202406549

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202406549 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：112128632 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 31 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/495 (2006.01)* *A61K31/435 (2006.01)*
A61K31/40 (2006.01) *A61K31/41 (2006.01)*
A61K31/535 (2006.01) *A61K31/34 (2006.01)*
A61K31/35 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/08/03 中國大陸 2022109282239
2022/11/21 中國大陸 202211462338X
2023/02/22 中國大陸 2023101533549

(71)申請人：大陸商上海和譽生物醫藥科技有限公司 (中國大陸) (CN)
中國大陸

(72)發明人：鄧海兵 (CN)；劉昭敏 (CN)；楊飛 (CN)；喻 紅平 (CA)；陳 椎 (US)；徐 耀昌 (US)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 217 頁

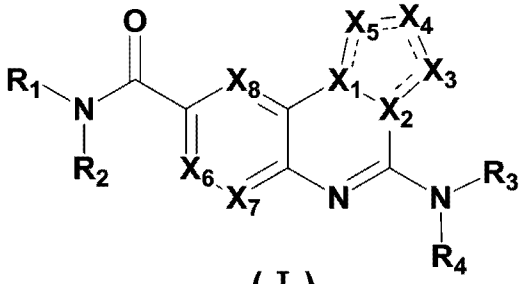
(54)名稱

一種含氮三稠環 PRMT5 抑制劑，其製備方法和藥學上的用途

(57)摘要

本發明涉及一種含氮三稠環 PRMT5 抑制劑，其製備方法和藥學上的用途。特別地，本發明涉及一種具有式(I)結構的 PRMT5 抑制劑及其製備方法、含有其的藥物組合物，以及其作為 PRMT5 抑制劑的用途和其在治療和/或預防 PRMT5 介導的疾病中的用途。其中式(I)的各取代基與說明書中的定義相同。

特徵化學式：



(I)

專利案號：112128632
202406549

【發明摘要】

【中文發明名稱】 一種含氮三稠環 PRMT5 抑制劑，其製備方法和藥學上的用途

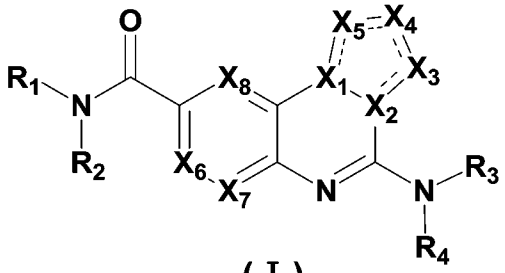
【中文】

本發明涉及一種含氮三稠環PRMT5抑制劑，其製備方法和藥學上的用途。特別地，本發明涉及一種具有式(I)結構的PRMT5抑制劑及其製備方法、含有其的藥物組合物，以及其作為PRMT5抑制劑的用途和其在治療和/或預防PRMT5介導的疾病中的用途。其中式(I)的各取代基與說明書中的定義相同。

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】一種含氮三稠環PRMT5抑制劑，其製備方法和藥學上的用途

【技術領域】

【0001】本發明屬於藥物合成領域，具體涉一種含氮三稠環PRMT5抑制劑，其製備方法和藥學上的用途。

【先前技術】

【0002】表觀遺傳學的基因調控是蛋白質合成和細胞分化的重要生物調節機制，在很多人類疾病中扮演了重要的作用。

【0003】表觀遺傳學的調控包括對可繼承的遺傳物質的調節而不改變其核酸序列。通常，表觀遺傳學的調控是由選擇性的可逆轉的對DNA和蛋白(比如組蛋白)的修飾(比如甲基化)來控制染色質構象上轉錄活性狀態和非活性狀態的轉換。這些共價鍵的修飾可以被酶來控制，比如甲基轉移酶(比如PRMT5)，很多甲基轉移酶和很多人類致病基因的特定基因變化相關。PRMT5在很多疾病比如腫瘤，代謝疾病和血液病中有重要的作用。

【0004】抑癌基因的純合缺失是腫瘤的驅動子，經常會帶來在抑制基因附近的乘客基因的缺失。這些乘客基因的缺失會帶來腫瘤細

胞專一性的弱點，能被針對性的治療標靶到。染色體9p21位點的純合缺失，包含了著名的抑癌基因CDKN2A，在15%的腫瘤中會出現，並且經常會包含乘客基因MTAP的缺失。MTAP是甲硫胺酸和腺嘌呤再利用途徑中的一個關鍵酶。MTAP的缺失會導致它的底物，MTA的累積。MTA和S-腺苷甲硫胺酸(SAM)在結構上具有相似性，而後者是二型甲基轉移酶PRMT5的甲基底物供體。由於MTAP缺失帶來的MTA水平的升高，會選擇性的和SAM競爭PRMT5的結合，將甲基轉移酶處於一個失能的狀態，更容易被PRMT5的抑制所影響。很多不同的基因組範圍的應用大範圍腫瘤細胞株的shRNA篩選已經表明，MTAP缺失和細胞株對於PRMT5的依賴性具有相關性，也就將這種代謝上的易感性的影響力置於聚光燈下。然而，PRMT5作為一個對於細胞非常重要的基因，條件性剔除PRMT5，或者siRNA剔除的研究都提示，在正常組織中抑制PRMT5會有顯著的副作用。(比如，血細胞減少，不育，骨骼肌減少，心肌肥大等等)。因此，需要有新的策略來應用和探索這種代謝易感性，選擇性地在MTAP缺失腫瘤中標靶PRMT5而在正常的組織(MTAP野生型)中避免對於PRMT5的作用。

【0005】標靶和MTA共同協作的PRMT5的小分子抑制劑可以只選擇性的標靶和MTA結合狀態下的PRMT5，而這種PRMT5只在MTAP缺失的腫瘤細胞中被富集，因此在MTAP完整的正常細胞

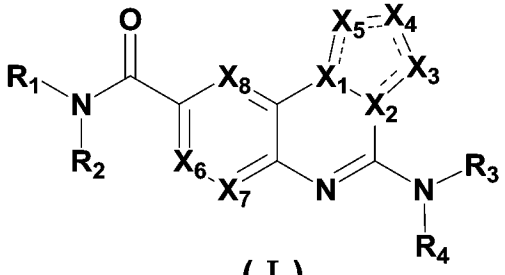
中，MTA水平非常低的時候，PRMT5就不會被標靶到，這樣就可以提供一種更好的治療窗口。

【發明內容】

【0006】本發明的目的在於提供一種含氮三稠環PRMT5抑制劑，其製備方法和藥學上的用途。

【0007】本發明系列化合物對PRMT5具有很強的抑制作用，可廣泛應用於製備治療和/或預防PRMT5介導疾病的藥物，從而有望開發出新一代PRMT5抑制劑。

【0008】本發明第一方面提供一種式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



(I)；

其中，“---”**為雙鍵或單鍵**；

X_1為C或N，X_2為C或N，**條件是，X_1，X_2中至少一個為N**；

X_3為CR_5或N，X_4為CR_6或N，X_5為CR_7或N，

X_6為CR_8或N，X_7為CR_9或N，X_8為CR_{10}或N；

R_1為$-(CR_{11}R_{12})_m-R$，**或者，R_1**和**R_2**與其直接相連的氮原子一

起形成一個**環B**，**所述環B**為4-10員含氮雜環基或5-10員含氮雜芳基，所述環B任選進一步被一個或多個選自R、氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R為-環A-$(R_a)_n$，

環A選自C_{3-12}環烷基、4-10員雜環基、C_{6-10}芳基或5-10員雜芳基，所述C_{3-12}環烷基或4-10員雜環基任選進一步稠合於C_{6-10}芳基或5-10員雜芳基，所述C_{6-10}芳基或5-10員雜芳基任選進一步稠合於5-10員雜芳基、C_{3-12}環烷基或4-10員雜環基，

每個R_a各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基

-P(O)(R_{15})$_2$、-C_{0-8}烷基-N$R_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}，或者，當n≥2時，同一個碳上的兩個R_a與其直接連接的碳原子一起形成C(O)，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-S(O)$_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-S(O)$_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-C(O)OR_{14}、-C_{0-8}烷基-C(O)SR_{14}、-C_{0-8}烷基-S-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-O-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-P(O)(R_{15})$_2$、-C_{0-8}烷基-N$R_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}的取代基所取代；

R_2選自氫、氘、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、-S(O)$_rR_{15}$、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)R_{15}和-C(O)N$R_{16}R_{17}$，所述C_{3-12}環烷基或3-12員雜環基任選進一步稠合於C_{6-10}芳基或5-10員雜芳基，所述C_{6-10}芳基或5-10員雜芳基任選進一步稠合於C_{3-12}環烷基或4-10員雜環基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12

員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、鹵取代C_{3-6}環烷基、鹵取代3-6員雜環基、鹵取代C_{6-8}芳基、鹵取代5-8員雜芳基、C_{1-4}烷基取代C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基取代3-6員雜環基、C_{1-4}烷基取代C_{6-8}芳基、C_{1-4}烷基取代5-8員雜芳基、(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R_3和R_4各自獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基和3-12員雜環基，或者，R_3和R_4與其直接相連的氮原子一起形成一個4-10員含氮雜環基或5-10員含氮雜芳基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、羥基、=O、=S、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}環烷基、C_{3-12}環烷氧基、3-12員雜環基、3-12員雜環氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

R_5、R_6和R_7各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12

員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R_8、R_9和R_{10}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基

-P(O)(R_{15})$_2$、-C_{0-8}烷基-N$R_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-S(O)$_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-S(O)$_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-C(O)OR_{14}、-C_{0-8}烷基-C(O)SR_{14}、-C_{0-8}烷基-S-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-O-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-P(O)(R_{15})$_2$、-C_{0-8}烷基-N$R_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}的取代基所取代；

每個R_{11}和R_{12}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-S(O)$_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-S(O)$_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-C(O)OR_{14}、-C_{0-8}烷基-C(O)SR_{14}、-C_{0-8}烷基-S-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-O-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-P(O)(R_{15})$_2$、-C_{0-8}烷基-N$R_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}，或者，R_{11}和R_{12}與其直接相連的碳原子一起形成一個C_{3-12}環烷基、4-10員雜環基、C_{6-10}芳基或5-10員雜芳基，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵

素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

每個R_{13}獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基和$-NR_{16}R_{17}$，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}環烷基、C_{3-12}環烷氧基、3-12員雜環基、3-12員雜環氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10員雜芳基、5-10員雜芳氧基和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每個R_{14}獨立地選自氫、氘、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基和5-10員雜芳基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、氰基、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}環烷基、C_{3-12}環烷氧基、3-12員雜環基、3-12員雜環氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10員雜芳基、5-10員雜芳氧基和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每個R_{15}獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、C_{3-12}環烷氧基、3-12員雜環基、3-12員雜環氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10員雜芳基、5-10員雜芳氧基和$-NR_{16}R_{17}$，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、氰基、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}環烷基、C_{3-12}環烷氧基、3-12員雜環基、3-12員雜環氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10員雜芳基、5-10員雜芳氧基和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每個R_{16}和R_{17}各自獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、亞磺醯基、磺醯基、甲磺醯基、異丙磺醯基、環丙基磺醯基、對甲苯磺醯基、胺基磺醯基、二甲胺基磺醯基和C_{1-10}烷醯基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}環烷基、C_{3-12}環烷氧基、3-12員雜環基、3-12員雜環氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10員雜芳基、5-10員雜芳氧基、胺基、C_{1-10}烷基單取代胺基、C_{1-10}烷基雙取代胺基和C_{1-10}烷醯基的取代基所取代，或者，

R_{16}和R_{17}與其直接相連的氮原子一起形成一個4-10員雜環基或5-10員雜芳基，所述4-10員雜環基或5-10員雜芳基任選進一步被

一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}環烷基、C_{3-12}環烷氧基、3-12員雜環基、3-12員雜環氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10員雜芳基、5-10員雜芳氧基、胺基、C_{1-10}烷基單取代胺基、C_{1-10}烷基雙取代胺基和C_{1-10}烷醯基的取代基所取代；

m為0、1或2；

n為0、1、2、3、4、5或6；

每個r獨立地為0、1或2。

【0009】作為進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，**R_3和R_4**各自獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基和3-6員雜環基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、羥基、=O、=S、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

其中，R_{16}和R_{17}如式(I)化合物所述。

【0010】作為更進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，**R_3和R_4**各自獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、

C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基和3-6員雜環基。

【0011】作為進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，

R_5、R_6和R_7各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和r如式(I)化合物所述。

【0012】作為更進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，

R_5、R_6和R_7各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和r如式(I)化合物所述。

【0013】作為進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，

R_8、R_9和R_{10}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-C_{0-4}$烷基$-SF_5$、$-C_{0-4}$烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-4}$烷

基-S(O)$_r$R$_{13}$、-C$_{0-4}$烷基-O-R$_{14}$、-C$_{0-4}$烷基-C(O)OR$_{14}$、-C$_{0-4}$烷基-C(O)SR$_{14}$、-C$_{0-4}$烷基-S-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-4}$烷基-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-4}$烷基-O-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-4}$烷基-P(O)(R$_{15}$)$_2$、-C$_{0-4}$烷基-NR$_{16}$R$_{17}$、-C$_{0-4}$烷基-C(O)NR$_{16}$R$_{17}$和-C$_{0-4}$烷基-N(R$_{16}$)-C(O)R$_{15}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C$_{1-4}$烷基、鹵取代C$_{1-4}$烷基、氘取代C$_{1-4}$烷基、C$_{2-4}$鏈烯基、C$_{2-4}$鏈炔基、C$_{3-6}$環烷基、3-6員雜環基、C$_{6-8}$芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、-C$_{0-4}$烷基-SF$_5$、-C$_{0-4}$烷基-O-S(O)$_2$R$_{13}$、-C$_{0-4}$烷基-S(O)$_r$R$_{13}$、-C$_{0-4}$烷基-O-R$_{14}$、-C$_{0-4}$烷基-C(O)OR$_{14}$、-C$_{0-4}$烷基-C(O)SR$_{14}$、-C$_{0-4}$烷基-S-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-4}$烷基-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-4}$烷基-O-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-4}$烷基-P(O)(R$_{15}$)$_2$、-C$_{0-4}$烷基-NR$_{16}$R$_{17}$、-C$_{0-4}$烷基-C(O)NR$_{16}$R$_{17}$和-C$_{0-4}$烷基-N(R$_{16}$)-C(O)R$_{15}$的取代基所取代；

其中，R$_{13}$、R$_{14}$、R$_{15}$、R$_{16}$、R$_{17}$和r如式(I)化合物所述。

【0014】作為更進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，**R$_8$、R$_9$和R$_{10}$**各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C$_{1-4}$烷基、C$_{2-4}$鏈烯基、C$_{2-4}$鏈炔基、C$_{3-6}$環烷基、3-6員雜環基、C$_{6-8}$芳基、5-8員雜芳基、-SF$_5$、-O-S(O)$_2$R$_{13}$、-S(O)$_r$R$_{13}$、-O-R$_{14}$、-C(O)OR$_{14}$、-C(O)SR$_{14}$、-S-C(O)R$_{15}$、-C(O)R$_{15}$、-O-C(O)R$_{15}$、-P(O)(R$_{15}$)$_2$、-NR$_{16}$R$_{17}$、-C(O)NR$_{16}$R$_{17}$

和-N(R_{16})-C(O)R_{15}，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、-SF_5、-O-S(O)$_2R_{13}$、-S(O)$_rR_{13}$、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)SR_{14}、-S-C(O)R_{15}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}、-P(O)(R_{15})$_2$、-N$R_{16}R_{17}$、-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-N(R_{16})-C(O)R_{15}的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和r如式(I)化合物所述。

【0015】作為進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，**每個R_{11}和R_{12}**各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-S(O)$_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-S(O)$_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-C(O)OR_{14}、-C_{0-4}烷基-C(O)SR_{14}、-C_{0-4}烷基-S-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-O-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-P(O)(R_{15})$_2$、-C_{0-4}烷基-N$R_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}，或者，R_{11}和R_{12}與其直接相連的碳原子一起形成一個C_{3-6}環烷基、4-8員雜環基、C_{6-8}芳基或5-8員雜芳基，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、

C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和r如式(I)化合物所述。

【0016】作為更進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，**每個R_{11}和R_{12}**各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-S-$C(O)R_{15}$、-$C(O)R_{15}$、-O-$C(O)R_{15}$、-$P(O)(R_{15})_2$、-$NR_{16}R_{17}$、-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-S-$C(O)R_{15}$、-$C(O)R_{15}$、-O-$C(O)R_{15}$、-$P(O)(R_{15})_2$、-$NR_{16}R_{17}$、-$C(O)NR_{16}R_{17}$和

-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和r如式(I)化合物所述。

【0017】作為進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，

R_1為-$(CR_{11}R_{12})_m$-R，**或者，R_1**和**R_2**與其直接相連的氮原子一起形成一個**環B**，所述環B為4-10員含氮雜環基或5-10員含氮雜芳基，所述環B任選進一步被一個或多個選自R、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R為-環A-$(R_a)_n$，其中，環A選自C_{3-6}環烷基、4-8員雜環基、C_{6-8}芳基或5-8員雜芳基，所述C_{3-6}環烷基或4-8員雜環基任選進一步稠合於C_{6-8}芳基或5-8員雜芳基，所述C_{6-8}芳基或5-8員雜芳基任選稠合於5-8員雜芳基、C_{3-6}環烷基或4-8員雜環基，

每個R_a各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基

-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R_2選自氫、氘、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、-$S(O)_rR_{15}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)R_{15}$和-$C(O)NR_{16}R_{17}$，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、鹵取代C_{3-6}環烷基、鹵取代3-6員雜環基、鹵取代C_{6-8}芳基、鹵取代5-8員雜芳基、C_{1-4}烷基取

代C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基取代3-6員雜環基、C_{1-4}烷基取代C_{6-8}芳基、C_{1-4}烷基取代5-8員雜芳基、(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

其中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、m、n和r如式(I)化合物所述。

【0018】作為進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，

每個R_{13}獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基和-$NR_{16}R_{17}$，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每個R_{14}獨立地選自氫、氘、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基和5-8員雜芳基，上述基團獨立地任選

進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

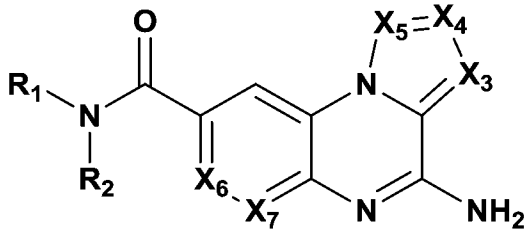
每個R_{15}獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基和$-NR_{16}R_{17}$，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每個R_{16}和R_{17}各自獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、亞磺醯基、磺醯基、甲磺醯基、異丙磺醯基、環丙基磺醯基、對甲苯磺醯基、胺基磺醯基、二甲胺基磺醯基和C_{1-4}烷醯基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8

員雜芳氧基、胺基、C_{1-4}烷基單取代胺基、C_{1-4}烷基雙取代胺基和C_{1-4}烷醯基的取代基所取代，或者，

R_{16}和R_{17}與其直接相連的氮原子一起形成一個4-8員雜環基或5-8員雜芳基，所述4-8員雜環基或5-8員雜芳基任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基、胺基、C_{1-4}烷基單取代胺基、C_{1-4}烷基雙取代胺基和C_{1-4}烷醯基的取代基所取代。

【0019】作為進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，式(I)化合物具有如下式(Ⅱ)化合物結構：



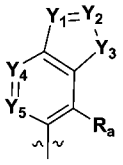
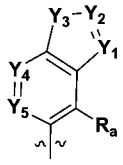
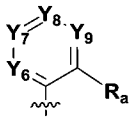
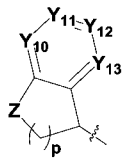
(Ⅱ)；

其中，X_3為CR_5或N，X_4為CR_6或N，X_5為CR_7或N，X_6為CR_8或N，X_7為CR_9或N；

R_1為$-(CR_{11}R_{12})_m-R$，**或者，R_1**和**R_2**與其直接相連的氮原子一起形成一個**環B**，所述環B為4-10員含氮雜環基或5-10員含氮雜芳

基，所述環B任選進一步被一個或多個選自R、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R為如下結構：


、

、

或

，

其中，Y_1、Y_2、Y_4、Y_5、Y_6、Y_7、Y_8、Y_9、Y_{10}、Y_{11}、Y_{12}、Y_{13}各自獨立地為CR_a或N；Y_3為-O-、-S-或$-NR_{a3}-$；Z為-O-、-S-、$-CR_{a1}R_{a2}-$、$-CR_{a1}R_{a2}-O-$或$-NR_{a3}-$，**p**為0、1、2或3；

每個R_a各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、

$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

每個R_{a1}和**R_{a2}**各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

每個R_{a3}各自獨立地選自氫、氘、C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-SF_5$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-C(O)R_{15}$和$-C(O)NR_{16}R_{17}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、

C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

每個R_2各自獨立地選自氫、氘、C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基和5-8員雜芳基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、鹵取代C_{3-6}環烷基、鹵取代3-6員雜環基、鹵取代C_{6-8}芳基、鹵取代5-8員雜芳基、C_{1-4}烷基取代C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基取代3-6員雜環基、C_{1-4}烷基取代C_{6-8}芳基、C_{1-4}烷基取代5-8員雜芳基、(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R_5、R_6和R_7各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、

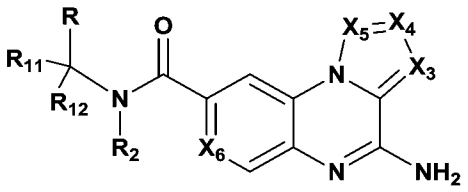
-S-C(O)R_{15}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}、-P(O)(R_{15})$_2$、-N$R_{16}R_{17}$、-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-N(R_{16})-C(O)R_{15}；

R_8和R_9各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、-SF_5、-O-S(O)$_2R_{13}$、-S(O)$_rR_{13}$、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)SR_{14}、-S-C(O)R_{15}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}、-P(O)(R_{15})$_2$、-N$R_{16}R_{17}$、-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-N(R_{16})-C(O)R_{15}；

每個R_{11}和R_{12}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、-SF_5、-O-S(O)$_2R_{13}$、-S(O)$_rR_{13}$、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)SR_{14}、-S-C(O)R_{15}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}、-P(O)(R_{15})$_2$、-N$R_{16}R_{17}$、-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-N(R_{16})-C(O)R_{15}；

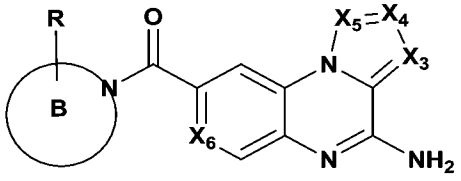
其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、r和m如式(I)化合物所述。

【0020】作為進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，式(I)化合物具有如下式(Ⅲ$_1$)和式(Ⅲ$_2$)化合物結構：



(Ⅲ$_1$)

或

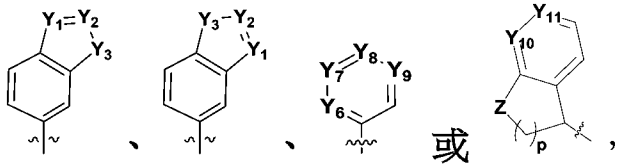


(Ⅲ$_2$)；

其中，每個X_3各自獨立地為CR_5或N，每個X_4各自獨立地為CR_6或N，每個X_5各自獨立地為CR_7或N，每個X_6各自獨立地為CR_8或N；

在式(Ⅲ$_2$)化合物結構中，環B為4-10員含氮雜環基，所述4-8員含氮雜環基任選進一步被一個或多個選自氫、氘、鹵素、氰基、羥基、羧基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、$-SF_5$和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每個R各自獨立地為如下結構：



其中，Y_1、Y_2、Y_6、Y_7、Y_8、Y_9、Y_{10}和Y_{11}各自獨立地為CR_a或N；Y_3為-O-或-S-；Z為-O-、-S-、$-CH_2-$或$-CH_2-O-$，p為0、1、2或3，

每個R_a各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-SF_5$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-C(O)R_{15}$、

-O-C(O)R_{15}和-N$R_{16}R_{17}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、-SF_5、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}和-N$R_{16}R_{17}$的取代基所取代；

R_2選自氫、氘、C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基和5-8員雜芳基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、鹵取代C_{3-6}環烷基、鹵取代3-6員雜環基、鹵取代C_{6-8}芳基、鹵取代5-8員雜芳基、C_{1-4}烷基取代C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基取代3-6員雜環基、C_{1-4}烷基取代C_{6-8}芳基、C_{1-4}烷基取代5-8員雜芳基、(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基、=O、=S、-SF_5、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}和-N$R_{16}R_{17}$的取代基所取代；

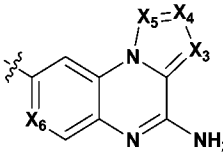
每個R_5、R_6和R_7各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、羥基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵取代C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基、-SF_5和

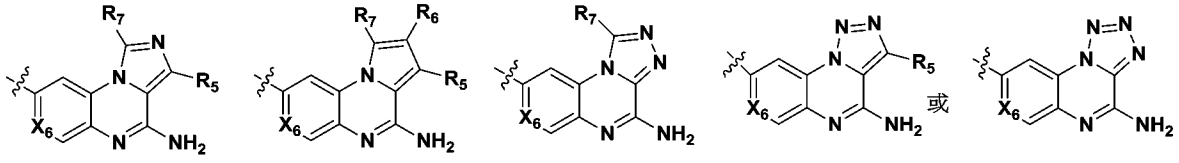
$-NR_{16}R_{17}$；

每個R_8各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、羥基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵取代C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基、$-SF_5$和$-NR_{16}R_{17}$；

每個R_{11}和R_{12}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、羥基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵取代C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基、$-SF_5$和$-NR_{16}R_{17}$；

其中，R_{14}、R_{15}、R_{16}和R_{17}如式(I)化合物所述。

【0021】作為進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，結構中包含的“  ”選自如下結構：



，

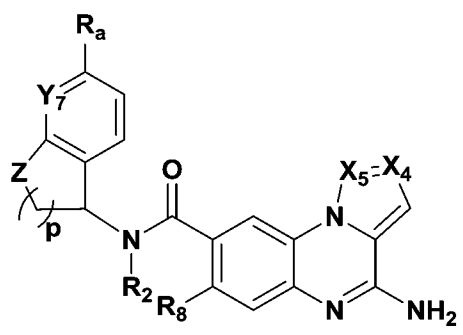
每個X_6各自獨立地為CR_8或N；

每個R_5、R_6和R_7各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、羥基、

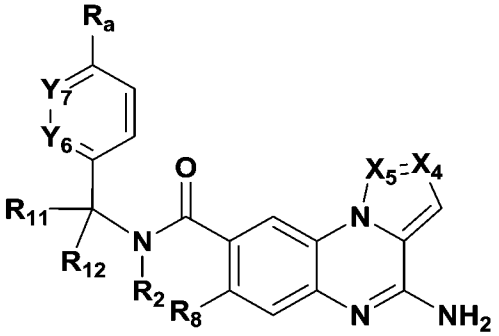
羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵取代C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基、$-SF_5$、胺基、單C_{1-4}烷基取代胺基和雙C_{1-4}烷基取代胺基；

每個R_8各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、羥基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵取代C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基、$-SF_5$、胺基、單C_{1-4}烷基取代胺基和雙C_{1-4}烷基取代胺基。

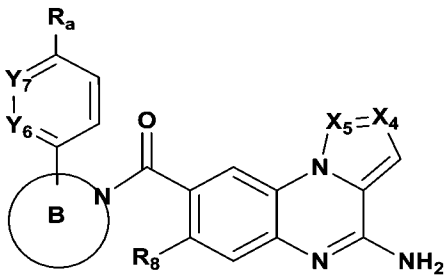
【0022】作為進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，式(I)化合物具有如下式($Ⅳ_{1-1}$)、($Ⅳ_{1-2}$)、($Ⅳ_{2-1}$)或($Ⅳ_{2-2}$)化合物結構：

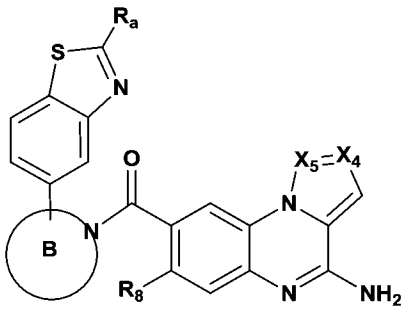


($Ⅳ_{1-1}$)



($Ⅳ_{1-2}$)

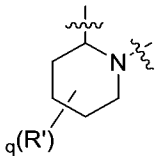
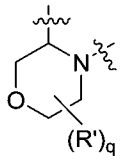
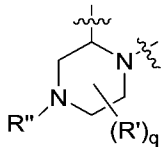


(Ⅳ$_{2-1}$) 或  (Ⅳ$_{2-2}$) ；

其中，每個X_4各自獨立地為CR_6或N；每個X_5各自獨立地為CR_7或N；

Y_6、Y_7各自獨立地為CH或N；Z為O或CH_2；p為1或2；

式(Ⅳ$_{2-1}$)或(Ⅳ$_{2-2}$)化合物結構中環B與其上取代基一起選自如下結構：

 、  、  ；q選自0、1或2；

每個R'各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、三氟甲基、三氘甲基、甲氧基、乙氧基、環丙基和-SF_5；

每個R''各自獨立地選自氫、氘、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

每個R_2各自獨立地選自氫、氘、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、環丙基、環丁基、雙環[1.1.1]戊基、環己基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、四氫呋喃基、苯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、噠嗪基、嘧啶基和三嗪基，

上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三氟甲基、二氟甲基、三氘甲基、二氘甲基、乙烯基、乙炔基、環丙基、環丁基、環戊基、雙環[1.1.1]戊基、環己基、氧雜環丁基、氮雜環戊基、四氫呋喃基、苯基、吡唑基、2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基、甲基取代的吡唑基、咪唑基、三氮唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、氟取代的吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、三嗪基、=O、=S、$-SF_5$、羥基、甲氧基、乙氧基、環丙氧基、環丁氧基、胺基、甲基胺基和二甲胺基的取代基所取代；

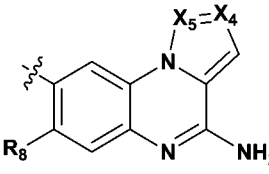
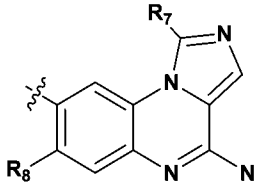
每個R_a各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲基、三氘甲基、二氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、乙烯基、乙炔基、環丙基、環丁基、甲基取代的環丙基、甲基取代的環丁基、環丙氧基、環丁氧基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、四氫吡咯基、哌啶基、甲基取代的哌啶基、苯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、噁唑基、噻唑基、嘧啶基、甲基取代的吡唑基、$-SF_5$、羥基、胺基、甲基胺基、二甲胺基、二甲胺基甲基和二甲胺基乙基；

每個R_6各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氘甲基、三氘甲氧基和環丙基；

每個R_7各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氘甲基、三氘甲氧基和環丙基；

每個R_8各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氘甲基、三氘甲氧基和環丙基；

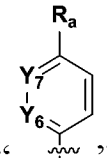
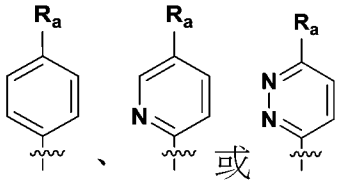
R_{11}和R_{12}各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基。

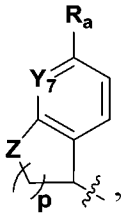
【0023】作為進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，結構中包含的  選自如下結構：  ；

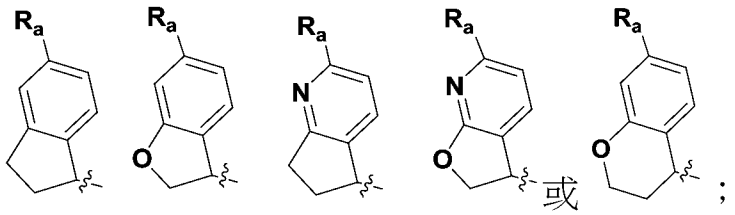
R_7選自氫、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

R_8選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基。

【0024】作為進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，式($Ⅳ_{1-2}$)和($Ⅳ_{2-1}$)化合物結構中包含

的“  ”選自如下結構：  、 或 ；

式(IV$_{1-1}$)化合物結構中包含的“  ”選自如下結構：

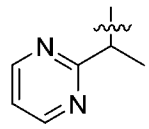
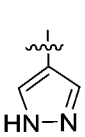
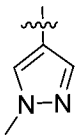
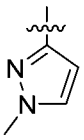
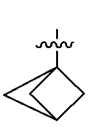
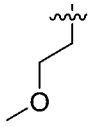
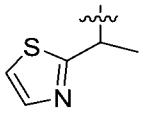
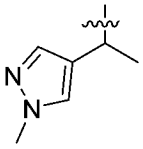
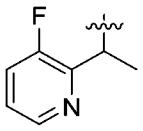
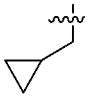
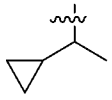
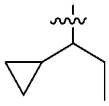
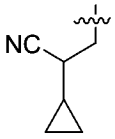
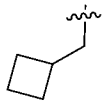
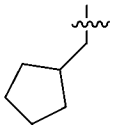
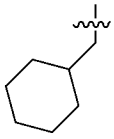
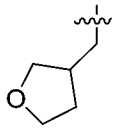
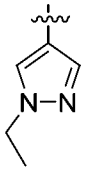
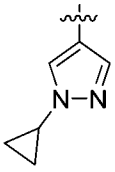
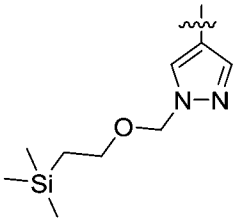


或 ；

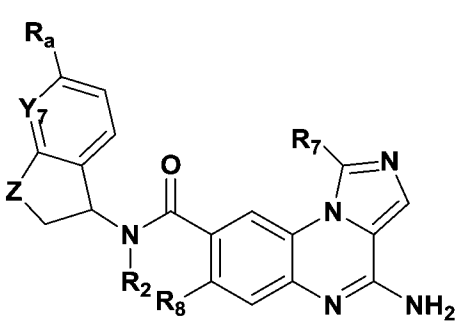
每個R$_a$各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、異丙基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氘甲氧基、三氘甲氧基、環丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基和-SF$_5$。

【0025】作為進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，**每個R$_2$**各自獨立地選自氫、氘、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、環丁基、雙環[1.1.1]戊基、環己基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、四氫呋喃基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基和嘧啶基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、三氟甲基、二氟甲基、三氘甲基、二氘甲基、環丙基、環丁基、環戊基、雙環[1.1.1]戊基、環己基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、四氫呋喃基、吡唑基、(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基取代的吡唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、氟取代的吡啶基、嘧啶基、甲氧基、乙

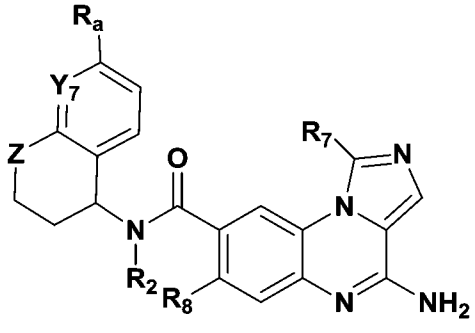
氧基和環丙氧基的取代基所取代。

【0026】作為進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，**每個R_2**各自獨立地選自氫、氘、甲基、乙基、三氟甲基、三氟乙基、三氘甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、環丁基或以下取代基結構：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  和  。

【0027】作為更進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，式(I)化合物具有如下式(V_{1-1-1})或式(V_{1-1-2})化合物結構：


(V_{1-1-1})

或


(V_{1-1-2})

；

其中，每個Y_7各自獨立地為CH或N；每個Z各自獨立地為O或CH_2；**每個R_a**各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、

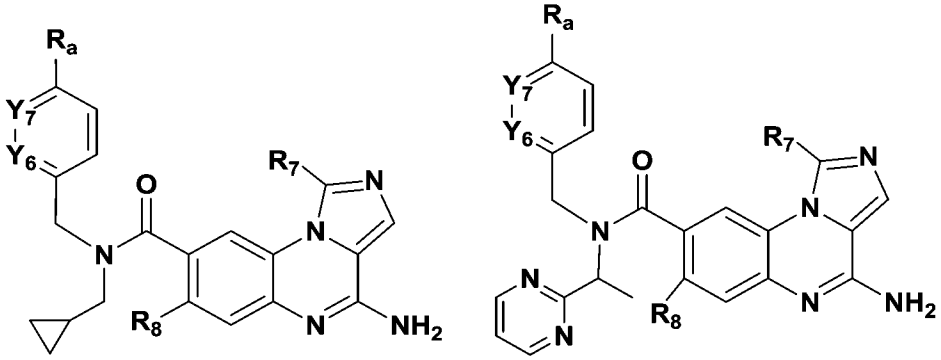
甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、環丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基和-SF_5；

每個R_7各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

每個R_8各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

其中，R_2如式(I)化合物所述。

【0028】作為更進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，式(I)化合物具有如下式(V_{1-2-1})或式(V_{1-2-2})化合物結構：



(V_{1-2-1}) 或 (V_{1-2-2})；

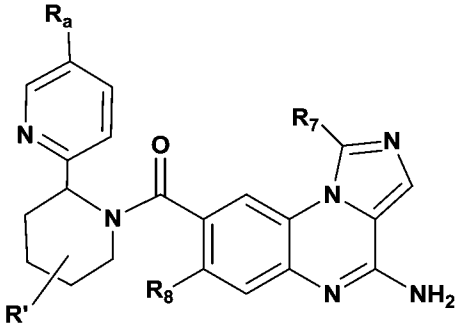
其中，Y_6、Y_7各自獨立地為CH或N；**R_a**選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、環丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基和-SF_5；

R_7選自氫、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

R_8選自氫、氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環

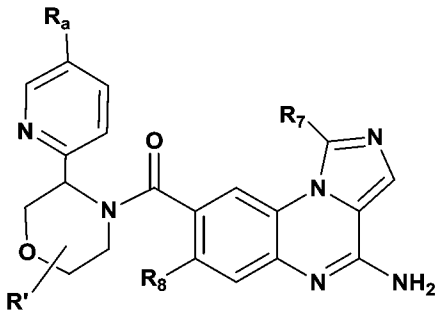
丙基。

【0029】作為更進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，式(I)化合物具有如下式(V_{2-1-1})或式(V_{2-1-2})化合物結構：



(V_{2-1-1})

或



(V_{2-1-2})；

其中，**每個R_a**各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氘甲氧基、三氘甲氧基、環丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基和$-SF_5$；

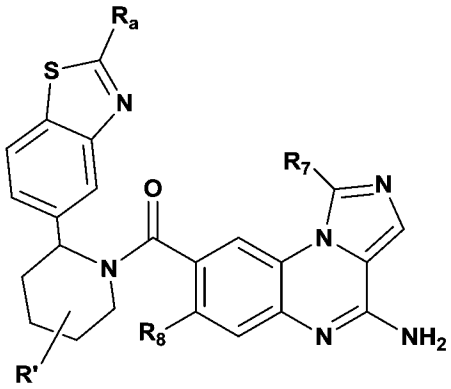
每個R'各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

每個R_7各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

每個R_8各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基。

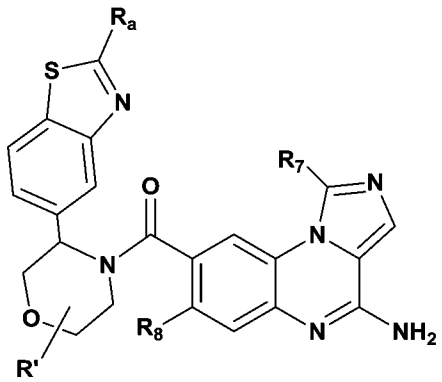
【0030】作為更進一步優選的方案，所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽中，式(I)化合物具有如下式(V_{2-2-1})

或式(V_{2-2-2})化合物結構：



(V_{2-2-1})

或



(V_{2-2-2})；

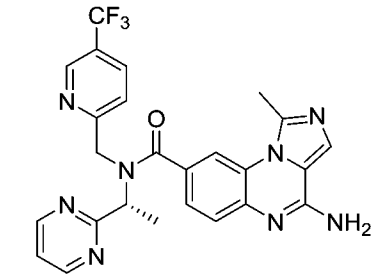
其中，**每個R_a**各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氘甲氧基、三氘甲氧基、環丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基、甲基取代的哌啶基、二甲胺基乙基和$-SF_5$；

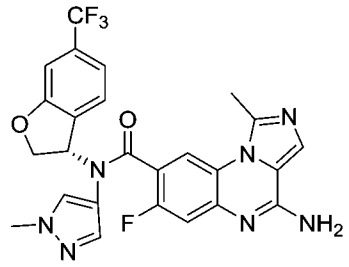
每個R'各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

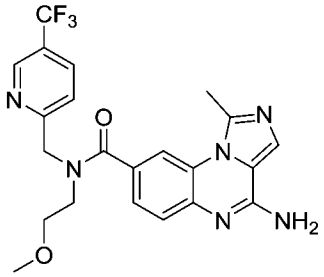
每個R_7各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

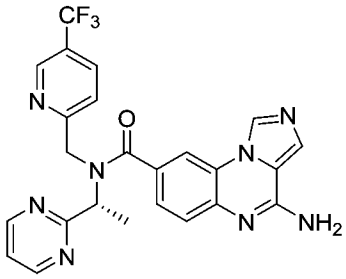
每個R_8各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基。

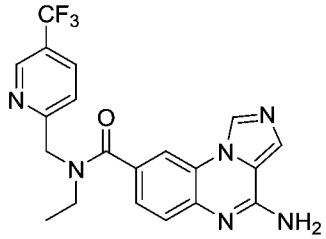
【0031】作為最優選的方案，所述式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽包括但不限於如下化合物：

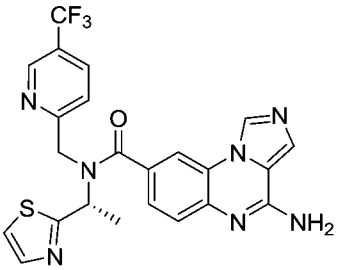


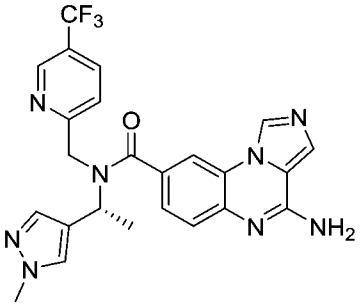


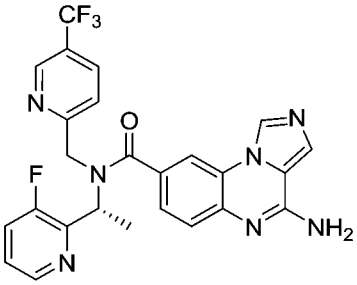


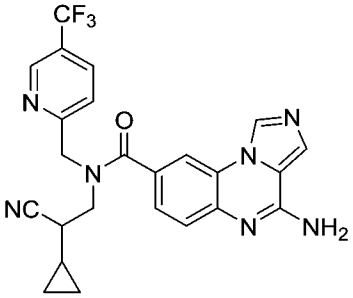


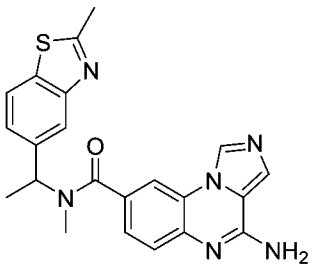


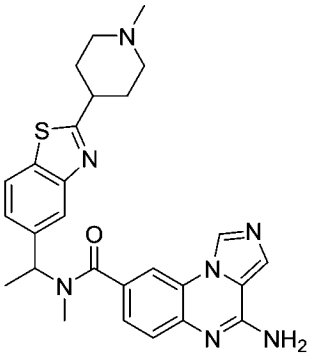


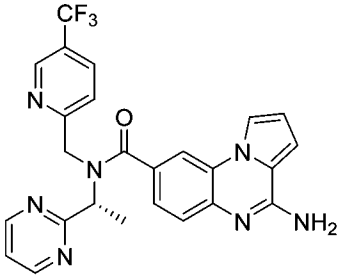


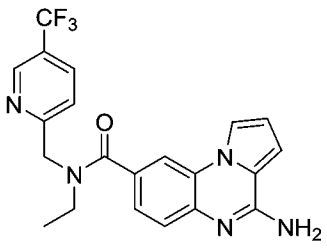


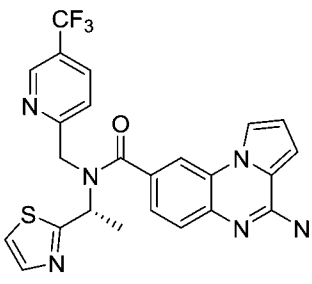


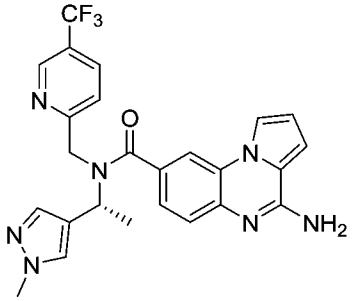


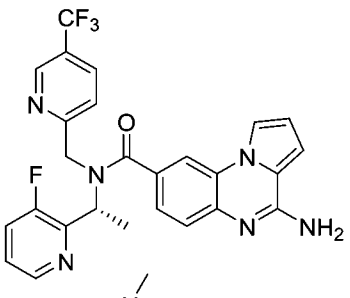


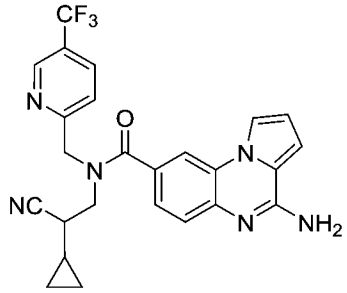


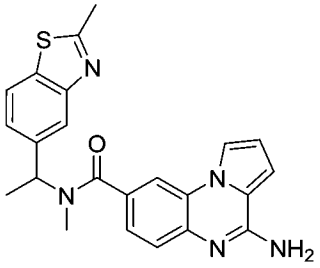


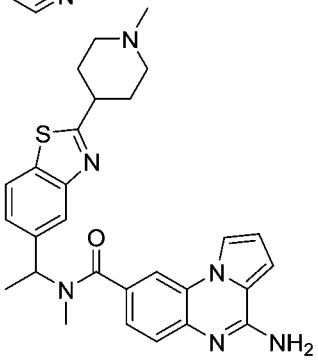


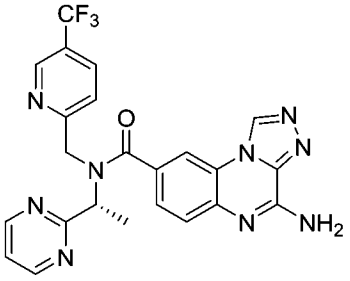


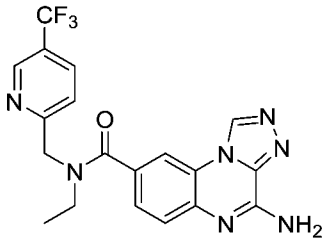


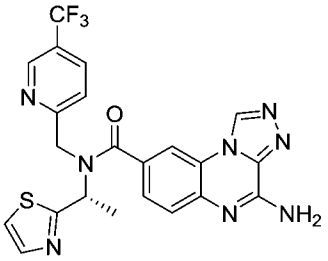


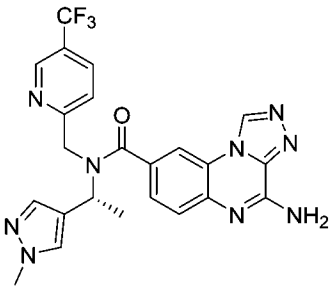


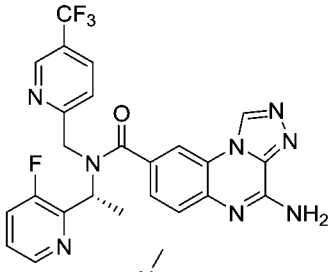


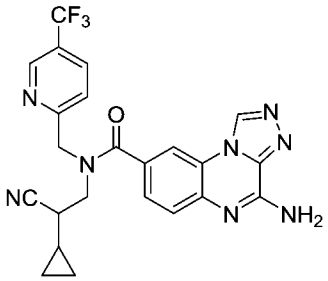


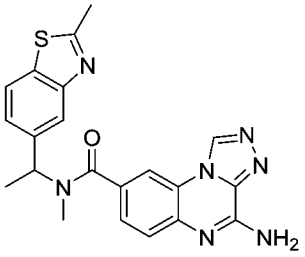


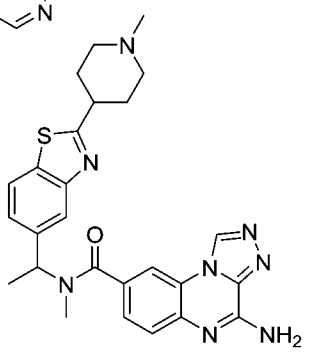


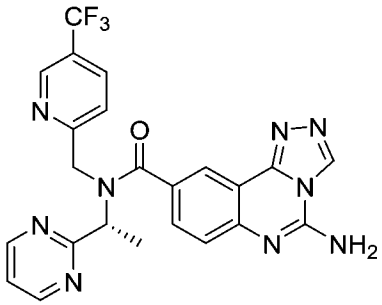


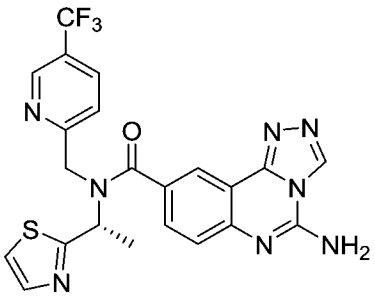


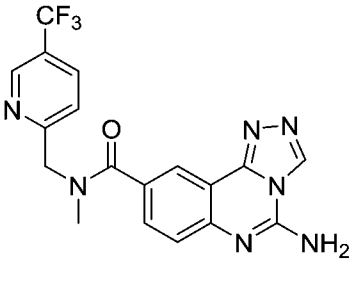


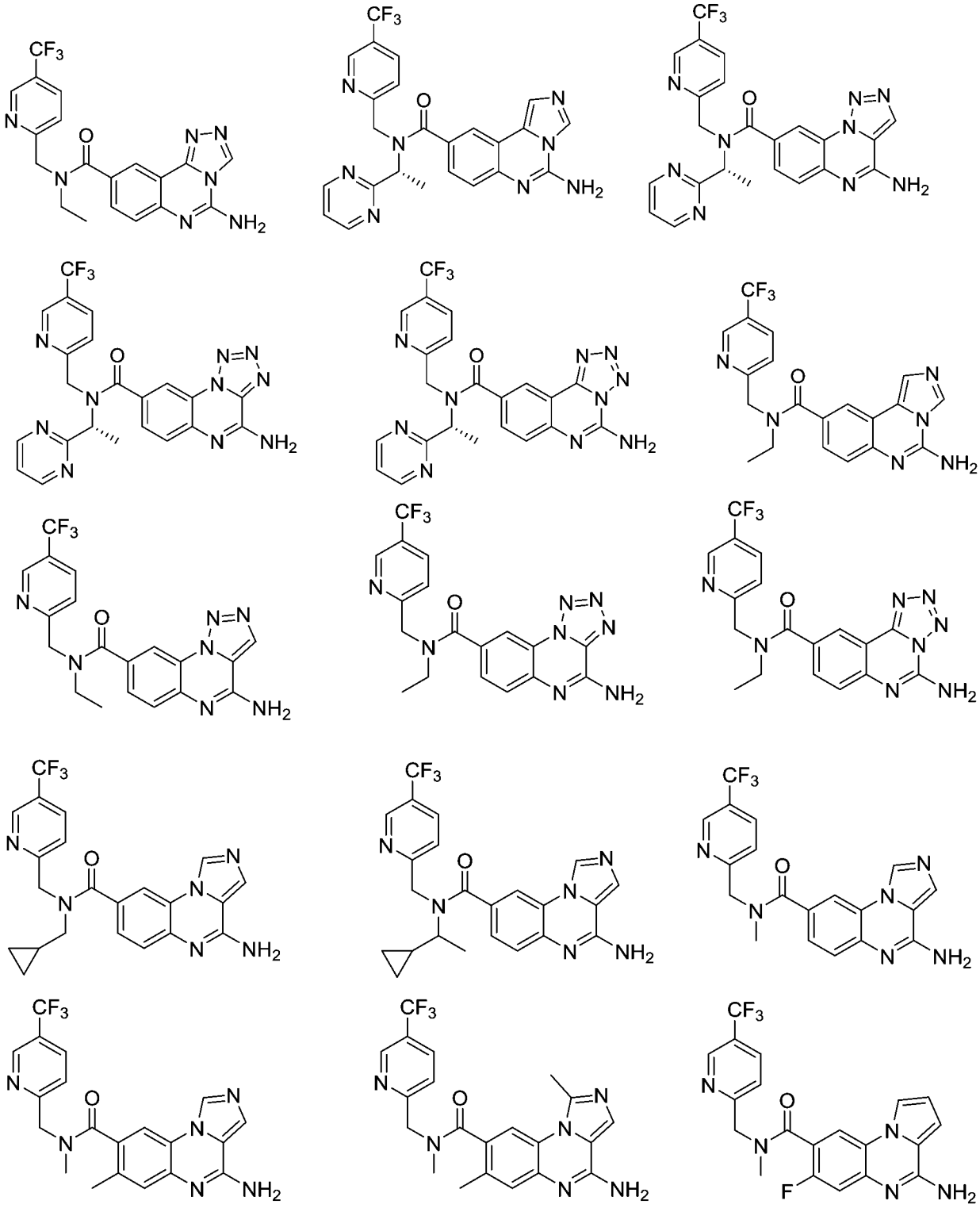


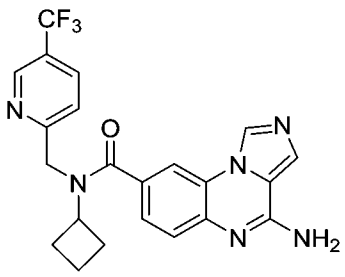
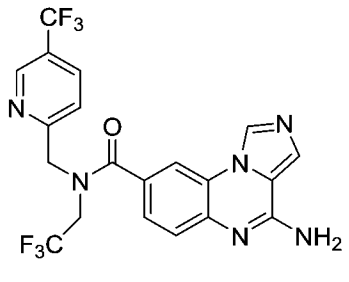
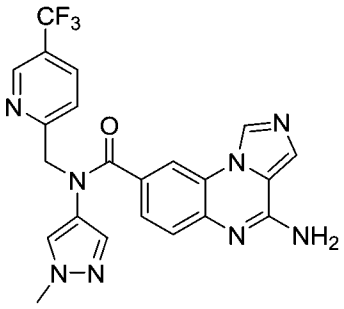
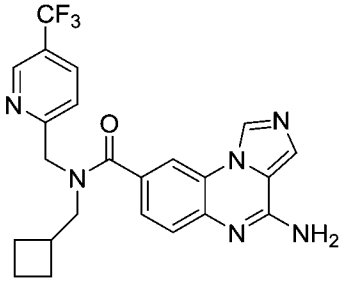
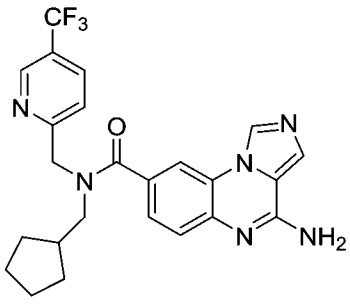
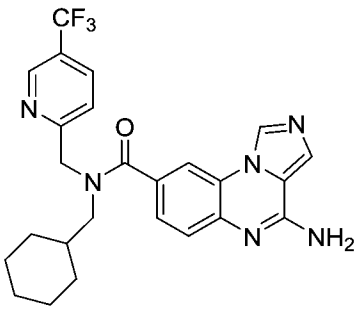
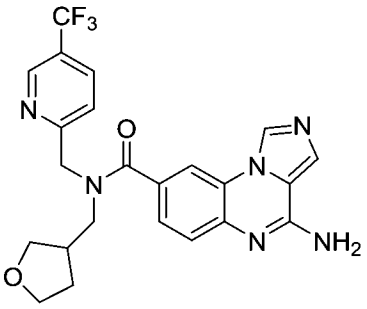
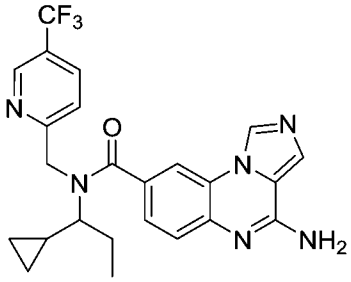
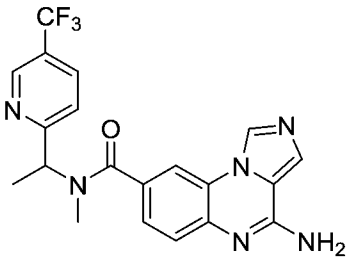
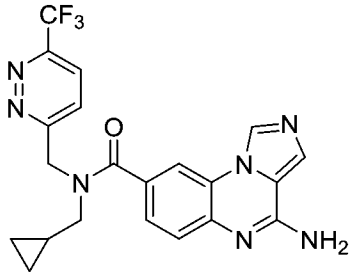
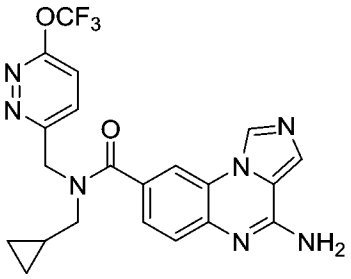
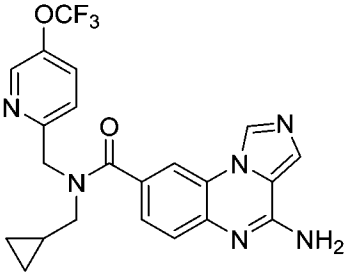
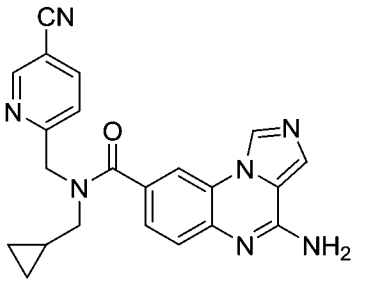
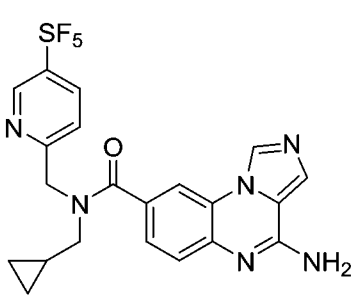
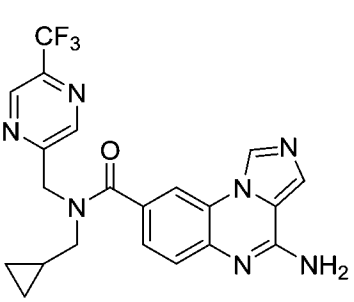
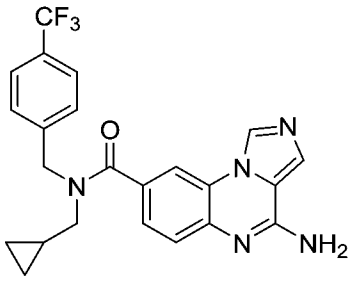
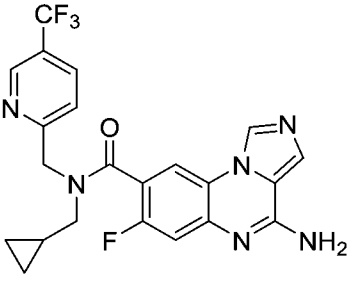
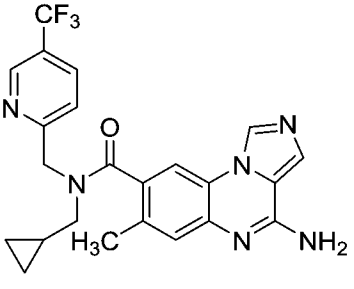




