含氮杂环类衍生物抑制剂、其制备方法和应用

技术领域

本发明属于生物医药领域，具体涉及一种含氮杂环类衍生物抑制剂及其制备方法和应用。

背景技术

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)是跨膜受体酪氨酸激酶 ErbB 家族中的一员，通过与其配体表皮生长因子(EGF)或转化生长因子 α(TGFα)结合激活。激活的 EGFR 在细胞膜上形成同源二聚体，或与家族中其它受体(如 ErbB-2，ErbB-3，或 ErbB-4)形成异源二聚体，引起 EGFR 细胞内关键的酪氨酸残基磷酸化，从而激活细胞内下游信号通路，在细胞增殖、生存及抗凋亡中起重要作用。EGFR 的激活突变、过表达或基因扩增等可导致 EGFR 的过度激活，促进细胞向肿瘤细胞转化，并在肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移以及血管形成中起重要作用，是抗癌药物特别是肺癌治疗药物开发的重要靶点。

第一代 EGFR 小分子抑制剂包括吉非替尼(易瑞沙)和厄洛替尼(特罗凯)在肺癌治疗中显示出良好的疗效，已作为一线药物用于治疗伴随 EGFR 激活突变(包括 L858R 和 delE746_A750)的非小细胞肺癌(NSCLC)。但经第一代小分子 EGFR 抑制剂治疗 10-12 月后，几乎所有的 NSCLC 患者对第一代小分子抑制剂均产生耐药性，其耐药机制中有半数以上是由于 EGFR 看门基因残基 T790M 的继发突变导致。

奥希替尼(Osimertinib 或 AZD9291)是第三代 EGFR TKI 抑制剂，针对 EGFR T790M 突变导致的耐药具有高响应率和良好治疗效果，并于 2015 年 11 月获得美国 FDA 加速批准上市，其在临床上能有效治疗 EGFR T790M 耐药突变的晚期非小细胞肺癌患者。尽管奥希替尼在临床上治疗 EGFR T790M 突变的非小细胞肺癌取得了巨大的成功，患者在经过 9~14 个月治疗后仍不可避免出现了耐药的现象。经研究表明，高达 20~40% 的耐药患者耐药是由于 EGFR C797S 突变导致。EGFR C797S 突变使 797 位的半胱氨酸转变为丝氨酸，导致奥希替尼无法与 EGFR 蛋白形成共价结合健，从而引起耐药。目前临床还没有针对 EGFR C797S 耐药突变的有效抑制剂。因此，迫切需要开发新型高活性的 EGFR 抑制剂以解决 EGFR C797S 突变导致的药物耐药性问题。

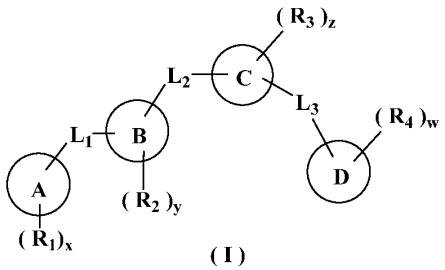
诺华公司报道了针对 EGFR C797S 耐药的化合物 EAI0450，属于一种 EGFR 变构抑制剂，在联合 EGFR 单抗药物如西妥昔单抗后，对 L858R/T790M/C797S 突变的小鼠体内药效模型中显示了较好的抗肿瘤效果，但该化合物单药无效且不能抑制含 delE746_A750 的 C797S 耐药突变，未能进入临床研究。2017 年 Ken

Uchibori 等报道了 Brigatinib (AP26113) 和 EGFR 单抗(如西妥昔单抗)联用，能克服 C797S 这个突变导致的第三代 EGFR 抑制剂耐药，在 PC9 (EGFR-C797S/T790M/de119) 小鼠药效模型显示了良好的抗肿瘤药效，但 Brigatinib 同样面临单药体外活性低和体内无显著抗肿瘤活性，同样未有进一步临床研究。

肺癌是威胁人类健康的重大疾病，肺癌死亡率已占所有恶性肿瘤首位。在我国，肺癌发病率逐年上升，每年新发病例 70 万左右。我国肺癌伴有 EGFR 激活性突变的病例占所有 NSCLC 约 35%左右，使用第一代或第三代 EGFR 抑制剂能起到良好的治疗效果，但后期都会产生新的耐药突变，因此开发新一代抗耐药的 EGFR 抑制剂具有巨大的临床和市场价值。

发明内容

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：



(Ⅰ)

其中：

环 A、环 B、环 C 和环 D 各自独立地选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

L_1、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、$-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$、$-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}(CH_2)_{n1}-$、$-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$、$-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}-$、$-(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$、$-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}S(CH_2)_{n4}-$、$-(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n3}-$、$-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}(CH_2)_nNR_{cc}-$、$-(CH_2)_nNR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_n-$、$-(CH_2)_nNR_{aa}C(O)-$、$-(CH_2)_nP(O)_pR_{aa}-$、$-(CH_2)_nS(O)_m-$、$-(CH_2)_nS(O)_mNR_{aa}-$或$-(CH_2)_nNR_{aa}S(O)_m-$；

R_1 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或$-C(O)R_a$，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、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，其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形成环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_2 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷

基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR_a、-$P(O)_p(R_a)_{n5}$、-$S(O)_mR_a$ 或-$C(O)R_a$，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_3 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR_a、-$P(O)_p(R_a)_{n5}$、-$S(O)_mR_a$ 或-$C(O)R_a$，其中所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_4 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR_a、-$P(O)_p(R_a)_{n5}$、-$S(O)_mR_a$ 或-$C(O)R_a$，其中所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、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，其中一个 R_2 和一个 R_4 与它们之间原子相连形成环烷基、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_a 选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地可以进一步被取代；

R_{aa}、R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、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、1、2、3、4、5 或 6；

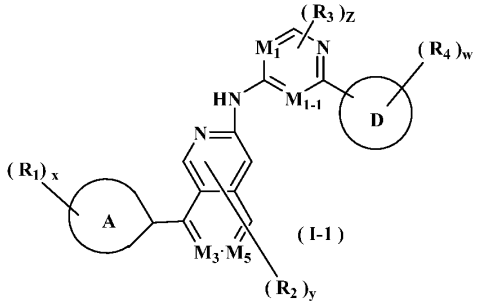
y 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

z 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

w 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

p、m、n、n1、n2、n3、n4 和 n5 各自独立地为 0、1、2 或 3。

在本发明的某些实施方案中，所述的式(I)化合物进一步如通式(I-1)所示：



其中：

M_1 为 N、CH；

M_{1-1} 为 N、CH；

M_3 为 N、CH；

M_5 为 N、CH；

环 D 选自杂芳基；

环 A 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

R_1 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、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，其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地可以进一步被取代；

R_2 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_3 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、氘代烷基、烯基、炔基、烷氧基、氘代烷氧基、卤代烷氧基或羟烷基；优选氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、氘代 C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 烷氧基、氘代 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 羟烷基；

R_4 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$，其中所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、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、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、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、1、2、3、4、5 或 6；

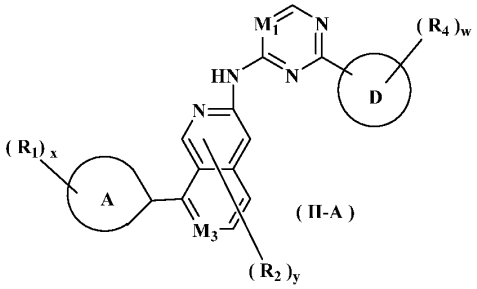
y 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

z 为 0、1、2 或 3；

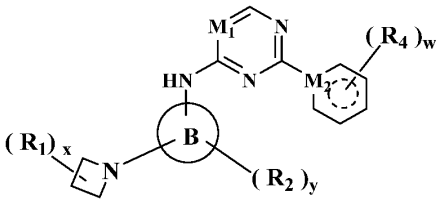
w 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

p、m 和 n5 各自独立地为 0、1、2 或 3。

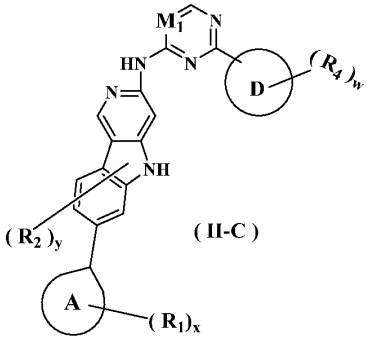
在本发明的某些实施方案中，所述的式(Ⅰ)化合物进一步如通式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E) 或(II-F)所示：



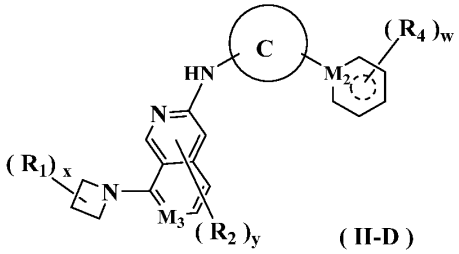
(II-A)



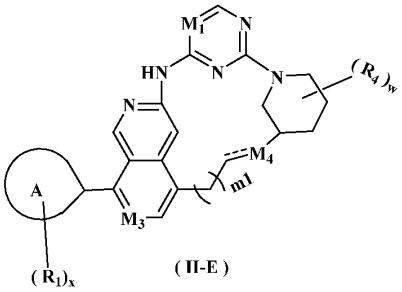
(II-B)



(II-C)

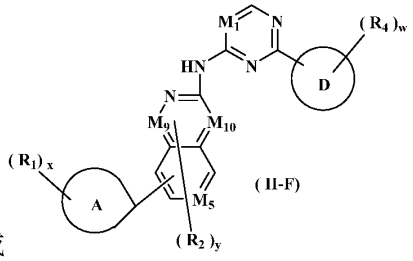


(II-D)



(II-E)

或



(II-F)

其中：


表示饱和、不饱和或部分饱和环；

为单键或双键；

M_1 为 C、N、CH；

M_2 为 N、NH、CH、CH_2、O 或 S；

M_3 为 N、CH；

M_4 为 N、NH、CH、CH_2、O 或 S；

M_5 为 N、CH；

M_9 为 N、CH；

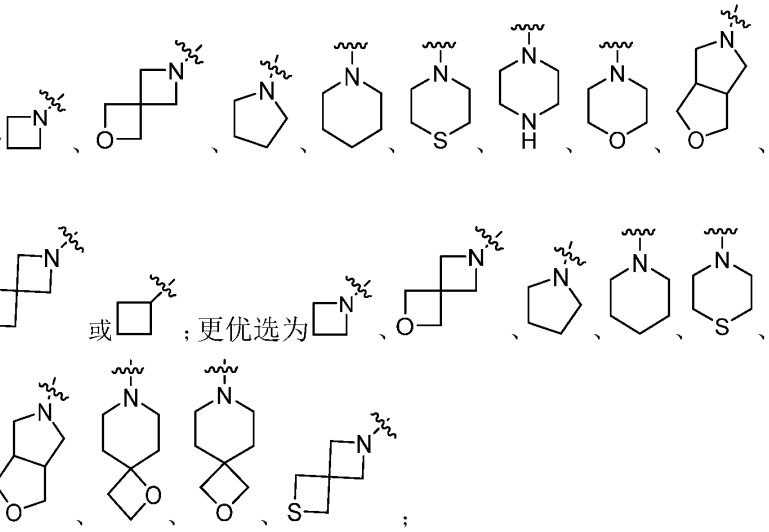
M_{10} 为 N、CH；且

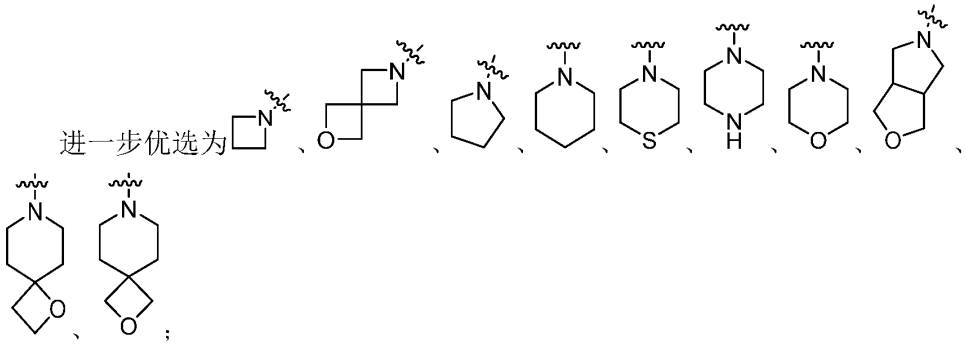
m1 为 0，1、2、3 或 4。

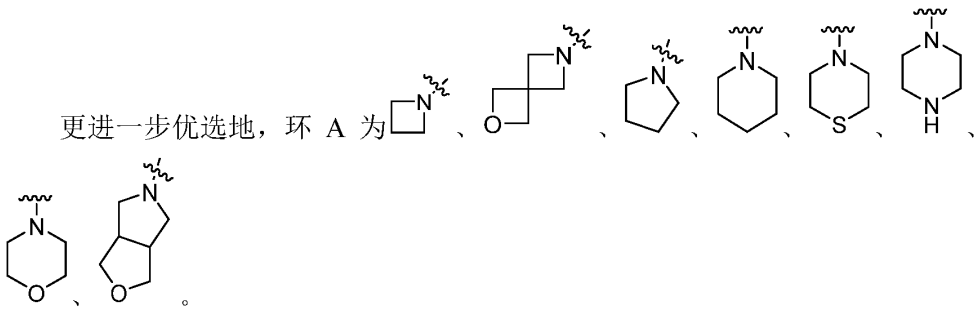
在本发明的某些实施方案中，环 A 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，其中， 3-12 元杂环基和 5-14 元杂芳基中的杂原子独立地选自氮、氧、硫和磷，杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4；或者，环 A 不存

在，L_1 和 R_1 直接相连；

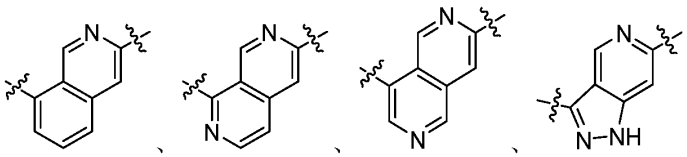
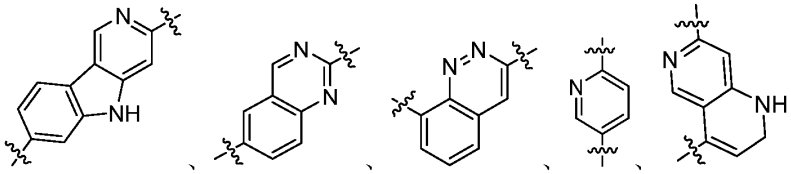
优选地，环 A 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；其中， 3-12 元杂环基和 5-14 元杂芳基中的杂原子独立地选自氮、氧、硫和磷，杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4；优选 4-10 元杂环基；更优选 4-6 元单环杂环基、7-9 元螺环杂环基或 8-10 元稠环杂环基；

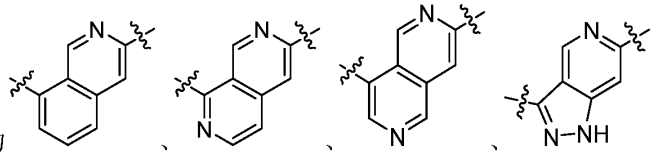
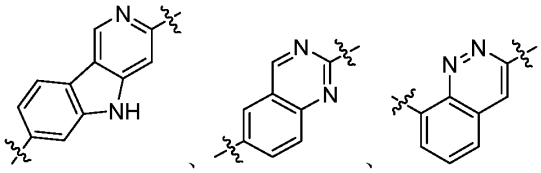
具体优选为  ；更优选为；

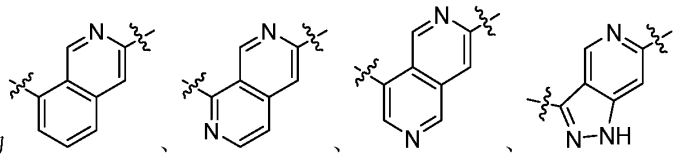
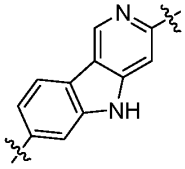
进一步优选为  ；

更进一步优选地，环 A 为  。

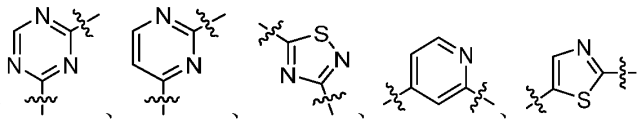
在本发明的某些实施方案中，环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；其中， 3-12 元杂环基和 5-14 元杂芳基中的杂原子独立地选自氮、氧、硫和磷，杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4；优选 5-14 元杂芳基，所述的杂芳基为单环或稠环；优选 8-14 元杂芳基；

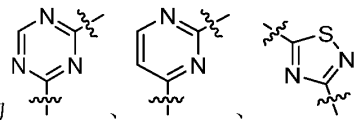
优选地，环 B 为  、  ；

进一步优选地，环 B 为  、  ；

更优选地，环 B 为  、  。

在本发明的某些实施方案中，环 C 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；其中， 3-12 元杂环基和 5-14 元杂芳基中的杂原子独立地选自氮、氧、硫和磷，杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4；优选 5-6 元杂芳基；

更优选地，环 C 为  ；

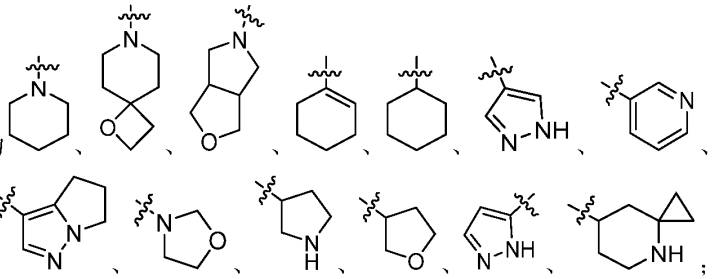
更进一步优选地，环 C 为  。

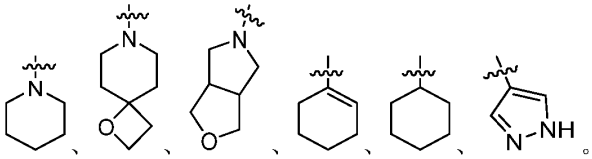
在本发明的某些实施方案中，环 D 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基；其中， 3-12 元杂环基和 5-14 元杂芳基中的杂原子独立

地选自氮、氧、硫和磷，杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4；优选 C_{3-6} 环烷基、5-8 元杂环基、5-8 元杂芳基；

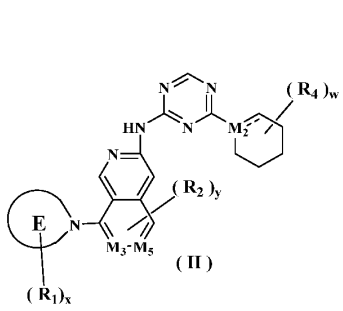
更优选 C_{3-6} 环烷基、5-8 元杂环基、5-6 元杂芳基； 所述的 5-8 元杂环基选自 5-6 元单环杂环基、7-8 元螺环杂环基或 7-8 元稠环杂环基；

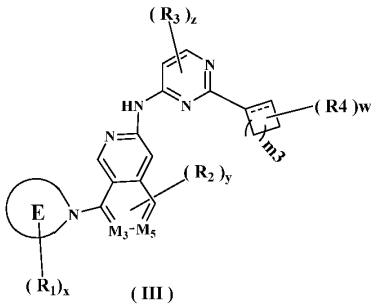
更优选 5 元杂芳基、6 元杂芳基、5-6 元单环杂环基、7-8 元螺环杂环基或 7-8 元稠环杂环基；

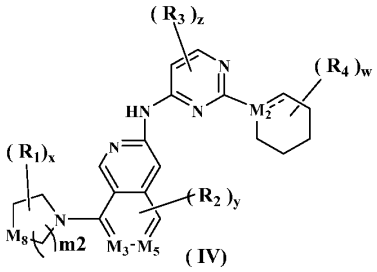
优选地，环 D 为  ；

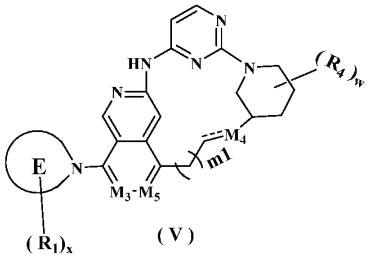
更优选地，环 D 为  。

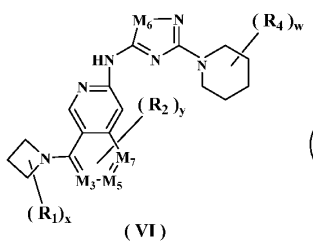
在本发明的某些实施方案中，所述的式(Ⅰ)化合物进一步如通式(Ⅱ)、(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、(Ⅵ)、(Ⅶ)、(Ⅷ)、(Ⅸ)或(Ⅹ)所示：


(Ⅱ)

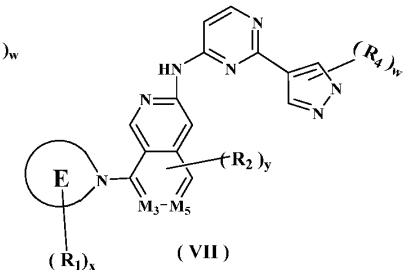

(Ⅲ)


(Ⅳ)

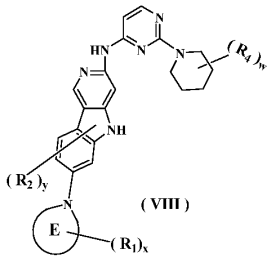

(Ⅴ)



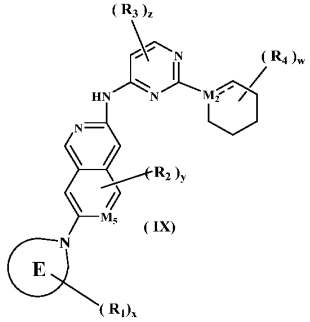
(VI)



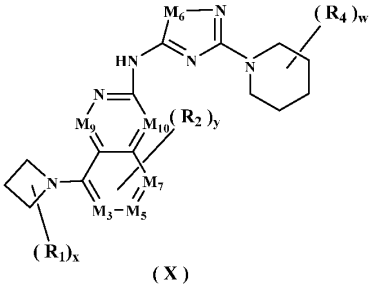
(VII)



(VIII)



(IX)



(X)

其中，⫽为单键或双键；

M_1 为 C、N、CH；

M_2 为 N、NH、CH、CH_2、O 或 S；

M_3 为 N、CH；

M_4 为 N、NH、CH、CH_2、O 或 S；

M_5 为 N、CH；

M_6 为 S、CH=CH；

M_7 为键、N、NH、CH；

M_8 为 NH、CH_2、O 或 S；

M_9 为 N、CH；

M_{10} 为 N、CH；

环 E 为 4-10 元杂环基；优选含 1-4 个 N、O、S 或 P 的 4-10 元杂环基；

m1 为 0，1、2、3 或 4；

m2 为 1、2 或 3；

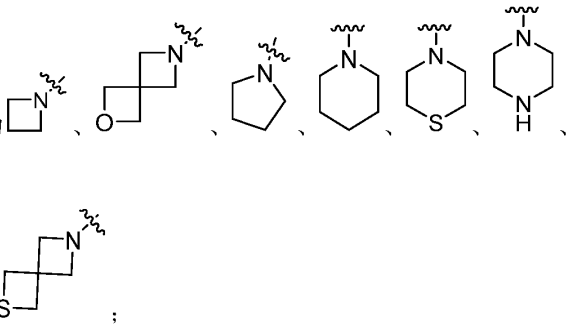
m3 为 1、2、3、4、5 或 6。

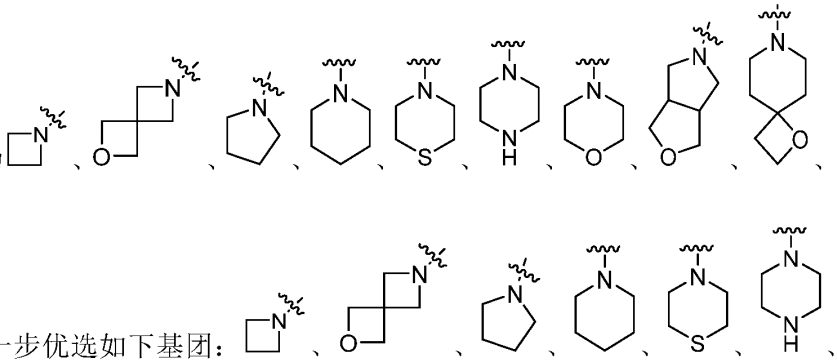
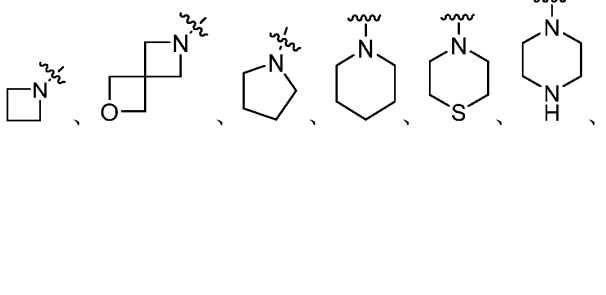
在本发明的某些实施方案中，对于通式（VI），当 M_6 为 CH=CH，M_7 为 CH 时，R_1 不为取代或非取代的-$CH_2S(O)_2R_a$。

在本发明的某些实施方案中，对于通式（VI），当 M_6 为 CH=CH，M_7 为 CH 时，R_1 不为-$CH_2S(O)_2R_a$。

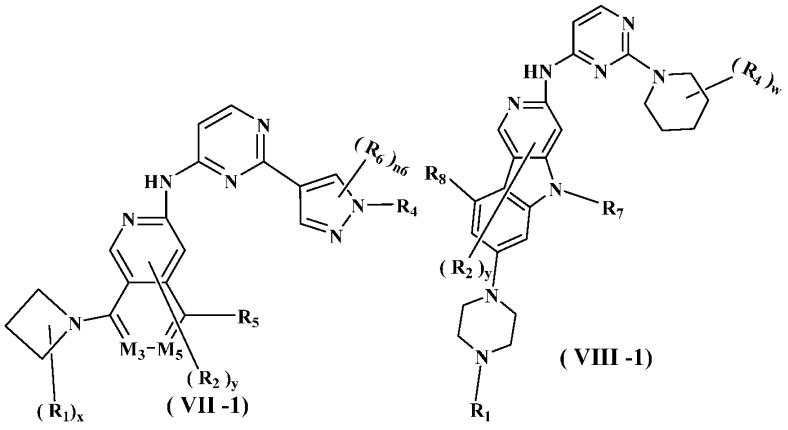
在本发明的某些实施方案中，对于通式（VI），当 M_6 为 CH=CH，M_7 为 CH 时，R_1 不为-$CH_2S(O)_2CH_3$、-$CHCH_3S(O)_2CH_3$、-$CH_2S(O)_2CH_2CH_3$。

