(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2021 年 11 月 25 日 (25.11.2021)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2021/233376 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/094871

(22) 国际申请日: 2021 年 5 月 20 日 (20.05.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010429678.7 2020年5月20日 (20.05.2020) CN
202110418026.8 2021年4月19日 (19.04.2021) CN

(71) 申请人: 北京泰德制药股份有限公司 (BEIJING TIDE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国北京市经济技术开发区荣京东街8号, Beijing 100176 (CN)。

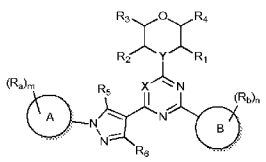
(72) 发明人: 赵焰平 (ZHAO, Yanping); 中国北京市经济技术开发区荣京东街8号, Beijing 100176 (CN)。 刘彬 (LIU, Bin); 中国北京市经济技术开发区荣京东街8号, Beijing 100176 (CN)。 姜媛媛 (JIANG, Yuanyuan); 中国北京市经济技术开发区荣京东街8号, Beijing 100176 (CN)。 仲伟婷 (ZHONG, Weiting); 中国北京市经济技术开发区荣京东街8号, Beijing 100176 (CN)。 徐慧芬 (XU, Huifen); 中国北京市经济技术开发区荣京东街8号, Beijing 100176 (CN)。 王红军 (WANG, Hongjun); 中国北京市经济技术开发区荣京东街8号, Beijing 100176 (CN)。 冒莉 (MAO, Li); 中国北京市经济技术开发区荣京东街8号, Beijing 100176 (CN)。 李敬涛 (LI, Jingtao); 中国北京市经济技术开发区荣京东街8号, Beijing 100176 (CN)。 张宏雷 (ZHANG, Honglei); 中国北京市经济技术开发区荣京东街8号, Beijing 100176 (CN)。 黄闯闯 (HUANG, Chuangchuang); 中国北京市经济技术开发区荣京东街8号, Beijing 100176 (CN)。 李晶 (LI, Jing); 中国北京市经济技术开发区荣京东街8号, Beijing 100176 (CN)。 赵静 (ZHAO, Jing); 中国北京市经济技术开发区荣京东街8号, Beijing 100176 (CN)。 刘伟娜 (LIU, Weina); 中国北京市经济技术开发区荣京东街8号, Beijing 100176 (CN)。 田娜娜 (TIAN, Nana); 中国北京市经济技术开发区荣京东街8号, Beijing 100176 (CN)。 周丽莹 (ZHOU, Liying); 中国北京市经济技术开发区荣京东街8号, Beijing 100176 (CN)。 刘亚男 (LIU, Yanan); 中国北京市经济技术开发区荣京东街8号, Beijing 100176 (CN)。

(74) 代理人: 北京市柳沈律师事务所 (LIU, SHEN & ASSOCIATES); 中国北京市海淀区彩和坊路10号1号楼10层, Beijing 100080 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) **Title:** 2,4,6-TRI-SUBSTITUTED PYRIMIDINE COMPOUNDS AS ATR KINASE INHIBITORS

(54) 发明名称: 作为ATR激酶抑制剂的2,4,6-三取代的嘧啶化合物



(I)

(57) **Abstract:** Provided are compounds represented by general formula (I), which can be used for treating ATR kinase-mediated diseases, such as proliferative diseases, such as cancer. Further provided are a pharmaceutical composition of the compound represented by general formula (I), a use thereof in treating ATR kinase-mediated diseases, and a preparation thereof.

(57) 摘要: 提供通式(I)化合物, 它们可用于治疗ATR激酶介导的疾病, 例如增生性疾病, 例如癌症。还提供通式(I)化合物的药物组合物、其用于治疗ATR激酶介导的疾病的用途、及其制备。

WO 2021/233376 A1

[见续页]

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) **指定国**(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护)：ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

作为 ATR 激酶抑制剂的 2,4,6-三取代的嘧啶化合物

发明领域

本发明涉及作为 ATR 激酶的抑制剂的 2,4,6-三取代的嘧啶化合物。更具体地，本发明的化合物可有效用于 ATR 激酶介导的疾病，例如增生性疾病，例如癌症的治疗。本发明还提供所述化合物的药物组合物、其用于治疗 ATR 激酶介导的疾病的用途、及其制备。

背景技术

ATR (Ataxia telangiectasia and Rad3-related protein)是一类参与基因组稳定性及 DNA 损伤修复的蛋白激酶，属于 PIKK 家族成员。ATR 的激活可被停滞的复制叉或者 DNA 单链损伤（SSB）所激活。激活的 ATR 将招募修复蛋白或修复因子对受损部位进行修复，延缓有丝分裂过程（特别在有丝分裂的 G2/M 期），既稳定了复制叉，又保障了基因组的稳定性。

此外，大部分肿瘤细胞中的 DNA 损伤修复系统异常，通常缺失一定的修复通路（如 *p*53 或 ATM 的突变），使得其更加依赖 ATR 来存活。而在正常细胞中，由于其健全完整的修复通路，单独抑制 ATR 激酶不会产生较大影响。因此，抑制 ATR 可能对癌症的治疗具有更显著的效果，而对正常细胞则不会产生较大毒副作用。

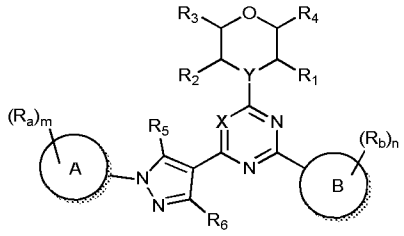
而且，ATR 的抑制可同时与放疗或化疗药物联用来协同增强效果。广泛应用的化疗药物包括抗代谢药（如吉西他滨），DNA 交联剂（如顺铂、卡铂）、烷化剂（如替莫唑胺），拓扑异构酶抑制剂（如拓扑替康、伊立替康）等。肿瘤细胞在受到化疗或放疗的影响时，会较大程度上激活 ATR 信号通路来修复受损的 DNA。因此，利用放疗或化疗药治疗癌症时，同时对 ATR 进行抑制，可使得癌症的治疗效果大大增强。

到目前为止，仍无 ATR 抑制剂上市，因此发现更加有效且安全的 ATR 抑制剂仍十分必要。

发明内容

本发明提供通式(I)化合物，它们可用于治疗 ATR 激酶介导的疾病，例如增生性疾病，例如癌症。

在一个方面，本发明提供了通式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物：



(I)

其中，

X 为 CR_X 或 N;

Y 为 CR_Y 或 N;

R_1、R_2、R_3、R_4 和 R_Y 独立地选自 H、D、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，或者 R_1 与 R_2，R_3

与 R_4 连接形成键、C_{1-6} 亚烷基、C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基；其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

其中 R_X 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR 或 C_{1-6} 烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

当 Y 为 CR_Y 时，其中 R_Y、R_1 与它们连接的原子一起形成 C_{3-5} 环烷基或 3-5 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

环 A 为苯基或 5-6 元杂芳基；

R_a 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基或 3-8 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

m=0、1、2、3、4 或 5；

环 B 为 5-10 元杂芳基；

R_b 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基或 3-8 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

n=0、1、2、3、4 或 5；

R_5 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R_6 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{3-7} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

p=1 或 2。

在另一个方面，本发明提供了一种药物组合物，所述药物组合物含有本发明化合物，和任选地药学上可接受的赋形剂。

在另一个方面，本发明提供了含有本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物，其还含有其它治疗剂。

在另一个方面，本发明提供了包含本发明化合物，和其它治疗剂以及药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂的试剂盒。

在另一个方面，本发明提供了本发明化合物在制备用于治疗和/或预防 ATR 激酶介导的疾病的药物中的

用途。

在另一个方面，本发明提供了在受试者中治疗和/或预防 ATR 激酶介导的疾病的方法，包括向所述受试者给药本发明化合物或本发明组合物。

在另一个方面，本发明提供了本发明化合物或本发明组合物，其用于治疗和/或预防 ATR 激酶介导的疾病。

在具体实施方案中，所述疾病包括增生性疾病（如癌症），尤其实体瘤（如癌和肉瘤）及白血病和淋巴癌，尤其对于例如乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌（包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌）和前列腺癌及胆管癌、骨癌、膀胱癌、头及颈癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、子宫颈癌和外阴癌、以及白血病[包括急性淋巴细胞白血病（ALL)和慢性髓细胞源性白血病(CML)]、多发性骨髓瘤和淋巴癌。

由随后的具体实施方案、实施例和权利要求，本发明的其它目的和优点将对于本领域技术人员显而易见。

定义

化学定义

下面更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。

当列出数值范围时，既定包括每个值和在所述范围内的子范围。例如“C_{1-6}烷基”包括 C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}和 C_{5-6}烷基。

“C_{1-6}烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基团。在一些实施方案中，C_{1-4}烷基是优选的。C_{1-6}烷基的例子包括：甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、异丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、叔戊基(C_5)和正己基(C_6)。术语“C_{1-6}烷基”还包括杂烷基，其中一或多个(例如，1、2、3 或 4 个)碳原子被杂原子(例如，氧、硫、氮、硼、硅、磷)替代。烷基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。常规烷基缩写包括：Me(-CH_3)、Et(-CH_2CH_3)、iPr(-$CH(CH_3)_2$)、nPr(-$CH_2CH_2CH_3$)、n-Bu(-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)或 i-Bu(-$CH_2CH(CH_3)_2$)。

“C_{2-6}烯基”是指具有 2 至 6 个碳原子和至少一个碳碳双键的直链或支链烃基团。在一些实施方案中，C_{2-4}烯基是优选的。C_{2-6}烯基的例子包括：乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)，等等。术语“C_{2-6}烯基”还包括杂烯基，其中一或多个(例如，1、2、3 或 4 个)碳原子被杂原子(例如，氧、硫、氮、硼、硅、磷)替代。烯基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“C_{2-6}炔基”是指具有 2 至 6 个碳原子、至少一个碳-碳叁键以及任选地一个或多个碳-碳双键的直链或支链烃基团。在一些实施方案中，C_{2-4}炔基是优选的。C_{2-6}炔基的例子包括但不限于：乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)，戊炔基(C_5)、己炔基(C_6)，等等。术语“C_{2-6}炔基”还包括杂炔基，其中一或多个(例如，1、2、3 或 4 个)碳原子被杂原子(例如，氧、硫、氮、硼、硅、磷)替代。炔基基团可

以被一或多个取代基任选取代，例如，被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“C_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚烯基或 C_{2-6}亚炔基”指的是上述定义的“C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基”的二价基团。

“C_{1-6}亚烷基”是指除去 C_{1-6}烷基的另一个氢而形成的二价基团，并且可以是取代或未取代的亚烷基。在一些实施方案中，C_{1-4} 亚烷基是特别优选的。未取代的所述亚烷基包括但不限于：亚甲基(-CH_2-)、亚乙基(-CH_2CH_2-)、亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、亚丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)、亚戊基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-)、亚己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-)，等等。示例性的取代的所述亚烷基，例如，被一个或多个烷基(甲基)取代的所述亚烷基，包括但不限于：取代的亚甲基(-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-)、取代的亚乙基(-$CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2$-)、取代的亚丙基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-)，等等。

“C_{2-6}亚烯基”是指除去 C_{2-6}烯基的另一个氢而形成的二价基团，并且可以是取代或未取代的亚烯基。在一些实施方案中，C_{2-4} 亚烯基是特别优选的。示例性的未取代的所述亚烯基包括但不限于：亚乙烯基(-CH=CH-)和亚丙烯基(例如，-CH=$CHCH_2$-、-CH_2-CH=CH-)。示例性的取代的所述亚烯基，例如，被一个或多个烷基(甲基)取代的亚烯基，包括但不限于：取代的亚乙基(-$C(CH_3)$=CH-、-CH=$C(CH_3)$-)、取代的亚丙烯基(-$C(CH_3)$=$CHCH_2$-、-CH=$C(CH_3)CH_2$-、-CH=$CHCH(CH_3)$-、-CH=$CHC(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-CH=CH-、-$C(CH_3)_2$-CH=CH-、-CH_2-$C(CH_3)$=CH-、-CH_2-CH=$C(CH_3)$-)，等等。

“C_{2-6}亚炔基”是指除去 C_{2-6}炔基的另一个氢而形成的二价基团，并且可以是取代或未取代的亚炔基。在一些实施方案中，C_{2-4} 亚炔基是特别优选的。示例性的所述亚炔基包括但不限于：亚乙炔基(-C≡C-)、取代或未取代的亚丙炔基(-C≡CCH_2-)，等等。

“C_{1-6}烷氧基”是指基团-OR，其中，R 为取代或未取代的 C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，C_{1-4}烷氧基是特别优选的。具体的所述烷氧基包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和 1,2-二甲基丁氧基。烷氧基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。

因此，“C_{1-6}卤代烷基”和“C_{1-6}卤代烷氧基”是指上述“C_{1-6}烷基”和“C_{1-6}烷氧基”，其被一个或多个卤素基团取代。在一些实施方案中，C_{1-4}卤代烷基是特别优选的，更优选 C_{1-2}卤代烷基。在一些实施方案中，C_{1-4}卤代烷氧基是特别优选的，更优选 C_{1-2}卤代烷氧基。示例性的所述卤代烷基包括但不限于：-CF_3、-CH_2F、-CHF_2、-$CHFCH_2F$、-CH_2CHF_2、-CF_2CF_3、-CCl_3、-CH_2Cl、-$CHCl_2$、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基，等等。示例性的所述卤代烷氧基包括但不限于：-OCH_2F、-$OCHF_2$、-OCF_3，等等。卤代烷基和卤代烷氧基基团可以在任何可用的连接点上被取代，例如，1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基。

“C_{3-7}环烷基”是指具有 3 至 7 个环碳原子和零个杂原子的非芳香环烃基团。在一些实施方案中，C_{3-5}环烷基是优选的。在另一些实施方案中，C_{3-6}环烷基是优选的。在另一些实施方案中，C_{5-6}环烷基是优选的。环烷基还包括其中上述环烷基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系，其中连接点在环烷基环上，且在这样的情况中，碳的数目继续表示环烷基体系中的碳的数目。示例性的所述环烷基包括但不限于：环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、

环已二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)，等等。环烷基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“3-11 元杂环基”是指具有环碳原子和 1 至 5 个环杂原子的 3 至 11 元非芳香环系的基团，其中，每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅。在包含一个或多个氮原子的杂环基中，只要化合价允许，连接点可为碳或氮原子。在一些实施方案中，优选 3-9 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 5 个环杂原子的 3 至 9 元非芳香环系；在一些实施方案中，优选 3-8 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子的 3 至 8 元非芳香环系；优选 3-6 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 3 至 6 元非芳香环系；优选 3-5 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 2 个环杂原子的 3 至 5 元非芳香环系；优选 4-8 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 4 至 8 元非芳香环系；更优选 5-6 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 5 至 6 元非芳香环系。杂环基还包括其中上述杂环基环与一个或多个环烷基稠合的环体系，其中连接点在环烷基环上，或其中上述杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系，其中连接点在杂环基环上；且在这样的情况下，环成员的数目继续表示在杂环基环体系中环成员的数目。示例性的包含一个杂原子的 3 元杂环基包括但不限于：氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基(thiorenyl)。示例性的含有一个杂原子的 4 元杂环基包括但不限于：氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有一个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于：四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于：二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于：三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的包含一个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于：哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己烷基(thianyl)。示例性的包含两个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于：哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二噁烷基。示例性的包含三个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于：六氢三嗪基(triazinanyl)。示例性的含有一个杂原子的 7 元杂环基包括但不限于：氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的与 C_6 芳基环稠合的 5 元杂环基(在本文中也称作 5,6-双环杂环基)包括但不限于：二氢吲哚基、异二氢吲哚基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基，等等。示例性的与 C_6 芳基环稠合的 6 元杂环基(本文还指的是 6,6-双环杂环基)包括但不限于：四氢喹啉基、四氢异喹啉基，等等。杂环基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“C_{6-10}芳基”是指具有 6-10 个环碳原子和零个杂原子的单环或多环的(例如，双环) 4n+2 芳族环体系(例如，具有以环状排列共享的 6 或 10 个 π 电子)的基团。在一些实施方案中，芳基具有六个环碳原子(“C_6 芳基”；例如，苯基)。在一些实施方案中，芳基具有十个环碳原子(“C_{10} 芳基”；例如，萘基，例如，1-萘基和 2-萘基)。芳基还包括其中上述芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统，而且连接点在所述芳基环上，在这种情况下，碳原子的数目继续表示所述芳基环系统中的碳原子数目。芳基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“5-10 元杂芳基”是指具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-10 元单环或双环的 4n+2 芳族环体系(例如，

具有以环状排列共享的6或10个π电子)的基团，其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中，只要化合价允许，连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统在一个或两个环中可以包括一个或多个杂原子。杂芳基还包括其中上述杂芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统，而且连接点在所述杂芳基环上，在这种情况下，碳原子的数目继续表示所述杂芳基环系统中的碳原子数目。在一些实施方案中，5-6元杂芳基是特别优选的，其为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元单环或双环的4n+2芳族环体系。示例性的含有一个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的含有两个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有三个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：三唑基、噁二唑基(例如，1,2,4-噁二唑基)和噻二唑基。示例性的含有四个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：四唑基。示例性的含有一个杂原子的6元杂芳基包括但不限于：吡啶基。示例性的含有两个杂原子的6元杂芳基包括但不限于：哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有三个或四个杂原子的6元杂芳基分别包括但不限于：三嗪基和四嗪基。示例性的含有一个杂原子的7元杂芳基包括但不限于：氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性的5,6-双环杂芳基包括但不限于：吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻嗪基和喋呤基。示例性的6,6-双环杂芳基包括但不限于：萘啶基、喋啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。杂芳基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代。

优选的杂芳基的具体例子包括：吡咯基、咪唑基、吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基(4H-l,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-l,2,3-三唑基、吡喃基、2-呋喃基、3-呋喃等、2-噻吩基、3-噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噁唑基(1,2,4-噁唑基、1,3,4-噁唑基、1,2,5-噁唑基、噻唑基、噻二唑基(1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基)。

“羰基”无论单独使用或与其他术语连用(如氨基羰基)，表示为-C(O)-。

“氧代”表示=O。

“硫代”表示=S。

本文定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基等为任选取代的基团。

示例性的碳原子上的取代基包括但不局限于：卤素、-CN、-NO_2、-N_3、-SO_2H、-SO_3H、-OH、-OR^{aa}、-$ON(R^{bb})_2$、-$N(R^{bb})_2$、-$N(R^{bb})_3^+X^-$、-$N(OR^{cc})R^{bb}$、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-$C(=O)R^{aa}$、-CO_2H、-CHO、-$C(OR^{cc})_2$、-CO_2R^{aa}、-$OC(=O)R^{aa}$、-OCO_2R^{aa}、-$C(=O)N(R^{bb})_2$、-$OC(=O)N(R^{bb})_2$、-$NR^{bb}C(=O)R^{aa}$、-$NR^{bb}CO_2R^{aa}$、-$NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$、-$C(=NR^{bb})R^{aa}$、-$C(=NR^{bb})OR^{aa}$、-$OC(=NR^{bb})R^{aa}$、-$OC(=NR^{bb})OR^{aa}$、-$C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、-$OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、-$NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、-$C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$、-$NR^{bb}SO_2R^{aa}$、-$SO_2N(R^{bb})_2$、-$SO_2R^{aa}$、-$SO_2OR^{aa}$、-$OSO_2R^{aa}$、-$S(=O)R^{aa}$、-$OS(=O)R^{aa}$、-$Si(R^{aa})_3$、-$OSi(R^{aa})_3$、-$C(=S)N(R^{bb})_2$、-$C(=O)SR^{aa}$、-$C(=S)SR^{aa}$、-$SC(=S)SR^{aa}$、-$SC(=O)SR^{aa}$、-$OC(=O)SR^{aa}$、-$SC(=O)OR^{aa}$、-$SC(=O)R^{aa}$、-$P(=O)_2R^{aa}$、-$OP(=O)_2R^{aa}$、-$P(=O)(R^{aa})_2$、-$OP(=O)(R^{aa})_2$、-$OP(=O)(OR^{cc})_2$、-$P(=O)_2N(R^{bb})_2$、-$OP(=O)_2N(R^{bb})_2$、-$P(=O)(NR^{bb})_2$、-$OP(=O)(NR^{bb})_2$、-$NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$、

$-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3$、$-OP(R^{cc})_2$、$-OP(R^{cc})_3$、$-B(R^{aa})_2$、$-B(OR^{cc})_2$、$-BR^{aa}(OR^{cc})$、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代；

或者在碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、$=NN(R^{bb})_2$、$=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$、$=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$、$=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$、$=NR^{bb}$ 或 $=NOR^{cc}$ 取代；

R^{aa} 的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个 R^{aa} 基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代；

R^{bb} 的每个独立地选自：氢、-OH、$-OR^{aa}$、$-N(R^{cc})_2$、-CN、$-C(=O)R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{cc})_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-C(=NR^{cc})OR^{aa}$、$-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、$-SO_2N(R^{cc})_2$、$-SO_2R^{cc}$、$-SO_2OR^{cc}$、$-SOR^{aa}$、$-C(=S)N(R^{cc})_2$、$-C(=O)SR^{cc}$、$-C(=S)SR^{cc}$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)_2N(R^{cc})_2$、$-P(=O)(NR^{cc})_2$、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个 R^{bb} 基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代；

R^{cc} 的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个 R^{cc} 基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代；

R^{dd} 的每个独立地选自：卤素、-CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、-OH、$-OR^{ee}$、$-ON(R^{ff})_2$、$-N(R^{ff})_2$、$-N(R^{ff})_3{}^+X^-$、$-N(OR^{ee})R^{ff}$、-SH、$-SR^{ee}$、$-SSR^{ee}$、$-C(=O)R^{ee}$、$-CO_2H$、$-CO_2R^{ee}$、$-OC(=O)R^{ee}$、$-OCO_2R^{ee}$、$-C(=O)N(R^{ff})_2$、$-OC(=O)N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$、$-NR^{ff}CO_2R^{ee}$、$-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$、$-C(=NR^{ff})OR^{ee}$、$-OC(=NR^{ff})R^{ee}$、$-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$、$-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}SO_2R^{ee}$、$-SO_2N(R^{ff})_2$、$-SO_2R^{ee}$、$-SO_2OR^{ee}$、$-OSO_2R^{ee}$、$-S(=O)R^{ee}$、$-Si(R^{ee})_3$、$-OSi(R^{ee})_3$、$-C(=S)N(R^{ff})_2$、$-C(=O)SR^{ee}$、$-C(=S)SR^{ee}$、$-SC(=S)SR^{ee}$、$-P(=O)_2R^{ee}$、$-P(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(OR^{ee})_2$、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{gg} 基团取代，或者两个偕 R^{dd} 取代基可结合以形成=O 或=S；

R^{ee} 的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、芳基、杂环基和杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{gg} 基团取代；

R^{ff} 的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个 R^{ff} 基团结合形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{gg} 基团取代；

R^{gg} 的每个独立地是：卤素、-CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、-OH、$-OC_{1-6}$ 烷基、$-ON(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_3{}^+X^-$、$-NH(C_{1-6}$ 烷基$)_2{}^+X^-$、$-NH_2(C_{1-6}$ 烷基$)^+X^-$、$-NH_3{}^+X^-$、$-N(OC_{1-6}$ 烷基$)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-N(OH)(C_{1-6}$ 烷基$)$、-NH(OH)、-SH、$-SC_{1-6}$ 烷基、$-SS(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-C(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-CO_2H$、$-CO_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-OC(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-OCO_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-OC(=O)NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-NHC(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)C(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-NHCO_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-NHC(=O)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、

-NHC(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)NH_2、-C(=NH)O(C_{1-6}烷基)、-OC(=NH)(C_{1-6}烷基)、-OC(=NH)OC_{1-6}烷基、-C(=NH)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(=NH)NH(C_{1-6}烷基)、-C(=NH)NH_2、-OC(=NH)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-OC(NH)NH(C_{1-6}烷基)、-OC(NH)NH_2、-NHC(NH)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(=NH)NH_2、-$NHSO_2$(C_{1-6}烷基)、-SO_2N(C_{1-6}烷基)$_2$、-SO_2NH(C_{1-6}烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2C_{1-6}烷基、-SO_2OC_{1-6}烷基、-OSO_2C_{1-6}烷基、-SOC_{1-6}烷基、-Si(C_{1-6}烷基)$_3$、-OSi(C_{1-6}烷基)$_3$、-C(=S)N(C_{1-6}烷基)$_2$、C(=S)NH(C_{1-6}烷基)、C(=S)NH_2、-C(=O)S(C_{1-6}烷基)、-C(=S)SC_{1-6}烷基、-SC(=S)SC_{1-6}烷基、-P(=O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-P(=O)(C_{1-6}烷基)$_2$、-OP(=O)(C_{1-6}烷基)$_2$、-OP(=O)(OC_{1-6}烷基)$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_7碳环基、C_6-C_{10}芳基、C_3-C_7杂环基、C_5-C_{10}杂芳基；或者两个偕R^{gg}取代基可结合形成=O或=S；其中，X^-为反离子。

示例性的氮原子上取代基包括但不局限于：氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})$_2$、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})$_2$、-CO_2R^{aa}、-SO_2R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})$_2$、-SO_2N(R^{cc})$_2$、-SO_2R^{cc}、-SO_2OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})$_2$、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)$_2R^{aa}$、-P(=O)(R^{aa})$_2$、-P(=O)$_2$N(R^{cc})$_2$、-P(=O)(NR^{cc})$_2$、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者连接至氮原子的两个R^{cc}基团结合形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代，且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如上所述。

其它定义

术语“癌症”包括但不限于下列癌症：乳腺、卵巢、子宫颈、前列腺、睾丸、食道、胃、皮肤、肺、骨、结肠、胰腺、甲状腺、胆道、颊腔与咽(口)、唇、舌、口腔、咽、小肠、结肠直肠、大肠、直肠、脑与中枢神经系统的癌症、成胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、角化棘皮瘤、表皮样癌、大细胞癌、腺癌、腺瘤、滤泡癌、未分化的癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌、肾癌、骨髓障碍、淋巴障碍、霍奇金氏病、毛细胞癌和白血病。

本文所用的术语“治疗”涉及逆转、减轻、抑制该术语适用的障碍或病症的进展或者预防之，或者这类障碍或病症的一种或多种症状。本文所用的名词“治疗”涉及动词治疗的动作，后者是如刚才所定义的。

本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示本发明化合物的那些羧酸盐、氨基酸加成盐，它们在可靠的医学判断范围内适用于与患者组织接触，不会产生不恰当的毒性、刺激作用、变态反应等，与合理的益处/风险比相称，就它们的预期应用而言是有效的，包括(可能的话)本发明化合物的两性离子形式。

药学上可接受的碱加成盐是与金属或胺生成的，例如碱金属与碱土金属氢氧化物或有机胺。用作阳离子的金属的实例有钠、钾、镁、钙等。适合的胺的实例有N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺和普鲁卡因。

酸性化合物的碱加成盐可以这样制备，按照常规方式使游离酸形式与足量所需的碱接触，生成盐。按照常规方式使盐形式与酸接触，再分离游离酸，可以使游离酸再生。游离酸形式在某些物理性质上多少不同于它们各自的盐形式，例如在极性溶剂中的溶解度，但是出于本发明的目的，盐还是等价于它们各自的游离酸。

盐可以是从无机酸制备的硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、

磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物，酸例如盐酸、硝酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸等。代表性盐包括：氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐、月桂基磺酸盐和羟乙磺酸盐等。盐也可以是从有机酸制备的，例如脂肪族一元与二元羧酸、苯基取代的烷酸、羟基烷酸、烷二酸、芳香族酸、脂肪族与芳香族磺酸等。代表性盐包括乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盆、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、萘甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。药学上可接受的盐可以包括基于碱金属与碱土金属的阳离子，例如钠、锂、钾、钙、镁等，以及无毒的铵、季铵和胺阳离子，包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。还涵盖氨基酸的盐，例如精氨酸盐、葡糖酸盐、半乳糖醛酸盐等(例如参见 Berge S. M. et al.，"Pharmaceutical Salts,"J. Pharm. Sci.，1977; 66: 1-19，引入此作为参考)。

本发明化合物的药学上可接受的无毒酰胺的实例包括从 C_1-C_6 烷基酯，其中烷基是直链或支链的。可接受的酯还包括 C_5-C_7 环烷基酯以及芳基烷基酯，例如但不限于苄基酯。C_1-C_4 烷基酯是优选的。本发明化合物的酯可以按照常规方法制备，例如: March' s Advanced Organic Chemistry, 5 Edition"M. B. Smith & J. March, John Wiley & Sons，2001。

本发明化合物的药学上可接受的无毒性酰胺的实例包括从氨、伯 C_1-C_6 烷基胺和仲 C_1-C_6 二烷基胺衍生的酰胺，其中烷基是直链或支链的。在仲胺的情况下，胺也可以是含有一个氮原子的 5 或 6 元杂环的形式。从氨、C_1-C_3 烷基伯胺和 C_1-C_2 二烷基仲胺衍生的酰胺是优选的。本发明化合物的酰胺可以按照常规方法制备，例如: March' s Advanced Organic Chemistry, 5 Edition"，M. B. Smith & J. March, John Wiley & Sons，2001。