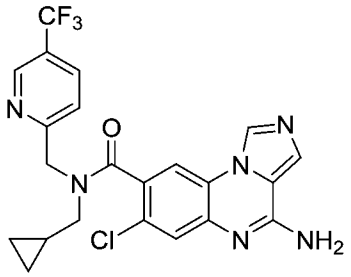
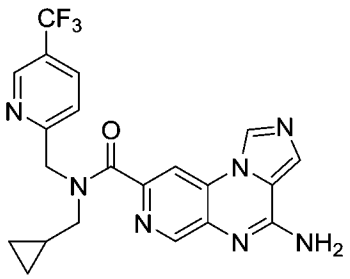
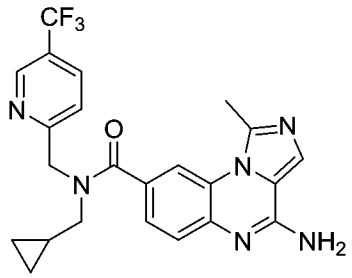
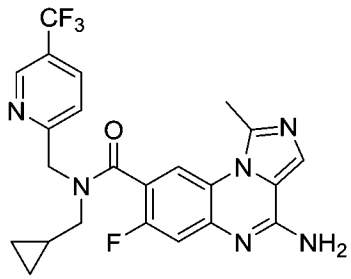
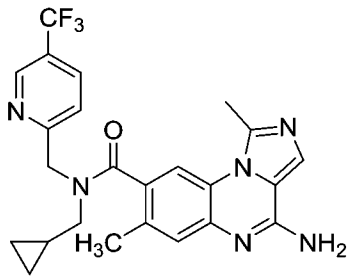
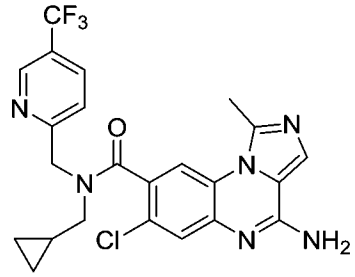
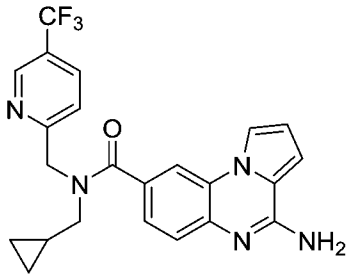
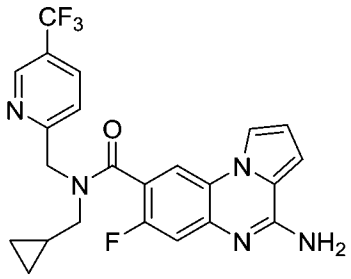
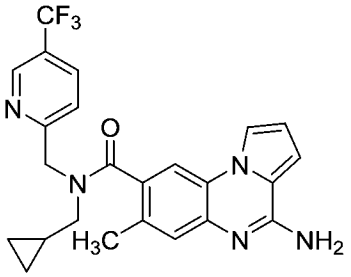
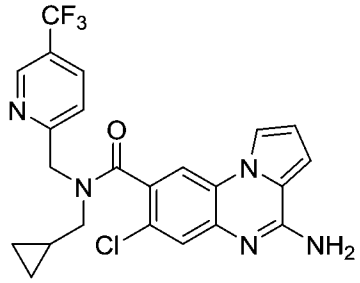
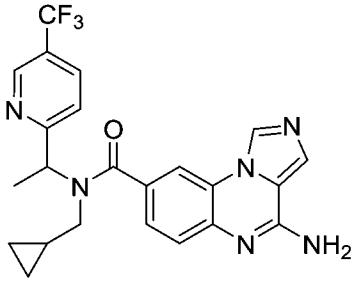
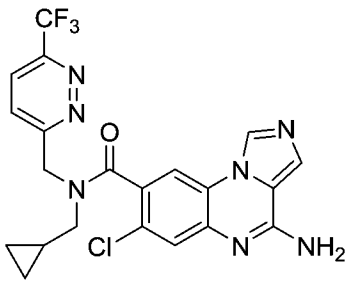
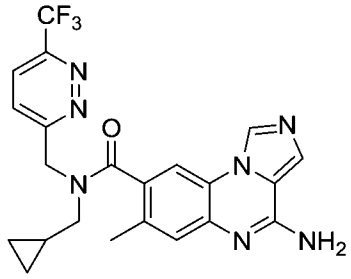
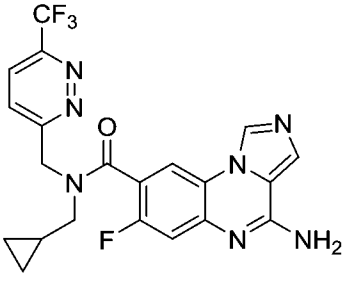
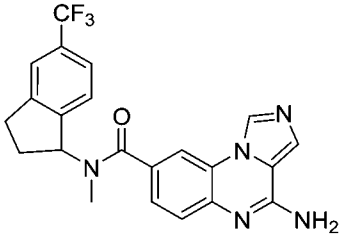
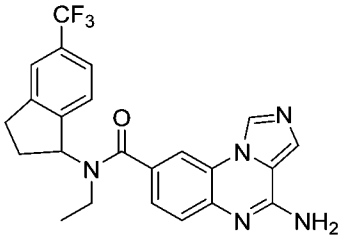
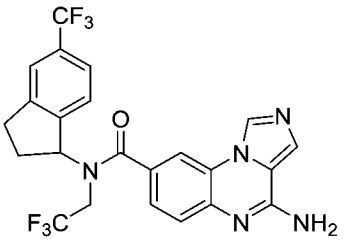


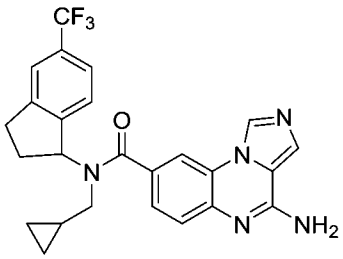
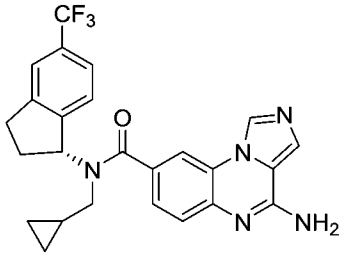
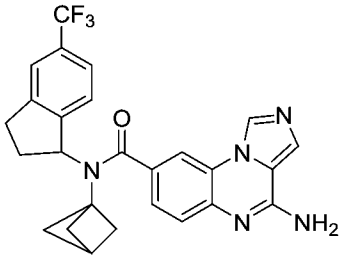
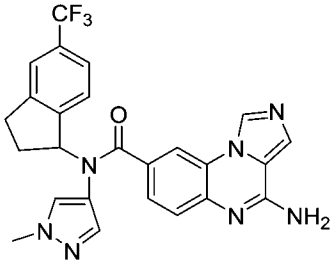
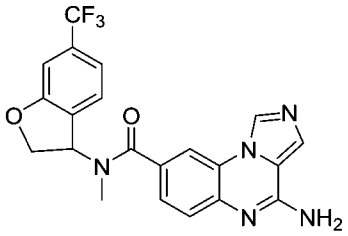
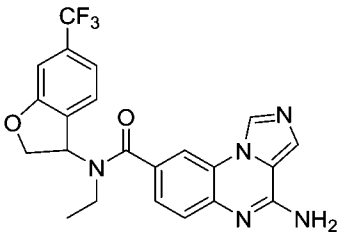
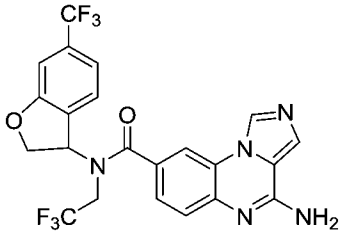
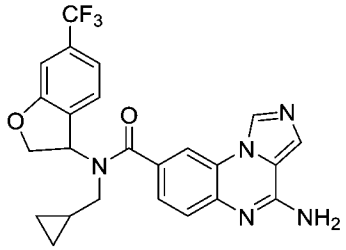
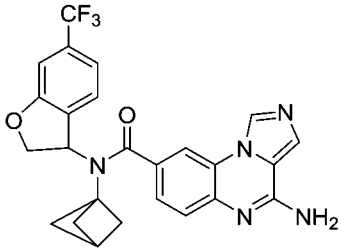
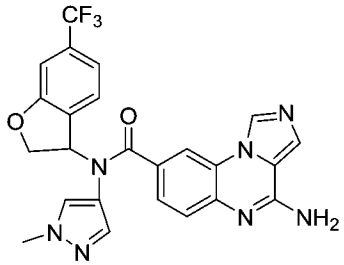
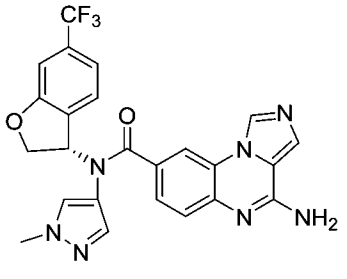
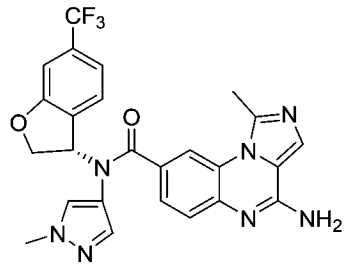
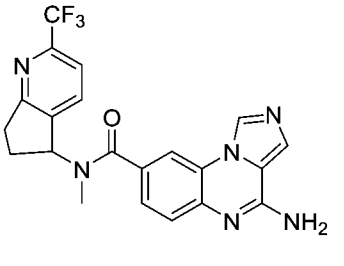
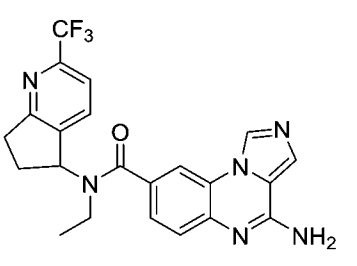
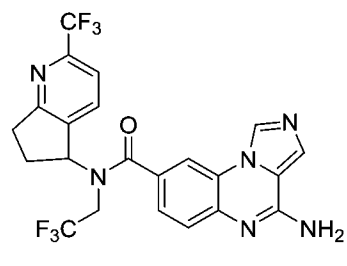


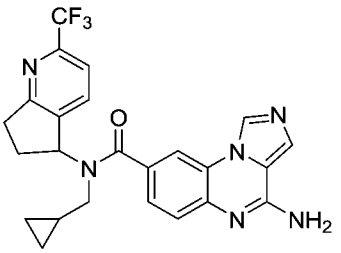
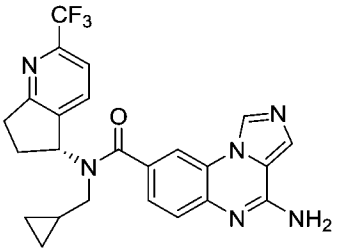
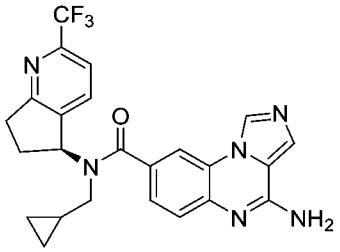
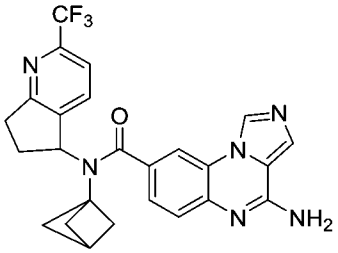
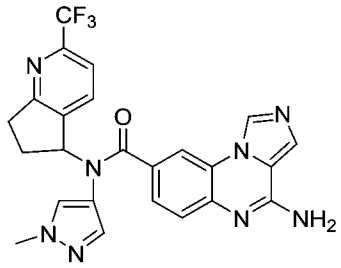
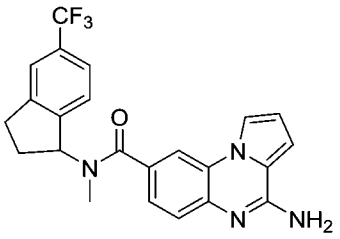
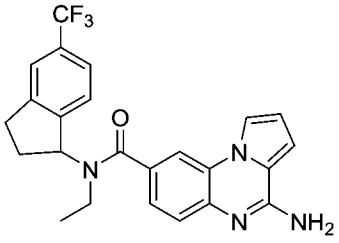
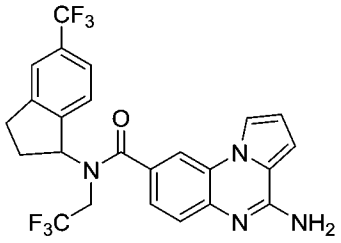
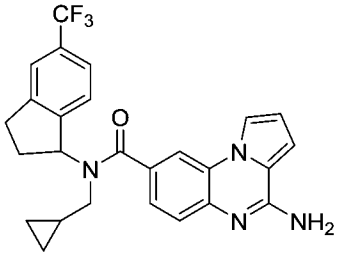
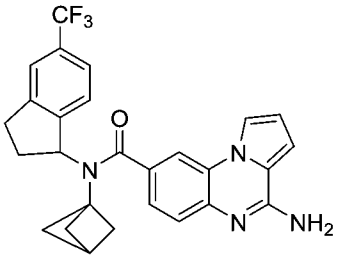
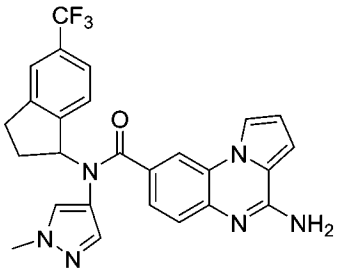
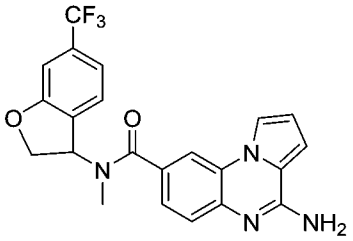
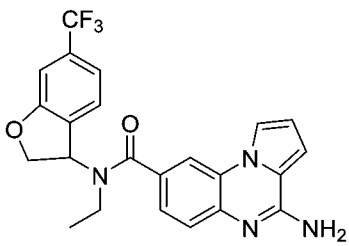
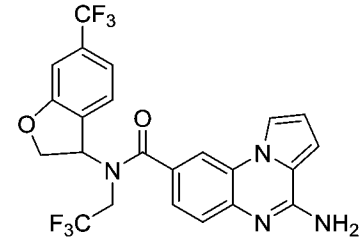
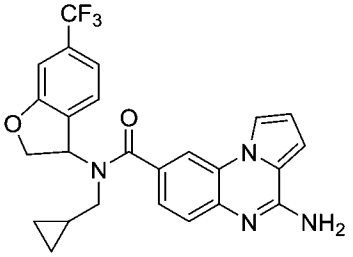
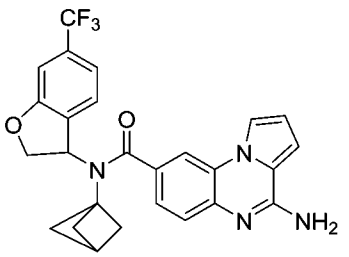
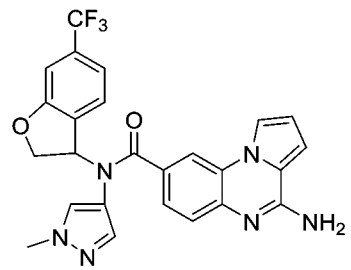
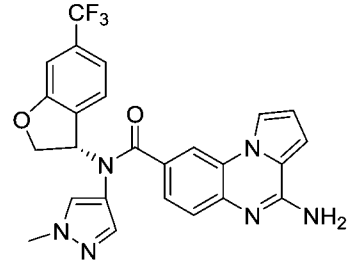


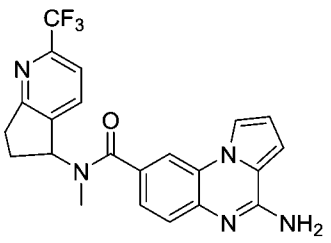
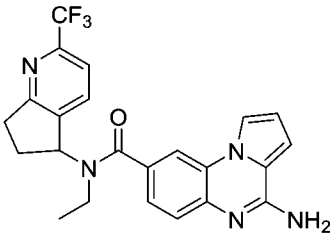
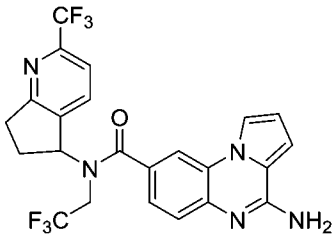
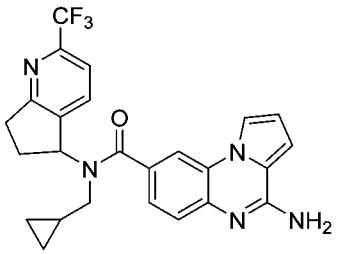
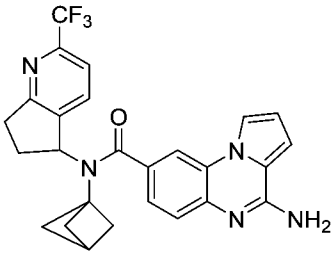
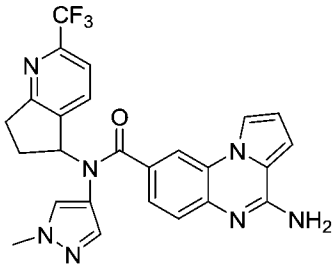
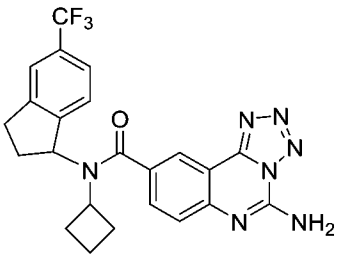
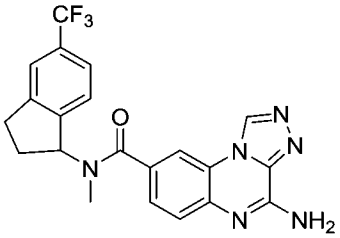
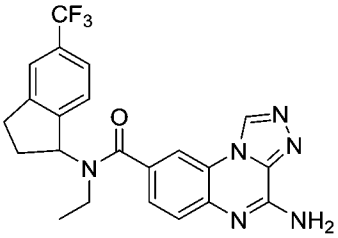
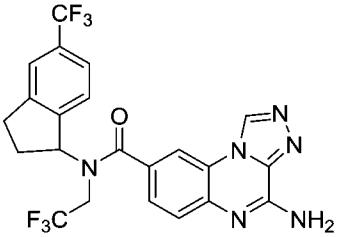
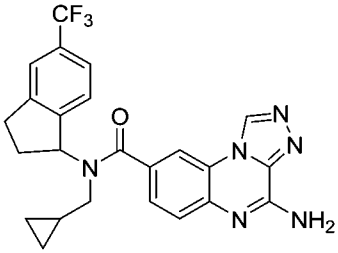
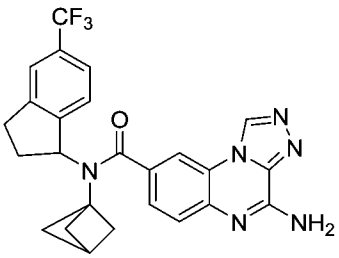
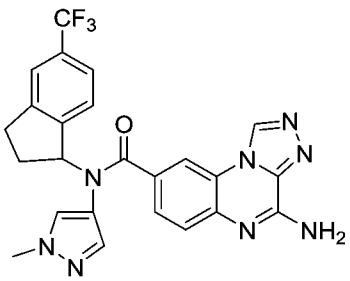
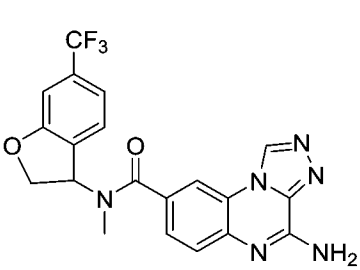
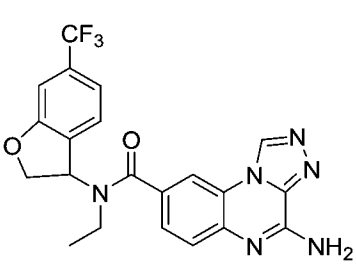
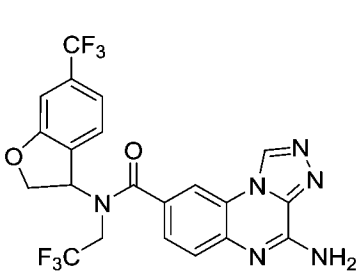
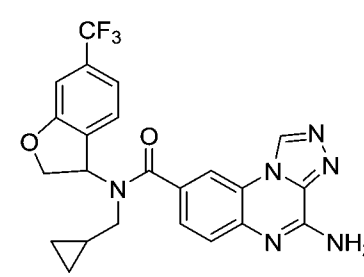
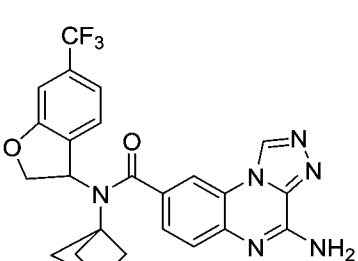



















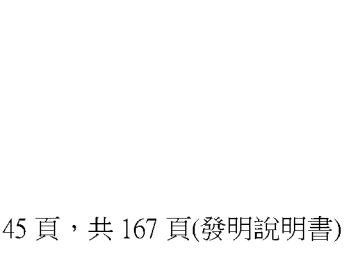


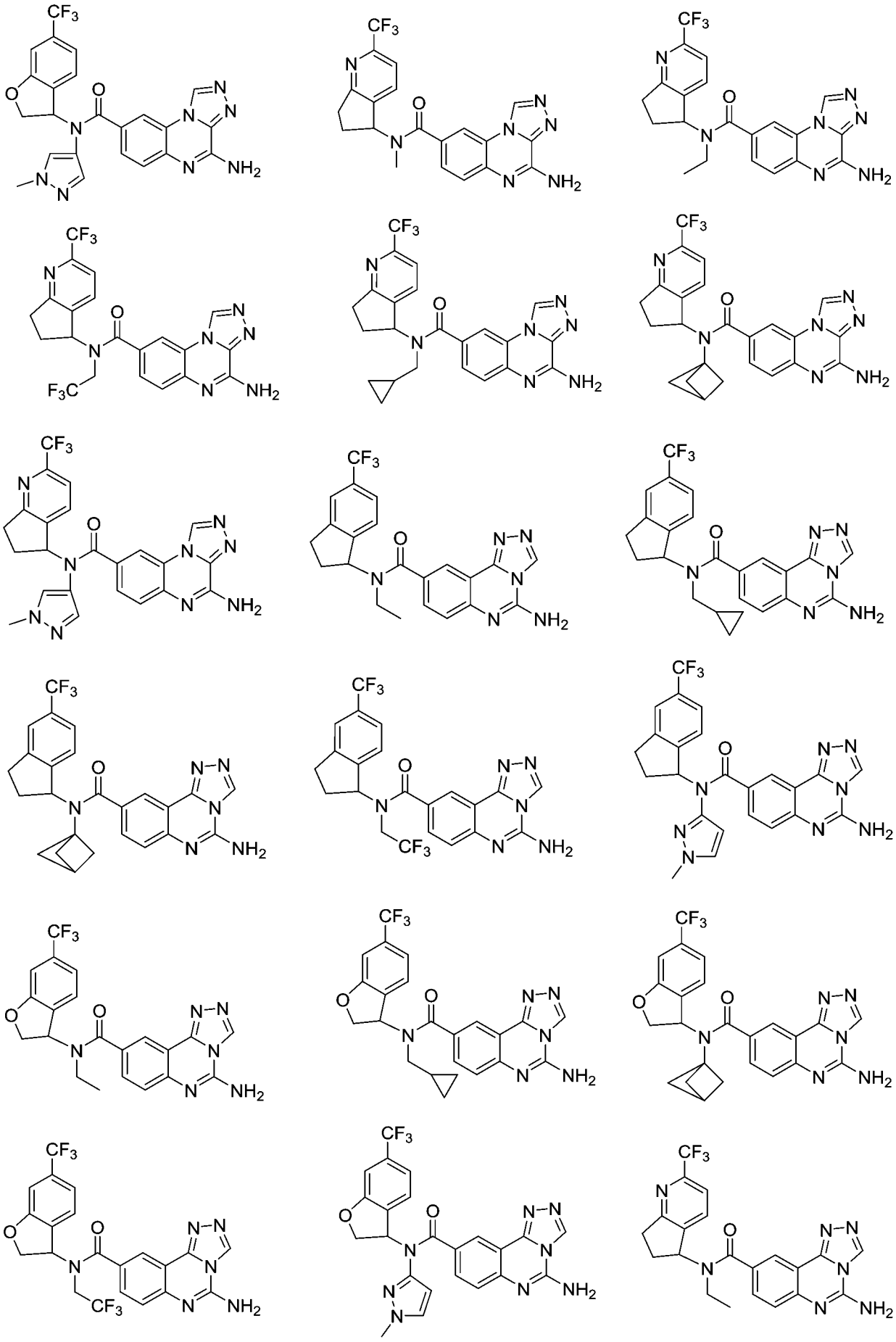



















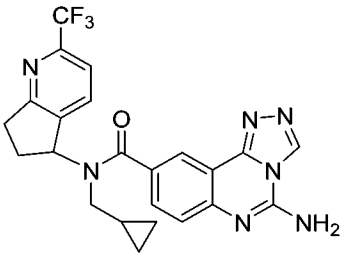
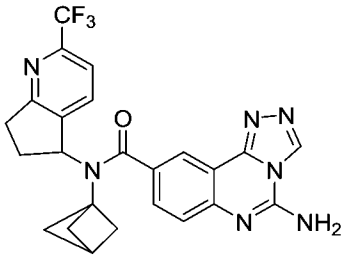
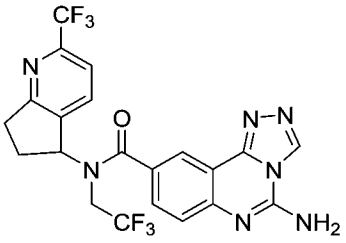
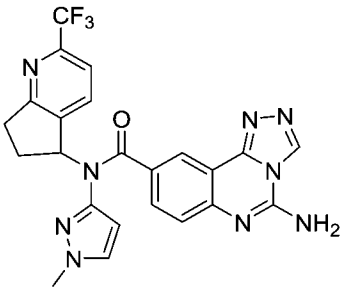
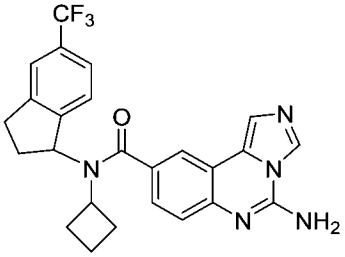
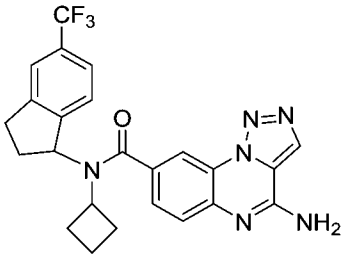
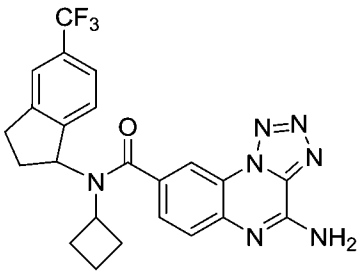
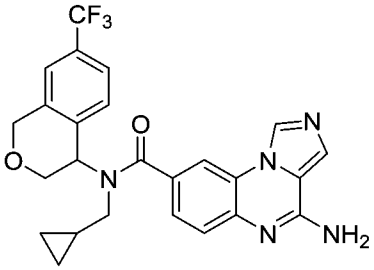
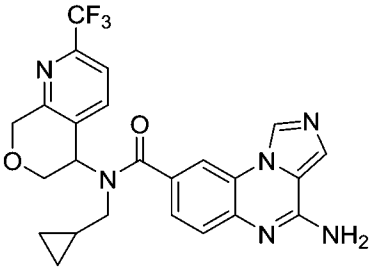
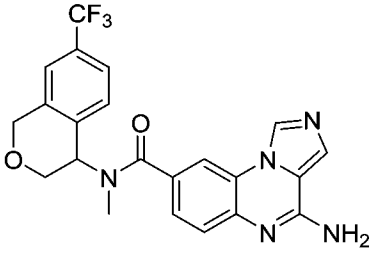
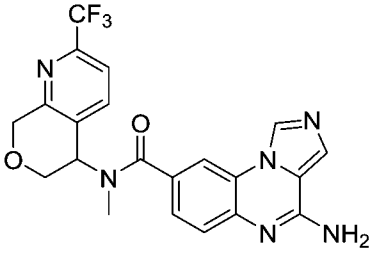
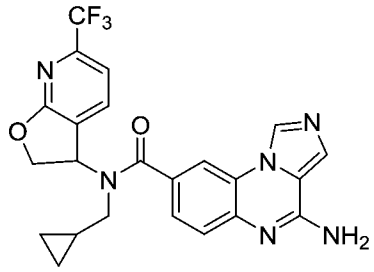
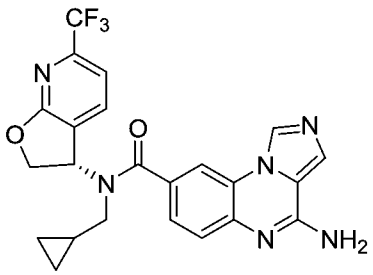
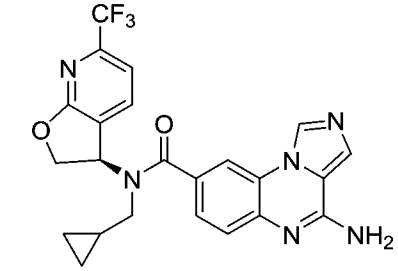
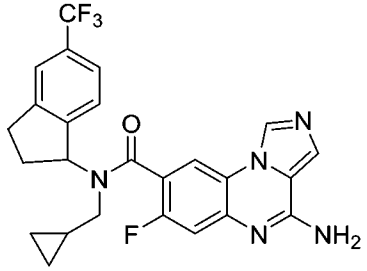
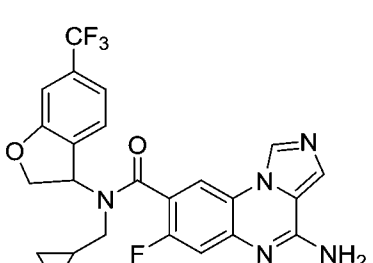
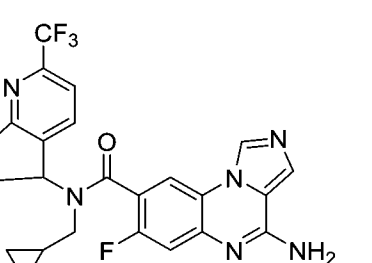
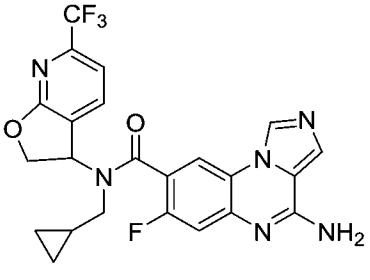
















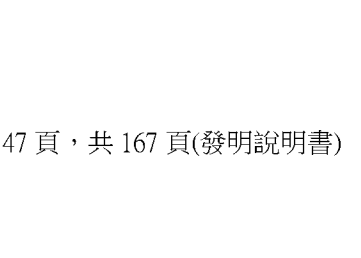
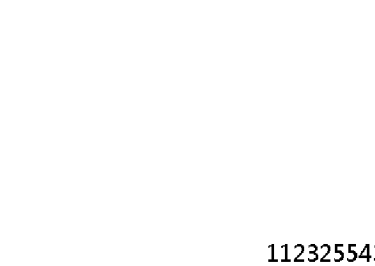



















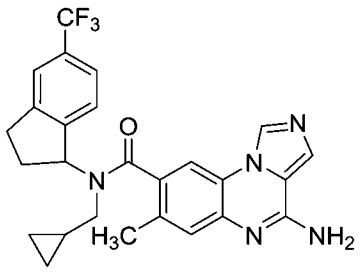



















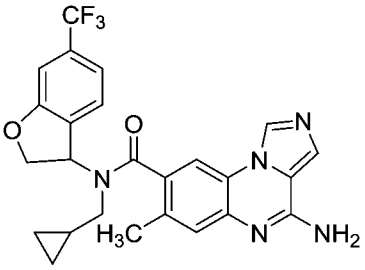


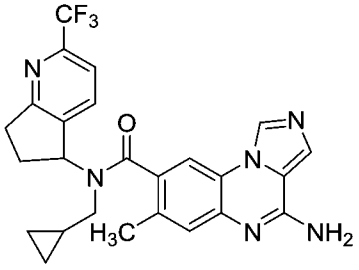


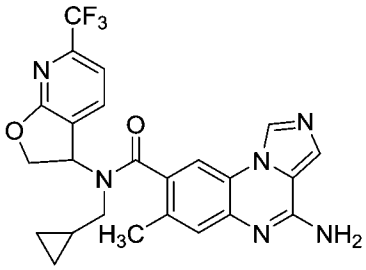



















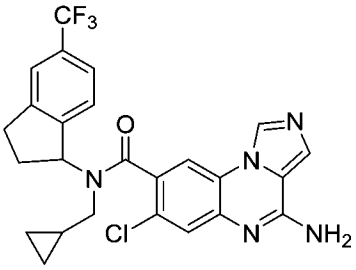



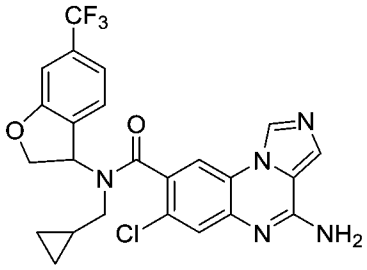


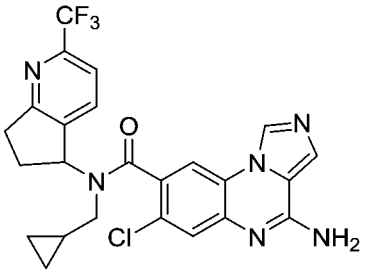


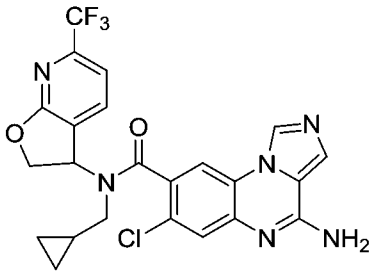


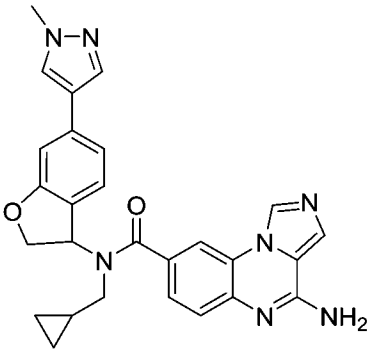


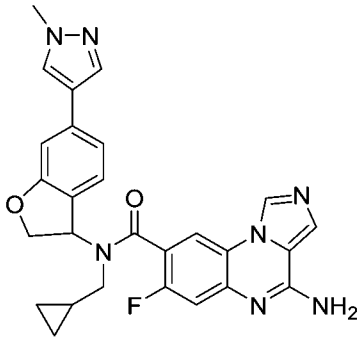


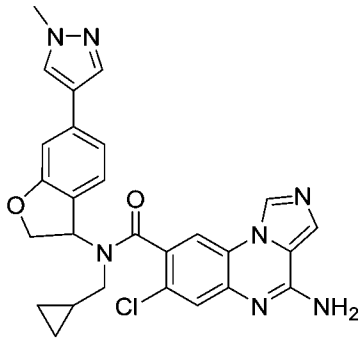


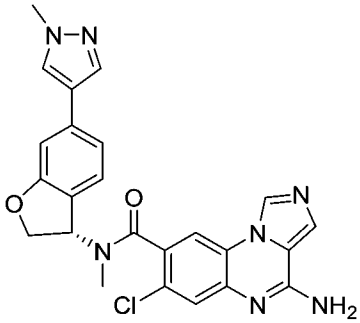


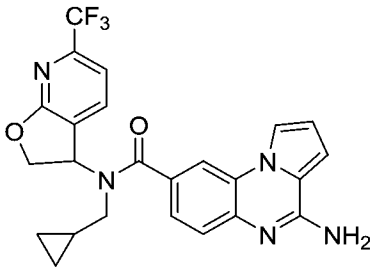


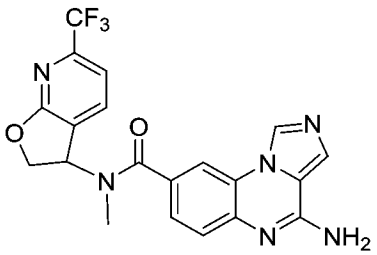


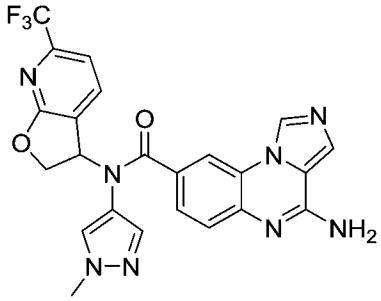


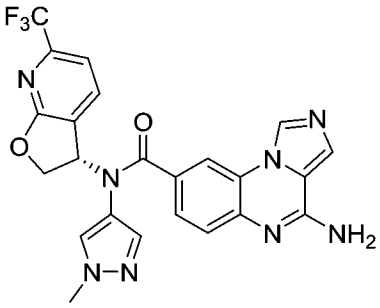


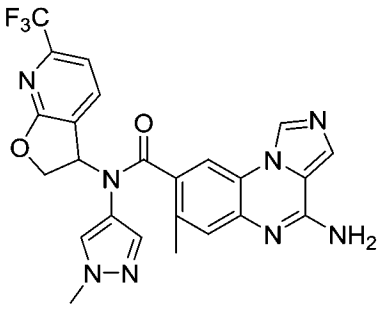


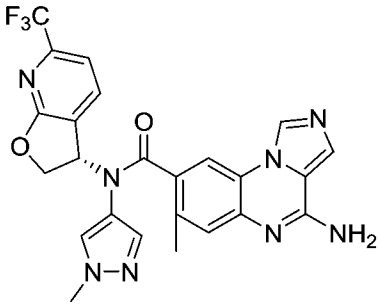


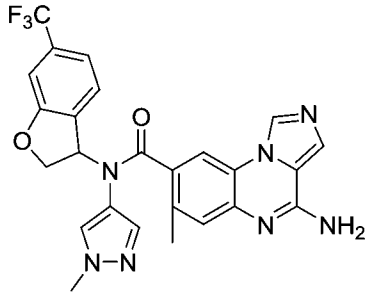


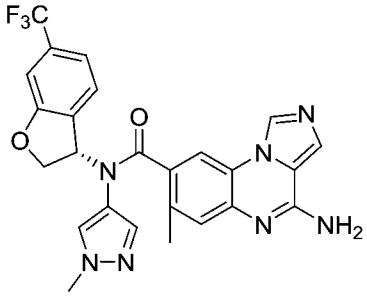


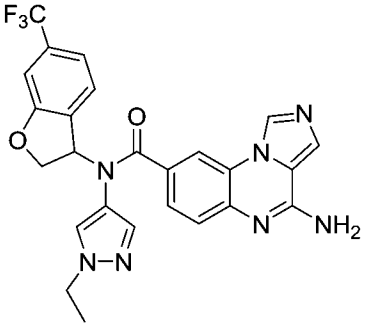


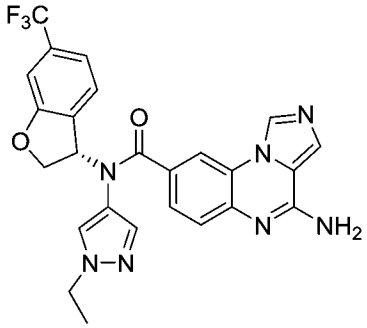


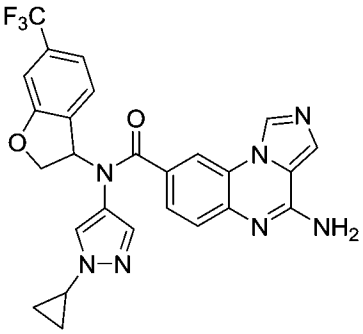


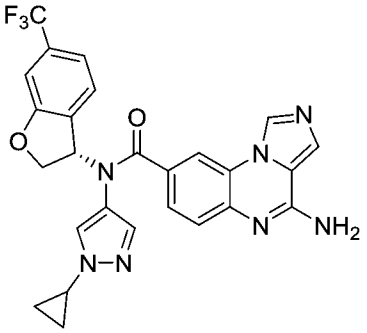


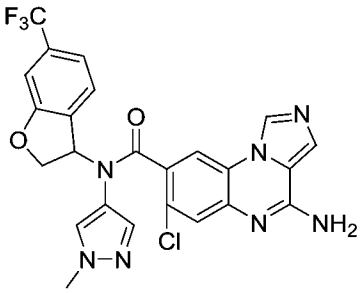


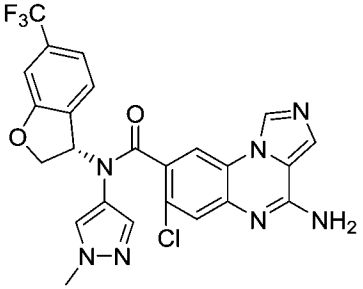


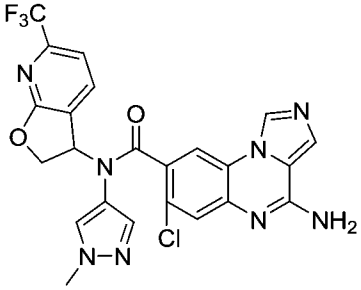


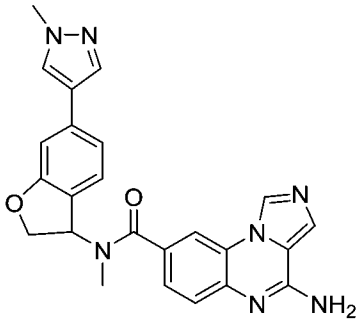


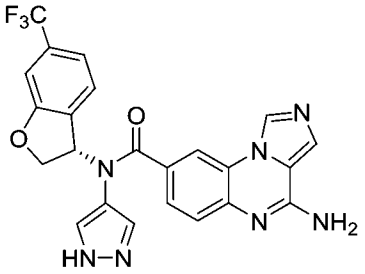


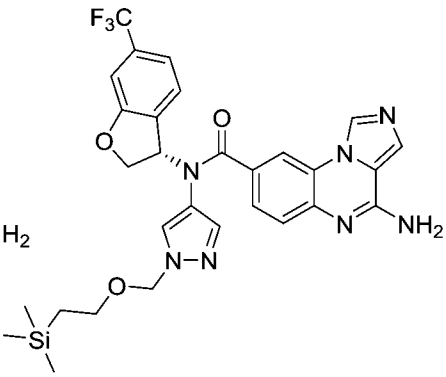


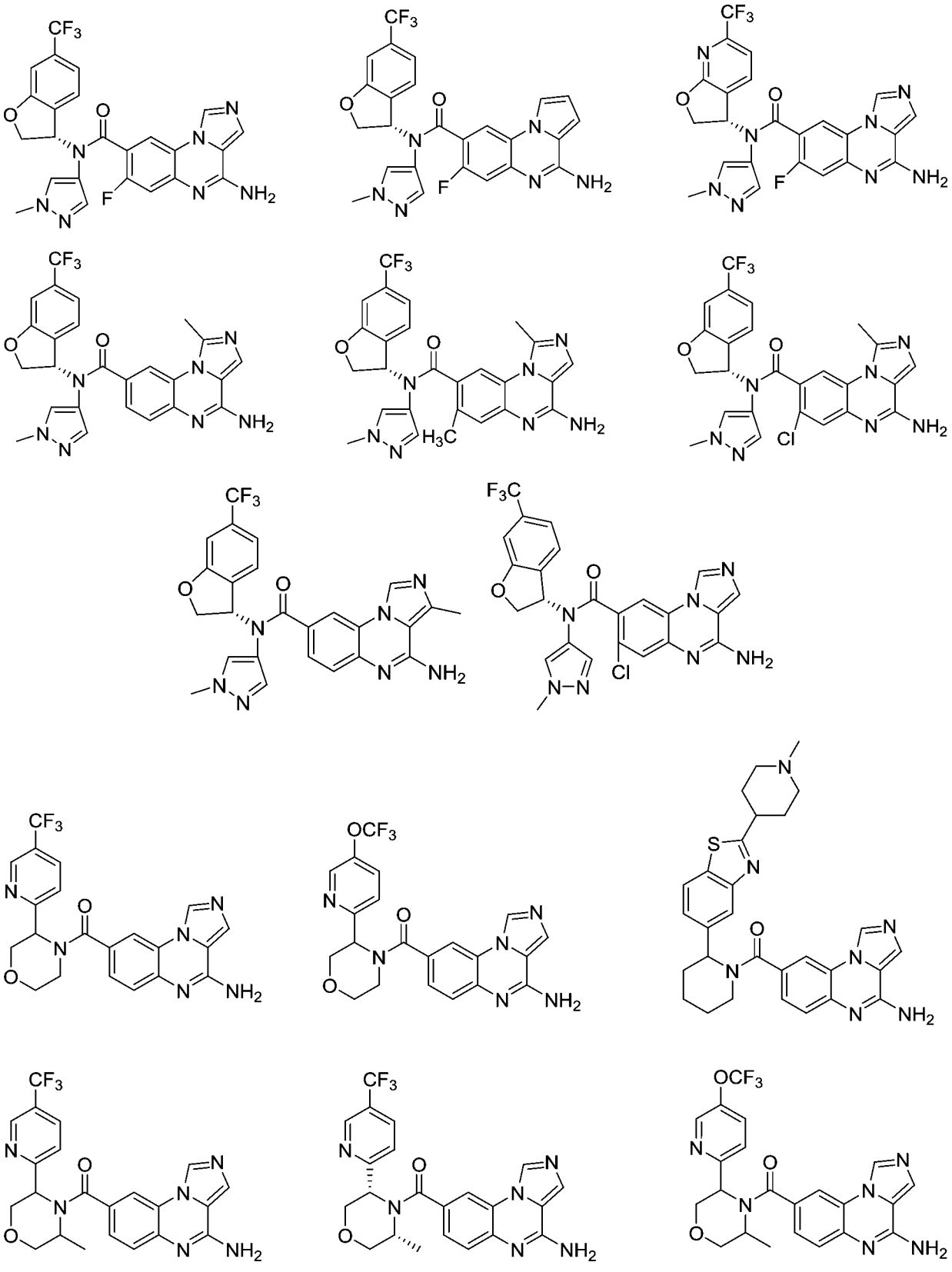


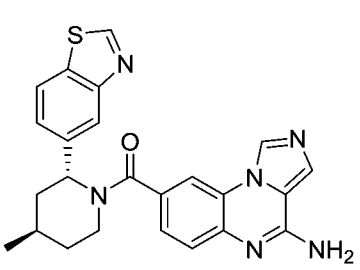
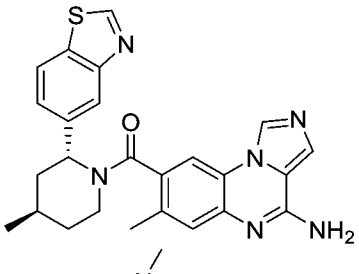
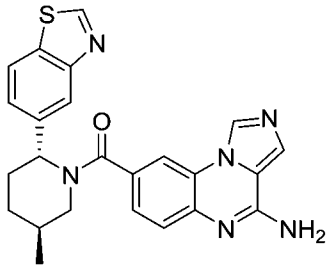
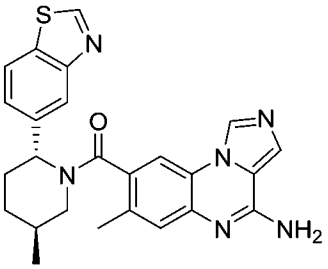
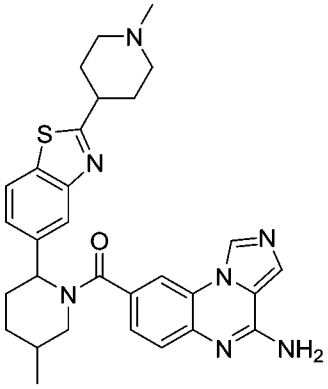
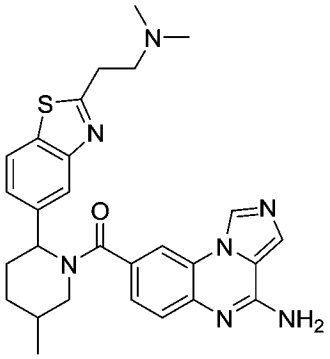
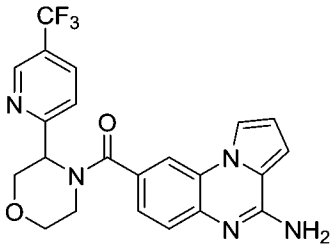
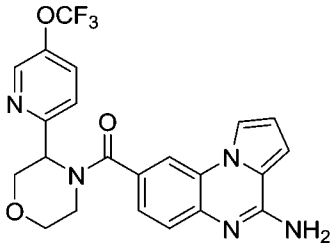
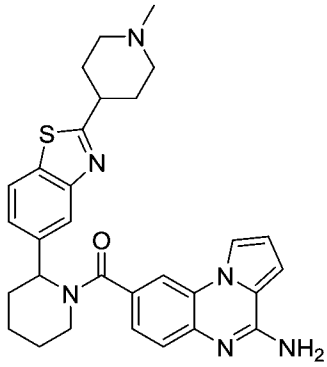
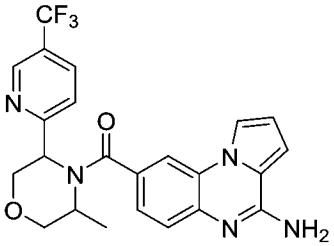
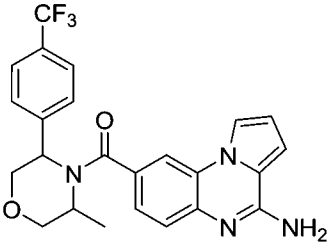
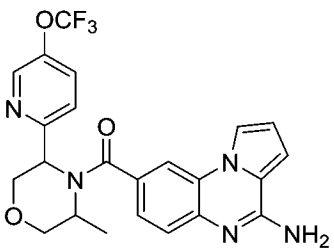
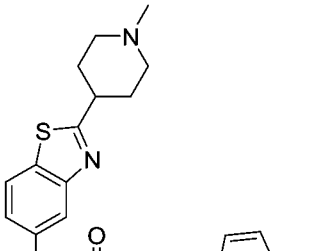
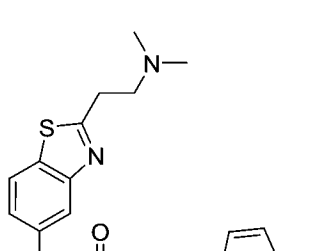
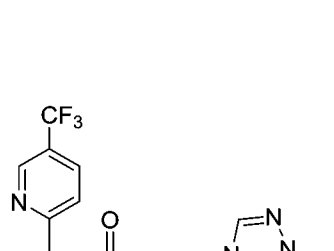
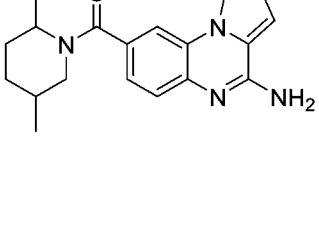
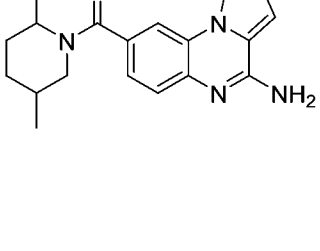
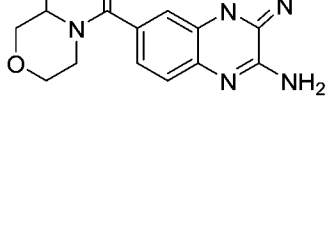