在本发明的某些实施方案中，环 E 选自 4-6 元单环杂环基、7-9 元螺环杂环

基或 8-10 元稠环杂环基；优选为  ；

优选为  ；进一步优选如下基团：  。

在本发明的某些实施方案中，所述的化合物进一步如通式（VII-1）或（VIII-1）所示：



（VII -1） （VIII -1）

其中，R_5、R_6、R_7 和 R_8 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{1-6} 羟烷基；优选地，R_5、R_6、R_7 和 R_8 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{1-6} 羟烷基；

n6 为 0、1 或 2。

在本发明的某些实施方案中，R_5 和 R_7 独立地为甲基、乙基、正丙基或异丙基，优选异丙基。

在本发明的某些实施方案中，R_8 为-OCH_2CF_3、-OCH_2CHF_2、-OCH_2CH_2F、-$OCHFCF_3$、-OCF_2CF_3、，优选-OCH_2CF_3。

在本发明的某些实施方案中，n6 为 0。

在本发明的某些实施方案中，L_1 选自键、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}$-、-$(CH_2)_nC(O)NR_{aa}(CH_2)_{n1}$-、-$(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2}$-、-$(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}$-、-$(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}$-、-$(CR_{aa}R_{bb})_{n3}S(CH_2)_{n4}$-、-$(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n3}$-、-$(CR_{aa}R_{bb})_{n3}(CH_2)_nNR_{cc}$-、-$(CH_2)_nNR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_n$-、-$(CH_2)_nNR_{aa}C(O)$-、-$(CH_2)_nP(O)_pR_{aa}$-、-$(CH_2)_nS(O)_m$-、-$(CH_2)_nS(O)_mNR_{aa}$-和-$(CH_2)_nNR_{aa}S(O)_m$-；优选为键。

在本发明的某些实施方案中，R_1 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、-OR_a、-$P(O)_p(R_a)_{n5}$、-$S(O)_mR_a$ 或-$C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、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氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、-OR_{aa}、-$P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、-$S(O)_mR_{aa}$、-$Se(O)_mR_{aa}$ 或-$C(O)R_{aa}$ 中的一个或多个取代；或者，其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基，所述的 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氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基中的一个或多个取代；

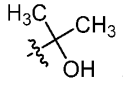
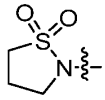
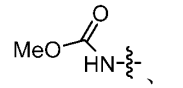
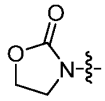
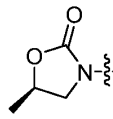
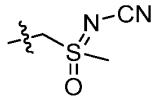
优选地，R_1 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、-OR_a、-$P(O)_p(R_a)_{n5}$、-$S(O)_mR_a$ 或-$C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、-OR_{aa}、-$P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、-$S(O)_mR_{aa}$ 或-$C(O)R_{aa}$ 中的一个或多个取代；

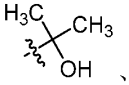
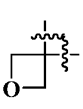
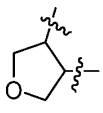
优选地，R_1 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-8} 环烷基、

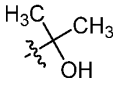
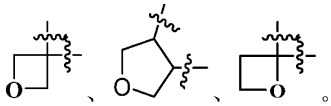
3-10 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-12 元杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-8} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-10} 芳基和 5-12 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-OR_{aa}$、$-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、$-S(O)_mR_{aa}$ 或 $-C(O)R_{aa}$ 中的一个或多个取代；

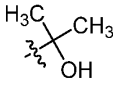
或者，其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述的 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基中的一个或多个取代。

优选地，其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形成 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基，所述的 C_{3-10} 环烷基、3-10 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氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基中的一个或多个取代。

在本发明的某些实施方案中，R_1 独立地选自 $-NHS(O)_2CH_3$、$-NCH_3S(O)_2CH_3$、$-CH_2S(O)_2N(CH_3)_2$、$-CH_2Se(O)_2CH_3$、$-CH_2S(O)_2CH_3$、$-CH_2SOCH_3$、$-CH_2NO_2$、甲基、氢、  、甲氧基、氰基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CN$、$-CH(CN)_2$、$-S(O)_2CH_3$、氧代、羟基、$-CH_2COCH_3$、$-COCH_3$、$-CH_2P(O)(CH_3)_2$、  、  、  、  、  。

在本发明的某些实施方案中，R_1 独立地为 $-CH_2S(O)_2N(CH_3)_2$、$-CH_2Se(O)_2CH_3$、$-CH_2S(O)_2CH_3$、甲基、氢、  、甲氧基、氰基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CN$、$-CH(CN)_2$、$-S(O)_2CH_3$、氧代、羟基、$-CH_2COCH_3$、$-COCH_3$、$-CH_2P(O)(CH_3)_2$；或者，其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形成 3-12 元杂环基，优选为  、  、  。

在本发明的某些实施方案中，R_1 独立地为-$CH_2S(O)_2CH_3$、甲基、氢、  、甲氧基、氰基、-CH_2OCH_3、-CH_2CN、-$S(O)_2CH_3$、氧代、羟基、- CH_2COCH_3、-$COCH_3$、-$CH_2P(O)(CH_3)_2$；或者，其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形成 3-12 元杂环基，优选为  。

在本发明的某些实施方案中，R_1 独立地为-$CH_2S(O)_2CH_3$、甲基、氢、  、甲氧基、氰基、-CH_2OCH_3、-CH_2CN、-$S(O)_2CH_3$、氧代、羟基、-$COCH_3$、-$CH_2P(O)(CH_3)_2$；或者，其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形成 3-12 元杂环基，优选为  。

在本发明的某些实施方案中，L_2 选自键、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}$-、-$(CH_2)_nC(O)NR_{aa}(CH_2)_{n1}$-、-$(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2}$-、-$(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}$-、-$(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}$-、-$(CR_{aa}R_{bb})_{n3}S(CH_2)_{n4}$-、-$(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n3}$-、-$(CR_{aa}R_{bb})_{n3}(CH_2)_nNR_{cc}$-、-$(CH_2)_nNR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_n$-、-$(CH_2)_nNR_{aa}C(O)$-、-$(CH_2)_nP(O)_pR_{aa}$-、-$(CH_2)_nS(O)_m$-、-$(CH_2)_nS(O)_mNR_{aa}$-和-$(CH_2)_nNR_{aa}S(O)_m$-；优选为-NH-。

在本发明的某些实施方案中，R_2 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、-OR_a、-$P(O)_p(R_a)_{n5}$、-$S(O)_mR_a$ 或-$C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、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氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、-OR_{aa}、-$P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、-$S(O)_mR_{aa}$ 或-$C(O)R_{aa}$ 中的一个或多个取代；优选地，R_2 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、-OR_a、-$P(O)_p(R_a)_{n5}$、-$S(O)_mR_a$ 或-$C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-2} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、卤

代 C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-OR_{aa}$、$-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、$-S(O)_mR_{aa}$ 或 $-C(O)R_{aa}$ 中的一个或多个取代；更优选地，R_2 独立地为异丙基、氰基、三氟甲基、$-OCH_2CF_3$；进一步优选地，R_2 独立地为异丙基、$-OCH_2CF_3$。

在本发明的某些实施方案中，R_2 独立地为氧代、氟、异丙基、氰基、三氟甲基、$-NHCH(CH)_3$、$-OCH_2CF_3$。

在本发明的某些实施方案中，L_3 选自键、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、$-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$、$-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}(CH_2)_{n1}-$、$-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$、$-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}-$、$-(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$、$-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}S(CH_2)_{n4}-$、$-(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n3}-$、$-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}(CH_2)_nNR_{cc}-$、$-(CH_2)_nNR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_n-$、$-(CH_2)_nNR_{aa}C(O)-$、$-(CH_2)_nP(O)_pR_{aa}-$、$-(CH_2)_nS(O)_m-$、$-(CH_2)_nS(O)_mNR_{aa}-$和 $-(CH_2)_nNR_{aa}S(O)_m-$；优选为键。

在本发明的某些实施方案中，R_3 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、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氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、$-OR_{aa}$、$-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、$-S(O)_mR_{aa}$ 或 $-C(O)R_{aa}$ 中的一个或多个取代；优选地，R_3 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、$-OR_{aa}$、$-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、$-S(O)_mR_{aa}$ 或 $-C(O)R_{aa}$ 中的一个或多个取代；更优选地，R_3 为氢。

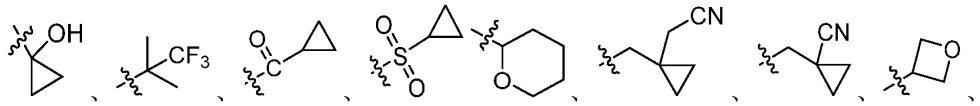
在本发明的某些实施方案中，R_3 独立地选自氢、甲氧基、加急、氟、氯、溴、三氟甲基、氰基、环丙基或 $-COCH_3$。

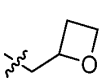
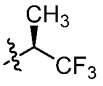
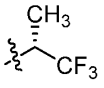
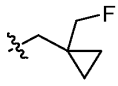
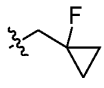
在本发明的某些实施方案中，R_4 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、

C_{1-6}羟烷基、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一个或多个 R_{4-1}取代；R_{4-1}独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代 C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12 元杂芳基、$-OR_{aa}$、$-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、$-S(O)_mR_{aa}$或$-C(O)R_{aa}$；任选地，R_{4-1}被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代 C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代，其中，氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代 C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基，任选地被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代 C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基中的一个或多个取代。

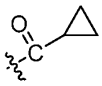
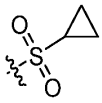
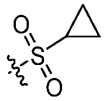
在本发明的某些实施方案中，R_4独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12 元杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$或$-C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12}芳基和 5-12 元杂芳基任选地可以进一步被一个或多个 R_{4-1}取代；R_{4-1}独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代 C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12 元杂芳基、$-OR_{aa}$、$-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、$-S(O)_mR_{aa}$或$-C(O)R_{aa}$；任选地，R_{4-1}被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代 C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代，其中，氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代 C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基，任选地被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代 C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基中的一个或多个取代。

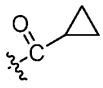
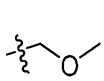
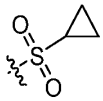
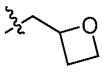
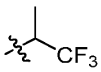
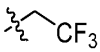
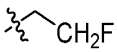
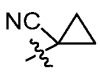
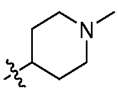
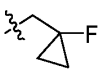
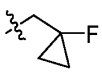
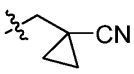
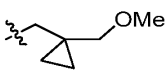
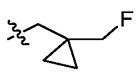
在本发明的某些实施方案中，R_4独立地为氟、甲基、羟基、甲氧基、$-OCD_3$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、CH_2CF_3、$-CH_2CH_2F$、氢、$-CH_2OCH_3$、$-CF_3$、氨基、氧代、$-COCH_3$、

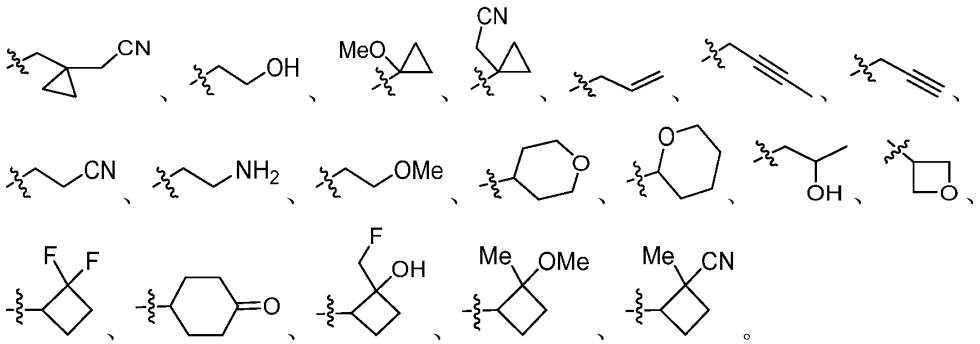


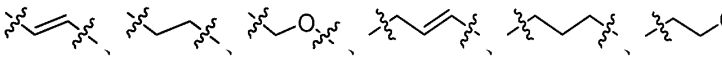
 、  、  、  、  、  。

在本发明的某些实施方案中，R_4 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14}芳基、5-14 元杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或$-C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代 C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、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氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代 C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12 元杂芳基、$-OR_{aa}$、$-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、$-S(O)_mR_{aa}$ 或$-C(O)R_{aa}$中的一个或多个取代；

优选的，R_4 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12 元杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或$-C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12}芳基和 5-12 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代 C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10 元杂芳基、$-OR_{aa}$、$-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、$-S(O)_mR_{aa}$ 或$-C(O)R_{aa}$中的一个或多个取代；更优选的，R_4 为氟、甲基、羟基、甲氧基、$-OCD_3$、氢、  、  ；进一步优选的，R_4 为氟、甲基、羟基、甲氧基、$-OCD_3$、氢、  。

在本发明的某些实施方案中，R_4 独立地选自氟、氯、氰基、三氟甲基、甲基、乙基、硝基、羟基、甲氧基、$-OCD_3$、氢、  、  、  、  、环丙基、  、二氟甲基、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、



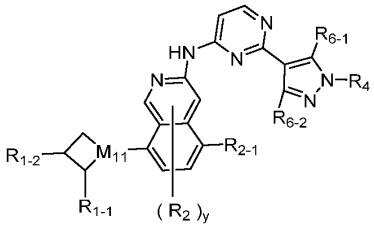
在本发明的某些实施方案中，其中一个 R_2 和一个 R_4 与它们之间原子相连形成 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代；优选地，其中，$-R_2-R_4-$ 为  。

在本发明的某些实施方案中，R_a 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代取代。优选的，R_a 独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基中的一个或多个取代。

在本发明的某些实施方案中，R_{aa}、R_{bb} 和 R_{cc} 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、

卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基中的一个或多个取代取代。优选的，R_{aa}、R_{bb}和独立的选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基中的一个或多个取代。

在本发明的某些实施方案中，所述的化合物进一步如通式（VII-2）所示：

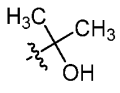
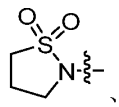
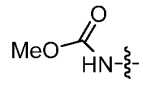
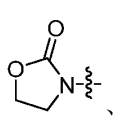
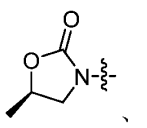
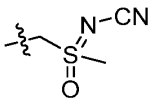


(VII-2)

其中，

M_{11}为CH或N；

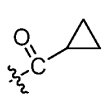
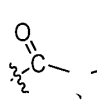
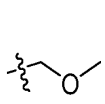
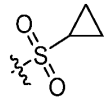
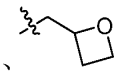
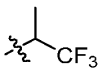
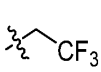
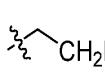
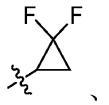
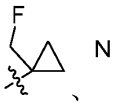
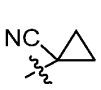
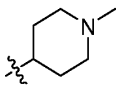
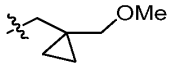
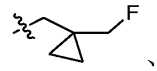
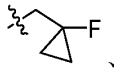
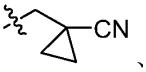
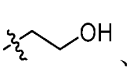
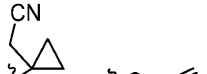
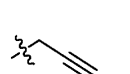
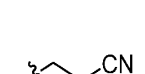
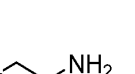
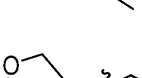
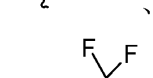
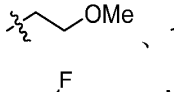
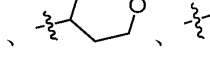
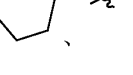
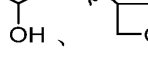
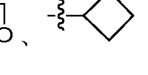
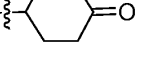
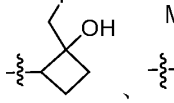
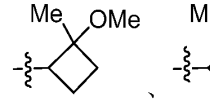
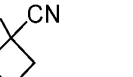
R_{1-1}选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

R_{1-2}选自氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、3-8元杂环基，所述的氨基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、3-8元杂环基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、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、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、$-C(O)R_{ee}$、$-OR_{ee}$、$-P(O)_p(R_{ee})_{n5}$、$-S(O)_mR_{ee}$、$-S(O)_2N(R_{ee})_2$和$-S(=O)(=NCN)R_{ee}$中的一个或多个取代；优选地，R_{1-2}选自$-NHS(O)_2CH_3$、$-NCH_3S(O)_2CH_3$、$-CH_2S(O)_2N(CH_3)_2$、$-CH_2S(O)_2CH_3$、$-CH_2SOCH_3$、$-CH_2NO_2$、甲基、氢、  、甲氧基、氰基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CN$、$-CH(CN)_2$、羟基、$-CH_2COCH_3$、  、  、  、  、  ；

R_2独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

R_{2-1}选自氨基、C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷基或氘代C_{1-3}烷基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷基和氘代C_{1-3}烷基任选地可以进一步被氘、卤素、氰基、羟基、硝基、C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷基或氘代C_{1-3}烷基中的一个或多个取代；

R_4选自卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-8元杂环基、$-S(O)_mR_d$或$-C(O)R_d$，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基和3-8元杂环基任选地可以进一步被一个或多个R_{4-1}取代；

R_{4-1}独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基；任选地，R_{4-1}被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基中的一个或多个取代，其中，氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基，任选地被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基中的一个或多个取代；优选地，R_4选自氟、氯、氰基、三氟甲基、甲基、乙基、硝基、羟基、甲氧基、$-OCD_3$、氢、  、  、  、  、环丙基、  、二氟甲基、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、；

R_{6-1}选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基；

R_{6-2}选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、$-S(O)_mR_e$或$-C(O)R_e$，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基和3-6元杂环基任选地可以进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基和C_{1-3}烷基中的一个或多个取代；

R_d独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{1-3}卤代烷基或C_{1-3}氘代烷基；

R_e独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{1-3}卤代烷基或C_{1-3}氘代烷基；

R_{ee}独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{1-3}卤代烷基或C_{1-3}氘代烷基；

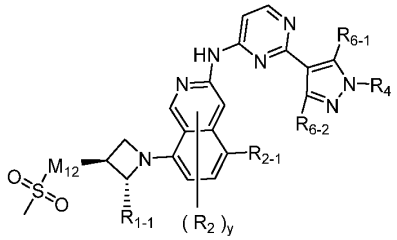
m为0、1或2；

p为0、1或2；

n5为0、1或2；

y为0、1、2、3或4。

在本发明的某些实施方案中，所述的化合物进一步如通式（VII-3）所示：



(VII-3)

其中，

M_{12}选自键、NR_9或$CR_{10}R_{11}$；

R_9选自氢、氘、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R_{10}选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R_{11}选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R_{1-1}选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

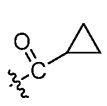
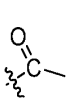
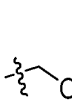
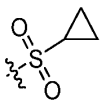
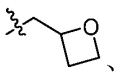
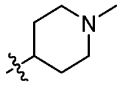
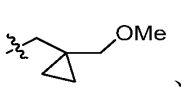
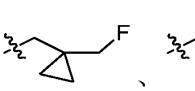
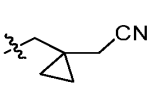
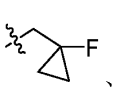
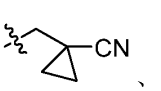
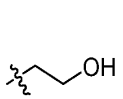
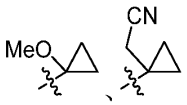
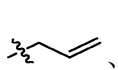
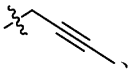
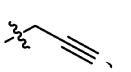
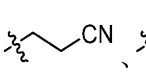
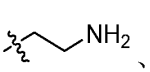
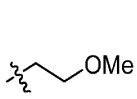
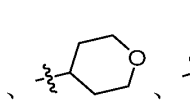
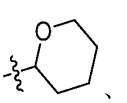
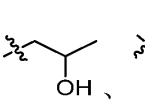
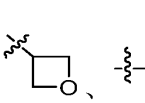
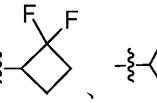
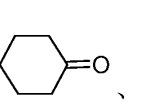
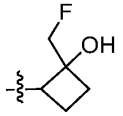
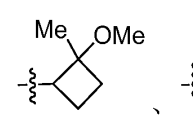
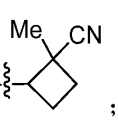
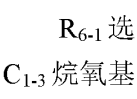
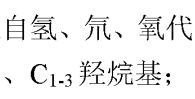
R_2独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R_{2-1}选自氨基、C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷基或氘代C_{1-3}烷基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷基或氘代C_{1-3}烷基任选地可以进一步被氘、卤素、氰基、羟基、

硝基、C_{1-3}烷基、卤代C_{1-3}烷基和氘代C_{1-3}烷基中的一个或多个取代；

优选地，R_{2-1}选自异丙基、-CH(Me)OMe、或-$N(Me)_2$；

R_4选自卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基、3-8元杂环基、-$S(O)_mR_d$或-$C(O)R_d$，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-6}环烷基和3-8元杂环基任选地可以进一步被一个或多个R_{4-1}取代；

R_{4-1}独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-12}芳基或5-12元杂芳基；任选地，R_{4-1}被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基中的一个或多个取代，其中，氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基，任选地被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基中的一个或多个取代；优选地，R_4独立地选自氟、氯、氰基、三氟甲基、甲基、乙基、硝基、羟基、甲氧基、-OCD_3、氢、  、  、  、  、环丙基、  、二氟甲基、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、、、  、  、；

R_{6-1}选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基；

R_{6-2}选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、

C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、$-S(O)_mR_e$或$-C(O)R_e$，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基和3-8元杂环基任选地可以进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基中的一个或多个取代；

R_d独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代烷基；

R_e独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代烷基；

m为0、1或2；

y为0、1、2、3或4。

本发明进一步涉及一种如上所述的各通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐在制备EGFR抑制剂药物中的应用。

本发明进一步涉及一种如上所述的各通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐在制备治疗癌症的药物中的应用；其中所述癌症是非小细胞肺癌。

本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗预制备治疗EGFR相关疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的各通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。其中所述EGFR相关疾病是非小细胞肺癌。

在本发明的某些实施方案中，所述的EGFR为突变的EGFR，优选Del19、L858R、T790M或C797S中的一个或多个突变，更优选Del19、L858R、L858R/T790M、Del19/T790M、Del19/C797S、L858R/C797S、Del19/T790M/C797S或L858R/T790M/C797S突变的EGFR。

在本发明的某些实施方案中，所述的癌症为EGFR Del19、L858R、L858R/T790M、Del19/T790M、Del19/C797S、L858R/C797S、Del19/T790M/C797S或L858R/T790M/C797S突变的癌症。

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。

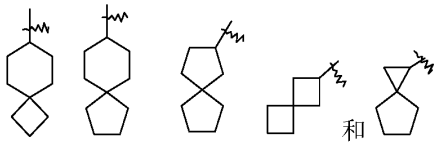
术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团，优选含有1至8个碳原子的烷基，更优选1至6个碳原子的烷基，最优选1至3个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、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、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。

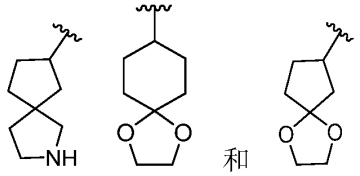
术语“亚烷基”是指烷基的一个氢原子进一步被取代，例如：“亚甲基”指-CH_2-、“亚乙基”指-$(CH_2)_2$-、“亚丙基”指-$(CH_2)_3$-、“亚丁基”指-$(CH_2)_4$-等。术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或 3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

术语“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，优选包含 3 至 8 个碳原子，更优选包含 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。

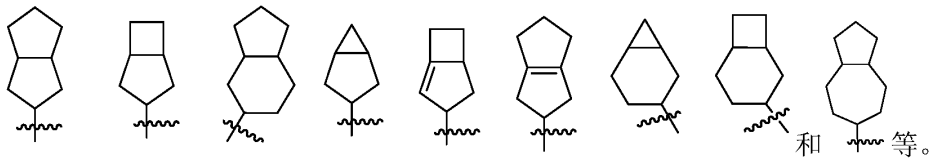
术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 3 元/6 元、3 元/5 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：


和 等；

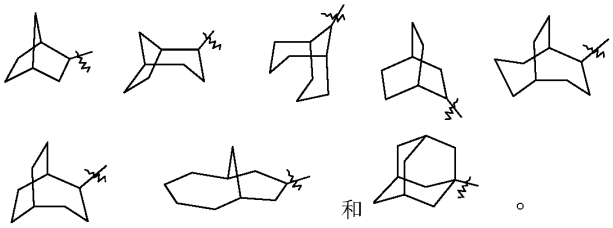
也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基，非限制性实例包括：


和 等。

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：


和 等。

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，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：


和 。

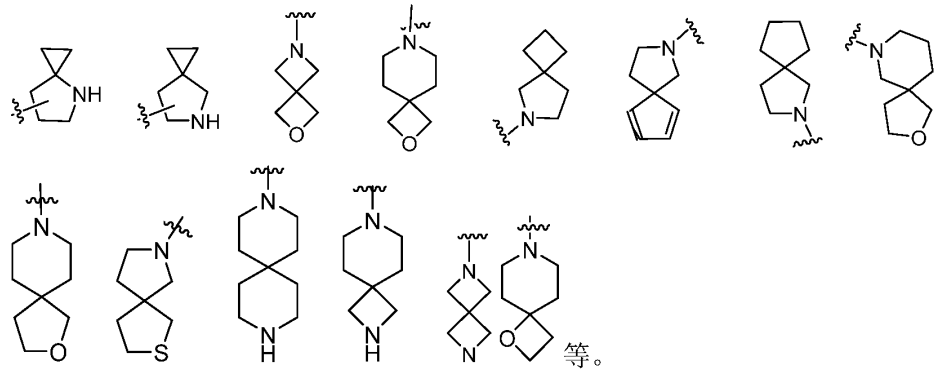
所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

术语“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为选自氮、氧、$P(O)_{pp}$ 或 $S(O)_{mm}$(其中 pp、

mm 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 个环原子或包含 4 至 10 个环原子；最优选包含 3 至 8 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，包括含氮单环杂环基、含氮螺杂环基或含氮稠杂环基。

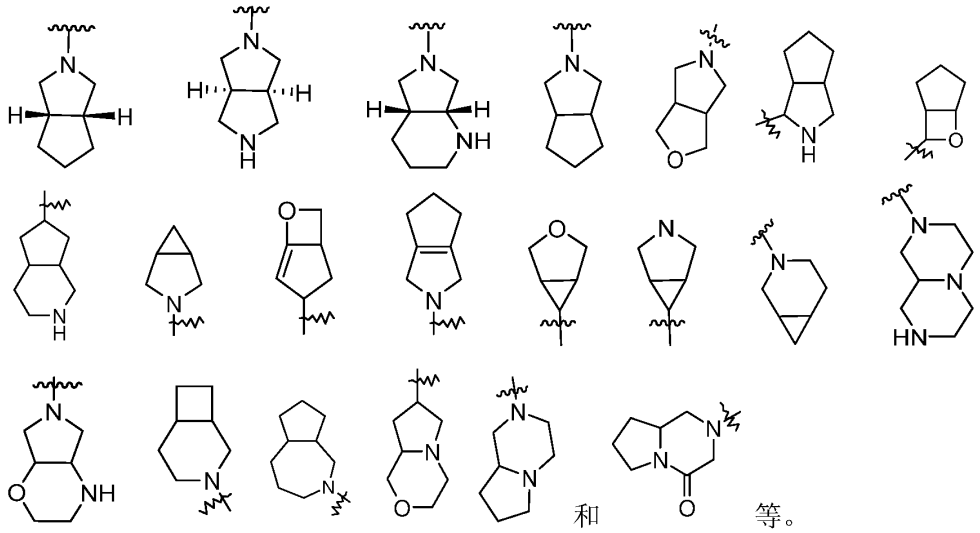
单环杂环基的非限制性实例包括氮杂环丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吖庚基、1,4-二氮杂环庚基、吡喃基等，优选吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、吖庚基、1,4-二氮杂环庚基和哌嗪基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

