(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118946562 A
(43)申请公布日 2024.11.12

(21)申请号 202380022797.2

(22)申请日 2023.02.21

(66)本国优先权数据
202210158641.4 2022.02.21 CN
202210344511.X 2022.03.31 CN
202210794926.7 2022.07.05 CN
202211544166.0 2022.12.01 CN
202211559809.9 2022.12.06 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.08.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2023/077504 2023.02.21

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/155927 ZH 2023.08.24

(71)申请人 上海奕拓医药科技有限责任公司
地址 201203 上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区祖冲之路1505弄80号13幢2层

(72)发明人 郑乾刚 江相清 陆继廷 诸葛浩 姚佳奇 杨坤 刘景 许明 李靖 曾庆龙 钟晓峰 朱继东

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
专利代理师 韦东

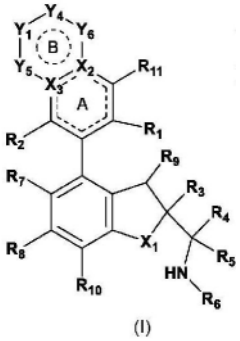
(51)Int.Cl.
C07D 405/14(2006.01)
C07D 307/81(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 407/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 491/14(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/343(2006.01)
A61K 31/443(2006.01)

(54)发明名称

YAP/TAZ与TEAD相互作用的抑制剂、其制备、药物组合物及应用

(57)摘要

本公开提供下式I所示的YAP/TAZ与TEAD相互作用的抑制剂、其制备、药物组合物及应用。本公开提供的化合物可作为YAP/TAZ与TEAD相互作用的抑制剂,用于治疗或预防YAP/TAZ与TEAD相互作用介导的疾病。



(I)

CN 118946562 A

(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
2023 年 8 月 24 日 (24.08.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/155927 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 307/81 (2006.01) *C07D 491/14* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/343* (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01) *A61K 31/443* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/077504

(22) 国际申请日: 2023 年 2 月 21 日 (21.02.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202210158641.4	2022年2月21日 (21.02.2022)	CN
202210344511.X	2022年3月31日 (31.03.2022)	CN
202210794926.7	2022年7月5日 (05.07.2022)	CN
202211544166.0	2022年12月1日 (01.12.2022)	CN
202211559809.9	2022年12月6日 (06.12.2022)	CN

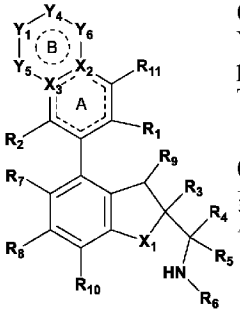
(71) 申请人: 上海奕拓医药科技有限责任公司 (ETERN BIOPHARMA (SHANGHAI) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区祖冲之路1505弄80号13幢2层, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 郑乾刚 (ZHENG, Qiangang); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区祖冲之路1505弄80号13幢2层, Shanghai 201203 (CN)。 江相清 (JIANG, Xiangqing); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区祖冲之路1505弄80号13幢2层, Shanghai 201203 (CN)。 陆继廷 (LU, Jiting); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区祖冲之路1505弄80号13幢2层, Shanghai 201203 (CN)。 诸葛浩 (ZHUGE, Hao); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区祖冲之路1505弄80号13幢2层, Shanghai 201203 (CN)。 姚佳奇 (YAO, Jiaqi); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区祖冲之路1505弄80号13幢2层, Shanghai 201203 (CN)。 杨坤 (YANG, Kun); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区祖冲之路1505弄80号13幢2层, Shanghai 201203 (CN)。 刘景 (LIU, Jing); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区祖冲之路1505弄80号13幢2层, Shanghai 201203 (CN)。 许明 (XU, Ming); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区祖冲之路1505弄80号13幢2层, Shanghai 201203 (CN)。 李靖 (LI, Jing); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区祖冲之路1505弄80号13幢2层, Shanghai 201203 (CN)。 曾庆龙 (ZENG, Qinglong); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区祖冲之路1505弄80号13幢2层, Shanghai 201203 (CN)。 钟晓峰 (ZHONG, Xiaofeng); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区祖冲之路1505弄80号13幢2层, Shanghai 201203 (CN)。 朱继东 (ZHU, Jidong); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区祖冲之路1505弄80号13幢2层, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京安信方达知识产权代理有限公司 (AFD CHINA INTELLECTUAL PROPERTY LAW OFFICE); 中国北京市海淀区学清路38号(B座)21层2108室, Beijing 100083 (CN)。

(54) **Title:** INHIBITOR OF INTERACTION BETWEEN YAP/TAZ AND TEAD, PREPARATION THEREOF, PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF AND USE THEREOF

(54) 发明名称: YAP/TAZ与TEAD相互作用的抑制剂、其制备、药物组合物及应用



(I)

(57) **Abstract:** The present disclosure provides an inhibitor, represented by formula I, of interaction between YAP/TAZ and TEAD, preparation thereof, a pharmaceutical composition thereof and use thereof. The compound provided in the present disclosure can be used as an inhibitor of interaction between YAP/TAZ and TEAD, and is used for treating or preventing diseases mediated by interaction between YAP/TAZ and TEAD.

(57) 摘要: 本公开提供下式I所示的YAP/TAZ与TEAD相互作用的抑制剂、其制备、药物组合物及应用。本公开提供的化合物可作为YAP/TAZ与TEAD相互作用的抑制剂，用于治疗或预防YAP/TAZ与TEAD相互作用介导的疾病。

WO 2023/155927 A1

[见续页]

(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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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, 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, CV, 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, ME, 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))。

YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用的抑制剂、其制备、药物组合物及应用

交叉引用

本申请要求申请日为 2022 年 02 月 21 日的中国专利申请号 202210158641.4 的权益、申请日为 2022 年 03 月 31 日中国专利申请 202210344511.X 的权益、申请日为 2022 年 07 月 05 日的中国专利申请 202210794926.7 的权益、申请日为 2022 年 12 月 01 日的中国专利申请 202211544166.0 的权益、申请日为 2022 年 12 月 06 日的中国专利申请 202211559809.9 的权益。所述申请通过引用全文并入本文。

技术领域

本公开涉及 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用的抑制剂、其制备、药物组合物及应用。

背景技术

Hippo 通路参与调节细胞的生长、增殖和凋亡，在调控器官大小、癌症发生、组织再生及干细胞和前体细胞更新分化等功能上发挥重要作用。研究发现，在哺乳动物中，该通路具有肿瘤抑制作用，通路中主要效应分子的异常活化与多种肿瘤的发生发展密切相关。此外，Hippo 通路会和其他通路例如 Wnt、Notch、Hedgehog、MAPK/ERK 相互作用，共同调节细胞命运。这一通路的失调对肿瘤之外的其他疾病也有重要影响。

Hippo 信号通路在进化过程中高度保守，哺乳动物细胞中的 Hippo 信号通路的核心部分包括由 MST1/2(member of Ste20-like kinase，在果蝇中的同源基因为 Hippo)和 LATS1/2(large tumor suppressor 1/2，在果蝇中的同源基因是 Warts)蛋白激酶组成的激酶链以及它们的接头蛋白 SAV1 和 Mob1(Mps one binder kinase activator-like 1A and 1B，在果蝇中同源基因是 Mats)。该激酶链能够磷酸化转录共激活因子 YAP(Yes-Associated Protein)和 TAZ(Transcription

co-activator with PDZ binding motif, 也被称作 WWTR1)(对应果蝇中的 Yorkie))。

哺乳动物 Hippo 通路的核心组分 LATS1/2 属于核 Dbf2-相关 (Nuclear Dbf2-related, NDR)家族激酶，其通过和骨架蛋白 Mob1A/B 结合而被激活。LATS1/2 也可以直接被 MST1/2 磷酸化后激活。LATS1/2 激酶能够磷酸化下游效应因子 YAP 上的多个位点，其中 Ser127 位磷酸化对 YAP 抑制具有关键作用。Ser127 位磷酸化的 YAP 与胞质中的 14-3-3 蛋白结合，被截留在细胞质中，不能进核行使转录功能，从而抑制 YAP 的促增殖和抗凋亡活性。与此类似地，LATS1/2 激酶能够磷酸化转录因子 TAZ 上的多个位点，其中 Ser89 位磷酸化对 TAZ 抑制具有关键作用。磷酸化的 TAZ 会在胞质中滞留或隔离。与此同时，磷酸化的 YAP 或者 TAZ 可以进一步被泛素化酶 SCF β-TRCP 识别并降解。因此，如果 Hippo 通路“开放(on)”，YAP 和/或 TAZ 会被磷酸化失活，滞留在胞质中。相反地，如果 Hippo 通路“关闭(off)”，YAP 和/或 TAZ 会去磷酸化活化，并常常被发现定位在细胞核中。

YAP 作为转录因子，其本身并不含 DNA 结合区域。活化的 YAP 进入细胞核后必须和转录因子结合，才能共同行使转录功能。YAP 进入细胞核后结合最紧密的转录因子是 TEAD。人源的 TEAD 家族蛋白包括 TEAD1/TEAD2/TEAD3/TEAD4。YAP 连同 TEAD（或者其他转录因子，如 Smad1、RUNX、ErbB4 和 p73）可以起始一系列下游基因，包括 CTGF(connective tissue growth factor)、Gli2、Birc5、Birc2、FGF1(fibroblast growth factor 1)和 AREG(amphiregulin)的转录。和 YAP 一样，非磷酸化的 TAZ 会进入细胞核，在此结合多种 DNA 结合转录因子，例如 PPARγ(peroxisome proliferation-activated receptor γ)、TTF-1(thyroid transcription factor-1)、Pax3、TBX5、RUNX、TEAD1 和 Smad2/3/4。大多数被 YAP 或 TAZ 转录因子复合物激活表达的基因都和细胞的生长和增殖相关。

基于此前所述，Hippo-YAP 通路通过调控细胞增殖和凋亡而调控器官的大小及正常生理功能，在正常生理状态下是受到严格调控的。Hippo 通路的蛋白激酶失活或 YAP 激活会促进肿瘤发生。事实上，Hippo 通路的异常活化是多种恶性肿瘤发生发展的主要事件，在包括非小细胞肺癌、乳腺癌、头颈癌、食管癌、卵巢癌、肝癌、前列腺癌、间皮瘤和皮肤癌等的肿瘤中都发现了 YAP

或 TAZ 的表达水平升高和核定位增加。

恶性胸膜间皮瘤（MPM）是一种罕见的胸部恶性肿瘤，临床表现通常不特异且隐匿，许多患者在诊断时已是疾病的晚期阶段。手术不可切除的 MPM 的治疗手段极为有限，目前的一线培美曲塞/铂类治疗的效果无法令人满意，仅可获得一年左右的中位总体生存率，存在较大的未被满足的临床需求。Hippo-YAP 通路的异常活化存在于大约 70%的 MPM 的病人中，被认为是其重要的癌症驱动基因。通过生物学手段及化学小分子降低 Hippo-YAP 通路活性显示出了良好的抑制肿瘤生长的活性，表明 Hippo-YAP 是潜在的治疗 MPM 的靶点。

肺癌是目前世界上死亡率最高的癌种之一。目前，肺癌在临床上有包括靶向治疗和免疫治疗在内的多种治疗手段，但都面临着响应率不高或复发的问题。近年来多项研究表明， YAP 信号通路可以通过介导肿瘤细胞休眠，抵抗凋亡等机制产生对诸如 EGFR 抑制剂在内的肺癌药物的抗药性，抑制 Hippo-YAP 信号通路可以提高肿瘤细胞对 EGFR 靶向药物的敏感性，提示临床上可以采用联用的策略，提高治疗效果。

肝癌是中国高发的癌种，目前的临床治疗手段突破很有限，存在着很大的未被满足的临床需求。YAP 是调控肝癌发生发展的重要的基因。多项体内实验表明，在小鼠肝脏中单独过表达 YAP 或者敲除上游调控因子 MST1-2，而不引入其他致癌基因，会引发肝细胞癌的发生；同时，在已经建立的肝癌小鼠模型里，通过敲低 YAP 的表达，可以显著的抑制肿瘤，并促进肿瘤细胞分化为具有功能的肝实质样细胞，同时伴随肝功能的恢复，提示 YAP 是治疗肝癌的潜在靶点。

在胰腺导管腺癌（PDAC）中广泛存在 KRas 的突变，靶向 KRas 的手段被认为在 PDAC 中有广阔的临床应用前景。在 PDAC 小鼠模型里，靶向 KRas 可以抑制肿瘤生长，同时也会面临着肿瘤复发，研究表明，YAP 通过调控 Fos，诱导 EMT(上皮间质转化)，在其中发挥了重要作用；在复发肿瘤中敲低 YAP 表达，可以重新抑制肿瘤生长，这表明靶向 YAP 在胰腺导管腺癌里也有潜在的临床应用前景。

靶向 BRAF 和 MEK 的抑制剂在包括黑色素瘤、结肠癌及甲状腺癌等多

种肿瘤里有广泛的临床应用，但同时也面临着出现用药后抵抗和复发的难题。研究表明， Hippo-YAP 作为促进肿瘤细胞生长的通路，在多个耐药肿瘤模型中发生过度活化，抑制其活性可以显著提高对 BRAF/MEK 抑制剂的敏感性，提示在临床上具有药物联用的潜力。

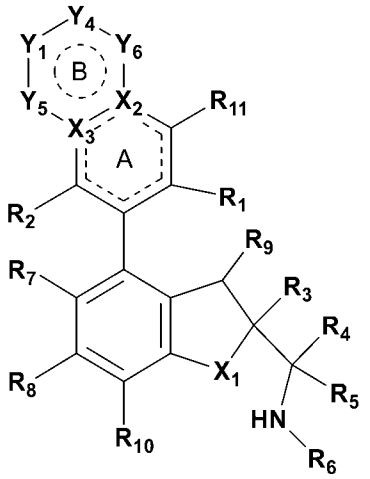
在体外，哺乳动物上皮细胞过表达 YAP 或者 TAZ 会导致细胞的转化。增强的 YAP/TAZ 转录活性会诱导 EMT(上皮间质转化)，并赋予干细胞乳腺癌细胞的特性。

综上所述，以 Hippo-Yap 通路为靶点的治疗策略极有可能为多种肿瘤治疗提供新的思路。开发特异性的小分子以破坏 YAP/TAZ 与 TEAD 之间的相互作用，减弱 YAP 的转录活性，从而抑制 Hippo 通路异常的肿瘤发生有望成为肿瘤治疗的新策略，具有较为广阔的临床应用前景。

发明内容

本公开提供了 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用的抑制剂。本公开还提供了所述抑制剂的制备方法，包含其的药物组合物及其用于治疗或预防 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病的应用。

在一方面，本公开提供了下式 I 所示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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



I

式中：

X_1选自：O和NR_a；

X_2选自：C和N；

X_3选自：C和N；

Y_5和Y_6独立选自：键、O、S、N、-S(O)-、-$S(O)_2$-、C、$CH(R_{13})$、$C(R_{13})_2$、$C(R_{13})$、-OCH_2-、-$N(R_{12})CH_2$-、-CH_2CH_2-和$N(R_{12})$，且Y_5和Y_6不同时为键；

Y_1和Y_4独立选自：键、O、N、C、S、-S(O)-、-C(O)-、-$S(O)_2$-、CH、CH_2、NH、$C(R_{13})$、$CH(R_{13})$、$C(R_{13})_2$和$N(R_{12})$，条件是Y_1和Y_4、Y_1和Y_5、Y_4和Y_6不同时为键、O、S、-S(O)-或-$S(O)_2$-且满足键价理论；

或者，当Y_1、Y_4和Y_6任意选自$C(R_{13})_2$时，在同一个碳原子上的两个R_{13}与其连接的C原子可形成取代或未取代的3-8元环烃基或取代或未取代的4-9元杂环基，从而与环B构成螺环结构；

或者，Y_1或Y_6中的环原子与Y_4中的环原子以及与所述环原子连接的取代基构成取代或未取代的3-8元环烃基、取代或未取代的4-9元杂环基、取代或未取代的6-10元芳基或取代或未取代的5-10元杂芳基，从而与环B构成并环结构；

或者，X_2连同Y_6中的环原子与R_{11}所连接的环原子以及与所述环原子连接的取代基构成取代或未取代的5或6元环烃基、取代或未取代的5或6元杂环基、取代或未取代的苯基或取代或未取代的5或6元杂芳基，从而与环A和B构成三并环结构；

环B为5、6或7元的杂环、苯环或5、6或7元的杂芳环；环B除可任选地被一个或多个未成环的R_{13}和/或R_{12}取代外，还可进一步任选地被1、2或3个选自羟基、氨基、卤素、取代或未取代的烷基、-NR'R''和取代或未取代的烷氧基的取代基取代；

R_1选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2选自：H、卤素、取代或未取代的烷基和取代或未取代的烷氧基；

R_3选自：取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

R_4和R_5各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的烷基；或者R_4和R_5及其相连的碳原子形成3-6元取代或未取代的环，所述环任选含有1、2或3

个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_6 选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烃基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基；所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；

R_7 选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基和取代或未取代的炔基；

R_8 选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基和取代或未取代的炔基；

R_9 选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、羟基和卤素；

R_{10} 选自：H、卤素和取代或未取代的烷基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、卤素、取代或未取代的烷基、-NR'R''和取代或未取代的烷氧基；

各不参与成环的 R_{12} 独立选自：H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 6-14 元芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-8 元环烃基-C(O)-和取代或未取代的 C1-C4 烷基；

各不参与成环的 R_{13} 独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-6 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 C6-14 芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，或者在同一个碳原子上的两个 R_{13} 形成氧代（=O）或硫代（=S）；

R_{13} 或 R_{12} 参与成环后，其环原子可任选地被 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子取代；

R'和R''各自独立选自H、C1-C4烷基、C3-C6环烷基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和卤代C1-C4烷基；

R_a选自H和C1-C4烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

在另一方面，本公开提供了含有治疗或预防有效量的本公开的式I或其任何子式(包括但不限于Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb和XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物的药物组合物，该药物组合物还可含有药学上可接受的载体或赋形剂。

在另一方面，本公开提供了式I或其任何子式(包括但不限于Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb和XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，或者本公开的药物组合物在制备用于治疗或预防YAP/TAZ与TEAD相互作用介导的疾病的药物中的应用。

在另一方面，本公开提供了用于治疗或预防疾病的式I或其任何子式(包括但不限于Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb和XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或者本公开的药物组合物。在一些实施方案中，本公开还提供了用于治疗或预防YAP/TAZ与TEAD相互作用介导的疾病的式I或其任何子式(包括但不限于Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb和XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或者本公开的药物组合物。

在又一方面，本公开提供了一种治疗或预防YAP/TAZ与TEAD相互作用介导的疾病的方法，所述方法包括给予需要的受试者治疗有效量的本公开

的式 I 或其任何子式(包括但不限于 Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb 和 XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或者本公开的药物组合物。

本公开的更详细的技术方案及描述如下文所述。

具体实施方式

提供以下具体实施方案以使得本领域技术人员能够更清楚地理解本公开的内容。需要指出的是，这些实施方案仅仅为举例说明的目的而记载，并非是对本申请的保护范围进行限制。

I. 术语

在以下描述中，陈述了某些具体细节以便提供多个实施方案的全面理解。然而，本领域技术人员应理解，本公开的技术方案可在不具有这些细节的情况下实施。在其他情况下，未详细地示出或描述众所周知的结构，以避免不必要地使对所述实施方案的描述模糊。除非上下文另外要求，否则在整个说明书和以下权利要求书中，措词“包含”和其变化形式，如“包括”和“含有”将以开放、包括含义来解释，也就是说解释为“包括但不限于”。此外，本文所提供的标题仅出于便利目的并且不解释要求保护的本公开的范围或含义。

在本说明书中提及“一个实施方案”意指关于所述实施方案所描述的特定特点、结构或特征包括在至少一个实施方案中。因此，在本说明书中的多个地方出现短语“在一个实施方案中”不必要全部是指同一实施方案。此外，所述特定特点、结构或特征可以任何合适方式组合于一个或多个实施方案中。另外，除非上下文另外明确规定，否则如本说明书和权利要求书中所用，单数形式“一个”和“所述”包括多个提及物。还应注意，除非上下文另外明确规定，否则术语“或”一般以其包括“和/或”的含义使用。

可在参考文献(包括 Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A(2000) and B(2001), Plenum Press, New York)中

找到对标准化学术语的定义。除非另有说明，否则采用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、NMR、IR 和 UV/VIS 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义，否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送，以及对患者的治疗中使用标准技术。例如，可利用厂商对试剂盒的使用说明，或者按照本领域公知的方式或本公开的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述，按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等同的取代基。举例而言，$-CH_2O-$等同于$-OCH_2-$。

在本文中定义的某些化学基团前面通过简化符号来表示该基团中存在的碳原子总数。例如，C1-C6 烷基是指具有总共 1 至 6 个碳原子的如下文所定义的烷基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

在本公开中提及某变量“选自：……”时，表示所述变量选自冒号后面所列举的选项中的任一种，或者在有可能的情况下，表示所述变量选自冒号后面所列举的选项中的一种或多种。

本公开中提及的所有数值范围均表示包括该范围的两个端点、该范围之内的所有整数以及由这些整数形成的子范围。

除前述以外，当用于本公开的说明书及权利要求书中时，除非另外特别指明，否则以下术语具有如下所示的含义。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

“羟基”是指-OH 基团。

“羟基烷基”是指被羟基(-OH)取代的如下文所定义的烷基。

“羰基”是指-C(=O)-基团。

“氧代”是指=O 基团。

“硫代”是指=S 基团。

“硝基”是指-NO_2。

“氰基”是指-CN。

“氨基”是指-NH_2。

“取代的氨基”是指被一个或两个如下文所定义的烷基、烷基羰基、芳烷基、芳基、杂芳基、杂环基、杂芳烷基取代的氨基，例如，单烷基氨基、二烷基氨基、烷基羰基氨基、芳烷基氨基、杂芳烷基氨基、杂环基氨基、杂芳基氨基和芳基氨基。在本文的一些实施方案中，“取代的氨基”表示为-NR’R’’，其中，R’和R’’各自独立选自H、C1-C4烷基、C3-C6环烷基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和卤代C1-C4烷基（前提条件是R’和R’’中的至少一个不为H）。

“羧基”是指-COOH。

-C(O) 是指-C(=O)。

在本公开中，术语“Ci-Cj”表示碳原子数的范围，其中i和j是整数，并且碳原子数的范围包括端点(即，i和j)以及端点之间的每个整数点，其中j大于i。例如，C1-C6表示1至6个碳原子的范围，包括1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子和6个碳原子。再如，术语“C1-C12”表示1至12个，特别是1至10个，特别是1至8个，特别是1至6个，特别是1至5个，特别是1至4个，特别是1至3个或特别是1至2个碳原子。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分(例如用在卤素（例如氟、氯、溴或碘)取代的烷基等基团中)，术语“烷基”是指通过单键连接至分子的其余部分的仅由碳原子和氢原子组成的完全饱和的直链或支链烃链基团，其具有例如1至12个(优选为1至8个，更优选为1至6个)碳原子。在一些实施方案中，烷基含有1至11个碳原子。在一些实施方案中，烷基含有1至10个碳原子、1至9个碳原子、1至8个碳原子、1至7个碳原子、1至6个碳原子、1至5个碳原子、1至4个碳原子、1至3个碳原子或1至2个碳原子。烷基的非限制性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、叔戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基和正十二烷基等。本公开各实施方案的各烷基优选为C1-C4烷基。在一些实施方案中，烷基的碳链长度可为8-22个碳原子，优选为脂肪链。除非本

说明书中另外特别地规定，否则烷基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“烯基”是指通过单键连接至分子的其余部分的仅由碳原子和氢原子组成的具有一个或多个碳碳双键（-C=C-）的直链或支链烃链基团。在一些实施方案中，烯基含有 2 至 12 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2 至 11 个碳原子。在一些实施方案中，烯基含有 2 至 10 个碳原子、2 至 9 个碳原子、2 至 8 个碳原子、2 至 7 个碳原子、2 至 6 个碳原子、2 至 5 个碳原子、2 至 4 个碳原子、2 至 3 个碳原子，并且在一些实施方案中，烯基含有 2 个碳原子。烯基的非限制性实例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、5-庚烯基、6-庚烯基、1-辛烯基、2-辛烯基、3-辛烯基、4-辛烯基、5-辛烯基、6-辛烯基、7-辛烯基、1-壬烯基、2-壬烯基、3-壬烯基、4-壬烯基、5-壬烯基、6-壬烯基、7-壬烯基、8-壬烯基、1-癸烯基、2-癸烯基、3-癸烯基、4-癸烯基、5-癸烯基、6-癸烯基、7-癸烯基、8-癸烯基、9-癸烯基、1-十一碳烯基、2-十一碳烯基、3-十一碳烯基、4-十一碳烯基、5-十一碳烯基、6-十一碳烯基、7-十一碳烯基、8-十一碳烯基、9-十一碳烯基、10-十一碳烯基、1-十二碳烯基、2-十二碳烯基、3-十二碳烯基、4-十二碳烯基、5-十二碳烯基、6-十二碳烯基、7-十二碳烯基、8-十二碳烯基、9-十二碳烯基、10-十二碳烯基和 11-十二碳烯基。除非本说明书中另外特别地规定，否则烯基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“炔基”是指通过单键连接至分子的其余部分的仅由碳原子和氢原子组成的具有一个或多个碳碳三键（-C≡C-）的直链或支链烃链基团。在一些实施方案中，炔基含有 2 至 12 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2 至 11 个碳原子。在一些实施方案中，炔基含有 2 至 10 个碳原子、2 至 9 个碳原子、2 至 8 个碳原子、2 至 7 个碳原子、2 至 6 个碳原子、2 至 5 个碳原子、2 至 4 个碳原子、2 至 3 个碳原子，并且在一些实施方案中，炔基含有 2 个碳原子。炔基的非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等。除非本说明书中另外特别地规定，

否则炔基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“烷氧基”是指“-O-烷基”基团，其中烷基具有上面所述的含义。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基基团，其中烷基具有上面所述的含义且卤素的数目可多至等同于烷基上可取代的氢的数目。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“酰基”是指脂肪族羧酸去掉羟基后剩下的一价基团，可以用通式“G-C(=O)-”表示，其中 G 代表 H 或如上文所述的烷基、烯基或炔基。例如，C1-C4 酰基的具体实例包括但不限于甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基等。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“环烃基”是指仅由碳原子和氢原子组成并任选地具有一个或多个碳碳双键（-C=C-）或碳碳三键（-C≡C-）的饱和或部分不饱和的非芳香族单环或多环烃基或部分（moiety，表示有机分子的结构片段），其可经由任何适宜的碳原子与分子的其余部分连接，并包括“环烷基”、“环烯基”和“环炔基”。在一些实施方案中，环烃基含有 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个环碳原子。环烃基的非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基和环辛炔基。除非本说明书中另外特别指明，否则环烃基中的碳原子可以任选地被氧化（从而形成氧代（=O）基团），并且环烃基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“环烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的饱和的非芳香族单环或多环烃基或部分，其可经由任何适宜的碳原子与分子的其余部分连接。在一些实施方案中，环烷基含有 3 至 12 个环碳原子、3 至 10 个环碳原子、3 至 9 个环碳原子、3 至 8 个环碳原子、3 至 7 个环碳原子、3 至 6 个环碳原子、3 至 5 个环碳原子、4 至 12 个环碳原子、4 至 10 个环碳原子、4 至 9 个环碳原子、4 至 8 个环碳原子、4 至 7 个环碳原子、4 至 6 个环碳原子、4 至 5 个环碳原子。环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基等。除非本说明书中另外

特别指明，否则环烷基中的碳原子可以任选地被氧化（从而形成氧代（=O）基团），并且环烷基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“环烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成并具有一个或多个碳碳双键（-C=C-）的部分不饱和的非芳香族单环或多环烃基或部分，其可经由任何适宜的碳原子与分子的其余部分连接。在一些实施方案中，环烯基含有 5 至 12 个环碳原子、5 至 10 个环碳原子、5 至 9 个环碳原子、5 至 8 个环碳原子、5 至 7 个环碳原子、5 至 6 个环碳原子。环烯基的非限制性实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基等。除非本说明书中另外特别指明，否则环烯基中的碳原子可以任选地被氧化（从而形成氧代（=O）基团），并且环烯基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“环炔基”是指仅由碳原子和氢原子组成并具有一个或多个碳碳三键（-C=C-）的部分不饱和的非芳香族单环或多环烃基或部分，其可经由任何适宜的碳原子与分子的其余部分连接。在一些实施方案中，环炔基含有 8 至 12 个环碳原子、8 至 11 个环碳原子、8 至 10 个环碳原子、8 至 9 个环碳原子。环炔基的非限制性实例包括环辛炔基等。除非本说明书中另外特别指明，否则环炔基中的碳原子可以任选地被氧化（从而形成氧代（=O）基团），并且环炔基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“螺环基”或“螺环”是指由多个（例如两个、三个或更多个）环组成，其中至少有两个环是彼此之间以共用一个碳原子相结合的环烃基的环系。在一些实施方案中，螺环基含有 6 至 12 个环碳原子、6 至 11 个环碳原子、6 至 10 个环碳原子、6 至 9 个环碳原子、6 至 8 个环碳原子、6 至 7 个环碳原子。螺环基的非限制性实例包括但不限于螺[5.5]十一烷基、螺-戊二烯基、螺[3.6]癸基等。除非本说明书中另外特别地规定，否则螺环基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“并环基”或“并环（也称为“稠环”）”是指由多个（例如两个、三个或更多个）环组成，其中至少有两个环是彼此之间以共用两个相邻碳原子相结合（即，所述至少两个环共用一个共价键，从而使得桥头原子直接相连）的环烃基的环系。在一些实施方案中，并环基含有 5 至 12 个环碳原子、5 至 11 个环碳原子、5 至 10

个环碳原子、5至9个环碳原子、5至8个环碳原子、5至7个环碳原子、5至6个环碳原子。并环基的非限制性实例包括但不限于2,3-二氢化茚基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、8,9-二氢-7H-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基等。除非本说明书中另外特别地规定，否则并环基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“桥环基”或“桥环”是指由多个（例如两个、三个或更多个）环组成，其中至少有两个环是彼此之间以共用三个或更多个碳原子（所述至少两个环通过含有至少一个原子的桥间隔两个桥头原子）相结合的环烃基的环系。在一些实施方案中，桥环基含有8至12个环碳原子、8至11个环碳原子、8至10个环碳原子、8至9个环碳原子。桥环基的非限制性实例包括但不限于二环[1.1.1]戊烯基、二环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.1]庚基、二环[3.1.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.2.1]辛基、二环[3.2.1]辛烯基、二环[3.3.1]壬基、二环[3.3.3]十一烷基、金刚烷基等。除非本说明书中另外特别地规定，否则桥环基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂环基”或“杂环”意指由碳原子（例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个碳原子）以及选自氮、磷、氧和硫（优选氮、氧或硫）的杂原子（例如1至6个杂原子，更优选1、2或3个杂原子）组成的稳定的饱和或部分不饱和的非芳香族环状基团或部分。在一些实施方案中，杂环基可含有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个成环原子，例如3至20个成环原子、3至19个成环原子、3至18个成环原子、3至17个成环原子、3至16个成环原子、3至15个成环原子、4至12个成环原子、4至10个成环原子、4至9个成环原子、4至8个成环原子、4至7个成环原子、4至6个成环原子、4至5个成环原子。除非本说明书中另外特别指明，否则杂环基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，其可包括稠合/并环体系（即并环杂环基，例如4-9元并环杂环基）、桥环体系（即桥杂环基，例如6-12元桥杂环基）或螺环体系（即螺杂环基，例如6-12元螺杂环基）。并环杂环基是指由多个（例如两个、三个或更多个）环组成，其中至少有两个环是彼此之间以共用两个相邻原子相结合（即，所述至少两个环共用一个共价键，从

而使得桥头原子直接相连）的杂环基的环系，优选双环并环杂环基。桥杂环基是指由多个（例如两个、三个或更多个）环组成，其中至少有两个环是彼此之间以共用三个或更多个原子（所述至少两个环通过含有至少一个原子的桥间隔两个桥头原子）相结合的杂环基的环系。螺杂环基是指由多个（例如两个、三个或更多个）环组成，其中至少有两个环是彼此之间以共用一个碳原子相结合的杂环基的环系。杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化，氮原子可任选地被季铵化。杂环基可以经由碳原子或者杂原子并通过单键与分子其余部分连接。在一些情况中，杂环基可以是碳连接的、氮连接的或硫连接的。在一些实施方案中，杂环基是碳连接的。在一些实施方案中，杂环基是氮连接的。在一些实施方案中，杂环基是硫连接的。除非本说明书中另外特别地规定，否则杂环基可任选地被取代。

杂环基还包括其中杂环基基团与饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的(即，芳香族的)环烃基、芳基、杂环基或杂芳基稠合的基团。在包含稠环的杂环基中，一个或多个环可以是下文所定义的芳基或杂芳基。稠合杂环基的实例包括但不限于苯基稠合的杂环基或吡啶基稠合的杂环基，以及喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹噻基、喹唑啉基、氮杂吲哚噻基、蝶啶基、色烯基、异色烯基、吲哚基、异吲哚基、吲哚噻基、吲唑基、嘌呤基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、咔唑基、吩噻基、吩噻噻基、菲啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、[1,2,3]三唑并[4,3-a]吡啶基稠合的杂环基等。

在一些实施方案中，杂环基为包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 12 元、5 元至 12 元、6 元至 10 元、4 元至 10 元或 4 元至 9 元的非芳香性单环、双环、三环或更多环的基团(包括并环、桥环或螺环基团)，例如包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 10 元（例如 4 元至 9 元）非芳香性单环、双环、三环或更多环的基团（包括并环、桥环或螺环基团）。杂环基的实例包括但不限于：吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.4]辛烷-7-基、8-氧杂-2-氮杂-螺[4.5]癸烷-6-基、2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷

基、硫杂环戊烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基、四氢呋喃基、噁嗪基、二氧环戊基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、喹嗪基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、二氢吲哚基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、吡唑烷基、邻苯二甲酰亚氨基、二氧代硫代吗啉基、二氧代硫杂环戊烷基、二氧代硫杂环丁烷基、硫杂环己烷基、二氧代硫代环己烷基、硫代吗啉基、1,4-氧硫杂环己烷基等。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，“芳基”或“芳环”是指具有 6 至 18 个碳原子（例如 6 至 14 个碳原子或 6 至 10 个碳原子，例如 6、7、8、9 或 10 个碳原子）的共轭烃环体系基团或部分。芳基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，还可以与上文所定义的环烃基或杂环基稠合。在多环体系的情况下，尽管所有环可以是芳香族的，但是仅一个环需要是芳香族的。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、芴基、2,3-二氢-1H-异吲哚基、2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基等。除非本说明书中另外特别地规定，否则芳基可任选地被取代。

在本公开中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂芳基”或“杂芳环”意指环内具有碳原子(例如 1 至 15 个碳原子、1 至 14 个碳原子、1 至 13 个碳原子、1 至 12 个碳原子、1 至 11 个碳原子、1 至 10 个碳原子，例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子)和选自氮、氧和硫的杂原子（例如 1 至 6 个杂原子，更优选 1、2 或 3 个杂原子）的共轭环系基团或部分。在一些实施方案中，杂芳基可含有 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个成环原子，例如 5 至 20 个成环原子、5 至 19 个成环原子、5 至 18 个成环原子、5 至 17 个成环原子、5 至 16 个成环原子、5 至 15 个成环原子、5 至 14 个成环原子、5 至 13 个成环原子、5 至 12 个成环原子、5 至 10 个成环碳原子、5 至 9 个成环原子、5 至 8 个成环原子、5 至 7 个成环原子、或 5 至 6 个成环原子。除非本说明书中另外特别指明，否则杂芳基可为单环、双环、三环或更多环的环体系，还可以与上文所定义的环烃基、芳基或杂环基稠合。杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化，氮原子可任选地被季铵化。就本公开的目的而言，杂芳基优选为包含 1 至 5 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 12 元芳香性基团，更优选为包含 1 至 4 个选自

氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 10 元芳香性基团或者包含 1、2 或 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 6 元芳香性基团。除非本说明书中另外特别地规定，否则杂芳基可任选地被取代。

杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吗啉基、苯并异二唑基、苯并三唑基、苯并吡唑基、咪唑并吡啶基、吡啶并吗啉基、吡唑并吡啶基、吲哚基、呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、吡啶酮基、嘧啶酮基、哒嗪酮基、吲嗪基、异吲哚基、吲唑基、异吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、二氮萘基、萘啶基、喹噁啉基、蝶啶基、卟唑基、卟啉基、菲啶基、菲咯啉基、吖啶基、吩嗪基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噁三唑基、噌啉基、喹唑啉基、中氮茚基、邻二氮杂菲基、吩噁嗪基、吩噻嗪基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、萘并吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基和咪唑并[1,2-a]吡嗪基等。

在本公开中，所有环状基团均可以作为母核上的取代基存在，或者其本身是作为链状（包括直链和支链的）结构的一部分、母核或母核的一部分存在的。

在本公开中，术语“杂芳基烷基”是指被上文所定义的杂芳基所取代的上文所定义的烷基。

在本公开中，“任选”或“任选地”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生，且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。

在本公开中，术语“取代”，无论之前是否有术语“任选地”（即等同于取代或未取代的），是指指定基团或部分的一个或多个氢被“合适的取代基”取代。本文中，取代基的数量可为一个或多个，即 1、2、3、4、5 或 6 个或更多个，根据被取代的基团以及取代基的性质决定。例如，当乙基的取代基为卤素时，根据被取代的基团的结构，该基团可被 1、2、3、4 或 5 个取代基取代，如三氟甲基、五氟乙基等。在一些实施方案中，所述取代基的数量是 1、2 或 3 个。在一些实施方案中，所述取代基的数目是 1 或 2 个。在一些实施

方案中，所述取代基的数目是 1 个。将理解的是，“取代”或“被...取代”包括隐含的条件，即此类取代根据取代原子的允许价数进行，并且取代产生稳定或化学上可行的化合物，例如不会例如通过重排、环化、消除等自发发生转化的化合物。除非另有说明，“任选取代的”基团可在该基团的每个可取代位置上具有合适的取代基，并且当任何给定结构中的一个以上的位置可以被选自指定组的一个以上的取代基取代时，该取代基在每个位置上可以相同或不同。本领域技术人员将理解，如果合适，取代基本身可以被取代。除非特别指明为“未取代的”，否则本文中提及的化学部分应理解为包括取代的变体。例如，提及“芳基”基团或部分隐含包括未取代的芳基基团和取代的变体。

就本申请全文而言，在上述的“合适的取代基”应理解为包括但不限于本文所述的烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、烷氧基、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、硝基、芳基、杂芳基、环烃基（例如环烷基、环烯基等）、杂环基等；作为取代基的这些基团，包括烷基、烯基、炔基、卤代烷基中的烷基、卤代烯基中的烯基、卤代炔基中的炔基、烷氧基、单烷基氨基中的烷基、二烷基氨基中的烷基、芳基、杂芳基、环烃基和杂环基本身也是任选取代的，例如它们还可任选地被选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、羟基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、硝基、芳基、杂芳基、环烃基和杂环基中的一个或多个基团取代。

在一些实施方案中，所述“合适的取代基”选自羟基，卤素，任选被卤素取代的 C1-C4 烷氧基，C1-C4 烷氧基羰基，氰基，任选被卤素取代的-$S(O)_2$-C1-C4 烷基，任选被卤素取代的 C1-C4 烷基，-NR’R’’，-$S(O)_2$-NR’R’’，-$S(O)_2$-NH_2，-C(O)-C1-C4 烷基，-NR’-C(O)-C1-C4 烷基，C3-C8 环烃基氧基以及任选被 1、2 或 3 个选自 C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、卤素、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR’R’’、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、C3-C8 环烃基和 4-9 元杂环基的取代基取代的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、C3-C8 环烃基和 4-9 元杂环基，其中，R’和 R’’各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基。在一些实施方案中，所述的“合适的取代基”是羟基、氨基、卤素、取代或未取代的烷基、-NR’R’’和取代或未取代的烷氧基，其中 R’和 R’’各自独立选自 H、C1-C4 烷基、C3-C6 环烷基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-

和卤代 C1-C4 烷基。在一些实施方案中，所述的“合适的取代基”选自氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基。在一些实施方案中，所述的“合适的取代基”是氘、羟基、甲基、F 和甲氧基。在一些实施方案中，所述的“合适的取代基”选自羟基、卤素、C1-C4 烷氧基、氰基和-$S(O)_2$-C1-C4 烷基。在一些实施方案中，所述的“合适的取代基”羟基卤素、羟基、氰基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基。在一些实施方案中，所述的“合适的取代基”羟基 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基和氰基。在一些实施方案中，所述的“合适的取代基”是 F、羟基和氰基。

本文所用术语“部分”、“结构部分”、“化学部分”、“基团”、“化学基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

本领域技术人员还应当理解，在下文所述的方法中，中间体化合物官能团可能需要由适当的保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、脒基、胍基、巯基及羧基。合适的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、脒基及胍基的保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。合适的巯基保护基包括-C(O)-R^X(其中 R^X 为烷基、芳基或芳烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。合适的羧基保护基包括烷基酯类、芳基酯类或芳烷基酯类。

保护基可根据本领域技术人员已知的和如本文所述的标准技术来引入和除去。保护基的使用详述于 Greene, T. W.与 P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organi Synthesis，(1999)，4th Ed.，Wiley 中。保护基还可为聚合物树脂。

如本文所用，“受试者”是哺乳动物，例如灵长类动物、大鼠、小鼠、牛、马、猪、绵羊、山羊、狗、猫等，尤其是灵长类动物，更具体是人。在一些实施方案中，“哺乳动物”选自：人；饲养动物，如实验室动物、家庭宠物或农场动物，例如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔；和非饲养动物，如野生动物等。受试者可疑似患有前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、肾细胞癌、套细胞淋巴瘤、胰腺癌、肝细胞癌、子宫内膜癌、唾液腺癌等癌症或处于患有这些疾病的风险中，或疑似患有脱发、痤疮、多

毛症、卵巢囊肿、多囊卵巢疾病、性早熟、脊髓和延髓肌肉萎缩、年龄相关性黄斑变性或处于患有这些疾病的风险中。本领域技术人员已知针对前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、肾细胞癌、套细胞淋巴瘤、胰腺癌、肝细胞癌、子宫内膜癌、唾液腺癌等多种癌症的诊断方法，和针对脱发、痤疮、多毛症、卵巢囊肿、多囊卵巢疾病、性早熟、脊髓和延髓肌肉萎缩或年龄相关性黄斑变性的诊断方法，以及前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、肾细胞癌、套细胞淋巴瘤、胰腺癌、肝细胞癌、子宫内膜癌、唾液腺癌等癌症的临床特征，和脱发、痤疮、多毛症、卵巢囊肿、多囊卵巢疾病、性早熟、脊髓和延髓肌肉萎缩或年龄相关性黄斑变性的临床特征。在一些实施方案中，所述受试者经确认或者确诊患有上述疾病。

本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响药物活性成分（即本公开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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物）的生物活性或性质的物质（如载体或稀释剂），并且相对无毒，即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与药物组合物中包含的任意组分相互作用。药学上可接受的载体或赋形剂包括但不限于已经由例如美国食品和药物管理局（FDA）批准可接受用于人类或饲养动物的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、风味增强剂、表面活性剂、湿润剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等张剂、溶剂或乳化剂。

术语“药物组合物”是指含有本公开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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物与本领域通常接受的用于将生物（药理）活性化合物输送至哺乳动物（例如人）的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体或赋形剂。药物组合物的目的是促进向生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物（药理）活性。一般而言，本公开的药物组合物含有 0.1 重量%-99.5 重量%的药物活性成分（即本公开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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物）。在一些实施方案中，本公开的药物组合物含有 0.5 重量%-90 重量%，例如 1 重量%、1.5 重量%、2 重量%、5 重量%、10 重量%、

15 重量%、20 重量%、25 重量%、30 重量%或 50 重量%的药物活性成分。

本公开的化合物可以以多种不同形式或衍生物存在，所有这些形式或衍生物均在本公开内容的范围内。这些形式或衍生物包括例如互变异构体、立体异构体（例如对映异构体、非对映异构体）、外消旋混合物、几何异构体、盐、前药、溶剂化物、同位素取代物、不同的晶体形式或多晶型物以及代谢产物（在本文中特指活性代谢物）。

在本公开中，术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过本专业已知的方法制

备。

如本文所用，术语“前药”是指在给药后会被代谢（即在体内转化）成具有药理活性的本公开的化合物的那些化合物。当本公开的化合物本身难以从胃肠道吸收时，可通过将其制成前药的方式来提高其生物利用度。本公开的化合物的前药的实例可包括含有羧基的化合物的简单酯（例如依据本领域已知方法通过与 C_{1-4} 醇缩合而获得的酯）；含有羟基的化合物的酯（例如依据本领域已知方法通过与 C_{1-4} 单羧酸、C_{3-6} 二羧酸或其酸酐例如琥珀酸酐或富马酸酐缩合而获得的酯）；含有氨基的化合物的亚胺（例如依据本领域已知方法通过与 C_{1-4} 醛或酮缩合而获得的亚胺）；含有氨基的化合物的氨基甲酸酯，例如 Leu 等人（J. Med. Chem.，42：3623-3628(1999)）和 Greenwald 等人（J. Med. Chem.，42：3657-3667(1999)）描述的那些酯；含有羟基的化合物的醛缩醇或酮缩醇（例如依据本领域已知方法通过与氯甲基甲基醚或氯甲基乙基醚缩合而获得的那些缩醇）。

如本文所用，术语“溶剂化物”指包含一个或多个本公开化合物的分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。所述溶剂可以是水，在所述情况下溶剂化物可以是水合物。或者，所述溶剂可以是有机溶剂。因此，本公开化合物可作为水合物存在，包括单水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及作为相应溶剂化形式存在。本公开化合物可以是真溶剂化物，而在其他情况下，本公开化合物可仅仅保持不定水或水加上一些不定溶剂的混合物。

本文中，“立体异构体”是指由相同原子组成，通过相同的键键合，但具有不同三维结构的化合物。本公开将涵盖各种立体异构体及其混合物。

当本公开的化合物中含有烯双键时，除非另有说明，否则本公开的化合物旨在包含 E-和 Z-几何异构体。

“互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移至相同分子的另一个原子而形成的异构体。本公开的化合物的所有互变异构形式也将包含在本公开的范围内。

本公开的化合物或其药学上可接受的盐可能含有一个或多个手性碳原子，且因此可产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式。每个手性碳

原子可以基于立体化学而被定义为(R)-或(S)-。本公开旨在包括所有可能的异构体，以及其外消旋体和光学纯形式。本公开的化合物的制备可以选择外消旋体、非对映异构体或对映异构体作为原料或中间体。光学活性的异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或者使用常规技术进行拆分，例如采用结晶以及手性色谱等方法。

制备/分离个别异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成，或者使用例如手性高效液相色谱法拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)，例如可参见 GeRald G ü bitz and Martin G. Schmid (Eds.), ChiRal SepaRations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, Vol. 243, 2004；A.M. Stalcup, ChiRal SepaRations, Annu. Rev. Anal. Chem. 3：341-63, 2010；Fumiss et al.(eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRaCTICAL ORGANIC CHEMISTRY.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816；Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128，其公开内容通过引用整体并入本文。

本公开还包括本公开的化合物或其药学上可接受的盐的所有适宜的同位素取代物（或称同位素变体）。本公开的化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体被定义为其中至少一个原子被具有相同原子数、但原子质量与自然界经常发现的原子质量不同的原子所替换的那些。可以掺入到本公开的化合物及其药学上可接受的盐中的同位素包括但不限于 H、C、N 和 O 的同位素，例如 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl 和 ^{125}I。本公开所述化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体可以通过常规技术，采用适宜试剂的适当同位素变体来制备。

本文中，如无特别说明，各结构式或基团上的波浪线一般表示该结构式或基团与化合物中其它部分连接的位置。

如本文所用，术语“晶型”、“晶体形式”和“多晶型物”可以互换使用，并且是指化合物(或其盐、溶剂化物或其它衍生物如前药或代谢产物)可以在不同的晶体堆积排列(全部具有相同的元素组成)中结晶的晶体结构。不同的晶体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、光学和电学性质、稳定性和溶解性。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度或其它

因素可能导致其中一种晶型占主导地位。化合物的多晶型物可以通过在不同条件下结晶来制备。

如本文所用，术语“代谢产物” 和“活性代谢物”可以互换使用，并且是指由母体药物活性成分在受试者体内代谢过程产生的同样具有药理活性的衍生物例如，这种代谢物可以由所施用的化合物或盐或前药的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、脱酯化、酶促裂解等产生。

如本文所用，“预防”是指防止所述疾病或病状在哺乳动物（优选为人）中发生，特别是当所述哺乳动物易患所述病状但尚未经诊断患有所述病状时，或者是指防止已至治愈的疾病或病状在哺乳动物（优选为人）中复发。

如本文所用，“治疗”涵盖患有所关注的疾病或病状的哺乳动物（优选为人）中的所关注的疾病或病状的治疗，包括以下方面中的一种或多种：（i）抑制所述疾病或病状，即，遏制其发展；（ii）减轻所述疾病或病状，即，使所述疾病或病状消退；和（iii）减轻由所述疾病或病状引起的症状，即，减轻疼痛而未解决潜在疾病或病状。

“有效量”是指治疗有效量或预防有效量。“治疗有效量”是指在必需剂量下和持续必需时间段，有效实现所需治疗结果（在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状，如缩小的肿瘤大小、增加的寿命或增加的预期寿命）的量。化合物的治疗有效量可根据如下因素改变：受试者的疾病状态、年龄、性别和重量，和所述化合物在所述受试者中引起所需反应的能力。给药方案可经过调节以提供最佳治疗反应。治疗有效量也为其中所述化合物的任何毒性或有害效应均由治疗有益效应超过的量。“预防有效量”是指在必需剂量下和持续必需时间段，有效实现所需预防结果(如预防处于患有疾病的风险的受试者中疾病的发生和已治愈的患病受试者中疾病的复发)的量。通常，将预防剂量在疾病的早期阶段之前或在疾病的早期阶段用于受试者中，使得预防有效量可以小于治疗有效量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或药物组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。本领域周知的给药方法均可用于本公开。这些方法包括但不限于口服给药、经十二指肠给药、胃肠外给

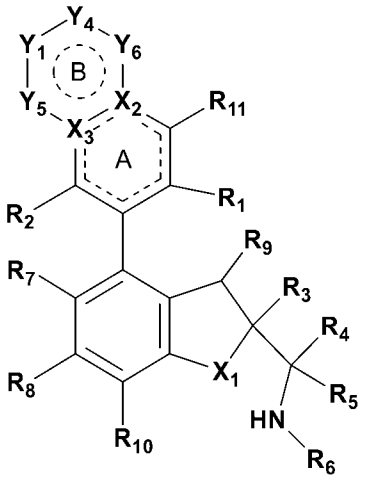
药（包括肺内、鼻内施用；鞘内、静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注）、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术，例如在 Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington’s, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方案中，通过口服施用本公开的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或其药物组合物。

本文中，“联用”、“药物联用”、“联合用药”或“联合治疗”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗，其包括活性成分的固定和不固定组合，还包括两种以上不同的治疗手段的组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种其它活性成分。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种其它活性成分。这些也应用到鸡尾酒疗法中，例如施用三种或更多种活性成分。

为避免疑义，本公开中，以楔形键绘制的化合物（如化合物 67）为绝对立体化学结构确定的单一构型化合物。

II. 化合物

在一方面，本公开提供了下式 I 所示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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



I

式中：

X_1选自：O和NR_a；

X_2选自：C和N；

X_3选自：C和N；

Y_5和Y_6独立选自：键、O、S、N、-S(O)-、-S(O)$_2$-、C、CH(R_{13})、C(R_{13})$_2$、C(R_{13})、-OCH$_2$-、-N(R_{12})CH$_2$-、-CH$_2$CH$_2$-和N(R_{12})，且Y_5和Y_6不同时为键；

Y_1和Y_4独立选自：键、O、N、C、S、-S(O)-、-C(O)-、-S(O)$_2$-、CH、CH$_2$、NH、C(R_{13})、CH(R_{13})、C(R_{13})$_2$和N(R_{12})，条件是Y_1和Y_4、Y_1和Y_5、Y_4和Y_6不同时为键、O、S、-S(O)-或-S(O)$_2$-且满足键价理论；

或者，当Y_1、Y_4和Y_6任意选自C(R_{13})$_2$时，在同一个碳原子上的两个R_{13}与其连接的C原子可形成取代或未取代的3-8元环烃基或取代或未取代的4-9元杂环基，从而与环B构成螺环结构；

或者，Y_1或Y_6中的环原子与Y_4中的环原子以及与所述环原子连接的取代基构成取代或未取代的3-8元环烃基、取代或未取代的4-9元杂环基、取代或未取代的6-10元芳基或取代或未取代的5-10元杂芳基，从而与环B构成并环结构；

或者，X_2连同Y_6中的环原子与R_{11}所连接的环原子以及与所述环原子连接的取代基构成取代或未取代的5或6元环烃基、取代或未取代的5或6元杂环基、取代或未取代的苯基或取代或未取代的5或6元杂芳基，从而与环A和B构成三并环结构；

环 B 为 5、6 或 7 元的杂环、苯环或 5、6 或 7 元的杂芳环；环 B 除可任选地被一个或多个未成环的 R_{13} 和/或 R_{12} 取代外，还可进一步任选地被 1、2 或 3 个选自羟基、氨基、卤素、取代或未取代的烷基、-NR'R''和取代或未取代的烷氧基的取代基取代；

R_1 选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2 选自：H、卤素、取代或未取代的烷基和取代或未取代的烷氧基；

R_3 选自：取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的烷基；或者 R_4 和 R_5 及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_6 选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烃基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基；所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；

R_7 选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基和取代或未取代的炔基；

R_8 选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基和取代或未取代的炔基；

R_9 选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、羟基和卤素；

R_{10} 选自：H、卤素和取代或未取代的烷基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、卤素、取代或未取代的烷基、-NR'R''和取代或未取代的烷氧基；

各不参与成环的 R_{12} 独立选自：H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或

未取代的C1-C4烷氧基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的6-14元芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-8元环烃基-C(O)-和取代或未取代的C1-C4烷基；

各不参与成环的R_{13}独立选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-6烷基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的C6-14芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-和NR'R''-C(O)-，或者在同一个碳原子上的两个R_{13}形成氧代（=O）或硫代（=S）；

R_{13}或R_{12}参与成环后，其环原子可任选地被1-3个选自O、N和S的杂原子取代；

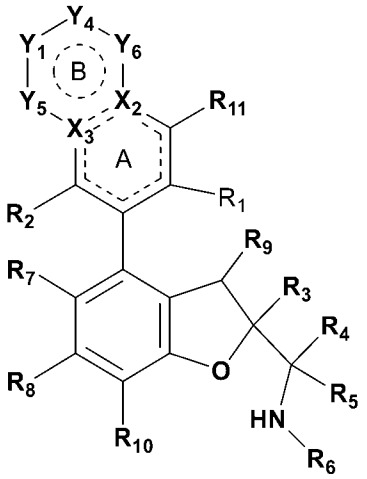
R'和R''各自独立选自H、C1-C4烷基、C3-C6环烷基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和卤代C1-C4烷基；

R_a选自H和C1-C4烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

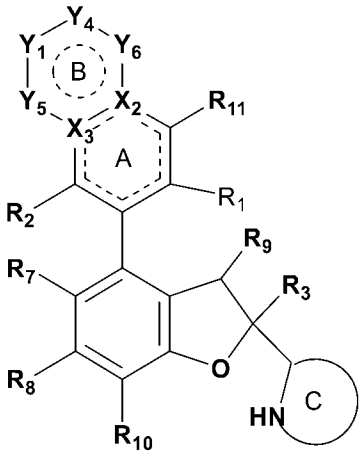
在一些实施方案中，R'和R''各自独立选自H、C1-C4烷基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和卤代C1-C4烷基。

在一些实施方案中，所述式I化合物具有下式Ia所示的结构：



Ia。

在一些实施方案中，所述式I化合物具有下式Ib所示的结构：



Ib

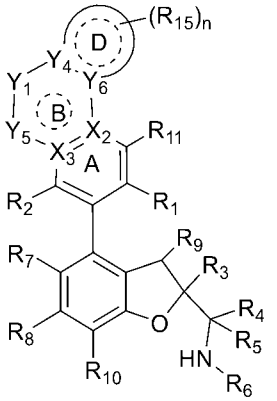
式中，

环 C 为取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；环 C 优选为取代或未取代的 4-8 元含氮单环杂环基、取代或未取代的 6-12 元含氮螺杂环基或取代或未取代的 6-12 元含氮并杂环基。

在一些实施方案中，环 A 为苯环或者 6 元杂芳环。

在一些实施方案中，环 A 为苯环或吡啶环。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物具有下式 IIa 所示的结构：



IIa

式中，

Y_4 选自：C、CH 和 N；

Y_6 选自：C、CH 和 N；

环 D 为 3-8 元环烃基、4-9 元杂环基、6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述 4-9 元杂环基和 5-10 元杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{15} 选自：H、卤素、氧代（=O）、硫代（=S）、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 6-10 元芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 3-8 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、6-10 元芳基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-8 元环烃基、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

n 为 0、1、2、3 或 4。

在一些实施方案中，X_2 选自：C 和 N；

X_3 选自：C 和 N；

Y_1 选自：键、O、NH、-$N(CH_3)$-、CH_2 和-$CH(CH_3)$-；

Y_5 选自：O、S、N、CH_2、CH、NH、-$N(CH_3)$- 、-OCH_2-、-$NHCH_2$-、-$N(CH_3)CH_2$-和-CH_2CH_2-；

Y_4 选自：C、CH 或 N；

Y_6 选自：C、CH 或 N；

R_{15} 选自：H、氟、氯、乙酰基、羟基、C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、NR'R''-C(O)-、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基；R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

n 为 0 或 1；

R_1 选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2 选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_3 选自：取代或未取代的芳基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷基；或者 R_4

和 R_5 及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_6 选自：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基、取代或未取代的 C2-C6 炔基、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基和取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基和取代或未取代的 6-12 元螺杂环基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的 4-9 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基；

R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_9 选自：H、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、羟基和卤素；

R_{10} 选自：H、卤素和 C1-C4 烷基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4 烷基、-NR'R''和 C1-C4 烷氧基；

R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

在一些实施方案中，R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基和 C3-C6 环烷基。

在一些实施方案中，R_1 选自：氰基、$-C(O)NH_2$ 和 $-C(O)NHCH_3$；R_2 选自：H、氟和甲氧基；

R_3 为苯基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H 和 C1-C4 烷基；

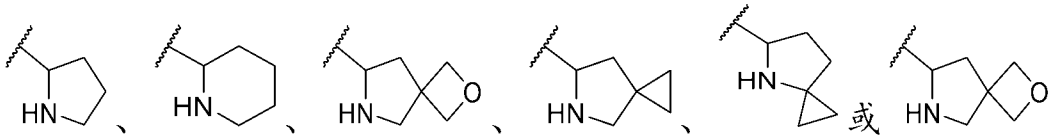
R_6 为 H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基或取代或未取代的 C2-C6 炔基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的 C1-C4 烷氧基，氰基，任选被卤素取代的 $S(O)_2$-C1-C4 烷基-，任选被卤素取代的 C1-C4 烷基，$-S(O)_2$-NR'R''，$-S(O)_2-NH_2$，-C(O)-C1-C4 烷基，-NR'-C(O)-C1-C4 烷基以及任选被

1、2 或 3 个选自 C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、卤素、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基的取代基取代的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基，其中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 3-8 元环烃基或取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2、-NR'-C(O)-C1-C4 烷基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、-C(O)-C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基羰基，所述 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、氰基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、羟基、卤素、NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2 和-NR'-C(O)-C1-C4 烷基，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：



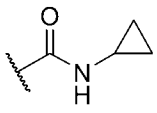
波浪线表示键连接位置；

R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

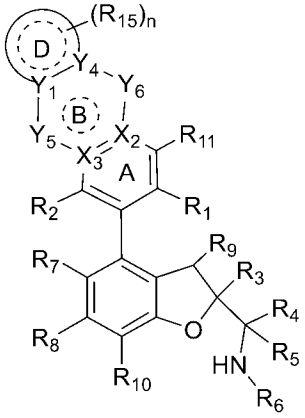
R_9 选自：H、甲基、甲氧基、羟基和 F；

R_{10} 选自：H、F 和甲基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-$NH(CH_3)$。

在一些实施方案中，R_1 选自：氰基、-C(O)NH_2、-C(O)$NHCH_3$ 和  。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物具有下式 IIb 所示的结构：



IIb

式中，

Y_1 选自：C、CH 和 N；

Y_4 选自：C、CH 和 N；

环 D 为 3-8 元环烃基、4-9 元杂环基、6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述 4-9 元杂环基和 5-10 元杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{15} 选自：H、卤素、氧代（=O）、硫代（=S）、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 6-10 元芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 3-8 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、6-10 元芳基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-8 元环烃基、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

n 为 0、1、2、3 或 4。

在一些实施方案中，X_2 和 X_3 为 C；

Y_1 选自：C、CH 和 N；

Y_4选自：C、CH和N；

Y_5选自：键、O、S、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-C(O)-、N、NH、-N(CH$_3$)-、CH$_2$、-CH(CH$_3$)-、-OCH$_2$-、-NHCH$_2$-、-N(CH$_3$)CH$_2$-和-CH$_2$CH$_2$-；

Y_6选自：键、O、S、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-C(O)-、N、CH$_2$、CH、NH、-N(CH$_3$)-、-OCH$_2$-、-NHCH$_2$-、-N(CH$_3$)CH$_2$-和-CH$_2$CH$_2$-；且Y_5和Y_6不同时为键；

R_{15}选自：H、氟、氯、乙酰基、羟基、C1-C4烷氧基、氰基、-NR'R''、NR'R''-C(O)-、3-8元环烃基-C(O)-、C1-C4卤代烷基和C1-C4烷基；R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；

n为0或1；

R_1选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_3选自：取代或未取代的芳基；

R_4和R_5各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的C1-C4烷基；或者R_4和R_5及其相连的碳原子形成3-6元取代或未取代的环，所述环任选含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；

R_6选自：H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C2-C6炔基、取代或未取代的3-8元环烃基、取代或未取代的6-14元芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基和取代或未取代的4-9元单环或并环杂环基、取代或未取代的6-12元桥环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基、取代或未取代的6-12元螺环基和取代或未取代的6-12元螺杂环基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成任选地被1、2或3个选自H、氘、羟基、氰基、C1-C4烷基、卤素和C1-C4烷氧基的取代基取代的4-9元单环或并环杂环基、6-12元桥杂环基或6-12元螺杂环基；

R_7和R_8各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_9选自：H、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、羟基和卤素；

R_{10}选自：H、卤素和C1-C4烷基；

R_{11}选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4烷基、-NR'R''和C1-C4烷氧基；

R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

在一些实施方案中，R_1选自：氰基、$-C(O)NH_2$和$-C(O)NHCH_3$；

R_2选自：H、氟和甲氧基；

R_3为苯基；

R_4和R_5各自独立选自：H和C1-C4烷基；

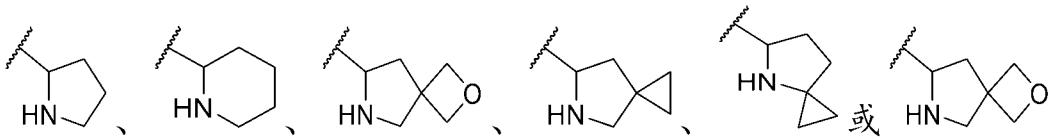
R_6为H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C2-C6烯基或取代或未取代的C2-C6炔基，其取代基为1、2或3个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的C1-C4烷氧基，氰基，任选被卤素取代的$S(O)_2$-C1-C4烷基-，任选被卤素取代的C1-C4烷基，$-S(O)_2$-NR'R''，$-S(O)_2-NH_2$，-C(O)-C1-C4烷基，-NR'-C(O)-C1-C4烷基以及任选被1、2或3个选自C1-C4烷基、卤代C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、卤素、氰基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-8元环烃基和4-9元杂环基的取代基取代的6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-8元环烃基和4-9元杂环基，其中，R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；或

