

含吡啶多环类衍生物、其制备方法和应用

技术领域

5 本发明属于生物医药领域，具体涉及一种含吡啶多环类衍生物及其制备方法和应用。

背景技术

10 MK2（MAPK activated protein kinase 2，MAPK 激活蛋白激酶 2）是一种蛋白激酶，作为经典炎症信号转导途径 MAPK 的重要下游分子，调控炎症因子的表达。细胞受炎性刺激后，激活的 p38 MAPK 蛋白磷酸化并活化 MK2，导致 MK2 底物 TTP 磷酸化，促进促炎细胞因子 mRNA 的稳定性，从而提高炎症细胞因子的蛋白表达水平。

15 在小鼠关节炎模型和骨关节炎病人软骨细胞中，MK2 都表现激活状态，通过遗传学或者药理学手段抑制 p38-MK2 通路均可以抑制炎症因子表达水平，说明 MK2 参与介导了关节炎的炎症调控。p38-MK2 抑制剂有望治疗复发、难治、对现有疗法响应差的类风湿性关节炎病人。

20 目前全球仅 Aclaris Therapeutics 公司的 p38-MK2 抑制剂 ATI-450 进入类风湿性关节炎临床 IIb，初步临床实验结果表明 ATI-450 在类风湿性关节炎病人中安全耐受，药效出众持续。其他在临床的 MK2 抑制剂还有 BMS 公司的 CC-99677 和 Moerae Matrix 的 MMI-0100，均可直接抑制 MK2 的活性，与 ATI-450 机制不同。

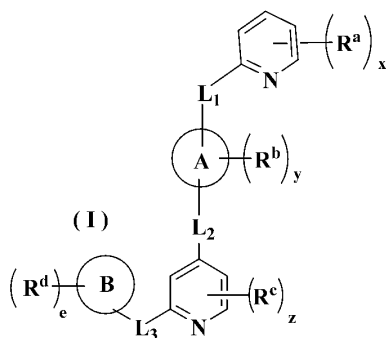
25 现已公开的 p38-MK2（或 MK2）抑制剂专利申请包括：Aclaris Therapeutics 专利（WO-2012078684，WO-2013086208，WO-2014197846，WO-2021022186，WO-2012078687，WO2012078673，WO2012078674）；BMS 专利（WO-2020236636，WO-2018170199，WO-2016044463，WO-2018170201，WO-2018170200，WO-2018170203，US20210198276，US20210139501，US20200148701，US20200102326）；Moerae Matrix 专利（WO-2016112292，WO-2016145234，US-10336788，WO-2014040074，WO-2018231722，WO-2012142320，WO-2016033432，WO-2013134636，WO-2011149964）等。

30 p38-MK2 抑制剂作为药物在医药行业具有良好的应用前景。p38-MK2 抑制剂为复发、难治、对现有疗法响应差的类风湿性关节炎病人提供了更安全更有效的治疗方法；p38-MK2 抑制剂具有广谱抑炎效果（TNF/IL-6/IL-1），理论上可以用于治疗多种炎症疾病和自身免疫疾病；p38-MK2 抑制剂为小分子抑制剂，相比与大分子药物如 TNF 单抗具有口服便利、病人依从性好等优势，同时

p38-MK2 抑制剂临床未见有 JAK 抑制剂毒副作用如感染、肿瘤、血栓、心脏毒性等报道。因此，研发新型的 p38-MK2 抑制剂有巨大的临床需求。

发明内容

- 5 本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其中通式(I)所示的化合物结构如下：



其中：

环 A 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

- 10 环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

L_1 选自键、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{cc}(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nS(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_{n1}NR_{cc}-$ 、 $-(CH_2)_nNR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nNR_{cc}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_nP(O)_pR_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_m-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR_{cc}-$ 和 $-(CH_2)_nNR_{cc}S(O)_m-$ ；

R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者， R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 中的任意两个链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地可以进一步被取代；

L_2 和 L_3 各自独立地选自键、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、 $-(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_{c1}(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CR_{a1}R_{b1})_{n2}O(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}O(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CR_{a1}R_{b1})_{n2}S(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CR_{a1}R_{b1})_{n2}(CH_2)_{n3}NR_{c1}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}NR_{c1}(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}NR_{c1}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n2}P(O)_pR_{a1}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m1}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m1}NR_{c1}-$ 和 $-(CH_2)_{n2}NR_{c1}S(O)_{m1}-$ ；

R_{a1} 、 R_{b1} 和 R_{c1} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^a 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^b 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^c 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^b 与 R^c 链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^d 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、桥环烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}NR_{hh}C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)_2R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}C(O)NR_{hh}R_{gg}$ 或 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)_2NR_{hh}R_{gg}$ ，所述的氨基、烷基、桥环烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_{ee} 、 R_{ff} 、 R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 氘代烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

优选地， R_{ee} 、 R_{ff} 、 R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、

C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

或者 R_{ee}、R_{ff} 链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

5 n₄ 为 0、1、2、3 或 4；

优选地，

R^d 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

10 或者，任意两个相邻或不相邻的 R^d 链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，L₃ 与 R^d 链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

15 或者，R^c 与 R^d 链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

或者，R^c 与 R^d 链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

x 为 0~6 的整数；

y 为 0~6 的整数；

20 z 为 0~6 的整数；

e 为 0~6 的整数；

n 为 0、1、2 或 3；

n₁ 为 0、1、2 或 3；

n₂ 为 0、1、2 或 3；

25 n₃ 为 0、1、2 或 3；

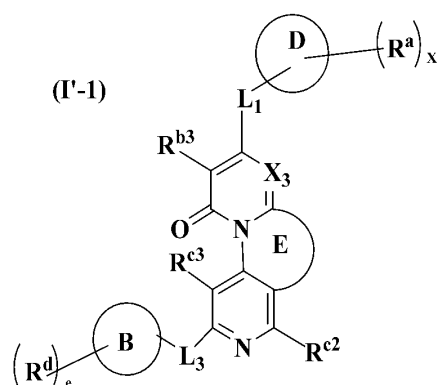
m 为 0、1、2 或 3；

p 为 0、1、2 或 3；

m₁ 为 0、1、2 或 3；

p₁ 为 0、1、2 或 3。

30 在本发明优选的实施方案中，所述化合物进一步如通式(I'-1)所示：



其中：

环 D 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

环 E 选自杂环基；

5 环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

X_3 选自 N 或者 CR^{b1} ；

L_1 选自键、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{cc}(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nS(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_{n1}NR_{cc}-$ 、 $-(CH_2)_nNR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nNR_{cc}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_nP(O)_pR_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_m-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR_{cc}-$ 和 $-(CH_2)_nNR_{cc}S(O)_m-$ ；

R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

L_3 选自键、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、 $-(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_{c1}(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CR_{a1}R_{b1})_{n2}O(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}O(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CR_{a1}R_{b1})_{n2}S(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CR_{a1}R_{b1})_{n2}(CH_2)_{n3}NR_{c1}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}NR_{c1}(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}NR_{c1}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n2}P(O)_pR_{a1}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m1}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m1}NR_{c1}-$ 和 $-(CH_2)_{n2}NR_{c1}S(O)_{m1}-$ ；

R_{a1} 、 R_{b1} 和 R_{c1} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^a 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个相邻或不相邻的 R^a 链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者， L_1 与 R^a 链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{b1} 或 R^{b3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基

基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、

5 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{c2} 或 R^{c3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、

10 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、

15 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^d 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 桥环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12

20 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}C(O)R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}NR_{hh}C(O)R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}NR_{hh}OR_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)₂R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}SR_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}C(O)NR_{hh}R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)NR_{hh}R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}SNR_{hh}R_{gg} 或 -(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)₂NR_{hh}R_{gg}，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 桥环烷基、

25 C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{ee}、R_{ff}、R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12

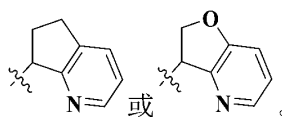
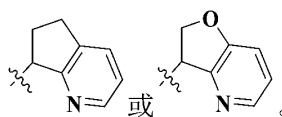
30 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

或者 R_{ee}、R_{ff} 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以

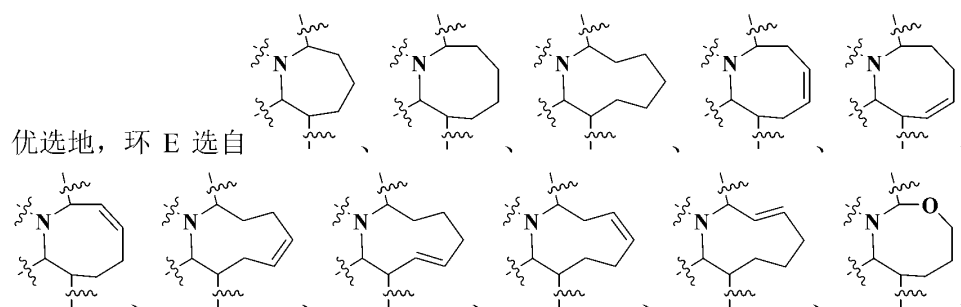
进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

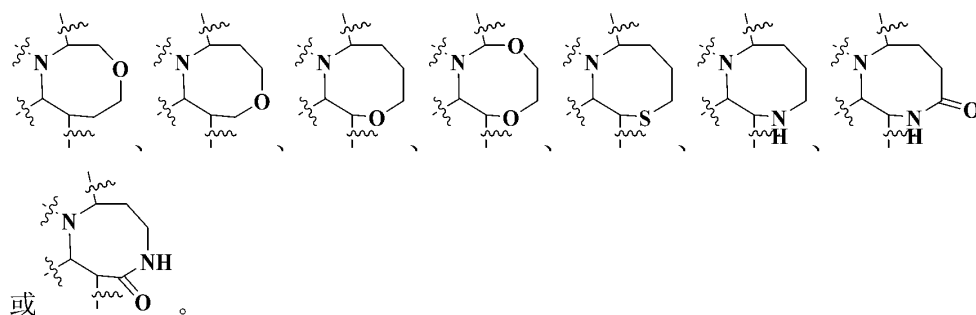
- 5 x 为 0~6 的整数；
 e 为 0~6 的整数；
 n 为 0、1、2 或 3；
 n1 为 0、1、2 或 3；
 n2 为 0、1、2 或 3；
 10 n3 为 0、1、2 或 3；
 n4 为 0、1、2、3 或 4；
 n6 为 0、1、2、3 或 4；
 m 为 0、1、2 或 3；
 p 为 0、1、2 或 3；
 15 m1 为 0、1、2 或 3；
 p1 为 0、1、2 或 3。

在本发明进一步优选的实施方案中，本发明所述的环 D 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；优选地，环 D 选自 C_{6-10} 芳基、5-6 元单环杂芳基或 7-10 元双环杂芳基；更优选地，环 D 选自吡唑基、噁吩基、噻

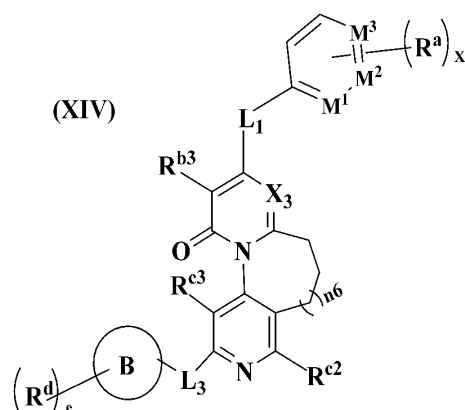
- 20 唑基、恶唑基、嘧啶基、吡啶基、苯基、 或 。

在本发明进一步优选的实施方案中，本发明所述的环 E 选自 6-12 元杂环基；





在本发明优选的实施方案中，所述化合物进一步如通式（XIV）所示：



5 其中：

M^1 选自 C、CH、N 或不存在；

M^2 选自 C、CH、N 或不存在；

M^3 选自 C、CH、N 或不存在；

X_3 选自 N 或者 CR^{b1} ；

10 环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

L_1 选自键、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、 $-(CH_2)_n-$ 、

$-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{cc}(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、

$-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nS(CH_2)_{n1}-$ 、

$-(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_{n1}NR_{cc}-$ 、 $-(CH_2)_nNR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、

15 $-(CH_2)_nNR_{cc}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_nP(O)_pR_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_m-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR_{cc}-$ 和

$-(CH_2)_nNR_{cc}S(O)_m-$ ；

R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、
20 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，

任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 5 L₃ 选自键、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、-(CH₂)_{n2}-、-(CH₂)_{n2}C(O)(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-、-(CH₂)_{n2}C(O)NR_{c1}(CH₂)_{n3}-、-(CH₂)_{n2}(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-、-(CR_{a1}R_{b1})_{n2}O(CH₂)_{n3}-、-(CH₂)_{n2}O(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-、-(CR_{a1}R_{b1})_{n2}S(CH₂)_{n3}-、-(CH₂)_{n2}S(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-、-(CR_{a1}R_{b1})_{n2}(CH₂)_{n3}NR_{c1}-、-(CH₂)_{n2}NR_{c1}(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-、-(CH₂)_{n2}NR_{c1}C(O)-、-(CH₂)_{n2}P(O)_{p1}R_{a1}-、-(CH₂)_{n2}S(O)_{m1}-、-(CH₂)_{n2}S(O)_{m1}NR_{c1}-和
10 -(CH₂)_{n2}NR_{c1}S(O)_{m1}-；

- R_{a1}、R_{b1}和R_{c1}各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，
15 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- R^a各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，
25 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 或者，任意两个相邻或不相邻的R^a链接形成C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基，所述C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基
35 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者, L_1 与 R^a 链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^{b1} 或 R^{b3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^{c2} 或 R^{c3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^d 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 桥环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}NR_{hh}C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}NR_{hh}OR_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}SR_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}C(O)NR_{hh}R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)NR_{hh}R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}SNR_{hh}R_{gg}$ 或 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)_2NR_{hh}R_{gg}$, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 桥环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、

羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

5 R_{cc}、R_{ff}、R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

10 或者 R_{cc}、R_{ff} 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

x 为 0~6 的整数；

15 c 为 0~6 的整数；

n 为 0、1、2 或 3；

n₁ 为 0、1、2 或 3；

n₂ 为 0、1、2 或 3；

n₃ 为 0、1、2 或 3；

20 n₄ 为 0、1、2、3 或 4；

n₆ 为 0、1、2、3 或 4；

m 为 0、1、2 或 3；

p 为 0、1、2 或 3；

m₁ 为 0、1、2 或 3；

25 p₁ 为 0、1、2 或 3。

在本发明更优选的实施方案中，本发明所述的环 A 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

优选地，环 A 选自 6-12 元双环杂环基、5-6 元单环杂芳基或 7-10 元双环杂芳基；

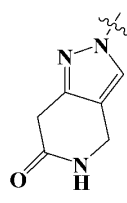
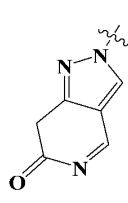
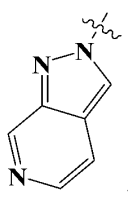
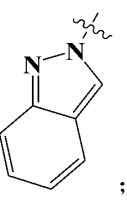
30 更优选地，环 A 选自吡啶基、噻吩基、噻唑基、恶唑基、嘧啶基、吡啶基、苯基、四氢喹啉基、苯并环戊基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡啶基、吡啶并吡啶或咪唑并吡啶。

在本发明更优选的实施方案中，本发明所述的环 B 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

35 优选地，环 B 选自 3-7 元单环杂环基、6-12 元双环杂环基、5 元单环杂芳基、6 元单环杂芳基或 7-14 元杂芳基并环；

更优选地, 环 B 选自 5 元单环含氮杂芳基、6 元单环含氮杂芳基、5-6 元杂芳基并 5-6 元环烷基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基或 5-6 元杂芳基并苯基;

进一步优选地, 环 B 选自嘧啶、吡啶并环己基、吡啶并环戊基、吡咯并三嗪基、吡咯并嘧啶基、吡啶并环戊烯基、吡啶、噻唑、吡唑, 吡啶并吡咯酮、吡

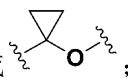
5 啶并呋喃酮、吡啶并环丁酮、、、或;

更进一步优选地, 环 B 选自噻唑基、噁唑基、吡唑基、咪唑基、1, 2, 4-噻二唑基、1, 3, 4-噁二唑基、嘧啶基、吡啶并环己基、吡啶并环戊基、吡咯并三嗪基、吡咯并嘧啶基、吡啶并环戊烯基、吡啶基、吡啶并吡咯酮、吡啶并呋喃酮或吡啶并环丁酮。

10 在本发明进一步优选的实施方案中, 本发明所述的 L_1 选自键、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{cc}(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nS(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_{n1}NR_{cc}-$ 、 $-(CH_2)_nNR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nNR_{cc}C(O)-$ 、
15 $-(CH_2)_nP(O)_pR_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_m-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR_{cc}-$ 和 $-(CH_2)_nNR_{cc}S(O)_m-$;

优选地, L_1 选自键、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nO-$ 、 $-O(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nS-$ 、 $-S(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{cc}-$ 、 $-NR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 或 $-NR_{cc}C(O)-$;

更优选地, L_1 选自键、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCD_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、

20 $-OC(CH_3)_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 或;

R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

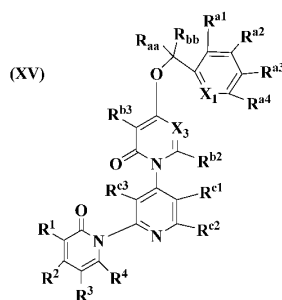
25
30

优选地, R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

或者, R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 中的任意两个链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代;

优选地, R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 中的任意两个链接形成 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方案中, 所述化合物进一步如通式 (XV) 所示:



其中:

X_1 选自 N 或者 CR^{a5} ;

X_3 选自 N 或者 CR^{b1} ;

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 或 R^{a5} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、

C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，
任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代
基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、
C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂
5 环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个相邻或不相邻的 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4} 和 R^{a5} 链接形成 C₃₋₁₂ 环
烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂
环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、
巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤
10 代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、
C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或
多个取代基所取代；

R_{aa} 或 R_{bb} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、
氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、
15 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷
基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆
氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、
C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可
以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、
20 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷
氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄
芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R_{aa} 和 R_{bb} 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元
杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地
25 可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧
基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆
氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、
C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{b1}、R^{b2} 或 R^{b3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、
30 氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆
羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、
C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷
基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、
C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，
35 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代

基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 或者，R^{b1}和R^{b2}取代基链接形成C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基，所述C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 10 R^{c1}、R^{c2}或R^{c3}各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 15 或者，R^{c1}和R^{c2}取代基链接形成C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基，所述C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 20 或者，R^{c1}和R^{c2}取代基链接形成C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基，所述C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 25 或者，R^{c1}和R^{b2}取代基链接形成3-12元杂环基或5-14元杂芳基，所述3-12元杂环基和5-14元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

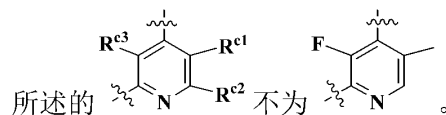
- 或者，R^{c1}和R^{b2}取代基链接形成3-12元杂环基或5-14元杂芳基，所述3-12元杂环基和5-14元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 30 或者，R^{c1}和R^{b2}取代基链接形成3-12元杂环基或5-14元杂芳基，所述3-12元杂环基和5-14元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- R¹选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆桥环烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}C(O)R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}NR_{hh}C(O)R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}NR_{hh}OR_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)₂R_{gg}、
- 35

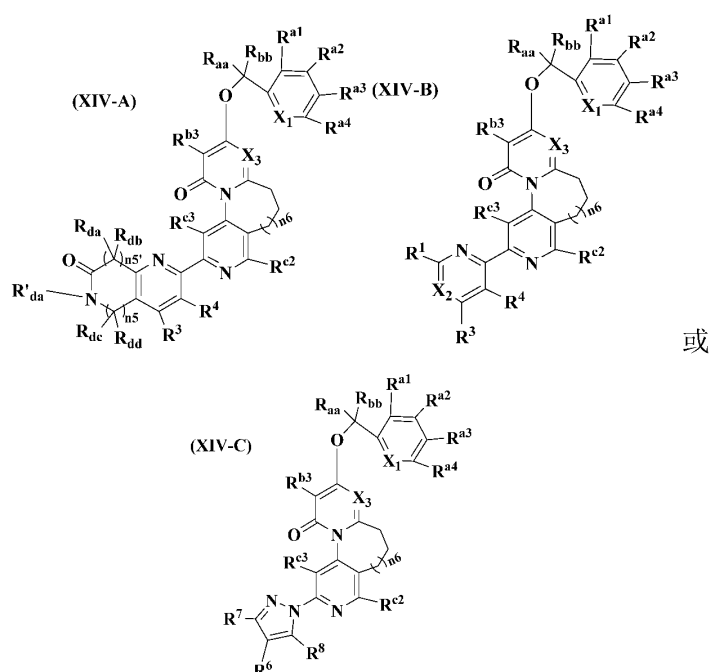
- $-(\text{CR}_{\text{ee}}\text{R}_{\text{ff}})_{\text{n}4}\text{S}(\text{O})\text{R}_{\text{gg}}$ 、 $-(\text{CR}_{\text{ee}}\text{R}_{\text{ff}})_{\text{n}4}\text{SR}_{\text{gg}}$ 、 $-(\text{CR}_{\text{ee}}\text{R}_{\text{ff}})_{\text{n}4}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{hh}}\text{R}_{\text{gg}}$ 、
 $-(\text{CR}_{\text{ee}}\text{R}_{\text{ff}})_{\text{n}4}\text{S}(\text{O})\text{NR}_{\text{hh}}\text{R}_{\text{gg}}$ 、 $-(\text{CR}_{\text{ee}}\text{R}_{\text{ff}})_{\text{n}4}\text{SNR}_{\text{hh}}\text{R}_{\text{gg}}$ 或 $-(\text{CR}_{\text{ee}}\text{R}_{\text{ff}})_{\text{n}4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{\text{hh}}\text{R}_{\text{gg}}$ ，所述的
 氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 桥环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、
 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷
 基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、
 硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代
 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧
 基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳
 基中的一个或多个取代基所取代；
- 10 R_{ee} 、 R_{ff} 、 R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰
 基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷
 氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12
 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；
- 或者 R_{ee} 、 R_{ff} 链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂
 15 芳基，所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以
 进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、
 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷
 氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14}
 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 20 R^2 、 R^3 或 R^4 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨
 基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷
 基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12}
 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6}
 25 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任
 选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、
 羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6}
 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环
 基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 30 或者，任意两个相邻或不相邻的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 链接形成 C_{3-12} 环烷基、
 3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、
 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、
 氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、
 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔

基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n₄ 为 0、1、2、3 或 4；且



- 5 在本发明进一步优选的实施方案中，所述化合物进一步如通式 (XIV-A) (XIV-B) 或 (XIV-C) 所示：



其中：

- 10 X₁ 选自 N 或者 CR^{a5}；
 X₂ 选自 N 或者 CR²；
 X₃ 选自 N 或者 CR^{b1}；
 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4} 或 R^{a5} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、
 15 C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，
 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代
 20 基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、

C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 或者，任意两个相邻或不相邻的 R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4} 和 R^{a5} 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 10 R_{aa} 或 R_{bb} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 15 C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 20 或者，R_{aa} 和 R_{bb} 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 25 C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- R^{b1} 或 R^{b3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 30 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 35 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{c2} 或 R^{c3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{da} 、 R_{db} 或 R'_{da} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者， R_{da} 和 R_{db} 链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{dc} 或 R_{dd} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者, R_{dc} 和 R_{dd} 链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^1 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 桥环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-(CR_{ee}R_{ff})_n C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_n NR_{hh}C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_n NR_{hh}OR_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_n S(O)_2R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_n S(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_n SR_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_n C(O)NR_{hh}R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_n S(O)NR_{hh}R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_n SNR_{hh}R_{gg}$ 或 $-(CR_{ee}R_{ff})_n S(O)_2NR_{hh}R_{gg}$, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 桥环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R_{ee} 、 R_{ff} 、 R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基;

或者 R_{ee} 、 R_{ff} 链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^2 、 R^3 或 R^4 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6}

烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任
 选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、
 羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆
 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环
 5 基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个相邻或不相邻的 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、
 3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、
 C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、
 氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、
 10 C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔
 基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取
 代基所取代；

R⁷ 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、
 羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 桥环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆
 15 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、
 3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}C(O)R_{gg}、
 -(CR_{cc}R_{ff})_{n4}NR_{hh}C(O)R_{gg}、-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}NR_{hh}OR_{gg}、-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)₂R_{gg}、
 -(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)R_{gg}、-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}SR_{gg}、-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}C(O)NR_{hh}R_{gg}、
 -(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)NR_{hh}R_{gg}、-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}SNR_{hh}R_{gg} 或 -(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)₂NR_{hh}R_{gg}，所述
 20 的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 桥环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、
 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷
 基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、
 硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代
 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧
 25 基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳
 基中的一个或多个取代基所取代；

R_{cc}、R_{ff}、R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰
 基、氨基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷
 氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12
 30 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

或者 R_{cc}、R_{ff} 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂
 芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以
 进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、
 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷
 35 氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄
 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^6 或 R^8 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个相邻或不相邻的 R^6 、 R^7 和 R^8 链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n_4 为 0、1、2、3 或 4；

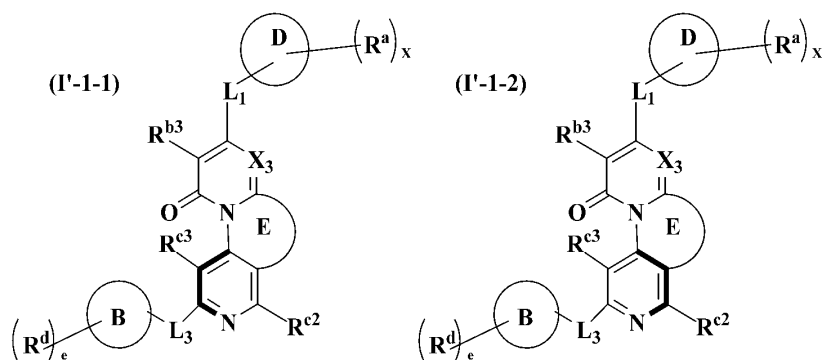
n_5 为 0、1 或 2；

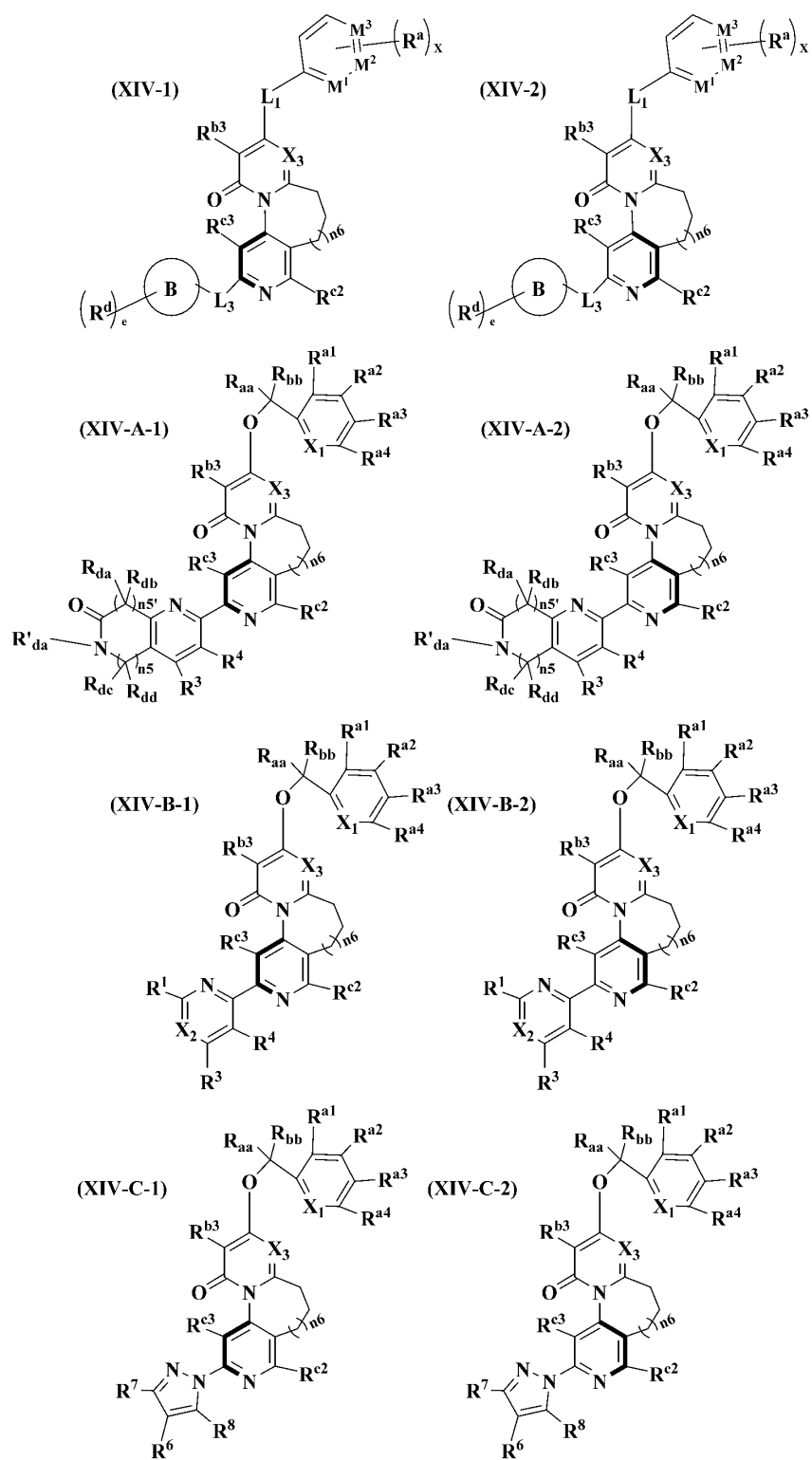
n_5' 为 0、1 或 2；

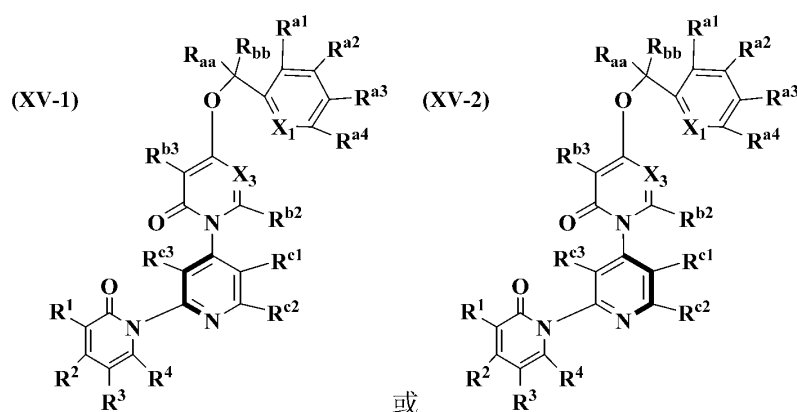
n_5 和 n_5' 不同时为 0；

n_6 为 0、1、2、3 或 4。

在本发明进一步优选的实施方案中，所述化合物进一步如通式 (I'-1-1)、(I'-1-2)、(XIV-1)、(XIV-2)、(XIV-A-1)、(XIV-A-2)、(XIV-B-1)、(XIV-B-2)、(XIV-C-1)、(XIV-C-2)、(XV-1) 或 (XV-2) 所示：







在本发明进一步优选的实施方案中，本发明所述的 R^a 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地， R^a 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方案中，本发明所述的 R^b 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、

C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^b 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方案中，本发明所述的 R^c 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^c 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R^b 与 R^c 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地
5 可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方案中，本发明所述的 R^d 各自独立地选自氢、
10 氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、5-10 元桥环烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基或-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}C(O)R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}NR_{hh}C(O)R_{gg}、
15 -(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)₂R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}C(O)NR_{hh}R_{gg} 或-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)₂NR_{hh}R_{gg}，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、5-10 元桥环烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、
20 氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{ee}、R_{ff}、R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 氘代烷基、C₁₋₈ 卤代烷基、C₁₋₈ 羟烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₁₋₈ 氘代烷氧基、C₁₋₈ 卤代烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12
25 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

优选地，R_{ee}、R_{ff}、R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

或者 R_{ee}、R_{ff} 链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基
35 所取代；

n₄ 为 0、1、2、3 或 4。

优选地，

R^d 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、
 5 3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、
 10 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地， R^d 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、
 15 3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、
 20 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

进一步优选地， R^d 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、
 25 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基或 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}NR_{hh}C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)_2R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}C(O)NR_{hh}R_{gg}$ 或 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)_2NR_{hh}R_{gg}$ ；

R_{ee} 、 R_{ff} 、 R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8
 30 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

$n4$ 为 0、1、2、3 或 4。

在本发明进一步优选的实施方案中，本发明所述的 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 、 R^{c1} 、 R^{c2} 及 R^{c3} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代
 35 烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、

C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、
5 硫代基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方案中，本发明所述的 R_{da}、R_{db}、R'_{da}、R_{dc} 及 R_{dd} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、
10 硫代基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、
15 卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在本发明进一步优选的实施方案中，本发明所述的 R¹ 及 R⁷ 各自独立地选自
20 氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基或 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}NR_{hh}C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)_2R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}C(O)NR_{hh}R_{gg}$ 或 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)_2NR_{hh}R_{gg}$ ；

25 R_{cc}、R_{ff}、R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

n₄ 为 0、1、2、3 或 4。

30 在本发明进一步优选的实施方案中，本发明所述的 R²、R³、R⁴、R⁶ 及 R⁸ 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、
35 基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、

硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

- 5 在本发明进一步优选的实施方案中，本发明所述的 R² 选自卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、
- 10 C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 15 优选地，R² 选自卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基；

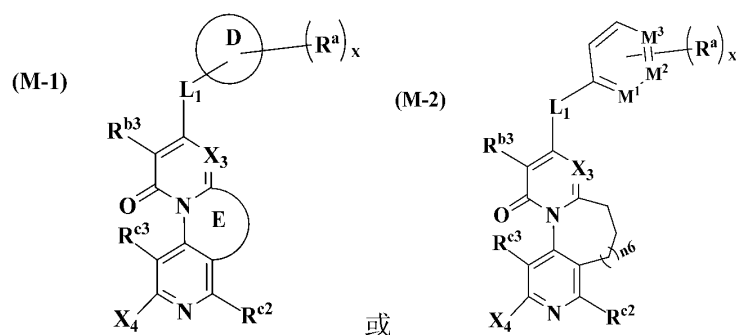
更优选地，R² 选自氟。

- 在本发明进一步优选的实施方案中，本发明所述的 R⁶ 选自卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、
- 20 C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 25 优选地，R⁶ 选自卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基；

更优选地，R⁶ 选自氟。

本发明进一步提供通式 (M-1) 或 (M-2) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

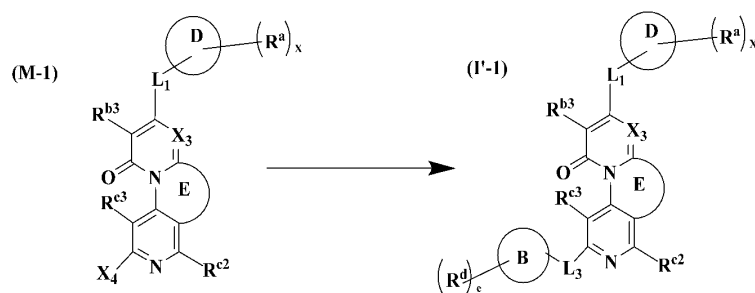


其中:

X₄选自卤素, 优选地选自氯或溴;

环 D 及环 E、M¹、M²、M³、n6、L₁、R^a、R^{b3}、R^{c2}、R^{c3}、X₃ 及 x 如上所述。

- 5 本发明进一步提供前述通式 (I'-1) 化合物或其立体异构体及其药学上可接受的盐的制备方法, 包含如下步骤:



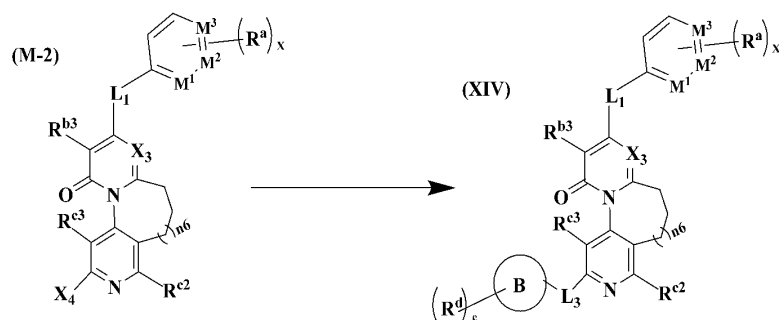
通式 (M-1) 所示的化合物通过反应, 得到通式 (I'-1) 所示的目标化合物;

其中,

- 10 X₄选自卤素, 优选地选自氯或溴;

环 D、环 E、环 B、L₁、L₃、R^a、R^{b3}、R^{c2}、R^{c3}、X₃、R^d、x 及 e 如上所述。

本发明进一步提供前述通式 (XIV) 化合物或其立体异构体及其药学上可接受的盐的制备方法, 包含如下步骤:

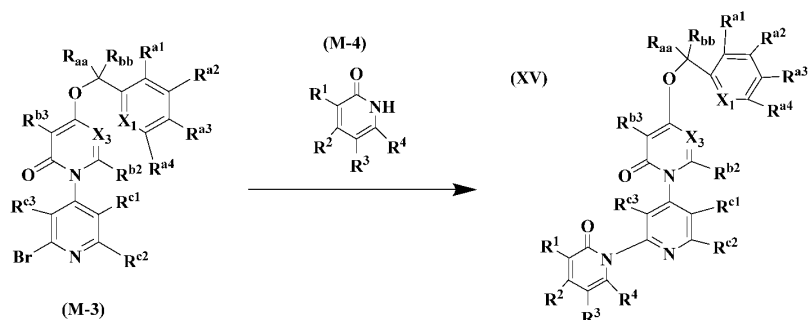


- 15 通式 (M-2) 所示的化合物通过反应, 得到通式 (XIV) 所示的目标化合物;
- 其中,

X₄选自卤素, 优选地选自氯或溴;

M^1 、 M^2 、 M^3 、 L_1 、 L_3 、 R^a 、 R^{b3} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 X_3 、 R^d 、 x 、 e 及 $n6$ 如上所述。

本发明进一步提供前述通式 (XV) 化合物或其立体异构体及其药学上可接受的盐的制备方法，包含如下步骤：



- 5 通式 (M-3) 与通式 (M-4) 反应，得到通式 (XV) 所示的目标化合物；
其中，

X_1 、 X_3 、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R_{aa} 、 R_{bb} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 、 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如上所述。

- 10 本发明进一步涉及一种药物组合物，其包括治疗有效剂量的所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂；进一步地所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，在组合物中所占的重量百分比为 0.1%~95%，优选 0.5%~85%，更优选 1%~60%，进一步优选 10%~50%，更进一步优选 15-40%，更进一步优选 20-30%，更进一步优选 20-25%（以药物组合物总重计）。

- 15 本发明进一步涉及所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或所述的药物组合物在制备治疗 p38 激酶介导的疾病药物中的应用。

- 20 本发明进一步涉及所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物在制备治疗自身免疫疾病、代谢疾病和肿瘤等的药物中的应用，自身免疫疾病选自慢性炎症性疾病、急性炎症性疾病、自身炎症性疾病及动脉粥样硬化等；代谢性疾病选自糖尿病及纤维变性疾病等；肿瘤选自白血病及淋巴瘤等。

- 25 本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗自身免疫疾病、代谢疾病和肿瘤等的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的本发明所述化合物其立体异构体或其药学上可接受的盐，或其药物组合物；其中自身免疫疾病选自慢性炎症性疾病、急性炎症性疾病、自身炎症性疾病及动脉粥样硬化等；代谢性疾病选自糖尿病及纤维变性疾病等；肿瘤选自白血病及淋巴瘤等。

本发明还提供了使用本发明的化合物或药物组合物治疗疾病状况的方法，该疾病状况包括但不限于与 p38 激酶介导的疾病有关的状况。

发明的详细说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个碳原子的烷基，更优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，进一步优选 1 至 6 个碳原子的烷基，最优选 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、4-庚基、1-丙基丁基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、正庚基、4-庚基、1-丙基丁基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基，本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

术语“亚烷基”是指烷基的一个氢原子进一步被取代形成的二价烷基，其中烷基如上所定义。例如：“亚甲基”指-CH₂-、“亚乙基”指-(CH₂)₂-、“亚丙基”指-(CH₂)₃-、“亚丁基”指-(CH₂)₄-等。亚烷基链与分子其余部分及与基团的连接点可经由该链内的一个碳或任何两个碳。亚烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基，本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基，其为包含 2 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 2 至 12 个碳原子的烯基，更优选含有 2 至 8 个碳原子的烯基，进一步优选 2 至 6 个碳原子的烯基，最优选 2 至 4 个碳原子的烯基。例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基或 3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

术语“亚烯基”是指烯基的一个氢原子进一步被取代形成的二价烯基，其中烯基如上所定义例如：亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基等。亚烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

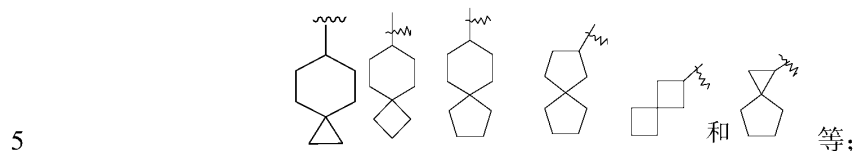
术语“炔基”指至少由两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上定义的烷基，其为包含 2 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 2 至 12 个碳原子的炔基，更优选含有 2 至 8 个碳原子的炔基，进一步优选 2 至 6 个碳原子的炔基，最优选 2 至 4 个碳原子的炔基。例如乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基或 3-丁炔基等。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

术语“亚炔基”是指炔基的一个氢原子进一步被取代形成的二价炔基，其中炔基如上所定义。例如亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基等。亚炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

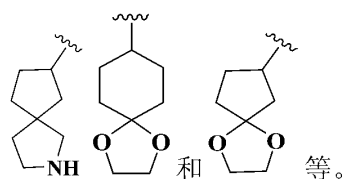
术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，更优选包含 3 至 8 个碳原子，进一步优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基，优选环丙基、环丁基、环己基、环戊基和环庚基。

术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优

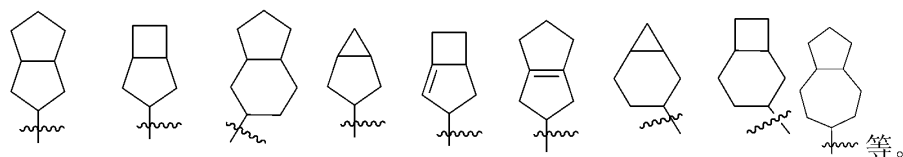
选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 3 元/6 元、3 元/5 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：



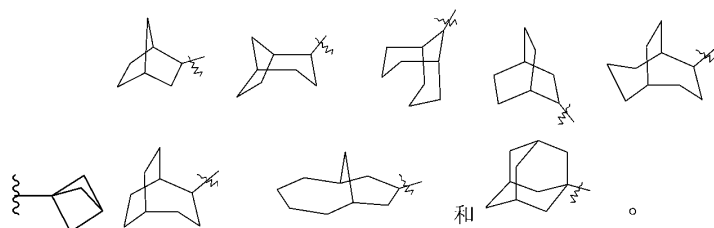
也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基，非限制性实例包括：



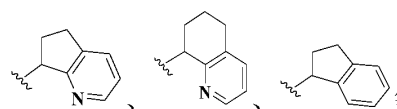
术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元或 5 至 14 元，更优选为 7 至 10 元或 5 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：



20 所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基、

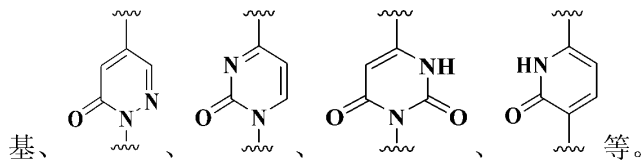


等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“亚环烷基”是指环烷基的一个氢原子进一步被取代形成的二价环烷基，其中，亚环烷基是任选取代的或非取代的，环烷基定义如上所述。

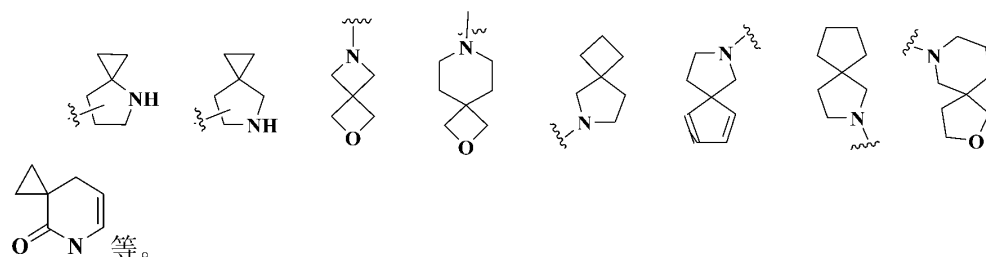
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子选自氮、氧、C(O)或 S(O)_m(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 8 个环原子或 6 至 12 个环原子；最优选包含 3 至 6 个环原子；进一步优选包含 1-3 氮原子的 3-8 元杂环基，任选地，被 1-2 个氧原子、硫原子、氧代基取代，包括单环杂环基、螺杂环基或稠杂环基。