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、$P(O)_{pp}$ 或 $S(O)_{mm}$(其中 pp、mm 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 7 至 10 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：



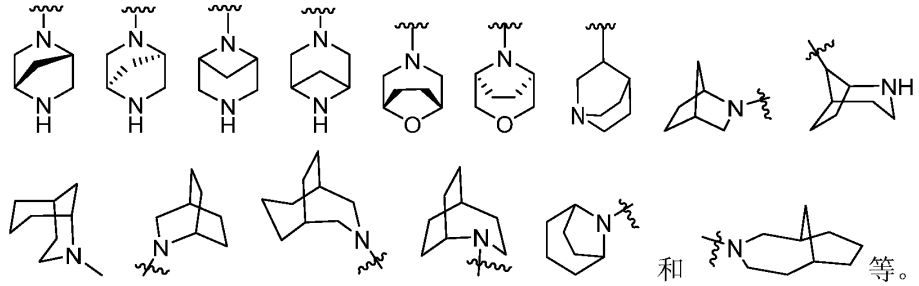
等。

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、$P(O)_{pp}$ 或 $S(O)_{mm}$(其中 pp、mm 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、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



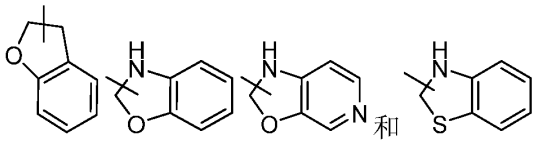
和 等。

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、$P(O)_{pp}$ 或 $S(O)_{mm}$(其中 pp、mm 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：



和 等。

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：



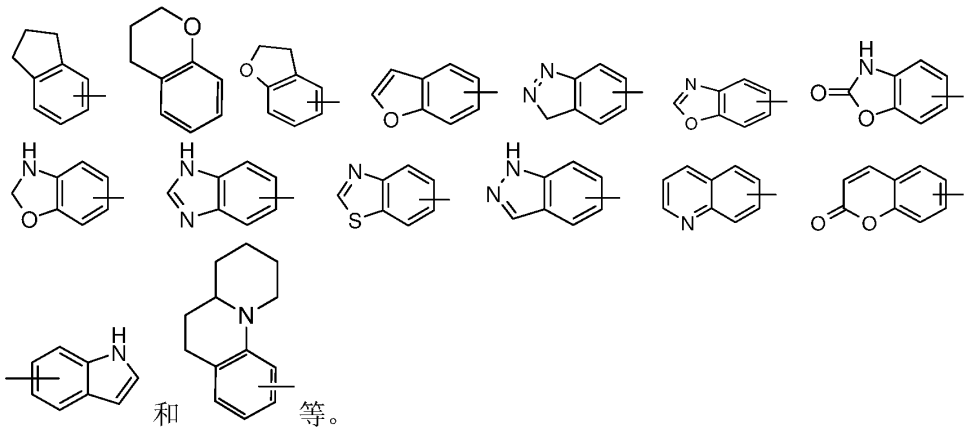
和 等。

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“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 12 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。

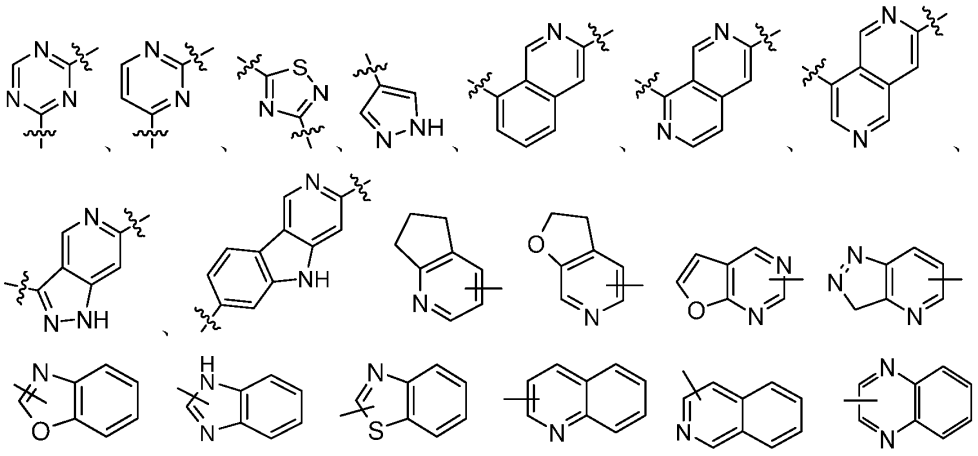
其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：

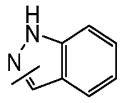
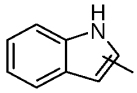


和 等。

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“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 至 12 元，更优选为 8 至 11 元、5 元或 6 元，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，优选为三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基或噻唑基；更有选吡唑基、吡咯基和噁唑基。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：



 和  等。

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“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，优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选 1 至 6 个碳原子的烷基，最更优选 1 至 3 个碳原子的烷基。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。

“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。

“烯基”指链烯基，又称烯烃基，优选含有 2 至 8 个碳原子的烷基，更优选 2 至 6 个碳原子的烷基，最更优选 2 至 3 个碳原子的烷基。其中所述的烯基可以进一步被其他相关基团取代，例如：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。

“炔基”指（CH≡C-），优选含有 2 至 8 个碳原子的烷基，更优选 2 至 6 个碳原子的烷基，最更优选 2 至 3 个碳原子的烷基。其中所述的炔基可以进一步被其他相关基团取代，例如：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“烯基羰基”指-C(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。

“羟基”指-OH 基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指-NH_2。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO_2。

“羰基”指-C(O)-。

“羧基”指-C(O)OH。

“THF”指四氢呋喃。

“EtOAc”指乙酸乙酯。

“MeOH”指甲醇。

“DMF”指 N,N-二甲基甲酰胺。

“DIPEA”指二异丙基乙胺。

“TFA”指三氟乙酸。

“MeCN”指乙腈。

“DMA”指 N,N-二甲基乙酰胺。

“Et_2O”指乙醚。

“DCE”指 1,2 二氯乙烷。

“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。

“$Pd_2(dba)_3$”指三(二亚苄基丙酮)二钯。

“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’-四甲基脲六氟磷酸酯。

“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。

“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。

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。

“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。

“被……一个或多个取代”中的“多个”可以表示 2 个、3 个、4 个、5 个、6 个或 6 个以上。

在本发明的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”，则应该理解，该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

“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

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砜 (DMSO-d_6)，氘代甲醇(CD_3OD)和氘代氯仿($CDCl_3$)，内标为四甲基硅烷 (TMS)。

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 C_{18} 150 × 4.6 mm 色谱柱)。

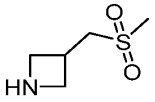
薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，TLC 采用的规格是 0.15 mm～0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm～0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200～300 目硅胶为载体。

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。

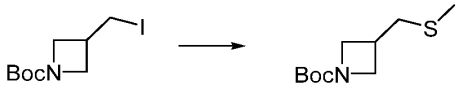
在无特殊说明的情况下，本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下，在干燥氮气或氩气氛下进行，溶剂为干燥溶剂，反应温度单位为摄氏度。

中间体 1

3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶



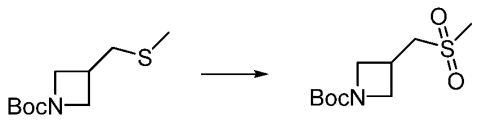
第一步 叔-丁基 3-((甲硫基)甲基)吖丁啶-1-羧酸酯的合成



叔-丁基 3-(碘甲基)吖丁啶-1-羧酸酯（2 g, 6.73 mmol）和甲硫醇钠（970 mg, 13.50 mmol）溶于 ACN（15 mL）和 H_2O（5 mL），升至 60℃反应 12 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物叔-丁基 3-((甲硫基)甲基)吖丁啶-1-羧酸酯 (1.30 g, 88.9%)。

MS m/z (ESI) :162.0 $[M+H-56]^+$.

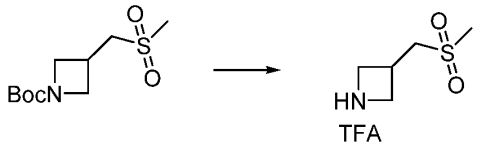
第二步 叔-丁基 3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-羧酸酯的合成



叔-丁基 3-((甲硫基)甲基)吖丁啶-1-羧酸酯（1.30 g, 5.99 mmol）溶于二氯甲烷（15 mL），加入间氯过氧苯甲酸（2 g, 12 mmol），搅拌过夜。反应液经饱和硫代硫酸钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤，有机相无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物叔-丁基 3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-羧酸酯 (1.30 g, 87.1 %)。

MS m/z (ESI) :194.0 $[M+H-56]^+$.

第三步 3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶三氟乙酸盐的合成

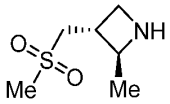


叔-丁基 3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-羧酸酯（1.30 g, 5.22 mmol）溶于二氯甲烷（15 mL），加入 TFA（3 mL），搅拌 4 小时。减压浓缩反应液得到目标化合物 3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶三氟乙酸盐粗品 (740 mg)。

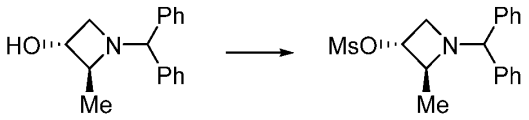
MS m/z (ESI) :150.0 $[M+H]^+$.

中间体 2

(2S,3R)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶



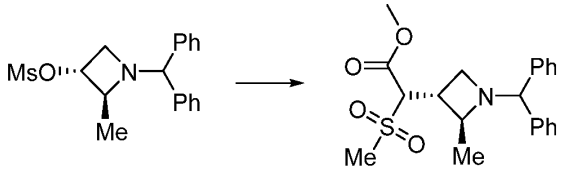
第一步 (2S,3R)-1-二苯甲基-2-甲基吖丁啶-3-基甲磺酸酯的合成



(2S,3R)-1-二苯甲基-2-甲基吖丁啶-3-醇 （10 g, 39.50 mmol）溶于二氯甲烷（100 mL），加入三乙胺（4.80 g, 47.30 mmol），反应液冷却至 0℃，缓慢滴加甲磺酰氯（5 g, 43.40 mmol），升至室温反应过夜。加水淬灭反应，二氯甲烷与水分液，有机相无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到目标化合物 (2S,3R)-1-二苯甲基-2-甲基吖丁啶-3-基甲磺酸酯粗品 (13 g)。

MS m/z (ESI) :332.2 $[M+H]^+$.

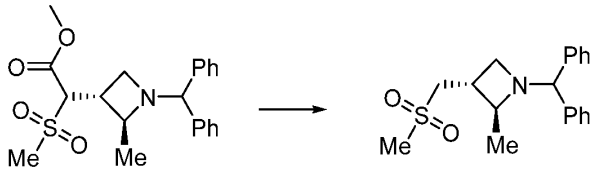
第二步 甲基 (R)-2-((2S,3R)-1-二苯甲基-2-甲基吖丁啶-3-基)-2-(甲磺酰)乙酸酯的合成



(2S,3R)-1-二苯甲基-2-甲基吖丁啶-3-基甲磺酸酯（13 g, 39.20 mmol）和 2-（甲基磺酰基）乙酸甲酯 (7.70 g, 50.60 mmol) 溶于 DMF（100 mL），分批加入氢化钠（2.20 g, 60% in mineral oil, 55.50 mmol），室温反应 15 分钟，升温至 80℃反应过夜。反应液冷却至室温，饱和氯化铵溶液淬灭反应，乙酸乙酯与水分液，有机相无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物甲基 (R)-2-((2S,3R)-1-二苯甲基-2-甲基吖丁啶-3-基)-2-(甲磺酰)乙酸酯 (12 g, 79.0 %)。

MS m/z (ESI) :388.2 $[M+H]^+$.

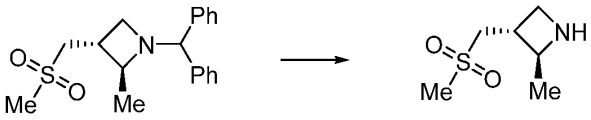
第三步 (2S,3R)-1-二苯甲基-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶的合成



甲基 (R)-2-((2S,3R)-1-二苯甲基-2-甲基吖丁啶-3-基)-2-(甲磺酰)乙酸酯（12 g, 30.97 mmol）溶于 DMA（120 mL），加入氯化锂（10.50 g, 247.50 mmol），升温至 150℃反应 2 小时。冷却至室温，乙酸乙酯与水分液，有机相无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物(2S,3R)-1-二苯甲基-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶（9.50 g, 93.1%）。

MS m/z (ESI) :330.0 $[M+H]^+$.

第四步 (2S,3R)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶的合成

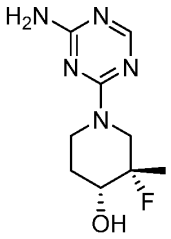


(2S,3R)-1-二苯甲基-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶（9.50 g, 28.60 mmol）溶于甲醇（120 mL），加入 TFA（5 mL）和氢氧化钯（2.80 g），抽真空，充入氢气，反复操作 3 次，氢气氛围下反应过夜。反应液过滤，滤液减压浓缩，得目标化合物(2S,3R)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶粗品（4.30 g）。

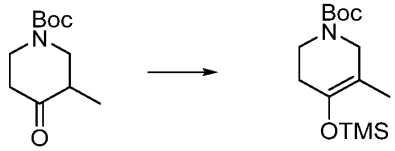
MS m/z (ESI) :164.0 $[M+H]^+$.

中间体 3

(3S,4R)-1-(4-氨基-1,3,5-三嗪-2-基)-3-氟-3-甲基哌啶-4-醇

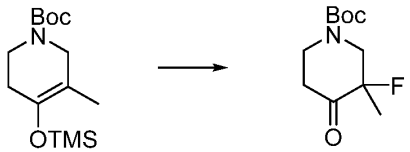


第一步 叔-丁基 5-甲基-4-((三甲基甲硅烷基)氧代)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯的合成



叔-丁基 3-甲基-4-羰基哌啶-1-羧酸酯 (10 g, 46.90 mmol) 溶于甲苯（100 mL），加入 TEA（11.90 g, 117.30 mmol），反应液冷却至 0℃，缓慢滴加 TMSOTf（12.50 g, 56.30 mmol），0℃反应 6 小时。乙酸乙酯与水分液，有机相无水硫酸钠干燥，减压浓缩后得目标化合物叔-丁基 5-甲基-4-((三甲基甲硅烷基)氧代)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯粗品 (10.70 g)。

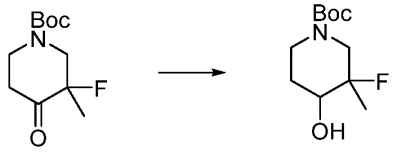
第二步 叔-丁基 3-氟-3-甲基-4-羰基哌啶-1-羧酸酯的合成



叔-丁基 5-甲基-4-((三甲基甲硅烷基)氧代)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯（10.70 g, 37.50 mmol）溶于乙腈（100 mL），反应液冷却至 0℃，缓慢加入 selectFluor（14.60 g, 41.30 mmol），0℃反应 2 小时。乙酸乙酯与水分液，有机相无水硫酸钠干燥，减压浓缩后得目标化合物叔-丁基 3-氟-3-甲基-4-羰基哌啶-1-

羧酸酯粗品（7.50 g）。

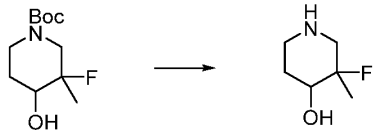
第三步 叔-丁基 3-氟-4-羟基-3-甲基哌啶-1-羧酸酯的合成



叔-丁基 3-氟-3-甲基-4-羰基哌啶-1-羧酸酯（7.50 g, 32.40 mmol）溶于甲醇（75 mL），反应液冷却至 0℃，缓慢加入 $NaBH_4$（1.50 g, 38.90 mmol），升至室温反应 4 小时。乙酸乙酯与水分液，有机相无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物叔-丁基 3-氟-4-羟基-3-甲基哌啶-1-羧酸酯 (6.80 g, 90.0%)。

MS m/z (ESI) :178.0 $[M+H-56]^+$.

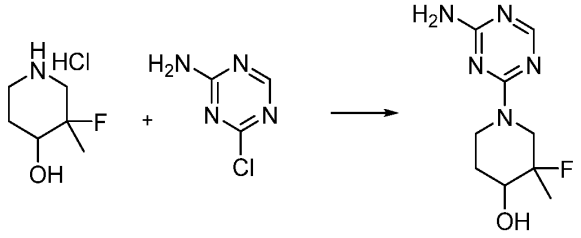
第四步 3-氟-3-甲基哌啶-4-醇的合成



叔-丁基 3-氟-4-羟基-3-甲基哌啶-1-羧酸酯（6.80 g, 29.20 mmol）溶于二氧六环（70 mL），加入 4 M 盐酸的二氧六环（10 mL）溶液，反应 4 小时。减压浓缩反应液得目标产物 3-氟-3-甲基哌啶-4-醇粗品 (4.60 g)。

MS m/z (ESI) :134.0 $[M+H]^+$.

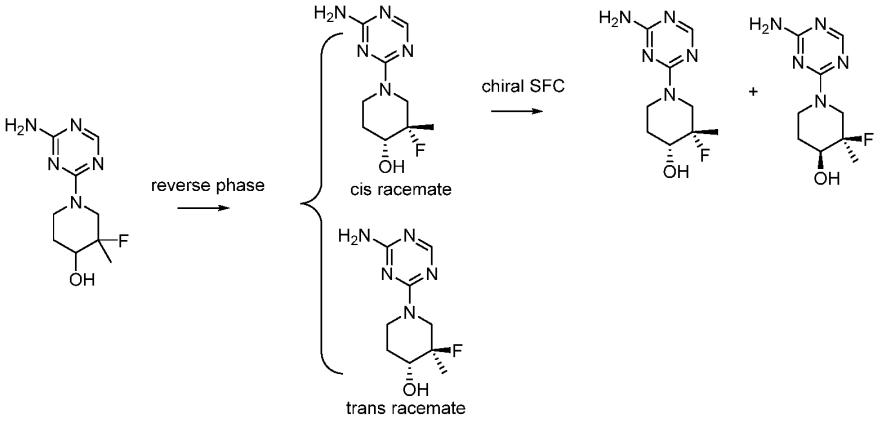
第五步 1-(4-氨基-1,3,5-三嗪-2-基)-3-氟-3-甲基哌啶-4-醇的合成



4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺 (4 g, 30.80 mmol) 和 3-氟-3-甲基哌啶-4-醇盐酸盐（5.70 g, 33.60 mmol）溶于异丙醇（100 mL），加入三乙胺（9.30 g, 92.40 mmol），升温至 130℃密封反应 6 小时。反应液冷至室温，过滤，滤液减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 1-(4-氨基-1,3,5-三嗪-2-基)-3-氟-3-甲基哌啶-4-醇 (6 g, 85.7 %)。

MS m/z (ESI) :228.0 $[M+H]^+$.

第六步 (3S,4R)-1-(4-氨基-1,3,5-三嗪-2-基)-3-氟-3-甲基哌啶-4-醇的制备



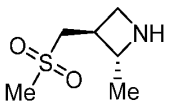
将纯化产物 1-(4-氨基-1,3,5-三嗪-2-基)-3-氟-3-甲基哌啶-4-醇通过反相柱纯化得到两个组分后分别浓缩冻干，得到 cis racemate (3S,4R)-1-(4-氨基-1,3,5-三嗪-2-基)-3-氟-3-甲基哌啶-4-醇（2.20 g）和 trans racemate (3R,4R)-1-(4-氨基-1,3,5-三嗪-2-基)-3-氟-3-甲基哌啶-4-醇（1.40 g）。

将反相纯化得到的 cis racemate (3S,4R)-1-(4-氨基-1,3,5-三嗪-2-基)-3-氟-3-甲基哌啶-4-醇（2.20 g）手性拆分得到 (3S,4R)-1-(4-氨基-1,3,5-三嗪-2-基)-3-氟-3-甲基哌啶-4-醇（850 mg）和 (3R,4S)-1-(4-氨基-1,3,5-三嗪-2-基)-3-氟-3-甲基哌啶-4-醇（760 mg）。

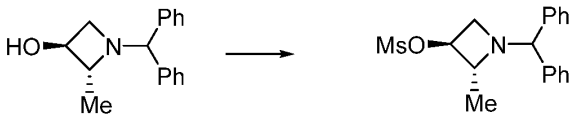
MS m/z (ESI) :228.0 $[M+H]^+$.

中间体 4

(2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶



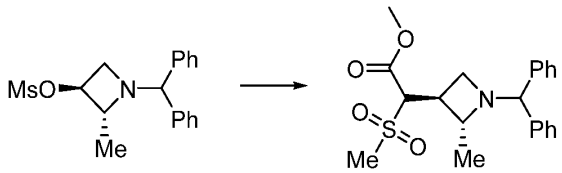
第一步 (2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吖丁啶-3-基甲磺酸酯的合成



(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吖丁啶-3-醇 (10 g, 39.50 mmol）溶于二氯甲烷 (100 mL)，加入三乙胺 (4.80 g, 47.30 mmol)，反应液冷却至 0℃，缓慢滴加甲磺酰氯（5 g, 43.40 mmol)，室温反应过夜。加水淬灭反应，二氯甲烷与水分液，有机相无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到目标化合物 (2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吖丁啶-3-基甲磺酸酯粗品 (12.80 g)。

MS m/z (ESI) :332.2 $[M+H]^+$.

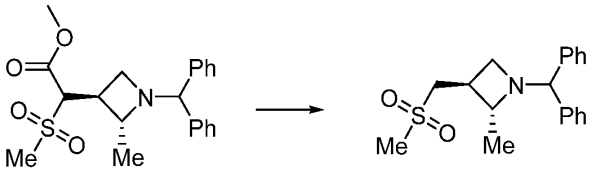
第二步 甲基 (S)-2-((2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吖丁啶-3-基)-2-(甲磺酰)乙酸酯的合成



(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吖丁啶-3-基甲磺酸酯（12.80 g, 38.62 mmol）和2-（甲基磺酰基）乙酸甲酯 (7.70 g, 50.60 mmol) 溶于 DMF（100 mL），分批加入氢化钠（2.20 g, 60% in mineral oil, 55.50 mmol），室温反应 15 分钟，升温至 80℃反应过夜。反应液冷却至室温，饱和氯化铵溶液淬灭反应，乙酸乙酯与水分液，有机相无水硫酸钠干燥，浓缩后经柱层析分离得到目标化合物甲基(S)-2-((2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吖丁啶-3-基)-2-(甲磺酰)乙酸酯 (11.60 g, 77.5 %)。

MS m/z (ESI) :388.2 $[M+H]^+$.

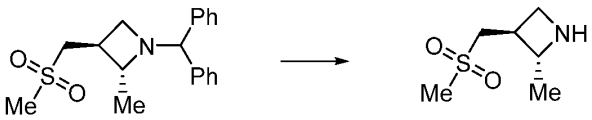
第三步 (2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶的合成



甲基 (S)-2-((2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基吖丁啶-3-基)-2-(甲磺酰)乙酸酯（11.60 g, 29.94 mmol）溶于 DMA（120 mL），加入氯化锂（10.50 g, 247.50 mmol），升温至 150℃反应 2 小时。冷却至室温，乙酸乙酯与水分液，有机相无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶（9.20 g, 93.3%）。

MS m/z (ESI) :330.0 $[M+H]^+$.

第四步 (2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶的合成

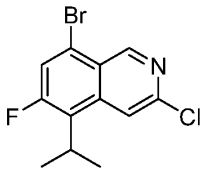


(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶（9.20 g, 27.92 mmol）溶于甲醇（120 mL），加入 TFA（5 mL）和氢氧化钯（2.80 g），抽真空，充入氢气，反复操作 3 次，氢气氛围下反应过夜。反应液过滤，滤液减压浓缩，得目标化合物 (2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶粗品（4 g）。

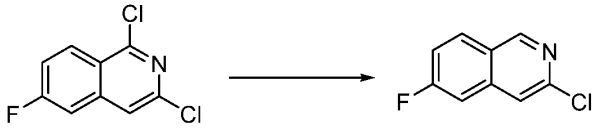
MS m/z (ESI) :164.0 $[M+H]^+$.

中间体 5

8-溴-3-氯-6-氟-5-异丙基异喹啉



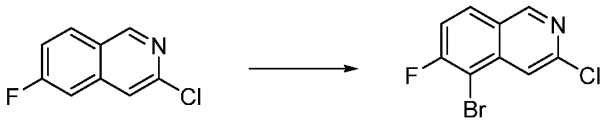
第一步 3-氯-6-氟异喹啉的合成



1,3-二氯-6-氟异喹啉（7.50 g, 34.72 mmol）溶于冰醋酸（40 mL）和氢碘酸（20 mL，45%水溶液），升温至 100℃反应 4 小时。反应液冷却至室温，浓缩反应液，加入二氯甲烷（100 mL）稀释，经饱和碳酸钠水溶液洗涤，分离有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩有机溶剂，经柱层析分离得到目标化合物 3-氯-6-氟异喹啉 (4.90 g, 77.8%)。

MS m/z (ESI) :182.0 $[M+H]^+$.

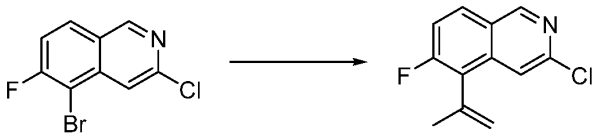
第二步 5-溴-3-氯-6-氟异喹啉的合成



3-氯-6-氟异喹啉（3.20 g, 17.62 mmol）溶于浓硫酸（20 mL），加入 NBS（3.45 g, 19.38 mmol），室温搅拌过夜。反应液缓慢加入冰水中，用乙酸乙酯与水分液，分离有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩有机溶剂，经柱层析分离得到目标化合物 5-溴-3-氯-6-氟异喹啉（4.0 g, 87.1%）。

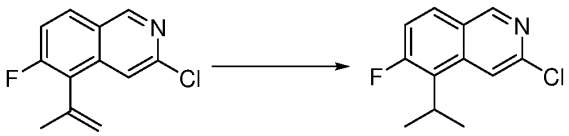
MS m/z (ESI) :260.0 $[M+H]^+$.