R_6为取代或未取代的3-8元环烃基或取代或未取代的4-9元单环或并环杂环基，其取代基为1、2或3个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、$-S(O)_2$-NR'R''、$-S(O)_2-NH_2$、-NR'-C(O)-C1-C4烷基、$-S(O)_2$-C1-C4烷基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、-C(O)-C1-C4烷基和C1-C4烷氧基羰基，所述C1-C4烷基和C1-C4烷氧基任选地被1、2或3个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中所述R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；或

R_6为取代或未取代的6-12元桥环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基、取代或未取代的6-12元螺环基或取代或未取代的6-12元螺杂环基，其取代基为1、2或3个，选自：C1-C4烷基、卤代C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、氰基、$-S(O)_2$-C1-C4烷基、羟基、卤素、NR'R''、$-S(O)_2$-NR'R''、$-S(O)_2-NH_2$和-NR'-C(O)-C1-C4烷基，其中所述R'和R''各自独立选

自 H 和 C1-C4 烷基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：



，其中波浪线表示键连接位置；

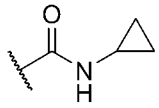
R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

R_9 选自：H、甲基、甲氧基、羟基和 F；

R_{10} 选自：H、F 和甲基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-$NH(CH_3)$。

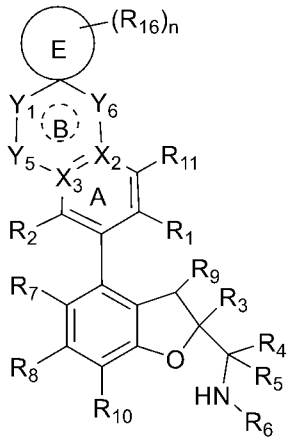
在一些实施方案中，环 D 为 3-6 元环烃基、4-6 元杂环基、6-10 元芳基或 5-8 元杂芳基，其中所述 4-6 元杂环基和 5-8 元杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；R_{15} 选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 3-8 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、4-9 元杂环基、3-8 元环烃基、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；n 为 0、1 或 2。

在一些实施方案中，R_1 选自：氰基、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$ 和 

。在一些实施方案中，R_{15} 选自：H、氟、氯、乙酰基、羟基、C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、NR'R''-C(O)-、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基；R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；n 为 0 或 1。

在一些实施方案中，R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基和 C3-C6 环烷基。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物具有下式 IIc 所示的结构：



IIc

式中，

环 E 为 3-8 元环烃基或 4-9 元杂环基，其中所述 4-9 元杂环基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{16} 选自 H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 酰基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；优选地，所述 C1-C4 烷基、C1-C4 酰基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

n 为 0、1、2、3 或 4。

在一些实施方案中，X_2 和 X_3 为 C；

Y_1 选自：O 或 CH_2；

Y_5 选自：键、O、NH、$-N(CH_3)-$、CH_2 和 $-CH(CH_3)-$；

Y_6 选自：键、O、S、N、CH_2、CH、NH 和 $-N(CH_3)-$；

R_{16} 选自卤素、C1-C4 烷基、羟基、C1-C4 酰基和 C1-C4 烷氧基；

R_1 选自：氰基和 -C(O)NR'R''；

R_2 选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_3 选自：取代或未取代的芳基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷基；或者 R_4 和 R_5 及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_6 选自：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧

基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C2-C6炔基、取代或未取代的3-8元环烃基、取代或未取代的6-14元芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基和取代或未取代的4-9元单环或并环杂环基、取代或未取代的6-12元桥环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基、取代或未取代的6-12元螺环基和取代或未取代的6-12元螺杂环基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成任选地被1、2或3个选自H、氘、羟基、氰基、C1-C4烷基、卤素和C1-C4烷氧基的取代基取代的4-9元单环或并环杂环基、6-12元桥杂环基或6-12元螺杂环基；

R_7和R_8各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_9选自：H、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、羟基和卤素；

R_{10}选自：H、卤素和C1-C4烷基；

R_{11}选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4烷基、-NR'R''和C1-C4烷氧基；

R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

在一些实施方案中，R_1选自：氰基、$-C(O)NH_2$和$-C(O)NHCH_3$；

R_2选自：H、氟和甲氧基；

R_3为苯基；

R_4和R_5各自独立选自：H和C1-C4烷基；

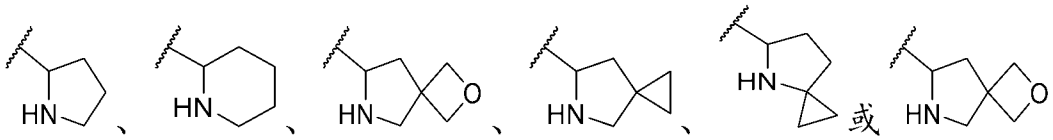
R_6为H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C2-C6烯基或取代或未取代的C2-C6炔基，其取代基为1、2或3个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的C1-C4烷氧基，氰基，任选被卤素取代的$S(O)_2$-C1-C4烷基-，任选被卤素取代的C1-C4烷基，$-S(O)_2$-NR'R''，$-S(O)_2-NH_2$，-C(O)-C1-C4烷基，-NR'-C(O)-C1-C4烷基以及任选被1、2或3个选自C1-C4烷基、卤代C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、卤素、氰基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-8元环烃基和4-9元杂环基的取代基取代的6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-8元环烃基和4-9元杂环基，其中，R'和R''各自独立

选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 3-8 元环烃基或取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2、-NR'-C(O)-C1-C4 烷基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、-C(O)-C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基羰基，所述 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、氰基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、羟基、卤素、NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2 和-NR'-C(O)-C1-C4 烷基，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：



波浪线表示键连接位置；

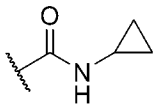
R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

R_9 选自：H、甲基、甲氧基、羟基和 F；

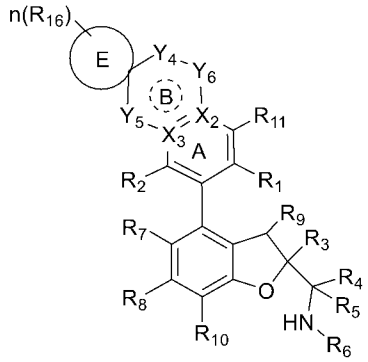
R_{10} 选自：H、F 和甲基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-$NH(CH_3)$。

在一些实施方案中，R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基和 C3-C6 环烷基。

在一些实施方案中，R_1 选自：氰基、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$ 和 。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物具有下式 IId 所示的结构：



IId

式中，

环 E 为 3-8 元环烃基或 4-9 元杂环基，其中所述 4-9 元杂环基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{16} 选自 H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 酰基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；优选地，所述 C1-C4 烷基、C1-C4 酰基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

n 为 0、1、2、3 或 4。

在一些实施方案中，X_2 和 X_3 为 C；

Y_4 选自：O 或 CH_2；

Y_5 选自：键、O、NH、$-N(CH_3)-$、CH_2 和 $-CH(CH_3)-$；

Y_6 选自：键、O、S、N、CH_2、CH、NH 和 $-N(CH_3)-$；

R_{16} 选自卤素、C1-C4 烷基、羟基、C1-C4 酰基和 C1-C4 烷氧基；

R_1 选自：氰基和 -C(O)NR'R''；

R_2 选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_3 选自：取代或未取代的芳基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷基；或者 R_4 和 R_5 及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_6 选自：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基、取代或未取代的 C2-C6 炔基、取代或未取

代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基和取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基和取代或未取代的 6-12 元螺杂环基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的 4-9 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基；

R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_9 选自：H、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、羟基和卤素；

R_{10} 选自：H、卤素和 C1-C4 烷基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4 烷基、-NR'R''和 C1-C4 烷氧基；

R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

在一些实施方案中，R_1 选自：氰基、$-C(O)NH_2$ 和 $-C(O)NHCH_3$；

R_2 选自：H、氟和甲氧基；

R_3 为苯基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H 和 C1-C4 烷基；

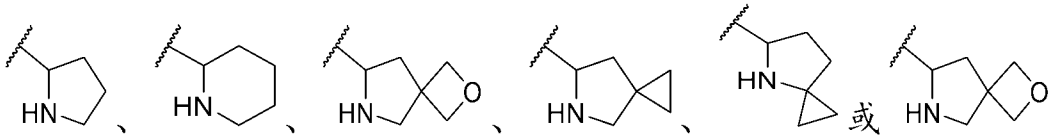
R_6 为 H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基或取代或未取代的 C2-C6 炔基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的 C1-C4 烷氧基，氰基，任选被卤素取代的 $S(O)_2$-C1-C4 烷基-，任选被卤素取代的 C1-C4 烷基，$-S(O)_2$-NR'R''，$-S(O)_2-NH_2$，-C(O)-C1-C4 烷基，-NR'-C(O)-C1-C4 烷基以及任选被 1、2 或 3 个选自 C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、卤素、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基的取代基取代的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基，其中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 3-8 元环烃基或取代或未取代的 4-9 元单环或并环

杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2、-NR'-C(O)-C1-C4 烷基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、-C(O)-C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基羰基，所述 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、氰基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、羟基、卤素、NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2 和-NR'-C(O)-C1-C4 烷基，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：



，其中波浪线表示键连接位置；

R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

R_9 选自：H、甲基、甲氧基、羟基和 F；

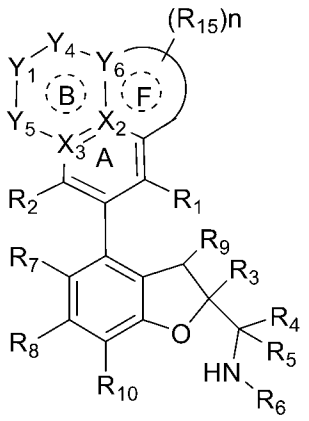
R_{10} 选自：H、F 和甲基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-$NH(CH_3)$。

在一些实施方案中，环 E 为 3-6 元环烃基或 4-6 元杂环基，其中所述 4-6 元杂环基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；R_{16} 选自 H、卤素、C1-C4 烷基、羟基和乙酰基；n 为 0 或 1。

在一些实施方案中，环 E 为环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、氮杂环戊烷基或哌啶基；R_{16} 选自 H、氟、甲基、乙基、羟基和乙酰基；n 为 0 或 1。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物具有下式 IIe 所示的结构：



IIe

式中，

X_2 是 C；

Y_6 选自：C、CH 和 N；

环 F 为 5 或 6 元环烃基、5 或 6 元杂环基、苯基或 5 或 6 元杂芳基，其中所述 5 或 6 元杂环基或 5 或 6 元杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{15} 选自：H、卤素、氧代（=O）、硫代（=S）、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 6-10 元芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 3-8 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、6-10 元芳基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-8 元环烃基、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；并且

n 为 0、1、2 或 3。

在一些实施方案中，环 F 为苯基或 5 或 6 元杂芳基，其中所述 5 或 6 元杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；和/或 R_{15} 选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 3-8 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤

代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基。在一些实施方案中，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、4-9元杂环基、3-8元环烃基、3-8元环烃基-C(O)-、C1-C4卤代烷基和C1-C4烷基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基，且n为0、1或2。

在一些实施方案中，环F为5元杂芳基，其中所述5元杂芳基含有1或2个选自O和N的杂原子；和/或R_{15}选自：H、氟、氯、乙酰基、羟基、C1-C4烷氧基、氰基、-NR'R''、NR'R''-C(O)-、3-8元环烃基-C(O)-、C1-C4卤代烷基和C1-C4烷基；其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基。在一些实施方案中，n为0或1。

在一些实施方案中，环F为吡咯基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、噁唑基或异噁唑基。

在一些实施方案中，Y_1、Y_4和Y_5独立选自：O、CH、CH_2、-$CH(CH_3)$-、N、NH和-$N(CH_3)$-；

环F为苯基或5或6元杂芳基，其中所述5或6元杂芳基含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；R_{15}选自：H、氟、氯、乙酰基、羟基、C1-C4烷氧基、氰基、-NR'R''、NR'R''-C(O)-、3-8元环烃基-C(O)-、C1-C4卤代烷基和C1-C4烷基；R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；n为0或1；

R_1选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_3选自：取代或未取代的芳基；

R_4和R_5各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的C1-C4烷基；或者R_4和R_5及其相连的碳原子形成3-6元取代或未取代的环，所述环任选含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；

R_6选自：H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C2-C6炔基、取代或未取代的3-8元环烃基、取代或未取代的6-14元芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基和取代或未取代的4-9元单环或并环杂环基、取代或未取代的6-12元桥环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基、取代或未取代的6-12元螺环基和取

代或未取代的 6-12 元螺杂环基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的 4-9 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基；

R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_9 选自：H、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、羟基和卤素；

R_{10} 选自：H、卤素和 C1-C4 烷基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4 烷基、-NR'R''和 C1-C4 烷氧基；

R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

在一些实施方案中，R_1 选自：氰基、$-C(O)NH_2$ 和$-C(O)NHCH_3$；

R_2 选自：H、氟和甲氧基；

R_3 为苯基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H 和 C1-C4 烷基；

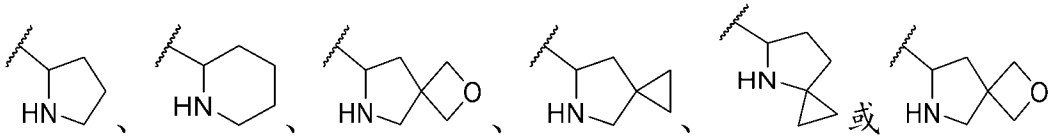
R_6 为 H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基或取代或未取代的 C2-C6 炔基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的 C1-C4 烷氧基，氰基，任选被卤素取代的 $S(O)_2$-C1-C4 烷基-，任选被卤素取代的 C1-C4 烷基，$-S(O)_2$-NR'R''，$-S(O)_2-NH_2$，-C(O)-C1-C4 烷基，-NR'-C(O)-C1-C4 烷基以及任选被 1、2 或 3 个选自 C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、卤素、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基的取代基取代的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基，其中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 3-8 元环烃基或取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、$-S(O)_2$-NR'R''、$-S(O)_2-NH_2$、-NR'-C(O)-C1-C4 烷基、$-S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、-C(O)-C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基

羰基，所述 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、氰基、$-S(O)_2$-C1-C4 烷基、羟基、卤素、NR'R''、$-S(O)_2$-NR'R''、$-S(O)_2-NH_2$ 和-NR'-C(O)-C1-C4 烷基，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：



，其中波浪线表示键连接位置；

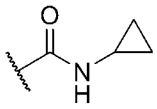
R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

R_9 选自：H、甲基、甲氧基、羟基和 F；

R_{10} 选自：H、F 和甲基；

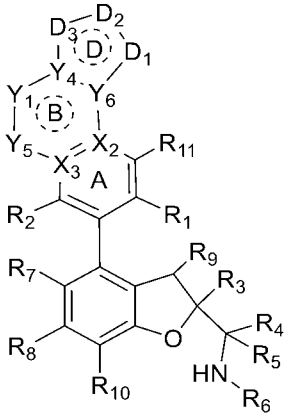
R_{11} 选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-$NH(CH_3)$。

在一些实施方案中，R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基和 C3-C6 环烷基。

在一些实施方案中，R_1 选自：氰基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHCH_3$ 和 

。

在一些实施方案中，所述式 IIa 化合物具有下式 IIIa 所示的结构：



IIIa

式中，

D_1 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_f 和 CR_fR_g；

D_2 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、C(O)-NRe、N-NR_e、CR_f-NR_e、N=N 和 $N=C(R_f)$；

D_3 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$ 和$(CR_fR_g)_p$；

条件是 D_1 和 D_2、D_1 和 D_3 不同时为 O、S、-S(O)-或-$S(O)_2$-且满足键价理论；

各 R_e 在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-6 元环烃基、3-6 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各 R_f 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各 R_g 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或

3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

或者在同一个碳原子上的 R_f 和 R_g 形成氧代（=O）或者硫代（=S）；并且

各 p 独立为 1、2、3 或 4，优选 1 或 2。

在一些实施方案中，X_2 选自：C 和 N；

X_3 选自：C 和 N；

Y_1 选自：键、O、NH、$-N(CH_3)-$、CH_2 和 $-CH(CH_3)-$；

Y_5 选自：O、S、N、CH_2、CH、NH、$-N(CH_3)-$、$-OCH_2-$、$-NHCH_2-$、$-N(CH_3)CH_2-$ 和 $-CH_2CH_2-$；

Y_4 选自：C、CH 或 N；

Y_6 选自：C、CH 或 N；

D_1 选自：O、S、N、NR_e、CR_f 和 CR_fR_g；

D_2 选自：O、S、N、NR_e、$(CR_f)_p$ 和 $(CR_fR_g)_p$；

D_3 选自：O、S、N、NR_e、$(CR_f)_p$ 和 $(CR_fR_g)_p$；

R_1 选自：氰基和 -C(O)NR'R''；

R_2 选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_3 选自：取代或未取代的芳基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷基；或者 R_4 和 R_5 及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_6 选自：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基、取代或未取代的 C2-C6 炔基、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基和取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基和取代或未取代的 6-12 元螺杂环基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基的取代基取

代的 4-9 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基；

R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_9 选自：H、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、羟基和卤素；

R_{10} 选自：H、卤素和 C1-C4 烷基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4 烷基、-NR'R''和 C1-C4 烷氧基；

R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

在一些实施方案中，R_1 选自：氰基、$-C(O)NH_2$ 和 $-C(O)NHCH_3$；

R_2 选自：H、氟和甲氧基；

R_3 为苯基；

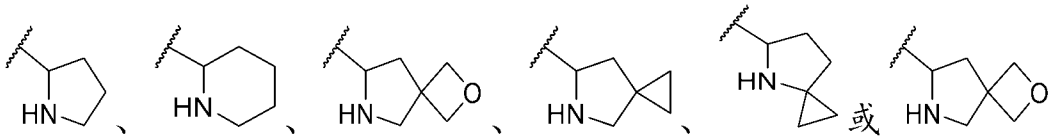
R_4 和 R_5 各自独立选自：H 和 C1-C4 烷基；

R_6 为 H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基或取代或未取代的 C2-C6 炔基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的 C1-C4 烷氧基，氰基，任选被卤素取代的 $S(O)_2$-C1-C4 烷基-，任选被卤素取代的 C1-C4 烷基，$-S(O)_2$-NR'R''，$-S(O)_2-NH_2$，-C(O)-C1-C4 烷基，-NR'-C(O)-C1-C4 烷基以及任选被 1、2 或 3 个选自 C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、卤素、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基的取代基取代的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基，其中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 3-8 元环烃基或取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、$-S(O)_2$-NR'R''、$-S(O)_2-NH_2$、-NR'-C(O)-C1-C4 烷基、$-S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、-C(O)-C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基羧基，所述 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6为取代或未取代的6-12元桥环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基、取代或未取代的6-12元螺环基或取代或未取代的6-12元螺杂环基，其取代基为1、2或3个，选自：C1-C4烷基、卤代C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、氰基、-S(O)$_2$-C1-C4烷基、羟基、卤素、NR'R''、-S(O)$_2$-NR'R''、-S(O)$_2$-NH$_2$和-NR'-C(O)-C1-C4烷基，其中所述R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成任选地被1、2或3个选自H、氘、羟基、甲基、F和甲氧基的取代基取代的如下基团：



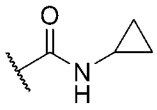
，其中波浪线表示键连接位置；

R_7和R_8各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

R_9选自：H、甲基、甲氧基、羟基和F；

R_{10}选自：H、F和甲基；

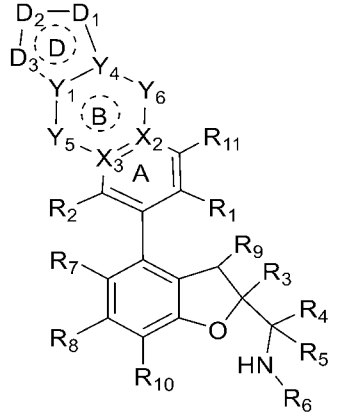
R_{11}选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-NH(CH$_3$)。

在一些实施方案中，R_1选自：氰基、-C(O)NH$_2$、-C(O)NHCH$_3$和

。

在一些实施方案中，R'和R''各自独立选自H、C1-C4烷基和C3-C6环烷基。

在一些实施方案中，所述式IIb化合物具有下式IIIb所示的结构：



IIIb

式中，

D_1选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_f和CR_fR_g；

D_2选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、C(O)-NRe、N-NR_e、CR_f-NR_e、和；

D_3选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$和$(CR_fR_g)_p$；

条件是D_1和D_2、D_1和D_3不同时为O、S、-S(O)-或-$S(O)_2$-且满足键价理论；

各R_e在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、4-9元杂环基、3-6元环烃基、3-6元环烃基-C(O)-、C1-C4卤代烷基和C1-C4烷基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

各R_f在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-和NR'R''-C(O)-，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基、3-6元环烃基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和3-6元环烃基-C(O)-任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

各R_g在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-和NR'R''-C(O)-，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基、3-6元环烃基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和3-6元环烃基-C(O)-任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

或者在同一个碳原子上的R_f和R_g形成氧代（=O）或者硫代（=S）；并

且

各 p 独立为 1、2、3 或 4，优选 1 或 2。

在一些实施方案中，X_2 和 X_3 为 C；

Y_1 选自：C、CH 和 N；

Y_4 选自：C、CH 和 N；

Y_5 选自：键、O、S、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(O)-、N、NH、-$N(CH_3)$-、CH、CH_2、-$CH(CH_3)$-、-OCH_2-、-$NHCH_2$-、-$N(CH_3)CH_2$-和-CH_2CH_2-；

Y_6 选自：键、O、S、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(O)-、N、CH_2、CH、-$CH(CH_3)$-、NH、-$N(CH_3)$-、-OCH_2-、-$NHCH_2$-、-$N(CH_3)CH_2$-和-CH_2CH_2-；且 Y_5 和 Y_6 不同时为键；

D_1 选自：O、S、N、NR_e、CR_f 和 CR_fR_g；

D_2 选自：O、S、N、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$ 、C(O)-NRe、N-NR_e、CR_f-NR_e、$N{=}N$ 和 $N{=}C(R_f)$；

D_3 选自：O、S、N、NR_e、$(CR_f)_p$ 和$(CR_fR_g)_p$；

R_1 选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2 选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_3 选自：取代或未取代的芳基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷基；或者 R_4 和 R_5 及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_6 选自：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基、取代或未取代的 C2-C6 炔基、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基和取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基和取代或未取代的 6-12 元螺杂环基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3

个选自 H、氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的 4-9 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基；

R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_9 选自：H、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、羟基和卤素；

R_{10} 选自：H、卤素和 C1-C4 烷基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4 烷基、-NR'R''和 C1-C4 烷氧基；

R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

在一些实施方案中，R_1 选自：氰基、$-C(O)NH_2$ 和 $-C(O)NHCH_3$；

R_2 选自：H、氟和甲氧基；

R_3 为苯基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H 和 C1-C4 烷基；

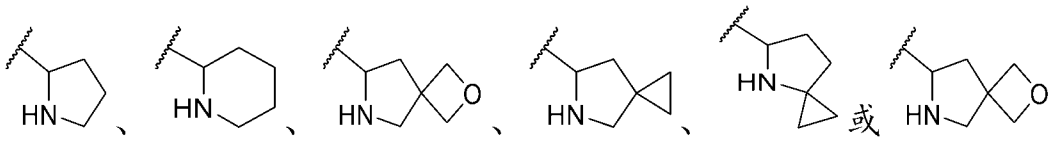
R_6 为 H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基或取代或未取代的 C2-C6 炔基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的 C1-C4 烷氧基，氰基，任选被卤素取代的 $S(O)_2$-C1-C4 烷基-，任选被卤素取代的 C1-C4 烷基，$-S(O)_2$-NR'R''，$-S(O)_2-NH_2$，-C(O)-C1-C4 烷基，-NR'-C(O)-C1-C4 烷基以及任选被 1、2 或 3 个选自 C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、卤素、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基的取代基取代的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基，其中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 3-8 元环烃基或取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、$-S(O)_2$-NR'R''、$-S(O)_2-NH_2$、-NR'-C(O)-C1-C4 烷基、$-S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、-C(O)-C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基羰基，所述 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

或

R_6为取代或未取代的6-12元桥环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基、取代或未取代的6-12元螺环基或取代或未取代的6-12元螺杂环基，其取代基为1、2或3个，选自：C1-C4烷基、卤代C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、氰基、$-S(O)_2$-C1-C4烷基、羟基、卤素、NR'R''、$-S(O)_2$-NR'R''、$-S(O)_2-NH_2$和-NR'-C(O)-C1-C4烷基，其中所述R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成任选地被1、2或3个选自H、氘、羟基、甲基、F和甲氧基的取代基取代的如下基团：



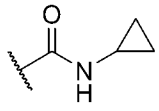
，其中波浪线表示键连接位置；

R_7和R_8各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

R_9选自：H、甲基、甲氧基、羟基和F；

R_{10}选自：H、F和甲基；

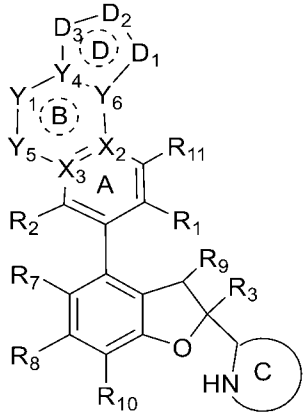
R_{11}选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和$-NH(CH_3)$。

在一些实施方案中，R_1选自：氰基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHCH_3$和

。

在一些实施方案中，R'和R''各自独立选自H、C1-C4烷基和C3-C6环烷基。

在一些实施方案中，所述式IIIa化合物具有下式IVa所示的结构：

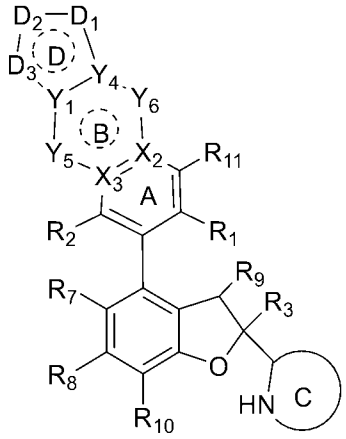


IVa

式中，

环 C 为取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；环 C 优选为取代或未取代的 4-8 元含氮单环杂环基、取代或未取代的 6-12 元含氮螺杂环基或取代或未取代的 6-12 元含氮并杂环基。

在一些实施方案中，所述式 IIIb 化合物具有下式 IVb 所示的结构：

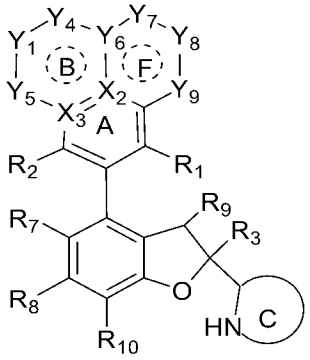


IVb

式中，

环 C 为取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；环 C 优选为取代或未取代的 4-8 元含氮单环杂环基、取代或未取代的 6-12 元含氮螺杂环基或取代或未取代的 6-12 元含氮并杂环基。

在一些实施方案中，所述式 IIe 化合物具有下式 IVc 所示的结构：



IVc

式中，

Y_7、Y_8和Y_9独立选自：键、O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_f和CR_fR_g，条件是Y_7、Y_8和Y_9中最多只有一个为键，Y_7和Y_8、Y_8和Y_9不同时为O、S、-S(O)-或-$S(O)_2$-且满足键价理论，

各R_e在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、4-9元杂环基、3-6元环烃基、3-6元环烃基-C(O)-、C1-C4卤代烷基和C1-C4烷基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

各R_f在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-和NR'R''-C(O)-，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基、3-6元环烃基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和3-6元环烃基-C(O)-任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

各R_g在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-和NR'R''-C(O)-，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基、3-6元环烃基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和3-6元环烃基-C(O)-任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

或者在同一个碳原子上的R_f和R_g形成氧代（=O）或者硫代（=S）；

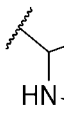
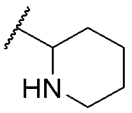
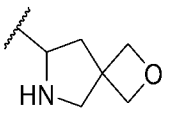
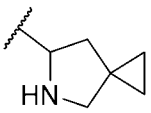
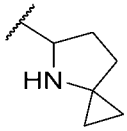
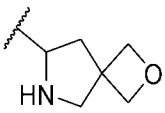
环C为取代或未取代的4-12元单环或并环杂环基、取代或未取代的6-

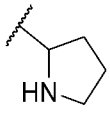
12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；环 C 优选为取代或未取代的 4-8 元含氮单环杂环基、取代或未取代的 6-12 元含氮螺杂环基或取代或未取代的 6-12 元含氮并杂环基。

在一些实施方案中，环 C 为取代或未取代的 4-8 元含氮单环杂环基、取代或未取代的 6-12 元含氮螺杂环基或取代或未取代的 6-12 元含氮并杂环基，所述 4-8 元含氮单环杂环基、6-12 元含氮螺杂环基和 6-12 元含氮并杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子。

在一些实施方案中，环 C 为任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的 4-9 元单环或并环杂环基。

在一些实施方案中，环 C 为任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：

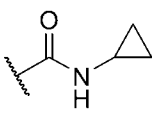
、、、、或，其中波浪线表示键连接位置。

在一些实施方案中，环 C 为任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的。

在一些实施方案中，R_1 选自：氰基和-C(=O)NR'R''；所述 R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和卤代 C1-C4 烷基。

在一些实施方案中，R_1 选自：氰基和-C(=O)NR'R''；所述 R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基、C3-C6 环烷基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和卤代 C1-C4 烷基。

在一些实施方案中，R_1 选自：氰基、-$C(=O)NH_2$ 和-$C(=O)NHCH_3$。

在一些实施方案中，R_1 选自：氰基、-$C(=O)NH_2$、-$C(=O)NHCH_3$ 和；。

在一些实施方案中，R_1为-C(O)NR'R''。

在一些实施方案中，R_1为-C(O)NHR'；所述R'选自H和C1-C4烷基。

在一些实施方案中，R_1为-C(O)NHR'；所述R'选自H、C1-C4烷基和C3-C6环烷基。

在一些实施方案中，R_1为-C(O)NH_2。

在一些实施方案中，R_1为-C(O)$NHCH_3$。

在一些实施方案中，R_2选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基。

在一些实施方案中，R_2选自H、卤素、C1-C4烷基和C1-C4烷氧基。

在一些实施方案中，R_2选自H、卤素、C1-C3烷基和C1-C3烷氧基。

在一些实施方案中，R_2选自H、卤素和甲氧基。

在一些实施方案中，R_2为卤素。

在一些实施方案中，R_2选自氟和氯。

在一些实施方案中，R_2为氟。

在一些实施方案中，R_3选自未取代或被1-3个选自羟基、卤素、C1-C4烷基、卤代C1-C4烷基和C1-C4烷氧基的取代基取代的苯基或杂芳基。

在一些实施方案中，R_3选自取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

在一些实施方案中，R_3选自取代或未取代的苯基和取代或未取代的吡啶基。

在一些实施方案中，R_3为苯基、氟苯基或吡啶基。

在一些实施方案中，R_3为苯基。

在一些实施方案中，R_4和R_5各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的C1-C4烷基；或者R_4和R_5及其相连的碳原子形成3-6元取代或未取代的环，所述环任选含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子。

在一些实施方案中，R_4和R_5各自独立选自：H和取代或未取代的烷基；或者R_4和R_5及其相连的碳原子形成3-6元取代或未取代的环，所述环任选含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子。

在一些实施方案中，R_4和R_5各自独立选自：H、取代或未取代的C1-C3

烷基；或者 R_4 和 R_5 及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子。

在一些实施方案中，R_4 和 R_5 各自独立选自：H 和取代或未取代的 C1-C4 烷基。

在一些实施方案中，R_4 和 R_5 各自独立选自：H 和取代或未取代的 C1-C3 烷基。

在一些实施方案中，R_4 和 R_5 各自独立选自：H 和 C1-C3 烷基。

在一些实施方案中，R_4 和 R_5 各自独立选自：H 和甲基。

在一些实施方案中，R_4 和 R_5 都为 H。

在一些实施方案中，R_6 选自：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基、取代或未取代的 C2-C6 炔基、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基和取代或未取代的 6-12 元螺杂环基。

在一些实施方案中，R_6 为 H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基或取代或未取代的 C2-C6 炔基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的 C1-C4 烷氧基，氰基，任选被卤素取代的-$S(O)_2$-C1-C4 烷基，任选被卤素取代的 C1-C4 烷基，-$S(O)_2$-NR'R''，-$S(O)_2$-NH_2，-C(O)-C1-C4 烷基，-NR'-C(O)-C1-C4 烷基以及任选被 1、2 或 3 个选自 C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、卤素、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基的取代基取代的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基，其中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 3-8 元环烃基或取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2、-NR'-C(O)-C1-C4 烷基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、-C(O)-C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基

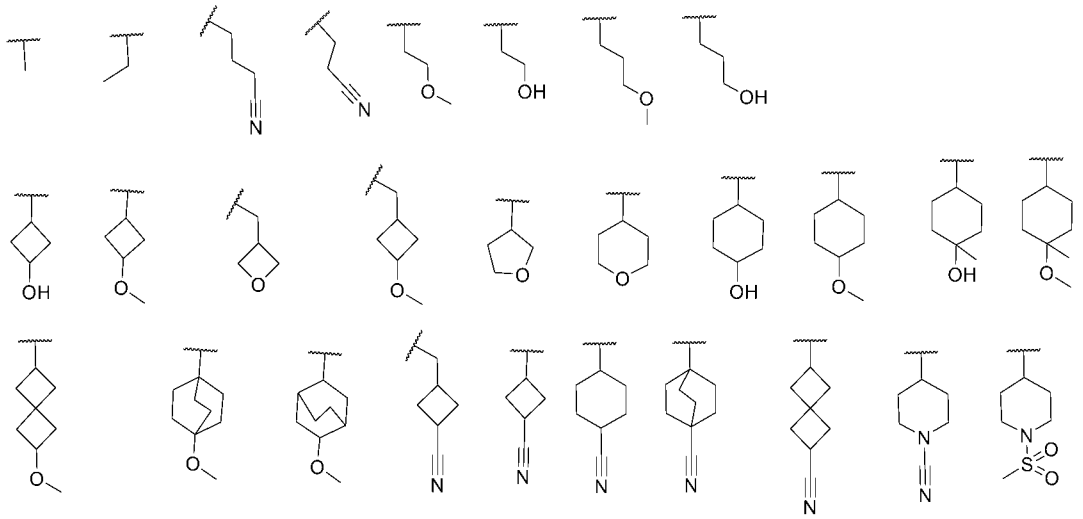
羰基，所述 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、氰基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、羟基、卤素、NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2 和-NR'-C(O)-C1-C4 烷基，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基。

在一些实施方案中，R_6 选自：H；C1-C4 烷基，其任选地被 1、2 或 3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷氧基、氰基和 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-的取代基取代；3-8 元环烃基，其任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基的取代基取代；4-9 元杂环基，其任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基的取代基取代；和 6-12 元桥环基、6-12 元螺环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基，其各自任选地被 1、2 或 3 个选自 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基和氰基的取代基取代。

在一些实施方案中，R_6 为-L-W-Z，其中 L 为键或取代或未取代的 C1-C4 烷基；W 为键、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基；Z 为氢、卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、羟基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2、氰基、-C(O)-C1-C4 烷基、-O-3-8 元环烃基或-NR'-C(O)-C1-C4 烷基，其中，R'和 R''各自独立为 H 或 C1-C4 烷基。

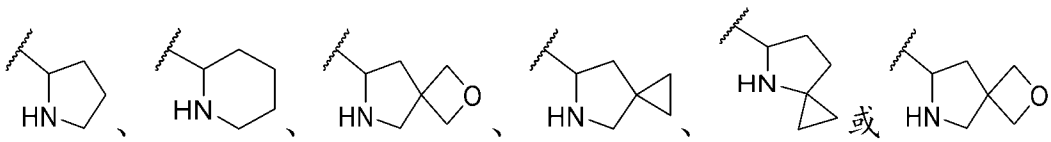
在一些实施方案中，所述-L-W-Z 选自：



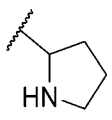
，其中波浪线表示键连接位置。

在一些实施方案中，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的 4-9 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基。

在一些实施方案中，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：



，其中波浪线表示键连接位置。

在一些实施方案中，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的 。

在一些实施方案中，R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C2-C4 烯基和取代或未取代的 C2-C4 炔基。

在一些实施方案中，R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C3 烷基、取代或未取代的 C1-C3 卤代烷基、取代或未取代的 C1-

C3 烷氧基、取代或未取代的 C2-C4 烯基和取代或未取代的 C2-C4 炔基。

在一些实施方案中，R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基。

在一些实施方案中，R_7 和 R_8 各自独立选自：氟和氯。

在一些实施方案中，R_7 为氯，R_8 为氟。

在一些实施方案中，R_9 选自 H、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、羟基和卤素。

在一些实施方案中，R_9 选自 H、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、羟基和卤素。

在一些实施方案中，R_9 选自 H、甲基、甲氧基、羟基和 F。

在一些实施方案中，R_9 为 H。

在一些实施方案中，R_{10} 选自：H、卤素和 C1-C4 烷基。

在一些实施方案中，R_{10} 选自：H、卤素和 C1-C3 烷基。

在一些实施方案中，R_{10} 选自：H、F 和甲基。

在一些实施方案中，R_{10} 为 H。

在一些实施方案中，R_{11} 选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C3 烷基、-NR'R'' 和 C1-C3 烷氧基，其中，R'和 R''独立选自 C1-C4 烷基。

在一些实施方案中，R_{11} 选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-NH(CH_3)。

在一些实施方案中，R_{11} 为 H。

在一些实施方案中，当不参与成环的 R_{12} 存在时，其各自独立选自：H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-8 元环烃基-C(O)-和取代或未取代的 C1-C4 烷基，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-8 元环烃基-C(O)-和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代。

在一些实施方案中，当不参与成环的 R_{12} 存在时，其各自独立选自：H、乙酰基、丙酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、4-6 元杂环基、3-5 元

环烃基-C(O)-和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代。

在一些实施方案中，当不参与成环的 R_{13} 存在时，其各自独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，或者在同一个碳原子上的两个 R_{13} 形成氧代（=O）或硫代（=S）；其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C6 烷基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代。

在一些实施方案中，当不参与成环的 R_{13} 存在时，其各自独立选自：H、氟、氯、C1-C4 酰基、羟基、氰基、C1-C4 烷氧基、C1-C6 烷基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-4 元环烃基-C(O)-。

在一些实施方案中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基。

在一些实施方案中，R'和 R''各自独立选自 H、甲基和乙基。

在一些实施方案中，R_a 选自 H、甲基和乙基。

在一些实施方案中，R_{14} 为 H、卤素或 C1-C4 烷基。

在一些实施方案中，R_{14} 为 H 或甲基。

在一些实施方案中，R_{14} 为 H。

在一些实施方案中，R_{15} 选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 3-8 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、4-9 元杂环基、3-8 元环烃基、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基。

在一些实施方案中，R_{15} 选自：H、氟、氯、乙酰基、羟基、C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、NR'R''-C(O)-、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基；R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基。

在一些实施方案中，R_{16}选自卤素、C1-C4烷基、羟基、C1-C4酰基和C1-C4烷氧基。

在一些实施方案中，R_{16}选自H、卤素、C1-C4烷基、羟基和乙酰基。

在一些实施方案中，R_{16}选自H、羟基、卤素和C1-C4烷基。

在一些实施方案中，R_{16}选自H、氟、甲基、乙基、羟基和乙酰基。

在一些实施方案中，R_{16}为H、羟基或甲基。

在一些实施方案中，R_{16}为H。

在一些实施方案中，n为0、1、2、3或4。

在一些实施方案中，n为0、1或2。

在一些实施方案中，n为0或1。

在一些实施方案中，X_1为O。

在一些实施方案中，X_1为NH。

在一些实施方案中，X_1为$N(CH_3)$。

在一些实施方案中，X_2为C。

在一些实施方案中，X_2为N。

在一些实施方案中，X_3为C。

在一些实施方案中，X_3为N。

在一些实施方案中，Y_5选自：O、S、N、$CH(R_{13})$、$C(R_{13})$、$-OCH_2-$、$-N(R_{12})CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$N(R_{12})$。

在一些实施方案中，Y_5选自：键、O、S、-S(O)-、N、CH_2、CH、-C(O)-、-CH(OH)-、NH、$-N(CH_3)-$、$-OCH_2-$、$-NHCH_2-$、$-N(CH_3)CH_2-$和$-CH_2CH_2-$。

在一些实施方案中，Y_5选自：O、S、N、CH_2、CH、NH和$-N(CH_3)-$。

在一些实施方案中，Y_5选自：键、O、S、N、CH_2、CH、NH和$-N(CH_3)-$。

在一些实施方案中，Y_5选自：键、O、CH_2、NH、$-N(CH_3)-$和$-CH(CH_3)-$。

在一些实施方案中，Y_5为O。

在一些实施方案中，Y_5为CH或CH_2。

在一些实施方案中，Y_5为NH或N。

在一些实施方案中，Y_6选自：O、N、-S(O)-、$-SO_2-$、S、$CH(R_{13})$、$C(R_{13})$、$-OCH_2-$、$-N(R_{12})CH_2-$、$-CH_2CH_2-$和$N(R_{12})$。

在一些实施方案中，Y_6选自：键、O、S、-S(O)-、-S(O)$_2$-、N、CH、-C(O)-、CH_2、NH、-N(CH_3)-、-N(C_2H_4OH)-、-N(C(O)CH_3)-、-N(C(O)C_2H_5)-、-OCH_2-、-NHCH_2-、-N(CH_3)CH_2-和-CH_2CH_2-。

在一些实施方案中，Y_6选自：O、S、N、CH_2、CH、NH和-N(CH_3)-。

在一些实施方案中，Y_6选自：键、O、S、N、CH、CH_2、NH和-N(CH_3)-。

在一些实施方案中，Y_1和Y_4独立选自：键、O、N、NH、-N(CH_3)-、CH、CH_2和-CH(CH_3)-，且Y_1和Y_4不同时为键或者O。

在一些实施方案中，Y_1选自：键、O、NH、-N(CH_3)-、CH_2和-CH(CH_3)-。

在一些实施方案中，Y_1选自：O或CH_2。

在一些实施方案中，

Y_1选自：键、O、N、CH、CH_2、NH、CH(R_{13})、C(R_{13})$_2$和N(R_{12})；

Y_4选自：键、O、N、CH、CH_2、NH、CH(R_{13})、C(R_{13})$_2$和N(R_{12})；

且Y_1和Y_4不同时为键或O。

在一些实施方案中，

Y_1选自：键、O、NH、-N(CH_3)-、CH_2和-CH(CH_3)-；

Y_4选自：键、O、NH、-N(CH_3)-、CH_2和-CH(CH_3)-；

且Y_1和Y_4不同时为键或O。

在一些实施方案中，

Y_5选自：O、S、N、CH_2、CH、NH和-N(CH_3)-；

Y_6选自：O、S、N、CH_2、CH、NH和-N(CH_3)-；

Y_1选自：键、O、NH、-N(CH_3)-、CH_2和-CH(CH_3)-；

Y_4选自：键、O、NH、-N(CH_3)-、CH_2和-CH(CH_3)-；

且Y_1和Y_4中的不同时为键或O。

在一些实施方案中，

Y_1选自：键、O、NH、-N(CH_3)-、CH_2和-CH(CH_3)-；

Y_5选自：O、S、N、CH_2、CH、NH和-N(CH_3)-；

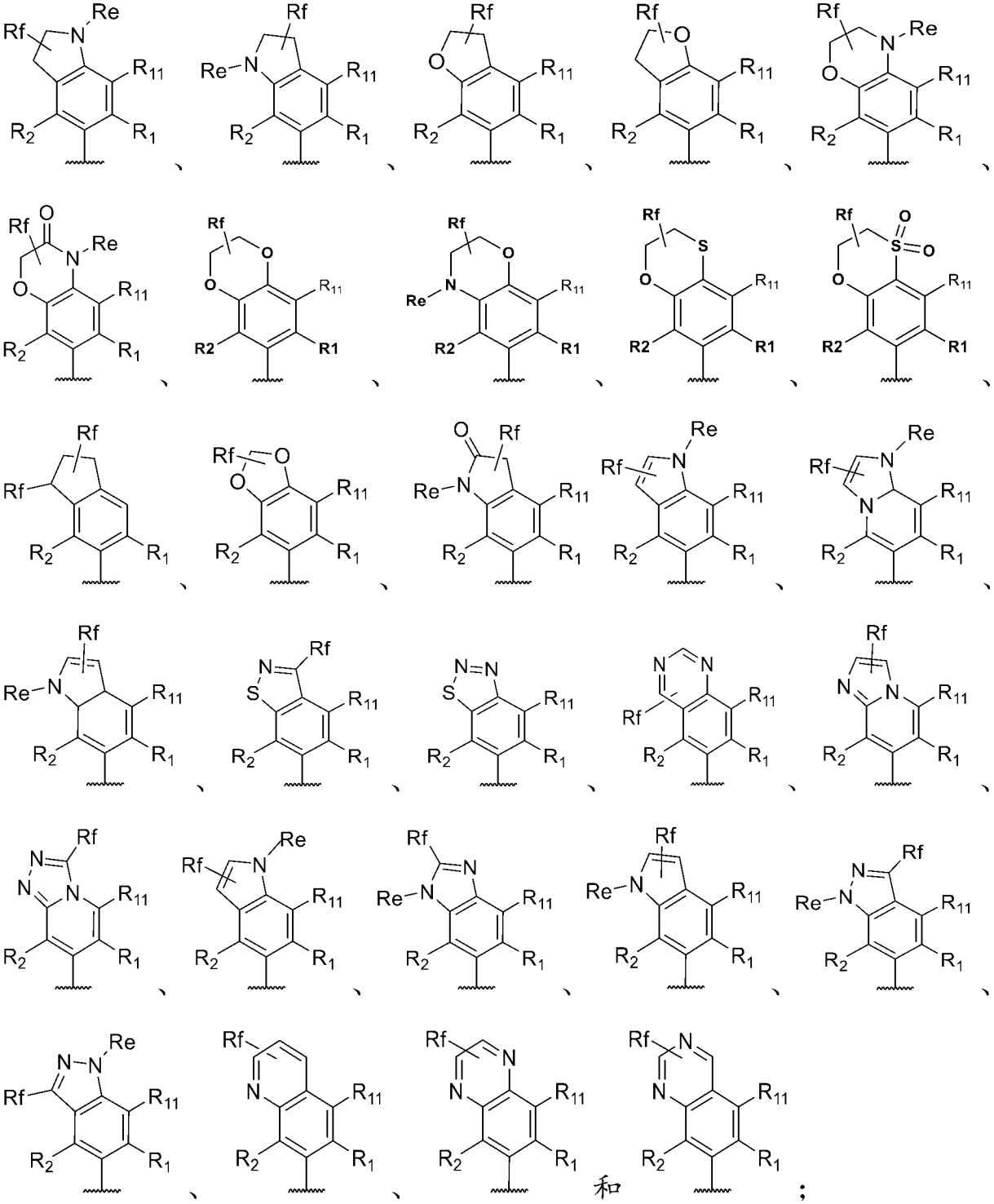
且Y_1和Y_5不同时为O。

在一些实施方案中，环B除可任选地被一个或多个未成环的R_{13}和/或R_{12}取代外，还可进一步任选地被1、2或3个选自羟基、氨基、卤素、取代或未

取代的 C1-C4 烷基、-NR'R''和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基的取代基取代。

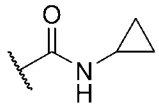
在一些实施方案中，环 B 除可任选地被一个或多个未成环的 R_{13} 和/或 R_{12} 取代外，还可进一步任选地被 1、2 或 3 个选自羟基、氨基、卤素、取代或未取代的 C1-C3 烷基、-NR'R''和取代或未取代的 C1-C3 烷氧基的取代基取代。

在一些实施方案中，所述环 A 与环 B 及其取代基一起形成以下任一基团：



其中，R_1 为氰基或-C(O)NR'R''；R_2 为 H 或卤素；R_{11} 为 H、羟基、-NR'R''、

卤素或 C1-C4 烷基；R_e选自 H、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和取代或未取代的 C1-C4 酰基；R_f选自 H、卤素、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 3-6 元环烃基；优选地，所述 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、3-6 元环烃基、3-6 元环烃基-C(O)-和 C1-C4 酰基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；其中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；波浪线指示键连接的位置。

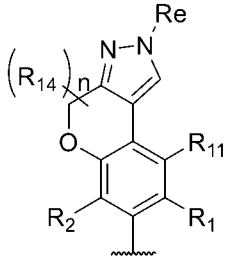
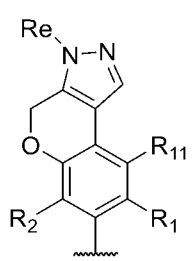
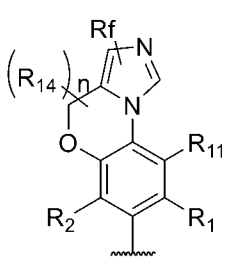
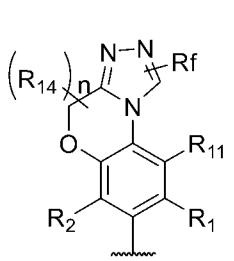
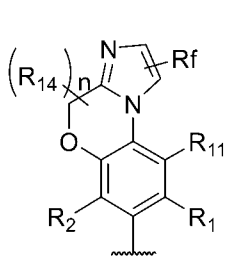
在一些实施方案中，R_1 为氰基、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHCH_3$ 和 ；R_2 为 H 或 F；R_{11} 为 H；R_e选自 H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、异丙基、环丙基、环丁基、三氟丙基、氧代环丁基、1，1-二氟环丁基、$-CH_2CH_2OH$、乙酰基、丙酰基和环丙酰基；R_f选自 H、F、Cl、羟基、氰基、$-NH_2$、甲氧基、$-CH_2OH$、$-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$、甲基、乙基、环丙基和环丁基。

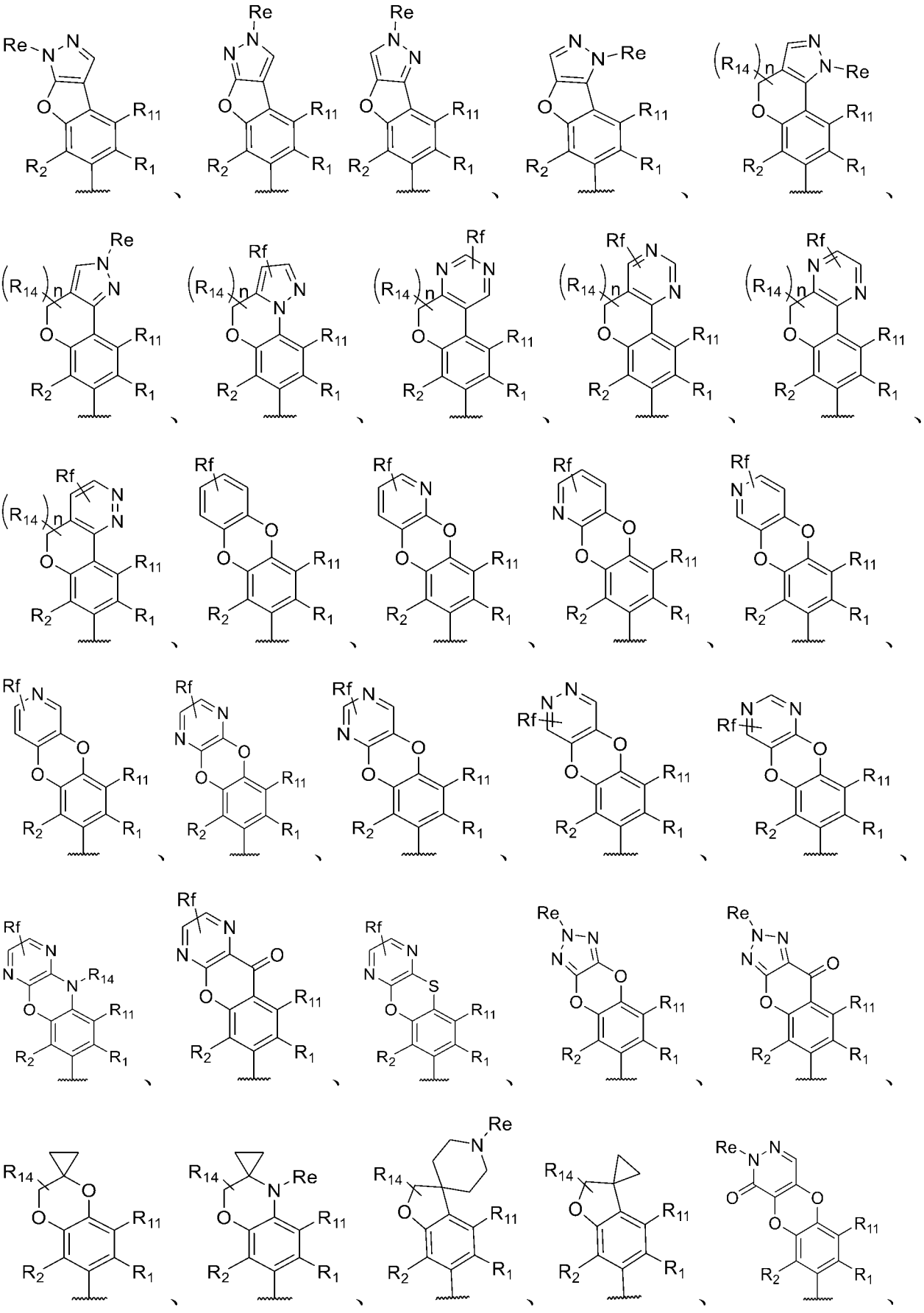
在一些实施方案中，R_1 为氰基、$-C(O)NH_2$ 或$-C(O)NHCH_3$；R_2 为 H 或 F；R_{11} 为 H；R_e选自 H、甲基、乙基、环丙基、环丁基、$-CH_2CH_2OH$、乙酰基、丙酰基和环丙酰基；R_f选自 H、F、Cl、羟基、氰基、$-NH_2$、甲氧基、甲基、乙基、环丙基和环丁基。

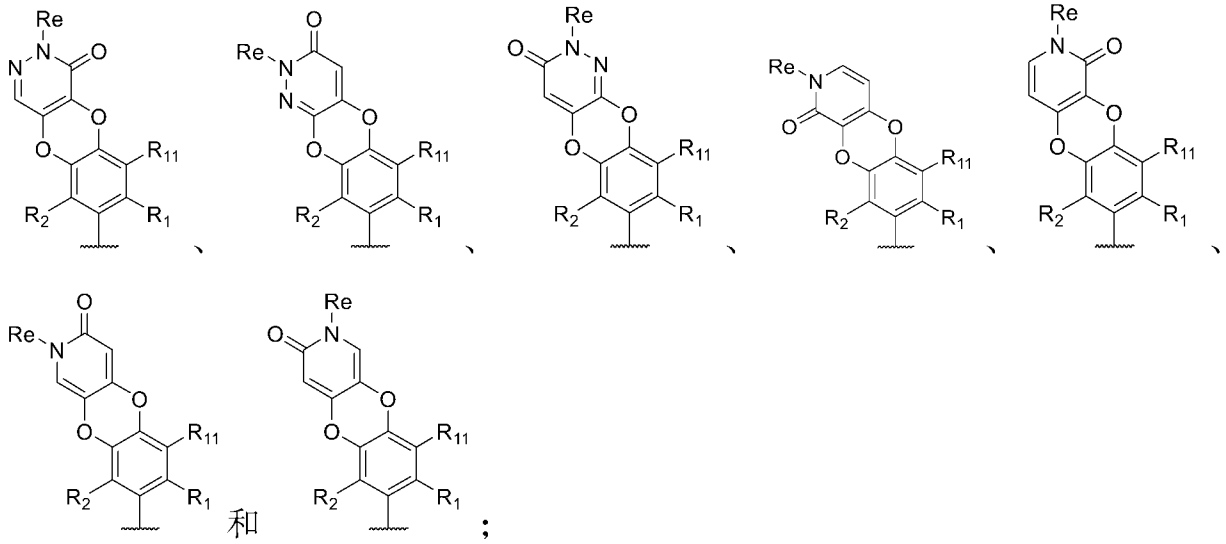
在一些实施方案中，R_1 为$-C(O)NH_2$ 或$-C(O)NHCH_3$；R_2 为 F；R_{11} 为 H；R_e选自 H、甲基、环丙基和乙酰基；R_f选自 H、F、Cl、羟基、氰基、$-NH_2$、$-CH_2OH$、甲氧基和甲基。

在一些实施方案中，R_1 为$-C(O)NH_2$ 或$-C(O)NHCH_3$；R_2 为 F；R_{11} 为 H；R_e选自 H、甲基、环丙基和乙酰基；R_f选自 H、F、Cl、羟基、氰基、$-NH_2$、甲氧基和甲基。

在一些实施方案中，所述环 A 与环 B 及其取代基一起形成以下任一基团：

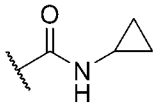
、、、、、





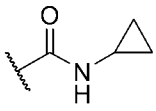
其中，R_1 为氰基或-C(O)NR'R''；R_2 为 H 或卤素；R_{11} 为 H、羟基、-NR'R''、卤素或 C1-C4 烷基；R_{14} 为 H、卤素或 C1-C4 烷基；n 为 0、1 或 2；R_{16} 选自 H、羟基、卤素和 C1-C4 烷基；R_e 选自 H、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和取代或未取代的 C1-C4 酰基；R_f 选自 H、卤素、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 3-6 元环烃基；优选地，所述 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、3-6 元环烃基、3-6 元环烃基-C(O)-和 C1-C4 酰基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；波浪线指示键连接的位置。

在一些实施方案中，R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基和 C3-C6 环烷基。

在一些实施方案中，R_1 为氰基、-C(O)NH_2、-C(O)$NHCH_3$ 和 ；R_2 为 H 或 F；R_{11} 为 H；R_{14} 为 H 或甲基；n 为 0、1 或 2；R_{16} 为 H、羟基或甲基；R_c 选自 H、甲基、氘代甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、异丙基、环丙基、环丁基、三氟丙基、氧代环丁基、1,1-二氟环丁基、-CH_2CH_2OH、乙酰基、丙酰基和环丙酰基；R_f 选自 H、F、Cl、羟基、氰基、-NH_2、甲氧基、甲基、乙基、环丙基和环丁基。

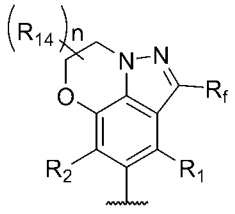
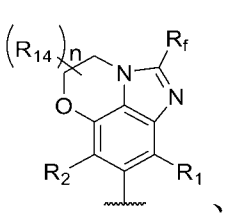
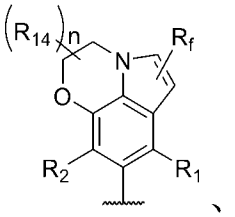
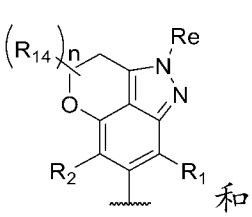
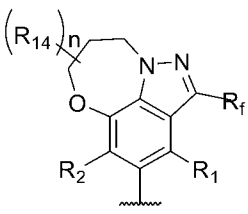
在一些实施方案中，R_1 为氰基、-C(O)NH_2 或-C(O)$NHCH_3$；R_2 为 H 或 F；R_{11} 为 H；R_{14} 为 H 或甲基；n 为 0、1 或 2；R_{16} 为 H、羟基或甲基；R_e 选自

H、甲基、乙基、环丙基、环丁基、-CH_2CH_2OH、乙酰基、丙酰基和环丙酰基；R_f选自 H、F、Cl、羟基、氰基、-NH_2、甲氧基、甲基、乙基、环丙基和环丁基。

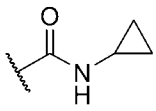
在一些实施方案中，R_1为-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$和；R_2为 F；R_{11}为 H；R_{14}为 H；R_{16}为 H；R_e选自 H、甲基、氘代甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、异丙基、三氟丙基、氧代环丁基、1，1-二氟环丁基、环丙基和乙酰基；R_f选自 H、F、Cl、羟基、氰基、-NH_2、-CH_2OH、甲氧基和甲基。

在一些实施方案中，R_1为-$C(O)NH_2$或-$C(O)NHCH_3$；R_2为 F；R_{11}为 H；R_{14}为 H；R_{16}为 H；R_e选自 H、甲基、乙基、环丙基和乙酰基；R_f选自 H、F、Cl、羟基、氰基、-NH_2、甲氧基和甲基。

在一些实施方案中，所述环 A 与环 B 及其取代基一起形成以下任一基团：

、、、和，

其中，R_1为氰基或-C(O)NR'R''；R_2为 H 或卤素；R_{14}为 H、卤素或 C1-C4 烷基；n 为 0、1 或 2；R_e选自 H、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和取代或未取代的 C1-C4 酰基；R_f选自 H、卤素、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 3-6 元环烃基；优选地，所述 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、3-6 元环烃基、3-6 元环烃基-C(O)-和 C1-C4 酰基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；波浪线指示键连接的位置。

在一些实施方案中，R_1为氰基、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$和；R_2为 H 或 F；R_{14}为 H 或甲基；n 为 0、1 或 2；R_e选自 H、甲基、氘代甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、异丙基、环丙基、环丁基、三氟丙基、氧代环丁基、1，1-二氟环丁基、-CH_2CH_2OH、乙酰基、

丙酰基和环丙酰基；R_f选自 H、F、Cl、羟基、氰基、-NH_2、甲氧基、甲基、乙基、-CH_2OH、环丙基和环丁基。

在一些实施方案中，R_1为氰基、-$C(O)NH_2$或-$C(O)NHCH_3$；R_2为 H 或 F；R_{14}为 H 或甲基；n 为 0、1 或 2；R_e选自 H、甲基、环丙基、环丁基、-CH_2CH_2OH、乙酰基、丙酰基和环丙酰基；R_f选自 H、F、Cl、羟基、氰基、-NH_2、甲氧基、甲基、乙基、环丙基和环丁基。

在一些实施方案中，X_2选自：C 和 N；

X_3选自：C 和 N；

Y_5和Y_6独立选自：O、S、N、-S(O)-、-$S(O)_2$-、$CH(R_{13})$、$C(R_{13})_2$、$C(R_{13})$、-OCH_2-、-$N(R_{12})CH_2$-、-CH_2CH_2-和$N(R_{12})$；且Y_5和Y_6不同时为键；

Y_1选自：键、O、N、CH、CH_2、NH、$CH(R_{13})$、$C(R_{13})_2$和$N(R_{12})$；

Y_4选自：键、O、N、CH、CH_2、NH、$CH(R_{13})$、$C(R_{13})_2$和$N(R_{12})$；

环 B 除可任选地被一个或多个未成环的R_{13}和/或R_{12}取代外，还可进一步任选地被 1、2 或 3 个选自羟基、氨基、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、-NR'R''和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基的取代基取代；

R_1选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_3选自：取代或未取代的芳基；

R_4和R_5各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷基；或者R_4和R_5及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_6选自：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基、取代或未取代的 C2-C6 炔基、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基和取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基和取代或未取代的 6-12 元螺杂环基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基的取代基取

代的 4-9 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基；

R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_9 选自：H、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、羟基和卤素；