单环杂环基的非限制性实例包括氧杂环丁基、氮杂环丁烷基、硫杂环丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡啶基、1,4-二氮杂环庚基、吡啶酮基、吡喃基、四氢噻喃二氧化物

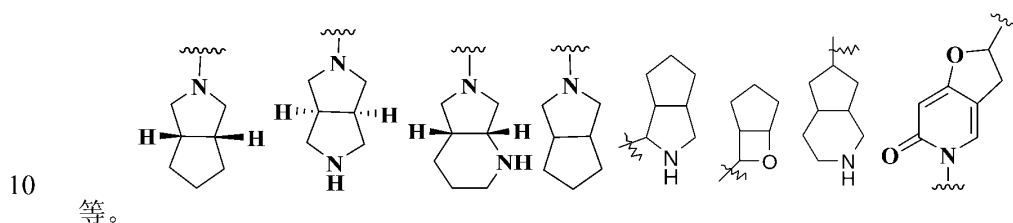


多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

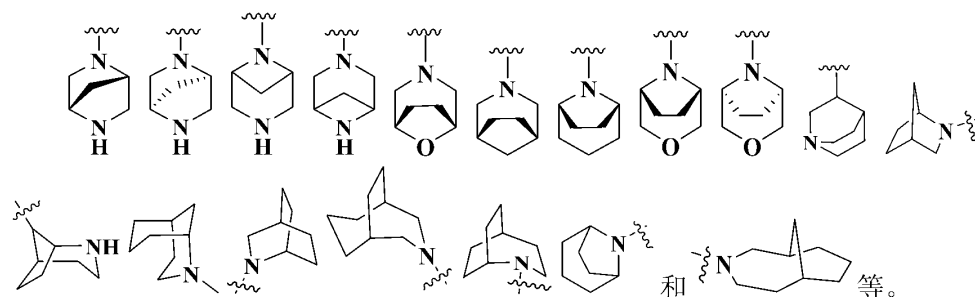
术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 S(O)_m(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 8 至 12 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：



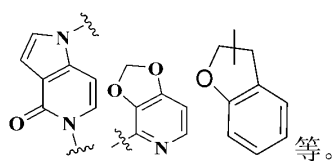
术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 8 至 12 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 4 元/5 元、5 元/5 元、5 元/6 元、6 元/6 元 6 元/7 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：



所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

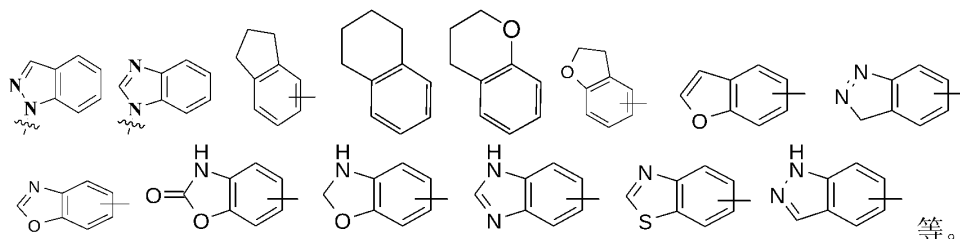
术语“杂环基亚烷基”是指杂环基与亚烷基相连形成“杂环基-亚烷基-”，其中的杂环基或烷基可以是任选取代的或非取代的，杂环基和亚烷基的定义如上所述。

术语“亚杂环基”是指环烷基的一个氢原子进一步被取代形成的二价杂环基，其中，亚杂环基可以是任选取代的或非取代的，杂环基定义如上所述。

10 术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团, 优选为 6 至 10 元, 例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上, 包括苯并 5-10 元杂芳基、苯并 3-8 元环烷基和苯并 3-8 元杂烷基, 优选苯并 5-6 元杂芳基、苯并 3-6 元环烷基和苯并 3-6 元杂烷基, 其中杂环基为含 1-3 氮原子、氧原子、硫原子的

15 杂环基; 或者还包含含苯环的三元含氮稠环。

其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



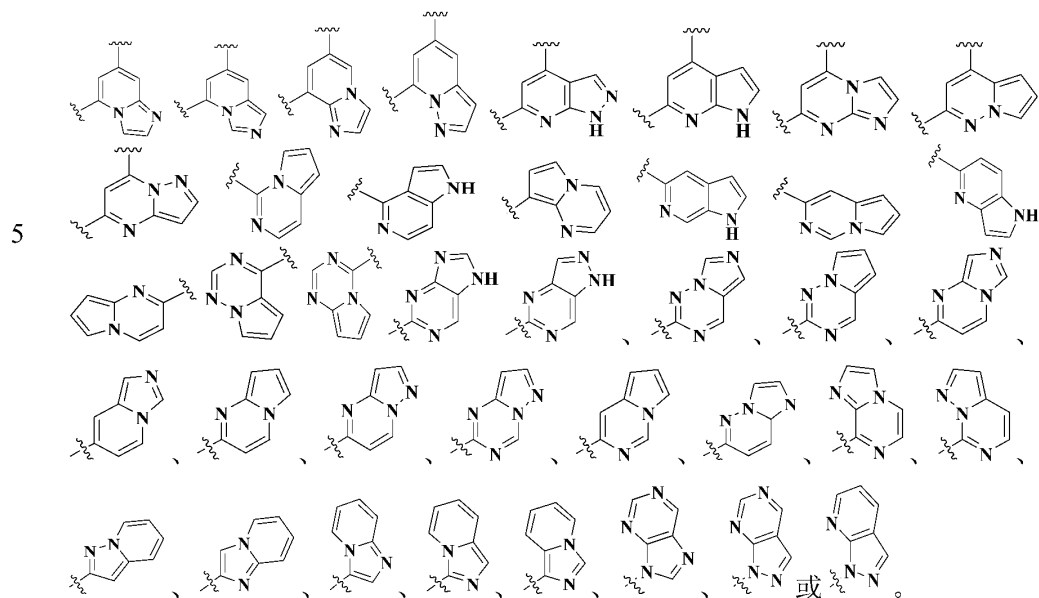
芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“亚芳基”是指环烷基的一个氢原子进一步被取代形成的二价芳基，其中，亚芳基是任选取代的或非取代的，芳基定义如上所述。

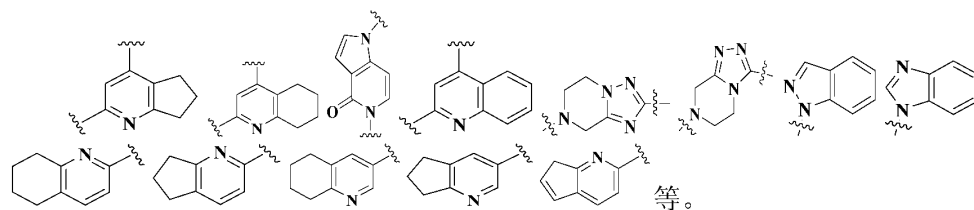
25 术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5-6 元单环杂芳基或 8-12 元双环杂芳基，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选吡啶基、噻二唑基、三唑基、

噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、嘧啶基或噻啉基；更优选四氮唑基、吡啶基、噁二唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基和噁唑基。

所述双环杂芳基非限制性实例包括：



所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：



杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

术语“亚杂芳基”是指环烷基的一个氢原子进一步被取代形成的二价杂芳基，其中，亚杂芳基是任选取代的或非取代的，杂芳基定义如上所述。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。

20 烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基，烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、

芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。所述卤

代烷基非限制性实例包括：三氟甲基、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 或 。

5 “卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“烯基羰基”指 $-\text{C}(\text{O})-$ (烯基)，其中烯基的定义如上所述。烯基羰基的非
 限制性实例包括：乙烯基羰基、丙烯基羰基、丁烯基羰基。烯基羰基可以是任选
 取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地
 10 选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、
 氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、
 杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

“氨基羰基”指 $\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 。

“烷基氨基羰基”指氨基羰基 ($\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})-$) 上的两个氢中的一个或全部被烷
 15 基取代，其中烷基的定义如上所述。

“烷基氨基”指氨基上的两个氢中的一个或全部被烷基取代，其中烷基的定义
 如上所述。

“烷基羰基”或“酰基”指(烷基)- $\text{C}(\text{O})-$ ，其中烷基的定义如上所述。

“羟基”指 $-\text{OH}$ 基团。

20 “卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指 $-\text{NH}_2$ 。

“氰基”指 $-\text{CN}$ 。

“硝基”指 $-\text{NO}_2$ 。

“羰基”指 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

25 “羧基”指 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

“THF”指四氢呋喃。

“乙酸乙酯”指乙酸乙酯。

“MeOH”指甲醇。

“DMF”指 N,N-二甲基甲酰胺。

30 “DIPEA”指二异丙基乙胺。

“TFA”指三氟乙酸。

“TEA”指三乙胺。

“MeCN”指乙腈。

“DMA”指 N,N-二甲基乙酰胺。

35 “Et₂O”指乙醚。

“DCM”指二氯甲烷。

“DMAP”指 4-二甲氨基吡啶。

“DCC”指二环己基碳二亚胺。

“DCE”指 1,2 二氯乙烷。

5 “DIPEA”指 N,N-二异丙基乙胺。

“NBS”指 N-溴代琥珀酰亚胺。

“NIS”指 N-碘代丁二酰亚胺。

“Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。

“Pd₂(dba)₃”指三(二亚苄基丙酮)二钯。

10 “Dppf”指 1,1'-双二苯基膦二茂铁。

“HATU”指 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。

“KHMDs”指六甲基二硅基胺基钾。

“LiHMDs”指双三甲基硅基胺基锂。

“MeLi”指甲基锂。

15 “n-BuLi”指正丁基锂。

“NaBH(OAc)₃”指三乙酰氧基硼氢化钠。

“X 选自 A、B、或 C”、“X 选自 A、B 和 C”、“X 为 A、B 或 C”、“X 为 A、B 和 C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一种或几种。

20 本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

25 “取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

30 “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

35 “可药用盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

具体实施方式

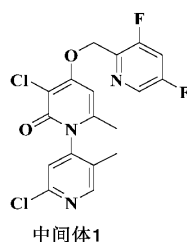
以下结合实施例进一步描述本发明,但这些实施例并非限制着本发明的范围。

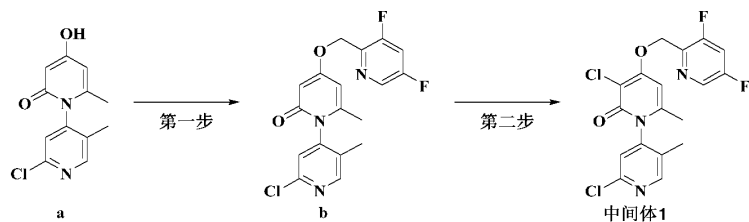
实施例

- 5 本发明的化合物结构是通过核磁共振 (NMR) 或/和液质联用色谱 (LC-MS) 来确定的。NMR 化学位移(δ)以百万分之一 (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO- d_6), 氘代甲醇 (CD₃OD), 氘代氯仿 (CDCl₃) 或氘水 (D₂O), 内标为四甲基硅烷 (TMS)。
- 10 液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1200 Infinity Series 质谱仪。HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪 (Sunfire C18 150 × 4.6 mm 色谱柱) 和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪 (Gimini C18 150 × 4.6 mm 色谱柱)。
- 薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, TLC 采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5
- 15 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。
- 本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到,或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。
- 在无特殊说明的情况下,本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下,在干燥氮气或氩气氛下进行,溶剂为干燥溶剂,反应温度单位为摄氏度。
- 20 中间体及实施例中纯化化合物采用的硅胶柱色谱法的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括: A: 二氯甲烷和甲醇体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, C: 二氯甲烷和丙酮体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。
- 除非特别说明,本发明实施例中, HPLC 手性拆分条件和 HPLC 手性分析条件
- 25 件中的流动相中的比值为体积比。

中间体 1

2',3-二氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮





第一步

将 2'-氯-4-羟基-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮 **a** (200 mg, 0.8 mmol, 其合成方法参考 WO2014197846A1), 2-(氯甲基)-3,5-二氟-吡啶(157 mg, 0.96 mmol), 碳酸钾(276 mg, 1.99 mmol)和 18-冠-6 (21 mg, 0.08 mmol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL)中。反应加热至 60°C 搅拌 16 小时。向反应液中加入水(20 mL), 水相用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩。残余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 2'-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮 **b** (301 mg), 产率: 99%。

MS *m/z* (ESI):378.1 [M+H]⁺.

第二步

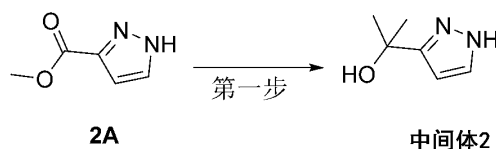
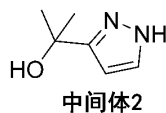
将 2'-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮 **b** (301 mg, 0.8 mmol)和 *N*-氯代丁二酰亚胺(117 mg, 0.88 mmol)溶解于异丙醇(6 mL)中, 反应加热至 60°C 搅拌 16 小时。冷却至室温, 反应液浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 2',3-二氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮中间体 1(190 mg), 产率: 57.9 %。

MS *m/z* (ESI):412.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07-8.13 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

中间体 2

2-(1H-吡唑-3-基)丙烷-2-醇



第一步

将 1H-吡啶-3-甲酸甲酯 (2 g, 15.9 mmol) 溶解在四氢呋喃 (50 mL) 中冷却至 0°C。搅拌下向反应液滴加甲基氯化镁 (1 M, 47.58 mL)。滴加完成后, 反应升温至室温, 继续搅拌 2 小时。向反应液加入乙酸乙酯 (100 mL), 有机相用水和饱和氯化铵洗涤, 干燥, 浓缩, 得到产物 2-(1H-吡啶-3-基)丙烷-2-醇中间体 2

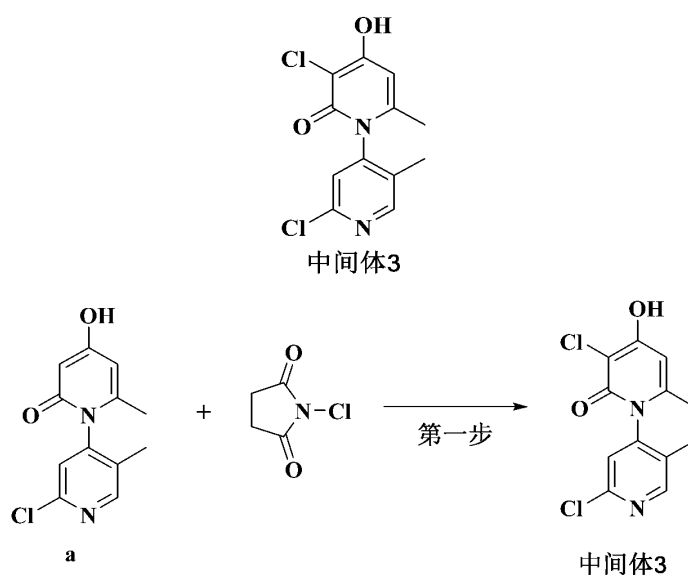
5 (840 mg), 产率: 42%。

MS m/z (ESI): 127.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.18 (d, 1H), 1.62 (s, 6H).

中间体 3

10 2',3-二氯-4-羟基-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮



第一步

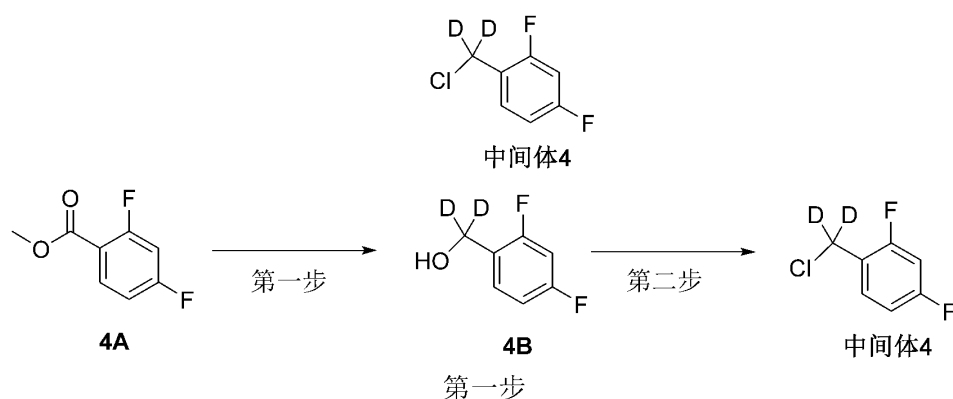
将 **a** (10 g, 40 mmol) 溶解在二氯乙烷 (600 mL) 和异丙醇 (400 mL) 的混合液中。反应液加热到 60°C, 向反应液中分批加 N-氯代丁二酰胺 (6.4 g, 50 mmol), 反应在 60°C 下继续搅拌 2 小时。反应液浓缩, 向残余物中加入异丙醇 (50 mL), 混合液在 60°C 下搅拌 1 小时。混合液冷却, 过滤, 滤饼用异丙醇洗涤。滤饼干燥得到产物 2',3-二氯-4-羟基-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮中间体 3 (8.0 g), 产率: 71%。

20 MS m/z (ESI): 285.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

中间体 4

1-(氯甲基-d2)-2,4-二氟苯



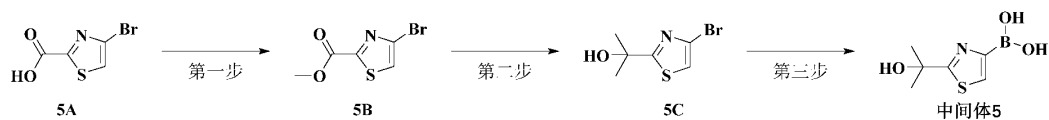
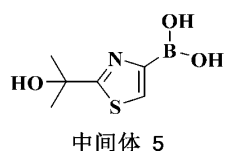
将 2,4-二氟苯甲酸甲酯 **4A** (0.5 g, 2.90 mmol) 溶于四氢呋喃 (8 mL) 中搅拌，冰浴下向反应液加入氘化锂铝 (122 mg, 2.90 mmol) 的四氢呋喃溶液 (5 mL)。反应在冰浴下搅拌 1 小时，反应液用饱和氯化铵淬灭，水相用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，有机相合并，用饱和氯化钠洗涤，干燥，浓缩，残余物用硅胶柱层析 (洗脱体系 B) 得 (2,4-二氟苯基) 甲醇- d_2 -醇 **4B** (0.4 g)，产率：94%。

MS m/z (ESI): 147.1 $[M+H]^+$.

10 第二步

将 (2,4-二氟苯基) 甲醇- d_2 -醇 **4B** (400 mg, 2.74 mmol) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (0.05 mL) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中搅拌，冰浴下向反应液缓慢滴加氯化亚砷 (749 mg, 6.30 mmol)。反应转至室温搅拌 1 小时。反应液浓缩，残余物加入饱和碳酸氢钠溶液稀释，水相用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取，有机相合并，用饱和氯化钠洗涤，干燥，浓缩得到 1-(氯甲基- d_2)-2,4-二氟苯 中间体 **4** (0.42 g)。

中间体 5
(2-(2-羟基丙烷-2-基)噻唑-4-基)硼酸



20 第一步

将 4-溴噻唑-2-羧酸 **5A** (1 g, 4.81 mmol) 溶解于甲醇 (10 mL) 中，室温下向反应液中缓慢滴加氯化亚砷 (1.72 g, 14.42 mmol)。滴加完成后，反应加热至 50 °C，搅拌 3.5 小时。反应恢复至室温，直接浓缩，残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 A) 分离得到产物 4-溴噻唑-2-羧酸甲酯 **5B** (1.02 g)，产率：95.6%。

MS m/z (ESI): 222.1, 224.1 [M+H]⁺.

第二步

将 4-溴噻唑-2-羧酸甲酯 **5B** (970 mg, 4.37 mmol) 溶解于四氢呋喃 (30 mL) 中，冷却至 0°C。向反应液中滴加甲基溴化镁 (3 M, 4.37 mL)，恢复至室温，继续搅拌 5 小时。向反应液中加入饱和氯化铵 (15 mL) 溶液，乙酸乙酯 (15 mL × 2) 萃取，有机相合并，干燥，浓缩，残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 A) 分离得到产物 2-(4-溴噻唑-2-基)丙烷-2-醇 **5C** (805 mg)，产率：83.0%。

MS m/z (ESI): 222.1, 224.1 [M+H]⁺.

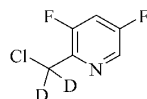
第三步

将 2-(4-溴噻唑-2-基)丙烷-2-醇 **5C** (100 mg, 0.45 mmol)，联硼酸频那醇酯 (137.2 mg, 0.54 mmol)，三(二亚苄基丙酮)二钯 (20.6 mg, 0.02 mmol)，2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (25.8 mg, 0.05 mmol) 和醋酸钾 (88.4 mg, 0.9 mmol) 溶解于无水 1,4-二氧六环 (9 mL) 中，氮气置换 1 分钟，反应加热至 110°C 搅拌 2 小时。冷却至室温，反应液过滤，滤液浓缩，残余物经反相 HPLC (甲酸体系) 制备得到标题产物 (2-(2-羟基丙烷-2-基)噻唑-4-基)硼酸中间体 **5** (65 mg)，产率：77.2%。

MS m/z (ESI): 188.1 [M+H]⁺.

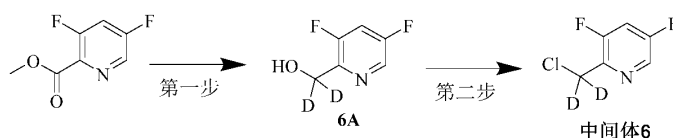
中间体 6

2-(氯甲基-d2)-3,5-二氟吡啶



中间体6

20



第一步

冰浴下将氢化锂铝 (388 mg, 9.24 mmol) 分批加入到甲基 3,5-二氟吡啶-2-羧酸酯 (1.00 g, 5.78 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中。反应在室温下搅拌 2 小时。将反应使用冰块淬灭，反应液过滤。滤液浓缩，残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 B) 分离得到产物 (3,5-二氟吡啶-2-基)甲烷-d2-醇 **6A** (345 mg)，产率：40.6%。

MS m/z (ESI): 148.0 [M+H]⁺.

第二步

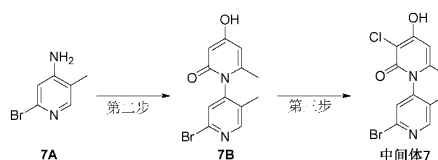
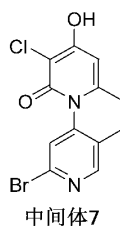
搅拌下将二氯亚砷 (839 mg, 7.06 mmol) 滴加到 (3,5-二氟吡啶-2-基)甲烷-d2-醇 **6A** (346 mg, 2.35 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.1 mL)

溶液中。反应在室温下搅拌 3 小时。将反应液使用乙酸乙酯（160 mL）稀释，有机相用饱和碳酸氢钠和水洗涤。有机相浓缩，残余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 2-(氯甲基-d2)-3,5-二氟吡啶 中间体 6（150 mg），产率：38.5%。

5 MS m/z (ESI): 166.0 [M+H]⁺.

中间体 7

1-(2-溴-5-甲基-4-吡啶基)-3-氯-4-羟基-6-甲基-吡啶-2-酮



10

第一步

将 2-溴-5-甲基-吡啶-4-胺 7A（2.03 g, 10.86 mmol）和 2,2-二甲基-6-(2-羰基丙基)-4H-1,3-二噁英-4-酮（2 g, 10.86 mmol）溶解于 1,4-二氧六环（80 mL）中搅拌。将反应置于预加热至 90°C 的反应器中搅拌 3 小时。向反应液中加入浓硫酸（1.8 g, 18.35 mmol），继续搅拌 1 小时。反应液冷却，移除上清液，向残余油状物加入水。混合物在室温下搅拌 30 分钟，过滤得到 2'-溴-4-羟基-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮 7B（1.7 g），产率：53%。

15

MS m/z (ESI): 296.1 [M+H]⁺.

第三步

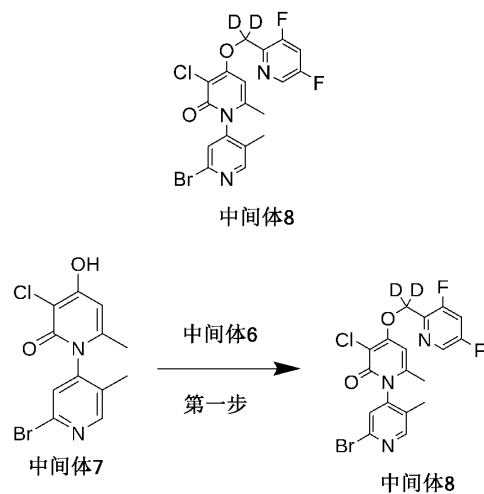
将 2'-溴-4-羟基-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮 7B（1.7 g, 5.76 mmol）溶解于异丙醇（40 mL）和 1,2-二氯乙烷（60 mL）中加热至 60°C 搅拌。向反应液分批加入 N-氯代丁二酰胺（923 mg, 6.91 mmol），继续搅拌 2 小时。反应液浓缩，向残余物加入异丙醇（20 mL），混合物加热至 60°C 搅拌 0.5 小时。反应液冷却，过滤得到 1-(2-溴-5-甲基-4-吡啶基)-3-氯-4-羟基-6-甲基-吡啶-2-酮中间体 7（1.71 g），产率：90.1%。

25

MS m/z (ESI): 330.9 [M+H]⁺.

中间体 8

2'-溴-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮



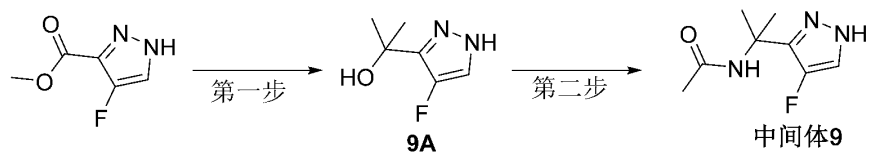
第一步

将 1-(2-溴-5-甲基-4-吡啶基)-3-氯-4-羟基-6-甲基-吡啶-2-酮 中间体 7(550 g, 1.67 mmol)，中间体 6(387 mg, 2.34 mmol)，碳酸钾 (577 mg, 4.17 mmol) 和 18-冠-6 醚 (662 mg, 2.50 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (25 mL) 中加热至 70°C 搅拌 3 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (50 mL)，有机相用水和饱和氯化钠洗涤，干燥，浓缩。残余物用硅胶色谱柱纯化 (洗脱体系 A) 得到 2'-溴-3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮 中间体 8 (540 mg)，产率：70.6%。

MS *m/z* (ESI): 458.0 [M+H]⁺.

中间体 9

N-(2-(4-氟-1*H*-吡唑-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺



第一步

冰浴下，将 4-氟-1*H*-吡唑-3-甲酸甲酯 (600 mg, 4.16 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (20 mL) 中，搅拌下向反应液中滴加甲基溴化镁的四氢呋喃溶液 (3 M, 6.9 mL, 20.7 mmol)，反应在室温下搅拌 3 小时。将反应液倒入饱和氯化铵溶液 (50 mL) 中，水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)。有机相合并，依次用水 (50

mL) 和饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 干燥, 浓缩, 得到 2-(4-氟-1*H*-吡啶-3-基)丙烷-2-醇 **9A** (600 mg), 产物不经纯化直接用于下步反应。

MS *m/z* (ESI): 145.1 [M+H]⁺.

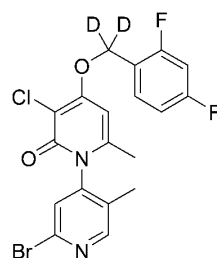
第二步

- 5 将 **9A** (600 mg, 4.17 mmol) 溶解在乙腈 (15 mL) 中搅拌, 0℃ 下向反应液中滴加浓硫酸 (5 mL), 反应升温至室温搅拌 3 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL) 中, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)。有机相合并, 依次用水 (50 mL) 和饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 干燥, 浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法纯化(洗脱体系 B), 得到 *N*-(2-(4-氟-1*H*-吡啶-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺 中间
- 10 体 **9** (510 mg), 产率: 86.8 %。

MS *m/z* (ESI): 186.1 [M+H]⁺.

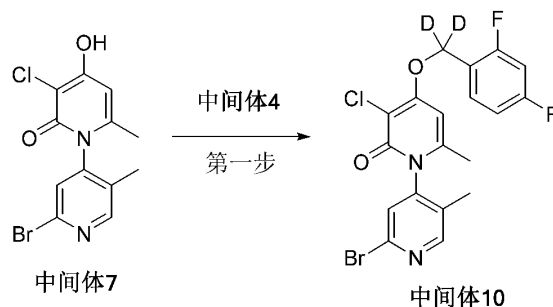
中间体 10

2'-溴-3-氯-4-((2,4-二氟苯基)甲氧基-*d2*)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮



中间体10

15



第一步

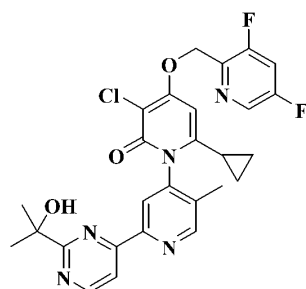
- 20 氮气保护下将中间体 **7** (400 mg, 1.21 mmol), 碳酸钾 (503 mg, 3.64 mmol) 和 18-冠-6 (481 mg, 1.82 mmol) 溶解于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 加热至 75℃ 搅拌, 向反应液中滴加 中间体 **4** (300 mg, 1.82 mmol)。反应在 75℃ 下搅拌 1 小时。向反应液中加入水 (50 mL), 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL×2)。有机相合并, 依次用水 (50 mL) 和饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 干燥, 滤液浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱体系 B) 分离得到 2'-溴-3-氯-4-((2,4-二氟

苯基)甲氧基-*d*2)-5',6-二甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮 中间体 **10** (480 mg), 产率: 86.4 %。

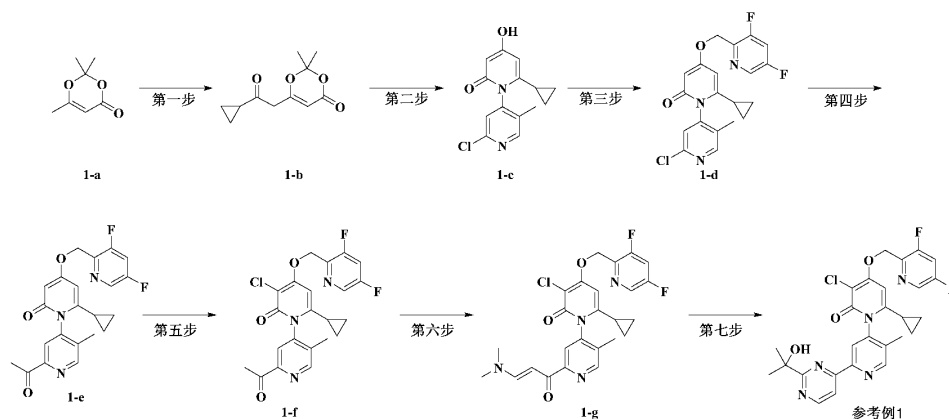
MS *m/z* (ESI): 457.0 [M+H]⁺.

参考例 1

5 3-氯-6-环丙基-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5'-甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮



参考例1



第一步

- 10 将 2,2,6-三甲基-4*H*-1,3-二噁英-4-酮 **1-a** (8.16 g, 57.40 mmol) 溶解于四氢呋喃 (60 mL) 中, 冷却至 -78°C。向反应液中滴加双三甲基硅基胺基锂 (1 M, 63 mL), 滴加完成后, 反应在 -78°C 搅拌 1 小时。向反应液中滴加环丙基甲酰氯 (3 g, 28.70 mmol, 2.60 mL) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 反应在 -78°C 搅拌 16 小时。冰浴下向反应液中加入饱和氯化铵溶液 (30 mL) 淬灭反应, 并用稀盐酸调节 pH 至弱酸性, 有机相分离, 水相用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取。有机相合并, 干燥, 浓缩。残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 B) 分离得到产物 6-(2-环丙基-2-羰基乙基)-2,2-二甲基-4*H*-1,3-二噁英-4-酮 **1-b** (2.93 g), 产率: 48%。

MS *m/z* (ESI): 211.1 [M+H]⁺.

第二步

- 20 将 6-(2-环丙基-2-羰基乙基)-2,2-二甲基-4*H*-1,3-二噁英-4-酮 **1-b** (700 mg, 3.33 mmol) 和 2-氯-4-氨基-5-甲基吡啶 (617 mg, 4.33 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (10 mL)

中，反应加热至 90°C 搅拌 3.5 小时。向反应液中加入浓硫酸(0.25 mL)，反应在 90°C 搅拌 1 小时。向反应液中加入水(10 mL)，经反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到产物 2'-氯-6-环丙基-4-羟基-5'-甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮 **1-c** (318 mg)，产率：34.5%。

5 MS *m/z* (ESI):277.1 [M+H]⁺.

第三步

将 2'-氯-6-环丙基-4-羟基-5'-甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮 **1-c** (318 mg, 1.15 mmol)，2-(氯甲基)-3,5-二氟-吡啶(226 mg, 1.38 mmol)，碳酸钾(397 mg, 2.87 mmol)和 18-冠-6 (30 mg, 0.11 mmol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中。反应加热至 60°C 搅拌 3 小时。向反应液中加入水(20 mL)，水相用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。有机相合并，干燥，浓缩。残余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 2'-氯-6-环丙基-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-5'-甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮 **1-d** (380 mg)，产率：81%。

MS *m/z* (ESI):404.1 [M+H]⁺.

15 第四步

将 2'-氯-6-环丙基-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-5'-甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮 **1-d** (150 mg, 0.37 mmol)，三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(148 mg, 0.41 mmol)和双三苯基膦二氯化钯(26 mg, 0.04 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(3 mL)中，氮气置换 2 分钟。反应用微波加热至 130°C 搅拌 2 小时。反应液过滤，滤液浓缩。残余物用四氢呋喃(3 mL)溶解，并滴加稀盐酸(2M, 1 mL)反应至原料完全水解。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至弱碱性，水相用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。有机相合并，干燥，浓缩，残余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到产物 2'-乙酰基-6-环丙基-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-5'-甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮 **1-e** (90 mg)，产率：58.9 %。

25 MS *m/z* (ESI):412.1 [M+H]⁺.

第五步

将 2'-乙酰基-6-环丙基-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-5'-甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮 **1-e** (90 mg, 0.22 mmol)和 *N*-氯代丁二酰亚胺(32 mg, 0.24 mmol)溶解于异丙醇(2 mL)中，反应加热至 60°C 搅拌 3 小时。反应液浓缩，残余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 B)分离得到产物 2'-乙酰基-3-氯-6-环丙基-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-5'-甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮 **1-f** (90 mg)，产率：92 %。

MS *m/z* (ESI):446.1 [M+H]⁺.

第六步

将 2'-乙酰基-3-氯-6-环丙基-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-5'-甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮 **1-f** (90 mg, 0.2 mmol)和 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(72 mg, 0.61

mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 反应加热至 50°C 搅拌 16 小时。向反应液中加入水 (10 mL), 水相用乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩得到粗产品(*E*)-3-氯-6-环丙基-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(3-(二甲氨基)丙烯酰)-5'-甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮 **1-g** (80 mg), 产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI):501.1 [M+H]⁺.

第七步

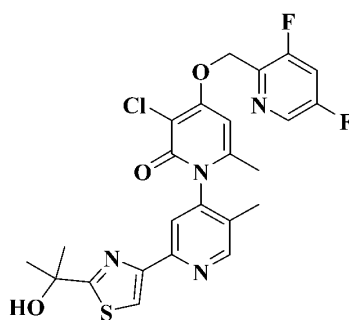
将(*E*)-3-氯-6-环丙基-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(3-(二甲氨基)丙烯酰)-5'-甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮 **1-g** (80 mg, 0.16 mmol), 2-羟基-2-甲基丙脒盐酸(33 mg, 0.24 mmol)和碳酸钾(44 mg, 0.32 mmol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 反应加热至 75°C 搅拌 16 小时。冷却至室温, 过滤, 滤液经反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 3-氯-6-环丙基-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)噻唑-4-基)-5'-甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮 **参考例 1** (55 mg), 产率: 63.8 %。

MS *m/z* (ESI):540.1 [M+H]⁺.

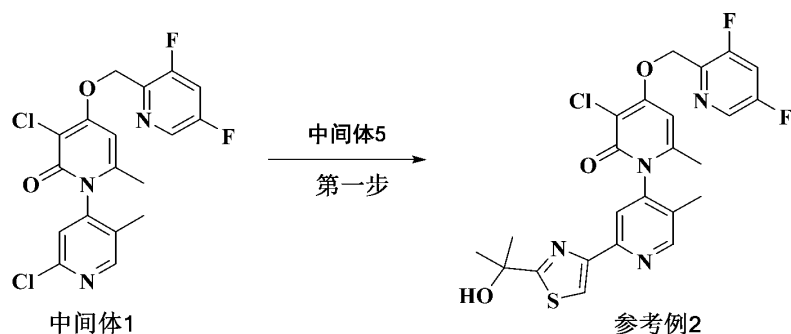
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.15-8.05 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.53 (d, 2H), 5.24 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.53 (d, 6H), 1.36-1.23 (m, 1H), 1.02-0.93 (m, 1H), 0.92-0.81 (m, 1H), 0.75-0.63 (m, 2H).

参考例 2

3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)噻唑-4-基)-5'-甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮



参考例2



第一步

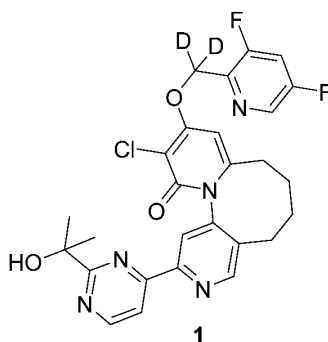
氮气保护下, 将中间体 1 (50 mg, 0.12 mmol), 中间体 5 (50.8 mg, 0.17 mmol, 纯度: 62%), 1,1-双(二苯基膦)1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钨(8.9 mg, 0.01 mmol) 和碳酸铯(79 mg, 0.24 mmol)溶解于 1, 4-二氧六环(1 mL)和水(0.3 mL)混合溶剂中。反应加热至 100 °C 搅拌 3 小时。反应液浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱剂体系 B) 分离得到标题产物 3-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基)-2'-(2-(2-羟基丙烷-2-基)噻唑-4-基)-5',6-二甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮 参考例 2 (32 mg), 产率: 50.8%。

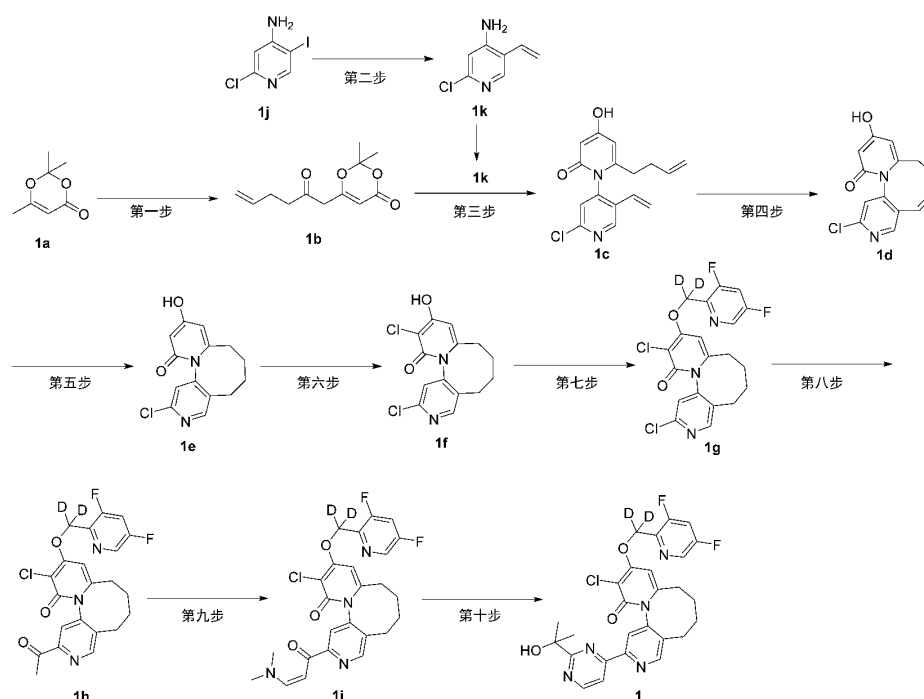
MS m/z (ESI): 519.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.48 (d, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.55 (d, 6H).

实施例 1

11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*₂)-2-(2-(2-羟基丙烷-2-基)噻唑-4-基)-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1, 2-*a*:3', 4'-*g*]氮唑-12-酮





第一步

在-50 °C 下, 搅拌下将双三甲基硅基胺基锂 (66.1 mL, 1 M 的四氢呋喃溶液) 滴加到 2,2,6-三甲基-4H-1,3-二氧-4-酮 **1a** (9.50 g, 66.8 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中。反应在-50 °C 下搅拌 1 小时后, 将 4-烯戊酰氯 (4.40 g, 37.11 mmol) 滴加到反应液中, 继续搅拌 1 小时。将反应液使用甲酸淬灭, 过滤, 滤液浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到标题产物 2,2-二甲基-6-(2-氧代己-5-烯-1-基)-4H-1,3-二氧-4-酮 **1b** (3.60 g), 产率: 43.3%。

MS m/z (ESI):225.1 [M+H]⁺.

10

第二步

氮气保护下, 将 **1j** (1.50 g, 5.89 mmol), 三丁基乙烯基锡 (2.43 g, 7.66 mmol) 和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨(431 mg, 0.59 mmol)溶解在 1, 4-二氧六环(15 mL)中, 密封到微波管中, 反应微波加热到 100 °C 搅拌 2 小时。将反应液浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到标题产物 2-氯-4-氨基-5-乙烯基吡啶 **1k** (460 mg), 产率: 50.5%。

MS m/z (ESI):155.0 [M+H]⁺.

第三步

将 **1b** (6.70 g, 29.88 mmol)和 **1k** (3.08 g, 19.92 mmol) 溶解在 1, 4-二氧六环(80 mL)中加热至 100 °C 搅拌 1.5 小时。将浓硫酸 (4.88 g, 49.80 mmol) 缓慢滴加到反应液中, 反应在 100 °C 下继续搅拌 2 小时。将反应液浓缩, 向残余物加入甲醇和水, 过滤, 滤液浓缩, 使用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)分离得到

标题产物 6-(丁-3-烯-1-基)-2'-氯-4-羟基-5'-乙基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮 **1c** (3.80 g), 产率: 63.0%。

MS m/z (ESI):303.1 [M+H]⁺.

第四步

5 氮气保护下, 将 **1c** (334 mg, 1.11 mmol)和 Grubbs 二代催化剂(93 mg, 0.11 mmol)溶解在 1, 2-二氯乙烷(300 mL)中, 反应加热到 60 °C 搅拌 2 小时。向反应液中加入甲醇(10 mL), 浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到标题产物(Z)-2-氯-10-羟基-7,8-二氢-12H-二吡啶并[1, 2-a:3', 4'-g]氮唑-12-酮 **1d** (110 mg), 产率: 36.0%。

10 MS m/z (ESI):275.0 [M+H]⁺.

第五步

在氢气氛围下, 将 **1d** (300 mg, 0.19 mmol)和二氧化铂(25 mg, 0.19 mmol)溶解在四氢呋喃(20 mL)中, 反应于 25 °C 搅拌 3 小时。将反应液过滤, 滤液浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到标题产物 2-氯-10-羟基-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1, 2-a:3', 4'-g]氮唑-12-酮 **1e** (200 mg), 产率: 66.2%。

MS m/z (ESI):277.1 [M+H]⁺.

第六步

将 **1e** (480 mg, 1.76 mmol) 和 N-氯代丁二酰亚胺 (347 mg, 2.61 mmol) 溶解在异丙醇 (20 mL) 中, 反应加热至 35 °C 搅拌 1 小时。反应液浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到标题产物 2,11-二氯-10-羟基-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1, 2-a:3', 4'-g]氮唑-12-酮 **1f** (200 mg), 产率: 64.3%。

MS m/z (ESI):311.0 [M+H]⁺.

第七步

25 将 **1f** (168 mg, 0.54 mmol), 碳酸钾 (149 mg, 1.08 mmol) 和中间体 **6** (119 mg, 0.81 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL) 中, 反应加热至 70 °C 搅拌 16 小时。将反应液浓缩, 残余物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)分离得到标题产物 2,11-二氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3', 4'-g]氮唑-12-酮 **1g** (172 mg), 产率: 72.4%。

MS m/z (ESI):40.1 [M+H]⁺.