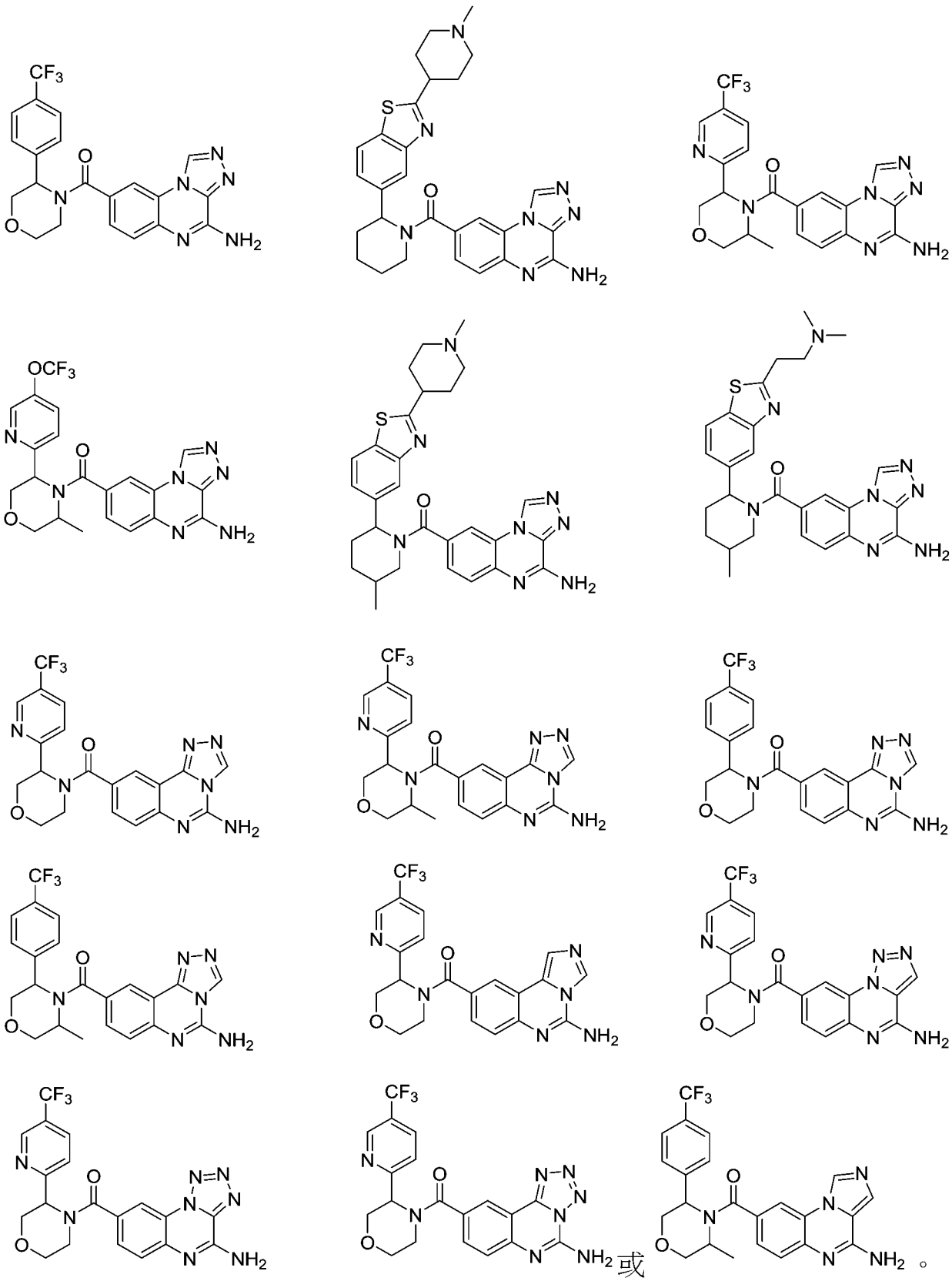










或。

【0032】本發明第三方面提供一種藥物組合物，包括式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽及可藥用的載體。

【0033】本發明第四方面提供一項所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽在製備治療MATP相關腫瘤藥物中的應用。

【0034】作為進一步優選的方案，所述的腫瘤選自細胞瘤、淋巴瘤、白血病、骨瘤、惡性畸胎瘤、上皮內癌、腺瘤、纖維瘤、黑色素瘤、輸卵管癌、膀胱癌、畸胎瘤、胚胎癌、絨毛膜癌、脂肪瘤、肝癌、膽管癌、肺癌、胃癌、血管瘤、膽囊癌、壺腹癌、惡性黑色素瘤、痣、發育不良痣、骨髓增生性疾病、霍奇金病、脊索瘤、黏液瘤、橫紋肌瘤、平滑肌瘤、錯構瘤、間皮瘤、胰島素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、毒蛇瘤、肉芽腫、黃色瘤、變形性骨炎、室管膜瘤、神經鞘瘤、先天性腫瘤、腦膜瘤、膠質瘤、皮膚癌、頭頸癌和肉瘤。

【0035】作為進一步優選的方案，所述細胞瘤選自顆粒-卵泡膜細胞瘤、睾丸支援細胞瘤、生殖細胞瘤、腎母細胞瘤、精原細胞瘤、肝母細胞瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨母細胞瘤、巨細胞瘤、星形細胞瘤、髓母細胞瘤、多形膠質母細胞瘤、少突膠質細胞瘤、視網膜母細胞瘤、鱗狀細胞癌、透明細胞癌、移行細胞癌、間質細胞癌和基底細胞癌；

所述淋巴瘤選自惡性淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤；

所述白血病選自急慢性骨隨性白血病、急性淋巴細胞白血病和慢

性淋巴細胞白血病；

所述骨瘤選自骨軟骨瘤、良性軟骨瘤、骨樣骨瘤、軟骨瘤樣錯構瘤、多發性骨髓瘤和顱骨瘤；

所述腺瘤選自纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、肝細胞腺瘤、支氣管腺瘤、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、乳腺癌、胰臟癌、子宮內膜腺癌、前列腺癌、導管腺癌和大腸腺癌；

所述纖維瘤選自纖維瘤、軟骨黏液纖維瘤、神經纖維瘤和脊髓神經纖維瘤；

所述骨髓增生性疾病選自多發性骨髓瘤和骨髓增生異常症候群；

所述肺癌選自支氣管肺癌和肺泡癌；

所述肉瘤選自纖維肉瘤、葡萄狀肉瘤、血管肉瘤、卡波西肉瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤和腦膜肉瘤。

【0036】本發明還涉及所述式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其用作PRMT5抑制劑藥物。

【0037】本發明還涉及所述式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其用作PRMT5抑制劑藥物。

【0038】本發明還涉及所述式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽在製備治療和/或預防PRMT5介導的疾病的藥物中的用途。

【0039】本發明還涉及一種治療和/或預防PRMT5介導的疾病的方法，其包括向所需患者施用治療有效量的所述式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽。

【實施方式】

【0040】本申請的發明人經過廣泛而深入地研究，首次研發出一種具有如下式(I)結構的PRMT5抑制劑，本發明系列化合物可廣泛應用於製備治療和/或預防PRMT5介導的疾病的藥物，有望開發成新一代PRMT5抑制劑。在此基礎上，完成了本發明。

【0041】詳細說明：除非有相反陳述或特別說明，下列用在說明書和申請專利範圍中的術語具有下述含義。

【0042】“烷基”指直鏈或含支鏈的飽和脂族烴基團，優選包括1至10個或1至6個碳原子或1至4個碳原子的直鏈烷基和含支鏈烷基，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、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-乙基戊基或其各種支鏈異構體等。“C_{1-10}烷基”指包括1至10個碳原子的直鏈烷基和含支鏈烷基，“C_{1-4}烷基”指包括1至4個碳原子的直鏈烷基和含支鏈烷基，“C_{0-8}烷基”指包括0至8個碳原子的直鏈烷基和含支鏈烷基，“C_{0-4}烷基”指包括0至4個碳原子的直鏈烷基和含支鏈烷基。

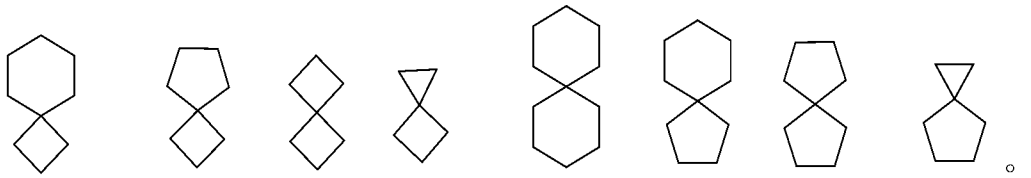
【0043】烷基可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代。

【0044】“環烷基”或“碳環”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀

烴取代基，所述部分不飽和環狀烴是指環狀烴可以含有一個或多個(優選1、2或3個)雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的π電子系統，環烷基分為單環環烷基、多環環烷基，優選包括3至12個或3至8個或3至6個碳原子的環烷基，例如，“C_{3-12}環烷基”指包括3至12個碳原子的環烷基，“C_{4-8}環烷基”指包括4至8個碳原子的環烷基，“C_{3-8}環烷基”指包括3至8個碳原子的環烷基，“C_{3-6}環烷基”指包括3至6個碳原子的環烷基，其中：

單環環烷基包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等。

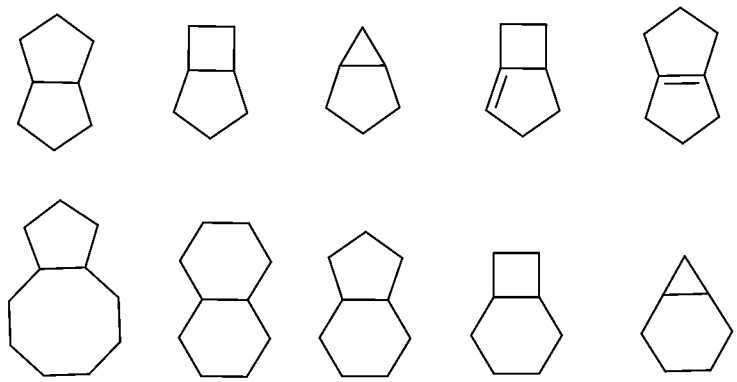
【0045】多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的環烷基。“螺環烷基”指單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的多環基團，這些可以含有一個或多個(優選1、2或3個)雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的π電子系統。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基或多螺環烷基，螺環烷基包括但不限於：



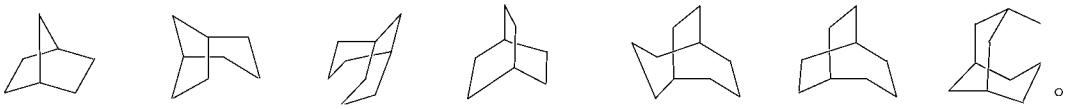
。

【0046】“稠環烷基”指系統中的每個環與體系中的其他環共用毗鄰的一對碳原子的全碳多環基團，其中一個或多個環可以含有一個或多個(優選1、2或3個)雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的π電子

系統。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠環烷基，稠環烷基包括但不限於：



【0047】“橋環烷基”指任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子的全碳多環基團，這些可以含有一個或多個(優選1、2或3個)雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的π電子系統。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基，橋環烷基包括但不限於：



【0048】所述環烷基環可以稠合於芳基、雜芳基或雜環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為環烷基，包括但不限於茚滿基、四氫萘基、苯并環庚烷基等。

【0049】“環烷基”或“碳環”可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、=O、=S、-C_{0-8}

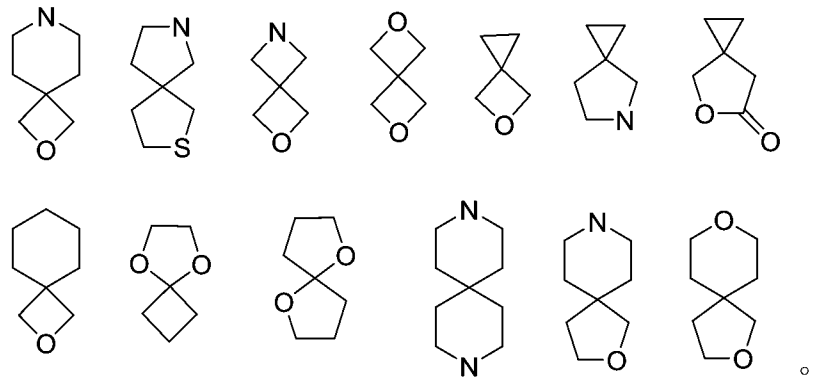
烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代。

【0050】“雜環基”或“雜環”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，所述部分不飽和環狀烴是指環狀烴可以含有一個或多個(優選1、2或3個)雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的π電子系統，雜環基中一個或多個(優選1、2、3或4個)環原子選自N、O、N•O或$S(O)_r$(其中r是整數0、1、2)的雜原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的環部分，其餘環原子為碳。優選包括3至12個或3至8個或3至6個環原子的雜環基，例如，“3-6員雜環基”指包含3至6個環原子的雜環基，“3-8員雜環基”指包含3至8個環原子的雜環基，“4-8員雜環基”指包含4至8個環原子的雜環基，“4-10員雜環基”指包含4至10個環原子的雜環基，“5-8員雜環基”指包含5至8個環原子的雜環基，“3-12員雜環基”指包含3至12個環原子的雜環基。

【0051】單環雜環基包括但不限於吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、高哌嗪基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基等。

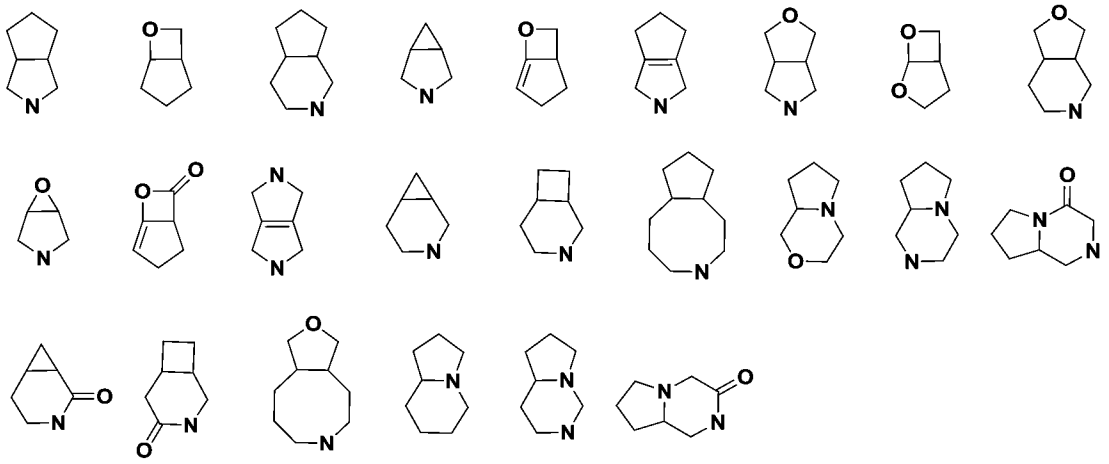
【0052】多環雜環基包括螺環、稠環和橋環的雜環基。“螺雜環基”指單環之間共用一個原子(稱螺原子)的多環雜環基團，其中一個或

多個(優選1、2、3或4個)環原子選自N、O、N•O或S(O)$_r$(其中r是整數0、1、2)的雜原子，其餘環原子為碳。這些可以含有一個或多個雙鍵(優選1、2或3個)，但沒有一個環具有完全共軛的π電子系統。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺雜環基分為單螺雜環基、雙螺雜環基或多螺雜環基。螺雜環基包括但不限於：

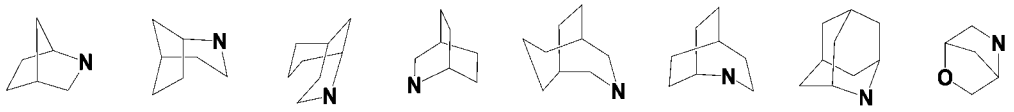


。

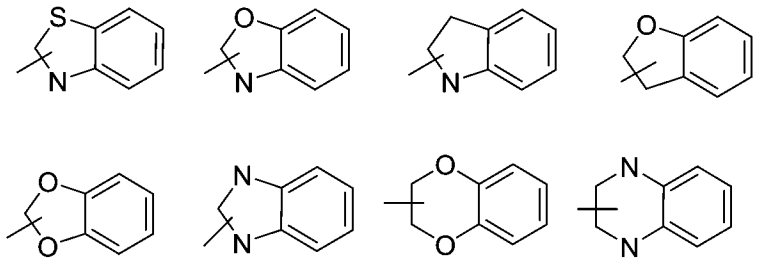
【0053】“稠雜環基”指系統中的每個環與體系中的其他環共用毗鄰的一對原子的多環雜環基團，一個或多個(優選1、2、3或4個)環可以含有一個或多個(優選1、2或3個)雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的π電子系統，其中一個或多個(優選1、2、3或4個)環原子選自N、O、N•O或S(O)$_r$(其中r是整數0、1、2)的雜原子，其餘環原子為碳。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠雜環烷基，稠雜環基包括但不限於：



【0054】“橋雜環基”指任意兩個環共用兩個不直接連接的原子的多環雜環基團，這些可以含有一個或多個(優選1、2或3個)雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的π電子系統，其中一個或多個(優選1、2、3或4個)環原子選自N、O、N•O或S(O)$_r$(其中r是整數0、1、2)的雜原子，其餘環原子為碳。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋雜環基，橋雜環基包括但不限於：



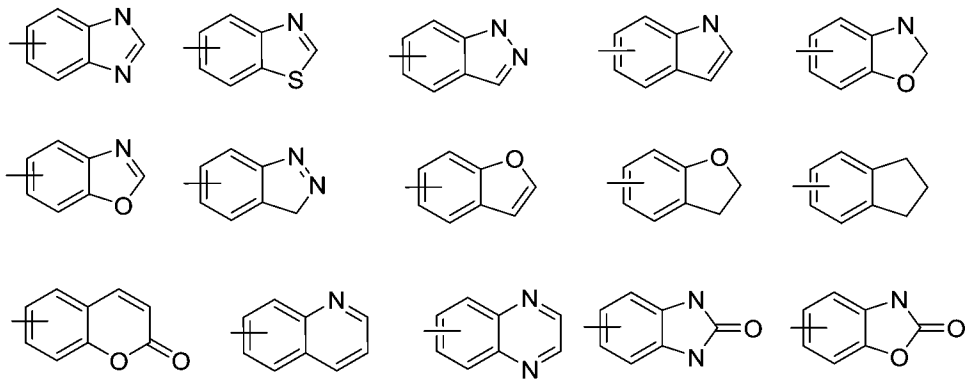
【0055】所述雜環基環可以稠合於芳基、雜芳基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，包括但不限於：



【0056】“雜環基”或“雜環”可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，

獨立地選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-S(O)$_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-S(O)$_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-C(O)OR_{14}、-C_{0-8}烷基-C(O)SR_{14}、-C_{0-8}烷基-S-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-O-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-P(O)(R_{15})$_2$、-C_{0-8}烷基-N$R_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}的取代基所取代。

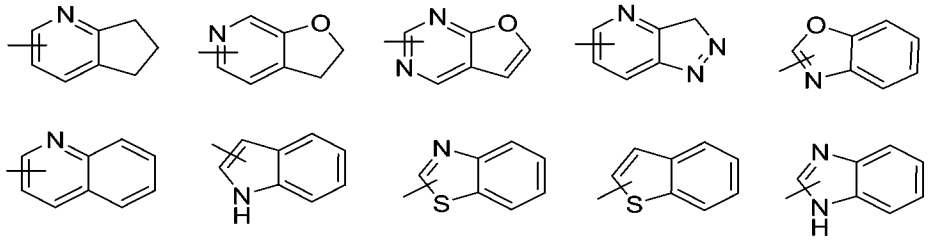
【0057】“芳基”或“芳環”指全碳單環或稠合多環(也就是共用毗鄰碳原子對的環)基團，具有共軛的π電子體系的多環(即其帶有相鄰對碳原子的環)基團，優選含有6-10個或6-8個碳的全碳芳基，例如，“C_{6-10}芳基”指含有6-10個碳的全碳芳基，包括但不限於苯基和萘基，“C_{6-8}芳基”指含有6-8個碳的全碳芳基。所述芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為芳基環，包括但不限於：



。

【0058】“芳基”或“芳環”可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代。

【0059】“雜芳基”或“雜芳環”指包含一個或多個(優選1、2、3或4個)雜原子的雜芳族體系，所述雜原子包括N、O、N•O和S(O)r(其中r是整數0、1、2)的雜原子，優選含有5-10個或5-8個或5-6個環原子的雜芳族體系，例如，“5-8員雜芳基”指含有5-8個環原子的雜芳族體系，“5-10員雜芳基”指含有5-10個環原子的雜芳族體系，包括但不限於呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，包括但不限於：



。

【0060】“雜芳基”或“雜芳環”可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代。

【0061】“鏈烯基”指由至少兩個碳原子和至少一個碳-碳雙鍵組成的如上述定義的烷基，優選含有2-10個或2-4個碳的直鏈或含支鏈烯基，例如，“C_{2-10}鏈烯基”指含有2-10個碳的直鏈或含支鏈烯基，“C_{2-4}鏈烯基”指含有2-4個碳的直鏈或含支鏈烯基。包括但不限於乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-，2-或3-丁烯基等。

【0062】“鏈烯基”可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氘、

鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代。

【0063】“鏈炔基”指至少兩個碳原子和至少一個碳-碳三鍵組成的如上所定義的烷基，優選含有2-10個或2-4個碳的直鏈或含支鏈炔基，例如，“C_{2-10}鏈炔基”指含有2-10個碳的直鏈或含支鏈炔基，“C_{2-4}鏈炔基”指含有2-4個碳的直鏈或含支鏈炔基。包括但不限於乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-，2-或3-丁炔基等。

【0064】“鏈炔基”可以是取代的或未取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基

-S-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-O-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-P(O)(R_{15})$_2$、-C_{0-8}烷基-N$R_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}的取代基所取代。

【0065】“烷氧基”指-O-烷基，其中烷基的定義如上所述，例如，“C_{1-10}烷氧基”指含1-10個碳的烷基氧基，“C_{1-4}烷氧基”指含1-4個碳的烷基氧基，“C_{1-2}烷氧基”指含1-2個碳的烷基氧基，包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

【0066】“烷氧基”可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基，優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-S(O)$_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-S(O)$_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-C(O)OR_{14}、-C_{0-8}烷基-C(O)SR_{14}、-C_{0-8}烷基-S-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-O-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-P(O)(R_{15})$_2$、-C_{0-8}烷基-N$R_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}的取代基所取代。

【0067】“環烷氧基”或“環烷基氧基”指-O-環烷基，其中環烷基的定義如上所述，例如，“C_{3-12}環烷氧基”指含3-12個碳的環烷基氧基，“C_{3-6}環烷氧基”指含3-6個碳的環烷基氧基，包括但不限於

環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等。

【0068】“環烷氧基”或“環烷基氧基”可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代。

【0069】“雜環氧基”或“雜環基氧基”指-O-雜環基，其中雜環基的定義如上所述，包括但不限於氮雜環丁基氧基、氧雜環丁基氧基、氮雜環戊基氧基、氮、氧雜環己基氧基等。

【0070】“雜環氧基”或“雜環基氧基”可以是任選取代的或未取代的，當被取代時，取代基優選為一個或多個(優選1、2、3或4個)以下基團，獨立地選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、

=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代。

【0071】“C_{1-10}烷醯基”指C_{1-10}烷基酸去掉羥基後剩下的一價原子團，通常也表示為“C_{0-9}烷基-C(O)-”，例如，“C_1烷基-C(O)-”是指乙醯基；“C_2烷基-C(O)-”是指丙醯基；“C_3烷基-C(O)-”是指丁醯基或異丁醯基。

【0072】“-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$”指-O-$S(O)_2R_{13}$中的氧原子連接在C_{0-8}烷基上，其中C_{0-8}烷基的定義如上所述。

【0073】“-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$”指-$S(O)_rR_{13}$中的硫原子連接在C_{0-8}烷基上，其中C_{0-8}烷基的定義如上所述。

【0074】“-C_{0-8}烷基-O-R_{14}”指-O-R_{14}中的氧原子連接在C_{0-8}烷基上，其中C_{0-8}烷基的定義如上所述。

【0075】“-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$”指-$C(O)OR_{14}$中的羰基連接在C_{0-8}烷基上，其中C_{0-8}烷基的定義如上所述。

【0076】“-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$”指-$C(O)SR_{14}$中的羰基連接在C_{0-8}烷基上，其中C_{0-8}烷基的定義如上所述。

【0077】“-C_{0-8}烷基-S-C(O)R_{15}”指-S-C(O)R_{15}中的硫原子連接在C_{0-8}烷基上，其中C_{0-8}烷基的定義如上所述。

【0078】“-C_{0-8}烷基-C(O)R_{15}”指-C(O)R_{15}中的羰基連接在C_{0-8}烷基上，其中C_{0-8}烷基的定義如上所述。

【0079】“-C_{0-8}烷基-O-C(O)R_{15}”指-O-C(O)R_{15}中的氧原子連接在C_{0-8}烷基上，其中C_{0-8}烷基的定義如上所述。

【0080】“-C_{0-8}烷基-P(O)(R_{15})$_2$”指-P(O)(R_{15})$_2$中的磷原子連接在C_{0-8}烷基上，其中C_{0-8}烷基的定義如上所述。

【0081】“-C_{0-8}烷基-N$R_{16}R_{17}$”指-N$R_{16}R_{17}$中的氮原子連接在C_{0-8}烷基上，其中C_{0-8}烷基的定義如上所述。

【0082】“-C_{0-8}烷基-C(O)N$R_{16}R_{17}$”指-C(O)N$R_{16}R_{17}$中的羰基連接在C_{0-8}烷基上，其中C_{0-8}烷基的定義如上所述。

【0083】“-C_{0-8}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}”指-N(R_{16})-C(O)R_{15}中的氮原子連接在C_{0-8}烷基上，其中C_{0-8}烷基的定義如上所述。

【0084】“鹵取代C_{1-10}烷基”指烷基上的氫任選的被氟、氯、溴、碘原子取代的1-10個碳烷基團，包括但不限於二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基等。

【0085】“鹵取代C_{1-10}烷氧基”指烷基上的氫任選的被氟、氯、溴、碘原子取代的1-10個碳烷氧基團。包括但不限於二氟甲氧基、二氯甲氧基、二溴甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、三溴甲氧基

等。

【0086】“氘取代C_{1-10}烷基”指烷基上的氫任選的被氘原子取代的1-10個碳烷基團。包括但不限於一氘甲基、二氘甲基、三氘甲基等。

【0087】“鹵素”指氟、氯、溴或碘，“EA”指乙醇，“PE”指石油醚，“EtOAc”指乙酸乙脂，“DCM”指二氯甲烷，“DMSO”指二甲基亞碸，“Cs_2CO_3”是指碳酸銫，“ACN”是指乙腈，“$Pd(OH)_2$”是指氫氧化鈀碳，“MeOH”是指甲醇，“rt”是指室溫，“1,2-dichlorobenzene”是指1,2-二氯苯，“N,N-dimethylaniline”是指N,N-二甲基苯胺，“$POCl_3$”是指三氯氧磷，“DIPEA”是指N,N-二異丙基乙胺，“NMP”是指N-甲基吡咯烷酮，“TFA”是指三氟乙酸，“LiOH”是指是指氫氧化鋰，“THF”是指四氫呋喃，“PyBrOP”是指三吡咯烷基溴化鏻六氟磷酸鹽，“DMA”是指N,N-二甲基乙醯胺。

【0088】“任選”或“任選地”意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合，也即包括取代的或未取代的兩種情形。例如，“任選被烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

【0089】“取代的”指基團中的一個或多個“氫原子”彼此獨立地被

相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，符合化學上的價鍵理論，本領域技術人員能夠在不付出過多努力的情況下確定(通過實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和鍵的碳原子(如烯烴)結合時可能是不穩定的。

【0090】“立體異構體”，其英文名稱為stereoisomer，是指由分子中原子在空間上排列方式不同所產生的異構體，它可分為順反異構體、對映異構體兩種，也可分為對映異構體和非對映異構體兩大類。由於單鍵的旋轉而引起的立體異構體稱為構象異構體(conformational stereo-isomer)，有時也稱為旋轉異構體(rotamer)。因鍵長、鍵角、分子內有雙鍵、有環等原因引起的立體異構體稱為構型異構體(configuration stereo-isomer)，構型異構體又分為兩類。其中因雙鍵或成環碳原子的單鍵不能自由旋轉而引起的異構體成為幾何異構體(geometric isomer)，也稱為順反異構體(cis-trans isomer)，分為Z、E兩種構型。例如：順-2-丁烯和反-2-丁烯是一對幾何異構體，因分子中沒有反軸對稱性而引起的具有不同旋光性能的立體異構體稱為旋光異構體(optical isomer)，分為R、S構型。在本發明中所述“立體異構體”如未特別指明，可理解為包含上述對映異構體、構型異構體和構象異構體中的一種或幾種。

【0091】“藥學上可接受鹽”在本發明中是指藥學上可接受的酸加成鹽，包括無機酸鹽和有機酸鹽，這些鹽可通過本專業已知的方法製備。

【0092】“藥物組合物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。藥物組合物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0093】下面結合實施例對本發明做進一步詳細、完整地說明，但決非限制本發明，本發明也並非僅局限於實施例的內容。

【0094】本發明的化合物結構是通過核磁共振(NMR)或/和液質聯用色譜(LC-MS)來確定的。NMR化學位移(δ)以百萬分之一(ppm)的單位給出。NMR的測定是用Bruker AVANCE-400/500核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞碸(DMSO-d_6)，氘代甲醇(MeOH-d_4)和氘代氯仿($CDCl_3$)，內標為四甲基矽烷(TMS)。

【0095】液質聯用色譜LC-MS的測定用Agilent 6120質譜儀。HPLC的測定使用安捷倫1200DAD高壓液相色譜儀(Sunfire C18 150 × 4.6 mm色譜柱)和Waters 2695-2996高壓液相色譜儀(Gimini C18 150 × 4.6 mm色譜柱)。

【0096】薄層層析矽膠板使用煙臺黃海HSGF254或青島GF254矽膠板，TLC採用的規格是0.15 mm～0.20 mm，薄層層析分離純

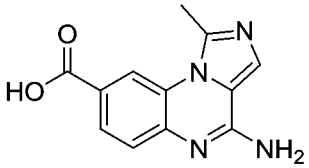
化產品採用的規格是0.4 mm～0.5 mm。柱層析一般使用煙臺黃海矽膠200～300目矽膠為載體。

【0097】本發明實施例中的起始原料是已知的並且可以在市場上買到，或者可以採用或按照本領域已知的方法來合成。

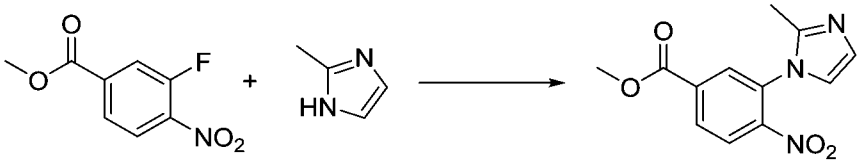
【0098】在無特殊說明的情況下，本發明的所有反應均在連續的磁力攪拌下，在乾燥氮氣或氬氣氛下進行，溶劑為乾燥溶劑，反應溫度單位為攝氏度(℃)。

【0099】**Ⅰ．中間體的製備**

【0100】**中間體1、4-胺基-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸的製備**



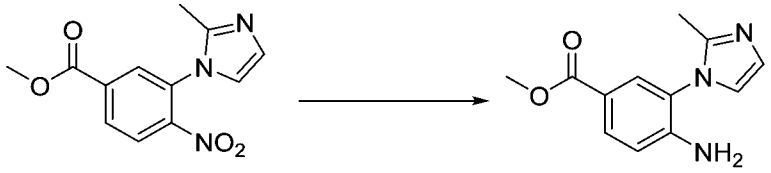
【0101】**第一步：甲基3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-硝基苯酸酯的合成**



【0102】將甲基 3-氟-4-硝基苯酸酯(1.5 g, 7.54 mmol)和2-甲基-1H-咪唑(0.74 g, 9.05 mmol)溶於乙腈(20 mL)中，加入碳酸銫(3.69 g, 11.31 mmol)，80℃攪拌過夜。反應結束後，加水淬滅，用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相用飽和食鹽水洗滌後用無水

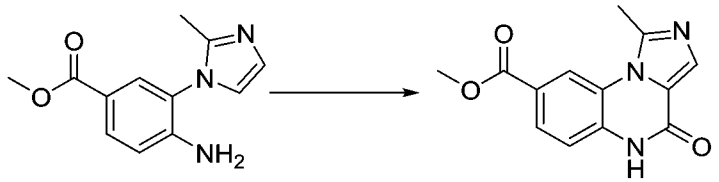
硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮得到甲基 3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-硝基苯酸酯(1.97 g, 100%)，直接用於下一步。MS m/z (ESI): 262 $[M+H]^+$。

【0103】第二步：甲基 4-胺基-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯酸酯的合成



【0104】將甲基 3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-硝基苯酸酯(1.97 g, 7.54 mmol)溶於甲醇(30 mL)，加入氫氧化鈀(0.4 g, 20%w/w)，室溫攪拌過夜，反應結束後過濾濃縮，矽膠柱層析分離[5%甲醇-二氯甲烷體系]得到甲基 4-胺基-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯酸酯(800 mg, 46%)。MS m/z (ESI): 232 $[M+H]^+$。

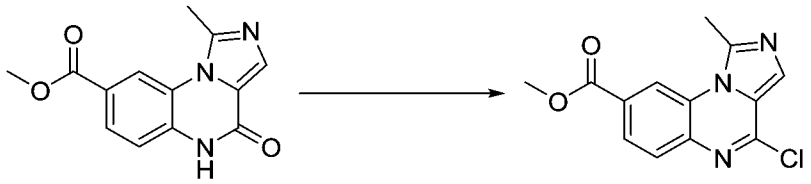
【0105】第三步：甲基 1-甲基-4-氧代-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯的合成



【0106】將甲基 4-胺基-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯酸酯(800 mg, 3.46 mmol)和二(1H-咪唑-1-基)甲酮(729 mg, 4.50 mmol)置於1,2-二氯苯(30 mL)，加熱至160-170℃，並在該溫度下攪拌3小時。冷卻後濃縮去掉溶劑，在甲醇中打漿10分鐘，過濾乾燥得

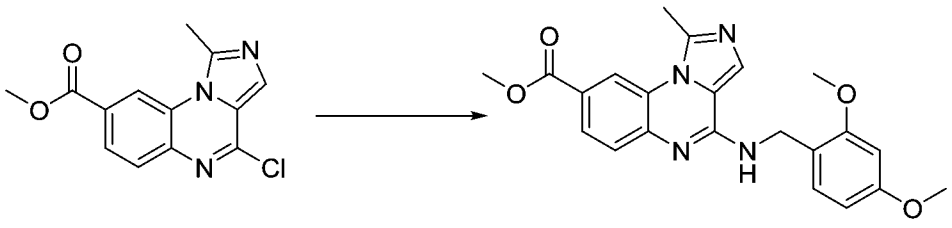
到甲基 1-甲基-4-氧代-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯(680 mg, 76%)。MS m/z (ESI): 258 $[M+H]^+$。

【0107】第四步：甲基 4-氯-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯的合成



【0108】將甲基 1-甲基-4-氧代-4,5-二氫咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯(680 mg, 2.64 mmol)置於三氯氧磷(50 mL)，加入N,N-二甲基苯胺(115.9 mg, 0.53 mmol)，加熱至120℃，攪拌過夜，還有部分原料未反應完，冷卻後濃縮，冰水浴下用冰水淬滅，用二氯甲烷萃取三次，合併有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和食鹽水洗滌後，無水硫酸鈉乾燥後過濾，濃縮後矽膠柱層析分離[40-60%乙酸乙酯-石油醚體系]得到甲基 4-氯-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯(460 mg, 63%)。MS m/z (ESI): 276 $[M+H]^+$。

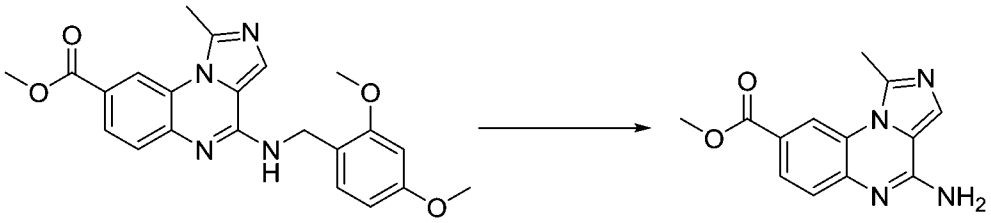
【0109】第五步：甲基 4-((2,4-二甲氧苄基)胺基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯的合成



【0110】將甲基 4-氯-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯

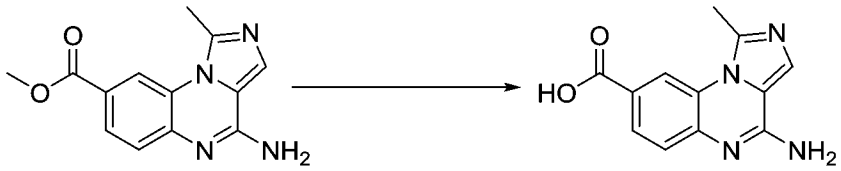
(460 mg, 1.67 mmol)溶於N-甲基吡咯烷酮(8 mL)，加入2,4-二甲氧苄基)胺基(646 mg，5.01 mmol)，加熱至110℃，攪拌3小時。反應結束，加水淬滅，用乙酸乙酯萃取三次，合併有機相用飽和食鹽水洗滌後用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，矽膠柱層析分離[9%甲醇-二氯甲烷體系]得到甲基 4-((2,4-二甲氧苄基)胺基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯(605 mg, 89%)。MS m/z (ESI): 407 $[M+H]^+$。

【0111】第六步：甲基 4-胺基-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯的合成



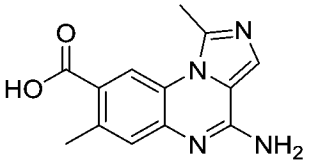
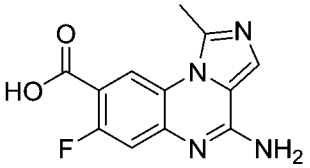
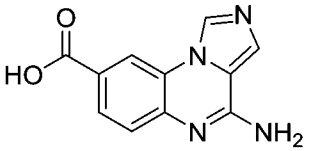
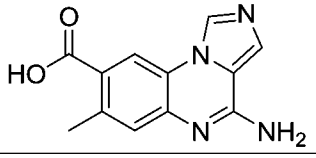
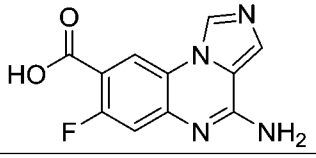
【0112】將甲基 4-((2,4-二甲氧苄基)胺基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯(330 mg, 0.81 mmol)溶於三氟乙酸(10 mL)，60℃下攪拌6小時，反應結束後濃縮，加入適量水並用碳酸氫鈉水溶液調節pH至6左右，過濾後乾燥得到甲基 4-胺基-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯(370 mg粗品)。MS m/z (ESI): 257 $[M+H]^+$。

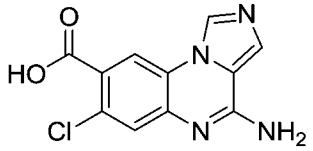
【0113】第七步：4-胺基-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸的合成



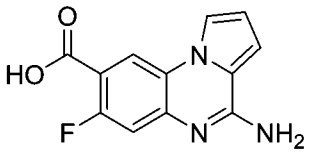
【0114】將甲基 4-胺基-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯(370 mg, 0.81 mmol)溶於甲醇(10 mL)和四氫呋喃(10 mL)，加入一水氫氧化鋰(102 mg, 2.43 mmol)，50℃攪拌過夜，反應結束後濃縮，加入適量水，用稀鹽酸調節pH至6左右，過濾並用水洗滌多次濾餅，乾燥後得到4-胺基-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸(150 mg, 76%)。MS m/z (ESI): 243 $[M+H]^+$。

【0115】中間體2～7可參照中間體1全部或部分合成方法選擇相應的原料進行製備:

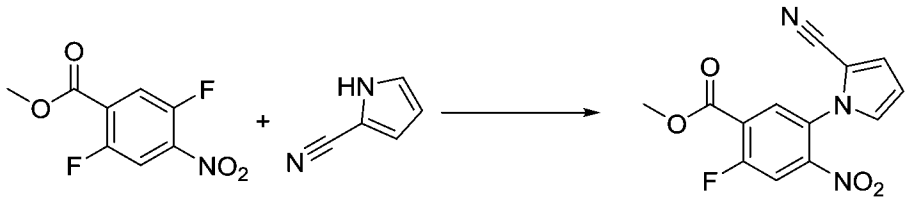
中間體編號	結構式	化學名稱	MS m/z $[M+H]^+$
2		4-胺基-1,7-二甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸	**257**
3		4-胺基-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸	**261**
4		4-胺基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸	**229**
5		4-胺基-7-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸	**243**
6		4-胺基-7-氟咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸	**247**

中間體編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
7		4-胺基-7-氯咪唑并[1,5-a]嗪喔啉-8-羧酸	263

【0116】中間體8、4-胺基-7-氟吡唑并[1,2-a]嗪喔啉-8-羧酸的製備



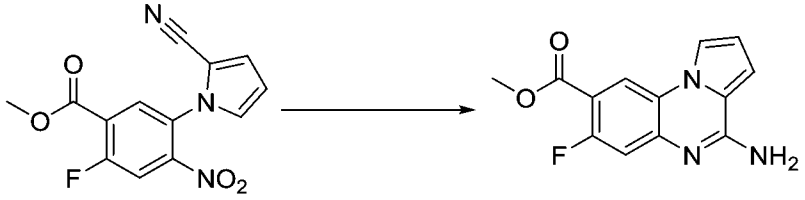
【0117】第一步：5-(2-氰基-1H-吡咯-1-基)-2-氟-4-硝基苯甲酸甲酯的合成



【0118】將2,5-二氟-4-硝基苯甲酸甲酯(2.0 g, 9.21 mmol)溶於乙腈(20 mL)中，加入1H-吡咯-2-甲腈(0.78 mL, 9.21 mmol)和氟化銫(1.40 g, 9.21 mmol)，20℃攪拌反應16小時。反應液旋蒸濃縮，粗品經正相柱分離得到5-(2-氰基-1H-吡咯-1-基)-2-氟-4-硝基苯甲酸甲酯(500 mg, 19%)。

【0119】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 4.0, 2.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

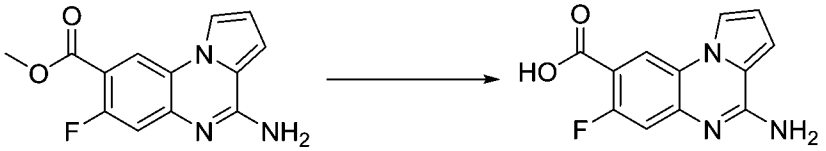
【0120】**第二步：4-胺基-7-氟吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-羧酸甲酯的合成**



【0121】將5-(2-氰基-1H-吡咯-1-基)-2-氟-4-硝基苯甲酸甲酯(1.5 g, 5.19 mmol)溶於四氫呋喃(20 mL)中，加入鐵粉(2.90 g, 51.86 mmol)和冰醋酸(20 mL)。混合物在20℃下攪拌反應16小時。反應液旋乾。粗品經正相柱分離得到4-胺基-7-氟吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-羧酸甲酯(650 mg, 48%)。

【0122】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.25-7.06 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

【0123】**第三步：4-胺基-7-氟吡唑并[1,2-a]喹喔啉-8-羧酸的合成**

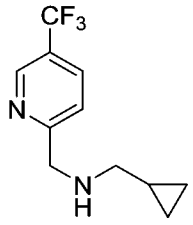


【0124】將4-胺基-7-氟吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-羧酸甲酯(600 mg, 2.31 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)和水(3 mL)中，加入一水合氫氧化鋰(583 mg, 13.89 mmol)並在50℃反應16小時。減壓蒸去有機溶劑後，向其中加入水(5 mL)。用1 M鹽酸將pH調至3~4，

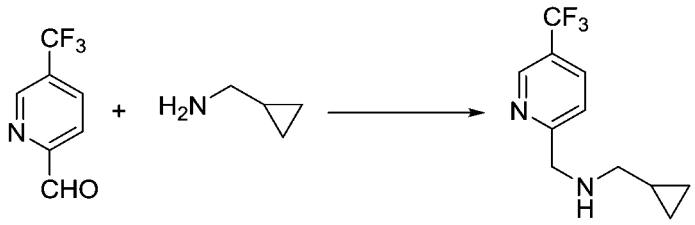
過濾，濾餅用水(20 mL)和乙腈(20 mL)洗滌，濾餅乾燥後得到4-胺基-7-氟吡唑并[1,2-a]喹喔啉-8-羧酸(341 mg, 60%)。MS m/z (ESI): 246 $[M+H]^+$。

【0125】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.83-8.53 (m, 2H), 7.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.6 Hz, 1H).

【0126】中間體9、環丙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)甲胺的製備



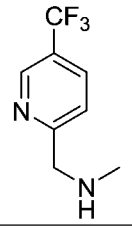
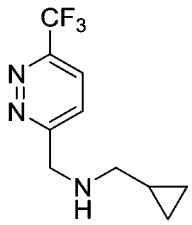
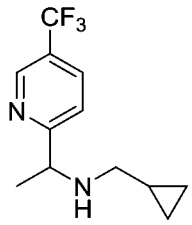
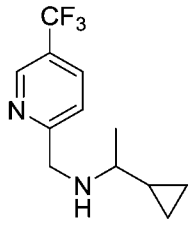
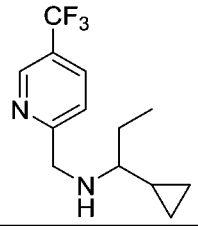
【0127】第一步：環丙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)甲胺的合成

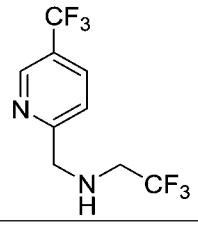
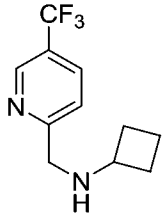
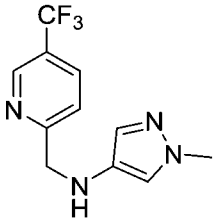
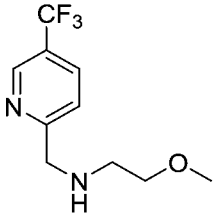
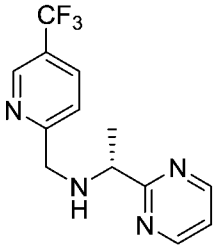


【0128】將5-(三氟甲基)甲基吡啶醛(350 mg, 2.0 mmol)溶於二氯甲烷(10 mL)中，加入環丙基甲胺(156 mg, 2.2 mmol)和醋酸(132 mg, 2.2 mmol)，室溫攪拌反應半小時。反應液加入三乙醯氧基硼氫化鈉(355 mg, 1.68 mmol)，室溫攪拌一小時。反應液用二氯甲烷和飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，分液，有機相旋蒸濃縮，粗品

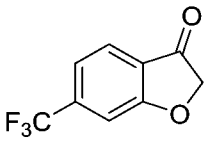
經柱層析(甲醇/二氯甲烷=1/19)分離得到環丙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)甲胺(400 mg, 84%)。MS m/z (ESI): 231 $[M+H]^+$。

【0129】中間體10～19可參照中間體9全部或部分合成方法選擇相應的原料進行製備:

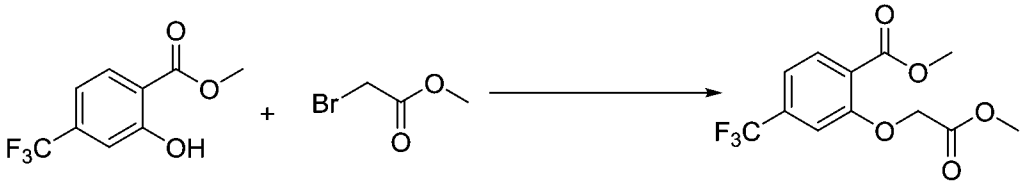
中間體編號	結構式	化學名稱	MS m/z $[M+H]^+$
10		N-甲基-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲胺	**191**
11		1-環丙基-N-((6-(三氟甲基)噠嗪-3-基)甲基)甲胺	**232**
12		N-(環丙基甲基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烷-1-胺	**245**
13		1-環丙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙烷-1-胺	**245**
14		1-環丙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)丙烷-1-胺	**259**

中間體編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
15		2,2,2-三氟-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙烷-1-胺	259
16		N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)環丁胺	231
17		1-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-胺	257
18		2-甲氧基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙烷-1-胺	235
19		(R)-1-(嘧啶-2-基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙烷-1-胺	283

【0130】中間體20、6-(三氟甲基)苯并呋喃-3(2H)-酮的製備

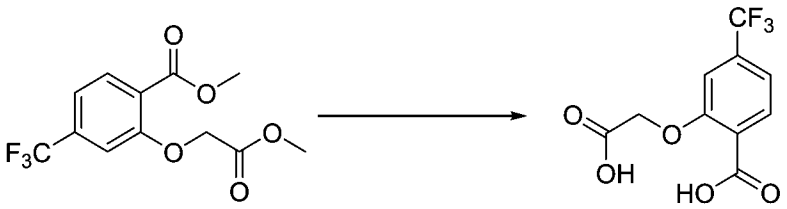


【0131】第一步：甲基 2-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)-4-(三氟甲基)苯酸酯的合成



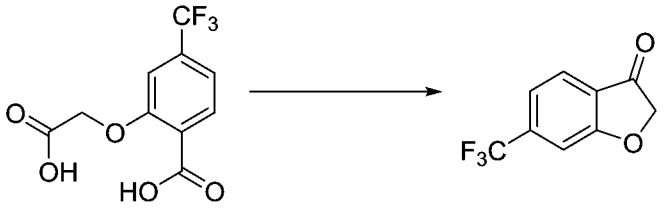
【0132】將甲基 2-羥基-4-(三氟甲基)苯酸酯(15.0 g, 68.1 mmol)溶於丙酮(200 mL)中，加入碳酸鉀(12.24 g, 88.6 mmol)，然後將溴乙酸甲酯(8.42 mL, 88.6 mmol)滴加到上述反應液中，隨後升溫至55℃並反應18小時。反應完全後，將反應液降至室溫，過濾除去固體，乙酸乙酯洗滌濾餅。濾液用飽和食鹽水洗滌，乾燥後濃縮得到甲基 2-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)-4-(三氟甲基)苯酸酯(22.0 g, 94%)。MS m/z (ESI): 293 $[M+H]^+$。

【0133】**第二步：2-(羧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酸的合成**



【0134】將甲基 2-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)-4-(三氟甲基)苯酸酯(74.0 g, 253.2 mmol)溶解於甲醇(500 mL)和水(250 mL)的混合溶劑中，加入一水合氫氧化鋰(31.91 g, 759.7 mmol)，室溫反應18小時。反應液用1 N鹽酸酸化至pH = 2，反應液濃縮除去甲醇，水相過濾，固體用水洗滌。濾餅乾燥得到2-(羧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酸(61.0 g, 91%)。MS m/z (ESI): 265 $[M+H]^+$。

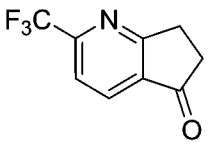
【0135】**第三步：6-(三氟甲基)苯并呋喃-3(2H)-酮的合成**



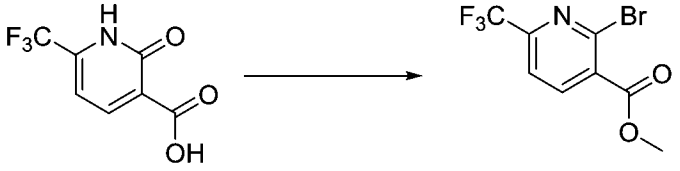
【0136】將2-(羧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酸(61 g, 230.9 mmol)，醋酸酐(377 mL, 4.02 mol)，乙酸鈉(28.41 g, 346.4 mmol)，醋酸(110 mL)的混合物加熱到150℃反應18小時。反應完成後，反應液冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋，經過水和飽和食鹽水的洗滌，無水硫酸鈉乾燥後濃縮。濃縮後用矽膠柱層析分離得到中間體(42 g)。將該中間體溶於甲醇(300 mL)中，加入1 N鹽酸(300 mL)，升溫至100℃反應6小時。反應液降至室溫，加入水，並用乙酸乙酯萃取。萃取有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥後濃縮。濃縮後用甲基第三丁基醚打漿得到6-(三氟甲基)苯并呋喃-3(2H)-酮(17.0 g, 36%)。

【0137】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H).