R_{10} 选自：H、卤素和 C1-C4 烷基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4 烷基、-NR'R''和 C1-C4 烷氧基；

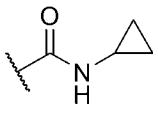
各不参与成环的 R_{12} 独立选自 H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、3-8 元环烃基-C(O)-和取代或未取代的 C1-C4 烷基；所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各不参与成环的 R_{13} 独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-；所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代，或者在同一个碳原子上的两个 R_{13} 形成氧代（=O）或硫代（=S）；

R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

在一些实施方案中，R'和 R''还可各自独立选自 C3-C6 环烷基。

在一些实施方案中，R_1 为  。

在一些实施方案中，X_2 选自：C 和 N；

X_3 选自：C 和 N；

Y_5 选自：O、S、-S(O)-、-$S(O)_2$-、N、CH_2、CH、-C(O)-、NH 和-$N(CH_3)$-；

Y_6 选自：O、S、-S(O)-、-$S(O)_2$-、N、CH_2、CH、-C(O)-、NH 和-$N(CH_3)$-；

Y_1 选自：键、O、NH、-$N(CH_3)$-、CH_2 和-$CH(CH_3)$-；

Y_4选自：键、O、NH、-$N(CH_3)$-、CH_2和-$CH(CH_3)$-；

环 B 上的 H 还进一步可任选地被 1、2 或 3 个选自羟基、氨基、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、-NR'R''和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基的取代基取代；

R_1选自：氰基、-$C(O)NH_2$和-$C(O)NHCH_3$；

R_2选自：H、氟和甲氧基；

R_3为苯基；

R_4和R_5各自独立选自：H 和 C1-C4 烷基；

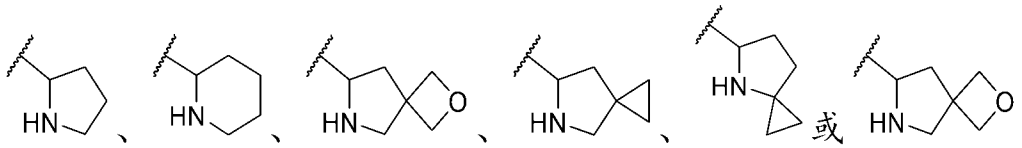
R_6为 H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基或取代或未取代的 C2-C6 炔基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的 C1-C4 烷氧基，氰基，任选被卤素取代的 $S(O)_2$-C1-C4 烷基-，任选被卤素取代的 C1-C4 烷基，-$S(O)_2$-NR'R''，-$S(O)_2$-NH_2，-C(O)-C1-C4 烷基，-NR'-C(O)-C1-C4 烷基以及任选被 1、2 或 3 个选自 C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、卤素、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基的取代基取代的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基，其中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6为取代或未取代的 3-8 元环烃基或取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2、-NR'-C(O)-C1-C4 烷基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、-C(O)-C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基羰基，所述 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6为取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、氰基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、羟基、卤素、NR'R''、-$S(O)_2$-

NR'R''、-S(O)$_2$-NH$_2$和-NR'-C(O)-C1-C4烷基，其中所述R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成任选地被1、2或3个选自H、氘、羟基、甲基、F和甲氧基的取代基取代的如下基团：



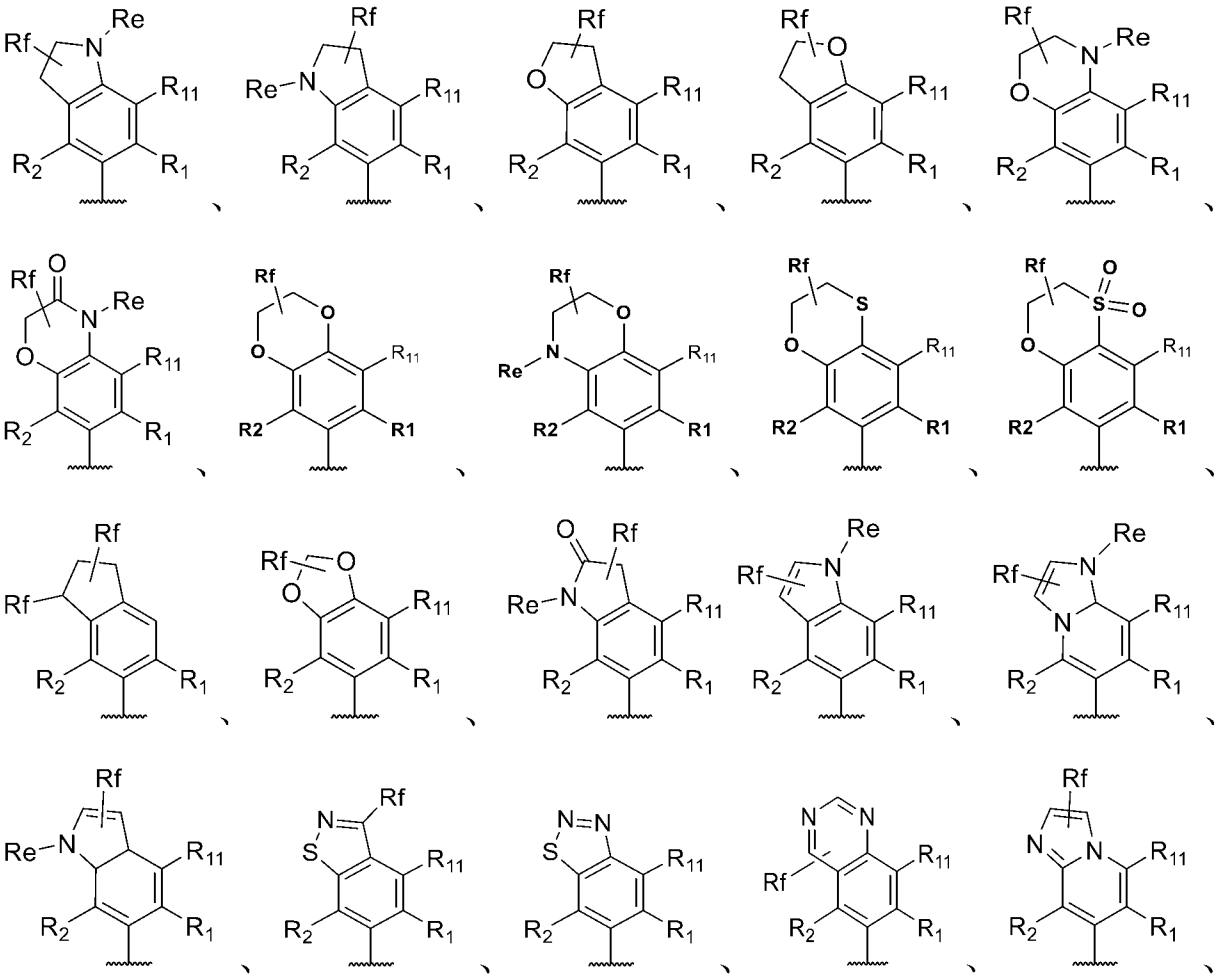
，其中波浪线表示键连接位置；

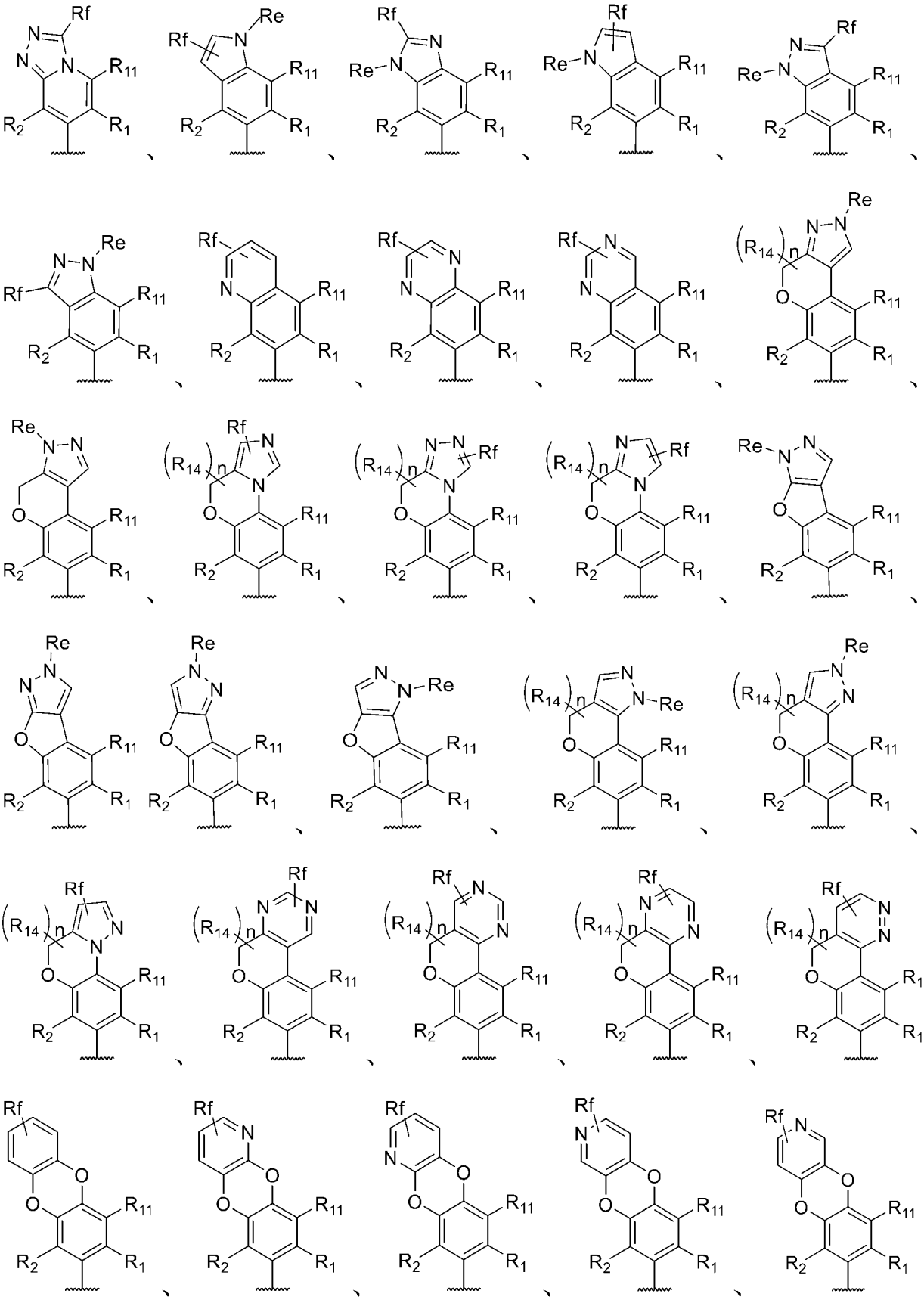
R_7和R_8各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

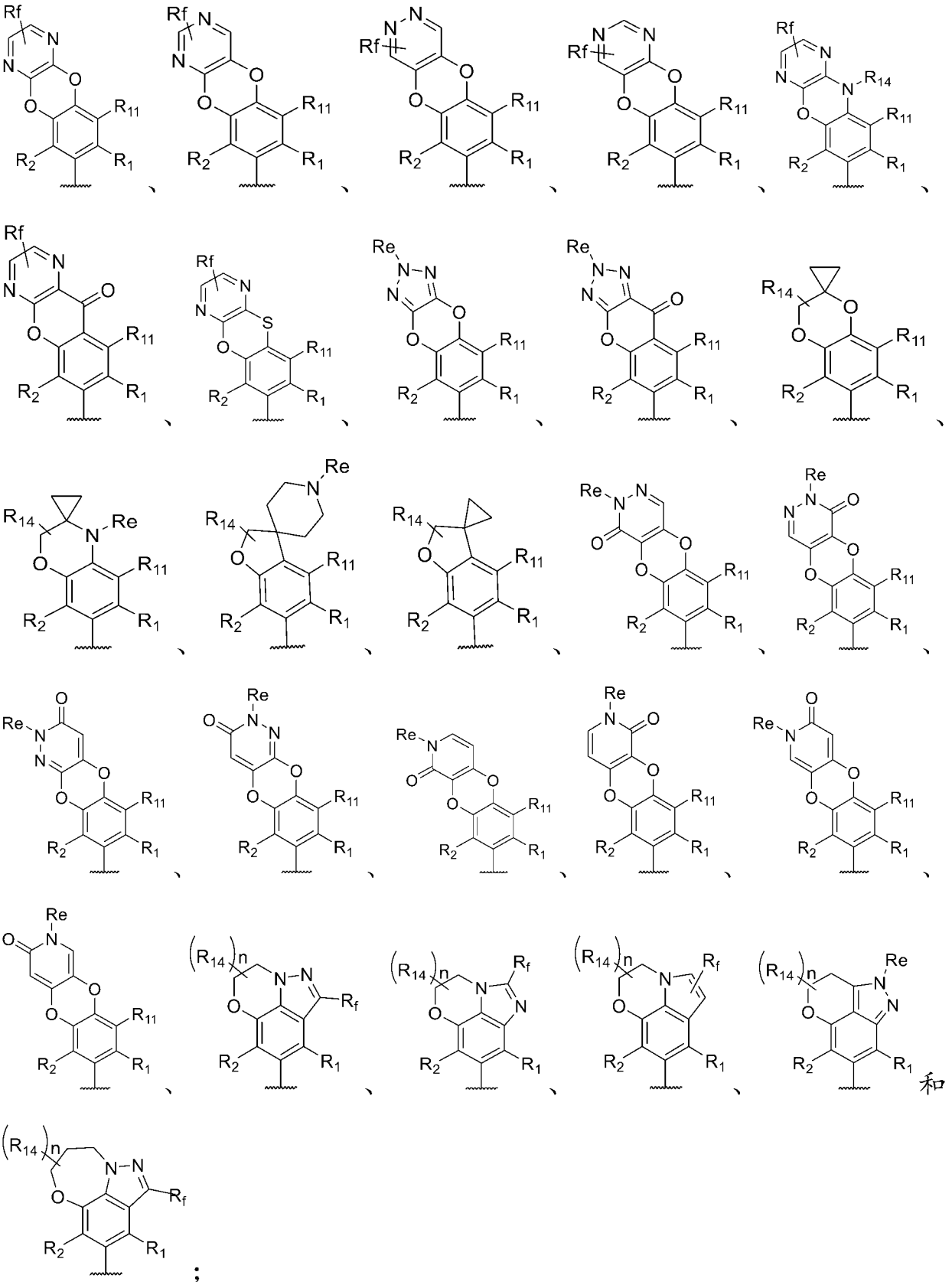
R_9选自：H、甲基、甲氧基、羟基和F；

R_{10}选自：H、F和甲基；R_{11}选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-NH(CH_3)。

在一些实施方案中，环A和环B及其环取代基一起形成以下任一基团：







其中，R_1 为氰基或-C(O)NR'R''；R_2 为 H 或卤素；R_{11} 为 H、羟基、-NR'R''、卤素或 C1-C4 烷基；R_{14} 为 H、卤素或 C1-C4 烷基；n 为 0、1 或 2；R_{16} 选自

H、羟基、卤素和 C1-C4 烷基；R_e 选自 H、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和取代或未取代的 C1-C4 酰基；R_f 选自 H、卤素、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 3-6 元环烃基；优选地，所述 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、3-6 元环烃基、3-6 元环烃基-C(O)-和 C1-C4 酰基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；波浪线指示键连接的位置；

X_1 为 O；

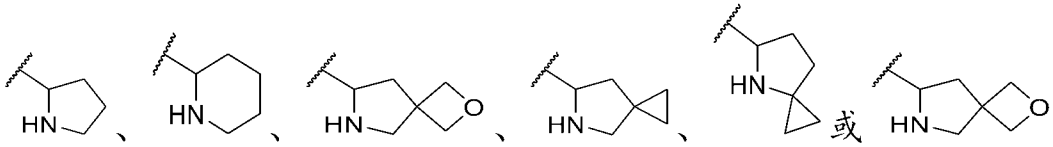
R_3 选自未取代或被 1、2 或 3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的苯基；

R_4 选自 H 和 C1-C4 烷基；

R_5 选自 H 和 C1-C4 烷基；

R_6 选自：H；C1-C4 烷基，其任选地被 1、2 或 3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷氧基、氰基和-$S(O)_2$-C1-C4 烷基的取代基取代；3-8 元环烃基，其任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、氰基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基的取代基取代；4-9 元单环或并环杂环基，其任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、氰基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基的取代基取代；和 6-12 元桥环基、6-12 元螺环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基，其各自任选地被 1、2 或 3 个选自 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基和氰基的取代基取代；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：



，其中波浪线表示键连接位置；

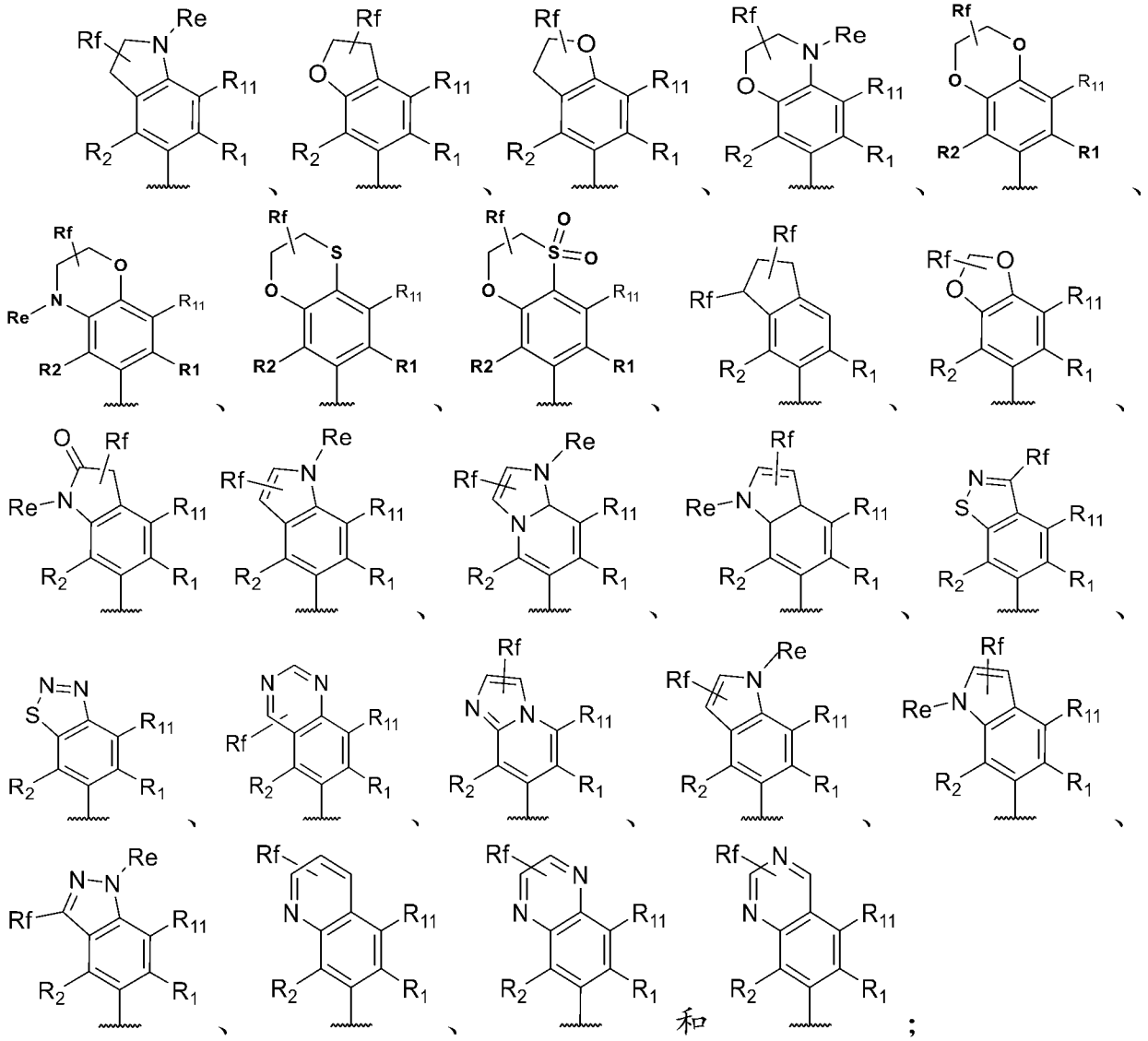
R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

R_9 选自：H、甲基、甲氧基、羟基和 F；

R_{10}选自：H、F和甲基。

在一些实施方案中，R'和R''各自独立选自H、C1-C4烷基和C3-C6环烷基。

在一些实施方案中，环A和环B及其环取代基一起形成以下任一基团：

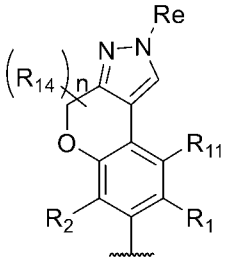
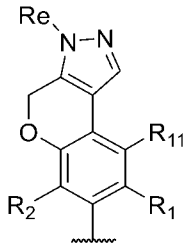
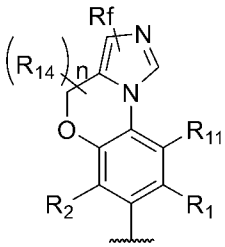
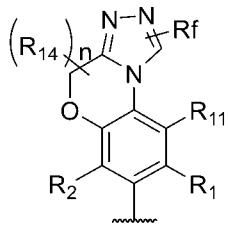
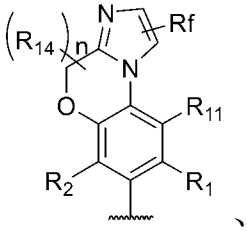
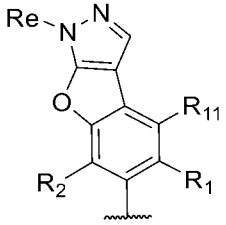
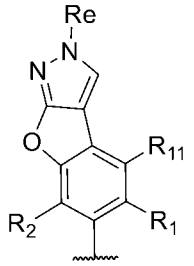
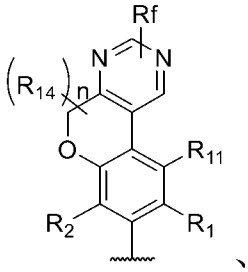
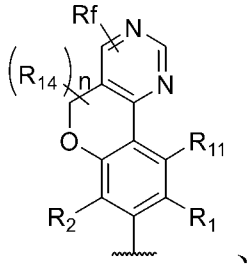
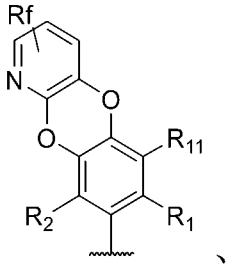
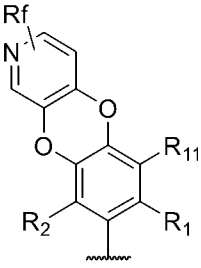
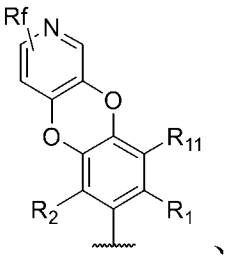
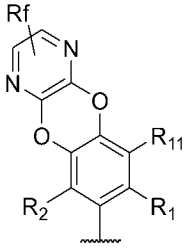
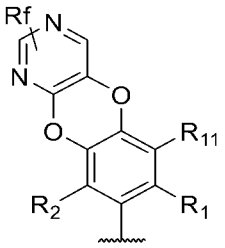
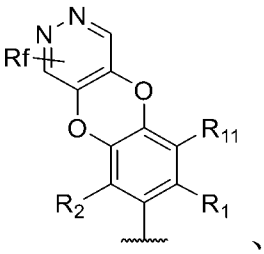
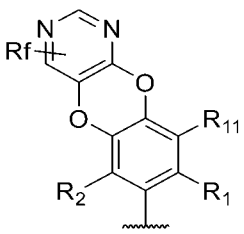
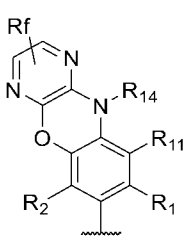
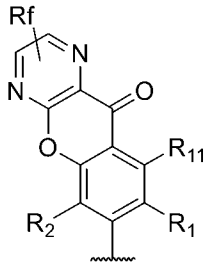
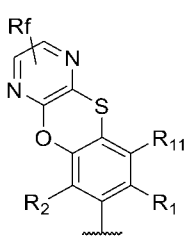
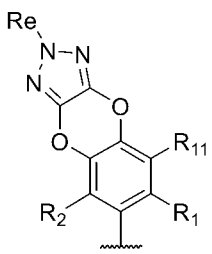
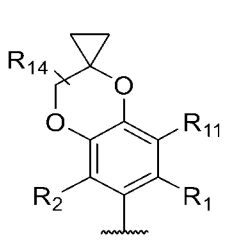


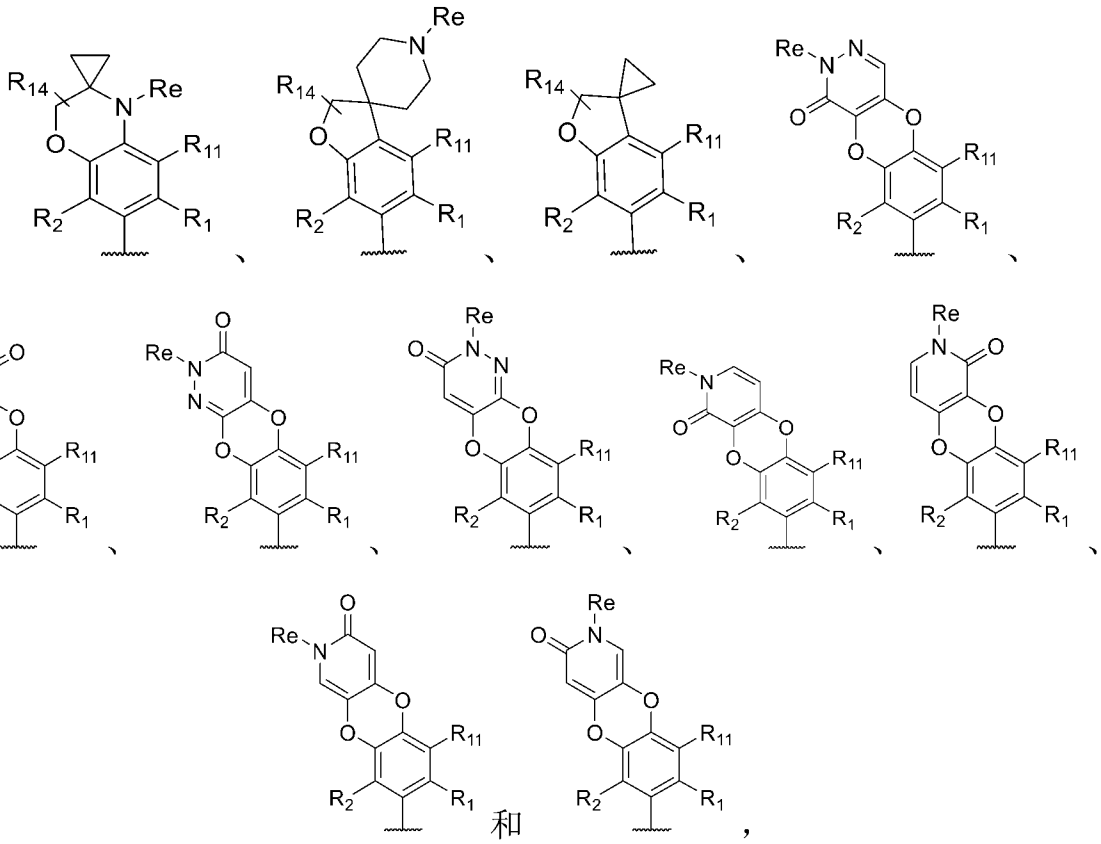
其中，R_1为-C(O)NR'R''；R_2为F；R_{11}为H、F或甲基；R_c选自H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、异丙基、环丙基、环丁基、三氟丙基、氧代环丁基、1，1-二氟环丁基、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2(CH_3)OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$和乙酰基；R_f选自H、F、Cl、羟基、氰基、-NR'R''、甲氧基、乙氧基、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、C1-C6烷基和3-6元环烃基，其中R'和R''各自独立选自H和甲基；波浪线指示键连

接的位置。在一些实施方案中，R'和R''各自独立地为环丙基。

在一些实施方案中，，R_1为-C(O)NR'R''；R_2为F；R_{11}为H、F或甲基；R_e选自H、甲基、乙基、环丙基、环丁基、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$和乙酰基；R_f选自H、F、Cl、羟基、氰基、-NR'R''、甲氧基、乙氧基、C1-C6烷基和3-6元环烃基，其中R'和R''各自独立选自H和甲基。

在一些实施方案中，环A和环B及其环取代基一起形成以下任一基团：

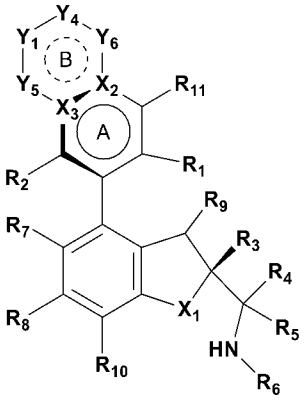

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



其中，R_1 为-C(O)NR'R''；R_2 为 F；R_{11} 为 H、F 或甲基；R_{14} 为 H、F 或甲基；n 为 0、1 或 2；R_{16} 选自 H、羟基和甲基；R_e 选自 H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、异丙基、环丙基、环丁基、三氟丙基、氧代环丁基、1，1-二氟环丁基、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$ 和乙酰基；R_f 选自 H、F、Cl、羟基、氰基、-NR'R''、甲氧基、乙氧基、-CH_2OH、C1-C6 烷基和 3-6 元环烃基，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和甲基；波浪线指示键连接的位置。在一些实施方案中，R'和 R''各自独立地为环丙基。

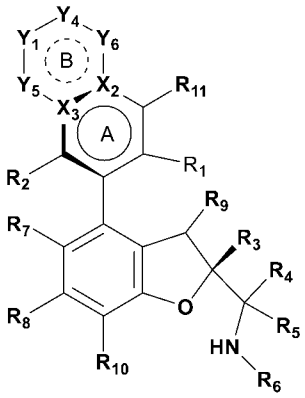
在一些实施方案中，R_1 为-C(O)NR'R''；R_2 为 F；R_{11} 为 H、F 或甲基；R_{14} 为 H、F 或甲基；n 为 0、1 或 2；R_{16} 选自 H、羟基和甲基；R_e 选自 H、甲基、乙基、环丙基、环丁基、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$ 和乙酰基；R_f 选自 H、F、Cl、羟基、氰基、-NR'R''、甲氧基、乙氧基、C1-C6 烷基和 3-6 元环烃基，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和甲基。

在一些实施方案中，所述化合物选自如下化合物：

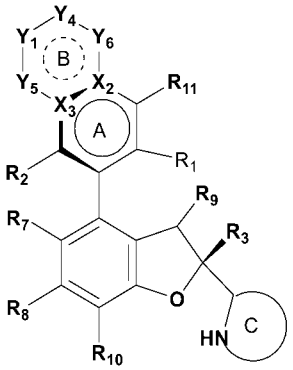


XI。

在一些实施方案中，所述化合物选自如下化合物：



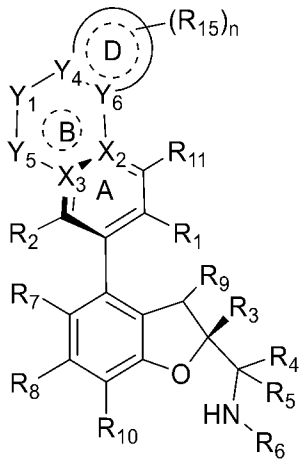
XIa



XIb

其中环 C 为取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；环 C 优选为取代或未取代的 4-8 元含氮单环杂环基、取代或未取代的 6-12 元含氮螺杂环基或取代或未取代的 6-12 元含氮并杂环基。

在一些实施方案中，所述化合物选自如下化合物：



XIIa

式中，

Y_4选自：C、CH和N；

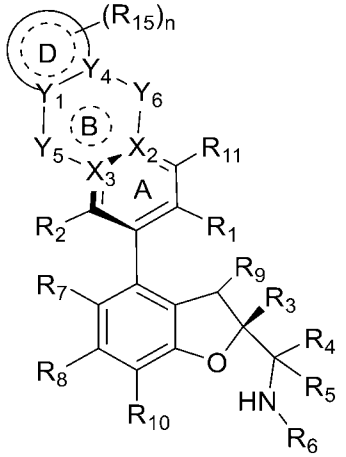
Y_6选自：C、CH和N；

环D为3-8元环烃基、4-9元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，其中所述4-9元杂环基和5-10元杂芳基含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；

R_{15}选自：H、卤素、氧代（=O）、硫代（=S）、取代或未取代的C1-C4酰基、羟基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的6-10元芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-8元环烃基、取代或未取代的3-8元环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、6-10元芳基-$S(O)_2$-、4-9元杂环基、3-8元环烃基、3-8元环烃基-C(O)-、C1-C4卤代烷基和C1-C4烷基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

n为0、1、2、3或4。

在一些实施方案中，所述化合物选自如下化合物：



XIIb

式中，

Y_1选自：C、CH和N；

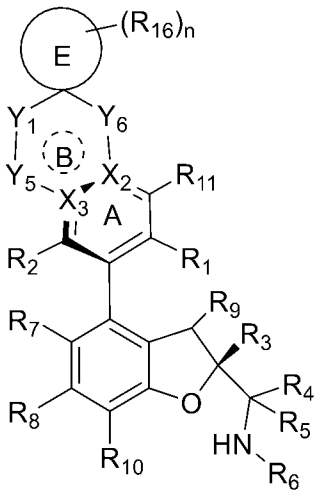
Y_4选自：C、CH和N；

环 D 为 3-8 元环烃基、4-9 元杂环基、6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述 4-9 元杂环基和 5-10 元杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{15}选自：H、卤素、氧代（=O）、硫代（=S）、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 6-10 元芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 3-8 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、6-10 元芳基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-8 元环烃基、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

n 为 0、1、2、3 或 4。

在一些实施方案中，所述化合物选自如下化合物：



XIIc

式中，

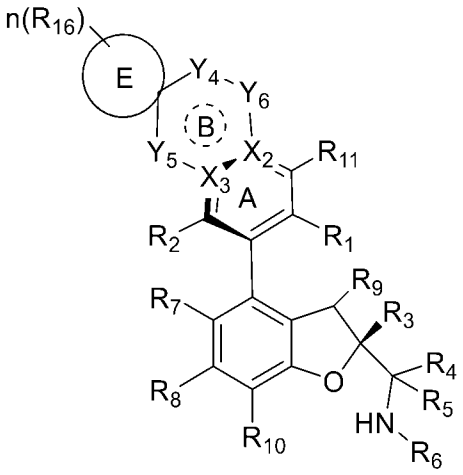
环 E 为 3-8 元环烃基或 4-9 元杂环基，其中所述 4-9 元杂环基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{16}选自 H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 酰基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；优选地，所述 C1-C4 烷基、C1-C4 酰基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基

取代；

n 为 0、1、2、3 或 4。

在一些实施方案中，所述化合物选自如下化合物：



XIId

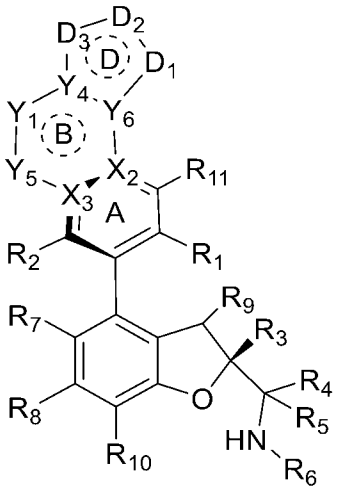
式中，

环 E 为 3-8 元环烃基或 4-9 元杂环基，其中所述 4-9 元杂环基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{16} 选自 H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 酰基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；优选地，所述 C1-C4 烷基、C1-C4 酰基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

n 为 0、1、2、3 或 4。

在一些实施方案中，所述化合物选自如下化合物：



XIIIa

式中，

Y_4选自：C、CH和N；

Y_6选自：C、CH和N；

环D为3-8元环烃基、4-9元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，其中所述4-9元杂环基和5-10元杂芳基含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；

D_1选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_f和CR_fR_g；

D_2选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、C(O)-NRe、N-NR_e、CR_f-NR_e、N=N和$N=C(R_f)$；

D_3选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$和$(CR_fR_g)_p$；

条件是D_1和D_2、D_1和D_3不同时为O、S、-S(O)-或-$S(O)_2$-且满足键价理论；

各R_e在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、4-9元杂环基、3-6元环烃基、3-6元环烃基-C(O)-、C1-C4卤代烷基和C1-C4烷基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

各R_f在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-和NR'R''-C(O)-，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基、3-6元环烃基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和3-6元环烃基-C(O)-任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

各R_g在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4酰基、

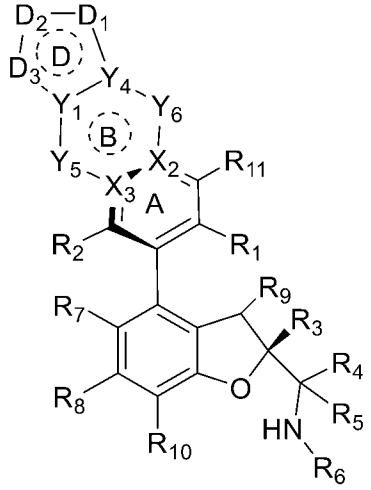
羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-和NR'R''-C(O)-，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基、3-6元环烃基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和3-6元环烃基-C(O)-任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

或者在同一个碳原子上的R_f和R_g形成氧代（=O）或者硫代（=S）；

各p独立为1、2、3或4，优选1或2。

在一些实施方案中，D_2选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、N=N和$N=C(R_f)$。

在一些实施方案中，所述化合物选自如下化合物：



XIIIb

式中，

Y_1选自：C、CH和N；

Y_4选自：C、CH和N；

环D为3-8元环烃基、4-9元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，其中所述4-9元杂环基和5-10元杂芳基含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；

D_1选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_f和CR_fR_g；

D_2选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、C(O)-NRe、N-NR_e、CR_f-NR_e、N=N和$N=C(R_f)$；

D_3选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$和$(CR_fR_g)_p$；

条件是D_1和D_2、D_1和D_3不同时为O、S、-S(O)-或-$S(O)_2$-且满足键价理论；

各R_e在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、4-9元杂环基、3-6元环烃基、3-6元环烃基-C(O)-、C1-C4卤代烷基和C1-C4烷基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

各R_f在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-和NR'R''-C(O)-，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基、3-6元环烃基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和3-6元环烃基-C(O)-任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

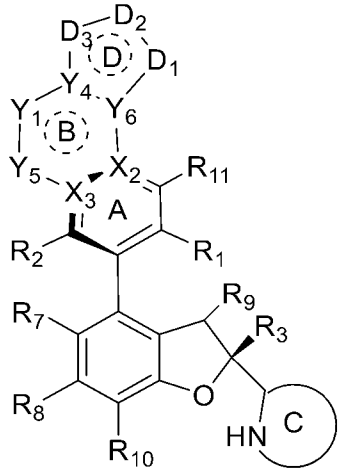
各R_g在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-和NR'R''-C(O)-，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基、3-6元环烃基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和3-6元环烃基-C(O)-任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

或者在同一个碳原子上的R_f和R_g形成氧代（=O）或者硫代（=S）；

各p独立为1、2、3或4，优选1或2。

在一些实施方案中，D_2选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、$N{=}N$和$N{=}C(R_f)$。

在一些实施方案中，所述化合物选自如下化合物：



XIVa

式中，

Y_4选自：C、CH和N；

Y_6选自：C、CH和N；

环D为3-8元环烃基、4-9元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，其中所述4-9元杂环基和5-10元杂芳基含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；

D_1选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_f和CR_fR_g；

D_2选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、C(O)-NRe、N-NR_e、CR_f-NR_e、N=N和N=C(R_f)；

D_3选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$和$(CR_fR_g)_p$；

条件是D_1和D_2、D_1和D_3不同时为O、S、-S(O)-或-$S(O)_2$-且满足键价理论；

各R_e在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、4-9元杂环基、3-6元环烃基、3-6元环烃基-C(O)-、C1-C4卤代烷基和C1-C4烷基任选地被1、

2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各 R_f 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各 R_g 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

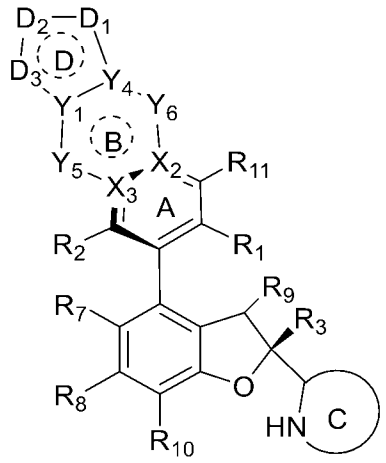
或者在同一个碳原子上的 R_f 和 R_g 形成氧代（=O）或者硫代（=S）；

各 p 独立为 1、2、3 或 4，优选 1 或 2；

环 C 为取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；环 C 优选为取代或未取代的 4-8 元含氮单环杂环基、取代或未取代的 6-12 元含氮螺杂环基或取代或未取代的 6-12 元含氮并杂环基。

在一些实施方案中，式 XIVa 中，D_2 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_c、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、$N{=}N$ 和 $N{=}C(R_f)$。

在一些实施方案中，所述化合物选自如下化合物：



XIVb

式中，

Y_1选自：C、CH和N；

Y_4选自：C、CH和N；

环D为3-8元环烃基、4-9元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，其中所述4-9元杂环基和5-10元杂芳基含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；

D_1选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_f和CR_fR_g；

D_2选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、C(O)-NRe、N-NR_e、CR_f-NR_e、和；

D_3选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$和$(CR_fR_g)_p$；

条件是D_1和D_2、D_1和D_3不同时为O、S、-S(O)-或-$S(O)_2$-且满足键价理论；

各R_c在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、4-9元杂环基、3-6元环烃基、3-6元环烃基-C(O)-、C1-C4卤代烷基和C1-C4烷基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

各R_f在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4酰基、

羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-和NR'R''-C(O)-，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基、3-6元环烃基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和3-6元环烃基-C(O)-任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

各R_g在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-和NR'R''-C(O)-，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基、3-6元环烃基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和3-6元环烃基-C(O)-任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

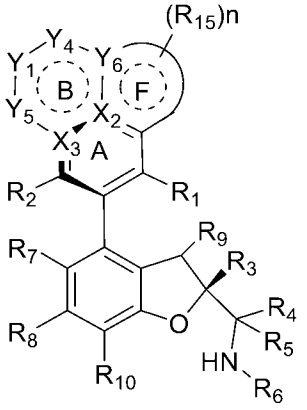
或者在同一个碳原子上的R_f和R_g形成氧代（=O）或者硫代（=S）；

各p独立为1、2、3或4，优选1或2；

环C为取代或未取代的4-12元单环或并环杂环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基或取代或未取代的6-12元螺杂环基，所述4-12元单环或并环杂环基、6-12元桥杂环基和6-12元螺杂环基各自任选地还含有1或2个选自N和O的杂原子；环C优选为取代或未取代的4-8元含氮单环杂环基、取代或未取代的6-12元含氮螺杂环基或取代或未取代的6-12元含氮并杂环基。

在一些实施方案中，式XIVb中，D_2选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_c、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、N=N和$N{=}C(R_f)$。

在一些实施方案中，所述化合物选自如下化合物：



XIIe

式中，

X_2 是 C；

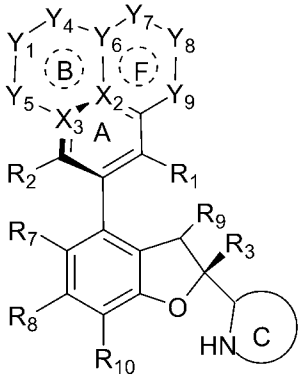
Y_6 选自：C、CH 和 N；

环 F 为 5 或 6 元环烃基、5 或 6 元杂环基、苯基或 5 或 6 元杂芳基，其中所述 5 或 6 元杂环基或 5 或 6 元杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{15} 选自：H、卤素、氧代（=O）、硫代（=S）、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 6-10 元芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 3-8 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、6-10 元芳基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-8 元环烃基、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

n 为 0、1、2 或 3。

在一些实施方案中，所述化合物选自如下化合物：



XIVc

式中，

X_2 是 C；

Y_6 选自：C、CH 和 N；

环 F 为 5 或 6 元环烃基、5 或 6 元杂环基、苯基或 5 或 6 元杂芳基，其

中所述 5 或 6 元杂环基或 5 或 6 元杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

Y_7、Y_8 和 Y_9 独立选自：键、O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_f 和 CR_fR_g，条件是 Y_7、Y_8 和 Y_9 中最多只有一个为键，Y_7 和 Y_8、Y_8 和 Y_9 不同时为 O、S、-S(O)-或-$S(O)_2$-且满足键价理论，

各 R_e 在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-6 元环烃基、3-6 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各 R_f 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

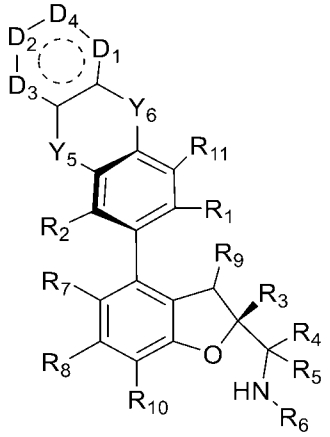
各 R_g 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

或者在同一个碳原子上的 R_f 和 R_g 形成氧代（=O）或者硫代（=S）；

环 C 为取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-

12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；环 C 优选为取代或未取代的 4-8 元含氮单环杂环基、取代或未取代的 6-12 元含氮螺杂环基或取代或未取代的 6-12 元含氮并杂环基。

在一些实施方案中，所述化合物选自如下化合物：



XVa

式中，

D_1 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_fR_g、CR_f 和 C(=O)；

D_2 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_fR_g、CR_f 和 C(=O)；

D_3 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_fR_g、CR_f 和 C(=O)；

D_4 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_fR_g、CR_f 和 C(=O)；且其中 D1, D2、D3 和 D4 所在的环满足键价理论，并且最多含有两个 C(=O)和三个 N 原子；

各 R_e 每次出现时独立选自：H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基；各 R_f 在每次出现时独立选自：H、卤素、羟基、氰基、氧代、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 烷氧基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

Y_5 和 Y_6 独立选自：键、O、S、N、-S(O)-、-$S(O)_2$-、C、$CH(R_{13})$、$C(R_{13})_2$

和 $N(R_{12})$，且 Y_5 和 Y_6 不同时为键；

R_1 选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2 选自：H、卤素、取代或未取代的烷基和取代或未取代的烷氧基；

R_3 选自：取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷基；

R_6 选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烃基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的 4-6 元杂环基;所述 4-6 元杂环基含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；

R_7 选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_8 选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_9 选自：H、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、羟基和卤素；

R_{10} 选自：H、卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、-NR'R''和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基、C3-C6 环烷基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和卤代 C1-C4 烷基；

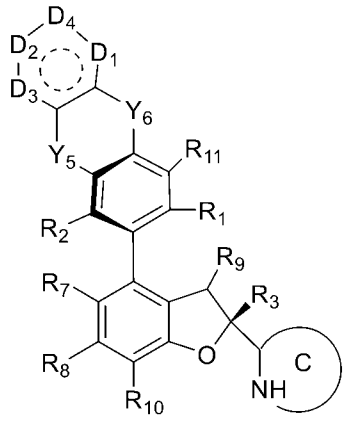
各 p 独立为 1、2、3 或 4。

在一些实施方案中，R_c 选自 H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、氘代甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、异丙基、环丙基、环丁基、三氟丙基、氧代环丁基、1，1-二氟环丁基、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$ 和乙酰基。

在一些实施方案中，XVa 中，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-6 元环烃基、3-6 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代

基取代。

在一些实施方案中，所述化合物选自如下化合物：



XVb

式中，

式中，

D_1选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_fR_g、CR_f和C(=O)；

D_2选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_fR_g、CR_f和C(=O)；

D_3选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_fR_g、CR_f和C(=O)；

D_4选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_fR_g、CR_f和C(=O)；且其中D1, D2、D3和D4所在的环满足键价理论，并且最多含有两个C(=O)和三个N原子；

各R_e在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基；各R_f在每次出现时独立选自：H、卤素、羟基、氰基、氧代、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4烷氧基和C1-C4烷基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

Y_5和Y_6独立选自：键、O、S、N、-S(O)-、-$S(O)_2$-、C、$CH(R_{13})$、$C(R_{13})_2$和$N(R_{12})$，且Y_5和Y_6不同时为键；

R_2选自：H、卤素、取代或未取代的烷基和取代或未取代的烷氧基；

R_7选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_8选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_9选自：H、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、羟基和卤素；

R_{10}选自：H、卤素和取代或未取代的C1-C4烷基；

R_{11}选自：H、羟基、氨基、卤素、取代或未取代的C1-C4烷基、-NR'R''和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R'和R''各自独立选自H、C1-C4烷基、C3-C6环烷基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和卤代C1-C4烷基；

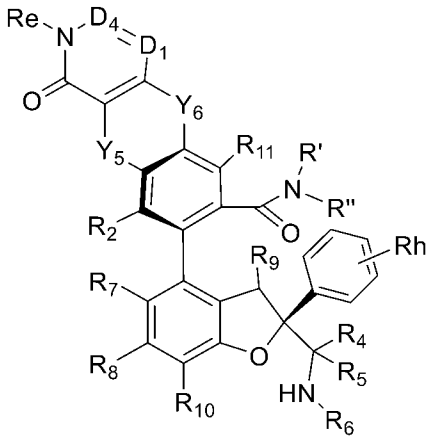
环C为取代或未取代的4-12元单环或并环杂环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基或取代或未取代的6-12元螺杂环基，所述4-12元单环或并环杂环基、6-12元桥杂环基和6-12元螺杂环基各自任选地还含有1或2个选自N和O的杂原子；环C优选为取代或未取代的4-8元含氮单环杂环基、取代或未取代的6-12元含氮螺杂环基或取代或未取代的6-12元含氮并杂环基；

各p为0、1、2、3或4。

在一些实施方案中，XVb中，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、4-9元杂环基、3-6元环烃基、3-6元环烃基-C(O)-、C1-C4卤代烷基和C1-C4烷基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代。

在一些实施方案中，R_e选自H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、氘代甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、异丙基、环丙基、环丁基、三氟丙基、氧代环丁基、1，1-二氟环丁基、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$和乙酰基。

在一些实施方案中，所述化合物选自如下化合物：



XVIa

式中，

D_1选自：N和CR_f；

D_4选自：N 和CR_f，且D1和D4不同时为N；

R_e选自：H、取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基；各R_f在每次出现时独立选自：H、卤素、羟基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4烷氧基和C1-C4烷基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

Y_5和Y_6独立选自：键、O、S、N、-S(O)-、-$S(O)_2$-、C、$CH(R_{13})$、$C(R_{13})_2$和$N(R_{12})$，且Y_5和Y_6不同时为键；

R_2选自：H、卤素、取代或未取代的烷基和取代或未取代的烷氧基；

R_4和R_5各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的C1-C4烷基；

R_6选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烃基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的4-6元杂环基;所述4-6元杂环基含有1或2个选自N和O的杂原子；

R_7选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的C1-C4烷基和取代

或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_8 选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_9 选自：H、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、羟基和卤素；

R_{10} 选自：H、卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷基；

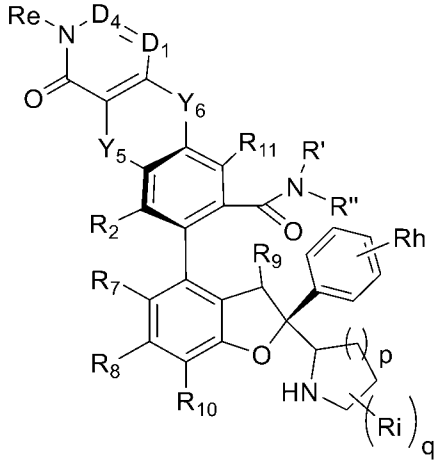
R_{11} 选自：H、羟基、氨基、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、-NR'R''和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基、C3-C6 环烷基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和卤代 C1-C4 烷基；

R_h 选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基。

在一些实施方案中，R_e 选自 H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、氘代甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、异丙基、环丙基、环丁基、三氟丙基、氧代环丁基、1，1-二氟环丁基、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$ 和乙酰基。

在一些实施方案中，所述化合物选自如下化合物：



XVIb

式中，

D_1 选自： N 和 CR_f；

D_4 选自： N 和 CR_f，且 D1 和 D4 不同时为 N

R_e 选自：H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷

氧基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基；各R_f在每次出现时独立选自：H、卤素、羟基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4烷氧基和C1-C4烷基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

Y_5和Y_6独立选自：键、O、S、N、-S(O)-、-$S(O)_2$-、C、$CH(R_{13})$、$C(R_{13})_2$和$N(R_{12})$，且Y_5和Y_6不同时为键；

R_2选自：H、卤素、取代或未取代的烷基和取代或未取代的烷氧基；

R_7选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_8选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_9选自：H、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、羟基和卤素；

R_{10}选自：H、卤素和取代或未取代的C1-C4烷基；

R_{11}选自：H、羟基、氨基、卤素、取代或未取代的C1-C4烷基、-NR'R''和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R'和R''各自独立选自H、C1-C4烷基、C3-C6环烷基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和卤代C1-C4烷基；

R_h选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_i选自： H、卤素、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

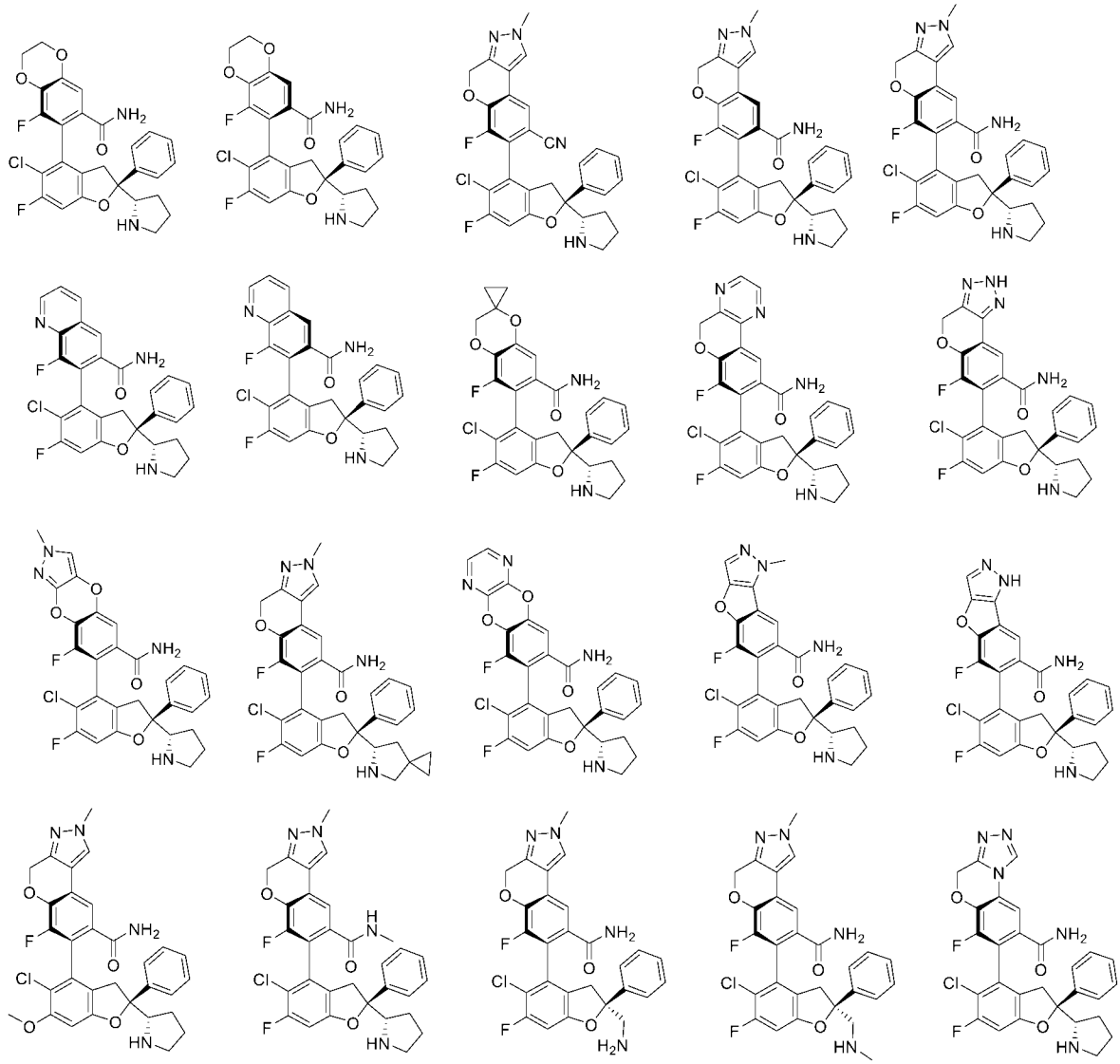
p为1、2或3。

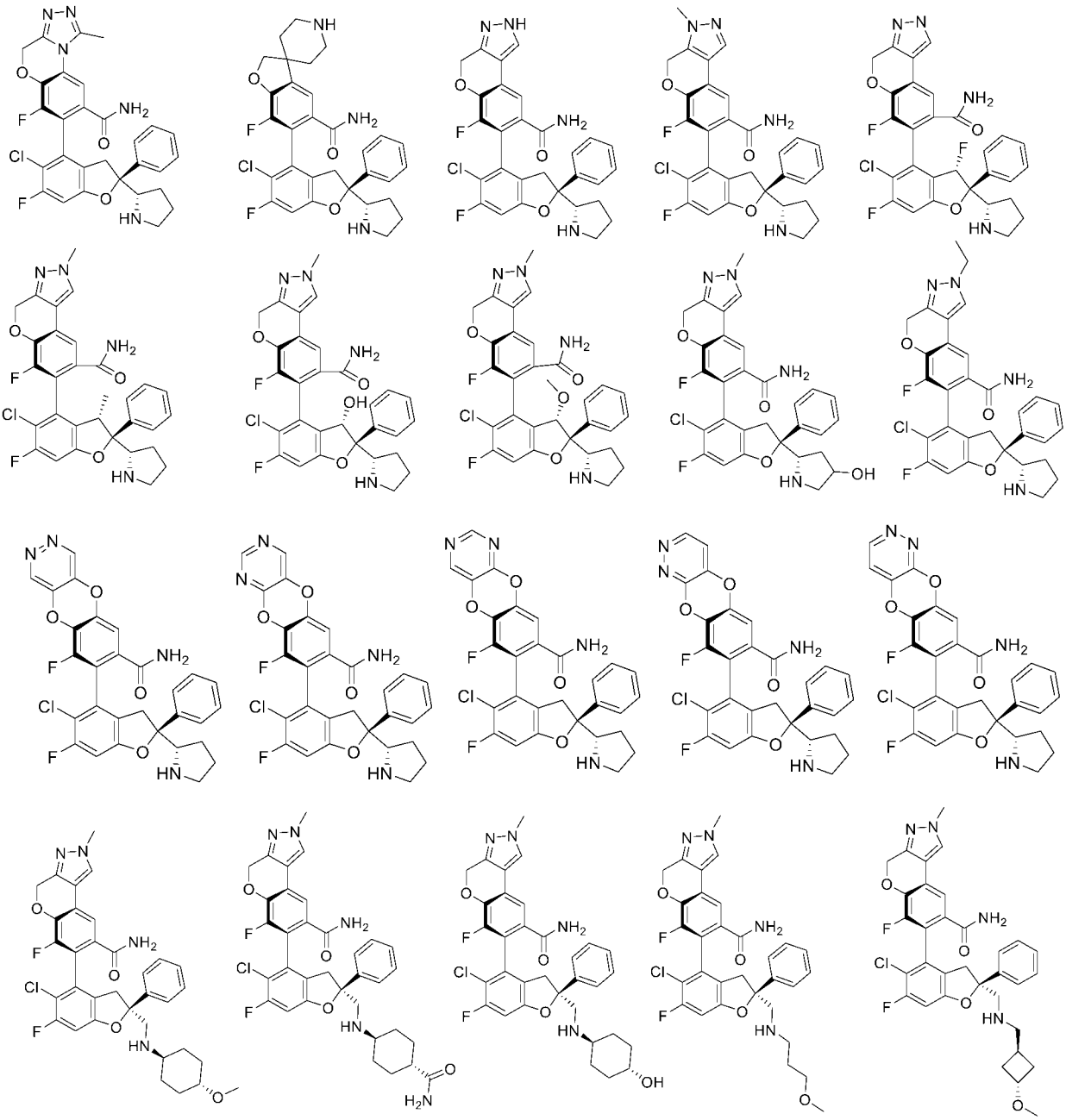
q为0、1、2、3或4。

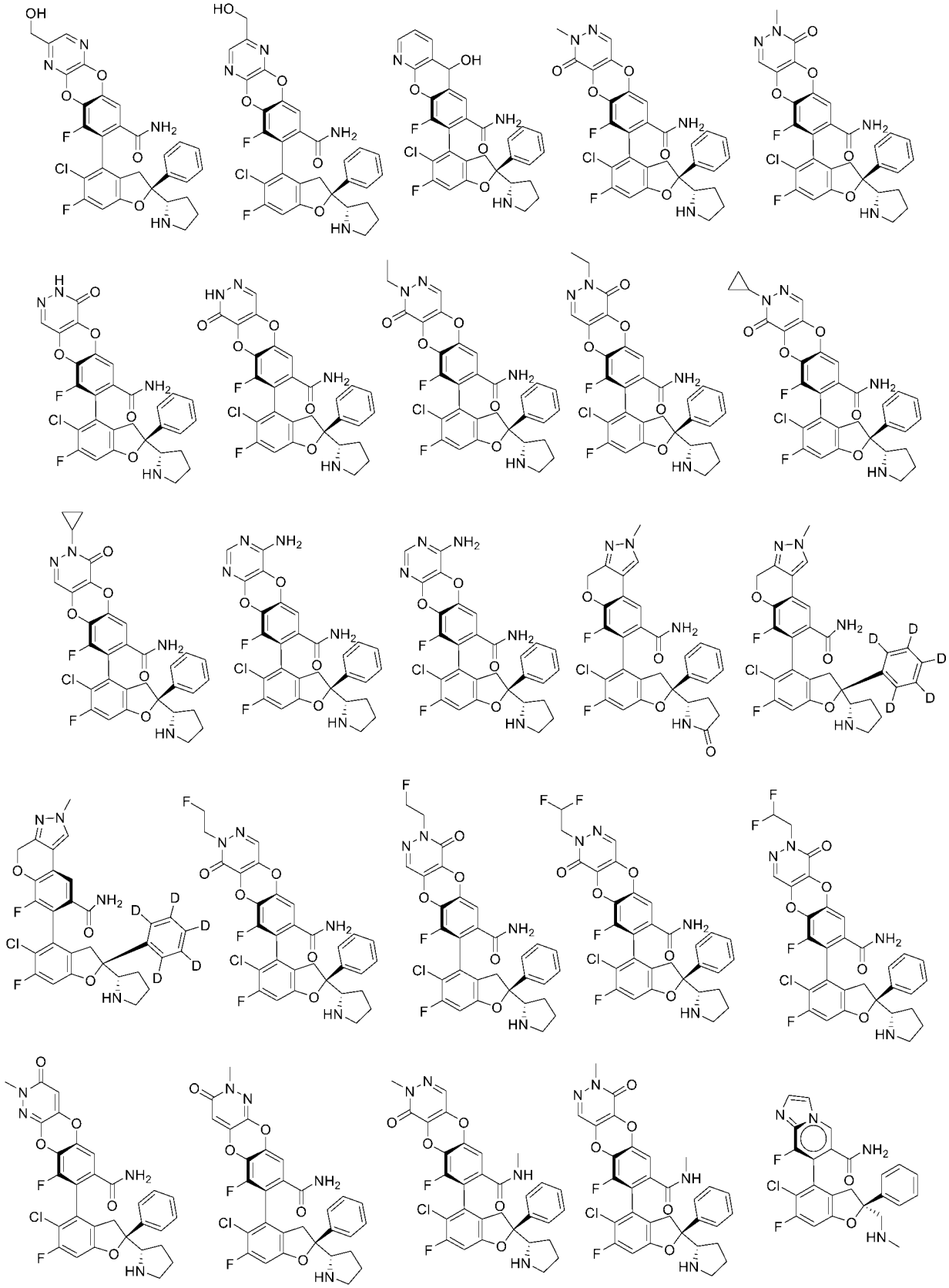
在一些实施方案中，R_e选自H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、氘代甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、异丙基、环丙基、环丁基、三氟丙基、