30

第八步

35 氮气保护下, 将 **1g** (150 mg, 0.34 mmol), 三丁基 (1-乙氧基乙烯基) 锡烷 (185 mg, 0.51 mmol)和二(三苯基膦)二氯化钯(24 mg, 0.03 mmol)溶解在 1, 4-二氧六环(5 mL)溶液中, 反应用微波加热至 123 °C 搅拌 2 小时。将反应液使用稀盐酸 (0.6 M, 0.5 mL) 淬灭, 室温搅拌 30 分钟, 浓缩, 残余物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)分离得到标题产物 2-乙酰基-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲

氧基-d2)-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3', 4'-g]氮唑-12-酮 **1h** (132 mg), 产率: 86.5%。

MS m/z (ESI): 448.1 [M+H]⁺.

第九步

5 将 **1h** (160 mg, 0.36 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 和 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺 (2 mL) 溶液升温到 70 °C 搅拌 16 小时。将反应液浓缩, 残余物用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)分离得到标题产物(Z)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-2-(3-(二甲氨基)丙烯酰基)-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1, 2-a:3', 4'-g]氮唑-12-酮 **1i** (85 mg), 产率: 47.3%。

10 MS m/z (ESI): 503.2 [M+H]⁺.

第十步

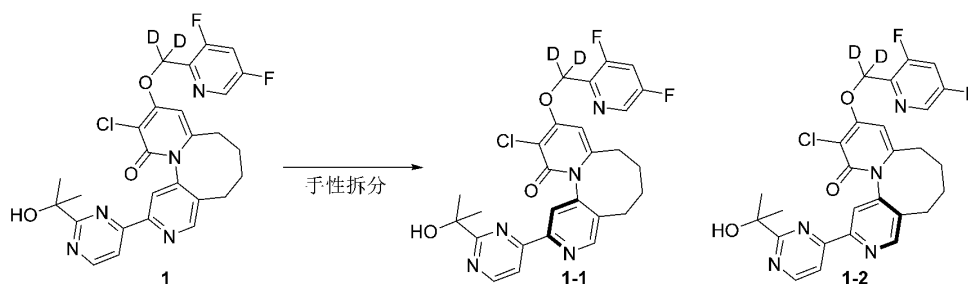
将 **1i** (85 mg, 0.17 mmol), 2-羟基-2-甲基丙脒盐酸盐 (70 mg, 0.51 mmol) 和碳酸钾 (70 mg, 0.51 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 反应加热至 75 °C 搅拌 16 小时。将反应液冷却至室温, 过滤, 滤液用反相 HPLC 制备分离(甲酸体系)得到标题产物 11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-2-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1, 2-a:3', 4'-g]氮唑-12-酮 **1** (50 mg), 产率: 54.6 %。

MS m/z (ESI): 542.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.90 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.26 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.62 (m, 8H).

实施例 1 的拆分

(S)- 11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-2-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1, 2-a:3', 4'-g]氮唑-12-酮和(R)- 11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-2-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1, 2-a:3', 4'-g]氮唑-12-酮



实施例 1 (50 mg, 0.091 mmol) 经手性拆分(OD 柱)得到 **1-1** (20 mg, R.T=3.807 min), 产率: 40.0%; **1-2** (20 mg, R.T=7.060 min), 产率: 40.0%。

30 实施例 **1-1**: MS m/z (ESI): 542.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.90 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.26 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.62 (m, 8H).

实施例 1-2: MS m/z (ESI): 542.2 [M+H]⁺;

5 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.90 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.26 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.62 (m, 8H).

HPLC 手性拆分条件:

仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIPAKPAK®OD 250*20mm 5.0μm
柱压	800 psi
流动相	Hexane: MeOH(+0.1%DEA) =70 : 30
流速	15 mL/min
检测波长	UV 214 nm
柱温	R.T.

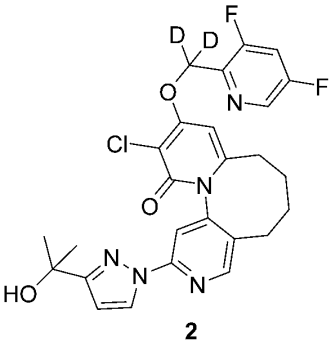
HPLC 手性分析条件:

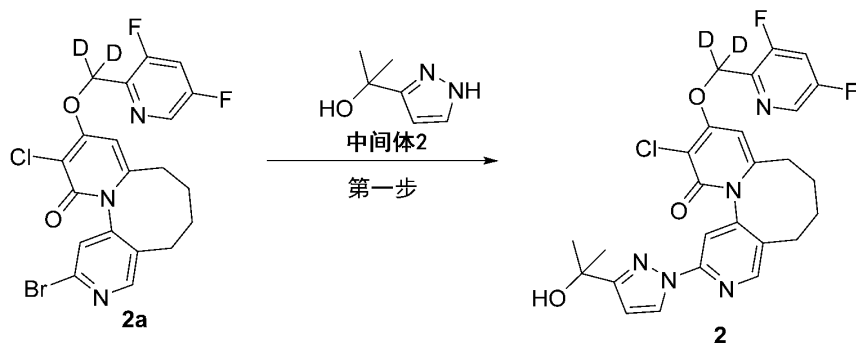
仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIRALCEL OD-H 4.6 mm I.D×150 mmL 5.0μm
柱压	45 psi
流动相	Hexane : MeOH (+0.1%DEA)=70 : 30
流速	1 mL/min
检测波长	UV 214 nm
柱温	35 °C

10

实施例 2

11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1, 2-a:3', 4'-g]氮唑-12-酮





第一步

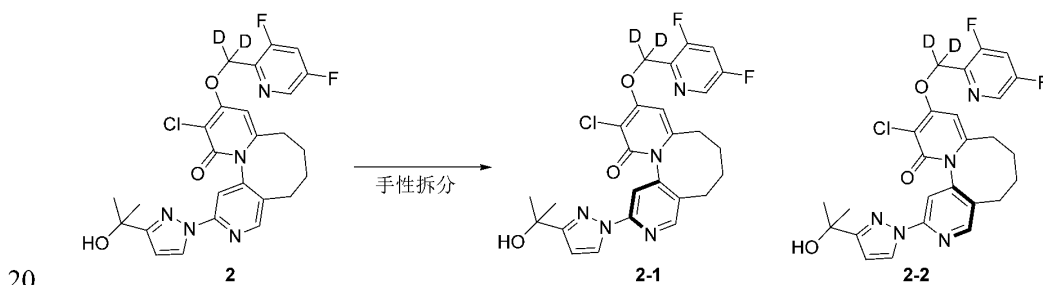
氮气保护下，将 2-溴-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3', 4'-g]氮唑-12-酮 **2a** (50 mg, 0.10 mmol, 其合成方法参照实施例 1 中 **1g** 的合成), 中间体 **2** (20 mg, 0.15 mmol), 碳酸铯 (50 mg, 0.15mmol), 和碘化亚铜 (10 mg, 0.05 mmol) 溶解在 1, 4-二氧六环 (3 mL) 中, 反应加热至 100 °C 搅拌 2 小时。将反应液浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法(洗脱剂体系 A)分离得到 11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1, 2-a:3', 4'-g]氮唑-12-酮 **2** (41 mg), 产率: 75.0%。

MS m/z (ESI): 530.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (m, 2H), 8.52 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.13 (s, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.09 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.47 (m, 8H).

实施例 2 的拆分

(*S*)- 11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1, 2-a:3', 4'-g]氮唑-12-酮和(*R*)- 11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1, 2-a:3', 4'-g]氮唑-12-酮



实施例 **2** (80 mg, 0.151 mmol)经手性拆分(IB 柱)得到 **2-1** (35 mg, R.T=3.677 min), 产率: 43.7%; **2-2** (30 mg, R.T=6.300 min), 产率: 37.5%。

实施例 **2-1**: MS m/z (ESI): 530.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (m, 2H), 8.52 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.13 (s, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.09 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.47 (m, 8H).

实施例 2-2: MS m/z (ESI): 530.2 [M+H]⁺;

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (m, 2H), 8.52 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.13 (s, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.09 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.47 (m, 8H).

HPLC 手性拆分条件:

仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIPAKPAK®IB 250*20mm 5.0μm
柱压	800 psi
流动相	Hexane : EtOH :MeOH(+0.1%DEA) =70 : 15 :15
流速	15 mL/min
检测波长	UV 214 nm
柱温	R.T.

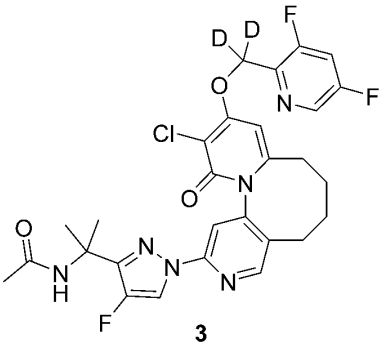
HPLC 手性分析条件:

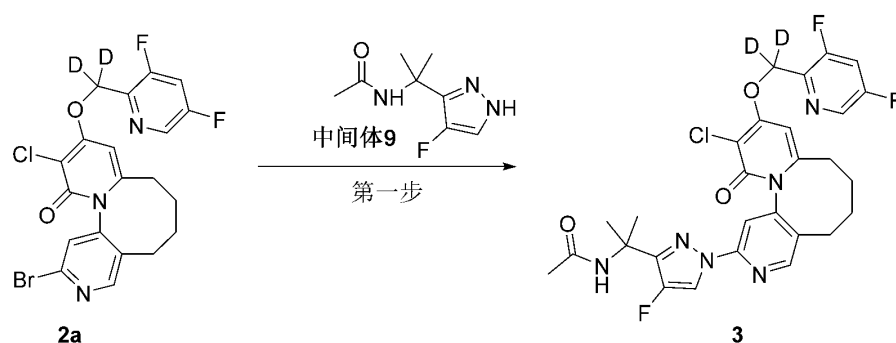
仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIRALCEL IB-H 4.6 mm I.D×150 mmL 5.0μm
柱压	45 psi
流动相	Hexane: EtOH:MeOH(+0.1%DEA) =70: 15:15
流速	1 mL/min
检测波长	UV 214 nm
柱温	35 °C

10

实施例 3

N-(2-(1-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-12-羰基-6,7,8,12-四氢-5H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-2-基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺





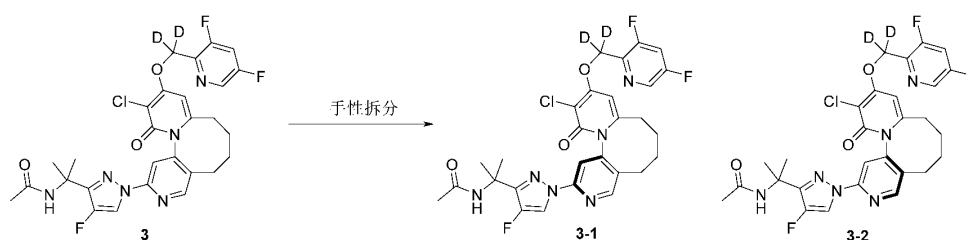
第一步

氮气保护下, 将 **2a** (100 mg, 0.206 mmol), 中间体 **9** (52 mg, 0.280 mmol), 碘化亚铜 (19.64 mg, 0.103 mmol), (1R, 2R)-N1, N2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (23.48 mg, 0.165 mmol) 和碳酸铯 (100.58 mg, 0.309 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (2 mL) 中, 反应液加热至 100°C 搅拌 0.5 小时。将反应液过滤, 浓缩。残余物用硅胶柱色谱法纯化 (洗脱体系 C) 得到 N-(2-(1-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-12-羰基-6,7,8,12-四氢-5H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-2-基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺 **3** (90 mg), 产率 74.1%。

MS m/z (ESI): 589.2 [M+H]⁺。

实施例 3 的拆分

(S)-N-(2-(1-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-12-羰基-6,7,8,12-四氢-5H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-2-基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺和 (R)-N-(2-(1-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-12-羰基-6,7,8,12-四氢-5H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-2-基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺



实施例 **3** (90 mg, 0.152 mmol) 经手性拆分 (OD 柱) 得到 **3-1** (20.4 mg, R.T=3.403 min), 产率: 22.35%; **3-2** (21.9 mg, R.T=4.447 min), 产率: 23.56%。

实施例 **3-1**: MS m/z (ESI): 589.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 – 8.51 (m, 3H), 8.15 – 8.04 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 2H), 2.15 – 1.89 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.57 (d, 6H), 1.53 – 1.29 (m, 2H).

实施例 **3-2**: MS m/z (ESI): 589.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.64 – 8.54 (m, 3H), 8.15 – 8.06 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 2H), 2.16 – 1.89 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.57 (d, 6H), 1.50 – 1.29 (m, 2H).

HPLC 手性拆分条件:

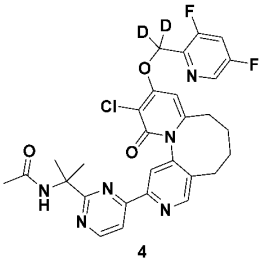
仪器	Waters HPLC
柱型	DAICEL CHIRALCEL®OD 20 mm I.D × 250 mm 5.0μm
柱压	900 psi
流动相	Hexane:EtOH (+0.1%DEA)= 70:30
流速	15 mL/min
检测波长	254 nm
柱温	R.T.

5 HPLC 手性分析方法:

仪器	Thermo Ultimate 3000
柱型	DAICEL CHIRALCEL®OD 4.6 mm I.D × 150 mm 5.0μm
柱压	55 bar
流动相	Hexane:EtOH(+0.1%DEA) = 70:30
流速	1 mL/min
检测波长	254 nm
柱温	35 °C

实施例 4

N-(2-(4-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-12-羰基-6,7,8,12-四氢-5H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-2-基)嘧啶-2-基)丙烷-2-基)乙酰胺



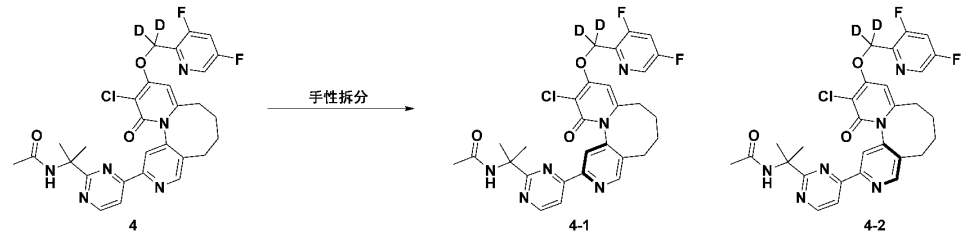
10 参照实施例 1 的合成方法，合成得到目标产物 N-(2-(4-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-12-羰基-6,7,8,12-四氢-5H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-2-基)嘧啶-2-基)丙烷-2-基)乙酰胺 4。

MS m/z (ESI): 583.2 [M+H]⁺;

实施例 4 的拆分

15 (S)-N-(2-(4-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-12-羰基-6,7,8,12-四氢-5H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-2-基)嘧啶-2-基)丙烷-2-基)乙酰胺和

(R)-N-(2-(4-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-12-羰基-6,7,8,12-四氢-5H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-2-基)嘧啶-2-基)丙烷-2-基)乙酰胺



实施例 4 (26 mg, 0.047 mmol)经手性拆分(IB 柱)得到 4-1 (5 mg, R.T=4.387 min), 产率: 19.23%; 4-2 (5 mg, R.T=5.183 min), 产率: 19.23%。

实施例 4-1: MS m/z (ESI): 583.2 [M+H]⁺;

实施例 4-2: MS m/z (ESI): 583.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 – 8.83 (m, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.10 (ddd, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.21 – 2.05 (m, 3H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.60 (d, 6H), 1.48 – 1.29 (m, 2H).

HPLC 手性拆分条件:

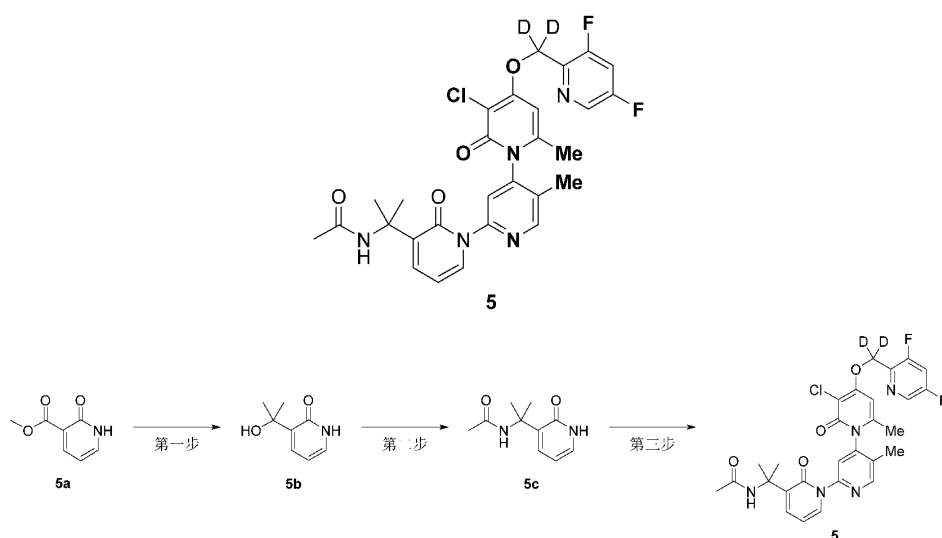
仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIPAKPAK®IB 250*20mm 5.0μm
柱压	800 psi
流动相	Hexane : EtOH :MeOH (+0.1%DEA)=70 : 15 :15
流速	15 mL/min
检测波长	UV 214 nm
柱温	R.T.

HPLC 手性分析条件:

仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIRALCEL IB-H 4.6 mm I.D×150 mmL 5.0μm
柱压	45 psi
流动相	Hexane: EtOH:MeOH (+0.1%DEA)=70: 15:15
流速	1 mL/min
检测波长	UV 214 nm
柱温	35 °C

实施例 5

N-(2-(3'-氯-4''-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-5',6''-二甲基-2,2''-二羰基-2H,2''H-[1,2':4',1''-三联吡啶]-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺



第一步

在 0°C 下向 2-氧代-1,2-二氢-3-吡啶羧酸甲酯 **5a** (300 mg, 1.96 mmol) 的四氢呋喃 (8 mL) 溶液中滴加甲基溴化镁 (3 M, 2.61 mL), 反应升至室温搅拌 1.5 小时。将反应液冷却至 0°C, 向反应液中滴加饱和氯化铵溶液淬灭反应。水相用乙酸乙酯 (25 mL×4) 萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 残余物经硅胶柱色谱法 (洗脱体系 B) 分离得到 3-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 **5b** (173 mg), 产率: 57.65%。

MS m/z (ESI): 154.1 [M+H]⁺;

第二步

向 **5b** (150 mg, 0.98 mmol) 的乙腈 (2 mL) 溶液中滴加浓硫酸 (960 mg, 9.8 mmol), 反应升至室温, 搅拌 3 小时。0°C 下向以上反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液, 调节 pH 至弱碱性。反应液浓缩, 残余物经硅胶柱色谱法 (洗脱体系 B) 分离得到 N-(2-(2-羰基-1,2-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺 **5c** (168 mg), 产率: 88.33%。

MS m/z (ESI): 195.2 [M+H]⁺;

第三步

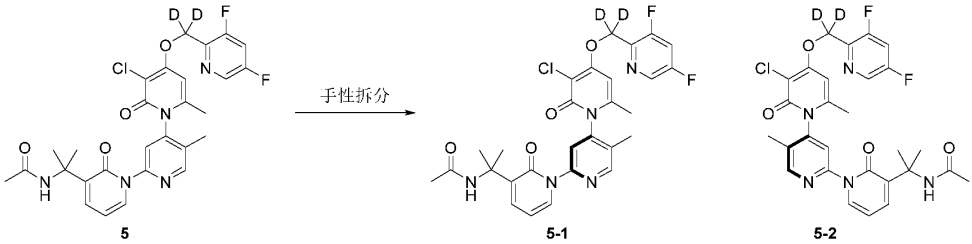
氮气保护下, 将中间体 **8** (60 mg, 0.13 mmol), **5c** (33 mg, 0.17 mmol), 碘化亚铜 (10 mg, 0.05 mmol) 和碳酸钾 (18 mg, 0.13 mmol) 溶解于 N,N 二甲基乙酰胺 (1 mL) 中, 反应加热至 120 °C, 搅拌 6 小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液, 水相用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取, 有机相合并, 干燥, 浓缩, 残余物经反相 HPLC 制备得到 N-(2-(3'-氯-4'-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-5',6'-二甲基-2,2"-二羰基-2H,2"H-[1,2':4',1"-三联吡啶]-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺 **5** (35 mg), 产率: 46.78%。

MS m/z (ESI): 572.2 [M+H]⁺;

实施例 5 的拆分

(S)-N-(2-(3'-氯-4'-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-5',6''-二甲基-2,2''-二羰基-2H,2''H-[1,2':4',1''-三联吡啶]-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺和(R)-N-(2-(3'-氯-4'-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-5',6''-二甲基-2,2''-二羰基-2H,2''H-[1,2':4',1''-三联吡啶]-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺

5



实施例 5 (33 mg, 0.06 mmol) 经手性拆分 (IB 柱) 得到标题产物 5-1 (11.1 mg, R.T= 5.100 min), 产率: 33.64%; 5-2 (11 mg, R.T=6.173 min), 产率: 33.33%。

10 实施例 5-1, MS m/z (ESI): 572.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.14-8.04 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.36 (t, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.61-1.58 (m, 6H).

实施例 5-2, MS m/z (ESI): 572.2 [M+H]⁺;

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.14-8.04 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.36 (t, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.61-1.58 (m, 6H).

HPLC 手性拆分条件:

仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIRALPAK®IB 270*30mm 10.0μm
柱压	800 psi
流动相	Hexane/ EtOH (+0.1%DEA)= 70/30
流速	15 mL/min
检测波长	UV 214 nm
柱温	25 °C

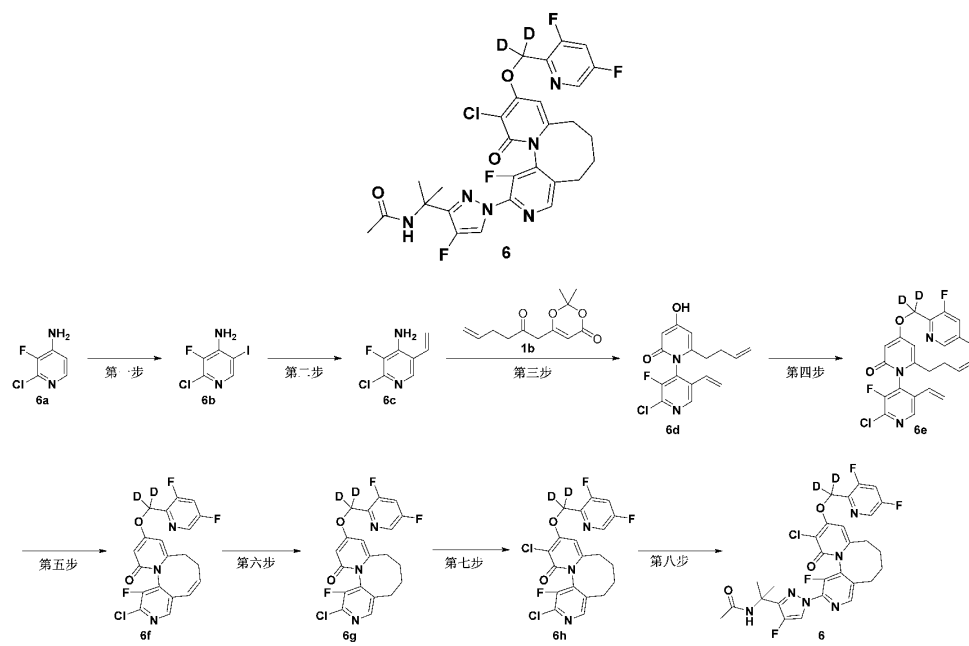
HPLC 手性分析方法:

仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIRALPAK®IB N-5 150*4.6mm 5.0μm
柱压	35 bar
流动相	Hexane/ EtOH(+0.1%DEA) = 70/30
流速	1 mL/min

检测波长	214 nm
柱温	35°C

实施例 6

N-(2-(1-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*₂)-1-氟-12-羧基-6,7,8,12-四氢-5*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-2-基)-4-氟-1*H*-吡唑-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺



第一步

氮气保护下，将 **6a** (4g, 27.3 mmol) 溶解在无水乙腈 (60 mL) 中，加入 N-碘代丁二酰亚胺 (7.37 g, 32.8 mmol) 和对甲苯磺酸 (235 mg, 1.36 mmol)，反应加热至 80℃ 搅拌 16 小时。反应液冷却至室温，用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释，然后依次用饱和亚硫酸钠溶液 (80 mL)、水 (80 mL) 和饱和氯化钠溶液 (80 mL) 洗涤，干燥，浓缩，残余物用硅胶柱色谱法纯化(洗脱体系 A)，得到 2-氯-3-氟-5-碘-吡啶-4-胺 **6b** (6.5 g)，产率：87.4%。

MS m/z (ESI): 272.9 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.10 (s, 1H), 6.69 (s, 2H).

第二步

氮气保护下，将 **6b** (4 g, 14.7 mmol) 溶解在 1, 4-二氧六环 (60 mL) 和水 (12 mL) 中，加入乙烯三氟硼酸钾 (2.36 g, 17.6 mmol)，1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (533 mg, 0.734 mmol) 和碳酸钠 (3.89 g, 36.7 mmol)，反应加热至 80℃ 搅拌 4 小时。反应液冷却至室温，用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释后，依次用水 (60 mL) 和饱和氯化钠溶液 (60 mL) 洗涤，干燥，过滤，浓缩，残余物用

硅胶柱色谱法纯化(洗脱体系 B), 得到 2-氯-3-氟-5-乙烯基-吡啶-4-胺 **6c** (2.1 g),
产率: 82.9 %。

MS m/z (ESI): 173.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.78
5 (dd, 1H), 5.33 (dd, 1H).

第三步

将 **6c** (1 g, 5.79 mmol) 溶解在 1, 4-二氧六环 (15 mL) 中, 加入 **1b** (1.30 g,
5.79 mmol), 反应加热至 100°C 搅拌 2 小时。向反应液中加入浓硫酸 (1.42 g, 0.772
10 mL), 反应在 100°C 下继续搅拌 0.5 小时。反应液冷却至室温, 用乙酸乙酯 (50 mL)
稀释后, 依次用水 (50 mL)、饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤, 干燥, 浓缩, 残余
物用硅胶柱色谱法纯化(洗脱体系 B), 得到 6-(丁-3-烯-1-基)-2'-氯-3'-氟-4-羟基
-5'-乙烯基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮 **6d** (1.1 g), 产率: 59.2 %。

MS m/z (ESI): 321.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.13 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 6.29 – 6.22 (m,
15 1H), 6.08 – 6.00 (m, 2H), 5.67 – 5.58 (m, 3H), 4.95 – 4.89 (m, 2H), 2.19 – 2.16 (m, 2H),
2.13 – 2.09 (m, 2H).

第四步

将 **6d** (100 mg, 0.312 mmol) 溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 加入
中间体 **6** (77 mg, 0.468 mmol)、18-冠-6 (124 mg, 0.468 mmol) 和碳酸钾 (129
20 mg, 0.935 mmol), 反应加热至 75°C 搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 用乙酸乙
酯萃取 (50 mL), 有机相依次用水 (30 mL×2)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗
涤, 干燥, 浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法纯化(洗脱体系 B), 得到 6-(丁-3-烯-1-
基)-2'-氯-4-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-3'-氟-5'-乙烯基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮
6e (110 mg), 产率: 78.4%。

25 MS m/z (ESI): 450.1 [M+H]⁺;

第五步

将 **6e** (110 mg, 0.245 mmol) 和 Grubbs 二代催化剂 (21 mg, 0.0245 mmol)
溶解在 1, 2-二氯乙烷 (80 mL) 中, 反应在氮气保护下加热至 40°C 搅拌 1 小时。
反应液冷却至室温, 浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法纯化(洗脱体系 B), 得到(Z)-2-
30 氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-1-氟-7,8-二氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]
吡辛因-12-酮 **6f** (95 mg), 产率: 92.1 %。

MS m/z (ESI): 422.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 1H),
6.43 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.04 (d, 1H), 6.03 – 5.98 (m, 1H), 2.72 – 2.64 (m, 2H), 2.59
35 – 2.52 (m, 1H), 2.47 – 2.41 (m, 1H).

第六步

将 **6f** (95 mg, 0.225 mmol) 和二氧化铂 (5 mg, 0.0225 mmol) 溶解在四氢呋喃 (3 mL) 中, 反应用氢气置换 3 次, 然后在氢气氛围下室温搅拌 2 小时。反应液过滤, 浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法纯化(洗脱体系 B), 得到 2-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*₂)-1-氟-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-12-酮 **6g** (90 mg), 产率: 94.3 %。

MS *m/z* (ESI): 424.1 [M+H]⁺;

第七步

将 **6g** (90 mg, 0.212 mmol) 和 *N*-氯代丁二酰亚胺 (34 mg, 0.255 mmol) 溶解在 1, 2-二氯乙烷 (9 mL) 和异丙醇 (3 mL) 中, 反应加热至 60°C 反应 2 小时。反应液冷却至室温, 依次用水 (20 mL)、饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤, 干燥, 浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法纯化(洗脱体系 B), 得到 2,11-二氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*₂)-1-氟-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-12-酮 **6h** (90 mg), 产率: 92.5%。

MS *m/z* (ESI): 458.0 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.93 - 2.88 (m, 1H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.62 - 1.45 (m, 2H).

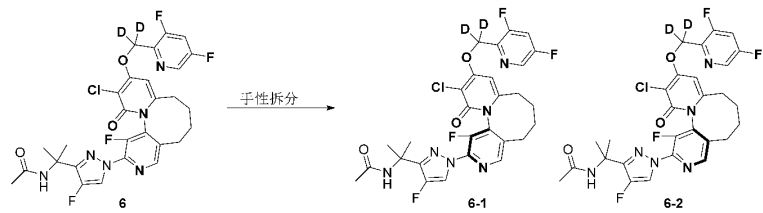
第八步

氮气保护下, 将 **6h** (100 mg, 0.218 mmol), 中间体 **9** (81 mg, 0.436 mmol), 碳酸铯 (213 mg, 0.655 mmol), 碘化亚铜 (62 mg, 0.327 mmol) 和反式-*N,N*-二甲基-1,2-环己二胺 (31 mg, 0.218 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (2 mL) 中, 反应加热至 100°C 搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 过滤, 滤液用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释后, 依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 干燥, 浓缩, 残余物用反相柱色谱法 (洗脱剂体系 C) 纯化, 得到 *N*-(2-(1-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*₂)-1-氟-12-羰基-6,7,8,12-四氢-5H-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-2-基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺 **6** (40 mg), 产率: 30.2%。

MS *m/z* (ESI): 607.2 [M+H]⁺;

实施例 6 的拆分

(*R*)- *N*-(2-(1-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*₂)-1-氟-12-羰基-6,7,8,12-四氢-5H-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-2-基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺和(*S*)- *N*-(2-(1-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*₂)-1-氟-12-羰基-6,7,8,12-四氢-5H-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-2-基)-4-氟-1H-吡啶-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺



实施例 6 (40 mg, 0.066 mmol)经手性拆分(1B 柱)得到 **6-1** (13.2 mg, R.T=4.940 min), 产率: 33.0%; **6-2** (15.8 mg, R.T=7.710 min), 产率: 21.3%。

实施例 **6-1**: MS m/z (ESI): 607.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.18 - 1.99 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.61 - 1.50 (m, 7H), 1.40 - 1.34 (m, 1H).

实施例 **6-2**: MS m/z (ESI): 607.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.18 - 1.99 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.61 - 1.50 (m, 7H), 1.40 - 1.34 (m, 1H).

HPLC 手性拆分条件:

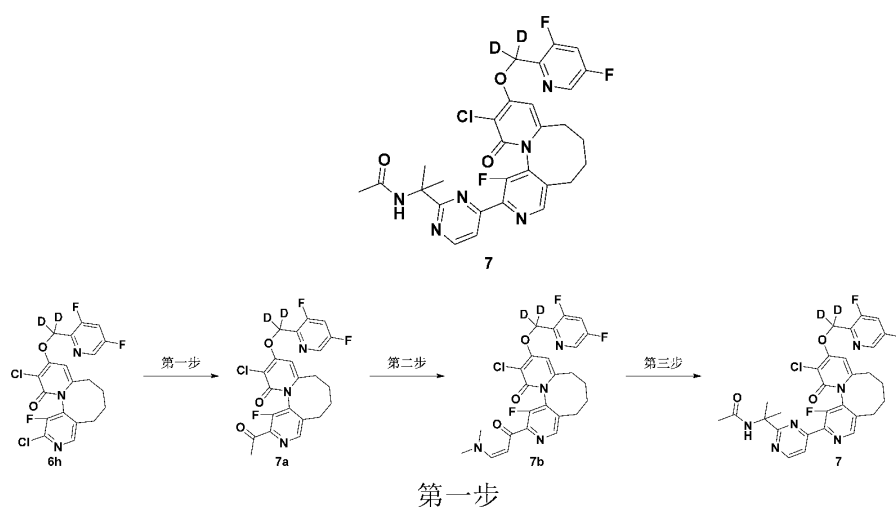
仪器	Waters HPLC
柱型	DAICEL CHIRALCEL®IB 20 mm I.D × 250 mm 5.0μm
柱压	900 psi
流动相	Hexane : EtOH (+0.1% DEA)= 70 :30
流速	15 mL/min
检测波长	214 nm
柱温	R.T.

HPLC 手性分析方法:

仪器	Thermo Ultimate 3000
柱型	DAICEL CHIRALCEL®IB 4.6 mm I.D × 150 mm 5.0μm
柱压	55 bar
流动相	Hexane: EtOH (+0.1% DEA)= 70:30
流速	1 mL/min
检测波长	214 nm
柱温	35 °C

实施例 7

N-(2-(4-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*₂)-1-氟-12-羰基-6,7,8,12-四氢-5*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-2-基)嘧啶-2-基)丙烷-2-基)乙酰胺



氮气保护下，将 **6h** (90 mg, 0.196 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (2 mL) 中，
 5 加入三丁基(1-乙氧基乙烯)锡 (75 mg, 0.206 mmol) 和双三苯基磷二氯化钾 (14 mg, 0.019 mmol)，混合液予微波反应器中在 125℃ 下反应 2 小时。反应液冷却至室温，加入稀盐酸 (0.2 M, 1 mL) 搅拌 1 小时。反应液用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释后，依次用饱和碳酸氢钠溶液 (30 mL) 和饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤，有机相干燥，浓缩，残余物用硅胶柱色谱法纯化(洗脱体系 B)，得到 2-乙酰基-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*₂)-1-氟-5,6,7,8-四氢-12*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-12-酮 **7a** (90 mg)，产率：98.4%。

MS *m/z* (ESI): 466.1 [M+H]⁺。

第二步

氮气保护下，将 **7a** (90 mg, 0.193 mmol) 溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中，加入 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (115 mg, 0.966 mmol)，反应加热至 55℃ 搅拌 6 小时。反应液冷却至室温，用乙酸乙酯稀释 (50 mL) 后，依次用水 (30 mL×2)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤，干燥，浓缩，得到 11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*₂)-2-(3-(二甲氨基)丙烯酰)-1-氟-5,6,7,8-四氢-12*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-12-酮 **7b** (110 mg)，产品不经纯化直接用于下步反应。

20 MS *m/z* (ESI): 521.2 [M+H]⁺。

第三步

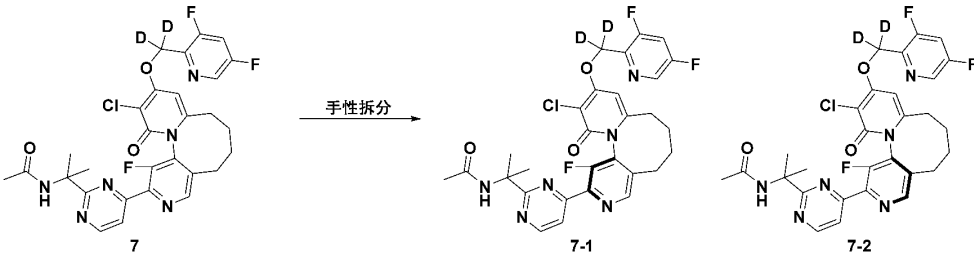
氮气保护下，将 **7b** (110 mg, 0.211 mmol) 溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中，加入 *N*-(1-氨基-1-亚氨基-2-甲基丙烷-2-基)乙酰胺醋酸盐 (90 mg, 0.443 mmol，其制备方法参考文献：Chemistry of Heterocyclic Compounds 2020, 56(10), 1329 - 1334.) 和碳酸钾 (146 mg, 1.06 mmol)，反应加热至 75℃ 搅拌 16 小时。反应冷却至室温，用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释后，依次用水 (30 mL×2)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤，干燥，浓缩，残余物用制备 HPLC(甲酸体系)分离，得到

N-(2-(4-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*₂)-1-氟-12-羰基-6,7,8,12-四氢-5*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-2-基)嘧啶-2-基)丙烷-2-基)乙酰胺 **7** (35 mg), 产率: 27.6%。

MS *m/z* (ESI): 601.2 [*M*+*H*]⁺;

5 实施例 7 的拆分

(*R*)-*N*-(2-(4-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*₂)-1-氟-12-羰基-6,7,8,12-四氢-5*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-2-基)嘧啶-2-基)丙烷-2-基)乙酰胺和
(*S*)-*N*-(2-(4-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*₂)-1-氟-12-羰基-6,7,8,12-四氢-5*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-2-基)嘧啶-2-基)丙烷-2-基)乙酰胺



实施例 7 (35 mg, 0.058 mmol)经手性拆分(IB 柱)得到 **7-1** (10.7 mg, R.T=4.640 min), 产率: 30.45%; **7-2** (10.4 mg, R.T=5.473 min), 产率: 29.54%。

实施例 7-1: MS *m/z* (ESI): 601.2 [*M*+*H*]⁺;

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.92 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (ddd, 1H), 7.93 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.05 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.16 (q, 3H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.59 (d, 7H), 1.49 – 1.35 (m, 1H).

实施例 7-2: MS *m/z* (ESI): 601.2 [*M*+*H*]⁺;

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.92 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (ddd, 1H), 7.93 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.05 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.16 (q, 3H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.59 (d, 7H), 1.49 – 1.35 (m, 1H).

HPLC 手性拆分条件:

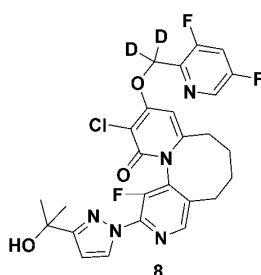
仪器	Waters HPLC
柱型	DAICEL CHIRALCEL®IB 20 mm I.D × 250 mm 5.0μm
柱压	900 psi
流动相	Hexane: EtOH: MeOH (+0.1% DEA)= 70: 15: 15
流速	15 mL/min
检测波长	214 nm
柱温	R.T.

HPLC 手性分析方法:

仪器	Thermo Ultimate 3000
柱型	DAICEL CHIRALCEL®IB 4.6 mm I.D × 150 mm 5.0μm
柱压	55 bar
流动相	Hexane: EtOH: MeOH (+0.1% DEA)= 70 : 15 : 15
流速	1 mL/min
检测波长	214 nm
柱温	35 °C

实施例 8

11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基- d_2)-1-氟-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)-5,6,7,8-四氢-12*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-12-酮

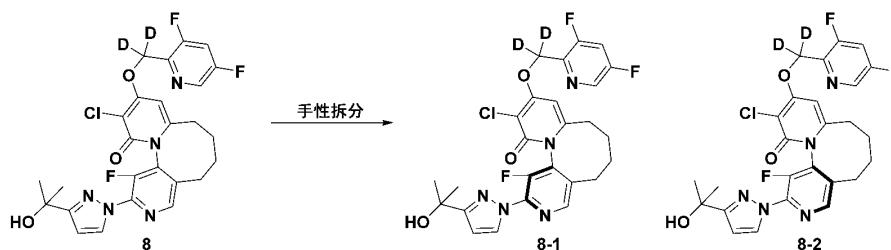


- 5 参照实施例 6 的合成方法, 合成得到目标产物 11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基- d_2)-1-氟-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)-5,6,7,8-四氢-12*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-12-酮 **8** (20 mg), 产率: 32.1%。

MS m/z (ESI): 548.2 $[M+H]^+$;

实施例 8 的拆分

- 10 (R)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基- d_2)-1-氟-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)-5,6,7,8-四氢-12*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-12-酮和 (S)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基- d_2)-1-氟-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)-5,6,7,8-四氢-12*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-12-酮



- 15 实施例 **8** (20 mg, 0.036 mmol) 经手性拆分 (IB 柱) 得到 **8-1** (10 mg, R.T=4.923 min), 产率: 50.0%; **8-2** (3 mg, R.T=9.473 min), 产率: 15%。

实施例 **8-1**: MS m/z (ESI): 548.2 $[M+H]^+$;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.10 (ddd, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.01 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.20 – 1.97 (m, 4H), 1.55 (d, 1H), 1.46 (d, 6H), 1.41 – 1.31 (m, 1H).

实施例 8-2: MS m/z (ESI): 548.2 [M+H]⁺;

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.10 (ddd, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.01 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.20 – 1.97 (m, 4H), 1.55 (d, 1H), 1.46 (d, 6H), 1.41 – 1.31 (m, 1H).

HPLC 手性拆分条件:

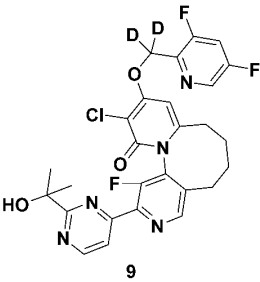
仪器	Waters HPLC
柱型	DAICEL CHIRALCEL®IB 20 mm I.D × 250 mm 5.0μm
柱压	900 psi
流动相	Hexane : EtOH (+0.1% DEA)= 70 :30
流速	15 mL/min
检测波长	214 nm
柱温	R.T.

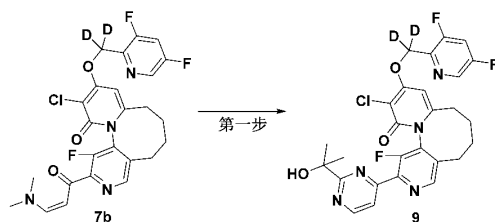
HPLC 手性分析方法:

仪器	Thermo Ultimate 3000
柱型	DAICEL CHIRALCEL®IB 4.6 mm I.D × 150 mm 5.0μm
柱压	55 bar
流动相	Hexane : EtOH (+0.1% DEA)= 70 :30
流速	1 mL/min
检测波长	214 nm
柱温	35 °C

10 实施例 9

11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*₂)-1-氟-2-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-12*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-12-酮





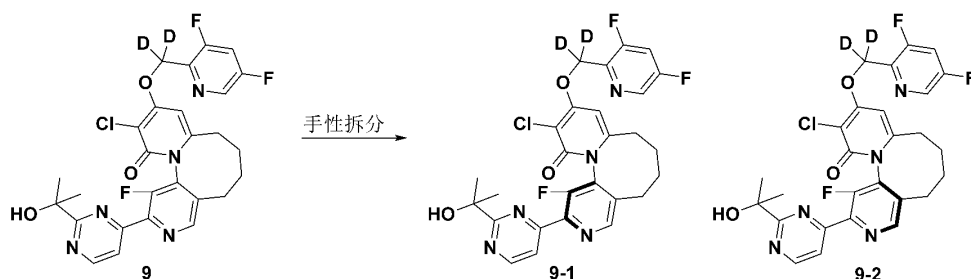
第一步

氮气保护下, 将 **7b** (100 mg, 0.192 mmol) 溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入 2-羟基-2-甲基丙脒盐酸盐 (80 mg, 0.576 mmol) 和碳酸钾 (133 mg, 0.960 mmol), 反应加热至 75°C 搅拌 16 小时。反应冷却至室温, 用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释后, 依次用水 (30 mL×2) 和饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 有机相干燥, 浓缩, 残余物经硅胶柱色谱法纯化(洗脱体系 B)得到 11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*₂)-1-氟-2-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-12*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-12-酮 **9** (50 mg), 产率: 46.5 %。

MS *m/z* (ESI): 560.2 [*M*+*H*]⁺。

实施例 9 的拆分

(*R*)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*₂)-1-氟-2-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-12*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-12-酮和(*S*)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*₂)-1-氟-2-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-12*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-12-酮



实施例 **9** (50 mg, 0.089 mmol)经手性拆分(IB 柱)得到 **9-1** (15.4 mg, R.T=4.973 min), 产率: 30.8%; **9-2** (15.8 mg, R.T=8.337 min), 产率: 31.6%。

实施例 **9-1**: MS *m/z* (ESI): 560.2 [*M*+*H*]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.46 - 1.39 (m, 1H).