【0138】中間體21、2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-酮的製備



【0139】第一步：甲基 2-溴-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯的合成

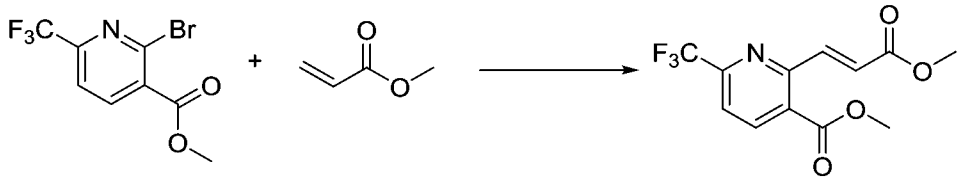


【0140】將2-氧代-6-(三氟甲基)-1,2-二氫吡啶-3-羧酸(5.0 g,

24.14 mmol)，吡啶(1.95 mL, 24.14 mmol)溶於氯苯(50 mL)中，在室溫下緩慢分批加入三溴氧磷(4.91 mL, 48.28 mmol)，升溫至120℃並攪拌反應16小時。反應完成後，將反應液真空濃縮。將該濃縮物在冰浴中冷卻至0℃，然後緩慢滴加提前乾冰冷卻的乾燥甲醇(20 mL)，室溫攪拌1小時。將反應液真空濃縮，得到棕色油狀物。油狀物用水稀釋，再用飽和碳酸氫鈉溶液調節溶液pH至8，用乙酸乙酯萃取三次(50 mL × 3)，有機相用飽和食鹽水洗滌並用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。濃縮物經過矽膠柱層析分離得到甲基 2-溴-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯(5.7 g, 83%)。MS m/z (ESI): 284, 286 $[M+H]^+$。

【0141】 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

【0142】第二步：甲基 (E)-2-(3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯的合成

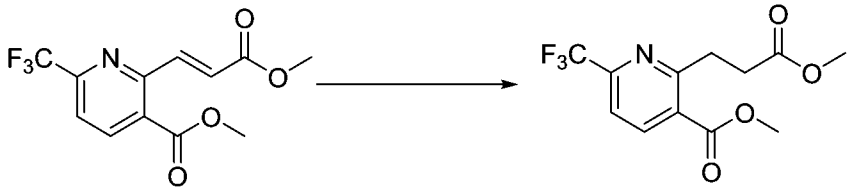


【0143】往甲基 2-溴-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯(5.7 g, 20.07 mmol)與丙烯酸甲酯(4.52 mL, 50.17 mmol)的甲苯(100 mL)和N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)的溶液中加入氯化烯丙基鈀(II)二聚物(0.37 g, 1.00 mmol)，三(鄰甲基苯基)磷(0.61 g, 2.01 mmol)

和碳酸鈉(6.38 g, 60.20 mmol)，然後在氮氣氛圍下120℃攪拌16小時。將反應液過濾，濾餅經乙酸乙酯洗滌三遍(3 × 30 mL)。有機相合併，真空濃縮，濃縮物經過矽膠柱層析分離得到甲基(E)-2-(3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯(5.1 g, 88%)。MS m/z (ESI): 290 $[M+H]^+$。

【0144】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

【0145】第三步：甲基 2-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯的合成

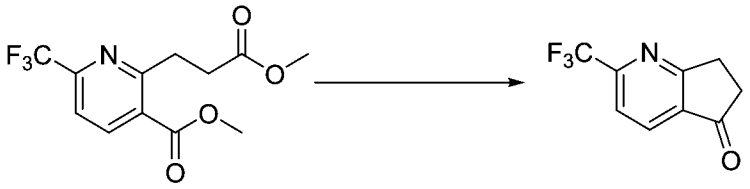


【0146】將甲基 (E)-2-(3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯(5.1 g, 17.63 mmol)和三苯基膦氯化銠(1.31 g, 1.41 mmol)的乙醇(50 mL)溶液在氫氣氛圍下(15個大氣壓)室溫攪拌48小時。反應液過濾，濾液真空濃縮，粗品經矽膠柱層析分離得到甲基 2-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯(4.9 g, 95%)。MS m/z (ESI): 292 $[M+H]^+$。

【0147】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.57

(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

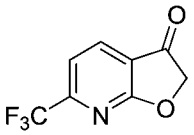
【0148】第四步：2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-酮的合成



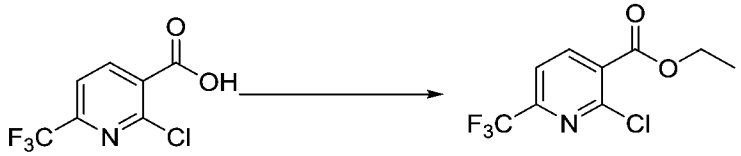
【0149】往甲基 2-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯(4.9 g, 16.82 mmol)的甲醇(60 mL)溶液中分批加入甲醇鈉(1.36 g, 25.23 mmol)，反應液80℃攪拌過夜。反應完成後，將反應液冷卻至室溫後濃縮得到棕色固體。將棕色固體分散於濃鹽酸(60 mL)中，80℃攪拌3小時。反應液冷卻至室溫，用1 M的氫氧化鈉溶液調節pH = 6，二氯甲烷萃取(2 × 100 mL)。有機相用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得到棕色固體。棕色固體經矽膠柱層析分離得到2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-酮(2.07 g, 43%)。MS m/z (ESI): 202 $[M+H]^+$。

【0150】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H).

【0151】中間體22、6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶-3(2H)-酮的製備



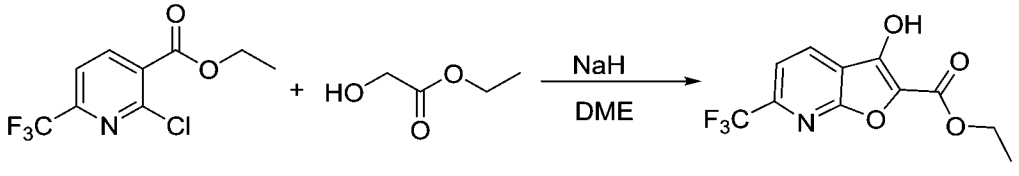
【0152】**第一步：乙基 2-氯-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯的合成**



【0153】室溫下將二氯亞碸(3.62 mL, 49.9 mmol)滴加到氮氣保護的2-氯-6-(三氟甲基)尼古丁酸(7.5 g, 33.25 mmol)的乙醇(150 mL)溶液中。隨後反應液加熱至70℃並攪拌反應14小時。反應完成後。反應液濃縮除去乙醇，殘留物溶於乙酸乙酯(200 mL)中，有機相用水(100 mL × 3)洗滌，飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，並濃縮。濃縮產物經柱層析[85%乙酸乙酯—石油醚體系]分離得到乙基 2-氯-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯(7.72 g, 92%)。MS m/z (ESI): 254 $[M+H]^+$。

【0154】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

【0155】**第二步：乙基 3-羥基-6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸酯的合成**

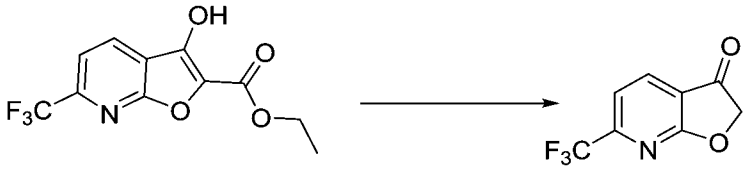


【0156】在0℃下將氫化鈉(15.22 g, 380.5 mmol, 60% purity)

分批加入到乙醇酸乙酯(36.7 mL, 380.5 mmol)的乙二醇二甲醚(530 mL)溶液中。反應液升到室溫並攪拌30分鐘。隨後將乙基 2-氯-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯(38.6 g, 152.2 mmol)溶於乙二醇二甲醚(530 mL)中，並滴加到上述反應液中，在35℃下反應2小時。反應結束後將反應液用乙酸乙酯稀釋並用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅。萃取出有機相，用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥後濃縮。濃縮後用乙腈(300 mL)打漿得到乙基 3-羥基-6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸酯(29.5 g, 70%)。

【0157】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz,2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0158】第三步：6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶-3(2H)-酮的合成

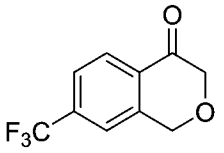


【0159】將乙基 3-羥基-6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸酯(2.83 g, 10.28 mmol)溶解在四氫呋喃(32.0 mL)和水(8.0 mL)的混合溶劑中，加入一水合氫氧化鋰(1.73 g, 41.1 mmol)。升溫到40℃反應2天。反應結束。將反應液降至室溫，過濾，用四氫呋喃洗滌濾餅。隨後將濾餅溶於乙酸乙酯和水的混合溶劑中，在

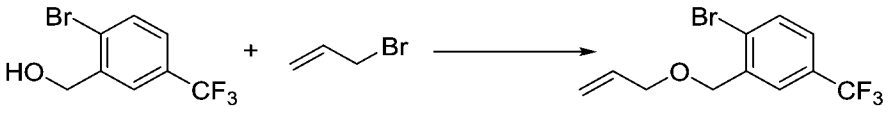
冰水浴中用1 M的鹽酸將體系酸化至pH為6~7。分液，水相用乙酸乙酯萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋蒸濃縮得到6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶-3(2H)-酮(1.43 g, 68%)。MS m/z (ESI): 204 $[M+H]^+$。

【0160】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H).

【0161】中間體23、7-(三氟甲基)異色烷-4-酮的製備



【0162】第一步：2-((烯丙氧基)甲基)-1-溴-4-(三氟甲基)苯的合成

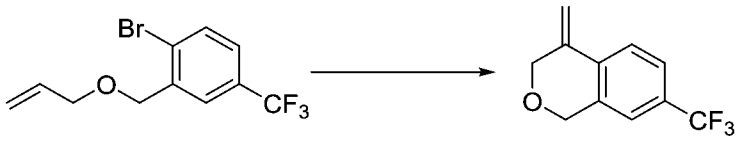


【0163】將(2-溴-5-(三氟甲基)苯基)甲醇(7.39 g, 29.0 mmol)溶於四氫呋喃(100 mL)中，0℃下加入氫化鈉(1.74 g, 43.5 mmol)，0℃下反應0.5小時後，向反應液中加入3-溴丙-1-烯(2.52 mL, 29.0 mmol)，25℃下反應2小時。向反應液加入水(50 mL)，乙酸乙酯(30 mL)萃取三次。有機相合併，濃縮。粗品經正相柱分離得到2-((烯丙氧基)甲基)-1-溴-4-(三氟甲基)苯(8.1 g, 95%)。

【0164】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98-7.73 (m, 1H),

7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.13-5.90 (m, 1H), 5.49-5.33 (m, 1H), 5.33-5.18 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.15 (dt, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 2H).

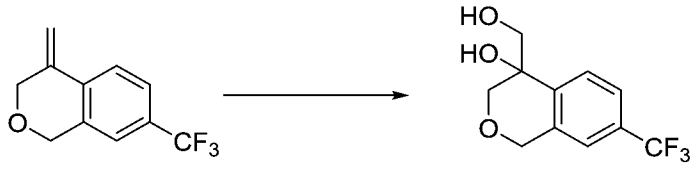
【0165】**第二步：4-亞甲基-7-(三氟甲基)異色烷的合成**



【0166】將2-((烯丙氧基)甲基)-1-溴-4-(三氟甲基)苯(8.1 g, 27.4 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(160 mL)中，加入碳酸銫(10.73 g, 32.9 mmol)、三苯基膦(3.24 g, 12.4 mmol)和醋酸鈀(0.92 g, 4.1 mmol)，90℃下反應16小時。反應液濃縮，粗品經正相柱分離得到4-亞甲基-7-(三氟甲基)異色烷(3.8 g, 65%)。

【0167】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.15 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.47 (t, *J* = 1.2 Hz, 2H).

【0168】**第三步：4-(羥甲基)-7-(三氟甲基)異色烷-4-醇的合成**

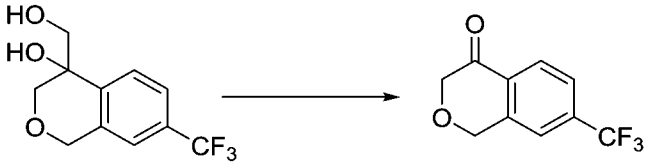


【0169】將4-亞甲基-7-(三氟甲基)異色烷(3.8 g, 17.74 mmol)溶于水(10 mL)和丙酮(40 mL)，加入二水合鐵酸鉀(0.65 g, 1.77 mmol)，25℃下反應5分鐘後加入N-甲基嗎啉氧化物(7.27 g, 62.1 mmol)，25℃下反應16小時。反應液加入硫代硫酸鈉飽和溶液(50

mL)，乙酸乙酯(100 mL)萃取。有機相旋乾，粗品經正相柱分離得到4-(羥甲基)-7-(三氟甲基)異色烷-4-醇(3.57 g, 81%)。

【0170】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.16 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 3.70 (ddd, *J* = 11.2, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.2, 1.2 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H).

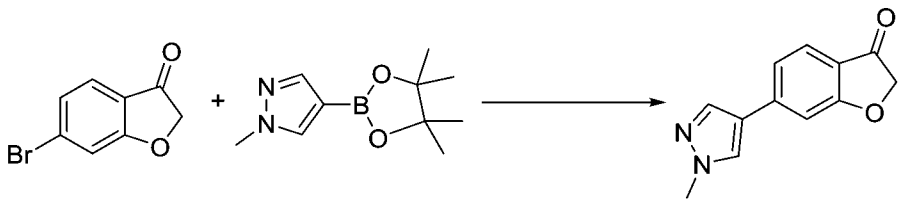
【0171】**第四步：7-(三氟甲基)異色烷-4-酮的合成**



【0172】將4-(羥甲基)-7-(三氟甲基)異色烷-4-醇(3.57 g, 14.38 mmol)溶於四氫呋喃(50 mL)和水(5 mL)中，然後加入高碘酸鈉(10.46 g, 48.90 mmol)，25℃下反應16小時。反應液加入硫代硫酸鈉飽和溶液(40 mL)，乙酸乙酯(40 mL)萃取三次。有機相旋乾，粗品經正相柱分離得到7-(三氟甲基)異色烷-4-酮(2.88 g, 93%)。

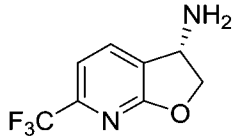
【0173】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.42 (s, 2H).

【0174】**中間體24、6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并呋喃-3(2H)-酮的製備**

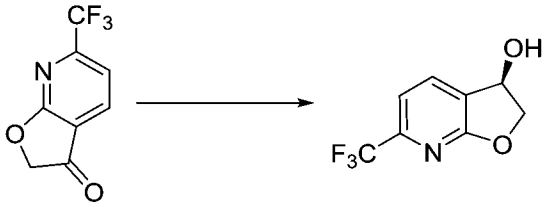


【0175】將6-溴苯并呋喃-3(2H)-酮(1.00 g, 4.69 mmol)，1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)-1H-吡唑(1.17 g, 5.63 mmol)，[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀二氯甲烷絡合物(343 mg, 0.469 mmol)，碳酸鉀(1.94 g, 14.07 mmol)溶於二氧六環(15 mL)和水(5 mL)中，氮氣保護下加熱至85度，攪拌過夜，反應結束，加水淬滅，乙酸乙酯萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥並過濾，得到的粗品用矽膠柱層析分離得到6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并呋喃-3(2H)-酮(0.8 g, 80%)。MS m/z (ESI): 215 $[M+H]^+$。

【0176】中間體25、(S)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺的製備

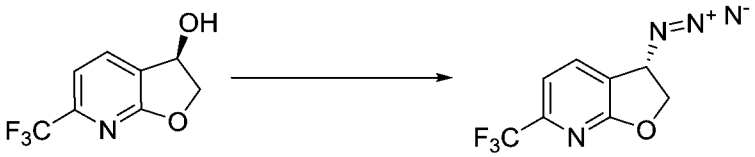


【0177】第一步：(R)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-酚的合成



【0178】將(R)-2-甲基-CBS-惡唑硼烷(5.94 g, 21.4 mmol)溶於四氫呋喃(1100 mL)中，降溫至0℃。隨後將硼烷二甲硫醚絡合物(53.5 mL, 107.1 mmol, 2 M in THF)加入到上述溶液中並攪拌1小時。將反應體系降溫至-70℃，6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶-3(2H)-酮(14.5 g, 71.4 mmol)溶於四氫呋喃(140 mL)中並滴加至反應體系，保溫攪拌1小時，隨後升溫到-10℃ 繼續攪拌2小時。檢測反應結束，用甲醇淬滅，並在室溫下攪拌30分鐘。加入70 mL氨水，攪拌後倒出上清液，濃縮，殘留物經矽膠柱層析(二氯甲烷/乙酸乙酯=10/1)分離得到(R)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-酚(12.0 g, 82%)。MS m/z (ESI): 206 $[M+H]^+$。

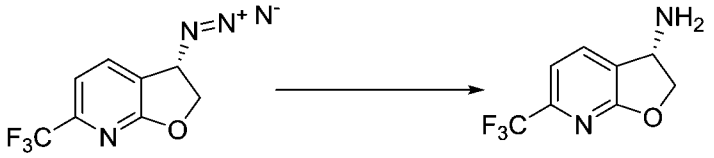
【0179】第二步：(S)-3-疊氮-6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶的合成



【0180】將(R)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-酚(12.0 g, 58.5 mmol)溶於四氫呋喃(100 mL)中，降溫至0℃，加入疊氮磷酸二苯酯(15.2 mL, 70.2 mmol)和 1,8-二偶氮雜雙螺環[5.4.0]十一-7-烯(10.5 mL, 70.2 mmol)。升至室溫反應18小時。反應結束後，反應液加水稀釋並用乙酸乙酯萃取，有機相乾燥後濃縮，隨後經過矽膠柱層析分離得到(S)-3-疊氮-6-(三氟甲基)-2,3-

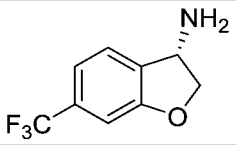
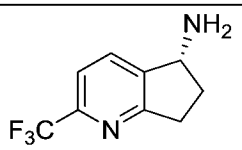
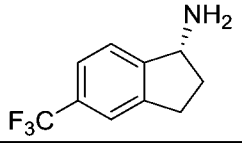
二氫呋喃并[2,3-b]吡啶(12.5 g, 93%)。MS m/z (ESI): 231 $[M+H]^+$。

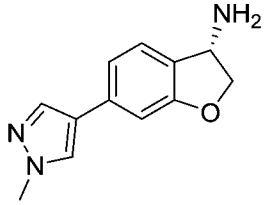
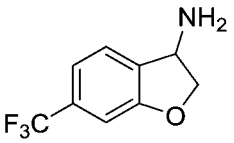
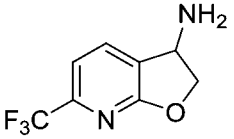
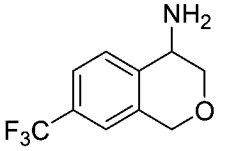
【0181】第三步：(S)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺鹽酸的合成



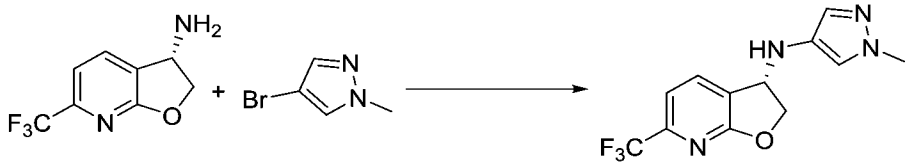
【0182】將(S)-3-疊氮-6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶(12.5 g, 54.3 mmol)溶於四氫呋喃(200 mL)和水(6 mL)中，加入三苯基膦(42.74 g, 162.9 mmol)，升至50℃ 反應18小時。加入0.5 M的鹽酸，並用乙酸乙酯萃取三次。分液得到的水相濃縮後得到(S)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺鹽酸(11.0 g, 84%)。MS m/z (ESI): 205 $[M+H]^+$。

【0183】中間體26～32可參照中間體25全部或部分合成方法選擇相應的原料進行製備：

中間體編號	結構式	化學名稱	MS m/z $[M+H]^+$
26		(S)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺	**204**
27		(R)-2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-胺	**203**
28		(R)-5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-胺	**202**

中間體編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
29		(S)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺	216
30		6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺	204
31		6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺	205
32		7-(三氟甲基)異色烷-4-胺	218

【0184】中間體33、(S)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺的製備

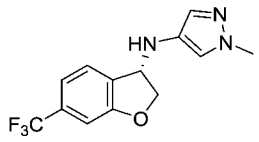
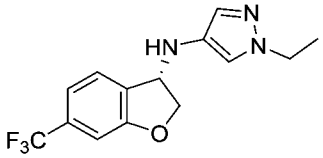
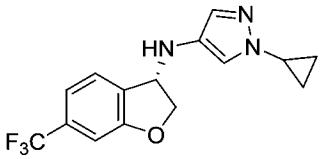
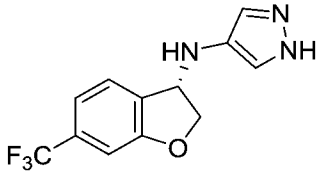
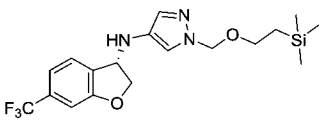


【0185】將(S)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺鹽酸(5.5 g, 22.9 mmol)溶於二氧六環(500 mL)中，加入4-溴-1-甲基-1H-吡唑(4.23 g, 26.3 mmol)，甲烷磺酸(2-二第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II)(5.45 g, 6.86 mmol)和第三丁醇鈉(6.59 g, 68.58 mmol)，氮氣置換3次後，升溫至95℃反應2小時。降至室溫後加入水並用乙酸乙酯萃取。分液得到的有機相乾燥濃縮後，先後經過矽膠柱層析(PE/EA=1/10)和C18反相柱(Water(10 mM

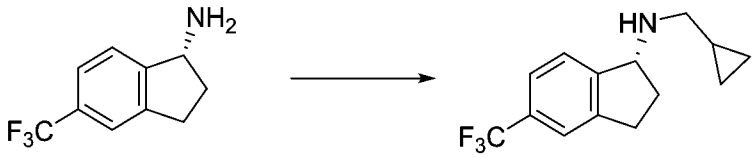
NH_4HCO_3)-ACN：21%-51%)分離得到(S)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺(2.40 g, 37%)。MS m/z (ESI): 285 $[M+H]^+$。

【0186】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.02 (td, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 9.6, 8.1 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 9.6, 4.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).

【0187】中間體34～38可參照中間體33全部或部分合成方法選擇相應的原料進行製備:

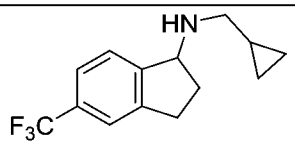
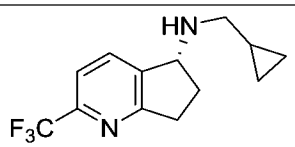
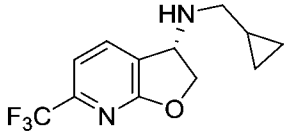
中間體編號	結構式	化學名稱	MS m/z $[M+H]^+$
34		(S)-1-甲基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-胺	**284**
35		(S)-1-乙基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-胺	**298**
36		(S)-1-環丙基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-胺	**310**
37		(S)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-胺	**270**
38		(S)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-胺	**400**

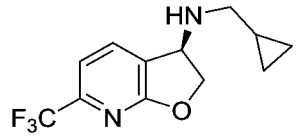
【0188】中間體39、(R)-N-(環丙基甲基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-胺的製備



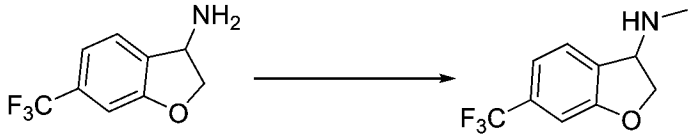
【0189】將(R)-5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-胺鹽酸(200 mg, 0.84 mmol)溶於二氯甲烷(3 mL)和乙醇(3 mL)的混合溶液中，加入醋酸鉀(82 mg, 0.84 mmol), 環丙基甲醛(59 mg, 0.84 mmol)，醋酸(5 mg, 0.084 mmol)和三乙醯氧基硼氫化鈉(355 mg, 1.68 mmol)，室溫攪拌過夜。反應液用二氯甲烷和飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，分液，有機相旋蒸濃縮，粗品經柱層析(甲醇/二氯甲烷=1/19)分離得到(R)-N-(環丙基甲基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-胺(108 mg, 48%)。MS m/z (ESI): 256 $[M+H]^+$。

【0190】中間體40-43可參照中間體39全部或部分合成方法選擇相應的原料進行製備:

中間體編號	結構式	化學名稱	MS m/z $[M+H]^+$
40		N-(環丙基甲基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-胺	**256**
41		(R)-N-(環丙基甲基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-胺	**257**
42		(S)-N-(環丙基甲基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺	**259**

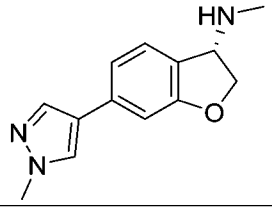
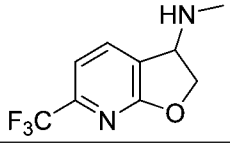
中間體編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
43		(R)-N-(環丙基甲基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺	259

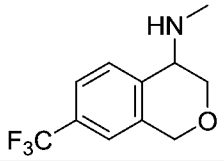
【0191】中間體44、N-甲基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺的製備



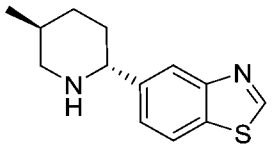
【0192】將6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺(600 mg, 2.95 mmol)溶於六氟異丙醇(5 mL)，加入三氟甲烷磺酸甲酯(727 mg, 4.43 mmol)，室溫攪拌2小時。反應液用乙酸乙酯和飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，分液，有機相旋蒸濃縮，粗品經柱層析分離得到N-甲基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺(450 mg, 70%)。MS m/z (ESI): 218 $[M+H]^+$。

【0193】中間體45-47可參照中間體44全部或部分合成方法選擇相應的原料進行製備：

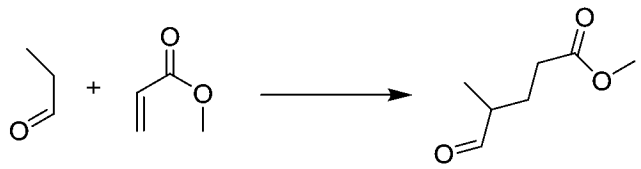
中間體編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
45		(S)-N-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-胺	230
46		N-甲基-6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺	219

中間體編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
47		N-甲基-7-(三氟甲基)異色烷-4-胺	232

【0194】**中間體48：5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑的製備**



【0195】**第一步：甲基 4-甲基-5-氧代戊酸酯的合成**

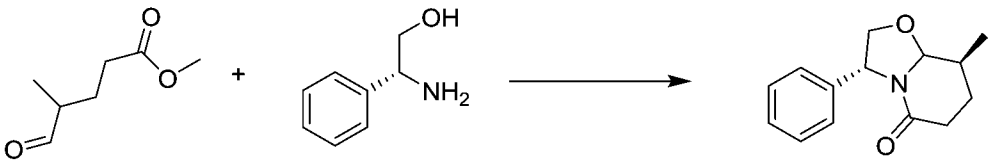


【0196】在冰水浴下，在六氫吡啶(14.66 g, 172.2 mmol)，碳酸鉀(4.76 g, 34.43 mmol)中加入丙醛(5.0 g, 86.09 mmol)，該混合物在室溫下劇烈攪拌18小時。過濾，母液用無水硫酸鈉乾燥，再次過濾，濾液濃縮後溶於乙腈(50 mL)，緩慢滴加丙烯醯酸甲酯(14.82 g, 172.2 mmol)。反應液加熱回流24小時。加入冰醋酸(10.34 g, 172.2 mmol)和水(50 mL)，再回流24小時。反應液加水稀釋後，用第三丁基甲醚萃取，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液旋蒸濃縮。粗品經正相柱分離得到甲基 4-甲基-5-氧代戊酸酯(6.22 g, 48%)。

【0197】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.63 (d, J = 1.6 Hz,

1H), 3.68 (s, 3H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.71 (dq, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 1.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

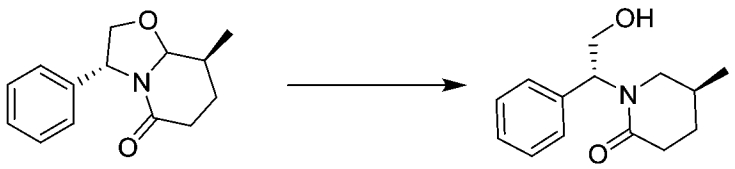
【0198】**第二步：(3R,8S)-8-甲基-3-苯基六氫并-5H-噁唑并[3,2-a]吡啶-5-酮的合成**



【0199】在甲基 4-甲基-5-氧代戊酸酯(6.222 g, 43.16 mmol)的甲苯(100 mL)中加入(R)-2-胺基-2-苯基乙烷-1-醇(5.92 g, 43.16 mmol)，該混合物加熱回流24小時，並用分水器除水。反應液濃縮，粗品經正相柱分離得到(3R,8S)-8-甲基-3-苯基六氫并-5H-噁唑并[3,2-a]吡啶-5-酮(4.866 g, 46%)。MS m/z (ESI): 232 $[M+H]^+$。

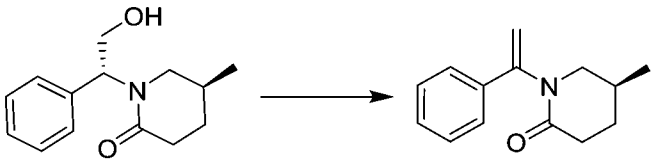
【0200】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.20 (m, 5H), 4.93 (dd, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 4.01 (dd, *J* = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 2.46-2.28 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

【0201】**第三步：(S)-1-((R)-2-羥基-1-苯基乙基)-5-甲基哌啶-2-酮的合成**



【0202】在(3R,8S)-8-甲基-3-苯基六氫并-5H-噁唑并[3,2-a]吡啶-5-酮(4.866 g, 21.04 mmol)的無水二氯甲烷溶液中(200 mL)中加入三乙基矽烷(7.34 g, 63.12 mmol)和四氯化鈦(17.96 g, 94.68 mmol)，該混合物在50℃條件下反應24小時。再補加三乙基矽烷(7.34 g, 63.12 mmol)和四氯化鈦(17.96 g, 94.68 mmol)，在50℃條件下繼續反應24小時。反應液緩慢倒入飽和碳酸氫鈉溶液(500 mL)中，水相過濾後用二氯甲烷萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮。粗品經正相柱分離得到(S)-1-((R)-2-羥基-1-苯基乙基)-5-甲基哌啶-2-酮(1.54 g, 31%)。MS m/z (ESI): 234 $[M+H]^+$。

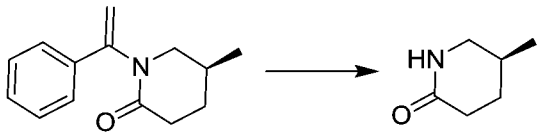
【0203】**第四步：(S)-5-甲基-1-(1-苯基乙烯基)哌啶-2-酮的合成**



【0204】在(S)-1-((R)-2-羥基-1-苯基乙基)-5-甲基哌啶-2-酮(10.3 g, 44.15 mmol)的二甲基亞碸(150 mL)溶液中加入單水氫氧化鋰(37.05 g, 882.9 mmol)。該混合物在135℃條件下反應4天。倒入水中，用乙酸乙酯萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，

濾液濃縮得到(S)-5-甲基-1-(1-苯基乙烯基)哌啶-2-酮(7.383 g, 66%)。MS m/z (ESI): 216 $[M+H]^+$。

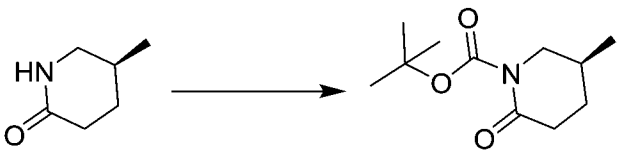
【0205】**第五步：(S)-5-甲基哌啶-2-酮的合成**



【0206】在(S)-5-甲基-1-(1-苯基乙烯基)哌啶-2-酮(7.28 g, 33.81 mmol)的二氯甲烷(30 mL)溶液中加入TFA(30 mL)和水(3 mL)。在40℃ 條件下反應過夜。濃縮後用反相柱分離得到粗品，凍乾後加入氨水(3 mL)，再濃縮乾，用乙酸乙酯打漿過濾得到(S)-5-甲基哌啶-2-酮(2.52 g, 63%)。MS m/z (ESI): 114 $[M+H]^+$。

【0207】^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 3.30-3.24 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 12.2, 10.1 Hz, 1H), 2.39-2.26 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 1H),1.01 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

【0208】**第六步：第三-丁基(S)-5-甲基-2-氧代哌啶-1-羧酸酯的合成**

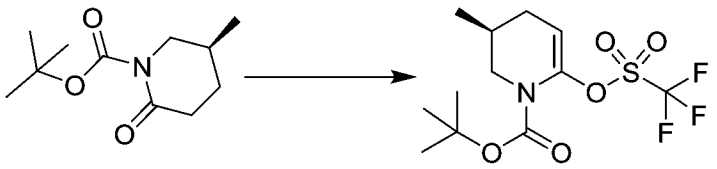


【0209】在(S)-5-甲基哌啶-2-酮(2.02 g, 17.85 mmol)的四氫呋喃(25 mL)溶液中加入4-二甲胺基吡啶(327 mg, 2.68 mmol)和二

碳酸二第三丁酯(6.22 g, 26.78 mmol)，25℃攪拌反應過夜。反應液濃縮後用二氯甲烷稀釋，5%硫酸氫鉀溶液洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得到第三-丁基(S)-5-甲基-2-氧代哌啶-1-羧酸酯(3.48 g, 70%)。MS m/z (ESI): 214 $[M+H]^+$。

【0210】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.83-3.75 (m, 1H), 3.11 (dd, *J* = 12.7, 10.4 Hz, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.46 -1.40 (m, 1H),1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

【0211】第七步：第三-丁基(S)-3-甲基-6-(((三氟甲基)磺醯)氧基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯的合成

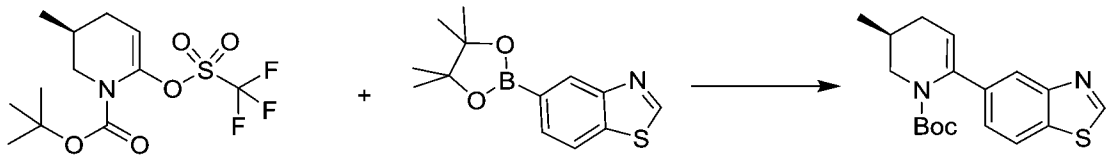


【0212】在-78℃條件下，往第三-丁基(S)-5-甲基-2-氧代哌啶-1-羧酸酯(1.00 g, 4.69 mmol)的無水四氫呋喃(25 mL)溶液中加入雙(三甲基矽基)胺基鈉(3.52 mL, 7.03 mmol)。反應液在該溫度下反應1小時。然後加入N-苯基雙(三氟甲磺醯亞胺)(2.18 g, 6.10 mmol)。反應液緩慢升溫，在室溫下攪拌3.5小時。反應液用乙酸乙酯稀釋，飽和食鹽水洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮。粗品經正相柱分離得到第三-丁基(S)-3-甲基-6-(((三氟甲基)磺醯)氧基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(1.05 g, 62%)。

MS m/z (ESI): 290 $[M+H-56]^+$。

【0213】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.25 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 12.7, 9.1 Hz, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

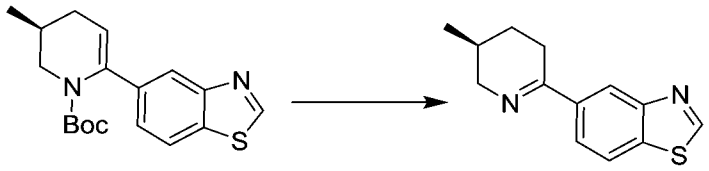
【0214】第八步：第三-丁基 (S)-6-(苯并[d]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯的合成



【0215】將第三-丁基 (S)-3-甲基-6-(((三氟甲基)磺醯)氧基)-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(1.39 g, 4.02 mmol)，5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯并[d]噻唑(1.00 g, 3.83 mmol)，碳酸鈉(1.01 g, 9.57 mmol)和1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈀(140 mg, 0.191 mmol)加入1,4-二氧六環(30 mL)和水(10 mL)中，並在氮氣保護下90℃反應18小時。反應液用乙酸乙酯稀釋，飽和食鹽水洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮。粗品經正相柱分離得到第三-丁基 (S)-6-(苯并[d]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(1.01 g, 75%)。MS m/z (ESI): 331 $[M+H]^+$。

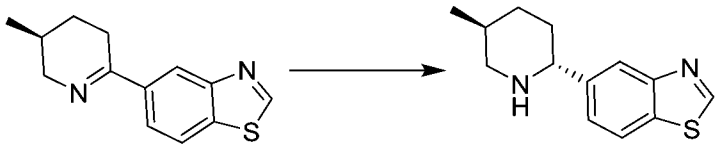
【0216】第九步：(S)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并

[d]噻唑的合成



【0217】在第三-丁基 (S)-6-(苯并[d]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(1.01 g, 3.05 mmol)的二氯甲烷(9 mL)溶液中加入三氟乙酸(3 mL, 2.68 mmol)。在25℃條件下反應過夜。反應液濃縮後加水稀釋，用氨水調pH到8，用二氯甲烷萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得到(S)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[d]噻唑(0.70 g, 92%)。MS m/z (ESI): 231 $[M+H]^+$。

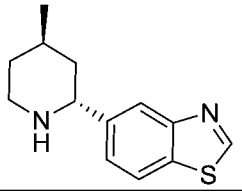
【0218】**第十步：5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑的合成**



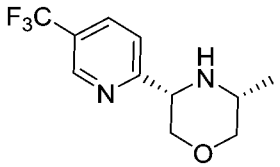
【0219】冰水浴下，在(S)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氫吡啶-2-基)苯并[d]噻唑(0.70 g, 3.04 mmol)的甲醇(5 mL)溶液中加入硼氫化鈉(308 mg, 9.12 mmol)。反應液在室溫下攪拌45分鐘。反應液濃縮後加水稀釋，用氨水調pH到8，用二氯甲烷萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮得到5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑(0.69 g, 98%)。MS m/z (ESI): 233 $[M+H]^+$。

【0220】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.48 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.86-1.68 (m, 2H), 1.30-1.19 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

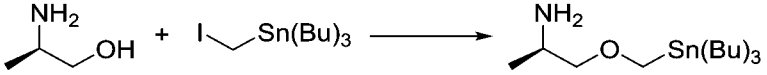
【0221】**中間體49可參照中間體48全部或部分合成方法選擇相應的原料進行製備:**

中間體編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]$^+$
49		5-((2R,4R)-4-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑	**233**

【0222】**中間體50、((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嗎啉的製備**



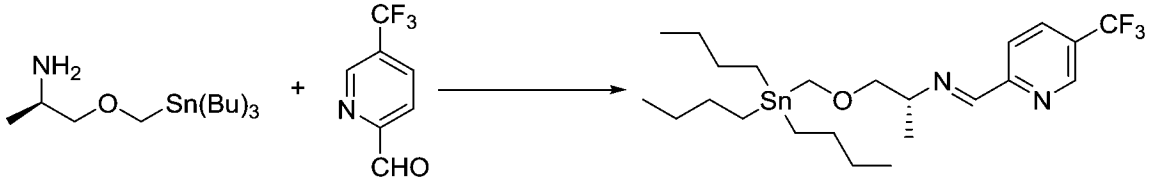
【0223】**第一步：(R)-1-((三丁基甲錫烷基)甲氧基)丙烷-2-胺的合成**



【0224】將氫化鈉(204 mg, 5.10 mmol, 60%的煤油中)溶於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中，冰水浴冷卻，緩慢滴加(R)-2-胺基丙烷-1-醇(0.36 mL, 4.64 mmol)，滴完後室溫攪拌一小時。反應

液冰水浴冷，緩慢滴加三丁基(碘甲基)錫烷(2.00 g, 4.64 mmol)的N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)溶液，室溫攪拌過夜。反應液冰浴冷卻，緩慢加入飽和氯化銨溶液淬滅，分液，有機相用飽和食鹽水洗滌。有機相旋蒸濃縮，粗品經柱層析分離得到(R)-1-((三丁基甲錫烷基)甲氧基)丙烷-2-胺(1.30 g, 71%)。MS m/z (ESI): 380 $[M+H]^+$。

【0225】第二步：(R,E)-N-(1-((三丁基甲錫烷基)甲氧基)丙烷-2-基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲亞胺的合成

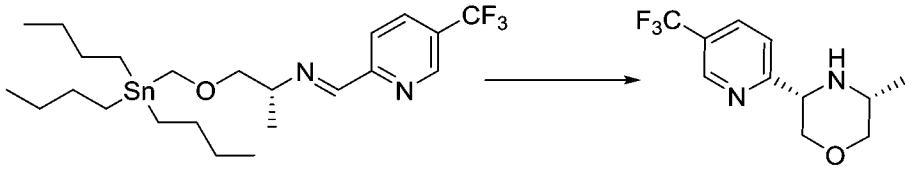


【0226】將((R)-1-((三丁基甲錫烷基)甲氧基)丙烷-2-胺(800 mg, 2.11 mmol)溶於二氯甲烷(20 mL)中，加5-三氟甲基吡啶-2-甲醛(370 mg, 2.11 mmol)和分子篩(1.50 g, 3.41 mmol)，室溫攪拌過夜。反應液過濾，二氯甲烷洗滌，濾液旋蒸濃縮得到(R,E)-N-(1-((三丁基甲錫烷基)甲氧基)丙烷-2-基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲亞胺(1100 mg, 97%)。

【0227】^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (dt, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 3.79-3.63 (m, 3H), 3.43 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.48-1.36 (m, 6H), 1.28-1.18 (m, 9H), 0.95-0.81 (m,

15H).

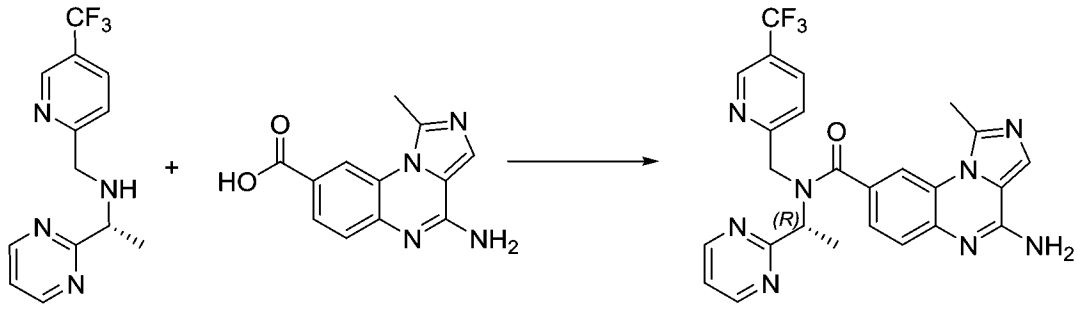
【0228】**第三步：((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嗎啉的合成**



【0229】將(S,S)-2,2'-異丙亞基雙(4-苯基-2-惡唑啉)(70 mg, 0.21 mmol)溶於六氟異丙醇(10 mL)中，加入三氟甲磺酸銅(151 mg, 0.42 mmol)，室溫攪拌過夜。通過注射器往反應液中加入(R,E)-N-(1-((三丁基甲錫烷基)甲氧基)丙烷-2-基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲亞胺(1113 mg, 2.08 mmol)的六氟異丙醇(5 mL)溶液，室溫攪拌24小時。反應液用二氯甲烷和氨水溶液稀釋，分液，有機相旋蒸濃縮，粗品經反相柱層析分離得到((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嗎啉(195 mg, 37%)。MS m/z (ESI): 247 $[M+H]^+$。

【0230】**Ⅱ. 實施例的製備**

【0231】**實施例1：(R)-4-胺基-1-甲基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺的製備**

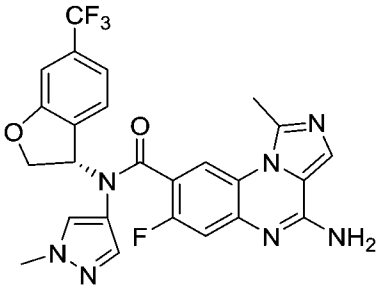


【0232】將4-胺基-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸(30.0 mg, 0.12 mmol)和2-甲氧基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙烷-1-胺(34.9 mmol,0.12 mmol)溶於N,N-二甲基乙醯胺(3 mL)，加入三吡咯烷基溴化鏻六氟磷酸鹽(75.1 mmol, 0.16 mmol)和N,N-二異丙基乙胺(48.0 mg, 0.37 mmol)，室溫攪拌過夜，反應結束後，加水淬滅，乙酸乙酯萃取三次，合併有機相用飽和食鹽水洗滌後用無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，矽膠柱層析分離[9%甲醇-二氯甲烷體系]得到粗品，再用反相柱分離[50%乙腈-10 nM碳酸氫銨水溶液體系]，凍乾後得到(R)-4-胺基-1-甲基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺(18 mg, 28%)。MS m/z (ESI): 507 $[M+H]^+$。

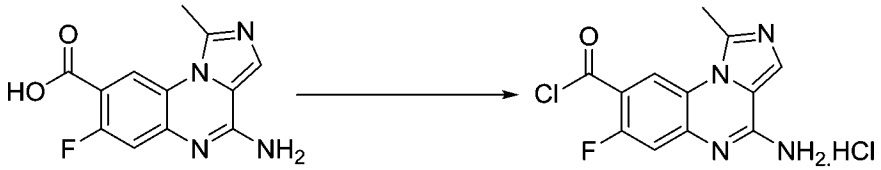
【0233】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88-8.76 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61-7.47 (m, 3H), 7.41 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.00-4.47 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

【0234】實施例2：(S)-4-胺基-7-氟-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡

唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺的製備



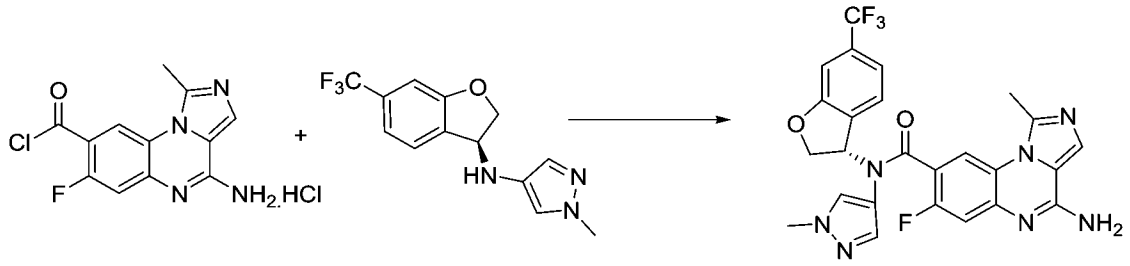
【0235】第一步：4-胺基-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯氯鹽酸鹽的合成



【0236】將4-胺基-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸(100 mg, 0.38 mmol)置於二氯甲烷(10 mL)，加入鹽酸的1,4-二氧六環(0.5 mL, 2.0 mmol, 4 mol/L)，室溫攪拌半小時，反應液減壓旋蒸濃縮至乾。殘留物加入氯化亞碸(1.0 mL, 13.79 mmol)，65℃攪拌反應過夜。反應液減壓旋蒸濃縮，殘留物加入乾燥二氯甲烷(5 mL)，旋蒸濃縮後得到4-胺基-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯氯鹽酸鹽(118 mg, 99%)。MS m/z (ESI): 275 $[M+H]^+$。

【0237】第二步：(S)-4-胺基-7-氟-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-

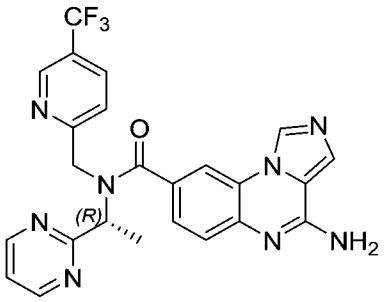
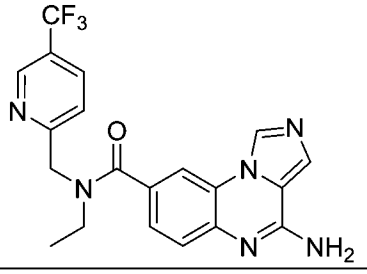
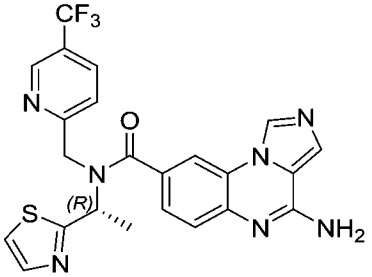
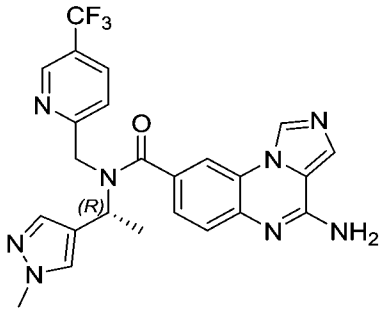
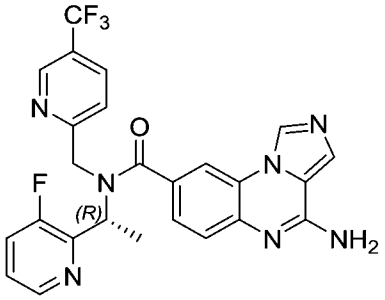
基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲醯胺的合成

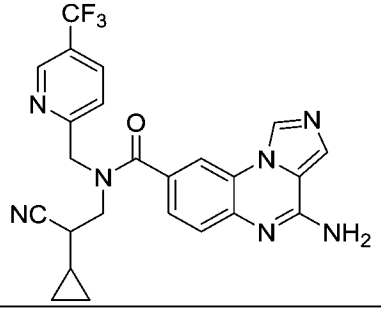
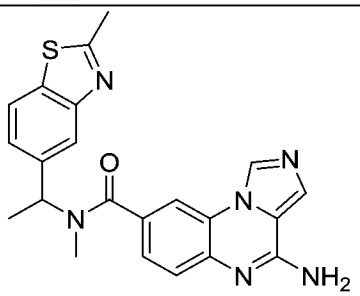
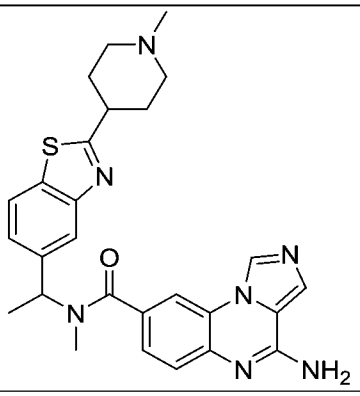
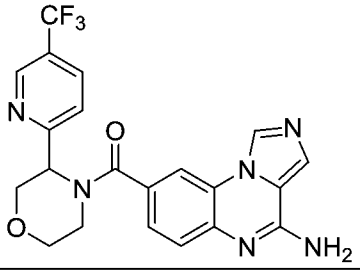
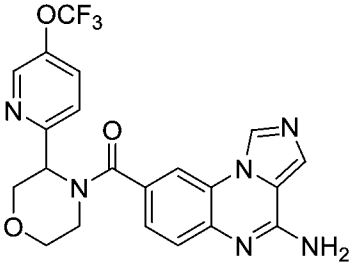


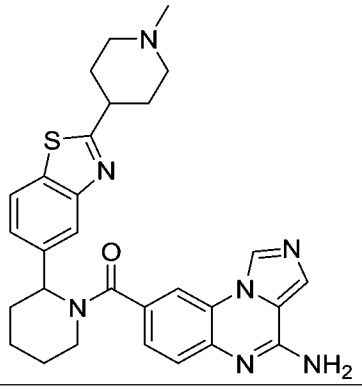
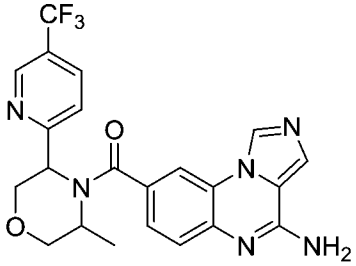
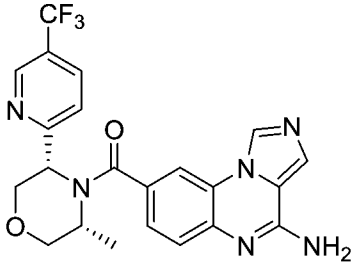
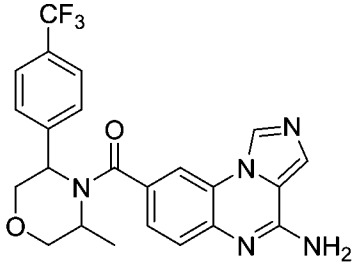
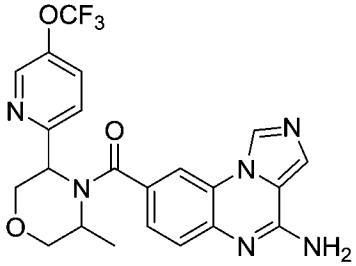
【0238】4-胺基-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯氯鹽酸鹽(77 mg, 0.24 mmol)置於二氯乙烷中(6 mL)，加入吡啶(0.10 mL, 1.22 mmol)和(S)-1-甲基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-胺(69 mg, 0.24 mmol)，60℃攪拌反應5小時。反應結束後，反應液旋蒸濃縮，粗品用反相柱層析分離得到((S)-4-胺基-7-氟-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺(32 mg, 25%)。MS m/z (ESI): 526 $[M+H]^+$。

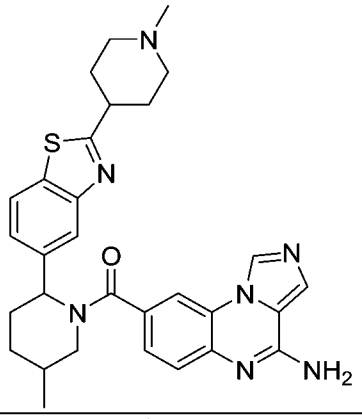
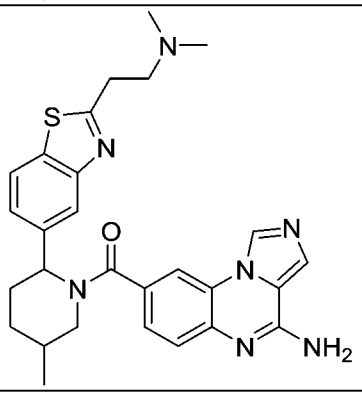
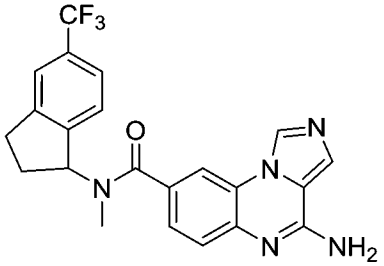
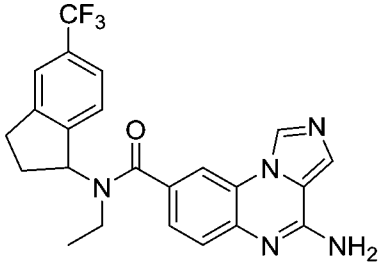
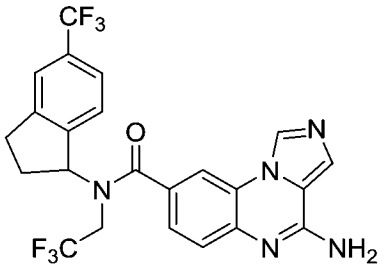
【0239】^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.88 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 10.6, 4.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.93 (s, 3H).