给药的"受试者"包括但不限于：人(即，任何年龄组的男性或女性，例如，儿科受试者(例如，婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如，年轻的成人、中年的成人或年长的成人))和/或非人的动物，例如，哺乳动物，例如，灵长类(例如，食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在一些实施方案中，受试者是人。在一些实施方案中，受试者是非人动物。本文可互换使用术语"人"、"患者"和"受试者"。

"疾病"、"障碍"和"病症"在本文中可互换地使用。

除非另作说明，否则，本文使用的术语"治疗"包括受试者患有具体疾病、障碍或病症时所发生的作用，它降低疾病、障碍或病症的严重程度，或延迟或减缓疾病、障碍或病症的发展("治疗性治疗")，还包括在受试者开始患有具体疾病、障碍或病症之前发生的作用("预防性治疗")。

通常，化合物的"有效量"是指足以引起目标生物反应的数量。正如本领域普通技术人员所理解的那样，本发明化合物的有效量可以根据下列因素而改变：例如，生物学目标、化合物的药代动力学、所治疗的疾病、给药模式以及受试者的年龄健康情况和症状。有效量包括治疗有效量和预防有效量。

除非另作说明，否则，本文使用的化合物的"治疗有效量"是在治疗疾病、障碍或病症的过程中足以提供

治疗益处的量，或使与疾病、障碍或病症有关的一或多种症状延迟或最小化的量。化合物的治疗有效量是指单独使用或与其它疗法联用时，治疗剂的量，它在治疗疾病、障碍或病症的过程中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括改善总体治疗、降低或避免疾病或病症的症状或病因、或增强其它治疗剂的治疗效果的量。

除非另作说明，否则，本文使用的化合物的“预防有效量”是足以预防疾病、障碍或病症的量，或足以预防与疾病、障碍或病症有关的一或多种症状的量，或防止疾病、障碍或病症复发的量。化合物的预防有效量是指单独使用或与其它药剂联用时，治疗剂的量，它在预防疾病、障碍或病症的过程中提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括改善总体预防的量，或增强其它预防药剂的预防效果的量。

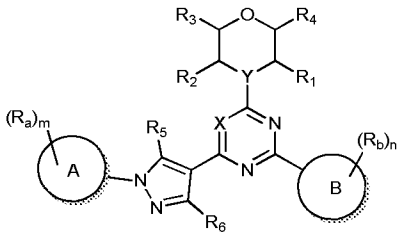
“组合”以及相关术语是指同时或依次给药本发明化合物和其它治疗剂。例如，本发明化合物可以与其它治疗剂以分开的单位剂型同时或依次给药，或与其它治疗剂一起在单一单位剂型中同时给药。

具体实施方案

本文中，“本发明化合物”指的是以下的式(I)至式(VI)化合物(包括子通式)、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物。

本文中，化合物使用标准的命名法命名。具有非对称中心的化合物，应该明白(除非另有说明)所有的光学异构体及其混合物均包含在内。此外，除非另有规定，本发明所包括的所有异构体化合物与碳碳双键可能以 Z 和 E 的形式出现。在不同的互变异构形式存在的化合物，一个所述化合物并不局限于任何特定的互变异构体，而是旨在涵盖所有的互变异构形式。某些化合物所使用的一般公式，包括描述、变量。除非另有规定，在这样的公式中的每个变量被定义独立于任何其他变量和在每个发生时独立地定义了一个公式中的任何一个变量的多个变量。

在一个实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物:



(I)

其中，

X 为 CR_X 或 N;

Y 为 CR_Y 或 N;

R_1、R_2、R_3、R_4 和 R_Y 独立地选自 H、D、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，或者 R_1 与 R_2，R_3 与 R_4 连接形成键、C_{1-6} 亚烷基、C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基；其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

其中 R_X 为 H、D、卤素、-CN、-NRR’、-OR、-SR 或 C_{1-6} 烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或

卤素取代，直至完全取代；

当 Y 为 CR_Y 时，其中 R_Y、R_1 与它们连接的原子一起形成 C_{3-5} 环烷基或 3-5 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

环 A 为苯基或 5-6 元杂芳基；

R_a 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、$-S(O)_pR$、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基或 3-8 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

m=0、1、2、3、4 或 5；

环 B 为 5-10 元杂芳基；

R_b 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、$-S(O)_pR$、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基或 3-8 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

n=0、1、2、3、4 或 5；

R_5 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R_6 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、$-S(O)_pR$、C_{3-7} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

p=1 或 2。

X 和 Y

在一个具体实施方案中，X 为 CR_X；在另一个具体实施方案中，X 为 CH；在另一个具体实施方案中，X 为 N。

在一个具体实施方案中，Y 为 CR_Y；在另一个具体实施方案中，Y 为 N。

R_1、R_2、R_3、R_4 和 R_Y

在一个具体实施方案中，R_1 为 H；在另一个具体实施方案中，R_1 为 D；在另一个具体实施方案中，R_1 为卤素；在另一个具体实施方案中，R_1 为 C_{1-6} 烷基，例如(R)-C_{1-6} 烷基，例如(R)-甲基；在另一个具体实施方案中，R_1 为 C_{1-6} 卤代烷基，例如(R)-C_{1-6} 卤代烷基；在另一个具体实施方案中，R_1 为 C_{2-6} 烯基；在另一个具体实施方案中，R_1 为 C_{2-6} 炔基。

在一个具体实施方案中，R_2 为 H；在另一个具体实施方案中，R_2 为 D；在另一个具体实施方案中，R_2 为卤素；在另一个具体实施方案中，R_2 为 C_{1-6} 烷基，例如(R)-C_{1-6} 烷基，例如(R)-甲基；在另一个具体实施方案中，R_2 为 C_{1-6} 卤代烷基，例如(R)-C_{1-6} 卤代烷基；在另一个具体实施方案中，R_2 为 C_{2-6} 烯基；在另一个具体实施方案中，R_2 为 C_{2-6} 炔基。

在一个具体实施方案中，R_3 为 H；在另一个具体实施方案中，R_3 为 D；在另一个具体实施方案中，R_3 为卤素；在另一个具体实施方案中，R_3 为 C_{1-6} 烷基，例如(R)-C_{1-6} 烷基，例如(R)-甲基；在另一个具体实施方案中，R_3 为 C_{1-6} 卤代烷基，例如(R)-C_{1-6} 卤代烷基；在另一个具体实施方案中，R_3 为 C_{2-6} 烯基；在另一个具体实施方案中，R_3 为 C_{2-6} 炔基。

在一个具体实施方案中，R_4 为 H；在另一个具体实施方案中，R_4 为 D；在另一个具体实施方案中，R_4 为卤素；在另一个具体实施方案中，R_4 为 C_{1-6} 烷基，例如(R)-C_{1-6} 烷基，例如(R)-甲基；在另一个具体实施方案中，R_4 为 C_{1-6} 卤代烷基，例如(R)-C_{1-6} 卤代烷基；在另一个具体实施方案中，R_4 为 C_{2-6} 烯基；在另一个具体实施方案中，R_4 为 C_{2-6} 炔基。

在一个具体实施方案中，R_Y 为 H；在另一个具体实施方案中，R_Y 为 D；在另一个具体实施方案中，R_Y 为卤素；在另一个具体实施方案中，R_Y 为 C_{1-6} 烷基，例如(R)-C_{1-6} 烷基，例如(R)-甲基；在另一个具体实施方案中，R_Y 为 C_{1-6} 卤代烷基，例如(R)-C_{1-6} 卤代烷基；在另一个具体实施方案中，R_Y 为 C_{2-6} 烯基；在另一个具体实施方案中，R_Y 为 C_{2-6} 炔基。

在另一个具体实施方案中，R_1 和 R_2 中至少一个为 C_{1-6} 烷基，例如(R)-C_{1-6} 烷基，例如(R)-甲基。

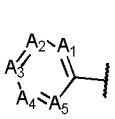
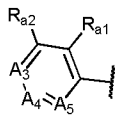
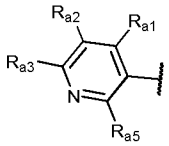
在另一个具体实施方案中，R_1 与 R_2，或 R_3 与 R_4 连接形成键；在另一个具体实施方案中，R_1 与 R_2，或 R_3 与 R_4 连接形成 C_{1-6} 亚烷基，例如亚甲基、亚乙基或亚丙基；在另一个具体实施方案中，R_1 与 R_2，或 R_3 与 R_4 连接形成 C_{2-6} 亚烯基；在另一个具体实施方案中，R_1 与 R_2，或 R_3 与 R_4 连接形成 C_{2-6} 亚炔基。

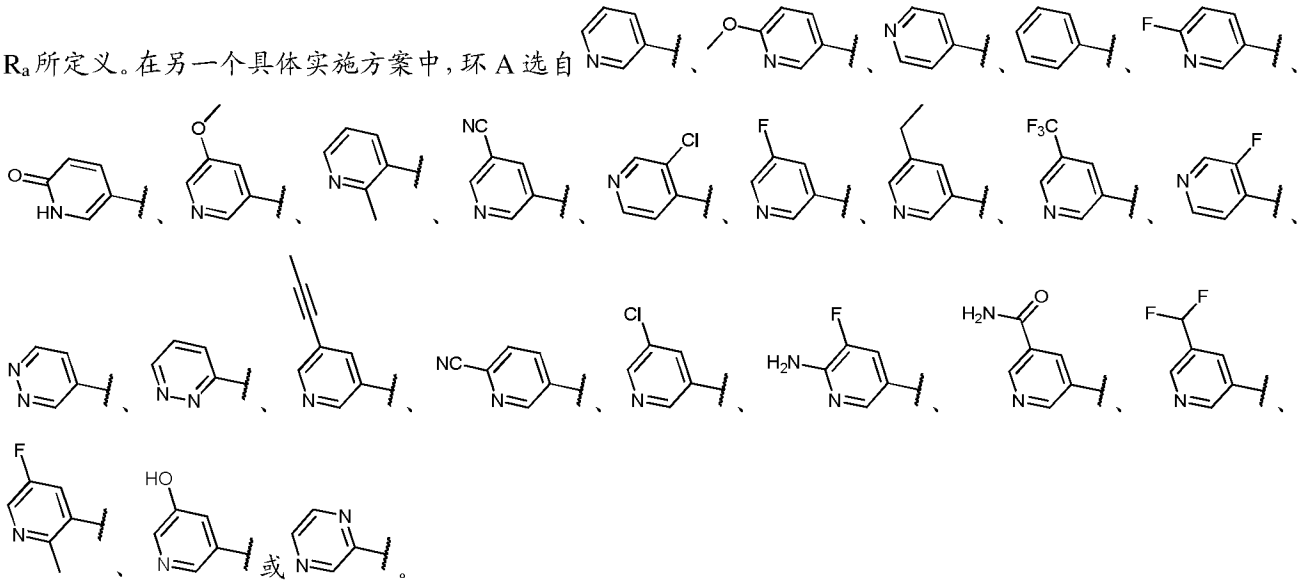
在另一个具体实施方案中，上述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代。

在另一个具体实施方案中，当 Y 为 CR_Y 时，其中 R_Y、R_1 与它们连接的原子一起形成 C_{3-5} 环烷基；在另一个具体实施方案中，所述 C_{3-5} 环烷基为环丙基；在另一个具体实施方案中，所述 C_{3-5} 环烷基为环丁基；在另一个具体实施方案中，所述 C_{3-5} 环烷基为环戊基；在另一个具体实施方案中，当 Y 为 CR_Y 时，其中 R_Y、R_1 与它们连接的原子一起形成 3-5 元杂环基；在另一个具体实施方案中，所述 3-5 元杂环基为氧杂环丙基、氮杂环丙基或硫杂环丙基；在另一个具体实施方案中，所述 3-5 元杂环基为氧杂环丁基、氮杂环丁基或硫杂环丁基；在另一个具体实施方案中，所述 3-5 元杂环基为四氢呋喃基、吡咯烷基或硫杂环戊基。在另一个具体实施方案中，所述 C_{3-5} 元环烷和 3-5 元杂环基可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

环 A

在一个具体实施方案中，环 A 为苯基；在另一个具体实施方案中，环 A 为 5-6 元杂芳基。

在另一个具体实施方案中，环 A 选自 、或 ，其中，A_1 为 CR_{a1} 或 N；

A_2 为 CR_{a2} 或 N；A_3 为 CR_{a3} 或 N；A_4 为 CR_{a4} 或 N；A_5 为 CR_{a5} 或 N；R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4} 和 R_{a5} 如上文针对 R_a 所定义。在另一个具体实施方案中，环 A 选自 。

R_a

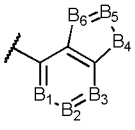
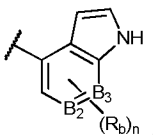
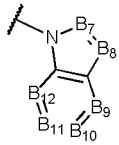
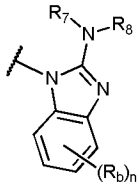
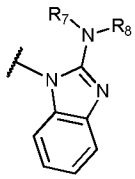
在一个具体实施方案中，R_a 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基或 3-8 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为 H；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为 D；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为卤素；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为-CN；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为-NRR'；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为-OR；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为-SR；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为-C(O)R；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为-C(O)OR；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为-C(O)NRR'；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为-OC(O)R'；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为-NRC(O)R'；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为-OC(O)NRR'；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为-NRC(O)NRR'；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为-$S(O)_p$R；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为 C_{1-6} 烷基；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为 C_{2-6} 烯基；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为 C_{2-6} 炔基；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为 C_{3-7} 环烷基；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 为 3-8 元杂环基；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_a 被一个、两个或三个 R*取代；在另一个具体实施方案中，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代。

在另一个具体实施方案中，R_a 独立地选自 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。

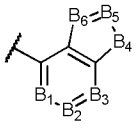
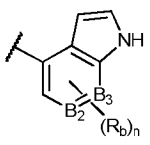
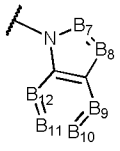
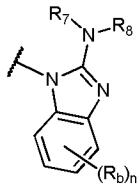
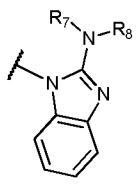
m

在一个具体实施方案中，m=0；在另一个具体实施方案中，m=1；在另一个具体实施方案中，m=2；在另一个具体实施方案中，m=3；在另一个具体实施方案中，m=4；在另一个具体实施方案中，m=5。

环 B

在一个具体实施方案中，环 B 为 5-10 元杂芳基，例如双环的 9-10 元杂芳基；在另一个具体实施方案中，环 B 为 、、、或，其中，B_1-B_{12} 中有 0、1、2 或 3 个为选自 O、S 和 N 的杂原子，只要化学上允许；并且 B_1-B_{12} 任选被氧化形成=O 基团；优选地，B_1-B_{12} 中至少一个为选自 O、S 和 N 的杂原子，只要化学上允许；

优选地，B_1-B_{12} 中有 0、1、2 或 3 个 N 原子；优选地，B_1-B_{12} 中至少一个为 N 原子；优选地，B_1-B_3 中最多含有一个 N 原子；优选地，B_4-B_6 中最多含有两个 N 原子；优选地，B_4 为 N 原子。

在另一个具体实施方案中，环 B 选自 、、、或，其中，

B_1 为 CR_{b1} 或 N；B_2 为 CR_{b2} 或 N；B_3 为 CR_{b3} 或 N；B_4 为 CR_{b4} 或 N；B_5 为 CR_{b5} 或 N；B_6 为 CR_{b6} 或 N；B_7 为 CR_{b7} 或 N；B_8 为 CR_{b8} 或 N；B_9 为 CR_{b9} 或 N；B_{10} 为 CR_{b10} 或 N；B_{11} 为 CR_{b11} 或 N；B_{12} 为 CR_{b12} 或 N；

R_{b1} 至 R_{b12} 以及 R_b 具有上文针对 R_b 所定义；

n=0、1、2、3 或 4；

R_7 和 R_8 独立地选自任选被 r 个 R*取代的 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

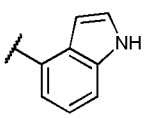
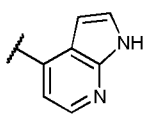
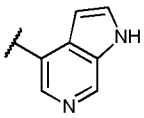
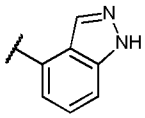
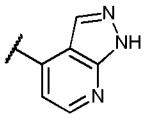
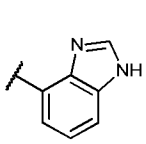
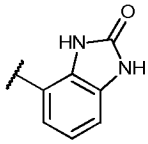
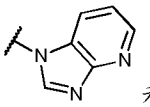
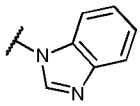
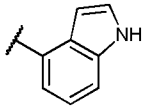
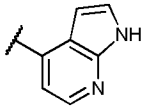
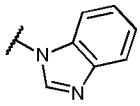
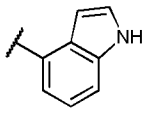
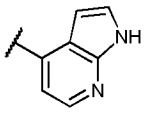
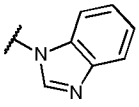
其中 R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{3-7} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

r=0、1、2、3、4 或 5；

或者，R_7、R_8 以及他们连接的 N 原子一起形成 4-8 元杂环基，其可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

p=1 或 2。

在另一个具体实施方案中，环 B 选自 、、、、、、、和；优选地，环 B 选自、或；在另一个具体实施方案中，环 B 为；在另一个具体实施方案中，环 B 为；在另一个具体实施方案中，环 B 为。

R_b

在一个具体实施方案中，R_b 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_pR$、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基或 3-8 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为 H；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为 D；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为卤素；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为-CN；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为-NRR'；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为-OR；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为-SR；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为-C(O)R；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为-C(O)OR；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为-C(O)NRR'；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为-OC(O)R'；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为-NRC(O)R'；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为-OC(O)NRR'；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为-NRC(O)NRR'；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为-$S(O)_pR$；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为 C_{1-6} 烷基；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为 C_{2-6} 烯基；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为 C_{2-6} 炔基；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为 C_{3-7} 环烷基；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 为 3-8 元杂环基；在另一个具体实施方案中，其中一个 R_b 被一个、两个或三个 R*取代；在另一个具体实施方案中，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代。

在另一个具体实施方案中，R_b 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

n

在一个具体实施方案中，n=0；在另一个具体实施方案中，n=1；在另一个具体实施方案中，n=2；在另一个具体实施方案中，n=3；在另一个具体实施方案中，n=4；在另一个具体实施方案中，n=5。

R_5

在一个具体实施方案中，R_5为 H；在另一个具体实施方案中，R_5为 D；在另一个具体实施方案中，R_5为卤素；在另一个具体实施方案中，R_5为-CN；在另一个具体实施方案中，R_5为-NRR'；在另一个具体实施方案中，R_5为-OR；在另一个具体实施方案中，R_5为-SR；在另一个具体实施方案中，R_5为 C_{1-6}烷基；在另一个具体实施方案中，R_5为 C_{2-6}烯基；在另一个具体实施方案中，R_5为 C_{2-6}炔基；在另一个具体实施方案中，R_5可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代。

R_6

在一个具体实施方案中，R_6为 H；在另一个具体实施方案中，R_6为 D；在另一个具体实施方案中，R_6为卤素；在另一个具体实施方案中，R_6为-CN；在另一个具体实施方案中，R_6为-NRR'；在另一个具体实施方案中，R_6为-OR；在另一个具体实施方案中，R_6为-SR；在另一个具体实施方案中，R_6为 C_{1-6}烷基；在另一个具体实施方案中，R_6为 C_{2-6}烯基；在另一个具体实施方案中，R_6为 C_{2-6}炔基；在另一个具体实施方案中，R_6可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代。

R*

在一个具体实施方案中，R*为 H；在另一个具体实施方案中，R*为卤素；在另一个具体实施方案中，R*为-CN；在另一个具体实施方案中，R*为-NRR'；在另一个具体实施方案中，R*为-OR；在另一个具体实施方案中，R*为-SR；在另一个具体实施方案中，R*为-C(O)R；在另一个具体实施方案中，R*为-C(O)OR；在另一个具体实施方案中，R*为-C(O)NRR'；在另一个具体实施方案中，R*为-OC(O)R'；在另一个具体实施方案中，R*为-NRC(O)R'；在另一个具体实施方案中，R*为-OC(O)NRR'；在另一个具体实施方案中，R*为-NRC(O)NRR'；在另一个具体实施方案中，R*为-$S(O)_pR$；在另一个具体实施方案中，R*为 C_{3-7}环烷基；在另一个具体实施方案中，R*为 3-8 元杂环基；在另一个具体实施方案中，R*为 C_{6-10}芳基；在另一个具体实施方案中，R*为 5-10 元杂芳基；在另一个具体实施方案中，R*可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代。

R 和 R'

在一个具体实施方案中，R 和 R'独立地为 H；在另一个具体实施方案中，R 和 R'独立地为 C_{1-6}烷基；在另一个具体实施方案中，R 和 R'独立地为 C_{2-6}烯基；在另一个具体实施方案中，R 和 R'独立地为 C_{2-6}炔基；在另一个具体实施方案中，R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；在另一个具体实施方案中，R 和 R'可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代。

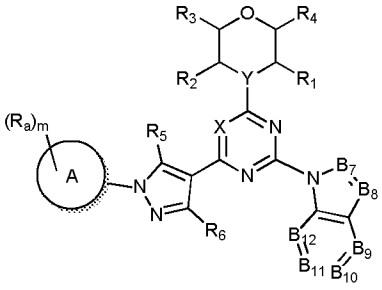
p

在一个具体实施方案中，p=1；在另一个具体实施方案中，p=2。

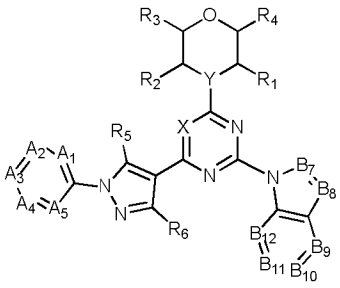
以上任一具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合，可以与其它具体实施方案中的任一技术方案

或其任意组合进行组合。例如，X 的任一技术方案或其任意组合，可以与 Y、R_1-R_6、环 A、环 B、R_a、R_b、R*、m、n、p、R 和 R'等的任一技术方案或其任意组合进行组合。本发明旨在包括所有这些技术方案的组合，限于篇幅，不再一一列出。

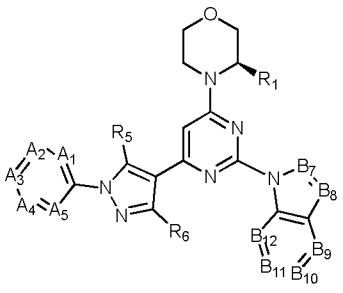
在更具体的实施方案中，本发明提供了通式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物,，其具有以下通式结构:



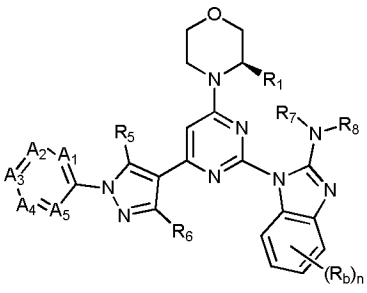
(II-1)、



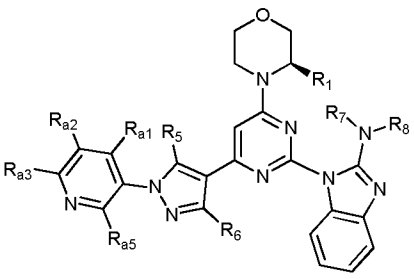
(III-1)、



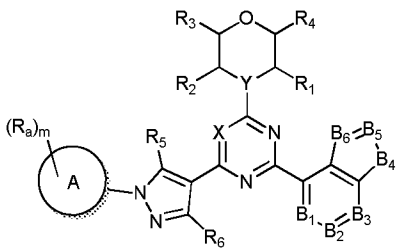
(IV-1)、



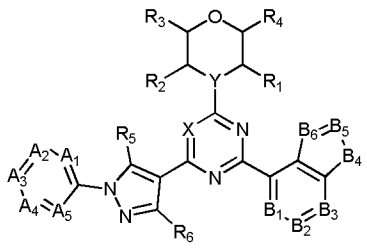
(V-1)、



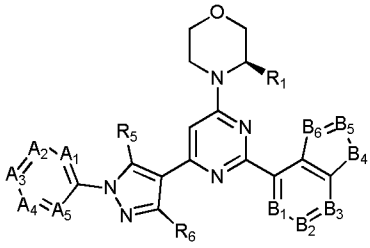
(VI-1)、



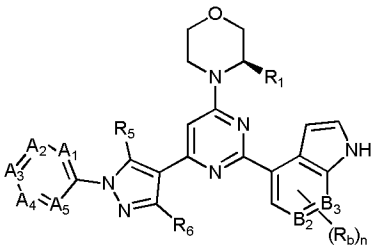
(II-2)、



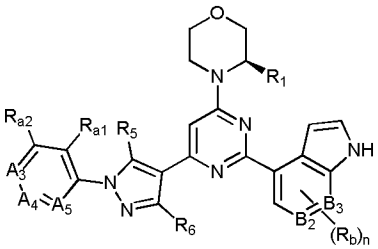
(III-2)、



(IV-2)、



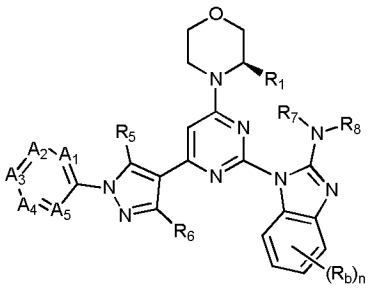
(V-2)、



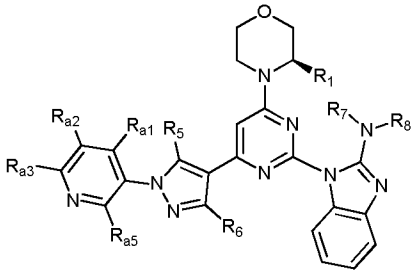
(VI-2)，

其中，各基团如上下文所定义。

在更具体的实施方案中，本发明提供了通式(V-1)或(VI-1)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物：



(V-1)或



(VI-1)

其中，

A_1 为 CR_{a1} 或 N；

A_2 为 CR_{a2} 或 N；

A_3 为 CR_{a3} 或 N；

A_4 为 CR_{a4} 或 N；

A_5 为 CR_{a5} 或 N；

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4} 和 R_{a5} 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R_b 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

n=0、1、2、3 或 4；

R_1 为 H、D、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R_5 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R_6 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R_7 和 R_8 独立地为任选被 r 个 R*取代的 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{3-7} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述

基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

r=0、1、2、3、4 或 5；

或者，R_7、R_8 以及他们连接的 N 原子一起形成 4-8 元杂环基，其可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

p=1 或 2。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4} 和 R_{a5} 独立地为 H、D、卤素、-CN、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代。

在更具体的实施方案中，本发明提供了通式(V-1)或(VI-1)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

A_1 为 CR_{a1}；

A_2 为 CR_{a2} 或 N；

A_3 为 CR_{a3} 或 N；

A_4 为 CR_{a4} 或 N；

A_5 为 CR_{a5}；

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4} 和 R_{a5} 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-NRR'或-OH；

R_b 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR 或-SR；

n=0、1、2、3 或 4；

R_1 为 H、D、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_5 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_6 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_7 和 R_8 独立地为任选被 r 个 R*取代的 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{3-7} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

r=0、1、2、3、4或5;

或者，R_7、R_8以及他们连接的N原子一起形成4-8元杂环基，其可以被一个或多个D取代，直至完全氘代;

R和R'独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，或者R、R'与它们连接的氮原子形成4-8元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个D取代，直至完全氘代;

p=1或2。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

R_{a1}、R_{a4}和R_{a5}独立地为H或D;

R_{a2}和R_{a3}独立地为H、D、卤素、-CN、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-NRR'或-OH;

R_1为H、D、卤素、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个D取代，直至完全氘代;

R_5为H、D、卤素、-CN、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个D取代，直至完全氘代;

R_6为H、D、卤素、-CN、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个D取代，直至完全氘代;

R_7和R_8独立地为任选被r个R*取代的H、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个D取代，直至完全氘代;

R*为H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'或-NRC(O)NRR';

r=0、1、2、3、4或5;

或者，R_7、R_8以及他们连接的N原子一起形成4-8元杂环基，其可以被一个或多个D取代，直至完全氘代;

R和R'独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基，或者R、R'与它们连接的氮原子形成4-8元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个D取代，直至完全氘代。

在更具体的实施方案中，本发明提供了通式(V-1)或(VI-1)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

A_1为CR_{a1};

A_2为CR_{a2};

A_3为CR_{a3}或N;

A_4为CR_{a4}或N;

A_5为CR_{a5};

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}和R_{a5}独立地为H、D、卤素、-C(O)OH、-$C(O)NH_2$或-OH;