实施例 **9-2**: MS *m/z* (ESI): 560.2 [*M*+*H*]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.46 - 1.39 (m, 1H).

5 HPLC 手性拆分条件:

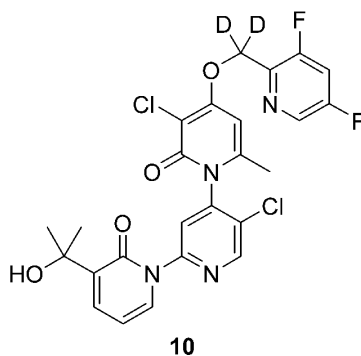
仪器	Waters HPLC
柱型	DAICEL CHIRALCEL®IB 20 mm I.D × 250 mm 5.0μm
柱压	900 psi
流动相	Hexane:MeOH:EtOH (+0.1% DEA)= 70:15:15
流速	15 mL/min
检测波长	214 nm
柱温	R.T.

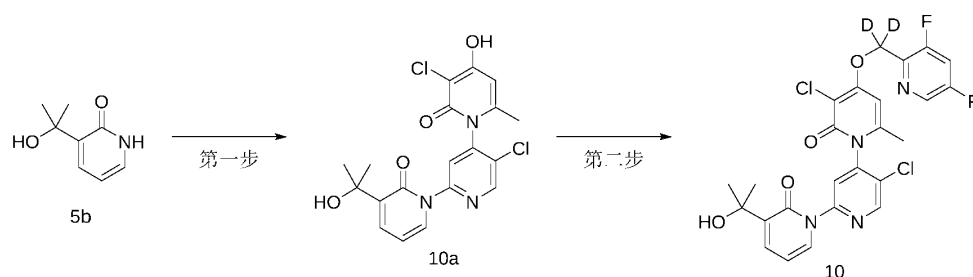
HPLC 手性分析方法:

仪器	Thermo Ultimate 3000
柱型	DAICEL CHIRALCEL®IB 4.6 mm I.D × 150 mm 5.0μm
柱压	55 bar
流动相	Hexane:MeOH:EtOH(+0.1% DEA) = 70:15:15
流速	1 mL/min
检测波长	214 nm
柱温	35 °C

实施例 10

3'',5'-二氯-4''-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*2)-3-(2-羟基丙烷-2-基)-6''-甲基-2*H*,2''*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-2,2''-二酮





第一步

氮气保护下，将 2',3,5'-三氯-4'-羟基-6-甲基-2*H*-[1,4'-联吡啶]-2-酮（150 mg, 0.49 mmol，其合成方法参照中间体 3 的合成），**5b**（90 mg, 0.59 mmol）和碳酸铯（400 mg, 1.23 mmol）溶解于二甲基亚砜（2 mL）中，反应加热至 120 °C 搅拌 16 小时。将反应液冷却至室温，向反应液中滴加甲酸，调节 pH 至弱酸性，反应液用饱和氯化钠溶液和乙酸乙酯（25 mL×2）萃取，有机相合并，干燥，浓缩，残余物经硅胶柱色谱法（洗脱体系 B）分离得到 3'',5'-二氯-4''-羟基-3-(2-羟基丙烷-2-基)-6''-甲基-2*H*,2''*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-2,2''-二酮 **10a**（147 mg），产率：70.91%。

MS *m/z* (ESI): 422.1 [M+H]⁺;

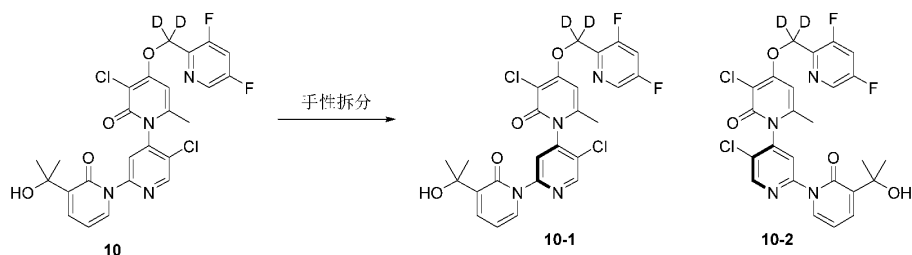
第二步

将 **10a**（147 mg, 0.35 mmol），碳酸钾（96 mg, 0.7 mmol）和 18-冠-6（138 mg, 0.52 mmol）溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺（2 mL）中，反应加热至 65 °C，搅拌 10 分钟。向反应液中滴加中间体 6（75 mg, 0.45 mmol），反应在 65 °C 下搅拌 2 小时。向反应液中加入饱和氯化钠溶液，水相用乙酸乙酯（25 mL×2）萃取，有机相合并，干燥，浓缩，残余物经硅胶柱色谱法（洗脱体系 B）分离得到 3'',5'-二氯-4''-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*2)-3-(2-羟基丙烷-2-基)-6''-甲基-2*H*,2''*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-2,2''-二酮 **10**（127 mg），产率：66.17%。

MS *m/z* (ESI): 551.1 [M+H]⁺;

实施例 10 的拆分

(*S*)-3'',5'-二氯-4''-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*2)-3-(2-羟基丙烷-2-基)-6''-甲基-2*H*,2''*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-2,2''-二酮和(*R*)-3'',5'-二氯-4''-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*2)-3-(2-羟基丙烷-2-基)-6''-甲基-2*H*,2''*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-2,2''-二酮



实施例 10 (127 mg, 0.23 mmol) 经手性拆分 (IB 柱) 得到标题产物 **10-1** (26.2 mg, R.T= 5.667 min), 产率: 20.63%; **10-2** (22.1 mg, R.T=7.113 min), 产率: 17.40%。

5 实施例 **10-1**, MS m/z (ESI): 551.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.16-8.06 (m, 2H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.45 (t, 1H), 5.21 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.47 (d, 6H).

实施例 **10-2**, MS m/z (ESI): 551.1 [M+H]⁺;

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.16-8.06 (m, 2H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.45 (t, 1H), 5.21 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.47 (d, 6H).

HPLC 手性拆分条件:

仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIRALPAK®IB 270*30mm 10.0μm
柱压	800 psi
流动相	Hexane/ EtOH/MeOH (+0.1% DEA) = 70/15/15
流速	15 mL/min
检测波长	UV 214 nm
柱温	25 °C

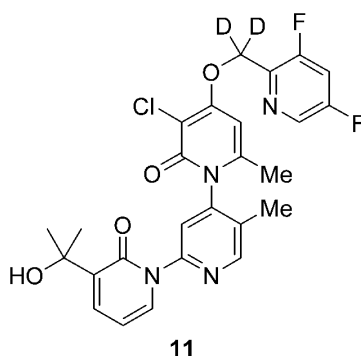
HPLC 手性分析方法:

仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIRALPAK®IB N-5 150*4.6mm 5.0μm
柱压	35 bar
流动相	Hexane/ EtOH/MeOH (+0.1% DEA) = 70/15/15
流速	1 mL/min
检测波长	214 nm
柱温	35°C

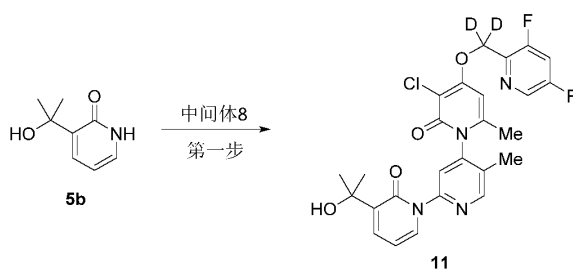
15

实施例 11

3''-氯-4''-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*2)-3-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6''-二甲基-2*H*,2''*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-2,2''-二酮



11



11

5

第一步

氮气保护下，将中间体 **8** (85 mg, 0.19 mmol)，3-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2(1*H*)-酮 **5b** (37 mg, 0.24 mmol)，碘化亚铜 (18 mg, 0.09 mmol) 和碳酸钾 (26 mg, 0.19 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (1.5 mL) 中，反应加热至 120 °C 搅拌 5 小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液，水相用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取，有机相合并，干燥，浓缩，残余物经反相 HPLC 制备得到 3''-氯-4''-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*2)-3-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6''-二甲基-2*H*,2''*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-2,2''-二酮 **11** (23 mg)，产率：23.38%。

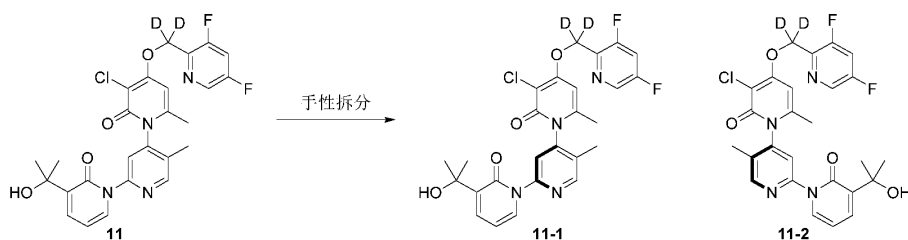
10

MS *m/z* (ESI): 531.2 [M+H]⁺;

实施例 11 的拆分

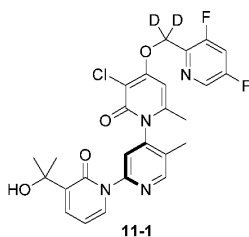
15

(*S*)-3''-氯-4''-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*2)-3-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6''-二甲基-2*H*,2''*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-2,2''-二酮和(*R*)-3''-氯-4''-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*2)-3-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6''-二甲基-2*H*,2''*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-2,2''-二酮

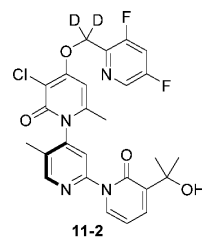


11

手性拆分



11-1



11-2

实施例 11 (23 mg, 0.04 mmol) 经手性拆分 (IB 柱) 得到标题产物 11-1 (7.4 mg, R.T= 4.833 min), 产率: 32.17%; 11-2 (8.5 mg, R.T=6.753 min), 产率: 36.96%。

实施例 11-1, MS m/z (ESI): 531.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.14-8.05 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.42 (t, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.49-1.44 (m, 6H).

实施例 11-2, MS m/z (ESI): 531.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.14-8.05 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.42 (t, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.49-1.44 (m, 6H).

HPLC 手性拆分条件:

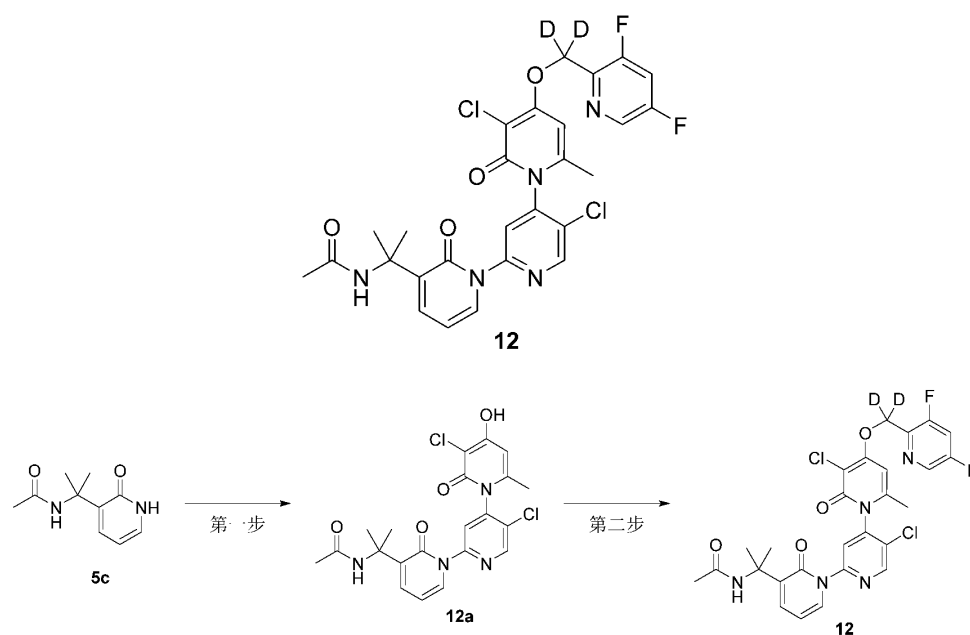
仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIRALPAK®IB 270*30mm 10.0μm
柱压	800 psi
流动相	Hexane/ EtOH (+0.1% DEA)= 70/30
流速	15 mL/min
检测波长	UV 214 nm
柱温	25 °C

HPLC 手性分析方法:

仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIRALPAK®IB N-5 150*4.6mm 5.0μm
柱压	35 bar
流动相	Hexane/ EtOH (+0.1% DEA)= 70/30
流速	1 mL/min
检测波长	214 nm
柱温	35°C

实施例 12

N-(2-(3'',5'-二氯-4''-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*2)-6''-甲基-2,2''-二羰基-2*H*,2''*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺



第一步

氮气保护下，将 2',3,5'-三氯-4-羟基-6-甲基-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮（100 mg, 0.33 mmol），**5c**（83 mg, 0.43 mmol）和碳酸铯（320 mg, 0.98 mmol）溶解于二甲基亚砜（2 mL）中，反应加热至 120 °C 搅拌 16 小时。向反应液中加入饱和氯化钠溶液，甲酸调节 pH 至弱酸性，乙酸乙酯（25 mL×3）萃取，有机相合并，干燥，浓缩得到粗产品 *N*-(2-(3',5'-二氯-4''-羟基-6''-甲基-2,2''-二羰基-2H,2''H-[1,2':4',1''-三联吡啶]-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺 **12a**（100 mg），不经进一步纯化，直接用于下一步反应中。

MS *m/z* (ESI): 463.1 [M+H]⁺;

第二步

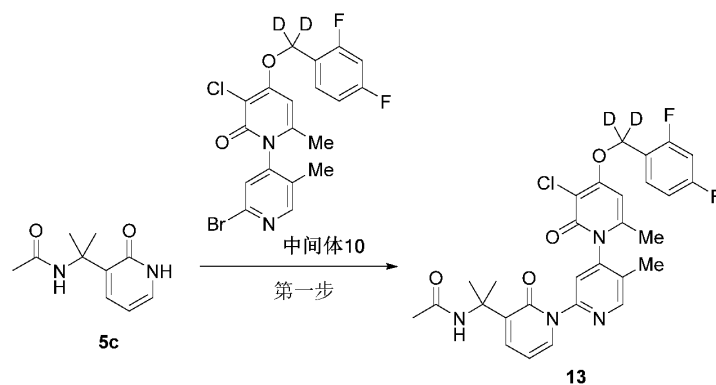
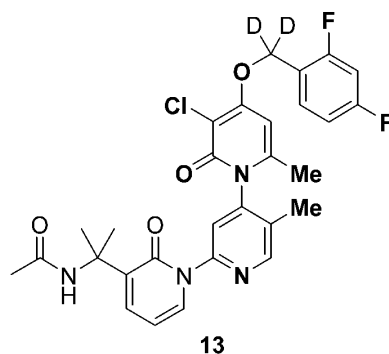
将 **12a**（27 mg, 0.06 mmol），碳酸钾（16 mg, 0.12 mmol）和 18-冠-6（23 mg, 0.09 mmol）溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺（1 mL）中，65 °C 搅拌 15 分钟，向以上反应液中加入中间体 **6**（14 mg, 0.09 mmol），65 °C 搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和氯化钠溶液，乙酸乙酯（25 mL×2）萃取，有机相合并，干燥，浓缩，残余物经反相 HPLC 制备得到 *N*-(2-(3',5'-二氯-4''-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*2)-6''-甲基-2,2''-二羰基-2H,2''H-[1,2':4',1''-三联吡啶]-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺 **12**（15.8 mg），产率：45.77%。

MS *m/z* (ESI): 592.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.15-8.06 (m, 2H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.39 (t, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.60 (d, 6H).

实施例 13

N-(2-(3''-氯-4''-((2,4-二氟苯基)甲氧基-*d*2)-5',6''-二甲基-2,2''-二羰基-2*H*,2''*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺



5

第一步

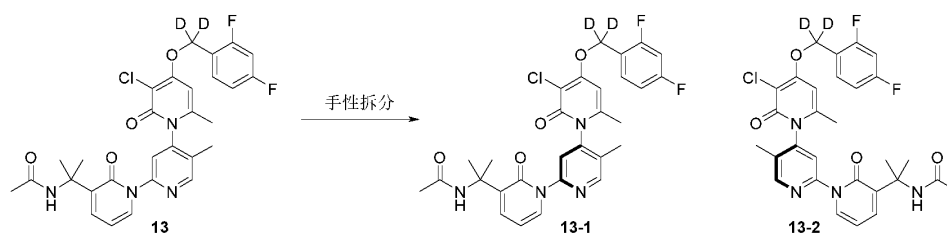
氮气保护下，将中间体 10（85 mg, 0.19 mmol），*N*-(2-(2-羰基-1,2-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺 5c（43 mg, 0.22 mmol），碘化亚铜（18 mg, 0.09 mmol）和碳酸钾（26 mg, 0.19 mmol）溶解于 *N,N*-二甲基乙酰胺（1.5 mL）中，反应加热至 120 °C 搅拌 3 小时。向反应液中加入饱和氯化钠溶液，乙酸乙酯（25 mL×2）萃取，有机相合并，干燥，浓缩，残余物经反相 HPLC 制备得到 *N*-(2-(3''-氯-4''-((2,4-二氟苯基)甲氧基-*d*2)-5',6''-二甲基-2,2''-二羰基-2*H*,2''*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺 13（40 mg），产率：37.72%。

MS *m/z* (ESI): 571.2 [*M*+*H*]⁺;

15

实施例 13 的拆分

(*S*)-*N*-(2-(3''-氯-4''-((2,4-二氟苯基)甲氧基-*d*2)-5',6''-二甲基-2,2''-二羰基-2*H*,2''*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺和(*R*)-*N*-(2-(3''-氯-4''-((2,4-二氟苯基)甲氧基-*d*2)-5',6''-二甲基-2,2''-二羰基-2*H*,2''*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺



实施例 13 (40 mg, 0.07 mmol) 经手性拆分 (AD 柱) 得到标题产物 **13-1** (14.6 mg, R.T= 5.173 min), 产率: 36.50%; **13-2** (15.6 mg, R.T=8.937 min), 产率: 39.00%。

5 实施例 **13-1**, MS m/z (ESI): 571.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.36 (t, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.60 (d, 6H).

实施例 **13-2**, MS m/z (ESI): 571.2 [M+H]⁺;

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.36 (t, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.60 (d, 6H).

HPLC 手性拆分条件:

仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIRALPAK®AD 250*20mm 5.0μm
柱压	800 psi
流动相	Hexane/ EtOH (+0.1% DEA) = 70/30
流速	15 mL/min
检测波长	UV 214 nm
柱温	25 °C

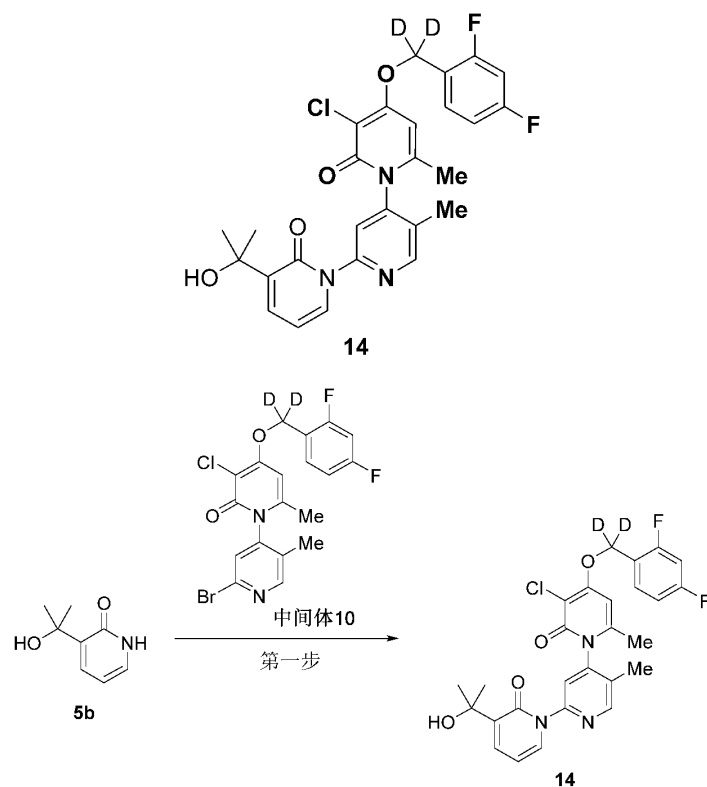
HPLC 手性分析方法:

仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIRALPAK®AD 250*4.6mm 5.0μm
柱压	35 bar
流动相	Hexane/ EtOH (+0.1% DEA)= 70/30
流速	1 mL/min
检测波长	214 nm
柱温	35°C

15

实施例 14

3''-氯-4''-((2,4-二氟苯基)甲氧基-*d*2)-3-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6''-二甲基-2*H*,2''*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-2,2''-二酮

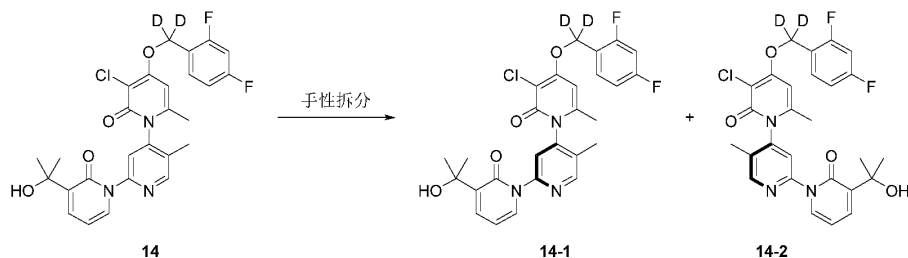


第一步

氮气保护下，将中间体 **10** (70 mg, 0.15 mmol)，**5b** (28 mg, 0.18 mmol)，
 5 碘化亚铜 (15 mg, 0.08 mmol) 和碳酸钾 (21 mg, 0.15 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基
 乙酰胺 (1.5 mL) 中，反应加热至 120 °C 搅拌 3 小时。向反应液中加入饱和和氯
 化钠溶液，乙酸乙酯 (25 mL×2) 萃取，有机相合并，干燥，浓缩，残余物经反
 相 HPLC 制备得到 3'-氯-4'-((2,4-二氟苯基)甲氧基-*d2*)-3-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6'-
 二甲基-2*H*,2'*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-2,2''-二酮 **14** (35 mg)，产率：43.18%。
 10 MS *m/z* (ESI): 530.2 [M+H]⁺;

实施例 14 的拆分

(*S*)-3'-氯-4'-((2,4-二氟苯基)甲氧基-*d2*)-3-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6'-二甲基
 -2*H*,2'*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-2,2''-二酮和(*R*)-3'-氯-4'-((2,4-二氟苯基)甲氧基
 -*d2*)-3-(2-羟基丙烷-2-基)-5',6'-二甲基-2*H*,2'*H*-[1,2':4',1''-三联吡啶]-2,2''-二酮



15

实施例 14 (35 mg, 0.07 mmol) 经手性拆分 (IB 柱) 得到标题产物 **14-1** (12.2 mg, R.T= 5.990 min), 产率: 34.86%; **14-2** (11.9 mg, R.T=9.167 min), 产率: 34.00%。

实施例 14-1, MS m/z (ESI): 530.2 [M+H]⁺;

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.42 (t, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.46 (d, 6H).

实施例 14-2, MS m/z (ESI): 530.2 [M+H]⁺;

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.42 (t, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.46 (d, 6H).

HPLC 手性拆分条件:

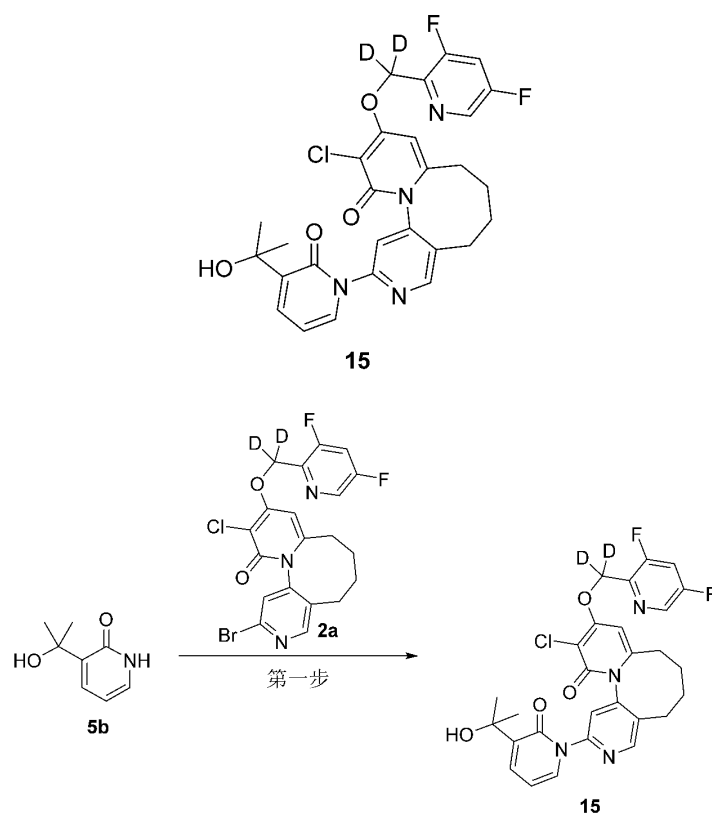
仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIRALPAK®IB 270*30mm 10.0μm
柱压	800 psi
流动相	Hexane/ EtOH (+0.1% DEA)= 70/30
流速	15 mL/min
检测波长	UV 214 nm
柱温	25 °C

HPLC 手性分析方法:

仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIRALPAK®IB N-5 150*4.6mm 5.0μm
柱压	35 bar
流动相	Hexane : EtOH (+0.1% DEA)= 70/30
流速	1 mL/min
检测波长	214 nm
柱温	35°C

实施例 15

15 **11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*2)-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-2-羰基吡啶-1(2*H*)-基)-5,6,7,8-四氢-12*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-12-酮**



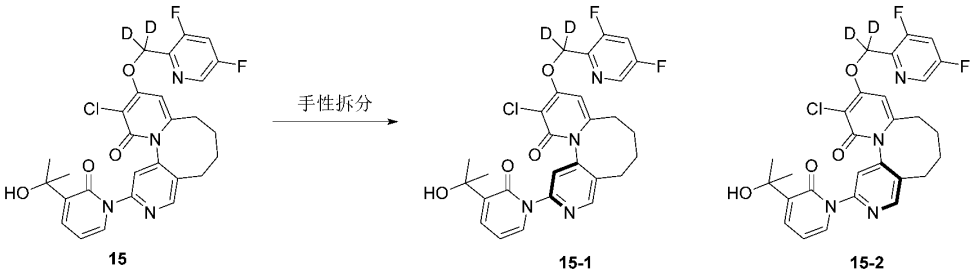
第一步

氮气保护下，将 **2a** (100 mg, 0.21 mmol)，**5b** (41 mg, 0.27 mmol)，
 5 (1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (31 mg, 0.22 mmol)，碘化亚铜 (20 mg, 0.1 mmol) 和碳酸铯 (134 mg, 0.41 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (1.5 mL) 中，反应
 加热至 100 °C 搅拌 1.5 小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液，乙酸乙酯 (25 mL×2) 萃取，有机相合并，干燥，浓缩，残余物经硅胶柱色谱法 (洗脱体系 B)
 10 分离得到白色固体 11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*2)-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-2-羰基吡啶-1(2*H*)-基)-5,6,7,8-四氢-12*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-12-酮
15 (105 mg)，产率：91.38%。

MS *m/z* (ESI): 557.2 [*M*+*H*]⁺;

实施例 15 的拆分

(*S*)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*2)-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-2-羰基
 15 吡啶-1(2*H*)-基)-5,6,7,8-四氢-12*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-12-酮和(*R*)-11-
 氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*2)-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-2-羰基吡啶-1(2*H*)-
 基)-5,6,7,8-四氢-12*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-12-酮



实施例 15 (105 mg, 0.19 mmol) 经手性拆分 (IB 柱) 得到标题产物 15-1 (36.5 mg, R.T= 3.977 min), 产率: 34.76%; 15-2 (34.3 mg, R.T= 5.027 min), 产率: 32.67%。

5 实施例 15-1, MS m/z (ESI): 557.2 [M+H]⁺;
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.13-8.06 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.42 (t, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.23-2.04 (m, 3H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.58 (d, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.42-1.32 (m, 1H).

10 实施例 15-2, MS m/z (ESI): 557.2 [M+H]⁺;
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.13-8.06 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.42 (t, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.23-2.04 (m, 3H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.58 (d, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.42-1.32 (m, 1H).

15 HPLC 手性拆分条件:

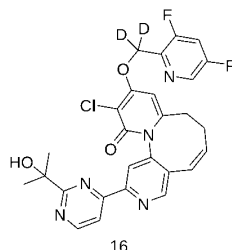
仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIRALPAK®IB 270*30mm 10.0μm
柱压	800 psi
流动相	Hexane: EtOH : MeOH (+0.1% DEA)= 70:15:15
流速	15 mL/min
检测波长	UV 214 nm
柱温	25 °C

HPLC 手性分析方法:

仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIRALPAK®IB N-5 150*4.6mm 5.0μm
柱压	35 bar
流动相	Hexane: EtOH : MeOH (+0.1% DEA)= 70:15:15
流速	1 mL/min
检测波长	214 nm
柱温	35°C

实施例 16

(Z)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-2-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-7,8-二氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-12-酮



16

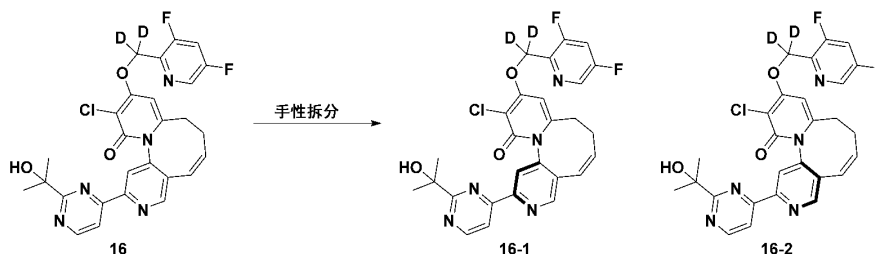
5 参照实施例 1 的合成方法, 合成得到目标产物(Z)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-2-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-7,8-二氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-12-酮 16。

MS m/z (ESI): 540.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.99 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66 – 8.57 (m, 2H),
10 8.26 (d, 1H), 8.11 (ddd, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.03 (d, 1H), 5.29 (s, 1H),
2.76 (d, 2H), 2.57 (dd, 1H), 2.00 (q, 1H), 1.53 (d, 6H).

实施例 16 的拆分

(S,Z)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-2-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-7,8-二氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-12-酮和(R,Z)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-2-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-7,8-二氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-12-酮



实施例 16 (20 mg, 0.037 mmol) 经手性拆分 (OD 柱) 得到标题产物 16-1 (8 mg, R.T= 3.623 min), 产率: 40%; 16-2 (6 mg, R.T= 7.39 min), 产率: 30%。

20 实施例 16-1, MS m/z (ESI): 540.2 [M+H]⁺;

实施例 16-2, MS m/z (ESI): 540.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.99 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66 – 8.57 (m, 2H),
8.26 (d, 1H), 8.11 (ddd, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.03 (d, 1H), 5.29 (s, 1H),
2.76 (d, 2H), 2.57 (dd, 1H), 2.00 (q, 1H), 1.53 (d, 6H).

25 HPLC 手性拆分条件:

仪器	Waters HPLC
----	-------------

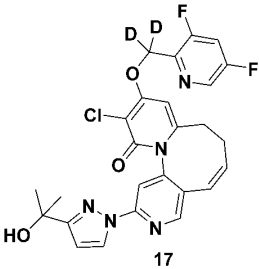
柱型	DAICEL CHIRALCEL®OD 20 mm I.D × 250 mm 5.0μm
柱压	900 psi
流动相	Hexane :EtOH : MeOH (+0.1% DEA) = 70 :15 : 15
流速	15 mL/min
检测波长	254 nm
柱温	R.T.

HPLC 手性分析方法:

仪器	Thermo Ultimate 3000
柱型	DAICEL CHIRALCEL®OD 4.6 mm I.D × 150 mm 5.0μm
柱压	55 bar
流动相	Hexane :EtOH : MeOH (+0.1% DEA) = 70 :15 : 15
流速	1 mL/min
检测波长	254 nm
柱温	35 °C

实施例 17

(Z)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)-7,8-二氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吲辛因-12-酮



5

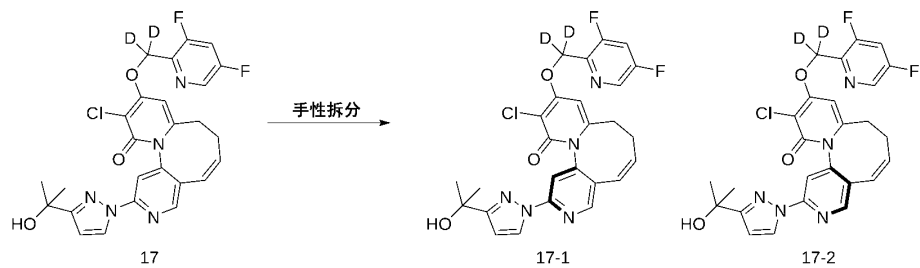
参照实施例 2 的合成方法, 合成得到目标产物(Z)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)-7,8-二氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吲辛因-12-酮 17。

MS m/z (ESI): 528.2 [M+H]⁺.

10

实施例 17 的拆分

(S,Z)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)-7,8-二氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吲辛因-12-酮和(R,Z)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)-7,8-二氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吲辛因-12-酮



实施例 17 (80 mg, 0.152 mmol) 经手性拆分 (OD 柱) 得到标题产物 17-1 (36 mg, R.T= 3.553 min), 产率: 45%; 17-2 (38 mg, R.T= 5.693 min), 产率: 47.5%。

实施例 17-1, MS m/z (ESI): 528.2 [M+H]⁺;

5 实施例 17-2, MS m/z (ESI): 528.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (td, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.47 – 6.39 (m, 1H), 5.99 – 5.88 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 2H), 2.67 – 2.52 (m, 2H), 1.47 (d, 6H).

HPLC 手性拆分条件:

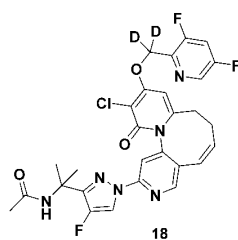
仪器	Waters HPLC
柱型	DAICEL CHIRALCEL®OD 20 mm I.D × 250 mm 5.0μm
柱压	900 psi
流动相	Hexane:EtOH: MeOH (+0.1% DEA) = 70:15: 15
流速	15 mL/min
检测波长	254 nm
柱温	R.T.

10 HPLC 手性分析方法:

仪器	Thermo Ultimate 3000
柱型	DAICEL CHIRALCEL®OD 4.6 mm I.D × 150 mm 5.0μm
柱压	55 bar
流动相	Hexane :EtOH : MeOH (+0.1% DEA)= 70 :15 : 15
流速	1 mL/min
检测波长	254 nm
柱温	35 °C

实施例 18

(Z)-N-(2-(1-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-12-羰基-8,12-二氢-7H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-2-基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺

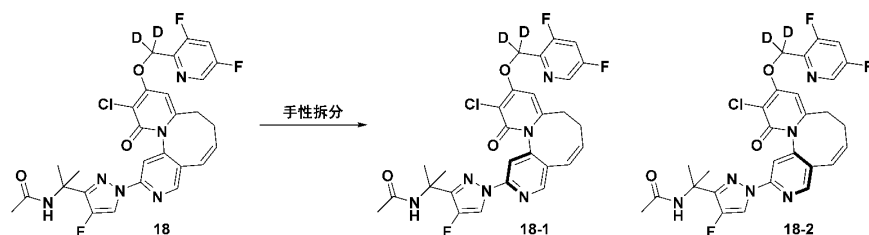


参照实施例 3 的合成方法，合成得到目标产物(Z)-N-(2-(1-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-12-羰基-8,12-二氢-7H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-2-基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺 18。

5 MS m/z (ESI): 587.2 [M+H]⁺.

实施例 18 的拆分

(S,Z)-N-(2-(1-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-12-羰基-8,12-二氢-7H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-2-基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺和
10 (R,Z)-N-(2-(1-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-12-羰基-8,12-二氢-7H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-2-基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺



实施例 18 (86 mg, 0.147 mmol) 经手性拆分 (OD 柱) 得到标题产物 18-1 (32 mg, R.T= 3.280 min), 产率: 37.2%; 18-2 (32 mg, R.T= 4.387 min), 产率: 37.2%。

实施例 18-1, MS m/z (ESI): 587.2 [M+H]⁺;

15 实施例 18-2, MS m/z (ESI): 587.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (dd, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.18 – 8.02 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.44 (d, 1H), 5.99 – 5.91 (m, 1H), 2.78 – 2.65 (m, 2H), 2.57 (dd, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.58 (d, 6H).

HPLC 手性拆分条件:

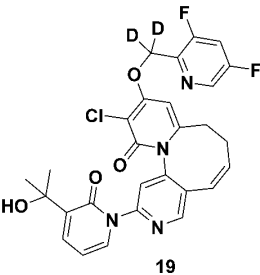
仪器	Waters HPLC
柱型	DAICEL CHIRALCEL®OD 20 mm I.D × 250 mm 5.0μm
柱压	900 psi
流动相	Hexane:EtOH: MeOH (+0.1% DEA)= 70:15: 15
流速	15 mL/min
检测波长	254 nm
柱温	R.T.

HPLC 手性分析方法:

仪器	Thermo Ultimate 3000
柱型	DAICEL CHIRALCEL®OD 4.6 mm I.D × 150 mm 5.0μm
柱压	55 bar
流动相	Hexane:EtOH: MeOH (+0.1% DEA)= 70:15: 15
流速	1 mL/min
检测波长	254 nm
柱温	35 °C

实施例 19

(Z)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-2-羰基吡啶-1(2H)-基)-7,8-二氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-12-酮



5

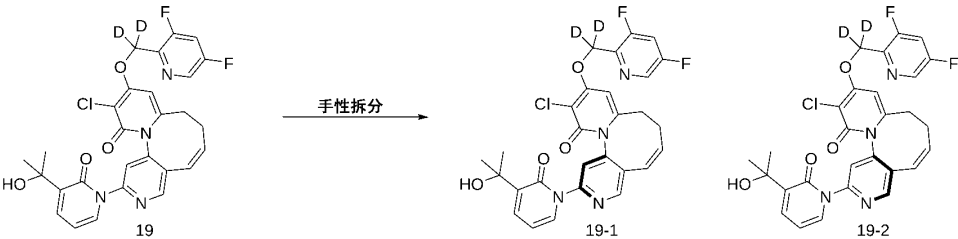
参照实施例 15 的合成方法，合成得到目标产物(Z)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-2-羰基吡啶-1(2H)-基)-7,8-二氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-12-酮 19。

MS m/z (ESI): 555.2 [M+H]⁺.

10

实施例 19 的拆分

(S,Z)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-2-羰基吡啶-1(2H)-基)-7,8-二氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-12-酮和(R,Z)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-2-羰基吡啶-1(2H)-基)-7,8-二氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-12-酮



15

实施例 19 (76 mg, 0.137 mmol) 经手性拆分 (IB 柱) 得到标题产物 19-1 (33 mg, R.T=5.147 min), 产率: 43.4%; 19-2 (27 mg, R.T= 7.360 min), 产率: 35.5%。

实施例 19-1, MS m/z (ESI): 555.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.09 (td, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.53 – 6.38 (m, 2H), 6.06 – 5.94 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.78 (d, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 2H), 1.46 (d, 6H).

5 实施例 19-2, MS m/z (ESI): 555.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.09 (td, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.53 – 6.38 (m, 2H), 6.06 – 5.94 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.78 (d, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 2H), 1.46 (d, 6H).

HPLC 手性拆分条件:

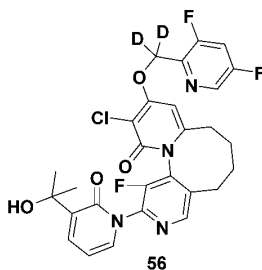
仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIRALPAK®IB 270*30mm 10.0μm
柱压	800 psi
流动相	Hexane: EtOH: MeOH (+0.1% DEA)= 70: 15: 15
流速	15 mL/min
检测波长	UV 214 nm
柱温	25 °C

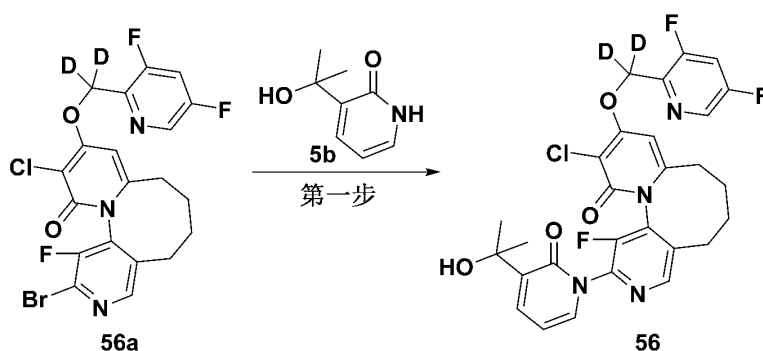
10 HPLC 手性分析方法:

仪器	HPLC (Waters)
柱型	DAICEL CHIRALPAK®IB N-5 150*4.6mm 5.0μm
柱压	35 bar
流动相	Hexane: EtOH: MeOH (+0.1% DEA) = 70: 15: 15
流速	1 mL/min
检测波长	214 nm
柱温	35°C

实施例 56

11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d₂)-1-氟-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-2-羰基吡啶-1(2H)-基)-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-12-酮





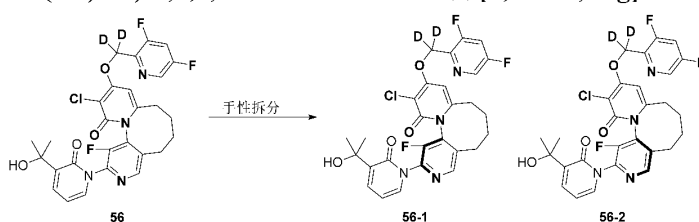
第一步

将 **56a** (150 mg, 0.298 mmol, 其制备方法参考实施例 6 中 **6h** 的合成) 溶解在二甲亚砜 (1.5 mL) 中, 加入 **5b** (137 mg, 0.895 mmol), 碳酸铯 (292 mg, 0.895 mmol), 2-环己酮甲酸乙酯 (51 mg, 0.298 mmol) 和溴化亚铜 (64 mg, 0.447 mmol), 反应在氮气保护下加热至 80℃ 搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 过滤, 滤液用乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 然后依次用水 (30 mL)、饱和氯化钠溶液 (30 mL) 洗涤, 干燥, 浓缩, 残余物用反相色谱柱 (洗脱剂体系 C) 纯化, 得到 11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-1-氟-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-2-羰基吡啶-1(2H)-基)-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-12-酮 **56** (30 mg), 产率: 17.5 %。

MS m/z (ESI): 575.1 $[M+H]^+$;

实施例 56 的拆分

(*R*)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-1-氟-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-2-羰基吡啶-1(2H)-基)-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-12-酮和(*S*)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-1-氟-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-2-羰基吡啶-1(2H)-基)-5,6,7,8-四氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-12-酮



实施例 **56** (30 mg, 0.066 mmol) 经手性拆分 (OD 柱) 得到 **56-1** (13.5 mg, R.T=3.543 min), 产率: 45.0%; **56-2** (13.2 mg, R.T=5.707 min), 产率: 44.0%。

实施例 **56-1**: MS m/z (ESI): 575.1 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.48 - 6.40 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.09

- 3.03 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.22 - 2.03 (m, 4H), 1.61 - 1.54 (m, 1H), 1.46 - 1.34 (m, 7H).

实施例 56-2: MS m/z (ESI): 575.1 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.48 - 6.40 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.22 - 2.03 (m, 4H), 1.61 - 1.54 (m, 1H), 1.46 - 1.34 (m, 7H).

HPLC 手性拆分条件:

仪器	Waters HPLC
柱型	DAICEL CHIRALCEL®OD 20 mm I.D × 250 mm 5.0μm
柱压	900 psi
流动相	Hexane : EtOH (+0.1% DEA)= 70 :30
流速	15 mL/min
检测波长	214 nm
柱温	R.T.