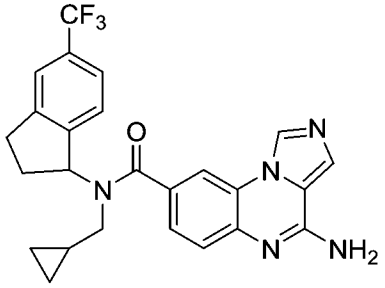
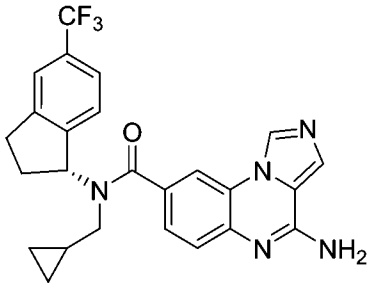
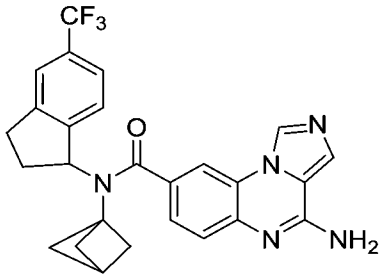
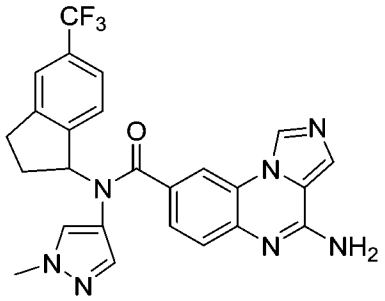
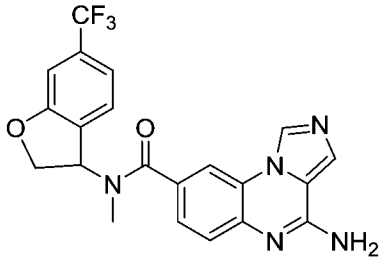
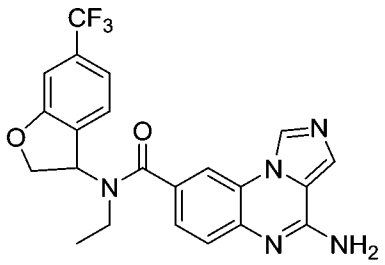
【0240】**實施**例**3～233**可參照**實施例1**或**實施例2**的全部或部分合成方法選擇相應的原料進行製備:

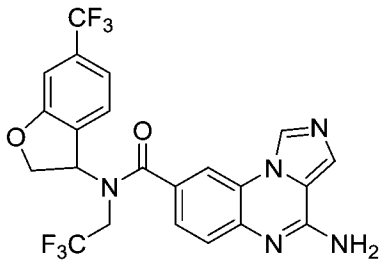
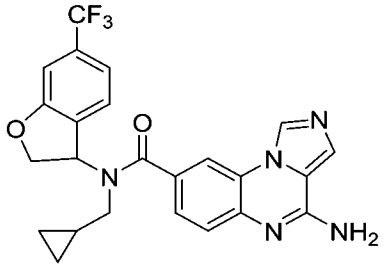
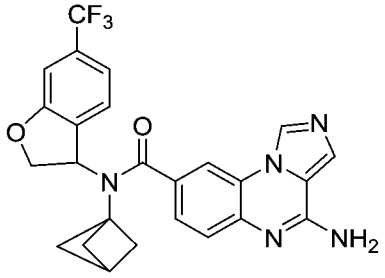
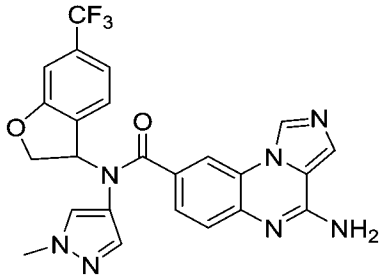
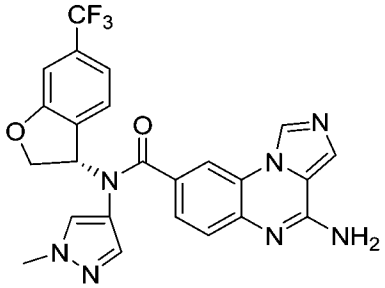
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
3		(R)-4-胺基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	493
4		4-胺基-N-乙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	415
5		(R)-4-胺基-N-(1-(噻唑-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	498
6		(R)-4-胺基-N-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	495
7		(R)-4-胺基-N-(1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	510

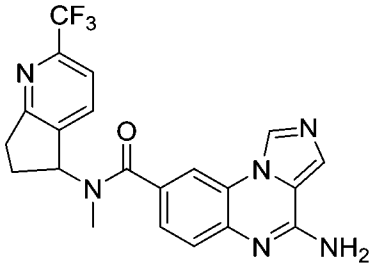
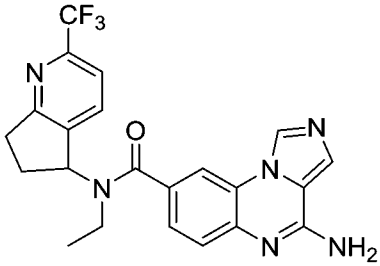
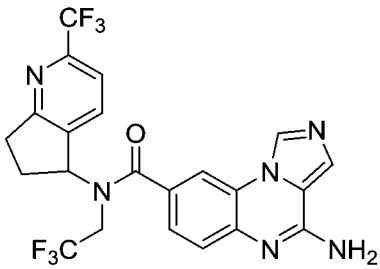
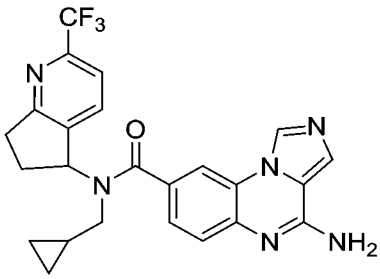
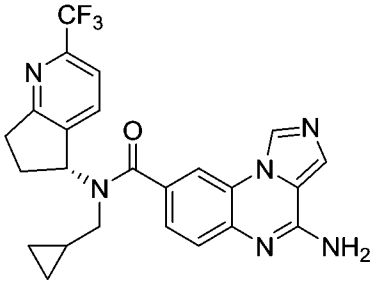
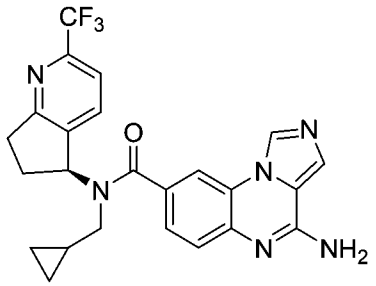
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
8		4-胺基-N-(2-氰基-2-環丙基乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	480
9		4-胺基-N-甲基-N-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)乙基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	416
10		4-胺基-N-甲基-N-(1-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)乙基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	500
11		(4-胺基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	443
12		(4-胺基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(3-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	459

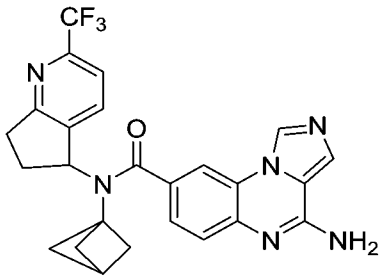
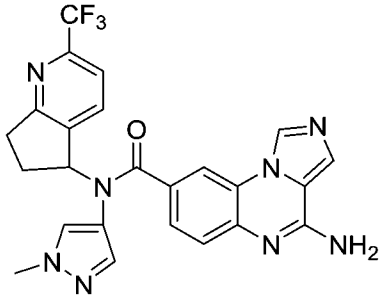
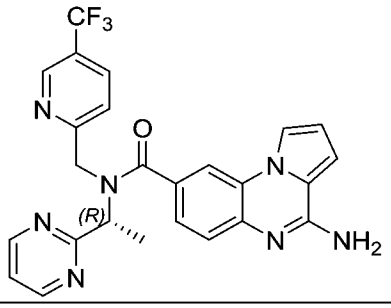
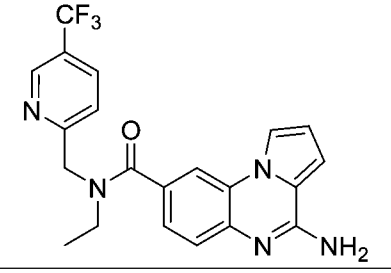
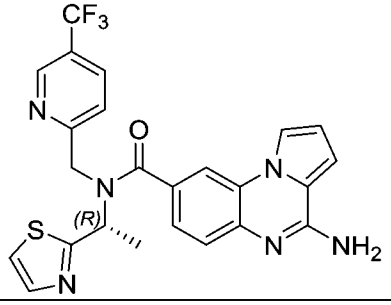
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
13		(4-胺基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)甲酮	526
14		(4-胺基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	457
14a		(4-胺基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	457
15		(4-胺基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)嗎啉代)甲酮	456
16		(4-胺基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	473

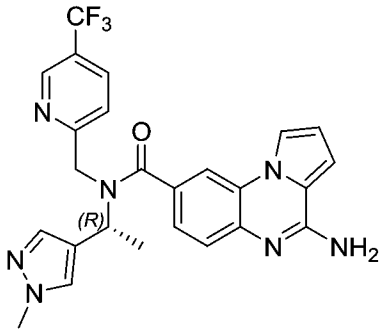
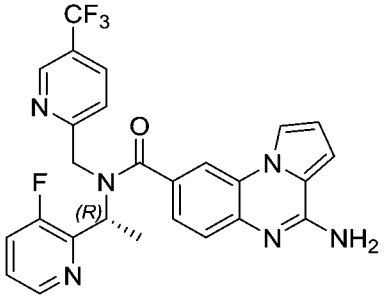
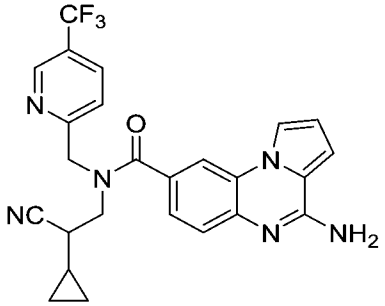
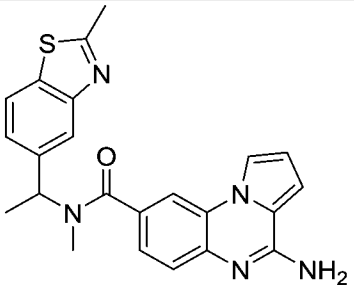
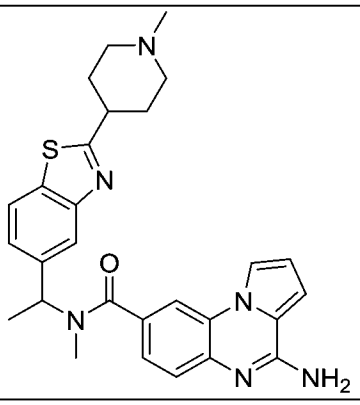
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
17		(4-胺基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)甲酮	540
18		(4-胺基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(2-(2-(2-(二甲胺基)乙基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)甲酮	514
19		4-胺基-N-甲基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	426
20		4-胺基-N-乙基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	440
21		4-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	494

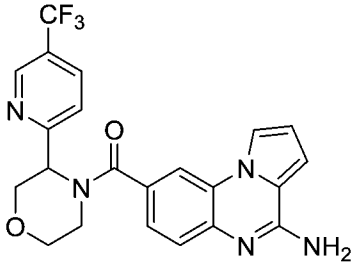
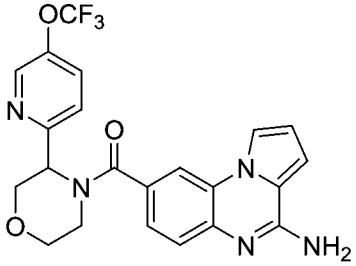
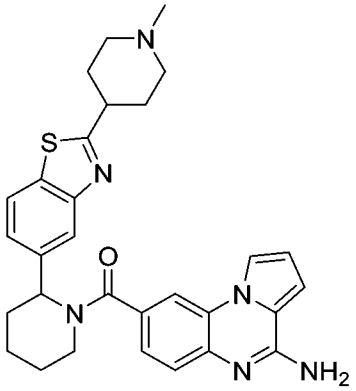
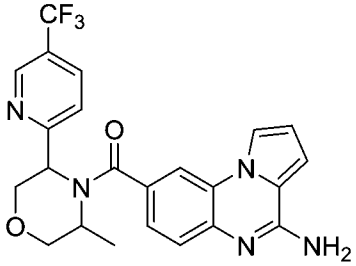
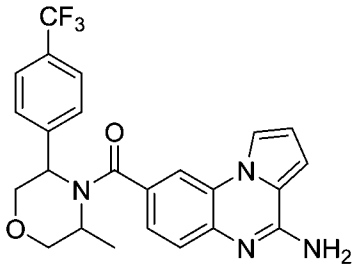
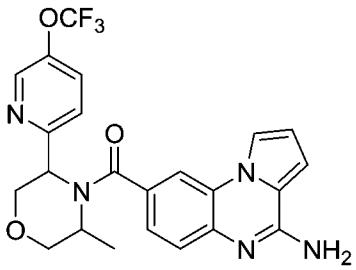
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
22		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	466
22a		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	466
23		4-胺基-N-(二環[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	478
24		4-胺基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	492
25		4-胺基-N-甲基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	428
26		4-胺基-N-乙基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	441

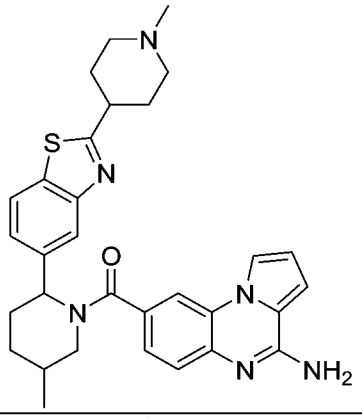
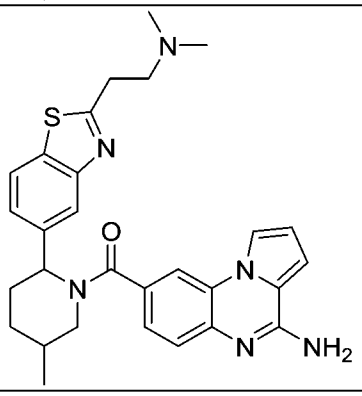
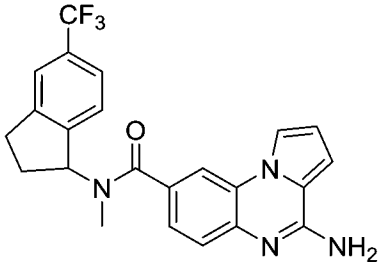
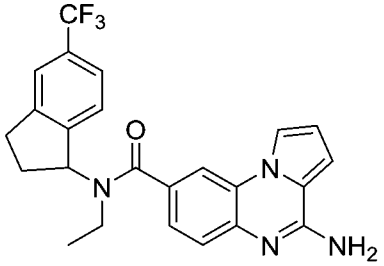
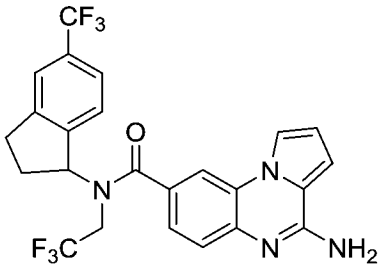
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
27		4-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	496
28		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	468
29		4-胺基-N-(二環[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	480
30		4-胺基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	494
30a		(S)-4-胺基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	494

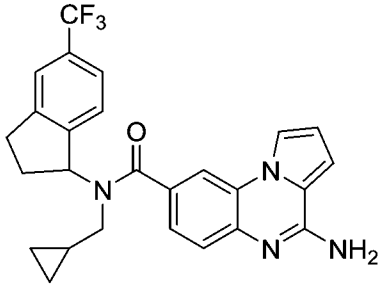
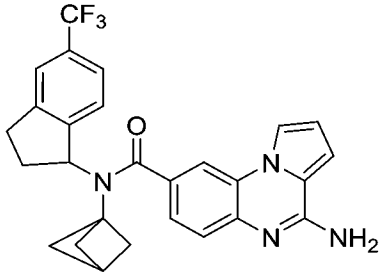
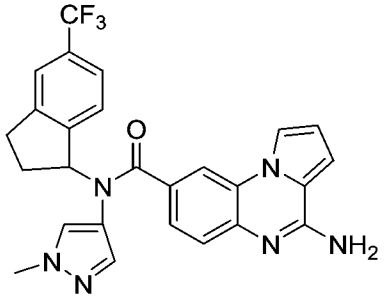
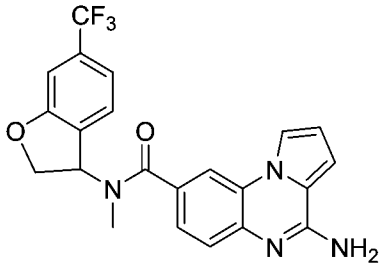
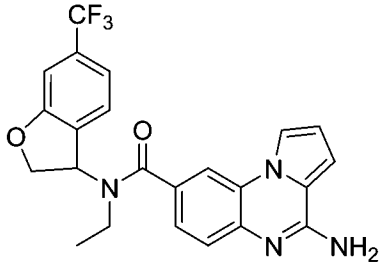
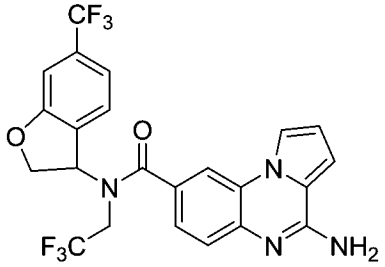
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
31		4-胺基-N-甲基-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	427
32		4-胺基-N-乙基-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	441
33		4-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	495
34		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	467
34a		(S)-4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	467
34b		(S)-4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	467

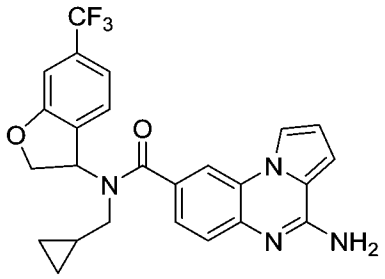
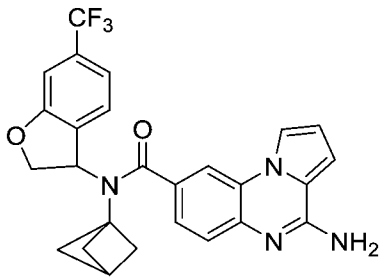
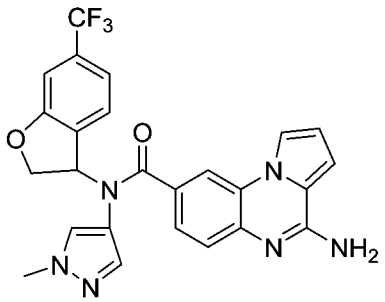
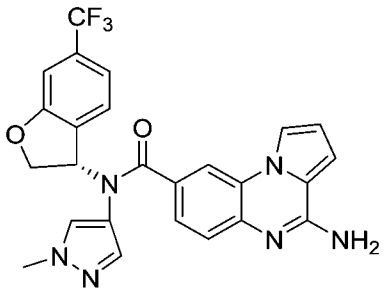
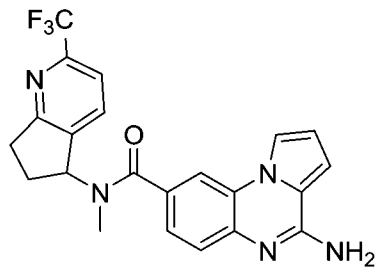
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
35		4-胺基-N-(二環[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	479
36		4-胺基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	493
37		(R)-4-胺基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	492
38		4-胺基-N-乙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	414
39		(R)-4-胺基-N-(1-(噻唑-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	497

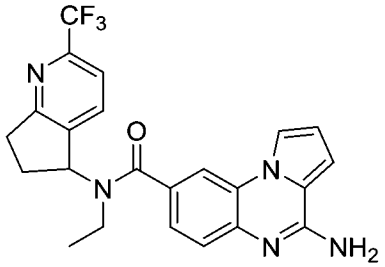
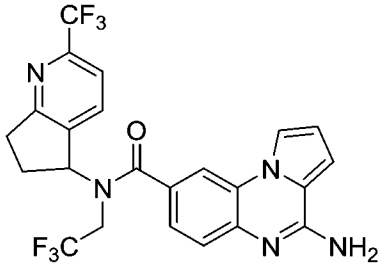
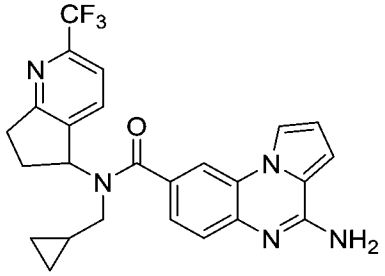
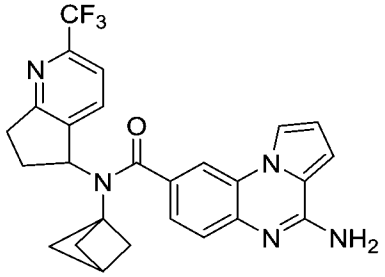
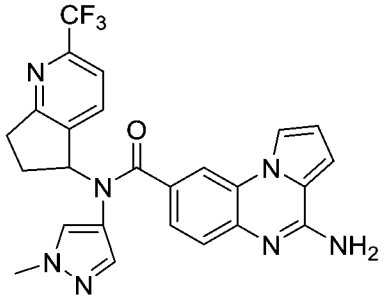
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
40		(R)-4-胺基-N-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	494
41		(R)-4-胺基-N-(1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	509
42		4-胺基-N-(2-氰基-2-環丙基乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	479
43		4-胺基-N-甲基-N-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)乙基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	416
44		4-胺基-N-甲基-N-(1-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)乙基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	499

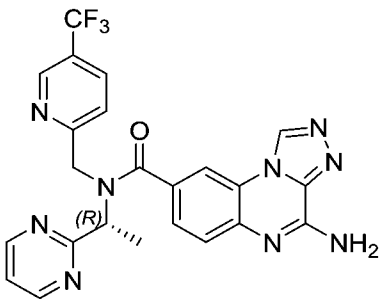
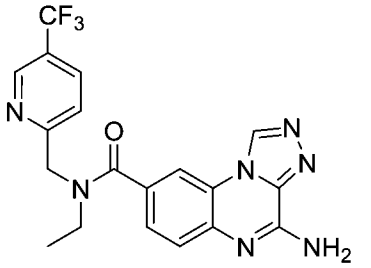
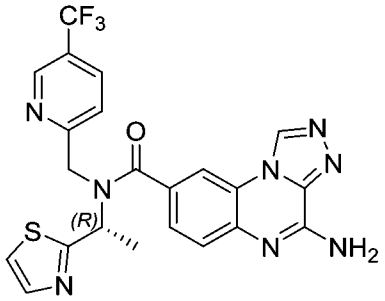
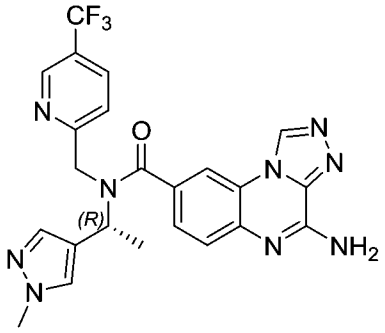
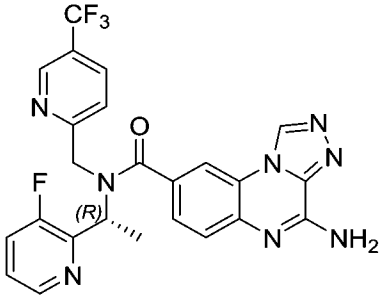
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
45		(4-胺基吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-基)(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	442
46		(4-胺基吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-基)(3-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	458
47		(4-胺基吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-基)(2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)甲酮	525
48		(4-胺基吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-基)(3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	456
49		(4-胺基吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-基)(3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)嗎啉代)甲酮	455
50		(4-胺基吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-基)(3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	472

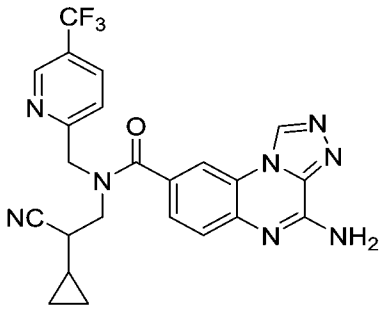
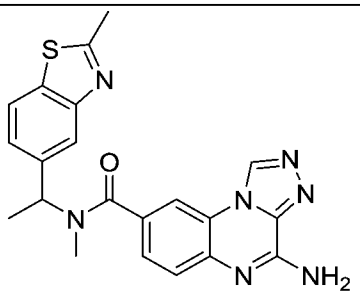
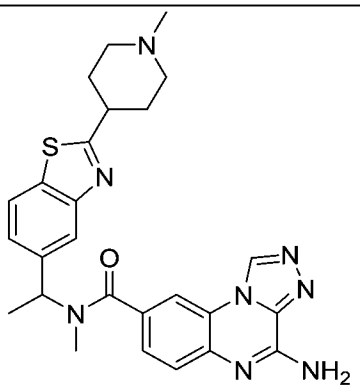
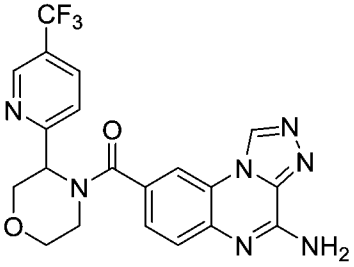
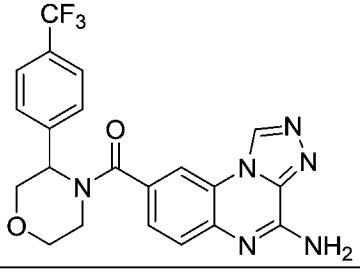
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
51		(4-胺基吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-基)(5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)甲酮	539
52		(4-胺基吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-基)(2-(2-(2-(二甲胺基)乙基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)甲酮	513
53		4-胺基-N-甲基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	425
54		4-胺基-N-乙基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	439
55		4-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	493

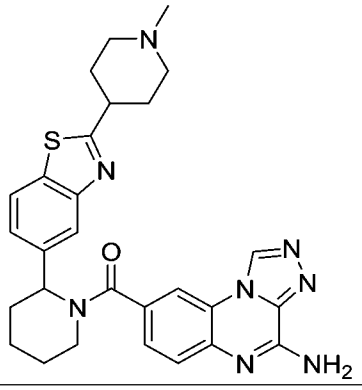
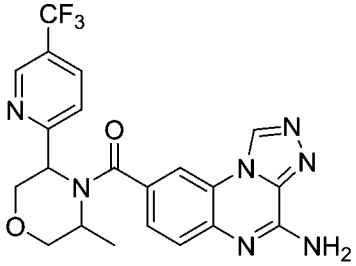
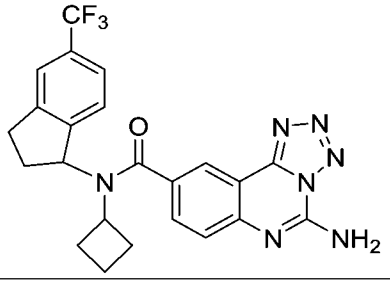
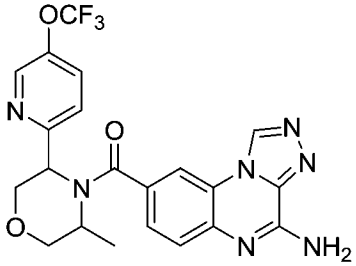
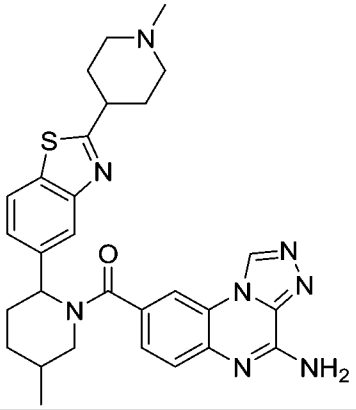
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
56		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	465
57		4-胺基-N-(二環[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	477
58		4-胺基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	491
59		4-胺基-N-甲基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	427
60		4-胺基-N-乙基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	441
61		4-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	495

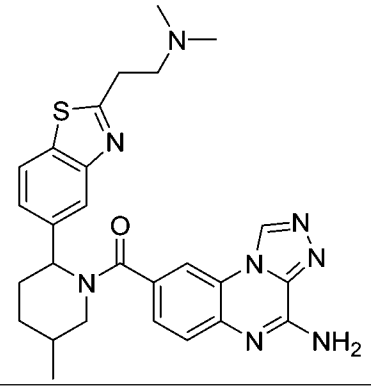
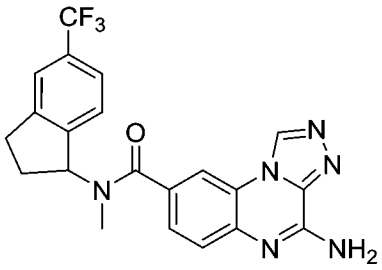
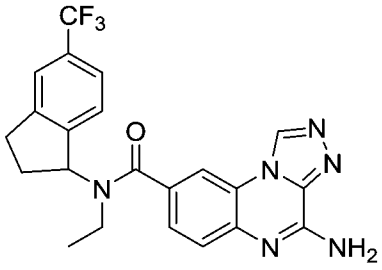
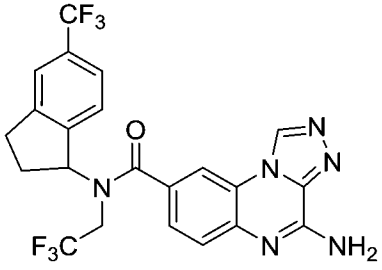
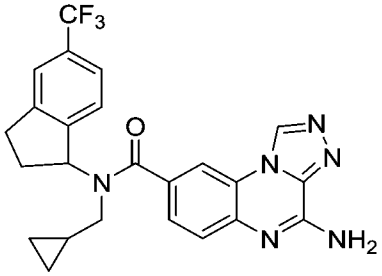
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
62		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	467
63		4-胺基-N-(二環[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	479
64		4-胺基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	493
64a		(S)-4-胺基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	493
65		4-胺基-N-甲基-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	426

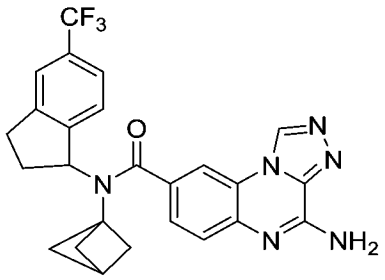
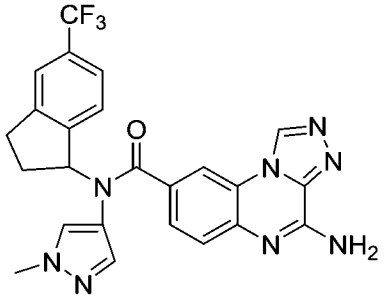
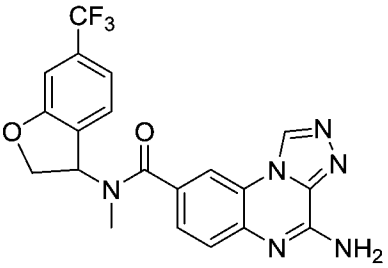
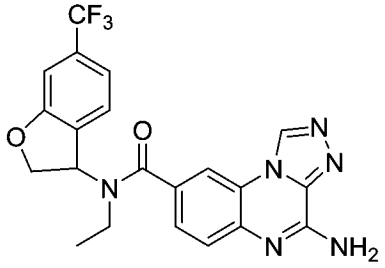
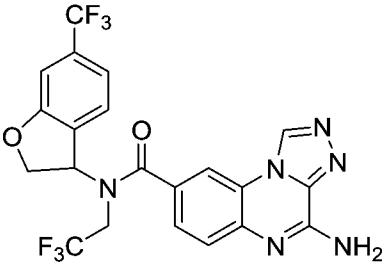
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
66		4-胺基-N-乙基-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	440
67		4-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	494
68		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	466
69		4-胺基-N-(二環[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	478
70		4-胺基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	492

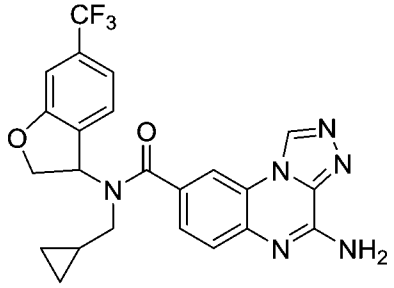
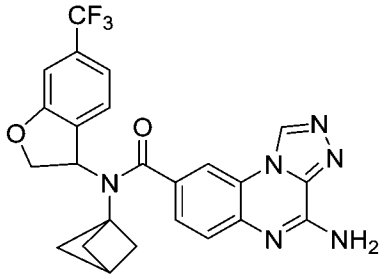
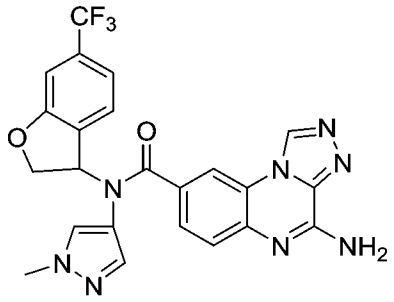
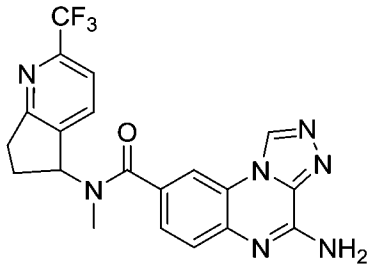
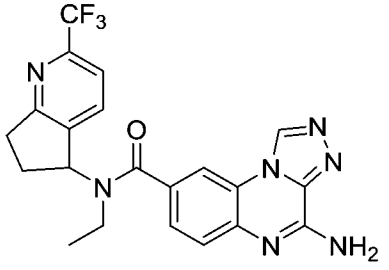
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
71		(R)-4-胺基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	494
73		4-胺基-N-乙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	415
74		(R)-4-胺基-N-(1-(噻唑-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	499
75		(R)-4-胺基-N-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	496
76		(R)-4-胺基-N-(1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	511

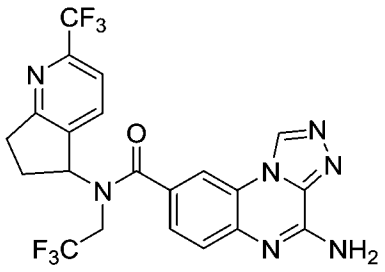
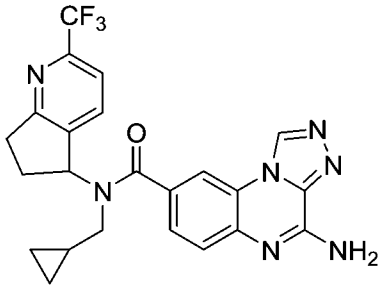
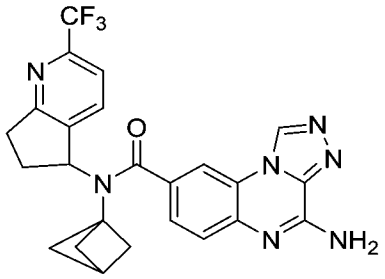
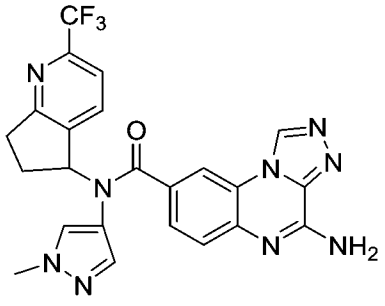
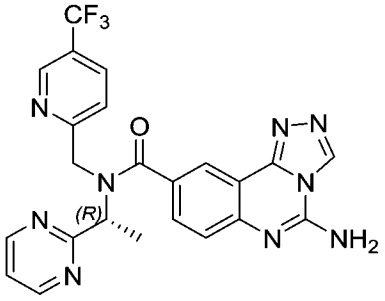
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
77		4-胺基-N-(2-氰基-2-環丙基乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	481
78		4-胺基-N-甲基-N-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	418
79		4-胺基-N-甲基-N-(1-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	501
80		(4-胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-基)(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	444
81		(4-胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-基)(3-(4-(三氟甲基)苯基)嗎啉代)甲酮	443

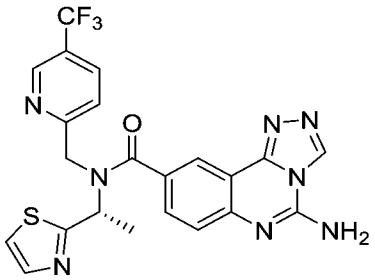
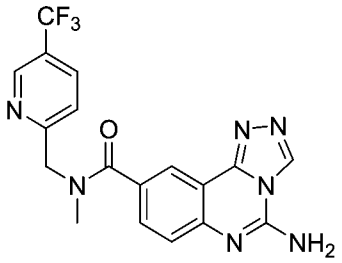
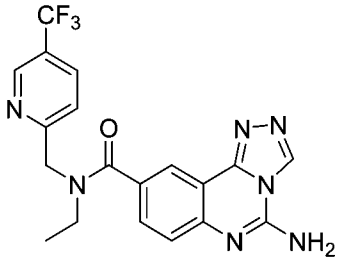
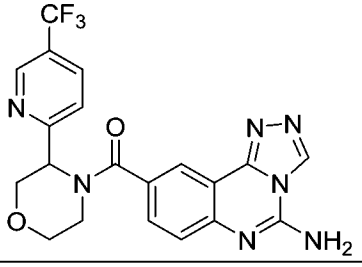
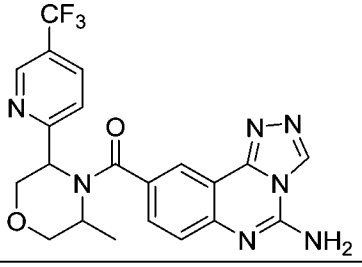
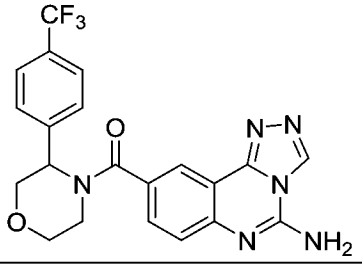
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
82		(4-胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-基)(2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)甲酮	527
83		(4-胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-基)(3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	457
84		5-胺基-N-環丁基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)四唑并[1,5-c]喹唑啉-9-甲醯胺	468
85		(4-胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-基)(3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	474
86		(4-胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-基)(5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)甲酮	541

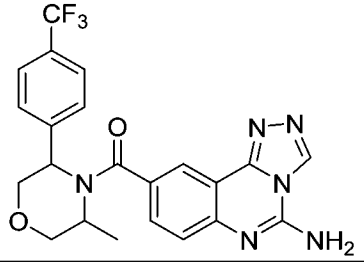
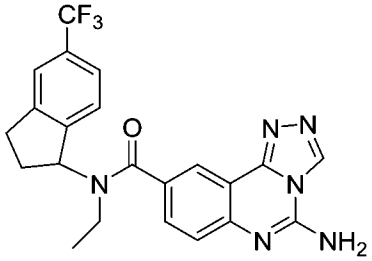
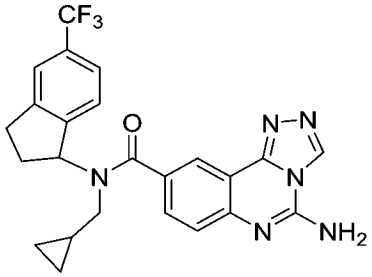
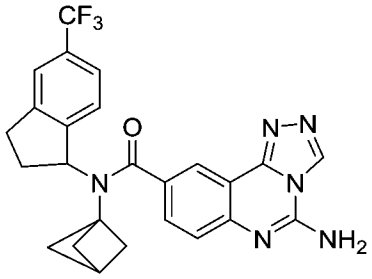
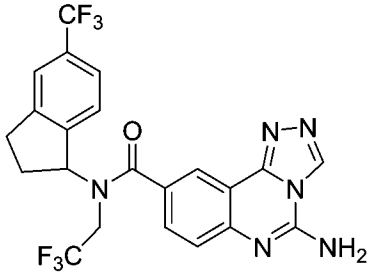
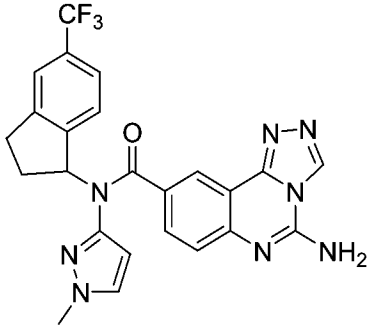
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
87		(4-胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-基)(2-(2-(2-(二甲胺基)乙基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)甲酮	515
88		4-胺基-N-甲基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	427
89		4-胺基-N-乙基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	441
90		4-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	495
91		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	467

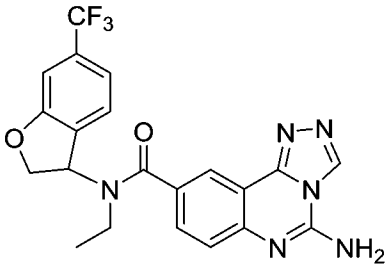
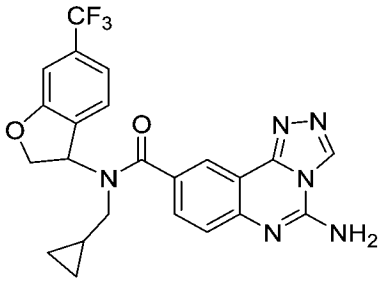
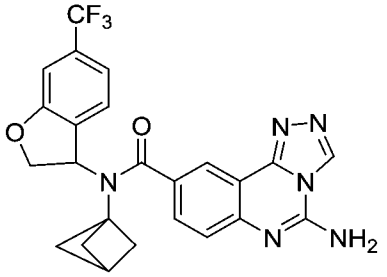
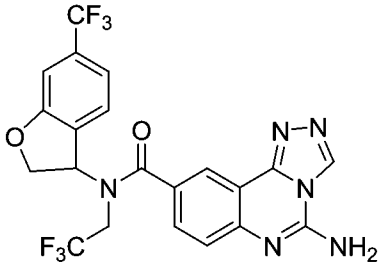
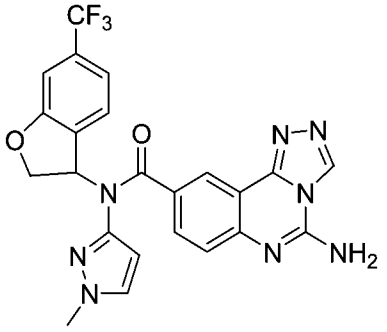
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
92		4-胺基-N-(二環[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	479
93		4-胺基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	493
94		4-胺基-N-甲基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	429
95		4-胺基-N-乙基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	443
96		4-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	497

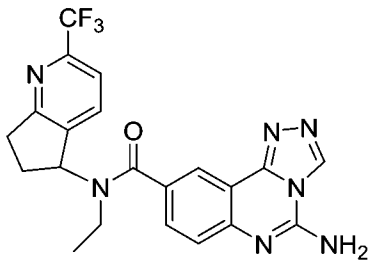
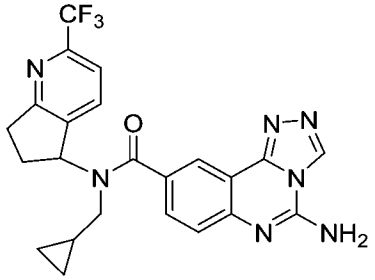
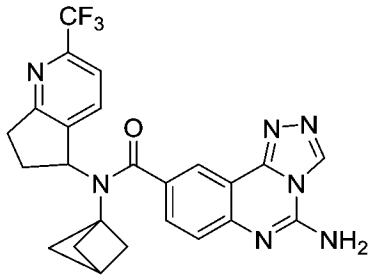
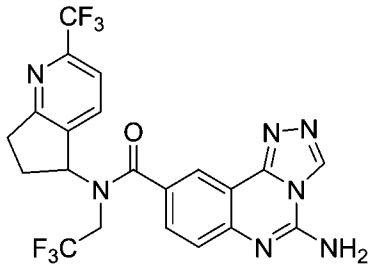
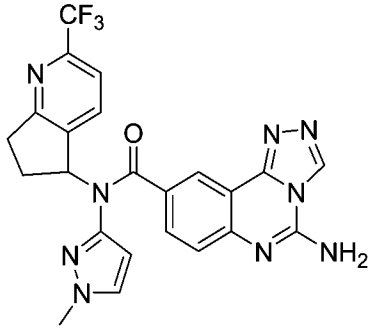
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
97		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	469
98		4-胺基-N-(二環[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	481
99		4-胺基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	495
100		4-胺基-N-甲基-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	428
101		4-胺基-N-乙基-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	442

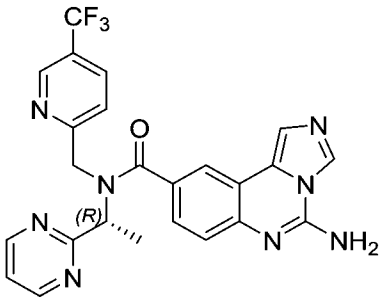
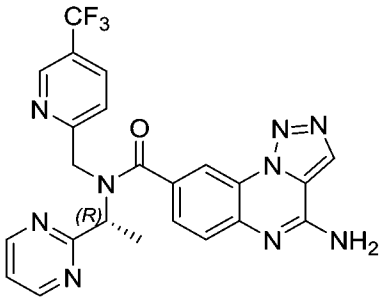
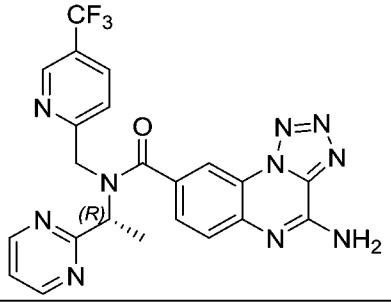
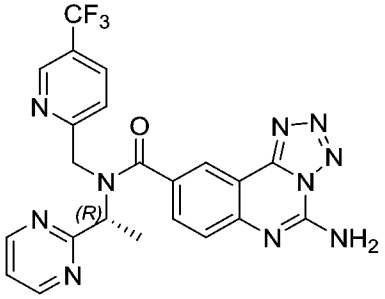
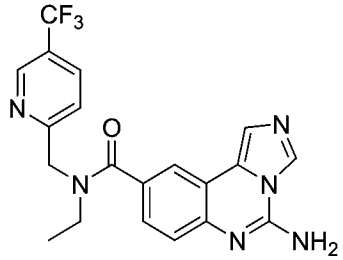
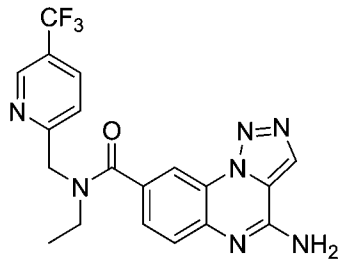
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
102		4-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	496
103		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	468
104		4-胺基-N-(二環[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	480
105		4-胺基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲醯胺	494
106		(R)-5-胺基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	494

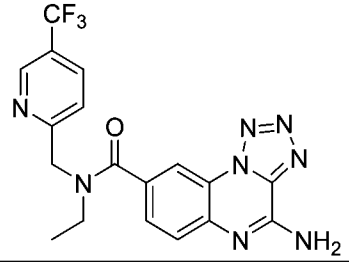
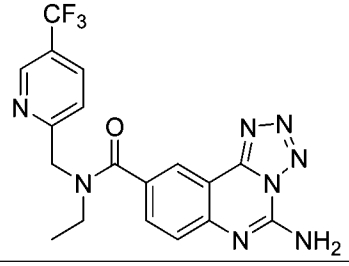
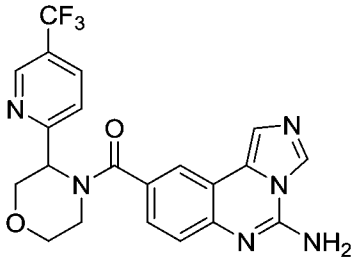
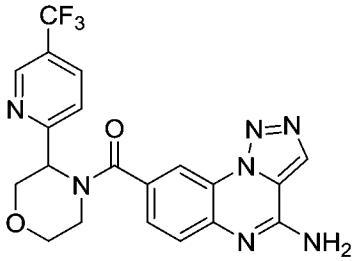
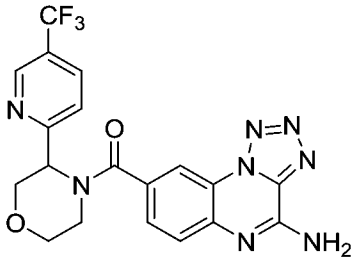
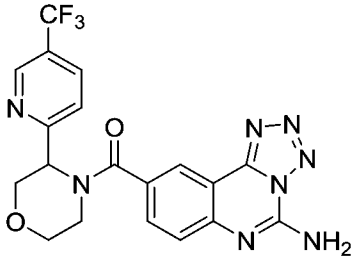
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
107		(R)-5-胺基-N-(1-(噻唑-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	499
108		5-胺基-N-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	402
109		5-胺基-N-乙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	416
110		(5-胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-基)(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	444
111		(5-胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-基)(3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	458
112		(5-胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-基)(3-(4-(三氟甲基)苯基)嗎啉代)甲酮	443