R_b为H、D、卤素或-CN;

n=0、1、2、3 或 4;

R_1 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

R_5 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

R_6 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

R_7 和 R_8 独立地为任选被 r 个 R*取代的 H、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'或-OR;

r=0、1、2、3、4 或 5;

或者，R_7、R_8 以及他们连接的 N 原子一起形成 4-8 元杂环基;

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，R_{a1}、R_{a4} 和 R_{a5} 为 H 或 D;

R_{a2} 和 R_{a3} 为 H、D、卤素、$-C(O)NH_2$ 或-OH;

R_1 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；优选甲基;

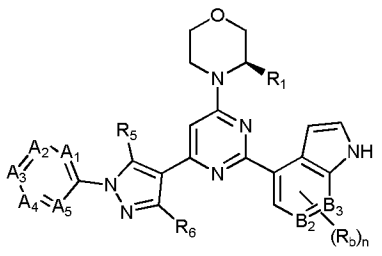
R_5 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；优选甲基或$-CF_3$;

R_6 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；优选甲基或$-CF_3$;

R_7 和 R_8 独立地为 H、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了通式(V-2)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物:



(V-2)

其中，

A_1 为 CR_{a1} 或 N;

A_2 为 CR_{a2};

A_3 为 CR_{a3} 或 N;

A_4 为 N;

A_5 为 CR_{a5} 或 N;

B_2 为 CR_{b2};

B_3 为 CR_{b3};

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3} 和 R_{a5} 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_{b2} 和 R_{b3} 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_b 选自 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基或 3-8 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

n=0、1、2、3 或 4;

R_1 为 H、D、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_5 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_6 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{3-7} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

p=1 或 2。

在更具体的实施方案中，本发明提供了通式(V-2)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

A_1 为 CR_{a1} 或 N;

A_2 为 CR_{a2};

A_3 为 CR_{a3} 或 N;

A_4 为 N;

A_5 为 CR_{a5} 或 N;

B_2 为 CR_{b2};

B_3 为 CR_{b3};

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3} 和 R_{a5} 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、

-C(O)NRR'、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个D或卤素取代，直至完全取代；

R_{b2}和R_{b3}独立地选自任选被R*取代的H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个D或卤素取代，直至完全取代；

R_b选自H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个D或卤素取代，直至完全取代；

n=0、1、2、3或4；

R_1为卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个D或卤素取代，直至完全取代；

R_5为卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个D或卤素取代，直至完全取代；

R_6为卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个D或卤素取代，直至完全取代；

R*为H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{3-7}环烷基、3-8元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，其中所述基团可以被一个或多个D或卤素取代，直至完全取代；

R和R'独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，或者R、R'与它们连接的氮原子形成4-8元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个D或卤素取代，直至完全取代；

p=1或2。

在更具体的实施方案中，本发明提供了通式(V-2)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

A_1为CR_{a1}或N；

A_2为CR_{a2}；

A_3为CR_{a3}或N；

A_4为N；

A_5为CR_{a5}或N；

B_2为CR_{b2}；

B_3为CR_{b3}；

R_{a1}为H、D、卤素或-CN；

R_{a2}选自任选被R*取代的H、D、卤素、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR或-C(O)NRR'，其中所述基团可以被一个或多个D取代，直至完全氘代；

R_{a3}选自H、D、卤素、-CN、-NH_2、-OH、-SH、-C(O)R、-C(O)OR或-C(O)NRR'，其中所述基团可以被一个或多个D或卤素取代，直至完全取代；

R_{a5}选自任选被R*取代的H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个D或卤素取代，直至完全取代；

R_{b2}选自任选被R*取代的H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个D或卤素取代，直至完全取代；

R_{b3}选自任选被R*取代的H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR或-SR，其中所述基团可以被一个或多个D或卤素取代，直至完全取代；

R_b为H、D、卤素或-CN；

n=0、1、2、3或4；

R_1为卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个D或卤素取代，直至完全取代；

R_5为卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个D或卤素取代，直至完全取代；

R_6为卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个D或卤素取代，直至完全取代；

R*为H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR或-C(O)NRR'，其中所述基团可以被一个或多个D或卤素取代，直至完全取代；

R和R'独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，或者R、R'与它们连接的氮原子形成4-8元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个D或卤素取代，直至完全取代。

在更具体的实施方案中，本发明提供了通式(V-2)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

A_1为CR_{a1}或N；

A_2为CR_{a2}；

A_3为CR_{a3}或N；

A_4为N；

A_5为CR_{a5}或N；

B_2为CR_{b2}；

B_3为CR_{b3}；

R_{a1}为H或D；

R_{a2}选自任选被R*取代的H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR或-C(O)NRR'；

R_{a3}选自H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR；

R_{a5}选自任选被R*取代的H、D、卤素、-CN或C_{1-6}烷基；

R_{b2}选自任选被R*取代的H、D、卤素、-CN或C_{1-6}烷基；

R_{b3}选自任选被R*取代的H或D；

R_b为 H 或 D;

n=0、1、2、3 或 4;

R_1为 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基;

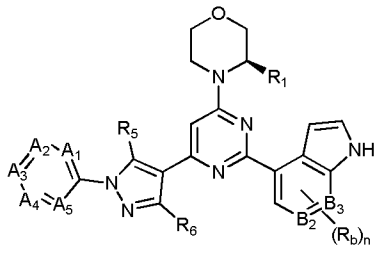
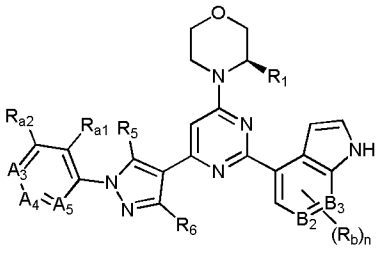
R_5为 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基;

R_6为 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基;

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR 或-SR;

R 和 R'独立地选自 H 或 C_{1-6}烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了通式(V-2)或(VI-2)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物:


(V-2)或

(VI-2)

其中，

A_1为 CR_{a1}或 N;

A_2为 CR_{a2}或 N;

A_3为 CR_{a3}或 N;

A_4为 CR_{a4}或 N;

A_5为 CR_{a5}或 N;

B_2为 CR_{b2}或 N;

B_3为 CR_{b3}或 N;

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}和 R_{a5}独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基或 3-6 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_{b2}、R_{b3}和 R_b独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

n=0、1、2、3 或 4;

R_1为 H、D、卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_5为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被

一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R_6 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、$-S(O)_pR$、C_{3-7} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

p=1 或 2。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4} 和 R_{a5} 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)OR、-C(O)NRR'、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R_{b2}、R_{b3} 和 R_b 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代。

在更具体的实施方案中，本发明提供了通式(V-2)或(VI-2)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

A_1 为 CR_{a1} 或 N；

A_2 为 CR_{a2} 或 N；

A_3 为 CR_{a3} 或 N；

A_4 为 CR_{a4} 或 N；

A_5 为 CR_{a5} 或 N；

优选地，A_3、A_4 和 A_5 中至少有一个 N；

B_2 为 CR_{b2} 或 N；

B_3 为 CR_{b3} 或 N；

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4} 和 R_{a5} 为 H、D、卤素、-CN、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-NRR'或-OH；

R_{b2}、R_{b3} 和 R_b 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

n=0、1、2、3 或 4；

R_1 为 H、D、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_5 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所

述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_6 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR 或-SR；

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

R_{b2}、R_{b3} 和 R_b 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OH、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_1 为 H、D、卤素、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_5 为 H、D、卤素、-CN、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_6 为 H、D、卤素、-CN、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。

在更具体的实施方案中，本发明提供了通式(V-2)或(VI-2)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

A_1 为 CR_{a1} 或 N；

A_2 为 CR_{a2} 或 N；

A_3 为 CR_{a3} 或 N；

A_4 为 CR_{a4} 或 N；

A_5 为 CR_{a5} 或 N；

优选地，A_3、A_4 和 A_5 中至少有一个 N；

B_2 为 CR_{b2} 或 N；

B_3 为 CR_{b3} 或 N；

R_{a1} 和 R_{a5} 为 H 或 D；

R_{a3} 为 H、D 或 OH；

R_{a2} 和 R_{a4} 为 H、D、卤素、-NRR'或-OH；

R_{b2}、R_{b3} 和 R_b 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OH、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

n=0、1、2、3 或 4；

R_1 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_5 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_6为C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个D取代，直至完全氘代；

R*为H、卤素、-CN、-NRR'、-OR或-SR；

R和R'独立地选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基，或者R、R'与它们连接的氮原子形成4-8元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个D取代，直至完全氘代。

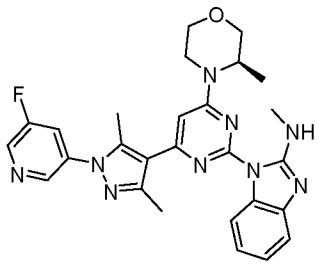
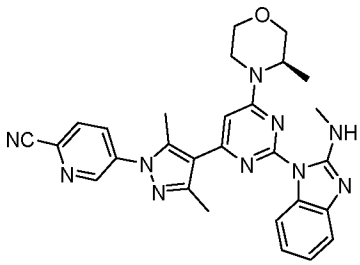
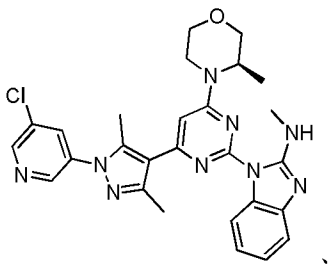
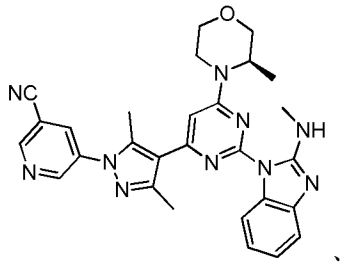
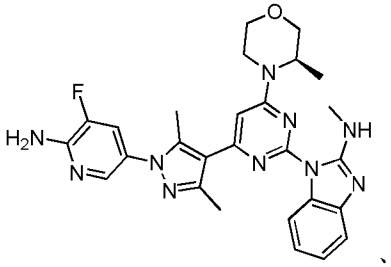
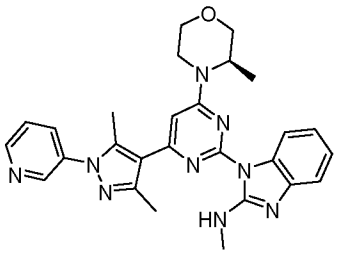
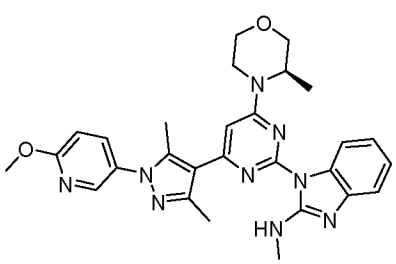
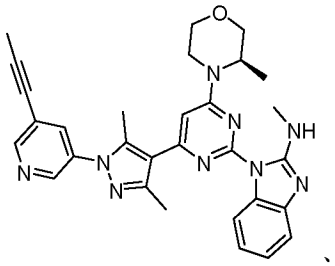
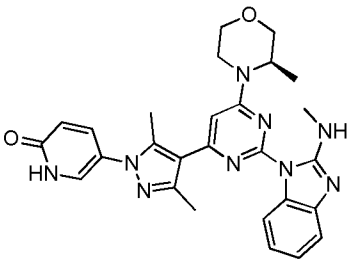
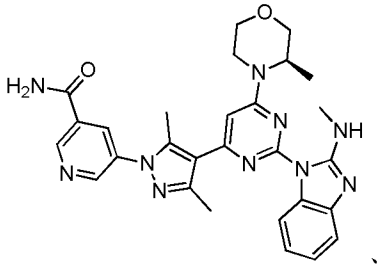
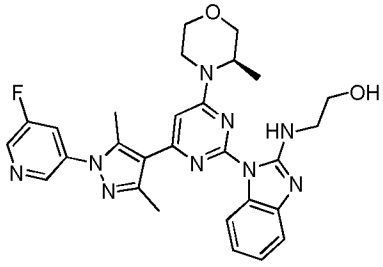
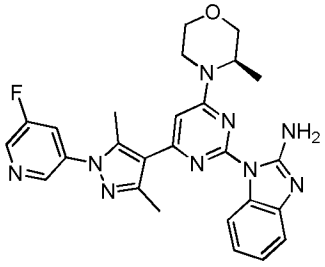
在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，R_{b2}、R_{b3}和R_b独立地选自任选被R*取代的H、D、卤素、-CN、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；

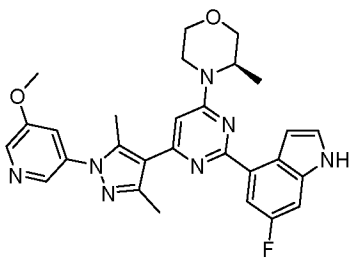
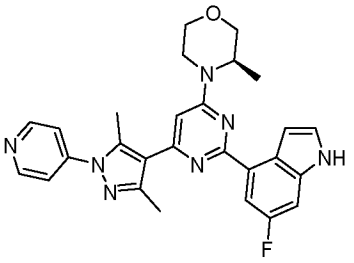
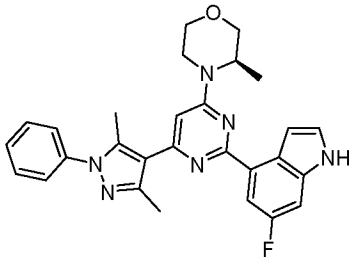
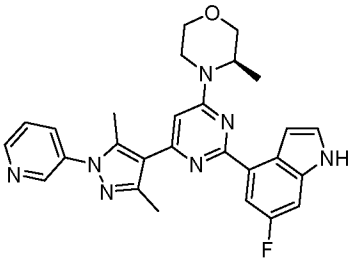
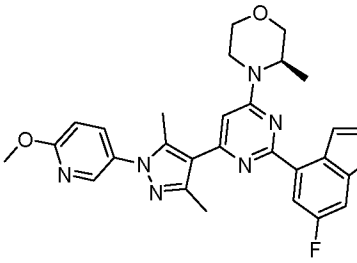
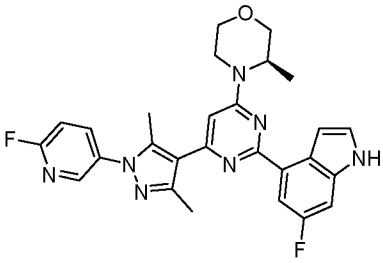
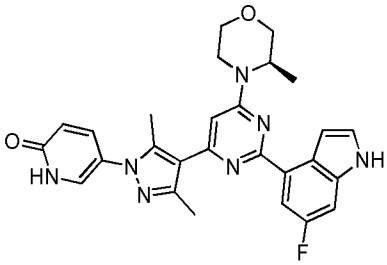
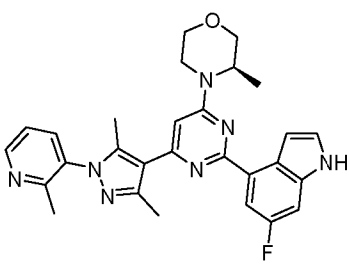
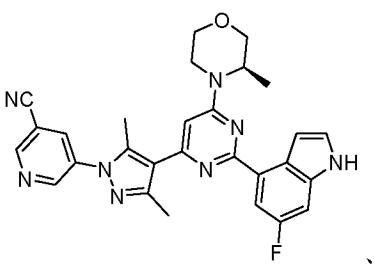
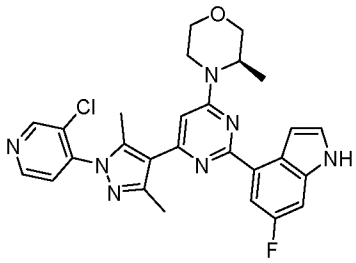
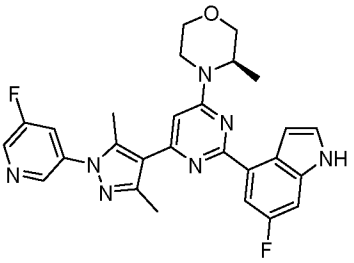
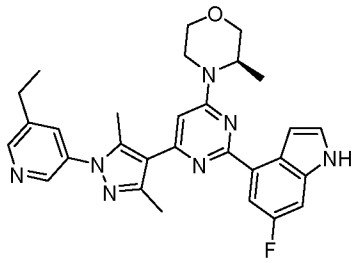
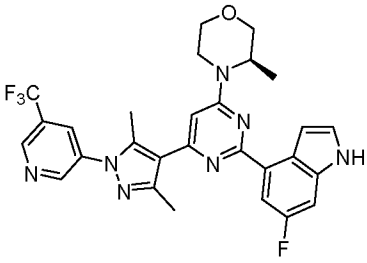
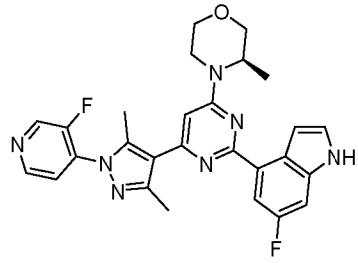
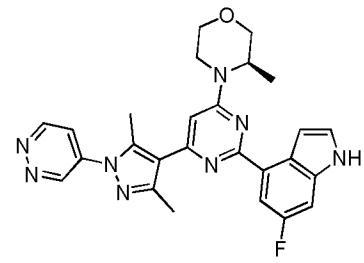
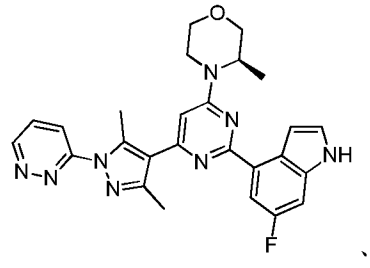
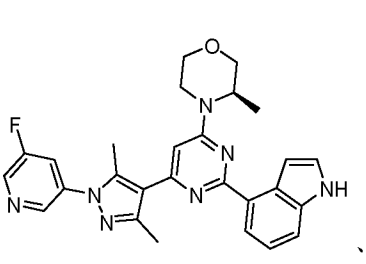
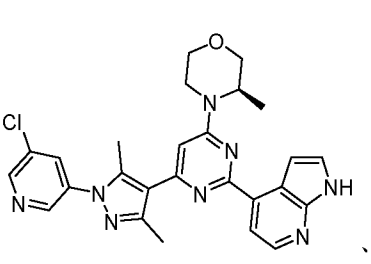
R_1为C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；优选甲基；

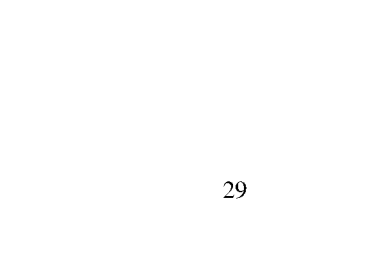
R_5为C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；优选甲基或-CF_3；

R_6为C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；优选甲基或-CF_3。

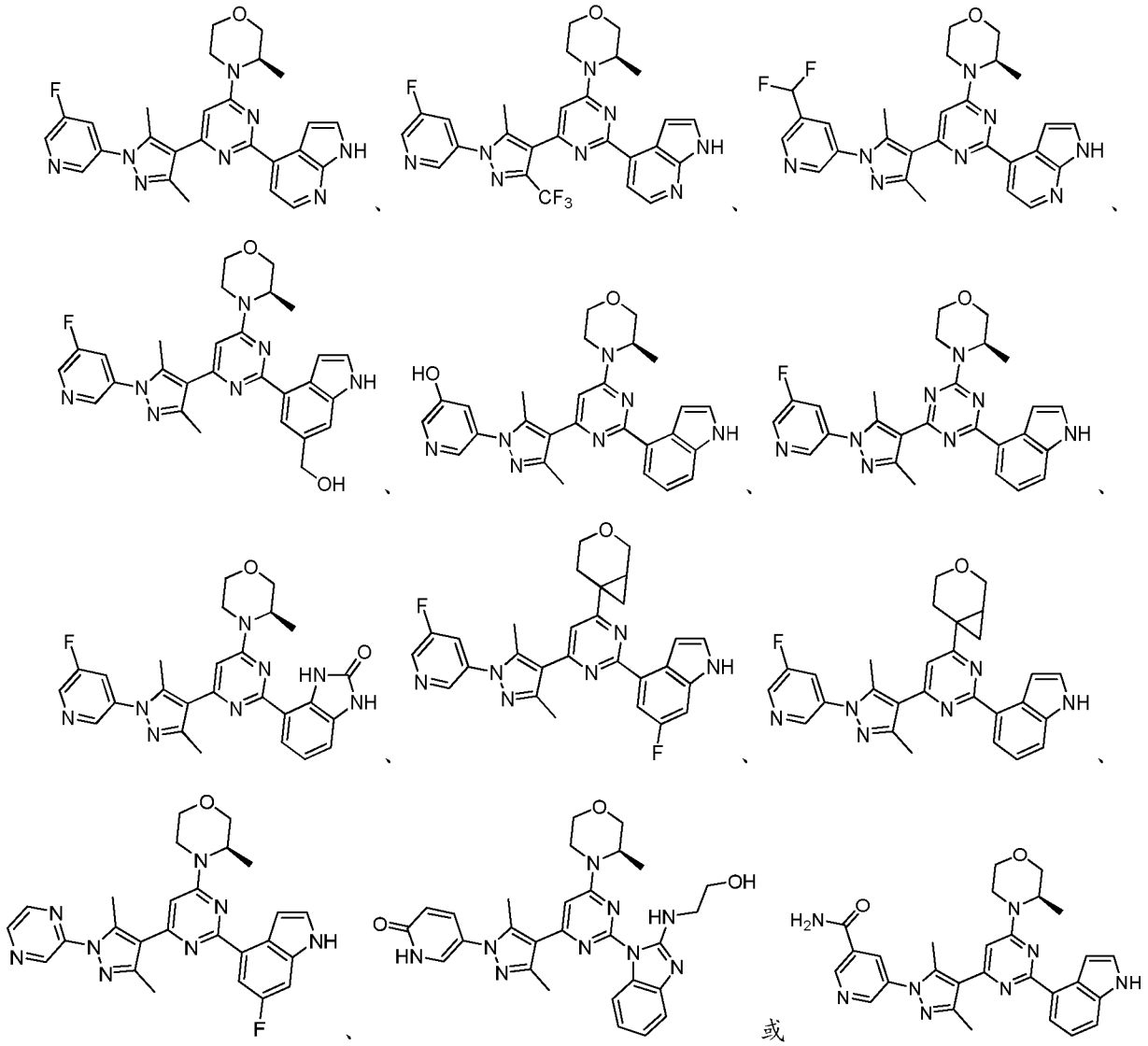
优选的本发明化合物包括但不限于下面列举的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



本发明化合物可包括一个或多个不对称中心，且因此可以存在多种立体异构体形式，例如，对映异构体和/或非对映异构体形式。例如，本发明化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体(例如顺式和反式异构体)，或者可为立体异构体的混合物的形式，包括外消旋体混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离，所述方法包括：手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶；或者优选的异构体可通过不对称合成来制备。

本领域技术人员将理解，有机化合物可以与溶剂形成复合物，其在该溶剂中发生反应或从该溶剂中沉淀或结晶出来。这些复合物称为“溶剂合物”。当溶剂是水时，复合物称为“水合物”。本发明涵盖了本发明化合物的所有溶剂合物。

术语“溶剂合物”是指通常由溶剂分解反应形成的与溶剂相结合的化合物或其盐的形式。这个物理缔合可包括氢键键合。常规溶剂包括包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可制备成，例如，结晶形式，且可被溶剂化。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物且进一步包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物。在一些情况下，所述溶剂合物将能够分离，例如，当一或多个

溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液状态的溶剂合物和可分离的溶剂合物。代表性的溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

术语“水合物”是指与水相结合的化合物。通常，包含在化合物的水合物中的水分子数与该水合物中该化合物分子数的比率确定。因此，化合物的水合物可用例如通式 R·x H_2O 代表，其中 R 是该化合物，和 x 是大于 0 的数。给定化合物可形成超过一种水合物类型，包括，例如，单水合物(x 为 1)、低级水合物(x 是大于 0 且小于 1 的数，例如，半水合物(R·0.5 H_2O))和多水合物(x 为大于 1 的数，例如，二水合物(R·2 H_2O)和六水合物(R·6 H_2O))。

本发明化合物可以是无定形或结晶形式(多晶型)。此外，本发明化合物可以以一种或多种结晶形式存在。因此，本发明在其范围内包括本发明化合物的所有无定形或结晶形式。术语“多晶型物”是指特定晶体堆积排列的化合物的结晶形式(或其盐、水合物或溶剂合物)。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的 X 射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可导致一种结晶形式占优。化合物的各种多晶型物可在不同的条件下通过结晶制备。

本发明还包括同位素标记的化合物，它们等同于式(I)所述的那些，但一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界常见的原子质量或质量数的原子所代替。可以引入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，分别例如 ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{11}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F 和 ^{36}Cl。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物、其前体药物和所述化合物或所述前体药物的药学上可接受的盐都属于本发明的范围。某些同位素标记的本发明化合物、例如引入放射性同位素(例如 ^{3}H 和 ^{14}C)的那些可用于药物和/或底物组织分布测定。氚、即 ^{3}H 和碳-14、即 ^{14}C 同位素是特别优选的，因为它们容易制备和检测。进而，被更重的同位素取代，例如氘、即 ^{2}H，由于代谢稳定性更高可以提供治疗上的益处，例如延长体内半衰期或减少剂量需求，因而在有些情况下可能是优选的。同位素标记的本发明式(I)化合物及其前体药物一般可以这样制备，在进行下述流程和/或实施例与制备例所公开的工艺时，用容易得到的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

此外，前药也包括在本发明的上下文内。本文所用的术语“前药”是指在体内通过例如在血液中水解转变成其具有医学效应的活性形式的化合物。药学上可接受的前药描述于 T. Higuchi 和 V. Stella，Prodrugs as Novel Delivery Systems，A.C.S. Symposium Series 的 Vol. 14，Edward B. Roche，ed.，Bioreversible Carriers in Drug Design，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press，1987，以及 D. Fleisher、S. Ramon 和 H. Barbra “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”，Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130，每篇引入本文作为参考。

前药为任何共价键合的本发明化合物，当将这种前药给予患者时，其在体内释放母体化合物。通常通过修饰官能团来制备前药，修饰是以使得该修饰可以通过常规操作或在体内裂解产生母体化合物的方式进行的。前药包括，例如，其中羟基、氨基或巯基与任意基团键合的本发明化合物，当将其给予患者时，可以裂解形成羟基、氨基或巯基。因此，前药的代表性实例包括(但不限于)式(I)化合物的羟基、巯基和氨基官能团的乙酸酯/酰胺、甲酸酯/酰胺和苯甲酸酯/酰胺衍生物。另外，在羧酸(-COOH)的情况下，可以使用酯，

例如甲酯、乙酯等。酯本身可以是有活性的和/或可以在人体体内条件下水解。合适的药学上可接受的体内可水解的酯基包括容易在人体中分解而释放母体酸或其盐的那些基团。

本发明还提供药物制剂，包含治疗有效量的式(I)化合物或其治疗学上可接受的盐和其药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。所有这些形式都属于本发明。

药物组合物、制剂和试剂盒

在另一方面，本发明提供了药物组合物，其包含本发明化合物(还称为“活性组分”)和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，所述药物组合物包含有效量的本发明化合物。在一些实施方案中，所述药物组合物包含治疗有效量的本发明化合物。在一些实施方案中，所述药物组合物包含预防有效量的本发明化合物。

用于本发明的药学上可接受的赋形剂是指不会破坏一起调配的化合物的药理学活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可以用于本发明组合物中的药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人类血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白)、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

本发明还包括试剂盒(例如，药物包装)。所提供的试剂盒可以包括本发明化合物、其它治疗剂，以及含有本发明化合物、其它治疗剂的第一和第二容器(例如，小瓶、安瓿瓶、瓶、注射器和/或可分散包装或其它合适的容器)。在一些实施方案中，提供的试剂盒还可以任选包括第三容器，其含有用于稀释或悬浮本发明化合物和/或其它治疗剂的药用赋形剂。在一些实施方案中，提供在第一容器和第二容器中的本发明化合物和其它治疗剂组合形成一个单位剂型。

给药

本发明提供的药物组合物可以通过许多途径给药，包括但不限于：口服给药、肠胃外给药、吸入给药、局部给药、直肠给药、鼻腔给药、口腔给药、阴道给药、通过植入剂给药或其它给药方式。例如，本文使用的肠胃外给药包括皮下给药、皮内给药、静脉内给药、肌肉内给药、关节内给药、动脉内给药、滑膜腔内给药、胸骨内给药、脑脊髓膜内给药、病灶内给药、和颅内的注射或输液技术。

通常，给予有效量的本文所提供的化合物。按照有关情况，包括所治疗的病症、选择的给药途径、实际给予的化合物、个体患者的年龄、体重和响应、患者症状的严重程度，等等，可以由医生确定实际上给予的化合物的量。