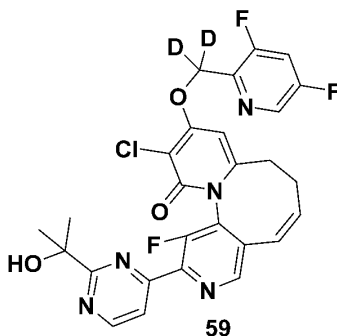
HPLC 手性分析方法:

仪器	Thermo Ultimate 3000
柱型	DAICEL CHIRALCEL®OD 4.6 mm I.D × 150 mm 5.0μm
柱压	55 bar
流动相	Hexane : EtOH (+0.1% DEA)= 70 :30
流速	1 mL/min
检测波长	214 nm
柱温	35 °C

10

实施例 59

(Z)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-1-氟-2-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-7,8-二氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-12-酮



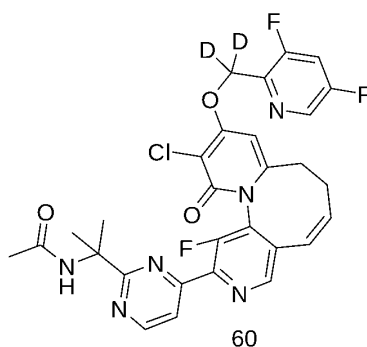
参照**实施例 9**的合成方法,合成得到目标产物(Z)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-1-氟-2-(2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-4-基)-7,8-二氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-12-酮 **59**。

MS m/z (ESI): 558.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.09 (ddd, 1H), 8.03 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.09 (ddd, 1H), 5.07 (s, 1H), 2.80 (d, 2H), 2.72 – 2.52 (m, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 6H).

实施例 60

(Z)-N-(2-(4-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-1-氟-12-羰基-8,12-二氢-7H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-2-基)嘧啶-2-基)丙烷-2-基)乙酰胺 **60**



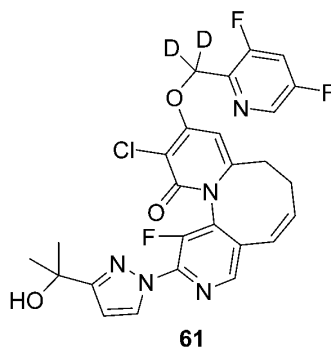
参照**实施例 7**的合成方法,合成得到目标产物(Z)-N-(2-(4-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-1-氟-12-羰基-8,12-二氢-7H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-2-基)嘧啶-2-基)丙烷-2-基)乙酰胺 **60**。

MS m/z (ESI): 599.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (ddd, 1H), 7.93 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.58 – 6.51 (m, 1H), 6.14 – 6.02 (m, 1H), 2.87 – 2.58 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).

实施例 61

(Z)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-d2)-1-氟-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)-7,8-二氢-12H-二吡啶并[1,2-a:3',4'-g]吡辛因-12-酮 **61**



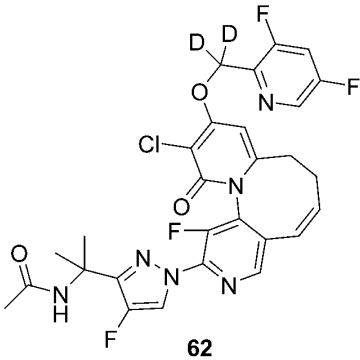
参照**实施例 6**的合成方法，合成得到目标产物(*Z*)-11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*2)-1-氟-2-(3-(2-羟基丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)-7,8-二氢-12*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-12-酮 **61**。

MS *m/z* (ESI): 546.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.14-8.06 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.08-5.95 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 2.84-2.68 (m, 3H), 2.57-2.52 (m, 1H), 1.46 (d, 6H).

实施例 62

(*Z*)-*N*-(2-(1-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*2)-1-氟-12-羰基-8,12-二氢-7*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-2-基)-4-氟-1*H*-吡唑-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺 **62**

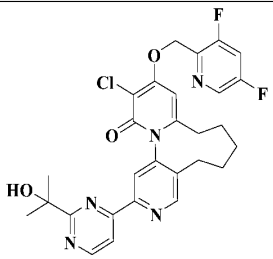
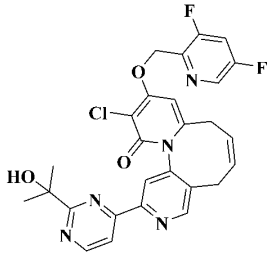
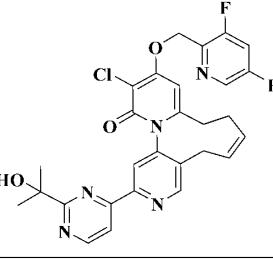
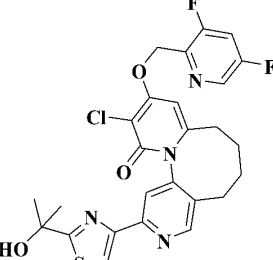
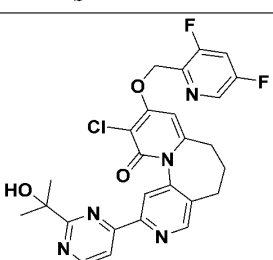
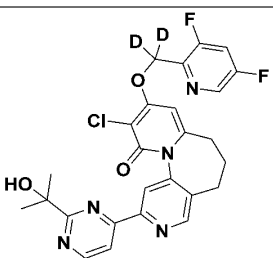


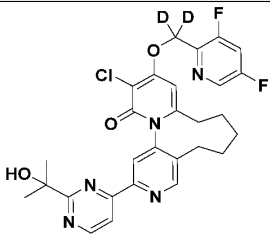
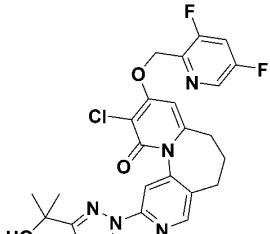
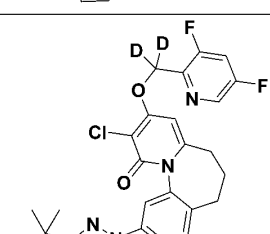
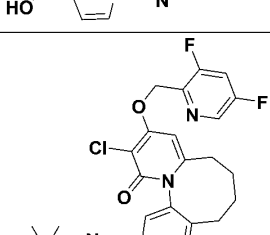
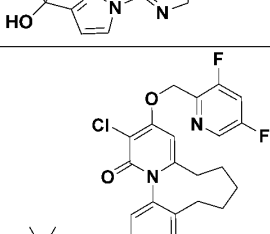
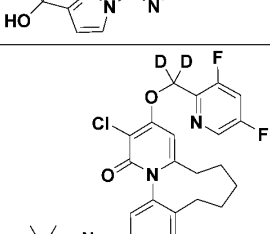
参照**实施例 6**的合成方法，合成得到目标产物(*Z*)-*N*-(2-(1-(11-氯-10-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲氧基-*d*2)-1-氟-12-羰基-8,12-二氢-7*H*-二吡啶并[1,2-*a*:3',4'-*g*]吡辛因-2-基)-4-氟-1*H*-吡唑-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺 **62**。

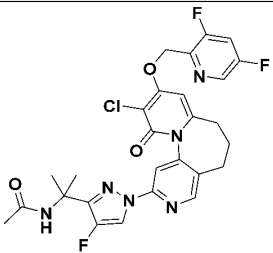
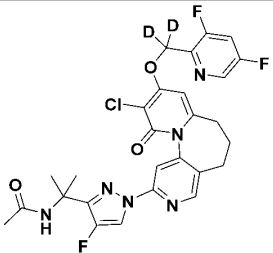
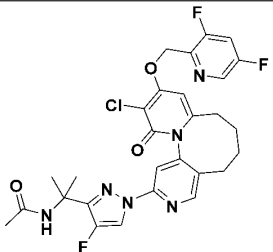
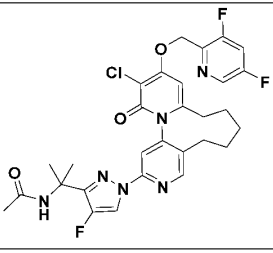
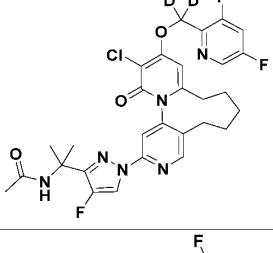
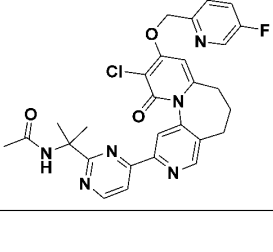
MS *m/z* (ESI): 605.2 [M+H]⁺;

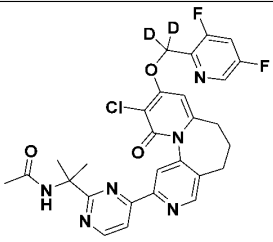
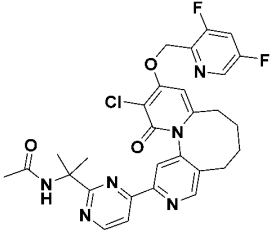
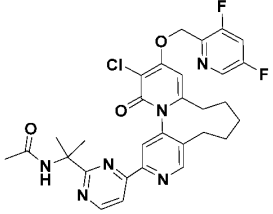
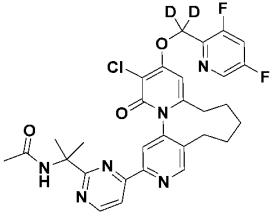
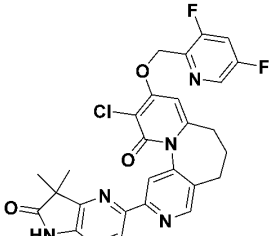
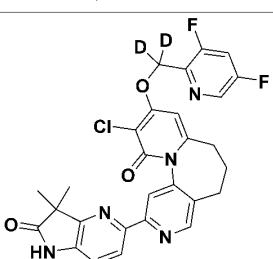
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.46-6.36 (m, 2H), 6.00-5.89 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.57-2.42 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.79 (s, 6H).

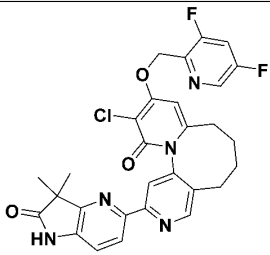
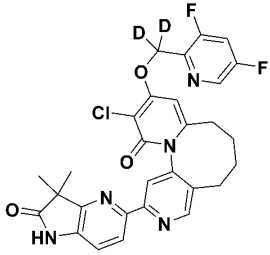
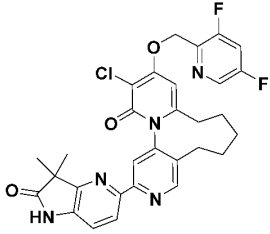
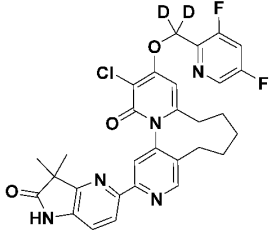
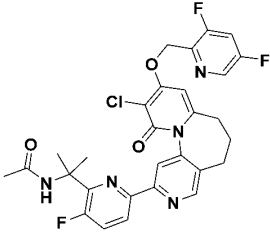
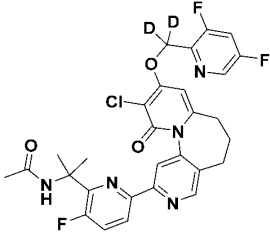
实施例亦可参照上述合成方法得到:		
实施例	结构	MS <i>m/z</i> (ESI)
20		540.2[M+H] ⁺

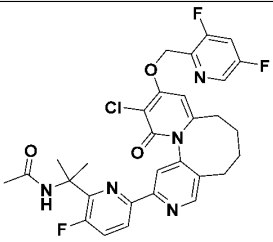
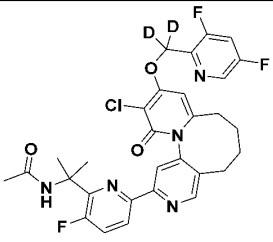
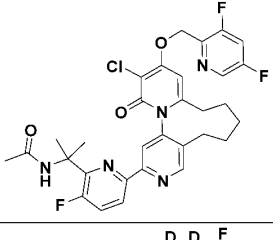
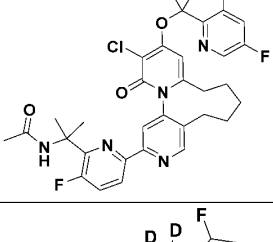
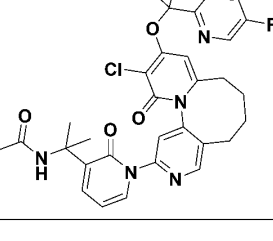
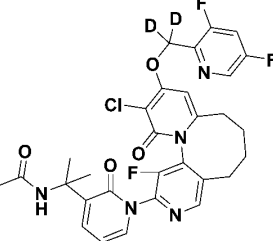
21		554.2[M+H] ⁺
22		538.1[M+H] ⁺
23		552.2[M+H] ⁺
24		545.1[M+H] ⁺
25		526.1 [M+H] ⁺
26		528.2 [M+H] ⁺

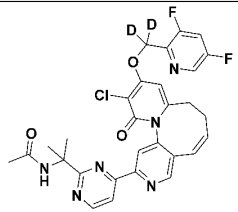
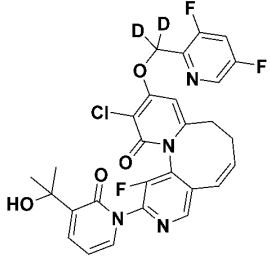
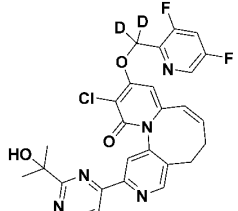
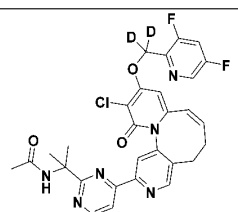
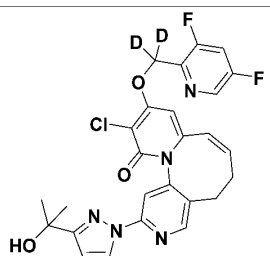
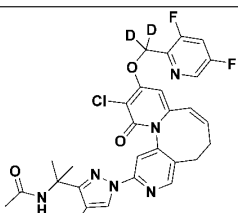
27		556.2 [M+H] ⁺
28		514.1 [M+H] ⁺
29		516.2 [M+H] ⁺
30		528.2 [M+H] ⁺
31		542.2 [M+H] ⁺
32		544.2 [M+H] ⁺

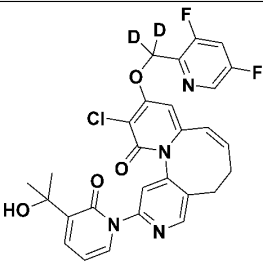
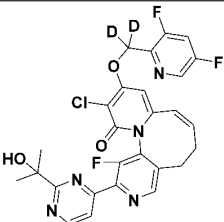
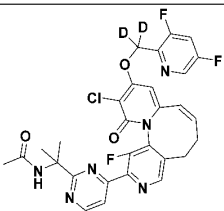
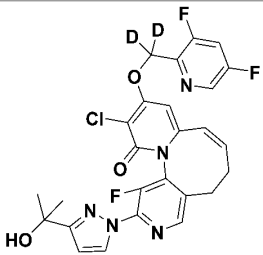
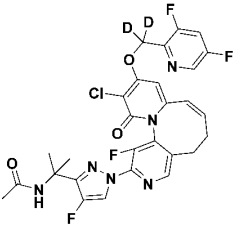
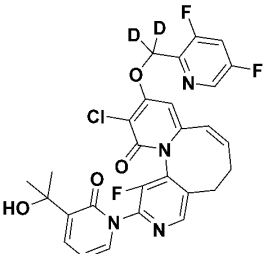
33		573.2 [M+H] ⁺
34		575.1 [M+H] ⁺
35		587.2 [M+H] ⁺
36		601.2 [M+H] ⁺
37		603.2 [M+H] ⁺
38		567.2 [M+H] ⁺

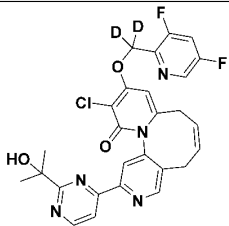
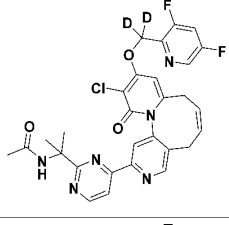
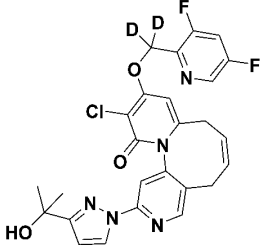
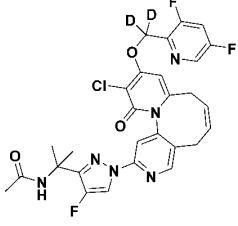
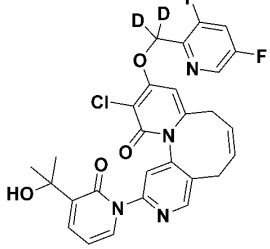
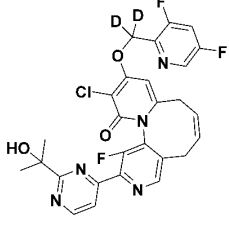
39		569.2 [M+H] ⁺
40		581.2 [M+H] ⁺
41		595.2 [M+H] ⁺
42		597.2 [M+H] ⁺
43		550.1 [M+H] ⁺
44		552.2 [M+H] ⁺

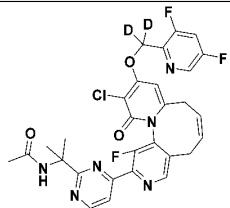
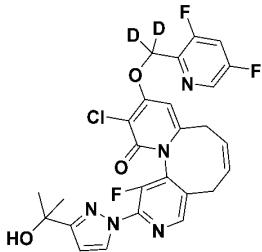
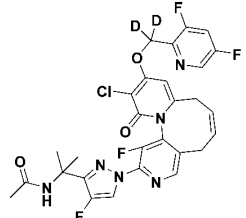
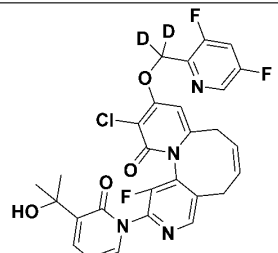
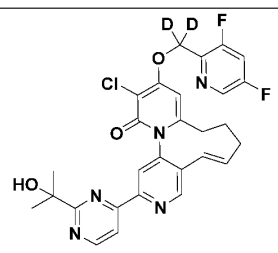
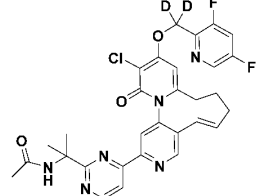
45		564.2 [M+H] ⁺
46		566.2 [M+H] ⁺
47		558.2 [M+H] ⁺
48		580.2 [M+H] ⁺
49		584.2 [M+H] ⁺
50		586.2 [M+H] ⁺

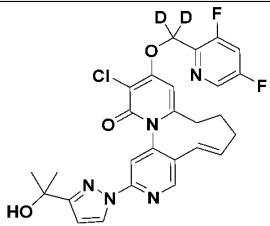
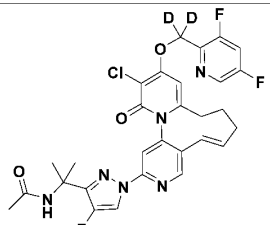
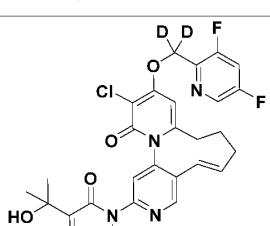
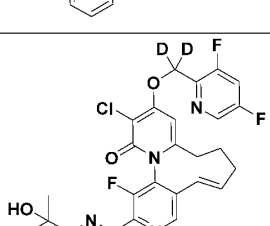
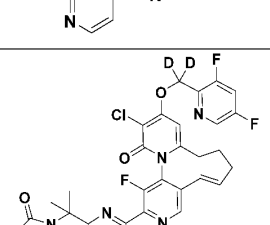
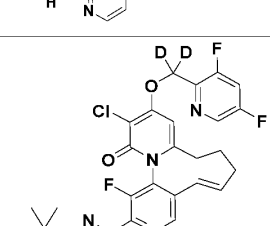
51		598.2 [M+H] ⁺
52		600.2 [M+H] ⁺
53		612.2 [M+H] ⁺
54		614.2 [M+H] ⁺
55		598.2 [M+H] ⁺
57		616.2 [M+H] ⁺

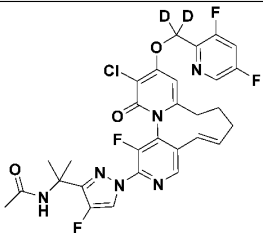
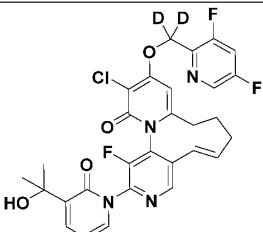
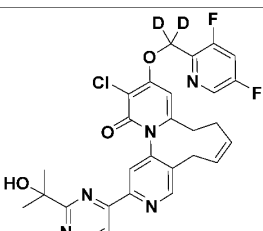
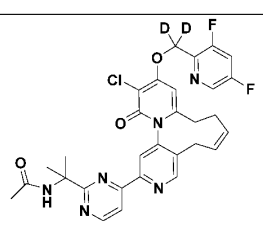
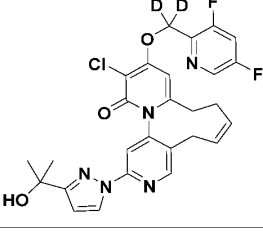
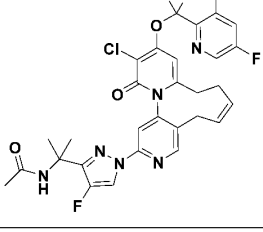
58		581.2 [M+H] ⁺
63		573.1 [M+H] ⁺
64		540.2 [M+H] ⁺
65		581.2 [M+H] ⁺
66		528.2 [M+H] ⁺
67		587.2 [M+H] ⁺

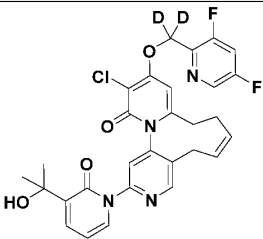
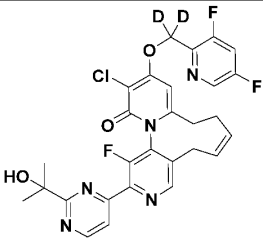
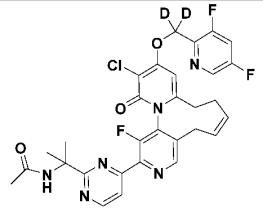
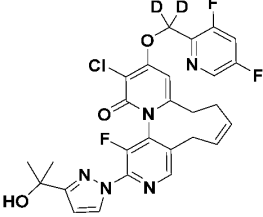
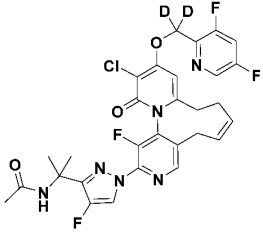
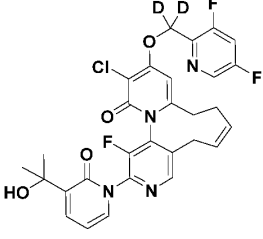
68		555.2 [M+H] ⁺
69		558.1 [M+H] ⁺
70		599.2 [M+H] ⁺
71		546.1 [M+H] ⁺
72		605.2 [M+H] ⁺
73		573.1 [M+H] ⁺

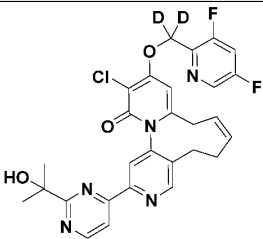
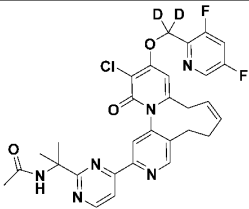
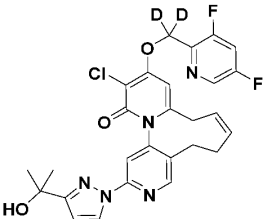
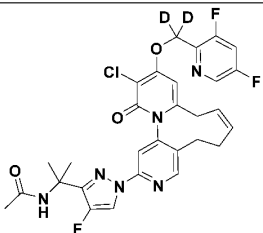
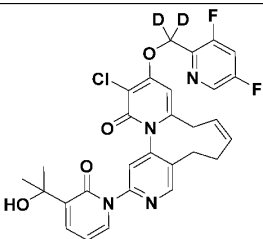
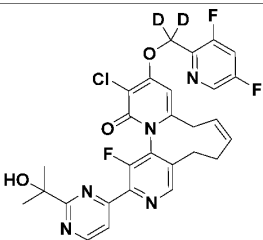
74		540.2 [M+H] ⁺
75		581.2 [M+H] ⁺
76		528.2 [M+H] ⁺
77		587.2 [M+H] ⁺
78		555.2 [M+H] ⁺
79		558.1 [M+H] ⁺

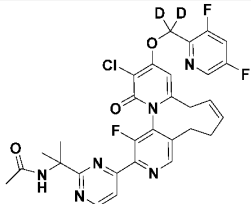
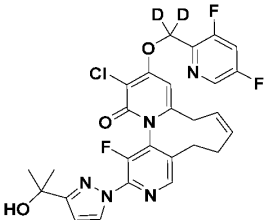
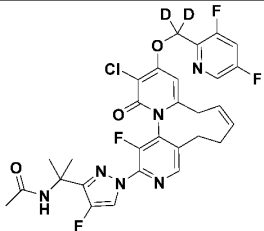
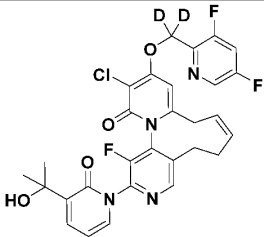
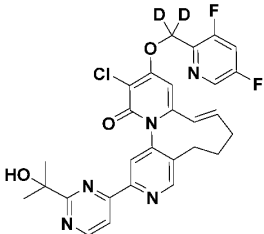
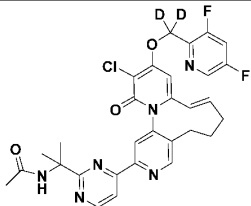
80		599.2 [M+H] ⁺
81		546.1 [M+H] ⁺
82		605.2 [M+H] ⁺
83		573.1 [M+H] ⁺
84		554.2 [M+H] ⁺
85		595.2 [M+H] ⁺

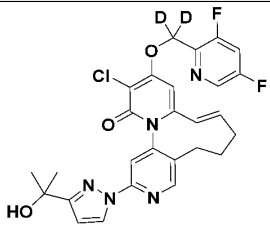
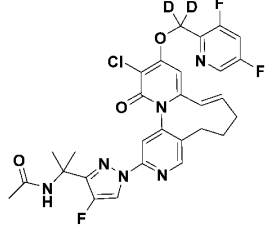
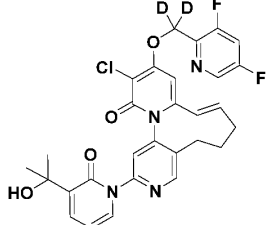
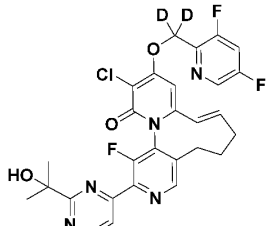
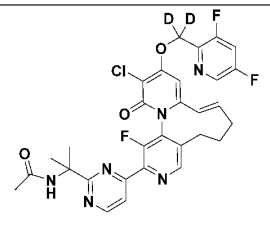
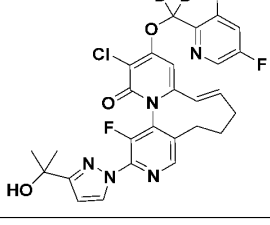
86		542.2 [M+H] ⁺
87		601.2 [M+H] ⁺
88		567.2 [M+H] ⁺
89		572.2 [M+H] ⁺
90		613.2 [M+H] ⁺
91		560.2 [M+H] ⁺

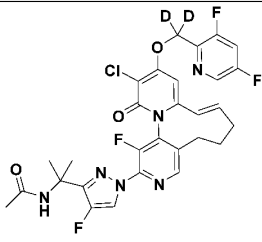
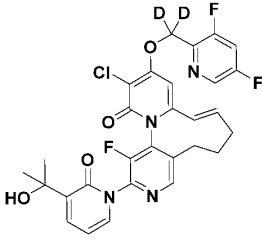
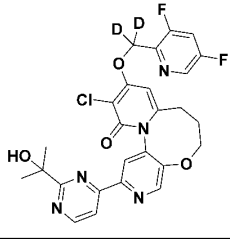
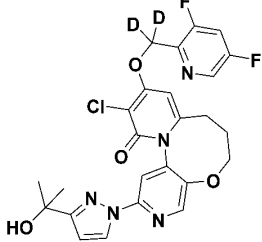
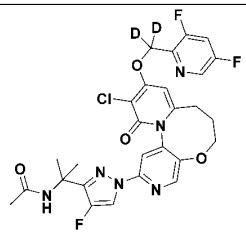
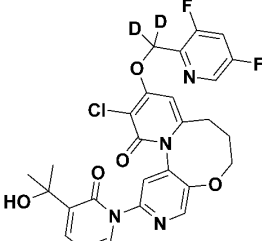
92		619.2 [M+H] ⁺
93		587.2 [M+H] ⁺
94		554.2 [M+H] ⁺
95		595.2 [M+H] ⁺
96		542.2 [M+H] ⁺
97		601.2 [M+H] ⁺

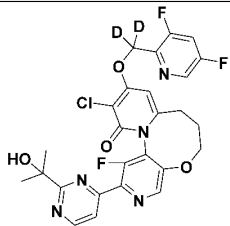
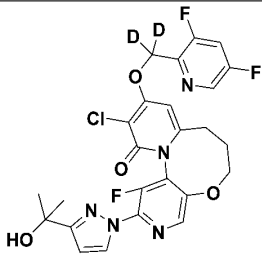
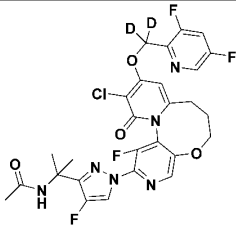
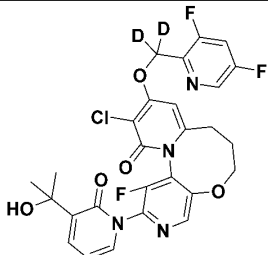
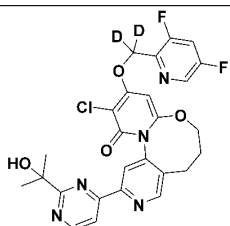
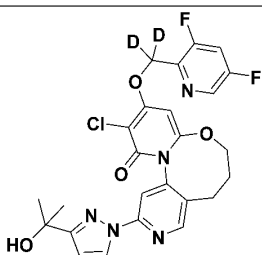
98		569.2 [M+H] ⁺
99		572.2 [M+H] ⁺
100		613.2 [M+H] ⁺
101		560.2 [M+H] ⁺
102		619.2 [M+H] ⁺
103		587.2 [M+H] ⁺

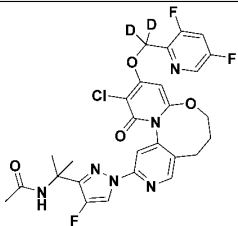
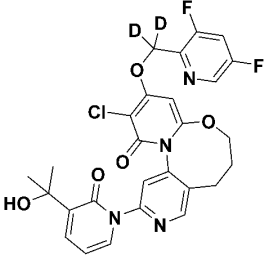
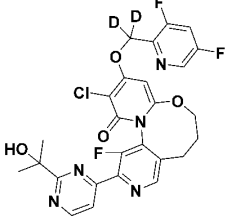
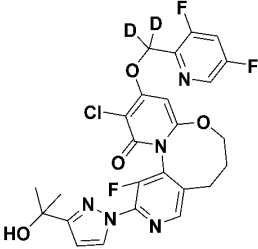
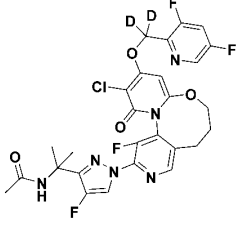
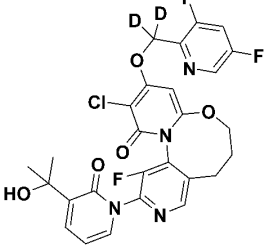
104		554.2 [M+H] ⁺
105		595.2 [M+H] ⁺
106		542.2 [M+H] ⁺
107		601.2 [M+H] ⁺
108		569.2 [M+H] ⁺
109		572.2 [M+H] ⁺

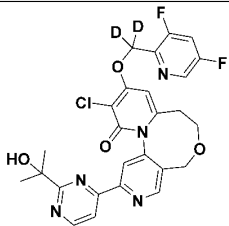
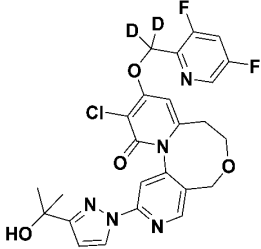
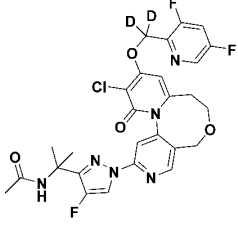
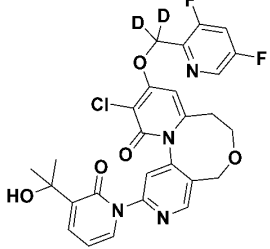
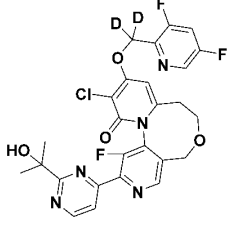
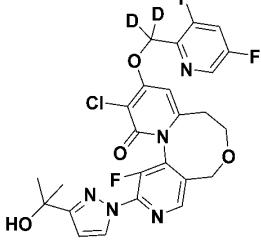
110		613.2 [M+H] ⁺
111		560.2 [M+H] ⁺
112		619.2 [M+H] ⁺
113		587.2 [M+H] ⁺
114		554.2 [M+H] ⁺
115		595.2 [M+H] ⁺

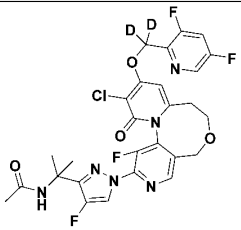
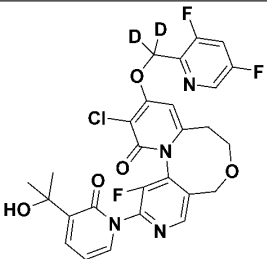
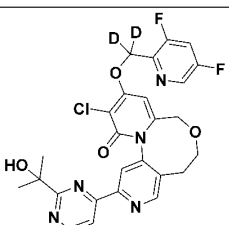
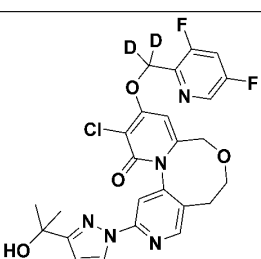
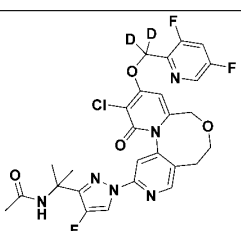
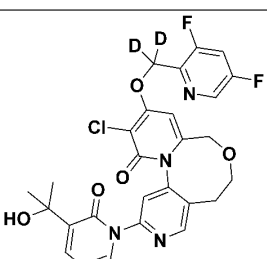
116		542.2 [M+H] ⁺
117		601.2 [M+H] ⁺
118		569.2 [M+H] ⁺
119		572.1 [M+H] ⁺
120		613.2 [M+H] ⁺
121		560.2 [M+H] ⁺

122		619.2 [M+H] ⁺
123		587.2 [M+H] ⁺
124		544.2 [M+H] ⁺
125		532.2 [M+H] ⁺
126		591.2 [M+H] ⁺
127		559.2 [M+H] ⁺

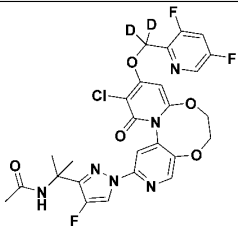
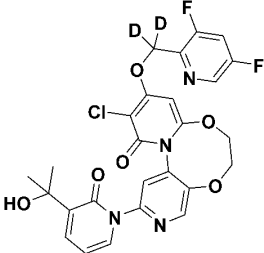
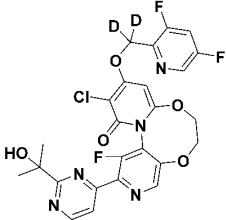
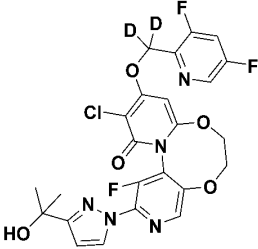
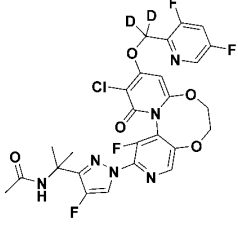
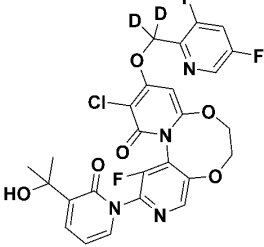
128		562.1 [M+H] ⁺
129		550.1 [M+H] ⁺
130		609.2 [M+H] ⁺
131		577.1 [M+H] ⁺
132		544.2 [M+H] ⁺
133		532.2 [M+H] ⁺

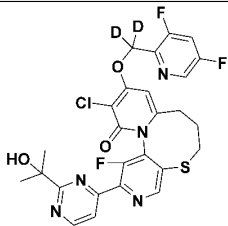
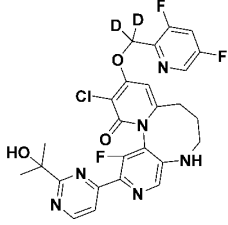
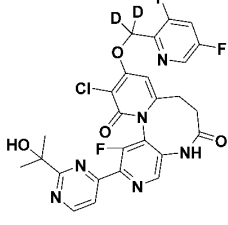
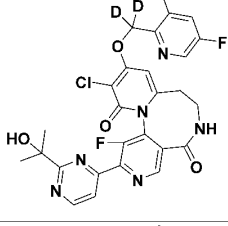
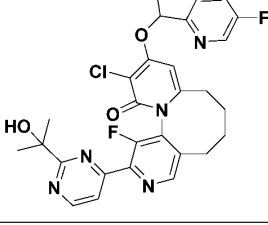
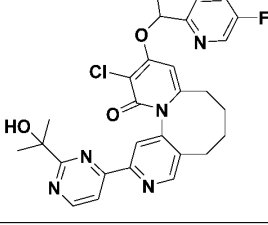
134		591.2 [M+H] ⁺
135		559.2 [M+H] ⁺
136		562.1 [M+H] ⁺
137		550.1 [M+H] ⁺
138		609.2 [M+H] ⁺
139		577.1 [M+H] ⁺

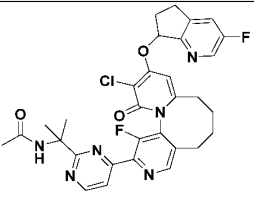
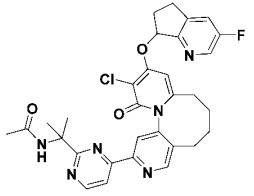
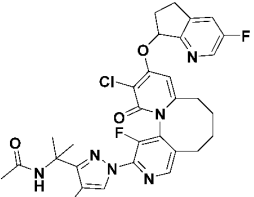
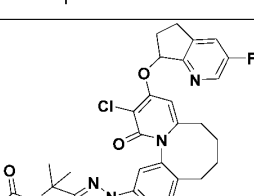
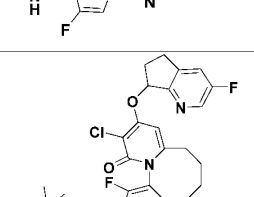
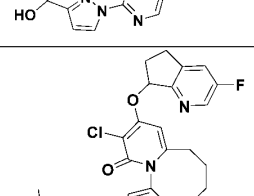
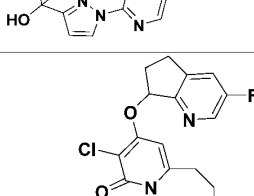
140		544.2 [M+H] ⁺
141		532.2 [M+H] ⁺
142		591.2 [M+H] ⁺
143		559.2 [M+H] ⁺
144		562.1 [M+H] ⁺
145		550.1 [M+H] ⁺

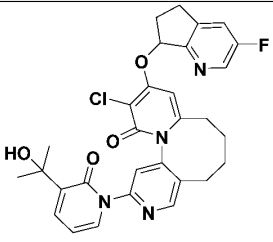
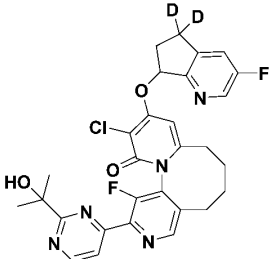
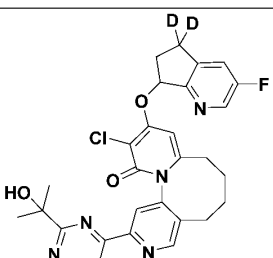
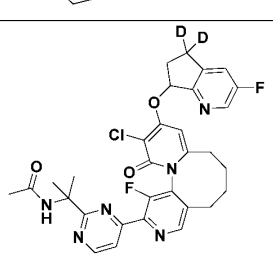
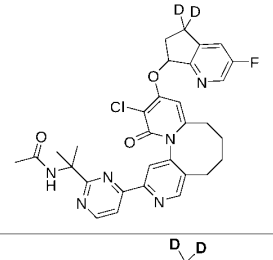
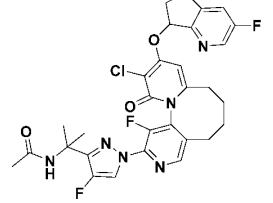
146		609.2 [M+H] ⁺
147		577.1 [M+H] ⁺
148		544.2 [M+H] ⁺
149		532.2 [M+H] ⁺
150		591.2 [M+H] ⁺
151		559.2 [M+H] ⁺

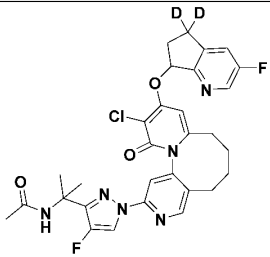
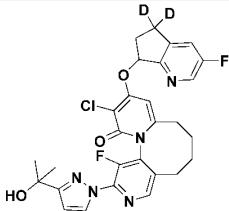
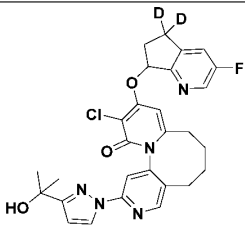
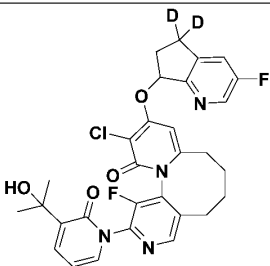
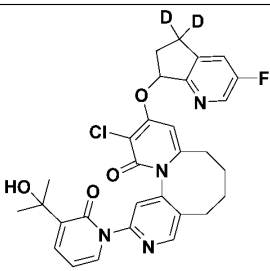
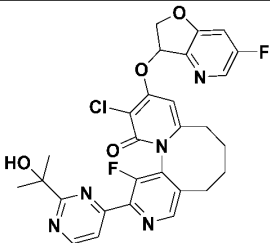
152		562.1 [M+H] ⁺
153		550.1 [M+H] ⁺
154		609.2 [M+H] ⁺
155		577.1 [M+H] ⁺
156		546.1 [M+H] ⁺
157		534.1 [M+H] ⁺

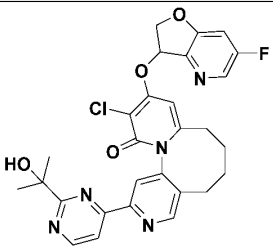
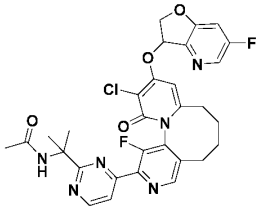
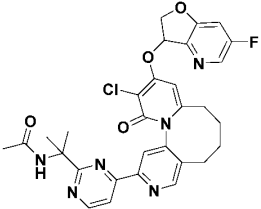
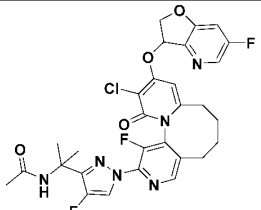
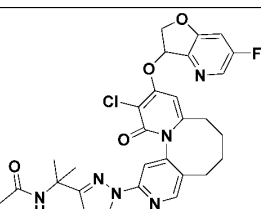
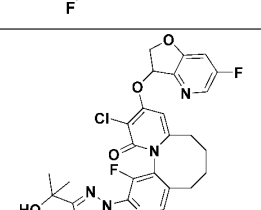
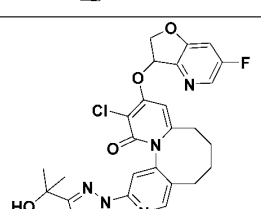
158		593.1 [M+H] ⁺
159		561.1 [M+H] ⁺
160		564.1 [M+H] ⁺
161		552.1 [M+H] ⁺
162		611.1 [M+H] ⁺
163		579.1 [M+H] ⁺