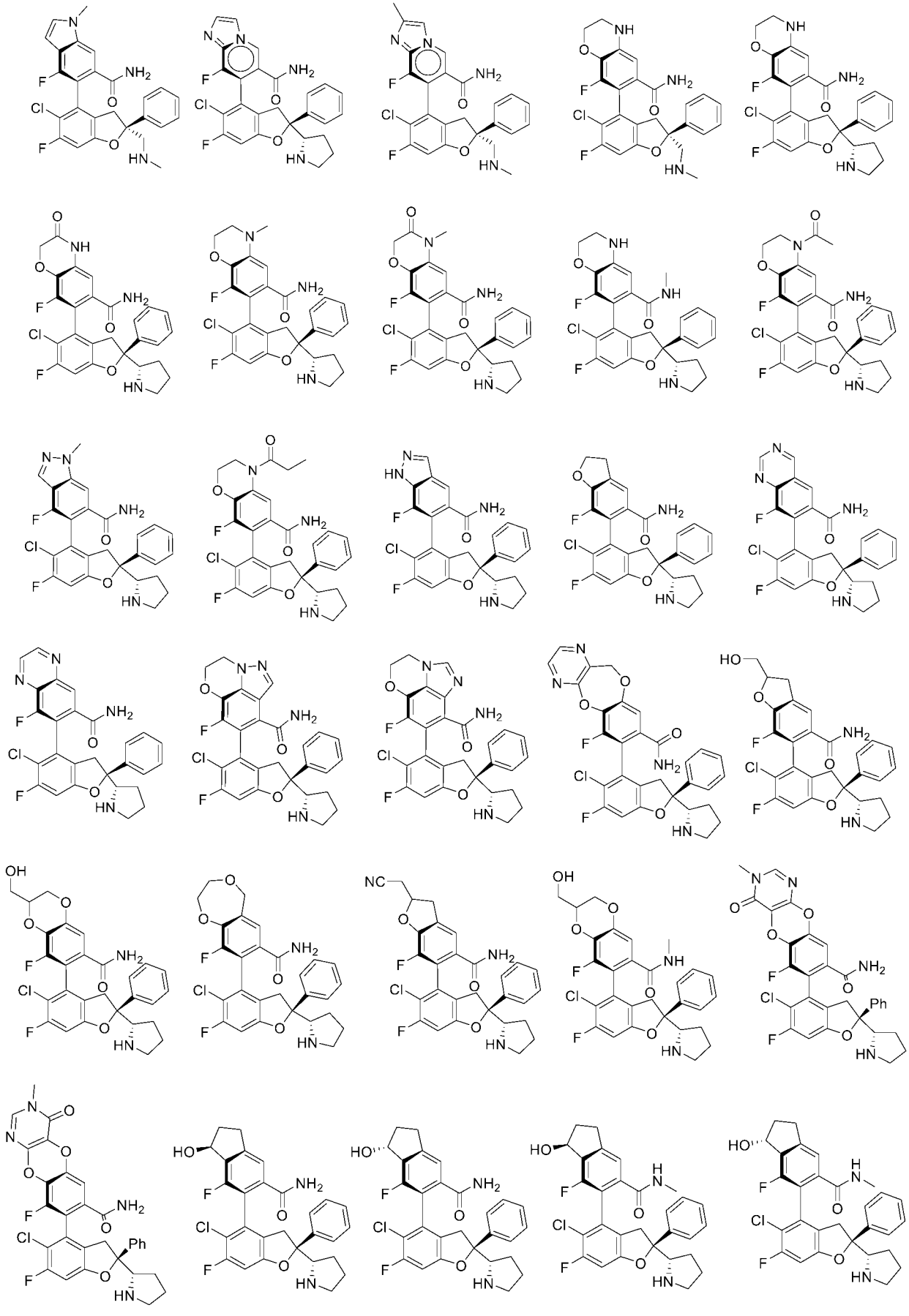
氧代环丁基、1，1-二氟环丁基、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$和乙酰基。

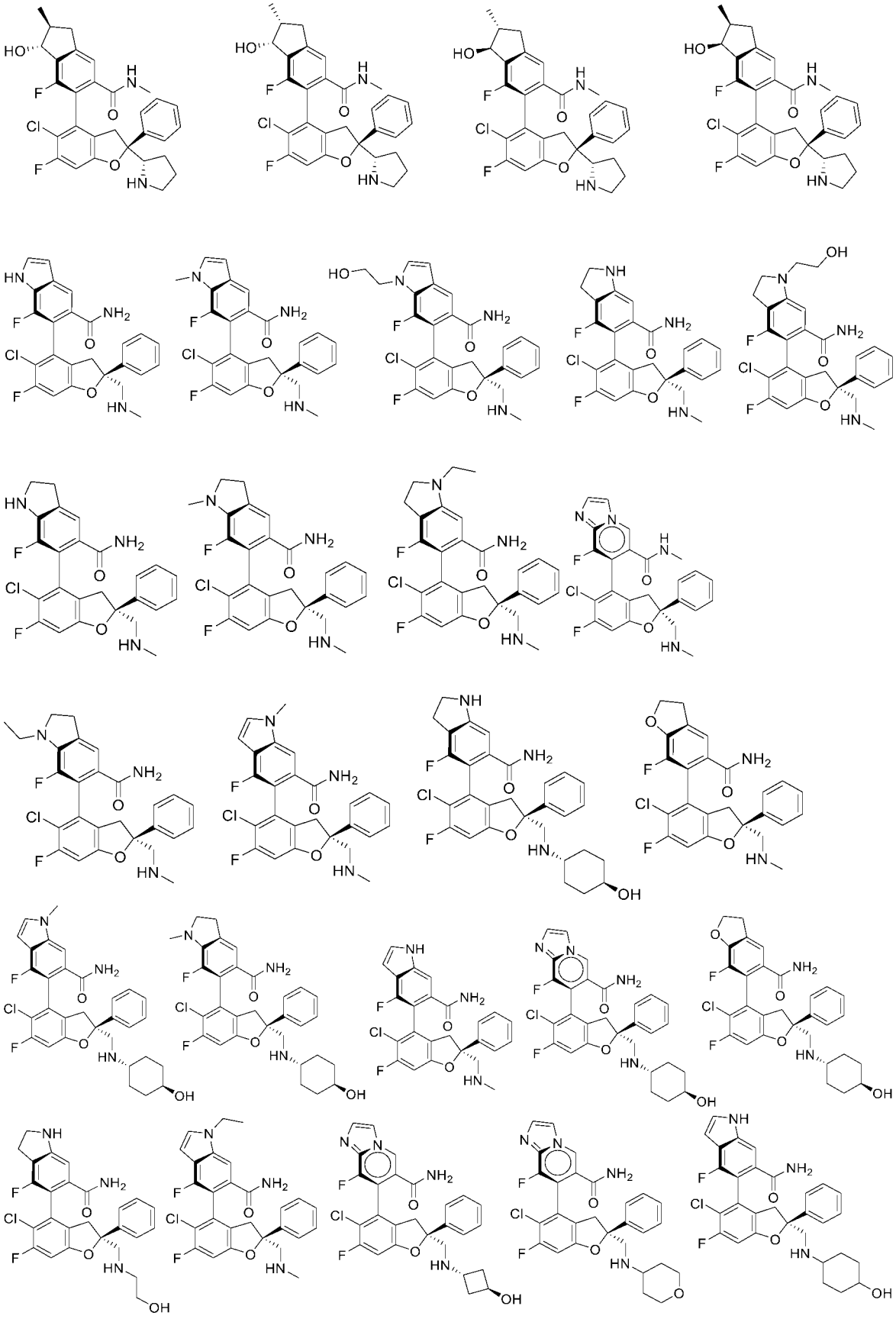
在一些实施方案中，所述化合物选自如下化合物：

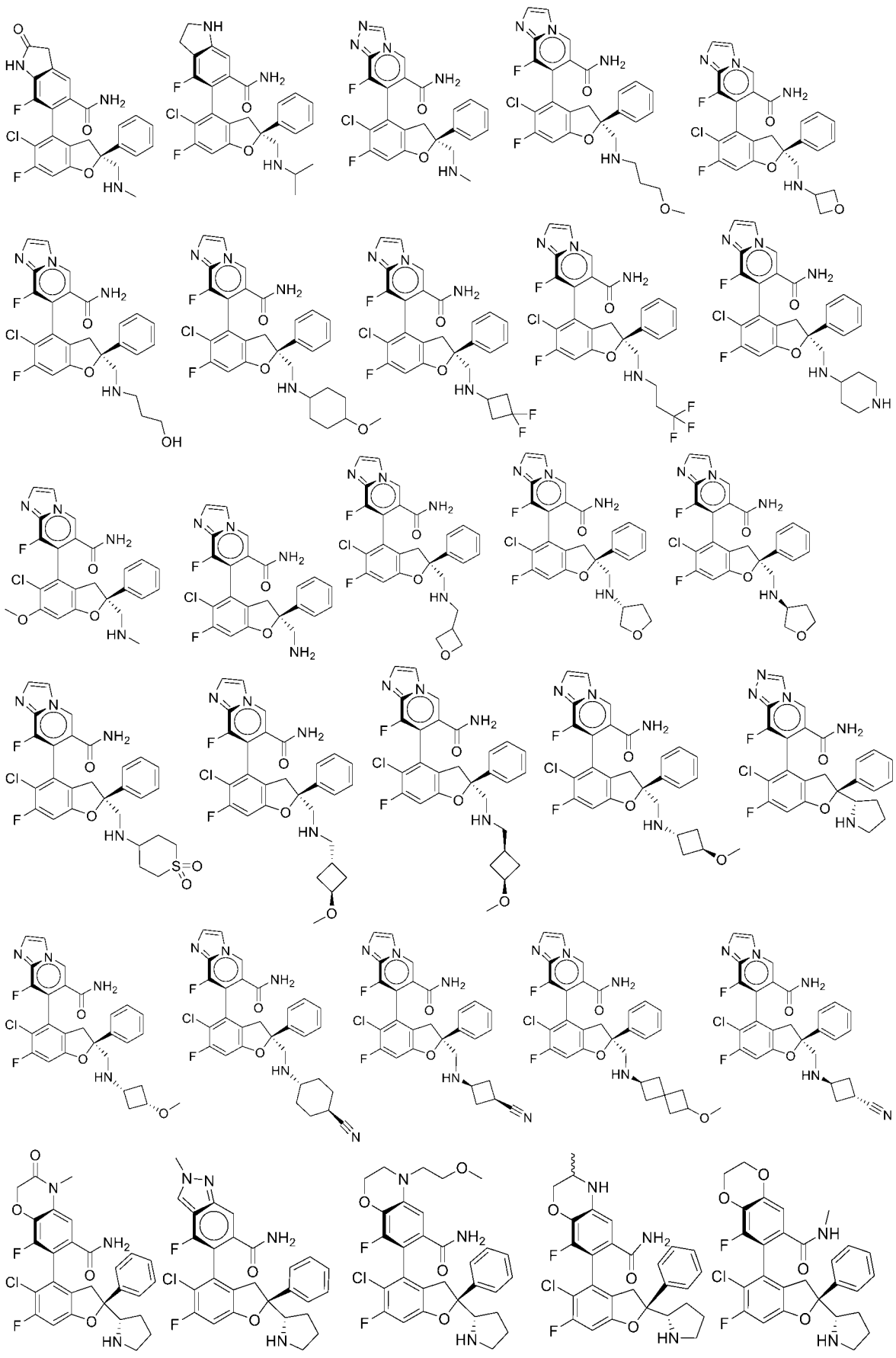


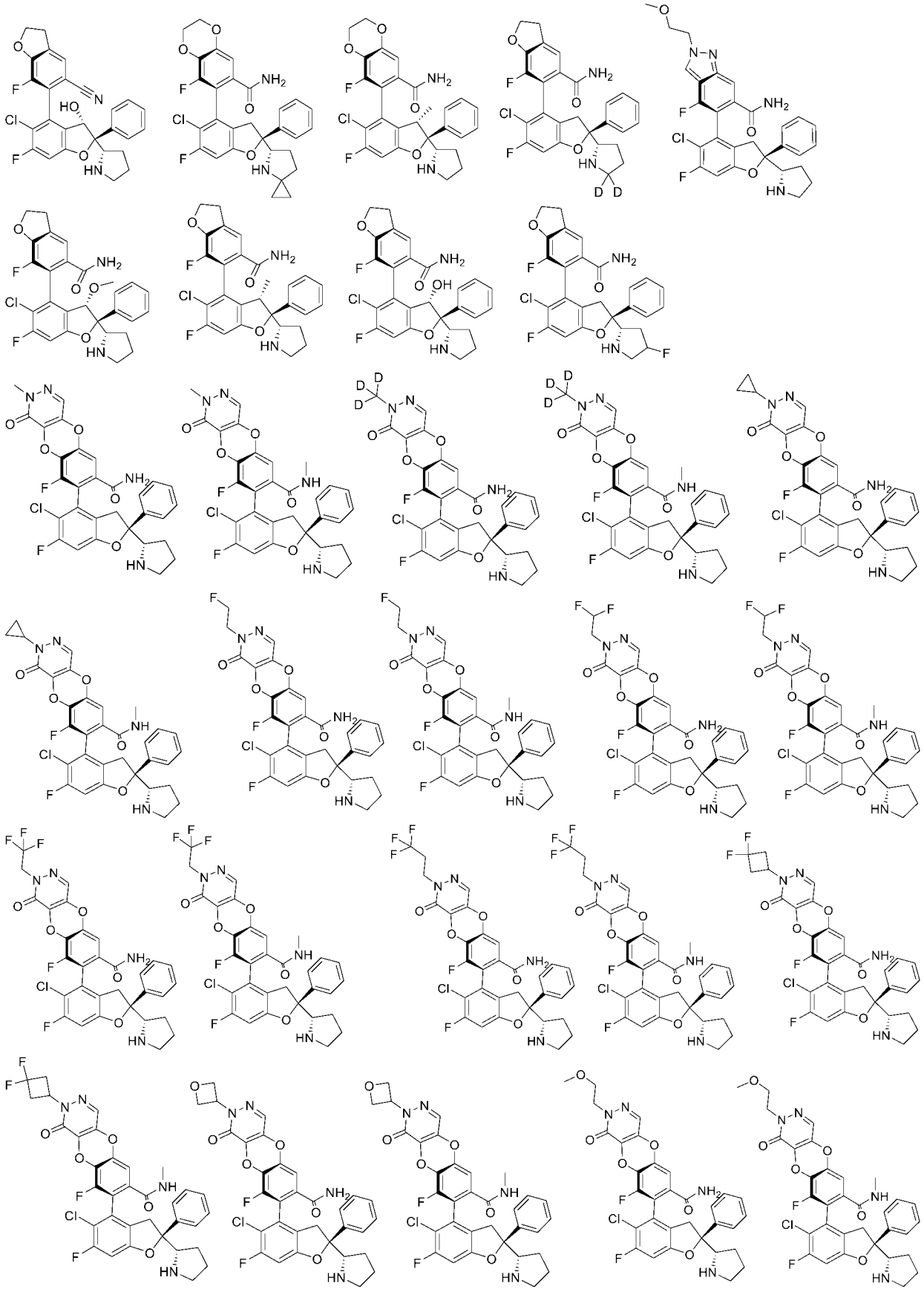


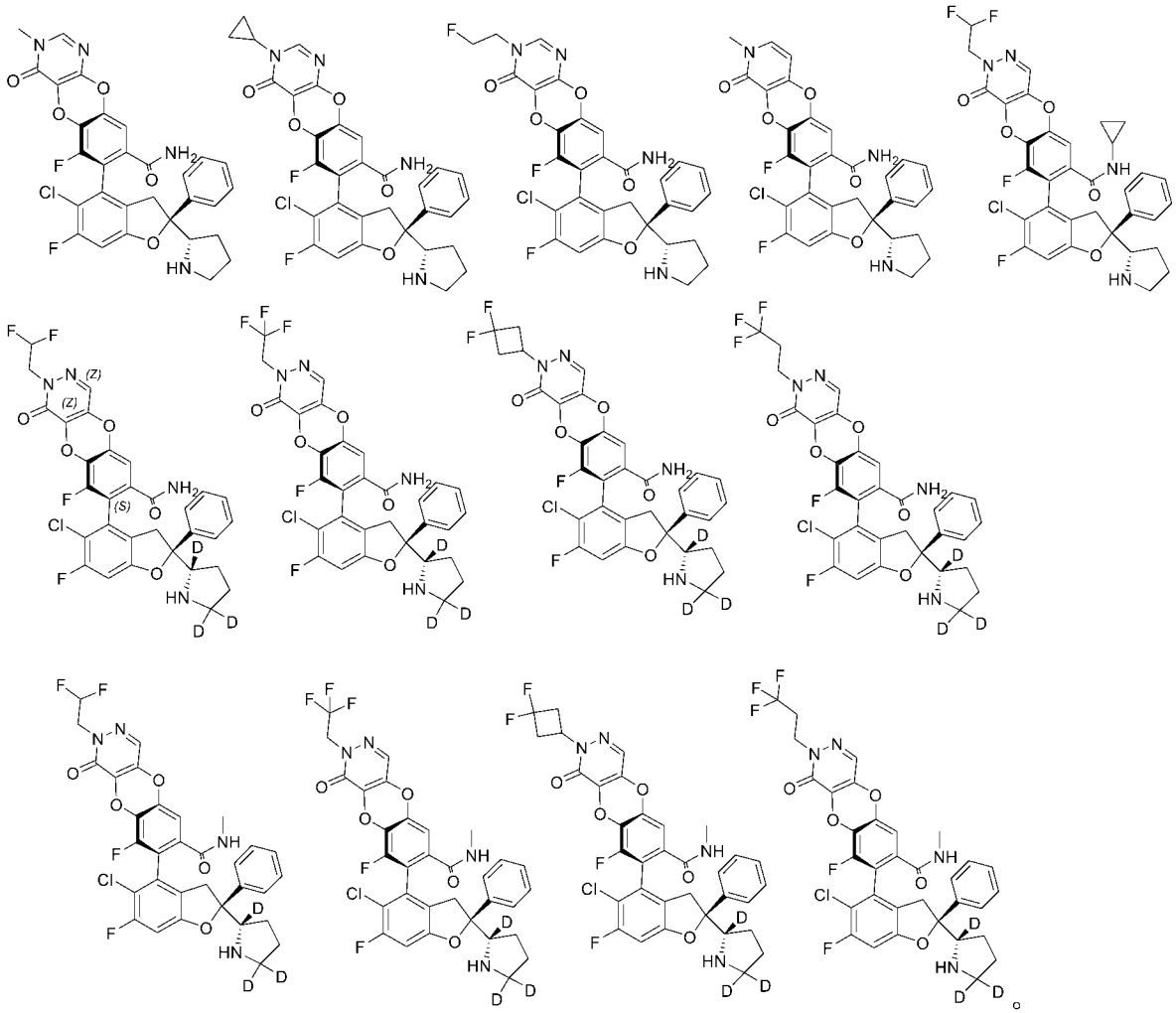




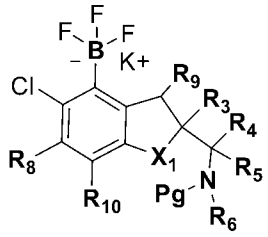








在另一方面，本公开提供了下式 Ya 所示的化合物，



Ya

式中，

X_1 选自：O 和 NR_a；

R_3 选自：取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的烷基；或者 R_4 和 R_5 及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_6选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烃基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

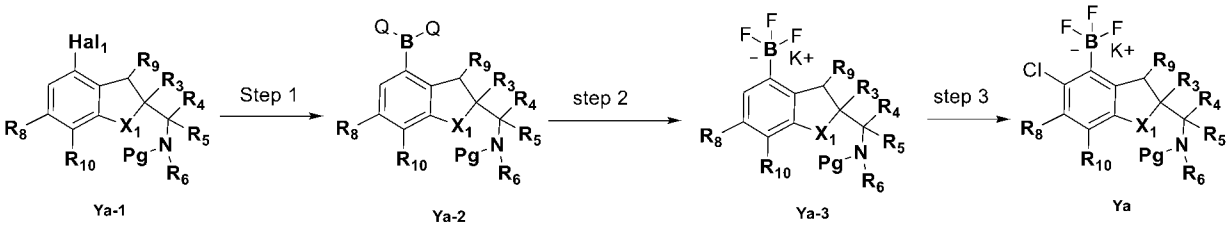
或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的4-12元单环或并环杂环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基或取代或未取代的6-12元螺杂环基；所述4-12元单环或并环杂环基、6-12元桥杂环基和6-12元螺杂环基各自任选地还含有1或2个选自N和O的杂原子；

R_8选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基和取代或未取代的炔基；

R_9选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、羟基和卤素；

R_{10}选自：H、卤素和取代或未取代的烷基。

在又一方面，本公开提供了式Ya所示的化合物的制造方法，包括如下步骤：



（i）在碱性条件下钯催化偶联硼酸酯，使式Ya-1中的卤素Hal_1转化为Q-B-Q，以得到Ya-2；

（ii）在有机溶剂中，在室温下，使Ya-2转化为Ya-3的三氟硼酸钾盐；

（iii）使用氯代试剂使Ya-3在有机溶剂中酸催化下转化为Ya，

式中，

X_1选自：O和NR_a；其中，R_a选自H和C1-C4烷基；

R_3选自：取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

R_4和R_5各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的烷基；或者R_4和R_5及其相连的碳原子形成3-6元取代或未取代的环，所述环任选含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；

R_6选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烃基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的4-12元单环或并环杂环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基或取代或未取代的6-12元螺杂环基；所述4-12元单环或并环杂环基、6-12元桥杂环基和6-12元螺杂环基各自任选地还含有1或2个选自N和O的杂原子；

R_8选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基和取代或未取代的炔基；

R_9选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、羟基和卤素；

R_{10}选自：H、卤素和取代或未取代的烷基；

Hal_1为卤素；

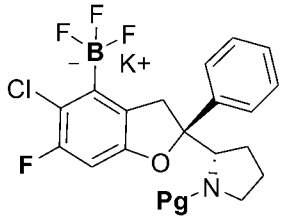
Q-B-Q为硼酸或硼酸酯；

Pg为氮保护基。

在一些实施方案中，步骤（ii）中的有机溶剂选自极性有机溶剂。在一些实施方案中，步骤（ii）中的有机溶剂选自甲醇，乙醇，丙酮和乙腈。在一些实施方案中，步骤（ii）中有机溶剂为乙腈。

在一些实施方案中，步骤（iii）中的有机溶剂选自极性有机溶剂。在一些实施方案中，步骤（iii）中的有机溶剂选自乙腈，丙酮，1，2-二氯乙烷，二氧六环和环戊基甲醚。

在又一方面，本公开提供了式Za所示的化合物，

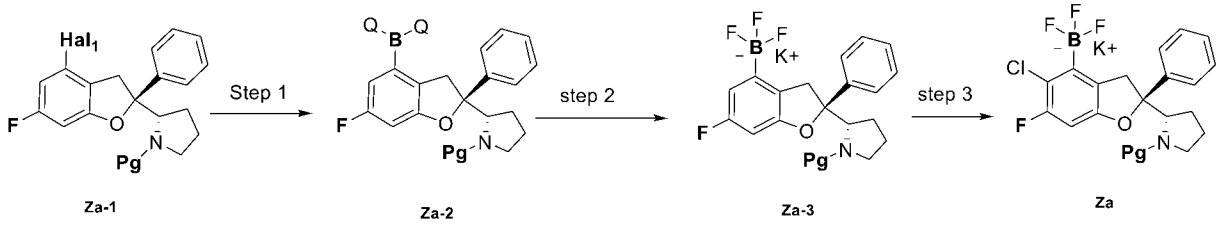


Za ，

式中，Pg为氮保护基。

在一些实施方案中，Pg为Boc。

在再一方面，本公开提供了式 Za 所示的化合物的制造方法，包括如下步骤：



（i）在碱性条件下钯催化偶联硼酸酯，使式 Za-1 的卤素 Hal_1 转化为 Q-B-Q，以得到 Za-2；

（ii）加入氟氢化钾水溶液，在室温下，使 Q-B-Q 在有机溶剂中转化为三氟硼酸钾盐，以得到 Za-3；

（iii）使用氯代试剂使 Za-3 在有机溶剂中酸催化下转化为 Za，

式中，Hal_1 为卤素；Q-B-Q 为硼酸或硼酸酯；Pg 为氮保护基。

在一些实施方案中，步骤（ii）中的有机溶剂选自极性有机溶剂。在一些实施方案中，步骤（ii）中的有机溶剂选自甲醇，乙醇，丙酮和乙腈。在一些实施方案中，步骤（ii）中有机溶剂为乙腈。

在一些实施方案中，步骤（iii）中的有机溶剂选自极性有机溶剂。在一些实施方案中，步骤（iii）中的有机溶剂选自乙腈，丙酮，1，2-二氯乙烷，二氧六环和环戊基甲醚。

本公开也包括上述各式化合物的药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物。

本文中，“立体异构体”是指由相同原子组成，通过相同的键键合，但具有不同三维结构的化合物。本公开将涵盖各种立体异构体及其混合物。

当本公开的化合物中含有烯双键时，除非另有说明，否则本公开的化合物旨在包含 E-和 Z-几何异构体。

“互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移至相同分子的另一个原子而形成的异构体。本公开的化合物的所有互变异构形式也将包含在本公开的范围内。

本公开的化合物或其药学上可接受的盐可能含有一个或多个手性碳原子，

且因此可产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式。每个手性碳原子可以基于立体化学而被定义为(R)-或(S)-。本公开旨在包括所有可能的异构体，以及其外消旋体和光学纯形式。本公开的化合物的制备可以选择外消旋体、非对映异构体或对映异构体作为原料或中间体。光学活性的异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或者使用常规技术进行拆分，例如采用结晶以及手性色谱等方法。

制备/分离个别异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成，或者使用例如手性高效液相色谱法拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)，例如可参见 GeR$_a$ld Gübitz and Martin G. Schmid(Eds.), ChiR$_a$l SepaR$_a$tions, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, Vol. 243, 2004；A.M. Stalcup, ChiR$_a$l SepaR$_a$tions, Annu. Rev. Anal. Chem. 3：341-63, 2010；Fumiss et al.(eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PR$_a$CTICAL ORGANIC CHEMISTRY.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816；Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128，其公开内容通过引用整体并入本文。

本公开还包括本公开的化合物或其药学上可接受的盐的所有适宜的同位素取代物（或称同位素变体）。本公开的化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体被定义为其中至少一个原子被具有相同原子数、但原子质量与自然界经常发现的原子质量不同的原子所替换的那些。可以掺入到本公开的化合物及其药学上可接受的盐中的同位素包括但不限于 H、C、N 和 O 的同位素，例如 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl 和 ^{125}I。本公开所述化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体可以通过常规技术，采用适宜试剂的适当同位素变体来制备。

在本公开中，术语"药学上可接受的盐"包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

"药学上可接受的酸加成盐"是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一

碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

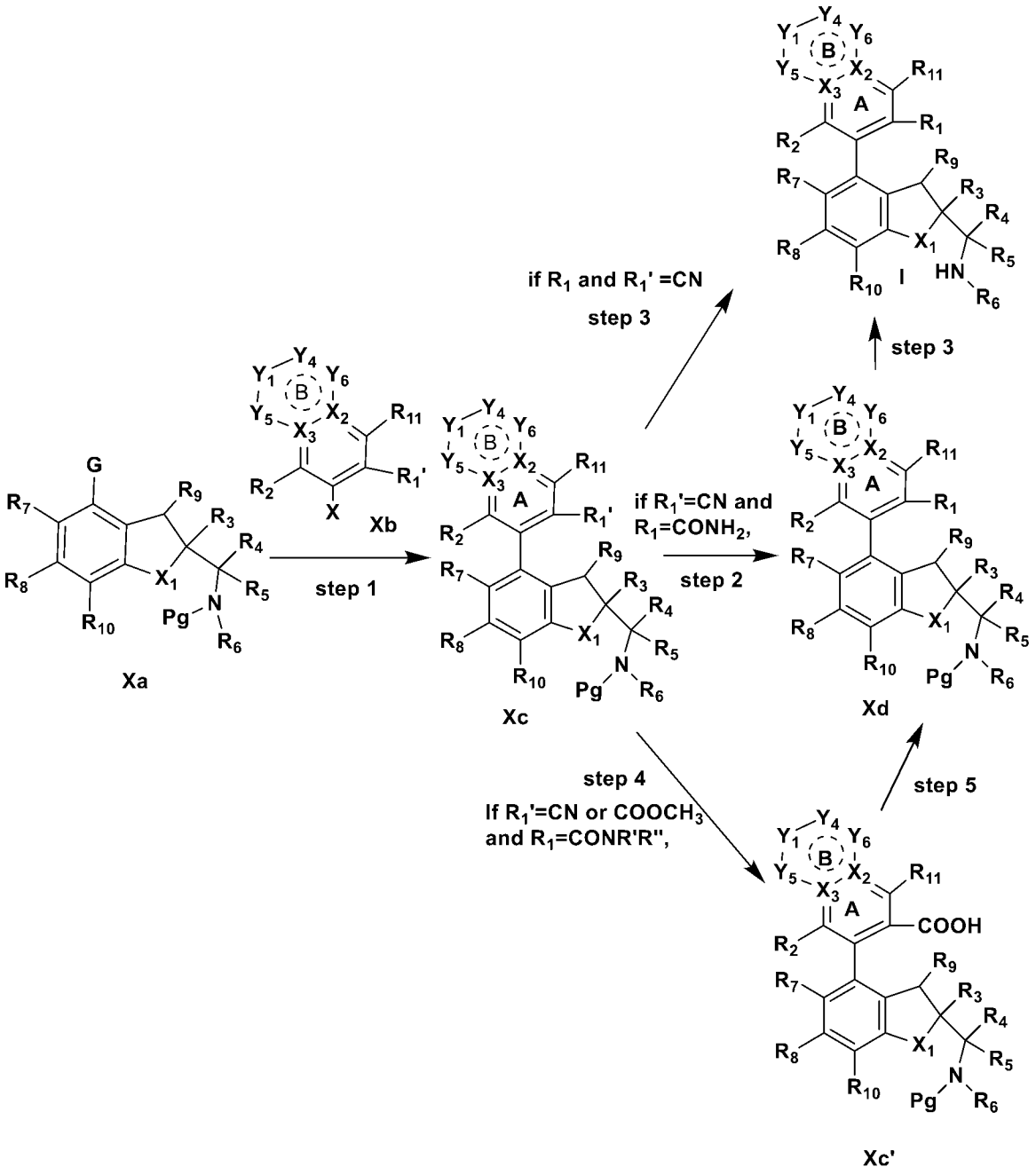
“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

如本文所用，术语“前药”是指在给药后会被代谢（即在体内转化）成具有药理活性的本公开的化合物的那些化合物。当本公开的化合物本身难以从胃肠道吸收时，可通过将其制成前药的方式来提高其生物利用度。本公开的化合物的前药的实施例可包括含有羧基的化合物的简单酯（例如依据本领域已知方法通过与 C1-C4 醇缩合而获得的酯）；含有羟基的化合物的酯（例如依据本领域已知方法通过与 C1-C4 单羧酸、C 3-C6 二羧酸或其酸酐例如琥珀酸酐或富马酸酐缩合而获得的酯）；含有氨基的化合物的亚胺（例如依据本领域已知方法通过与 C1-C4 醛或酮缩合而获得的亚胺）；含有氨基的化合物的氨基甲酸酯，例如 Leu 等人（J. Med. Chem.，42：3623-3628(1999)）和 Greenwald 等人（J. Med. Chem.，42：3657-3667(1999)）描述的那些酯；含有羟基的化合物的醛缩醇或酮缩醇（例如依据本领域已知方法通过与氯甲基甲

基醚或氯甲基乙基醚缩合而获得的那些缩醇）。

III. 化合物制备

本文中，式 I 化合物可由如下通用合成路线制得：



各结构式中的 R_1-R_{10}、R_{11}、X_1-X_3、Y_1-Y_6 如前文任一实施方案所定义；G 为硼酸、三氟硼酸钾盐或硼酸酯等；X 为卤素，优选 Br 或 I；R_1'为 R_1 的转换官能团，优选氰基或者酯基，可经合适的条件转换成 R_1；Pg 为氮保护基，优选叔丁氧羰基（tBuOC(O)-）。

上述方法包括：

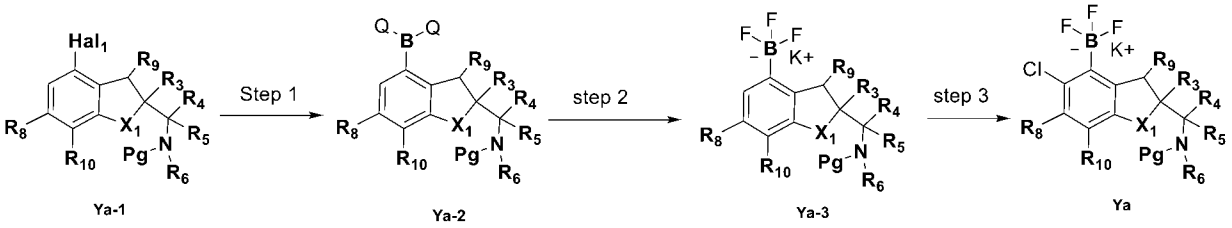
当 R_1 和 R_1'均为氰基时，可经由步骤 1 和步骤 3 得到式 I 化合物。在步骤 1 中，式 Xa 与 Xb 经钯催化剂、配体和碱偶联得到式 Xc。当 R_1'和/或 R_2 不为 H 时，式 Xc 通常含有一对轴手性异构体。在步骤 3 中，式 Xc 经由合适的条件脱除 Pg，得到式 I 化合物。

当 R_1 为 $CONH_2$，R_1'为氰基时，可经由步骤 1、步骤 2 和步骤 3 得到式 I 化合物。在步骤 1 中，式 Xa 与 Xb 经钯催化剂、配体和碱偶联得到式 Xc。当 R_1'和/或 R_2 不为 H 时，式 Xc 通常含有一对轴手性异构体。在步骤 2 中，式 Xc 经由铜催化剂水解为酰胺得到式 Xd，所述铜催化剂优选醋酸铜。在步骤 3 中，式 Xd 经由合适的条件脱除 Pg，得到式 I 化合物。

当 R_1 为 CONR'R''且 R'与 R''不同时为 H，R_1'为氰基或者甲酸甲酯基（-$COOCH_3$）时，可经由步骤 1、步骤 4、步骤 5 和步骤 3 的反应顺序得到式 I 化合物。在步骤 1 中，式 Xa 与 Xb 经钯催化剂、配体和碱偶联得到式 Xc。当 R_1'和/或 R_2 不为 H 时，式 Xc 通常含有一对轴手性异构体。在步骤 4 中，式 Xc 经无机碱水解得到式 Xc'，所述无机碱优选氢氧化钠、氢氧化锂和氢氧化钾等。在步骤 5 中，式 Xc'与 R'R''NH 经缩合剂缩合反应得到式 Xd。在步骤 3 中，式 Xd 经由合适的条件脱除 Pg，得到式 I 化合物。

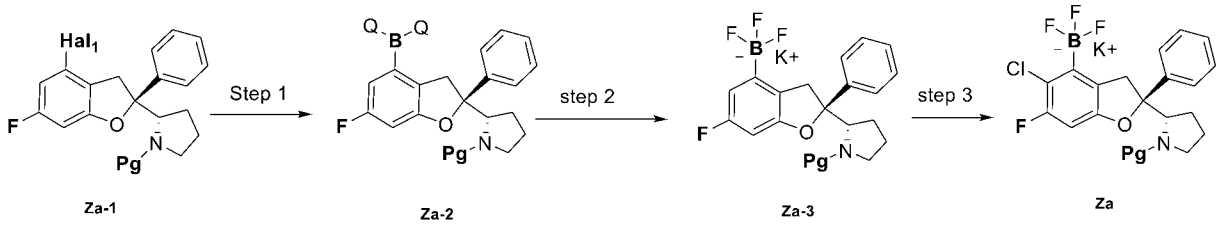
本公开的其它化合物可参照上述反应流程图制备得到。

当式 Xa 中的 G 为 BF_3K，R_7 为氯时，可由如下路线图 2 合成式 Ya:



式 Ya 合成路线图

各结构式中的 R_3-R_6、R_8-R_{10} 和 X_1 如前文任一实施方案所定义；优选的，R_8 为 F，R_9 和 R_{10} 为 H，R_3 为苯基，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的 C 和 N 一起形成 ；可由如下路线图 3 合成式 Za:



式 Za 合成路线图

合成路线图 2 与图 3 中，Hal_1 为卤素，优选 Br 或 I；Q-B-Q 为硼酸或硼酸酯、优选硼酸($B(OH)_2$) 、频哪醇硼酸酯（）、硼酸二异丙酯或；Pg 为氮保护基，优选叔丁氧羰基（tBuOC(O)-）。合成路线图 2 与图 3 中，步骤一：式 Ya-1 或者式 Za-1 的卤素（Hal_1）转化为硼酸或硼酸酯（QBQ），可在碱性条件下钯催化偶联硼酸酯得到;钯催化偶联时，所述钯催化剂优选[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物，所述硼酸酯优选硼酸频哪醇酯，所用碱优选乙酸钾，反应溶剂溶剂优选甲苯，反应温度优选 75-105 度。步骤二，硼酸或硼酸酯（QBQ）在有机溶剂中，优选醇类溶剂，加入氟氢化钾水溶液，在室温下，转化为三氟硼酸钾盐 Ya-3。 步骤三，Ya-3 在有机溶剂中酸催化下使用氯代试剂上氯得到 Ya；所述有机溶剂优选乙腈，所述氯代试剂优选 N-氯代丁二酰亚胺，所述酸优选对甲苯磺酸，反应温度优选-10 度到 40 度。

IV. 药物组合物、方法、应用和其它实施方案

在另一方面，本公开提供了一种药物组合物，所述药物组合物含有本公开的式 I 或其任何子式(包括但不限于 Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb 和 XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物和药学上可接受的载体或赋形剂。

在另一方面，本公开提供了式 I 或其任何子式(包括但不限于 Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb 和 XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，或者本公开的药物组合物在制备用于

治疗或预防 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病的药物中的应用。

在另一方面，本公开提供了用于治疗或预防疾病的式 I 或其任何子式(包括但不限于 Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb 和 XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或者本公开的药物组合物。在一些实施方案中，本公开还提供了用于治疗或预防 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病的式 I 或其任何子式(包括但不限于 Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb 和 XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或者本公开的药物组合物。

在又一方面，本公开提供了一种治疗或预防 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病的方法，所述方法包括给予需要的受试者治疗有效量的本公开的式 I 或其任何子式(包括但不限于 Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb 和 XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或者本公开的药物组合物。

本公开的式 I 或其任何子式(包括但不限于 Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb 和 XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物是 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用的抑制剂，更具体而言，是 YAP 与 TEAD 相互作用的抑制剂。因此，本公开的式 I 或其任何子式(包括但不限于 Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb 和 XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物可用于治疗

或预防 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病。

本文中，“YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病”指 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用的参与了疾病的发生和/或发展、通过抑制 YAP 和 TEAD 的表达和/或活性或通过抑制或阻断 YAP-TEAD 蛋白相互作用可实现缓解、治疗和/或预防目的的疾病。

在一些实施方案中，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病为肿瘤、肝纤维化和肾纤维化。

在一些实施方案中，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病是良性肿瘤。

在一些实施方案中，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病是恶性肿瘤，例如癌症或肉瘤。

在一些实施方案中，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病是实体瘤或血液肿瘤。

在一些实施方案中，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病是间皮瘤（例如胸膜间皮瘤（诸如恶性胸膜间皮瘤）、腹膜间皮瘤、心包间皮瘤或鞘膜间皮瘤）、宫颈鳞状细胞癌、子宫内膜癌、膀胱尿路上皮癌、皮肤鳞状细胞癌、汗孔瘤（例如良性汗孔瘤）、汗孔癌、上皮样血管内皮瘤、乳腺癌（例如三阴性乳腺癌）、肺癌（例如非小细胞肺癌）、卵巢癌、结直肠癌、黑色素瘤、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、食管癌（例如食管鳞状细胞癌或食管腺癌）、肝癌（例如肝细胞癌或肝母细胞瘤）、胆管癌、神经鞘瘤、肾癌、肉瘤（例如横纹肌肉瘤、胚胎横纹肌肉瘤、骨肉瘤、未分化多形性肉瘤、卡波西肉瘤和软组织肉瘤（诸如罕见软组织肉瘤））、骨癌、脑癌（例如室管膜瘤（例如，幕上室管膜瘤，诸如儿童幕上室管膜瘤）、神经母细胞瘤、髓母细胞瘤、胶质瘤或脑膜瘤）或头颈癌（例如头颈鳞状细胞癌）。

在一些实施方案中，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病是间皮瘤（例如胸膜间皮瘤（诸如恶性胸膜间皮瘤）、腹膜间皮瘤、心包间皮瘤或鞘膜间皮瘤）。在一些实施方案中，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病为恶性胸膜间皮瘤（MPM），其为一种罕见的胸部恶性肿瘤。Hippo-YAP 通路的异常活化存在于大约 70%的 MPM 的病人中，被认为是其重要的

癌症驱动基因，通过生物学手段及化学小分子降低 Hippo-YAP 通路活性显示出了良好的抑制肿瘤生长的活性。

在一些实施方案中，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病是乳腺癌（例如三阴性乳腺癌）。

在一些实施方案中，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病是肺癌（例如非小细胞肺癌）。

在一些实施方案中，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病是结直肠癌。

在一些实施方案中，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病是胰腺癌（例如胰腺导管腺癌（PDAC））。

在一些实施方案中，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病是胃癌。

在一些实施方案中，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病是肝癌（例如肝细胞癌或肝母细胞瘤）。

在一些实施方案中，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病是脑癌（例如室管膜瘤（例如，幕上室管膜瘤，诸如儿童幕上室管膜瘤）、神经母细胞瘤、髓母细胞瘤、胶质瘤或脑膜瘤）。

在一些实施方案中，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病是头颈癌（例如头颈鳞状细胞癌）。

YAP 信号通路可以通过介导肿瘤细胞休眠、抵抗凋亡等机制产生对多种抗癌靶向药的抗药性，故抑制 Hippo-YAP 信号通路可以提高肿瘤细胞对靶向药物的敏感性。此外，Hippo-YAP 作为促进肿瘤细胞生长的通路，在多个耐药肿瘤模型中发生过度活化，抑制其活性可以显著提高被治疗的肿瘤细胞对相关抑制剂的敏感性。因此，在一些实施方案中，本公开的式 I 或其任何子式(包括但不限于 Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb 和 XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物可用于提高被治疗的肿瘤细胞对靶向药物（如 EGFR 抑制剂、靶向 BRAF 的抑制剂、靶

向 MEK 的抑制剂等）的敏感性，从而提高这些靶向药物的治疗效果。

本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或药物组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。本领域周知的给药方法均可用于本公开。这些方法包括但不限于口服给药、经十二指肠给药、胃肠外给药（包括肺内、鼻内施用；鞘内、静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注）、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术，例如在 Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington’s, Pharmaceutical Sciences(current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方案中，通过口服施用本公开的化合物、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或其药物组合物。

在一些实施方案中，本公开的式 I 或其任何子式(包括但不限于 Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb 和 XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或其药物组合物与其它具有药理活性的化合物联用，例如用于治疗癌症。例如，在一些实施方案中，本公开的式 I 或其任何子式(包括但不限于 Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb 和 XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或者本公开的药物组合物与一种或多种选自如下的具有药理活性的化合物组合地同时、依次或分别施用：化疗剂，例如有丝分裂抑制剂，如紫杉烷类化合物（例如紫杉醇或多西他赛）、长春花生物碱（例如长春花新碱、长春花碱、长春瑞滨或长春氟宁），其它抗癌剂如金属铂配合物（例如顺铂、卡铂或奥沙利铂）、抗代谢物(例如嘧啶拮抗物，诸如 5-氟尿嘧啶、5-氟-2-4(1H,3H)-嘧啶二酮(5FU)或吉西他滨）、激素类抗肿瘤药（例如氟他胺）等。在一些实施方案中，本公开的式 I 或其任何子式(包括但不限于 Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、

IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb 和 XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或者本公开的药物组合物与本领域众所周知的肿瘤免疫治疗药物（如抗 PD1 抗体）等一起用于癌症的治疗。在一些实施方案中，本公开的式 I 或其任何子式(包括但不限于 Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb 和 XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或者本公开的药物组合物与常规的放疗联用。

本文中，“联用”、“药物联用”、“联合用药”或“联合治疗”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗，其包括活性成分的固定和不固定组合，还包括两种以上不同的治疗手段的组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种其它活性成分。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种其它活性成分。这些也应用到鸡尾酒疗法中，例如施用三种或更多种活性成分。

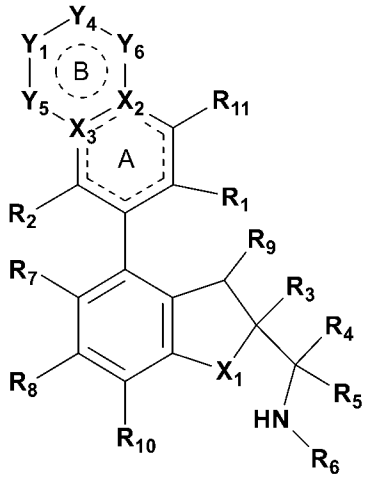
在本公开中，药物组合物含有本公开的式 I 或其任何子式(包括但不限于 Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb 和 XIVc)的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物和药学上可接受的载体或赋形剂（其为本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物（例如人）的介质）。将活性化合物制成药物组合物的目的是促进向生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。一般而言，本公开的药物组合物含有 0.1 重量%-99.5 重量%的药物活性成分。在一些实施方案中，本公开的药物组合物含有 0.5 重量%-90 重量%，例如 1 重量%、1.5 重量%、2 重量%、5 重量%、10 重量%、15 重量%、20 重量%、25 重量%、30 重量%或 50 重量%

的药物活性成分。

在一些实施方案中，本公开的药物组合物除含有本公开的式 I 或其任何子式(包括但不限于 Ia、Ib、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIa、IIIb、IVa、IVb、IVc、XI、XIa、XIb、XIIa、XIIb、XIIc、XIId、XIIe、XIIIa、XIIIb、XIVa、XIVb 和 XIVc)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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物外，还含有其它的已知抗癌剂，包括但不限于化疗剂，例如有丝分裂抑制剂，如紫杉烷类化合物（例如紫杉醇或多西他赛）、长春花生物碱（例如长春花新碱、长春花碱、长春瑞滨或长春氟宁），其它抗癌剂如金属铂配合物（例如顺铂、卡铂或奥沙利铂）、抗代谢物（例如嘧啶拮抗物，诸如 5-氟尿嘧啶、5-氟-2-4(1H,3H)-嘧啶二酮(5FU)、吉西他滨）、激素类抗肿瘤药（例如氟他胺）、肿瘤免疫治疗药物（如抗 PD1 抗体）等。

在另一个方面中，本公开也提供以下实施方案：

1．下式 I 所示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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



I

式中：

X_1 选自：O 和 NR_a；

X_2 选自：C 或 N；

X_3 选自：C 或 N；

Y_5 选自：键、O、S、N、S(=O)、SO_2、CHR_{13}、$C(R_{13})_2$、CR_{13}、$-OCH_2-$、$-NCH_2-$、$-CH_2CH_2-$或 NR_{12}；

Y_1、Y_4 和 Y_6 独立选自：键、O、N、C、S、-S(O)-、-SO_2-、CH、CH_2、NH、CHR_{13}、CHR_{13}、$C(R_{13})_2$ 或 NR_{12}；或者，当 Y_1、Y_4 和 Y_6 任意选自 $C(R_{13})_2$ 时，两个 R_{13} 与其连接的 C 原子可形成取代或未取代的 3-8 元环烃基或取代或未取代的 4-9 元杂环基，从而与环 B 构成螺环结构；或者，Y_1 或 Y_6 中的环原子与 Y_4 中的环原子以及与所述环原子连接的取代基 R_{13} 和/或 R_{12} 构成取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 4-9 元杂环基、取代或未取代的 6-10 元芳基或取代或未取代的 5-10 元杂芳基，从而与环 B 构成并环结构；

环 B 为 5 元或 6 元的杂环、碳环或杂芳环；环 B 除可任选地被未成环的 R_{13} 和/或 R_{12} 取代外，还可任选地被 1-3 个选自羟基、氨基、卤素、取代或未取代的烷基、-NR'R''和取代或未取代的烷氧基的取代基取代；

R_1 选自：氰基和-C(=O)NR'R''；

R_2 选自：H、卤素、取代或未取代的烷基和取代或未取代的烷氧基；

R_3 选自：取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的烷基；或者 R_4 和 R_5 及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_6 选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烃基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂环基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的 C 和 N 一起形成取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基；所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 O 或者 N 的杂原子；

R_7 选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基和取代或未取代的炔基；

R_8 选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基和取代或未取代的

炔基；

R_9选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、羟基和卤素；

R_{10}选自：H、卤素和取代或未取代的烷基；

R_{11}选自：H、羟基、氨基、卤素、取代或未取代的烷基、-NR'R''和取代或未取代的烷氧基；

各R_{12}独立选自：H、取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的6-14元芳基-$S(O)_2$-、4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、C3-C8环烃基-C(O)-和取代或未取代的C1-C4烷基；

各R_{13}独立选自：H、卤素、氧代（=O）、取代或未取代的C1-C4酰基、-OH、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-6烷基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的C6-14芳基-$S(O)_2$-、C3-C6环烃基-C(O)-和-C(O)-NR'R''；

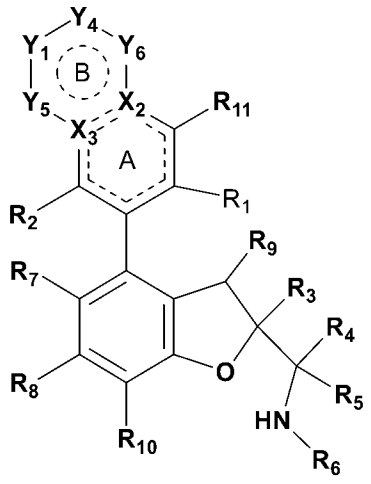
且R_{13}或R_{12}参与成环后，其环原子可任选地被1-3个选自O、N和S的杂原子取代；

R'和R''各自独立选自H、C1-C4烷基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、卤代C1-C4烷基；

Ra选自H或者C1-C4烷基。

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

2．如实施方案1所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式I化合物具有下式Ia所示的结构：



Ia

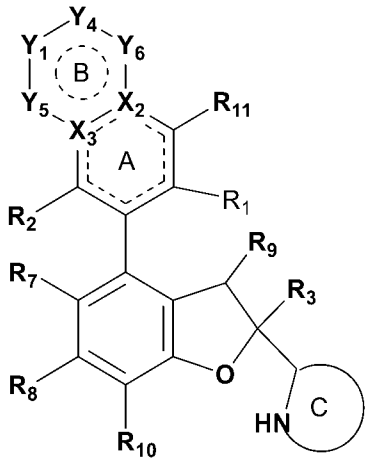
式中，Y_1和Y_4独立选自：键、O、N、CH、CH_2、CHR_{13}、CR_{13}、$C(R_{13})_2$或NR_{12}；且Y_1和Y_4不同时为键或者O；

Y_5和Y_6独立选自：O、N、S、-S(O)-、-SO_2-、CH、CH_2、NH、CHR_{13}、CR_{13}、$C(R_{13})_2$或NR_{12}；

环B、R_1-R_{13} 、X_2 和X_3如实施方案1所定义；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

3．如实施方案1或2所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式I化合物具有下式Ib所示的结构：



Ib

式中，Y_1、Y_4 、Y_5和Y_6 如实施方案2所定义；R_1-R_3 、R_7-R_{13} 、X_2 和X_3如实施方案1所定义。

环C为取代或未取代的4-12元单环或并环杂环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基或取代或未取代的6-12元螺杂环基，优选为取代或未取代的4-8元含氮单环杂环基、取代或未取代的6-12元含氮螺杂环基、或者取代或未取代的6-12元含氮并杂环基；所述4-12元单环或并环杂环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基或取代或未取代的6-12元螺杂环基可任选再含有1、2或3个选自N和O的杂原子；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

4．如实施方案1-3中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、

前药或代谢产物，其特征在于，当 Y_1 或 Y_4 或 Y_5 或 Y_6 为 NR_{12} 时，R_{12} 选自：H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、C3-C8 环烃基-C(O)-和取代或未取代的 C1-C4 烷基；R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基和 C1-C4 烷基，任选地被 1-3 个选自的 F、羟基和氰基的取代基取代。

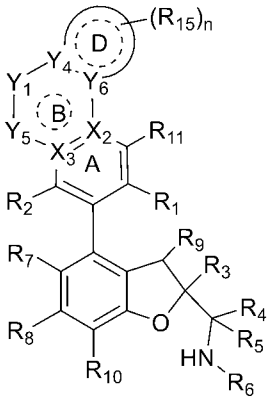
5．如实施方案 1-4 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，当 Y_1 或 Y_4 或 Y_5 或 Y_6 为 NR_{12} 时，R_{12} 选自：H、乙酰基、丙酰基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 烷基-$S(O)_2$-、4-6 元杂环基、C3-C5 环烃基-C(O)-和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 烷基，任地被 1-3 个选自的 F、羟基和氰基的取代基取代。

6．如实施方案 1-5 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，当 Y_1 或 Y_4 或 Y_5 或 Y_6 任意选自 CHR_{13}、CR_{13} 或 $C(R_{13})_2$ 时，R_{13} 选自：H、卤素、氧代（=O）、取代或未取代的 C1-C4 酰基、-OH、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、C3-C6 环烃基-C(O)-和-C(O)-NR'R''；R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基和 C1-C6 烷基，任选地被 1-3 个选自的 F、羟基和氰基的取代基取代。

7．如实施方案 1-6 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，当 Y_1 或 Y_4 或 Y_5 或 Y_6 任意选自 CHR_{13}、CR_{13} 或 $C(R_{13})_2$ 时，R_{13} 选自：H、氟、氯、氧代（=O）、C1-C4 酰基、-OH、氰基、C1-C4 烷氧基、C1-C6 烷基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、和 C3-C4 环烃基-C(O)-。

8．如实施方案 1 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢

产物，其特征在于，所述式 I 化合物具有下式 IIa 所示的结构：



IIa

式中，R_1-R_{13}、X_2、X_3、Y_1 和 Y_5 如实施方案 1 所定义；

Y_4 选自：C、CH 或 N；

Y_6 选自：C、CH 或 N；

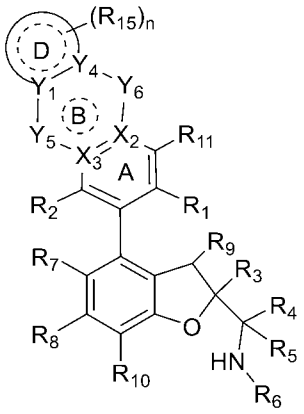
环 D 为 C3-C8 环烃基、C4-C9 杂环基、C5-C10 杂芳基或 C6-C10 芳基；所述 C4-C9 杂环基和 C5-C10 杂芳基可任选含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{15} 选自：H、卤素、氧代（=O）、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、-C(O)-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 C6-C14 芳基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、C3-C8 环烃基、C3-C8 环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基，任选地被 1-3 个选自的 F、羟基和氰基的取代基取代；

各 n 独立为 0、1、2、3 或 4；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

9. 如实施方案 1 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 I 化合物具有下式 IIb 所示的结构：



IIb

式中，R_1-R_{13}、X_2、X_3、Y_5和Y_6如实施方案 1 所定义；

Y_1选自：C、CH 或 N；

Y_4选自：C、CH 或 N；

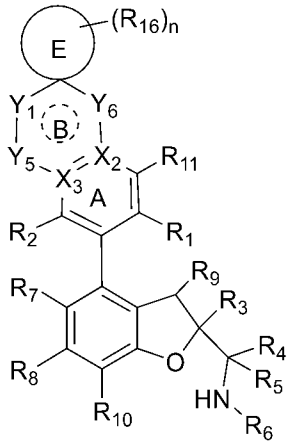
环 D、R_{15}和 n 如实施方案 8 所定义；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

10．如实施方案 8 或 9 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，环 D 为 C3-C6 环烃基、C4-C6 杂环基、C5-C8 杂芳基或 C6-C10 芳基；所述 C4-C6 杂环基和 C5-C8 杂芳基可任选含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；R_{15}选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、-C(O)-NR'R''、 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、C3-C8 环烃基、C3-C8 环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基； 优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基，任选地被 1-3 个选自的 F、羟基和氰基的取代基取代；R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基；n 为 0，1 或 2。

11．如实施方案 8-10 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于， R_{15}选自：H、氟、氯、乙酰基、羟基、C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、-C(O)-NR'R''、NR'R''-C(O)-、C3-C8 环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基；R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基；n 为 0 或 1 。

12. 如实施方案 1 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 I 化合物具有下式 IIc 所示的结构：



IIc

式中，R_1-R_{13}、X_2、X_3、Y_1、Y_5 和 Y_6 如实施方案 1 所定义；

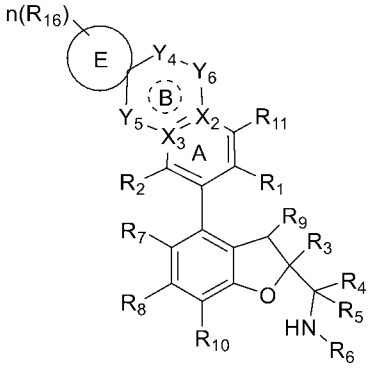
环 E 为 C3-C8 环烃基或 C4-C9 杂环基；所述 C4-C9 杂环基可任选含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{16} 选自卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 酰基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基和 C1-C4 烷基，任选地被 1-3 个选自的 F、羟基和氰基的取代基取代。

n 为 0、1、2、3 或 4；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

13. 如实施方案 1 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 I 化合物具有下式 IIc 所示的结构：



IId

式中，R_1-R_{13}、X_2、X_3、Y_4、Y_5和Y_6如实施方案 1 所定义；

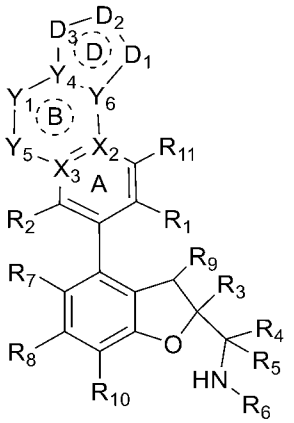
环 E、R_{16}和 n 如实施方案 12 所定义；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

14．如实施方案 12 或 13 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，环 E 为 C3-C6 环烃基或 C4-C6 杂环基；所述 C4-C6 杂环基可任选含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；R_{16}选自 H、卤素、C1-C4 烷基和羟基；n 为 0 或 1。

15．如实施方案 12-15 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，环 E 为环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环戊烷基；R_{16}选自 H、氟、甲基、乙基、羟基。

16．如实施方案 8 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 IIa 化合物具有下式 IIIa 所示的结构：



IIIa

式中，R_1-R_{13}、X_2、X_3、Y_1和Y_5如实施方案 1 所定义；

Y_4和Y_6如实施方案 8 所述；

D_1选自：O、S、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_f和CR_fR_g；

D_2选自：O、S、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$和$(CR_fR_g)_p$；

D_3选自：O、S、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$和$(CR_fR_g)_p$；

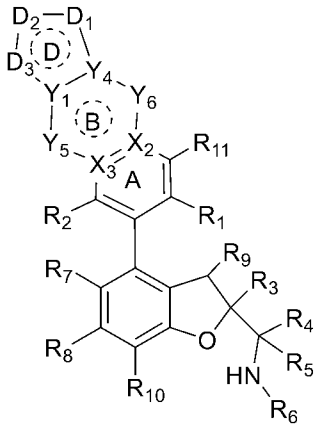
各R_e独立选自：H、取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、4-9元杂芳基、4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、C3-C6环烃基、C3-C6环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基、和取代或未取代的C1-C4烷基；其中，R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基和C1-C4烷基，任选地被1-3个选自的F、羟基和氰基的取代基取代。

各R_f独立选自：H、卤素、氧代（=O）、取代或未取代的C1-C4酰基、-OH、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基、C3-C6环烃基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、C3-C6环烃基-C(O)-和-C(O)-NR'R''；其中，R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基和C1-C4烷基，任选地被1-3个选自的F、羟基和氰基的取代基取代。

各R_g独立选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4酰基、-OH、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基、C3-C6环烃基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、C3-C6环烃基-C(O)-和-C(O)-NR'R''；其中，R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基和C1-C4烷基，任选地被1-3个选自的F、羟基和氰基的取代基取代。各p独立为1-4的整数，优选1或2。

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

17. 如实施方案9所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式IIb化合物具有下式IIIb所示的结构：



IIIb

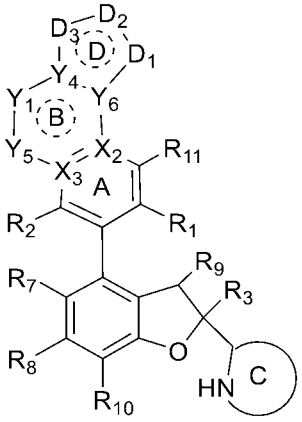
式中，R_1-R_{13}、X_2、X_3、Y_5和Y_6如实施方案 1 所定义；

Y_1和Y_4如实施方案 9 所述；

D_1、D_2和D_3如实施方案 16 所述；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

18. 如实施方案 16 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 IIIa 化合物具有下式 IVa 所示的结构：



IVa

式中，R_1-R_{13}、X_2、X_3、Y_1和Y_5如实施方案 1 所定义；

Y_4和Y_6如实施方案 8 所述；

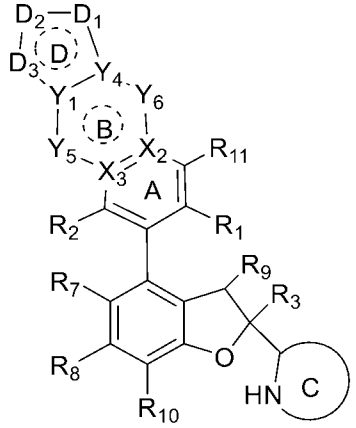
D_1、D_2和D_3如实施方案 16 所述；

环 C 如实施方案 3 所述；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

19. 如实施方案 17 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代

谢产物，其特征在于，所述式IIIb化合物具有下式IVb所示的结构：



IVb

式中，R_1-R_{13}、X_2、X_3、Y_5和Y_6如实施方案1所定义；

Y_1和Y_4如实施方案9所述；

D_1、D_2和D_3如实施方案16所述；

环C如实施方案3所述；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

20．如实施方案1-19中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1为-C(=O)NR'R''；所述R'和R''各自独立选自H、C1-C4烷基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、卤代C1-C4烷基。

21．如实施方案1-20中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1为-C(=O)NHR'；所述R'选自H和C1-C4烷基。