当用于预防本发明所述病症时，给予处于形成所述病症危险之中的受试者本文所提供的化合物，典型地基于医生的建议并在医生监督下给药，剂量水平如上所述。处于形成具体病症的危险之中的受试者，通常包括具有所述病症的家族史的受试者，或通过遗传试验或筛选确定尤其对形成所述病症敏感的那些受试者。

还可以长期给予本文所提供的药物组合物(“长期给药”)。长期给药是指在长时间内给予化合物或其药物组合物，例如，3 个月、6 个月、1 年、2 年、3 年、5 年等等，或者可无限期地持续给药，例如，受试者的余生。在一些实施方案中，长期给药意欲在长时间内在血液中提供所述化合物的恒定水平，例如，在治疗窗内。

可以使用各种给药方法，进一步递送本发明的药物组合物。例如，在一些实施方案中，可以推注给药药物组合物，例如，为了使化合物在血液中的浓度提高至有效水平。推注剂量取决于通过身体的活性组分的目标全身性水平，例如，肌内或皮下的推注剂量使活性组分缓慢释放，而直接递送至静脉的推注(例如，通过 IV 静脉滴注)能够更加快速地递送，使得活性组分在血液中的浓度快速升高至有效水平。在其它实施方案中，可以以持续输液形式给予药物组合物，例如，通过 IV 静脉滴注，从而在受试者身体中提供稳态浓度的活性组分。此外，在其它实施方案中，可以首先给予推注剂量的药物组合物，而后持续输液。

口服组合物可以采用散装液体溶液或混悬剂或散装粉剂形式。然而，更通常，为了便于精确地剂量给药，以单位剂量形式提供所述组合物。术语“单位剂型”是指适合作为人类患者及其它哺乳动物的单元剂量的物理离散单位，每个单位包含预定数量的、适于产生所需要的治疗效果的活性物质与合适药学赋形剂。典型的单位剂量形式包括液体组合物的预装填的、预先测量的安瓿或注射器，或者在固体组合物情况下的丸剂、片剂、胶囊剂等。在这种组合物中，所述化合物通常为较少的组分(约 0.1 至约 50 重量%，或优选约 1 至约 40 重量%)，剩余部分为对于形成所需给药形式有用的各种载体或赋形剂以及加工助剂。

对于口服剂量，代表性的方案是，每天一个至五个口服剂量，尤其是两个至四个口服剂量，典型地是三个口服剂量。使用这些剂量给药模式，每个剂量提供大约 0.01 至大约 20 mg/kg 的本发明化合物，优选的剂量各自提供大约 0.1 至大约 10 mg/kg，尤其是大约 1 至大约 5 mg/kg。

为了提供与使用注射剂量类似的血液水平，或比使用注射剂量更低的血液水平，通常选择透皮剂量，数量为大约 0.01 至大约 20%重量，优选大约 0.1 至大约 20%重量，优选大约 0.1 至大约 10%重量，且更优选大约 0.5 至大约 15%重量。

从大约 1 至大约 120 小时，尤其是 24 至 96 小时，注射剂量水平在大约 0.1 mg/kg/小时至至少 10 mg/kg/小时的范围。为了获得足够的稳定状态水平，还可以给予大约 0.1 mg/kg 至大约 10 mg/kg 或更多的预载推注。对于 40 至 80 kg 的人类患者来说，最大总剂量不能超过大约 2 g/天。

适于口服给药的液体形式可包括合适的水性或非水载体以及缓冲剂、悬浮剂和分散剂、着色剂、调味剂，等等。固体形式可包括，例如，任何下列组份，或具有类似性质的化合物：粘合剂，例如，微晶纤维素、黄蓍胶或明胶；赋形剂，例如，淀粉或乳糖，崩解剂，例如，褐藻酸、Primogel 或玉米淀粉；润滑剂，例如，硬脂酸镁；助流剂，例如，胶体二氧化硅；甜味剂，例如，蔗糖或糖精；或调味剂，例如，薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

可注射的组合物典型地基于可注射用的无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水，或本领域中已知的其它可注射的赋形剂。如前所述，在这种组合物中，活性化合物典型地为较少的组分，经常为约 0.05 至 10%重量，剩余部分为可注射的赋形剂等。

典型地将透皮组合物配制为含有活性组分的局部软膏剂或乳膏剂。当配制为软膏剂时，活性组分典型

地与石蜡或可与水混溶的软膏基质组合。或者，活性组分可与例如水包油型乳膏基质一起配制为乳膏剂。这种透皮制剂是本领域中公知的，且通常包括用于提升活性组分或制剂的稳定的皮肤渗透的其它组份。所有这种已知的透皮制剂和组份包括在本发明提供的范围内。

本发明化合物还可通过经皮装置给予。因此，经皮给药可使用贮存器(reservoir)或多孔膜类型、或者多种固体基质的贴剂实现。

用于口服给予、注射或局部给予的组合物的上述组份仅仅是代表性的。其它材料以及加工技术等阐述于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 的第 8 部分中，本文以引用的方式引入该文献。

本发明化合物还可以以持续释放形式给予，或从持续释放给药系统中给予。代表性的持续释放材料的描述可在 Remington's Pharmaceutical Sciences 中找到。

本发明还涉及本发明化合物的药学上可接受的制剂。在一个实施方案中，所述制剂包含水。在另一个实施方案中，所述制剂包含环糊精衍生物。最常见的环糊精为分别由 6、7 和 8 个 α-1,4-连接的葡萄糖单元组成的 α-、β-和 γ-环糊精，其在连接的糖部分上任选包括一个或多个取代基，其包括但不限于：甲基化的、羟基烷基化的、酰化的和磺烷基醚取代。在一些实施方案中，所述环糊精为磺烷基醚 β-环糊精，例如，磺丁基醚 β-环糊精，也称作 Captisol。参见，例如，U.S.5,376,645。在一些实施方案中，所述制剂包括六丙基-β-环糊精(例如，在水中，10-50%)。

治疗

如本文中所述，已知 ATR 激酶在肿瘤发生及许多其它疾病中起作用。我们已经发现式(I)化合物具有强有力的抗肿瘤活性，所述抗肿瘤活性被认为通过抑制 ATR 激酶获得。

从而，本发明化合物具有作为抗肿瘤药剂的价值。尤其，本发明化合物具有在实体和/或液体肿瘤疾病的遏制和/或治疗中作为抗增殖、凋亡和/或抗侵袭药剂的价值。尤其，预期本发明化合物有用于预防或治疗对抑制 ATR 敏感的那些肿瘤。此外，预期本发明化合物有用于预防或治疗单独或部分由 ATR 介导的那些肿瘤。因此，所述化合物可用于在需要此类治疗温血动物中产生 ATR 酶抑制作用。

如本文中所述，ATR 激酶的抑制剂应对增生性疾病(如癌症)，尤其实体肿瘤(如癌和肉瘤)及白血病和淋巴癌的治疗，尤其对于例如乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌)和前列腺癌及胆管癌、骨癌、膀胱癌、头及颈癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、子宫颈癌和外阴癌、以及白血病[包括急性淋巴细胞白血病(ALL)和慢性髓细胞源性白血病(CML)]、多发性骨髓瘤和淋巴癌的治疗具有治疗价值。

有用于治疗患者中的癌症的抗癌作用包括但不局限于抗肿瘤作用、响应率、疾病进展的时间及存活率。本发明治疗方法的抗肿瘤作用包括但不局限于肿瘤生长的抑制、肿瘤生长的延迟、肿瘤的退化、肿瘤的收缩、治疗停止后肿瘤再生长时间的延长及疾病进展的减慢。抗癌作用包括预防性治疗以及现存在疾病的治疗。

ATR 激酶抑制剂或其药学上可接受的盐还有用于治疗癌症患者，所述癌症包括但不局限于血癌，如白

血病、多发性骨髓瘤；淋巴瘤，如霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(包括套细胞淋巴瘤)和骨髓增生异常综合征，以及还有实体肿瘤及其转移灶(metastases)，如乳腺癌、肺癌(非小细胞肺癌(NSCL)、小细胞肺癌(SCLC)、鳞状细胞癌)、子宫内膜癌、中枢神经系统肿瘤(如胶质瘤、胚胎期发育不良性神经上皮肿瘤、多形性成胶质细胞瘤、混合型胶质瘤、髓母细胞瘤、成视网膜细胞瘤、成神经细胞瘤、生殖细胞瘤和畸胎瘤、胃肠道癌(如胃癌)、食道癌、肝细胞(肝)癌、胆管癌、结肠和直肠癌、小肠癌、胰腺癌、皮肤癌如黑素瘤(尤其转移性黑素瘤)、甲状腺癌、头及颈癌和唾液腺癌、前列腺癌、睾丸癌、卵巢癌、子宫颈癌、子宫癌、外阴癌、膀胱癌、肾癌(包括肾细胞癌、明细胞和肾嗜酸细胞瘤)、鳞状细胞癌、肉瘤如骨肉瘤、软骨肉瘤、平滑肌肉瘤、软组织肉瘤、尤因肉瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、卡波西肉瘤和儿科癌如横纹肌肉瘤和成神经细胞瘤。

预期本发明化合物以及包括给予或使用 ATR 激酶抑制剂或其药学上可接受的盐的治疗方法特别有用于治疗患有肺癌、前列腺癌、黑素瘤、卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肾癌、胃癌、肉瘤、头及颈癌、中枢神经系统的肿瘤及其转移灶的患者，还有用于治疗患有急性髓细胞白血病的患者。

本发明化合物的有效量通常在平均日剂量为 0.01 mg 至 50 mg 化合物/千克患者体重，优选 0.1 mg 至 25 mg 化合物/千克患者体重，以单次或多次给药。通常，本发明化合物可向该有此治疗需要的患者以每位患者约 1 mg 至约 3500 mg 的日剂量范围给药，优选 10 mg 至 1000 mg。例如，每位患者的日剂量可为 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、500、600、700、800、900 或 1000 mg。可每天、每周(或间隔数天)或以间歇时间表，给药一次或多次。例如，可在每周的基础上(例如每周一)，每天给予所述化合物一次或多次，不定地或持续几周，例如 4-10 周。或者，可每天给药持续几天(例如 2-10 天)，然后几天(例如 1-30 天)不给药所述化合物，不定地重复该循环或重复给定的次数，例如 4-10 个循环。例如，本发明化合物可每天给药持续 5 天，然后间断 9 天，然后再每天给药持续 5 天，然后间断 9 天，以此类推，不定地重复该循环或共重复 4-10 次。

组合治疗

本文中定义的治疗可作为单独治疗应用，或除本发明化合物之外，可包括常规外科手术或放疗或化疗。因此，本发明化合物还可与用于治疗癌症的现有治疗药剂联合使用。

联合使用的合适的药剂包括:

(1)内科肿瘤学所用的抗增殖/抗肿瘤药物及其组合，如烷化剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥、白消安(Busulphan)和亚硝基脲)；抗代谢药(例如抗叶酸剂，如诸如 5-氟尿嘧啶和替加氟(tegafur)之类的氟尿嘧啶、雷替曲塞(raltitrexed)、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、羟基脲和吉西他滨(gemcitabine))；抗肿瘤抗生素(例如蒽环类，如阿霉素(adriamycin)、博莱霉素(bleomycin)、多柔比星(doxorubicin)、道诺霉素(daunomycin)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)、丝裂霉素 C(mitomycin-C)、放线菌素 D(dactinomycin)和光神霉素(mithramycin))；抗有丝分裂药剂(例如长春花生物碱，如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨；和紫杉烷类，如紫杉醇和多西他赛(taxotere))；和拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素，如依托泊苷(etoposide)和替尼泊苷(teniposide)、安吖啶(amsacrine)、拓扑替康(topotecan)和喜树碱(camptothecin))；

(ii)细胞生长抑制剂，如抗雌激素(例如他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)和艾多昔芬(iodoxyfene))、雌激素受体下调剂(例如氟维司群(fulvestrant))、抗雄激素(例如比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)和乙酸环丙孕酮)、LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂(例如戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)和布舍瑞林(buserelin))、孕激素(例如乙酸甲地孕酮)、芳化酶抑制剂(例如阿那曲唑(Anastrozole)、来曲唑(letrozole)、伏氯唑(vorazole)和依西美坦(exemestane))和 5α-还原酶的抑制剂，如非那雄胺(finasteride);

(iii)抗侵袭药剂(例如 c-Src 激酶家族抑制剂，如 AZD0530 和达沙替尼)和金属蛋白酶抑制剂，如马立马司他(marimastat)；以及尿激酶型纤溶酶原激活物受体功能的抑制剂);

(iv)生长因子功能抑制剂：例如生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如抗 erbB2 抗体曲妥珠单抗[Herceptin™]和抗 erbBl 抗体西妥昔单抗[C225])；此类抑制剂还包括例如酪氨酸激酶抑制剂，例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂，如吉非替尼、厄洛替尼和 CI 1033；和 erbB2 酪氨酸激酶抑制剂，如拉帕替尼)；肝细胞生长因子家族的抑制剂；血小板衍生生长因子家族的抑制剂，如伊马替尼;丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂(例如 Ras/Raf 信号传导抑制剂，如法尼基转移酶抑制剂，例如索拉非尼(BAY 43-9006))和通过 MEK 和/或 Akt 激酶的细胞信号传导的抑制剂;

(v)抗血管生成药剂，如抑制血管内皮生长因子的作用的那些药剂[例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐珠单抗(Avastin™)；和 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂，如 ZD6474、AZD2171、伐他拉尼(vatalanib)和舒尼替尼(sunitinib)，和通过其它机理起作用的化合物(例如利诺胺(linomide)、整联蛋白 αvβ3 功能抑制剂和血管生成抑制素)];

(vi)血管破坏剂，如考布他汀(combretastatin);

(vii)反义疗法，例如针对以上列出的靶标的那些，如 ISIS 2503;

(viii)基因治疗方法，包括置换异常基因(如异常 ρ53 或异常 BRCA1 或 BRCA2)的方法；GDEPT (基因导向的(gene-directed)酶前药治疗)方法，如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些方法；和提高患者对化疗或放疗的耐受性的方法，如多药耐药性基因疗法；和

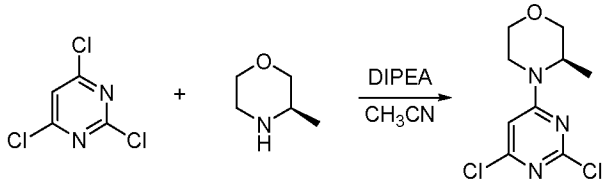
(ix)免疫治疗方法，包括提高患者的肿瘤细胞的免疫原性的体外和体内方法，如用细胞因子(如白介素 2、白介素 4 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)转染；降低 T-细胞麻痹(anergy)的方法；使用转染的免疫细胞(如细胞因子转染的树突细胞)的方法；使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法。

实施例

本文所用的材料或试剂为可购买到的或由本领域通常已知的合成方法制备。以下反应路线例示了本发明化合物的具体合成方法。

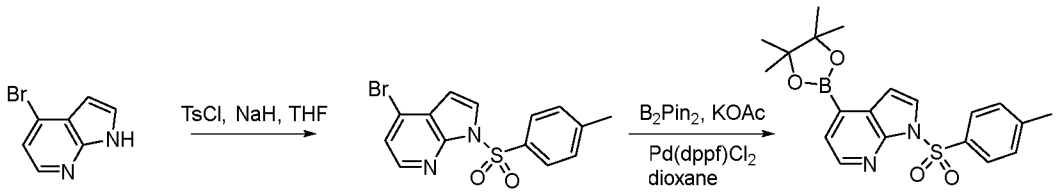
具体如下:

关键中间体 **a1-a27** 的制备:



a1

在反应瓶中加入2,4,6-三氯嘧啶(13.74 mmol, 2.5 g),(*R*)-2-甲基吗啉(13.8 mmol, 1.4 g)和DIPEA (30 mmol, 3.87 g)。50 mL 乙腈溶解后，90℃反应 2 小时。停止反应，旋干溶剂，加水 50 mL，乙酸乙酯萃取，无水 Na_2SO_4 干燥，柱层析分离，得到中间体 **a1**（2.3 g，收率：68%），LC-MS: $[M+H]^+$: 248。

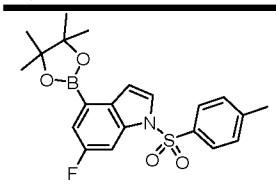
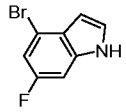


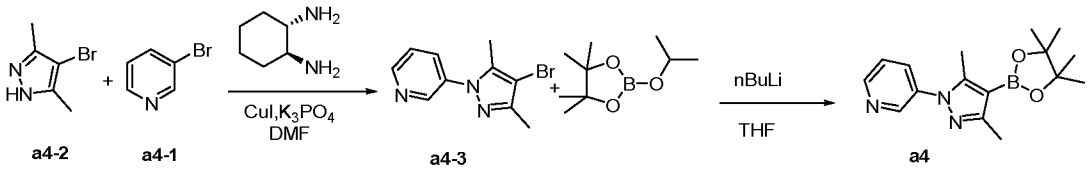
a2-1 a2-2 a2

冰浴条件下，在反应瓶中加入 4-溴-7-氮杂吲哚 **a2-1**（25.5 mmol, 5 g）和对甲苯磺酰氯（38.25 mmol, 7.27 g）。100 mL 无水四氢呋喃溶解，缓慢加入 60% NaH（30 mmol，1.2 g），室温反应 6 小时。停止反应，缓慢加水 50 mL，旋干有机溶剂，二氯甲烷萃取，无水 Na_2SO_4 干燥，柱层析分离，得到中间体 **a2-2**（9.0 g，收率定量），LC-MS: $[M+H]^+$: 350。

氮气保护下，将中间体 **a2-2**（25.5 mmol, 9.0 g）和双联硼酸频哪醇酯（30.6 mmol, 7.77 g）溶于 1,4-二氧六环中，加入醋酸钾（51 mmol, 5 g）和 $Pd(dppf)Cl_2$（2.5 mmol, 1.83 g），90℃反应 12 小时。停止反应，过滤，旋干有机溶剂，柱层析分离，得到中间体 **a2**（10.0 g，收率:98%），LC-MS: $[M+H]^+$: 399。

参照中间体 **a2** 合成如下中间体:

中间体结构	替换的原料结构	LC-MS/$[M+H]^+$
 **a3**	 **a3-1**	416

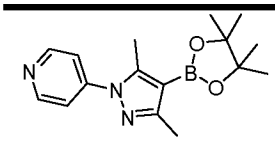
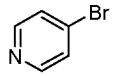
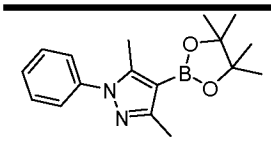
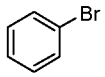
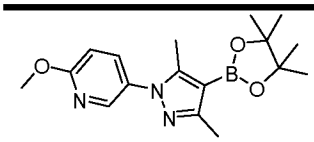
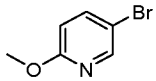
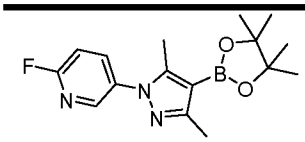
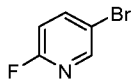
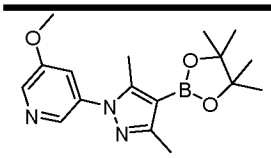
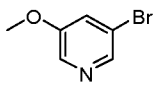
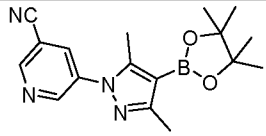
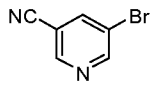
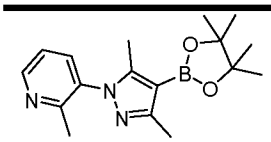
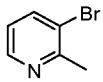
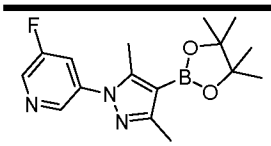
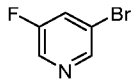
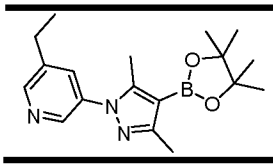
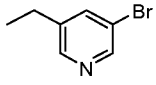


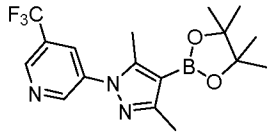
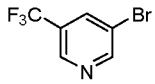
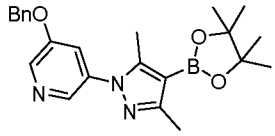
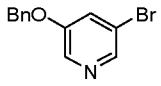
a4-2 a4-1 a4-3 a4

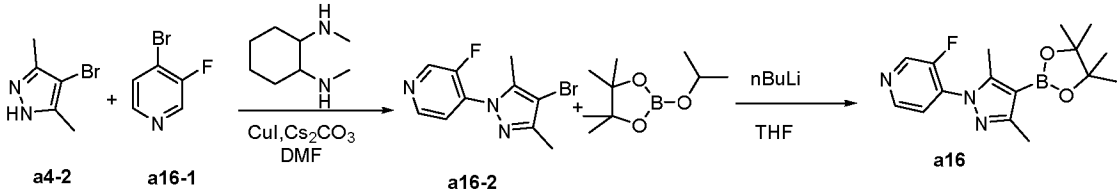
氮气保护下，在微波反应瓶中加入原料 3,5-二甲基-4-溴-1H-吡唑 **a4-2**（2.85 mmol, 500 mg），3-溴吡啶 **a4-1**（3.42 mmol, 541 mg），磷酸钾 (5.7 mmol, 1.24 g)和 CuI（1.42 mmol, 211 mg），10 mL DMF 溶解。搅拌 5 分钟后，缓慢加入(1S,2S)-反式环己二胺（2.85 mmol, 325 mg）。微波升温至 150℃反应 1 小时后停止反应，加水 40 mL，乙酸乙酯萃取，无水 Na_2SO_4 干燥，flash 柱层析分离，得到中间体 **a4-3**（400 mg，收率：56%），LC-MS: $[M+H]^+$: 253。

氮气保护，-78℃下，将中间体 **a4-3**（1.38 mmol, 350 mg）和异丙氧基硼酸频哪醇酯（4.14 mmol, 0.8 mL）溶于 15 mL 无水 THF 中，逐滴加入丁基锂（1.38 mL, 2.5M），并继续搅拌 2 小时。加入 50 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应，二氯甲烷萃取。无水硫酸钠干燥，得到粗品中间体 **a4**，直接参与下一步反应。LC-MS: $[M+H]^+$: 300。

参照化合物 **a4** 合成如下中间体:

中间体结构	替换 a4-1 的原料结构	LC-MS/$[M+H]^+$
 **a5**	 **a5-1**	300
 **a6**	 **a6-1**	299
 **a7**	 **a7-1**	330
 **a8**	 **a8-1**	318
 **a9**	 **a9-1**	330
 **a10**	 **a10-1**	325
 **a11**	 **a11-1**	314
 **a12**	 **a12-1**	318
 **a13-1**		328

a13		
 **a14**	 **a14-1**	368
 **a26**	 **a26-1**	406

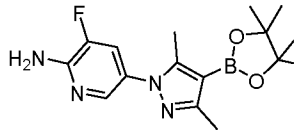
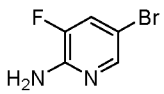
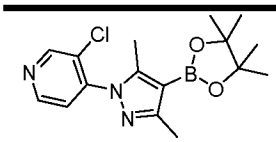
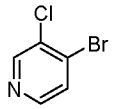
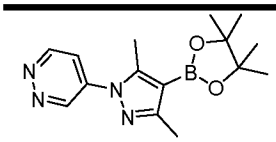
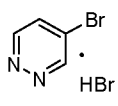


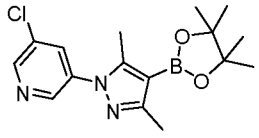
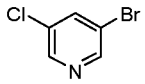
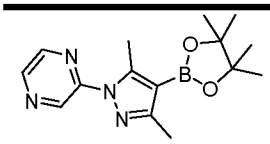
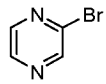
a4-2 **a16-1** **a16-2** **a16**

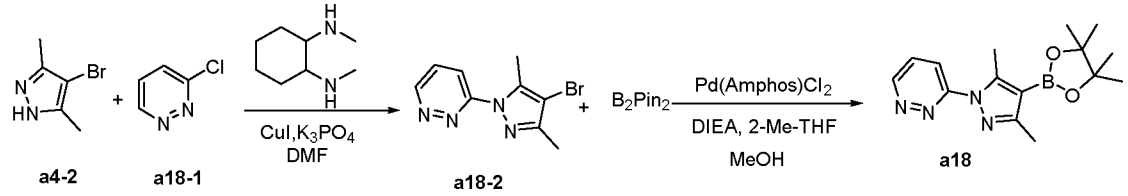
氮气保护下，在微波反应瓶中加入原料 3,5-二甲基-4-溴-1H-吡唑 **a4-2**（1.71 mmol, 300 mg），3-氟-4-溴-吡啶 **a16-1**（2.05 mmol, 361 mg），碳酸铯 (3.42 mmol, 1.11 g)和 CuI（0.86 mmol, 164 mg），10 mL DMF 溶解。搅拌 5 分钟后，缓慢加入 N,N-二甲基-1,2-环己二胺（0.86 mmol, 123 mg）。微波升温至 140℃反应 50 min 后停止反应，加水 40 mL，乙酸乙酯萃取，无水 Na_2SO_4 干燥，flash 柱层析分离，得到中间体 **a16-2**（60 mg，收率：13%），LC-MS: $[M+H]^+$: 271。

氮气保护，-78℃下，将中间体 **a16-2**（0.22 mmol, 60 mg）和异丙氧基硼酸频哪醇酯（0.66 mmol, 0.14 mL）溶于 8 mL 无水 THF 中，逐滴加入丁基锂（0.18 mL, 2.5M），并继续搅拌 2 小时。加入 20 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应，二氯甲烷萃取。无水硫酸钠干燥，得到 150 mg 粗品中间体 **a16**，直接参与下一步反应。LC-MS: $[M+H]^+$: 318。

参照中间体 **a16** 合成如下中间体：

中间体结构	替换 a16-1 的原料结构	LC-MS/$[M+H]^+$
 **a15**	 **a15-1**	333
 **a17**	 **a17-1**	334
 **a19**	 **a19-1**	301

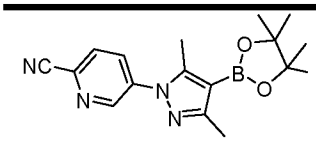
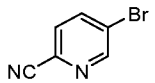
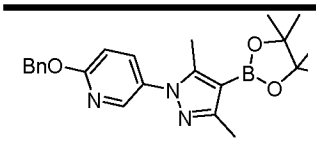
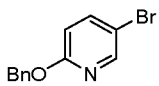
 **a22**	 **a22-1**	334
 **a27**	 **a27-1**	301

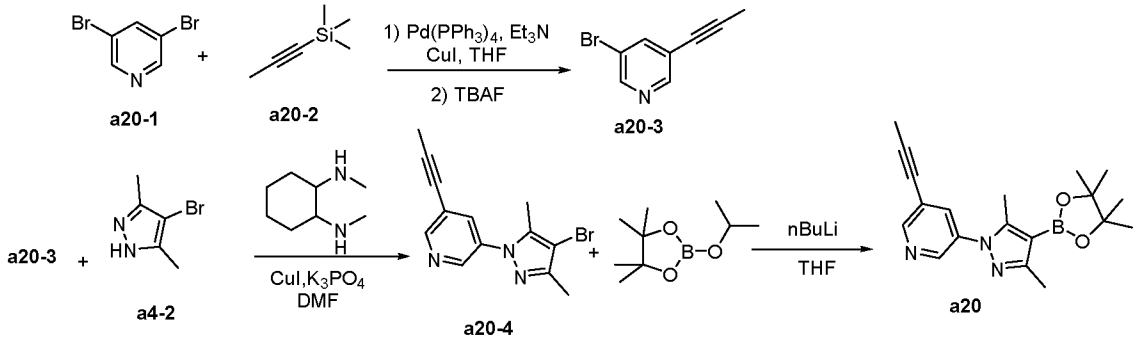


氮气保护下，在微波反应瓶中加入原料 3,5-二甲基-4-溴-1H-吡唑 **a4-2**（2 mmol, 350 mg），3-氯-哒嗪 **a18-1**（2.4 mmol, 178 mg），磷酸钾 (4 mmol, 873 mg)和 CuI（1 mmol, 190 mg），10 mL DMF 溶解。搅拌 5 分钟后，缓慢加入 N,N-二甲基-1,2-环己二胺（1 mmol, 142 mg）。微波升温至 140℃反应 1 小时后停止反应。加水 40 mL，乙酸乙酯萃取，无水 Na_2SO_4 干燥，flash 柱层析分离，得到中间体 **a18-2**（150 mg，收率：30%），LC-MS: $[M+H]^+$: 254。