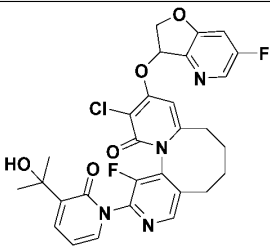
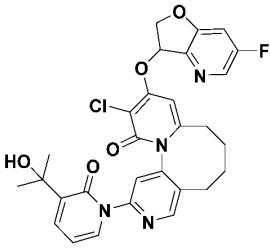
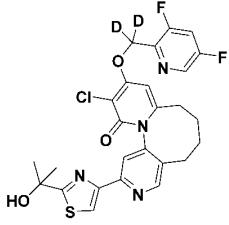
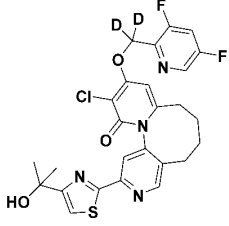
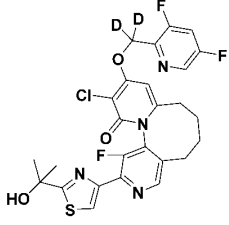
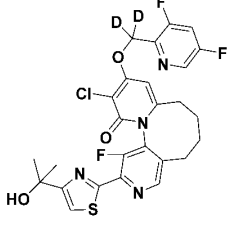
164		578.1 [M+H] ⁺
165		561.2 [M+H] ⁺
166		575.1 [M+H] ⁺
167		575.1 [M+H] ⁺
168		566.2 [M+H] ⁺
169		548.2 [M+H] ⁺

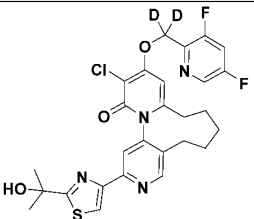
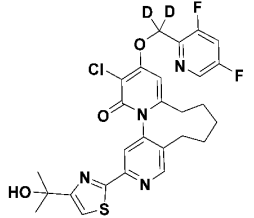
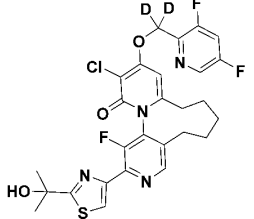
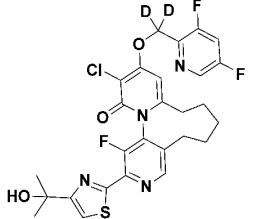
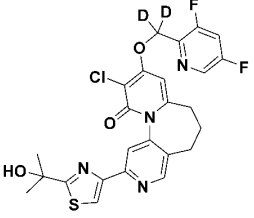
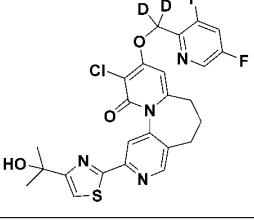
170		607.2 [M+H] ⁺
171		589.2 [M+H] ⁺
172		613.2 [M+H] ⁺
173		595.2 [M+H] ⁺
174		554.2 [M+H] ⁺
175		536.2 [M+H] ⁺
176		581.2 [M+H] ⁺

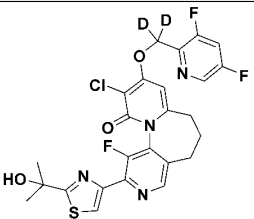
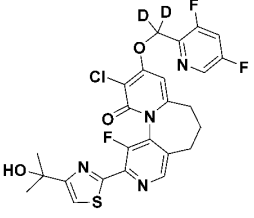
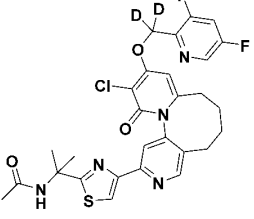
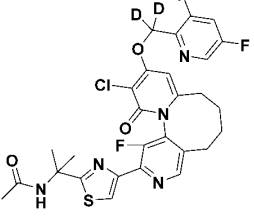
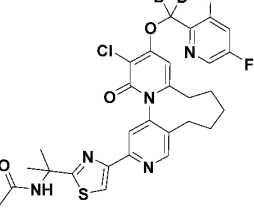
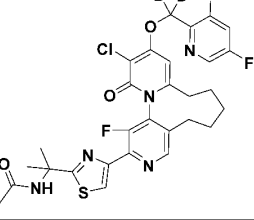
177		563.2 [M+H] ⁺
178		568.2 [M+H] ⁺
179		550.2 [M+H] ⁺
180		609.2 [M+H] ⁺
181		591.2 [M+H] ⁺
182		615.2 [M+H] ⁺

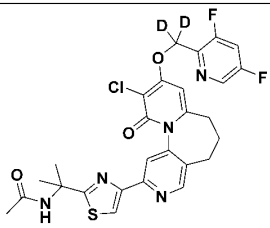
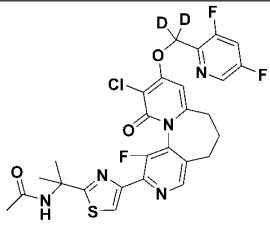
183		597.2 [M+H] ⁺
184		556.2 [M+H] ⁺
185		538.2 [M+H] ⁺
186		583.2 [M+H] ⁺
187		565.2 [M+H] ⁺
188		568.2 [M+H] ⁺

189		550.2 [M+H] ⁺
190		609.2 [M+H] ⁺
191		591.2 [M+H] ⁺
192		615.2 [M+H] ⁺
193		597.2 [M+H] ⁺
194		556.2 [M+H] ⁺
195		538.2 [M+H] ⁺

196		583.2 [M+H] ⁺
197		565.2 [M+H] ⁺
198		547.1 [M+H] ⁺
199		547.1 [M+H] ⁺
200		565.1 [M+H] ⁺
201		565.1 [M+H] ⁺

202		561.1 [M+H] ⁺
203		561.1 [M+H] ⁺
204		579.1 [M+H] ⁺
205		579.1 [M+H] ⁺
206		533.1 [M+H] ⁺
207		533.1 [M+H] ⁺

208		551.1 [M+H] ⁺
209		551.1 [M+H] ⁺
210		588.2 [M+H] ⁺
211		606.1 [M+H] ⁺
212		602.2 [M+H] ⁺
213		620.2 [M+H] ⁺

214		573.1 [M+H] ⁺
215		592.1 [M+H] ⁺

实施例测试评价

以下结合测试例进一步描述解释本发明，但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

5 测试例 1、本发明化合物对 p38α/MK2 酶活抑制作用的测定

- 1. 实验目的：该测试例的目的是测量化合物对p38α/MK2酶活的抑制能力。
- 2. 实验仪器和试剂：

2.1 仪器：

仪器名称	厂家	规格型号
EnVision	PerkinElmer	ENVISION 2015

2.2 试剂：

试剂材料	厂家	货号
Active p38 alpha Protein	R & D systems	5477-KS-010
Inactive MK2	Thermo	PV3316
ULight-CREBtide	Perkinelmer	TRF0107
ATP Solution	Invitrogen	PV3227
DMSO	Sigma	D2650
HEPES(1M)	Gibco	15630-080
MgCl ₂ (1M)	Invitrogen	AM9530G
Tween 20	Sigma	P9416
EGTA	Alfa Aesar	J60767
DTT(1M)	Sigma	43816
Europium-anti-phospho-CREB	PerkinElmer	TRF0200
EDTA(0.5M)	Invitrogen	AM9260G

10X LANCE detection buffer	PerkinElmer	CR97-100
384 孔板	Perkinelmer	6007299
96V 型底板(PS)	Axygen	WIPP02280

3. 实验方法:

p38/MK2 酶活实验方法: 在1×酶反应缓冲液 (50 mM HEPES pH 7.5, 1 mM EGTA,10 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0.01% Tween-20) 中, 孵育0.06 nM p38α(Active p38 alpha Protein), 1.2 nM MK2(Inactive MK2)以及浓度梯度稀释的化合物1小时。
5 加入50 nM ULight-CREBtide和25 μM ATP (ATP Solution), 室温反应1.5小时。加入等体积检测及终止混合液 (含 20 mM EDTA 以及 2 nM Europium-anti-phospho-CREB的1×LANCE detection buffer), 混匀离心, 贴上封板膜, 室温反应1小时。用EnVision仪器的TR-FRET程序进行读板, 检测各孔665nm/615 nm的荧光值。

10 p38酶活实验方法: 在1×酶反应缓冲液 (50 mM HEPES pH 7.5, 1 mM EGTA,10 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0.01% Tween-20)中, 孵育3 nM p38α(Active p38 alpha Protein), 以及浓度梯度稀释的化合物1小时。加入50 nM ULight-MBP和50 μM ATP (ATP 10mM Solution), 室温反应1.5小时。加入等体积检测及终止混合液 (含20 mM EDTA以及2 nM Europium-anti-P-MBP的1×LANCE detection
15 buffer), 混匀离心, 贴上封板膜, 室温反应1小时。用EnVision仪器的TR-FRET程序进行读板, 检测各孔665nm/615 nm的荧光值。

4. 实验数据处理方法:

将原始数据(665nm/615 nm读值比率)按照以下公式进行计算, 得到抑制率。
抑制率%=[(阳性对照孔平均值-样品孔值)/(阳性对照孔平均值-阴性对照孔平均
20 值)]×100, 其中阳性对照孔为无化合物酶反应孔, 阴性对照孔为不加酶的反应孔。

使用GraphPad Prism 6中的log(inhibitor) vs. response -- Variable slope (four parameters)对化合物浓度及对应的抑制率进行拟合方程分析, 拟合曲线并得出化合物IC₅₀值。

拟合计算方程为 $Y=Bottom+(Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC_{50}-X)*HillSlope)})$

25 5. 实验结果:

实施例	p38/MK2 IC ₅₀ (nM)	p38 IC ₅₀ (nM)	p38/ p38/MK2
1-1	0.71	77.4	109
2-1	0.42	/	/
3-1	0.18	/	/
5-1	0.79	525.8	666
6-1	0.10	15.3	153
7-1	0.34	49.1	144

8-1	0.25	/	/
9-1	0.14	22.9	164
10-1	0.13	/	/
11-1	0.28	96.9	346
13-1	0.12	16.5	138
14-1	0.05	5.1	102
15-1	0.2	53.6	268
16-1	0.49	/	/
17-1	0.27	/	/
18-1	0.12	/	/
19-1	0.12	/	/

6. 实验结论：
以上数据显示，本发明实施例化合物对 p38α/MK2 酶活具有较强的抑制能力，同时具有很好的选择性。

5

测试例 2、本发明化合物对 U937 细胞 p-Hsp27 抑制作用的测定

1. 实验目的：该测试例的目的是测试本发明化合物对U937细胞p-Hsp27的抑制能力。
2. 实验仪器和试剂：

10

2.1 仪器：

仪器名称	厂家	规格型号
EnVision	PerkinElmer	ENVISION 2015

2.2 试剂：

试剂材料	厂家	货号
U937	ATCC	CRL-1593.2
Phospho-HSP27 (S78/S82) DuoSet IC ELISA	R & D systems	DYC2314-5
DuoSet ELISA Ancillary Reagent Kit 2	R & D systems	DY008
Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)	Abcam	Ab120297
Lipopolysaccharides from Escherichia coli O111:B4	Sigma-Aldrich	L4391

3. 实验方法：

20 ng/ml PMA处理U937分化过夜，换新鲜培养液，U937静息过夜。分化后的U937消化计数，按照每孔25,000细胞种于96孔板中至细胞贴壁。配置化合物浓度梯度，化合物预处理细胞1小时（化合物终浓度最高浓度1 μM，3倍浓度梯度

15

稀释)，加入10 ng/ml LPS（Lipopolysaccharides from Escherichia coli O111:B4）刺激0.5小时。用PBS清洗细胞后，裂解液裂解细胞。使用Phospho-HSP27 (S78/S82) DuoSet IC ELISA试剂盒进行细胞裂解液中p-Hsp27检测，具体步骤参照试剂盒厂商提供的标准步骤。

5 4. 实验数据处理方法：

计算p-Hsp27抑制率：抑制率百分比= [(阳性对照孔p-Hsp27平均值-样品孔p-Hsp27平均值)/(阳性对照孔p-Hsp27平均值-阴性对照孔p-Hsp27平均值)]×100%，其中阳性对照孔为无化合物孔（DMSO处理孔），阴性对照孔为无LPS刺激孔。

- 10 剂量响应曲线拟合：使用GraphPad Prism 6中的log(inhibitor) vs. response -- Variable slope (four parameters)对化合物浓度及对应的抑制率进行拟合方程分析，拟合曲线并得出化合物IC₅₀值。

拟合计算方程为 $Y=Bottom+(Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC_{50}-X)*HillSlope)})$

5. 实验结果：

实施例	U937 细胞活性测试
	p-HSP27 IC ₅₀ (nM)
1-1	0.17
2-1	0.28
3-1	0.15
4-1	0.35
6-1	0.15
7-1	0.35
8-1	0.22
9-1	0.10
10-1	0.13
11-1	0.10
13-1	0.56
14-1	0.13
15-1	0.32
16-1	0.28

6. 实验结论：

- 15 以上数据显示，本发明实施例化合物对 U937 细胞 p-Hsp27 具有较强的抑制能力。

测试例 3、本发明化合物对 U937 细胞 TNF-α 表达水平的抑制作用的测定

1.实验目的：该测试例的目的是测量本发明化合物对U937细胞TNF-α表达水平的抑制能力。

2. 实验仪器和试剂：

2.1 仪器：

仪器名称	厂家	规格型号
EnVision	PerkinElmer	2105-0020

5

2.2 试剂：

试剂材料	厂家	货号
U937	ATCC	CRL-1593.2
Human TNF-alpha DuoSet ELISA	R & D systems	DY210
DuoSet ELISA Ancillary Reagent Kit 2	R & D systems	DY008
Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)	Abcam	Ab120297
Lipopolysaccharides from Escherichia coli O111:B4	Sigma-Aldrich	L4391

3. 实验方法：

20 ng/ml PMA处理U937分化过夜，换新鲜培养液，U937静息过夜。分化后的U937消化计数，按照每孔50,000细胞种于96孔板中至细胞贴壁。配置化合物浓度梯度，化合物预处理细胞1小时（化合物终浓度最高浓度1 μM，3倍浓度梯度稀释），加入10 ng/ml LPS （Lipopolysaccharides from Escherichia coli O111:B4）刺激4小时后离心收集培养上清，用于后续ELISA检测上清中TNF-α浓度。TNF-α浓度检测依据ELISA试剂盒厂商提供的标准步骤进行。

10

4. 实验数据处理方法：

TNF-α标准品通过线性回归方法绘制标准曲线，依据标准曲线换算样品TNF-α浓度。

15

计算抑制率：抑制率百分比= [(阳性对照孔TNF-α浓度平均值 - 样品孔TNF-α浓度平均值)/(阳性对照孔TNF-α浓度平均值 - 阴性对照孔TNF-α浓度平均值)] × 100%，其中阳性对照孔为无化合物孔（DMSO处理孔），阴性对照孔为培养基孔。

20

剂量响应曲线拟合：使用GraphPad Prism 6中的log(inhibitor) vs. response -- Variable slope (four parameters)对化合物浓度及对应的抑制率进行拟合方程分析，拟合曲线并得出化合物IC₅₀值。拟合计算方程为Y=Bottom +(Top-Bottom)/(1+10^{^((LogIC₅₀-X)*HillSlope))。}

5.实验结果：

实施例	U937 细胞活性测试
	TNF-α IC ₅₀ (nM)
1-1	1.20

2-1	0.33
3-1	0.18
4-1	1.20
6-1	0.16
7-1	0.34
8-1	0.19
9-1	0.12
10-1	0.10
11-1	0.21
13-1	0.51
14-1	0.12
15-1	0.18
16-1	0.85

6.实验结论:

以上数据显示,本发明实施例化合物对 U937 细胞 TNF- α 表达水平具有较强的抑制能力。

5 测试例 4、SD 大鼠药代动力学测定

1.实验目的:

以 SD 大鼠为受试动物,研究本发明化合物,在 5 mg/kg 或 2 mg/kg 剂量下口服和 1mg/kg 剂量下静脉注射给药在大鼠体内(血浆)的药代动力学行为。

2. 实验方案

10 2.1 试验药品:

本发明的化合物,自制。

2.2 试验动物:

SD 大鼠每组 3 只,雄性,上海杰思捷实验动物有限公司,动物生产许可证号(SCXK(沪)2013-0006 N0.311620400001794)。

15 2.3 药物配制:

PO, 10% solutol HS15, 超声溶解, 配制为澄清溶液或均一混悬液。

IV, 5%DMSO+10%Solutol HS15+85%PBS, 超声溶解, 配制为澄清溶液。

2.4 给药方案:

SD 大鼠每组 3 只,雄性;禁食一夜后分别 p.o., 剂量为 5 mg/kg 或 2 mg/kg, 给药体积 10 mL/kg ; i.v., 剂量为 1 mg/kg, 给药体积 5 mL/kg。

20 2.5 样品采集:

大鼠口服给药后，在 0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时；大鼠静脉注射给药后，在 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时；颈静脉采血 0.2 mL，置于 EDTA-K₂ 试管中，4℃ 6000 rpm 离心 6 min 分离血浆，于-80℃保存。

2.6 样品处理：

- 5
- 1) 血浆样品 20 uL 加入 100 uL 乙腈沉淀，混合后 3500 × g 离心 5~20 分钟。

2) 取处理后上清溶液进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度，LC/MS/MS 分析仪器：AB Sciex API 4000 Qtrap。

2.7 液相分析：

- 10
- 液相条件：Shimadzu LC-20AD 泵

● 色谱柱：Waters Xbridge C18 5μm,4.6 X 50 mm 移动相：A 液为 0.1%甲酸水溶液，B 液为甲醇

● 流速：1.0 mL/min

● 洗脱时间：0-4.0 分钟，洗脱液如下：

时间/分钟	A 液	B 液
0.2	90%	10%
1.2	2%	98%
3.0	2%	98%
3.1	90%	10%
4.0	Stop	

15 3. 试验结果及数据处理：

药代动力学主要参数用 WinNonlin 6.1 计算得到。

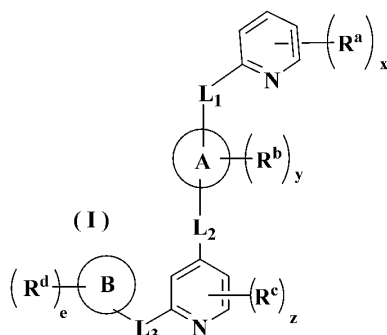
实施例	药代实验(PO 给药)					
	剂量	达峰时间	血药浓度	曲线面积	半衰期	平均滞留时间
	mg/kg	t _{max} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng/mL×h)	t _{1/2} (h)	MRT(h)
6-1	5	1	4177	14213	2.7	2.9
7-1	2	1	2157	7349	1.4	2.5
9-1	5	0.5	3757	22011	2.5	3.8

4. 实验结论

SD 大鼠药代动力学测定结果显示，本发明化合物呈现好较好的 PK 性质。

权利要求书

1. 一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



5 其中:

环 A 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

L_1 选自键、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_n C(O)NR_{cc}(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_n (CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_n O(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_n O(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_n S(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_n S(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_n (CH_2)_{n1} NR_{cc}-$ 、 $-(CH_2)_n NR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_n NR_{cc}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n P(O)_p R_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_n S(O)_m-$ 、 $-(CH_2)_n S(O)_m NR_{cc}-$ 和 $-(CH_2)_n NR_{cc}S(O)_m-$;

R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

或者, R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 中的任意两个链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地可以进一步被取代;

L_2 和 L_3 各自独立地选自键、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、 $-(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n2} C(O)(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2} C(O)NR_{c1}(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2} (CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CR_{a1}R_{b1})_{n2} O(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2} O(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CR_{a1}R_{b1})_{n2} S(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2} S(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CR_{a1}R_{b1})_{n2} (CH_2)_{n3} NR_{c1}-$ 、 $-(CH_2)_{n2} NR_{c1}(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2} NR_{c1}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n2} P(O)_p R_{a1}-$ 、 $-(CH_2)_{n2} S(O)_{m1}-$ 、 $-(CH_2)_{n2} S(O)_{m1} NR_{c1}-$ 和 $-(CH_2)_{n2} NR_{c1}S(O)_{m1}-$;

R_{a1} 、 R_{b1} 和 R_{c1} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述

的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^a 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^b 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^c 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^b 与 R^c 链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R^d 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、桥环烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}NR_{hh}C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)_2R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}C(O)NR_{hh}R_{gg}$ 或 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)_2NR_{hh}R_{gg}$ ，所述的氨基、烷基、桥环烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_{ee} 、 R_{ff} 、 R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 氘代烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；

优选地， R_{ee} 、 R_{ff} 、 R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

或者 R_{ee} 、 R_{ff} 链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

n4 为 0、1、2、3 或 4;

优选地, R^d 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的

5 氨基、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

或者, 任意两个相邻或不相邻的 R^d 链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

或者, L_3 与 R^d 链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述环烷基、杂

10 环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

或者, R^c 与 R^d 链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被取代;

x 为 0~6 的整数;

y 为 0~6 的整数;

15 z 为 0~6 的整数;

c 为 0~6 的整数;

n 为 0、1、2 或 3;

n1 为 0、1、2 或 3;

n2 为 0、1、2 或 3;

20 n3 为 0、1、2 或 3;

m 为 0、1、2 或 3;

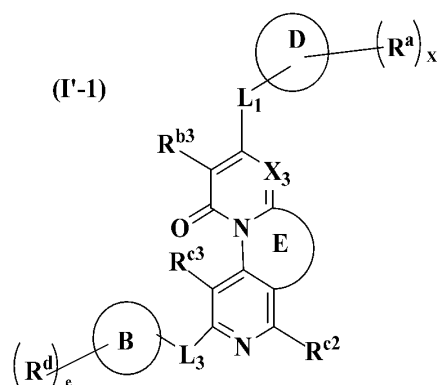
p 为 0、1、2 或 3;

m1 为 0、1、2 或 3;

p1 为 0、1、2 或 3。

25

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 化合物进一步如通式 (I'-1) 所示:



其中:

环 D 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

环 E 选自杂环基;

环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

5 X_3 选自 N 或者 CR^{b1} ;

L_1 选自键、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{cc}(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nS(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_{n1}NR_{cc}-$ 、 $-(CH_2)_nNR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、
10 $-(CH_2)_nNR_{cc}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_nP(O)_pR_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_m-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR_{cc}-$ 和 $-(CH_2)_nNR_{cc}S(O)_m-$;

R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、
15 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
20 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

L_3 选自键、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、 $-(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_{c1}(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CR_{a1}R_{b1})_{n2}O(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}O(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CR_{a1}R_{b1})_{n2}S(CH_2)_{n3}-$ 、
25 $-(CH_2)_{n2}S(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CR_{a1}R_{b1})_{n2}(CH_2)_{n3}NR_{c1}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}NR_{c1}(CR_{a1}R_{b1})_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}NR_{c1}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n2}P(O)_pR_{a1}-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_m1-$ 、 $-(CH_2)_{n2}S(O)_m1NR_{c1}-$ 和 $-(CH_2)_{n2}NR_{c1}S(O)_m1-$;

R_{a1} 、 R_{b1} 和 R_{c1} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、
30 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
35 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、

C₁₋₆ 氈代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- R^a 各自独立地选自氢、氈、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氈代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氈代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氈代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氈、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氈代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氈代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 或者，任意两个相邻或不相邻的 R^a 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氈、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氈代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氈代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 或者，L₁ 与 R^a 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氈、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氈代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氈代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- R^{b1} 或 R^{b3} 各自独立地选自氢、氈、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氈代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氈代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氈代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氈、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氈代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氈代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- R^{c2} 或 R^{c3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- R^d 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 桥环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}NR_{hh}C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}NR_{hh}OR_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)_2R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}SR_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}C(O)NR_{hh}R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)NR_{hh}R_{gg}$ 、 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}SNR_{hh}R_{gg}$ 或 $-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)_2NR_{hh}R_{gg}$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 桥环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- R_{ee} 、 R_{ff} 、 R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；
- 或者 R_{ee} 、 R_{ff} 链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- x 为 0~6 的整数；
- e 为 0~6 的整数；
- n 为 0、1、2 或 3；

n1 为 0、1、2 或 3；

n2 为 0、1、2 或 3；

n3 为 0、1、2 或 3；

n4 为 0、1、2、3 或 4；

5 n6 为 0、1、2、3 或 4；

m 为 0、1、2 或 3；

p 为 0、1、2 或 3；

m1 为 0、1、2 或 3；

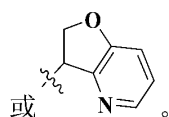
p1 为 0、1、2 或 3。

10

3. 根据权利要求 2 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，环 D 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；优选地，环 D 选自 C₆₋₁₀ 芳基、5-6 元单环杂芳基或 7-10 元双环杂芳基；更优选

地，环 D 选自吡唑基、噻吩基、噻唑基、恶唑基、嘧啶基、吡啶基、苯基、

15

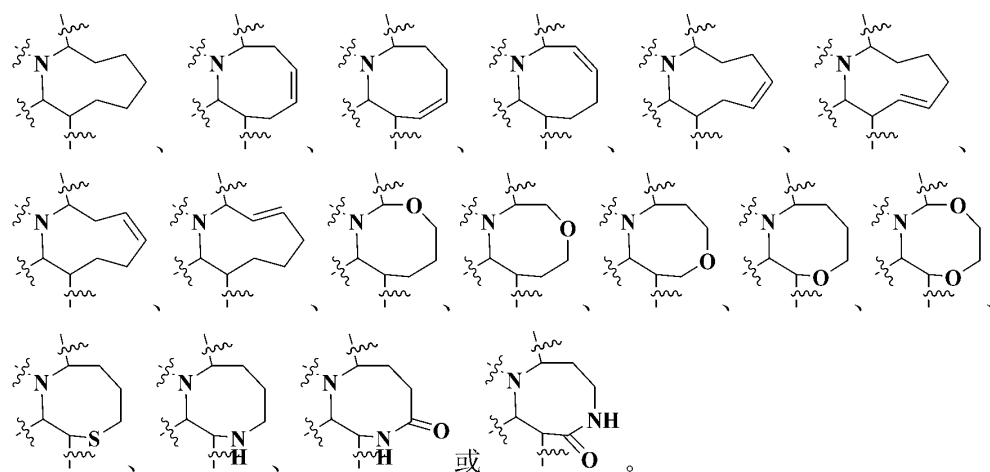


或。

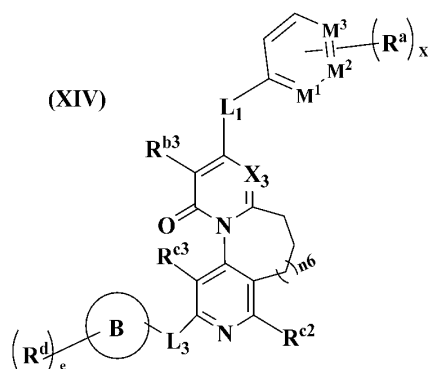
4. 根据权利要求 2-3 任一所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，

其特征在于，环 E 选自 6-12 元杂环基；优选地，环 E 选自

20



5. 根据权利要求 1-4 任一所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，化合物进一步如通式 (XIV) 所示：



其中：

- 5 M^1 选自 C、CH、N 或不存在；
 M^2 选自 C、CH、N 或不存在；
 M^3 选自 C、CH、N 或不存在；
 X_3 选自 N 或者 CR^{b1} ；
 环 B 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；
- 10 L_1 选自键、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、 $-(CH_2)_n$ -、 $-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}$ -、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{cc}(CH_2)_{n1}$ -、 $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n1}$ -、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}$ -、 $-(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}$ -、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nS(CH_2)_{n1}$ -、 $-(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n1}$ -、 $-(CR_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_{n1}NR_{cc}$ -、 $-(CH_2)_nNR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n1}$ -、 $-(CH_2)_nNR_{cc}C(O)$ -、 $-(CH_2)_nP(O)_pR_{aa}$ -、 $-(CH_2)_nS(O)_m$ -、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR_{cc}$ - 和
- 15 $-(CH_2)_nNR_{cc}S(O)_m$ -；

- R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 20 L_3 选自键、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、 $-(CH_2)_{n2}$ -、 $-(CH_2)_{n2}C(O)(CR_{a1}R_{b1})_{n3}$ -、 $-(CH_2)_{n2}C(O)NR_{c1}(CH_2)_{n3}$ -、 $-(CH_2)_{n2}(CR_{a1}R_{b1})_{n3}$ -、 $-(CR_{a1}R_{b1})_{n2}O(CH_2)_{n3}$ -、 $-(CH_2)_{n2}O(CR_{a1}R_{b1})_{n3}$ -、 $-(CR_{a1}R_{b1})_{n2}S(CH_2)_{n3}$ -、
- 25

$-(\text{CH}_2)_{n2}\text{S}(\text{CR}_{a1}\text{R}_{b1})_{n3}-$ 、 $-(\text{CR}_{a1}\text{R}_{b1})_{n2}(\text{CH}_2)_{n3}\text{NR}_{c1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n2}\text{NR}_{c1}(\text{CR}_{a1}\text{R}_{b1})_{n3}-$ 、
 $-(\text{CH}_2)_{n2}\text{NR}_{c1}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n2}\text{P}(\text{O})_{p1}\text{R}_{a1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n2}\text{S}(\text{O})_{m1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n2}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{NR}_{c1}-$ 和
 $-(\text{CH}_2)_{n2}\text{NR}_{c1}\text{S}(\text{O})_{m1}-$;

R_{a1} 、 R_{b1} 和 R_{c1} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、
 5 氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6}
 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、
 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷
 基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、
 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，
 10 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代
 基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂
 环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^a 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、
 15 硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧
 基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12
 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、
 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、
 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被
 20 氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6}
 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14
 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个相邻或不相邻的 R^a 链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、
 25 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14
 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代
 基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6}
 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、
 3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者， L_1 与 R^a 链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元
 30 杂芳基，所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可
 以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、
 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷
 氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14}
 35 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{b1} 或 R^{b3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{c2} 或 R^{c3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^d 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 桥环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}NR_{hh}C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}NR_{hh}OR_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)_2R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}SR_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}C(O)NR_{hh}R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)NR_{hh}R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}SNR_{hh}R_{gg}$ 或 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)_2NR_{hh}R_{gg}$ ，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 桥环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{ee} 、 R_{ff} 、 R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷

氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

或者 R_{ee}、R_{ff} 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- x 为 0~6 的整数；
- 10 e 为 0~6 的整数；
- n 为 0、1、2 或 3；
- n₁ 为 0、1、2 或 3；
- n₂ 为 0、1、2 或 3；
- n₃ 为 0、1、2 或 3；
- 15 n₄ 为 0、1、2、3 或 4；
- n₆ 为 0、1、2、3 或 4；
- m 为 0、1、2 或 3；
- p 为 0、1、2 或 3；
- m₁ 为 0、1、2 或 3；
- 20 p₁ 为 0、1、2 或 3。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，环 A 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

优选地，环 A 选自 6-12 元双环杂环基、5-6 元单环杂芳基或 7-10 元双环杂芳基；

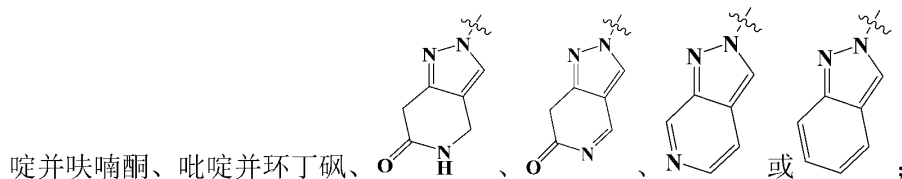
更优选地，环 A 选自吡唑基、噻吩基、噻唑基、恶唑基、嘧啶基、吡啶基、苯基、四氢喹啉基、苯并环戊基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡啶基、吡啶并吡啶或咪唑并吡啶。

7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，环 B 选自 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

优选地，环 B 选自 3-7 元单环杂环基、6-12 元双环杂环基、5 元单环杂芳基、6 元单环杂芳基或 7-14 元杂芳基并环；

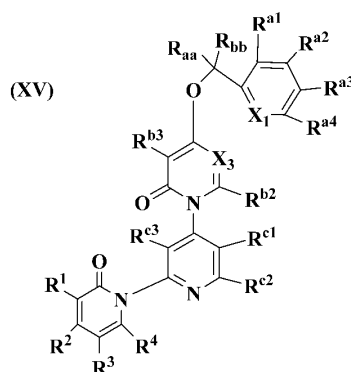
更优选地，环 B 选自 5 元单环含氮杂芳基、6 元单环含氮杂芳基、5-6 元杂芳基并 5-6 元环烷基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基或 5-6 元杂芳基并苯基；

进一步优选地, 环 B 选自嘧啶、吡啶并环己基、吡啶并环戊基、吡咯并三
 嗪基、吡咯并嘧啶基、吡啶并环戊烯基、吡啶、噻唑、吡唑, 吡啶并吡咯酮、吡



更进一步优选地, 环 B 选自嘧啶、吡啶并环己基、吡啶并环戊基、吡咯并
 5 三嗪基、吡咯并嘧啶基、吡啶并环戊烯基、吡啶、噻唑、吡唑, 吡啶并吡咯酮、
 吡啶并呋喃酮或吡啶并环丁酮。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其
 特征在于, 化合物进一步如通式 (XV) 所示:



10

其中:

X_1 选自 N 或者 CR^{a5} ;

X_3 选自 N 或者 CR^{b1} ;

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 或 R^{a5} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、
 15 氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、
 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔
 基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6}
 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、
 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基,
 20 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代
 基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂
 环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

或者, 任意两个相邻或不相邻的 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 和 R^{a5} 链接形成 C_{3-12} 环
 25 烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂

环基、C₆₋₁₄芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

5 R_{aa} 或 R_{bb} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

10 或者，R_{aa} 和 R_{bb} 链接形成 C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

20 R^{b1}、R^{b2} 或 R^{b3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

30 或者，R^{b1} 和 R^{b2} 取代基链接形成 C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{c1}、R^{c2} 或 R^{c3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R^{c1} 和 R^{c2} 取代基链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R^{c1} 和 R^{b2} 取代基链接形成 3-12 元杂环基或 5-14 元杂芳基，所述 3-12 元杂环基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R¹ 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 桥环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}C(O)R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}NR_{hh}C(O)R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}NR_{hh}OR_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)₂R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}SR_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}C(O)NR_{hh}R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)NR_{hh}R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}SNR_{hh}R_{gg} 或 -(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)₂NR_{hh}R_{gg}，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 桥环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基

基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

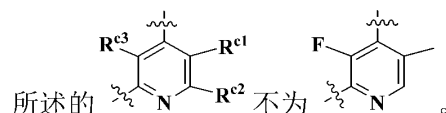
R_{ee}、R_{ff}、R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

或者 R_{ee}、R_{ff} 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

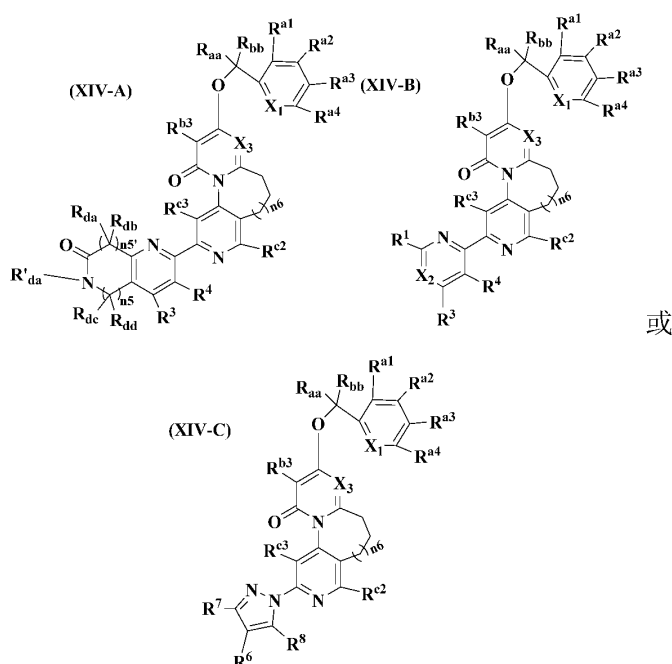
R²、R³ 或 R⁴ 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个相邻或不相邻的 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n₄ 为 0、1、2、3 或 4；且



9. 根据权利要求 1-8 任一所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，化合物进一步如通式 (XIV-A)、(XIV-B) 或 (XIV-C) 所示：



其中:

X_1 选自 N 或者 CR^{a5} ;

5 X_2 选自 N 或者 CR^2 ;

X_3 选自 N 或者 CR^{b1} ;

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 或 R^{a5} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

10

或者，任意两个相邻或不相邻的 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 和 R^{a5} 链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

20

R_{aa} 或 R_{bb} 各自独立地选自氢、氖、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氖代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氖、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氖代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者， R_{aa} 和 R_{bb} 链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氖、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氖代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{b1} 或 R^{b3} 各自独立地选自氢、氖、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氖代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氖、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氖代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^{c2} 或 R^{c3} 各自独立地选自氢、氖、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氖代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氖、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氖代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氖代烷

氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{da}、R_{db} 或 R'_{da} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R_{da} 和 R_{db} 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{dc} 或 R_{dd} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R_{dc} 和 R_{dd} 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R¹ 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 桥环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆

烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5-14 元杂芳基、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}C(O)R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}NR_{hh}C(O)R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}NR_{hh}OR_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)₂R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}SR_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}C(O)NR_{hh}R_{gg}、5 -(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)NR_{hh}R_{gg}、-(CR_{ee}R_{ff})_{n4}SNR_{hh}R_{gg} 或 -(CR_{ee}R_{ff})_{n4}S(O)₂NR_{hh}R_{gg}，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 桥环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R_{ee}、R_{ff}、R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基；

或者 R_{ee}、R_{ff} 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R²、R³ 或 R⁴ 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个相邻或不相邻的 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、

氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 5 R⁷选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆桥环烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5-14元杂芳基、-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}C(O)R_{gg}、-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}NR_{hh}C(O)R_{gg}、-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}NR_{hh}OR_{gg}、-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)₂R_{gg}、
- 10 -(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)R_{gg}、-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}SR_{gg}、-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}C(O)NR_{hh}R_{gg}、-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)NR_{hh}R_{gg}、-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}SNR_{hh}R_{gg}或-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)₂NR_{hh}R_{gg}，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆桥环烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、
- 15 硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- R_{cc}、R_{ff}、R_{gg}和R_{hh}各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基；
- 20 或者 R_{cc}、R_{ff}链接形成 C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基，所述 C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；
- 25 R⁶或R⁸各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、
- 30 氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、
- 35 以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、

C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，任意两个相邻或不相邻的 R⁶、R⁷ 和 R⁸ 链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n₄ 为 0、1、2、3 或 4；

n₅ 为 0、1 或 2；

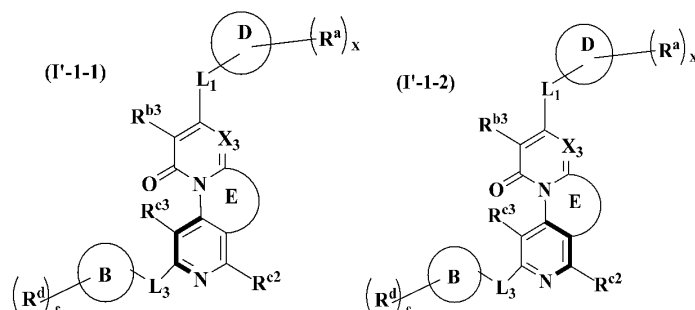
n_{5'} 为 0、1 或 2；

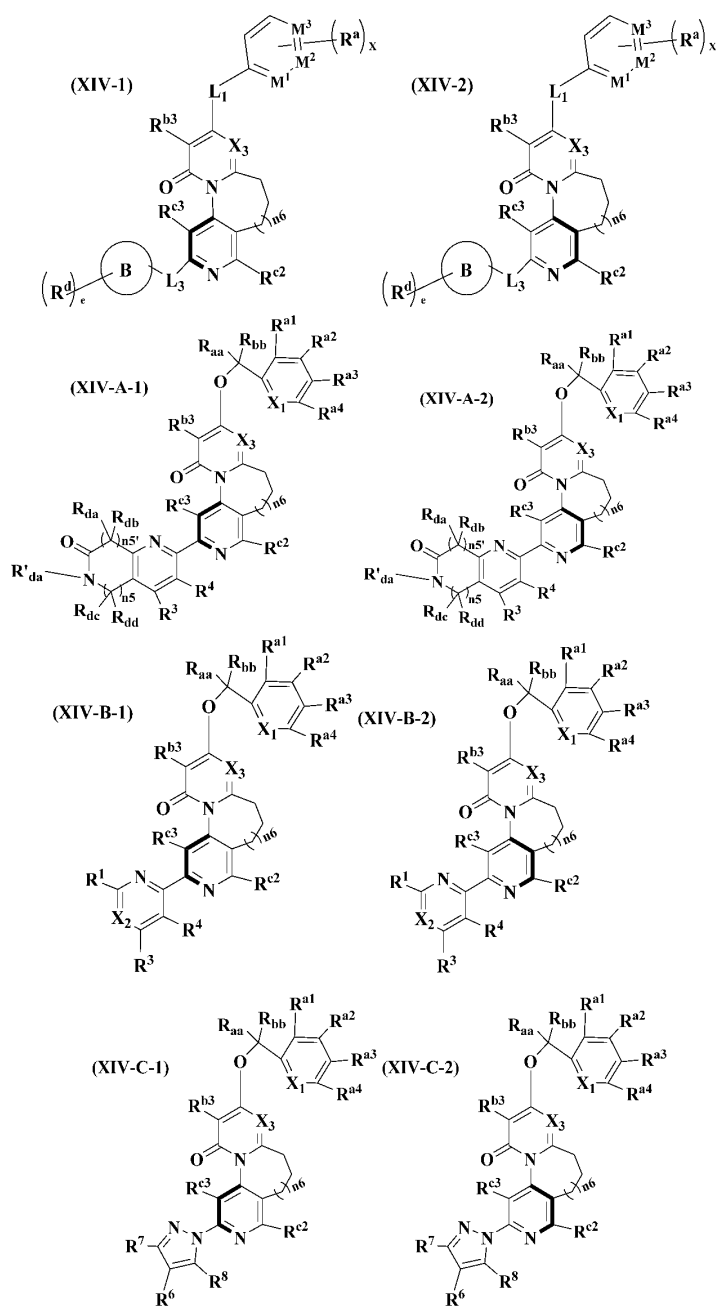
n₅ 和 n_{5'} 不同时为 0；

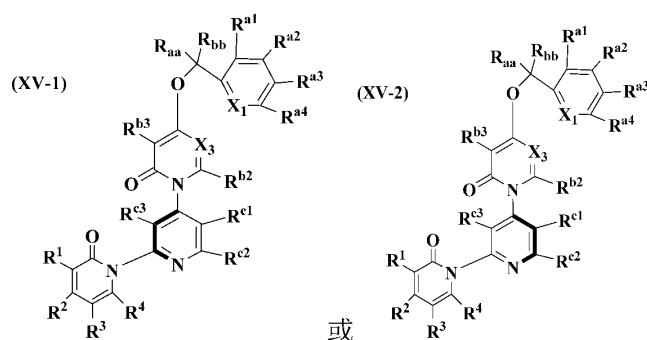
n₆ 为 0、1、2、3 或 4。

10. 根据权利要求 1-9 任一所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，化合物进一步如通式 (I'-1-1)、(I'-1-2) (XIV-1)、(XIV-2)、(XIV-A-1)、(XIV-A-2)、(XIV-B-1)、(XIV-B-2)、(XIV-C-1)、(XIV-C-2)、(XV-1) 或 (XV-2)

所示：







11. 根据权利要求 1-7 或 10 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, L_1 选自键、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{cc}(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nS(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_{n1}NR_{cc}-$ 、 $-(CH_2)_nNR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nNR_{cc}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_nP(O)_pR_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_m-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR_{cc}-$ 和 $-(CH_2)_nNR_{cc}S(O)_m-$;
- 10 优选地, L_1 选自键、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nO-$ 、 $-O(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nS-$ 、 $-S(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{cc}-$ 、 $-NR_{cc}(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 或 $-NR_{cc}C(O)-$;
- 更优选地, L_1 选自键、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCD_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OC(CH_3)_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 或

- 15 R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;
- 25 优选地, R_{aa} 、 R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-3}

烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者，R_{aa}、R_{bb} 和 R_{cc} 中的任意两个链接形成 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R_{aa}、R_{bb} 和 R_{cc} 中的任意两个链接形成 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基和 C₁₋₃ 卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代。

12. 根据权利要求 1-7 或 10-11 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，R^a 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R^a 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基和 C₁₋₃ 卤代烷氧基中的一个或多个取代基所取代。

氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

13. 根据权利要求 1、6-7 或 11-12 任一项所述的化合物、其立体异构体或其
5 药学上可接受盐，其特征在于，R^b 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、
巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤
代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、
C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨
基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆
10 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元
杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代
基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆
烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、
3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