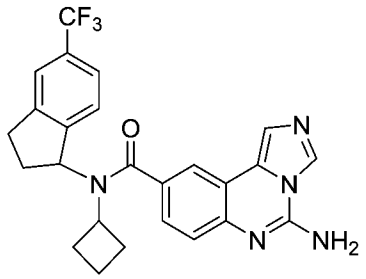
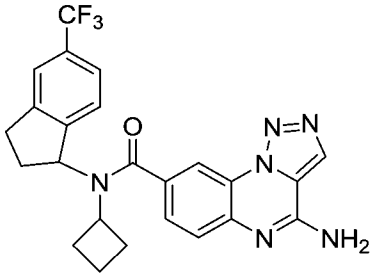
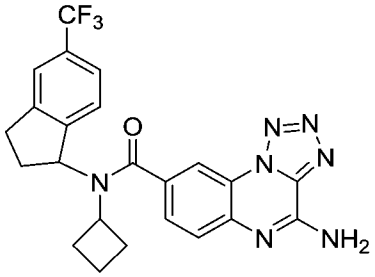
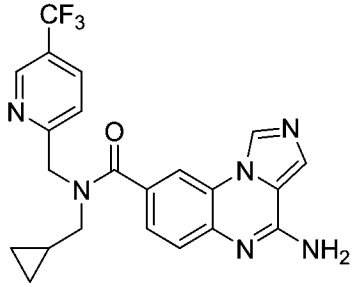
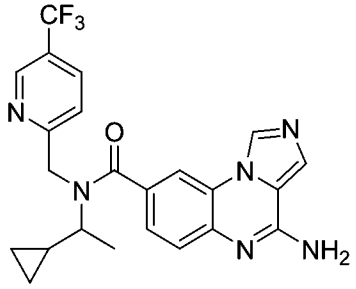
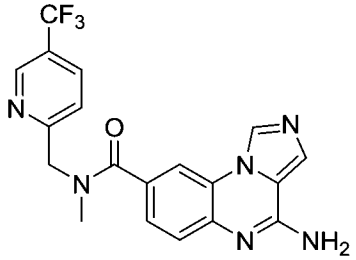
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
113		(5-胺基-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-基)(3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)嗎啉代)甲酮	457
114		5-胺基-N-乙基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	441
115		5-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	467
116		5-胺基-N-(二環[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	479
117		5-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	495
118		5-胺基-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-	493

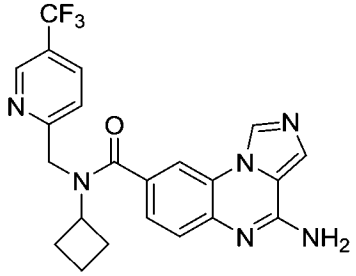
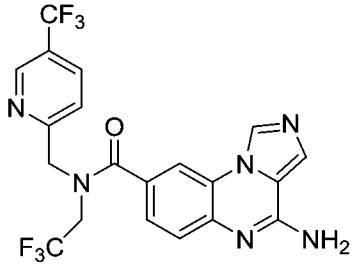
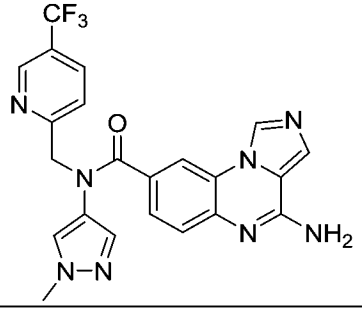
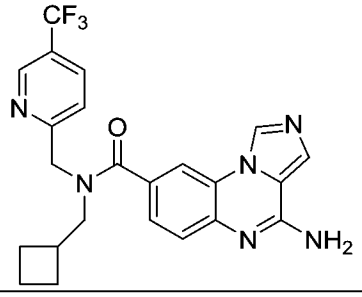
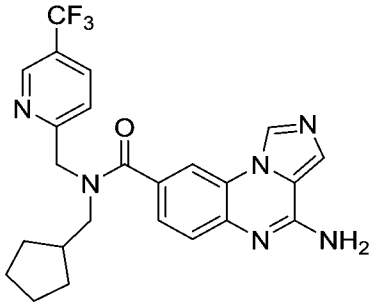
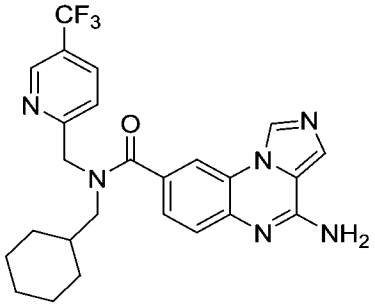
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
		甲醯胺	
119		5-胺基-N-乙基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	443
120		5-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	469
121		5-胺基-N-(二環[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	481
122		5-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	497
123		5-胺基-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	495

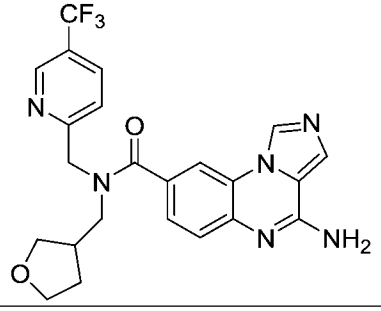
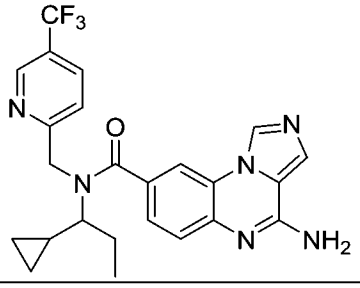
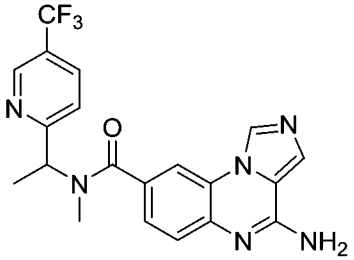
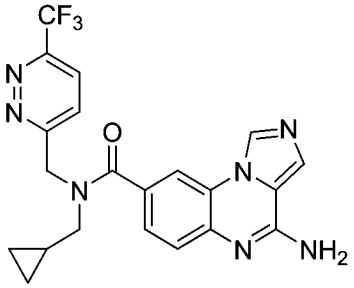
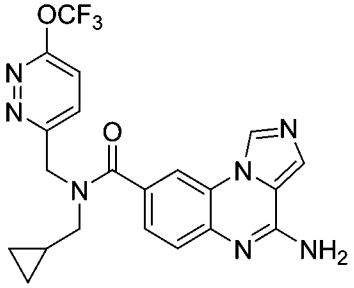
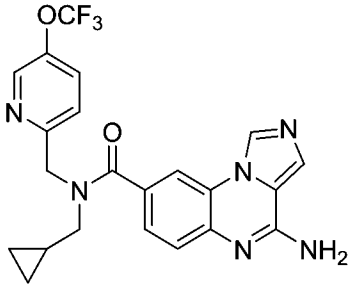
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
124		5-胺基-N-乙基-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	442
125		5-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	468
126		5-胺基-N-(二環[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	480
127		5-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	496
128		5-胺基-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲醯胺	494

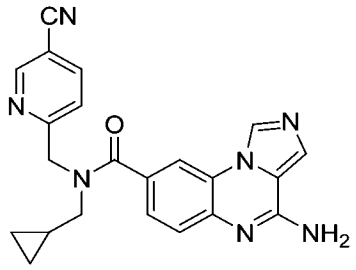
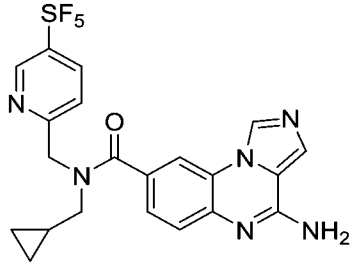
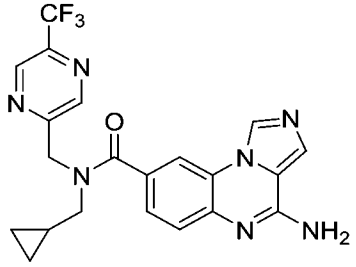
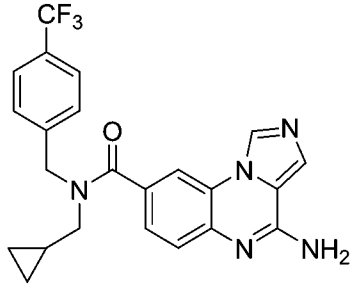
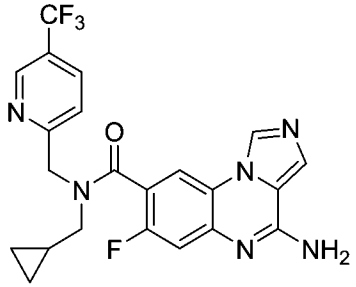
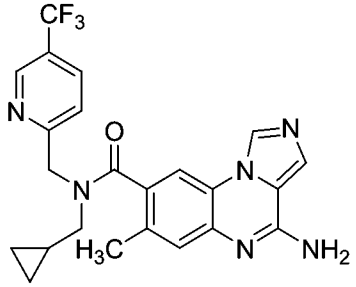
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
129		(R)-5-胺基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-c]喹唑啉-9-甲醯胺	493
130		(R)-4-胺基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	494
131		(R)-4-胺基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)四唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	495
132		(R)-5-胺基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)四唑并[1,5-c]喹唑啉-9-甲醯胺	495
133		5-胺基-N-乙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-c]喹唑啉-9-甲醯胺	415
134		4-胺基-N-乙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	416

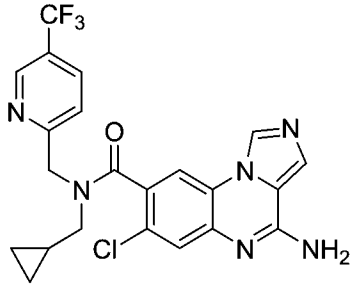
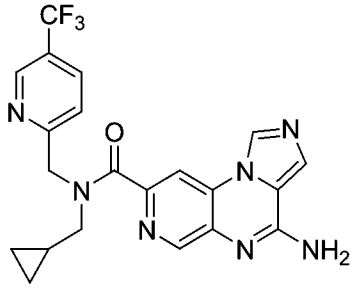
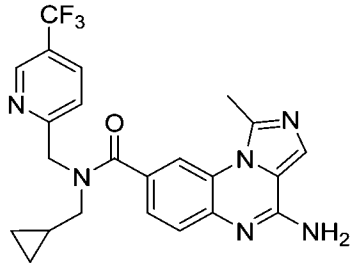
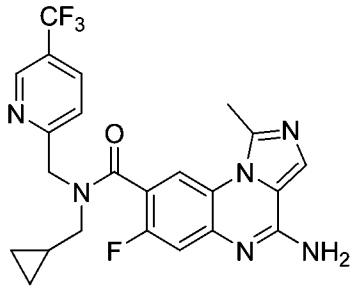
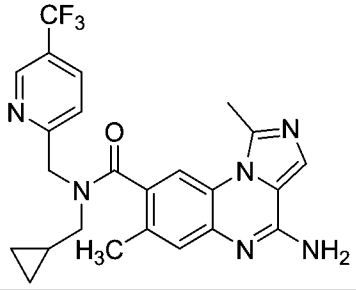
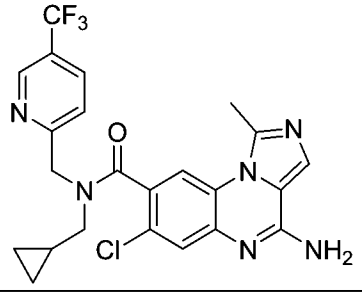
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
135		4-胺基-N-乙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)四唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	417
136		5-胺基-N-乙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)四唑并[1,5-c]喹唑啉-9-甲醯胺	417
137		(5-胺基咪唑并[1,5-c]喹唑啉-9-基)(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	443
138		(4-胺基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	444
139		(4-胺基四唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	445
140		(5-胺基四唑并[1,5-c]喹唑啉-9-基)(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)嗎啉代)甲酮	445
141		5-胺基-N-環丁基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-c]	466

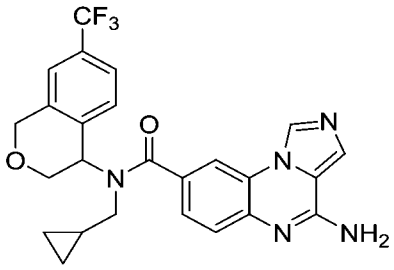
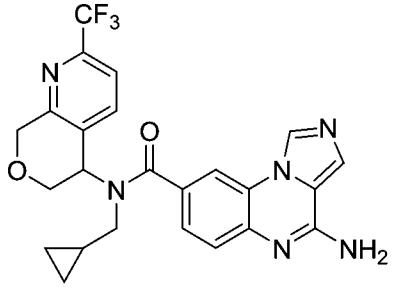
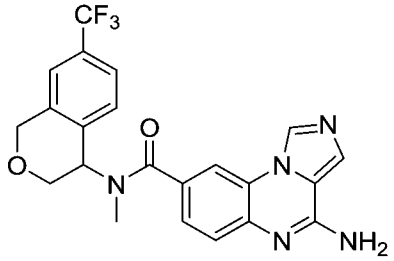
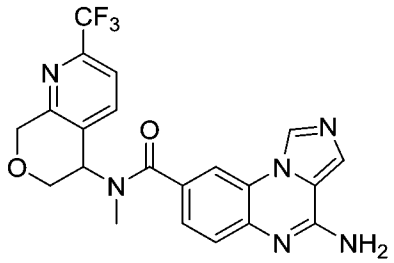
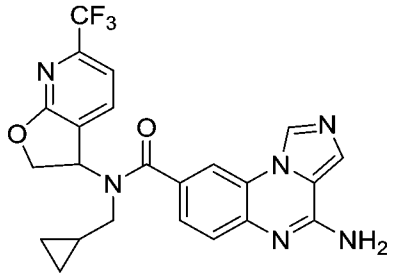
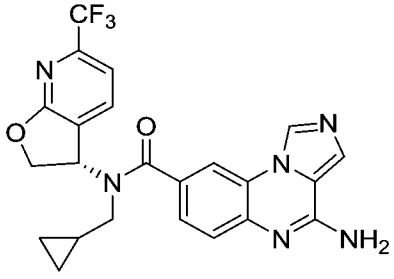
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
		喹唑啉-9-甲醯胺	
142		4-胺基-N-環丁基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	467
143		4-胺基-N-環丁基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)四唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	468
144		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	441
145		4-胺基-N-(1-環丙基乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	455
146		4-胺基-N-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	401

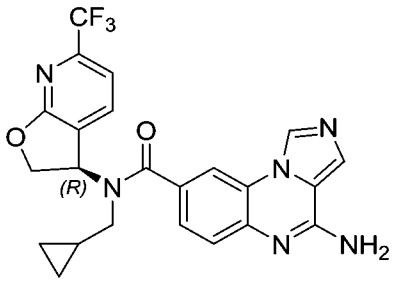
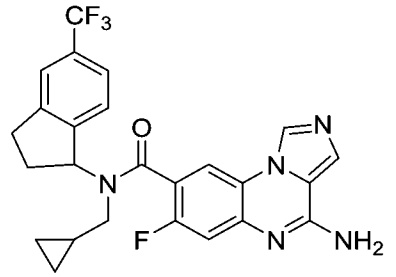
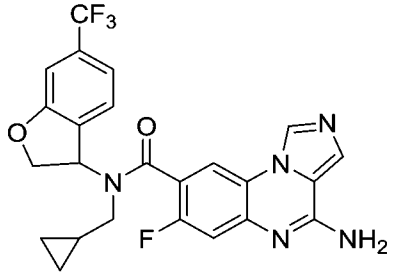
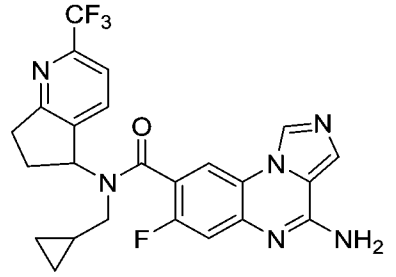
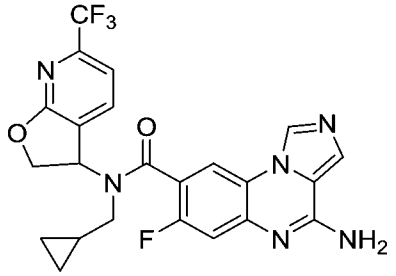
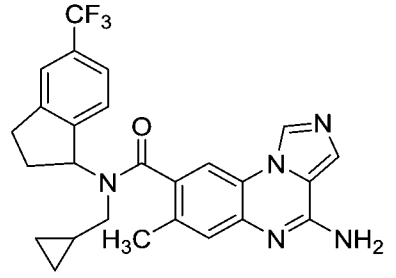
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
147		4-胺基-N-環丁基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	441
148		4-胺基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	469
149		4-胺基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	468
150		4-胺基-N-(環丁基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	455
151		4-胺基-N-(環戊基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	469
152		4-胺基-N-(環己基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	483

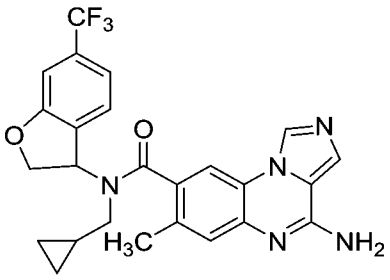
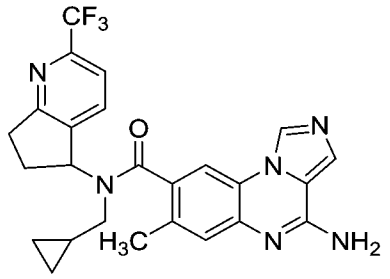
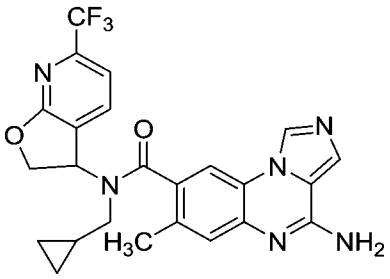
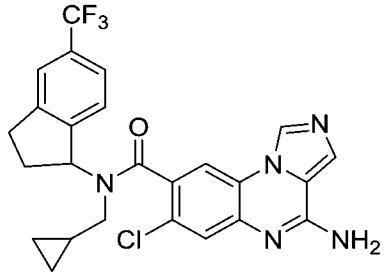
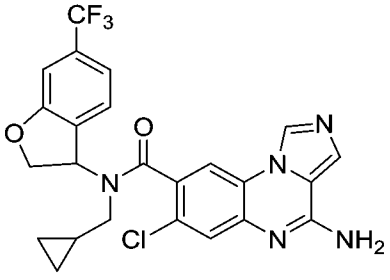
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
153		4-胺基-N-((四氫呋喃-3-基)甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	471
154		4-胺基-N-(1-環丙基丙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	469
155		4-胺基-N-甲基-N-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	415
156		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-((6-(三氟甲基)噠嗪-3-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	442
157		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-((6-(三氟甲氧基)噠嗪-3-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	458
158		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-((5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	457

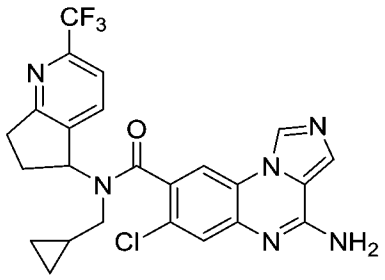
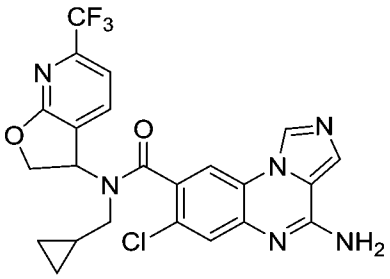
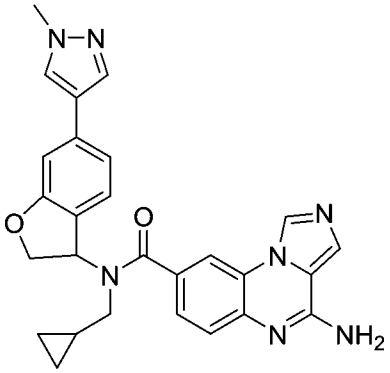
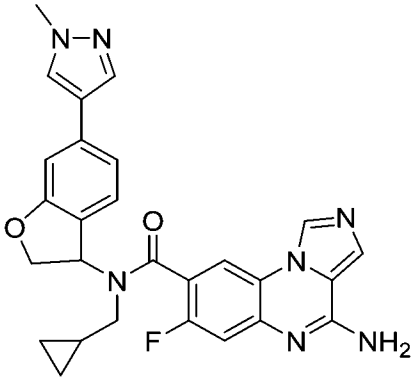
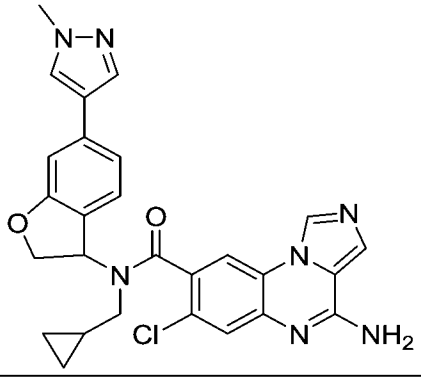
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
159		4-胺基-N-((5-氰基吡啶-2-基)甲基)-N-(環丙基甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	398
160		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-((5-(五氟-λ6-硫烷基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	499
161		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	440
162		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	440
163		4-胺基-N-(環丙基甲基)-7-氟-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	459
164		4-胺基-N-(環丙基甲基)-7-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	455

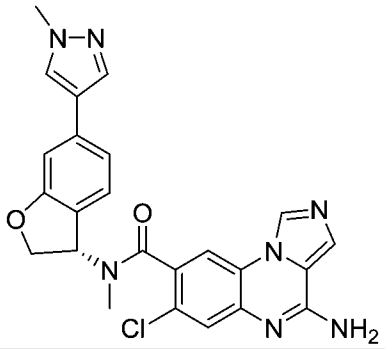
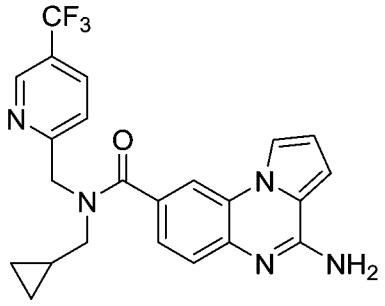
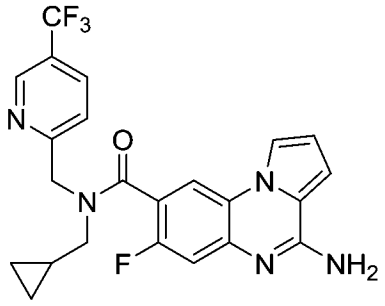
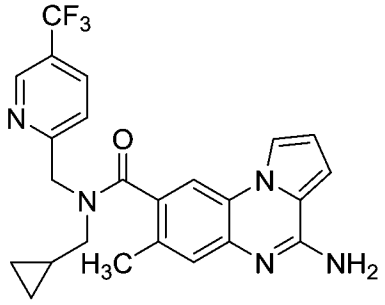
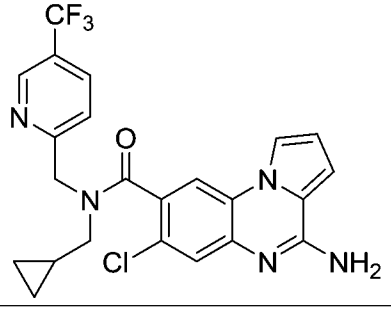
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
165		4-胺基-7-氯-N-(環丙基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	475
166		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-e]吡嗪-8-甲醯胺	442
167		4-胺基-N-(環丙基甲基)-1-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	455
168		4-胺基-N-(環丙基甲基)-7-氟-1-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	473
169		4-胺基-N-(環丙基甲基)-1,7-二甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	469
170		4-胺基-7-氯-N-(環丙基甲基)-1-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	489

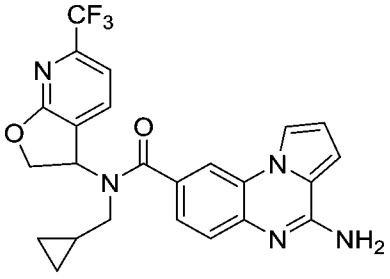
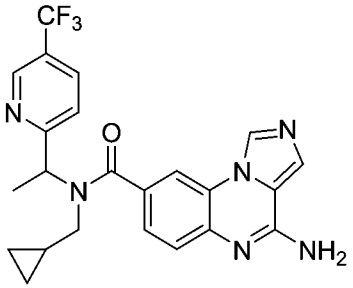
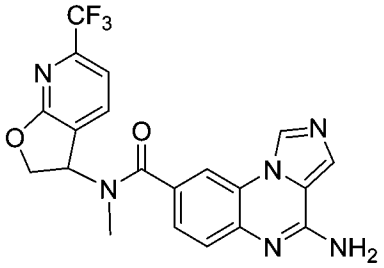
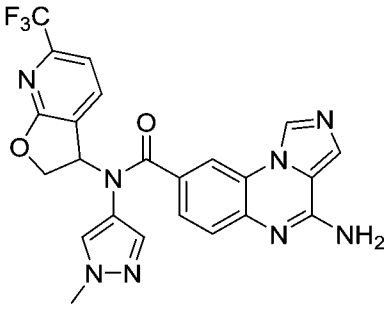
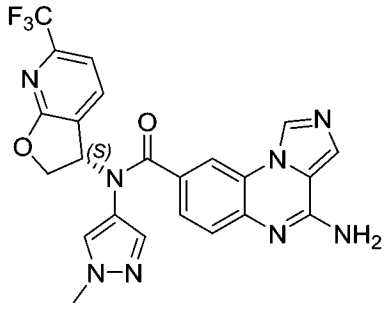
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
171		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(7-(三氟甲基)異色烷-4-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	482
178		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(2-(三氟甲基)-5,8-二氫-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	483
179		4-胺基-N-甲基-N-(7-(三氟甲基)異色烷-4-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	442
180		4-胺基-N-甲基-N-(2-(三氟甲基)-5,8-二氫-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	443
181		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	469
181a		(S)-4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	469

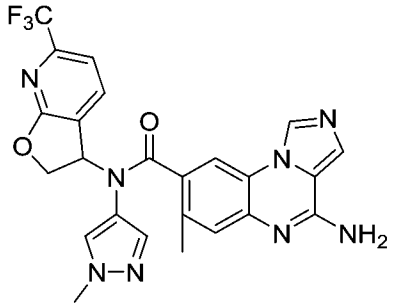
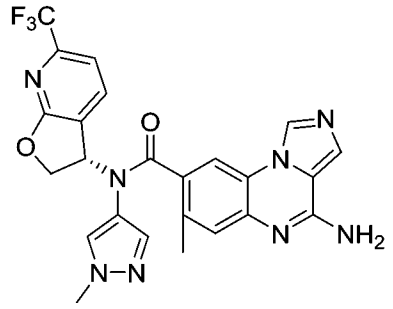
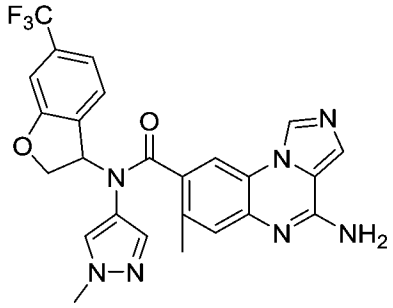
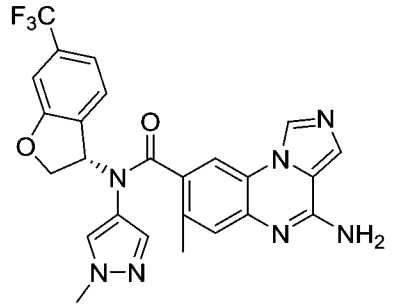
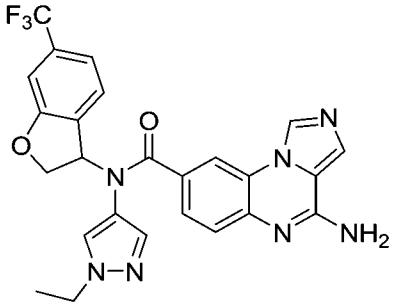
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
181b		(R)-4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	469
182		4-胺基-N-(環丙基甲基)-7-氟-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	484
183		4-胺基-N-(環丙基甲基)-7-氟-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	486
184		4-胺基-N-(環丙基甲基)-7-氟-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	485
185		4-胺基-N-(環丙基甲基)-7-氟-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	487
186		4-胺基-N-(環丙基甲基)-7-甲基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	480

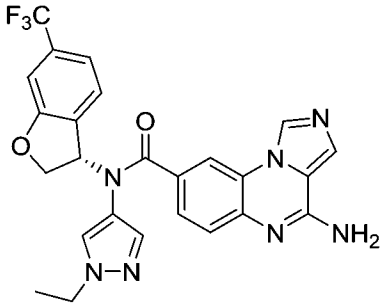
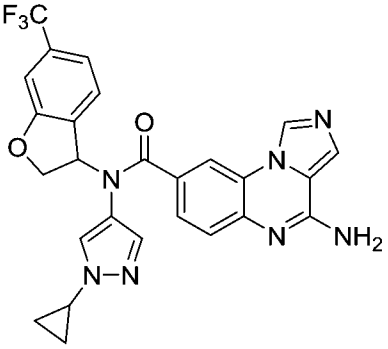
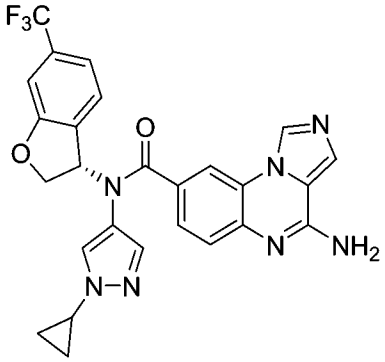
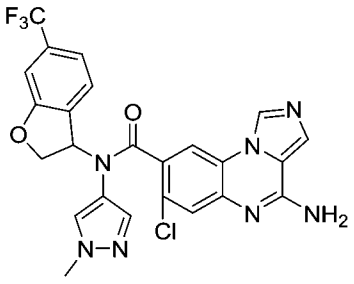
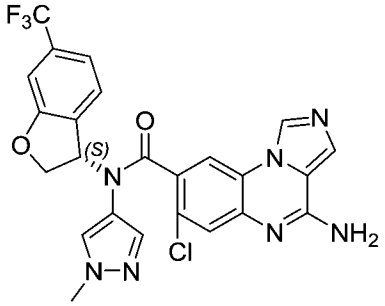
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
187		4-胺基-N-(環丙基甲基)-7-甲基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	482
188		4-胺基-N-(環丙基甲基)-7-甲基-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	481
189		4-胺基-N-(環丙基甲基)-7-甲基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	483
190		4-胺基-7-氯-N-(環丙基甲基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	500
191		4-胺基-7-氯-N-(環丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	502

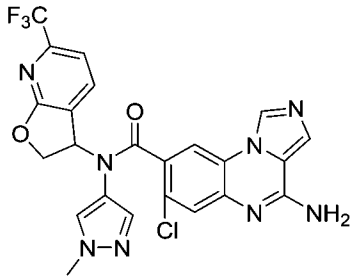
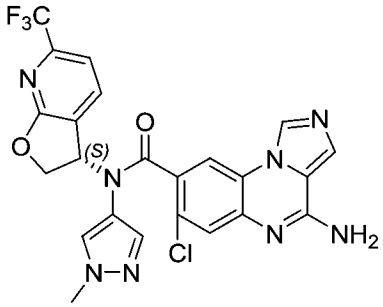
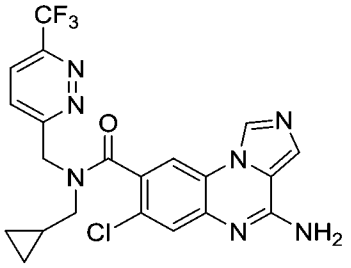
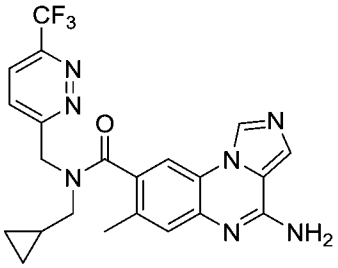
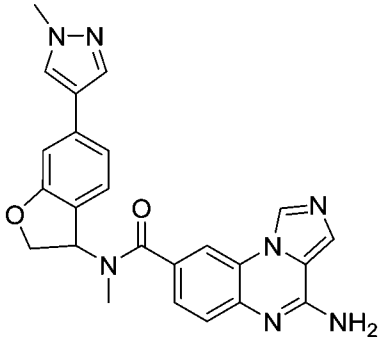
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
192		4-胺基-7-氯-N-(環丙基甲基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氫-5H-環戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	501
193		4-胺基-7-氯-N-(環丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	503
194		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	480
195		4-胺基-N-(環丙基甲基)-7-氟-N-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	498
196		4-胺基-7-氯-N-(環丙基甲基)-N-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	514

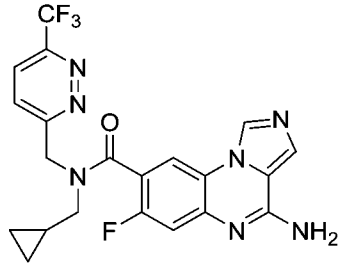
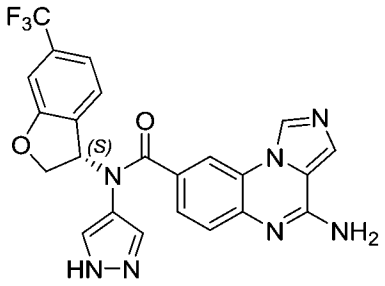
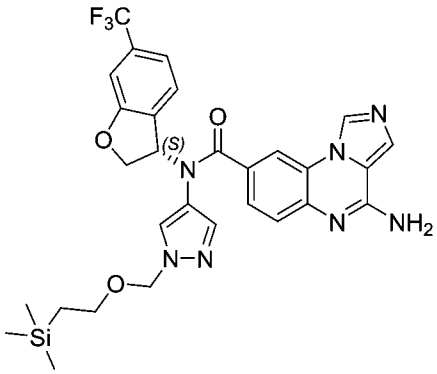
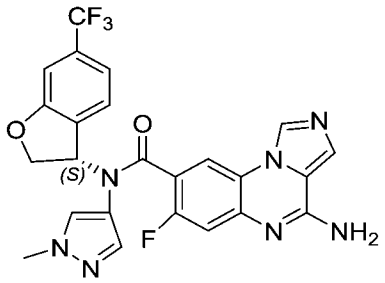
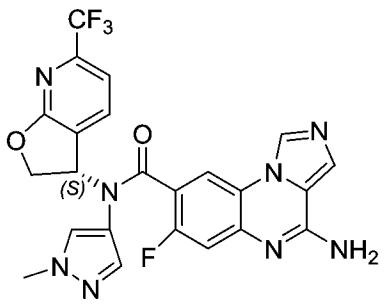
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
197		(S)-4-胺基-7-氯-N-甲基-N-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	474
198		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	440
199		4-胺基-N-(環丙基甲基)-7-氟-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	458
200		4-胺基-N-(環丙基甲基)-7-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	454
201		4-胺基-7-氯-N-(環丙基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	474

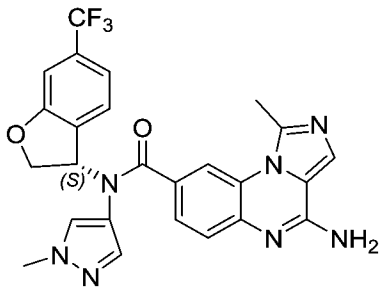
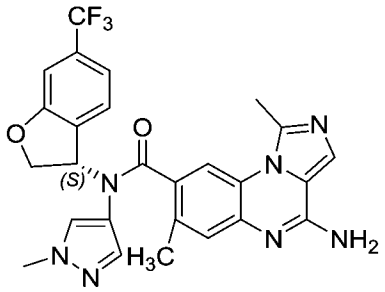
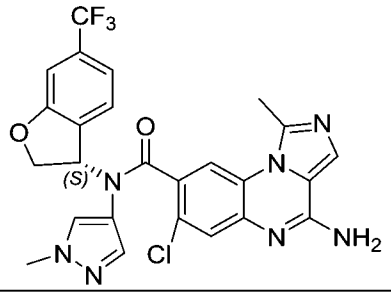
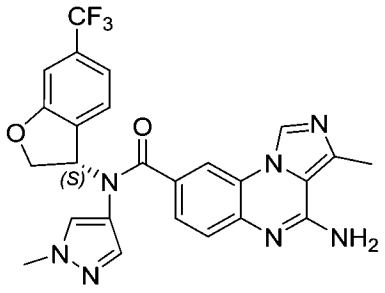
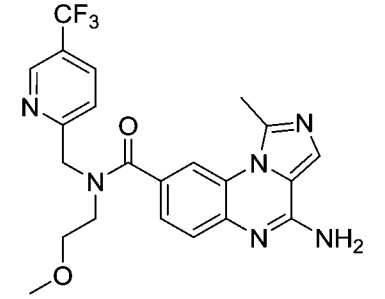
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
202		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	468
203		4-胺基-N-(環丙基甲基)-N-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	455
204		4-胺基-N-甲基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	429
205		4-胺基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	495
205a		(S)-4-胺基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	495

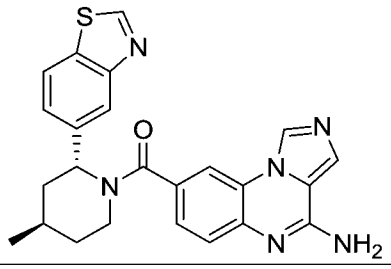
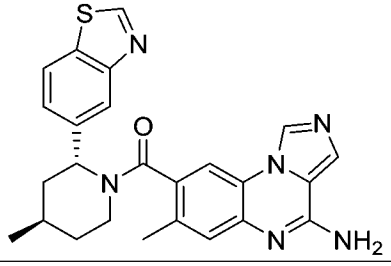
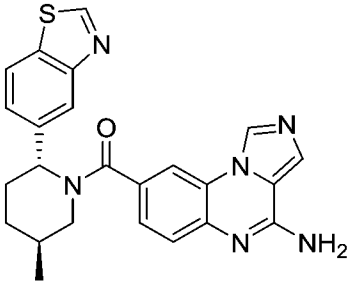
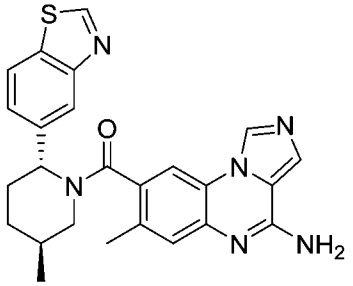
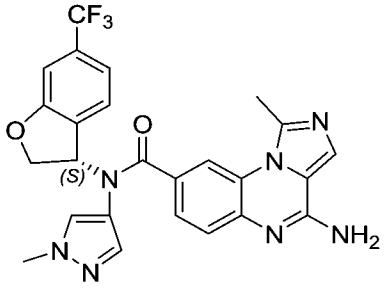
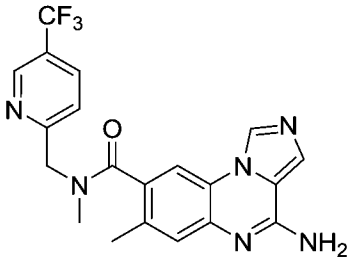
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
206		4-胺基-7-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	509
206a		(S)-4-胺基-7-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	509
207		4-胺基-7-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	508
207a		(S)-4-胺基-7-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	508
208		4-胺基-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	508

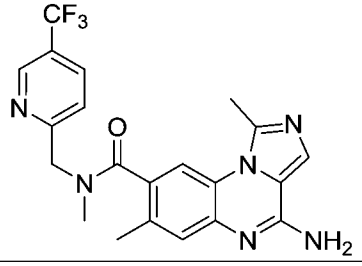
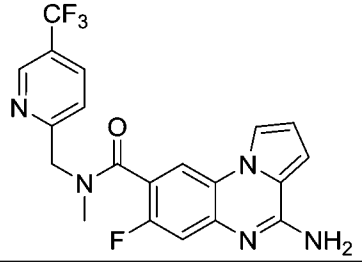
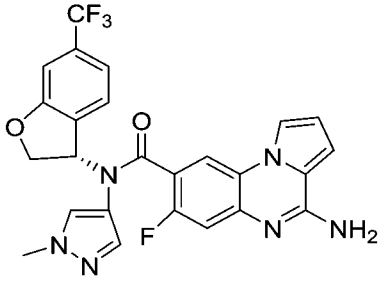
實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
208a		(S)-4-胺基-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	508
209		4-胺基-N-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	520
209a		(S)-4-胺基-N-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	520
210		4-胺基-7-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	528
210a		(S)-4-胺基-7-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	528

實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
211		4-胺基-7-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	529
211a		(S)-4-胺基-7-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	529
212		4-胺基-7-氯-N-(環丙基甲基)-N-((6-(三氟甲基)噠嗪-3-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	476
213		4-胺基-N-(環丙基甲基)-7-甲基-N-((6-(三氟甲基)噠嗪-3-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	456
214		4-胺基-N-甲基-N-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	440

實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
215		4-胺基-N-(環丙基甲基)-7-氟-N-((6-(三氟甲基)噠嗪-3-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	460
216		(S)-4-胺基-N-(1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	480
217		(S)-4-胺基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)-N-(1-((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	610
218		(S)-4-胺基-7-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	512
219		(S)-4-胺基-7-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	513

實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
220		(S)-4-胺基-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	508
221		(S)-4-胺基-1,7-二甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	522
222		(S)-4-胺基-7-氯-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基	542
223		(S)-4-胺基-3-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	508
224		4-胺基-N-(2-甲氧基乙基)-1-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	459

實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
225		(4-胺基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)((2R,4R)-2-(苯并[d]噻唑-5-基)-4-甲基哌啶-1-基)甲酮	443
226		(4-胺基-7-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)((2R,4R)-2-(苯并[d]噻唑-5-基)-4-甲基哌啶-1-基)甲酮	457
227		(4-胺基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)((2R,5S)-2-(苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)甲酮	443
228		(4-胺基-7-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)((2R,5S)-2-(苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)甲酮	457
229		(S)-4-胺基-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	508
230		4-胺基-N,7-二甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	415

實施例編號	結構式	化學名稱	MS m/z [M+H]+
231		4-胺基-N,1,7-三甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲醯胺	429
232		4-胺基-7-氟-N-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	418
233		(S)-4-胺基-7-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲醯胺	511

【0241】上述實施例製備得到的化合物的核磁數據如下：

實施例編號	^{1}H NMR
3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.93-8.71 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71-7.28 (m, 6H), 5.84-5.40 (m, 1H), 4.93 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
14a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.35 (s, 1H), 8.98-8.93 (m, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.85-7.68 (m, 3H), 5.43 (s, 1H), 5.02 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.27-4.15 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 12.4, 3.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.7, 3.5 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.46-8.18 (m, 1H), 7.91 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.69-7.50 (m, 3H), 7.54-7.26 (m, 4H), 5.78-5.33 (m, 1H), 3.20-2.75 (m, 4H), 2.40-2.10 (m, 2H), 1.15-0.81 (m, 1H), 053-0.23(m, 2H), 0.14-0.06 (m,

實施例編號	^{1}H NMR
	2H).
30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.53-6.49 (m, 1H), 4.90 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 10.4, 4.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H).
30a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.59-6.44 (m, 1H), 4.90 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 10.4, 4.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H).
34a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.09 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.63-5.53 (m, 1H), 3.52-3.32 (m, 2H), 3.17-2.45 (m, 4H), 1.24-1.01 (m, 1H), 0.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 0.17-0.03 (m, 2H).
34b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.08 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61-7.39 (m, 2H), 5.56 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.52-3.34 (m, 2H), 3.25-2.91 (m, 2H), 2.78-2.47 (m, 2H), 1.14-1.01 (m, 1H), 0.60-0.42 (m, 2H), 0.25-0.02 (m, 2H).
144	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.06 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.26 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58-7.44 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.54-3.35 (m, 2H), 1.15-0.98 (m, 1H), 0.55-0.41 (m, 2H), 0.25-0.06 (m, 2H).
145	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.38-8.32 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66-7.42 (m, 3H), 4.88 (s, 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04-0.93 (m, 1H), 0.48-0.38 (m, 2H), 0.28-0.18 (m, 2H).
146	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.99 (s, 1H), 8.85-8.76 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62-7.32 (m, 3H), 4.87 (s, 2H), 3.10 (s, 3H).

實施例編號	^{1}H NMR
147	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 9.03-8.86 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49-7.30 (m, 4H), 4.93 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 2.14 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.61-1.35 (m, 2H).
148	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.16 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62-7.48 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.27 (q, J = 9.1 Hz, 2H).
149	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 27.6, 19.1 Hz, 3H), 5.14 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).
154	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.21-8.05 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.25 (m, 4H), 4.94-4.79 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 1H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.55-0.36 (m, 2H), 0.22-0.06 (d, J = 29.0 Hz, 2H).
156	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29-8.18 (m, 1H), 8.12-8.00 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61-7.22 (m, 4H), 5.19 (s, 2H), 3.40-3.32 (m, 2H), 1.10-0.96 (m, 1H), 0.46-0.28 (m, 2H), 0.27-0.00 (m, 2H).
158	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37-9.05 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.11-7.82 (m, 3H), 7.69-7.35 (m, 4H), 5.01-4.72 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 2H), 1.11-0.91 (m, 1H), 0.49-0.29 (m, 2H), 0.24-0.00 (m, 2H).
163	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18-8.97 (m, 1H), 8.97-8.85 (m, 1H), 8.35-8.22 (m, 1H), 8.20-8.04 (m, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.64-7.42 (m, 3H), 7.29-7.09 (m, 1H), 5.10-4.70(m, 2H), 3.41 (s, 1H), 3.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.13-0.85 (m, 1H), 0.50-0.26 (m, 2H), 0.24--0.04 (m, 2H).
164	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.30-9.08 (m, 1H), 8.89 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 8.40-8.31 (m, 1H), 8.31-8.19 (m, 1H), 8.19-7.99 (m, 1H), 7.79-7.41 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 1H), 5.13 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.80-3.33 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.24-0.90 (m, 1H), 0.65-0.37 (m, 2H), 0.35-0.07 (m, 2H).

實施例編號	^{1}H NMR
165	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 0.6H), 9.00-8.95 (m, 1H), 8.89 (s, 0.4H), 8.36 (s, 0.6H), 8.27 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 0.6H), 8.12(s, 0.4H), 8.08(dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 0.4H), 7.94 (s, 0.6H), 7.87(s, 0.4H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.6H), 7.67-7.40 (m, 3.4H), 5.21-4.53 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 0.4H), 3.23-3.06 (m, 1.6H), 1.15-0.85 (m, 1H), 0.55-0.23 (m, 2H), 0.19-0.08 (m, 2H).
166	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.91 (d, *J* = 29.8 Hz, 1H), 8.43-8.23 (m, 2H), 8.19-8.09 (m, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.69-7.55 (m, 1H), 5.16-4.95(m, 2H), 3.50-3.34 (m, 2H), 3.13-2.91 (m, 3H), 1.19-0.96 (m, 1H), 0.57-0.41 (m, 2H), 0.30-0.01 (m, 2H).
168	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.86 (s, 0.6H), 8.84 (s, 0.4H), 8.24-8.12 (m, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.84 (s, 0.6H), 7.78 (s, 0.4H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.6H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.4H), 7.28 (d, *J* = 10.9 Hz, 0.6H), 7.22 (d, *J* = 10.9 Hz, 0.4H), 5.13 (s, 1.2H), 4.90 (s, 0.8H), 3.56-3.34 (m, 2H), 3.03 (s, 1.8H), 2.81 (s, 1.2H), 1.23-0.90 (m, 1H), 0.61-0.39 (m, 2H), 0.28-0.04 (m, 2H).
169	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.21 (dd, *J* = 40.4, 8.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 0.5H), 7.79 (s, 0.5H), 7.73-7.67 (m, 1.5H), 7.54-7.48 (m, 0.5H), 7.32 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 25.3 Hz, 2H), 5.11-4.50 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.95 (s, 1.5H), 2.59 (s, 1.5H), 2.33 (s, 3H), 1.19-1.09 (m, 0.5H), 0.96-0.84 (m, 0.5H), 0.55-0.20 (m, 3H), -0.01-0.08 (m, 1H).
179	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.74-7.53 (m, 5H), 4.95-4.64 (m, 3H), 4.22-4.07 (m, 2H), 2.75 (s, 3H).
181a	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.49 (br s, 2H), 4.97 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 10.4, 4.9 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 15.0, 6.5 Hz, 1H), 0.75 (s, 1H), 0.52-0.35 (m, 2H), -0.07-0.14 (m, 2H).

實施例編號	^{1}H NMR
181b	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.16-6.01 (m, 1H), 5.80-5.20 (br s, 2H), 4.97 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 10.4, 4.9 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 15.0, 6.5 Hz, 1H), 0.75 (s, 1H), 0.53-0.35 (m, 2H), -0.02—-0.19 (m, 2H).
203	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.08 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14-8.05 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70-7.44 (m, 3H), 5.50-5.30 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.06-0.93 (m, 1H), 0.47-0.34 (m, 2H), 0.21-0.06 (m, 2H).
204	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.07 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.39 (brs, 2H), 4.81 (dd, *J* = 10.5, 4.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H).
205a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.93 (s, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.60-6.53 (m, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 3.60 (s, 3H).
206a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.90 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
207a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.91 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.75-6.66 (m, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
208a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.91 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.62-6.56 (m, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.84 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).
209a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.93 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44-7.37(m, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H),

實施例編號	^{1}H NMR
	7.32-7.27 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.62-6.51 (m, 1H), 4.79- 4.73 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 0.86-0.77 (m, 2H), 0.70-0.57 (m, 2H).
210a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16-7.03 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.66 (dd, *J* = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J* = 10.5, 9.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 10.4, 3.9 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H).
211a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61-7.48 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.64-6.52 (m, 1H), 5.02 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 10.4, 4.2 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H).
212	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21-8.94 (m, 1H), 8.42-7.61 (m, 6H), 7.55-7.41(m, 1H), 5.44-4.80 (m, 2H), 3.24-3.10 (m, 2H), 1.24-0.86 (m, 1H), 0.59-0.21 (m, 2H), 0.16-0.09 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H).
213	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12-8.87 (m, 1H), 8.30-7.80 (m, 4H), 7.38-7.25 (m, 3H), 5.22-4.91 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.24-0.86 (m, 1H), 0.48-0.01 (m, 4H).
214	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 4H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.31-5.63 (m, 1H), 4.84-4.58 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).
215	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.95-8.78 (m, 1H), 8.19-8.13 (m, 1H), 8.10-8.01 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.85-7.71 (m, 1H), 7.23-7.06 (m, 1H), 5.27-4.96 (m, 2H), 3.51-3.23 (m, 2H), 1.12-0.80 (m, 1H), 0.49-0.27 (m, 2H), 0.24-0.04 (m, 2H).
216	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.92 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.87-4.84 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H).
217	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46-7.21 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (s,

實施例編號	^{1}H NMR
	1H), 6.74-6.53 (m, 2H), 5.12-5.00 (m, 2H), 4.91 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 2H), 0.43-0.31 (m, 2H), 0.25 (s, 9H).
218	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.65-6.56 (m, 1H), 4.90 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 3.49 (s, 3H).
219	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 10.4, 4.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H).
224	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.25-7.91 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.29 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.65-3.45(m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).
225	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.24 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.57-7.43 (m, 3H), 5.41-5.34 (m, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 3.75-3.62 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).
226	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.40-8.90 (m, 2H), 8.25-7.72 (m, 4H), 7.72-7.45 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.65-5.00 (m, 1H), 3.80-3.40 (m, 2H), 2.55-2.27 (m, 3H), 2.27-1.81 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 1H), 1.01 (s, 3H).
227	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.29 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.60-7.49 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).
228	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.40-8.97 (m, 2H), 8.25-7.75 (m, 4H), 7.70-7.35 (m, 2H), 6.20-4.30 (m, 1H), 3.55-2.60 (m, 2H), 2.60-2.38 (m, 3H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.10-1.77 (m, 2H), 1.55-1.37 (m, 1H), 1.35-1.00 (m, 3H).

實施例編號	^{1}H NMR
229	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.83-7.69 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.37-7.23 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.59-6.47 (m, 1H), 4.88 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).
230	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91-8.85 (m, 1H), 8.58-8.36 (m, 1H), 8.02-7.87 (m, 1H), 7.81-7.71 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.61-7.20 (m, 2H), 5.55 (br s, 2H), 5.10-4.50 (m, 2H), 3.20-2.92 (m, 3H), 2.45-2.37 (m, 3H).
231	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.91 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 8.19-8.13 (m, 0.5H), 8.09-8.00 (m, 0.5H), 8.04 (s, 0.5H), 7.93 (s, 0.5H), 7.78 (d, *J* = 23.7 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 0.5H), 7.46-7.36 (m, 1.5H), 5.01 (s, 1H), 4.76-4.63 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.75 (s, 1H), 2.40 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
232	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90-8.81 (m, 1H), 8.03-7.89 (m, 1H), 7.89-7.69 (m, 2H), 7.64-7.32 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 1H), 6.85-6.72 (m, 2H), 5.38 (br s, 2H), 5.05-4.65 (m, 2H), 3.19-3.05 (m, 3H).
233	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 6.65-6.57(m, 1H), 4.90 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H).