氮气保护下，在微波反应瓶中加入中间体 **a18-2**（0.9 mmol, 230 mg），双联硼酸频那醇酯（1.08 mmol, 274 mg），DIEA (1.8 mmol, 232 mg)和 $Pd(Amphos)Cl_2$（0.09 mmol, 64 mg），10 mL 2-Me-THF 和 MeOH 混合溶液溶解(1/1, v/v)。微波升温至 100℃反应 1 小时后停止反应。过滤，加水 30 mL，乙酸乙酯萃取，得到粗品中间体 **a18**，直接用于下一步反应。LC-MS: $[M+H]^+$: 301。

参照中间体 **a18** 合成如下中间体：

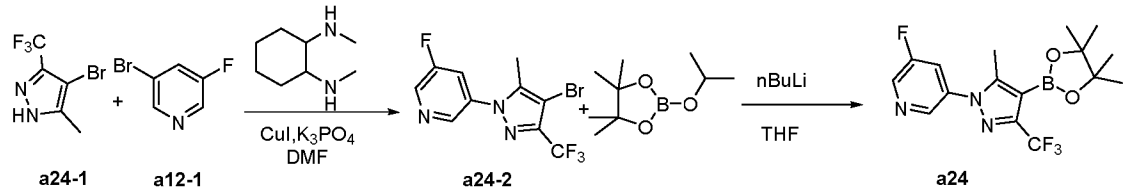
中间体结构	替换 a18-1 的原料结构	LC-MS/$[M+H]^+$
 **a21**	 **a21-1**	325
 **a23**	 **a23-1**	406



氮气保护下，在反应瓶中加入原料 3,5-二溴吡啶 **a20-1**（6.33 mmol, 1.5 g），1-(三甲基硅基)丙炔 **a20-2**（6.65 mmol, 0.98 mL），$Pd(PPh_3)_4$（0.33 mmol, 384 mg）和 CuI（1.89 mmol, 362 mg），13 mL 四氢呋喃和三乙胺混合溶液（v/v, 3/1）溶解。搅拌 10 分钟后，加入 TBAF（6.64 mmol, 1.82 mL）升温至 60℃反应 2 小时后停止反应。加水 60 mL，乙酸乙酯萃取，无水 Na_2SO_4 干燥，flash 柱层析分离，得到中间体 **a20-3**（900 mg，收率：73%），LC-MS: $[M+H]^+$: 197。

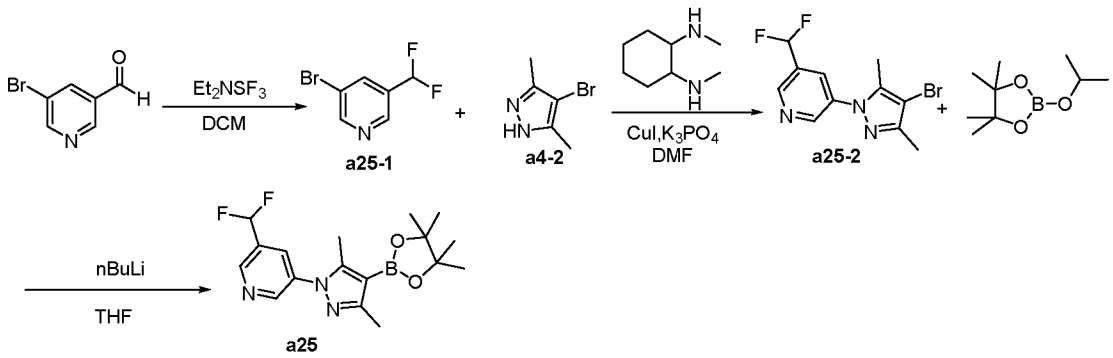
氮气保护下，在反应瓶中加入原料 3,5-二甲基-4-溴-1H-吡唑 **a4-2**（1.14 mmol, 200 mg），中间体 **a20-3**（1.37 mmol, 269 mg），磷酸钾 (2.28 mmol, 498 mg)和 CuI（0.57 mmol, 109 mg），10 mL DMF 溶解。搅拌 5 分钟后，缓慢加入 N,N-二甲基-1,2-环己二胺（0.92 mmol, 130 mg）。微波升温至 100℃反应 12 小时后停止反应。加水 40 mL，乙酸乙酯萃取，无水 Na_2SO_4 干燥，flash 柱层析分离，得到中间体 **a20-4**（150 mg，收率：45%），LC-MS: $[M+H]^+$: 291。

氮气保护，-78℃下，将中间体 **a20-4**（0.52 mmol, 150 mg）和异丙氧基硼酸频哪醇酯（1.29 mmol, 0.27 mL）溶于 12 mL 无水 THF 中，逐滴加入丁基锂（0.63 mL, 2.5M），并继续搅拌 2 小时。加入 30 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应，二氯甲烷萃取。无水硫酸钠干燥，得到粗品中间体 **a20**，直接参与下一步反应。LC-MS: $[M+H]^+$: 338。



氮气保护下，在反应瓶中加入原料 5-甲基-3-(三氟甲基)-4-溴-1H-吡唑 **a24-1**（2.62 mmol, 600 mg），3-氟-5-溴-吡啶 **a12-1**（3.14 mmol, 553 mg），磷酸钾 (5.24 mmol, 1.14 g)和 CuI（1.31 mmol, 250 mg），15 mL DMF 溶解。搅拌 5 分钟后，缓慢加入 N,N-二甲基-1,2-环己二胺（2.1 mmol, 298 mg）。升温至 100℃反应 12 小时后停止反应。过滤，加水 50 mL，乙酸乙酯萃取，无水 Na_2SO_4 干燥，flash 柱层析分离，得到中间体 **a24-2**（900 mg，收率定量），LC-MS: $[M+H]^+$: 325。

氮气保护，-78℃下，将中间体 **a24-2**（1.38 mmol, 450 mg）和异丙氧基硼酸频哪醇酯（3.46 mmol, 0.73 mL）溶于 15 mL 无水 THF 中，逐滴加入丁基锂（1.67 mL, 2.5M），并继续搅拌 1 小时。加入 30 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取。无水硫酸钠干燥，得到粗品中间体 **a24**，直接参与下一步反应。LC-MS: $[M+H]^+$: 372。

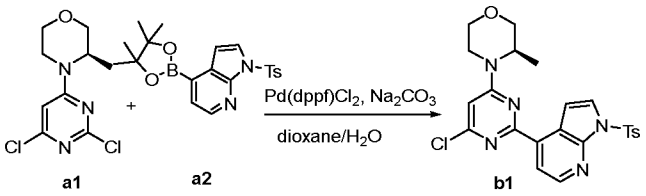


氮气保护下，将原料 5-溴吡啶-3-甲醛（2.69 mmol, 500 mg）溶于 8 mL 二氯甲烷中。搅拌 5 分钟后，缓慢加入 Et_2NSF_3（3.2 mmol, 0.429 mL）。室温下反应 5 小时后停止反应。将体系置于冰浴下，加入饱和碳酸氢钠水溶液 30 mL，二氯甲烷萃取，无水 Na_2SO_4 干燥，flash 柱层析分离，得到中间体 **a25-1**（150 mg，收率：27%），LC-MS: $[M+H]^+$: 209。

氮气保护下，在微波反应瓶中加入原料 3,5-二甲基-4-溴-1H-吡唑 **a4-2**（2.9 mmol, 500 mg），中间体 **a25-1**（2.4 mmol, 500 mg），磷酸钾 (4.8 mmol, 1 g)和 CuI（0.48 mmol, 91 mg），10 mL DMF 溶解。搅拌 5 分钟后，缓慢加入 N,N-二甲基-1,2-环己二胺（1 mmol, 142 mg）。微波升温至 110℃反应 1 小时后停止反应。加水 40 mL，乙酸乙酯萃取，无水 Na_2SO_4 干燥，flash 柱层析分离，得到中间体 **a25-2**（180 mg，收率：25%），LC-MS: $[M+H]^+$: 303。

氮气保护，-78℃下，将中间体 **a25-2**（0.6 mmol, 180 mg）和异丙氧基硼酸频哪醇酯（0.9 mmol, 166 mg）溶于 6 mL 无水 THF 中，逐滴加入丁基锂（0.48 mL, 2.5M），并继续搅拌 2 小时。加入 20 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应，二氯甲烷萃取。无水硫酸钠干燥，得到 210 mg 粗品中间体 **a25**，直接参与下一步反应。LC-MS: $[M+H]^+$: 350。

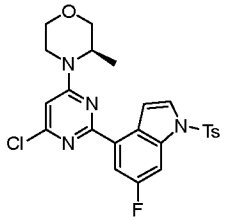
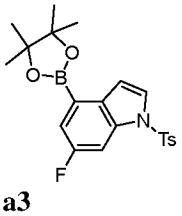
关键中间体 **b1-b8** 的制备:

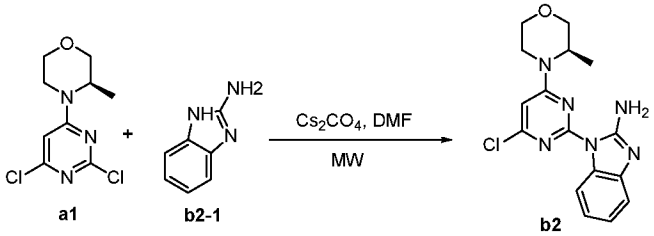


氮气保护下，将中间体 **a1**（4 mmol, 1.0 g）和中间体 **a2**（6 mmol, 2.4 g）溶于 1,4-二氧六环和水的 10 mL 混合液中（v/v: 9/1）。加入碳酸钠（8 mmol, 848 mg）和 $Pd(dppf)Cl_2$（0.4 mmol, 293 mg），加热回流反应 12 小时。停止反应，过滤，旋干有机溶剂，加水，乙酸乙酯萃取，柱层析分离，得到中间体 **b1**（700 mg），收率：36%，LC-MS: $[M+H]^+$: 484。

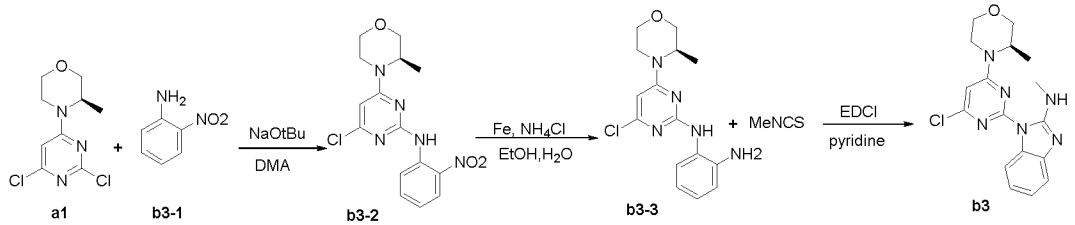
参照中间体 **b1** 合成如下化合物:

结构	替换 a2 的原料结构	LC-MS/$[M+H]^+$

 b4	 a3	501



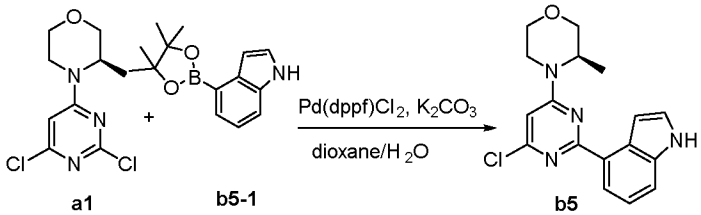
在微波反应瓶中加入中间体 **a1** (2.02 mmol, 500 mg)和原料 2-氨基苯并咪唑 **b2-1**（2.11 mmol, 282 mg），10 mL DMF 溶解。加入碳酸铯 (4.03 mmol, 1.3 g)后微波 100℃下反应 1.5 小时。停止反应，加水 40 mL，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，flash 柱层析分离，得到中间体 **b2**（600 mg，收率：86%），LC-MS: $[M+H]^+$: 345。



在反应瓶中加入中间体 **a1** (40.3 mmol, 10 g)和原料 2-硝基-苯胺 **b3-1**（48.4 mmol, 6.68 g），100 mL DMA 溶解。加入叔丁醇钠 (81 mmol, 7.74 g)后 90℃下反应 12 小时。停止反应，加水 300 mL，过滤，无水硫酸钠干燥，得到中间体 **b3-2**（16 g，粗品），LC-MS: $[M+H]^+$: 350。

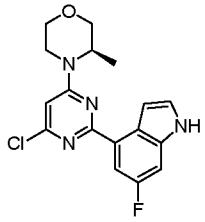
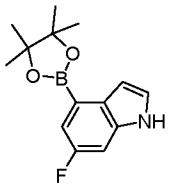
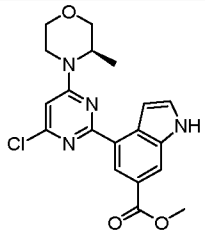
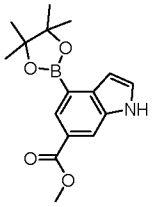
在反应瓶中加入粗品中间体 **b3-2** (16 g)、还原铁粉（228.7 mmol, 12.8 g）和氯化铵（228.7 mmol, 12.2 g），加入 200 mL 乙醇和 20 mL 水溶解。80℃下反应 1.5 小时。停止反应，抽滤，减压蒸除溶剂，加水 200 mL，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，得到中间体 **b3-3**（12.5 g，粗品），LC-MS: $[M+H]^+$: 320。

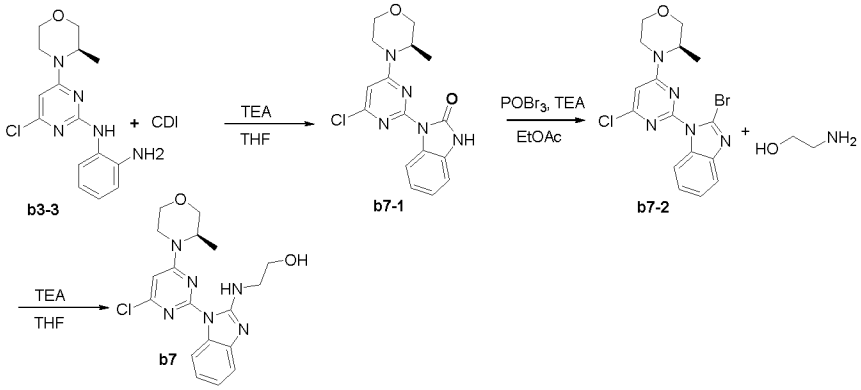
在反应瓶中加入中间体 **b3-3** (6.25 mmol, 2.0 g)、20 mL 吡啶溶解，缓慢加入甲基异硫氰酸酯（7.5 mmol, 548 mg），90℃下反应 0.5 小时。降温至室温后，加入 EDCI（9.38 mmol, 1.8 g），继续升温至 90℃并反应过夜，停止反应。向体系内加入 100 mL 水，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，flash 柱层析分离，得到中间体 **b3**（1.2 g，收率：54%），LC-MS: $[M+H]^+$: 359。



氮气保护下，将中间体 **a1**（0.8 mmol, 200 mg）和原料吲哚-4-基硼酸频哪醇酯 **b5-1**（0.88 mmol, 214 mg）溶于 1,4-二氧六环和水的 10 mL 混合液中（v/v: 9/1），加入碳酸钾（1.6 mmol, 221 mg）和 $Pd(dppf)Cl_2$（0.08 mmol, 59 mg），加热至 110℃反应 2 小时。停止反应，过滤，加水 30 mL，乙酸乙酯萃取，柱层析分离，得到中间体 **b5**（50 mg）收率：19%，LC-MS: $[M+H]^+$: 329。

参照中间体 **b5** 合成如下化合物：

结构	替换 b5-1 的原料结构	LC-MS/$[M+H]^+$
 **b6**	 **b6-1**	347
 **b8**	 **b8-1**	387



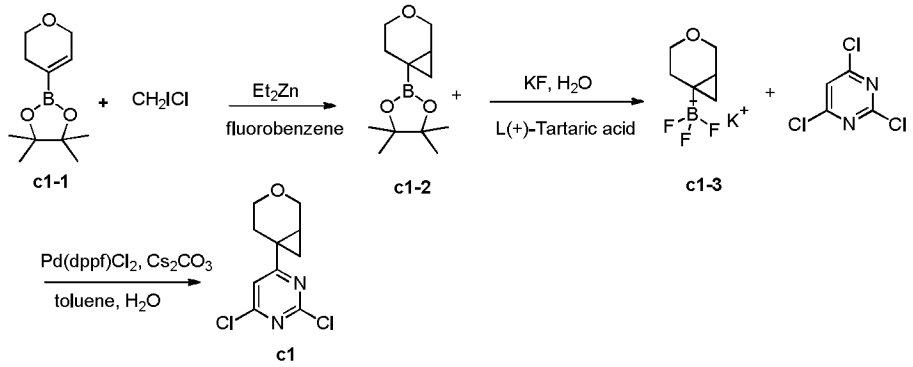
在反应瓶中加入中间体 **b3-3** (39.4 mmol, 12.6 g)、三乙胺（197 mmol, 19.9 g）和羰基二咪唑（197 mmol, 31.9 g），80 mL 四氢呋喃溶解。升温至 60℃下反应 2 小时，停止反应。向体系内加入 200 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，柱层析分离，得到中间体 **b7-1**（8.0 g，收率：59%），LC-MS: $[M+H]^+$: 346。

将三溴氧磷（17.35 mmol, 4.97 g）溶于 50 mL 乙酸乙酯中，缓慢加入中间体 **b7-1**（5.78 mmol, 2.0 g）和三乙胺（17.35 mmol, 1.75 g）。将反应液升温至 90℃下反应 20 小时，停止反应。将体系置于冰浴下，缓慢向体系内加入 100 mL 冰水淬灭反应。用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 8.0 左右后，乙酸乙酯萃取。无水硫酸钠干燥，柱层析分离，得到中间体 **b7-2**（1.2 g，收率：51%），LC-MS: $[M+H]^+$: 409。

在反应瓶中加入中间体 **b7-2** (1.47 mmol, 600 mg)、三乙胺(2.94 mmol, 298 mg)和 2-氨基乙醇(2.20 mmol, 134 mg），10 mL 四氢呋喃溶解。升温至 60℃下反应 6 小时，停止反应。向体系内加入 50 mL 水溶液，乙

酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，flash 柱层析分离，得到中间体 **b7**（420 mg，收率：74%），LC-MS: $[M+H]^+$: 389。

关键中间体 **c1** 的制备:

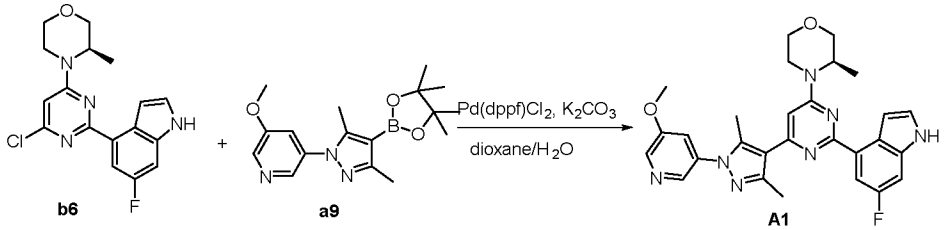


氮气保护，-5℃下，将原料 **c1-1**（5 mmol, 1.05 g）溶于 15 mL 氟代苯中，缓慢加入二乙基锌（12.5 mL, 25 mmol, 2N 的甲苯溶液）和氯碘甲烷的氟苯溶液（4.4 g/1.8 mL, 25 mmol, 分三次加入），室温反应 12 小时。将体系置于冰浴下，加饱和氯化铵水溶液 40 mL 淬灭反应，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，柱层析分离，得到中间体 **c1-2**（730 mg）收率：65%。

氮气保护下，将中间体 **c1-2**（3.23 mmol, 730 mg）溶于 16 mL 甲醇/乙腈(1/1, v/v)的混合液中，缓慢加入 KF 的水溶液（749 mg/3 mL）。体系搅拌 10 分钟后，加入 L-酒石酸（6.46 mmol, 968 mg）和四氢呋喃（350 μL），室温继续反应 1.5 h。停止反应，过滤，滤液浓缩，得到中间体 **c1-3**（600 mg，粗品）收率：90%。

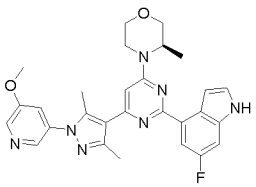
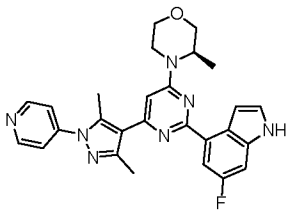
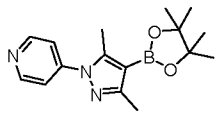
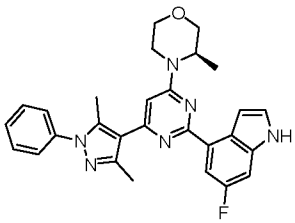
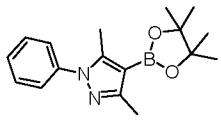
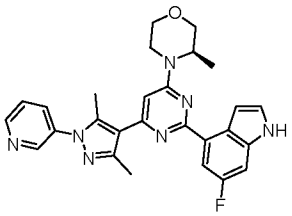
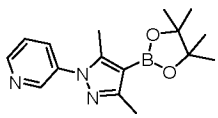
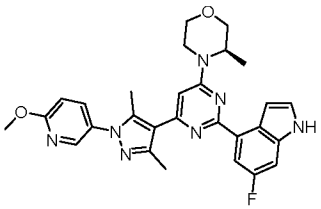
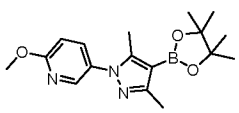
氮气保护下，将中间体 **c1-3**（7.4 mmol, 1.5 g），碳酸铯（22.2 mmol, 7.2 g）和 2,4,6-三氯嘧啶（7.4 mmol, 1.35 g）溶于 36 mL 甲苯/水(5/1, v/v)的混合液中，加入 $Pd(dppf)Cl_2$（0.74 mmol, 540 mg）。体系加热至 110℃反应过夜，停止反应，过滤，浓缩，flash 柱层析分离，得到黄色油状中间体 **c1**（500 mg）收率：27%，LC-MS: $[M+H]^+$: 246。

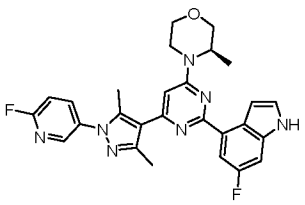
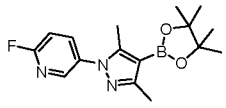
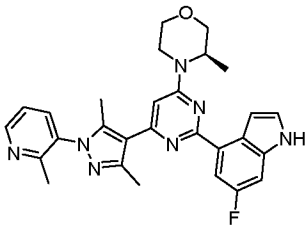
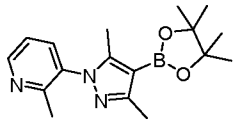
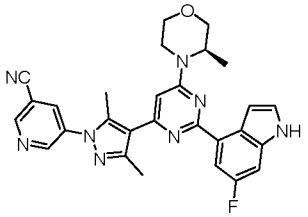
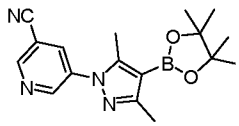
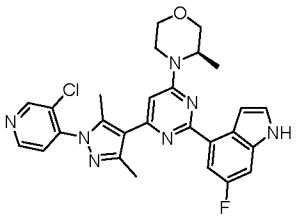
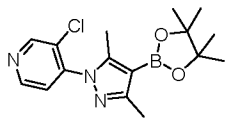
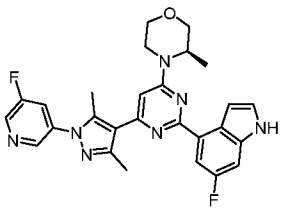
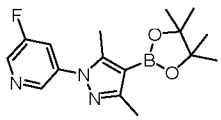
实施例 1:

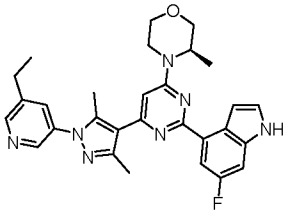
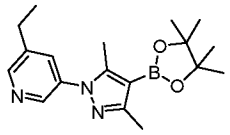
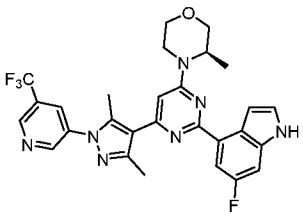
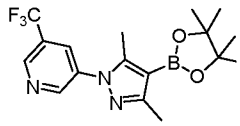
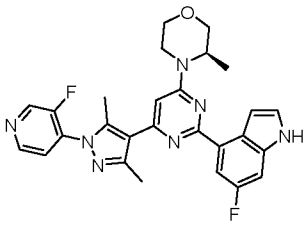
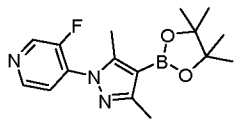
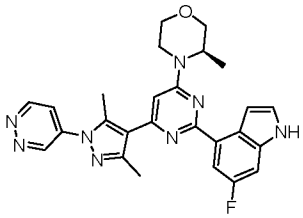
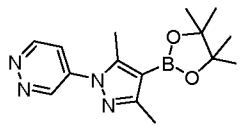
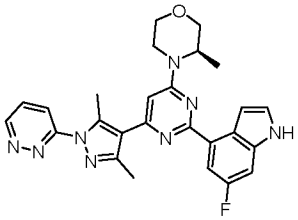
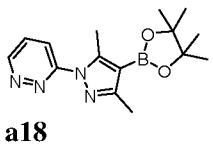


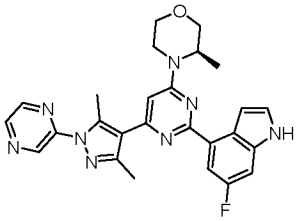
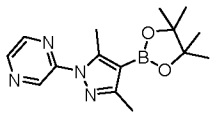
氮气保护下，将中间体 **b6**（0.37 mmol, 130 mg）和中间体 **a9**（0.56 mmol, 185 mg）溶于 10 mL 1,4-二氧六环和水的混合液中（v/v: 9/1），加入碳酸钾（0.75 mmol, 104 mg）和 $Pd(dppf)Cl_2$（0.04 mmol, 28 mg）。90℃下加热反应 12 小时。停止反应，过滤，向体系加水 40 mL，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，flash 柱层析分离，制备色谱分离，得到化合物 **A1**（24 mg，收率：13%）。LC-MS: $[M+H]^+$: 514。

参照实施例 1 路线合成如下化合物:

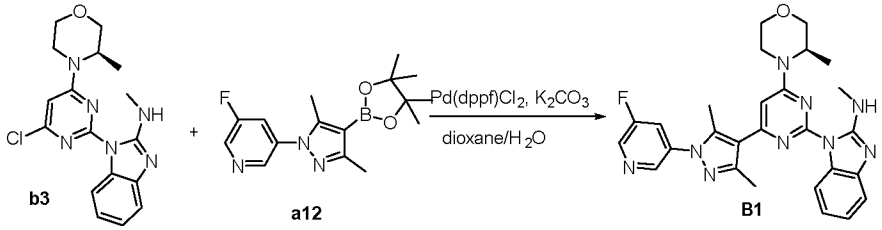
结构	替换 a9 的中间体结构	LC-MS/ $[M+H]^+$	总收率/^{1}H NMR
 **A1**	--	514	13%; (TFA 盐) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.38 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.04 (dd, J = 12.7, 4.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.40 – 3.31 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
 **A2**	 **a5**	484	28%; (TFA 盐) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (s, 1H), 8.84 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 27.8 Hz, 3H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.29 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 1H), 3.83 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.38 – 3.29 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
 **A3**	 **a6**	483	18%; (TFA 盐) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 4H), 7.48 (m, 2H), 7.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
 **A4**	 **a4**	484	21%; (TFA 盐) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.43 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.85 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.30 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.08 – 4.02 (m, 1H), 3.83 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 12.1, 2.9 Hz, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
 **A5**	 **a7**	514	10%; (TFA 盐) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 3.59 – 3.53 (m, 1H), 3.36 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.51 (s,

			3H), 2.46 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).
 **A6**	 **a8**	502	5%; (游离碱) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 (ddd, *J* = 8.7, 7.0, 2.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.56 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).
 **A8**	 **a11**	498	10%; (TFA 盐) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.42 (s, 1H), 8.66 (dd, *J* = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (dd, *J* = 11.0, 3.4 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).
 **A9**	 **a10**	509	20%: (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 9.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 9.13 – 9.09 (m, 1H), 8.72 – 8.63 (m, 1H), 7.93 (dd, *J* = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.61 – 3.51 (m, 1H), 3.33 – 3.25 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).
 **A10**	 **a17**	518	32%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 11.0, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.25 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.61 – 3.51 (m, 1H), 3.32 – 3.24 (m, 1H), 2.49 (s, 3H, in DMSO), 2.42 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
 **A11**	 **a12**	502	66%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (s, 1H), 8.77 – 8.75 (m, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.12 (dt, *J* = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 3.62 – 3.51 (m, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H).