第三步 3-氯-6-氟-5-(丙-1-烯-2-基)异喹啉的合成



5-溴-3-氯-6-氟异喹啉（4.0 g, 15.36 mmol）和 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二噁硼戊环（2.71 g，16.13 mmol）溶于 1,4-二氧六环（20 mL）和水（3 mL）中，加入 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯（562 mg, 0.77 mmol） 和碳酸铯 （10.01 g, 30.71 mmol），升温至 80℃反应 2 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩反应液后经柱层析分离得到目标化合物 3-氯-6-氟-5-(丙-1-烯-2-基)异喹啉（3.0 g, 88.1%）。

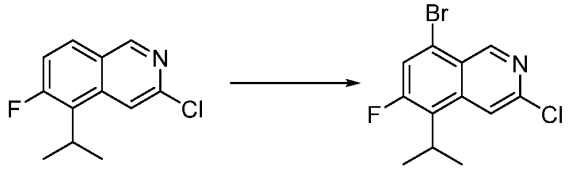
MS m/z (ESI) :222.0 $[M+H]^+$. 第四步 3-氯-6-氟-5-异丙基异喹啉的合成



3-氯-6-氟-5-(丙-1-烯-2-基)异喹啉（3.0 g, 13.53 mmol）溶于乙酸乙酯（20 mL）中，加入二氧化铂（615 mg, 2.71 mmol），氢气氛下室温搅拌 4 小时。反应液过滤，滤液减压浓缩后经柱层析分离得目标化合物 3-氯-6-氟-5-异丙基异喹啉（2.10 g, 69.4%）。

MS m/z (ESI) :224.1 $[M+H]^+$.

第五步　8-溴-3-氯-6-氟-5-异丙基异喹啉的合成

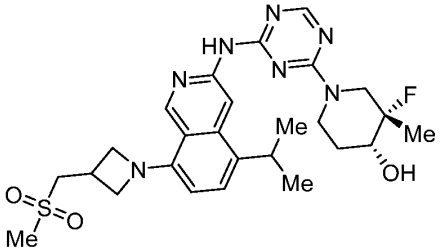


冰浴下，往 3-氯-6-氟-5-异丙基异喹啉（800 mg, 3.58 mmol）的浓硫酸（5 mL）溶液中，缓慢分批加入二溴海因（1.12 g, 3.93 mmol），继续在冰浴下搅拌 0.5 小时。反应液小心的加入冰水中，用二氯甲烷与水分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩有机溶剂，经柱层析分离得到目标化合物 8-溴-3-氯-6-氟-5-异丙基异喹啉（320 mg, 29.6%）。

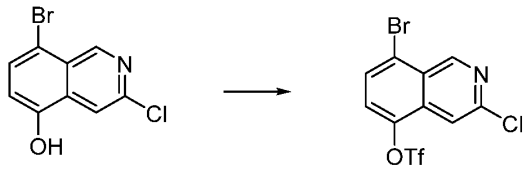
MS m/z (ESI) :302.0 $[M+H]^+$.

参考例 1

(3S,4R)-3-氟-1-(4-((5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-3-甲基哌啶-4-醇



第一步 8-溴-3-氯异喹啉-5-基三氟甲磺酸的合成

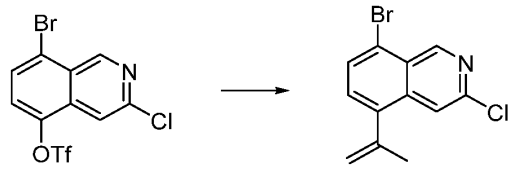


8-溴-3-氯异喹啉-5-酚（5 g, 19.50 mmol）溶于二氯甲烷（50 mL），加入 TEA（7.90 g, 78 mmol），反应液冷却至 -60℃，缓慢滴加 $(TfO)_2O$（16.50 g, 58.50 mmol），升至室温反应 4 小时。反应液减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物

8-溴-3-氯异喹啉-5-基三氟甲磺酸 (6.50 g, 85.3 %)。

MS m/z (ESI) :390.0 $[M+H]^+$.

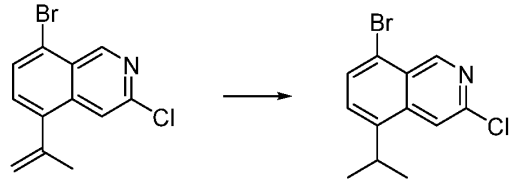
第二步 8-溴-3-氯-5-(丙-1-烯-2-基)异喹啉的合成



8-溴-3-氯异喹啉-5-基三氟甲磺酸（6.50 g, 16.64 mmol）溶于二氧六环（60 mL）和 H_2O（6 mL），加入异丙烯基硼酸频哪醇酯（4.20 g, 25 mmol），碳酸钾（4.60 g, 33.40 mmol），和 $PdCl_2(dppf)$（610 mg, 0.84 mmol），升温至 100℃反应 4 小时。反应液冷却至室温，浓缩反应液，二氯甲烷与水分液，有机相无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 8-溴-3-氯-5-(丙-1-烯-2-基)异喹啉 (2.90 g, 61.7 %)。

MS m/z (ESI) :282.0 $[M+H]^+$.

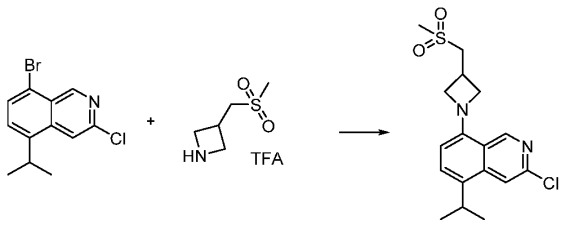
第三步 8-溴-3-氯-5-异丙基异喹啉的合成



8-溴-3-氯-5-(丙-1-烯-2-基)异喹啉（2.90 g, 10.26 mmol）溶于乙酸乙酯（100 mL），加入 PtO_2（700 mg, 3.10 mmol），抽真空，充入氢气，反复操作 3 次，氢气氛围下搅拌 12 小时。反应液过滤，滤液减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 8-溴-3-氯-5-异丙基异喹啉 (2.70 g, 92.5 %)。

MS m/z (ESI) :284.0 $[M+H]^+$.

第四步 3-氯-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉的合成

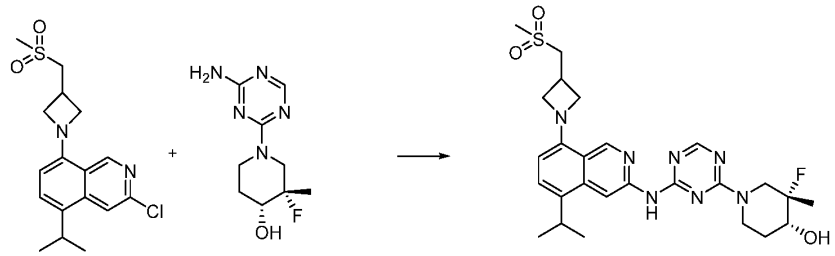


8-溴-3-氯-5-异丙基异喹啉（500 mg, 1.76 mmol）和 3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶三氟乙酸盐（435 mg, 1.77 mmol）溶于二氧六环（10 mL），加入碳酸铯（1.15 g, 3.54 mmol）和 Xantphos Pd G4（164 mg, 0.17 mmol），升温至 100℃搅拌 12 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩反应液，二氯甲烷与水分液，有机相无水硫酸钠干燥，

减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 3-氯-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉 (286 mg, 46.0%)。

MS m/z (ESI) :353.0 $[M+H]^+$.

第五步 (3S,4R)-3-氟-1-(4-((5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-3-甲基哌啶-4-醇的合成



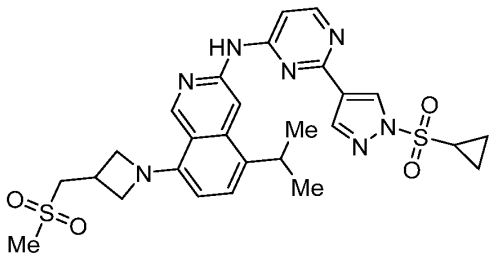
3-氯-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉（100 mg, 0.28 mmol）和 (3S,4R)-1-(4-氨基-1,3,5-三嗪-2-基)-3-氟-3-甲基哌啶-4-醇 (64 mg, 0.28 mmol)溶于二氧六环（5 mL），加入碳酸铯（274 mg, 0.84 mmol）和 BrettPhos Pd G3（24 mg, 27 μmol），升温至 100℃搅拌 12 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩反应液，二氯甲烷与水分液，有机相无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物(3S,4R)-3-氟-1-(4-((5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)-3-甲基哌啶-4-醇（23 mg, 15.1 %）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s , 1H), 9.08 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.40 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.97 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.59 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 3.01 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.35 (s, 2H), 1.33-1.27 (m, 12H);

MS m/z (ESI) :544.2 $[M+H]^+$.

实施例 1

N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺

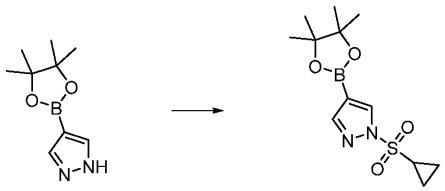


N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参考例 1。

或者按照以下步骤合成：

第一步 1-(环丙基磺酰)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑的

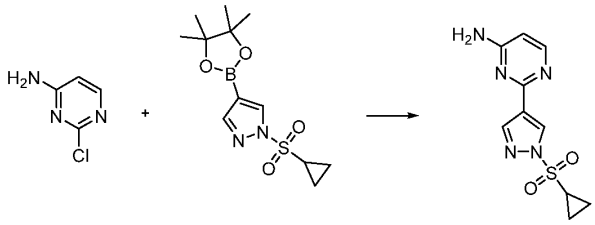
合成



4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑（1.02 g, 5.26 mmol）溶于DMF (15 mL)，冷却至 0℃，加入 NaH (60%,0.32 g,8 mmol) 和 环丙磺酰氯 (0.8 g, 5.78 mmol)，室温反应 5 小时。用乙酸乙酯与饱和氯化钠溶液分液，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 1-(环丙基磺酰)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑（787.4 mg, 50.2 %）。

MS m/z (ESI) :299.1 $[M+H]^+$.

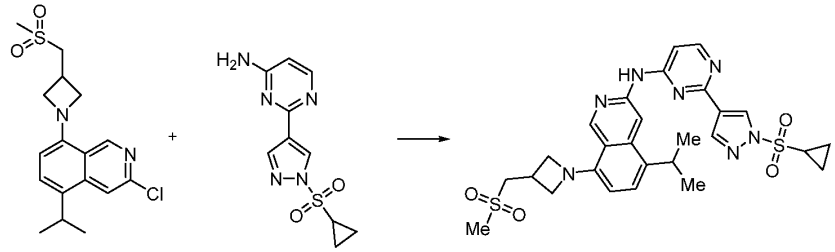
第二步 2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的合成



2-氯嘧啶-4-胺（323 mg, 2.49 mmol），1-(环丙基磺酰)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (787.4 mg, 2.64 mmol) 和碳酸钾（691 mg, 5 mmol）混合于二氧六环（5 mL) 和水（1 mL）中，加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯（247.4 mg, 0.3 mmol），升温至 100℃搅拌 12 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩反应液，用二氯甲烷与水分液，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 （500 mg, 75.7 %）。

MS m/z (ESI) :266.1 $[M+H]^+$.

第三步 N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的合成



3-氯-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉（100 mg, 0.28 mmol）和 2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (74.3 mg, 0.28 mmol) 溶于二氧六

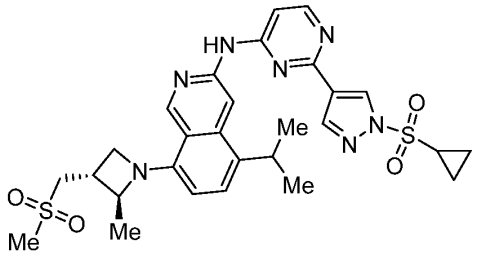
环(5 mL)，加入碳酸铯(274 mg, 0.84 mmol)和 BrettPhos Pd G3(24 mg, 27 μmol)，升温至 105℃搅拌 12 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩反应液，二氯甲烷与水分液，有机相无水硫酸钠干燥，减压浓缩后经柱层析分离得到目标化合物 N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺（31.2 mg, 19.2 %）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.80-8.74 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 6.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.39-1.34 (m, 8H), 1.29-1.26 (m, 2H);

MS m/z (ESI) :582.2 [M+H]$^+$.

实施例 2

N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2S,3R)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺

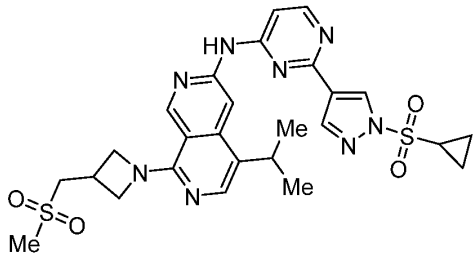


N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2S,3R)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 1。

MS m/z (ESI) :596.2 [M+H]$^+$.

实施例 3

N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-2,7-二氮杂萘-3-胺的制备



N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-2,7-二氮杂萘-3-胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 1。

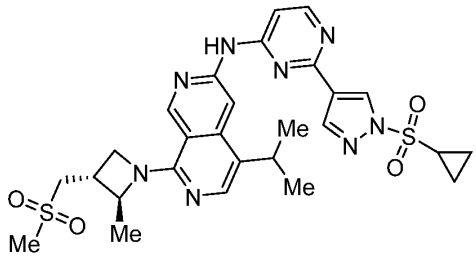
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.69-8.63 (m, 1H), 8.52-8.47 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 4.62-4.55 (m, 2H), 4.27-4.21 (m 2H), 3.60 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.01 (s, 3H),

1.41-1.34 (m, 8H), 1.30-1.25 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 583.1 $[M+H]^+$.

实施例 4

N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2S,3R)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-2,7-二氮杂萘-3-胺的制备

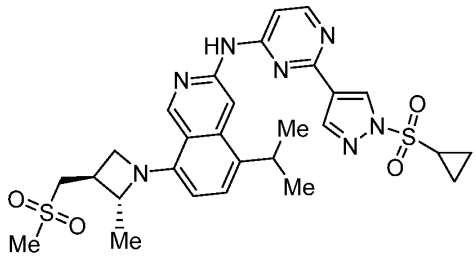


N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2S,3R)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-2,7-二氮杂萘-3-胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 1。

MS m/z (ESI): 597.1 $[M+H]^+$.

实施例 5

N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备

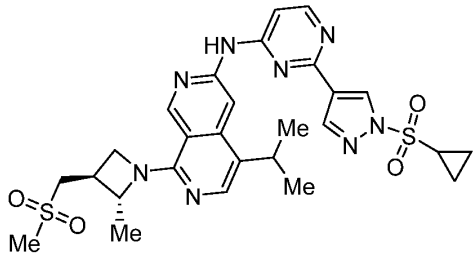


N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 1。

MS m/z (ESI): 596.1 $[M+H]^+$.

实施例 6

N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-2,7-二氮杂萘-3-胺的制备



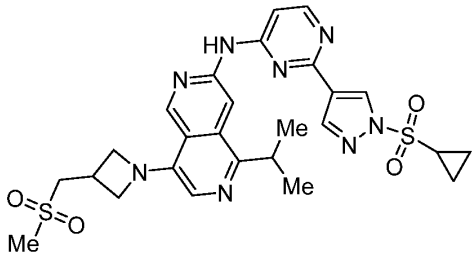
N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-2,7-二氮杂萘-3-胺的制备方法参照参考例 1 或实

施例 1。

MS m/z (ESI): 597.1 $[M+H]^+$.

实施例 7

N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-2,6-二氮杂萘-3-胺的制备

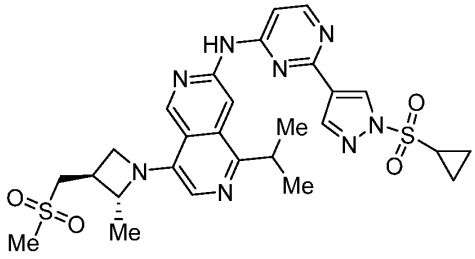


N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-2,6-二氮杂萘-3-胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 1。

MS m/z (ESI): 583.1 $[M+H]^+$.

实施例 8

N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-2,6-二氮杂萘-3-胺的制备

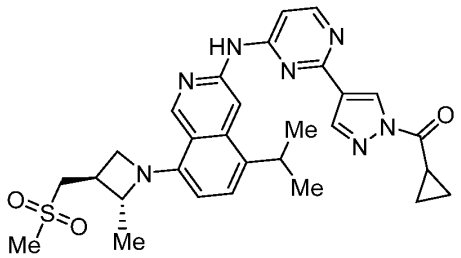


N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-2,6-二氮杂萘-3-胺的制备方法参照参考例 1 或实施例 1。

MS m/z (ESI): 597.1 $[M+H]^+$.

实施例 9

环丙基(4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲酮的制备

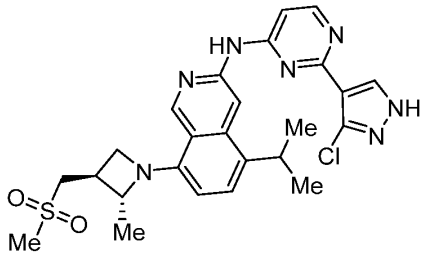


环丙基(4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲酮的制备方法参照参考例 1。

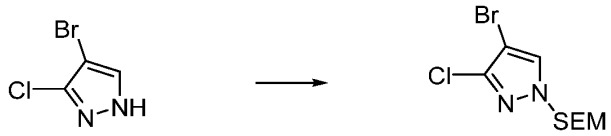
MS m/z (ESI): 560.1 $[M+H]^+$.

实施例 10

N-(2-(3-氯-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备



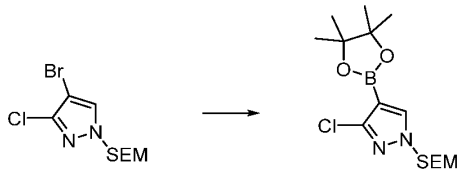
第一步 4-溴-3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑的合成



将 4-溴-3-氯-1H-吡唑 (1.09 g, 6 mmol) 和碳酸钾 (2.49 g, 18 mmol) 混合于乙腈 (20 mL) 中，滴加 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (1.50 g, 9 mmol)，室温反应 3 小时。反应液用二氯甲烷稀释，经饱和氯化钠溶液洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥、过滤，减压浓缩除去溶剂，残余物经硅胶柱层析分离得到标题化合物 4-溴-3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (1.59 g, 85.0 %)。

MS m/z (ESI) :311.0 $[M+H]^+$.

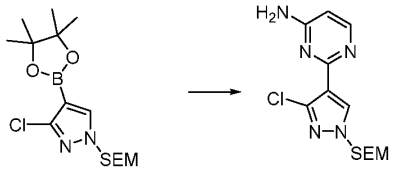
第二步 3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑的合成



将 4-溴-3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑（1.59 g, 5.1 mmol）和 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环)（2.59 g, 10.2 mmol）溶于二氧六环（30 mL)中，加入磷酸钾（3.18 g, 15 mmol）和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯（412.4 mg, 0.5 mmol），升温至 95℃搅拌 12 小时。冷却至室温，减压浓缩除去溶剂，加入二氯甲烷与水分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤、减压浓缩，残余物经硅胶柱层析分离得到标题化合物 3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (1.22 g, 66.7 %)。

MS m/z (ESI) :359.2 $[M+H]^+$.

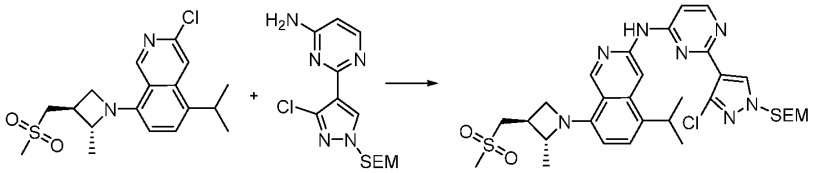
第三步 2-(3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的合成



将 2-氯嘧啶-4-胺（388.6 mg, 3 mmol），3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (1.22 g, 3.4 mmol) 和碳酸钾（1.38 g, 10 mmol）加入到二氧六环（10 mL) 和水（2 mL）的混合溶剂中，加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯（247.4 mg, 0.3 mmol），反应液升温至 100℃搅拌 12 小时。冷却至室温，减压浓缩除去溶剂，残余物经硅胶柱层析分离得到标题化合物 2-(3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺（490 mg, 50.1 %）。

MS m/z (ESI) :326.1 $[M+H]^+$.

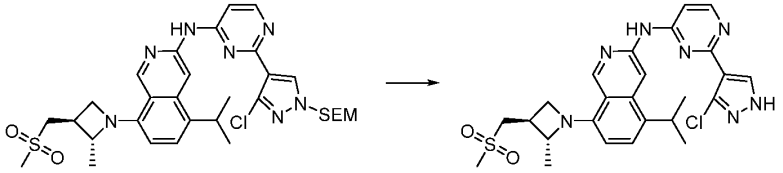
第四步 N-(2-(3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的合成



3-氯-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉（100 mg, 0.27 mmol）和 2-(3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (88 mg, 0.27 mmol) 溶于二氧六环（3 mL），加入碳酸铯（274 mg, 0.84 mmol）和 BrettPhos Pd G3（24 mg, 27 μmol），升温至 105℃搅拌 12 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩反应液，用二氯甲烷与水分液，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 N-(2-(3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺（81 mg, 45.7 %）。

MS m/z (ESI) :656.3 $[M+H]^+$.

第五步 N-(2-(3-氯-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的合成



N-(2-(3-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺（81 mg, 0.12

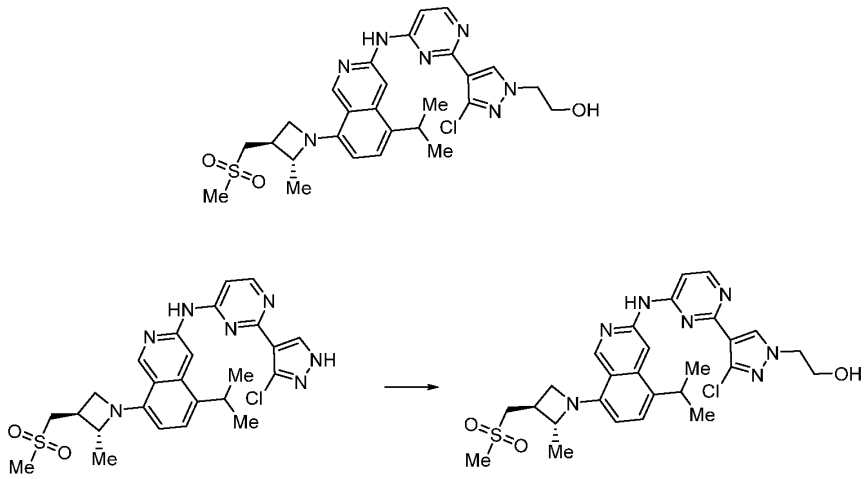
mmol）溶于 THF（2 mL），加入 1M 的 TBAF 溶液（2 mL, 2 mmol），升温至回流搅拌 12 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩反应液，用二氯甲烷与水分液，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 N-(2-(3-氯-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺（31 mg, 49.1 %）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.50 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.65 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.61-3.49 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.95-2.84 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.36-1.26 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 526.2 [M+H]$^+$.

实施例 11

2-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇的制备



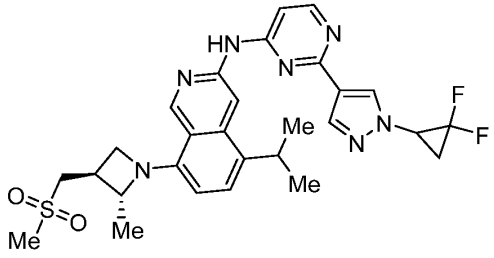
N-(2-(3-氯-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺（57.9 mg, 0.11 mmol）溶于 DMF（2 mL），加入碳酸铯（107.5 mg, 0.33 mmol），升温至 40℃反应 12 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩反应液，用二氯甲烷与水分液，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 2-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇（21.1 mg, 33.6 %）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 3H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.96-2.86 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.35-1.27 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 570.2 [M+H]$^+$.

实施例 12

N-(2-(1-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺 的制备



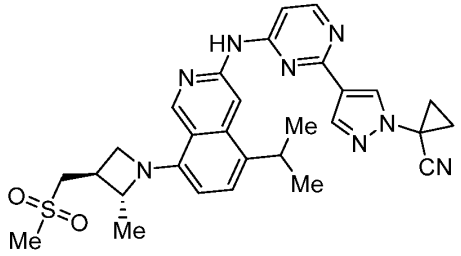
N-(2-(1-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 11。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.68-3.49 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.40-1.33 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 568.2 $[M+H]^+$.

实施例 13

1-(4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丙烷-1-甲腈

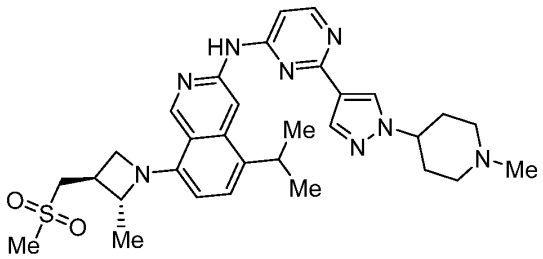


1-(4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丙烷-1-甲腈的制备方法参照实施例 11。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.72-4.63 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.68-3.50 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.40-1.34 (m, 6H);MS m/z (ESI): 557.2 $[M+H]^+$.

实施例 14

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺



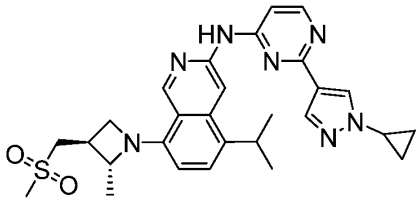
5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 11。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.30-8.25 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m ,1H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 2H), 3.60- 3.45 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.85-2.81 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.99- 1.92 (m, 6H), 1.36 (d, J =6.0 Hz, 3H), 1.31-1.27 (m, 6H);

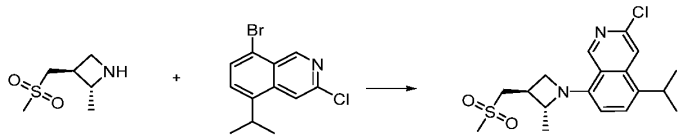
MS m/z (ESI): 589.3 $[M+H]^+$.

实施例 15

N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺



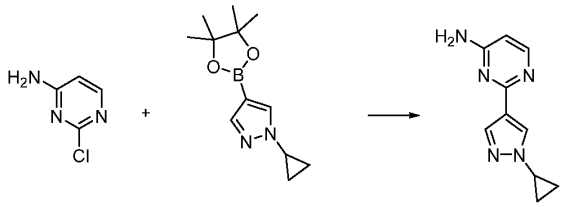
第一步 3-氯-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉的合成



8-溴-3-氯-5-异丙基异喹啉（500 mg, 1.76 mmol）和 (2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶（462 mg, 2.83 mmol）溶于二氧六环（10 mL），加入碳酸铯（1.15 g, 3.54 mmol）和 Xantphos Pd G4（164 mg, 0.17 mmol），升温至 100℃搅拌 12 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩反应液，二氯甲烷与水分液，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 3-氯-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉 (318 mg, 49.2 %)。

MS m/z (ESI) :367.1 $[M+H]^+$.