22．如实施方案1-21中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1为-C(=O)NH_2。

23．如实施方案1-21中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1为-C(=O)$NHCH_3$。

24．如实施方案1-23中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_2选自 H、卤素、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基。

25. 如实施方案 1-24 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_2选自 H、卤素和甲氧基。

26. 如实施方案 1-25 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_2选自卤素。

27. 如实施方案 1-26 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_2选自氟和氯。

28. 如实施方案 1-27 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_2为氟。

29. 如实施方案 1-28 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_3选自取代或未取代的芳基。

30. 如实施方案 1-29 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_3选自取代或未取代的苯基。

31. 如实施方案 1-30 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_3为苯基。

32. 如实施方案 1-31 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_4和R_5各自独立选自：H、取代或未取代的烷基；或者R_4和R_5及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子。

33. 如实施方案 1-32 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_4 和 R_5 各自独立选自：H、取代或未取代的 C1-C4 烷基。

34. 如实施方案 1-33 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_4 和 R_5 各自独立选自：H、C1-C3 烷基。

35. 如实施方案 1-34 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_4 和 R_5 各自独立选自：H、甲基。

36. 如实施方案 1-35 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_4 和 R_5 都为 H。

37. 如实施方案 1-36 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的烯基和取代或未取代的炔基。

38. 如实施方案 1-37 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基。

39. 如实施方案 1-38 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_7 和 R_8 各自独立选自：氟和氯。

40. 如实施方案 1-39 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_7 为氯，R_8 为氟。

41. 如实施方案 1-40 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_9 选自 H、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、羟基和卤素。

42．如实施方案 1-41 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_9 选自 H、甲基、甲氧基、羟基和 F。

43．如实施方案 1-42 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_9 为 H。

44．如实施方案 1-43 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_{10} 选自：H、卤素和 C1-C4 烷基。

45．如实施方案 1-44 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_{10} 选自：H、F 和甲基。

46．如实施方案 1-45 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_{10} 为 H。

47．如实施方案 1-46 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_{11} 选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4 烷基、-NR'R''和 C1-C4 烷氧基，其中，R'和 R''独立选自 C1-C4 烷基。

48．如实施方案 1-47 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_{11} 选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-NCH_3。

49．如实施方案 1-48 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_{11} 为 H。

50. 如实施方案 1-49 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，X_2 为 C 。

51. 如实施方案 1-49 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，X_2 为 N 。

52. 如实施方案 1-51 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，X_3 为 C 。

53. 如实施方案 1-50 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，X_3 为 N。

54. 如实施方案 1-53 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，Y_5 选自：键、O、S、N、CH_2、CH、NH 和 NCH_3。

55. 如实施方案 1-54 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，Y_5 为 O。

56. 如实施方案 1-54 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，Y_5 为 CH 或 CH_2。

57. 如实施方案 1-54 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，Y_5 为 NH 或 N。

58. 如实施方案 2-7、9、12-13、17 和 19-56 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，Y_6 选自：键、O、S、N、CH、CH_2、NH 或 NCH_3。

59. 如实施方案 2-7、8、12、16 和 18-53 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，Y_1 选自：键、O、NH、$-NCH_3$、CH、CH_2 和 $-CH(CH_3)-$ 。

60. 如实施方案 1-59 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_6 选自：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基、取代或未取代的 C2-C6 炔基、取代或未取代的 C3-C8 环烃基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基和取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基和取代或未取代的 6-12 元螺杂环基。

61. 如实施方案 1-60 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_6 为 H、取代的 C1-C6 烷基、取代的 C1-C6 烷氧基、取代的 C2-C6 烯基或取代的 C2-C6 炔基，其取代基为 1-3 个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的 C1-C4 烷氧基，氰基，任选被卤素取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-，砜基，任选被卤素取代的 C1-C4 烷基，-$S(O)_2$-NR'R''，磺胺基，-C(O)-C1-C4 烷基，-NR'-C(O)-C1-C4 烷基以及任选被选自 C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、卤素、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、NR'R''、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、C3-C8 环烃基和 4-9 元杂环基的取代基取代的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、C3-C8 环烃基和 4-9 元杂环基，其中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

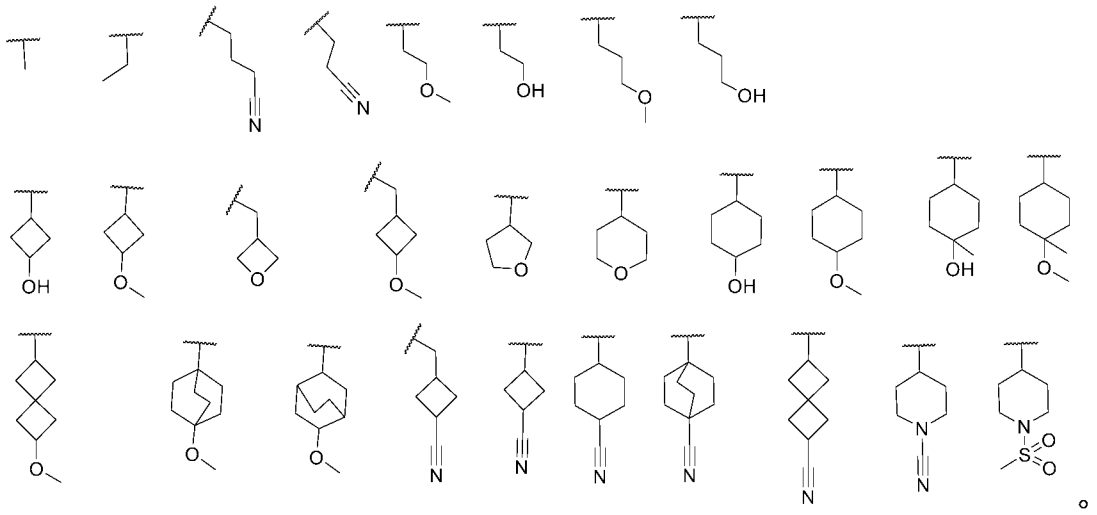
R_6 为取代的 C3-C8 环烃基或取代的 4-9 元单环或并环杂环基，其取代基为 1-3 个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、-C(O)-C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基羰基，所述 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1-3 个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中，所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代的 6-12 元桥环基、取代的 6-12 元桥杂环基、取代的 6-12 元螺

环基或取代的 6-12 元螺杂环基时，其取代基为 1-3 个，选自：C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、羟基、卤素和 NR'R''，其中，所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基。

62．如实施方案 1-59 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_6 为-L-W-Z，其中 L 为键或取代或未取代的 C1-C4 烷基；W 为键、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C3-C8 环烃基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 4-9 元杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基；Z 为氢、卤素、C1-C4 烷基、-O-C1-C4 烷基、羟基、砜基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、-$S(O)_2$-NR'R''、磺胺基、氰基、-C(O)-C1-C4 烷基、C3-C8 环烃基氧基或-NR'-C(O)-C1-C4 烷基，其中，R'和 R''各自独立为 H 或 C1-C4 烷基。

63．如实施方案 62 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述-L-W-Z 选自：（波浪线表示键连接位置）

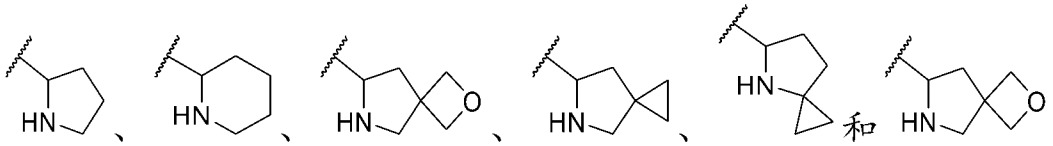


。

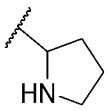
64．如实施方案 1-2、4-17 和 20-62 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于， R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连

接的 C 和 N 一起形成可被 1-3 个选自 H、氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的 4-9 元杂环基。

65. 如实施方案 1-2、4-17、20-62 和 64 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于， R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的 C 和 N 一起形成可被 1-3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：



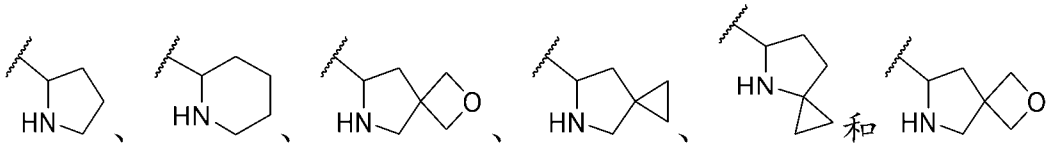
，波浪线表示键连接位置。

66. 如实施方案 1-2、4-17、20-62 和 64-65 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于， R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的 C 和 N 一起形成可被 1-3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的 

。

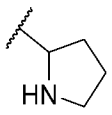
67. 如实施方案 3 和 18-19 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，其特征在于，环 C 为可被 1-3 个选自 H、氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的 4-9 元杂环基。

68. 如实施方案 3、18-19 和 67 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，环 C 为可被 1-3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：

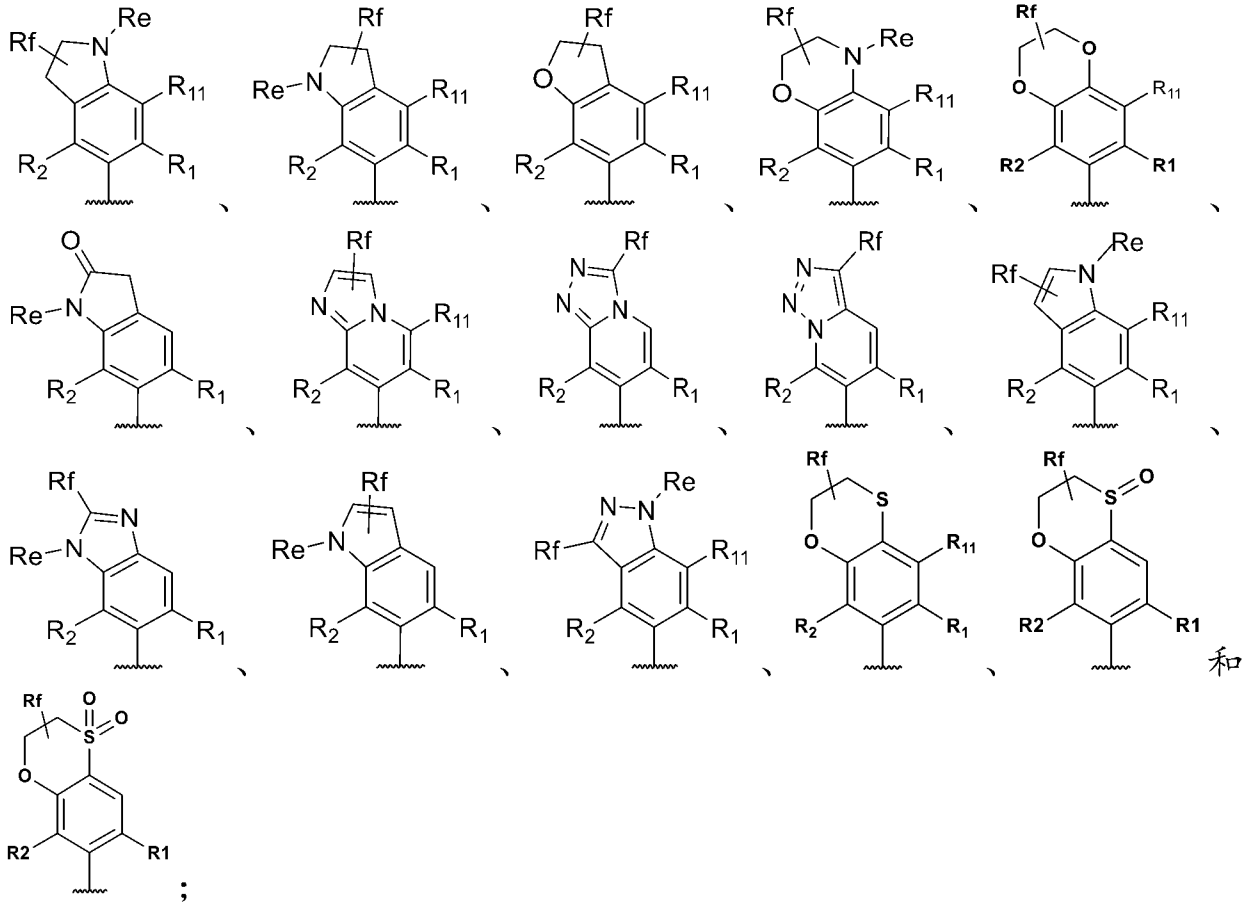


，波浪

线表示键连接位置。

69. 如实施方案 3、18-19 和 67-68 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，环 C 为可被 1-3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的 。

70. 如实施方案 1-7、29-46 和 50-69 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 I、Ia 和 Ib 的环 A 与环 B 及其取代基，一起形成以下任一基团：



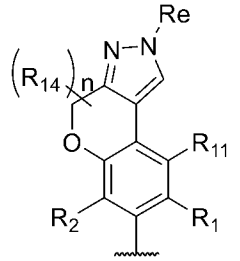
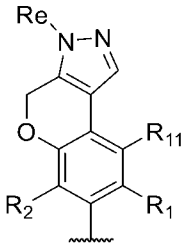
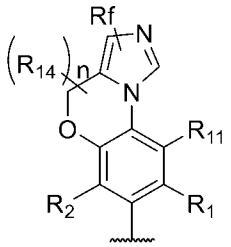
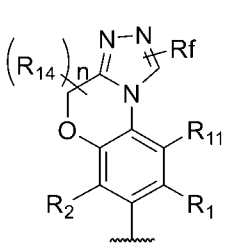
上述各基团中， R_1 为氰基或-C(=O)NR'R''；R_2 为 H 或卤素；R_{11} 为 H、OH、-NR'R''、卤素或 C1-C4 烷基；R_e 选自 H、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、C3-C6 环烃基、取代非取代的 C1-C4 酰基；R_f 选自 H、卤素、-OH、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取

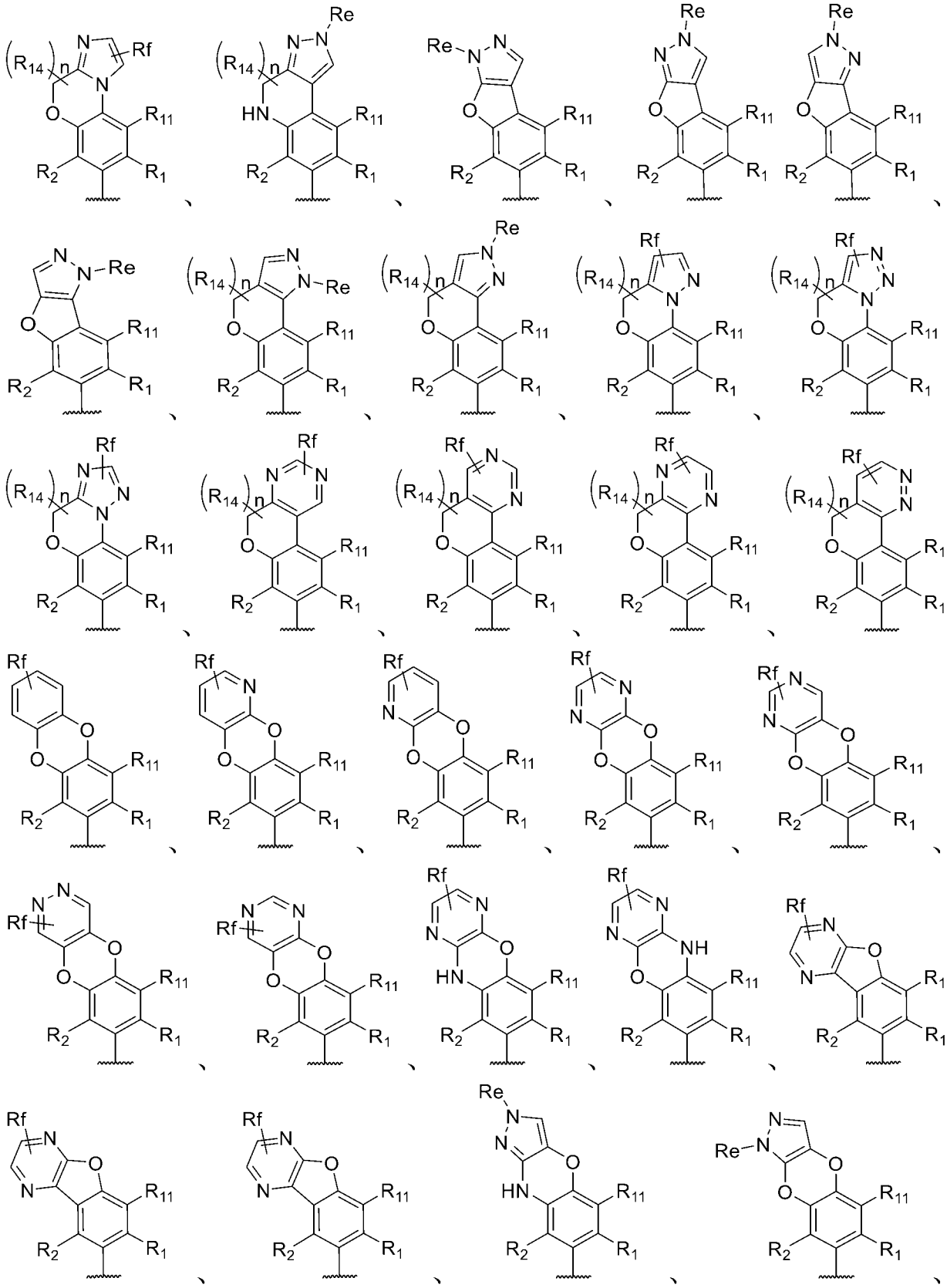
代或未取代的C1-C4烷基、C3-C6环烃基；所述取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基和取代或未取代的C1-C4烷基，可以任选地被1-3个选自的F、羟基和氰基的取代基取代；其中，R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；波浪线指示键连接的位置。

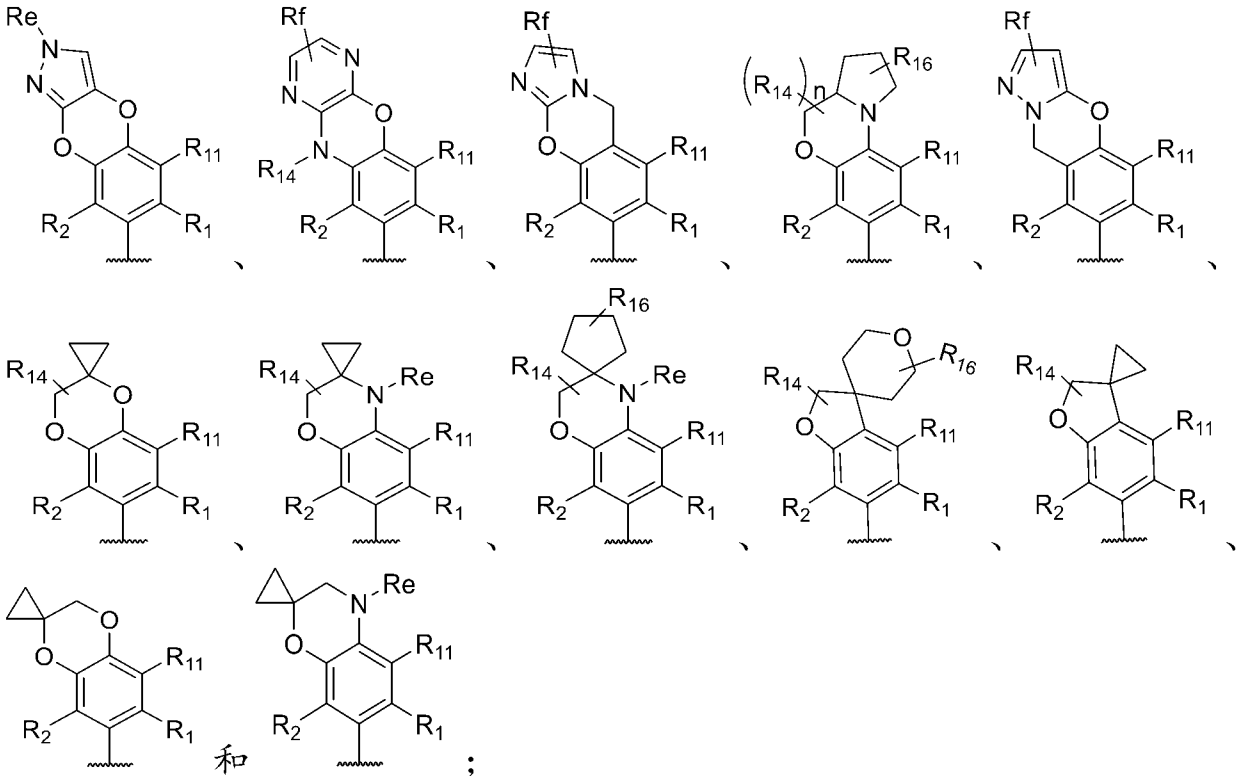
71．如实施方案70所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1为氰基、$-C(=O)NH_2$或$-C(=O)NHCH_3$；R_2为H或F；R_{11}为H；R_e选自H、甲基、乙基、环丙基、环丁基、乙基羟基、乙酰基、丙酰基和环丙酰基；R_f选自H、F、Cl、-OH、氰基、$-NH_2$、甲氧基、甲基、乙基、环丙基和环丁基。

72．如实施方案71所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1为$-C(=O)NH_2$或$-C(=O)NHCH_3$；R_2为F；R_{11}为H；R_e选自H、甲基、环丙基和乙酰基；R_f选自H、F、Cl、-OH、氰基、$-NH_2$、甲氧基和甲基。

73．如实施方案1、8-19、29-46和50-69中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式I的环A与环B及其取代基，或者所述式IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa和IVb中的环A、环B与环D及其取代基，或者所述IIc和IId中环A、环B与环E及其取代基一起形成以下任一基团：


、

、

、

、





上述各基团中， R_1 为氰基或-C(=O)NR'R''；R_2 为 H 或卤素；R_{11} 为 H、OH、-NR'R''、卤素或 C1-C4 烷基；R_{14} 为 H、卤素或 C1-C4 烷基；n 为 0、1 或 2； R_{16} 选自 H、羟基、卤素和 C1-C4 烷基； R_e 选自 H、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、C3-C6 环烃基、取代非取代的 C1-C4 酰基；R_f 选自 H、卤素、-OH、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、C3-C6 环烃基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基和 C1-C4 烷基，任选地被 1-3 个选自的 F、羟基和氰基的取代基取代；其中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；波浪线指示键连接的位置。

74. 如实施方案 73 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1 为氰基、-C(=O)NH_2 或-C(=O)$NHCH_3$；R_2 为 H 或 F；R_{11} 为 H；R_{14} 为 H 或甲基；n 为 0、1 或 2； R_{16} 为 H、羟基或甲基； R_e 选自 H、甲基、乙基、环丙基、环丁基、乙基羟基、乙酰基、丙酰基和环丙酰基；R_f 选自 H、F、Cl、-OH、氰基、-NH_2、甲氧基、甲基、乙基、环丙基和环丁基。

75. 如实施方案 74 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1 为-C(=O)NH_2 或-C(=O)$NHCH_3$；R_2 为 F；R_{11} 为 H；R_{14} 为 H；R_{16} 为 H； R_e 选自 H、甲基、环丙基和乙酰基；R_f 选自 H、F、Cl、-OH、氰基、-NH_2、甲氧基和甲基。

76. 如实施方案 1-3 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

X_2 选自：C 或 N；

X_3 选自：C 或 N；

Y_5 选自：O、S、N、CHR_{13}、CR_{13}、-OCH_2-、-NCH_2-、-CH_2CH_2-或 NR_{12}；

Y_6 选自：O、N、 -S(O)-、-SO_2-、S、 CHR_{13}、CR_{13}、-OCH_2-、-NCH_2-、-CH_2CH_2-或 NR_{12}；

Y_1 选自：键、O、N、CH、CH_2、NH、CHR_{13}、$C(R_{13})_2$ 或 NR_{12}；

Y_4 选自：键、O、N、CH、CH_2、NH、CHR_{13}、$C(R_{13})_2$ 或 NR_{12}；

且 Y_1 和 Y_4 不同时为键或 O；

环 B 除可任选地被未成环的 R_{13} 和/或 R_{12} 取代外，还可任选地被 1-3 个选自羟基、氨基、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、-NR'R''和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基的取代基取代；

R_1 选自：氰基和-C(=O)NR'R''；

R_2 选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_3 选自：取代或未取代的芳基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷基；或者 R_4 和 R_5 及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_6 选自 H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基、取代或未取代的 C2-C6 炔基、取代或未取代的 C3-C8 环烃基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基和取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元

桥环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基、取代或未取代的6-12元螺环基和取代或未取代的6-12元螺杂环基。

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的C和N一起形成可被1-3个选自H、氘、羟基、氰基、C1-C4烷基、卤素和C1-C4烷氧基的取代基取代的4-9元杂环基。

R_7和R_8各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的C1-C4卤代烷基或取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_9选自：选自H、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、羟基和卤素；

R_{10}选自：H、卤素或C1-C4烷基；

R_{11}选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4烷基、-NR'R''和C1-C4烷氧基；

各R_{12}独立选自H、取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、C3-C8环烃基-C(O)-和取代或未取代的C1-C4烷基；所述取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基和取代或未取代的C1-C4烷基，可以任选地被1-3个选自的F、羟基和氰基的取代基取代；

各R_{13}独立选自：H、卤素、氧代（=O）、取代或未取代的C1-C4酰基、-OH、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、C3-C6环烃基-C(O)-和-C(O)-NR'R''；所述取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基和取代或未取代的C1-C4烷基，可以任选地被1-3个选自的F、羟基和氰基的取代基取代；

R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

77.如实施方案1-3和76中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

X_2选自：C或N；

X_3选自：C或N；

Y_5选自：O、S、N、CH_2、CH、NH和NCH_3；

Y_6选自：O、S、N、CH_2、CH、NH和NCH_3；

Y_1选自：键、O、NH、-NCH_3、CH2和-$CH(CH_3)$-；

Y_4选自：键、O、NH、-NCH_3、CH2和-$CH(CH_3)$-；

且Y_1和Y_4不同时为键或O；

环B还可任选地被1-3个选自羟基、氨基、卤素、取代或未取代的C1-C4烷基、-NR'R''和取代或未取代的C1-C4烷氧基的取代基取代；

R_1选自：氰基、-$C(=O)NH_2$和-$C(=O)NH_2CH_3$；

R_2选自：H、氟和甲氧基；

R_3为苯环；

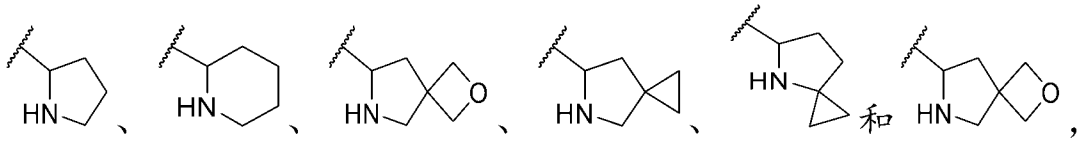
R_4和R_5各自独立选自：H和C1-C4烷基；

R_6为H、取代的C1-C6烷基、取代的C1-C6烷氧基、取代的C2-C6烯基或取代的C2-C6炔基，其取代基为1-3个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的C1-C4烷氧基，氰基，任选被卤素取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-，砜基，任选被卤素取代的C1-C4烷基，-$S(O)_2$-NR'R''，磺胺基，-C(O)-C1-C4烷基，-NR'-C(O)-C1-C4烷基以及任选被选自C1-C4烷基、卤代C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、卤素、氰基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、NR'R''、6-14元芳基、5-10元杂芳基、C3-C8环烃基和4-9元杂环基的取代基取代的6-14元芳基、5-10元杂芳基、C3-C8环烃基和4-9元杂环基，其中，R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；或

R_6为取代的C3-C8环烃基或取代的4-9元单环或并环杂环基，其取代基为1-3个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、-C(O)-C1-C4烷基和C1-C4烷氧基羰基，所述C1-C4烷基和C1-C4烷氧基任选地被1-3个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中，所述R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；或

R_6为取代的6-12元桥环基、取代的6-12元桥杂环基、取代的6-12元螺环基或取代的6-12元螺杂环基时，其取代基为1-3个，选自：C1-C4烷基、卤代C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、氰基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、羟基、卤素和NR'R''，其中，所述R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的C和N一起形成可被1-3个选自H、氘、羟基、甲基、F和甲氧基的取代基取代的如下基团：



R_7和R_8各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

R_9选自：H、甲基、甲氧基、羟基和F；

R_{10}选自：H、甲基和F

R_{11}选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-NCH_3；

各R_{12}独立选自H、乙酰基、丙酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、4-6元杂环基、C3-C5环烃基-C(O)-和取代或未取代的C1-C4烷基；

各R_{13}独立选自H、氟、氯、氧代（=O）、C1-C4酰基、-OH、氰基、C1-C4烷氧基、C1-6烷基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、和C3-C4环烃基-C(O)-，

波浪线表示键连接位置。

78．如实施方案8所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

X_2选自：C或N；

X_3选自：C或N；

Y_1选自：键、O、NH、-NCH_3、CH2和-$CH(CH_3)$-；

Y_5选自：O、S、N、CH_2、CH、NH和NCH_3；且Y_1和Y_5不同时为O；

Y_4选自：C、CH或N；

Y_6选自：C、CH或N；

环D为C3-C8环烃基、C4-C9杂环基、C5-C10杂芳基或C6-C10芳基；所述C4-C9杂环基和C5-C10杂芳基可任选含有1-3个选自O、N和S的杂原子；

R_{15}选自：H、卤素、氧代（=O）、取代或未取代的C1-C4酰基、羟基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、-NR'R''、-C(O)-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的C6-C14芳基-$S(O)_2$-、4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、C3-C8环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代

或未取代的C1-C4烷基；

各n独立为0、1、2、3或4；

R_1-R_{11}如实施方案76所述。

79. 如实施方案78所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1-R_{11}如实施方案77所述。

80. 如实施方案9所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

X_2 和 X_3 为C；

Y_1 选自：C、CH或N；

Y_4 选自：C、CH或N；

Y_5 选自：键、O、NH、-NCH_3、CH_2和-$CH(CH_3)$-；

Y_6 选自：键、O、S、N、CH_2、CH、NH和NCH_3；且 Y_5 和 Y_6 不同时为键；

环D为C3-C8环烃基、C4-C9杂环基、C5-C10杂芳基或C6-C10芳基；所述C4-C9杂环基和C5-C10杂芳基可任选含有1-3个选自O、N和S的杂原子；

R_{15} 选自：H、卤素、氧代（=O）、取代或未取代的C1-C4酰基、羟基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、-NR'R''、-C(O)-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的C6-C14芳基-$S(O)_2$-、4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、C3-C8环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基和C1-C4烷基，任选地被1-3个选自的F、羟基和氰基的取代基取代；

各n独立为0、1、2、3或4；

R_1-R_{11}如实施方案76所述。

81. 如实施方案80所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1-R_{11}如实施方案77所述。

82. 如实施方案 12 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

X_2 和 X_3 为 C；

Y_1 选自：O 或 CH_2；

Y_5 选自：键、O、NH、$-NCH_3$、CH_2 和 $-CH(CH_3)-$；

Y_6 选自：键、O、S、N、CH_2、CH、NH 和 NCH_3；且 Y_5 和 Y_6 不同时为键；

环 E 为 C3-C8 环烃基或 C4-C9 杂环基；所述 C4-C9 杂环基可任选含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{16} 选自卤素、C1-C4 烷基、羟基、C1-C4 酰基和 C1-C4 烷氧基；

n 为 0、1、2、3 或 4；

R_1-R_{11} 如实施方案 76 所述。

83. 如实施方案 82 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1-R_{11} 如实施方案 77 所述。

84. 如实施方案 16 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

X_2、X_3、Y_1、Y_5、Y_4 和 Y_6 如实施方案 78 所述；

D_1 选自：O、S、N、NR_c、CR_f 和 CR_fR_g；

D_2 选自：O、S、N、NR_c、$(CR_f)_p$ 和 $(CR_fR_g)_p$；

D_3 选自：O、S、N、NR_c、$(CR_f)_p$ 和 $(CR_fR_g)_p$；

各 R_c 独立选自：H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、NR’R’’-C(O)-、C3-C6 环烃基、C3-C6 环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基、和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基和 C1-C4 烷基，任选地被 1-3 个选自的 F、羟基和氰基的取代基取代；

其中，R’和 R’’各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

各 R_f 独立选自：H、卤素、氧代（=O）、取代或未取代的 C1-C4 酰基、-OH、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、C3-C6 环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、C3-C6 环烃基-C(O)-和-C(O)-NR'R''； 优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基和 C1-C4 烷基，任选地被 1-3 个选自的 F、羟基和氰基的取代基取代；其中，R'和 R'' 各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

各 R_g 独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、-OH、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、C3-C6 环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、C3-C6 环烃基-C(O)-和-C(O)-NR'R''；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基和 C1-C4 烷基，任选地被 1-3 个选自的 F、羟基和氰基的取代基取代；

其中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

各 p 独立为 1-4 的整数，优选 1 或 2；

R_1-R_{11} 如实施方案 76 所述。

85.如实施方案 84 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于， R_1-R_{11} 如实施方案 77 所述。

86.如实施方案 17 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

X_2、X_3、Y_1、Y_5、Y_4、Y_6、和 n 如实施方案 80 所述

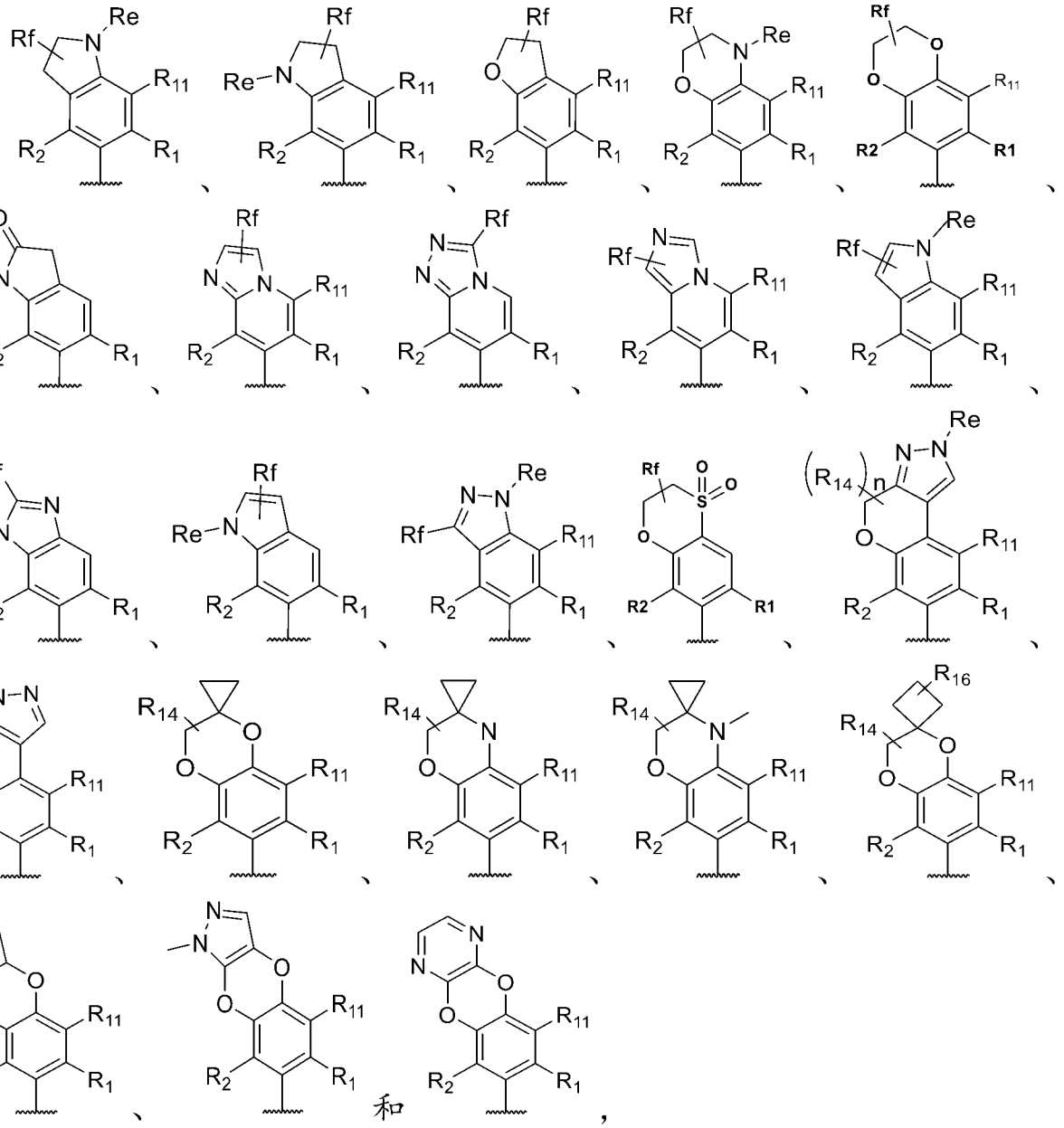
D_1、D_2 和 D_3 如实施方案 84 所述；

R_1-R_{11} 如实施方案 76 所述。

87.如实施方案 86 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于， R_1-R_{11} 如实施方案 77 所述。

88. 如实施方案 1 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于：

环 A 和环 B 及其环取代基一起形成：



其中， R_1 为氰基或-C(=O)NR'R''；R_2 为 H 或卤素；R_{11} 为 H、OH、-NR'R''、卤素或 C1-C4 烷基；R_{14} 为 H、卤素或 C1-C4 烷基；n 为 0、1 或 2；R_{16} 选自 H、羟基、卤素和 C1-C4 烷基； R_e 选自 H、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、C3-C6 环烃基、取代非取代的 C1-C4 酰基；R_f 选自 H、卤素、-OH、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、C3-C6 环烃基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基和 C1-C4 烷基，任选地被 1-3 个选自的 F、羟基和氰基的取代基取代；其中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；波浪线指示键连接的位置；

X_1 为 O；

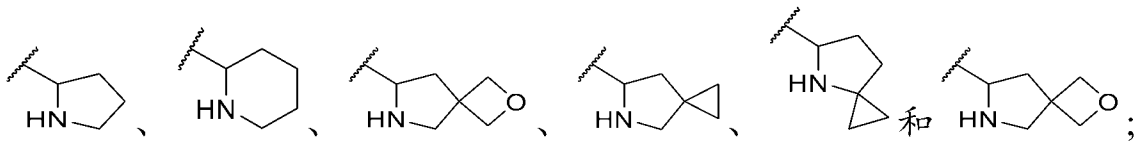
R_3 选自未取代或被 1-3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的苯基；

R_4 选自 H 或 C1-C4 烷基；

R_5 选自 H 或 C1-C4 烷基；

R_6 选自：H；C1-C4 烷基，任选地被 1-3 个选自羟基，卤素，C1-C4 烷氧基，氰基，C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和砜基以下的取代基取代； C3-C8 环烃基，任选地被 1-3 个选自卤素、羟基、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基的取代基取代； 4-9 元杂环基，任选地被 1-3 个选自卤素、羟基、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基的取代基取代；和 6-12 元桥环基、6-12 元螺环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基，各自任选地被 1-3 个选自 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基和氰基的取代基取代；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的 C 和 N 一起形成可被 1-3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：



R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

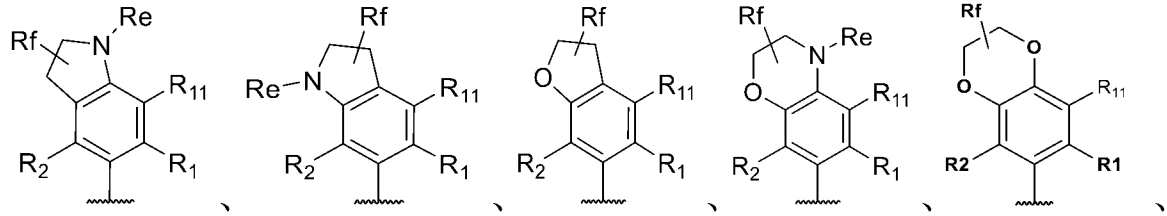
R_9 选自：H、甲基、甲氧基、羟基和 F；

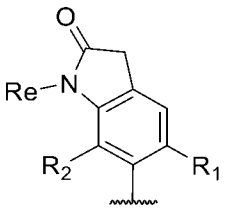
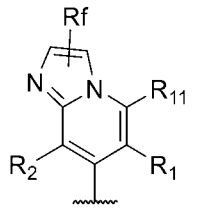
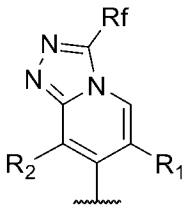
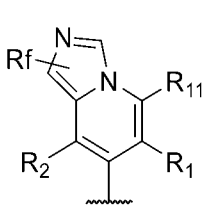
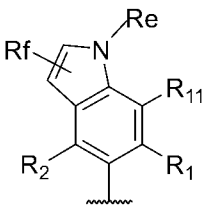
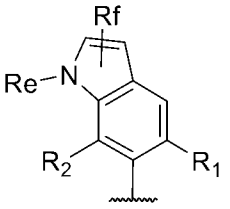
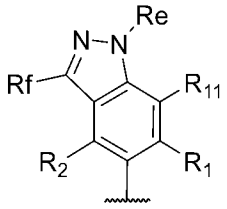
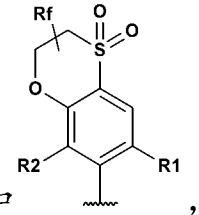
R_{10} 选自：H、甲基和 F，

波浪线表示键连接位置。

89. 如实施方案 88 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于：

环 A 和环 B 及其环取代基一起形成：

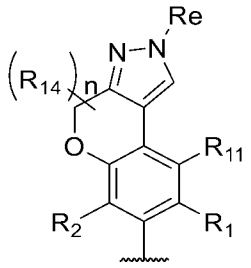
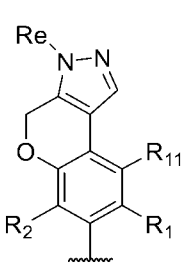
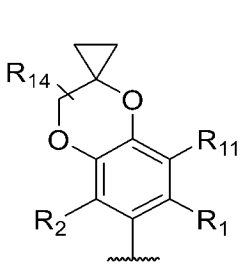
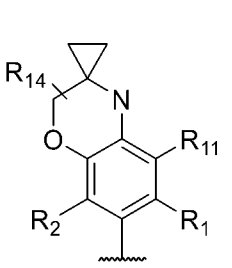
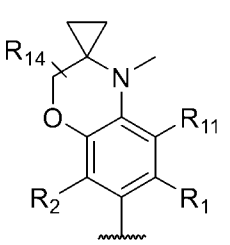
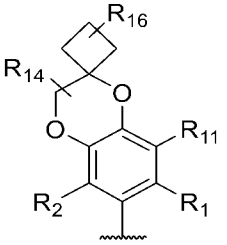
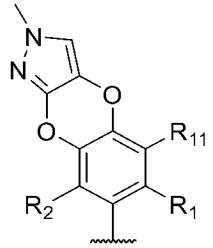
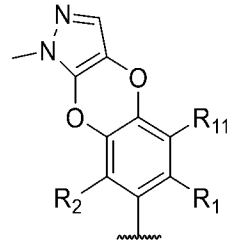
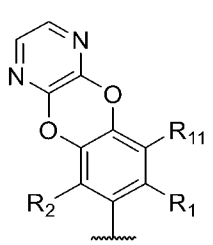


、、、、、、和，

其中， R_1 为-C(=O)NR'R''；R_2 为 F；R_{11} 为 H、F 或甲基；R_e 选自 H、甲基、乙基、环丙基、环丁基、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$ 和乙酰基；R_f 选自 H、F、Cl、-OH、氰基、-NR'R''、甲氧基、乙氧基、C1-C6 烷基、C3-C6 环烃基；其中，R'和 R''各自独立选自 H 和甲基；波浪线指示键连接的位置。

90. 如实施方案 88 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于：

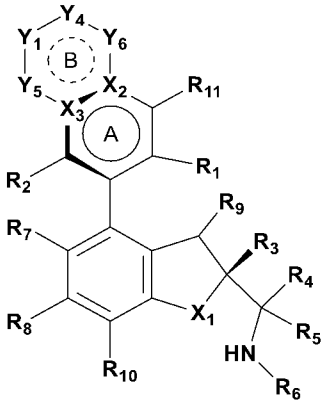
环 A 和环 B 及其环取代基一起形成：

、、、、、、、和，

其中， R_1 为-C(=O)NR'R''；R_2 为 F；R_{11} 为 H、F 或甲基；R_{14} 为 H、F 或甲基；n 为 0、1 或 2；R_{16} 选自 H、羟基和甲基；R_e 选自 H、甲基、乙基、环丙基、环丁基、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$ 和乙酰基；R_f 选自 H、F、Cl、-OH、氰基、-NR'R''、甲氧基、乙氧基、C1-C6 烷基、C3-C6 环烃基；其中，R'和 R''各自独立选自 H 和甲基；波浪线指示键连接的位置。

91. 如实施方案 1 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：

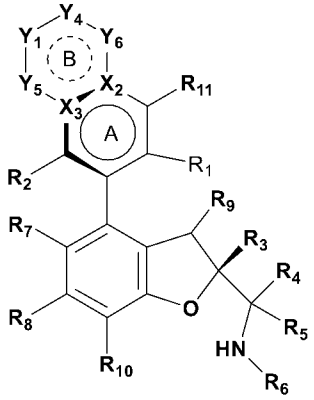


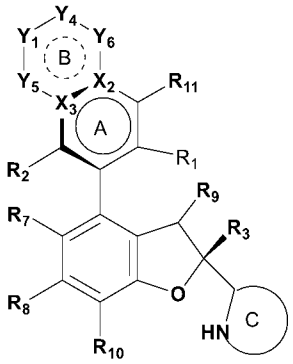
XI

式中，

R_1-R_{11}、X_1-X_3、Y_1、Y_4、Y_5、Y_6和环 B 如实施方案 1 所定义。

92．如实施方案 1 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：



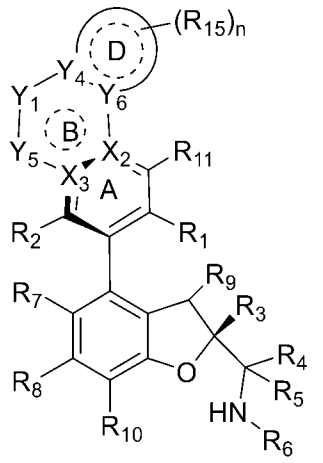


XIa **XIb**

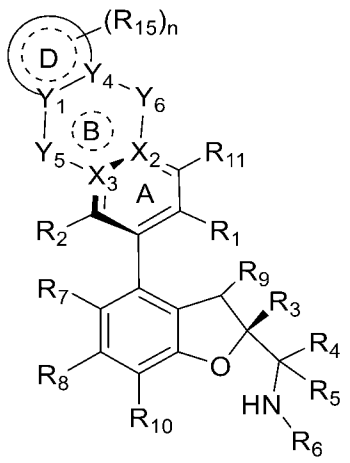
式 XIa 中，R_1-R_{11}、X_2-X_3、Y_1、Y_4、Y_5、Y_6和环 B 如实施方案 2 所定义；

式 XIb 中，R_1-R_3 、R_7-R_{13} 、X_2、 X_3和环 B 如实施方案 1 所定义； Y_1、Y_4、Y_5、Y_6、和环 C 如实施方案 2 所定义。

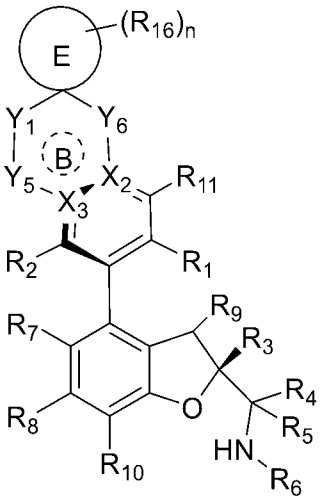
93．如实施方案 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：



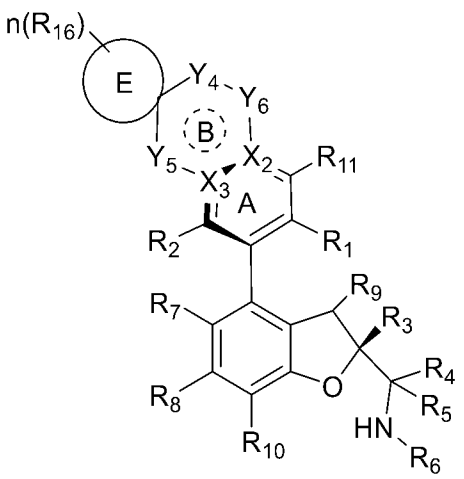
XIIa



XIIb



XIIc



XIId

式 XIIa 中，R_1- R_{13}、X_2- X_3、Y_1 和 Y_5 如实施方案 1 所定义；Y_4、Y_6、R_{15}、环 D 和 n 如实施方案 8 所定义；

式 XIIb 中，R_1- R_{13}、X_2- X_3、Y_1 和 Y_5 如实施方案 1 所定义；Y_4、Y_6、R_{15}、环 D 和 n 如实施方案 9 所定义；

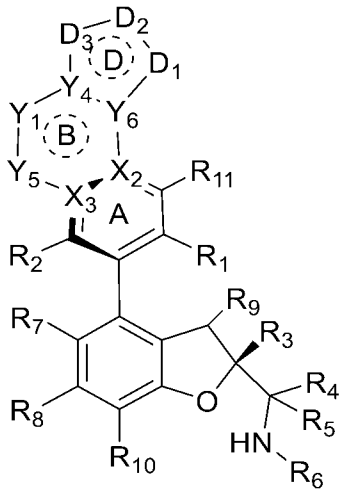
式 XIIc 中，R_1- R_{13}、X_2- X_3、Y_1、Y_5 和 Y_6 如实施方案 1 所定义；环 E、R_{16} 和 n 如实施方案 12 所定义；

式 XIId 中，R_1-R_{13}、X_2、X_3、Y_4、Y_5 和 Y_6 如实施方案 1 所定义；环 E、R_{16} 和 n 如实施方案 12 所定义；

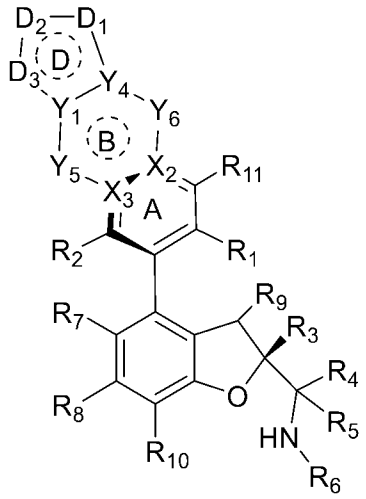
各式中，虚线表示存在或者不存在双键。

94. 如实施方案 1 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代

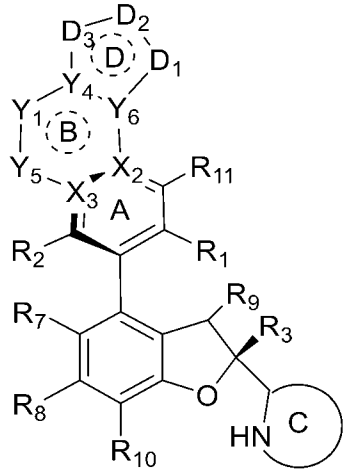
谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：



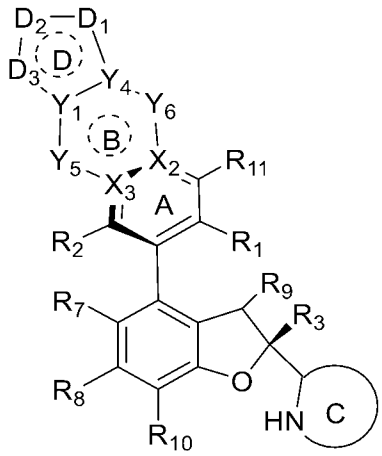
XIIIa



XIIIb



XIVa



XIVb

式 XIIIa 中，R_1-R_{13}、X_2-X_3、Y_1 和 Y_5 如实施方案 1 所定义；Y_4 和 Y_6 如实施方案 8 所定义；D_1、D_2 和 D_3 如实施方案 16 所定义；

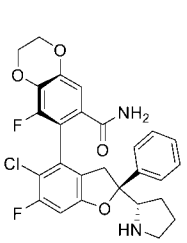
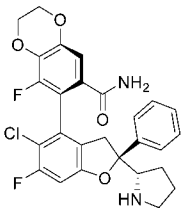
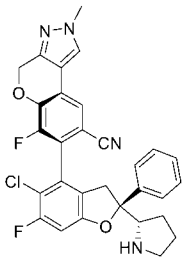
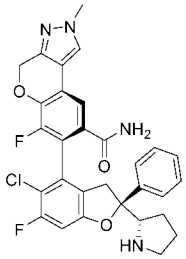
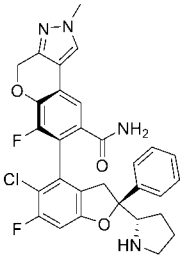
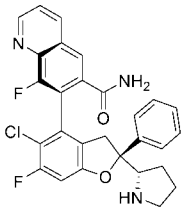
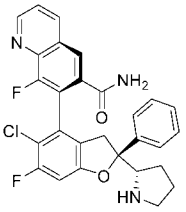
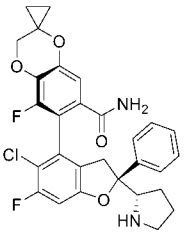
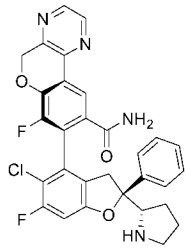
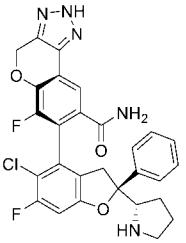
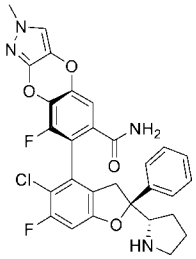
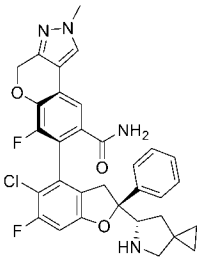
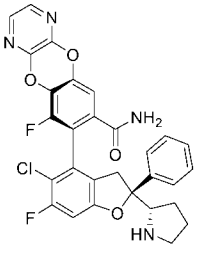
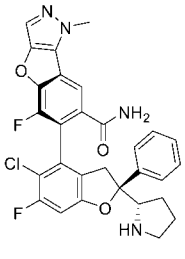
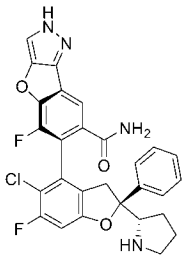
式 XIIIb 中，R_1-R_{13}、X_2-X_3、Y_5 和 Y_6 如实施方案 1 所定义；Y_1 和 Y_4 如实施方案 9 所定义；D_1、D_2 和 D_3 如实施方案 16 所定义；

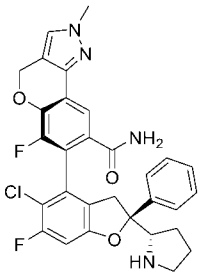
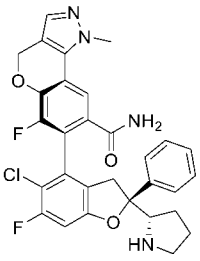
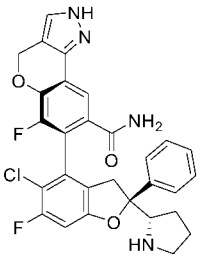
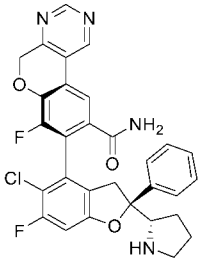
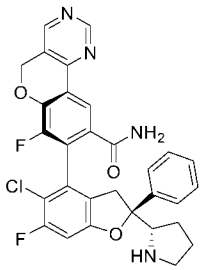
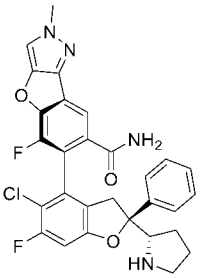
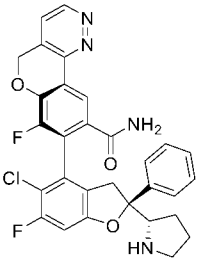
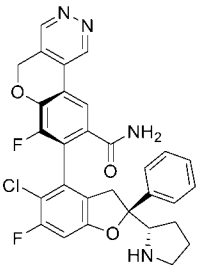
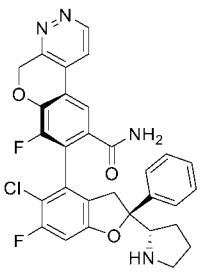
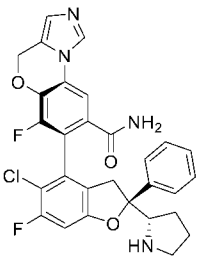
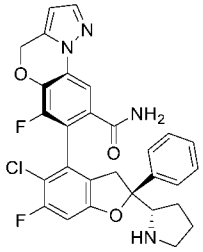
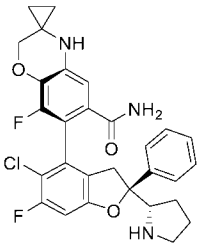
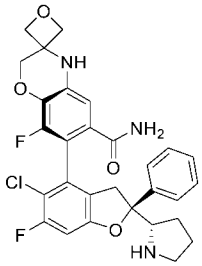
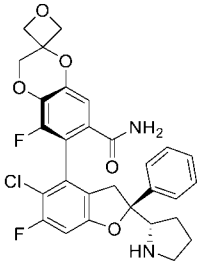
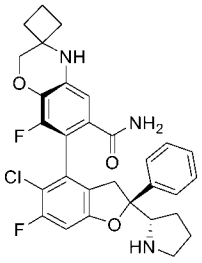
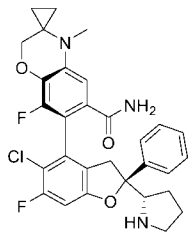
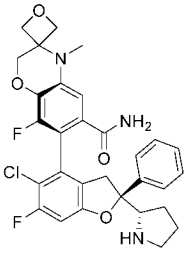
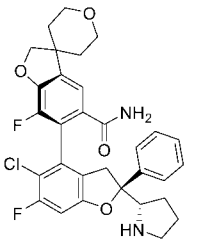
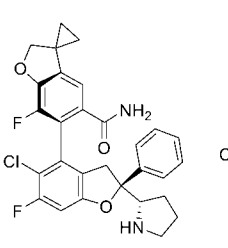
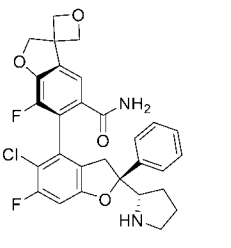
式 XIVa 中，R_1-R_{13}、X_2-X_3、Y_1 和 Y_5 如实施方案 1 所定义；Y_4 和 Y_6 如实施方案 8 所定义；D_1、D_2 和 D_3 如实施方案 16 所定义；环 C 如实施方案 3 所定义；

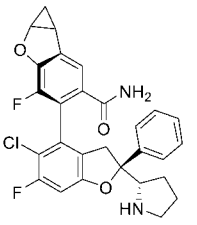
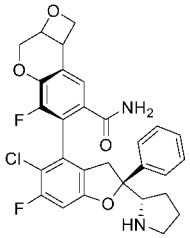
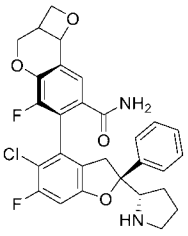
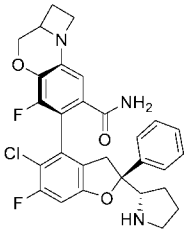
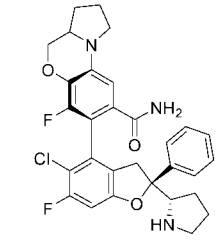
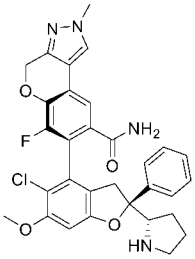
式 XIVb 中，R_1-R_{13}、X_2、X_3、Y_5 和 Y_6 如实施方案 1 所定义；Y_1 和 Y_4 如实施方案 9 所定义；D_1、D_2 和 D_3 如实施方案 16 所定义；环 C 如实施方案 3 所定义；

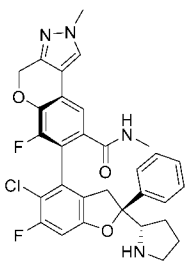
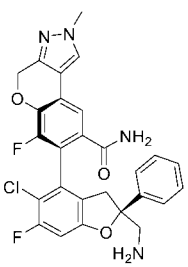
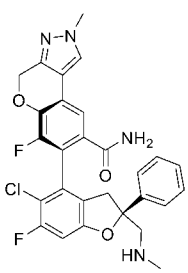
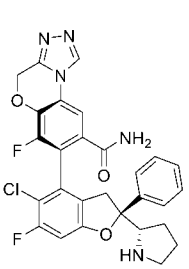
各式中，虚线表示存在或者不存在双键。