 **A12**	 **a13**	512	58%; (TFA 盐) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 1H), 7.86 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.83 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.60 – 3.51 (m, 1H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 2.76 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
 **A13**	 **a14**	552	25%: (TFA 盐) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (s, 1H), 9.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.51 – 8.45 (m, 1H), 7.89 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.27 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.83 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60 – 3.53 (m, 1H), 3.39 – 3.30 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
 **A14**	 **a16**	502	7%; (游离碱) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 6.6, 5.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.26 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.71 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 2.50 (s, 3H, s, 3H, in-DMSO), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
 **A15**	 **a19**	485	15%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32 (s, 1H), 9.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.36 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.25 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.76 – 3.67 (m, 1H), 3.56 (td, J = 12.0, 2.8 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.50 (s, 3H, in-DMSO), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
 **A16**	 **a18**	485	11%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 9.27 – 9.24 (m, 1H), 8.20 – 8.16 (m, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.28 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.82 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 3.31 – 3.25 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

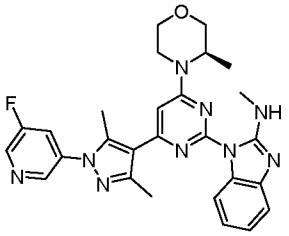
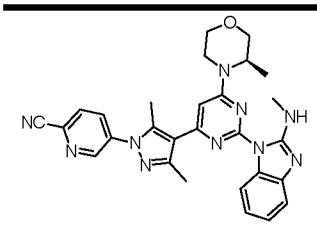
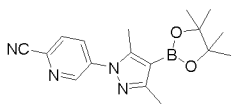
 A25	 a27	485	18%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32 (s, 1H), 9.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.37 (td, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.27 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 3.56 (td, J = 11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 12.8, 4.1 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.50 (s, 3H. in DMSO) 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

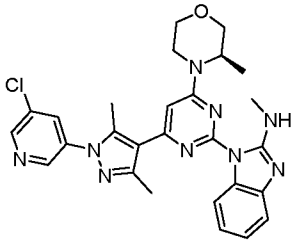
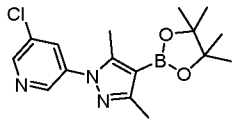
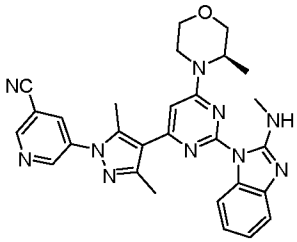
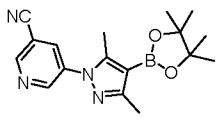
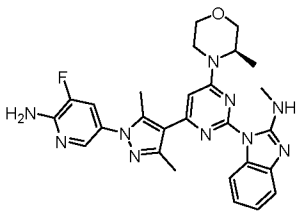
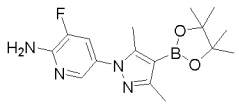
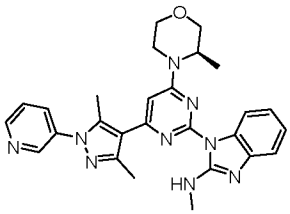
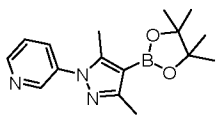
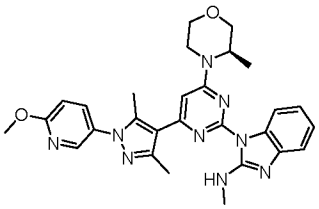
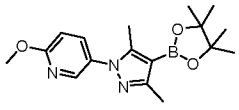
实施例 2:

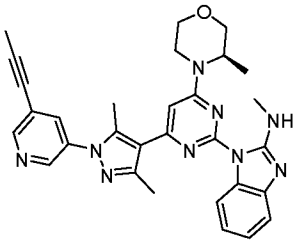
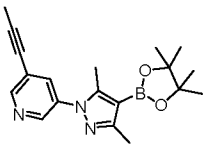


氮气保护下，将中间体 **b3**（0.23 mmol, 84 mg）和中间体 **a12**（0.35 mmol, 粗品）溶于 10 mL 1,4-二氧六环和水的混合液中（v/v: 9/1），加入碳酸钾（0.46 mmol, 64 mg）和 $Pd(dppf)Cl_2$（0.024 mmol, 17 mg）。90℃下加热反应 12 小时。停止反应，过滤，向体系加水 40 mL，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，flash 柱层析分离，制备色谱分离，得到化合物 **B1**（24 mg，收率：21%）。LC-MS: $[M+H]^+$: 514。

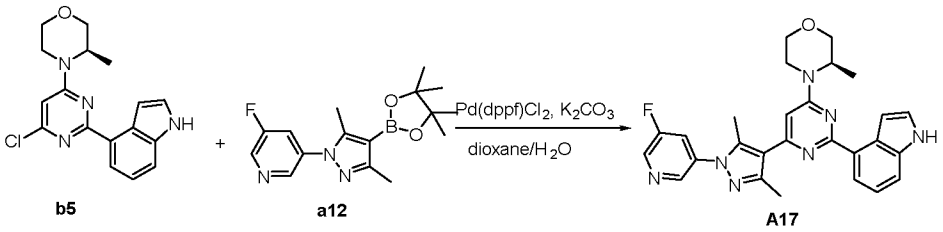
参照实施例 2 路线合成如下化合物:

结构	替换 a12 的中间体结构	LC-MS/ $[M+H]^+$	总收率/^{1}H NMR
 B1	--	514	21%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 – 8.77 (m, 1H), 8.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.15 – 8.10 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.13 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 3.57 (td, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 12.9, 3.8 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
 B2	 a21	521	15%; (游离碱)

 **B3**	 **a22**	531	38%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.63 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 – 8.21 (m, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (dd, J = 10.9, 3.0 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 3.10 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
 **B4**	 **a10**	521	34%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 2.4, 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.13 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 11.9, 4.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 12.5, 4.3 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
 **B5**	 **a15**	529	43%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.62 (br, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.11 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 11.7, 3.8 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
 **B6**	 **a4**	496	30%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.70 – 8.63 (m, 2H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (dt, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.13 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.09 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
	 **a7**	526	13%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.12 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.04

B7			(d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.57 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).
B8		**a20** 	534	66%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.64 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.07 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.13 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.57 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

实施例 3:

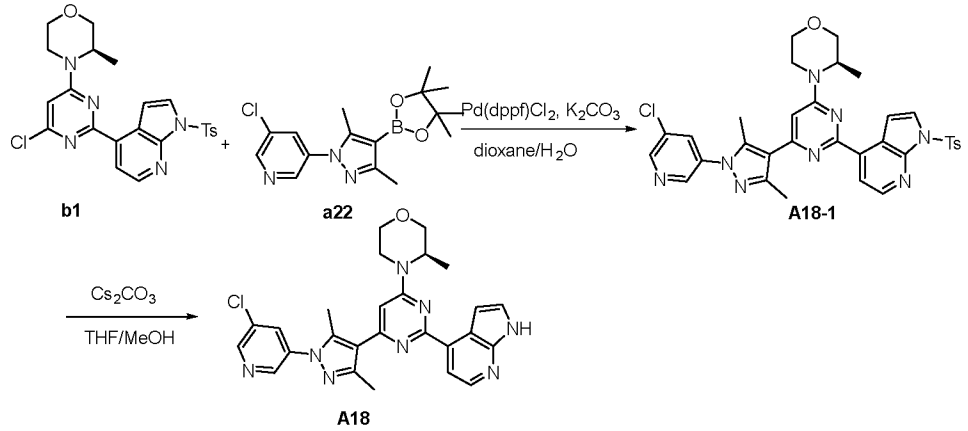


b5 **a12** **A17**

氮气保护下，将中间体 **b5**（1.36 mmol, 450 mg）和中间体 **a12**（2.04 mmol, 粗品）溶于 20 mL 1,4-二氧六环和水的混合液中（v/v: 9/1），加入碳酸钾（2.72 mmol, 376 mg）和 $Pd(dppf)Cl_2$（0.14 mmol, 100 mg）。90℃下加热反应 12 小时。停止反应，过滤，向体系加水 50 mL，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，flash 柱层析分离，制备色谱分离，得到化合物 **A17**（183 mg，收率：28%）。LC-MS: $[M+H]^+$: 484。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (s, 1H), 8.77 – 8.75 (m, 1H), 8.70 (dd, *J* = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 8.12 (ddd, *J* = 9.8, 2.6, 2.1 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 1H), 7.36 (dq, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.61 – 3.51 (m, 1H), 3.31 – 3.25 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

实施例 4:

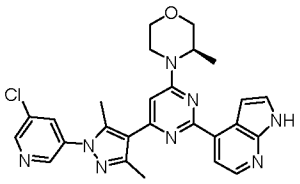
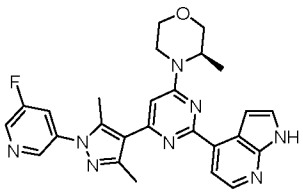
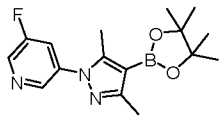


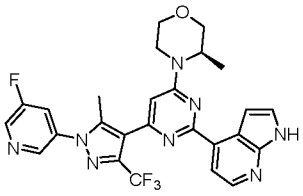
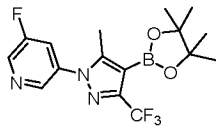
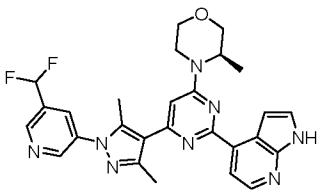
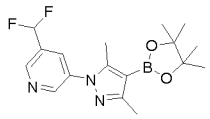
b1 a22 A18-1 A18

氮气保护下，将中间体 **b1**（0.4 mmol, 194 mg）和中间体 **a22**（0.6 mmol, 粗品）溶于 1,4-二氧六环和水的 10 mL 混合液中（v/v: 9/1），加入碳酸钾（0.8 mmol, 110 mg），$Pd(dppf)Cl_2$（0.04 mmol, 30 mg），100℃加热反应 1 小时。停止反应，过滤，减压蒸除有机溶剂，加水 40 mL，乙酸乙酯萃取，得到粗品化合物 **A18-1** (300 mg），LC-MS: $[M+H]^+$: 656。

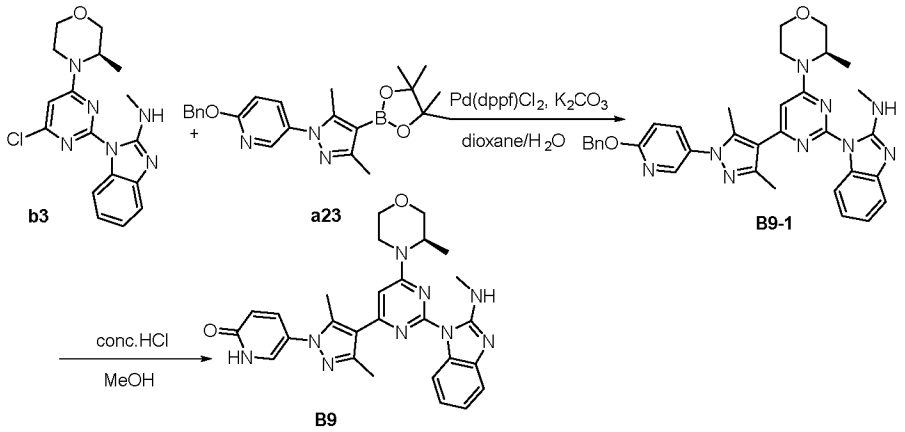
将化合物 **A18-1**（300 mg）溶于 10 mL THF/MeOH (v/v, 1:1)的混合溶液中，加入碳酸铯（0.92 mmol, 299 mg），70℃下反应 1 小时。停止反应，过滤，加水 30 mL，乙酸乙酯萃取后，制备色谱分离，得到目标化合物 **A18** (71 mg, 两步总收率：36%），LC-MS: $[M+H]^+$: 501。

参照实施例 4 路线合成如下化合物:

结构	替换 a22 的中间体结构	LC-MS/ $[M+H]^+$	总收率/^{1}H NMR
 **A18**	--	501	36%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.35 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.26 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.63 – 3.51 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
 **A19**	 **a12**	485	24%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.71 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.26 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.57 (td, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 12.7, 3.9 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.49 (s, 3H, in DMSO), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

 **A20**	 **a24**	539	5%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.81 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.29 (dt, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.05 (dd, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 3.62 – 3.53 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
 **A21**	 **a25**	517	10%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (s, 1H), 9.04 (dd, J = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 8.88 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.29 – 8.26 (m, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 1H), 7.28 (t, 1H, $J_{F\text{-}H}$ = 108 Hz), 7.27 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.27 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.08 – 4.01 (m, 1H), 3.83 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.35 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

实施例 5:

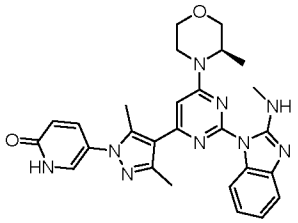
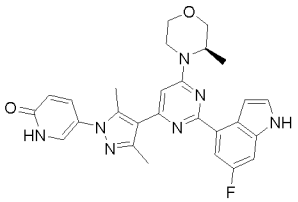
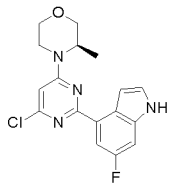


氮气保护下，将中间体 **b3**（0.28 mmol, 100 mg）和中间体 **a23**（0.34 mmol, 212 mg）溶于 10 mL 1,4-二氧六环和水的混合液中（v/v: 9/1），加入碳酸钾（0.84 mmol, 116 mg）和 $Pd(dppf)Cl_2$（0.028 mmol, 20 mg）。100℃下加热反应 2 小时。停止反应，过滤，向体系加水 30 mL，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，flash 柱层析分离，制备色谱分离，得到化合物 **B9-1**（70 mg，收率：43%）。LC-MS: $[M+H]^+$: 602。

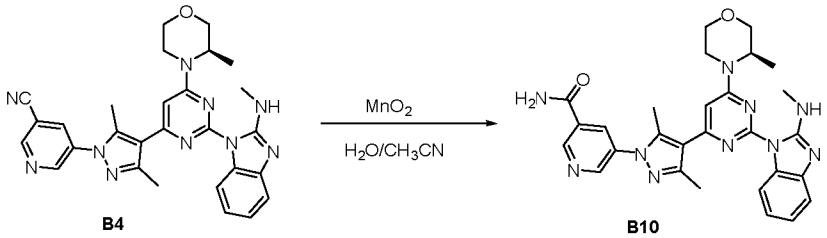
将化合物 **B9-1**（0.25 mmol, 150 mg）和溶于 8 mL 甲醇中，加入 3 mL 浓盐酸。65℃下加热反应 2 小时。停止反应，将反应液置于冰浴下，并向体系内缓慢加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，flash 柱层析分离，得到化合物 **B9**（108 mg，收率：85%）。LC-MS: $[M+H]^+$: 512。

参照实施例 5 路线合成如下化合物:

结构	替换 b3 的中间体结构	LC-MS/ $[M+H]^+$	总收率/^{1}H NMR

 **B9**	--	512	37%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 – 8.62 (m, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.48 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.11 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.56 (td, J = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 12.8, 3.8 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
 **A7**	 b6	500	17%; (游离碱) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.22 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 11.1, 3.0 Hz, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

实施例 6: B10

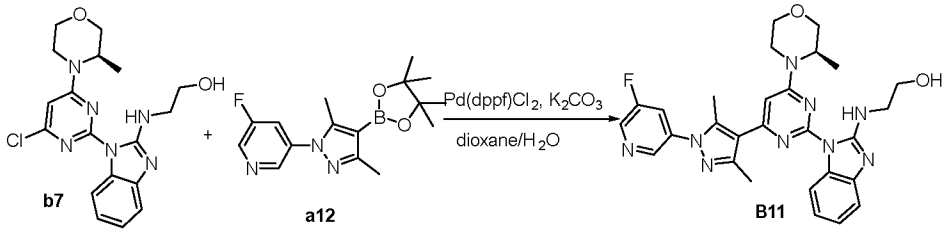


B4 **B10**

将化合物 **B4**（0.057 mmol, 30 mg）和溶于 6 mL 水和乙腈的混合溶液中（v/v，5/1）中，加入二氧化锰（0.115 mmol, 10 mg）。90℃下加热反应 10 小时。停止反应，过滤，flash 柱层析分离，得到化合物 **B10**（20 mg，收率：65%）。LC-MS: $[M+H]^+$: 539。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H, (C=O)NH), 8.23 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H, (C=O)NH), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 3.64 – 3.52 (m, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 3.10 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

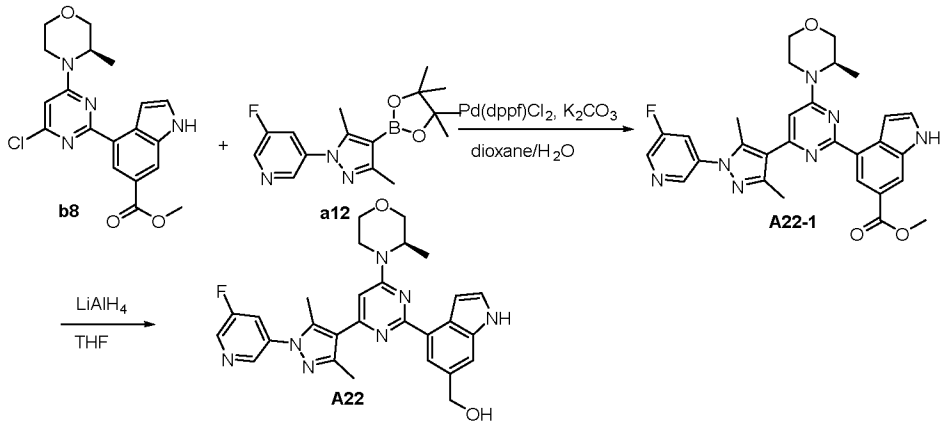
实施例 7: B11



氮气保护下，将中间体 **b7**（0.38 mmol, 150 mg）和中间体 **a12**（0.77 mmol, 247 mg）溶于 10 mL 1,4-二氧六环和水的混合液中（v/v: 9/1），加入碳酸钾（1.16 mmol, 160 mg）和 $Pd(dppf)Cl_2$（0.077 mmol, 56 mg）。100℃下加热反应 2 小时。停止反应，过滤，向体系加水 30 mL，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，flash 柱层析分离，制备色谱分离，得到化合物 **B11**（94 mg，收率：46%）。LC-MS: $[M+H]^+$: 544。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 1.7, 1.1 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 2.6, 0.4 Hz, 1H), 8.28 – 8.24 (m, 1H), 8.09 (ddd, J = 9.7, 2.6, 2.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.10 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.03 – 6.97 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.92 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.14 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 11.3, 3.6 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 3H), 3.63 – 3.52 (m, 3H), 3.37 (dd, J = 13.0, 3.8 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

实施例 8: A22

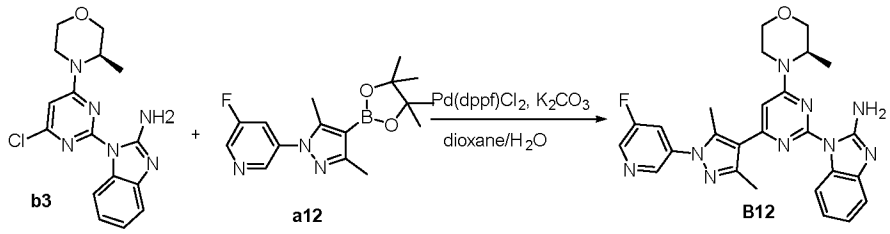


氮气保护下，将中间体 **b8**（0.57 mmol, 220 mg）和中间体 **a12**（0.85 mmol, 270 mg）溶于 10 mL 1,4-二氧六环和水的混合液中（v/v: 9/1），加入碳酸钾（1.71 mmol, 256 mg）和 $Pd(dppf)Cl_2$（0.114 mmol, 84 mg）。100℃下加热反应 2 小时。停止反应，过滤，向体系加水 30 mL，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，flash 柱层析分离，制备色谱分离，得到化合物 **A22-1**（260 mg，收率：85%）。LC-MS: $[M+H]^+$: 542。

氮气保护，冰浴下，将化合物 **A22-1**（0.29 mmol, 160 mg）溶于 5 mL 无水四氢呋喃中。缓慢加入四氢铝锂（0.3 mL, 2.5 M），冰浴下反应 3 小时，停止反应。向体系加入 10 mL 甲醇和 50 mL 水，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，制备色谱分离，得到化合物 **A22**（57 mg，收率：39%）。LC-MS: $[M+H]^+$: 514。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.76 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (q, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.16 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.26 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.08 – 4.01 (m, 1H), 3.83 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 3.60 – 3.53 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

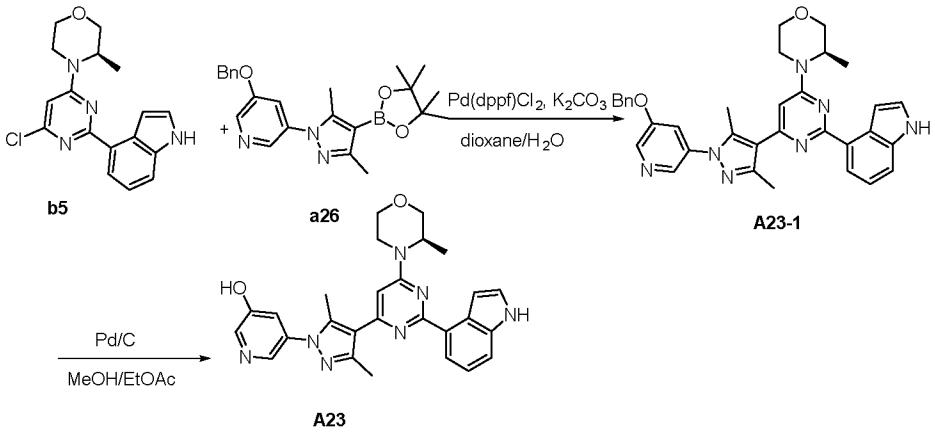
实施例 9: B12



氮气保护下，将中间体 **b3**（0.58 mmol, 200 mg）和中间体 **a12**（1.45 mmol, 460 mg）溶于 10 mL 1,4-二氧六环和水的混合液中（v/v: 9/1），加入碳酸钾（1.16 mmol, 160 mg）和 $Pd(dppf)Cl_2$（0.058 mmol, 43 mg）。100℃下加热反应 2 小时。停止反应，过滤，向体系加水 30 mL，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，flash 柱层析分离，制备色谱分离，得到化合物 **B12**（71 mg，收率：25%）。LC-MS: $[M+H]^+$: 500。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 – 8.74 (m, 1H), 8.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.14 – 8.09 (m, 1H), 7.74 (br, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.12 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.82 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 12.1, 3.2 Hz, 1H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.38 (dd, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

实施例 10: A23



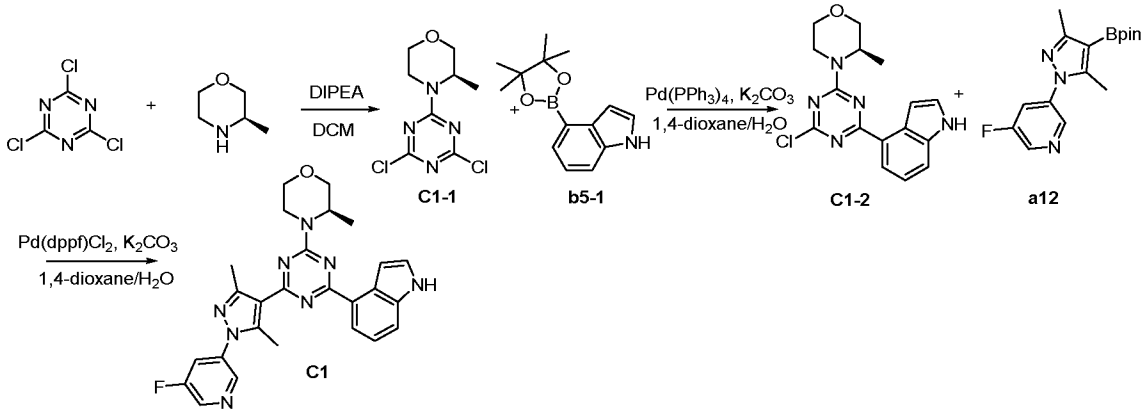
氮气保护下，将中间体 **b5**（0.46 mmol, 150 mg）和中间体 **a26**（0.68 mmol, 277 mg）溶于 10 mL 1,4-二氧六环和水的混合液中（v/v: 9/1），加入碳酸钾（1.37 mmol, 189 mg）和 $Pd(dppf)Cl_2$（0.09 mmol, 67 mg）。100℃下加热反应 2 小时。停止反应，过滤，向体系加水 30 mL，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，flash 柱层析分离，得到化合物 **A23-1**（160 mg，收率：62%）。LC-MS: $[M+H]^+$: 572。

氮气保护下，将化合物 **A23-1**（0.10 mmol, 60 mg）和溶于 5 mL 甲醇和乙酸乙酯的混合溶液中（v/v, 3/2），加入 Pd/C（10 mg）。50℃下加热反应 1 小时，停止反应，过滤，制备色谱分离，得到化合物 **A23**（30 mg，收率：63%）。LC-MS: $[M+H]^+$: 482。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 10.50 (br, 1H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.25 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 3.82 (d, J =

11.4 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.60 – 3.53 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

实施例 11：**C1**



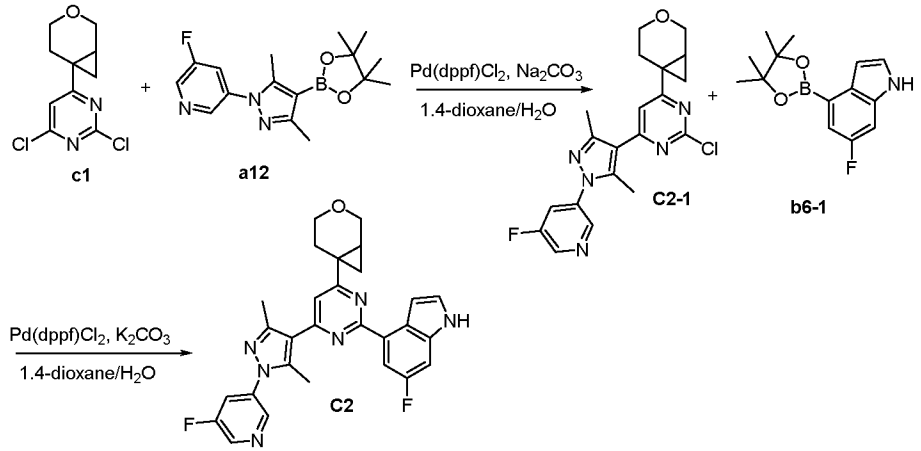
-50℃下，将三聚氯氰（110 mmol, 1.97 g）和 DIPEA（210 mmol, 2.76 g）溶于 70 mL 二氯甲烷中，逐滴缓慢加入(R)-2-甲基吗啉（110 mmol, 1.08 g）。-50℃搅拌 1 小时后，加入 1N HCl 水溶液 50 mL 淬灭反应，二氯甲烷萃取。无水硫酸钠干燥，过滤，旋干溶剂，得到 **C1-1**（2.5 g，收率：92%）。LC-MS: $[M+H]^+$: 249。

氮气保护下，将 **C1-1**（0.4 mmol, 100 mg），中间体 **b5-1**（0.8 mmol, 195 mg），碳酸钾（1.2 mmol, 166 mg）和 $Pd(PPh_3)_4$（0.04 mmol, 46 mg）溶于 5 mL 1,4-二氧六环和水的混合液中（v/v: 9/1），80℃加热反应 12 小时。停止反应，过滤，减压蒸除有机溶剂，加水，乙酸乙酯萃取，柱层析分离，得到化合物 **C1-2**（100 mg，收率：76%），LC-MS: $[M+H]^+$: 330。

氮气保护下，将 **C1-2**（0.68 mmol, 224 mg），中间体 **a12**（0.82 mmol, 259 mg），碳酸钾（2.04 mmol, 281 mg）和 $Pd(dppf)Cl_2$（0.068 mmol, 50 mg）溶于 5 mL 1,4-二氧六环和水的混合液中（v/v: 9/1），100℃反应 2 小时。停止反应，过滤，加水 20 mL，乙酸乙酯萃取，flash 柱层析分离，得到化合物 **C1**（200 mg，收率：61%），LC-MS: $[M+H]^+$: 485。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.41 (s, 1H), 8.77 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 45.2 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 38.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.84 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.59 – 3.50 (m, 1H), 3.40 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

实施例 12：**C2**

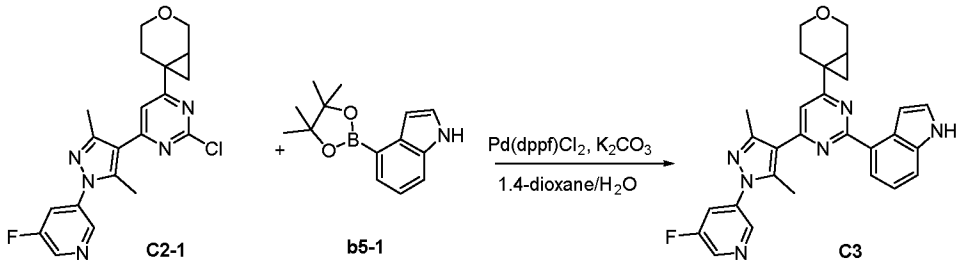


氮气保护下，将中间体 **c1**（1.37 mmol, 335 mg），中间体 **a12**（1.51 mmol, 684 mg），碳酸钠（4.11 mmol, 435 mg）和 $Pd(dppf)Cl_2$（0.14 mmol, 100 mg）溶于 10 mL 1,4-二氧六环和水的混合液中（v/v: 9/1），100℃加热反应 2 小时。停止反应，过滤，减压蒸除有机溶剂，加水，乙酸乙酯萃取，柱层析分离，得到化合物 **C2-1**（500 mg，收率：91%），LC-MS: $[M+H]^+$: 400。

氮气保护下，将中间体 **C2-1**（0.3 mmol, 120 mg），中间体 **b6-1**（0.36 mmol,93 mg），碳酸钾（0.9 mmol, 120 mg）和 $Pd(dppf)Cl_2$（0.03 mmol, 21 mg）溶于 5 mL 1,4-二氧六环和水的混合液中（v/v: 9/1），100℃反应 2 小时。停止反应，过滤，加水 20 mL，乙酸乙酯萃取，flash 柱层析分离，得到化合物 **C2**（30 mg，收率：21%），LC-MS: $[M+H]^+$: 499。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.40 (s, 1H), 8.78 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (dt, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 3H), 4.01 (dd, J = 11.4, 4.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 3.67 – 3.61 (m, 1H), 3.50 – 3.44 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 13.9, 5.2 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 2.06 – 2.01 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.27 (m, 1H).

