激素药、免疫调节剂、肿瘤抑制基因、癌疫苗、免疫检查点或肿瘤免疫治疗相关的抗体或小分子药物。

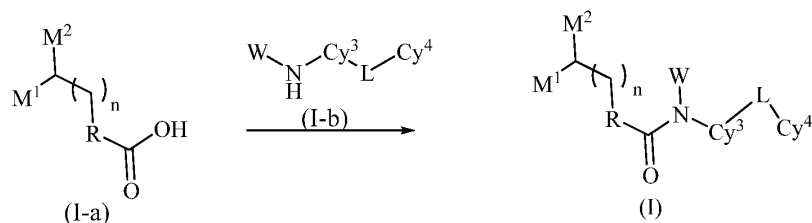
14. 权利要求 1-11 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体和权利要求 12 所述的药物组合物在制备治疗和/或预防由 TAM 家族受体及/或其配体异常表达所导致的信号通路异常而引发的相关疾病的药物中的用途，所述 TAM 家族受体及/或其配体异常表达所导致的信号通路异常而引发的相关疾病，包括肿瘤、子宫内膜异位、血管疾病/损伤、牛皮癣、视觉缺陷/病变、肾脏疾病、类风湿性关节炎、骨质疏松症。

15. 权利要求 1-11 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体和权利要求 12 所述的药物组合物在制备治疗和/或预防由 TAM 家族激酶/和 CSF1R 激酶受体和/或其配体异常表达所导致的信号通路异常而引发的相关疾病的药物中的用途，所述 TAM 家族激酶/和 CSF1R 激酶受体和/或其配体异常表达所导致的信号通路异常而引发的相关疾病，包括肿瘤、子宫内膜异位、血管疾病/损伤、牛皮癣、视觉缺陷/病变、肾脏疾病、类风湿性关节炎、骨质疏松症。

16. 权利要求 1-11 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体和权利要求 12 所述的药物组合物在制备治疗和/或预防由 NTRK 引发的相关疾病的药物中的用途，优选地，在制备治疗或者预防由 NTRK 突变产生的耐药型的相关疾病的药物中的

用途。

17. 通式 (I) 所示化合物的制备方法, 其中



将式 (I-a) 加入到溶剂中, 加入肽偶联试剂, 碱, 和式 (I-b) 进行反应, 得到式 (I) 所示的化合物; 或者,

将式 (I-a) 和式 (I-b), 加入到碱中, 滴加偶联试剂, 进行反应, 得到式 (I) 所示的化合物,

其中, M^1 、 M^2 、R、n、W、 Cy^3 、L 和 Cy^4 如权利要求 1-10 所定义。

18. 如权利要求 17 所述的方法,

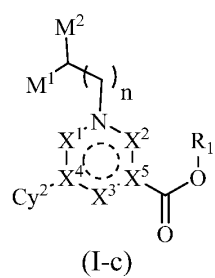
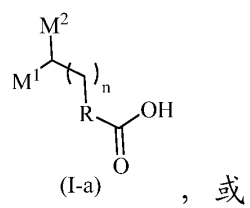
所述的溶剂选自: N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、甲苯、苯、二甲苯、三甲苯、环己烷、己烷、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、乙醚、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、乙酸甲酯、乙酸乙酯、丙酮、甲基乙基酮、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、水中的一种和其混合物;

所述的碱选自: 甲胺、乙胺、丙胺、N,N-二异丙基乙胺、三甲胺、三乙胺、二环己基胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、葡甲胺、二乙醇胺、乙二胺、吡啶、甲基吡啶、喹啉中的一种或和其混合物;

所述的肽偶联试剂选自: 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU)、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HBTU)、2-(1H-苯并[d][1,2,3]三偶氮-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯 (TBTU) 的一种和其混合物;

所述的偶联试剂选自: 三氯氧磷、二环己基碳二亚胺(DCC)、N,N'-羰基二咪唑、氯甲酸异丁酯、1-正丙基磷酸酐等的一种和其混合物。

19. 通式 (I) 化合物的制备中间体, 具有如下式(I-a)或式(I-c)所示结构:



其中，R¹为C₁₋₆烷基，

X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、M¹、M²、R、Cy²、n 和  如权利要求 5 1-10 所定义。