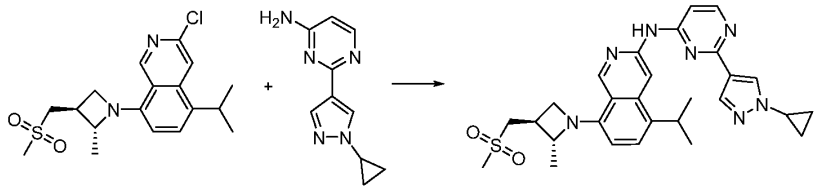
第二步 2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的合成



2-氯嘧啶-4-胺（1.29 g, 10 mmol），1-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (2.58 g, 11 mmol) 和碳酸钾（3.46 g, 25 mmol）混合于二氧六环（20 mL) 和水（2 mL）中，加入双三苯基磷二氯化钯（702 mg, 1 mmol），升温至 100℃搅拌 12 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩反应液，用二氯甲烷与水分液，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺（1.05 g, 52.2 %）。

MS m/z (ESI) :202.1 $[M+H]^+$.

第三步 N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的合成



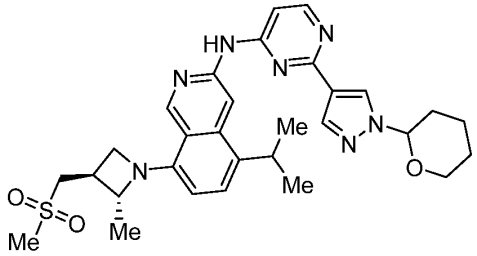
3-氯-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉（100 mg, 0.27 mmol）和 2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (54 mg, 0.27 mmol) 溶于二氧六环（5 mL)，加入碳酸铯（274 mg, 0.84 mmol）和 BrettPhos Pd G3（24 mg, 27 μmol），升温至 100℃搅拌 12 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩反应液，用二氯甲烷与水分液，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩有机溶剂后经柱层析分离得到目标化合物 N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺（31 mg, 21.6 %）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.68-3.51 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.95-2.85 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.38 (dd, J = 6.8, 3.9 Hz, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 2H);

MS m/z (ESI) :532.2 $[M+H]^+$.

实施例 16

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺

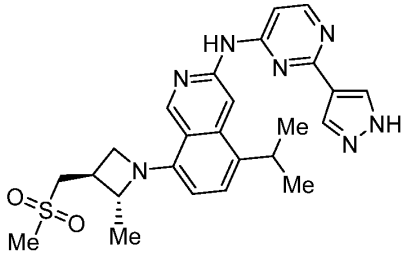


5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15 或 11。

MS m/z (ESI): 576.2 $[M+H]^+$.

实施例 17

N-(2-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺

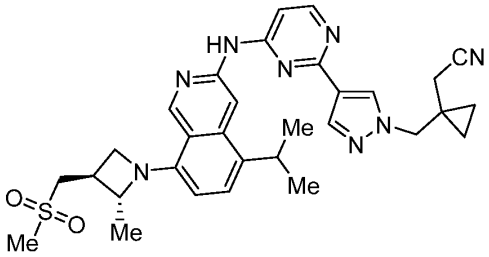


N-(2-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15 或 10。

MS m/z (ESI): 492.2 $[M+H]^+$.

实施例 18

2-(1-((4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)环丙基)乙酰腈

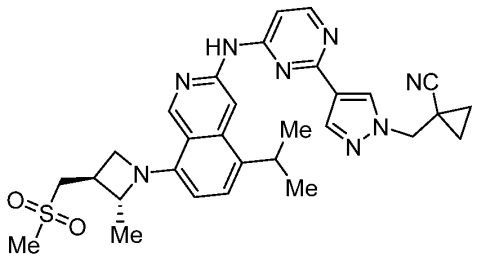


2-(1-((4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)环丙基)乙酰腈的制备方法参照实施例 15 或 11。

MS m/z (ESI): 585.2 $[M+H]^+$.

实施例 19

1-((4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)环丙烷-1-甲腈

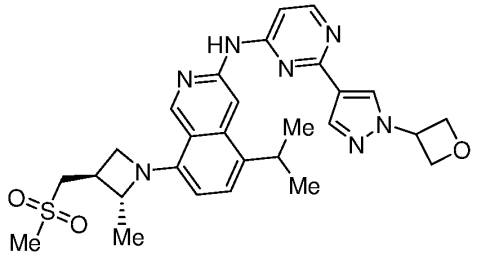


1-((4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)环丙烷-1-甲腈的制备方法参照实施例15或11。

MS m/z (ESI): 571.2 $[M+H]^+$.

实施例 20

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-(噁丁环-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺

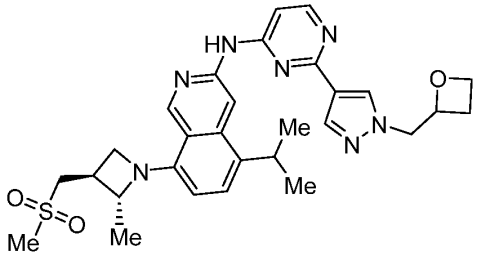


5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-(噁丁环-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例15或11。

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

实施例 21

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-(噁丁环-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺



5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-(噁丁环-2-基甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例15或11。

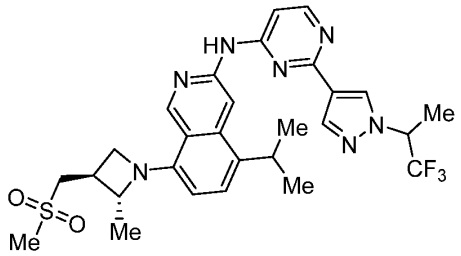
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38-8.28 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.11-5.02 (m, 1H), 4.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.53-4.39 (m, 3H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.67-3.49 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.86

(m, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.39-1.33 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 562.2 $[M+H]^+$.

实施例 22A

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-((S)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺

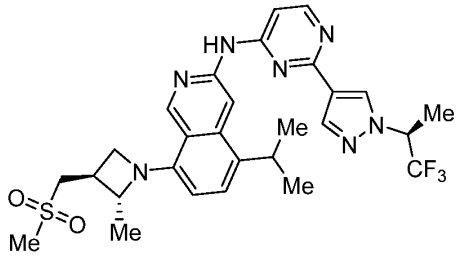


5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-((S)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15 或 11。

MS m/z (ESI): 588.2 $[M+H]^+$.

实施例 22

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-((S)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺



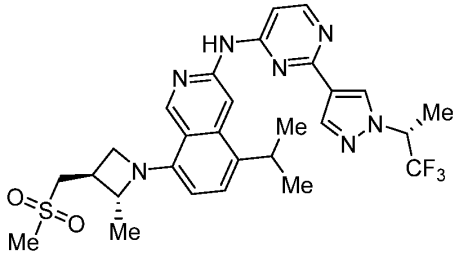
5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-((S)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15 或 11。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.53 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.21 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.70-3.47 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.94-2.86 (m, 1H), 1.76 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.35 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 588.2 $[M+H]^+$.

实施例 23

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-((R)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺



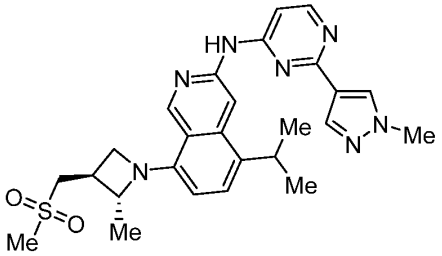
5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-((R)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15 或 11。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.53 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.21 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.70-3.47 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.94-2.86 (m, 1H), 1.76 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.35 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 588.2 $[M+H]^+$.

实施例 24

5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺



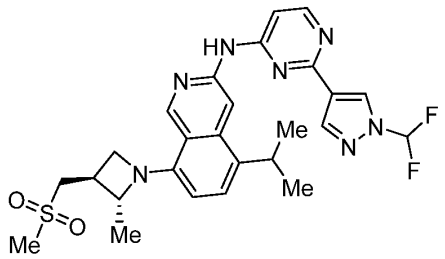
5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.34-4.18 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.70-3.44 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.37 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 506.2 $[M+H]^+$.

实施例 25

N-(2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺



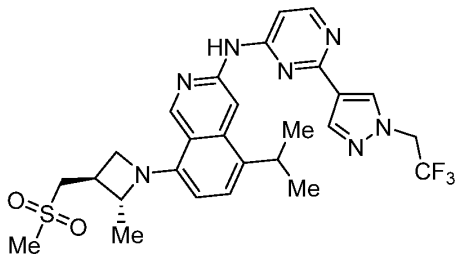
N-(2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15 或 11。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.94 (t, J = 60 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.69-3.40 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 1H), 1.44 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.35(d, J = 8.0Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 542.2 $[M+H]^+$.

实施例 26

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺



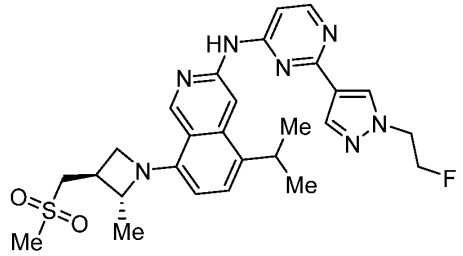
5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15 或 11。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H),5.32-5.25 (m, 2H), 4.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.68-3.34 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 1H), 1.44-1.31(m, 9H);

MS m/z (ESI): 574.2 $[M+H]^+$.

实施例 27

N-(2-(1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺



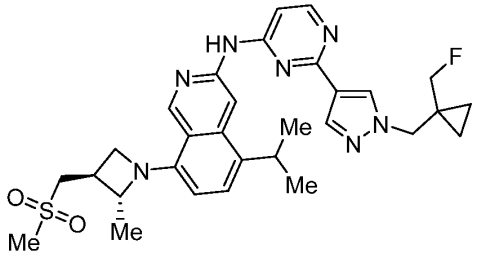
N-(2-(1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15 或 11。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.37-8.35 m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H),4.89 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.50 (m,1H), 4.21 (m, 1H), 3.67-3.31 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.88 (m, 1H), 1.44-1.33(m, 9H);

MS m/z (ESI): 538.2 [M+H]$^+$.

实施例 28

N-(2-(1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺

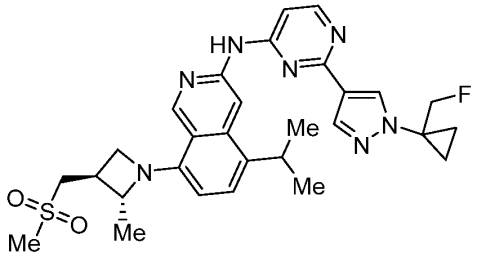


N-(2-(1-((1-(氟甲基)环丙基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15 或 11。

MS m/z (ESI): 578.2 [M+H]$^+$.

实施例 29

N-(2-(1-(1-(氟甲基)环丙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺



N-(2-(1-(1-(氟甲基)环丙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15 或 11。

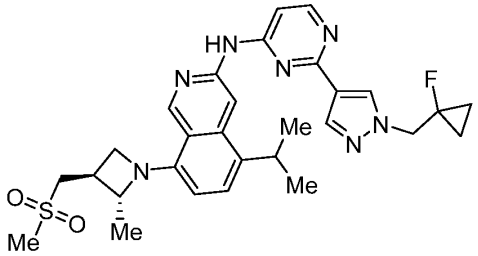
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.81 (s, 1H),

8.38-8.32 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.68-3.51 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.93-2.85 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 11H), 1.31-1.26 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 564.2 $[M+H]^+$.

实施例 30

N-(2-(1-((1-氟环丙基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺

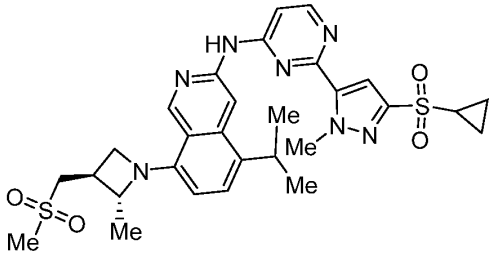


N-(2-(1-((1-氟环丙基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15 或 11。

MS m/z (ESI): 564.2 $[M+H]^+$.

实施例 31

N-(2-(3-(环丙基磺酰)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺

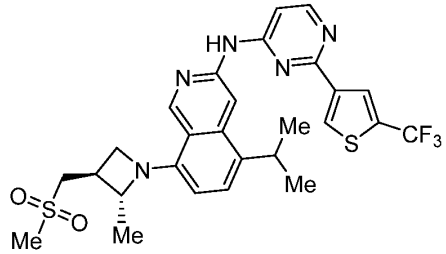


N-(2-(3-(环丙基磺酰)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 610.2 $[M+H]^+$.

实施例 32

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备

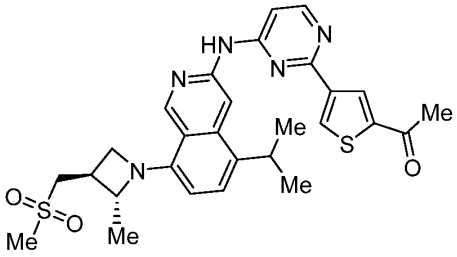


5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 576.2 $[M+H]^+$.

实施例 33

1-(4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)噻吩-2-基)乙烷-1-酮的制备



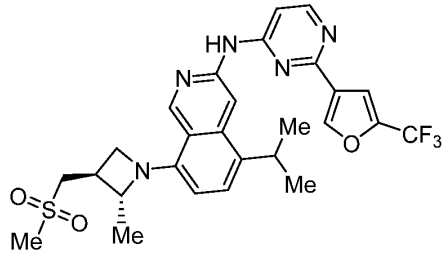
1-(4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)噻吩-2-基)乙烷-1-酮的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52-8.40 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.66 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.52-1.22 (m, 10H);

MS m/z (ESI): 550.2 $[M+H]^+$.

实施例 34

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(5-(三氟甲基)呋喃-3-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备

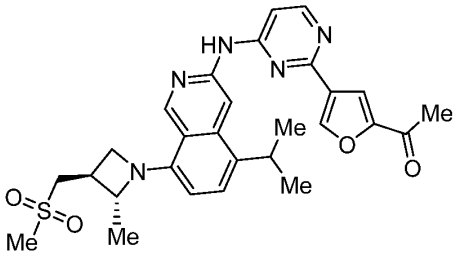


5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(5-(三氟甲基)呋喃-3-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 560.2 $[M+H]^+$.

实施例 35

1-(4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)呋喃-2-基)乙烷-1-酮的制备



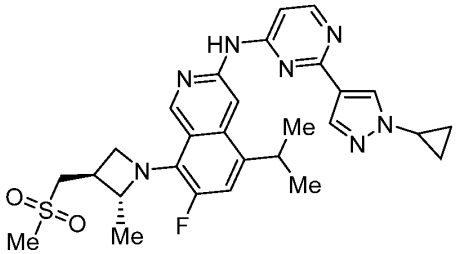
1-(4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)呋喃-2-基)乙烷-1-酮的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.38-8.33 (m, 1H), 7.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.55-6.50 (m, 1H), 4.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.62-3.41 (m, 7H), 2.93 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 1.40-1.25 (m, 9H), 1.17 (s, 1H);

MS m/z (ESI): 534.2 $[M+H]^+$.

实施例 36

N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-7-氟-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备

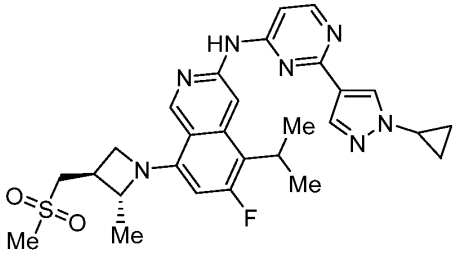


N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-7-氟-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 550.2 $[M+H]^+$.

实施例 37

N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-6-氟-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备

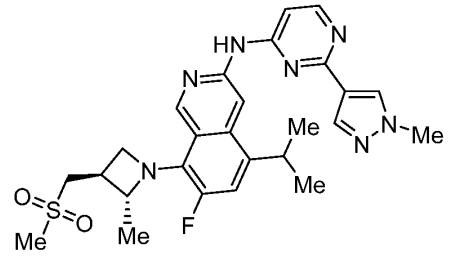


N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-6-氟-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 550.2 $[M+H]^+$.

实施例 38

7-氟-5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备

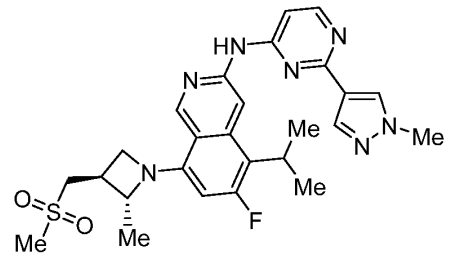


7-氟-5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 524.2 $[M+H]^+$.

实施例 39

6-氟-5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备



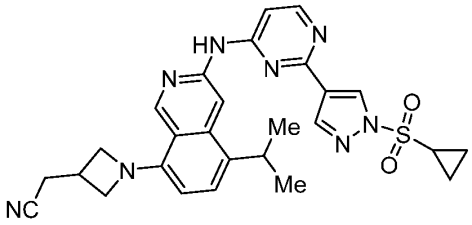
6-氟-5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.31-4.20 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.63-3.48 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.96-2.82 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 9H);

MS m/z (ESI): 524.2 $[M+H]^+$.

实施例 40

2-(1-(3-((2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)叶丁啶-3-基)乙酰腈的制备



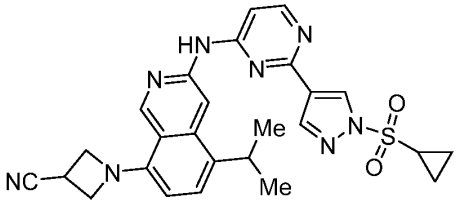
2-(1-(3-((2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)叶丁啶-3-基)乙酰腈的制备方法参照实施例 15 或 1。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.81-8.74 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39-4.33 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 7H), 1.32-1.21 (m, 4H);

MS m/z (ESI): 529.2 $[M+H]^+$.

实施例 41

1-(3-((2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)叶丁啶-3-甲腈的制备

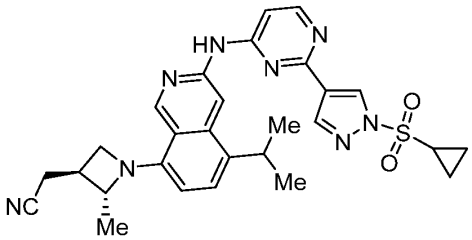


1-(3-((2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)叶丁啶-3-甲腈的制备方法参照实施例 15 或 1。

MS m/z (ESI): 515.2 $[M+H]^+$.

实施例 42

2-((2R,3S)-1-(3-((2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基叶丁啶-3-基)乙酰腈的制备

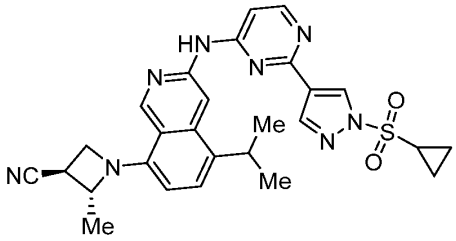


2-((2R,3S)-1-(3-((2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基叶丁啶-3-基)乙酰腈的制备方法参照实施例 15 或 1。

MS m/z (ESI): 543.2 $[M+H]^+$.

实施例 43

(2R,3S)-1-(3-((2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-甲腈的制备

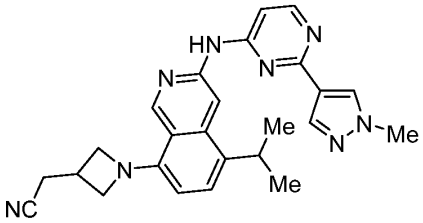


(2R,3S)-1-(3-((2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-甲腈的制备方法参照实施例 15 或 1。

MS m/z (ESI): 529.2 $[M+H]^+$.

实施例 44

2-(1-(5-异丙基-3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)乙酰腈的制备



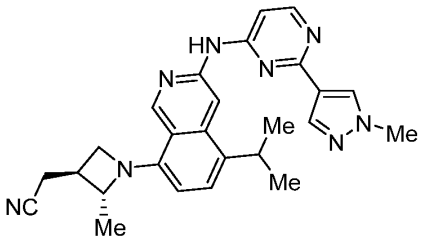
2-(1-(5-异丙基-3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)乙酰腈的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 5H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.97 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 439.2 $[M+H]^+$.

实施例 45

2-((2R,3S)-1-(5-异丙基-3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)乙酰腈的制备

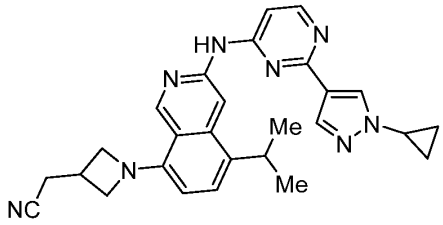


2-((2R,3S)-1-(5-异丙基-3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)乙酰腈的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 453.2 $[M+H]^+$.

实施例 46

2-(1-(3-((2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)乙酰腈的制备

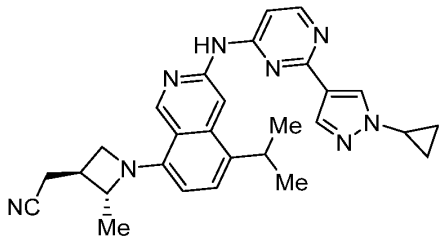


2-(1-(3-((2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)乙酰腈的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 465.2 $[M+H]^+$.

实施例 47

2-((2R,3S)-1-(3-((2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)乙酰腈的制备

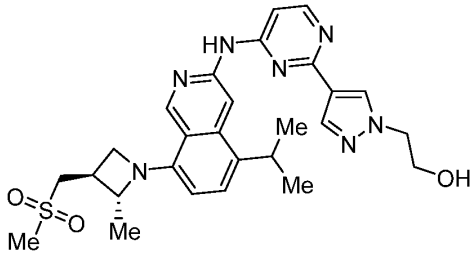


2-((2R,3S)-1-(3-((2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)乙酰腈的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 479.2 $[M+H]^+$.

实施例 48

2-(4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-醇的制备



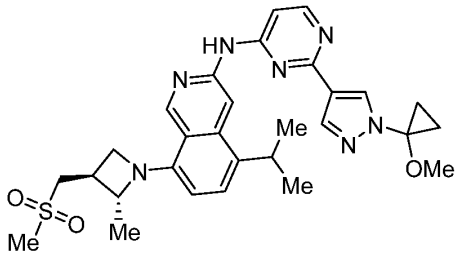
2-(4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-醇的制备方法参照实施例 11 或 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (br s, 1H), 6.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 3H), 3.87-3.51 (m, 6H), 3.00 (s, 3H), 2.91-2.88 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.31-1.26 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 536.2 $[M+H]^+$.

实施例 49

5-异丙基-N-(2-(1-(1-甲氧基环丙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备



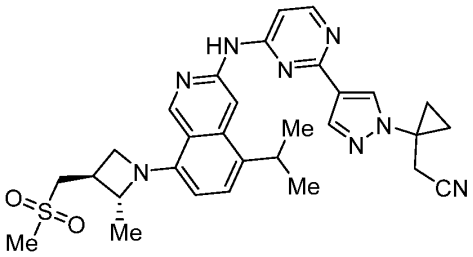
5-异丙基-N-(2-(1-(1-甲氧基环丙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 11 或 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.18-4.12(m, 1H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.87-2.78 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 12H);

MS m/z (ESI): 562.3$[M+H]^+$.

实施例 50

2-(1-(4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丙基)乙酰腈的制备



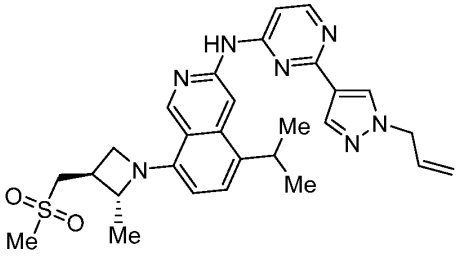
2-(1-(4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环丙基)乙酰腈的制备方法参照实施例 11 或 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.86-2.79 (m, 1H), 1.38-1.30 (m, 10H), 1.19-1.13 (m, 3H);

MS m/z (ESI): 571.3 $[M+H]^+$.

实施例 51

N-(2-(1-烯丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备



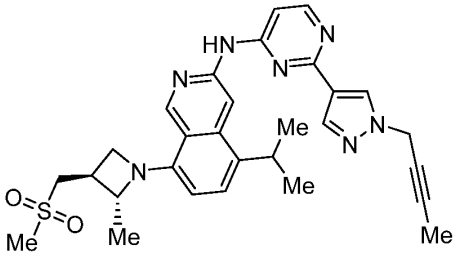
N-(2-(1-烯丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 11 或 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.37-8.30 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 6.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.34-5.15 (m, 3H), 4.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.39-1.36 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 532.2 $[M+H]^+$.

实施例 52

N-(2-(1-(丁-2-炔-1-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备



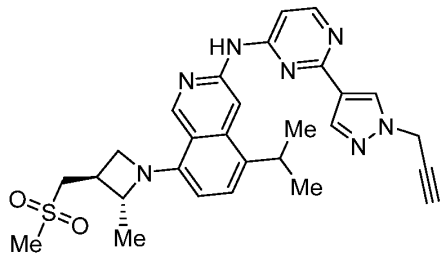
N-(2-(1-(丁-2-炔-1-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 11 或 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.66-3.51 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.39-1.36 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 544.2 $[M+H]^+$.

实施例 53

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备



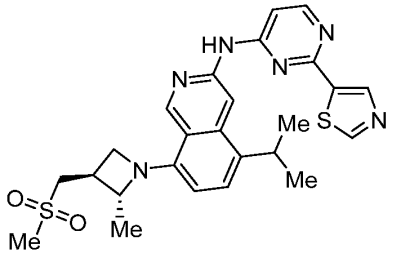
5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 11 或 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 6.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.39-1.36 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 530.2 $[M+H]^+$.

实施例 54

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(噻唑-5-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备



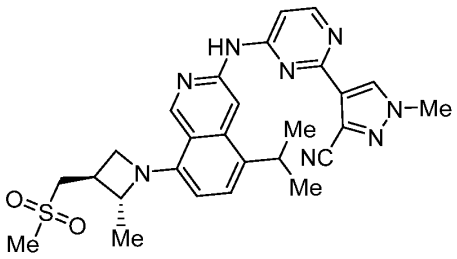
5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(噻唑-5-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.21-4.20 (m, 1H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.63-3.45 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.90-2.89 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.38-1.35 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 509.2 $[M+H]^+$.