【0242】<u>生物學測試評價</u>

【0243】**一、人結腸癌HCT116細胞增殖抑制試驗**

【0244】1、將HCT 116 MTAP剔除和MTAP野生型細胞鋪在96孔平底盤中，用含有10%胎牛血清+1%青黴素-鏈黴素的McCoy's 5A培養基於37℃、5% CO_2條件下培養過夜。

【0245】2、第二天，用DMSO溶解化合物，依次用DMSO和培養基稀釋化合物並轉移至細胞盤，化合物終濃度為10 μM，4倍稀釋，

9個濃度梯度外加DMSO對照。

【0246】3、取出未用化合物處理的細胞，用CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay(Promega)檢測細胞活性，操作參照套組說明書，然後將細胞盤置於EnVision Multilabel Reader上檢測冷光訊號。

【0247】4、同時將加入化合物處理的細胞盤至於37℃、5% CO_2條件下連續培養6天。

【0248】5、然後，同樣用CellTiter-Glo檢測細胞活性。

【0249】6、最後，用GraphPad Prism v 9.2.0軟體的四參數劑量反應曲線模組繪製劑量反應曲線並計算增殖抑制IC_{50}(單位：nM)。試驗結果如下：

【0250】**表 1：生物學測試結果**

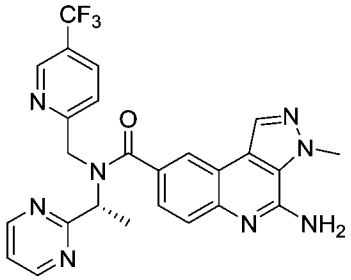
實施例編號	HCT116野生型細胞 IC_{50}(nM)	HCT116 MTAP剔除細胞 IC_{50}(nM)	選擇性	實施例編號	HCT116野生型細胞 IC_{50}(nM)	HCT116 MTAP剔除細胞 IC_{50}(nM)	選擇性
1	1498	29	51.7	205a	NT	313	/
2	207	5	41.4	206a	2235	41	54.5
3	166	8	20.8	207a	70	2	35
14a	2059	55	37.4	208a	523	5	104.6
22	5484	154	35.6	210a	59	1	59
30	725	12	60.4	211a	1328	19	69.9
30a	381	4	95.3	212	383	8	47.9
34a	NT	225	/	213	1319	15	87.9
34b	NT	1816	/	214	>10000	188	>53.1
144	2057	22	93.5	215	314	8	39.3
145	1075	24	44.8	216	1081	11	98.3

實施例編號	HCT116 野生型細胞 IC_{50}(nM)	HCT116 MTAP 剔除細胞 IC_{50}(nM)	選擇性	實施例編號	HCT116 野生型細胞 IC_{50}(nM)	HCT116 MTAP 剔除細胞 IC_{50}(nM)	選擇性
146	>10000	224	>44.6	217	546	41	13.3
147	4988	115	43.4	218	47	2	23.5
148	>10000	202	>49.5	219	257	3	85.7
149	7206	50	144.1	224	NT	323	/
154	406	22	18.5	225	>10000	499	20
156	1607	10	160.7	226	>10000	322	>31
158	NT	68	/	227	3445	12	283
163	330	6	55	228	5316	102	52.1
164	706	8	88.3	229	934	16	58.4
165	358	11	32.5	230	7572	108	70.1
167	2711	74	36.6	231	>10000	174	>57.5
168	7912	111	71.3	232	NT	2237	/
169	1877	35	53.6	233	564	17	33.2
179	3721	67	55.5	對比化合物 1	42.7	16.3	2.6
181a	5103	330	15.5	對比化合物 2	78.3	35.5	2.2
181b	NT	3126	/	對比化合物 3	96	6	16
203	NT	155	/	對比化合物 4	85	6	14.2
204	NT	238	/				

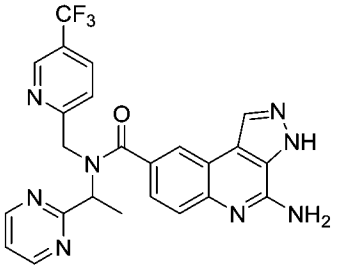
備註

1、“NT”是“Not Tested”縮寫，指暫未檢測。

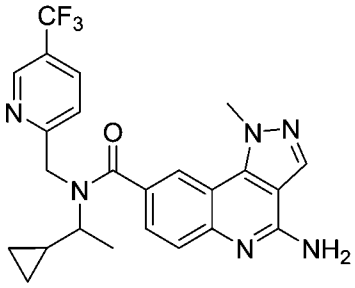
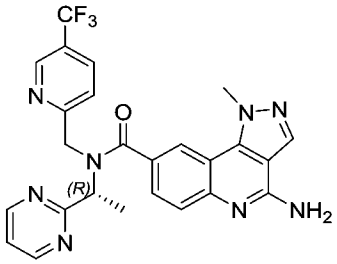
2、對比化合物結構如下（落入 WO2022115377A1 申請專利範圍）：



對比化合物 1



對比化合物 2

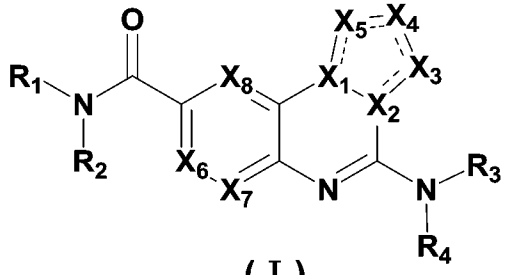
實施例編號	HCT116 野生型細胞 IC_{50}(nM)	HCT116 MTAP 剔除細胞 IC_{50}(nM)	選擇性	實施例編號	HCT116 野生型細胞 IC_{50}(nM)	HCT116 MTAP 剔除細胞 IC_{50}(nM)	選擇性
	 對比化合物 3			 對比化合物 4			

【0251】從具體實施例化合物生物活性數據來看，本發明系列化合物在細胞水平上對人結腸癌HCT116 MTAP剔除細胞增殖具有很強的抑制作用，並且對野生型細胞具有很高的選擇性。

【0252】在本發明提及的所有文獻都在本申請中引用作為參考，就如同每一篇文獻被單獨引用作為參考那樣。此外應理解，在閱讀了本發明的上述公開內容之後，本領域技術人員可以對本發明作各種改動或修改，這些等價形式同樣落於本申請所附申請專利範圍所限定的範圍。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



(I)

其中，“---”**為雙鍵或單鍵**；

X_1為C或N，X_2為C或N，**條件是，X_1，X_2中至少一個為N**；

X_3為CR_5或N，X_4為CR_6或N，X_5為CR_7或N，

X_6為CR_8或N，X_7為CR_9或N，X_8為CR_{10}或N；

R_1為$-(CR_{11}R_{12})_m-R$，**或者，R_1**和**R_2**與其直接相連的氮原子一起形成一個**環B**，**所述環B**為4-10員含氮雜環基或5-10員含氮雜芳基，所述環B任選進一步被一個或多個選自R、氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、=O、=S、$-C_{0-8}$烷基$-SF_5$、$-C_{0-8}$烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-R_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)SR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-S-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-8}$烷基$-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-C_{0-8}$烷基$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R為-環A-$(R_a)_n$，

環A選自C_{3-12}環烷基、4-10員雜環基、C_{6-10}芳基或5-10員雜芳基，所述C_{3-12}環烷基或4-10員雜環基任選進一步稠合於C_{6-10}芳基或5-10員雜芳基，所述C_{6-10}芳基或5-10員雜芳基任選進一步稠合於5-10員雜芳基、C_{3-12}環烷基或4-10員雜環基，

每個R_a各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、$-C_{0-8}$烷基$-SF_5$、$-C_{0-8}$烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-R_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)SR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-S-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-8}$烷基$-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-C_{0-8}$烷基$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，或者，當$n\geq 2$時，同一個碳上的兩個R_a與其直接連接的碳原子一起形成C(O)，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、=O、=S、$-C_{0-8}$烷基$-SF_5$、$-C_{0-8}$烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-R_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)SR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-S-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-8}$烷基

$-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-C_{0-8}$烷基$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R_2選自氫、氘、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、$-S(O)_rR_{15}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)R_{15}$和$-C(O)NR_{16}R_{17}$，所述C_{3-12}環烷基或3-12員雜環基任選進一步稠合於C_{6-10}芳基或5-10員雜芳基，所述C_{6-10}芳基或5-10員雜芳基任選進一步稠合於C_{3-12}環烷基或4-10員雜環基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、鹵取代C_{3-6}環烷基、鹵取代3-6員雜環基、鹵取代C_{6-8}芳基、鹵取代5-8員雜芳基、C_{1-4}烷基取代C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基取代3-6員雜環基、C_{1-4}烷基取代C_{6-8}芳基、C_{1-4}烷基取代5-8員雜芳基、(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基、=O、=S、$-C_{0-8}$烷基$-SF_5$、$-C_{0-8}$烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-R_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)SR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-S-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-8}$烷基$-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-C_{0-8}$烷基$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R_3和R_4各自獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基和3-12員雜環基，或者，R_3和R_4與其直接相連的氮原子一起形成一個4-10員含氮雜環基或5-10員含氮雜芳基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、羥基、=O、=S、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}環烷基、C_{3-12}環烷氧基、3-12員雜環基、3-12員雜環氧基和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

R_5、R_6和R_7各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、$-C_{0-8}$烷基$-SF_5$、$-C_{0-8}$烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-R_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)SR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-S-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-8}$烷基$-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-C_{0-8}$烷基$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C_{1-10}烷基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、=O、=S、$-C_{0-8}$烷基$-SF_5$、$-C_{0-8}$烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-R_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基

-C(O)SR$_{14}$、-C$_{0-8}$烷基-S-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-8}$烷基-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-8}$烷基-O-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-8}$烷基-P(O)(R$_{15}$)$_2$、-C$_{0-8}$烷基-NR$_{16}$R$_{17}$、-C$_{0-8}$烷基-C(O)NR$_{16}$R$_{17}$和-C$_{0-8}$烷基-N(R$_{16}$)-C(O)R$_{15}$的取代基所取代；

R$_8$、R$_9$和R$_{10}$各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C$_{1-10}$烷基、C$_{2-10}$鏈烯基、C$_{2-10}$鏈炔基、C$_{3-12}$環烷基、3-12員雜環基、C$_{6-10}$芳基、5-10員雜芳基、-C$_{0-8}$烷基-SF$_5$、-C$_{0-8}$烷基-O-S(O)$_2$R$_{13}$、-C$_{0-8}$烷基-S(O)$_r$R$_{13}$、-C$_{0-8}$烷基-O-R$_{14}$、-C$_{0-8}$烷基-C(O)OR$_{14}$、-C$_{0-8}$烷基-C(O)SR$_{14}$、-C$_{0-8}$烷基-S-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-8}$烷基-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-8}$烷基-O-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-8}$烷基-P(O)(R$_{15}$)$_2$、-C$_{0-8}$烷基-NR$_{16}$R$_{17}$、-C$_{0-8}$烷基-C(O)NR$_{16}$R$_{17}$和-C$_{0-8}$烷基-N(R$_{16}$)-C(O)R$_{15}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C$_{1-10}$烷基、鹵取代C$_{1-10}$烷基、氘取代C$_{1-10}$烷基、C$_{2-10}$鏈烯基、C$_{2-10}$鏈炔基、C$_{3-12}$環烷基、3-12員雜環基、C$_{6-10}$芳基、5-10員雜芳基、=O、=S、-C$_{0-8}$烷基-SF$_5$、-C$_{0-8}$烷基-O-S(O)$_2$R$_{13}$、-C$_{0-8}$烷基-S(O)$_r$R$_{13}$、-C$_{0-8}$烷基-O-R$_{14}$、-C$_{0-8}$烷基-C(O)OR$_{14}$、-C$_{0-8}$烷基-C(O)SR$_{14}$、-C$_{0-8}$烷基-S-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-8}$烷基-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-8}$烷基-O-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-8}$烷基-P(O)(R$_{15}$)$_2$、-C$_{0-8}$烷基-NR$_{16}$R$_{17}$、-C$_{0-8}$烷基

-C(O)NR$_{16}$R$_{17}$和-C$_{0-8}$烷基-N(R$_{16}$)-C(O)R$_{15}$的取代基所取代；

每個R$_{11}$和R$_{12}$各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C$_{1-10}$烷基、C$_{2-10}$鏈烯基、C$_{2-10}$鏈炔基、C$_{3-12}$環烷基、3-12員雜環基、C$_{6-10}$芳基、5-10員雜芳基、-C$_{0-8}$烷基-SF$_5$、-C$_{0-8}$烷基-O-S(O)$_2$R$_{13}$、-C$_{0-8}$烷基-S(O)$_r$R$_{13}$、-C$_{0-8}$烷基-O-R$_{14}$、-C$_{0-8}$烷基-C(O)OR$_{14}$、-C$_{0-8}$烷基-C(O)SR$_{14}$、-C$_{0-8}$烷基-S-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-8}$烷基-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-8}$烷基-O-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-8}$烷基-P(O)(R$_{15}$)$_2$、-C$_{0-8}$烷基-NR$_{16}$R$_{17}$、-C$_{0-8}$烷基-C(O)NR$_{16}$R$_{17}$和-C$_{0-8}$烷基-N(R$_{16}$)-C(O)R$_{15}$，或者，R$_{11}$和R$_{12}$與其直接相連的碳原子一起形成一個C$_{3-12}$環烷基、4-10員雜環基、C$_{6-10}$芳基或5-10員雜芳基，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、硝基、疊氮基、C$_{1-10}$烷基、鹵取代C$_{1-10}$烷基、氘取代C$_{1-10}$烷基、C$_{2-10}$鏈烯基、C$_{2-10}$鏈炔基、C$_{3-12}$環烷基、3-12員雜環基、C$_{6-10}$芳基、5-10員雜芳基、=O、=S、-C$_{0-8}$烷基-SF$_5$、-C$_{0-8}$烷基-O-S(O)$_2$R$_{13}$、-C$_{0-8}$烷基-S(O)$_r$R$_{13}$、-C$_{0-8}$烷基-O-R$_{14}$、-C$_{0-8}$烷基-C(O)OR$_{14}$、-C$_{0-8}$烷基-C(O)SR$_{14}$、-C$_{0-8}$烷基-S-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-8}$烷基-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-8}$烷基-O-C(O)R$_{15}$、-C$_{0-8}$烷基-P(O)(R$_{15}$)$_2$、-C$_{0-8}$烷基-NR$_{16}$R$_{17}$、-C$_{0-8}$烷基-C(O)NR$_{16}$R$_{17}$和-C$_{0-8}$烷基-N(R$_{16}$)-C(O)R$_{15}$的取代基所取代；

每個R_{13}獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基和$-NR_{16}R_{17}$，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}環烷基、C_{3-12}環烷氧基、3-12員雜環基、3-12員雜環氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10員雜芳基、5-10員雜芳氧基和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每個R_{14}獨立地選自氫、氘、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基和5-10員雜芳基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、氰基、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}環烷基、C_{3-12}環烷氧基、3-12員雜環基、3-12員雜環氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10員雜芳基、5-10員雜芳氧基和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每個R_{15}獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、C_{3-12}環烷氧基、3-12員雜環基、3-12員雜環氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10員雜芳基、5-10員雜芳氧基和$-NR_{16}R_{17}$，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、氰基、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}環烷基、C_{3-12}環烷氧基、3-12員雜環基、3-12員雜環氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10員雜芳基、5-10員雜芳氧基和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每個R_{16}和R_{17}各自獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-10}芳基、5-10員雜芳基、亞磺醯基、磺醯基、甲磺醯基、異丙磺醯基、環丙基磺醯基、對甲苯磺醯基、胺基磺醯基、二甲胺基磺醯基和C_{1-10}烷醯基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}環烷基、C_{3-12}環烷氧基、3-12員雜環基、3-12員雜環氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10員雜芳基、5-10員雜芳氧基、胺基、C_{1-10}烷基單取代胺基、C_{1-10}烷基雙取代胺基和C_{1-10}烷醯基的取代基所取代，或者，

R_{16}和R_{17}與其直接相連的氮原子一起形成一個4-10員雜環基或5-10員雜芳基，所述4-10員雜環基或5-10員雜芳基任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、C_{1-10}烷基、C_{2-10}鏈烯基、C_{2-10}鏈炔基、鹵取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}環烷基、C_{3-12}環烷氧基、3-12員雜環基、3-12員雜環氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10員雜芳基、5-10員雜芳氧基、胺基、C_{1-10}烷基單取代胺基、C_{1-10}烷基雙取代胺基和C_{1-10}烷醯基的取代基所取代；

m為0、1或2；

n為0、1、2、3、4、5或6；

每個r獨立地為0、1或2。

【請求項2】根據請求項1所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，**R_3和R_4**各自獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基和3-6員雜環基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、羥基、=O、=S、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

其中，R_{16}和R_{17}如請求項1所述；

優選的，R_3和R_4各自獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基和3-6員雜環基。

【請求項3】根據請求項1所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，**R_5、R_6和R_7**各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-C_{0-4}$烷基$-SF_5$、$-C_{0-4}$烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-4}$烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}$烷基$-O-R_{14}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)SR_{14}$、$-C_{0-4}$烷基$-S-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$烷基$-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$烷基$-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-4}$烷基$-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-C_{0-4}$烷基$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯

基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和r如請求項1所述；

優選的，R_5、R_6和R_7各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-S-$C(O)R_{15}$、-$C(O)R_{15}$、-O-$C(O)R_{15}$、-$P(O)(R_{15})_2$、-$NR_{16}R_{17}$、-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-S-$C(O)R_{15}$、-$C(O)R_{15}$、-O-$C(O)R_{15}$、-$P(O)(R_{15})_2$、-$NR_{16}R_{17}$、-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和r如請求項1所述。

【請求項4】根據請求項1所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，**R_8、R_9和R_{10}**各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-C_{0-4}$烷基$-SF_5$、$-C_{0-4}$烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-4}$烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}$烷基$-O-R_{14}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)SR_{14}$、$-C_{0-4}$烷基$-S-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$烷基$-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$烷基$-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-4}$烷基$-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-C_{0-4}$烷基$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、$-C_{0-4}$烷基$-SF_5$、$-C_{0-4}$烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-4}$烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}$烷基$-O-R_{14}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)SR_{14}$、$-C_{0-4}$烷基$-S-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$烷基$-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$烷基$-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-4}$烷基$-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-C_{0-4}$烷基$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和r如請求項1所述；

優選的，R_8、R_9和R_{10}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-SF_5$、

$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和r如請求項1所述。

【請求項5】根據請求項1所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，**每個R_{11}和R_{12}**各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-C_{0-4}$烷基$-SF_5$、$-C_{0-4}$烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-4}$烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}$烷基$-O-R_{14}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)SR_{14}$、$-C_{0-4}$烷基$-S-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$烷基$-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$烷基$-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-4}$烷基$-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-C_{0-4}$烷基$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，或者，R_{11}和R_{12}與其直接相連的碳原子一起形成一個C_{3-6}環烷基、4-8員雜環基、C_{6-8}芳基或5-8員雜芳基，上述基團獨立地

任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和r如請求項1所述；

優選的，每個R_{11}和R_{12}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-S-$C(O)R_{15}$、-$C(O)R_{15}$、-O-$C(O)R_{15}$、-$P(O)(R_{15})_2$、-$NR_{16}R_{17}$、-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-S-$C(O)R_{15}$、-$C(O)R_{15}$、-O-$C(O)R_{15}$、

$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和r如請求項1所述。

【請求項6】根據請求項1所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，**R_1**為$-(CR_{11}R_{12})_m-R$，**或者，R_1**和**R_2**與其直接相連的氮原子一起形成一個**環B**，所述環B為4-10員含氮雜環基或5-10員含氮雜芳基，所述環B任選進一步被一個或多個選自R、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、=O、=S、$-C_{0-4}$烷基$-SF_5$、$-C_{0-4}$烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-4}$烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}$烷基$-O-R_{14}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)SR_{14}$、$-C_{0-4}$烷基$-S-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$烷基$-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$烷基$-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-4}$烷基$-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}$烷基$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-C_{0-4}$烷基$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R為-環A-$(R_a)_n$，其中，環A選自C_{3-6}環烷基、4-8員雜環基、C_{6-8}芳基或5-8員雜芳基，所述C_{3-6}環烷基或4-8員雜環基任選進一步稠合於C_{6-8}芳基或5-8員雜芳基，所述C_{6-8}芳基或5-8員雜芳基任選稠合於5-8員雜芳基、C_{3-6}環烷基或4-8員雜環基，

每個R_a各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-C_{0-4}$烷基$-SF_5$、$-C_{0-4}$烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-4}$烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}$烷基$-O-R_{14}$、

-C_{0-4}烷基-C(O)OR_{14}、-C_{0-4}烷基-C(O)SR_{14}、-C_{0-4}烷基-S-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-O-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-P(O)$(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-C(O)$NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-S$(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-S$(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-C(O)OR_{14}、-C_{0-4}烷基-C(O)SR_{14}、-C_{0-4}烷基-S-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-O-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-P(O)$(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-C(O)$NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}的取代基所取代；

R_2選自氫、氘、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、-S$(O)_rR_{15}$、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)R_{15}和-C(O)$NR_{16}R_{17}$，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、鹵取代C_{3-6}環烷基、鹵取代3-6員雜環基、鹵取代C_{6-8}芳基、鹵取代5-8員雜芳基、C_{1-4}烷基取代C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基取代3-6員雜

環基、C_{1-4}烷基取代C_{6-8}芳基、C_{1-4}烷基取代5-8員雜芳基、(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-C(O)OR_{14}、-C_{0-4}烷基-C(O)SR_{14}、-C_{0-4}烷基-S-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-O-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-C(O)$NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}的取代基所取代；

其中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、m、n和r如請求項1所述。

【請求項7】根據請求項1所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，每個R_{13}獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基和-$NR_{16}R_{17}$，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每個R_{14}獨立地選自氫、氘、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基和5-8員雜芳基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳

基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

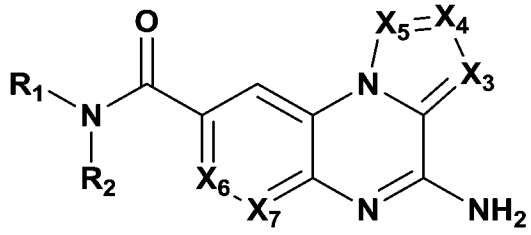
每個R_{15}獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每個R_{16}和R_{17}各自獨立地選自氫、氘、羥基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、亞磺醯基、磺醯基、甲磺醯基、異丙磺醯基、環丙基磺醯基、對甲苯磺醯基、胺基磺醯基、二甲胺基磺醯基和C_{1-4}烷醯基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基、胺基、C_{1-4}烷基單取代胺基、C_{1-4}烷基雙取代胺基和C_{1-4}烷醯基的取代基所取代，或者，

R_{16}和R_{17}與其直接相連的氮原子一起形成一個4-8員雜環基或5-8員雜芳基，所述4-8員雜環基或5-8員雜芳基

任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、羥基、=O、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基、胺基、C_{1-4}烷基單取代胺基、C_{1-4}烷基雙取代胺基和C_{1-4}烷醯基的取代基所取代。

【請求項8】根據請求項1所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，式(I)化合物具有如下式(Ⅱ)化合物結構：

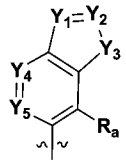
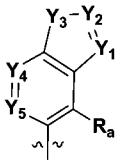
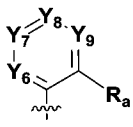
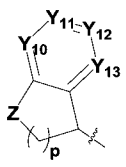


(Ⅱ)；

其中，X_3為CR_5或N，X_4為CR_6或N，X_5為CR_7或N，X_6為CR_8或N，X_7為CR_9或N；

R_1為$-(CR_{11}R_{12})_m-R$，**或者，R_1**和**R_2**與其直接相連的氮原子一起形成一個**環B**，所述環B為4-10員含氮雜環基或5-10員含氮雜芳基，所述環B任選進一步被一個或多個選自R、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R為如下結構：

 、  、  或  ，

其中，Y_1、Y_2、Y_4、Y_5、Y_6、Y_7、Y_8、Y_9、Y_{10}、Y_{11}、Y_{12}、Y_{13}各自獨立地為CR_a或N；Y_3為-O-、-S-或$-NR_{a3}$-；Z為-O-、-S-、$-CR_{a1}R_{a2}$-、$-CR_{a1}R_{a2}$-O-或$-NR_{a3}$-，**p**為0、1、2或3；

每個R_a各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

每個R_{a1}和**R_{a2}**各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、

$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

每個R_{a3}各自獨立地選自氫、氘、C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-SF_5$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-C(O)R_{15}$和$-C(O)NR_{16}R_{17}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

每個R_2各自獨立地選自氫、氘、C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基和5-8員雜芳基，上述基團獨

立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、鹵取代C_{3-6}環烷基、鹵取代3-6員雜環基、鹵取代C_{6-8}芳基、鹵取代5-8員雜芳基、C_{1-4}烷基取代C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基取代3-6員雜環基、C_{1-4}烷基取代C_{6-8}芳基、C_{1-4}烷基取代5-8員雜芳基、(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R_5、R_6和R_7各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$；

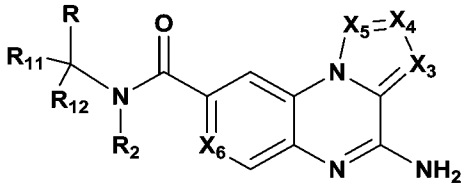
R_8和R_9各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、

-O-C(O)R_{15}、-P(O)(R_{15})$_2$、-N$R_{16}R_{17}$、-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-N(R_{16})-C(O)R_{15}；

每個R_{11}和R_{12}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、-SF_5、-O-S(O)$_2R_{13}$、-S(O)$_rR_{13}$、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)SR_{14}、-S-C(O)R_{15}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}、-P(O)(R_{15})$_2$、-N$R_{16}R_{17}$、-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-N(R_{16})-C(O)R_{15}；

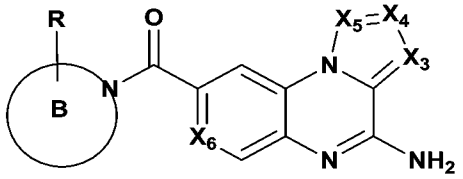
其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、r和m如請求項1所述。

【請求項9】根據請求項1所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，式(I)化合物具有如下式(Ⅲ$_1$)和式(Ⅲ$_2$)化合物結構：



(Ⅲ$_1$)

或



(Ⅲ$_2$)

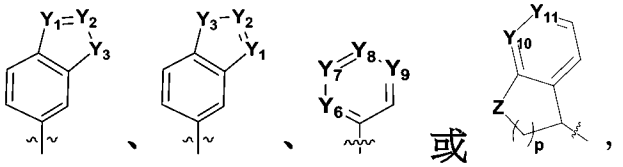
；

其中，每個X_3各自獨立地為CR_5或N，每個X_4各自獨立地為CR_6或N，每個X_5各自獨立地為CR_7或N，每個X_6各自獨立地為CR_8或N；

在式(Ⅲ$_2$)化合物結構中，環B為4-10員含氮雜環基，所述4-8員含氮雜環基任選進一步被一個或多個選自氫、氘、鹵素、氰基、羥基、羧基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷

基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、$-SF_5$和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每個R各自獨立地為如下結構：



或，

其中，Y_1、Y_2、Y_6、Y_7、Y_8、Y_9、Y_{10}和Y_{11}各自獨立地為CR_a或N；Y_3為-O-或-S-；Z為-O-、-S-、$-CH_2-$或$-CH_2-O-$，p為0、1、2或3，

每個R_a各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、$-SF_5$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$和$-NR_{16}R_{17}$，上述基團獨立地任選再進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

R_2選自氫、氘、C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基和5-8員雜芳基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、鹵素、氰基、C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、3-6員雜環基、C_{6-8}芳基、5-8員雜芳基、鹵

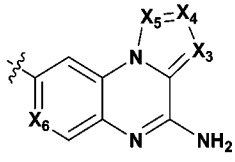
取代C_{3-6}環烷基、鹵取代3-6員雜環基、鹵取代C_{6-8}芳基、鹵取代5-8員雜芳基、C_{1-4}烷基取代C_{3-6}環烷基、C_{1-4}烷基取代3-6員雜環基、C_{1-4}烷基取代C_{6-8}芳基、C_{1-4}烷基取代5-8員雜芳基、(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基、=O、=S、-SF_5、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}和-N$R_{16}R_{17}$的取代基所取代；

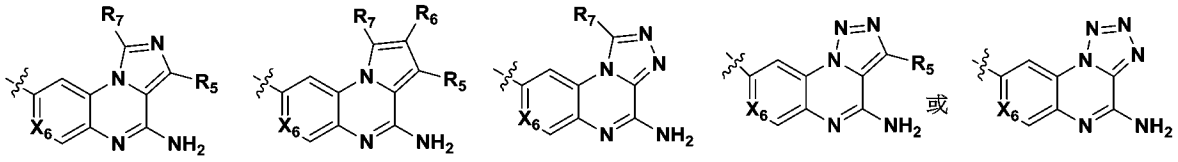
每個R_5、R_6和R_7各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、羥基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵取代C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基、-SF_5和-N$R_{16}R_{17}$；

每個R_8各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、羥基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵取代C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基、-SF_5和-N$R_{16}R_{17}$；

每個R_{11}和R_{12}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、羥基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵取代C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基、-SF_5和-N$R_{16}R_{17}$；

其中，R_{14}、R_{15}、R_{16}和R_{17}如請求項1所述。

【請求項10】根據請求項9所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，結構中包含的“  ”選自如下結構：



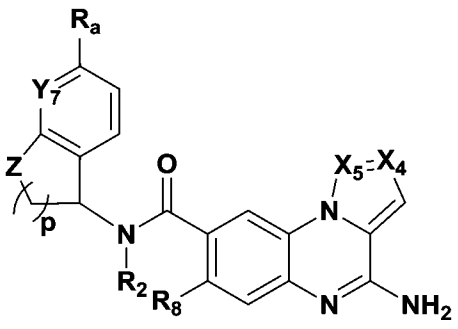
，

每個X_6各自獨立地為CR_8或N；

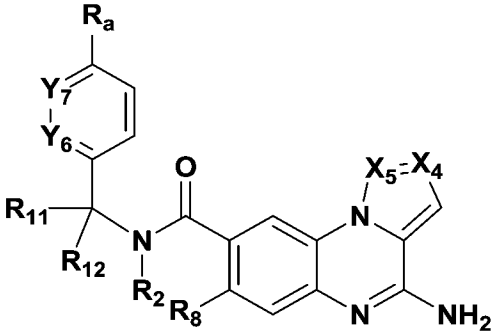
每個R_5、R_6和R_7各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、羥基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵取代C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基、$-SF_5$、胺基、單C_{1-4}烷基取代胺基和雙C_{1-4}烷基取代胺基；

每個R_8各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、羥基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵取代C_{1-4}烷基、鹵取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}鏈烯基、C_{2-4}鏈炔基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷氧基、3-6員雜環基、3-6員雜環氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8員雜芳基、5-8員雜芳氧基、$-SF_5$、胺基、單C_{1-4}烷基取代胺基和雙C_{1-4}烷基取代胺基。

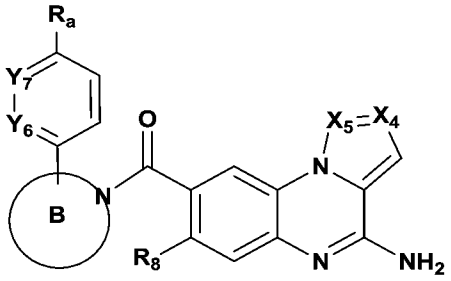
【請求項11】根據請求項1所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，式(I)化合物具有如下式($Ⅳ_{1-1}$)、($Ⅳ_{1-2}$)、($Ⅳ_{2-1}$)或($Ⅳ_{2-2}$)化合物結構：



($Ⅳ_{1-1}$)

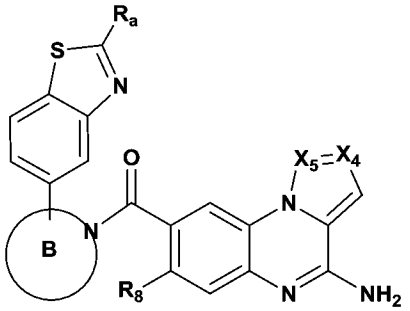


($Ⅳ_{1-2}$)



($Ⅳ_{2-1}$)

或

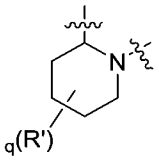


($Ⅳ_{2-2}$)；

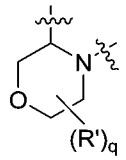
其中，每個X_4各自獨立地為CR_6或N；每個X_5各自獨立地為CR_7或N；

Y_6、Y_7各自獨立地為CH或N；Z為O或CH_2；p為1或2；

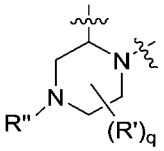
式($Ⅳ_{2-1}$)或($Ⅳ_{2-2}$)化合物結構中環B與其上取代基一起選自如下結構：



、



、



；q選自0、1或2；

每個R'各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、三氟甲基、三氘甲基、甲氧基、乙氧基、環丙基和-SF_5；

每個R''各自獨立地選自氫、氘、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

每個R_2各自獨立地選自氫、氘、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、環丙基、環丁基、雙環[1.1.1]戊基、環己基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、四氫呋喃基、苯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、噠嗪基、嘧啶基和三嗪基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、三氟甲基、二氟甲基、三氘甲基、二氘甲基、乙烯基、乙炔基、環丙基、環丁基、環戊基、雙環[1.1.1]戊基、環己基、氧雜環丁基、氮雜環戊基、四氫呋喃基、苯基、吡唑基、2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基、甲基取代的吡唑基、咪唑基、三氮唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、氟取代的吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、三嗪基、=O、=S、$-SF_5$、羥基、甲氧基、乙氧基、環丙氧基、環丁氧基、胺基、甲基胺基和二甲胺基的取代基所取代；

每個R_a各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲基、三氘甲基、二氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、乙烯基、乙炔基、環丙基、環丁基、甲基取代的環丙基、甲基取代的環丁基、環丙氧基、環丁氧基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、四氫吡咯基、哌啶基、甲基取代的哌啶基、苯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑

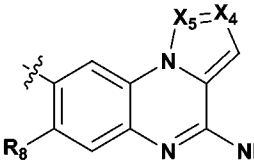
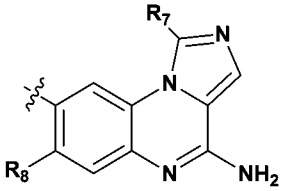
基、噁唑基、噻唑基、嘧啶基、甲基取代的吡唑基、-SF_5、羥基、胺基、甲基胺基、二甲胺基、二甲胺基甲基和二甲胺基乙基；

每個R_6各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氘甲基、三氘甲氧基和環丙基；

每個R_7各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氘甲基、三氘甲氧基和環丙基；

每個R_8各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氘甲基、三氘甲氧基和環丙基；

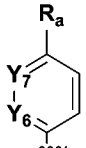
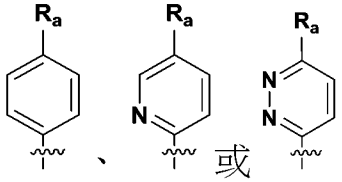
R_{11}和R_{12}各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基。

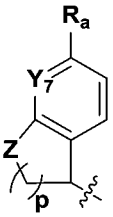
【請求項12】根據請求項11所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，結構中包含的  選自如下結構：  ；

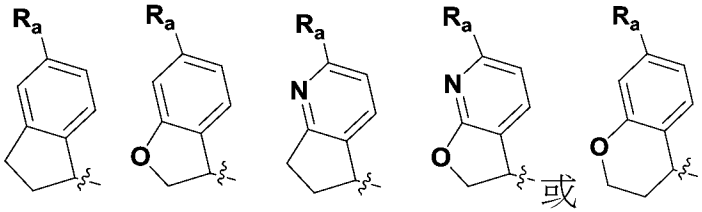
R_7選自氫、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

R_8選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基。

【請求項13】根據請求項11所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，

式($Ⅳ_{1-2}$)和($Ⅳ_{2-1}$)化合物結構中包含的“  ”選自如下結構：  ；

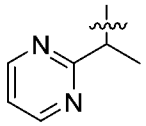
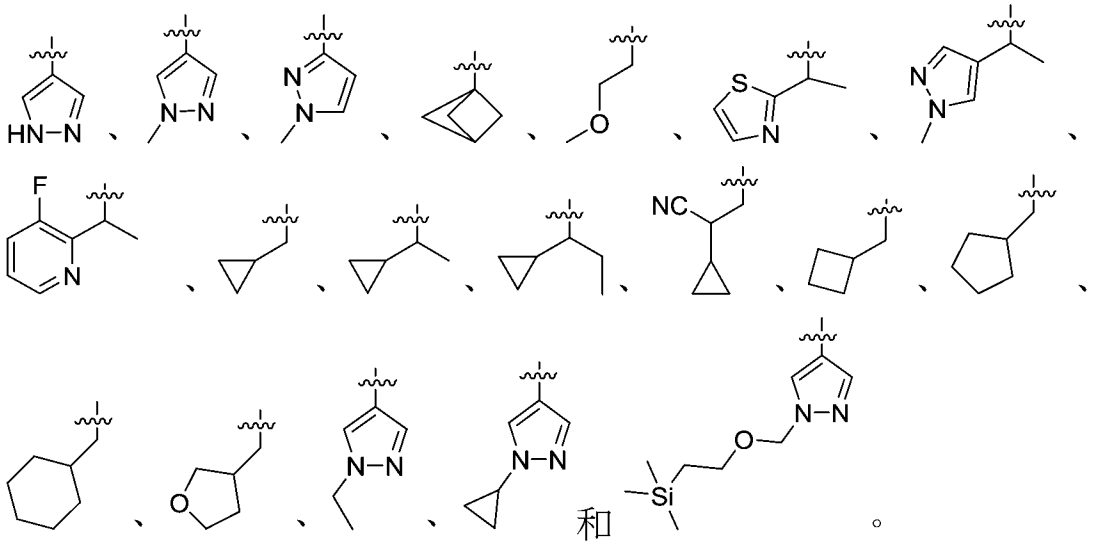
式($Ⅳ_{1-1}$)化合物結構中包含的“  ”選自如下結構：

 ；

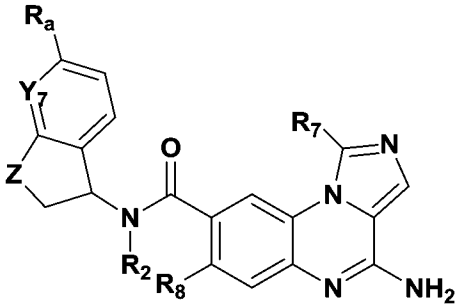
每個R_a各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、異丙基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、環丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基和$-SF_5$。

【請求項14】根據請求項11所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，**每個R_2**各自獨立地選自氫、氘、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、環丁基、雙環[1.1.1]戊基、環己基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、四氫呋喃基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基和嘧啶基，上述基團獨立地任選進一步被一個或多個選自氘、氟、氯、溴、氰基、

甲基、乙基、正丙基、異丙基、三氟甲基、二氟甲基、三氘甲基、二氘甲基、環丙基、環丁基、環戊基、雙環[1.1.1]戊基、環己基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、四氫呋喃基、吡唑基、(2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基取代的吡唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、氟取代的吡啶基、嘧啶基、甲氧基、乙氧基和環丙氧基的取代基所取代。

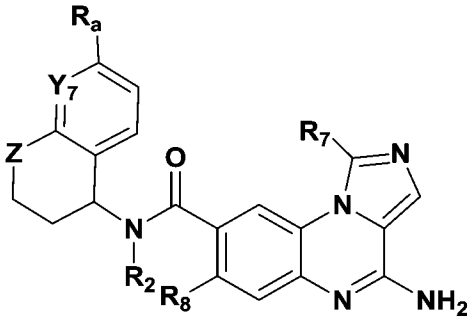
【請求項15】根據請求項11所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，**每個R_2**各自獨立地選自氫、氘、甲基、乙基、三氟甲基、三氟乙基、三氘甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、環丁基或以下取代基結構：  、  和。

【請求項16】根據請求項11所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，式(I)化合物具有如下式(V_{1-1-1})或式(V_{1-1-2})化合物結構：



(V_{1-1-1})

或



(V_{1-1-2}) ；

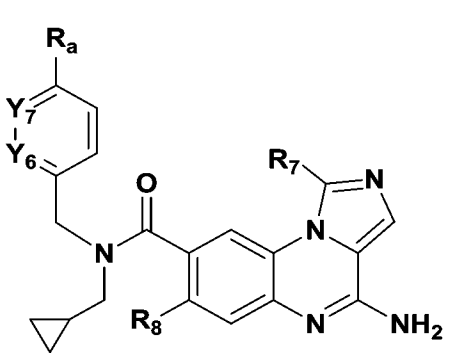
其中，每個Y_7各自獨立地為CH或N；每個Z各自獨立地為O或CH_2；**每個R_a**各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、環丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基和$-SF_5$；

每個R_7各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

每個R_8各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

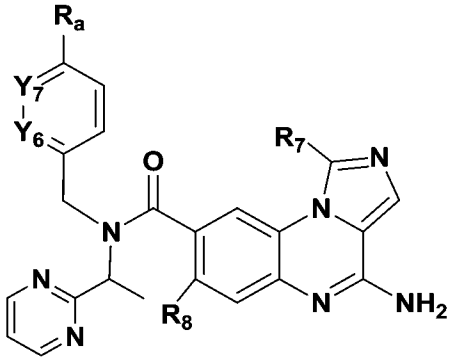
其中，R_2如請求項11所述。

【請求項17】根據請求項11所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，式(I)化合物具有如下式(V_{1-2-1})或式(V_{1-2-2})化合物結構：



(V_{1-2-1})

或



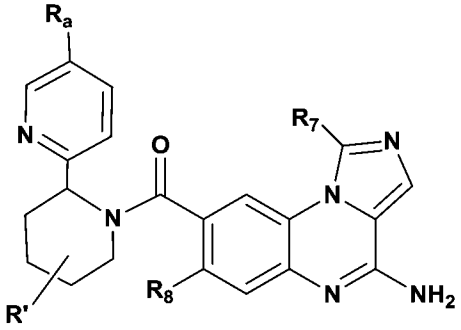
(V_{1-2-2}) ；

其中，Y_6、Y_7各自獨立地為CH或N；R_a選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氘甲氧基、三氘甲氧基、環丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基和$-SF_5$；

R_7選自氫、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

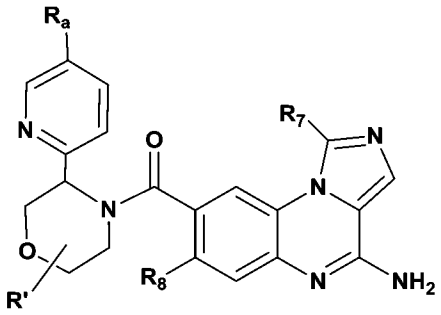
R_8選自氫、氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基。

【請求項18】根據請求項11所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，式(I)化合物具有如下式(V_{2-1-1})或式(V_{2-1-2})化合物結構：



(V_{2-1-1})

或



(V_{2-1-2})；

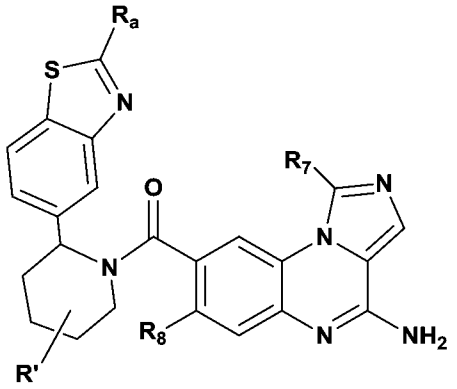
其中，**每個**R_a各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氘甲氧基、三氘甲氧基、環丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基和$-SF_5$；

每個R'各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

每個R_7各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

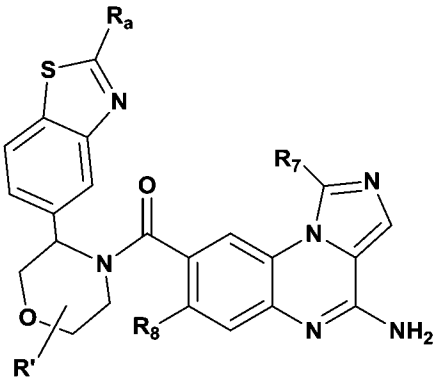
每個R_8各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基。

【請求項19】根據請求項11所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，式(I)化合物具有如下式(V_{2-2-1})或式(V_{2-2-2})化合物結構：



(V_{2-2-1})

或



(V_{2-2-2})；

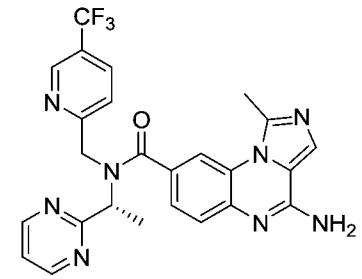
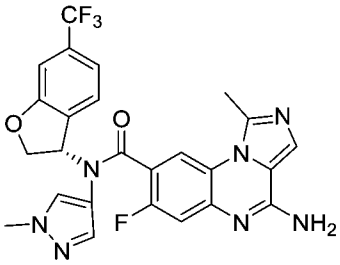
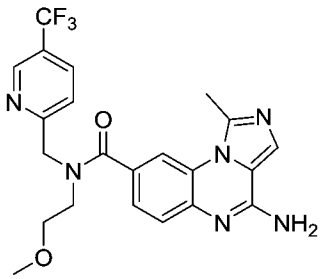
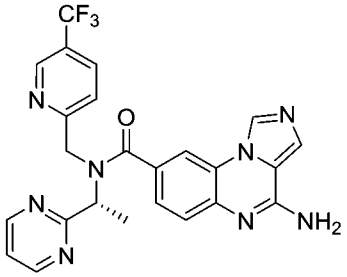
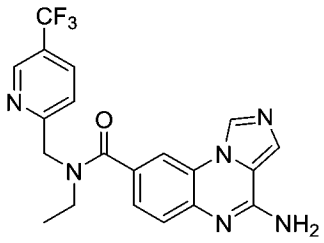
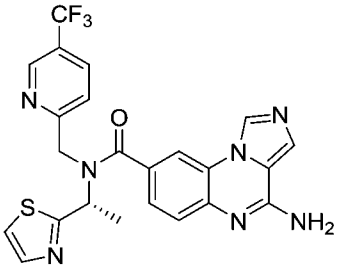
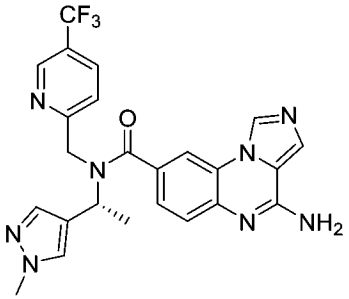
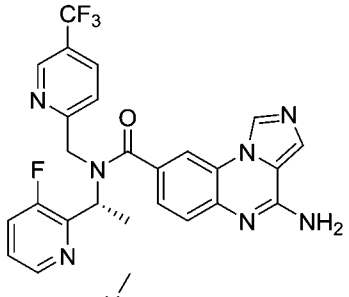
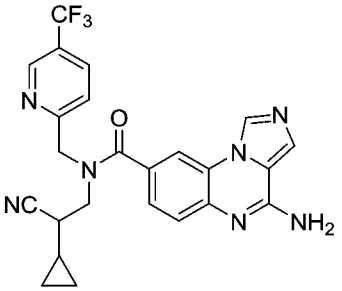
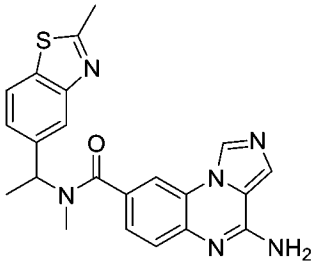
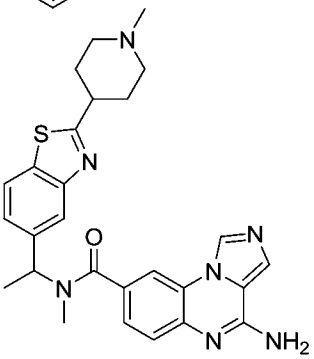
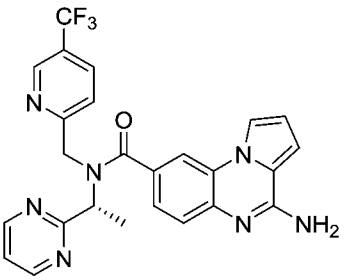
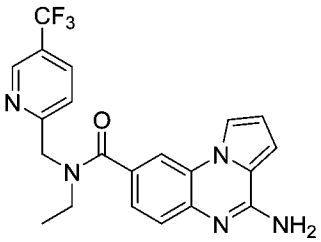
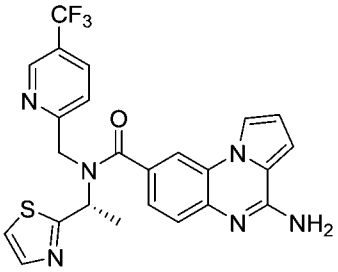
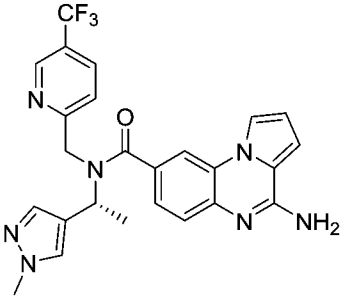
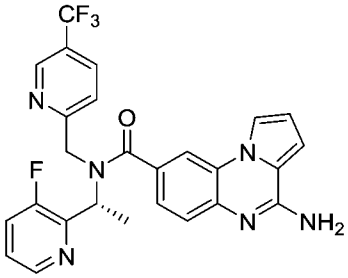
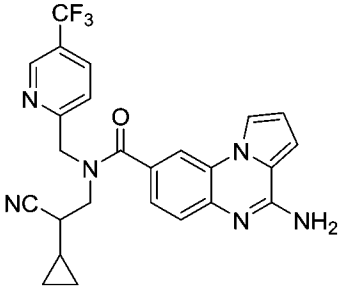
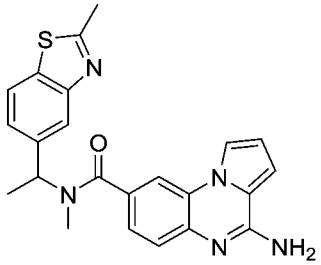
其中，**每個R_a**各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、環丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基、甲基取代的哌啶基、二甲胺基乙基和$-SF_5$；

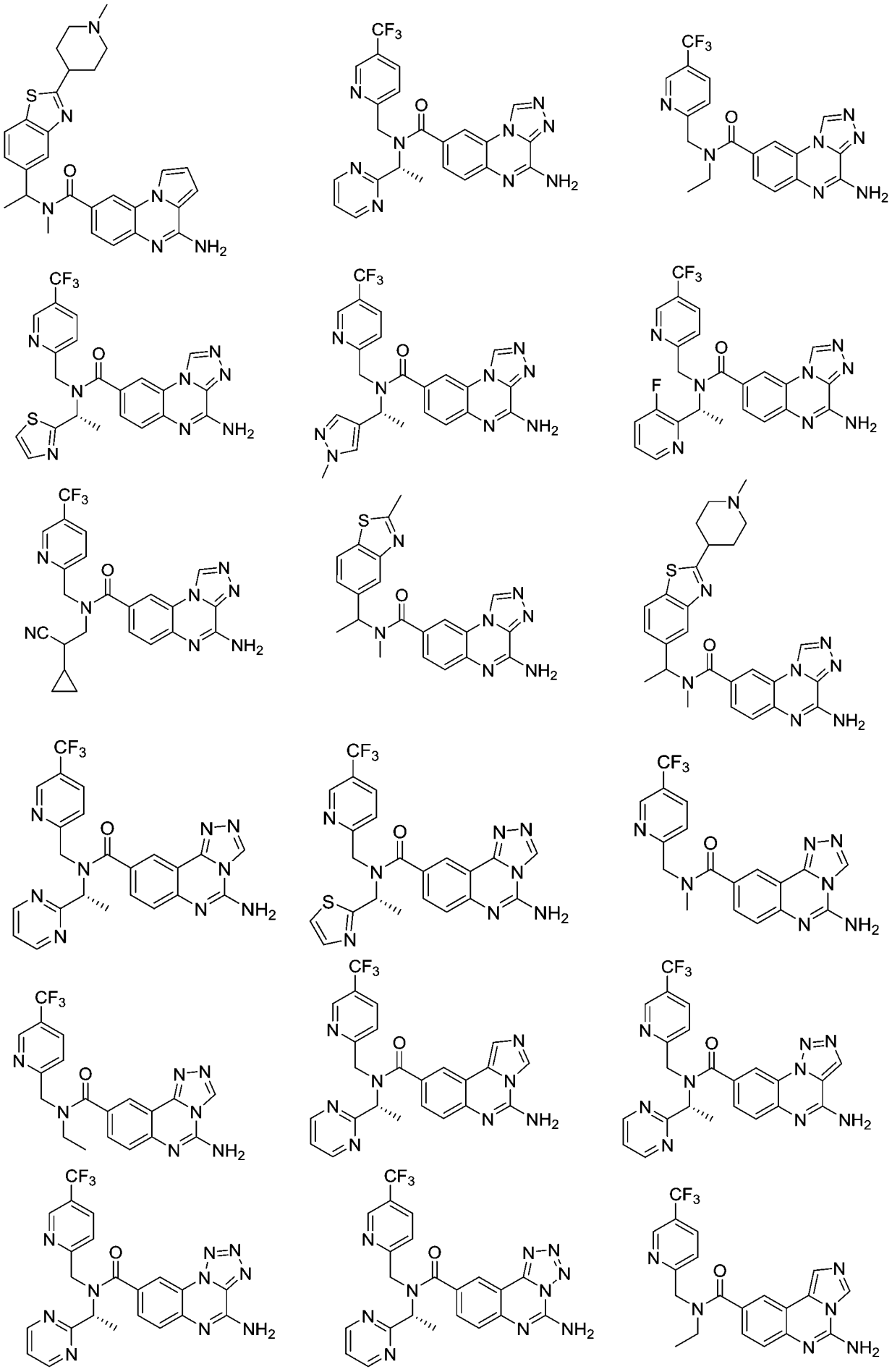
每個R'各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