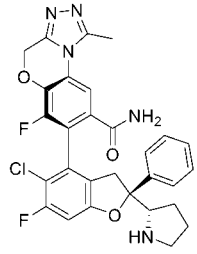
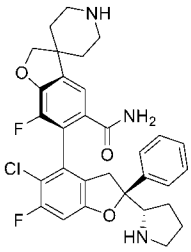
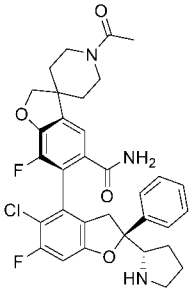
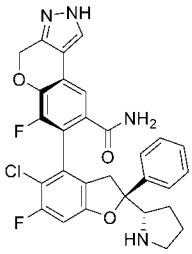
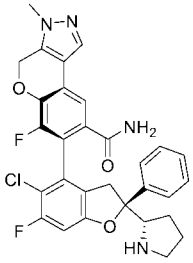
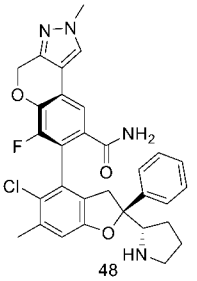
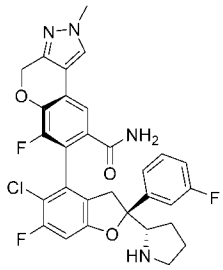
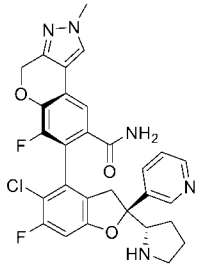
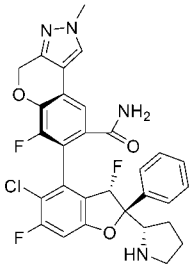
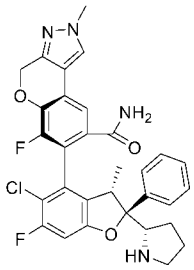
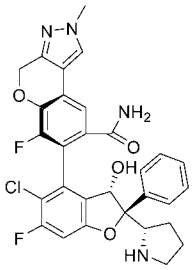
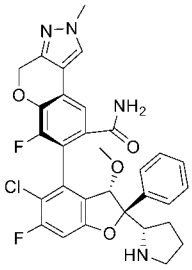
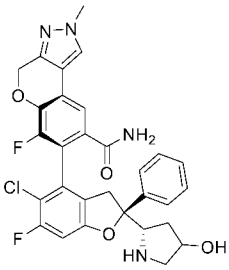
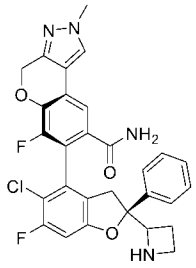
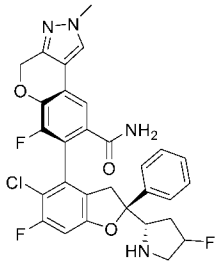
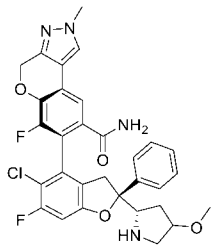
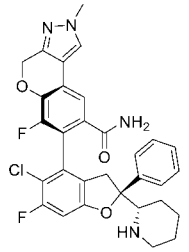
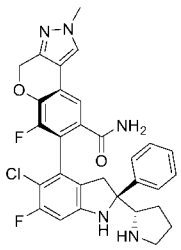
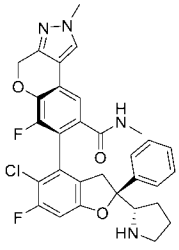
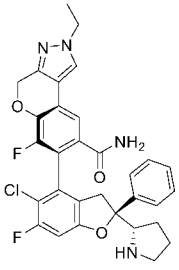
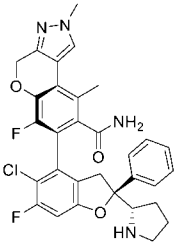
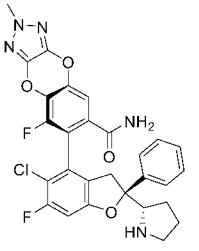
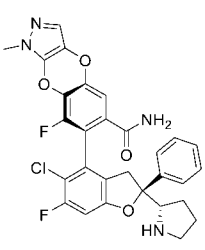
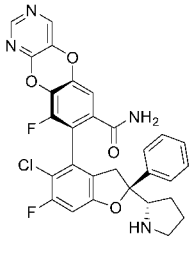
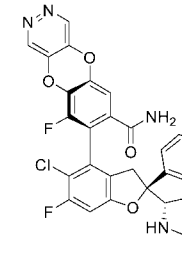
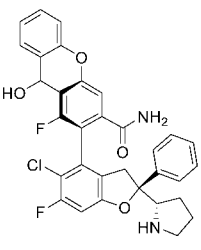
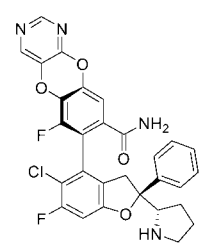
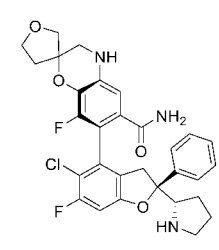
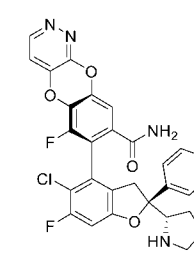
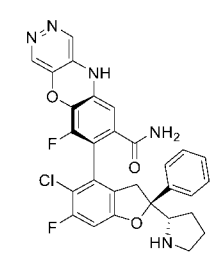
95. 如实施方案 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：

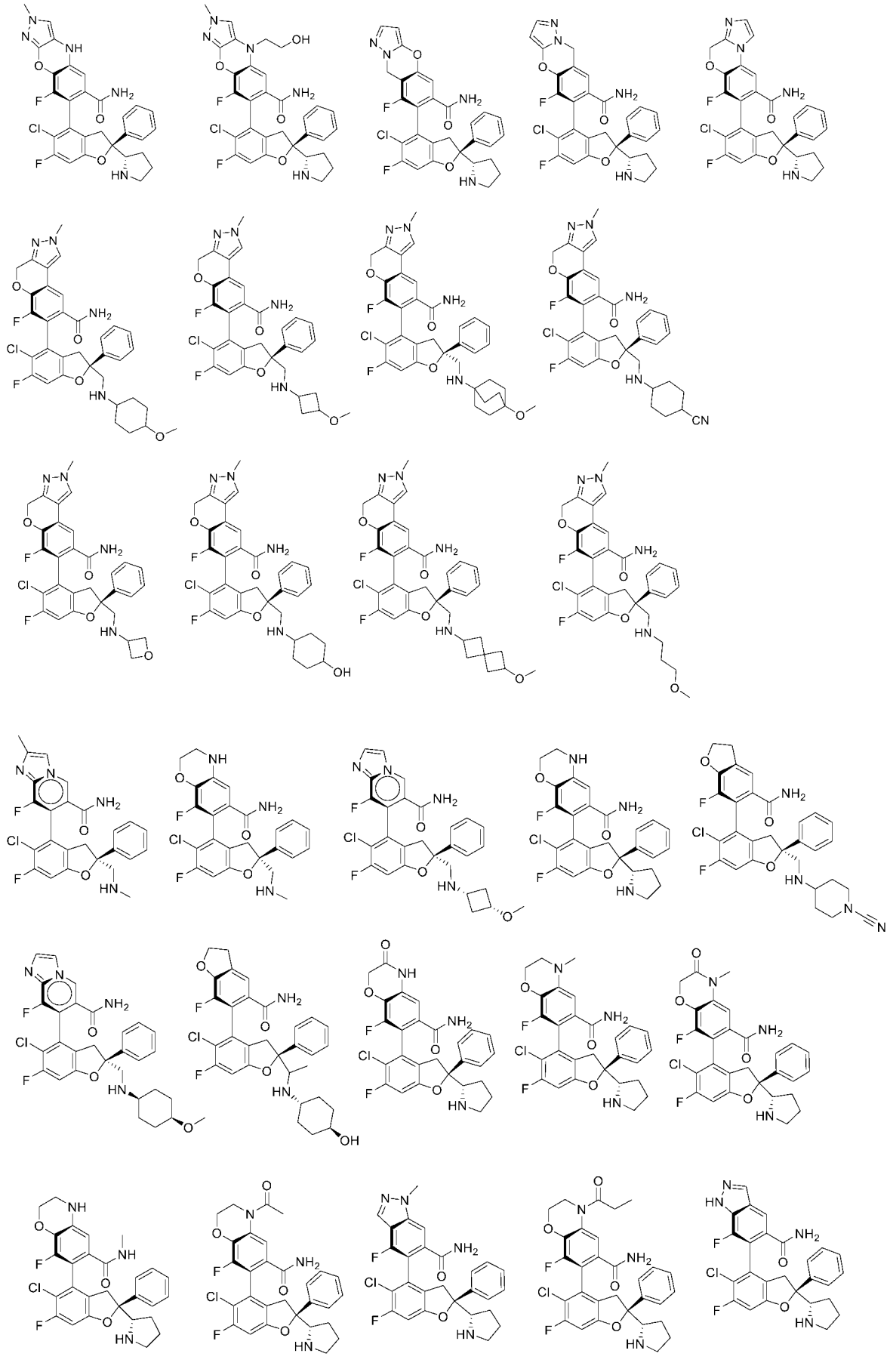
















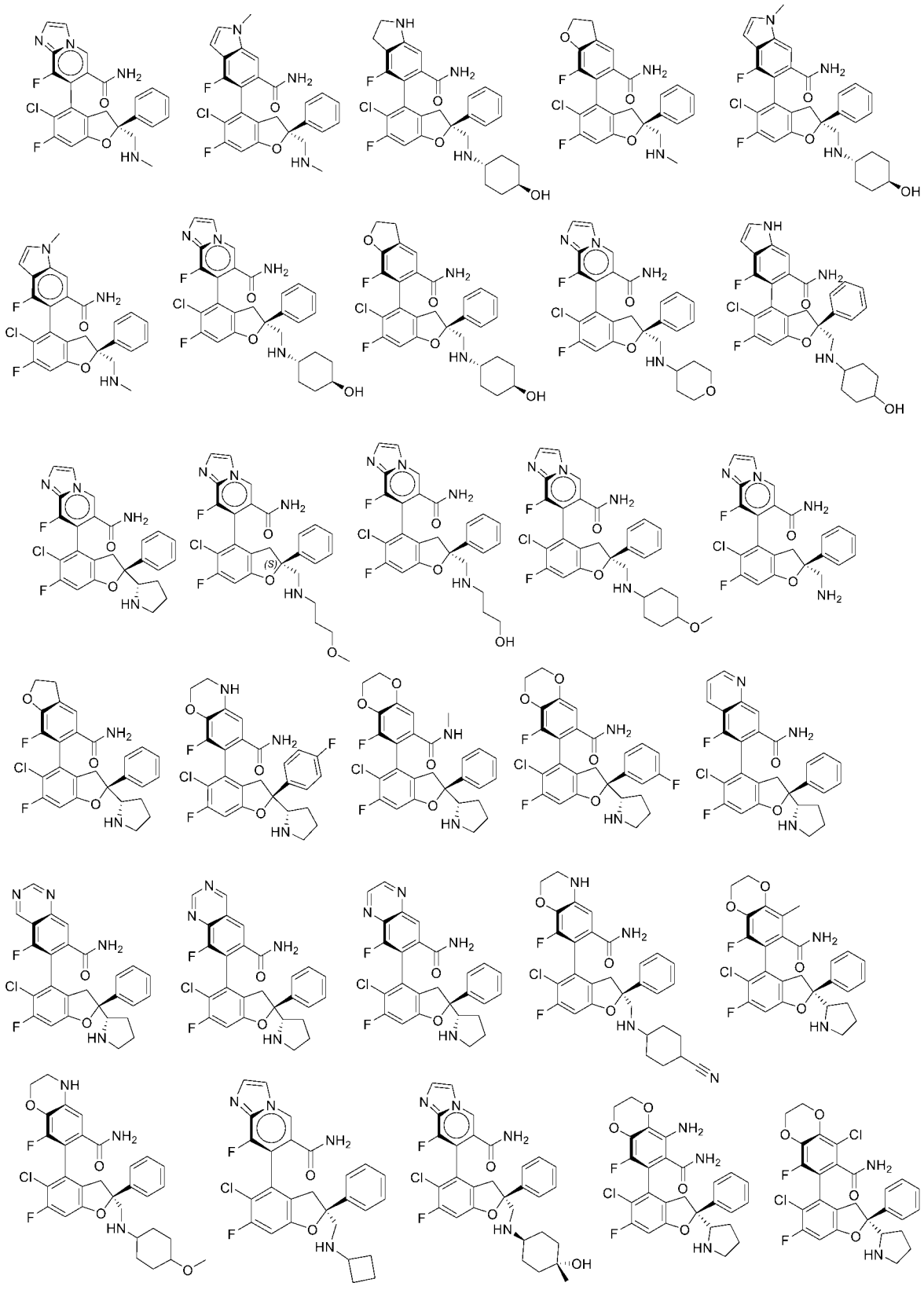



























48





























95. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物含有实施方案 1-94 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，和药学

上可接受的载体或赋形剂。

96. 实施方案 1-95 中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物在制备治疗或预防 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病的药物中的应用；优选地，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病为肿瘤或癌症，包括实体瘤或血液肿瘤；更优选地，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病选自间皮瘤（包括胸膜间皮瘤、恶性胸膜间皮瘤、腹膜间皮瘤、心包间皮瘤和鞘膜间皮瘤）、宫颈鳞状细胞癌、子宫内膜癌、食管鳞状细胞癌、食管腺癌、膀胱尿路上皮癌、皮肤鳞状细胞癌、汗孔瘤（良性汗孔瘤）、汗孔癌（包括恶性汗孔癌）、幕上室管膜瘤（包括儿童幕上室管膜瘤）、上皮样血管内皮瘤、室管膜瘤、乳腺癌（包括三阴性乳腺癌）、肺癌（包括非小细胞肺癌）、卵巢癌、结直肠癌、黑色素瘤、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、食管癌、肝癌（包括肝细胞癌、胆管癌和肝母细胞瘤）、神经母细胞瘤、神经鞘瘤、肾癌、肉瘤（包括横纹肌肉瘤、胚胎横纹肌肉瘤、骨肉瘤、未分化多形性肉瘤、卡波西肉瘤、软组织肉瘤和罕见软组织肉瘤）、骨癌、脑癌、髓母细胞瘤、胶质瘤、脑膜瘤和头颈癌（包括头颈鳞状细胞癌）。

V. 实施例

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

下述实施例中所用的起始物可由化学品销售商如 Aldrich、TCI、Alfa Aesar、毕得、安耐吉等处购得，或者可通过已知的方法来合成。

在下述实施例中，若无其它指示，冰浴是在-5℃至 0℃的温度下进行，室温是指 10℃至 30℃，回流温度是指使溶剂在常压下回流的温度，反应过夜是指反应持续时间为 8-15 小时。在下述实施例中，当未限定具体操作温度时，均是在室温下进行。

在下述实施例中，若无其它指示，中间体和最终产物的分离提纯是通

过正相或反相色谱柱分离或者其它合适的方法进行的。正相快速色谱柱是用乙酸乙酯和正己烷或甲醇和二氯甲烷等作为流动相。反相制备性高压液相色谱法(HPLC)用 C18 柱进行并在 UV 214 nm 和 254 nm 检测，其流动相为 A（0.1%甲酸水溶液）和 B (乙腈)或者流动相 A（0.1%碳酸氢铵水溶液）和 B (乙腈)。

在各实施例中使用的分析条件如下：

LCMS 仪器：Pump Agilent 1260；

UV 检测器：Agilent 1260 DAD Mass Spectrometer API 3000；

色谱柱：Waters sunfire C18, 4.6×50mm, 5 μ m；

流动相：A-H_2O (含有 0.1% HCOOH)；B-乙腈

NMR：Bruker Ascend 400M (^{1}H NMR: 400MHz; ^{13}C NMR: 100 MHz)。

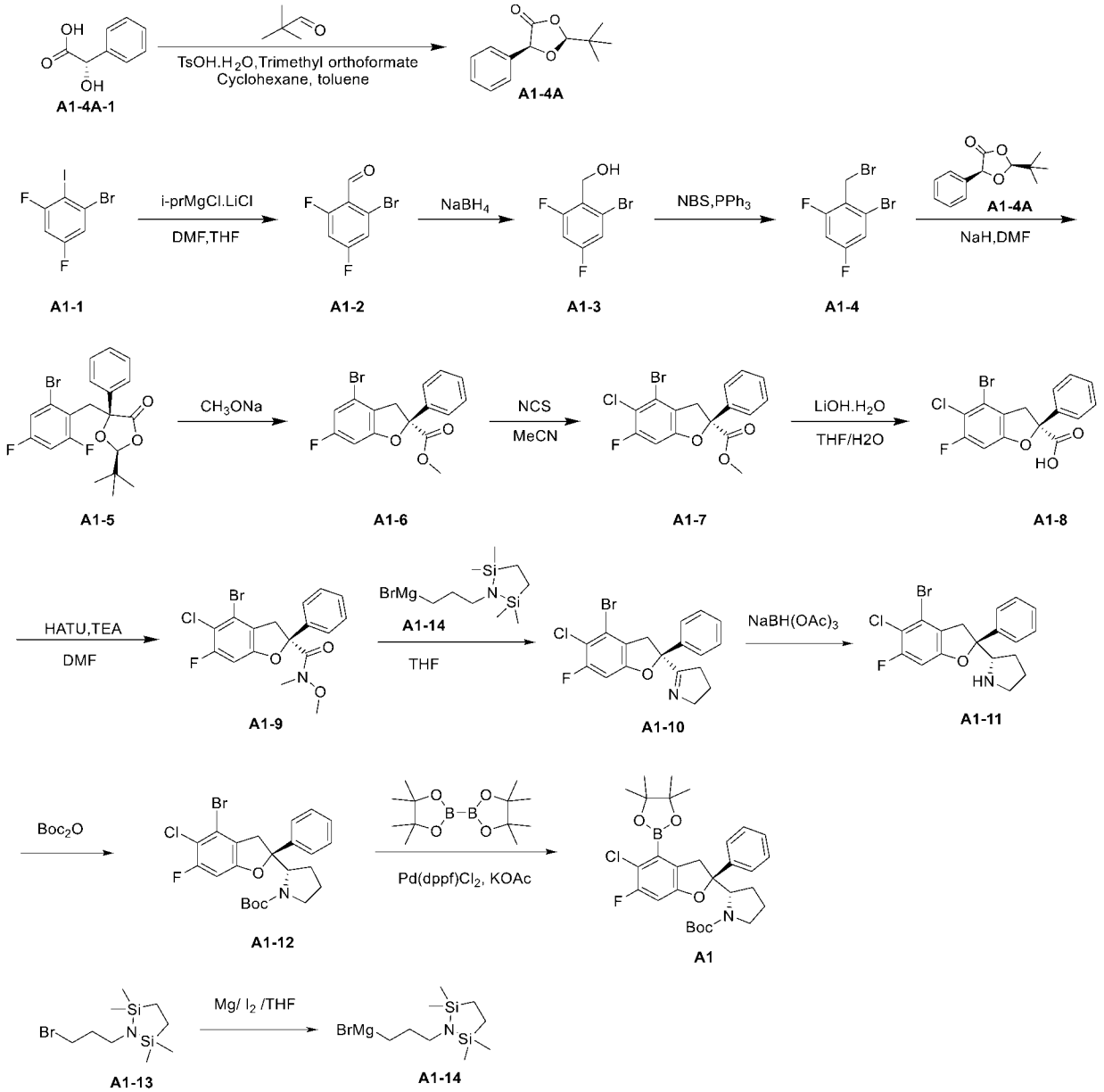
本公开的化学方程式和文本中出现的英文缩写的对应中文含义如下表所示：

$Ti(OEt)_4$	钛酸四乙酯	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
$LiBH_4$	硼氢化锂	Na_2CO_3	碳酸钠
TFA	三氟乙酸	EtOH	乙醇
LDA	N,N-二异丙基氨基锂	CBr_4	四溴化碳
$Pd(AmPhos)_2Cl_2$	二氯双[二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)膦]钯(II)	Ph_3P	三苯基膦
Cs_2CO_3	碳酸铯	NBS	N-溴代丁二酰亚胺
DMAc 或 DMA	N,N-二甲基乙酰胺	BPO	过氧化苯甲酰
THF	四氢呋喃	TMP	2,2,6,6-四甲基哌啶
DCM	二氯甲烷	PBr_3	三溴化磷
Ms_2O	甲基磺酸酐	CCl_4	四氯化碳
n-BuLi	正丁基锂	N_2H_4	肼
Dibal-H	二异丁基氢化铝	H_2SO_4	硫酸
Dioxane	1,4-二氧六环	$POCl_3$	三氯氧磷
PPA	多聚磷酸	$Pd(OAc)_2$	醋酸钯
$NaBH_4$	硼氢化钠	EtONa	乙醇钠
MeOH	甲醇	$Pd_2(dba)_3$	三(二亚苄基丙酮)二

			钯
Et_3N 或 TEA	三乙胺	XantPhos	4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺	CH_3CN	乙腈
HCl	氯化氢	Boc_2O	二碳酸二叔丁酯
PMB-Br	4-甲氧基苄溴	K_2CO_3	碳酸钾
SEMCl	2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯	DBAD	偶氮二甲酸二异丙酯
t-BuXphos-Pd- G3	甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)	Ruphos-Pd G3	甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)
Cyclohexane	环己烷	Toluene	甲苯
i-PrMgBr	异丙基溴化镁	LiCl	氯化锂
NaH	氢化钠	CH_3ONa	甲醇钠
NCS	N-氯代丁二酰亚胺	LiOH	氢氧化锂
$NaBH(OAc)_3$	醋酸硼氢化钠	Pddppf(Cl)2	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯
CuI	碘化亚铜	MeI	碘甲烷
LiHMDS	六甲基二硅基氨基锂	bromo(phenyl) magnesium	苯基溴化镁
n-heptane	正庚烷	t-BuOK	叔丁醇钾
$B_2(Pin)_2$	频哪醇硼酸酯	KOPiv	特戊酸钾
xylene	二甲苯	$Ti(iPrO)_4$	钛酸四异丙酯
HTMP	2,2,6,6-四甲基哌啶	TBSOTf	叔丁基二甲硅烷基三氟甲磺酸酯
DtBuAD	偶氮二甲酸叔丁酯	KOAc	醋酸钾
DMSO	二甲亚砜	DMAP	4-二甲氨基吡啶
tert-BuOH	叔丁醇	acetone	丙酮
1-butanol/n-BuOH	正丁醇	NMP	N-甲基吡咯烷酮
Ac_2O	醋酸酐	AcOH	醋酸
Lawesson's Reagent	劳森试剂	NIS	N-碘代丁二酰亚胺

BnBr	溴化苄	N-xantphos	4,6-二(二苯基膦)吩噻
Ruphos	2-二环已基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯	TsOH	对甲苯磺酸
$Cu(OAc)_2$	醋酸铜	Microwave	微波
RT	室温		

中间体 **A1** 的合成：(S)-2-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-4-硼酸频哪醇酯-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)吡咯烷-1-碳酸叔丁酯



步骤 1：向氮气保护的干燥的三口瓶中依次加入四氢呋喃(THF)(150 mL)、**A1-1**(15 g, 47.04 mmol)，冷却至-70℃后滴加 i-PrMgCl.LiCl(39.8 mL, 51.74

mmol, 溶于 THF 溶液，浓度为 1.3 M)，并在此温度下搅拌 1 h。再滴加 DMF (5.16 g, 70.56 mmol)，继续搅拌 1 小时。点板显示反应完全。将反应液倒入 0 °C 的饱和 NH_4Cl 水溶液中淬灭并用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩得到黄色油状 **A1-2**（5.8 g, 粗品），其直接用于下一步。

步骤 2：向干燥的 250 mL 单口瓶中依次加入 THF(60 mL)和 MeOH (10 mL)、**A1-2**（5.8 g，粗品）和 $NaBH_4$ (596 mg, 15.75 mmol)。该反应液在 20°C 下搅拌 0.5 小时。点板显示反应完全。将反应液倒入 0°C 的饱和 NH_4Cl 水溶液中淬灭并用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩得到黄色油状 **A1-3**（4.2 g, 粗品），其直接用于下一步。

步骤 3：向干燥的 100 mL 单口瓶中依次加入 DCM（40 mL）、**A1-3** (4.2 g, 18.83 mmol)、PPh_3 (5.93 g, 22.6 mmol)，搅拌溶解。之后慢慢加入 NBS(4.02 g, 22.6 mmol)。将得到的黄色反应液在 20°C 下搅拌 0.5 小时。点板显示反应完全。将反应液湿法上样，通过硅胶色谱法过柱（5-10% 二氯甲烷/石油醚），得到无色油状物 **A1-4**（4.1 g, 收率：76%）。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.19 (dt, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.4, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 2.0 Hz, 2H).

步骤 4：向反应瓶中依次加入环己烷(150 mL)、(S)-(+)-扁桃酸(25 g, 164 mmol, 1.0 eq)和原甲酸三甲酯(27 mL, 246 mmol, 1.5 eq)，于 100 摄氏度搅拌 2 小时，然后减压浓缩。将残留物溶解在甲苯(100 mL)中，加入特戊醛(23.1 mL, 181 mmol, 1.1 eq，85% 纯度)和对甲苯磺酸(936 mg, 4.92 mmol, 0.03 eq)，于 25 摄氏度下搅拌 12 小时，减压浓缩。将残留物用环己烷/甲苯(100 mL, 3/1)混合溶剂打浆，过滤。滤饼真空干燥得到白色固体 **A1-4A** (23 g, 收率：63.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 – 7.35 (m, 5H), 5.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H).

向干燥的 250 mL 三口瓶中依次加入 DMF（65 mL）、**A1-4**(6.5 g, 22.73 mmol)和 **A1-4A**(5.01 g, 22.73 mmol)。搅拌溶解并慢慢加入 NaH (1.27 g, 31.83 mmol，分散于矿物油中，浓度为 60%)。将所得黄色反应液在 25℃下搅拌 2 小时。点板显示反应完全。将反应液倒入饱和 NH_4Cl 水中淬灭并用乙酸乙酯

萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法过柱（0-5% 乙酸乙酯/石油醚），得到白色固体 **A1-5**（8.3 g，收率：86%）。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 3H), 7.12 (ddd, *J* = 8.0, 2.6, 1.8 Hz, 1H), 6.73 (ddd, *J* = 9.6, 8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.62 (dd, *J* = 14.2, 2.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 14.2, 2.3 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H).

步骤 5：向干燥的 250 mL 单口瓶中依次加入 **A1-5**（8.3 g，19.52 mmol）和 MeONa(8.3 mL, 44.89 mmol，甲醇溶液，浓度为 5.4M)，将所得黄色悬浊液在 50 °C 下搅拌 2 小时。反应完后，将反应液倒入 1M 的盐酸中淬灭，加水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法过柱（0-5% 乙酸乙酯/石油醚），得到黄色油状物 **A1-6**（6 g，收率：87%）。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 3H), 6.81 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 16.2, 1.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (dd, *J* = 16.2, 1.7 Hz, 1H).

步骤 6:向干燥的单口瓶中依次加入乙腈(45 mL)、A1-6 (4.4 g,12.53 mmol)、N-氯代丁二酰亚胺(NCS)(1.84 g, 13.7 mmol)。所得反应液在 80℃下搅拌 2 小时。点板反应完全后，反应液减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（0-4%乙酸乙酯/石油醚），得到无色油状物 **A1-7**（4.3 g, 收率：89%）。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.54 (dd, *J* = 16.4, 1.9 Hz, 1H).

步骤 7：向干净的 100 mL 单口瓶中依次加入 THF (15 mL)和水(7.5 mL)、**A1-7**（1.5 g，3.89 mmol）、氢氧化锂一水合物(653 mg, 2.07 mmol)。得到黄色反应液在 20 °C 下搅拌 1.5 小时。点板显示反应完全。反应液用 1M 盐酸调 pH 到 5 左右，并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩得到无色油状物 **A1-8**（1.5 g, 粗品），其直接用于下一步。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.72 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.49

– 7.34 (m, 3H), 7.26 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 16.4 Hz, 1H).

步骤 8：向干燥的 100 mL 单口瓶中依次加入 DMF(50 mL)、**A1-8**(1.2 g, 3.2 mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(0.46 g, 1.5 mmol)和 HATU(1.85 g, 1.5 mmol)。之后再慢慢滴加三乙胺(2.5 mL, 16.5 mmol)，将所得黄色悬浊液在 25℃下搅拌 1 小时。点板显示反应完全。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（0-20%乙酸乙酯/石油醚）得到黄色油状 **A1-9**（0.91 g, 收率：67%）。

步骤 9：在 50 mL 三口瓶中加入金属镁屑(150 mg, 6.25 mmol)、碘(50 mg, 0.20 mmol)和无水四氢呋喃(10 mL)。将反应液在氮气保护下在 60°C 加热搅拌直到颜色消失。向反应液中滴加 **A1-13** (1.0 g, 3.58 mmol)的四氢呋喃溶液(9 mL)。加料完毕，反应液继续回流 2 个小时。将反应液冷却到室温得到 **A1-14**(0.32 M)的四氢呋喃溶液，其直接用于下一步。

步骤 10：在 100 mL 茄型瓶中加入 **A1-9**(1.0 g，2.5 mmol)和无水四氢呋喃溶液(20 mL)，然后加入 **A1-14**(0.32 M, 15.6 mL, 4.99 mmol)。反应液在室温搅拌过夜，然后加入饱和氯化铵淬灭。混合物用乙酸乙酯萃取，干燥，浓缩得到粗品 **A1-10**（1.1 g）。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.49 – 7.19 (m, 5 H), 6.71 (d, 1 H), 4.42 (d, 1 H), 3.90 – 3.70 (m, 2 H)，3.27 (d, 1 H)，2.70 – 2.55 (m, 1 H)，2.33 – 2.20 (m, 1 H)，1.80 – 1.70 (m, 2 H)。

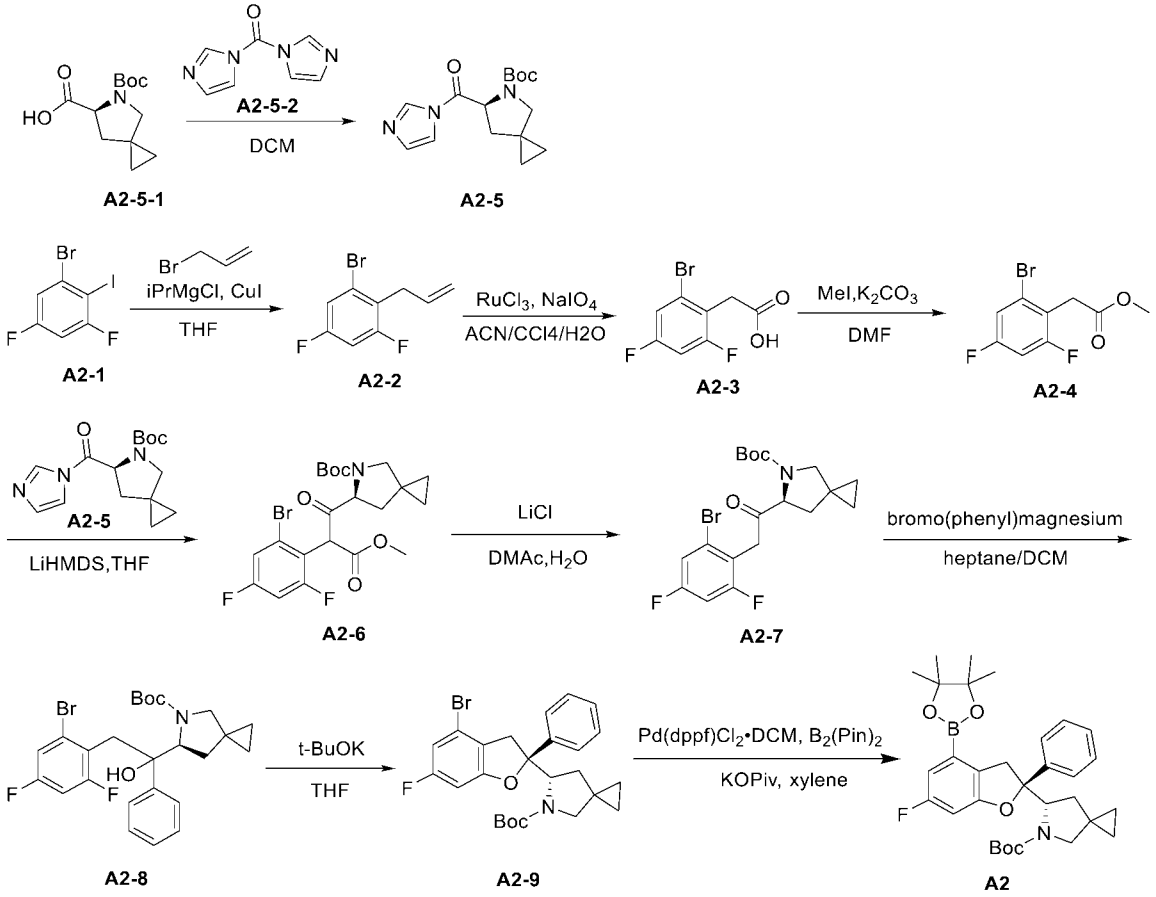
步骤 11：在干燥的茄型瓶中加入 **A1-10** (600 mg, 1.5 mmol)、无水 DCM (80 mL) 和 $NaBH(OAc)_3$ (485 mg, 2.3 mmol)，然后加入 0.2 mL 的醋酸。反应液在室温搅拌过夜，浓缩。加入饱和碳酸氢钠溶液，用乙酸乙酯萃取。有机相干燥后，减压浓缩得到粗品 **A1-11** (600 mg)。

步骤 12：在茄型瓶中加入 **A1-11** (600 mg, 1.52 mmol)、DCM (50 mL)、Boc_2O (397mg, 1.82 mmol)和三乙胺(460 mg, 4.55 mmol)。反应液在室温搅拌过夜，反应完毕后将反应液浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（石油醚/乙酸乙酯=10：1）得到中间体 **A1-12** (350 mg)。

LC-MS：m/z 496.8 $[M+H]^+$.

步骤 13：在干燥的三口瓶中依次加入中间体 **A1-12**(89 mg, 0.179 mmol)、双联频哪醇硼酸酯(63 mg, 0.25 mmol)、二甲苯(2 mL)、$Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2$(15 mg, 0.018 mmol)和醋酸钾(52 mg, 0.537 mmol)。反应液在 100℃氮气保护下搅拌 12 小时。反应完毕后，将反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（石油醚/乙酸乙酯=10：1），得到粗品中间体 **A1**。

中间体 **A2** 的合成：叔丁基(S)-6-((S)-6-氟-2-苯基-4-硼酸频哪醇酯基)-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸酯



步骤 1: 0℃下向干燥的 250 mL 单口瓶中依次加入 DCM (100 mL)、**A2-5-1**(9.3 g, 38.543 mmol)和 **A2-5-2**(7.5 g, 46.251 mmol)，恢复至室温搅拌 12 小时。点板显示反应完全。反应液分别用水、饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水各洗涤一次，经无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到白色固体 **A2-5**(11.2 g，粗品)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 13.5

Hz, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 5.03 (ddd, J = 13.9, 8.6, 4.7 Hz, 1H), 3.50 (dt, J = 19.4, 10.2 Hz, 2H), 2.40 (ddd, J = 44.0, 12.8, 8.6 Hz, 1H), 1.94 (ddd, J = 16.7, 12.7, 4.6 Hz, 1H), 1.48 – 1.28 (m, 9H), 0.81 – 0.50 (m, 4H).

步骤 2：在-40℃的氮气保护下向 **A2-1**(10 g，31.359 mmol)的 THF(100 mL)溶液中添加 i-PrMgCl.LiCl(20.383 mL, 40.766 mmol，溶于 THF 溶液，浓度为 1.3 M)。然后将混合物缓慢加热至 0℃并搅拌 1 小时。向混合物中添加 CuI(1.49 g，7.840 mmol)，并在 0℃(灰色溶液)下搅拌 10 分钟。向混合物中逐滴添加 3-溴丙-1-烯(4.094 mL，47.038 mmol)的 THF(10 mL)溶液(温度＜10℃)。将混合物加热至 17℃过夜。点板显示反应完全。混合物用饱和氯化铵溶液淬灭，用 DCM 萃取。混合有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。通过硅胶色谱法过柱(100%石油醚)，得到无色油状物 **A2-2**(7 g，收率：95.76%)。

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.88 (ddt,J = 16.4, 10.2, 6.1Hz, 1H), 5.05 (ddd,J = 20.4, 10.7, 1.1Hz, 2H), 3.51 (m, 2H).

步骤 3： 将溶于水(8 mL)的高碘酸钠(917.75 mg，4.291 mmol)溶液加入到溶于 CCl_4(4 mL)的 **A2-2**(200.00 mg，0.858 mmol)的溶液中。室温下搅拌 5 分钟后，将溶于 ACN(4 mL)的三水氯化钌(22.44 mg，0.086 mmol)溶液逐滴滴加到上述两相溶液中。反应在 13℃下搅拌 18 小时。点板显示反应完全。向混合物中加入 10%的 H_2SO_4(20 mL)，用 DCM(2 * 15 mL)萃取。将所得有机层合并，用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(0-30% 乙酸乙酯/石油醚)过柱得到白色固体 **A2-3**(140 mg，收率：63.64%)。

^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 3.72 (d, J = 2.0Hz, 2H).

步骤 4：向 **A2-3**(850 mg，3.386 mmol)的 DMF(10 mL)溶液中添加碘甲烷(0.274 mL，4.402 mmol)和碳酸钾(935.90 mg，6.772 mmol)，并将混合物在 13℃下搅拌 18 小时。点板显示反应完全。用水(200 mL)稀释混合物，并用乙酸乙酯(EA)(80 mL x 2)萃取。用饱和食盐水清洗合并的有机层，在 Na_2SO_4 上干燥，过滤并减压浓缩。得到的无色油状物 **A2-4**(890 mg，粗品)

直接用于下一步。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 – 7.15 (m, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H).

步骤 5：在-65℃的氮气保护下向干燥的 50 mL 三口瓶中依次加入 **A2-4**(890 mg，3.358 mmol)、**A2-5**(978.31 mg，3.358 mmol)和 THF(10 mL)。向混合物中滴加 LiHMDS (6.7 mL, 6.7 mmol，溶于 THF 中的溶液，浓度为 1M)，所得黄色悬浊液慢慢升温至室温，搅拌 3 小时。反应完后，将反应液倒入冰冷的饱和氯化铵溶液(20 mL)中淬灭，再用 3M 的盐酸调 pH 至 4，加水稀释后用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法过柱(0-6% 乙酸乙酯/石油醚)，得到黄色油状物 **A2-6**(860 mg，收率：52.44%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 – 7.16 (m, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 12.9, 11.1, 5.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 14.3, 8.2 Hz, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.74 – 3.62 (m, 3H), 3.49 – 3.15 (m, 2H), 1.97 – 1.60 (m, 2H), 1.55 – 1.26 (m, 9H), 0.70 – 0.32 (m, 4H).

步骤 6：向干燥的单口瓶中依次加入二甲基乙酰胺(DMAc)(17 mL)、水(1.7 mL)、**A2-6** (860 mg, 1.761 mmol)、LiCl (149.31 mg, 3.522 mmol)。所得反应液在 100℃下搅拌 12 小时。点板反应完全后，用水(200 mL)稀释混合物，并用 EA(80 mL * 2)萃取。用饱和食盐水清洗合并的有机层，在 Na_2SO_4 上干燥，过滤并减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0-20%乙酸乙酯/石油醚)，得到无色油状物 **A2-7**(750 g，收率：98.97%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.88 – 6.77 (m, 1H), 4.52 (ddd, *J* = 13.1, 9.0, 3.7 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 16.9, 10.1 Hz, 2H), 3.55 (dd, *J* = 27.8, 10.4 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 41.6, 10.4 Hz, 1H), 2.37 – 2.23 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 3.8 Hz, 9H), 0.72 – 0.55 (m, 4H).

步骤 7：在 0℃的氮气保护下向干燥的 50 mL 三口瓶中依次加入 DCM (5 mL)、正庚烷(5 mL)和 **A2-7**(950 mg，2.208 mmol)，并向混合物中滴加溴化苯基镁 (9.9 mL, 9.9 mmol，溶于 THF 中的溶液，浓度为 1M)。反应完后，将反应液倒入冰冷的饱和氯化铵溶液(20 mL)中淬灭，加水稀释后用乙

酸乙酯萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法过柱(0-20% 乙酸乙酯/石油醚)，得到黄色油状物 **A2-8** (300 mg，收率：26.73%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 6.57 (ddd, *J* = 10.0, 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 1.96 (dd, *J* = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.51 (s, 9H), 0.66 – 0.42 (m, 4H).

步骤 8: 向干燥的 50 mL 单口瓶中依次加入 THF (5 mL)、**A2-8**(300 mg, 0.598 mmol)和叔丁醇钾(0.708 mL, 0.708 mmol，溶于 THF 中的溶液，浓度为 1M)。所得黄色溶液在 0℃下搅拌 10 分钟。点板显示反应完全。反应液加饱和柠檬酸水溶液(5 mL)淬灭并用 MTBE (5 mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0-10%乙酸乙酯/石油醚)得到白色固体 **A2-9**(288 mg，收率：99.93%)。

LC-MS: m/z 434 $[M-55]^+$.

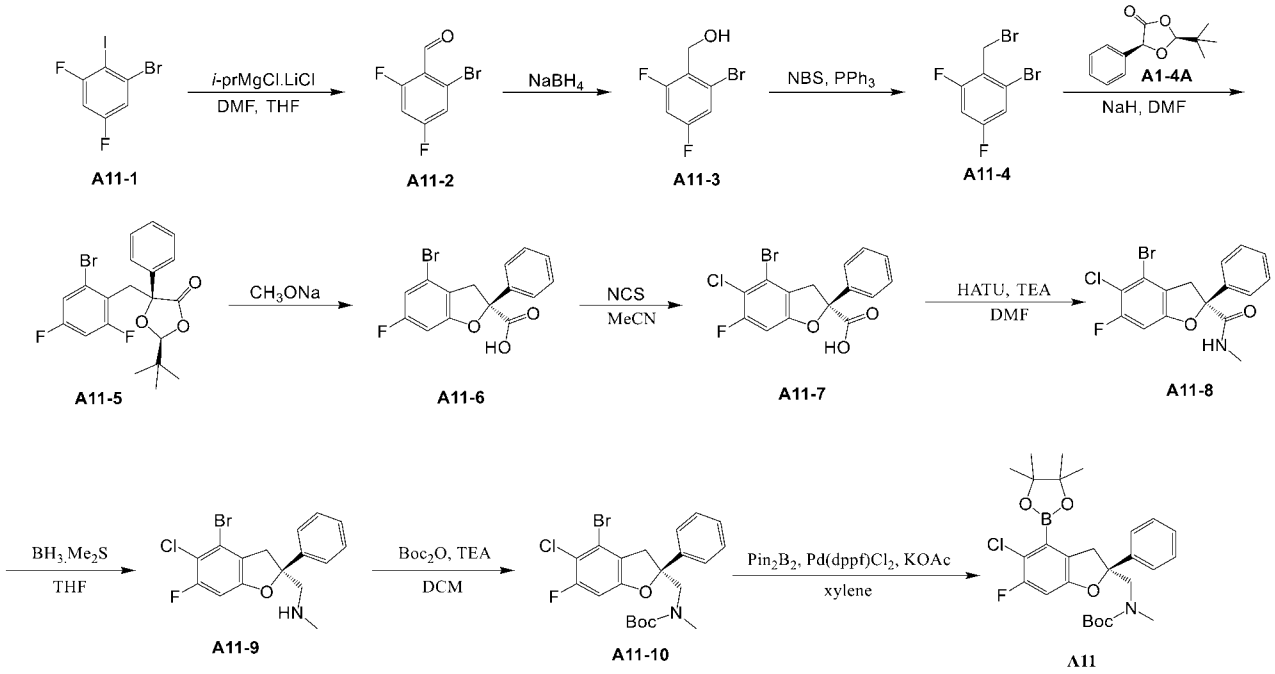
步骤 9:在干燥的三口瓶中依次加入化合物 **A2-9**(288 mg, 0.59 mmol)、双联频哪醇硼酸酯(299.5 mg, 1.179 mmol)、二甲苯(6 mL)、$Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2$(48.16 mg, 0.059 mmol)和新戊酸钾(248.06 mg, 1.769 mmol)。反应液在 100℃氮气保护下搅拌 12 小时。反应完毕后，反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=10:1)，得到粗品中间体 **A2**(289 mg)。

LC-MS: m/z 436 $[M+H-100]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 10.3, 4.7 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 3.61 – 3.34 (m, 2H), 3.02 – 2.75 (m, 1H), 2.18 (dd, *J* = 25.7, 12.5 Hz, 1H), 1.77 (dd, *J* = 22.4, 14.7 Hz, 1H), 1.47 – 1.36 (m, 9H), 1.31 (t, *J* = 5.8 Hz, 12H), 0.48 – 0.32 (m,

2H), 0.23 – 0.01 (m, 2H).

中间体 A11 的合成：叔丁基（S）-（（5-氯-6-氟-2-苯基-4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基）-2,3 -二氢苯并呋喃-2-基）甲基）（甲基）氨基甲酸酯



步骤一：向氮气保护的干燥的三口瓶中依次加入 THF (150 mL)，**A11-1**(15 g, 47.04 mmol)，冷却至-70℃后滴加 i-prMgCl.LiCl(39.8 mL, 51.74 mmol, 溶于 THF 溶液，浓度为 1.3 M)，并在此温度下搅拌 1 h。再滴加 DMF (5.16 g, 70.56 mmol)，继续搅拌 1 小时。点板显示反应完全。反应液倒入 0 oC 的饱和 NH4Cl 水淬灭并用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩得到黄色油状 **A11-2**（5.8 g, 粗品）直接用于下一步。

1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.28 (s, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 6.92 (ddd, J = 10.7, 8.4, 2.5 Hz, 1H).

步骤二：向干燥的 250 mL 单口瓶中依次加入 THF (60 mL) 和 MeOH (10 mL)，**A11-2**（5.8 g，粗品）和 $NaBH_4$ (596 mg, 15.75 mmol)。该反应液在 20 oC 下搅拌 0.5 小时。点板显示反应完全。反应液倒入 0 °C 的饱和 NH4Cl 水淬灭中并用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩得到黄色油状 **A11-3**（4.2 g, 粗品）直接用于下一步。

步骤三： 向干燥的 100 mL 单口瓶中依次加入 DCM（40 mL），**A11-3** (4.2 g, 18.83 mmol)，PPh3 (5.93 g, 22.6 mmol),搅拌溶解。之后慢慢加入 NBS(4.02 g, 22.6 mmol)。得到黄色反应液在 20°C 下搅拌 0.5 小时。点板显示反应完全。将反应液湿法上样，通过硅胶色谱法过柱（5-10% 二氯甲烷/石油醚），得到无色油状物 **A11-4**（4.1 g, 收率：76%）。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.19 (dt, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.4, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 2.0 Hz, 2H).

步骤四：向干燥的 250 mL 三口瓶中依次加入 DMF（65 mL），**A11-4** (6.5 g, 22.73 mmol)和 **A1-4A** (5.01 g, 22.73 mmol)。搅拌溶解并慢慢加入 NaH (1.27 g, 31.83 mmol，分散于矿物油中，浓度为 60%)。所得黄色反应液在 25℃下搅拌 2 小时。点板显示反应完全。将反应液倒入饱和 NH4Cl 水淬灭并用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法过柱（0-5% 乙酸乙酯/石油醚），得到白色固体 **A11-5**（8.3 g，收率：86%）。

步骤五： 向干燥的 250 mL 单口瓶中依次加入 **A11-5**（8.3 g，19.52 mmol）和 MeONa(8.3 mL, 44.89 mmol，溶于 MeOH 溶液，浓度为 5.4M)，所得黄色悬浊液在 50 oC 下搅拌 2 小时。反应完后将反应液倒入 1M 的盐酸中淬灭，加水稀释用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法过柱（0-5% 乙酸乙酯/石油醚），得到黄色油状物 **A11-6**（6 g，收率：87%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.64 (s, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 16.2, 1.4 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 16.2, 1.8 Hz, 1H).

LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$.

步骤六： 向干燥的单口瓶中依次加入乙腈（45 mL），**A11-6** (4.4 g, 12.53 mmol)，NCS (1.84 g, 13.7 mmol)。所得反应液在 80℃下搅拌 2 小时。点板反应完全后，反应液减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（0-4%乙酸乙酯/石油醚），得到无色油状物 **A11-7**（4.3 g, 收率：89%）。

步骤七: 向干燥的 250 mL 单口瓶中依次加入 DMF (120 mL)，**A11-7**

(10 g, 26.91 mmol)，甲胺盐酸盐(3.63 g, 53.82 mmol)，和 HATU (15.35 g, 40.37 mmol)。之后再慢慢滴加 TEA(8.17 g, 80.73 mmol),所得黄色悬浊液在 25℃下搅拌 1 小时。点板显示反应完全。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（0-20%乙酸乙酯/石油醚）得到黄色油状 **A11-8**（6.8 g, 收率：65.7%）。

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 16.5, 1.7 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 16.6, 2.0 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 5.0 Hz, 3H).

LC-MS: m/z 385.9 [M+H]+.

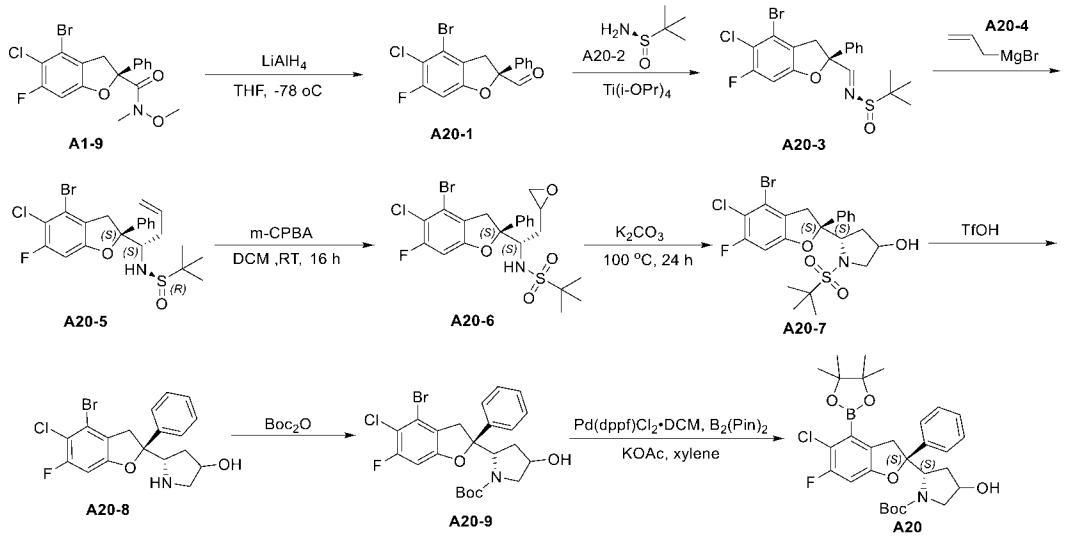
步骤八：向干燥的 300 mL 封管中依次加入 THF (80 mL)，**A11-8** (8.0 g, 20.8 mmol)，并在室温下慢慢加入 BH3.Me2S (62.4 mL, 2 M, 124.8 mmol)，所得无色溶液加热至 80oC 并搅拌 12 小时。点板显示反应完全。反应液先慢慢滴加 MeOH 淬灭，至无明显冒泡后旋干。再用 4 M 的盐酸二氧六环溶液淬灭至不在冒泡为止。之后用饱和 NaHCO3 溶液调节 pH 到 9 左右。并用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩得到黄色油状 **A11-9**（7.5 g, 粗品）直接用于下一步。

步骤九：向干燥的 250 mL 单口瓶中依次加入 DCM（75 mL），**A11-9** (7.5 g, 20.23 mmol)，TEA (2.46 g, 24.28 mmol) 和 Boc2O (5.3 g, 24.28 mmol,)。得到黄色反应液在 20 oC 下搅拌 1 h。点板显示反应完全。将反应液减压旋干，通过硅胶色谱法过柱（0-10% 二氯甲烷/石油醚），得到无色油状物 **A11-10**（8.0 g, 收率：84%）。

步骤十：向干燥的 250 mL 单口瓶中依次加入无水二甲苯（89 mL），**A11-10** (8.9 g, 18.91 mmol)，联硼酸频那醇酯(6.7 g, 26.47 mmol, 1.4 eq), Pd(dppf)Cl2.CH2Cl2 (1.24 g, 1.51 mmol) 和 KOAc (5.57 g, 56.72 mmol) 反应液用氮气置换三次后加热至 120 oC 并搅拌 11 小时。点板显示反应完全。将反应液过滤并减压旋干，通过硅胶色谱法过柱（0-9% 乙酸乙酯/石油醚），得到白色固体 **A11**（6.6 g, 纯度：74%）。

中间体**A20**的合成：(2S)-2-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-2-基]-4-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



步骤1：将氢化铝锂(7.36 g, 217.05 mmol)加入到无水四氢呋喃(300 mL)中,降温至-30℃，缓慢滴加**A1-9** (60 g, 144.70 mmol)的四氢呋喃溶液(300 mL)，继续在0℃下搅拌反应1小时。TLC显示反应完毕。依次向反应液中加入水(7.4 mL), 15%氢氧化钠溶液(7.4 mL)和水(22 mL), 加入硅藻土，搅拌十分钟后抽滤，滤液浓缩得**A20-1** (60.00 g, 粗品)为棕色油状物。

步骤2：将**A20-1** (60 g, 168.74 mmol)和**A20-2** (20.45 g, 168.74 mmol) 溶在二氯乙烷(600 mL)中，缓慢滴加钛酸四异丙酯 (143.87 g, 506.21 mmol)，加毕升温至60℃反应3小时。TLC显示原料基本消失。补加二氯甲烷(2000 mL)，将水(100 mL)和硅藻土(20 g)依次加入到体系中，搅拌10分钟后，过滤，滤液浓缩后经柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚=0至5%)得**A20-3** (22.00 g, 产率：27.00%)为黄色油状产物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.56 – 7.38 (m, 5H), 7.17 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H).

步骤 3：将 **A20-3** (22 g, 47.95 mmol)溶于四氢呋喃 (220 mL)中，氮气置换 3 次，降温至 0℃，缓慢滴加 **A20-4** (20.90 g, 143.86 mmol)，加毕继续

在 0℃下搅拌 2 小时，TLC 显示反应完毕。加入氯化铵(50 mL)淬灭反应，用二氯甲烷(500 mL x 3)萃取，有机相合并并浓缩至干，经柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚=0 至 20%)得 **A20-5** (17.00 g，产率:67.24%)为黄色油状物。

LC-MS: m/z 499.7 $[M+H]^+$.

步骤4：将**A20-5** (17 g, 33.94 mmol)溶解于二氯甲烷 (300 mL)中，加入间氯过氧化苯甲酸(17.51 g, 101.83 mmol)，反应在25℃下搅拌反应16小时，补加300 mL二氯甲烷，分别用饱和碳酸氢钠(500 mL x2)，饱和食盐水(500 mL)洗涤，有机相分离并浓缩得**A20-6** (14.30 g，粗品)为黄色油状物，直接用于下一步。

LC-MS: m/z 553.8 $[M+Na]^+$.

步骤5：将**A20-6** (14.3 g, 26.84 mmol)与碳酸钾 (11.13 g, 80.51 mmol)加入到*N*,*N*-二甲基甲酰胺 (200 mL)中，氮气置换3次，升温至100℃搅拌反应12小时。TLC显示反应完毕，将反应液冷却至室温，过滤，滤液直接浓缩至干得**A20-7** (13.10 g, crude)为黄色固体产物。

步骤6：将**A20-7** (13.1 g, 24.58 mmol)溶解于二氯甲烷 (200 mL)中，降温至0℃，缓慢滴加三氟甲磺酸 (11.07 g, 73.75 mmol)，加毕体系在0℃搅拌反应2小时。TLC显示反应完毕，缓慢加入1M氢氧化钠溶液调节pH至7-8，有机相分离，分用饱和水盐水(100 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干得**A20-8** (10.00 g，粗品)为黄色固体产物。

LC-MS: m/z 411.7 $[M+H]^+$.

步骤 7：将 **A20-8** (10 g, 24.23 mmol)、Boc 酸酐 (6.35 g, 29.08 mmol)、三乙胺(7.36 g, 72.70 mmol)依次加入到 1,4 二氧六环(200 mL)中，25℃下搅拌反应 1 小时。将反应液浓缩至干，加入乙酸乙酯(200 mL)，分别用水(100 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥后，柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚=0 至 20%)得 **A20-9** (4.00 g，产率：30.58%),黄色固体产物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 – 7.26 (m, 5H), 7.19 (d, J = 9.5 Hz,

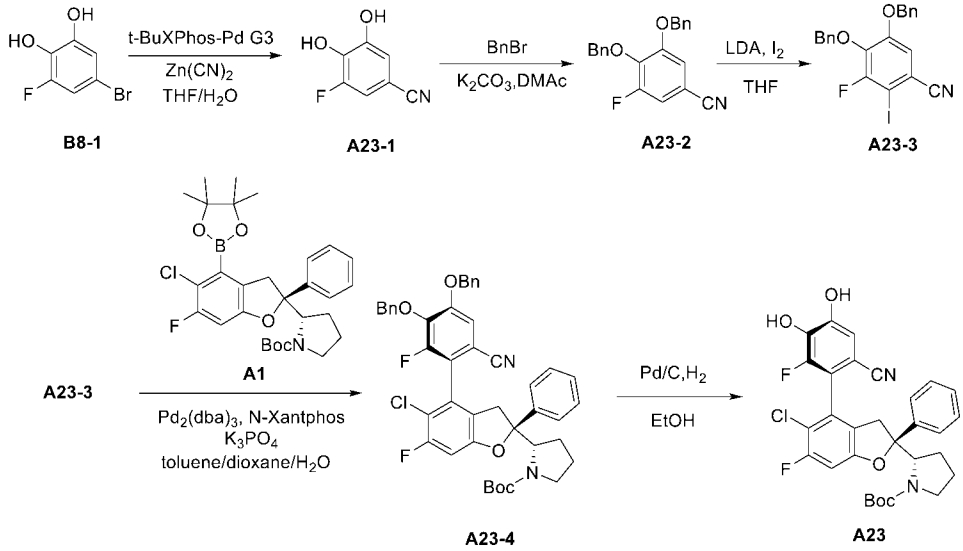
1H), 4.55 (s, 1H), 4.33 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.01 – 3.61 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.59 – 1.05 (m, 10H).

LC-MS: m/z 411.7 $[M+H-100]^+$.

步骤 8：参照化合物 A2 的合成方法，使用中间体 **A20-9** 代替中间体 **A2-9**，进行一步反应得到中间体 **A20**。

LC-MS: m/z 460 $[M+H-100]^+$.

中间体 **A23** 的合成：叔丁基（S）-2-（S）-4-（S）-6-氰基-2-氟-3,4-二羟苯基）-5-氯-6-氟-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-2-基）吡咯烷-1-羧酸酯



步骤1：氩气保护下向**B8-1**(8 g，38.647 mmol)的水(100 mL)和四氢呋喃(20 mL)溶液中加入氰化锌(0.08 g，77.295 mmol)和t-BuXPhos-Pd-G3(1.54 g，1.932 mmol)。反应液在氮气保护70℃下搅拌12小时。用硅藻土滤除不溶物，并用乙酸乙酯(200 mL)充分淋洗滤渣，加入稀盐酸（100 mL）充分搅拌，分离得到有机相，有机相用饱和盐水(2 × 100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用混合溶剂100 mL (乙酸乙酯/石油醚=1/3)充分搅拌3小时，过滤得到白色固体**A23-1**(5.4 g，收率：91.26 %)。

LCMS: m/z 305[2M-H]$^-$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 2H), 7.24 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H).

步骤2：向**A23-1**(5.3 g，34.616 mmol)的DMAc(70 mL)溶液中加入碳酸钾(10.52 g，76.154 mmol)和溴化苄(12.73 g，74.424 mmol)。反应液在50℃

下搅拌12小时。反应液过滤后加乙酸乙酯(200 mL)稀释，先用水(5× 100 mL)洗涤，再用饱和盐水(2× 100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚/二氯甲烷=1/10/100)得到白色固体**A23-2**(10 g，收率：87 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 4H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 9.6, 1.7 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.98 (s, 2H).

步骤3：-70 °C，氩气保护下向**A23-2**(1000 mg，3 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液中滴加LDA(2.0 mol/L于THF/己烷中，3.75 mL，7.499 mmol)。滴毕，-70 °C搅拌30分钟。滴加碘(914 mg, 3.6 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液。-70 °C反应1小时。将反应液缓慢倒至冰的饱和氯化铵溶液(30 mL)中。加入乙酸乙酯(3 ×50 mL)萃取，合并有机相，用饱和盐水(2 × 10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚/二氯甲烷=1/10/100)得到**A23-3**(1000 mg，收率：72.6 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.31 (m, 10H), 7.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.11 (s, 2H).

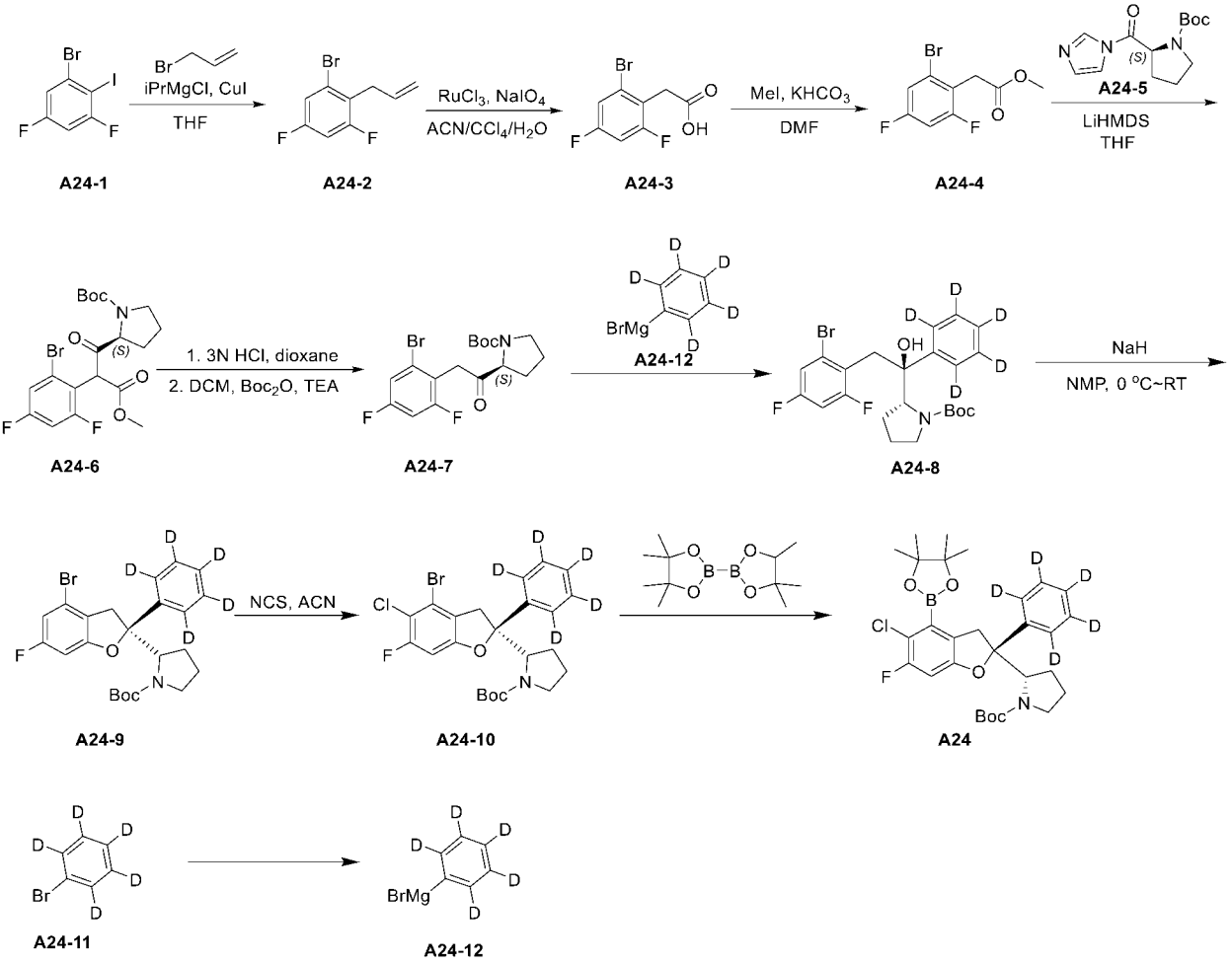
步骤 4：向反应瓶中依次加入 **A23-3** (1.3 g, 2.829 mmol)、中间体**A1**(2308 mg, 3.395 mmol)、磷酸钾(3.6 g,16.975 mmol)、甲苯(14 mL)、水(5.6 mL)、1,4-二氧六环(14 mL)、$Pd_2(dba)_3$(259 mg, 0.283 mmol)和 N-XantPhos (312 mg, 0.566 mmol)，反应液用氮气保护，在 100℃下搅拌 18 小时。向反应液中加入水，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯 =5: 1)得到混合物，为浅黄色固体 **A23-4**(600 mg，收率：28.3%)。

LC-MS: m/z 693 $[M-55+H]^+$.

步骤 5：向反应瓶中依次加入 **A23-4** (900 mg, 1.201 mmol)、10%湿钯碳(320 mg, 0.3 mmol)、乙醇(20 mL)，反应液用氢气保护，在 30℃下搅拌 18 小时。用硅藻土滤除不溶物，并用乙醇(100 mL)充分淋洗滤渣，浓缩得到白色固体 **A23** (660 mg，收率：97%)。

LC-MS: m/z 567 $[M-H]^-$.