实施例 55

4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈的制备



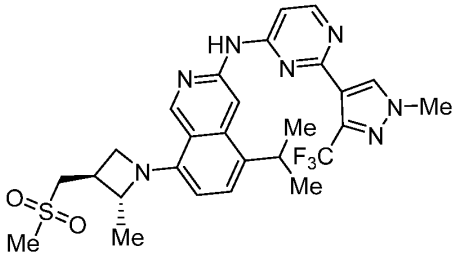
4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲腈的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48-8.44 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.68-3.49 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.93-2.85 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.35-1.29 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 531.2 $[M+H]^+$.

实施例 56

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备



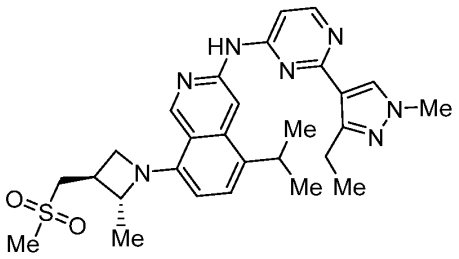
5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.50-8.33 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.21-4.19 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.89-2.86 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.36-1.32 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 574.2 $[M+H]^+$.

实施例 57

N-(2-(3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备



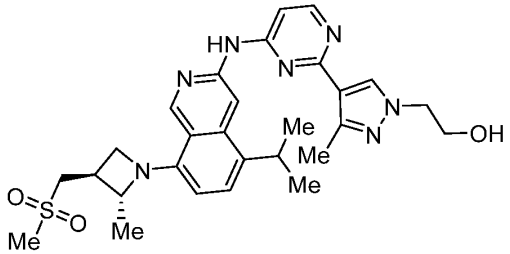
N-(2-(3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.08 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.59-3.49 (m, 3H), 3.04-2.99 (m, 5H), 2.93-2.86 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.36-1.32 (m, 6H), 1.22-1.17 (m, 3H);

MS m/z (ESI): 534.3 $[M+H]^+$.

实施例 58

2-(4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-醇的制备



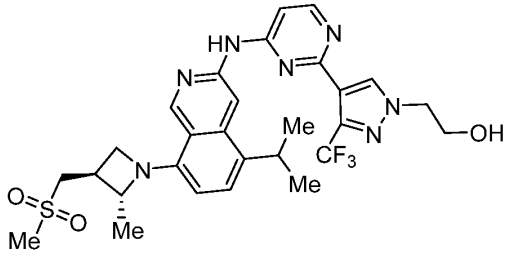
2-(4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-醇的制备方法参照实施例 11 或 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 6.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.23-4.12 (m, 3H), 3.82-3.49 (m, 6H), 3.00 (s, 3H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.39-1.36 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 550.3 $[M+H]^+$.

实施例 59

2-(4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-醇的制备



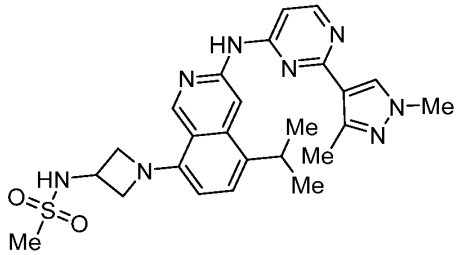
2-(4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-醇的制备方法参照实施例11或15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 2H), 4.23-4.21 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.65-3.63 (m, 1H), 3.58-3.43 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.36-1.32 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 604.2 $[M+H]^+$.

实施例60

N-(1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)甲磺酰胺的制备



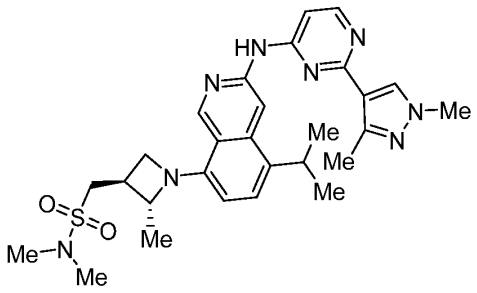
N-(1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)甲磺酰胺的制备方法参照实施例15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.37-4.33 (m, 1H), 3.92-3.89(m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.56-3.53 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.37-1.33 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 507.2 $[M+H]^+$.

实施例61

1-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)-N,N-二甲基甲磺酰胺的制备



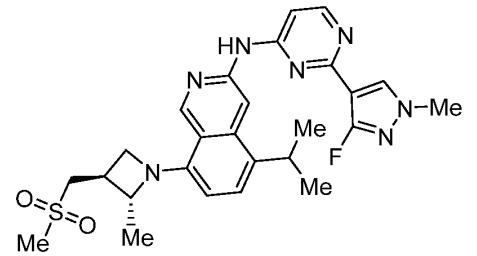
1-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)-N,N-二甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.57 -3.55(m, 1H), 3.52-3.39 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.37-1.33 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 549.3 $[M+H]^+$.

实施例 62

N-(2-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑基-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备



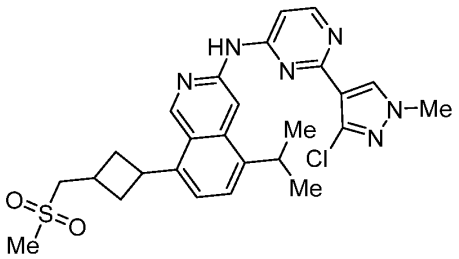
N-(2-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑基-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66-3.50 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.86 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.33-1.26 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 524.2 $[M+H]^+$.

实施例 63

N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)环丁基)异喹啉-3-胺的制备



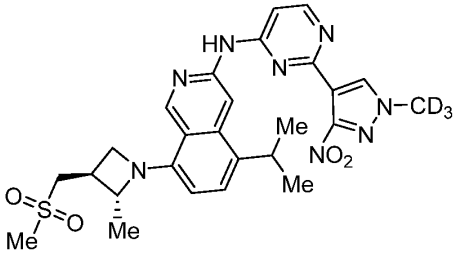
N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰)甲基)环丁基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.24 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 24.3 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.41-7.22 (m, 2H), 4.51-4.08 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.31-3.27 (m, 3H), 2.97 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 2.87-2.74 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.34 (dd, J = 6.7, 3.5 Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 525.2 $[M+H]^+$.

实施例 64

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-(甲基-d3)-3-硝基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备

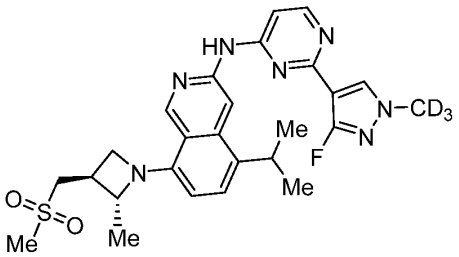


5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(1-(甲基-d3)-3-硝基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 554.2 $[M+H]^+$.

实施例 65

N-(2-(3-氟-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备



N-(2-(3-氟-1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

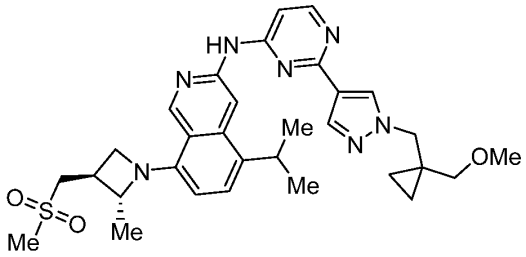
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.8

Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.71-3.48 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.89 (dd, *J* = 14.3, 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.31 (dd, *J* = 6.5, 5.0 Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 527.2 $[M+H]^+$.

实施例 66

5-异丙基-N-(2-(1-((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备



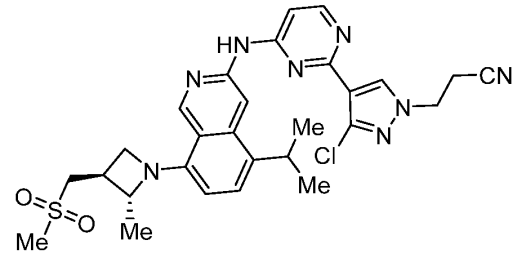
5-异丙基-N-(2-(1-((1-(甲氧基甲基)环丙基)甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 11 或 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.27-4.09 (m, 3H), 3.68-3.51 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.93-2.86 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.40-1.33 (m, 6H), 0.74-0.65 (m, 2H), 0.61-0.48 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 590.3 $[M+H]^+$.

实施例 67

3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的制备



3-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙腈的制备方法参照实施例 11 或 15。

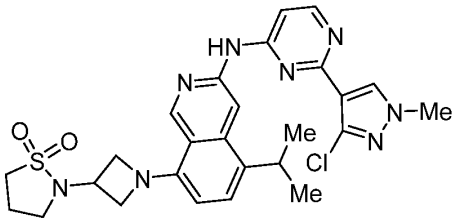
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.60-8.37 (m, 3H), 7.51-7.30 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.75-4.64 (m, 1H), 4.45-4.39 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 1H), 3.69-3.54 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.35-1.19 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 579.2 $[M+H]^+$.

实施例 68

2-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吖

丁啶-3-基)异噻唑烷 1,1-二氧化的制备



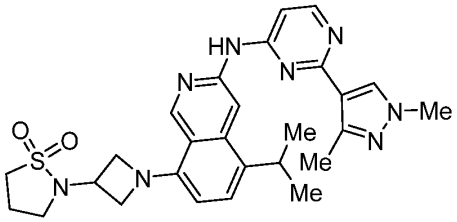
2-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)异噻唑烷 1,1-二氧化的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.46-4.31 (m, 3H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.43 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.33-3.23 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 553.2 $[M+H]^+$.

实施例 69

2-(1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)异噻唑烷 1,1-二氧化的制备



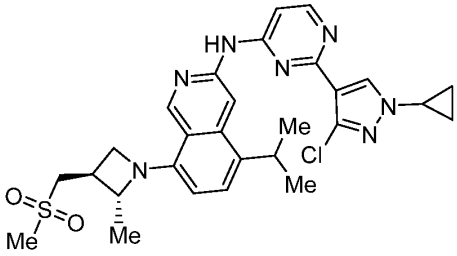
2-(1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)异噻唑烷 1,1-二氧化的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.08 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.41-4.30 (m, 3H), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.43 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.32-3.24 (m, 3H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 533.2 $[M+H]^+$.

实施例 70

N-(2-(3-氯-1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备



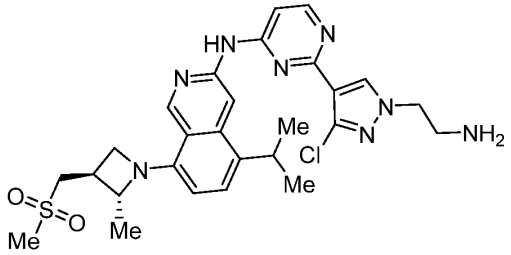
N-(2-(3-氯-1-环丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.66-3.48 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.93-2.84 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.32 (dd, J = 6.7, 4.9 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 566.2 [M+H]$^+$.

实施例 71

N-(2-(1-(2-氨基乙基)-3-氯-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备

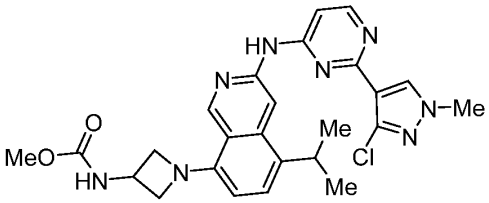


N-(2-(1-(2-氨基乙基)-3-氯-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 11 或 15。

MS m/z (ESI): 569.2 [M+H]$^+$.

实施例 72

甲基(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)氨基甲酸酯的制备



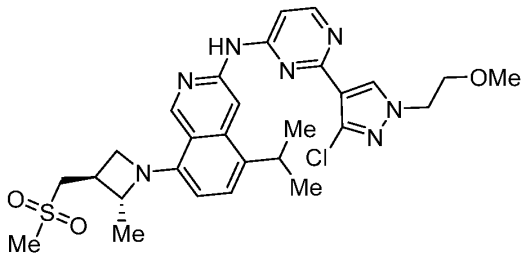
甲基(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)氨基甲酸酯的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.57-4.42 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.63-3.54 (m, 5H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 507.2 [M+H]$^+$.

实施例 73

N-(2-(3-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备



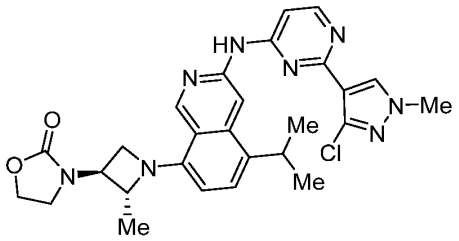
N-(2-(3-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 11 或 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.94-2.85 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.33-1.27 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 584.2 $[M+H]^+$.

实施例 74

3-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)噁唑烷-2-酮的制备



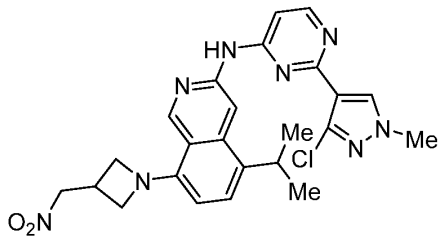
3-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)噁唑烷-2-酮的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.0Hz, 3H), 1.24(t, J = 6.0Hz ,6H);

MS m/z (ESI): 533.2 $[M+H]^+$.

实施例 75

N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-(硝基甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺的制备

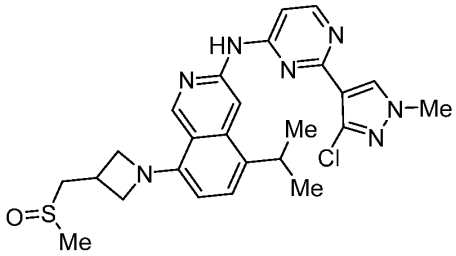


N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-(硝基甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 493.2 $[M+H]^+$.

实施例 76

N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲基亚硫酰基<亚磺酰>)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备

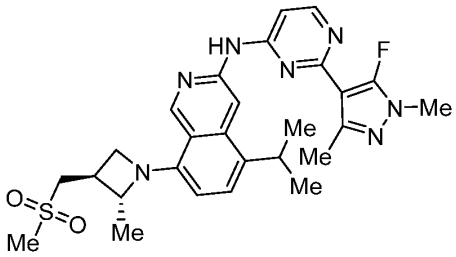


N-(2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲基亚硫酰基<亚磺酰>)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 510.2 $[M+H]^+$.

实施例 77

N-(2-(5-氟-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备



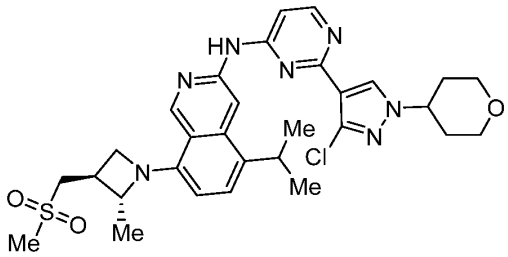
N-(2-(5-氟-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.58-3.49 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 6.1 Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 538.2 $[M+H]^+$.

实施例 78

N-(2-(3-氯-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备



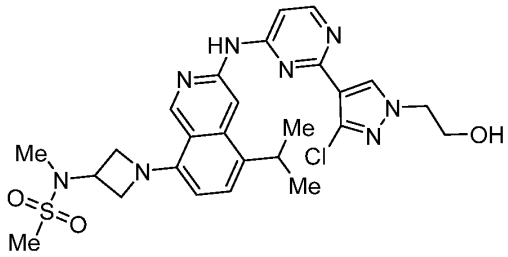
N-(2-(3-氯-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 11 或 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42-8.40 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.23-4.20 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.65-3.43 (m, 6H), 3.00 (s, 3H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 4H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.39-1.36 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 610.2 $[M+H]^+$.

实施例 79

N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



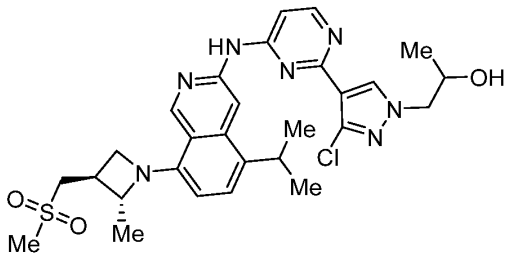
N-(1-(3-((2-(3-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 11 或 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.47-4.36 (m, 2H), 4.28-4.15 (m, 4H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 6H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 571.2 $[M+H]^+$.

实施例 80

1-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇的制备



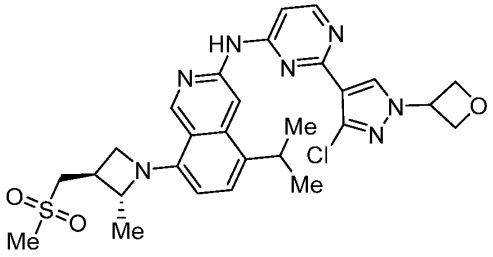
1-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇的制备方法参照实施例 11 或 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.10-5.03 (m, 1H), 4.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.24-4.17 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.93-2.86 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.36-1.28 (m, 6H), 1.10 (d, J = 5.8 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 584.2 $[M+H]^+$.

实施例 81

N-(2-(3-氯-1-(噁丁环-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备



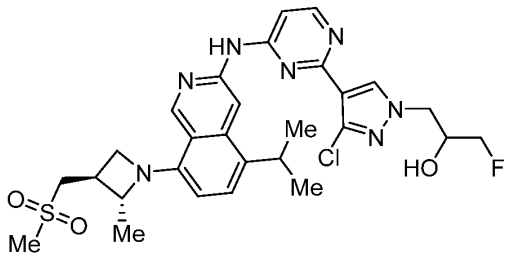
N-(2-(3-氯-1-(噁丁环-3-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 11 或 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.61-5.50 (m, 1H), 4.93-4.82 (m, 4H), 4.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.62-3.39 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.87-2.77 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.25-1.14 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 582.2 $[M+H]^+$.

实施例 82

1-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丙烷-2-醇的制备



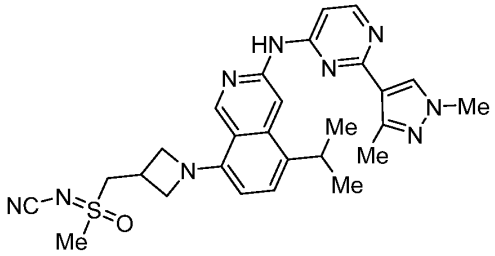
1-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟丙烷-2-醇的制备方法参照实施例 11。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49-4.11 (m, 6H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.35-1.27 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 602.2 $[M+H]^+$.

实施例 83

N-(((1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)甲基)(甲基)(羰基)-l6-硫烷亚基)氰基酰胺的制备



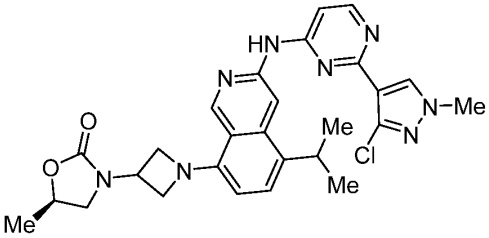
N-(((1-(3-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)甲基)(甲基)(羰基)-l6-硫烷亚基)氰基酰胺的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 4.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 4H), 3.43-3.38 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 530.2 $[M+H]^+$.

实施例 84

(R)-3-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)-5-甲基噁唑烷-2-酮的制备



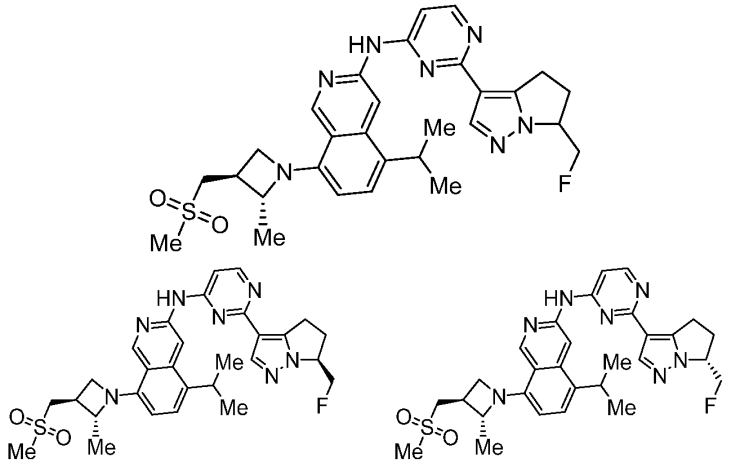
(R)-3-(1-(3-((2-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)-5-甲基噁唑烷-2-酮的制备方法参照实施例 15。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.74-4.57 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 16.5, 8.2 Hz, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.87 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.54-3.47 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H);

MS m/z (ESI): 533.2 $[M+H]^+$.

实施例 85

N-(2-(6-(氟甲基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺（包含一对差向异构体）

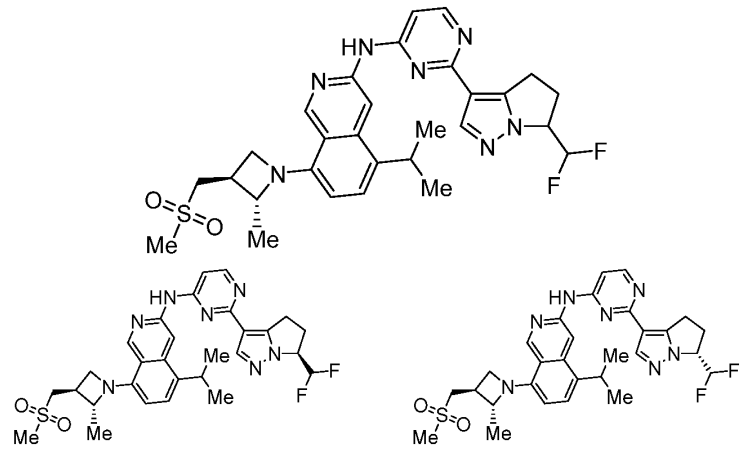


N-(2-(6-(氟甲基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 564.2 $[M+H]^+$.

实施例 86

N-(2-(6-(二氟甲基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺（包含一对差向异构体）

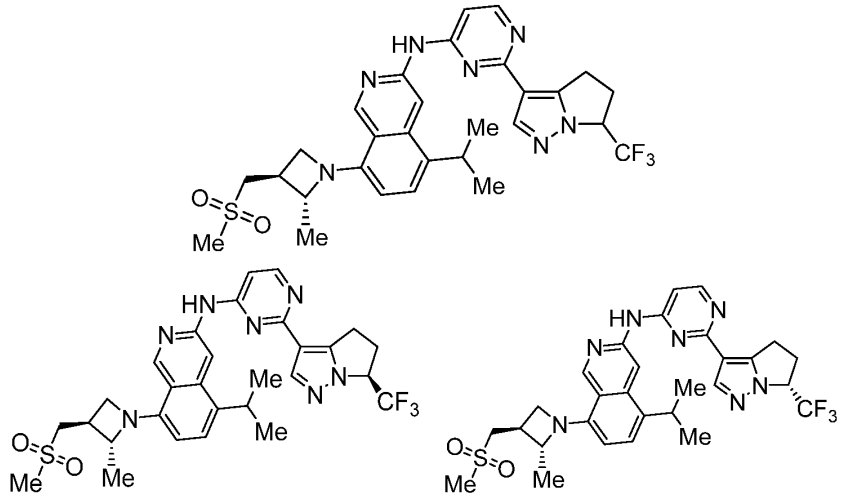


N-(2-(6-(二氟甲基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 582.2 $[M+H]^+$.

实施例 87

5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(6-(三氟甲基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺（包含一对差向异构体）



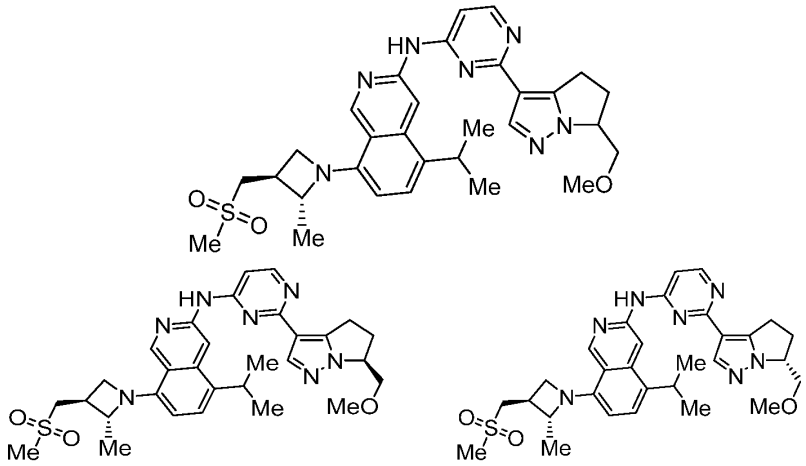
5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)-N-(2-(6-(三氟甲基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 600.2 $[M+H]^+$.

实施例 88

5-异丙基-N-(2-(6-(甲氧基甲基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺（包含一对差向

异构体）

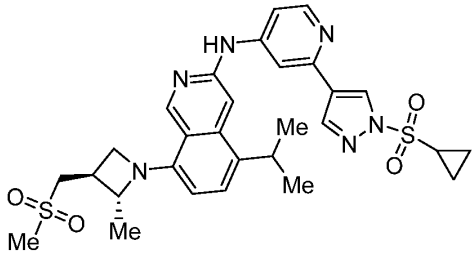


5-异丙基-N-(2-(6-(甲氧基甲基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 576.2 $[M+H]^+$.

实施例 89

N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备

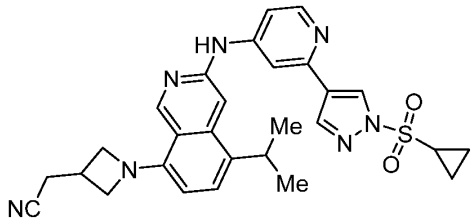


N-(2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 1 或 15。

MS m/z (ESI): 595.2 $[M+H]^+$.

实施例 90

2-(1-(3-((2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)乙酰腈的制备



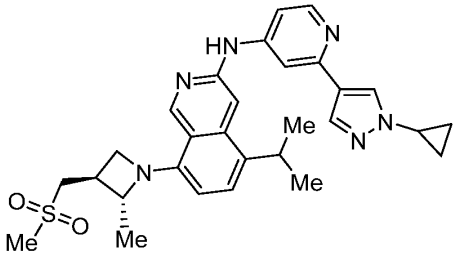
2-(1-(3-((2-(1-(环丙基磺酰)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉

-8-基)吖丁啶-3-基)乙酰腈的制备方法参照实施例 1 或 15。

MS m/z (ESI): 528.2 $[M+H]^+$.

实施例 91

N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备

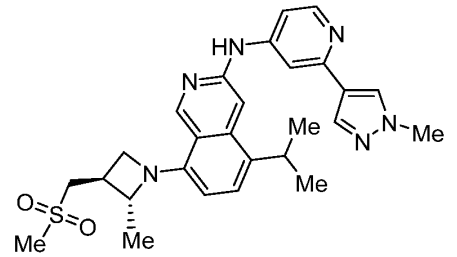


N-(2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 531.2 $[M+H]^+$.

实施例 92

5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备

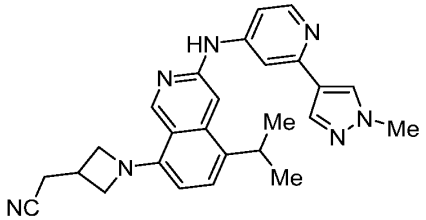


5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 505.2 $[M+H]^+$.