15 优选地，R^b 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨
基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷
基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈
环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃
氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟烷基、C₂₋₄ 烯基、
20 C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，任选地可以
进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、
C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 羟烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氘代烷
氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、C₆₋₁₀
芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

25

14. 根据权利要求 1、6-7 或 11-13 任一项所述的化合物、其立体异构体或其
药学上可接受盐，其特征在于，R^c 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、
巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤
代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、
30 C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨
基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆
羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元
杂芳基，任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代
基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆
35 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、
3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地, R^c 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

或者, R^b 与 R^c 链接形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

15. 根据权利要求 1-7 或 10-14 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于,

R^d 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、5-10 元桥环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基或 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}NR_{hh}C(O)R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)_2R_{gg}$ 、 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}C(O)NR_{hh}R_{gg}$ 或 $-(CR_{cc}R_{ff})_{n4}S(O)_2NR_{hh}R_{gg}$, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、5-10 元桥环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R_{cc} 、 R_{ff} 、 R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 氘代烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 氘代烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基;

优选地, R_{cc} 、 R_{ff} 、 R_{gg} 和 R_{hh} 各自独立的选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基;

- 5 或者 R_{cc} 、 R_{ff} 链接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基
- 10 所取代;

n_4 为 0、1、2、3 或 4;

优选地,

- R^d 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;
- 15
- 20

- 优选地, R^d 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 任选地可以进一步被氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氘代烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代。
- 25
- 30

16. 根据权利要求 8-10 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, R^2 选自卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 C_{1-6} 烷氧
- 35

基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被

5 氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

优选地，R² 选自卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基；

10 更优选地，R² 选自氟。

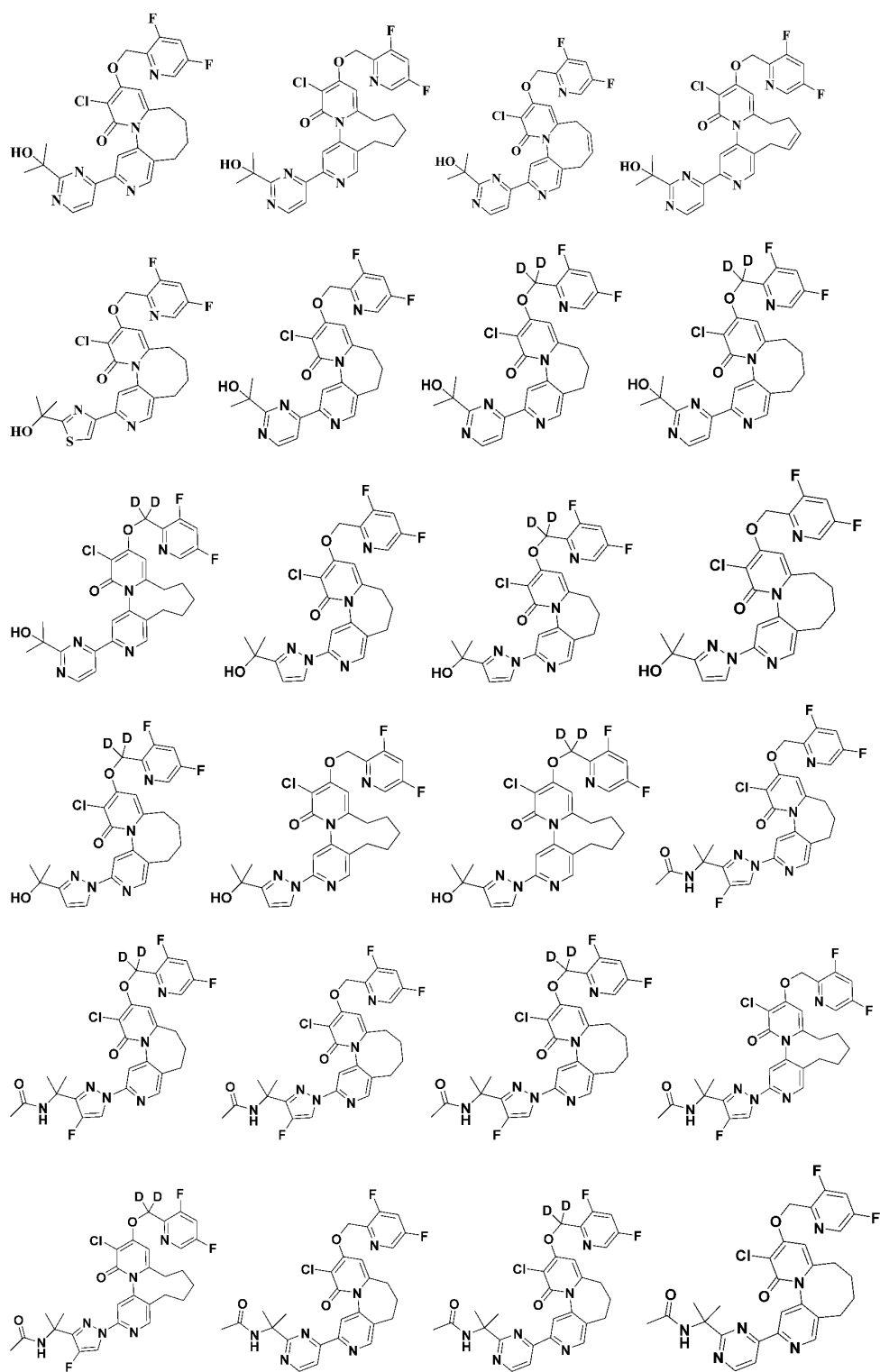
17. 根据权利要求 8-10 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，R⁶ 选自卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 羟烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，任选地可以进一步被

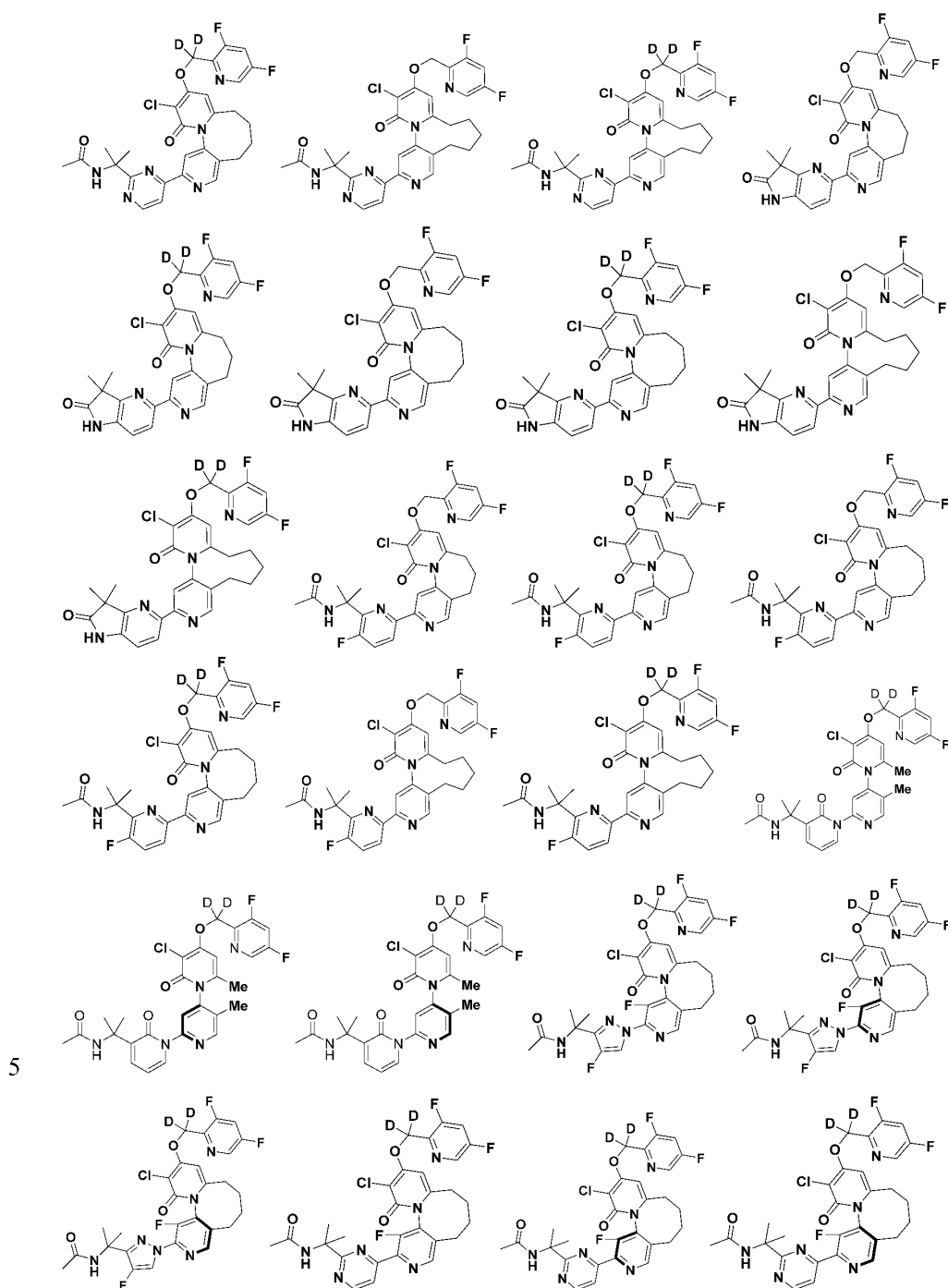
20 氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

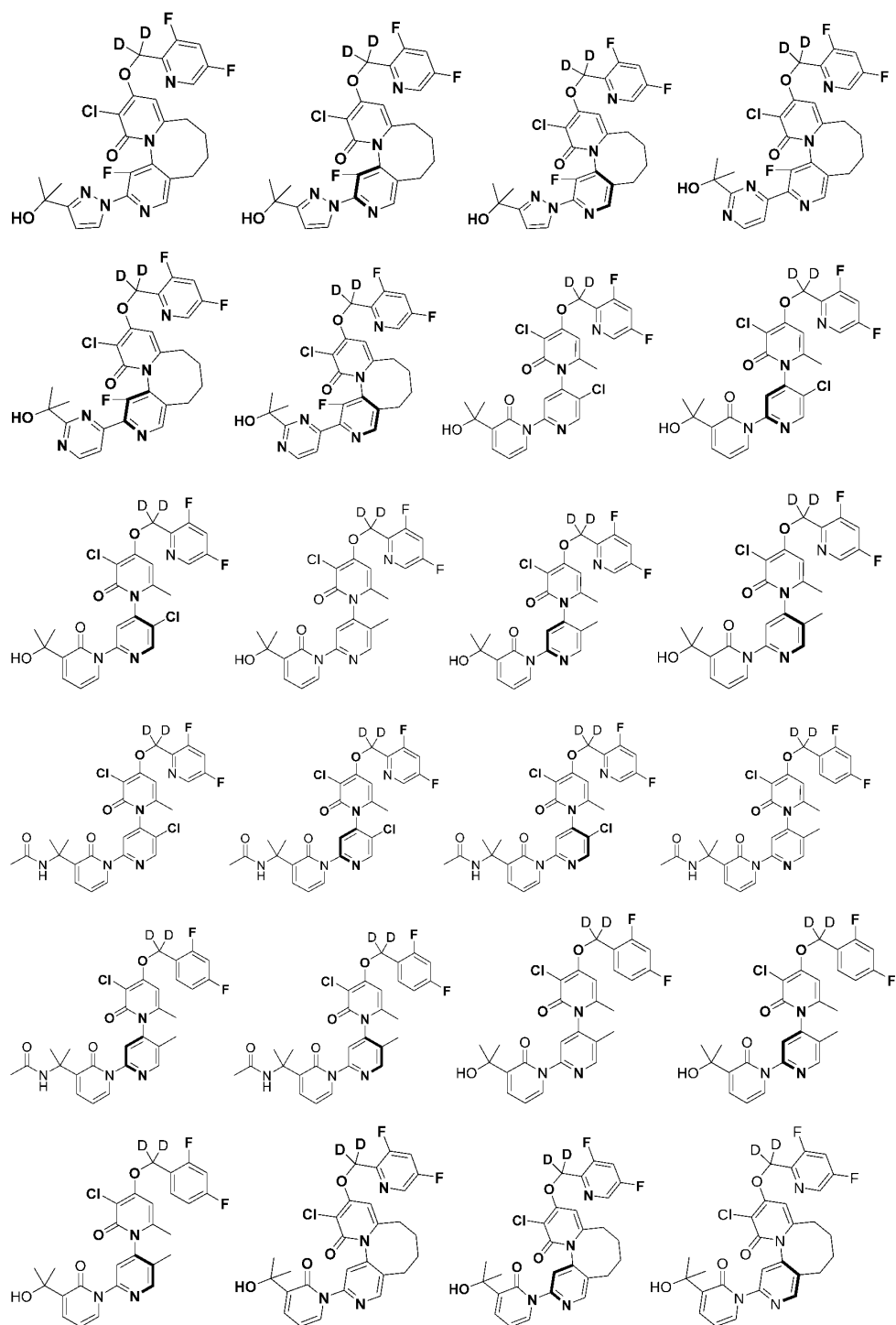
25 优选地，R⁶ 选自卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、氧代基、硫代基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基；

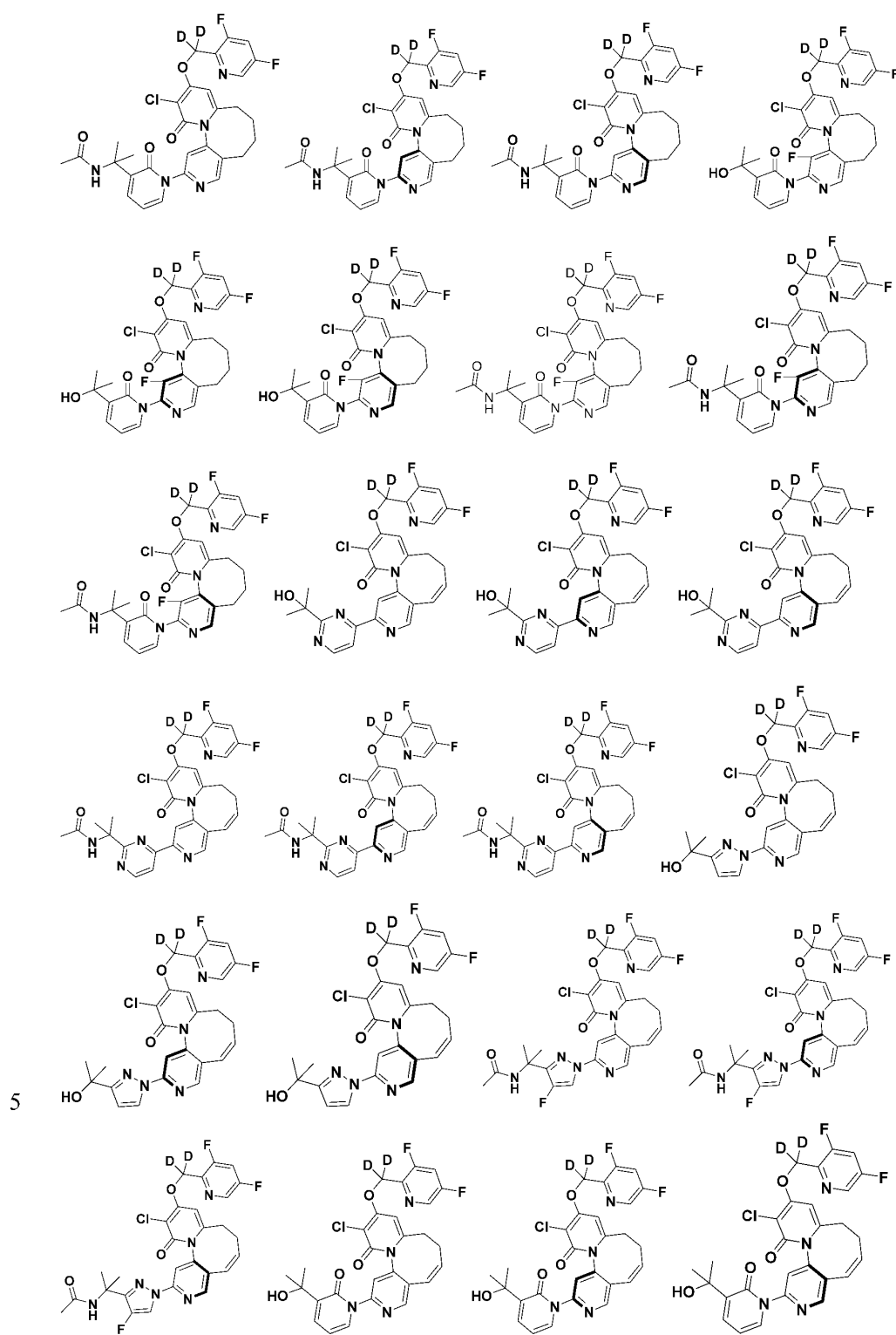
更优选地，R⁶ 选自氟。

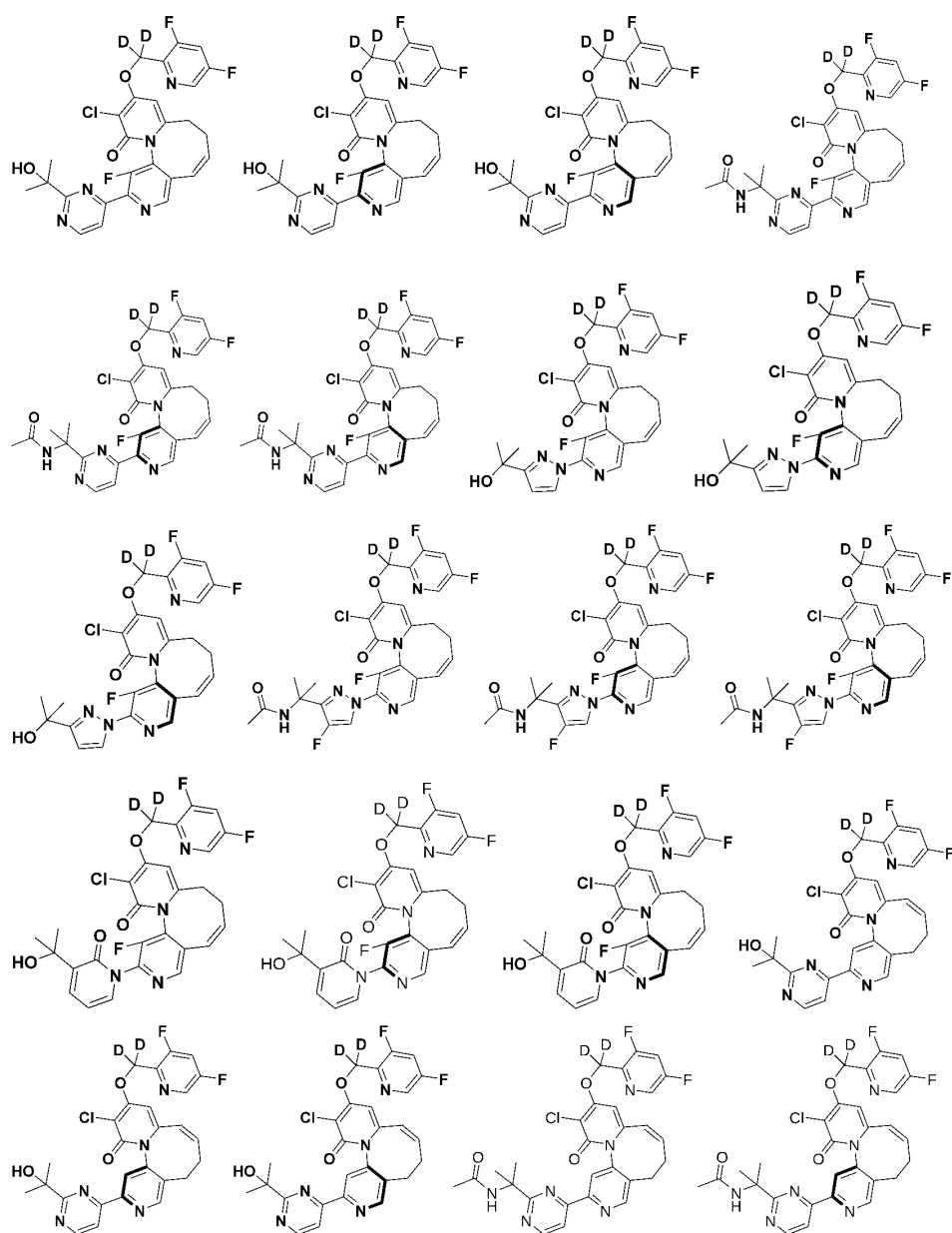
30 18. 根据权利要求 1-17 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，化合物的结构如下所示：