中间体 **A24** 的合成：(S)-2-((S)-5-氯-6-氟-2-(苯基-d5)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-2-基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



步骤 1：向氮气保护的干燥的三口瓶中加入 **A24-1**(10 g, 31.359 mmol)和四氢呋喃(100 mL)并降温至-40℃。向反应液中缓慢滴加异丙基氯化镁(20.383 mL, 40.766 mmol, 2 mmoL/L)。将反应液升温至零度搅拌 1 小时。向反应液加入 CuI (1.49 g, 7.840 mmol)并搅拌 10 分钟得到灰色溶液，然后缓慢滴加 3-溴丙-1-烯(4.094mL, 47.038mmol)的四氢呋喃溶液(放热明显，控制内温小于 10℃)。反应液升温至室温(17℃)搅拌过夜。点板显示反应完全。反应液用饱和 NH_4Cl 水溶液和氨水淬灭并用二氯甲烷萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。浓缩残渣过硅胶柱(PE=1)得到无色油状物 **A24-2** (7 g, 收率：95.76 %)。

步骤 2：向氮气保护的干燥的三口瓶中依次加入 **A24-2**(7.8 g, 33.468 mmol)、四氯化碳(150 mL)、水(300 mL)和高碘酸钠(35.79 g, 167.339 mmol)。接着向反应液中滴加 RuCl3(0.88 g, 3.347 mmol)的乙腈(150 mL)溶液，反应

液在室温(13℃)下反应 18 小时至点板显示反应完全。向反应液中加入 10%硫酸水溶液(100 mL)并用乙酸乙酯萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。浓缩残渣过硅胶柱(30% 乙酸乙酯/石油醚)得到 **A24-3** (6.50 g, 收率：77.37%)。

步骤 3：向氮气保护的干燥的三口瓶中依次加入 **A24-3**(6.64 g, 26.451 mmol)、DMF (65 mL)、碘甲烷 (2.141 mL, 34.386 mmol)和 K_2CO_3 (7.31 g, 52.902 mmol)。反应液在室温(13℃)下反应 18 小时。点板显示反应完全。反应液用水淬灭并用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩得到无色油状物 **A24-4**(6.9 g, 收率：98.42%)。

步骤 4：将氮气保护的干燥的三口瓶降温至-65℃，依次加入 **A24-4**(1 g, 3.77 mmol)、**A24-5** (1.1 g, 4.15 mmol)、THF (10 mL)和 LiHMDS(7.5 mL, 7.5 mmol)并搅拌 30 分钟，反应液升温至 13℃并搅拌 3 小时。点板显示反应完全。反应液用饱和氯化铵淬灭并用 1 mmol/L 盐酸调节 PH 至 4 左右。用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。浓缩残渣过硅胶柱(6% 乙酸乙酯/石油醚)得到无色油状物 **A24-6**(1.7 g, 收率：97.5%)。

步骤 5：向氮气保护的干燥的三口瓶中依次加入 **A24-6** (1.7 g, 3.68 mmol)、二氧六环(9 mL)和 3 mmoL/L 盐酸(9 mL)。反应液加热至 95℃搅拌 6 小时。点板显示反应完全。反应液用饱和碳酸钠水溶液调节至 PH~9 左右，向溶液中加入碳酸钠(0.78 g, 7.35 mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.61 g, 7.35 mmol)并在室温(13℃)下搅拌 3 小时。点板显示反应完全。反应液用水淬灭并用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。浓缩残渣过硅胶柱(5% 乙酸乙酯/石油醚)得到白色固体 **A24-7** (1.35 g,收率:90.8%)。

步骤 6：将 **A24-7** (8 g, 19.79 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)和正庚烷(20 mL)，0℃加入 A24-12 (20.65 g, 110.82 mmol， 合成方法见步骤 10)，20℃反应 2 小时，LC-MS 检测反应完成。将反应液倒入饱和氯化铵(200 mL)，6N 盐酸调 pH 到 6，用乙酸乙酯(100 mL x 3)萃取、干燥、减压浓缩、经柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0-10%)得到目标产物 **A24-8**(1.50 g, 产率：12.44%)

为无色油状物。

LC-MS: m/z 509.20 $[M+23]^+$.

步骤 7：化合物 **A24-8**(1.5 g, 3.08 mmol)溶于 NMP(20 mL)中，25℃下加 NaH (492.42 mg, 12.31 mmol, 60% purity) ，搅拌 2 小时。LC-MS 显示反应完成，反应液倒入冰水(50 mL)中淬灭，用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取，有机相用饱和食盐水(30 mL x 3)洗,有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0-10%)得到目标产物 **A24-9**(1.25 g，产率：78.21%)为无色油状物。

LC-MS: m/z 411.20 $[M-56+1]^+$.

步骤 8：将 **A24-9** (1.25 g, 2.67 mmol)溶于乙腈(20 mL)中，再加入 NCS (535.68 mg, 4.01 mmol)，60℃反应 4 小时。LC-MS 显示反应完成，反应液减压浓缩，通过柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0-5%)得到目标产物 **A24-10**(1.20 g，产率：80.47%)为无色油状物。

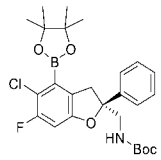
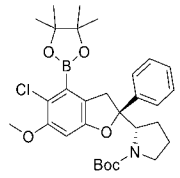
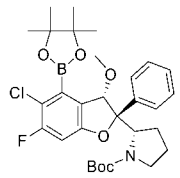
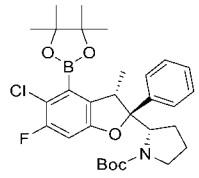
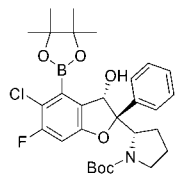
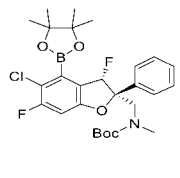
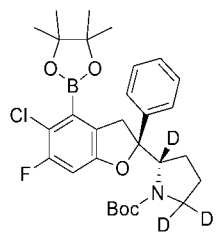
LC-MS: m/z 445.20 $[M-56+1]^+$.

步骤 9:将化合物 **A24-10** (1.25 g, 2.49 mmol)、联硼酸频哪醇酯 (948.81 mg, 3.74 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (90.38 mg, 124.54 μmol)和 KOAc (488.91 mg, 4.98 mmol)依次加入到甲苯(20 mL) 中，100℃反应 16 小时。LC-MS 显示反应完成，反应液直接减压浓缩，经柱层析(乙酸乙酯/石油醚=0-10%)得到目标产物 **A24**(1.0 g，产率：58.51%)为黄色油状物。

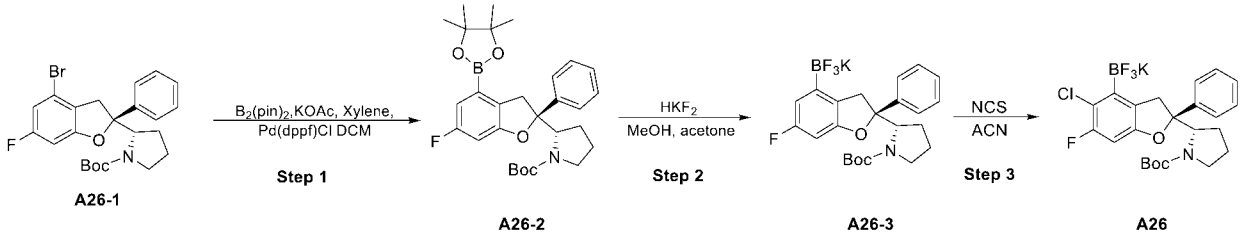
LC-MS: m/z 493.30 $[M-56+1]^+$.

步骤 10：将 **A24-11**(18 g, 111.08 mmol)溶于四氢呋喃(150 mL)中，加入打磨锃亮的镁条(4.05 g, 166.63 mmol)和碘单质(281.94 mg, 1.11 mmol)，N2 保护，70℃反应 2 小时。得到 **A24-12**（20.65 g, 110.82 mmol）为淡黄色液体，直接用于下步反应。

如下中间体是用相应的中间体或原料，用以上的方法或改进的方法，以及文献报道的方法(WO2021186324)来合成的。

中间体编号	结构式	中文名称	分析数据
A5		(S)-(5-氯-6-氟-2-苯基-4-硼酸频哪醇酯基-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯	LCMS：m/z 504.20 $[M+H]^+$.
A6		(S)-2-((S)-5-氯-6-甲氧基-2-苯基-4-硼酸频哪醇酯基-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	LCMS：m/z 556.26 $[M+H]^+$.
A15		(S)-2-((2S,3S)-5-氯-6-氟-3-甲氧基-2-苯基-4-硼酸频哪醇酯基-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	LCMS：m/z 574.2 $[M+H]^+$.
A16		(S)-2-((2S,3S)-5-氯-6-氟-3-甲基-2-苯基-4-硼酸频哪醇酯基-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	LCMS：m/z 558.2 $[M+H]^+$.
A17		(S)-2-((2S,3S)-5-氯-6-氟-3-羟基-2-苯基-4-硼酸频哪醇酯基-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	LCMS：m/z 560.2 $[M+H]^+$.
A25		（（（2S，3S）-5-氯-3,6-二氟-2-苯基-4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-2-基甲基）（甲基）氨基甲酸叔丁酯	LCMS：m/z 536 $[M+H]^+$.
A27		叔丁基（S）-2-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-2-基）吡咯烷-1-羧酸-2,5,5-d3	LCMS：m/z 547 $[M+H]^+$.

中间体 A26: 叔丁基-(S)-2-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)吡咯烷-1-甲酸酯-4-三氟-λ⁴-硼酸钾盐：



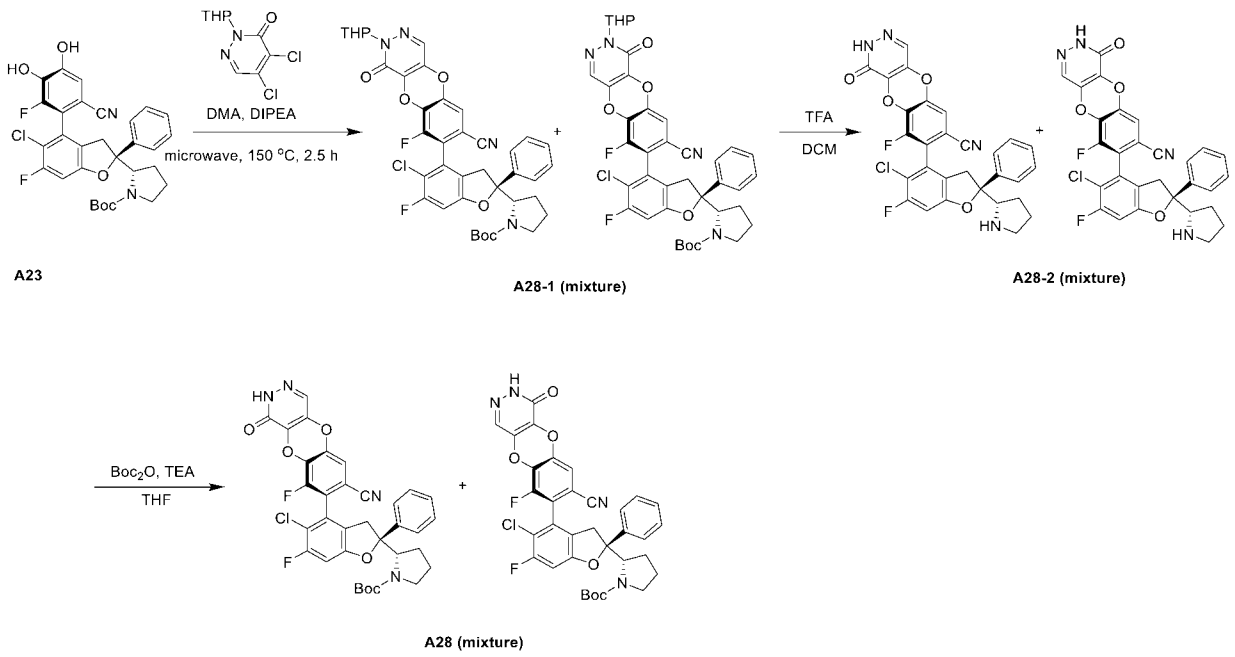
步骤 1，氮气保护下，将甲苯（10-20 kg）加入反应釜中，开启搅拌。加入 A26-1（1.74 kg,合成步骤参见 WO2021186324A），乙酸钾（0.227-1.13 kg），联硼酸频哪醇酯（0.6-1.8 kg），反应液在搅拌状态下，氮气鼓泡 0.1-2 小时。加入 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物（9.2g-0.64 kg）,反应液在搅拌状态下，氮气鼓泡 0.1-2 小时。氮气保护下，升温至 75-105℃，保温搅拌 5-20 小时。HPLC 检测反应完毕，将反应液降温至 25-50℃，通过布氏漏斗垫 300-400 目硅胶（0.35-0.90 kg）过滤，正庚烷（0.87 kg）浸泡，压实，过滤。向反应釜中加入正庚烷（3.1-6.2 kg）淋洗滤饼。合并滤液，滤液减压 25-50℃浓缩至无馏分蒸出，即得粗品 A26-2（1.65kg，收率 86%），直接用于下一步生产。

步骤 2，将丙酮 (5.50-9.16 kg) 和 A26-2（2.3kg）加入反应釜中，搅拌至溶清，加入甲醇 (5.28-8.80 kg)，再加入配制好的氟氢化钾水溶液（10.56kg, 3M），0-35℃ 保温搅拌 6-16 小时。HPLC 检测反应完毕，将自来水 (12-20kg) 加入反应釜中，搅拌 30 分钟。控温在 25-50℃，减压浓缩反应液。浓缩至无明显馏分后，继续减压蒸馏 2-3 小时。将温度降至 5~15℃，搅拌 1 小时，过滤，滤液装桶，滤饼装袋。向反应釜中加入自来水(12-20 kg)，将滤饼加入反应釜中，控温在 0-30℃，搅拌 0.5-1 小时。过滤，滤液装桶，滤饼装袋。向反应釜中加入正庚烷 (2-6 kg) 将滤饼加入反应釜中，控温在 0-30℃，搅拌 1-2 小时。过滤，滤液装桶，滤饼装袋。滤饼转入真空烘箱，烘箱温度设定为 25-50℃，真空干燥 10-30 小时。获得粗品经正庚烷和

二氯甲烷（20:1-5:1，v/v）室温打浆 0.5-2h，过滤淋洗烘干得白色固体 A26-3（1.64kg，收率 89%, >95% purity）。

步骤 3，向三口瓶中依次加入 A26-3 (1.75 kg)，乙腈 (15-20L)，室温下开启搅拌。向反应液中加入对甲苯磺酸水合物 (0.34-0.68kg) ，继续搅拌，加入 NCS (429-716g，分三次加入，每次间隔 0.5-1 小时)，室温下继续搅拌，反应 3-20h。HPLC 中控合格，抽滤反应液，乙腈（2.2 L）淋洗滤饼，向滤液中投入碳酸氢钾(715-1430g)，二碳酸二叔丁酯(780-1559g)，室温搅拌，HPLC 中控合格，向反应液中加入甲基叔丁基醚(3-5 V)，10%碳酸氢钾水溶液(10 V)，继续搅拌 0.5-1h，静置，分液。萃取 2 次，合并两次有机相，在 10-50 下进行减压浓缩至干。加入甲基叔丁基醚(5-10 V)将浓缩干的有机相溶解，转移至反应釜内，向反应釜内加入 10%的碳酸氢钾水溶液(10 V)，搅拌 0.5-1h，分液（重复 4 次）。将有机相在 10-50℃下减压浓缩至干。加入甲基叔丁基醚(2-5 V)将浓缩至干的有机相溶清，在 10-50℃下减压浓缩至干（重复 2 次）。将浓缩至干后的有机相转移至反应釜中，加入甲基叔丁基醚(3-5 V)，缓慢滴加正庚烷 (3-5 V) ，加入完毕继续搅拌 1-5h。抽滤反应液，用正庚烷 (0.5-2 V)淋洗滤饼。将滤饼放入 20-40℃的真空干燥箱烘干，得类白色固体 A26(1.175kg，收率 62.5%，>90% purity)。

中间体**A28（混合物）**的合成：叔丁基(S)-2-((S)-5-氯-4-((S)-8-氰基-6-氟-4-氧-3,4-二氢苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]吡啶-7-基)-6-氟-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯和叔丁基(S)-2-((S)-5-氯-4-(S)-8-氰基-6-氟-1-氧-1,2-二氢苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]吡啶-7-基)-6-氟-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯



步骤一：参照实施例 5 步骤一，用 4,5-二氯-2-(四氢-吡喃-2-基)-2H-吡嗪-3-酮代替 2,3-二氯哒嗪进行反应，经纯化后得到化合物 **A28-1**(混合物)。

LC-MS：m/z 745 $[M+H]^+$.

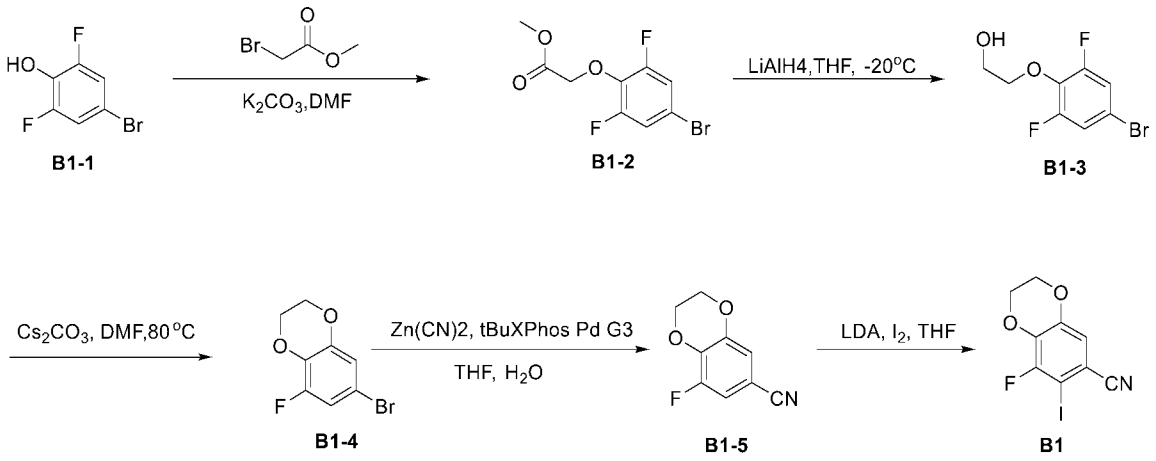
步骤二：将 **A28-1**（120 mg，0.16 mmol,混合物）溶入 DCM (2 mL)并加入 TFA (1 mL)。反应液在室温下反应 3 小时，TLC 板显示反应完全。将反应液减压浓缩得白色固体 **A28-2**(90 mg，混合物)

LC-MS：m/z 561 $[M+H]^+$.

步骤三：将 **A28-2**（90 mg，混合物）溶入 THF (2 mL)并加 Boc_2O (52 mg, 0.24 mmol),和 TEA (32 mg, 0.32mmol)。反应液在室温下反应 1 小时，TLC 板显示反应完全。将反应液减压浓缩。粗品经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=2：1）纯化得白色固体 **A28**（90 mg，混合物）。

LC-MS：m/z 661 $[M+H]^+$.

中间体 **B1** 的合成: 8-氟-7-碘-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲腈



步骤 1：向单口烧瓶中依次加入 **B1-1**(125.00 g, 598.115 mmol)、溴乙酸甲酯(62.511 mL, 657.926 mmol)、K_2CO_3(124.00 g, 897.172 mmol)和 DMF(1000 mL)。将其在氮气保护下于 80 °C 搅拌 8 h。将混合物用水稀释并用石油醚/乙酸乙酯(1/1)混合液萃取 3 次。将有机层用 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 20/1)，得到 **B1-2**(168.1 g，收率 100%)，为无色油状物。

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.11-7.02 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 3. 83 (s, 3H).

步骤 2：向单口烧瓶中加入 **B1-2**(164 g, 583.526 mmol)和 THF(1500 mL)。将其在氮气保护下降温至-20 °C，缓慢加入 $LiAlH_4$ (33.22 g, 875.289 mmol)，将反应液在-20 °C 搅拌 1 小时。TLC 显示反应完成。向反应液中加入 H_2O (33 mL)、15% NaOH 溶液 (33 mL)和 H_2O (99 mL)，过滤，用水稀释滤液并用乙酸乙酯萃取 3 次(500 mL * 3)。将有机层用 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩得到 **B1-3**(129 g，收率 87%)，为黄色固体。

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 6.99-6.98 (m, 2H), 4.25-4.21 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H).

步骤 3：向单口烧瓶中依次加入 **B1-3**(60 g, 237.117 mmol)、Cs_2CO_3(115.89 mg，355.675 mmol)和 DMF(500 mL)。将其在氮气保护下于 80 °C 搅拌 8 小时。TLC 显示反应完成。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取 3 次(300 mL * 3)。将有机层用 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)，得到 **B1-4**(40 g，收率 72.39%)，

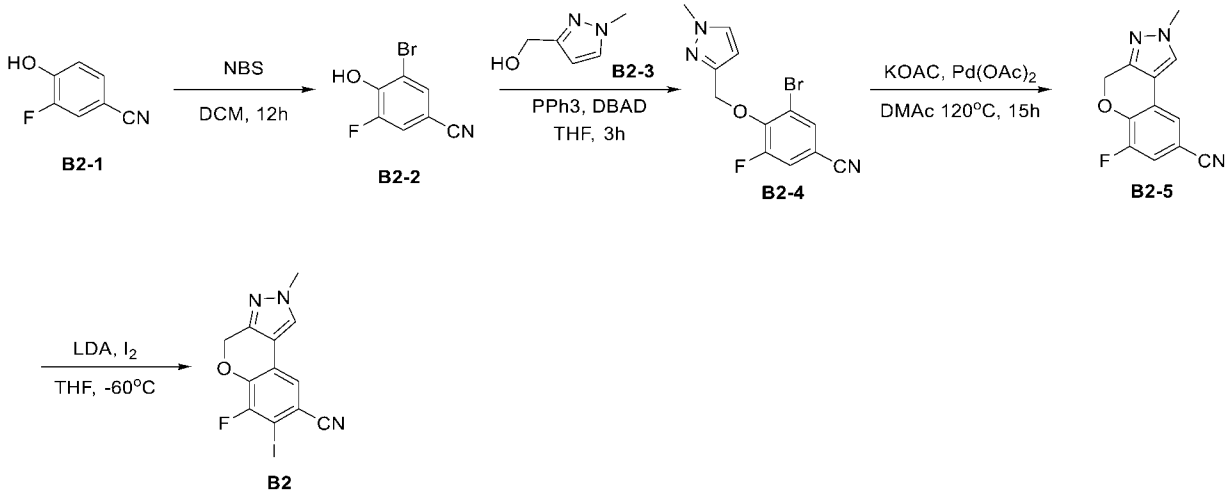
为白色固体。

步骤 4：向单口烧瓶中依次加入 **B1-4**(40000 mg, 171.644 mmol)、^{t}BuXPhos Pd G3(6826.12 mg, 8.582 mmol)、$Zn(CN)_2$(14110.54 mg, 120.151 mmol)、THF(300 mL)和 H_2O(100 mL)，将反应液在氮气保护下于 40 °C 搅拌过夜。TLC 检测到反应完全。将混合物过滤，滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)纯化得到 **B1-5**(26500mg，收率 86.18%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.01-6.98 (m, 2H), 4.40-4.38 (m, 2H), 4.34-4.32 (m, 2H).

步骤 5：将 **B1-5**(21500 mg, 120.011 mmol)溶于 THF(1000 mL)中，在-78℃下缓慢滴加正丁基锂溶液(62.406 mL, 156.015 mmol)，滴加完毕于-78℃搅拌 1 小时。加入碘(45690.05 mg, 180.017 mmol)，加毕于-78℃搅拌 1 小时。将反应混合物用水淬灭，倒入饱和亚硫酸钠水溶液中，用乙酸乙酯萃取混合物(300 mL * 3)，有机相用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥、过滤，并在减压下除去挥发物。粗品通过硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯= 3/1)，得到白色固体 **B1**(16300 mg,收率 52.63%)。

中间体 **B2** 的合成：6-氟-7-碘-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲腈的合成



步骤 1：向干燥的单口瓶中依次加入二氯甲烷(20 mL)、**B2-1**(2g, 14.6 mmol, 1.0 eq)和 N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)(3.12 g, 17.504 mmol, 1.2 eq)。反应液在 25℃下搅拌 12 小时。反应完全后，反应液加水(100 mL)稀释，用

乙酸乙酯(35 mL * 3)萃取。合并有机相，饱和食盐水(100 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0-15%乙酸乙酯/石油醚)，得到黄色固体 **B2-2**(3 g, 收率：95.2%)。

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.19 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 1.6, 9.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H)

步骤 2：向干燥的三口瓶中依次加入超干四氢呋喃(10 mL)、**B2-2** (1 g, 4.629 mmol, 1.0 eq)、**B2-3**(0.62 g, 5.555 mmol, 1.2 eq)，并在氮气保护下，加入三苯基磷(1.2 g, 4.6 mmol, 1 eq)和偶氮二甲酸二叔丁酯(DBAD)(1.05 g,4.6mmol, 1eq)。反应液在 25℃下搅拌 3 小时。反应完全后，反应液加水(100 mL)稀释，用乙酸乙酯(40 mL * 2)萃取。合并有机相，饱和食盐水(100 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0-15%乙酸乙酯/石油醚)，得到白色固体 **B2-4**(950 mg, 收率：66%)。

LC-MS: m/z 309.99 [M +H]+.

步骤 3：向干燥的单口瓶中依次加入超干二甲基乙酰胺(DMAc)(16 mL)、**B2-4**(500 mg,1.6 mmol,1.0eq)、醋酸钯(36.2 mg, 0.161 mmol, 0.1 eq)和醋酸钾(190 mg, 1.935 mmol, 1.2 eq)，并在氮气保护下，将反应液在 120°C 下搅拌 15 小时。反应完全后，反应液加水(30 mL)稀释，用乙酸乙酯(20 mL * 2)萃取。合并有机相，饱和食盐水(100 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的固体用石油醚和乙酸乙酯(10/1)打浆得到棕色固体 **B2-5**(220 mg, 收率：59%)。

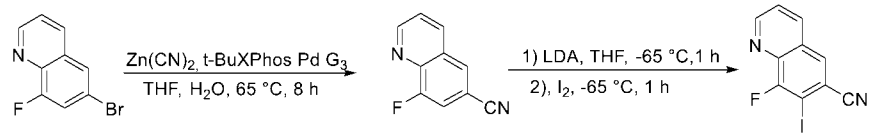
LC-MS: m/z 230 [M +H]+.

步骤4：将**B2-5**(1.25 g，5.43 mmol)和碘(1粒，约40 mg)溶于干燥四氢呋喃(2.0 L)中。氩气置换三次后，用干冰丙酮浴冷却到-65°C。先滴加LDA至碘的颜色褪去(变成无色)，再滴加二异丙基氨基锂(LDA)(5.4 mL，10.8 mmol)。加毕，在-65°C反应1小时。将溶于干燥四氢呋喃(20 mL)的碘(1.45 g，5.71 mmol)缓慢滴加(经约2小时)到反应液中。加毕，在-65°C反应30分钟，将反应液倒入冰水中，浓缩除去大部分四氢呋喃，用二氯甲烷/甲醇(10:1，3 * 500 mL)萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，干燥，过滤，干燥，

浓缩，残余物经柱色谱法(二氯甲烷：甲醇=1:0~500:1)纯化得到浅黄色固体**B2**(共得到0.6 g产物，收率：31.0%)。

LCMS：m/z：355.9 $[M+H]^+$。

中间体 **B3** 的合成：8-氟-7-碘喹啉-6-甲腈



B3-1 B3-2 B3

步骤1：向**B3-1**(1.00 g，4.42 mmol)的四氢呋喃(45 mL)与水(15 mL)的溶液中加入$Zn(CN)_2$(405.20 mg，3.45 mmol)。抽真空后用氩气置换3次。加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(tBuXphos-Pd-G3)(175.70 mg，0.22 mmol)。抽真空后用氩气再置换3次。在65 °C反应8小时。将反应液缓慢倒至冰水(20 mL)中，加入乙酸乙酯(3 * 30 mL)萃取，滤除其中不溶物，并用乙酸乙酯(50 mL)淋洗滤饼。将有机相合并，用饱和盐水(2 * 30 mL)洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/30 -1/5)得**B3-2**(705 mg，收率：92.6 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9.13 (dd, J = 4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.29 – 8.27 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.66~7.62 (M, 1H), 7.61 (dd, J = 9.6, 1.6 Hz, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ ppm -120.74.

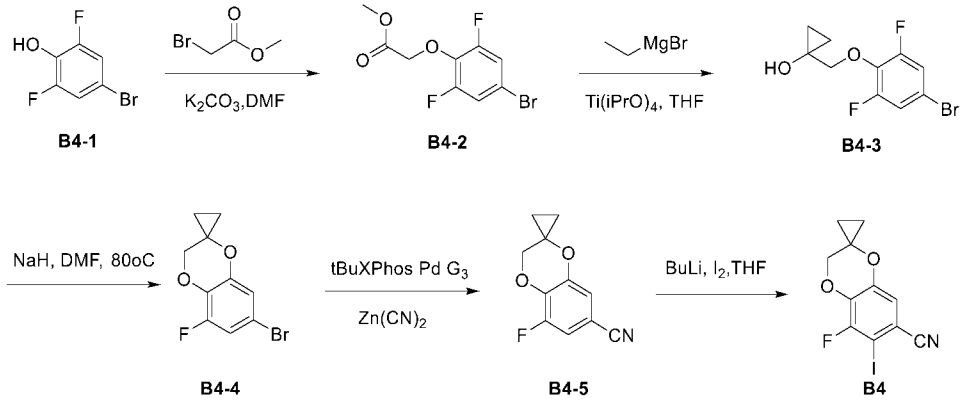
步骤 2：在-65 °C，氩气保护下向 **B3-2**(705.0 mg，4.09 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中滴加 LDA(2.0 mol/L 于 THF/己烷中，2.46 mL，4.92 mmol)。滴毕，-65 °C 搅拌 1 小时。滴加碘(1.04 g, 4.09 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液。-65 °C 反应 1 小时。将反应液缓慢倒至冰水(20 mL)中。加入乙酸乙酯(3 * 30 mL)萃取，有机相合并，用饱和盐水(2 * 30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚 =1/50 -1/4)得 **B3**(940 mg，收率：77.0 %)。

LCMS: m/z 298.9 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9.13 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ ppm -95.55.

中间体**B4**的合成：5-氟-6-碘-3H-螺[苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2,1'-环丙烷]-7-甲腈



步骤 1：将 **B4-1**(9000 mg，43064 mmol)、2-溴乙酸甲酯(4.5 mL，47371 mmol)和 K_2CO_3(8927.87 mg，64596 mmol)在 DMF(70 mL)中的悬浮液在室温下搅拌 1.5 小时。用水稀释反应液并用乙酸乙酯/石油醚(1/1)的混合液萃取，有机层用 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩，残余物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/石油醚 = 1/20)纯化，得到中间体 **B4-2** (12500 mg, 收率：103.28%)，为无色油状物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 – 7.03 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

步骤 2：将中间体 **B4-2**(4000 mg，14232 mmol)加入 THF(60 mL)中，在 0ºC 下添加钛酸四异丙酯(4.3 mL，14232 mmol)。在 0℃下缓慢加入乙基溴化镁(3.4M，11.3 mL)，并将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。在 0℃下向反应混合物中加入 1M 盐酸，并将混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，除去溶剂。所得粗产物经硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚 =1/4)纯化得到中间体 **B4-3** (3400 mg, 收率：85.60%)，为黄色油状物。

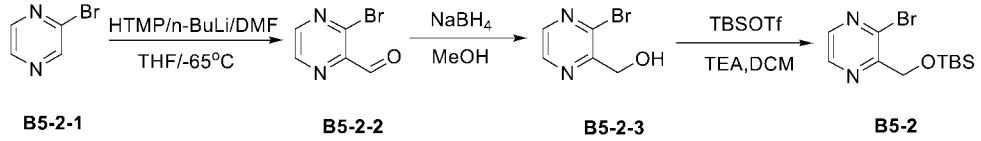
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 – 7.08 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 0.96 – 0.87 (m, 2H), 0.64 – 0.56 (m, 2H).

步骤 3：将中间体 **B4-3**(1000 mg，3583 mmol)和 NaH(214.99 mg，5375 mmol)在 DMF(30 ml)中的悬浮液在 80℃下在氮气保护下搅拌 4 小时。将反应液倒入到冰水中，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和盐水洗涤后干燥，浓缩，经硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚 = 1/10)得中间体 **B4-4** (550 mg, 收率：59.25 %)。

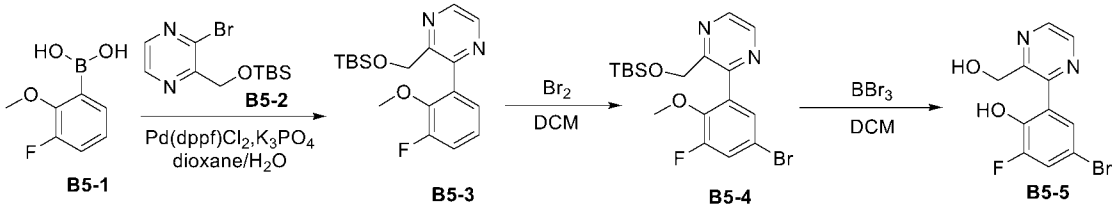
步骤 4：将中间体 **B4-4** (440 mg, 1.698 mmol)、*t*-BuXPhos- Pd- G3 (67.54 mg, 0.085 mmol)和 $Zn(CN)_2$ (179.51 mg, 1.529 mmol)溶解于 THF (20 mL)和 H_2O(6 mL)中，将反应液在氮气保护下 40°C 搅拌过夜。过滤混合物，减压浓缩滤液，残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚 =1/10)纯化，得到中间体 **B4-5** (210 mg，收率：60.26%)。

步骤 5：将中间体 **B4-5**(220 mg，1.072 mmol)溶于 THF(10 mL)中，降温至-78°C，滴加 n-BuLi(0.558 mL，1.394 mmol)，加毕，反应液在-78°C 下搅拌 20 分钟，向反应液中添加碘(408.19 mg，1.608 mmol)，将混合物加热至室温。加入水淬灭反应，反应液用乙酸乙酯萃取，Na_2SO_4 干燥并浓缩。粗品经硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚=1/10)纯化，得到中间体 **B4**(200 mg，0604 mmol，56.34%)，为黄色固体。

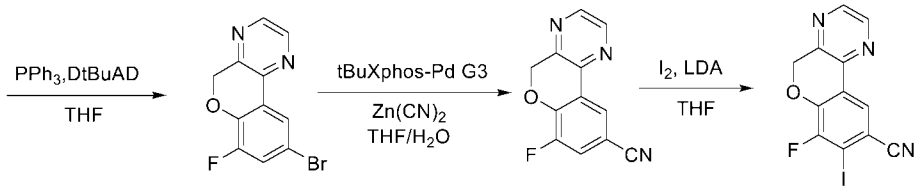
中间体 **B5** 的合成: 7-氟-8-碘-5H-苯并吡喃并[3,4-b]吡嗪-9-甲腈



B5-2-1 B5-2-2 B5-2-3 B5-2



B5-1 B5-2 B5-3 B5-4 B5-5



B5-6 B5-7 B5

步骤1：将2,2,6,6-四甲基哌啶(10.276 mL，60.381 mmol)溶解在THF(192 mL)中，在氩气保护下将混合物用干冰丙酮浴冷却至-65°C，逐滴添加丁基锂(26.165 mL，65.413 mmol)，然后将混合物的温度保持在0°C半小时，然后再次降低至-65°C，滴加**B5-2-1**(4.553 mL，50.318 mmol)与THF(192 mL)的混合物，保持温度30分钟，滴加DMF(9.729 mL，125.794 mmol)与THF(192 mL)的混合物，所得混合物继续搅拌2小时，然后反应完成生成**B5-2-2**。未

经处理反应液直接进行下一步。

步骤2：在-65°C下逐滴添加MeOH(120 mL)，搅拌混合物10分钟，缓慢添加$NaBH_4$(3.678 mL，100.635 mmol)，将混合物的温度缓慢升高至0°C并保持1小时，然后完成反应。将反应液倒入500 mL的NH_4Cl冰水溶液中，并用乙酸乙酯萃取三次。用饱和盐水清洗有机相。将有机相合并，在无水硫酸钠上干燥，过滤，浓缩得到**B5-2-3** (7 g，收率：73.61%)。

LCMS: m/z: 191$[M+H]^+$.

步骤 3：向 **B5-2-3**(1630 mg，8.624 mmol)的 DCM(30 mL)溶液中加入三乙胺(1.798 mL，12.936 mmol)和叔丁基二甲硅烷基三氟甲磺酸酯(2.181 mL，9.486 mmol)。氩气保护下室温下反应 1 小时。反应液减压浓缩，经硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/40 -1/10)得到 **B5-2**(2550 mg，收率：97.5 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 6H)。

步骤 4:在干燥的单口瓶中依次加入中间体 **B5-1**(950 mg, 5.59 mmol)、中间体 **B5-2**(1525.72 mg, 5.031 mmol)、二氧六环(60 mL)、水(12 mL)、Pd(dppf)Cl_2 (204.51 mg, 0.279 mmol)和磷酸钾(2373.13 mg, 11.18 mmol)。反应液在 90℃氮气保护下搅拌 12 小时。反应完毕后，反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/10 ~ 1/1)，得到 **B5-3**(1620 mg，收率：83.16 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 – 8.55 (m, 2H), 7.22 – 7.07 (m, 3H), 4.74 (s, 2H), 3.73 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 2.9 Hz, 9H), -0.08 (s, 6H).

步骤5：向**B5-3**(1300 mg，3.73 mmol)的二氯甲烷(13 mL)溶液中加入液溴(0.287 mL，5.596 mmol)，反应液在0℃氮气保护下搅拌6小时。将反应液缓慢倒至冰水(20 mL)中，加入二氯甲烷(3 * 20 mL)萃取，合并有机相，用饱和硫代硫酸钠溶液(30 mL)洗涤，饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/10 -1/1)得到**B5-4**(600 mg，收率：37.63 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.73 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 0.80 (s, 9H), -0.05 (s, 6H).

步骤6：0℃下向**B5-4**(500 mg，1.17 mmol)的二氯甲烷(12 mL)溶液中加入三溴化硼(1.106 mL，11.7 mmol)，反应液在氮气保护室温下搅拌12小时。将反应液缓慢倒至冰水(20 mL)中，加入二氯甲烷(3 * 20 mL)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/10 -1/1)得到**B5-5**(340 mg，收率：97.17 %)。

LCMS: m/z: 301[M+H]$^+$.

步骤7：向**B5-5**(450 mg，1.505 mmol)的四氢呋喃(30 mL)溶液中加入三苯基膦(434 mg，1.655 mmol)和偶氮二甲酸二叔丁酯(381 mg，1.655 mmol)。抽真空后用氩气置换3次。室温反应18小时。将反应液缓慢倒至冰水(10 mL)中。用乙酸乙酯(3 * 20 mL)萃取。合并有机相，用饱和盐水(2 * 20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/10 -2/5)得到**B5-6**(420 mg，收率：99.2 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.10 – 8.06 (m, 1H), 7.32 (dd, *J* = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H).

LCMS: m/z: 281[M+H]$^+$.

步骤8：氩气保护下向**B5-6**(400 mg，1.423 mmol)的水(20 mL)和四氢呋喃(4 mL)溶液中加入氰化锌(334.25 mg，2.846 mmol)和t-BuXPhos-Pd-G3(67.83 mg，0.085 mmol)。反应液在70℃氮气保护下搅拌12小时。反应液加乙酸乙酯(20 mL)稀释，用饱和盐水(2 * 20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/3)得到**B5-7**(256 mg，收率：79.18 %)。

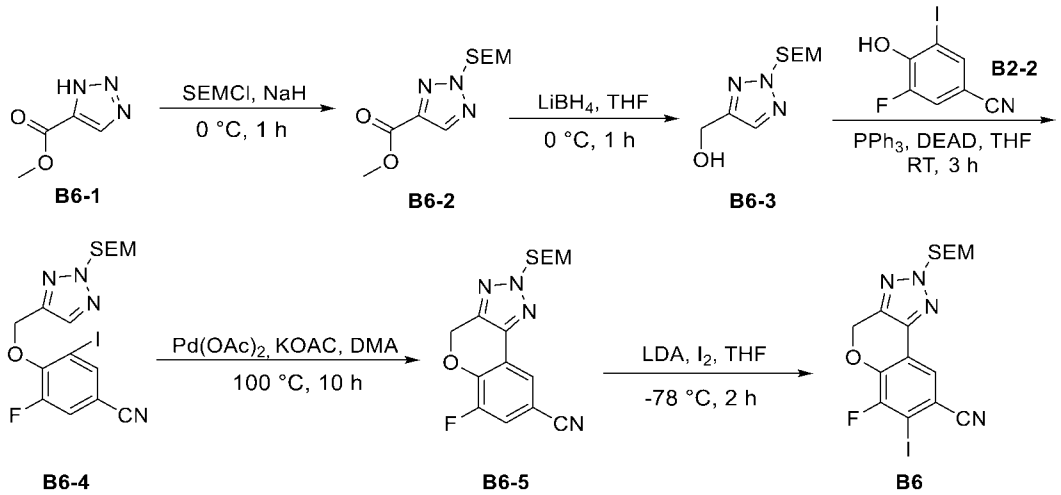
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 9.7, 1.9 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H).

步骤9：-65 °C，氩气保护下向**B5-7**(160 mg，0.704 mmol)的四氢呋喃(8 mL)溶液中滴加碘(268 mg, 1.056 mmol)的四氢呋喃(2 mL)溶液。滴毕，-

65 °C搅拌10分钟。滴加LDA(2.0 mol/L于THF/己烷中，0.704 mL，1.408 mmol)。-65 °C反应2小时。将反应液缓慢倒至冰冷的饱和氯化铵溶液(20 mL)中。加入乙酸乙酯(3 * 30 mL)萃取，合并有机相，用饱和盐水(2 * 30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/3)得到**B5**(50 mg，收率：20.11 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H).

中间体**B6**的合成：6-氟-7-碘-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-d][1,2,3]三唑-8-甲腈



步骤 1：0°C，氩气保护下向 **B6-1** (2.5 g，19.67 mmol)的四氢呋喃(250 mL)溶液中加入氢化钠(60%分散于油中，1.57 g，39.34 mmol)。0°C 搅拌反应 10 分钟。滴加 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯(SEMCl)(3.44 g，20.65 mmol)。0°C 搅拌反应 1 小时。反应液倒入冰水(100 mL)中。乙酸乙酯萃取(3 * 200 mL)，合并有机相，饱和盐水(2 * 100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，经硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=50/1-10/1)纯化得无色油状物 **B6-2**(1.1 g，收率：21.7 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.16 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.78 -3.64 (m, 2H), 1.02 -0.89 (m, 2H), 0.06 (s, 9H).

步骤2：0°C，氩气保护下向**B6-2**(1.1 g，4.27 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液中滴加$LiBH_4$(2M，4.27 mL，8.54 mmol)的四氢呋喃溶液。在0°C搅拌反应1小时。反应液倒入冰水(15 mL)中。用乙酸乙酯萃取(3 * 20 mL)，合

并有机相，饱和盐水(2 * 10 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/30-1/1)得无色液体**B6-3**(870 mg，收率：88.8 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.68 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.66 (dd, *J* = 11.1, 5.5 Hz, 2H), 0.94 (dd, *J* = 11.0, 5.6 Hz, 2H), 0.07 (s, 9H).

步骤 3：0°C，氩气保护下向 **B6-3**(850 mg，3.71 mmol)、**B2-2**(975.8 mg，3.71 mmol)和三苯基膦(1.24 g，5.57 mmol)的四氢呋喃(260 mL)溶液中滴加偶氮二甲酸二乙酯(951.8 mg，5.57 mmol)。升至室温后反应 3 小时。将反应液缓慢倒至冰水(40 mL)中。加入乙酸乙酯(3 * 60 mL)萃取，分液，合并有机相，饱和盐水(2 * 40 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/40-1/1)得浅白色粉末 **B6-4**(1.6 g，收率：91.0 %)。

LCMS: m/z 475.0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.90 ~ 7.84 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.42 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.70 -3.59 (m, 2H), 1.00 -0.89 (m, 2H), 0.05 (s, 9H).

步骤4：氩气保护下向**B6-4**(1.6 g，3.37 mmol)的干燥N,N-二甲基乙酰胺(DMA)(40 mL)溶液中加入醋酸钯(75.8 mg，0.34 mmol)和醋酸钾(662.5 mg，6.74 mmol)。抽真空后用氩气置换3次。100 °C反应10 h。将反应液缓慢倒至冰水(20 mL)中。加入乙酸乙酯(3 * 60 mL)萃取。合并有机相，用饱和盐水(2 * 30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/20-1/1)得浅白色粉末**B6-5**(790 mg，收率：67.6 %)。

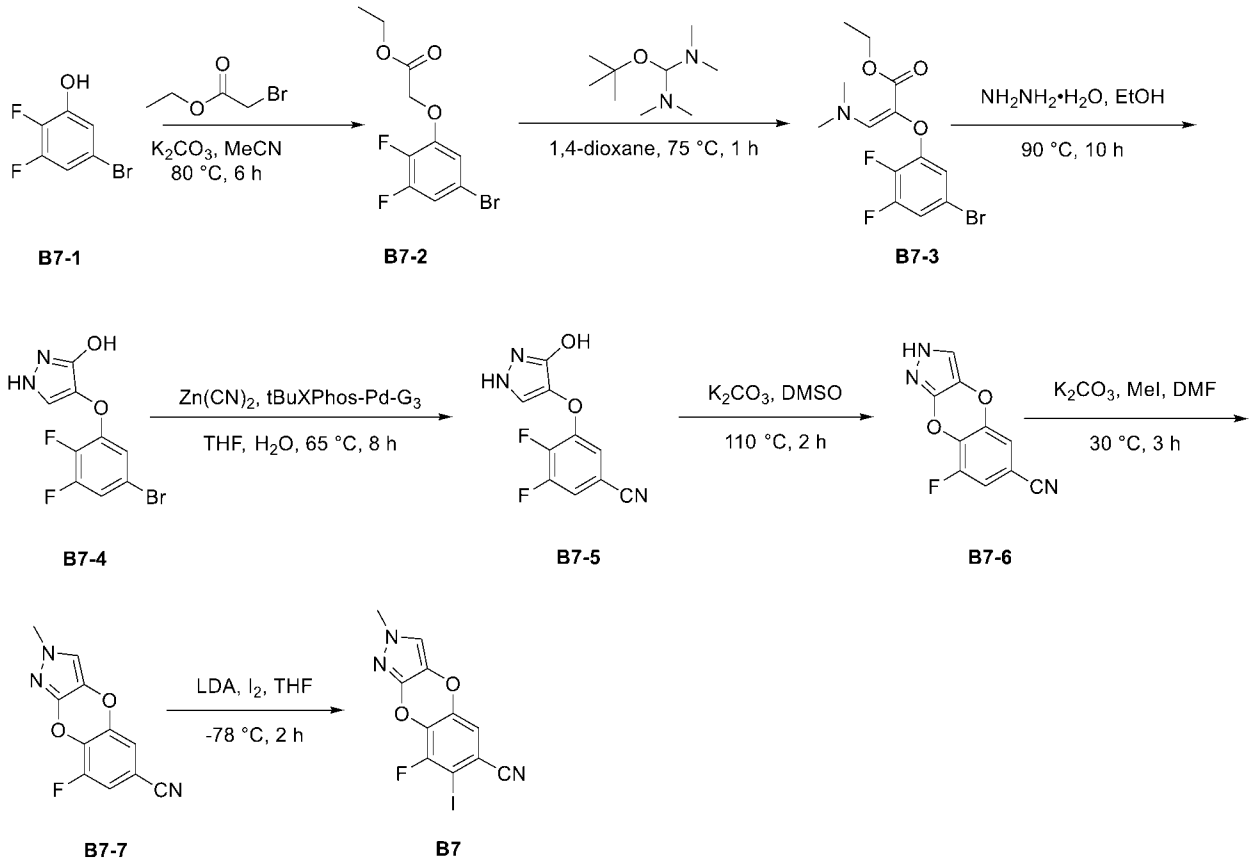
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.85 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 3.71 -3.63 (m, 2H), 1.03 -0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

步骤5：-78°C，氩气保护下向**B6-5**(790 mg，2.28 mmol)的干燥四氢呋喃(20 mL)溶液中滴加LDA(2.0 M，2.85 mL，5.70 mmol)的四氢呋喃和正己烷溶液。抽真空后用氩气置换3次。-78°C反应1小时。缓慢滴加碘(264.18 mg，4.56 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液，抽真空后用氩气再置换3次。继续在此温度下反应4小时。将反应液缓慢倒至冰水(20 mL)中。加入乙酸乙酯(3 * 40 mL)萃取。合并有机相，饱和盐水(2 * 30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，

过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/20-1/1)得浅黄色粉末**B6**(325 mg，收率：30.2 %)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.98 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 13.7 Hz, 4H), 3.74 -3.65 (m, 2H), 0.98 -0.85 (m, 2H), 0.07 (s, 9H).

中间体**B7**的合成: 8-氟-7-碘-2-甲基-2H-苯并[5,6][1,4]二氧杂环[2,3-c]吡唑-6-甲腈



步骤 1：氩气保护下向 **B7-1**(22.0 g，105.3 mmol)的丙酮(200 mL)溶液中加入K_2CO_3 (29.5 g, 210.6 mmol)。滴加溴乙酸乙酯(17.6 g, 105.3 mmol)。80℃搅拌反应 6 小时。反应液倒入冰水(100 mL)中。乙酸乙酯萃取(3 * 400 mL)，合并有机相，饱和盐水(2 * 100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=50/1 -10/1) 纯化得白色固体 **B7-2** (21.5 g，收率：69.2 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ ppm 7.15~7.11 (m, 1H), 7.08~7.05 (m, 1H), 4.83 9s, 2H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

步骤2： 氩气保护下向**B7-2** (8.0 g，27.1 mmol) 的1,4-二氧六环(80 mL)

中加入叔丁氧基双(二甲胺基)甲烷(7.1 g，40.7 mmol)。75°C 下搅拌反应1小时。反应液滤液减压浓缩至干，得到粗品**B7-3** (6.0 g，收率：63.2 %)。粗品直接用于下一步。

LCMS: m/z 350.0 $[M+H]^+$

步骤3：氩气保护下向**B7-3**(6.0 g，17.14 mmol)的乙醇(20 mL)溶液中加入水合肼(98%，8.4 mL)。90°C反应10小时。将反应液缓慢倒至冰水(20 mL)中。加入乙酸乙酯(3 * 40 mL)萃取，合并有机相，饱和盐水(2 * 20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(甲醇/二氯甲烷=1/40 -1/10)得白色粉末**B7-4**(3.7 g，收率：74.2 %)。

LCMS: m/z 290.9 [M+H]+

步骤 4：向 **B7-4**(2.3 g，7.90 mmol)的四氢呋喃(50 mL)与水(15 mL)溶液中加入氰化锌(723.7 mg，6.16 mmol)。抽真空后用氩气置换 3 次。加入 t-BuXPhos-Pd-G3(313.8 mg，0.40 mmol)。真空氩气再置换 3 次。65°C 反应 8 小时。将反应液缓慢倒至冰水(50 mL)中。加入乙酸乙酯(3 * 100 mL)萃取，过滤除去其中的固体。合并有机相，饱和盐水(2 * 50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(甲醇/二氯甲烷=1/40 -1/10)得浅白色粉末 **B7-5**(1.36 g，收率：72.6%)。

LCMS: m/z 236.2$[M-H]^-$

步骤5：氩气保护下向**B7-5**(2.0 g，8.43 mmol)的DMSO(20 mL)溶液中加入K_2CO_3(2.3 g，16.86 mmol)。抽真空后用氩气置换3次。110°C 搅拌反应2小时。将反应液缓慢倒至冰水(20 mL)中。加入乙酸乙酯(3 * 40 mL)萃取。合并有机相，饱和盐水(2 * 30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/20 -1/1)得浅黄色粉末**B7-6**(980 mg，收率：53.5 %)

LCMS: m/z 216.2$[M-H]^-$

步骤6：氩气保护下向**B7-6**(980 mg，4.51 mmol)的DMF(20 mL)溶液中加入K_2CO_3(935.4 mg，9.02 mmol)。随后用注射器滴加碘甲烷(1.9 g，13.53 mmol)。抽真空后用氩气置换3次。升温至30°C反应3小时。将反应液缓慢倒至冰水(20 mL)中。加入乙酸乙酯(3 * 40 mL)萃取。合并有机相，饱和盐

水(2 * 30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/20 -1/1)得白色粉末**B7-7**(515 mg，收率：49.4 %)

LCMS: m/z 232.1[M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.09 (dd, *J* = 9.2, 1.9 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.72 (s, 3H).

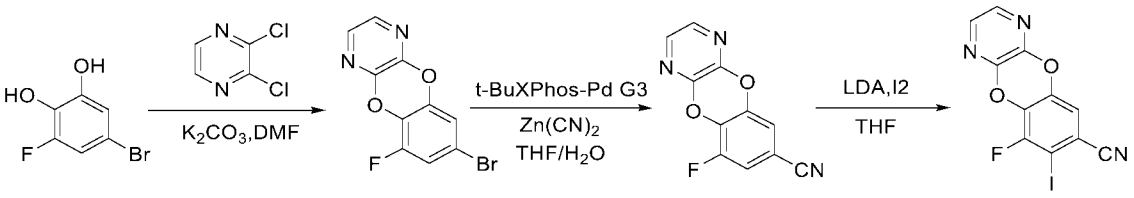
^{19}F NMR (376 Hz, $CDCl_3$): δ ppm -128.97.

步骤7：-78°C，氩气保护下向**B7-7**(690 mg，2.98 mmol)的干燥四氢呋喃(20 mL)溶液中滴加LDA(2.0 M，1.79 mL，3.58 mmol)的四氢呋喃和正己烷溶液。抽真空后用氩气置换3次。-78°C反应1小时。缓慢滴加碘(757.5 mg，2.98 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液。真空氩气再置换3次。继续在此温度下反应4小时。将反应液缓慢倒至冰水(20 mL)中。加入乙酸乙酯(3 * 30 mL)萃取。合并有机相，饱和盐水(2 * 20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经Prep-HPLC纯化得白色粉末中间体**B7**(95 mg，收率：8.9 %)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H).

^{19}F NMR (376 Hz, $CDCl_3$): δ ppm -108.85.

中间体 **B8** 的合成：9-氟-8-碘苯并[5,6][1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-b]吡嗪-7-甲腈



步骤1：向**B8-1**(950 mg，4.589 mmol)的DMF(10 mL)溶液中加入2,3-二氯吡嗪(950 mg，6.377 mmol)和碳酸钾(2644 mg，19.131 mmol)，将混合物在微波下升温至100°C并保持0.5小时，然后完成反应。反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取2次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/10 ~ 5/1)，得到**B8-2**(1000 mg，收率：55.4 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 2H), 7.05 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H).

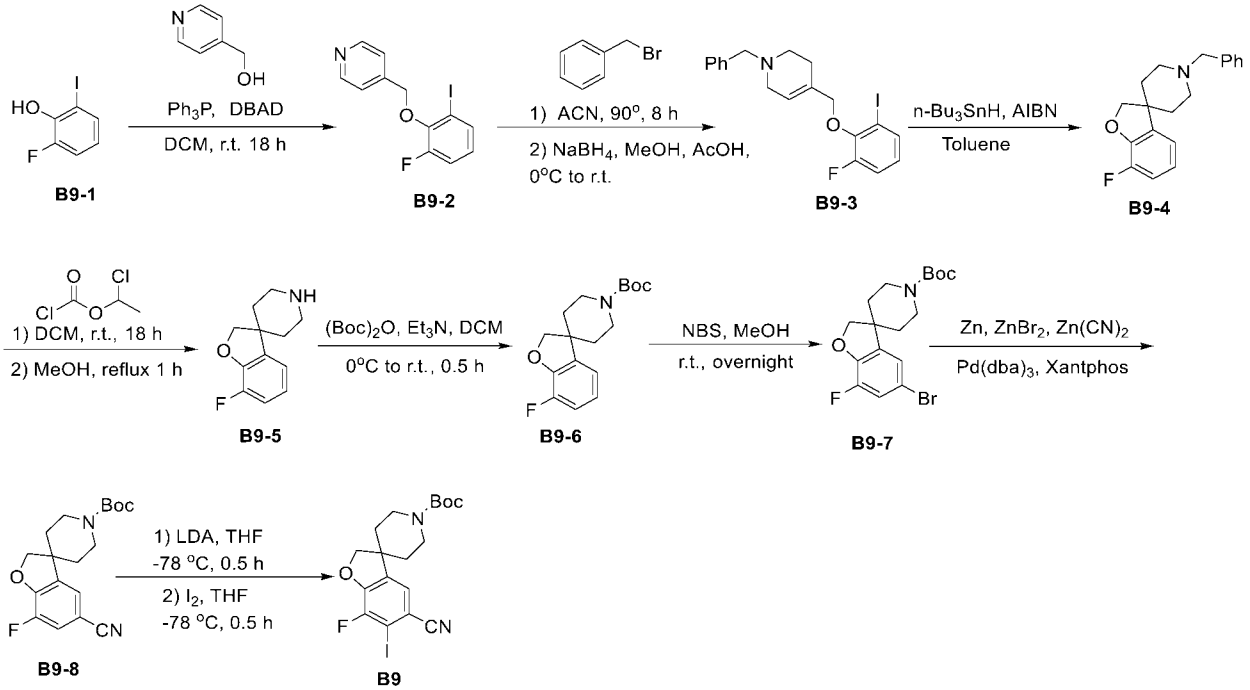
步骤2：氩气保护下向**B8-2**(950 mg，3.356 mmol)的水(20 mL)和四氢呋喃(4 mL)溶液中加入氰化锌(788.3 mg，6.712 mmol)和t-BuXPhos-Pd-G3(160 mg，0.201 mmol)。反应液在氮气保护70℃下搅拌12小时。反应液加乙酸乙酯(20 mL)稀释，用饱和盐水(2 * 20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/3)得到**B8-3**(730 mg，收率：94.91 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (dd, *J* = 5.9, 2.7 Hz, 2H), 7.21 (dd, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H).

步骤3：-65 ºC，氩气保护下向**B8-3**(100 mg，0.436 mmol)的四氢呋喃(2 mL)溶液中滴加LDA(2.0 mol/L于THF/己烷中，0.655 mL，1.309 mmol)。滴毕，-65 ºC搅拌30分钟。滴加碘(166.1 mg, 0.655 mmol)的四氢呋喃(2 mL)溶液。-65 ºC反应2小时。将反应液缓慢倒至冰冷的饱和氯化铵溶液(10 mL)中。加入乙酸乙酯(3 ×10 mL)萃取，合并有机相，用饱和盐水(2 * 10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/3)得到**B8**(100 mg，收率：64.54 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.89 (dd, *J* = 7.1, 2.7 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H).

中间体 **B9** 的合成：5-氰基-7-氟-6-碘-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-1'-羧酸叔丁酯



步骤一：向 **B9-1**（4.77 g,20.04 mmol）的二氯甲烷（100 mL）溶液中加入 4-吡啶基甲醇(2.40 g, 22.00 mmol)和三苯基膦(5.07 g, 22.00 mmol)。氮气保护下缓慢滴加偶氮二甲酸二叔丁酯（11.94 g， 22.00 mmol）的二氯甲烷（50 mL）溶液。室温下反应过夜。TLC 检测反应完成，反应液加入水（100 mL），然后用二氯甲烷（2 * 100 mL）萃取。合并有机相，有机相用饱和食盐水（2 * 30 mL）洗，无水硫酸钠干燥，滤液减压浓缩至干，硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/100 至 1/5)得灰色油状物 **B9-2**(5.89 g, 收率：89.34%）。

步骤二：向 **B9-2**（5.79 g, 17.58 mmol）的乙腈（50 mL）溶液中加入苄基溴（3.91 g, 22.85 mmol）。90℃回流 8 小时。将反应液冷却至室温，加冰浴降至 0 ℃，逐滴滴加硼氢化钠（781 mg，21.10 mmol）的甲醇（50 mL）溶液。回温至室温后，加入冰醋酸（1 mL）催化，室温下反应 1 小时。反应液加水（100 mL）稀释，然后用乙酸乙酯（3 * 100 mL）萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水（100 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，硅胶柱层析纯化（乙酸乙酯/石油醚=1/100 至 1/5）得淡黄色油状物 **B9-3**（3.75 g, 收率：50%）。

LCMS：m/z 423.9 $[M+H]^+$.

步骤三：向 **B9-3**（3.75 g, 8.84 mmol）的甲苯（300 mL）溶液中加入三正叔丁基锡氢（16.43 g, 22.1 mmol）。130℃回流 4.5 小时。加入偶氮二异丁腈（290 mg， 1.77 mmol）。130℃回流 2 小时，薄层色谱检测无原料。反应液加入饱和氟化钾溶液（150 mL），乙酸乙酯（2 * 100 mL）萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水（100 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，得无色油状物 **B9-4**（2.50 g，收率：95%）。

LCMS：m/z 298 $[M+H]^+$.

步骤四：**B9-4** (2.50 g，8.40 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中加入 1-氯甲酸氯乙酯(2.59 g, 18.13 mmol)。室温搅拌过夜，LCMS 检测无反应物。反应液中加入甲醇（30 mL），回流 1.5 小时。反应液减压浓缩至干，硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/100 至 1/10)纯化得白色固体 **B9-5** (1.72 g，收率：99%)。

LCMS：m/z：208 $[M+H]^+$.

步骤五：**B9-5**(1.72 g, 8.30 mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液中加入三乙胺(2.45 mL, 17.6 mmol)。降温至 0 ℃后，加入二碳酸二叔丁酯(3.84 g, 17.6 mmol)。反应液回温至室温，搅拌 0.5 小时。反应液加水（100 mL），二氯甲烷（2 * 30 mL）萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水（100 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/100 至 1/10)得到无色油状物 **B9-6** (2.09 g，收率：77%)。

LCMS：m/z：308 $[M+H]^+$.

步骤六：**B9-6**(1.00 g, 3.25 mmol)的甲醇(50 mL)溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺(0.70 g, 3.90 mmol)。室温搅拌过夜，得亮黄色溶液。反应液加入饱和硫代硫酸钠溶液（25 mL），乙酸乙酯（3 * 50 mL）萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水（50 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/100 至 1/10)得到白色固体 **B9-7** (0.96 g，收率：76%)。

LCMS：m/z：386 $[M+H]^+$.