实施例 93

2-(1-(5-异丙基-3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氨基)异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)乙酰腈的制备

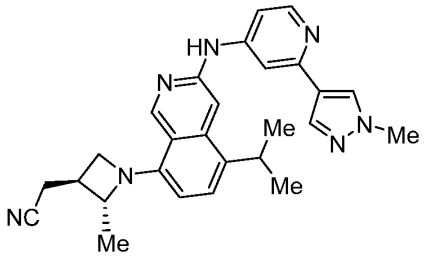


2-(1-(5-异丙基-3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氨基)异喹啉-8-基)吖丁啶-3-基)乙酰腈的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 438.2 $[M+H]^+$.

实施例 94

2-((2R,3S)-1-(5-异丙基-3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氨基)异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)乙酰腈的制备

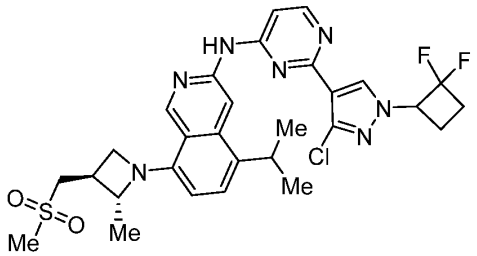


2-((2R,3S)-1-(5-异丙基-3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)氨基)异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)乙酰腈的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 452.2 $[M+H]^+$.

实施例 95

N-(2-(3-氯-1-(2,2-二氟环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备

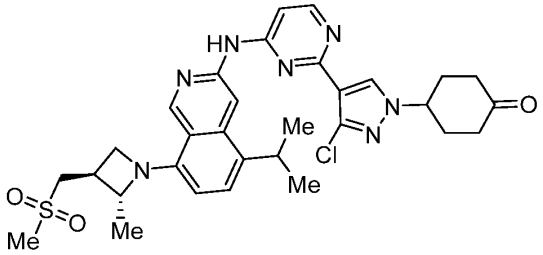


N-(2-(3-氯-1-(2,2-二氟环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 11。

MS m/z (ESI): 616.2 $[M+H]^+$.

实施例 96

4-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-酮的制备

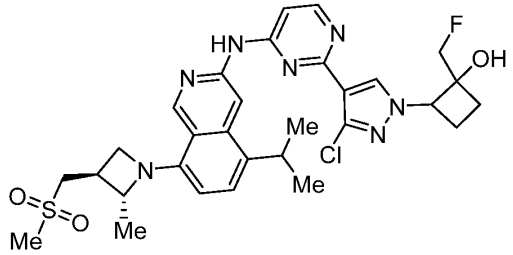


4-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)环己烷-1-酮的制备方法参照实施例 11。

MS m/z (ESI): 622.2 $[M+H]^+$.

实施例 97

2-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(氟甲基)环丁烷-1-醇的制备

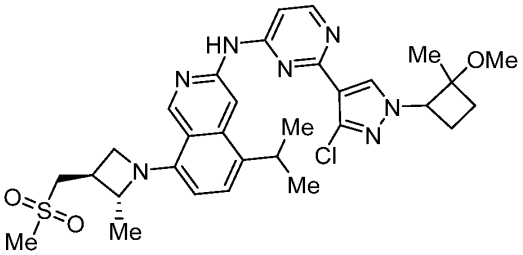


2-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(氟甲基)环丁烷-1-醇的制备方法参照实施例 11。

MS m/z (ESI): 628.2 $[M+H]^+$.

实施例 98

N-(2-(3-氯-1-(2-甲氧基-2-甲基环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备

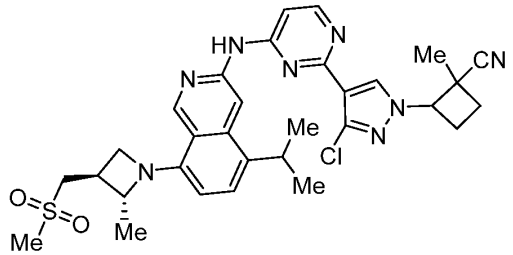


N-(2-(3-氯-1-(2-甲氧基-2-甲基环丁基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-胺的制备方法参照实施例 11。

MS m/z (ESI): 624.2 $[M+H]^+$.

实施例 99

2-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁烷-1-甲腈的制备

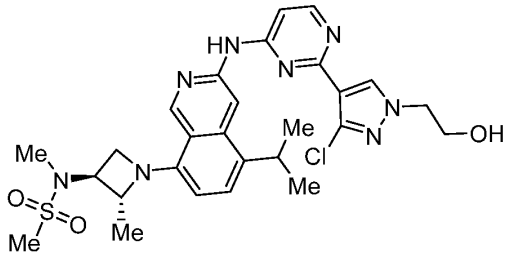


2-(3-氯-4-(4-((5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰)甲基)吖丁啶-1-基)异喹啉-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丁烷-1-甲腈的制备方法参照实施例 11。

MS m/z (ESI): 619.2 $[M+H]^+$.

实施例 100

N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备

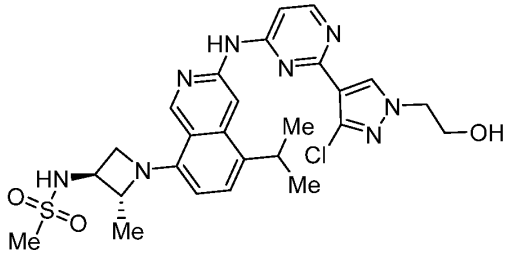


N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 585.2 $[M+H]^+$.

实施例 101

N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)甲磺酰胺的制备

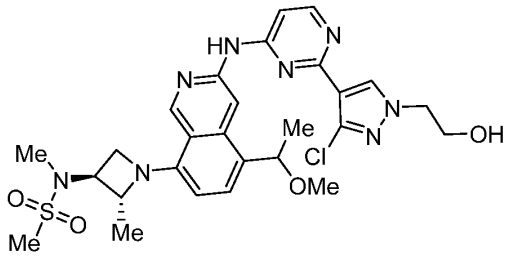


N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-异丙基异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)甲磺酰胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 571.2 $[M+H]^+$.

实施例 102

N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(1-甲氧基乙基)异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备

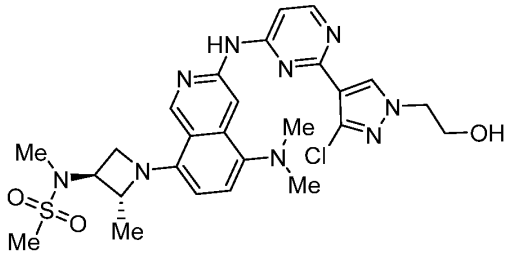


N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(1-甲氧基乙基)异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 601.2 $[M+H]^+$.

实施例 103

N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(二甲氨基)异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备



N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-(二甲氨基)异喹啉-8-基)-2-甲基吖丁啶-3-基)-N-甲基甲磺酰胺的制备方法参照实施例 15。

MS m/z (ESI): 586.2 $[M+H]^+$.

生物学测试评价

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。

测试例 1、本发明化合物对 EGFR del19/T790M/C797S 和 EGFR L858R/T790M/C797S 突变的激酶活性抑制作用的测定

实验目的：该测试例的目的是测试化合物对 EGFR del19/T790M/C797S 和 EGFR L858R/T790M/C797S 突变的激酶活性抑制的活性。

实验仪器：离心机（5810R）购自 Eppendorf 公司，移液器购自 Eppendorf 或 Rainin 公司，酶标仪购自美国 BioTek 公司，型号为 SynergyH1 全功能酶标仪。

实验方法：本实验采用 Cisbio 公司的 HTRF 激酶测定方法（Cisbio#62TK0PEB），底物多肽 TK 和 ATP 在酪氨酸激酶 EGFR del19/T790M/C797S 或 EGFR L858R/T790M/C797S 突变存在的条件下发生催化反应，底物被磷酸化，通过测定反应中生成的磷酸化底物的含量来表征激酶的活性，并得出化合物对 EGFR del19/T790M/C797S 或 EGFR L858R/T790M/C797S 突变激酶活性抑制的半数抑制浓度 IC_{50}。

具体实验操作如下：

激酶反应在白色 384 孔板（Perkin Elmer#6008280）中进行，每孔加入 1~5 μL 用含 1% DMSO 的 ddH_2O 稀释的不同浓度的化合物，阳性对照孔加入 1~5 μL 含 1% DMSO 的 ddH_2O，然后每孔加入 1~5 μL 用 Dilution buffer（5×激酶缓冲液，$MgCl_2$ 6.65 Mm， $MnCl_2$ 1.33 mM，DTT 1.33 mM）稀释的 0.5~5 nM 4×EGFR del19/T790M/C797S 或 EGFR L858R/T790M/C797S 突变的激酶溶液，阴性对照孔加入 1~5 μL 的 Dilution buffer，所有孔加入 1~5 μL 用 10×Dilution buffer 配制的 4 μM 4×底物 TK 溶液，最后加入 1~5 μL 用 Dilution buffer 稀释的 24 μM 4×ATP 溶

液启动反应，室温反应 120 分钟后，每孔加入 10 μL 检测液（TK 抗体 16 nM，XL665 0.5 μM）室温避光反应 20 分钟后用 BioTek Synergy H1 酶标仪检测化学发光值。

实验数据处理方法：

通过于板上阳性对照孔（DMSO 对照孔）和阴性对照孔（不添加激酶）计算使用化合物处理的孔的百分比抑制数据{%抑制率=100-[(测试化合物值-阴性对照值)] / (阳性对照值-阴性对照值)×100}。使用 GraphPad prism 拟合不同浓度和相应百分比抑制率数据至 4 参数非线性逻辑公式计算出 IC_{50} 值。具体数据如下表 1 和 2 所示。

表 1

实施例编号	EGFR (L858R/T790M/C797S) IC_{50} (nM)
1	0.51
14	0.73
15	1.90
17	0.71
19	1.00
20	0.92
21	0.60
24	0.30
26	1.00
27	1.90
66	0.17

表 2

实施例编号	EGFR (del19/T790M/C797S) IC_{50} (nM)
1	0.58
3	9.40
14	3.60
15	2.50
17	3.00
18	9.10
19	2.50
20	6.20

21	3.90
24	3.60
27	8.90
48	4.20
54	7.50

以上数据表明：本发明实施例在 EGFR L858R/T790M/C797S 和 EGFR del19/T790M/C797S 耐药突变激酶上抑制作用良好。

测试例 2：细胞增殖抑制实验

实验目的：该测试例的目的是测试化合物对不同 EGFR C797S 耐药突变细胞株 Ba/F3 EGFR Del19/T790M/C797S、Ba/F3 EGFR L858R/T790M/C797S 以及 Ba/F3 EGFR Del19/C797S 的增殖抑制活性。

实验仪器：

离心机（Eppendorf 5810R）

酶标仪（BioTek Synergy H1）

移液器（Eppendorf 或 Rainin）

二氧化碳培养箱（Thermo 311）

细胞计数仪（Life Countess Ⅱ）

实验试剂耗材：

Ba/F3 EGFR Del19/T790M/C797S 细胞购自北京康源博创生物科技有限公司

Ba/F3 EGFR Del19/C797S 细胞购自南京科佰生物科技有限公司

Ba/F3 EGFR L858R/T790M/C797S 细胞购自南京科佰生物科技有限公司

Cell Titer-Glo 购自 Promega 公司，货号为 G7573

RPMI 1640 购自 Gibco，货号为 22400089；

FBS 购自 Gibco，货号为 10091148；

细胞培养板购自 Corning 公司，货号为 3610

实验方法：

采用 Cell Titer-Glo 的方法检测了化合物对不同 EGFR C797S 耐药突变细胞株的增殖抑制活性。不同细胞株各自使用含 10%FBS 的 RPMI 1640 完全培养基在 37℃，5% CO_2 的条件下培养，生长到一定密度时离心收集细胞，计数后调整为合适的细胞密度，将细胞以每孔 90 μL 铺于白色 96 孔板，放入 37℃，5% CO_2 培养箱培养过夜，加入配制好的不同浓度的化合物溶液，每孔 10 μL，同时设相应的溶媒对照，继续放入 37℃，5% CO_2 培养箱培养 72 小时后，每孔加入 50 μL CellTiter- Glo 溶液，振荡混合均匀后，避光孵育 10 分钟，用 BioTek Synergy H1 酶标仪进行读数。

实验数据处理方法：

使用发光信号值计算抑制率，将浓度以及抑制率使用Graphpad Prism软件进

行非线性回归曲线拟合，得到IC_{50}值，具体见下表3和4所示，

表3

实施例	Ba/F3 EGFR Del19_T790M_C797S IC_{50} (nM)
1	10.0
3	5.5
11	7.2
24	10.0
25	14.0
61	9.1
70	11.0
73	11.0
74	14.0
78	12.0
79	7.7
80	10.0

表 4

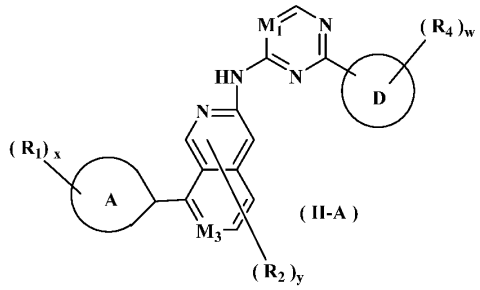
实施例	Ba/F3 EGFR Del19_C797S IC_{50} (nM)
1	14
3	10
10	60
11	24
12	56
13	82
14	54
15	41
21	96
22A	95
24	29
25	54
26	78
27	40
29	64
39	73
40	70
48	85
49	41
50	51
51	41
52	49
53	49
54	32

55	25
56	10
57	26
58	52
59	62
60	26
61	24
62	40
63	30
64	62
65	84
66	78
67	20
68	21
69	51
70	10
71	96
72	77
73	8.5
74	14
75	28
76	63
77	12
78	27
79	11
80	17
81	50
82	33
83	74
84	93

以上数据表明：实施例化合物对 Ba/F3 EGFR Del19/T790M/C797S、Ba/F3 EGFR L858R/T790M/C797S 和 Ba/F3 EGFR Del19/C797S 均具有优异的增殖抑制活性。

权利要求书：

1.一种如通式(II-A)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



其中：

M_1 为 N、CH；

M_3 为 N、CH；

环 D 选自杂芳基；

环 A 选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

R_1 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、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，其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地可以进一步被取代；

R_2 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_4 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$，其中所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、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、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、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、1、2、3、4、5 或 6；

y 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

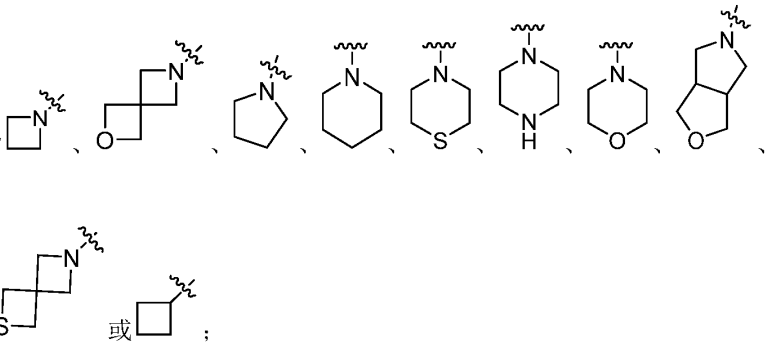
w 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

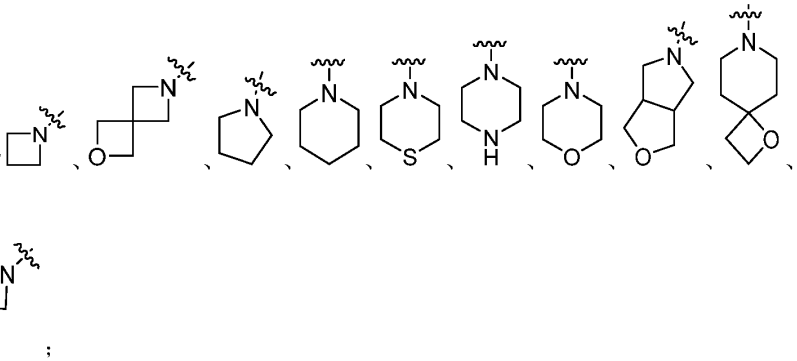
p、m 和 n5 各自独立地为 0、1、2 或 3。

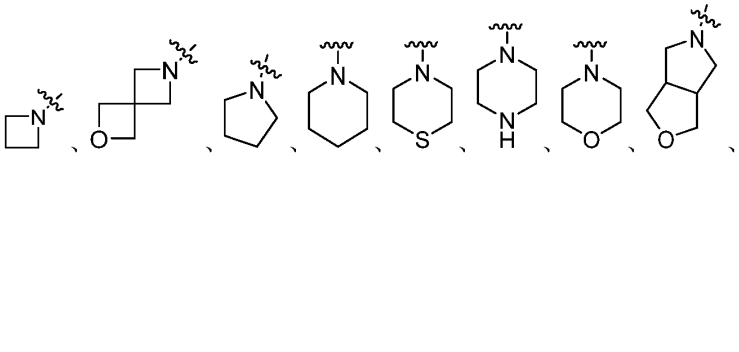
2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

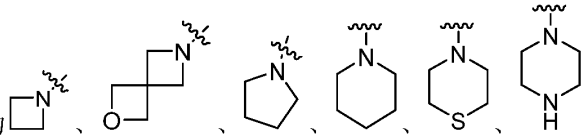
环 A 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，其中，3-12 元杂环基和 5-14 元杂芳基中的杂原子独立地选自氮、氧、硫和磷，杂原子的个数独立地为 1、2、3 或 4；

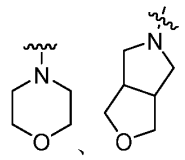
优选 4-10 元杂环基；更优选 4-6 元单环杂环基、7-9 元螺环杂环基或 8-10 元稠环杂环基；

具体优选为  或；

更优选为  ；

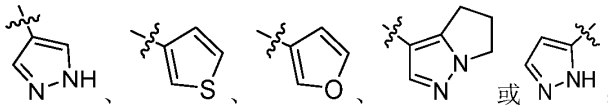
进一步优选为  ；

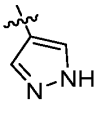
更进一步优选地，环 A 为 



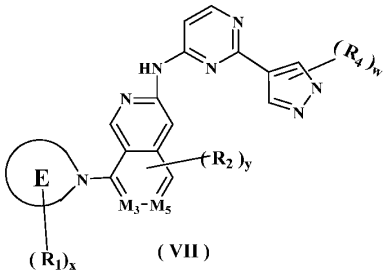
3. 根据权利要求 1～2 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

环 D 选自 5-8 元杂芳基；更优选 5 元杂芳基；

进一步优选地，环 D 为  ；

更进一步优选地，环 D 为  。

4. 一种如通式（VII）化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



（VII）

其中，

M_3 为 N、CH；

M_5 为 N、CH；

环 E 为 4-10 元杂环基；优选含 1-4 个 N、O、S 或 P 的 4-10 元杂环基；

R_1 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、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，其中两个 R_1 与他们之间的原子相连形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地可以进一步被取代；

R_2 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或 $-C(O)R_a$，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

R_4 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、烷

基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR_a、-$P(O)_p(R_a)_{n5}$、-$S(O)_mR_a$ 或-$C(O)R_a$，其中所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、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、氨基、羟基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氨基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选地可以进一步被取代；

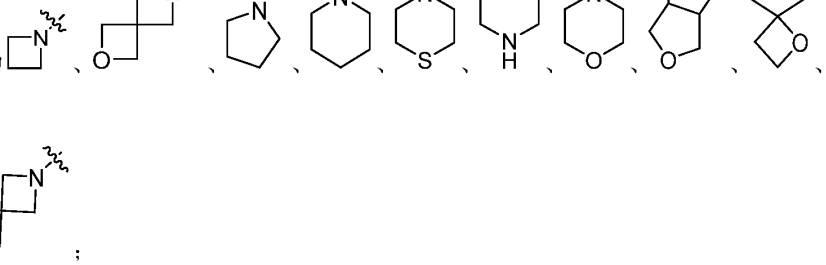
x 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

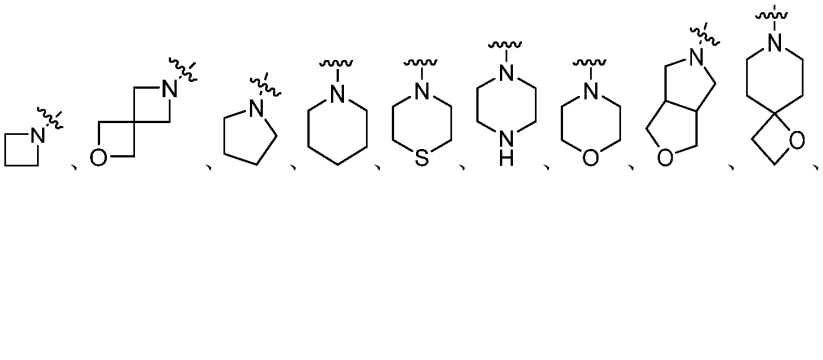
y 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

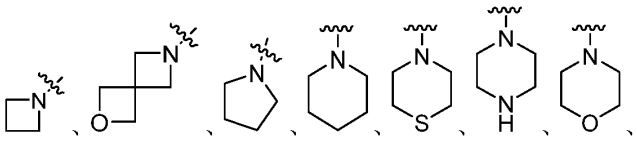
w 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

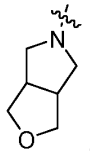
p、m 和 n5 各自独立地为 0、1、2 或 3。

5. 根据权利要求 4 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 4-6 元单环杂环基、7-9 元螺环杂环基或 8-10 元稠环杂环基；

优选为  ；

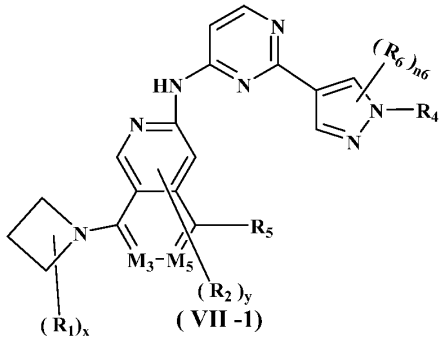
优选为  ；

进一步优选如下基团：  。



。

6. 根据权利要求 4 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，进一步如通式（VII-1）所示：



(VII -1)

其中，

R_5 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 羟烷基；

优选地，R_5 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 羟烷基；

R_6 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 羟烷基；

优选地，R_6 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基或 C_{1-6} 羟烷基；

n6 为 0、1 或 2。

7. 根据权利要求 1～6 任一项所述的各通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

R_1 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或$-C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、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氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、$-OR_{aa}$、$-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、$-S(O)_mR_{aa}$、

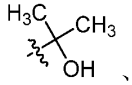
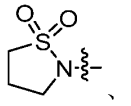
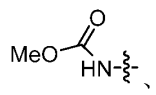
-$Se(O)_mR_{aa}$或-$C(O)R_{aa}$中的一个或多个取代；

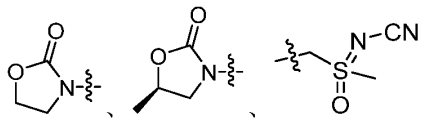
或者，其中两个R_1与他们之间的原子相连形成C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基或5-14元杂芳基，所述的C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基中的一个或多个取代；

优选地，R_1独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基、-OR_a、-$P(O)_p(R_a)_{n5}$、-$S(O)_mR_a$或-$C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、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氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基、-OR_{aa}、-$P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、-$S(O)_mR_{aa}$或-$C(O)R_{aa}$中的一个或多个取代；

或者，其中两个R_1与他们之间的原子相连形成C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基，所述的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氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基中的一个或多个取代；

更优选地，R_1独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-10}芳基、5-12元杂芳基、-OR_a、-$P(O)_p(R_a)_{n5}$、-$S(O)_mR_a$或-$C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-10}芳基和5-12元杂芳基，任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、-OR_{aa}、-$P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、-$S(O)_mR_{aa}$或-$C(O)R_{aa}$中的一个或多个取代；

更进一步优选地，R_1独立地选自-$NHS(O)_2CH_3$、-$NCH_3S(O)_2CH_3$、-$CH_2S(O)_2N(CH_3)_2$、-$CH_2Se(O)_2CH_3$、-$CH_2S(O)_2CH_3$、-CH_2SOCH_3、-CH_2NO_2、甲基、氢、  、甲氧基、氰基、-CH_2OCH_3、-CH_2CN、-$CH(CN)_2$、-$S(O)_2CH_3$、氧代、羟基、- CH_2COCH_3、-$COCH_3$、-$CH_2P(O)(CH_3)_2$、  、  、



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

优选地，R_{aa} 各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-10} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-8} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基，任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基中的一个或多个取代。

8. 根据权利要求 1～7 任一项所述的各通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

R_2 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或$-C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、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氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 羟烷基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、$-OR_{aa}$、$-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、$-S(O)_mR_{aa}$ 或$-C(O)R_{aa}$ 中的一个或多个取代；

优选地，R_2 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$ 或$-C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-3} 烯基、C_{2-3} 炔基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、C_{6-12} 芳基和 5-12 元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、

氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-2}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-OR_{aa}$、$-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、$-S(O)_mR_{aa}$或$-C(O)R_{aa}$中的一个或多个取代；

R_{aa}各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基中的一个或多个取代；

优选地，R_{aa}各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基中的一个或多个取代。

9. 根据权利要求1～8任一项所述的各通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

R_4独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$或$-C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、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一个或多个R_{4-1}取代；

R_{4-1}各自独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基、$-OR_{aa}$、$-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、$-S(O)_mR_{aa}$或$-C(O)R_{aa}$；任选地，R_{4-1}被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基中的一个或多个取代，其中，

氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基，任选地被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基中的一个或多个取代；

优选地，R_4独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$或$-C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基和5-12元杂芳基任选地可以进一步被一个或多个R_{4-1}取代；

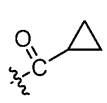
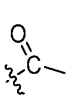
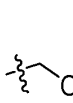
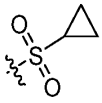
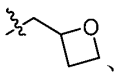
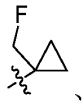
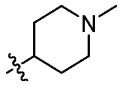
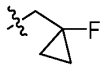
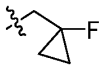
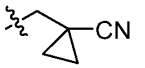
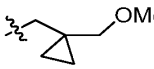
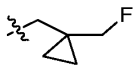
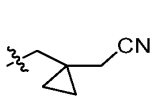
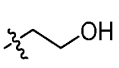
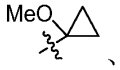
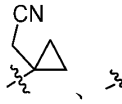
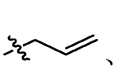
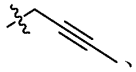
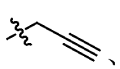
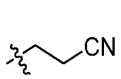
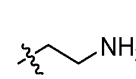
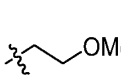
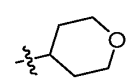
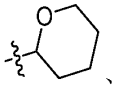
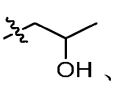
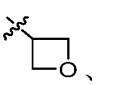
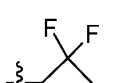
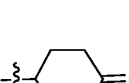
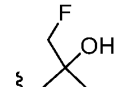
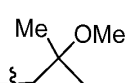
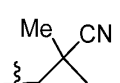
R_{4-1}各自独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基、$-OR_{aa}$、$-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、$-S(O)_mR_{aa}$或$-C(O)R_{aa}$；任选地，R_{4-1}被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基中的一个或多个取代，其中，氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基，任选地被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基中的一个或多个取代；