实施例 13：C3

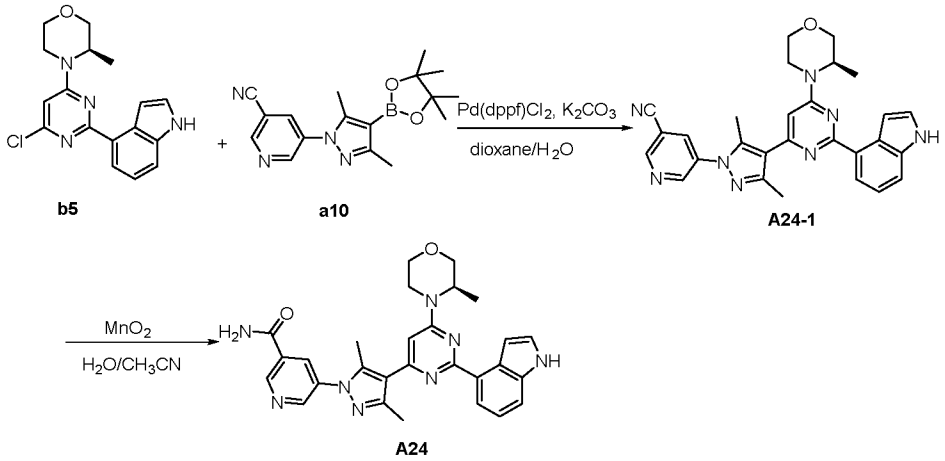


氮气保护下，将化合物 **C2-1**（0.3 mmol, 120 mg），中间体 **b5-1**（0.36 mmol,90 mg），碳酸钾（0.9 mmol, 120 mg）和 $Pd(dppf)Cl_2$（0.03 mmol, 21 mg）溶于 5 mL 1,4-二氧六环和水的混合液中（v/v: 9/1），100℃反应 2 小时。停止反应，过滤，加水 20 mL，乙酸乙酯萃取，flash 柱层析分离，得到化合物 **C3**（30 mg，收率：22%），LC-MS: $[M+H]^+$: 481。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32 (s, 1H), 8.78 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 8.15 (dt, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.3, 1.5 Hz, 1H),

3.65 (dd, *J* = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 3.50 – 3.44 (m, 1H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 2.06 – 2.00 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.27 – 1.24 (m, 1H).

实施例 14: **A24**



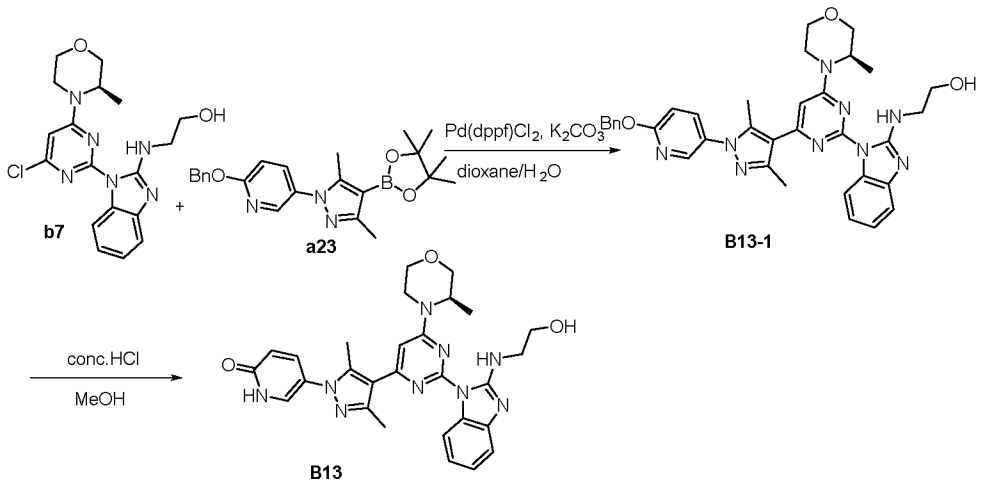
b5 **a10** **A24-1** **A24**

氮气保护下，将中间体 **b5**（0.43 mmol, 140 mg）和中间体 **a10**（0.86 mmol, 粗品）溶于 10 mL 1,4-二氧六环和水的混合液（v/v: 9/1）中，加入碳酸钾（0.86 mmol, 119 mg）和 $Pd(dppf)Cl_2$（0.04 mmol, 30 mg）。90℃下加热反应 12 小时。停止反应，过滤，向体系加水 30 mL，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，flash 柱层析分离，得到化合物 **A24-1**（150 mg，收率：71%）。LC-MS: $[M+H]^+$: 491。

将上步中间体 **A24-1** 溶于 10 mL 水和乙腈的混合溶液（v/v=4/1）中，加入二氧化锰（0.62 mmol, 54 mg），升温至 90℃反应 10 小时，停止反应，冷却至室温，乙酸乙酯萃取，制备色谱分离，得到目标化合物 **A24**（10 mg，收率：7%）。LC-MS: $[M+H]^+$: 509。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.24 (s, 1H), 9.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.45 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.26 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.06 – 4.02 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.3, 3.1 Hz, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

实施例 15: **B13**



氮气保护下，将中间体 **b7**（0.38 mmol, 150 mg）和中间体 **a23**（0.77 mmol, 312 mg）溶于 10 mL 1,4-二氧六环和水的混合液（v/v: 9/1）中，加入碳酸钾（1.16 mmol, 160 mg）和 $Pd(dppf)Cl_2$（0.077 mmol, 56 mg）。110℃下加热反应 2 小时。停止反应，过滤，向体系加水 30 mL，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，flash 柱层析分离，得到化合物 **B13-1**（200 mg，收率：84%）。LC-MS: $[M+H]^+$: 632。

将中间体 **B13-1**（0.32 mmol, 200 mg）溶于 10 mL 甲醇中，加入 3.5 mL 浓盐酸。65℃下加热反应 2 小时。停止反应，将反应液置于冰浴下，并向体系内缓慢加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液调节 pH 8 左右，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，制备色谱分离，得到目标化合物 **B13**（95 mg，收率：55%）。LC-MS: $[M+H]^+$: 542。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.28 – 8.23 (m, 1H), 7.74 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.48 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.12 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.74 – 3.51 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

实施例 16: ATR 激酶活性实验:

用 ATR 激酶磷酸化衍生自 p53 生物素化的蛋白（Eurofins，货号：14-952）。该实验利用时间分辨荧光测定磷酸化蛋白的量。利用抗-p53-phospho-(丝氨酸 15)-K-特异性抗体（Cisbio，货号：61GSTDLA）和 d2-标记的抗-GST 抗体（Cisbio，货号：61P08KAE）来检测磷酸化蛋白的量。实验开始前，根据需要配制如下工作液：1×反应缓冲液（20mM HEPES PH8.0、1%甘油、0.01% Brij-35），稀释缓冲液（20mM HEPES PH8.0、1%甘油、0.01% Brij-35、5mM DTT 和 1% BSA），终止液（20mM HEPES PH8.0、1%甘油、0.01% Brij-35、250mM EDTA），检测缓冲液（50mM HEPES PH7.0、150mM NaCl、267mM KF、0.1%胆酸钠、0.01% Tween-20、0.0125%叠氮化钠）。上述所用试剂除特别提到生产商，其它试剂均购于 Sigma 或英潍捷基。

进行照如下操作:

用 1×反应缓冲液制备 4×梯度稀释化合物溶液，得到 9 个不同浓度的化合物，加 2.5μL 4×梯度稀释化合物溶液到 384 孔分析板（784075，Greiner）。用 1×反应缓冲液制备 4× p53 底物工作液（40nM），加 2.5μL 4× p53 底物工作液到 384 孔分析板中。用稀释缓冲液制备 4× ATR/ATRIP 工作液（12.8ng/μL），加 2.5μL 4×ATR/ATRIP 工作液至 384 孔分析板。用去离子水制备 4× ATP 工作液（2mM），加 2.5μL 4× ATP 工作液

到 384 孔分析板，在避光条件下室温培育 30 分钟。加 5μL 终止液到 384 分析板。最后加 5μL 检测混合物（0.084ng/μL 的 Anti-phospho-p53(ser15)-K 和 5ng/μL 的 Anti-GST-d2）到 384 孔分析板。室温孵育过夜，用 ENVISION（Perkinelmer）仪器检测荧光信号（激发波长为 320nm，发射波长为 665nm 和 615nm）。通过各孔荧光强度值计算出每个孔中的抑制率：ER（Emission Ratio，发射光比率）=（665nm 处荧光强度/615nm 处荧光强度）；抑制率=（ER 阳性-ER 待测化合物）/（ER 阳性-ER 阴性）×100%，利用参数拟合标准软件（GraphPad Prism 6.0）计算化合物的 IC_{50} 数值。

实施例的激酶数据结果：

编号	ATR/IC50/nM	编号	ATR/IC50/nM
A1	11	**A24**	1
A2	8	**A25**	7
A3	29	**B1**	11
A4	10	**B2**	22
A5	30	**B3**	49
A6	14	**B4**	17
A7	6	**B5**	16
A8	9	**B6**	13
A9	16	**B7**	62
A10	20	**B8**	69
A11	10	**B9**	3
A12	36	**B10**	5
A13	88	**B11**	15
A14	9	**B12**	3
A15	2	**B13**	5
A16	1	**C1**	18
A17	5	**C2**	13
A18	1	**C3**	16
A19	2		
A20	11		
A21	6		
A22	5		
A23	3		

实施例 17：体外细胞增殖抑制实验：

本实验通过检测化合物在肿瘤细胞系 TOV21G（卵巢癌）和 MV4-11（白血病）中对体外细胞活性的影响，研究化合物抑制细胞增殖的作用。

TOV21G 细胞与 MV4-11 细胞均购于美国典型培养物保藏中心（American Type Culture Collection, ATCC）。

TOV21G 细胞培养于 MCDB105/M199 培养基（含 15% FBS）中，细胞融合度达到 85%以上时，用于试验。96-孔培养板每孔接种约 1000 个细胞，培养 24 小时，加入不同浓度待测化合物（0-10 μM）处理细胞，每组设置 3 个平行复孔。设置空白孔（只含有培养基）和对照孔（接种细胞，不用药物处理）。培养 120 小时，每孔加入 40 μL Cell Titer-Glo 溶液（Promega, #G7573），避光震荡孵育 20 min，每孔取 100 μL 转移至 96-孔白板中（Corning，#3917），用 Biotek Synergy H1 多功能酶标仪读取发光值。

MV-4-11 细胞培养于 IMDM 培养基（含有 20% FBS）中，96-孔培养板每孔接种约 10000 个细胞，加入

不同浓度待测化合物（0-10 μM）处理细胞，每组设置 3 个平行复孔。设置空白孔（只含有培养基）和对照孔（接种细胞，不用药物处理）。培养 120 小时，每孔加入 40 μL Cell Titer-Glo 溶液，避光震荡孵育 20 min，每孔取 100 μL 转移至 96-孔白板中，用 Biotek Synergy H1 多功能酶标仪读取发光值。

抑制率（%）=100%×（对照孔-测试孔）/（对照孔-空白孔）

增殖试验结果证明测试化合物在研究的人肿瘤细胞中具有效力，以 IC_{50} 值反映（IC_{50} 为在 50%最大效力下的抑制浓度）。

CellTiter-Glo 发光法细胞活性检测结果

编号	TOV21G /IC_{50}/μM	MV4-11 /IC_{50}/μM	编号	TOV21G /IC_{50}/μM	MV4-11 /IC_{50}/μM
A1	NT	0.658	**A24**	0.22	0.18
A2	0.397	0.635	**A25**	0.53	0.46
A3	0.726	1.41	**B1**	0.194	0.231
A4	0.313	0.193	**B2**	0.278	0.133
A5	0.647	0.778	**B3**	0.411	0.303
A6	0.423	0.656	**B4**	0.306	0.250
A7	0.33	0.1	**B5**	0.383	0.208
A8	0.274	0.382	**B6**	0.483	0.439
A9	0.280	0.198	**B7**	0.544	0.549
A10	0.556	0.206	**B8**	0.212	0.519
A11	0.291	0.214	**B9**	0.226	0.157
A12	NT	0.801	**B10**	0.219	0.287
A13	NT	2.20	**B11**	0.276	0.24
A14	0.522	0.231	**B12**	0.257	0.253
A15	0.234	0.107	**B13**	NT	NT
A16	0.166	0.082	**C1**	0.349	0.903
A17	0.196	0.19	**C2**	1.07	0.896
A18	0.208	0.451	**C3**	0.667	0.632
A19	0.237	0.312			
A20	0.284	0.528			
A21	0.537	0.332			
A22	0.457	0.169			
A23	0.240	0.175			

NT = 未测试

实施例 18：化合物体外肝微粒体稳定性实验：

根据体外活性结果，挑选代表性化合物进行肝微粒稳定性实验研究，结果如下。

化合物	人肝微粒体 $t_{1/2}$ (min)	小鼠肝微粒体 $t_{1/2}$ (min)
A11	44	134
A17	65	61

实施例 19：化合物体内药代动力学实验：

根据体外活性结果，挑选代表性化合物进行体内药代动力学研究，结果如下。

体内口服给药-小鼠药代动力学结果:

化合物	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	Cmax (ng/mL)	AUC (h*ng/mL)
A11	3.0	3.3	1467	15219
A17	2.3	1.75	815	8208
A19	2.4	1	331	1729
A22	1.4	0.33	865	1195
B1	4.3	2.8	1449	8749

实施例 20：化合物对于 ATR 激酶选择性研究：

对本发明化合物进行同家族（**ATM，DNA-PK 和 mTOR**）抑制实验测试:

根据文献报道的实验方法，将待测化合物以 10 μM 为起点，3 倍稀释至 0.51 nM（共计 10 个浓度），分别测定其对激酶 ATM[1], DNA-PK[2] 和 mTOR[3] 的抑制活性，结果如下所示:

化合物	IC_{50}/ATM (nM)	IC_{50}/DNAPK (nM)	IC_{50}/mTOR (nM)
A22	2591	284	1164

以上结果表明本发明化合物对于 ATR 具有高度选择性，对于家族内其他激酶抑制活性较低。

参考文献:

[1] Discovery of Novel 3-Quinoline Carboxamides as Potent, Selective and Orally Bioavailable Inhibitors of Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Kinase, *J. Med. Chem*. 2016, 56, 6281-6292;

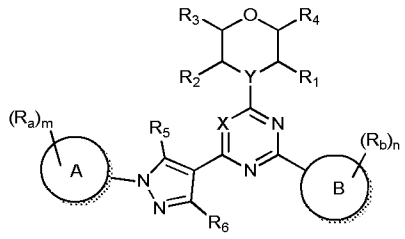
[2] The Discovery of 7-Methyl-2-[(7-methyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino]-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one (AZD7648), a Potent and Selective DNA-Dependent Protein Kinase (DNA-PK) Inhibitor, *J. Med. Chem*. 2020, 63, 3461-3471;

[3] Discovery and SAR exploration of a novel series of imidazo[4,5-b]pyrazin-2-ones as potent and selective mTOR kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2011; 21: 6793-6799.

以上内容是结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明，不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干简单推演或替换，都应当视为属于本发明的保护范围。

权 利 要 求 书

1. 通式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物：



(I)

其中，

X 为 CR_X 或 N;

Y 为 CR_Y 或 N;

R_1、R_2、R_3、R_4 和 R_Y 独立地选自 H、D、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，或者 R_1 与 R_2，R_3 与 R_4 连接形成键、C_{1-6} 亚烷基、C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基；其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

其中 R_X 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR 或 C_{1-6} 烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

当 Y 为 CR_Y 时，其中 R_Y、R_1 与它们连接的原子一起形成 C_{3-5} 环烷基或 3-5 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

环 A 为苯基或 5-6 元杂芳基；

R_a 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基或 3-8 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

m=0、1、2、3、4 或 5;

环 B 为 5-10 元杂芳基；

R_b 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基或 3-8 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

n=0、1、2、3、4 或 5;

R_5 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R_6 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、

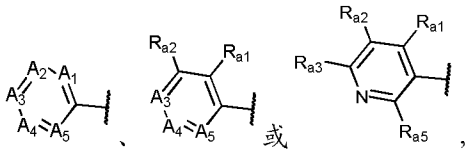
-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-S(O)$_p$R、C_{3-7}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

p=1 或 2。

2. 权利要求 1 的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，R_1 为 C_{1-6}烷基，优选地为(R)-C_{1-6}烷基，更优选为(R)-甲基。

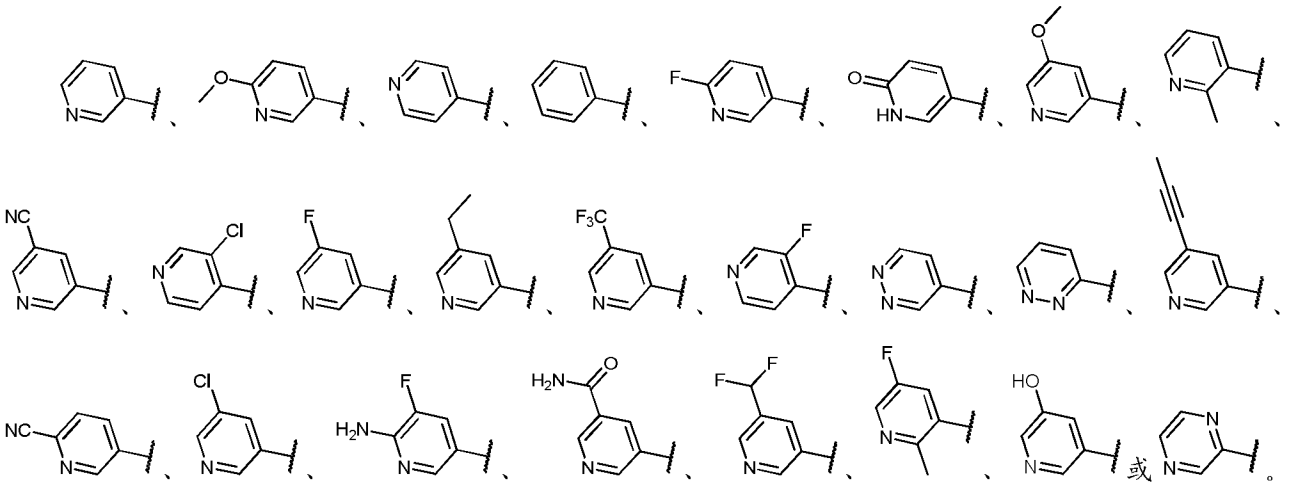
3. 权利要求 1 或 2 的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，环 A 选自以下基团：



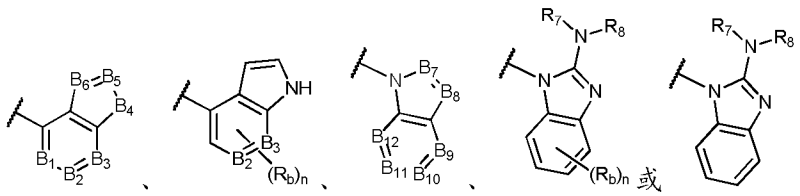
其中，A_1 为 CR_{a1} 或 N；A_2 为 CR_{a2} 或 N；A_3 为 CR_{a3} 或 N；A_4 为 CR_{a4} 或 N；A_5 为 CR_{a5} 或 N；

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4} 和 R_{a5} 具有与权利要求 1 中 R_a 相同的定义；

优选地，环 A 选自以下基团：



4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，环 B 选自双环的 9-10 元杂芳基；优选地，环 B 选自以下基团：



其中，B_1-B_{12} 中有 0、1、2 或 3 个为选自 O、S 和 N 的杂原子，只要化学上允许；并且 B_1-B_{12} 任选被氧化形成=O 基团；优选地，B_1-B_{12} 中至少一个为选自 O、S 和 N 的杂原子，只要化学上允许；

优选地，B_1-B_{12}中有 0、1、2 或 3 个 N 原子；优选地，B_1-B_{12}中至少一个为 N 原子；优选地，B_1-B_3中最多含有一个 N 原子；优选地，B_4-B_6中最多含有两个 N 原子；优选地，B_4为 N 原子；

优选地，

B_1为 CR_{b1}或 N；B_2为 CR_{b2}或 N；B_3为 CR_{b3}或 N；B_4为 CR_{b4}或 N；B_5为 CR_{b5}或 N；B_6为 CR_{b6}或 N；B_7为 CR_{b7}或 N；B_8为 CR_{b8}或 N；B_9为 CR_{b9}或 N；B_{10}为 CR_{b10}或 N；B_{11}为 CR_{b11}或 N；B_{12}为 CR_{b12}或 N；

R_{b1}至 R_{b12}以及 R_b具有与权利要求 1 中 R_b相同的定义；

n=0、1、2、3 或 4；

R_7和 R_8独立地选自任选被 r 个 R*取代的 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

其中 R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{3-7}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

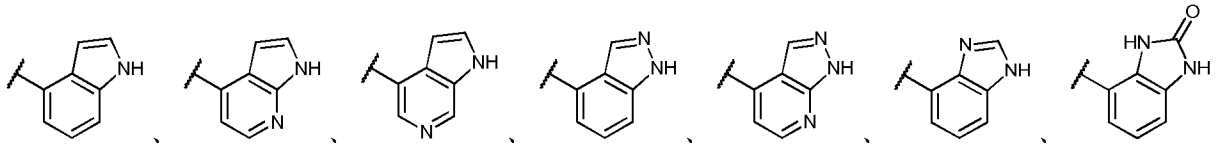
r=0、1、2、3、4 或 5；

或者，R_7、R_8以及他们连接的 N 原子一起形成 4-8 元杂环基，其可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

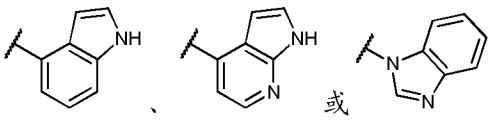
R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

p=1 或 2；

更优选地，环 B 选自以下基团：



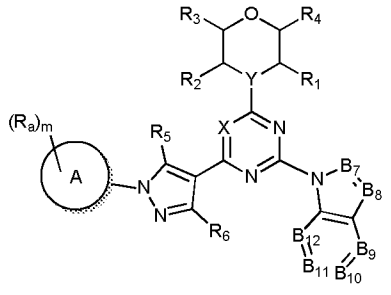
和 ；

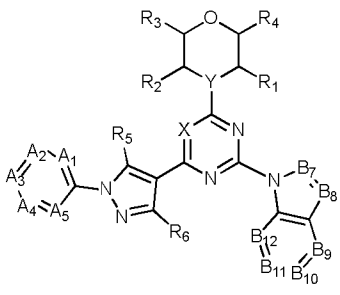
更优选地，环 B 选自  或 。

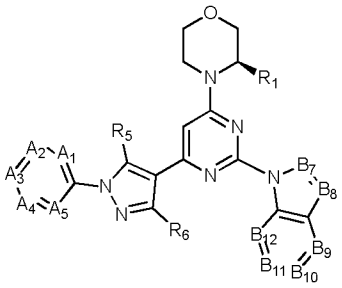
5. 权利要求 1-4 中任一项的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，R_a独立地选自 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。

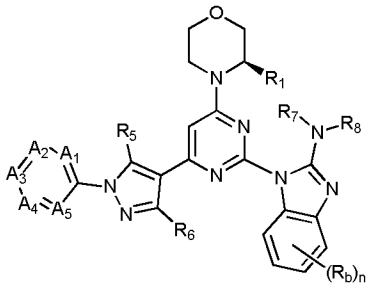
6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，R_b独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}卤代烷基。

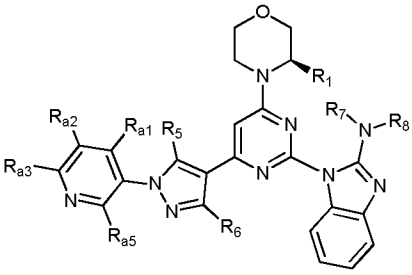
7. 权利要求 1-6 中任一项的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其具有以下通式结构:

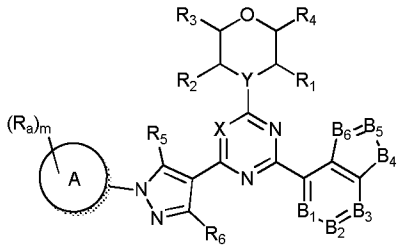

(II-1)、

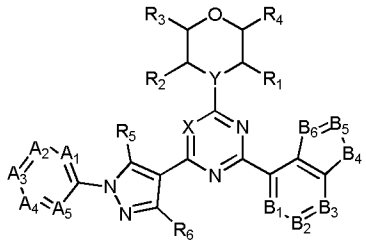

(III-1)、

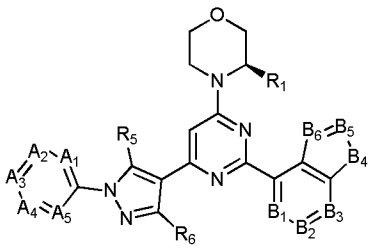

(IV-1)、

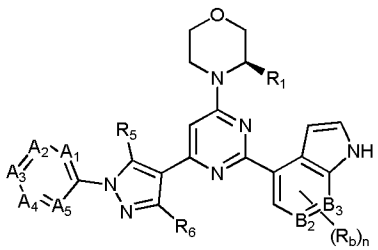

(V-1)、

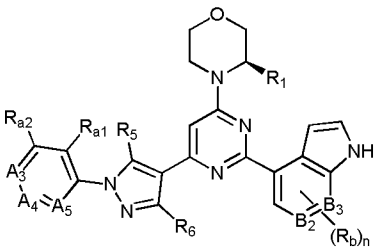

(VI-1)、


(II-2)、


(III-2)、

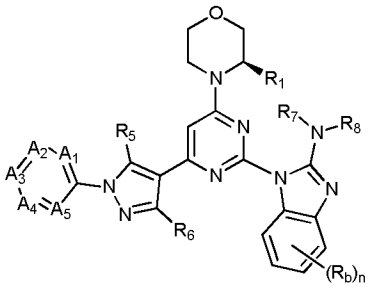
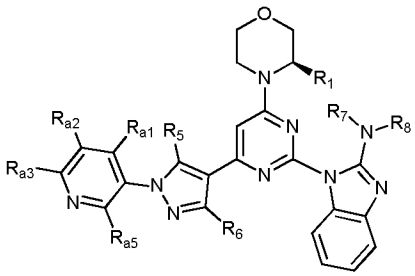

(IV-2)、


(V-2)、


(VI-2)，

其中，各基团具有与权利要求 1-6 中任一项相同的定义。

8. 权利要求 7 的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其为通式(V-1)或(VI-1)化合物:


(V-1)或

(VI-1)

其中，

A_1 为 CR_{a1} 或 N;

A_2 为 CR_{a2} 或 N;

A_3 为 CR_{a3} 或 N;

A_4 为 CR_{a4} 或 N;

A_5 为 CR_{a5} 或 N;

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4} 和 R_{a5} 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、$-S(O)_pR$、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_b 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、$-S(O)_pR$、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

n=0、1、2、3 或 4;

R_1 为 H、D、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_5 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_6 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_7 和 R_8 独立地为任选被 r 个 R*取代的 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、$-S(O)_pR$、C_{3-7} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

r=0、1、2、3、4 或 5;