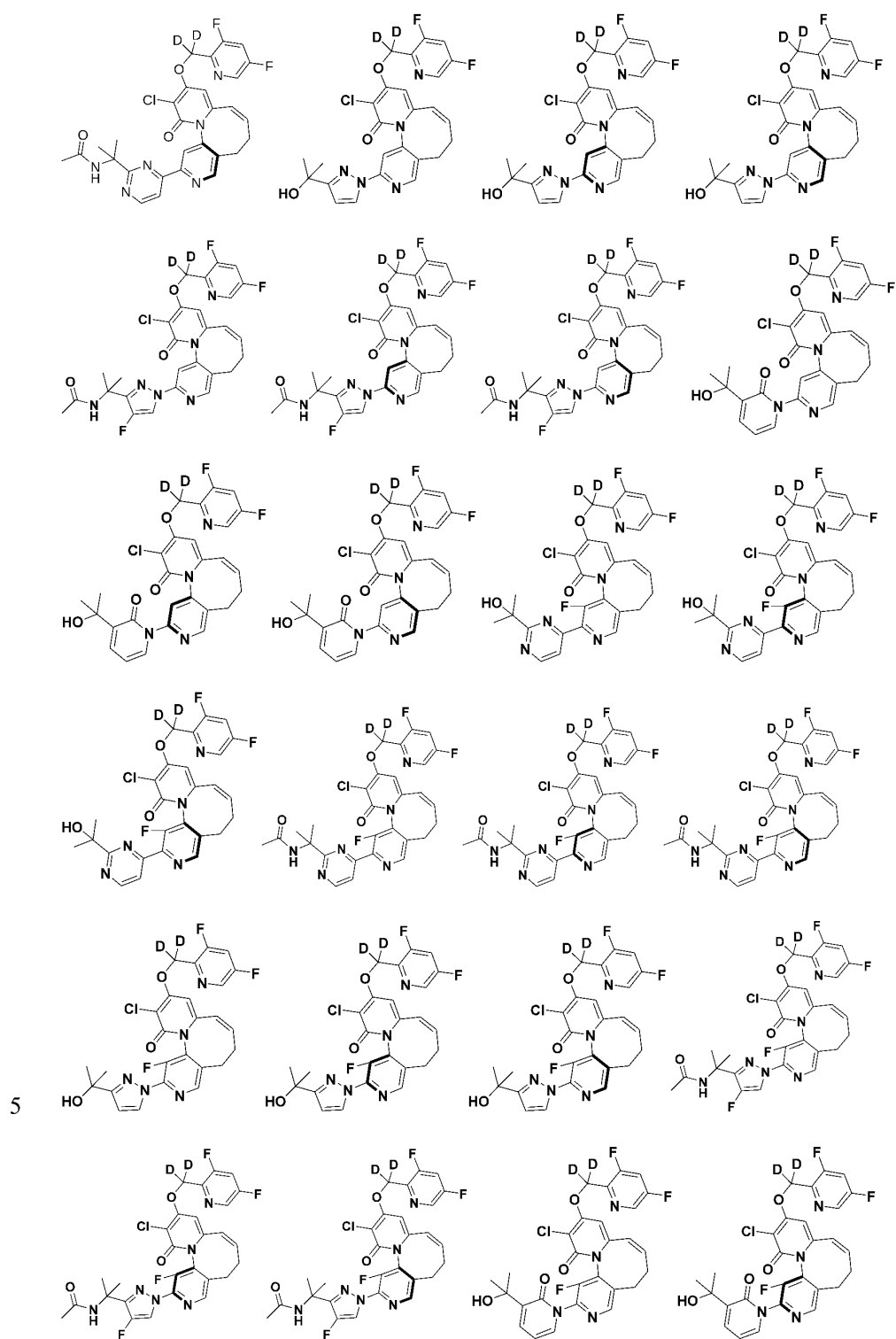


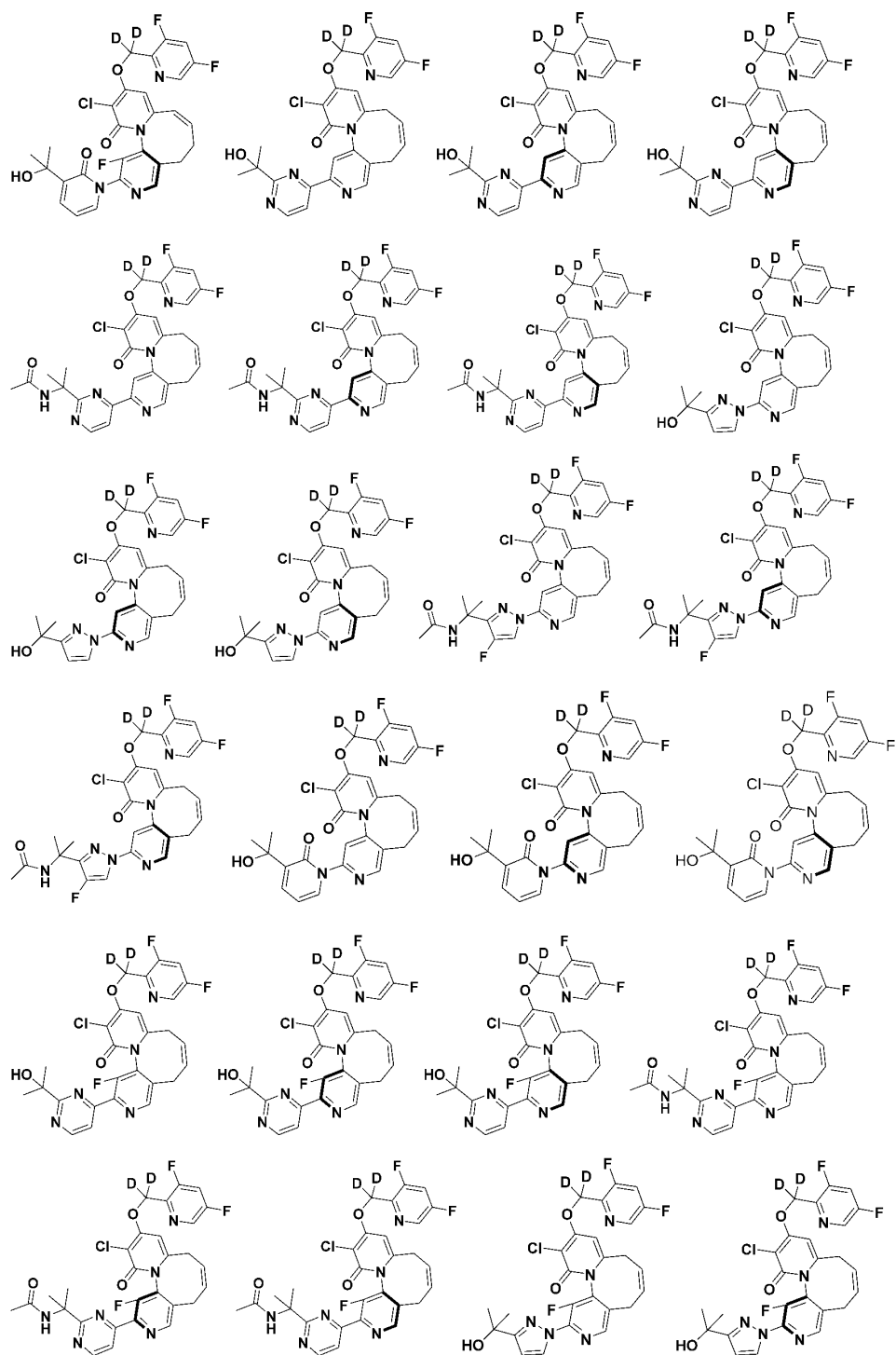


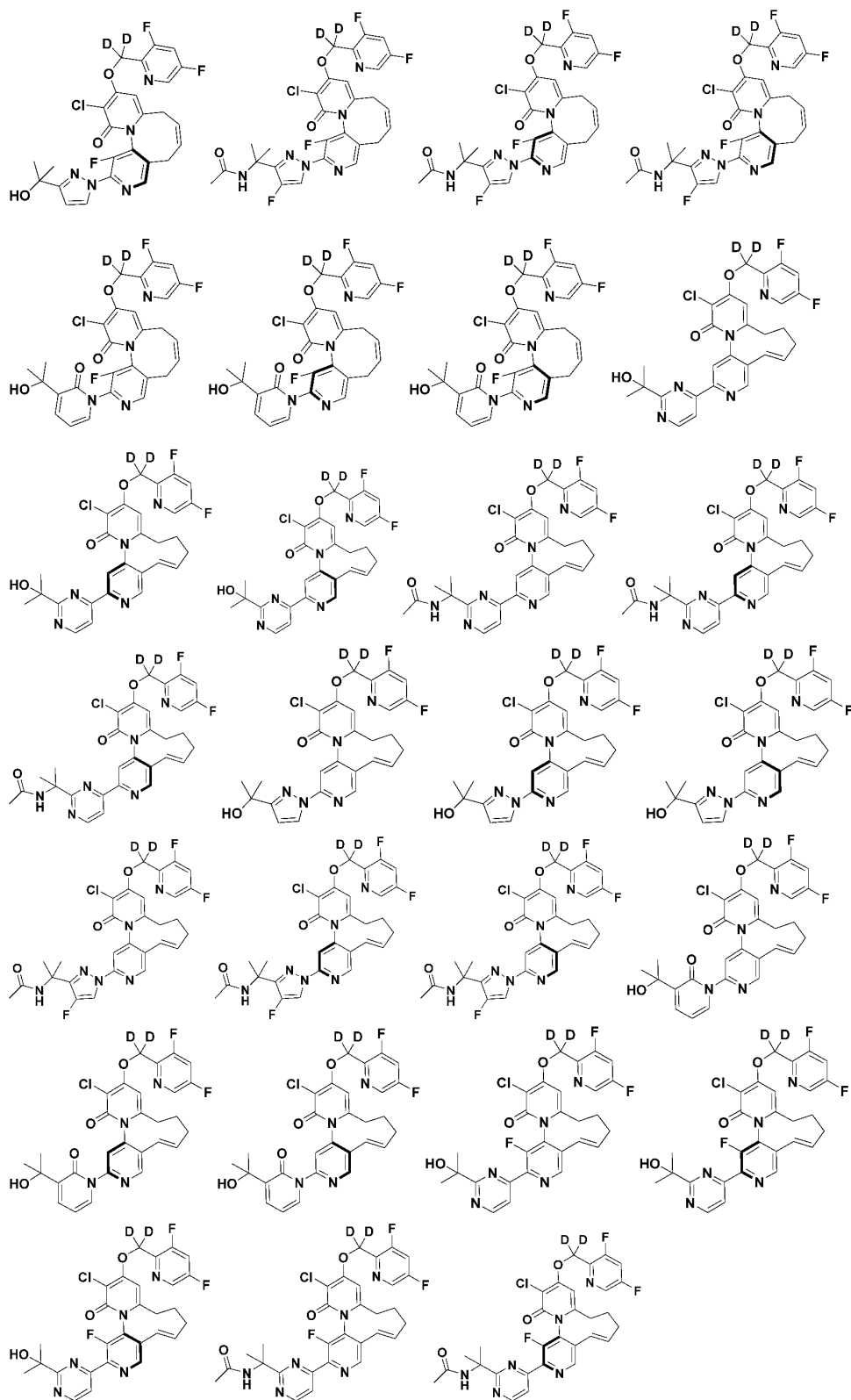


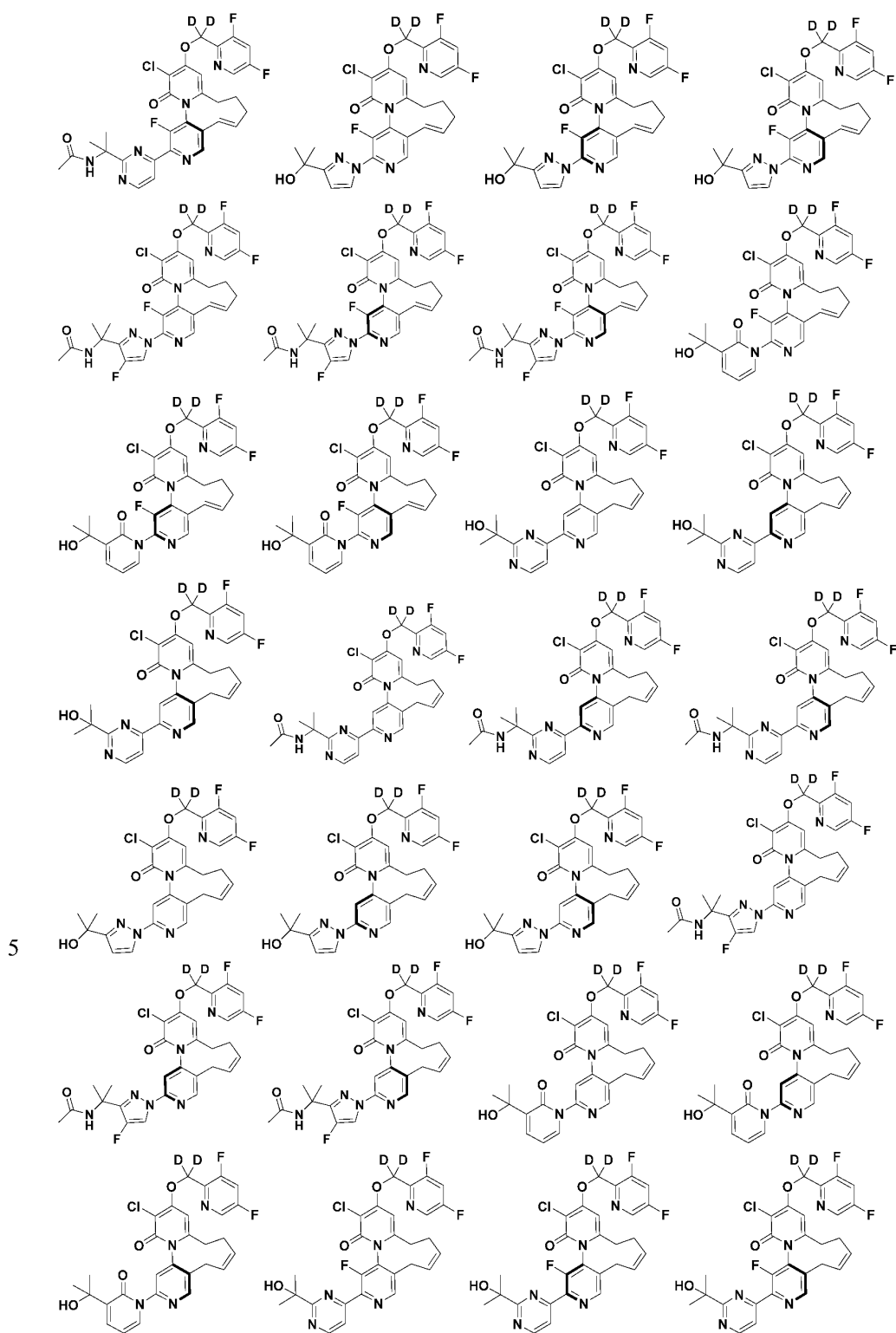


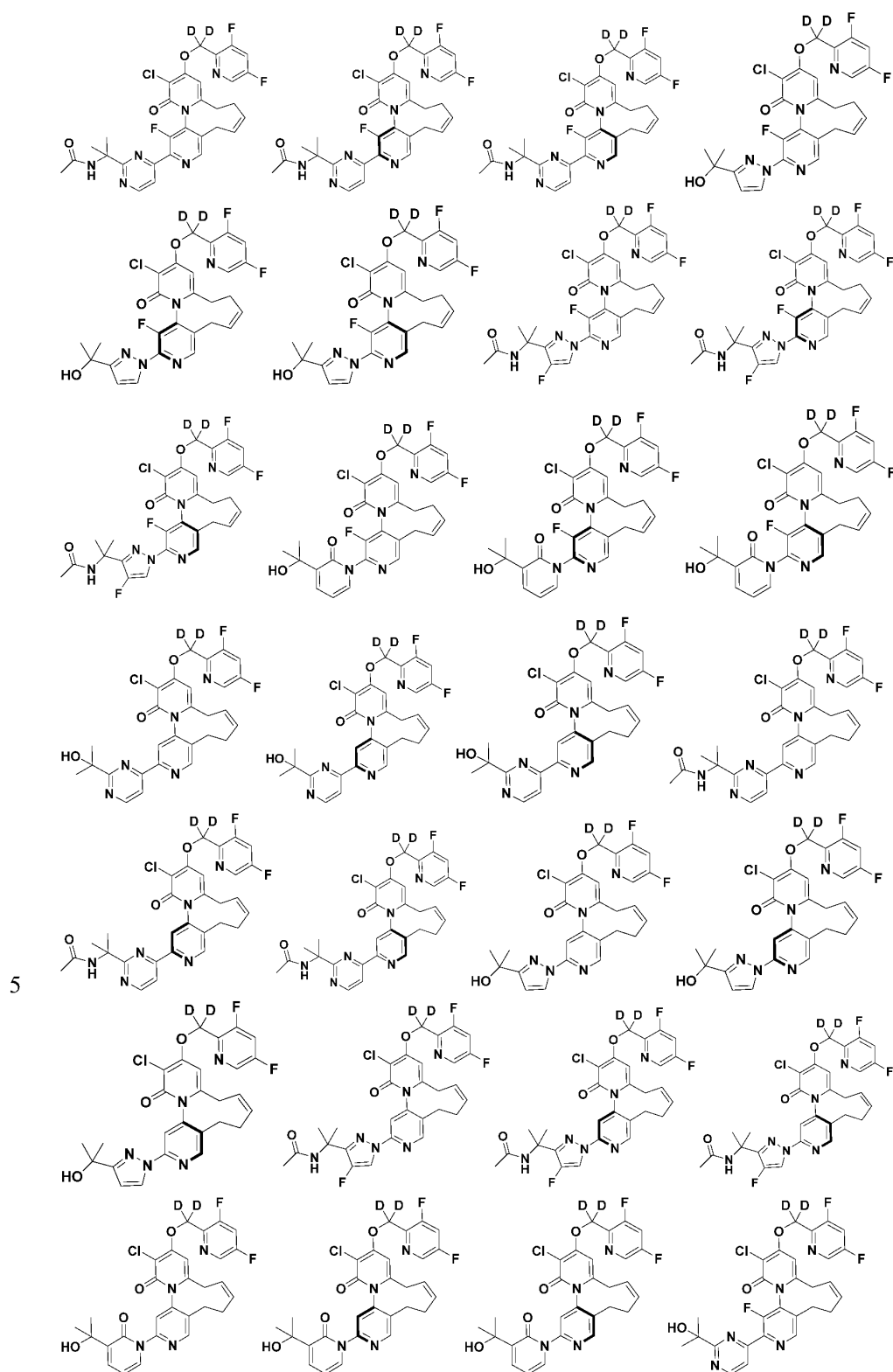


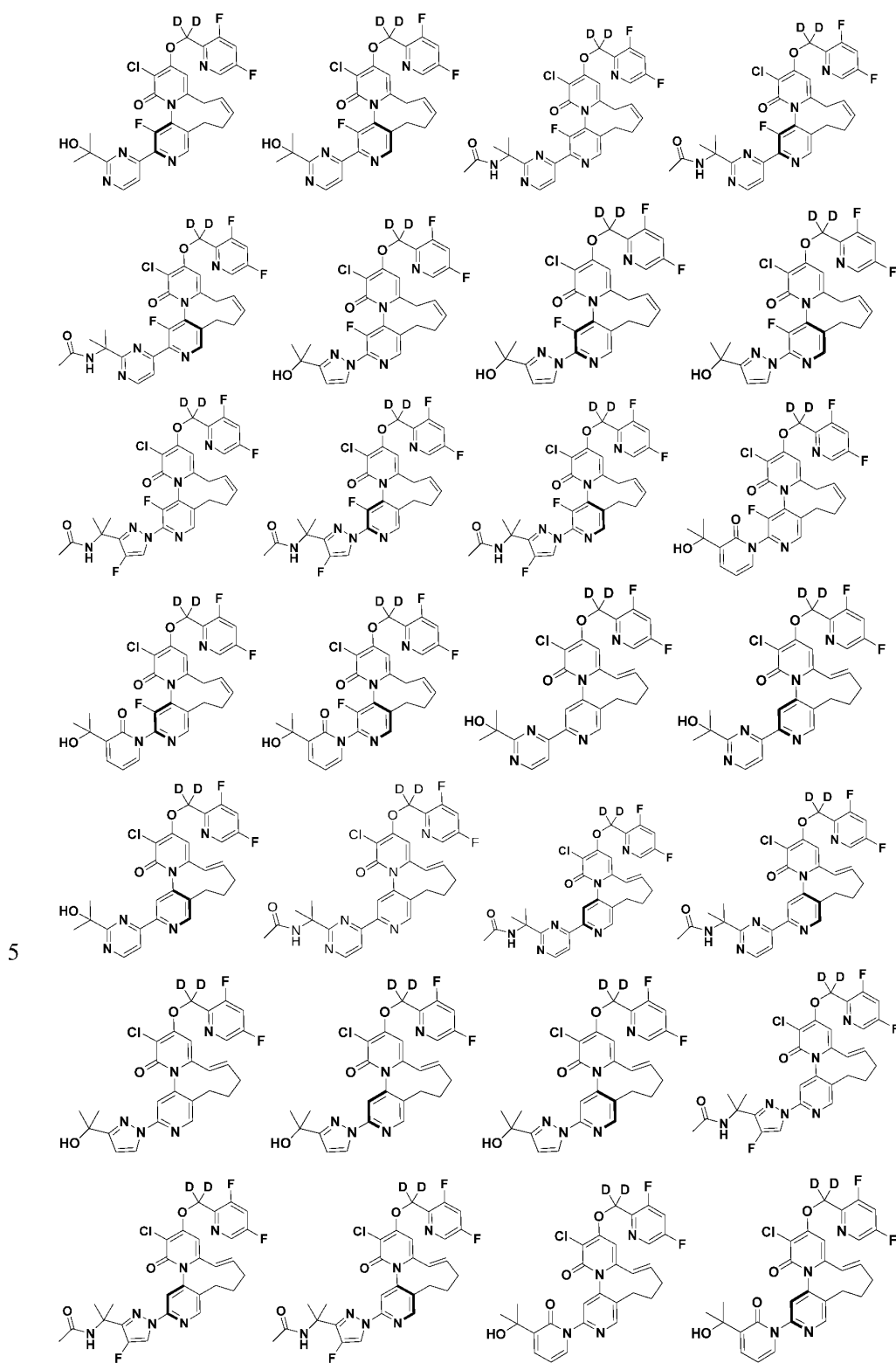


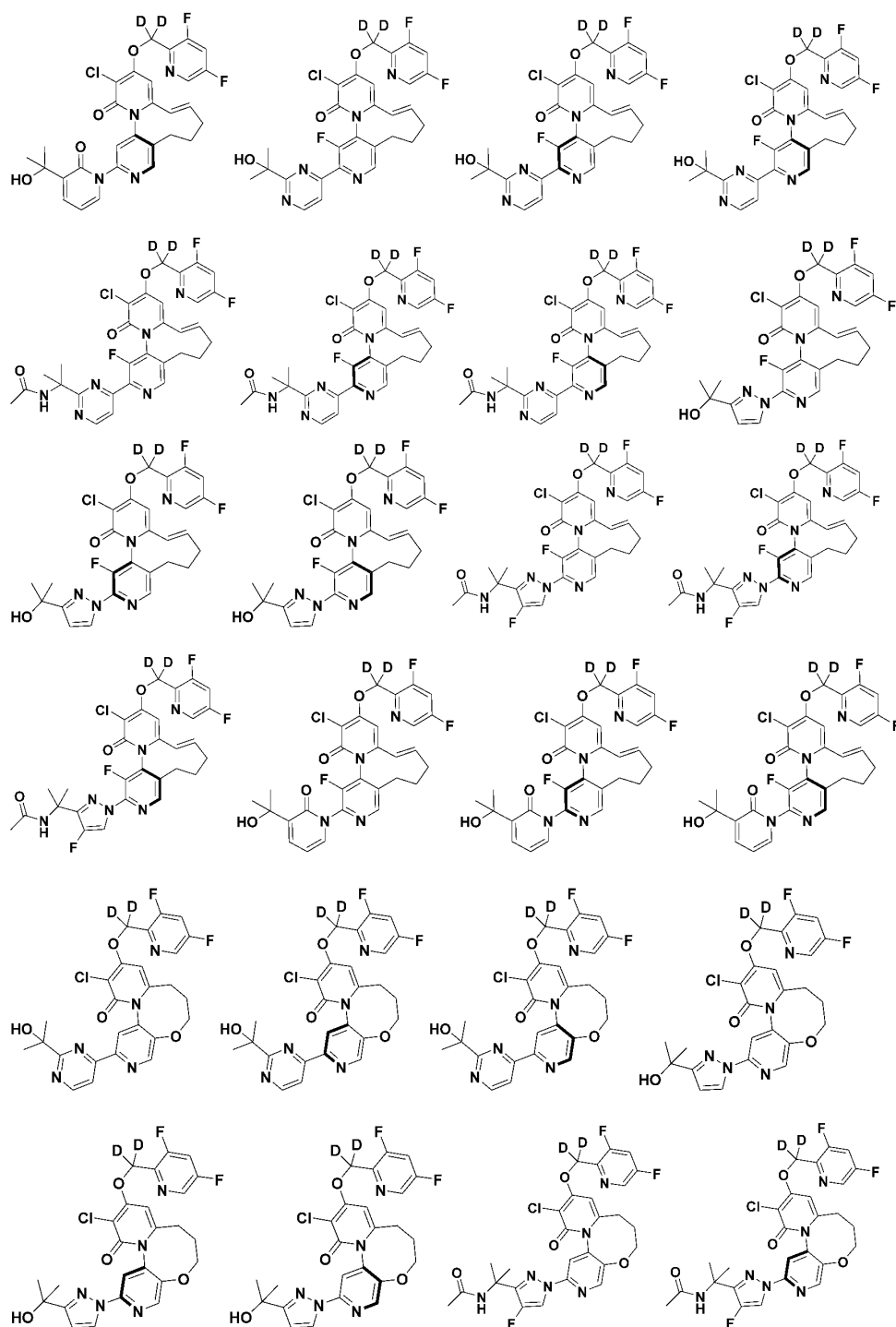


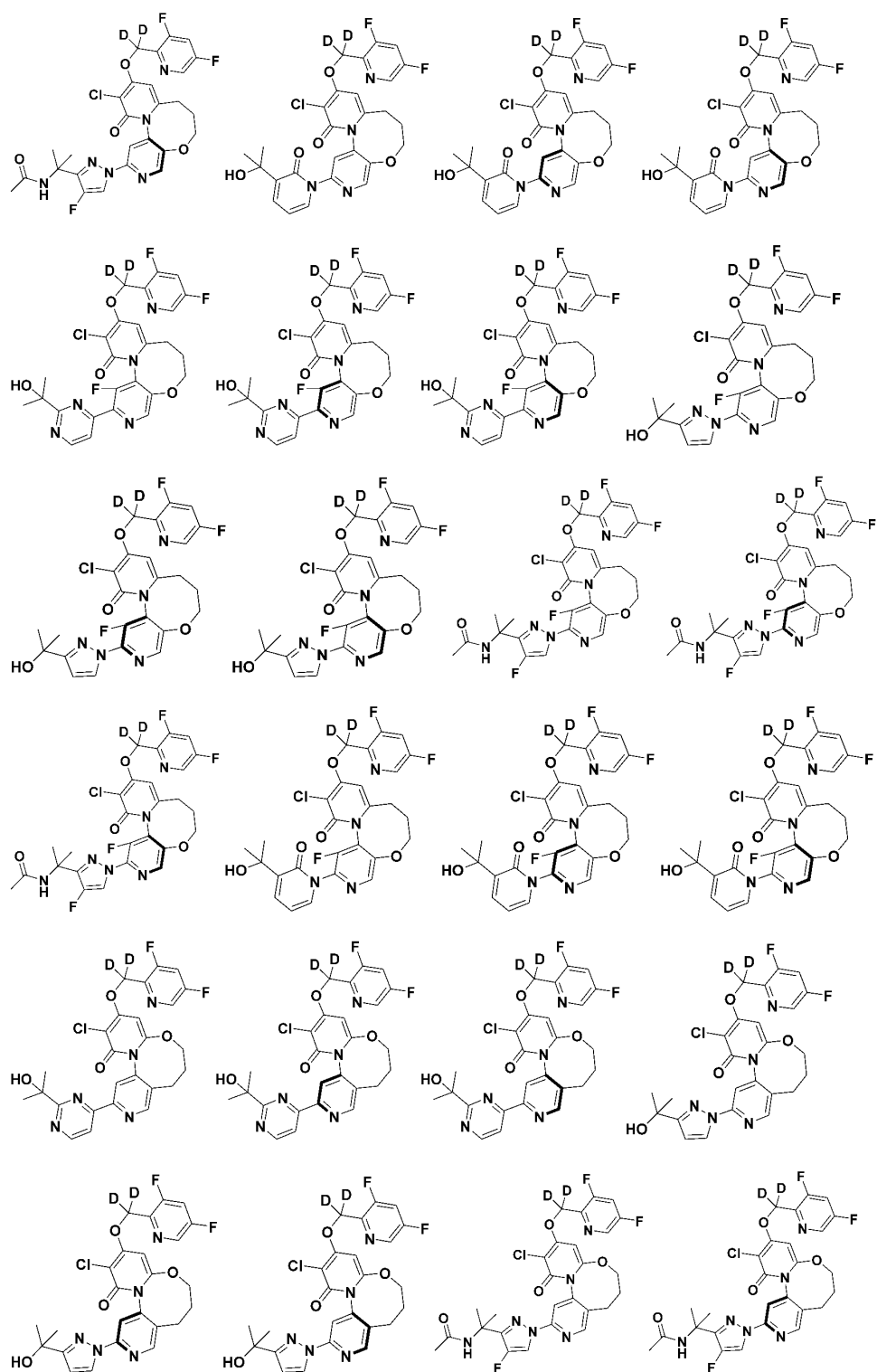


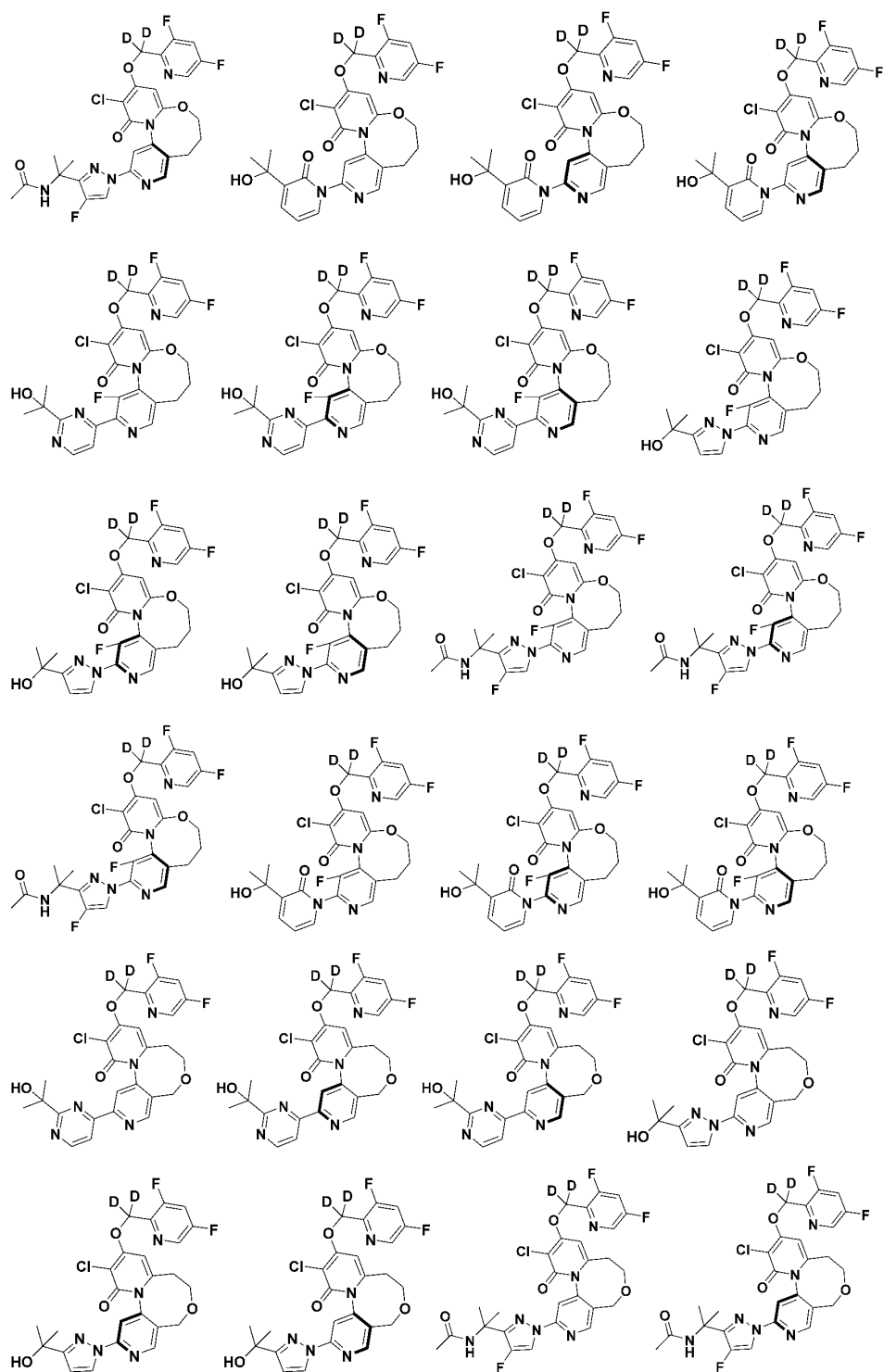


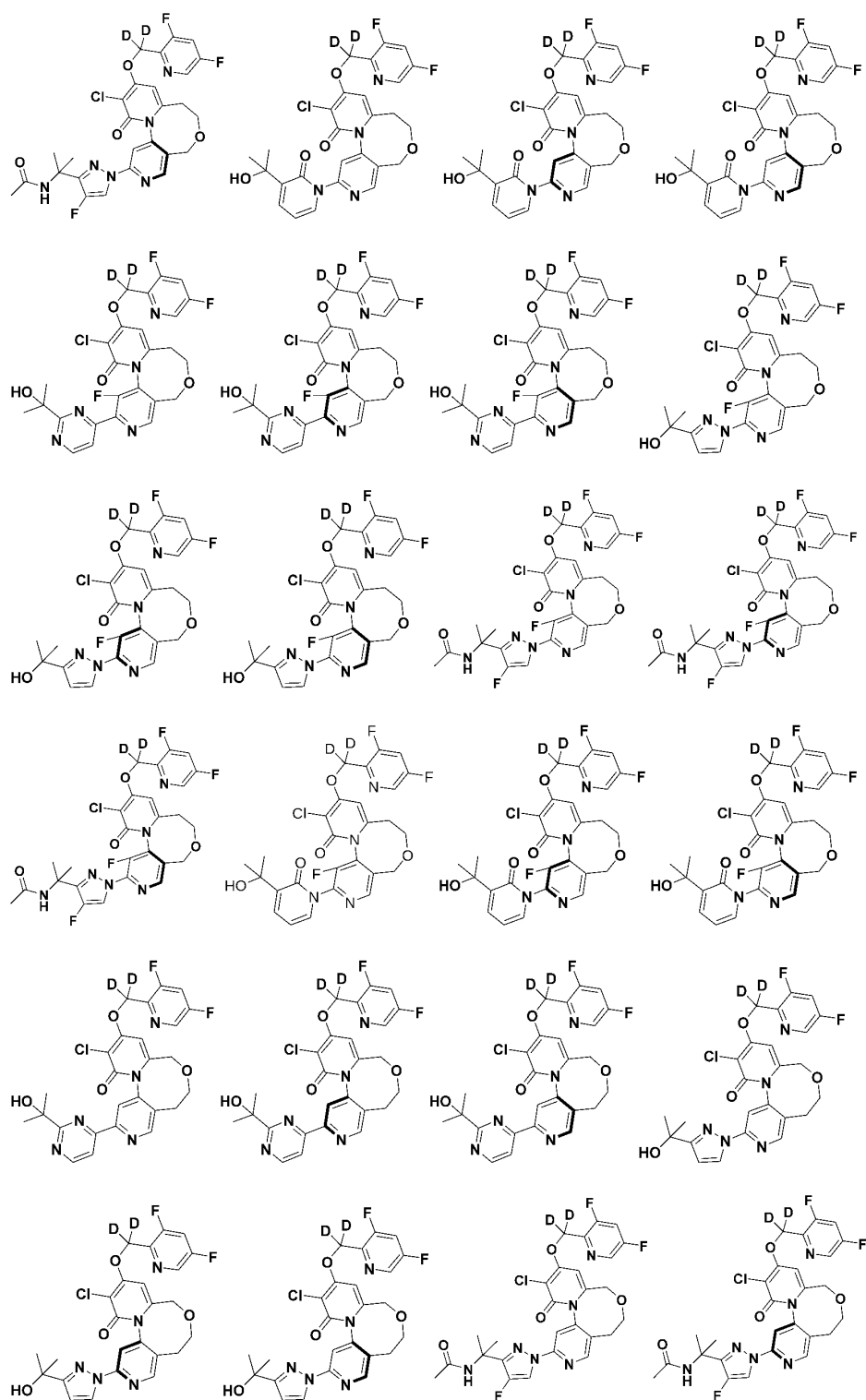


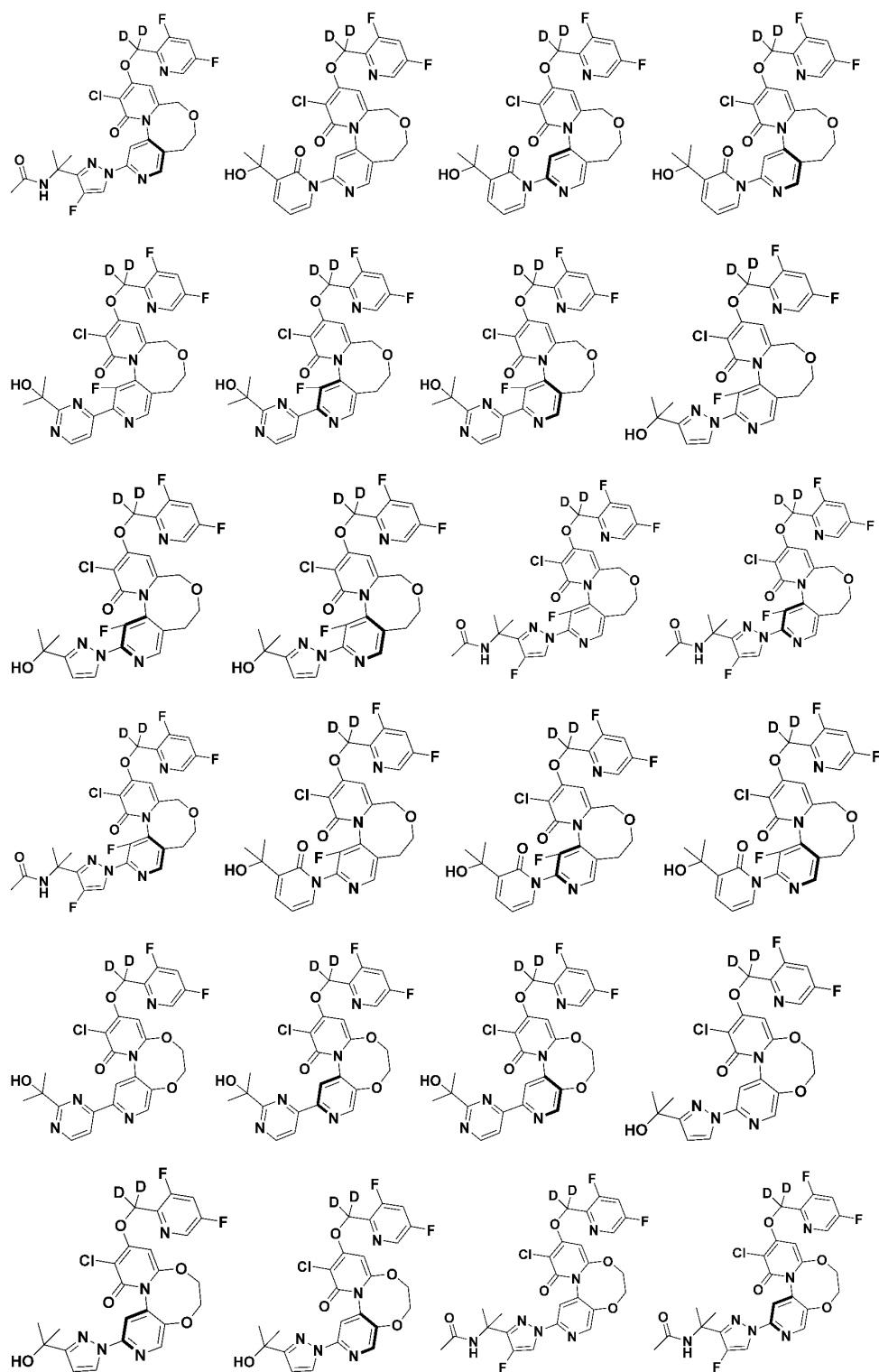


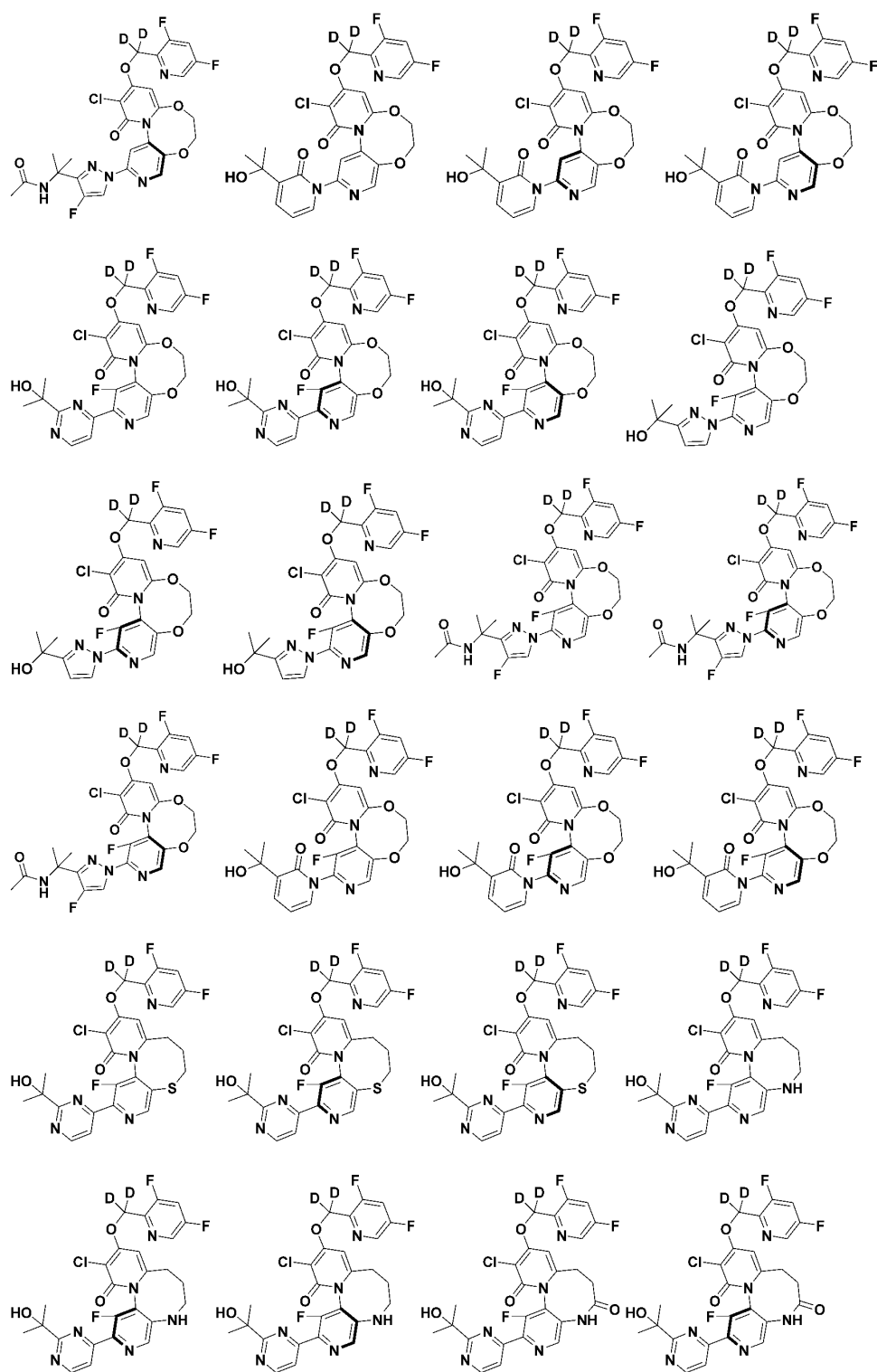


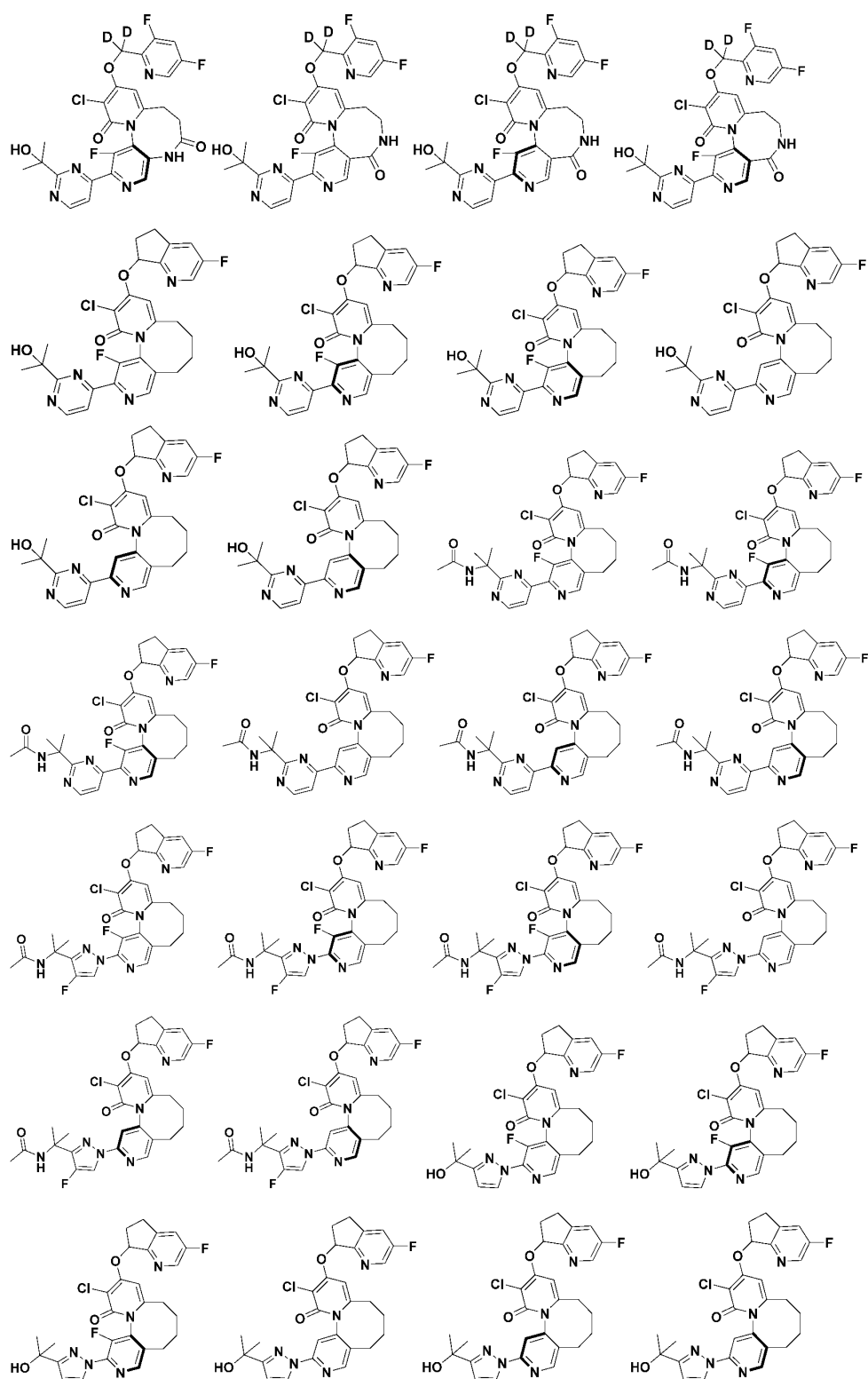


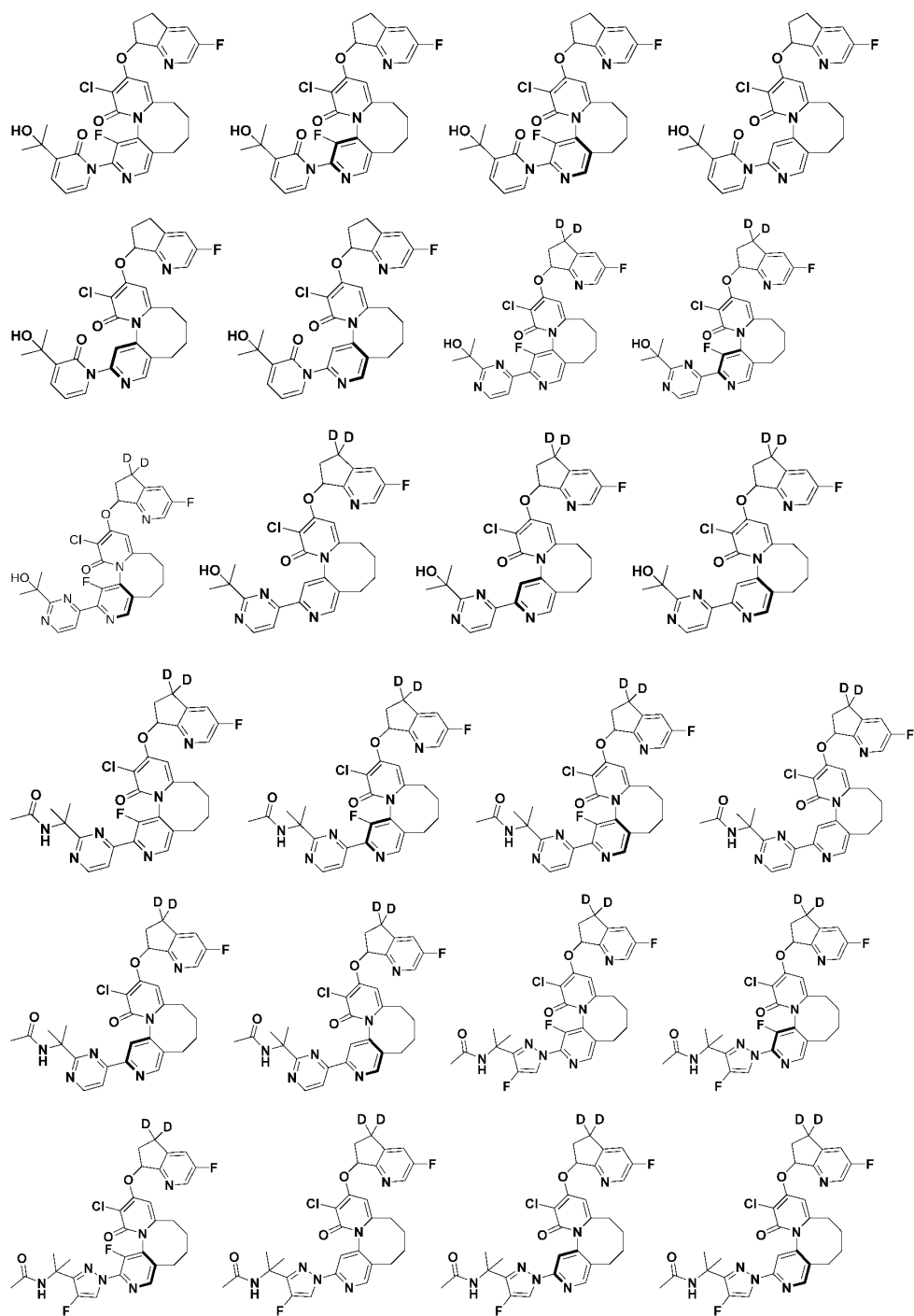


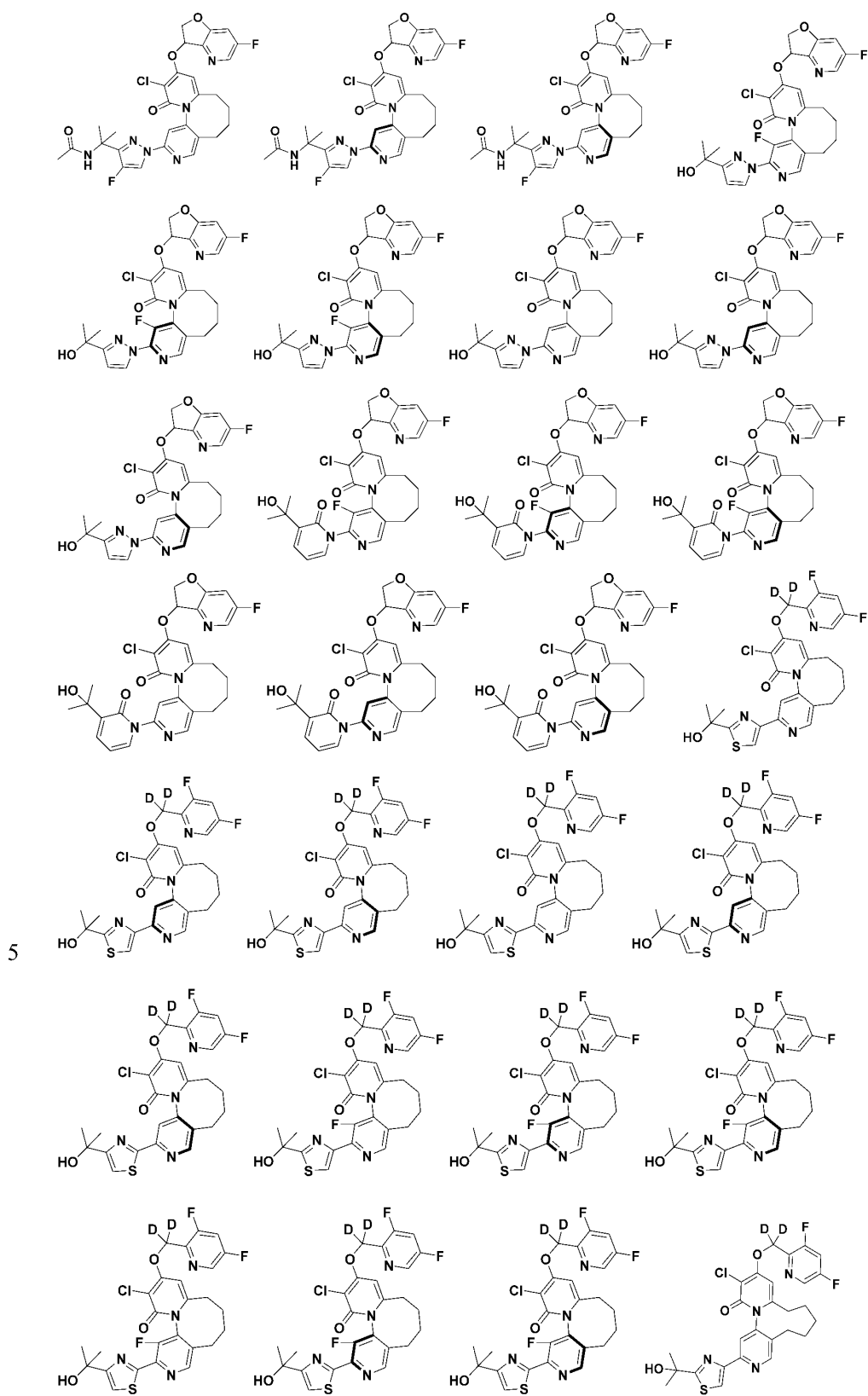


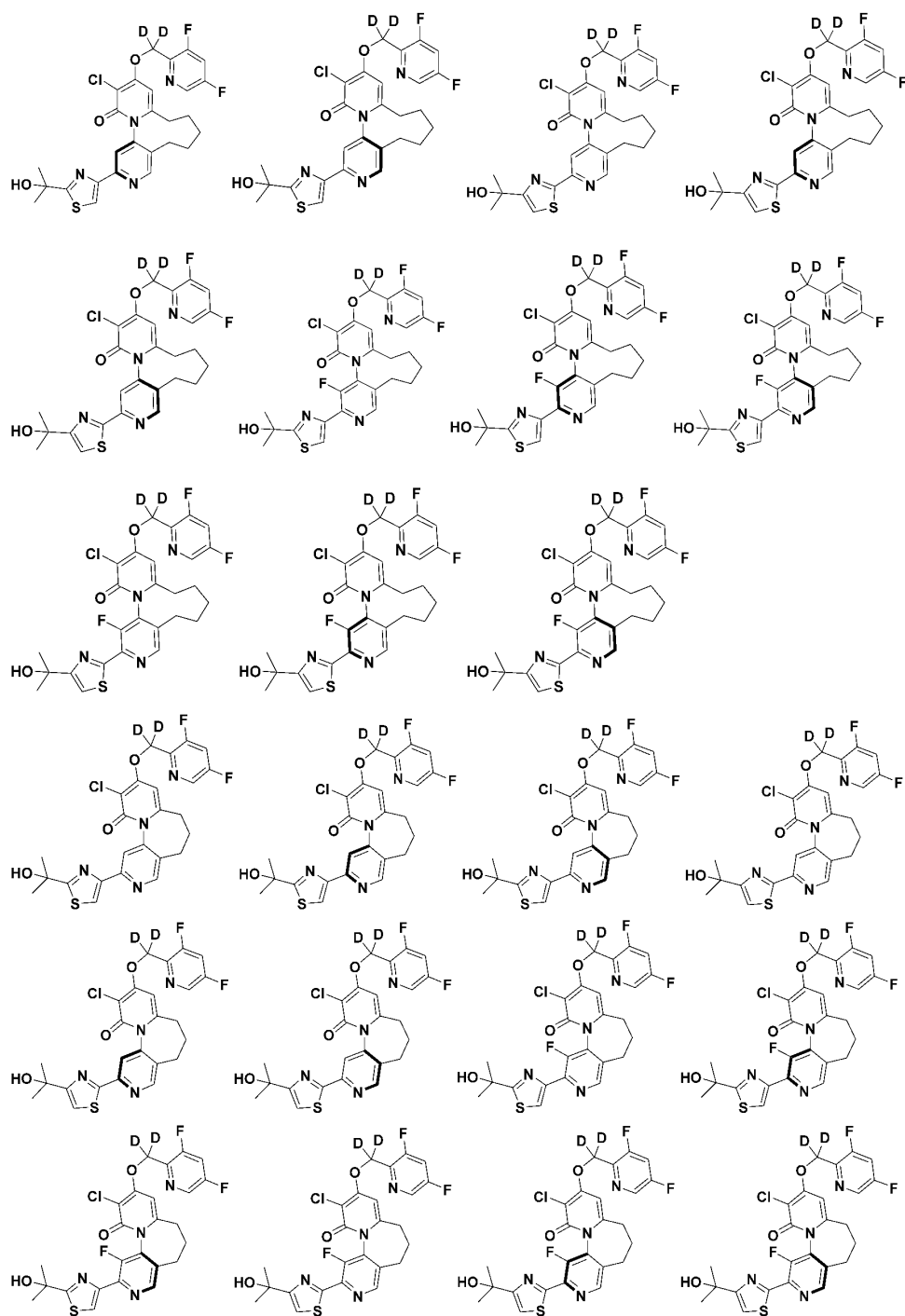


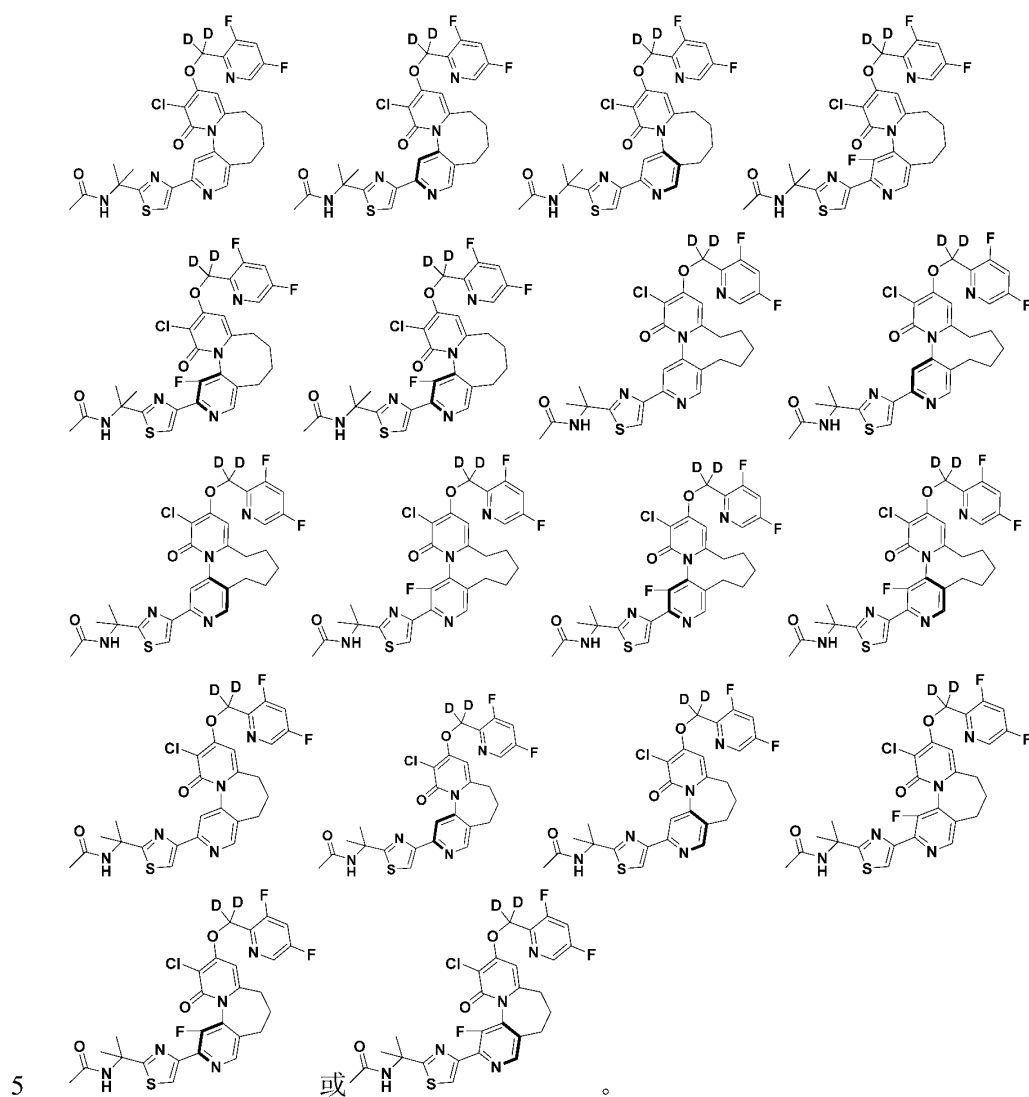




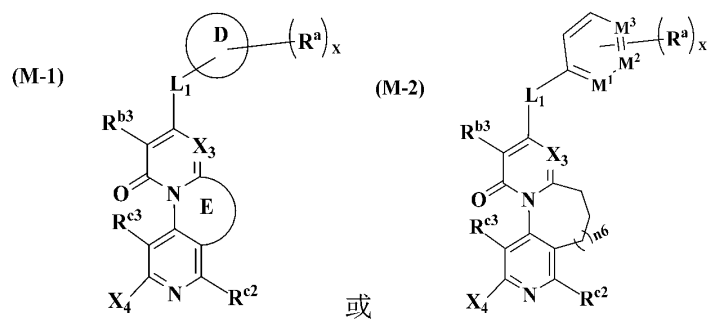








19. 一种通式 (M-1) 或 (M-2) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



10 其中:

X_4 选自卤素, 优选地选自氯或溴;

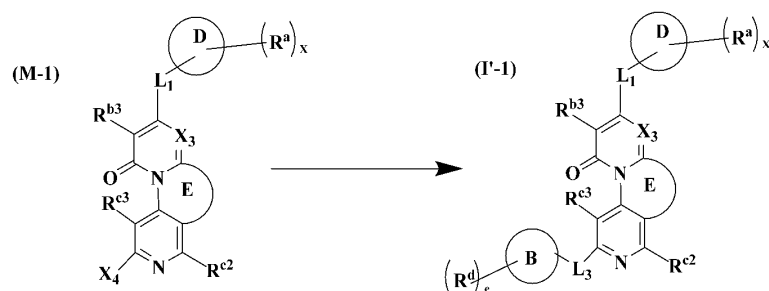
环 D 及环 E 如权利要求 2 所述;

M^1 、 M^2 、 M^3 及 n_6 如权利要求 5 所述;

L_1 、 R^a 、 R^{b3} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 X_3 及 x 如权利要求 2 或 5 所述。

5

20. 一种制备权利要求 2 所述的通式 (I'-1) 化合物或其立体异构体及其药学上可接受的盐的方法, 其特征在于, 包含如下步骤:



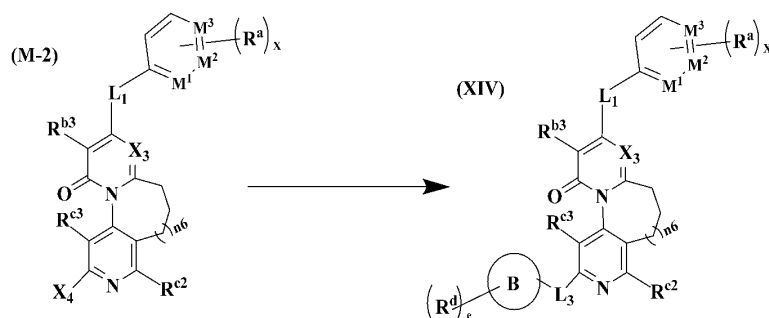
通式 (M-1) 所示的化合物通过反应, 得到通式 (I'-1) 所示的目标化合物;

其中,

X_4 选自卤素, 优选地选自氯或溴;

环 D、环 E、环 B、 L_1 、 L_3 、 R^a 、 R^{b3} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 X_3 、 R^d 、 x 及 e 如权利要求 2 所述。

15 21. 一种制备权利要求 5 所述的通式 (XIV) 化合物或其立体异构体及其药学上可接受的盐的方法, 其特征在于, 包含如下步骤:



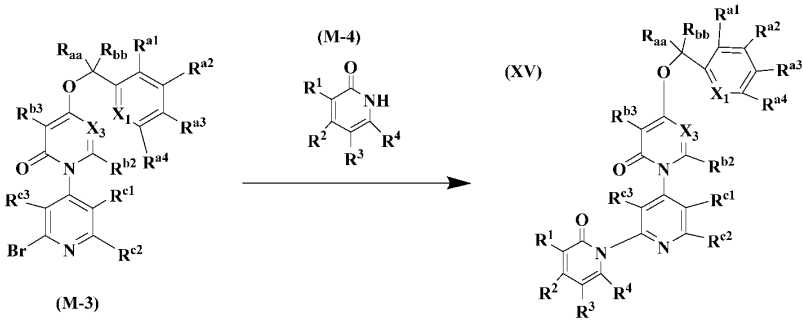
通式 (M-2) 所示的化合物通过反应, 得到通式 (XIV) 所示的目标化合物;

其中,

X_4 选自卤素, 优选地选自氯或溴;

M^1 、 M^2 、 M^3 、 L_1 、 L_3 、 R^a 、 R^{b3} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 X_3 、 R^d 、 x 、 e 及 n_6 如权利要求 5 所述。

22. 一种制备权利要求 8 所述的通式 (XV) 化合物或其立体异构体及其药学上可接受的盐的方法，其特征在于，包含如下步骤：



5 通式 (M-3) 与通式 (M-4) 反应，得到通式 (XV) 所示的目标化合物；
其中，
X₁、X₃、R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{aa}、R^{bb}、R^{b2}、R^{b3}、R^{c1}、R^{c2}、R^{c3}、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 如权利要求 8 所述。

23. 一种药物组合物，其包括治疗有效剂量的权利要求 1~17 任一项所述化
10 合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、
稀释剂或赋形剂。

24. 根据权利要求 1~18 任一项所述化合物、其立体异构体或其药学上可接
15 受的盐，或权利要求 23 所述的药物组合物在制备治疗 p38 激酶介导的疾病药物
中的应用。

25. 根据权利要求 1~18 任一项所述化合物、其立体异构体或其药学上可接
20 受的盐，或权利要求 23 所述的药物组合物在制备治疗自身免疫疾病、慢性炎症性
疾病、急性炎症性病症、自身炎症性疾病、动脉粥样硬化、糖尿病、纤维变性疾病、
代谢疾病、癌症、肿瘤、白血病和淋巴瘤的药物中的应用。