或者，R_4独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基、$-OR_a$、$-P(O)_p(R_a)_{n5}$、$-S(O)_mR_a$或$-C(O)R_a$，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、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氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基、$-OR_{aa}$、$-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$、$-S(O)_mR_{aa}$或$-C(O)R_{aa}$中的一个或多个取代；

R_{aa}各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}

烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基中的一个或多个取代；

优选地，R_{aa}各自独立的选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基中的一个或多个取代；

更进一步优选地，R_4独立地选自氟、氯、氰基、三氟甲基、甲基、乙基、硝基、羟基、甲氧基、$-OCD_3$、氢、  、  、  、  、环丙基、  、二氟甲基、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、。

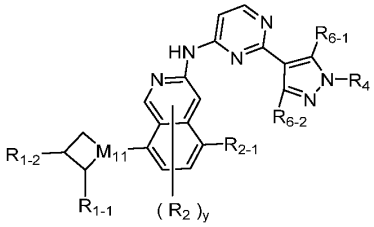
10. 根据权利要求1～9任一项所述的各通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

R_a各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基，所述的氨基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-14}芳基、5-14元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、

C_{1-6}羟烷基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基中的一个或多个取代取代；

优选地，R_a各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-12}芳基、5-12元杂芳基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基中的一个或多个取代。

11. 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，进一步如通式（VII-2）所示：

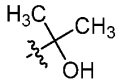
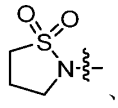
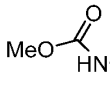
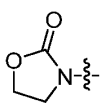
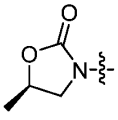
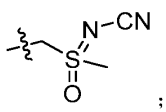


(VII-2)

其中，

M_{11}为CH或N；

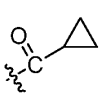
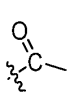
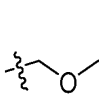
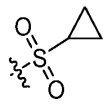
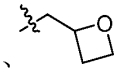
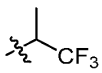
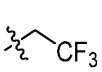
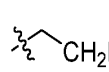
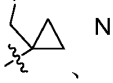
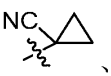
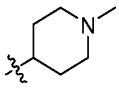
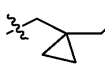
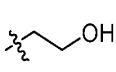
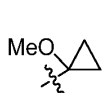
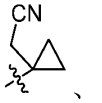
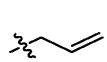
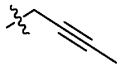
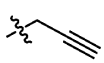
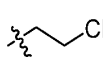
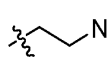
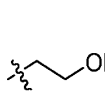
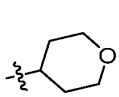
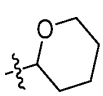
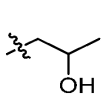
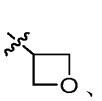
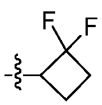
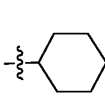
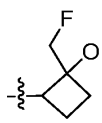
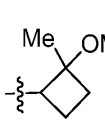
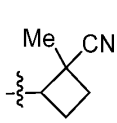
R_{1-1}选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

R_{1-2}选自氨基、羟基、氰基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、3-8元杂环基，所述的氨基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基、C_{3-6}环烷基、3-8元杂环基任选地可以进一步被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、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、卤代C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、$-C(O)R_{ee}$、$-OR_{ee}$、$-P(O)_p(R_{ee})_{n5}$、$-S(O)_mR_{ee}$、$-S(O)_2N(R_{ee})_2$和$-S(=O)(=NCN)R_{ee}$中的一个或多个取代；优选地，R_{1-2}选自$-NHS(O)_2CH_3$、$-NCH_3S(O)_2CH_3$、$-CH_2S(O)_2N(CH_3)_2$、$-CH_2S(O)_2CH_3$、$-CH_2SOCH_3$、$-CH_2NO_2$、甲基、氢、  、甲氧基、氰基、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CN$、$-CH(CN)_2$、羟基、$-CH_2COCH_3$、  、  、  、  、  ；

R_2 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、卤代甲基、卤代乙基；

R_{2-1} 选自氨基、C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或氘代 C_{1-3} 烷基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基和氘代 C_{1-3} 烷基任选地可以进一步被氘、卤素、氰基、羟基、硝基、C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或氘代 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代；

R_4 选自卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、$-S(O)_mR_d$ 或 $-C(O)R_d$，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基和 3-8 元杂环基任选地可以进一步被一个或多个 R_{4-1} 取代；

R_{4-1} 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；任选地，R_{4-1} 被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代，其中，氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基，任选地被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基中的一个或多个取代；优选地，R_4 选自氟、氯、氰基、三氟甲基、甲基、乙基、硝基、羟基、甲氧基、$-OCD_3$、氢、  、  、  、  、环丙基、  、二氟甲基、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  ；

R_{6-1} 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、

C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基；

R_{6-2} 选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、$-S(O)_mR_e$ 或 $-C(O)R_e$，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环基任选地可以进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基和 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代；

R_d 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 氘代烷基；

R_e 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 氘代烷基；

R_{ee} 独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 氘代烷基；

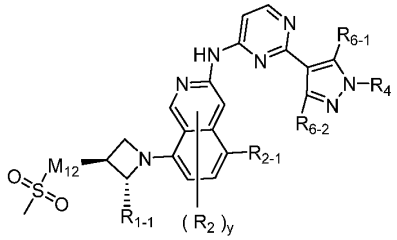
m 为 0、1 或 2；

p 为 0、1 或 2；

n5 为 0、1 或 2；

y 为 0、1、2、3 或 4。

12. 根据权利要求 11 所述的各通式化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，进一步如通式（VII-3）所示：



(VII-3)

其中，

M_{12} 选自键、NR_9 或 $CR_{10}R_{11}$；

R_9 选自氢、氘、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R_{10} 选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R_{11} 选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

R_{1-1} 选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或三氟甲基；

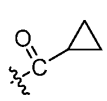
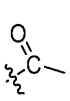
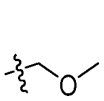
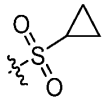
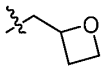
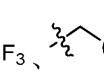
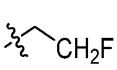
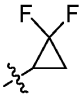
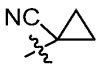
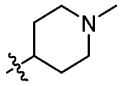
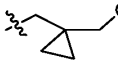
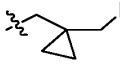
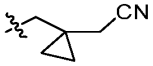
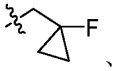
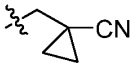
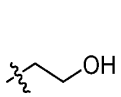
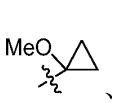
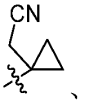
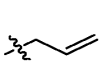
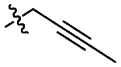
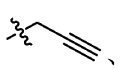
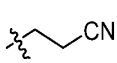
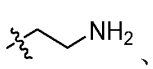
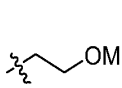
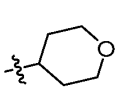
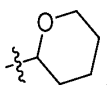
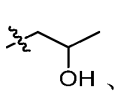
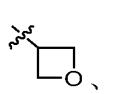
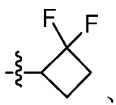
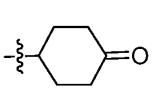
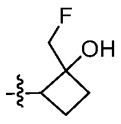
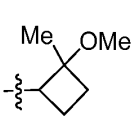
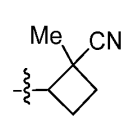
R_2 独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、一氟甲基、二氟甲基或

三氟甲基；

R_{2-1} 选自氨基、C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或氘代 C_{1-3} 烷基，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或氘代 C_{1-3} 烷基任选地可以进一步被氘、卤素、氰基、羟基、硝基、C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基和氘代 C_{1-3} 烷基中的一个或多个取代；

优选地，R_{2-1} 选自异丙基、-CH(Me)OMe、或-$N(Me)_2$；

R_4 选自卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、-$S(O)_mR_d$ 或-$C(O)R_d$，所述的氨基、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-6} 环烷基和 3-8 元杂环基任选地可以进一步被一个或多个 R_{4-1} 取代；

R_{4-1} 独立地选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基；任选地，R_{4-1} 被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基、C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基中的一个或多个取代，其中，氨基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基，任选地被氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 羟烷基中的一个或多个取代；优选地，R_4 独立地选自氟、氯、氰基、三氟甲基、甲基、乙基、硝基、羟基、甲氧基、-OCD_3、氢、  、  、  、  、环丙基、  、二氟甲基、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  ；

R_{6-1}选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基；

R_{6-2}选自氢、氘、氧代、硫代、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、$-S(O)_mR_e$或$-C(O)R_e$，所述的氨基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基和3-8元杂环基任选地可以进一步被氘、卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基中的一个或多个取代；

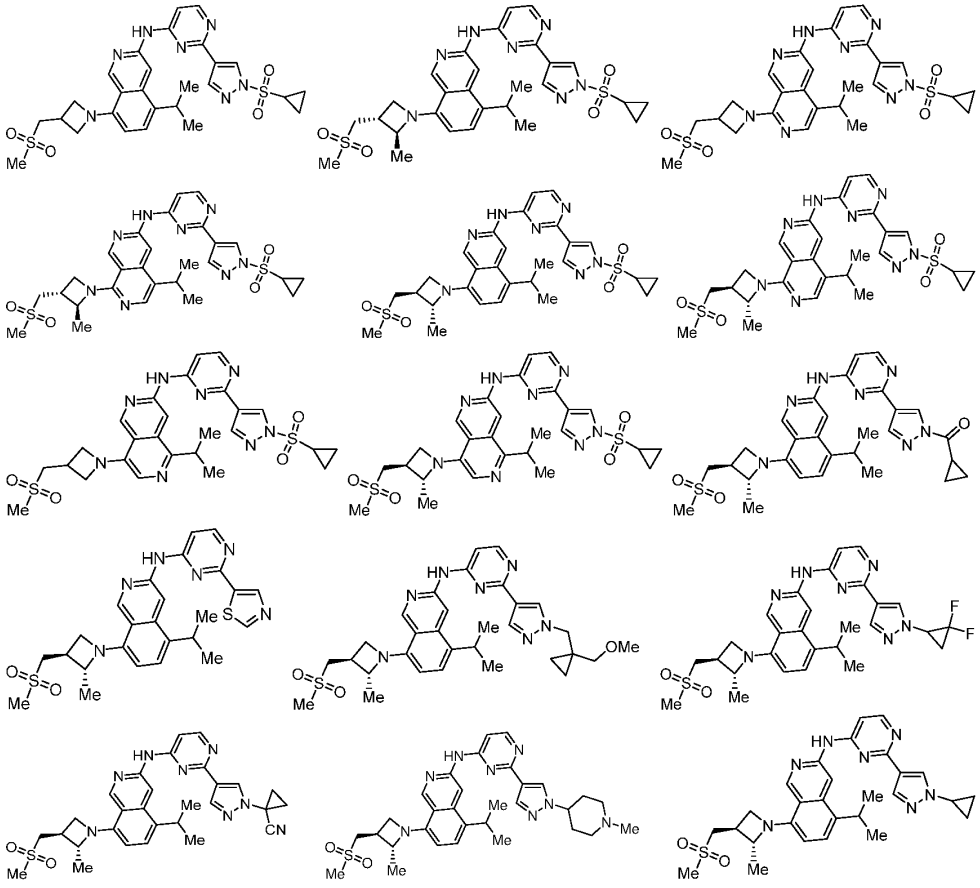
R_d独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代烷基；

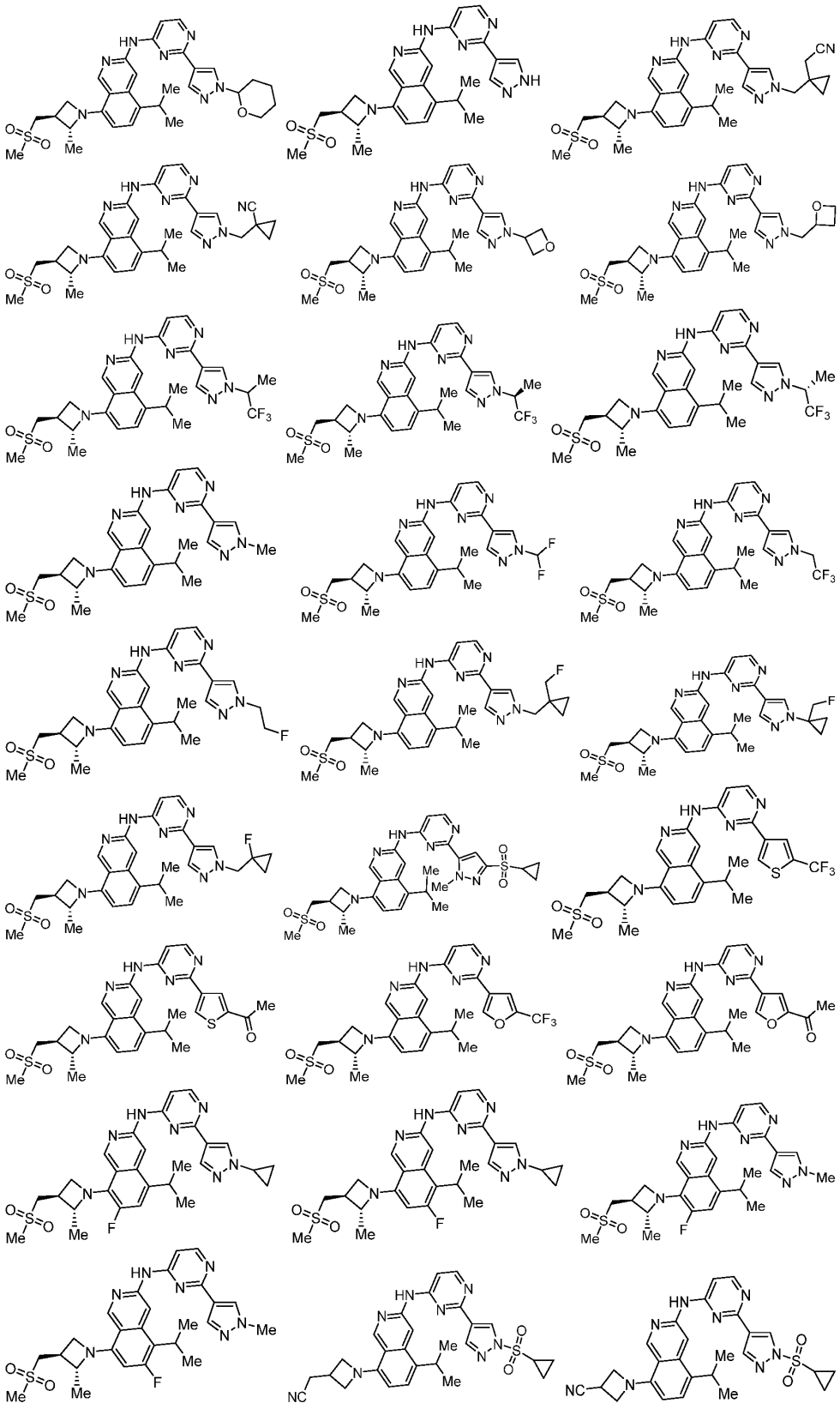
R_e独立地选自氢、氘、氨基、羟基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}氘代烷基；

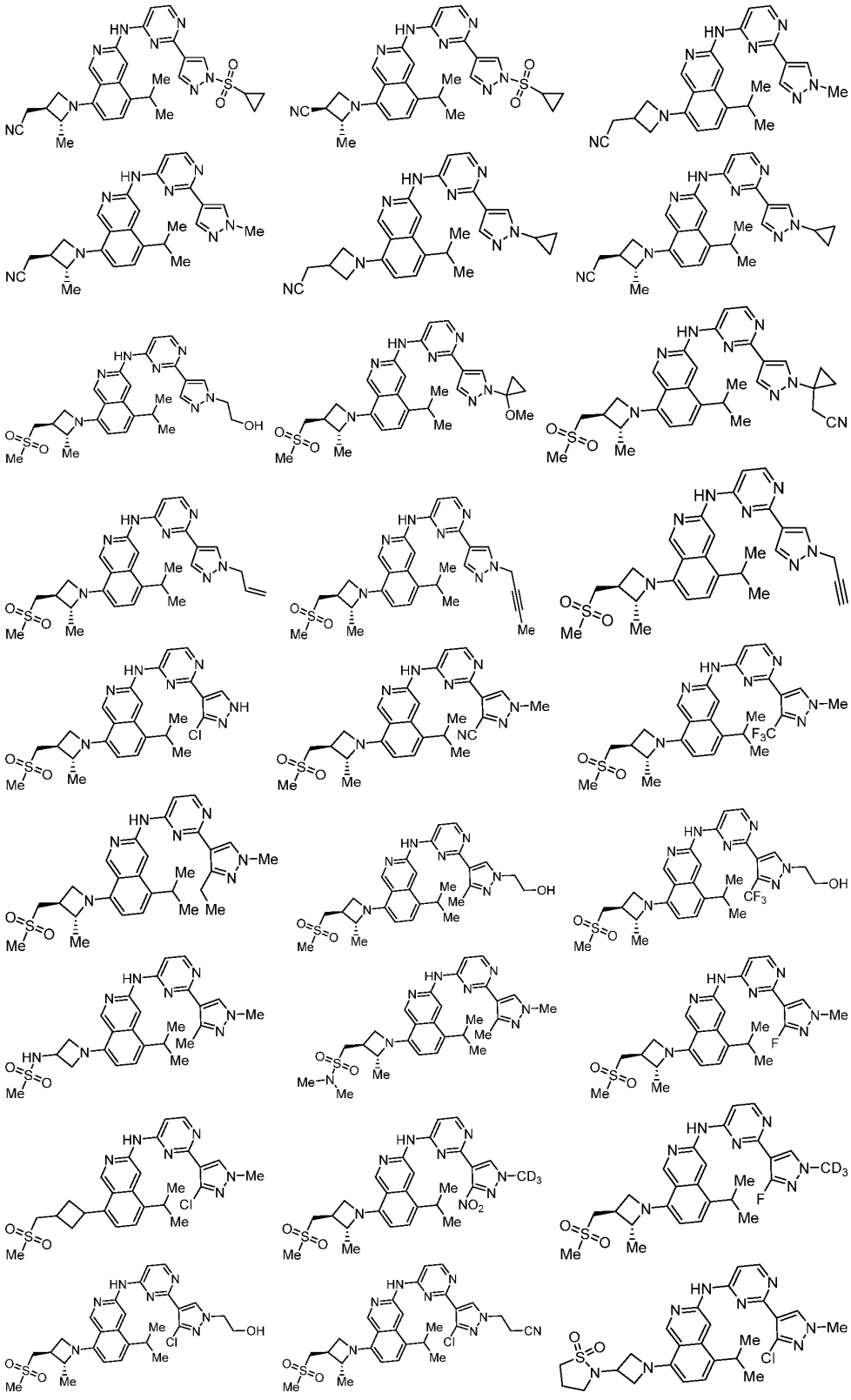
m为0、1或2；

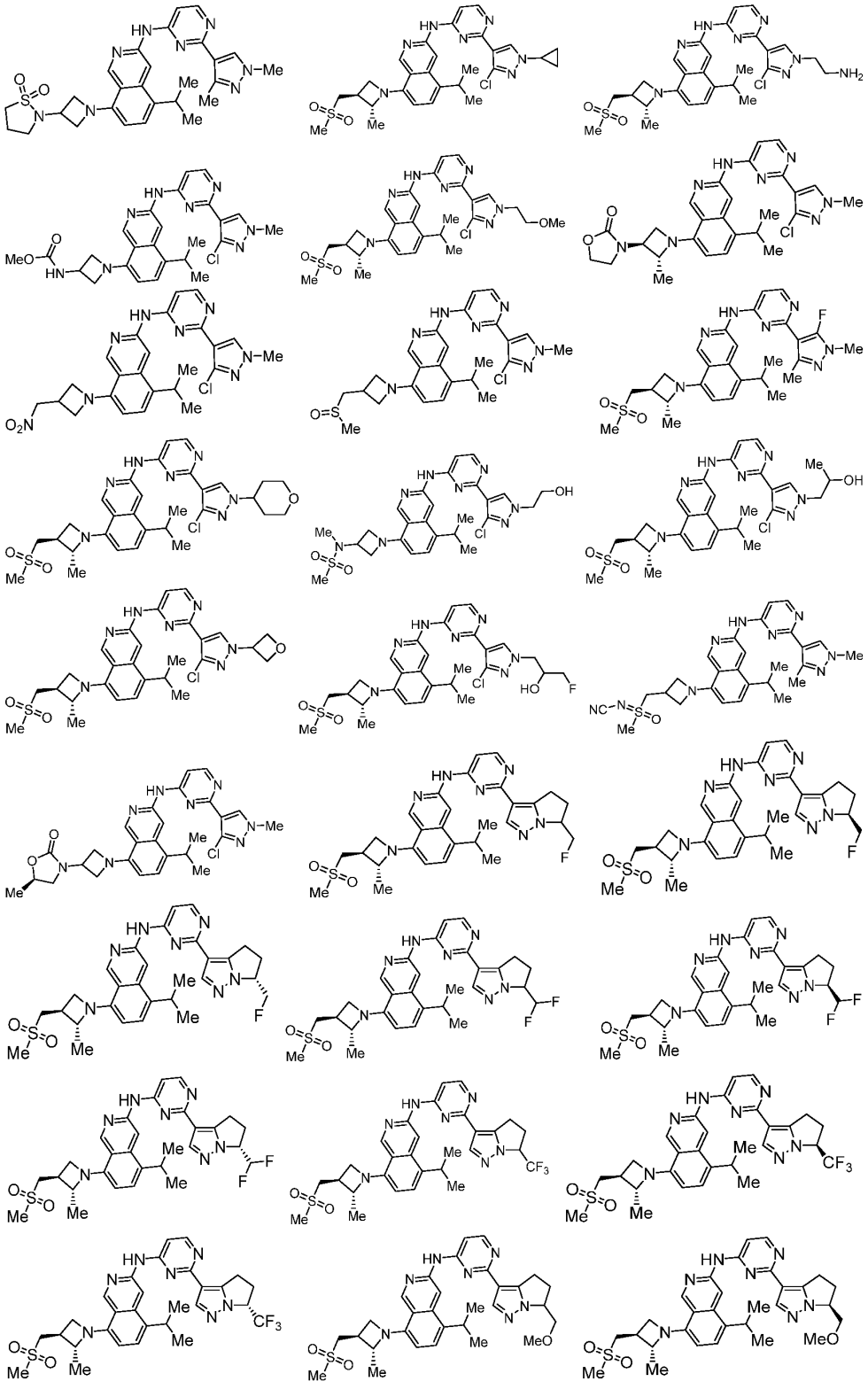
y为0、1、2、3或4。

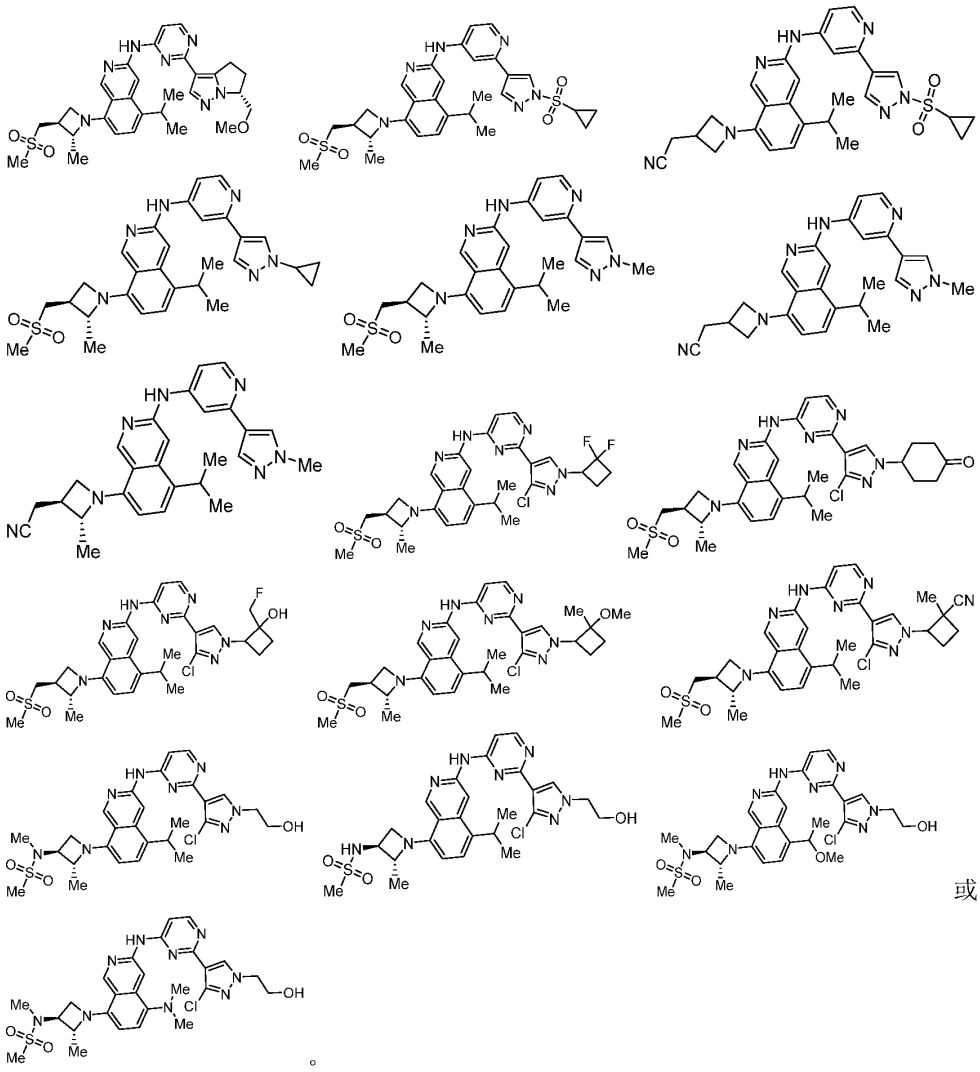
13. 根据权利要求1所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其特征在于，具体化合物如下：











或

。

14. 根据权利要求 1～13 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐在制备 EGFR 抑制剂药物中的应用。

15. 根据权利要求 14 所述的应用，所述的 EGFR 为突变的 EGFR，优选 Del19、L858R、T790M 或 C797S 中的一个或多个突变，更优选 L858R/T790M、Del19/T790M 、 Del19/C797S 、 L858R/C797S 、 Del19/T790M/C797S 或 L858R/T790M/C797S 突变的 EGFR。

16. 根据权利要求 1～13 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐在制备治疗癌症的药物中的应用；优选地，所述癌症是非小细胞肺癌。