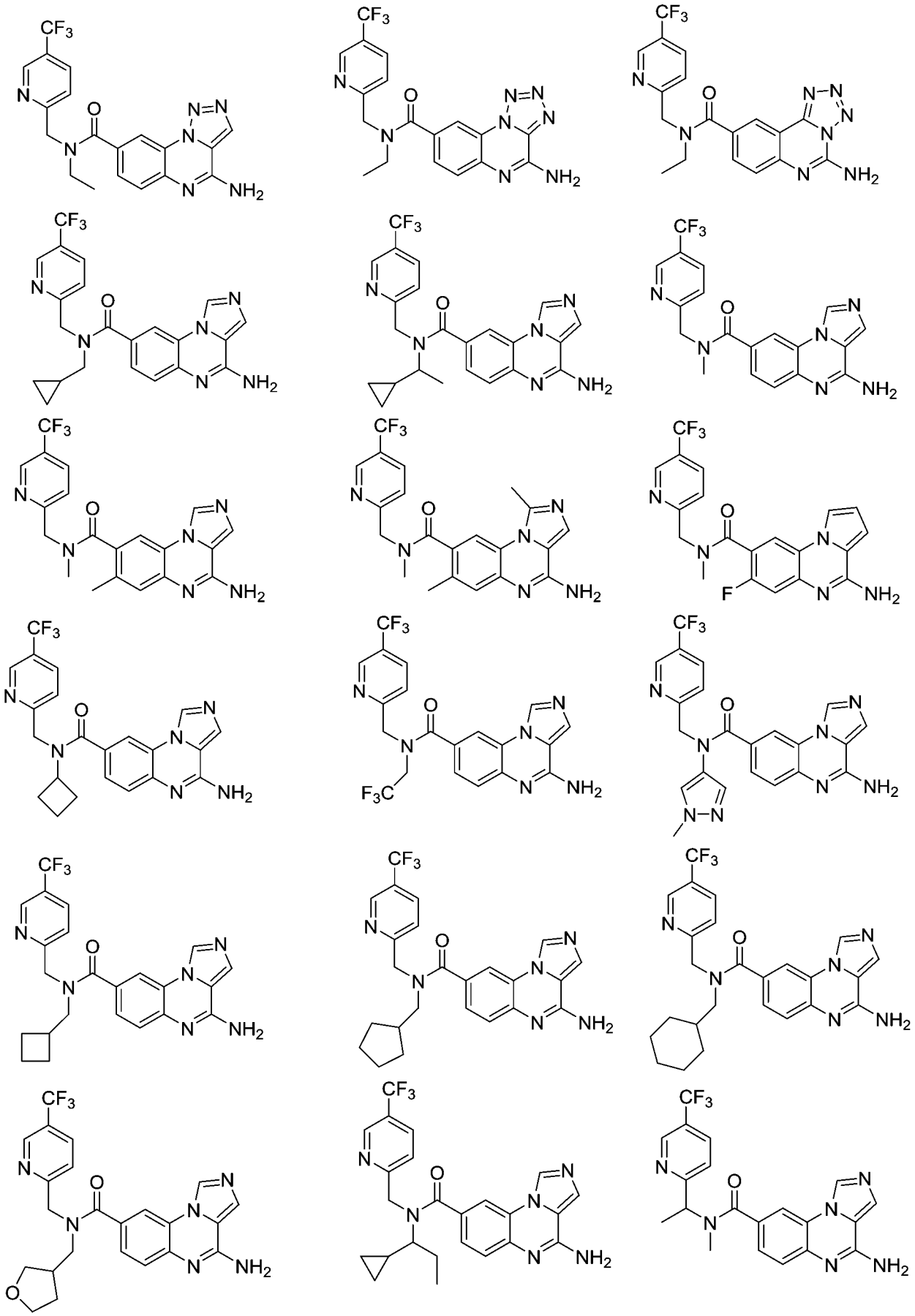
每個R_7各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基；

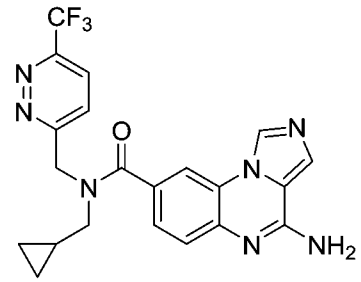
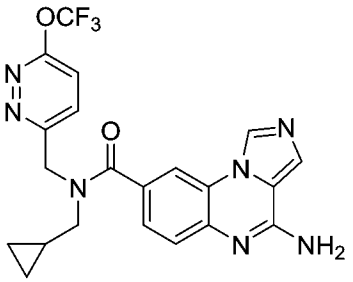
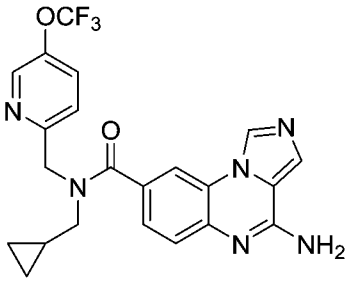
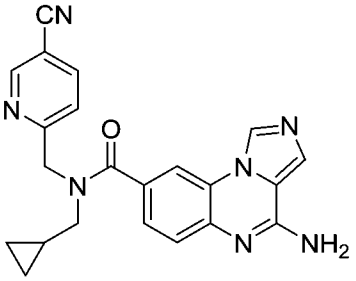
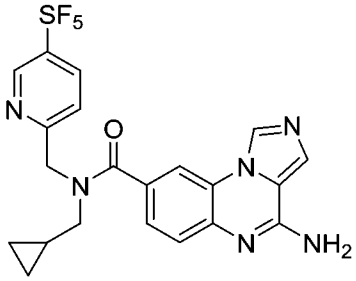
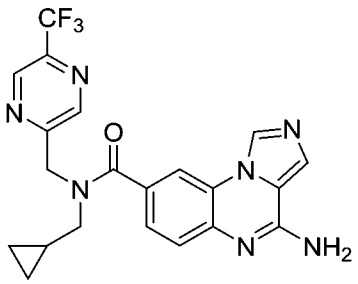
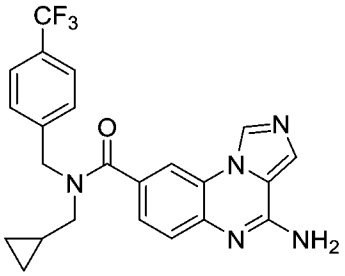
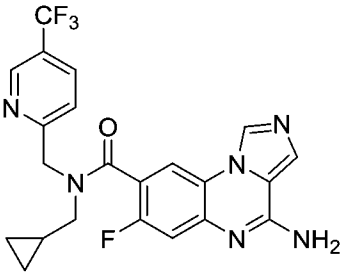
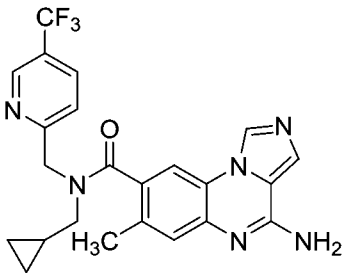
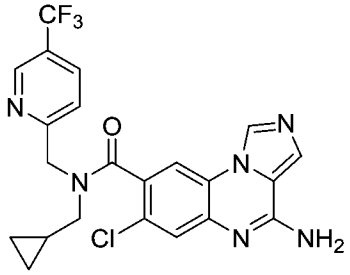
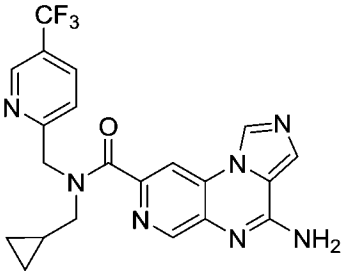
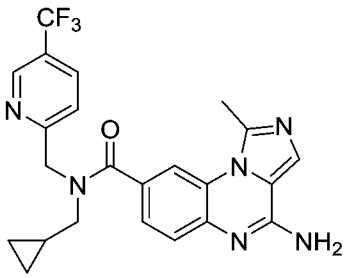
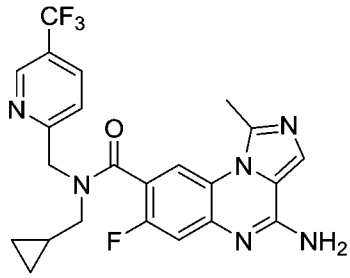
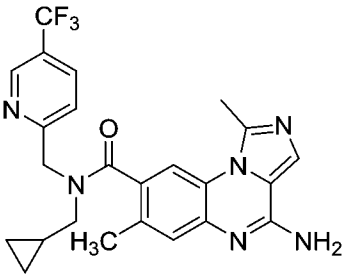
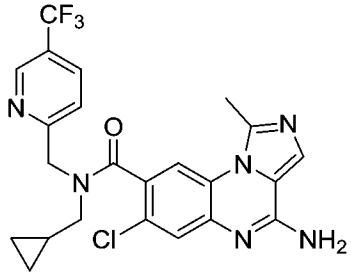
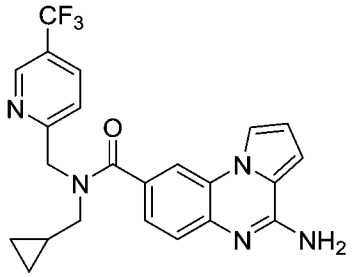
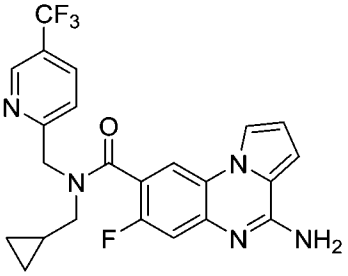
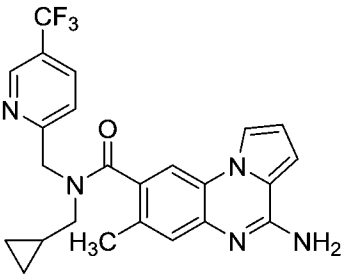
每個R_8各自獨立地選自氫、氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和環丙基。

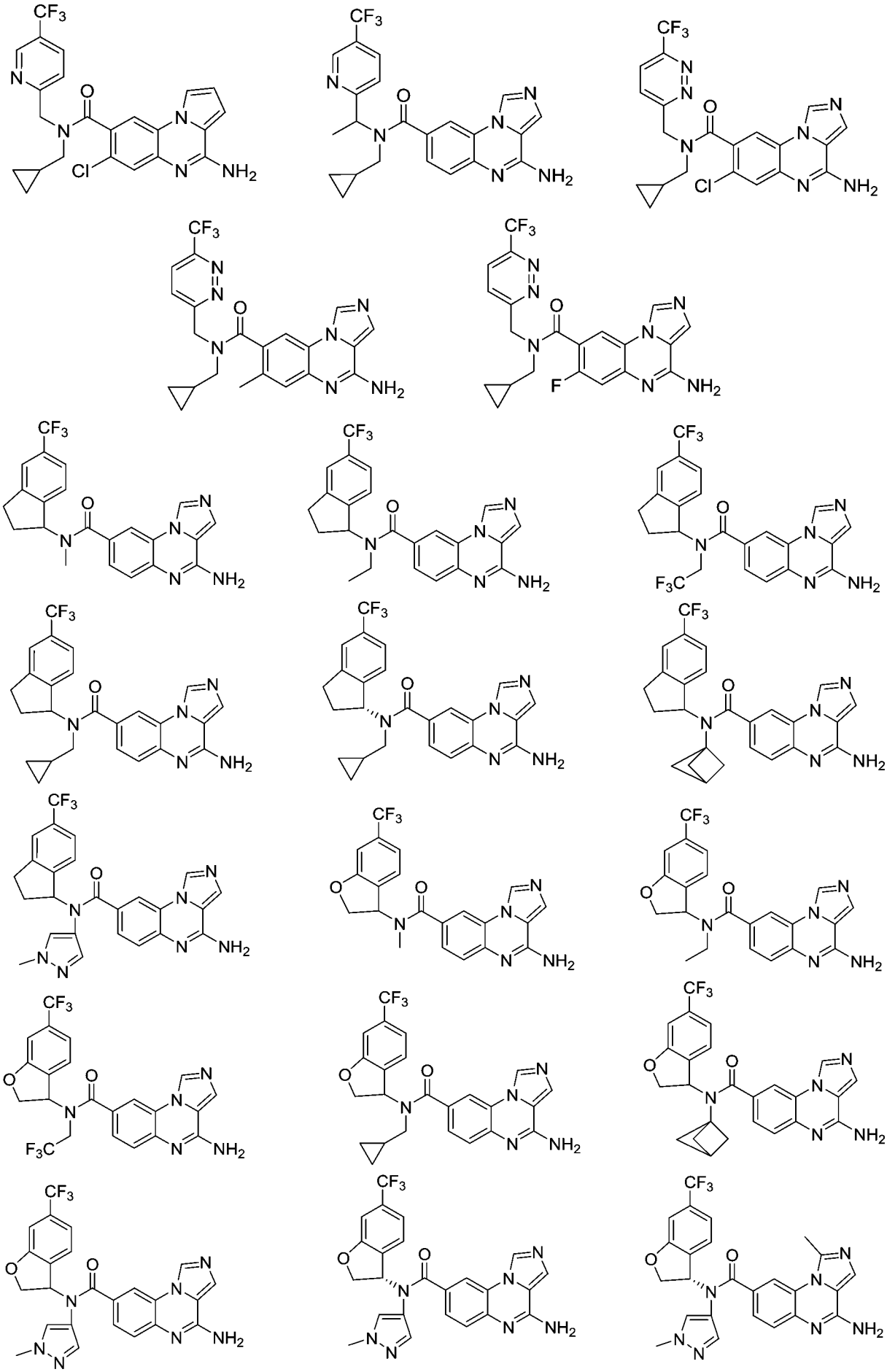
【請求項20】根據請求項1-19任一項所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，選自如下化合物：

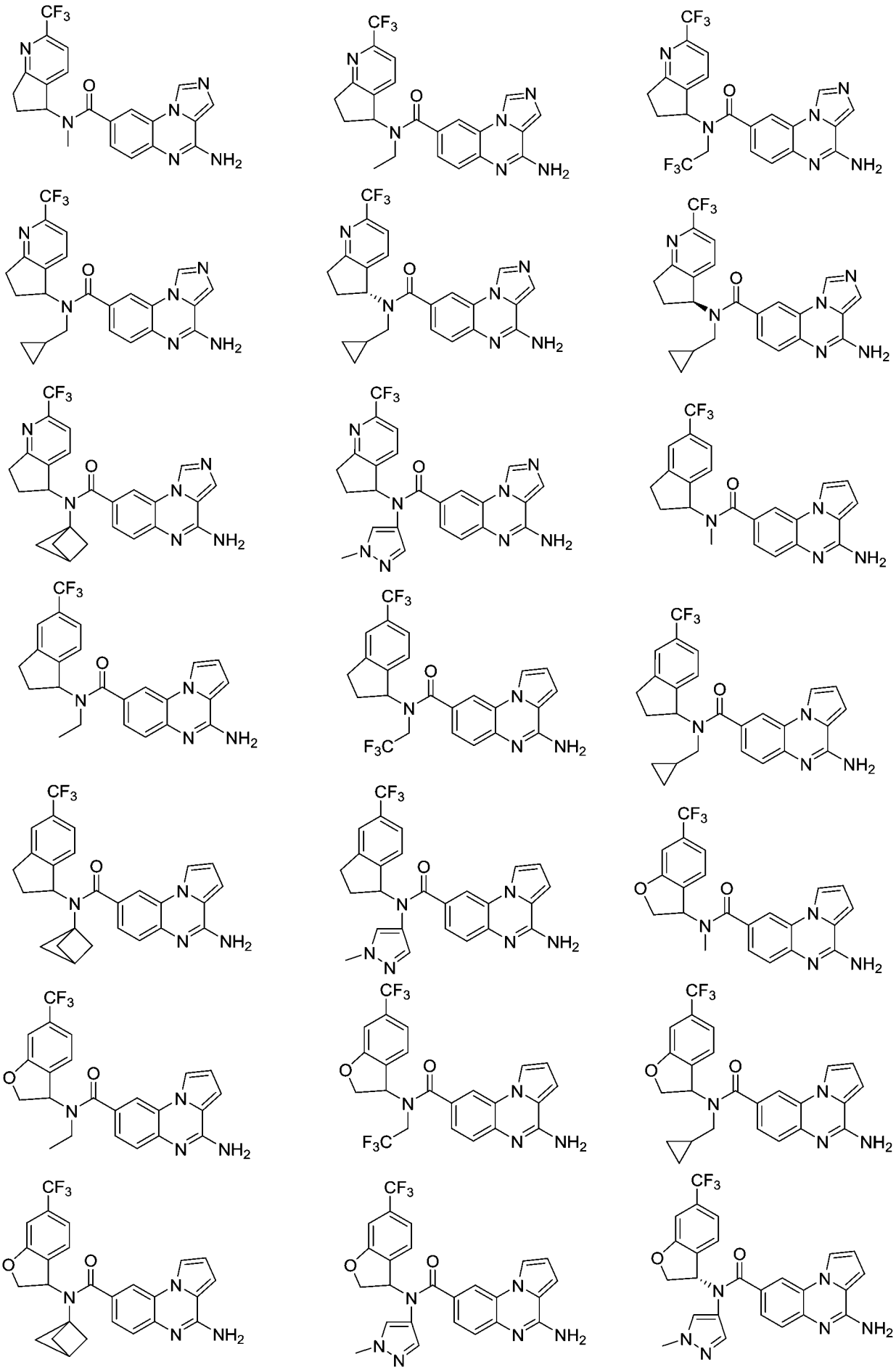



















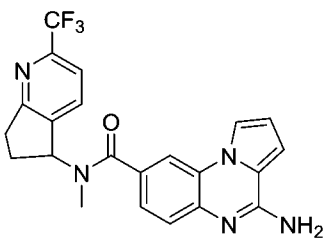
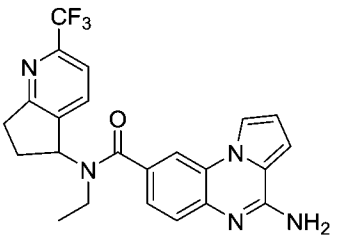
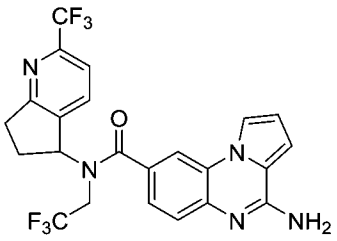
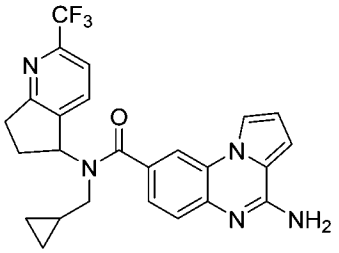
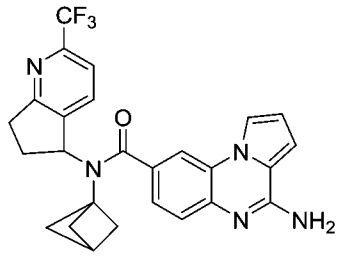
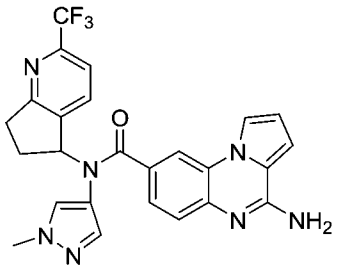
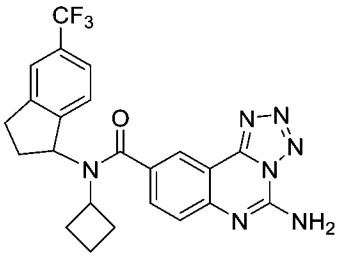
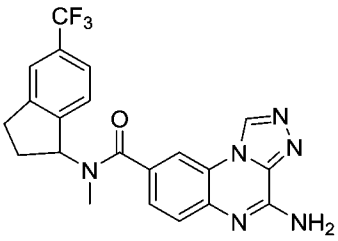
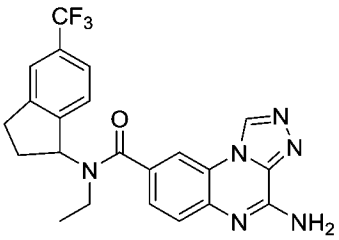
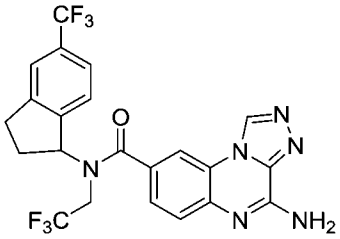
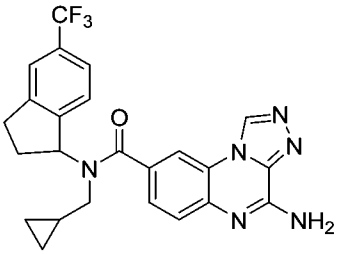
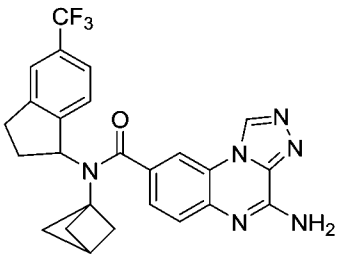
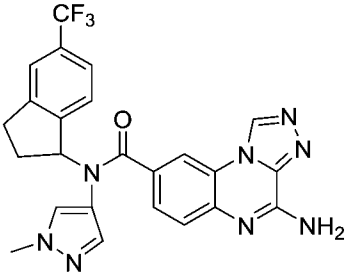
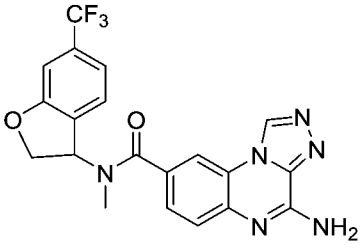
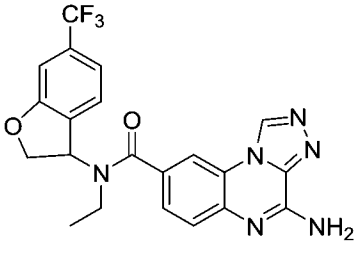
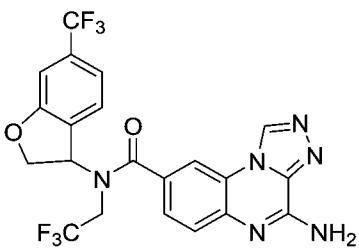
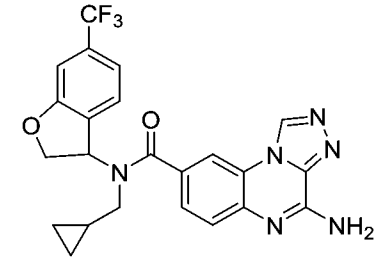
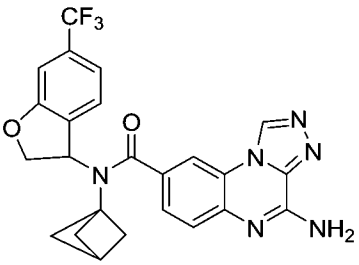


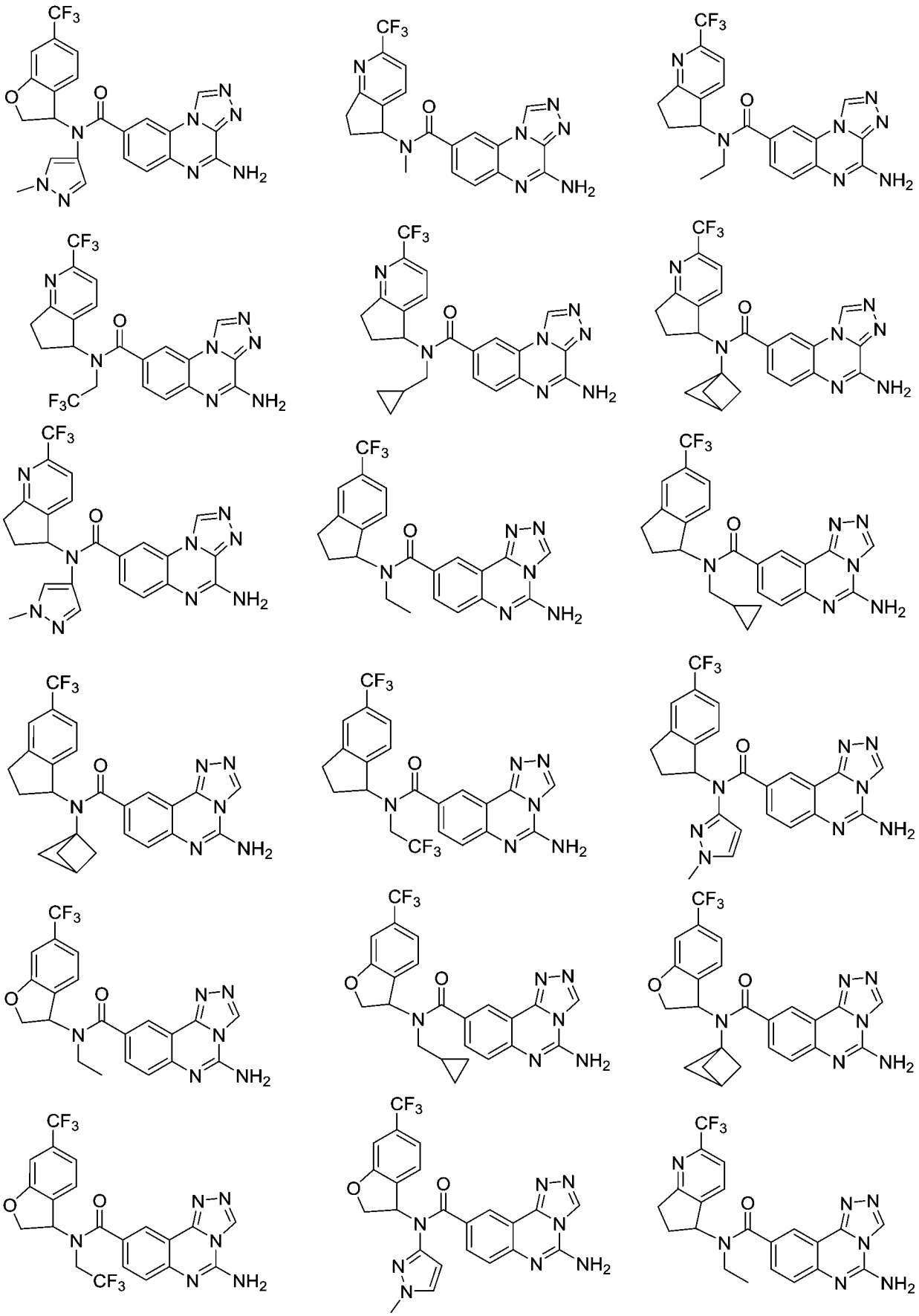


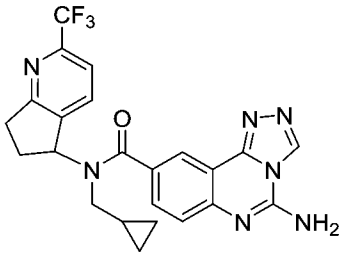
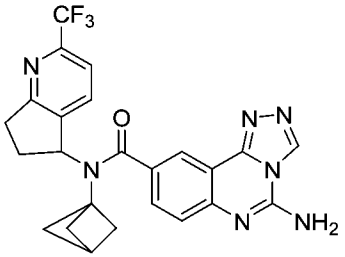
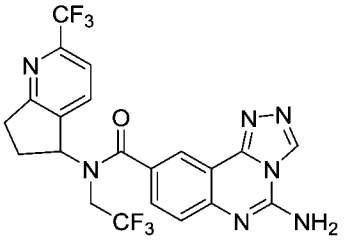
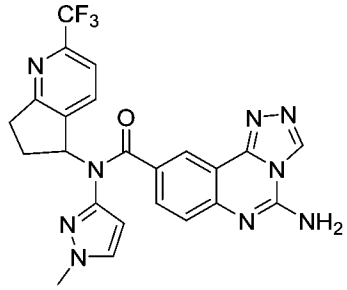
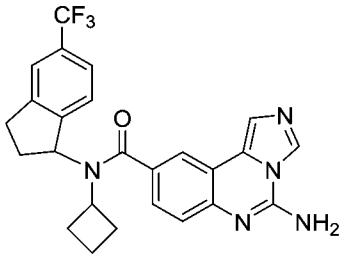
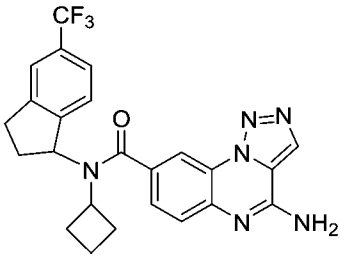
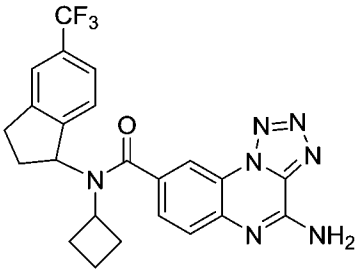
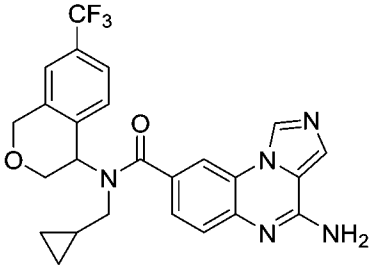
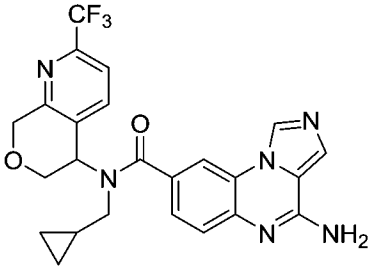
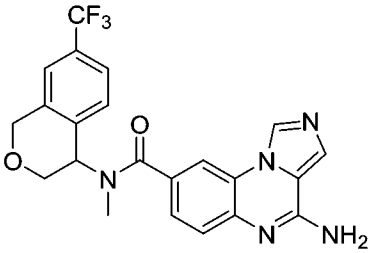
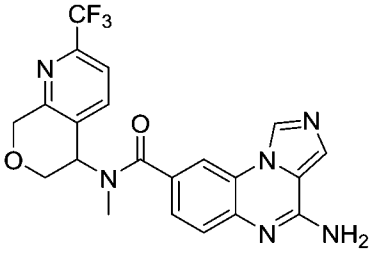
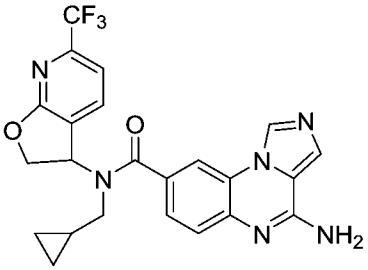
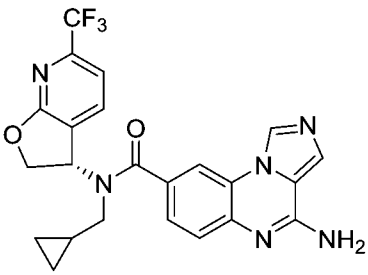
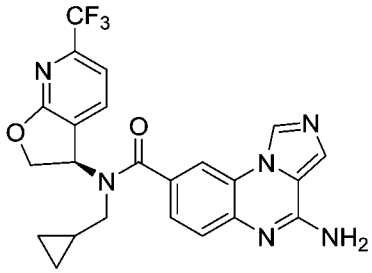
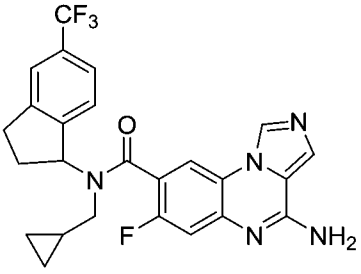
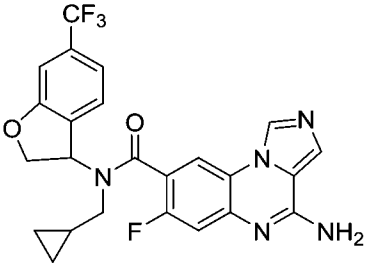
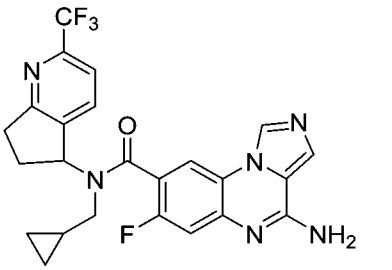
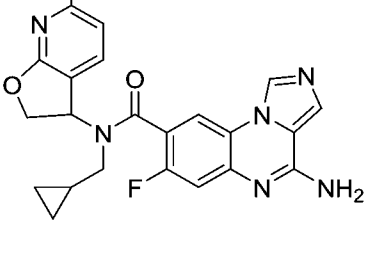



















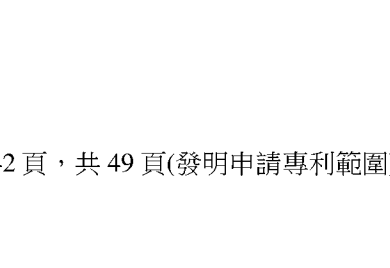
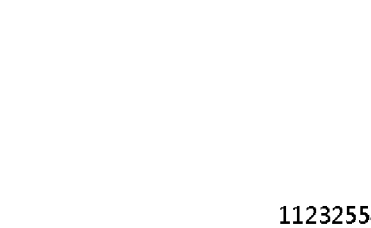


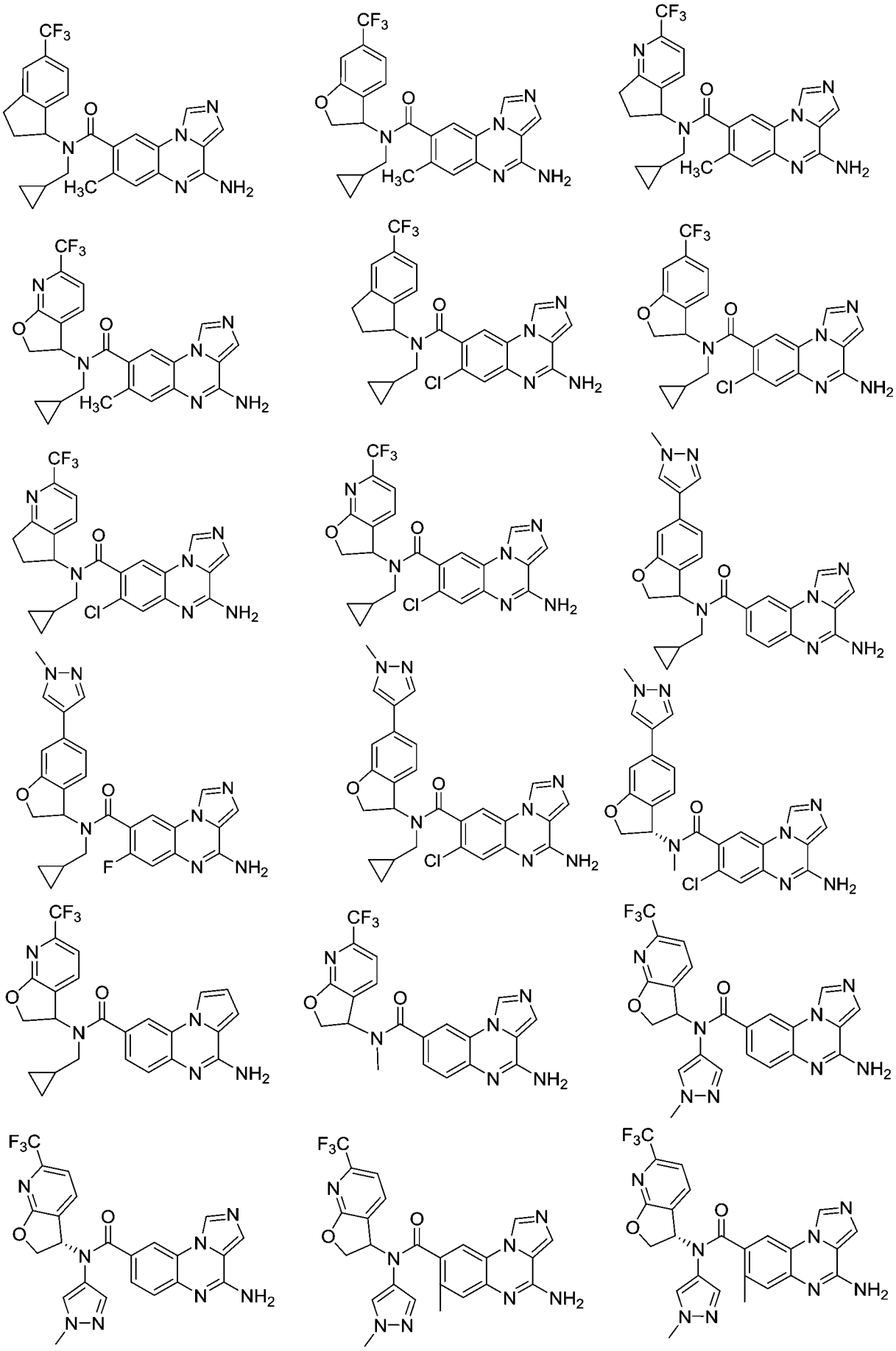


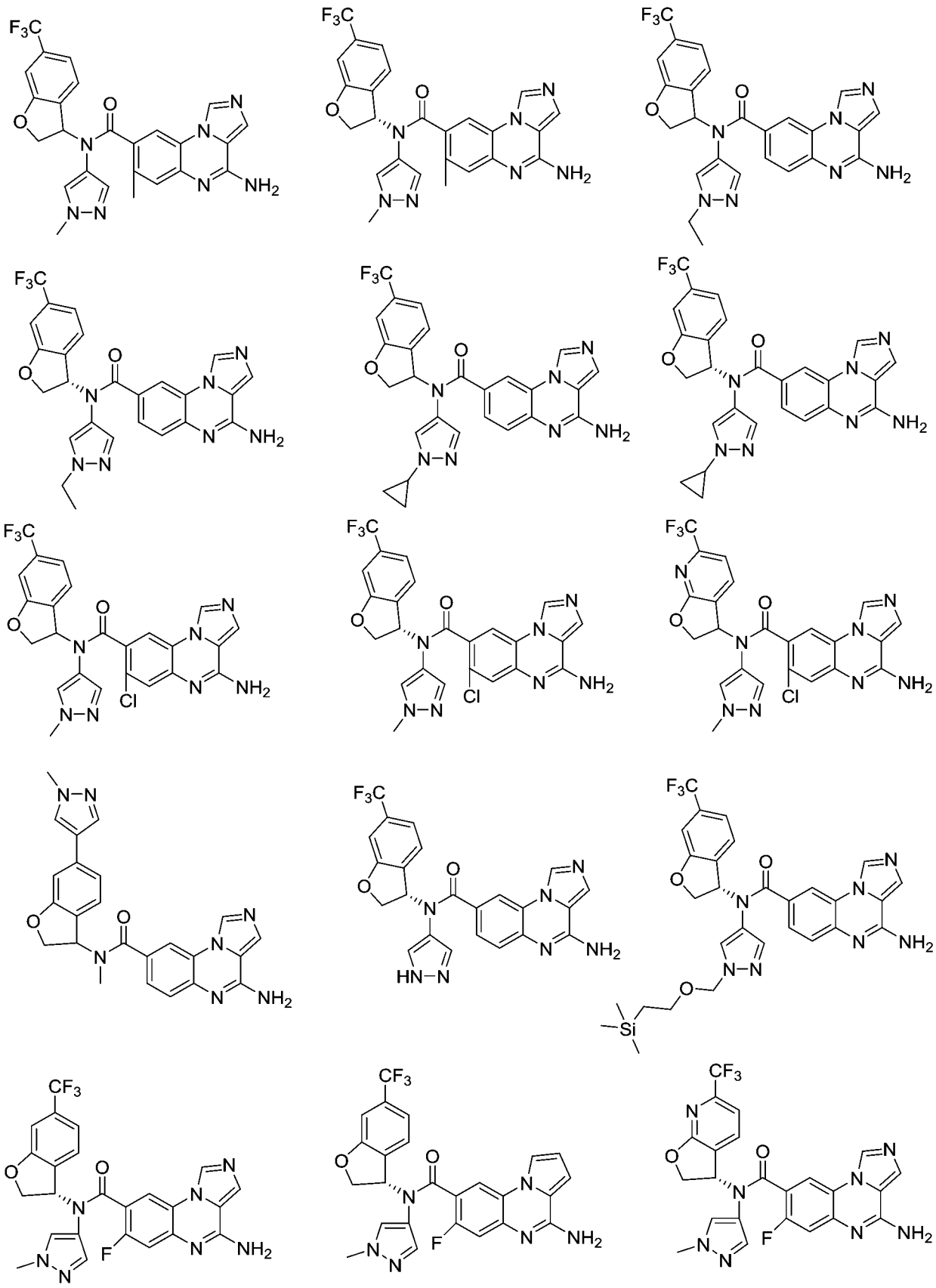



















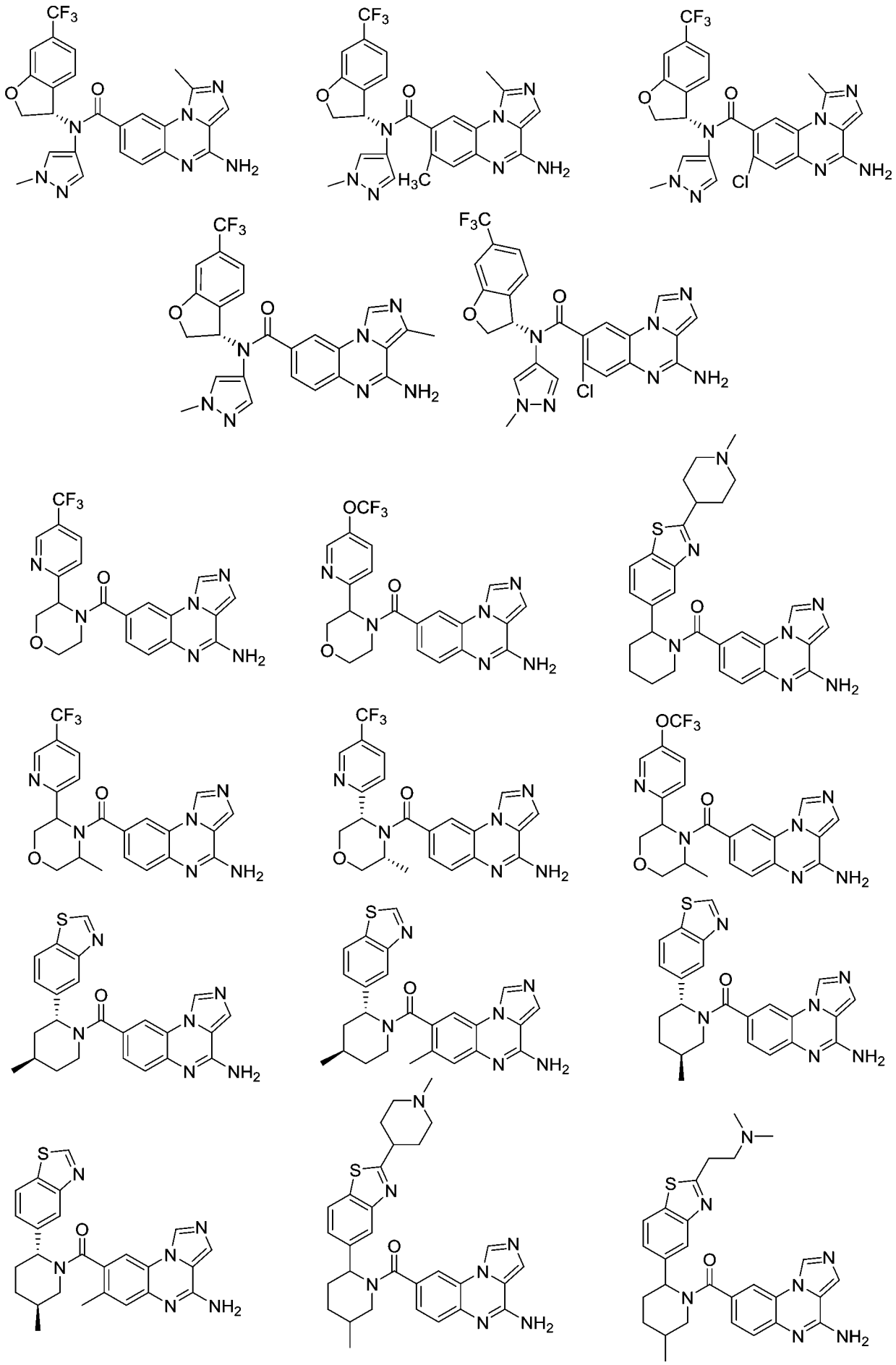


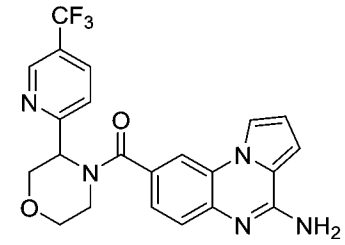
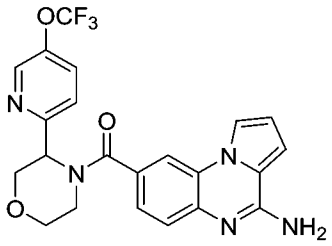
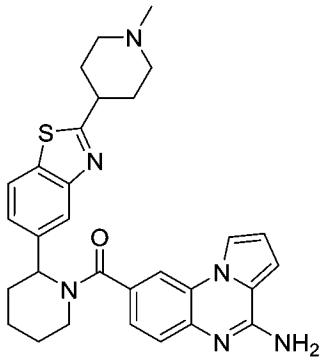
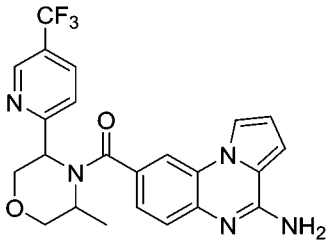
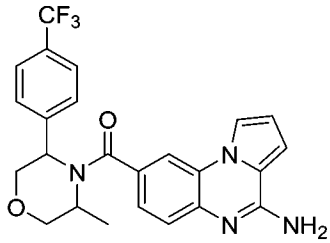
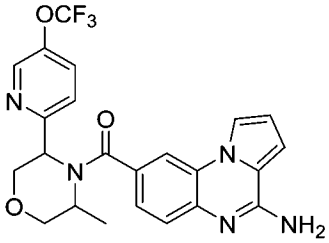
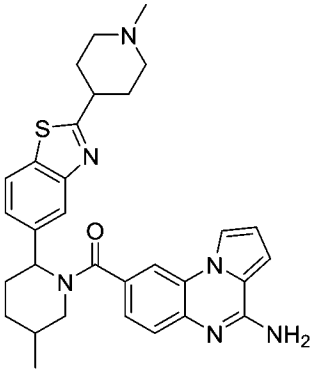
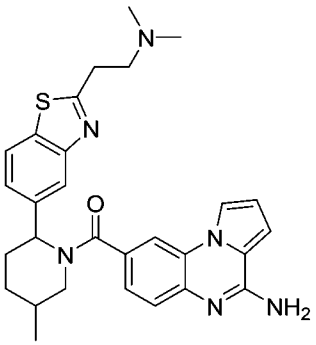
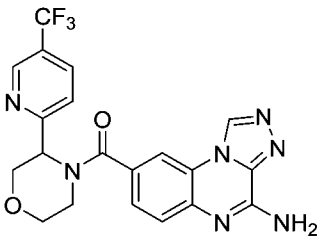
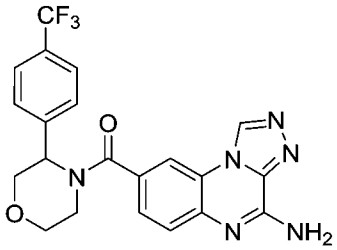
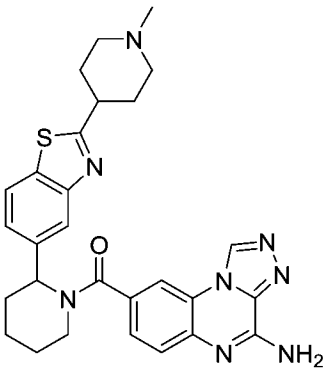
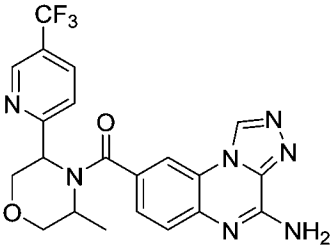
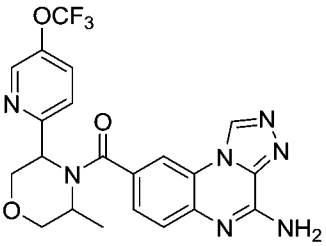
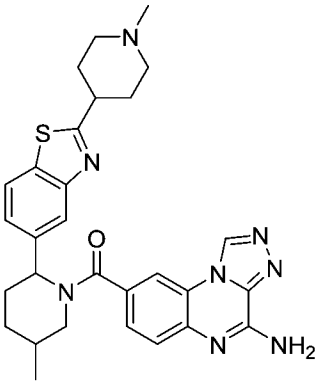
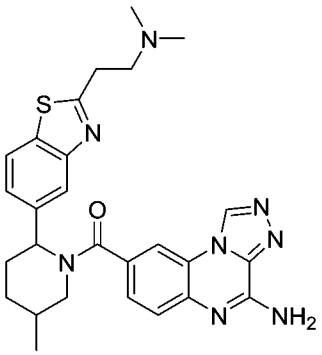



















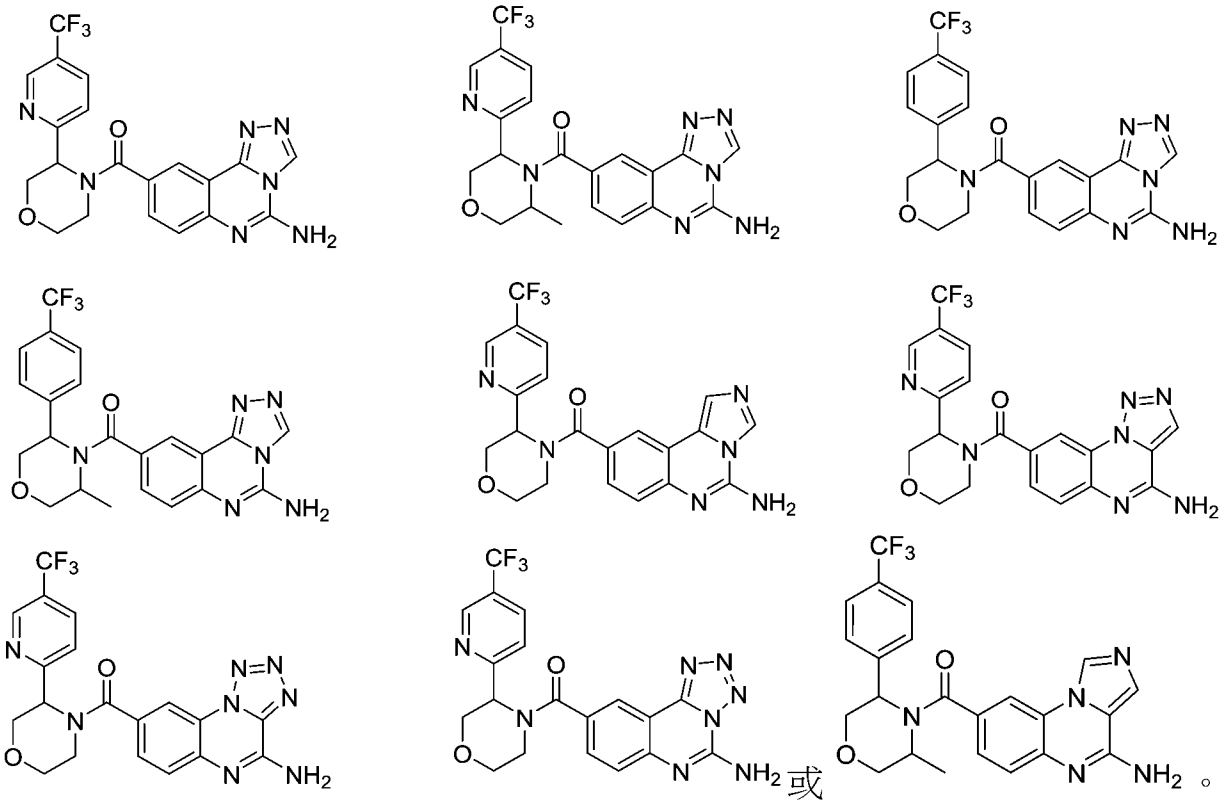











或

【請求項21】一種藥物組合物，其包括請求項1-20任一項所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽及可藥用的載體。

【請求項22】一種請求項1-20任一項所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽在製備治療MATP相關腫瘤藥物中的應用。

【請求項23】根據請求項22所述的應用，其中，所述的腫瘤選自細胞瘤、淋巴瘤、白血病、骨瘤、惡性畸胎瘤、上皮內癌、腺瘤、纖維瘤、黑色素瘤、輸卵管癌、膀胱癌、畸胎瘤、胚胎癌、絨毛膜癌、脂肪瘤、肝癌、膽管癌、肺癌、胃癌、血管瘤、膽囊癌、壺腹癌、惡性黑色素瘤、痣、發育不良痣、骨髓增生性疾病、霍奇金病、脊索瘤、黏液瘤、橫紋肌瘤、平滑肌瘤、錯構瘤、間皮瘤、胰島素瘤、胰高血糖

素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、毒蛇瘤、肉芽腫、黃色瘤、變形性骨炎、室管膜瘤、神經鞘瘤、先天性腫瘤、腦膜瘤、膠質瘤、皮膚癌、頭頸癌和肉瘤。

【請求項24】根據請求項22所述的應用，其中，所述細胞瘤選自顆粒-卵泡膜細胞瘤、睾丸支援細胞瘤、生殖細胞瘤、腎母細胞瘤、精原細胞瘤、肝母細胞瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨母細胞瘤、巨細胞瘤、星形細胞瘤、髓母細胞瘤、多形膠質母細胞瘤、少突膠質細胞瘤、視網膜母細胞瘤、鱗狀細胞癌、透明細胞癌、移行細胞癌、間質細胞癌和基底細胞癌；

所述淋巴瘤選自惡性淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤；

所述白血病選自急慢性骨隨性白血病、急性淋巴細胞白血病和慢性淋巴細胞白血病；

所述骨瘤選自骨軟骨瘤、良性軟骨瘤、骨樣骨瘤、軟骨瘤樣錯構瘤、多發性骨髓瘤和顱骨瘤；

所述腺瘤選自纖維腺瘤、腺瘤樣瘤、肝細胞腺瘤、支氣管腺瘤、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、乳腺癌、胰臟癌、子宮內膜腺癌、前列腺癌、導管腺癌和大腸腺癌；

所述纖維瘤選自纖維瘤、軟骨黏液纖維瘤、神經纖維瘤和脊髓神經纖維瘤；

所述骨髓增生性疾病選自多發性骨髓瘤和骨髓增生異常症候群；

所述肺癌選自支氣管肺癌和肺泡癌；

所述肉瘤選自纖維肉瘤、葡萄狀肉瘤、血管肉瘤、卡

波西肉瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤和腦膜肉瘤。

【請求項25】一種根據請求項1-20任一項所述的式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其用作PRMT5抑制劑。