或者，R_7、R_8 以及他们连接的 N 原子一起形成 4-8 元杂环基，其可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

p=1 或 2。

9. 权利要求 8 的通式(V-1)或(VI-1)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}和 R_{a5}独立地为 H、D、卤素、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代。

10. 权利要求 8 的通式(V-1)或(VI-1)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

A_1为 CR_{a1}；

A_2为 CR_{a2}或 N；

A_3为 CR_{a3}或 N；

A_4为 CR_{a4}或 N；

A_5为 CR_{a5}；

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}和 R_{a5}独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-CN、-NRR'或-OH；

R_b为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR 或-SR；

n=0、1、2、3 或 4；

R_1为 H、D、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_5为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_6为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_7和 R_8独立地为任选被 r 个 R*取代的 H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{3-7}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

r=0、1、2、3、4 或 5；

或者，R_7、R_8以及他们连接的 N 原子一起形成 4-8 元杂环基，其可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

p=1 或 2。

11. 权利要求 10 的通式(V-1)或(VI-1)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

R_{a1}、R_{a4}和 R_{a5}独立地为 H 或 D;

R_{a2}和 R_{a3}独立地为 H、D、卤素、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-CN、-NRR'或-OH;

R_1为 H、D、卤素、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

R_5为 H、D、卤素、-CN、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

R_6为 H、D、卤素、-CN、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

R_7和 R_8独立地为任选被 r 个 R*取代的 H、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'或-NRC(O)NRR';

r=0、1、2、3、4 或 5;

或者，R_7、R_8以及他们连接的 N 原子一起形成 4-8 元杂环基，其可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6}烷基和 C_{1-6}卤代烷基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基;其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。

12. 权利要求 8 的通式(V-1)或(VI-1)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

A_1为 CR_{a1};

A_2为 CR_{a2};

A_3为 CR_{a3}或 N;

A_4为 CR_{a4}或 N;

A_5为 CR_{a5};

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}和 R_{a5}独立地为 H、D、卤素、-C(O)OH、$C(O)NH_2$或-OH;

R_b为 H、D、卤素或-CN;

n=0、1、2、3 或 4;

R_1为 C_{1-6}烷基或 C_{1-6}卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

R_5为 C_{1-6}烷基或 C_{1-6}卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

R_6为 C_{1-6}烷基或 C_{1-6}卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

R_7和 R_8独立地为任选被 r 个 R*取代的 H、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'或-OR;

r=0、1、2、3、4 或 5;

或者，R_7、R_8以及他们连接的 N 原子一起形成 4-8 元杂环基;

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6}烷基和 C_{1-6}卤代烷基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。

13. 权利要求 12 的通式(V-1)或(VI-1)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

R_{a1}、R_{a4}和 R_{a5}为 H 或 D;

R_{a2}和 R_{a3}为 H、D、卤素、$C(O)NH_2$或-OH;

R_1为 C_{1-6}烷基或 C_{1-6}卤代烷基；优选甲基;

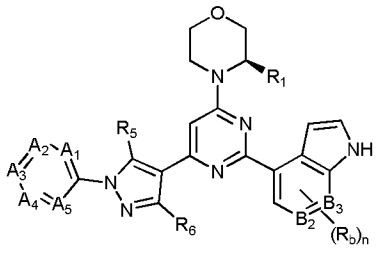
R_5为 C_{1-6}烷基或 C_{1-6}卤代烷基；优选甲基或$-CF_3$;

R_6为 C_{1-6}烷基或 C_{1-6}卤代烷基；优选甲基或$-CF_3$;

R_7和 R_8独立地为 H、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}卤代烷基;

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6}烷基和 C_{1-6}卤代烷基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基。

14. 权利要求 7 的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其为通式(V-2)化合物:


(V-2)

其中，

A_1为 CR_{a1}或 N;

A_2为 CR_{a2};

A_3为 CR_{a3}或 N;

A_4为 N;

A_5为 CR_{a5}或 N;

B_2为 CR_{b2};

B_3为 CR_{b3};

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}和 R_{a5}独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、$-S(O)_pR$、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基或 3-6 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_{b2}和 R_{b3}独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、$-S(O)_pR$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}

炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R_b选自 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-S(O)$_p$R、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-7}环烷基或 3-8 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

n=0、1、2、3 或 4；

R_1为 H、D、卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R_5为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R_6为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-S(O)$_p$R、C_{3-7}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

p=1 或 2。

15. 权利要求 14 的通式(V-2)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

A_1为 CR_{a1}或 N；

A_2为 CR_{a2}；

A_3为 CR_{a3}或 N；

A_4为 N；

A_5为 CR_{a5}或 N；

B_2为 CR_{b2}；

B_3为 CR_{b3}；

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}和 R_{a5}独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R_{b2}和 R_{b3}独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R_b选自 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

n=0、1、2、3 或 4;

R_1 为卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_5 为卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_6 为卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、$-S(O)_pR$、C_{3-7}环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

p=1 或 2。

16. 权利要求 14 的通式(V-2)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

A_1 为 CR_{a1}或 N;

A_2 为 CR_{a2};

A_3 为 CR_{a3}或 N;

A_4 为 N;

A_5 为 CR_{a5}或 N;

B_2 为 CR_{b2};

B_3 为 CR_{b3};

R_{a1} 为 H、D、卤素或-CN;

R_{a2}选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR 或-C(O)NRR'，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

R_{a3}选自 H、D、卤素、-CN、$-NH_2$、-OH、-SH、-C(O)R、-C(O)OR 或-C(O)NRR'，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_{a5}选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_{b2}选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_{b3}选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR 或-SR，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_b为 H、D、卤素或-CN;

n=0、1、2、3 或 4;

R_1为卤素、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_5为卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_6为卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR 或-C(O)NRR'，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代。

17. 权利要求 14 的通式(V-2)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

A_1为 CR_{a1}或 N;

A_2为 CR_{a2};

A_3为 CR_{a3}或 N;

A_4为 N;

A_5为 CR_{a5}或 N;

B_2为 CR_{b2};

B_3为 CR_{b3};

R_{a1}为 H 或 D;

R_{a2}选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR 或-C(O)NRR';

R_{a3}选自 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR;

R_{a5}选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN 或 C_{1-6}烷基;

R_{b2}选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN 或 C_{1-6}烷基;

R_{b3}选自任选被 R*取代的 H 或 D;

R_b为 H 或 D;

n=0、1、2、3 或 4;

R_1为 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基;

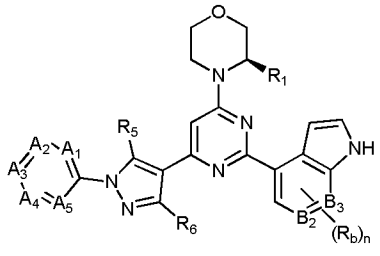
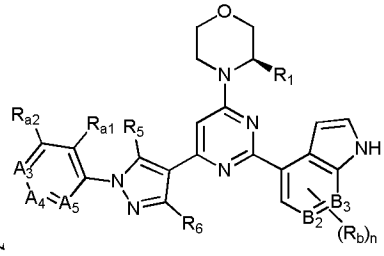
R_5为 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基;

R_6为 C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或 C_{2-6}炔基;

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR 或-SR;

R 和 R'独立地选自 H 或 C_{1-6}烷基。

18. 权利要求 7 的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其为通式(V-2)或(VI-2)化合物：


(V-2)或

(VI-2)

其中，

A_1 为 CR_{a1} 或 N；

A_2 为 CR_{a2} 或 N；

A_3 为 CR_{a3} 或 N；

A_4 为 CR_{a4} 或 N；

A_5 为 CR_{a5} 或 N；

B_2 为 CR_{b2} 或 N；

B_3 为 CR_{b3} 或 N；

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4} 和 R_{a5} 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R_{b2}、R_{b3} 和 R_b 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

n=0、1、2、3 或 4；

R_1 为 H、D、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R_5 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R_6 为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NRR'、-OC(O)R'、-NRC(O)R'、-OC(O)NRR'、-NRC(O)NRR'、-$S(O)_p$R、C_{3-7} 环烷基、3-8 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代；

p=1 或 2。

19. 权利要求 18 的通式(V-2)或(VI-2)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}和R_{a5}独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、-C(O)OR、-C(O)NRR'、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代;

R_{b2}、R_{b3}和R_b独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 或卤素取代，直至完全取代。

20. 权利要求 18 的通式(V-2)或(VI-2)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

A_1为CR_{a1}或 N;

A_2为CR_{a2}或 N;

A_3为CR_{a3}或 N;

A_4为CR_{a4}或 N;

A_5为CR_{a5}或 N;

优选地，A_3、A_4和A_5中至少有一个 N;

B_2为CR_{b2}或 N;

B_3为CR_{b3}或 N;

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}和R_{a5}为 H、D、卤素、-CN、-NRR'或-OH;

R_{b2}、R_{b3}和R_b独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

n=0、1、2、3 或 4;

R_1为 H、D、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

R_5为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

R_6为 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OR、-SR、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代;

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR 或-SR;

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基;其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。

21. 权利要求 20 的通式(V-2)或(VI-2)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

R_{b2}、R_{b3}和R_b独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OH、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷

基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_1 为 H、D、卤素、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_5 为 H、D、卤素、-CN、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_6 为 H、D、卤素、-CN、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。

22. 权利要求 18 的通式(V-2)或(VI-2)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

A_1 为 CR_{a1} 或 N；

A_2 为 CR_{a2} 或 N；

A_3 为 CR_{a3} 或 N；

A_4 为 CR_{a4} 或 N；

A_5 为 CR_{a5} 或 N；

优选地，A_3、A_4 和 A_5 中至少有一个 N；

B_2 为 CR_{b2} 或 N；

B_3 为 CR_{b3} 或 N；

R_{a1} 和 R_{a5} 为 H 或 D；

R_{a3} 为 H、D 或 OH；

R_{a2} 和 R_{a4} 为 H、D、卤素、-NRR'或-OH；

R_{b2}、R_{b3} 和 R_b 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、-NRR'、-OH、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

n=0、1、2、3 或 4；

R_1 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_5 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R_6 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代；

R*为 H、卤素、-CN、-NRR'、-OR 或-SR；

R 和 R'独立地选自 H、C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基，或者 R、R'与它们连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；其中所述基团可以被一个或多个 D 取代，直至完全氘代。

23. 权利要求 22 的通式(V-2)或(VI-2)化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，以及它们的混合物，其中，

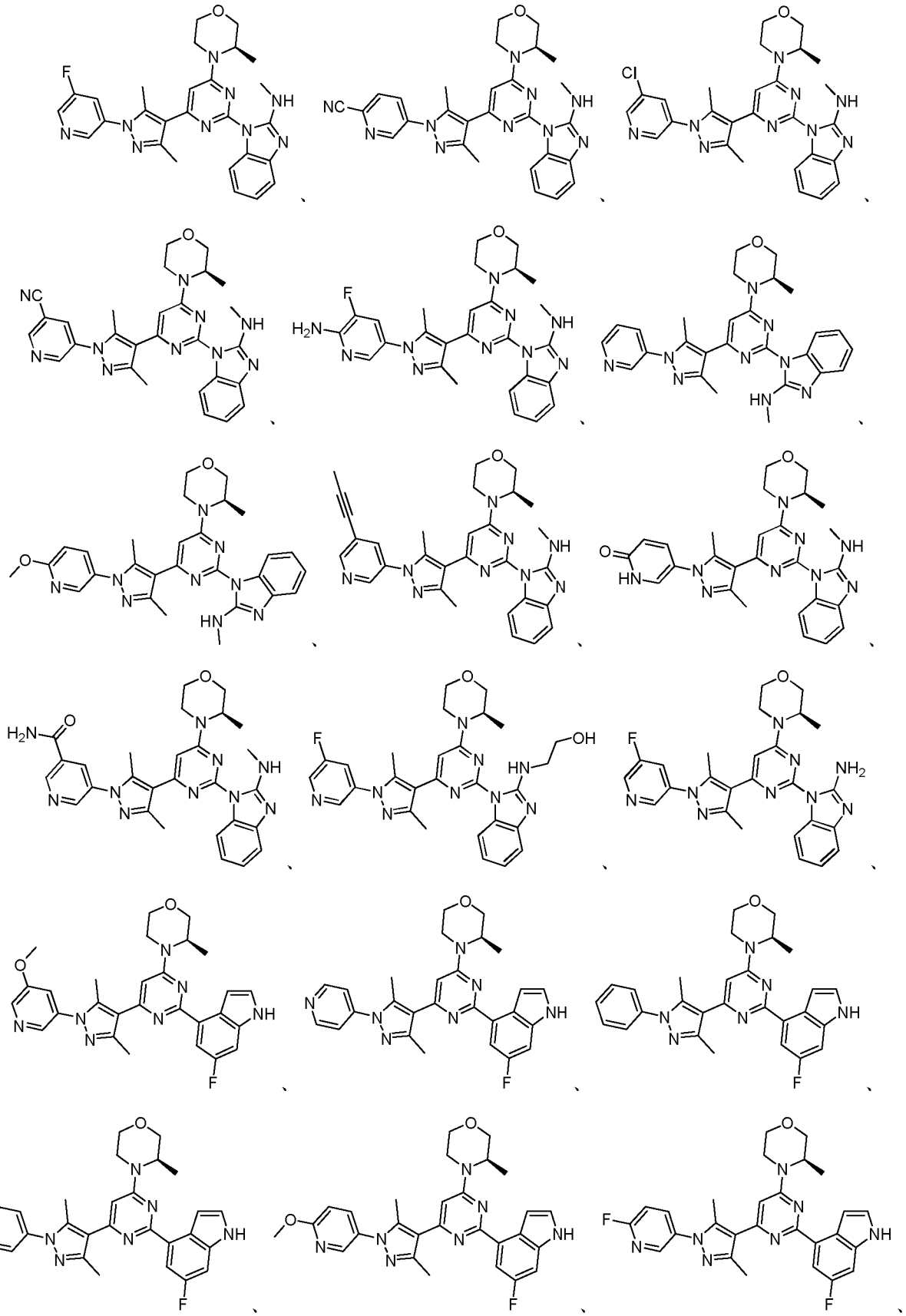
R_{b2}、R_{b3} 和 R_b 独立地选自任选被 R*取代的 H、D、卤素、-CN、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

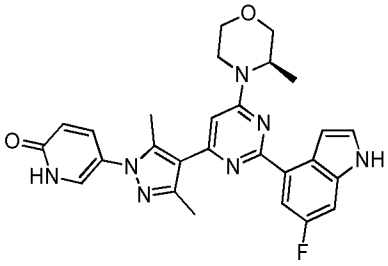
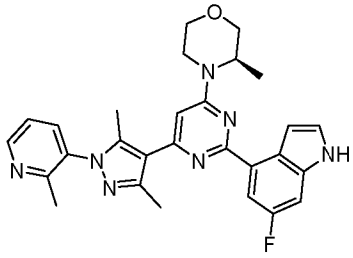
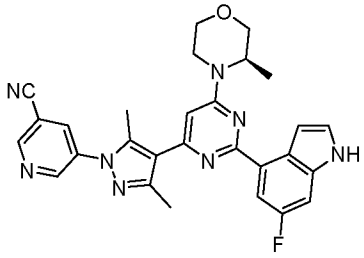
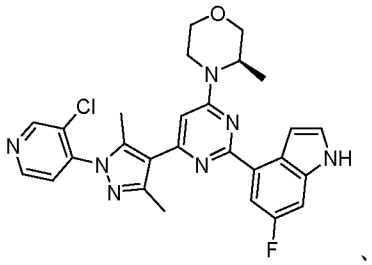
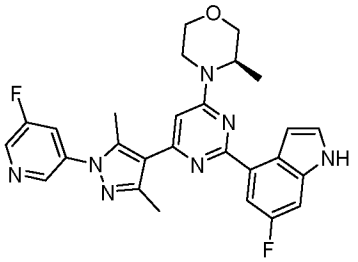
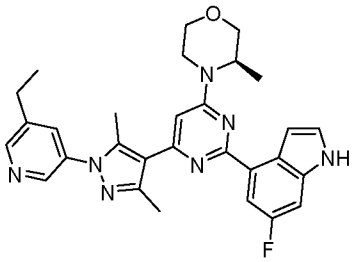
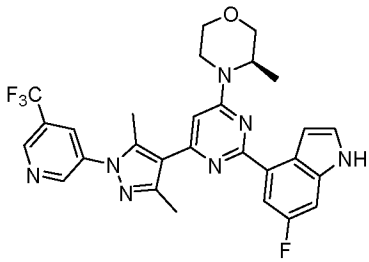
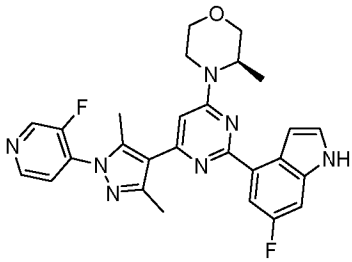
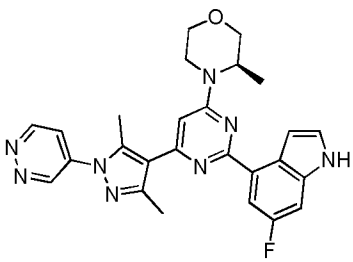
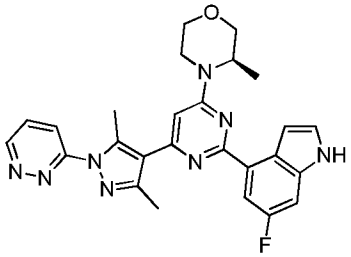
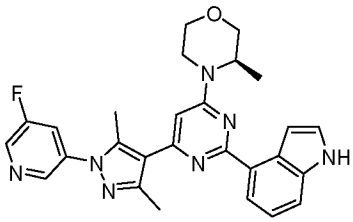
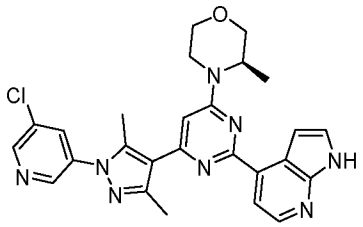
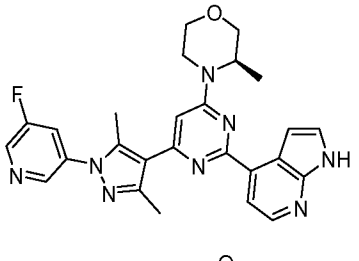
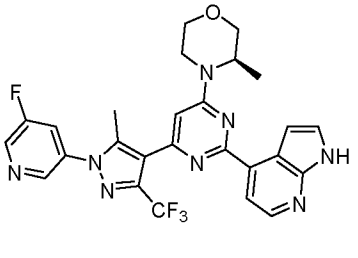
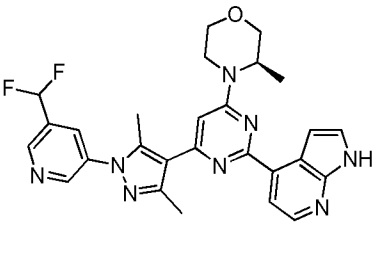
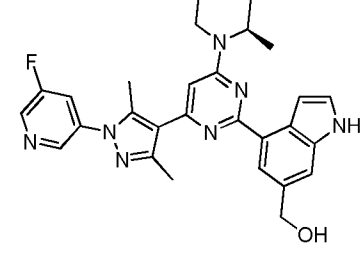
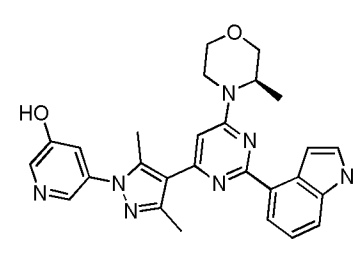
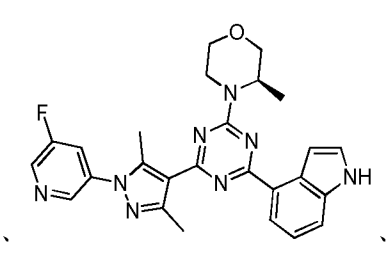
R_1 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；优选甲基；

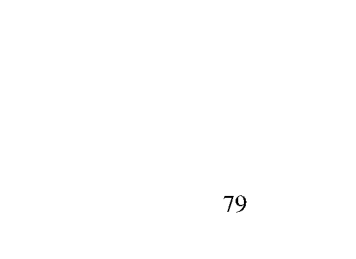
R_5 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；优选甲基或-CF_3；

R_6 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；优选甲基或-CF_3。

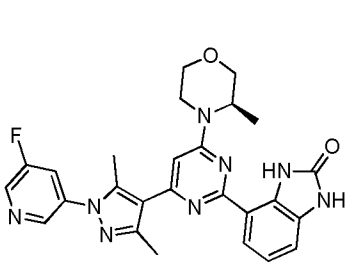
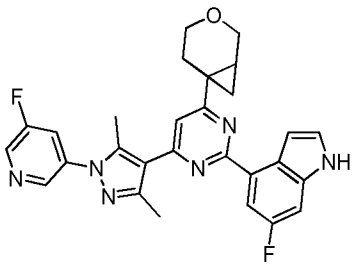
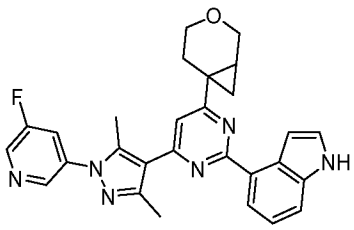
24. 权利要求 1 的化合物，其选自：

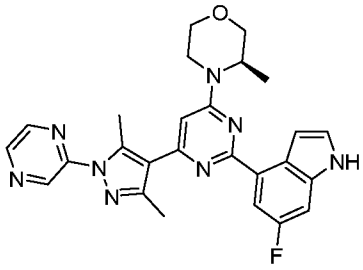
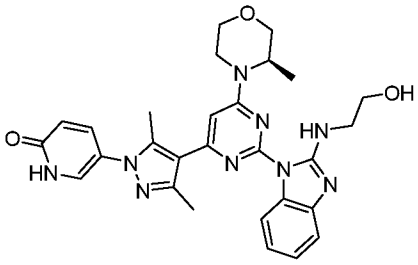
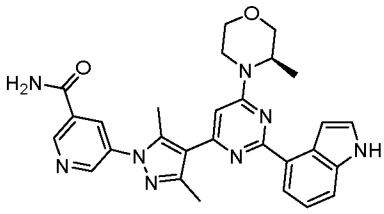



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

。


、

或

。

25. 药物组合物，其含有权利要求 1-24 中任一项的化合物，或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体，和药学上可接受的赋形剂；优选地，其还含有其它治疗剂。

26. 权利要求 1-24 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体在制备用于治疗和/或预防 ATR 激酶介导的疾病的药物中的用途。

27. 一种在受试者中治疗和/或预防 ATR 激酶介导的疾病的方法，所述方法包括向所述受试者给药权利要求 1-24 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体或权利要求 25 的药物组合物。

28. 权利要求 1-24 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素变体或权利要求 25 的药物组合物，其用于治疗和/或预防 ATR 激酶介导的疾病。

29. 权利要求 26 的用途或权利要求 27 的方法或权利要求 28 的化合物或组合物的用途，其中所述 ATR 激酶介导的疾病包括增生性疾病（如癌症），尤其实体瘤（如癌和肉瘤）及白血病和淋巴癌，尤其对于例如乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌（包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和细支气管肺泡癌）和前列腺癌及胆管癌、骨癌、膀胱癌、头及颈癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、子宫颈癌和外阴癌、以及白血病[包括急性淋巴细胞白血病（ALL)和慢性髓细胞源性白血病(CML)]、多发性骨髓瘤和淋巴癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/094871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D;A61K;A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNPAT, WPI, CNTXT, USTXT, EPTXT, WOTXT, ISI web of knowledge, STN: 泰德制药, 吗啉, 嘧啶, 吡唑, 稠环, ATR激酶, 抑制剂, 肿瘤, 癌症, TIDE PHARMACEUTICAL, marpholin+, pyrimidin+, pyrazol+, fuse+, cyclic, kinase, inhibitor, neoplas+, cancer.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008032086 A1 (ASTRAZENECA AB et al.) 20 March 2008 (2008-03-20) entire document	1-29
A	WO 2011005119 A1 (PATHWAY THERAPEUTICS LIMITED et al.) 13 January 2011 (2011-01-13) entire document	1-29
A	WO 2012044641 A1 (PATHWAY THERAPEUTICS INC. et al.) 05 April 2012 (2012-04-05) entire document	1-29
A	WO 2019050889 A1 (BLUEVALLEY PHARMACEUTICAL LLC.) 14 March 2019 (2019-03-14) entire document	1-29
A	WO 2009093981 A1 (S BIO PTE LTD. et al.) 30 July 2009 (2009-07-30) entire document	1-29

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 July 2021	**24 August 2021**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/094871

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **27,29**（部分）
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] The above-mentioned claims relate to living human or animal bodies and are methods of treatment of diseases. This report is made on the basis of pharmaceutical use.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/094871

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2008032086	A1	20 March 2008	US	2009325954	A1	31 December 2009
				CN	101535296	A	16 September 2009
				EP	2061784	A1	27 May 2009
				JP	2010503651	A	04 February 2010
WO	2011005119	A1	13 January 2011	US	2011009405	A1	13 January 2011
				EP	3072890	A1	28 September 2016
				TW	201105662	A	16 February 2011
				US	8486939	B2	16 July 2013
				CA	2767008	A1	13 January 2011
				ES	2706185	T3	27 March 2019
				AR	080945	A1	23 May 2012
				DK	3072890	T3	11 February 2019
				EP	3072890	B1	17 October 2018
				CA	2987503	C	26 February 2019
				EP	2532659	A1	12 December 2012
				CA	2987503	A1	13 January 2011
				CA	2767008	C	30 January 2018
				EP	2451802	A1	16 May 2012
WO	2012044641	A1	05 April 2012	None			
WO	2019050889	A1	14 March 2019	CA	3074719	A1	14 March 2019
				JP	2020533410	A	19 November 2020
				CN	111655688	A	11 September 2020
				US	2020207763	A1	02 July 2020
				EP	3679041	A1	15 July 2020
WO	2009093981	A1	30 July 2009	None			

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/094871

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D;A61K;A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNABS,CNPAT,WPI,CNTXT,USTXT,EPTXT,WOTXT,ISI web of knowledge,STN：泰德制药，吗啉，嘧啶，吡唑，稠环，ATR激酶，抑制剂，肿瘤，癌症，TIDE PHARMACEUTICAL，marpholin+，pyrimidin+，pyrazol+，fuse+，cyclic，kinase，inhibitor，neoplas+，cancer.

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2008032086 A1 (ASTRAZENECA AB等) 2008年 3月 20日 (2008-03-20) 全文	1-29
A	WO 2011005119 A1 (PATHWAY THERAPEUTICS LTD等) 2011年 1月 13日 (2011-01-13) 全文	1-29
A	WO 2012044641 A1 (PATHWAY THERAPEUTICS INC.等) 2012年 4月 5日 (2012-04-05) 全文	1-29
A	WO 2019050889 A1 (BLUEVALLEY PHARMACEUTICAL LLC) 2019年 3月 14日 (2019-03-14) 全文	1-29
A	WO 2009093981 A1 (S BIO PTE LTD等) 2009年 7月 30日 (2009-07-30) 全文	1-29

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2021年 7月 13日	2021年 8月 24日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 吴宏霞 电话号码 86-(10)-53962143

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/094871

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☑ 权利要求： 27,29（部分）
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 上述权利要求涉及有生命的人或动物体，属于疾病的治疗方法。本报告是基于制药用途的基础上做出的。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/094871

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2008032086	A1	2008年 3月 20日	US	2009325954	A1	2009年 12月 31日
				CN	101535296	A	2009年 9月 16日
				EP	2061784	A1	2009年 5月 27日
				JP	2010503651	A	2010年 2月 4日
WO	2011005119	A1	2011年 1月 13日	US	2011009405	A1	2011年 1月 13日
				EP	3072890	A1	2016年 9月 28日
				TW	201105662	A	2011年 2月 16日
				US	8486939	B2	2013年 7月 16日
				CA	2767008	A1	2011年 1月 13日
				ES	2706185	T3	2019年 3月 27日
				AR	080945	A1	2012年 5月 23日
				DK	3072890	T3	2019年 2月 11日
				EP	3072890	B1	2018年 10月 17日
				CA	2987503	C	2019年 2月 26日
				EP	2532659	A1	2012年 12月 12日
				CA	2987503	A1	2011年 1月 13日
				CA	2767008	C	2018年 1月 30日
				EP	2451802	A1	2012年 5月 16日
WO	2012044641	A1	2012年 4月 5日		无		
WO	2019050889	A1	2019年 3月 14日	CA	3074719	A1	2019年 3月 14日
				JP	2020533410	A	2020年 11月 19日
				CN	111655688	A	2020年 9月 11日
				US	2020207763	A1	2020年 7月 2日
				EP	3679041	A1	2020年 7月 15日
WO	2009093981	A1	2009年 7月 30日		无		