步骤七：**B9-7**(0.95 g, 2.45 mmol)的二甲基乙酰胺(8 mL)加入锌粉(15.9 mg, 0.245 mmol)，溴化锌（55 mg，0.245 mmol），氯化锌（205.5 mg，1.75

mmol），三二亚苄基丙酮二钯（56 mg，0.06 mmol）和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽（77.5 mg，0.134 mmol）。反应液液氮气置换三次后于 100℃下搅拌 16 小时。反应液加水（20 mL），乙酸乙酯（3 * 20 mL）萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水（30 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/100 至 1/10)得到白色固体 **B9-8** (0.79 g，收率：95%)。

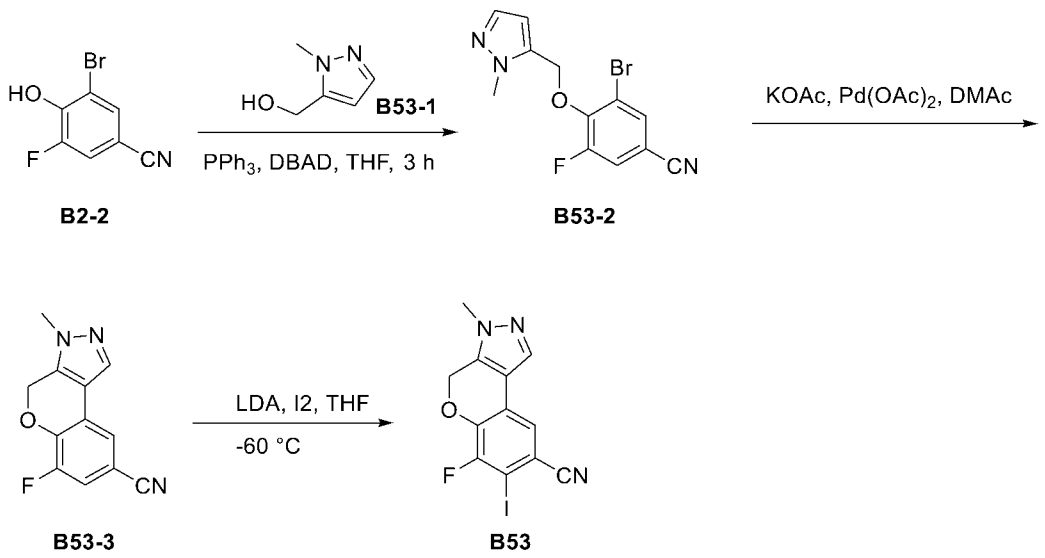
LCMS：m/z：333 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 2.86 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.72 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

步骤八：**B9-8**(0.70 g, 2.10 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液降温至-78℃后，加入二异丙基氨基锂(1.60 mL, 3.16 mmol)，搅拌 30 分钟得到淡黄色溶液。维持-78℃，逐滴加入碘(3.84 g, 17.6 mmol)的四氢呋喃（10 mL）溶液，先褪色后逐渐成红色，搅拌 30 分钟。反应液回温至室温，加饱和硫代硫酸钠溶液（20 mL），乙酸乙酯（3 * 30 mL）萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水（50 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/100 至 1/20)得到白色中间体 **B9** (0.876 g，收率：91%)。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.19 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.12 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 1.79 (dt, J = 21.2, 9.0 Hz, 4H), 1.48 (s, 9H).

中间体 **B53** 的合成：6-氟-7-碘-3-甲基-3,4-二氢苯并呋喃并[3,4-c]吡唑-8-甲腈的合成



步骤 1：向干燥的三口瓶中依次加入超干四氢呋喃(30 mL)、**B2-2** (2.5 g，11.57 mmol)、**B53-1**(1.56 g，13.89 mmol)，于氮气保护下，加入三苯基膦(2.97 g，11.34 mmol)和 DBAD(3.38 g，11.34 mmol)。反应液在 25 摄氏度下搅拌 3 小时。反应完全后，反应液加水(100 mL)稀释，用乙酸乙酯(40 mL * 2)萃取。合并有机相，饱和食盐水(100 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0-15%乙酸乙酯/石油醚)，得到白色固体粗品 **B53-2**(2.0 g，收率：55.7%)。

步骤 2:向干燥的单口瓶中依次加入超干 DMAc(16 mL)、**B53-2**(2.0 g，6.45 mmol)、醋酸钯(2.0 g，6.45 mmol)和醋酸钾(2.0 g，6.45 mmol)，于氮气保护下，将反应液在 120°C 下搅拌 15 小时。反应完全后，反应液加水(30 mL)稀释，用乙酸乙酯(60 mL * 2)萃取。合并有机相，饱和食盐水(100 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的固体用石油醚和乙酸乙酯(10/1)打浆得到棕色固体 **B53-3**(400 mg，收率：27.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

LC-MS: m/z 230.0 [M +H]+.

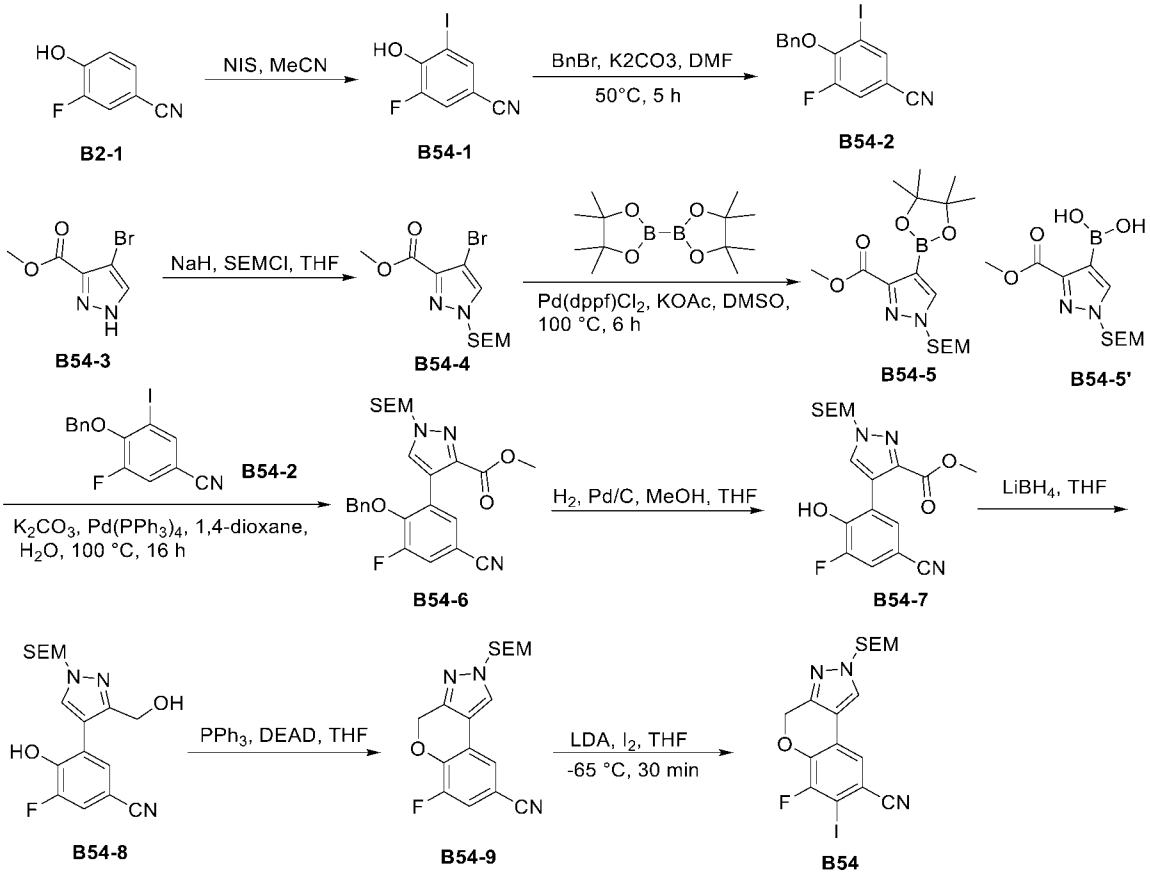
步骤3：将**B53-3**(230 mg，1.00 mmol)和碘(1粒，约40 mg)溶于干燥四氢呋喃(120 mL)中。氩气置换三次后，用干冰丙酮浴冷却到-65°C。先滴加LDA至碘的颜色褪去(变成无色)，再滴加LDA(1M in THF，2.0 mL，2.00 mmol)。加毕，在-65°C反应30分钟，将反应液倒入冰水中，浓缩除去大部分四氢呋

喃，用二氯甲烷：甲醇(10：1，3 * 500 mL)萃取，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，干燥，过滤，干燥，浓缩，残余物经柱色谱法(二氯甲烷：甲醇=1:0~500:1)得到浅黄色固体中间体**B53** (120 mg，收率：33.7%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

LC-MS: m/z 356.1 [M +H]+.

中间体**B54**的合成：6-氟-7-碘-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲腈



步骤1：冰水浴下向**B2-1**(50.0 g，364.7 mmol)的乙腈(600 mL)溶液中加入NIS(90.2 g，400.9 mmol)。室温搅拌过夜。反应液减压浓缩除去近一半溶剂，倒入饱和亚硫酸钠水溶液(1200 mL)中，用乙酸乙酯(3 * 800 mL)萃取，合并萃取液，用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，用硅胶色谱法(石油醚：乙酸乙酯=25:1)纯化得淡黄色固体**B54-1** (85.5 g，收率：89.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.81 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* =

9.2, 1.6 Hz, 1H), 6.17 (br, 1H).

步骤2：向**B54-1**(20.0 g，76.04 mmol)和碳酸钾(21.0 g，152.09 mmol)的DMF (200 mL)溶液中滴加苄溴(14.3 g，83.65 mmol)。加热至50 °C搅拌反应5小时。反应液冷却至室温。加乙酸乙酯(500 mL)稀释，用饱和盐水(3 * 2.0 L)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，用硅胶色谱法(石油醚：乙酸乙酯=30:1)纯化得白色固体**B54-2** (25.0 g，收率：93.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.18 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 7.53~7.51 (m, 2H), 7.44~7.35 (m, 3H), 5.27 (d, J = 1.2 Hz, 2H).

步骤3：0 °C，氩气保护下向**B54-3**(10.03 g，49.65 mmol)的干燥四氢呋喃(120 ml)溶液中分批加入氢化钠(60%分散于油中，2.93 g，73.38 mmol)。加完后继续搅拌30分钟。滴加2-(三甲硅烷基)乙氧基甲基氯(9.80 g，58.78 mmol)。室温搅拌反应2小时。反应加冰水淬灭。用乙酸乙酯萃取，合并有机相，用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶色谱法(石油醚：乙酸乙酯=10:1)纯化得无色油状物**B54-4** (10.28 g，收率：61.7 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.69 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.57~3.53 (m, 2H), 0.91~0.87 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

LCMS: m/z 337.0 $[M+H]^+$

步骤4：氩气保护下向**B54-4** (13.3 g，39.67 mmol)、联硼酸频哪醇酯(50.4 g，198.47 mmol)和醋酸钾(7.8 g，79.47 mmol)的DMSO(150 mL)溶液中加入Pd(dppf)Cl_2(1.5 g，1.98 mmol)。100 °C搅拌反应6小时。反应液倒入水中，过滤，滤饼用硅胶色谱法(0至10%梯度的乙酸乙酯：石油醚)纯化得淡黄色油状物(10.1 g, **B54-5**/**B54-5'**=1/2)。

步骤5：向**B54-5**和**B54-5'**的混合物(9.1 g)、**B54-2**(10.7 g，30.3 mmol)和碳酸钾(8.4 g，60.6 mmol)的1,4-二氧六环(250 mL)和水(30 mL)的悬浊液中加入四(三苯基膦)钯(3.5 g，3.03 mmol)。抽真空后用氩气置换3次后升温到100 °C反应16小时。将反应液浓缩，加入乙酸乙酯(500 mL)和水(500 mL)，分液，水相用乙酸乙酯(300 mL)萃取，合并有机相，浓缩，残留物用硅胶

色谱法(乙酸乙酯/石油醚= 1/3)纯化得浅黄色固体**B54-6** (7.0 g，两步收率：36.6 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.53 (s, 1H), 7.45~7.41 (m, 2H), 7.29~7.24 (m, 3H), 7.12~7.09 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.09 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

LCMS: m/z 482.6 $[M+H]^+$

步骤6：向**B54-6**(2.0 g，4.15 mmol)的甲醇(100 mL)和四氢呋喃(15 mL)溶液中加入钯炭(10%，1.0 g)。在3 MP氢气压力下60°C反应过夜。过滤，浓缩。残余物用硅胶色谱法纯化得白色固体**B54-7** (700 mg, 收率：43.1 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 10.98 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

LCMS: m/z 392.2 $[M+H]^+$

步骤7：0 °C，氩气保护下向**B54-7** (680 mg，1.74 mmol)的无水四氢呋喃(30 mL)溶液中滴加硼氢化锂悬浊液(2.0 mol/L于THF中，4.2 mL，8.4 mmol)。加毕，缓慢升温到室温反应16小时。向反应液中加入冷水(200 mL)，浓缩除去大部分的四氢呋喃，用二氯甲烷(2 * 150 mL)萃取，合并有机相，用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残余物用硅胶色谱法纯化得类白色固体**B54-8**(550 mg，收率：87.1 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

LCMS: m/z 364.5 $[M+H]^+$

步骤 8：0 °C，氩气保护下向 **B54-8**(480 mg，1.32 mmol)和三苯基膦(520 mg，1.98 mmol)的四氢呋喃(100 mL)溶液中滴加偶氮二甲酸二异丙酯(400 mg，1.98 mmol)。加毕，升温到室温反应 2 小时。将反应液缓慢倒至冰水(100 mL)中，浓缩除去大部分四氢呋喃，用二氯甲烷/甲醇(10/1，3 * 80 mL)萃取，合并有机相，用饱和盐水(100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物经硅胶色谱法纯化得白色固体 **B54-9**(400 mg，收率：87.7 %)。

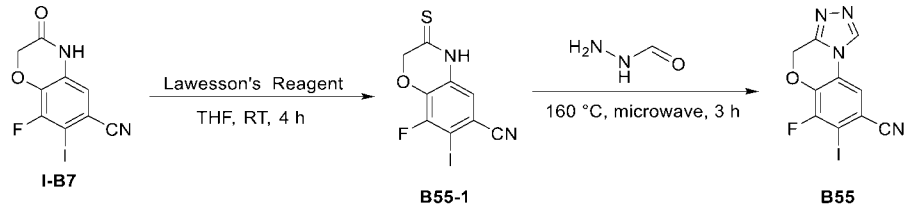
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).

步骤 9：-78 °C，氩气保护下将 **B54-9**(380 mg，1.10 mmol)和碘(1 粒，约 40 mg)溶于干燥四氢呋喃(60 mL)中。氩气置换三次后，用干冰丙酮浴冷却到-65 °C，先滴加 LDA(2.0 mol/L in THF/Hexane)至碘的颜色褪去(变成无色)，再滴加 LDA(2.0 mol/L 于 THF/己烷中，1.1 mL，2.20 mmol)。加毕，在-65°C 反应 1 小时。缓慢滴加(经约 30 min)碘(293 mg，1.16 mmol)的干燥四氢呋喃(20 mL)溶液。加毕，在-65 °C 反应 30 分钟。将反应液倒入冰水中，浓缩除去大部分四氢呋喃，用二氯甲烷：甲醇(10：1，3 * 500 mL)萃取，合并有机相，用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残余物经柱色谱法(二氯甲烷：甲醇=1:0~500:1)纯化得到类白色固体 **B54**(340 mg，收率：65.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)：δ ppm 8.44 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

LCMS: m/z: 472.0 $[M+H]^+$

中间体 **B55** 的合成：6-氟-7-碘-4H-苯并[b][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁嗪-8-甲腈



步骤1：氩气保护下向**I-B7**(300 mg，0.94 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液中缓慢滴加劳森试剂(316.75 mg，282.90 μmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液。抽真空后用氩气再置换3次。室温搅拌反应4小时。将反应液缓慢倒至冰水(10 mL)中，加入乙酸乙酯(3 * 20 mL)萃取。合并有机相，用饱和盐水(2 * 20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/20~ 1/1)得浅黄色粉末**B55-1** (211 mg，收率：67.1%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 13.12 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.6 Hz,

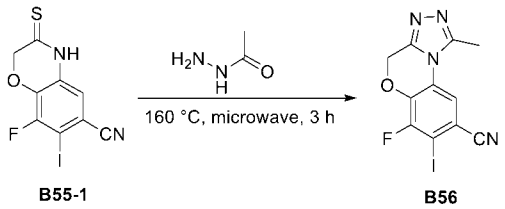
1H), 5.08 (s, 2H).

LCMS: m/z: 334.9 $[M+H]^+$

步骤2：将中间体**B55-1**(300 mg，0.90 mmol)和甲酰肼(64.7 mg，1.08 mmol)的混合物在160 °C下微波反应3小时。反应结束后将反应液缓慢倒至冰水(10 mL)中，加入乙酸乙酯(3 * 20 mL)萃取。合并有机相，用饱和盐水(2 * 20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶色谱法纯化(甲醇/二氯甲烷 =1/50 ~ 1/15)得白色粉末**B55** (200 mg，收率：65.1 %)。

LCMS：m/z：342.9 $[M+H]^+$ 。

中间体 **B56** 的合成：6-氟-7-碘-1-甲基-4H-苯并[b][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁嗪-8-甲腈

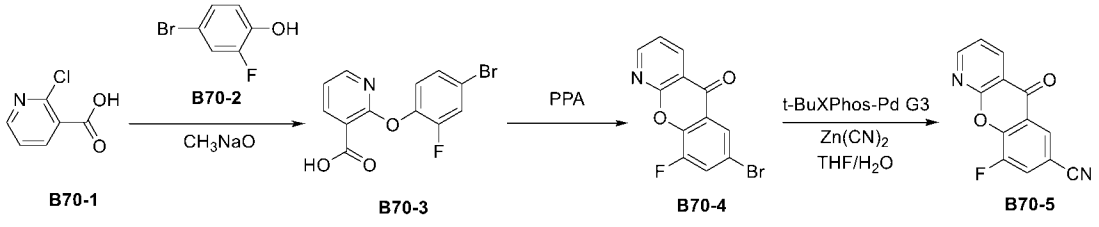


B55-1 B56

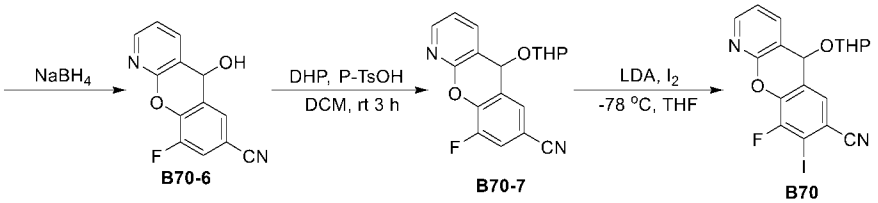
步骤1：将中间体**B55-1**(400 mg，1.20 mmol)和乙酰肼(106.43 mg，1.44 mmol)的混合物在160 ℃下微波反应3小时。反应结束后将反应液缓慢倒至冰水(10 mL)中，加入乙酸乙酯(3 * 20 mL)萃取。合并有机相，用饱和盐水(2 * 20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶色谱法纯化(甲醇/二氯甲烷 =1/50 ~ 1/15)得白色中间体**B56** (198 mg，收率：46.4 %)。

LCMS：m/z：356.9 $[M+H]^+$ 。

中间体**B70**的合成：9-氟-8-碘-5-（(四氢-2H-吡喃-2-基）氧基）-5H-铬并[2,3-b]吡啶-7-腈



B70-1 B70-3 B70-4 B70-5



B70-6 B70-7 B70

步骤1：向**B70-1**(500 mg, 3.17 mmol)的甲醇钠溶液(3 mL，30 wt% in methanol)中加入**B70-2**(3031 mg, 15.87 mmol)。反应液于50 ℃低真空油泵下反应 2 小时。将反应液冷却至室温后加热至168 ℃敞口反应3小时。待反应液冷却至室温后用稀盐酸(10 mL)溶解，加入乙酸乙酯(30 mL*3)萃取，用饱和盐水(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/100 至1/1)得浅黄色固体**B70-3**(950 mg，收率：96 %)。

LCMS: m/z 314 $[M+H]^+$.

步骤2：将**B70-3**(950 mg, 3.044 mmol)加入到多聚磷酸(10 mL)中， 升温至160 ℃反应6小时。将反应液缓慢倒至冰水(50 mL)中，用10N的氢氧化钠溶液调PH10,乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取，用饱和盐水(100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/40 至1/2)得浅黄色固体**B70-4**(800 mg，收率：89.4 %)。

LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$.

步骤3：向**B70-4**(800 mg, 2.72 mmol)的四氢呋喃(4 mL)与水20 mL)的溶液中加入$Zn(CN)_2$(639 mg, 5.44 mmol)，抽真空后用氩气置换3次。加入t-BuXPhos-Pd G3(794.4mg, 0.163 mmol)，抽真空后用氩气再置换3次。45 ℃反应15小时。将反应液缓慢倒至冰水(50 mL)中，加入乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取，用硅藻土滤除不溶物，并用乙酸乙酯(50 mL)淋洗滤渣。合并有机相，用饱和盐水(2 × 100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/40 至1/2)得浅黄色固体**B70-5**(500 mg，收率：76.5 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (dd, J = 4.5, 1.9 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 9.2, 1.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H).

步骤4:向干燥的50 mL单口瓶中依次加入THF(5 mL)和MeOH (10 mL)、**B70-5**（300 mg，1.25 mmol）和$NaBH_4$ (142 mg, 3.75 mmol)。该反应液在20°C下搅拌1小时。点板显示反应完全。将反应液倒入0°C的饱和NH_4Cl水溶液中淬灭并用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干

燥、过滤、减压浓缩得到浅黄色固体 **B70-6**（300 mg, 粗品），其直接用于下一步。

LCMS: m/z 243 $[M+H]^+$.

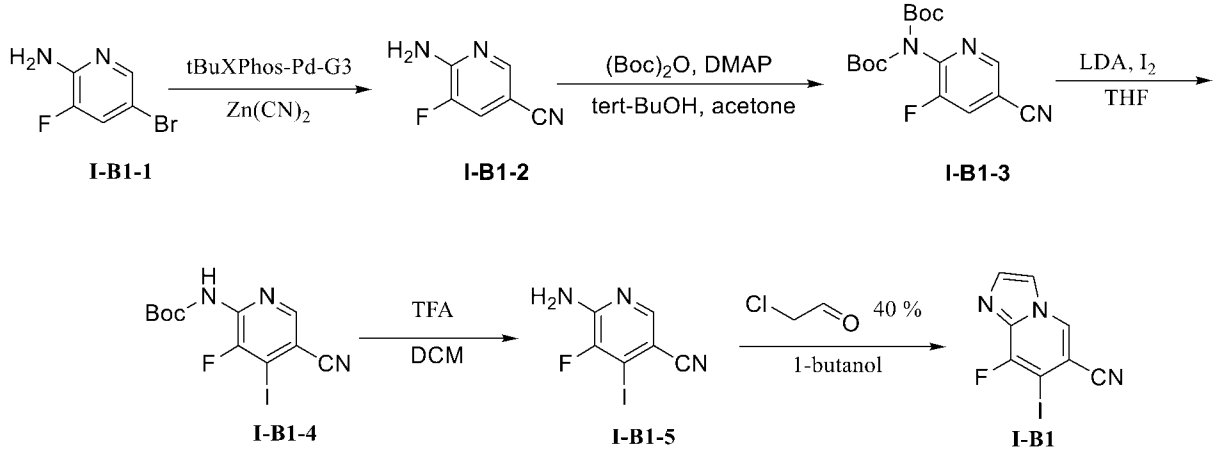
步骤5：向干燥的50 mL单口瓶中依次加入DCM (20 mL)、**B70-6**（290 mg, 1.20 mmol）和对甲苯磺酸 (21 mg, 0.125 mmol)。该反应液在20°C下搅拌3小时。点板显示反应完全。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/10 至1/2)得无色油状物**B70-7**(215 mg, 收率：56 %)。

LCMS: m/z 326.9 $[M+H]^+$.

步骤6：-78°C，氩气保护下向**B70-7**(215 mg，0.65 mmol)的干燥四氢呋喃(5 mL)溶液中滴加LDA(2.0 M，0.975 mL，1.95 mmol)的四氢呋喃和正己烷溶液。抽真空后用氩气置换3次。-78°C反应1小时。缓慢滴加碘(214.5 mg, 0.845 mmol)的四氢呋喃(2 mL)溶液。真空氩气再置换3次。继续在此温度下反应0.5小时。将反应液缓慢倒至冰水(20 mL)中。加入乙酸乙酯(3 * 30 mL)萃取。合并有机相，饱和盐水(2 * 20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，粗品经Prep-HPLC纯化得白色粉末中间体**B70** (66 mg, 收率：22.5 %)

LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$.

中间体 **I-B1** 的合成:8-氟-7-碘-6-腈-咪唑并[1,2-a]吡啶



步骤一：将**I-B1-1**（74.50 g , 390.05 mmol）溶解于四氢呋喃（260 mL）与水（1000 mL）中，加入$Zn(CN)_2$（30.22 g, 257.45 mmol），真空氩气置换3次。

加入t-BuXPhos-Pd-G3（6.80 g, 8.56 mmol），真空氩气再置换3次。40 °C反应15小时。将反应液缓慢倒至冰水（1.0 L）中，加入乙酸乙酯（3 × 400 mL）萃取，其中不溶物硅藻土滤除，并用四氢呋喃（300 mL）淋洗滤渣。有机相合并，饱和盐水（2 × 500 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥浓缩，硅胶柱层析纯化（乙酸乙酯/石油醚=1/20 to 1/1）得浅黄色粉末**I-B1-2**（28.53 g, 收率：53.3 %）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：δ ppm 8.21 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6)：δ ppm -137.53.

LCMS: m/z 138.2 $[M+H]^+$.

步骤二：将**I-B1-2**（28.53 g , 208.10 mmol）溶解于丙酮（290 mL）与叔丁醇（145 mL）中，加入 DMAP（82.84 g, 677.9 mmol）。缓慢加入$(Boc)_2O$（200.39 g, 919.26 mmol），60 °C 反应 12 小时。将反应液浓缩近干，湿法上样，硅胶柱层析纯化（乙酸乙酯/石油醚=1/100 to 1/15）得白色固体 **I-B1-3**（58.32 g, 收率：83.1 %）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 18H).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$)：δ ppm -121.23.

LCMS: m/z 360.0 $[M+Na]^+$.

步骤三：将**I-B1-3**（58.32 g , 172.85 mmol）溶解于四氢呋喃（630 mL）中，加入碘（87.72 g, 345.64 mmol），氮气保护，降温至 -65 °C。滴加 LDA（2.0 M in THF，440 mL, 880.00 mmol）。滴毕，搅拌 10 分钟，然后升至室温反应 16 小时。将反应液缓慢倒至冰水（1.0 L）中，加入乙酸乙酯（3 × 400 mL）萃取，有机相用饱和食盐水（2 × 500 mL）洗涤，有机相干燥浓缩，硅胶柱层析纯化（乙酸乙酯/石油醚=0/1 to 1/10），再用二氯甲烷/石油醚（1/50）打浆，得浅黄色粉末**I-B1-4**（23.27 g, 收率：37.1 %）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.35 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 1.55 (s, 9H).

^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -110.85.

LCMS: m/z 362.1 $[M-H]^-$.

步骤四：0 °C下向**I-B1-4**（32.06 g, 88.29 mmol）的二氯甲烷（360 mL）溶液中滴加TFA（130 mL）。室温反应2小时。反应液浓缩掉大部分溶剂和TFA。加乙酸乙酯（60 mL）稀释，倒至饱和碳酸钠水溶液（500 mL）中，水相用乙酸乙酯（3 × 200 mL）萃取，有机相用饱和盐水（100 mL）洗涤后干燥，浓缩

得类白色固体 **I-B1-5**(19.08 g, 收率：82.2 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.53 (s, 2H).

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: -118.25.

LCMS: m/z: 264.0 $[M+H]^+$.

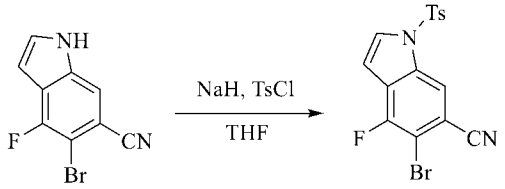
步骤五：向**I-B1-5**（14.29 g, 54.35 mmol）溶解于正丁醇（290 mL）溶液中加入40 wt.% 氯乙醛水溶液（290 mL）。升温至 100 °C，反应2小时。将反应液冷却至室温析出大量晶体，倒入冰水（800 mL）中，过滤，滤饼水洗，得粗品1。滤液用乙酸乙酯（3 × 200 mL）萃取，有机相用饱和盐水（2 × 100 mL）洗涤后干燥，浓缩得油状粗品，加入正已烷（300 mL）析晶，过滤得到粗品2。将粗品1和粗品2合并，用正已烷/乙酸乙酯（300 mL/20 mL）打浆，得黄色粉末**I-B1** (12.32 g, 收率：79.0 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.28 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: -107.29.

LCMS: m/z: 288.0 $[M+H]^+$.

中间体 **I-B2** 的合成:5-溴-4-氟-1-对甲苯磺酰基-6-氰基-吲哚



I-B3-6 **I-B2**

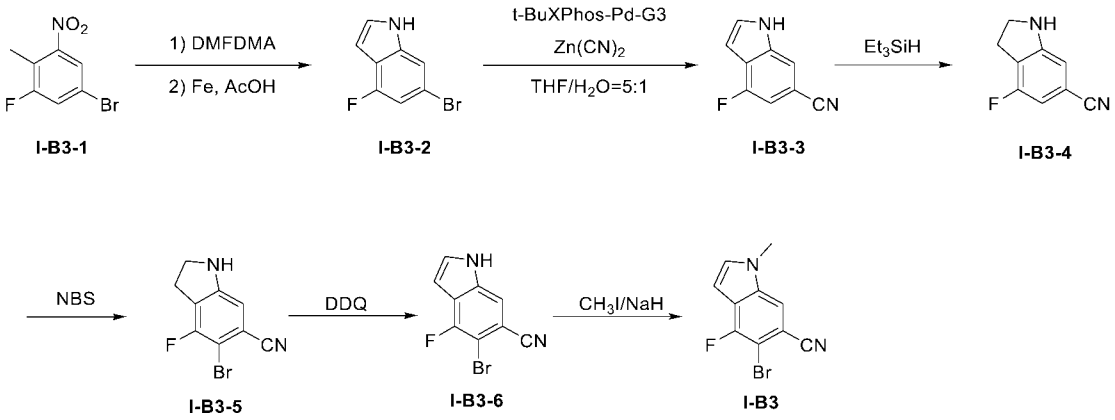
步骤一:冰浴下,向 25mL 圆底瓶中依次加入 **I-B3-6**(30 mg, 0.125 mmol,)和 THF（1mL）,然后加入 NaH（60%）(7.5 mg, 0.188 mmol)，搅拌 1 小时后，加入 TsCl（28.6 mg, 0.15 mmol)，反应液于室温搅拌 12 小时。TLC 显示反应完全，加水（10 mL）稀释，用乙酸乙酯（10 mL*3）萃取。合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL)，饱和食盐水(30 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0-30%乙酸乙酯/石油醚)，得到白色固体 **I-B2**（38 mg, 收率：77.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 7.79~7.74 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$): -108.89.

LC-MS: m/z 393.1 $[M-H]^-$.

中间体 **I-B3** 的合成: 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲哚-6-碳腈



I-B3-1 I-B3-2 I-B3-3 I-B3-4

I-B3-5 I-B3-6 I-B3

步骤一：向 500mL 圆底瓶中依次加入 **I-B3-1**（6.5 g, 27.8 mmol），DMF-DMA（13mL, 61.1 mmol），三乙胺(4.25mL, 61.1 mmol)和 DMF（25mL）,然后升温到 110 摄氏度并搅拌 3 小时。TLC 显示反应完全，反应液加水（50mL）稀释，用乙酸乙酯（50 mL*3）萃取。合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(150 mL)，饱和硫代硫酸钠水溶液(150 mL)，饱和食盐水(150 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物溶解在醋酸/甲苯（100mL/150 mL）中，加入还原铁粉（31 g, 555 mmol）然后升温到 100 摄氏度并搅拌 1 小时。冷却，过滤，反应液倒入冰水中，用乙酸乙酯（150 mL*3）萃取。合并的有机相用饱和食盐水(300 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（0-40%乙酸乙酯/石油醚），得到黄色固体 **I-B3-2**（3.7 g, 收率：60%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (brs, 1H), 7.34 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.16~7.14 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 9.6, 1.2 Hz, 1H), 6.61~6.59 (m, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.68.

步骤二：氮气保护下，向干燥的三口瓶中依次加入中间体 **I-B3-2**(3.7 g, 17.3 mmol)， 氰化锌(1.34 g, 11.42 mmol)和 t-BuXPhos-Pd-G3 (686 mg, 0.86 mmol)，然后加入 THF/H_2O(10 mL/50 mL),反应液在 40°C下搅拌 12 小时。反应完全后，反应液减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（0-40%乙酸乙酯/石油醚），得到黄色固体 **I-B3-3**（2.85 g, 收率：93%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (brs, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41(t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 9.6, 0.8 Hz, 1H), 6.73(t, *J* = 2.0 Hz, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -118.93.

LC-MS: m/z 159.0 $[M-H]^-$.

步骤三：氮气保护下，向干燥的圆底烧瓶中依次加入中间体 **I-B3-3**(0.68 g, 4.25 mmol)，三乙基硅氢(1mL, 26.6 mmol)和四氢呋喃(6 mL),反应液在 60°C

下搅拌 5 小时。TLC 显示反应完全，反应液旋干，加水（10mL）稀释，用乙酸乙酯（10 mL*3）萃取。合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL)，饱和食盐水(30 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（0-50%乙酸乙酯/石油醚），得到黄色固体 **I-B3-4**（566 mg，收率：82.2%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.68 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.58(s, 1H), 4.09 (brs, 1H), 3.69 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -116.52.

LC-MS: m/z 163.1 $[M+H]^+$.

步骤四：冰浴冷却下，向干燥的圆底烧瓶中依次加入中间体 **I-B3-4**(562 mg, 3.47 mmol)和乙腈(10 mL),然后滴加 NBS(617mg, 3.47 mmol)的乙腈（10mL）溶液。反应液在 0℃下搅拌 0.5 小时。TLC 显示反应完全，反应液加水（30mL）稀释，用乙酸乙酯（30 mL*3）萃取。合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(60 mL)，饱和食盐水(60 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（0-30%乙酸乙酯/石油醚），得到白色固体 **I-B3-5**（423 mg，收率：59.6%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.62 (s, 1H), 4.08 (brs, 1H), 3.72 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.19~3.14 (m, 2H).

^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$): -108.97.

步骤五：氮气保护下，向干燥的三口瓶中依次加入中间体 **I-B3-5**(200 mg, 0.83 mmol)，DDQ(377 mg, 1.66 mmol)和二甲苯(10 mL)，反应液在 120 ℃下搅拌 12 小时。反应完全后，反应液减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（0-50%乙酸乙酯/石油醚），得到黄白色固体 **I-B3-6**（170 g，收率：86%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.68 (brs, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.74~6.72 (m, 1H).

^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$): -110.50.

步骤六：冰浴下，向 25 mL 圆底瓶中依次加入 **I-B3-6**（50 mg, 0.20 mmol）和 DMF（1 mL）,然后加入 NaH（60%）（12 mg, 0.24 mmol），搅拌 5 分钟后，加入碘甲烷（42.6 mg, 0.3 mmol），反应液于室温搅拌 2 小时。TLC 显示反应完全，加水（10mL）稀释，用乙酸乙酯（10 mL*3）萃取。合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL)，饱和食盐水(30 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（0-30%乙酸乙酯/石油醚），得

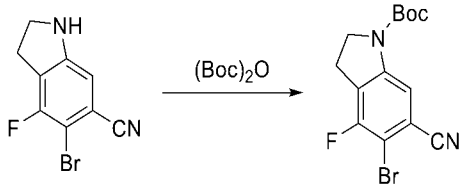
到白色固体 **I-B3**（37 mg, 收率：73%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.52 (s, 1H), 7.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$): -110.85.

LC-MS: m/z 253.0 $[M+H]^+$.

中间体 **I-B4** 的合成: 5-溴-6-氰基-4-氟吲哚-1-羧酸叔丁酯



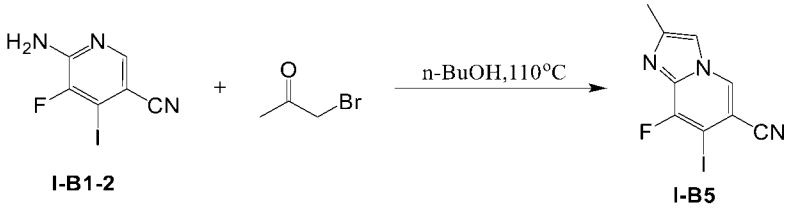
I-B3-5 **I-B4**

步骤一：冰浴冷却下，向干燥的圆底烧瓶中依次加入中间体 **I-B3-5**(50mg, 0.2 mmol)和二氯甲烷 (4 mL),然后加入$(BOC)_2O$(66 mg, 0.3 mmol)和 DMAP（24.4mg, 0.2 mmol）。反应液在室温下搅拌 2 小时。TLC 显示反应完全，反应液浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（0-20%乙酸乙酯/石油醚），得到白色固体 **I-B4**（50 mg, 收率：73%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.97 (brs, 1H), 4.08 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.56 (s, 9H).

^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$): -108.61.

中间体 **I-B5** 的合成：8-氟-7-碘-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-腈



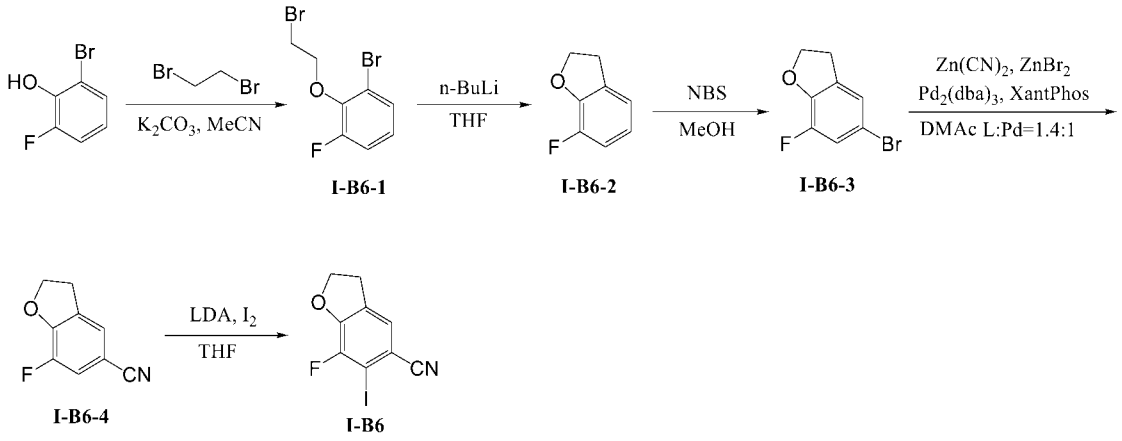
I-B1-2 **I-B5**

步骤一：向干燥的单口瓶中依次加入正丁醇（2.5 mL），**I-B1-1**(120 mg, 0.456 mmol)，溴丙酮 (249.85 mg, 1.824 mmol)，所得反应液加热到 110℃并搅拌 16 h。点板显示反应完全。将反应液旋干并用乙酸乙酯/石油醚（3:1）打浆，过滤得到黄色固体 **I-B5**（41 mg, 收率：29%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9.29 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

LCMS: m/z=302 $(M+H)^+$.

中间体 **I-B6** 的合成: 7-氟-6-碘-5-氰基-2,3-二氢苯并呋喃



步骤 1：向干燥的单口瓶中依次加入 2-溴-6-氟苯酚(7.60 g, 40 mmol)、1,2-二溴乙烷(14.9 g, 80 mmol)、碳酸钾(11 g, 80 mmol)、乙腈(400 mL)，65 ℃搅拌 16 小时。点板显示反应完全，将反应液过滤浓缩，残留物通过硅胶色谱法纯化(石油醚)，得到无色油状液体 **I-B6-1**(9.10 g，产率：77%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.34~7.32 (m, 1H), 7.10~7.05 (m, 1H), 6.97~6.92 (m, 1H), 4.38 (t, *J* =7.2 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H)

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -126.41.

步骤 2：向干燥的三口瓶中依次加入 **I-B6-1**(9.11 g, 30.8 mmol)、四氢呋喃(240 mL)，在氮气保护下在-70 ℃下滴加正丁基锂(15.4 mL, 38.5 mmol, 2.5 M)，滴加 15 分钟，得到的无色溶液在-70 ℃下搅拌 90 分钟。点板显示反应完全。将反应液倒入水和食盐水中淬灭。水层用甲基叔丁醚萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(石油醚)，得到无色油状液体 **I-B6-2**(3.4 g，产率：80%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6.97~6.95 (m, 1H), 6.92~6.87 (m, 1H), 6.79~6.74 (m, 1H), 4.66 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -139.36.

步骤 3：在 20℃下向干燥的单口瓶中依次加入化合物 **I-B6-2**(3.4 g, 24.6 mmol)、甲醇(100 mL)和 NBS (4.9 g, 27.8 mmol)。反应液在 20 ℃下搅拌 16 小时。点板显示反应完全。用饱和的硫代硫酸钠水溶液淬灭，反应液减压浓缩至干。得到的残留物用石油醚/乙酸乙酯(1：1)稀释，有机层用水洗涤两次，合并的水层再用石油醚/乙酸乙酯(1：1)萃取一次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化

(8%乙酸乙酯/石油醚)，得到黄绿色油状液体 **I-B6-3**(4.57 g，收率：86%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.09~7.05 (m, 2H), 4.67 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 8.8 Hz, 2H).^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -136.10.

步骤 4： 在干燥的 50mL 单口瓶中依次加入化合物 **I-B6-3** (4.57 g, 21.2 mmol)、氰化锌(1.72 g, 14.8 mmol)、锌粉(137 mg, 2.1 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(484 mg, 0.53 mmol)、XantPhos(672 mg, 1.16 mmol)、溴化锌(470 mg, 2.1 mmol)和干燥的 N,N-二甲基乙酰胺(37 mL)，用氮气吹扫反应瓶。反应液在 100℃氮气保护下搅拌 16 小时。点板显示反应完全。过滤反应液，滤饼用乙酸乙酯洗涤。有机层用水洗涤两次，合并的水层再用乙酸乙酯萃取一次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(40-80%二氯甲烷/石油醚)，得到浅黄色固体 **I-B6-4**(3.2 g，收率：95%)。

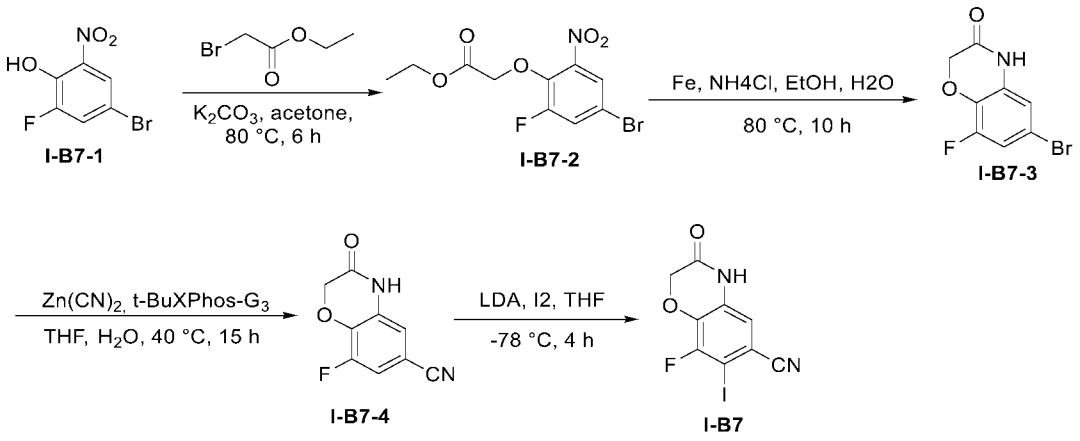
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.29~7.23 (m, 2H), 4.78 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 8.8 Hz, 2H).^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -136.04.

步骤 5：向干燥的三口瓶中依次加入 **I-B6-4** (3.55 g, 21.8 mmol)、四氢呋喃(100 mL)，于氮气保护下在-70 ℃下滴加 LDA (16.3 mL, 32.7 mmol, 2.0 M)，产生的黄色悬浮液在-70 ℃下搅拌 30 分钟。然后向溶液中加入碘(8.3 g, 32.7 mmol)的四氢呋喃(50 mL)溶液，并在-70 ℃下继续搅拌 30 分钟。点板显示有少量原料剩余。反应用水淬灭并恢复至室温，加入 10%硫代硫酸钠水溶液。水层用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物用石油醚/乙酸乙酯(10：1)打浆，得到黄色固体 **I-B6**(6.4 g，粗品)。制备 TLC 得到少量分析纯样品。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.28 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 8.8 Hz, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -113.04.

中间体 **I-B7** 的合成：8-氟-7-碘-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-甲腈的合成



步骤 1：向 4-溴-2-氟-6-硝基苯酚(10 g , 42.37 mmol)的丙酮(200 mL)溶液中加入碳酸钾(11.71 g, 84.75 mmol)。抽真空后用氩气置换 3 次后用缓慢滴加溴乙酸乙酯(11.94 g, 63.56 mmol)。抽真空后用氩气再置换 3 次。80 °C 反应 6 小时。反应液降至室温，加入乙酸乙酯(300 mL)，用饱和盐水(2 × 100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶色谱法(乙酸乙酯/石油醚=1/100~ 1/5)纯化得无色液体 **I-B7-2**(7.28 g, 收率：50.1 %)。

步骤 2：向 2-(4-溴-2-氟-6-硝基苯氧基)乙酸乙酯(**I-B7-2,** 7.28 g , 21.23 mmol)的无水乙醇(50 mL)溶液中加入氯化铵(5.68 g, 106.14 mmol)和去离子水(15 mL)。搅拌过程中加入铁粉(5.93 g, 106.14 mmol)。抽真空后用氩气置换 3 次。80 °C 反应 10 小时。将反应液冷却至室温后过滤，用乙醇(300 mL)淋洗滤饼。滤液减压浓缩，用硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/40)得类白色粉末 **I-B7-3**(4.55 g, 收率：92.4 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.01 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H).

步骤 3：向 6-溴-8-氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(**I-B7-3,** 4.55 g , 19.61 mmol)的四氢呋喃(50 mL)和水(15 mL)溶液中加入氯化锌(1.61 g, 13.73 mmol)。抽真空后用氩气置换 3 次。加入 tBuXphos-Pd G3(682.50 mg, 0.98 mmol)，抽真空后用氩气再置换 3 次。40 °C 反应 15 小时。将反应液缓慢倒至冰水(50 mL)中，过滤，加入乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取，合并有机相，用饱和盐水(2 × 100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/40 ~ 1/5)得浅黄色粉末 **I-B7-4**(2.91 g, 收率：83.3 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.19 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H).

^{19}F NMR(376 Hz, DMSO-d6)ppm：δ -133.71.

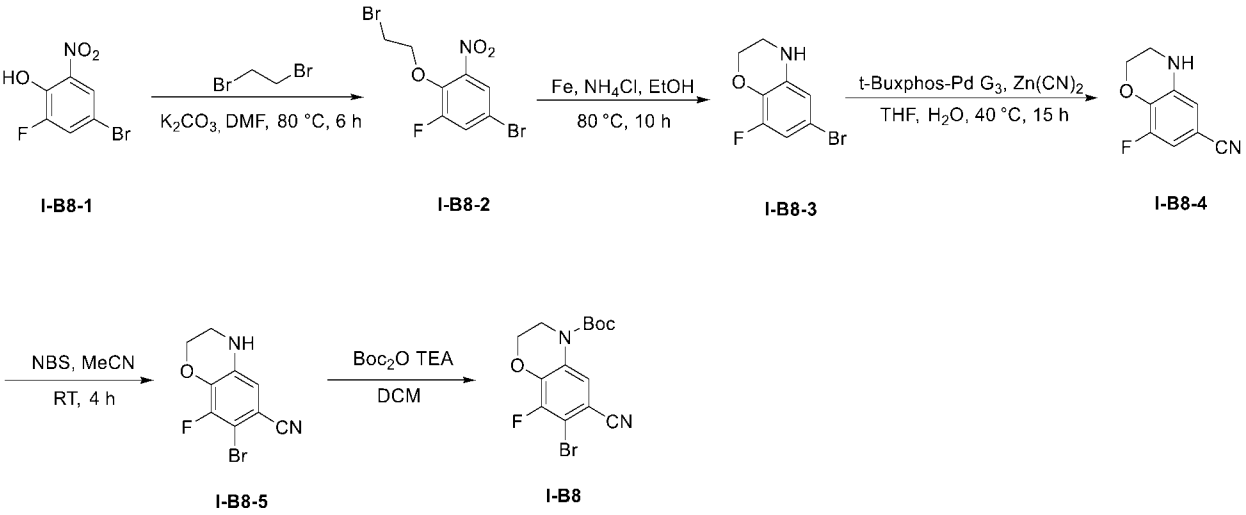
步骤 4： -78 ℃，氩气保护下向 8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-甲腈(**I-B7-4**, 100 mg, 520.43 μmmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中滴加 LDA(1 M 于 THF 中, 1.56 mL, 1.56 mmol)。-78 ℃反应 1 h。缓慢滴加碘(264.18 mg, 1.04 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液。-78 ℃下继续反应 4 小时。将反应液缓慢倒至冰水(10 mL)中，加入乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。合并有机相，用饱和盐水(2 × 20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，经硅胶色谱法(乙酸乙酯/石油醚=1/20~ 1/1)纯化得浅黄色粉末 **I-B7**(137 mg, 收率：82.7 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)：δ ppm 11.27 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H).

^{19}F NMR(376 Hz, DMSO-d6)：δ ppm -111.86.

LCMS: m/z: 317 $[M-H]^-$.

中间体 **I-B8** 的合成: 7-溴-6-氰基-8-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-甲酸叔丁酯



I-B8-1 I-B8-2 I-B8-3 I-B8-4

I-B8-5 I-B8

步骤 1： 向**I-B8-1**(10.0 g, 42.37 mmol)的 DMF(200 mL)溶液中加入 K_2CO_3(11.71 g, 84.75 mmol)。氩气保护下缓慢滴加1,2-二溴乙烷(11.94 g, 63.56 mmol)。80 ℃反应 6 小时。反应液降至室温，加入乙酸乙酯(300 mL)稀释，用饱和盐水(2 × 500 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶柱色

谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/100 至1/5)得无色液体**I-B8-2**(7.28 g, 收率：50.1 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.77 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.51~4.47 (m, 2H), 3.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

步骤2：向**I-B8-2**(7.28 g, 21.23 mmol)的乙醇(50 mL)溶液中加入氯化铵(5.68 g, 106.14 mmol)的去离子水(15 mL)溶液。在搅拌过程中加入铁粉(5.93 g, 106.14 mmol)，抽真空后用氩气置换3次。80 ℃反应10 小时。将反应液冷却至室温后过滤，用乙醇(300 mL)淋洗滤饼。浓缩滤液，加乙酸乙酯(100 mL)溶解残留物，用饱和盐水(2 × 100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/40)得类白色固体**I-B8-3**(4.55 g, 收率：92.4 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.63 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.95 (br, 1H), 3.45~3.42 (m, 2H).

LCMS: m/z 234.0 $[M+H]^+$.

步骤3：向**I-B8-3**(4.55 g, 19.61 mmol)的四氢呋喃(50 mL)与水(15 mL)的溶液中加入$Zn(CN)_2$(1.61 g, 13.73 mmol)，抽真空后用氩气置换3次。加入t-BuXPhos-Pd G3 (682.50 mg, 0.98 mmol)，抽真空后用氩气再置换3次。40 ℃反应15小时。将反应液缓慢倒至冰水(50 mL)中，加入乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取，用硅藻土滤除不溶物，并用乙酸乙酯(50 mL)淋洗滤渣。合并有机相，用饱和盐水(2 × 100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/40至1/5)得浅黄色固体**I-B8-4**(2.91 g, 收率：83.3 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.78 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.36~4.34 (m, 2H), 4.15 (br, 1H), 3.49~3.47 (m, 2H).

LCMS: m/z 179.0 $[M+H]^-$.

步骤 4：冰水浴下向 **I-B8-4** (2.91 g, 16.33 mmol)的乙腈(100 mL)溶液中加入 NBS(928.97 mg, 16.33 mmol)。室温搅拌反应 4 小时。将反应液倒入冰的饱和亚硫酸钠水溶液(50 mL)中，过滤，滤饼水洗，用硅胶色谱法(乙酸乙酯/石油醚=1/20 至 1/5)纯化得白色固体 **I-B8-5** (2.20 g, 收率：52.40%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.37~4.34

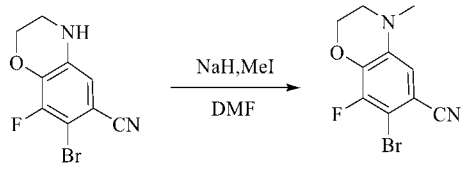
(m, 2H), 4.19 (br, 1H), 3.49~3.47 (m, 2H).

步骤 5：向反应瓶中依次加入 **I-B8-5** (200 mg, 0.781 mmol)、Boc_2O(255 mg, 1.17 mmol)、三乙胺(217 mL, 1.4 mmol)和二氯甲烷(5mL)，将反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯 =5: 1)得到无色油状物 **I-B8** (220 mg，收率：79.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.12 (s, 1H), 4.39 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 1.56 (s, 9H).

LC-MS: m/z 358.9 $[M+H]^+$.

中间体 I-B9 的合成: 7-溴-8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-甲腈



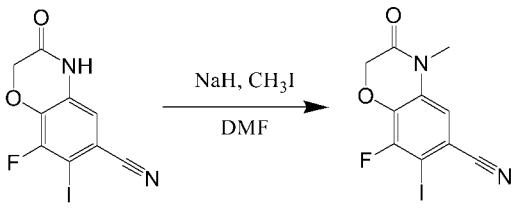
I-B8-5 **I-B9**

步骤 1：将 **I-B8-5**(0.1 g, 0.389 mmol)溶解于 DMF(0.5 mL)中，加入钠氢(35 mg, 0.584 mmol)，氮气保护，降温至 0 °C，搅拌 30 分钟。滴加碘甲烷(83 mg, 0.584 mmol)。滴毕，升至室温反应 1 小时。将反应液缓慢倒至冰冷的饱和氯化铵溶液(10 mL)中，加入乙酸乙酯(3×10 mL)萃取，有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤，将有机相干燥浓缩，用硅胶色谱法纯化(0-50%乙酸乙酯/石油醚)，得浅黄色固体 **I-B9**(80 mg，收率：76%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.69 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.41~4.39 (m, 2H), 3.36~3.34 (m, 2H), 2.93 (s, 3H).

LC-MS: m/z = 271.2 $[M+H]^+$.

中间体 **I-B10** 的合成：8-氟-7-碘-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-甲腈

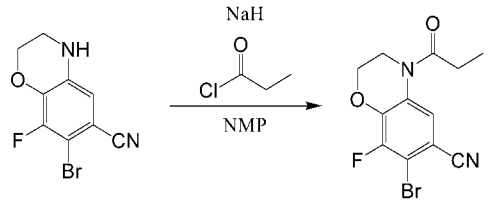


I-B7 I-B10

步骤 1:向氮气保护的干燥的两口瓶中依次加入 DMF(1 mL)、**I-B7** (100 mg, 0.31 mmol)，冷却至 0℃，加入 NaH(19 mg, 0.47 mmol, 60%于矿物油中的分散体)，搅拌 10 min，再加入 CH_3I (67 mg, 0.47 mmol)，升至室温搅拌 1 h。点板显示反应完全。将反应液倒入水中并用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化得到黄色固体 **I-B10**(70 mg, 收率：67.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.63 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.29 (s, 3H).

中间体 **I-B11** 的合成：7-溴-8-氟-4-丙酰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-甲腈



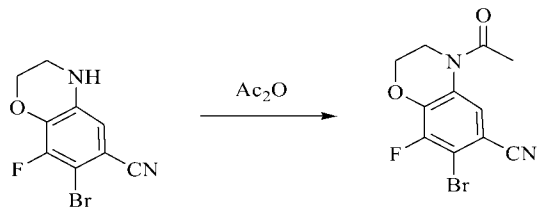
I-B8-5 I-B11

步骤 1:向氮气保护的干燥的两口瓶中依次加入 DMF(3 mL)、**I-B8-5** (150 mg, 0.58 mmol)，冷却至 0℃，加入 NaH(30 mg, 0.76 mmol, 60% 于矿物油中的分散体)，搅拌 10 min，再加入丙酰氯(81 mg, 0.87 mmol)，升至室温搅拌 1h。点板显示反应完全。反应液倒入水中并用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化得到黄色固体 **I-B11**(160 mg, 收率：87.5%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.06 (brs, 1H), 4.45 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.57 (q, *J* = 7.32 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

LCMS: m/z= 313.0 $(M+H)^+$.

中间体 I-B12 的合成：4-乙酰基-7-溴-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-甲腈



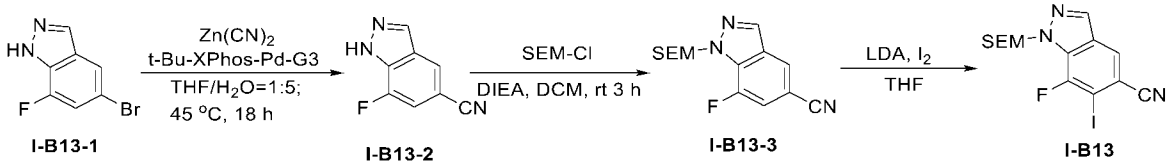
I-B8-5 I-B12

步骤 1：将 **I-B8-5**(1.1 g, 4.279 mmol)溶解于乙酸酐(5 mL)中，升至 100 °C 反应 3 小时。将反应液缓慢倒至冰的饱和碳酸氢钠溶液(100 mL)中，直至 pH 等于 8，加入乙酸乙酯(3×100 mL)萃取，有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤，将有机相干燥浓缩，用硅胶色谱法纯化(0-50%乙酸乙酯/石油醚)，得浅黄色固体 **I-B12**(1.06 g, 收率：82.81 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.03 (brs, 1H), 4.46 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).

LC-MS: m/z =297.0 $[M+H]^+$.

中间体 **I-B13** 的合成：7-氟-6-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-5-甲腈



I-B13-1 I-B13-2 I-B13-3 I-B13

步骤1：向**I-B13-1**(483 mg, 2.24 mmol)的四氢呋喃(1.0 mL)与水(5.0 mL)的溶液中加入$Zn(CN)_2$(352 mg, 3.0 mmol)，抽真空后用氩气置换3次。加入t-BuXPhos-Pd G3(119 mg, 0.15 mmol)，抽真空后用氩气再置换3次。45℃反应18小时。将反应液缓慢倒至冰水(10 mL)中，加入乙酸乙酯(3×10 mL)萃取，用硅藻土滤除不溶物，并用乙酸乙酯(20 mL)淋洗滤渣。合并有机相，用饱和盐水(2×50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/40 至1/2)得浅黄色固体**I-B13-2**(170 mg, 收率：47%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 14.21 (brs, 1H), 8.41 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=10.8 Hz, 1H).

LCMS: m/z 162.0 $[M+H]^+$.

步骤2：向**I-B13-2**(154 mg, 0.96 mmol)的二氯甲烷(5.0 mL)的溶液中加入SEM-Cl(320 mg, 1.92 mmol)和DIEA(0.53 mL, 2.88 mmol)，室温反应2小时。

将反应液倒至水(10 mL)中，加入乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合并有机相，用饱和盐水(2×50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/40 至1/2)得浅黄色固体**I-B13-3**(145 mg, 收率：52%)。

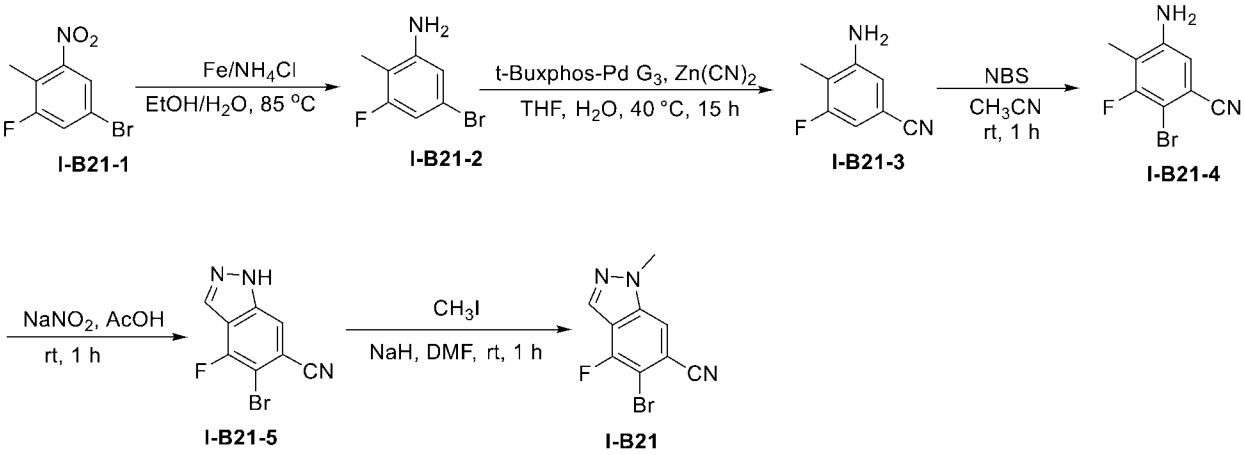
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 10.8, 1.2 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.60 (t, J=8.4 Hz, 2H), 0.89 (t, J=8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl3): δ ppm -128.48.

步骤 3：将 **I-B13-3**(243 mg , 0.83 mmol)溶解于四氢呋喃(15 mL)中，加入碘(423 mg, 1.67 mmol)，氮气保护下降温至 -65°C。滴加 LDA(2.0 M 于 THF 中，2.08 mL, 4.15 mmol)。滴毕，搅拌 30 分钟，然后升至室温反应 1 小时。将反应液缓慢倒至冰水(30 mL)中，加入乙酸乙酯(3×50 mL)萃取，有机相用饱和食盐水(2×50 mL)洗涤，将有机相干燥，浓缩，用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=0/1 至 1/10)，得无色油状物 **I-B13**(20 mg, 收率：5.1%)。

LCMS: m/z 416.1 $[M-H]^-$.

中间体**I-B21**的合成: 5-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-甲腈



步骤1：向**I-B21-1**(5.35 g, 22.9 mmol)的乙醇(60 mL)和水(30 mL)溶液中加入氯化铵(6.11 g, 114.3 mmol)和还原铁粉(6.4 g, 114.3 mmol)。反应液于 80 ℃反应 2 小时。将反应液冷却至室温后过滤，用乙醇(300 mL)淋洗滤饼。浓缩滤液，加乙酸乙酯(100 mL)溶解，用饱和盐水(2 × 100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/100 至1/3)得无色油状物**I-B21-2**(4.65 g, 收率：99 %)。

LCMS: m/z 204 $[M+H]^+$.

步骤2：向**I-B21-2**(4.65 g, 22.8 mmol)的四氢呋喃(10 mL)与水(50 mL)的溶液中加入$Zn(CN)_2$(2.69 g, 22.8 mmol)，抽真空后用氩气置换3次。加入t-BuXPhos-Pd G3(909 mg, 1.15 mmol)，抽真空后用氩气再置换3次。45 ℃反应15小时。将反应液缓慢倒至冰水(50 mL)中，加入乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取，用硅藻土滤除不溶物，并用乙酸乙酯(50 mL)淋洗滤渣。合并有机相，用饱和盐水(2 × 100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/40 至1/2)得浅黄色固体**I-B21-3**(3.03 g，收率：87.6 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6.82~6.78 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 2.01 (d, J = 1.6 Hz, 3H).

步骤 3：冰水浴下向 **I-B21-3** (2.70 g, 17.9 mmol)的乙腈(60 mL)溶液中加入 NBS (3.18 mg, 17.9 mmol)。室温搅拌反应 1 小时。将反应液倒入冰的饱和亚硫酸钠水溶液(50 mL)中，过滤，滤饼水洗，用硅胶色谱法(乙酸乙酯/石油醚=1/20 至 1/5)纯化得白色固体 **I-B21-4** (3.5 g，收率：95%)。

LCMS: m/z 228.9 $[M+H]^+$.

步骤 4：向反应瓶中依次加入 **I-B21-4** (3.5 g, 15.3 mmol)、醋酸(50 mL)和亚硝酸钠(2.11 g, 30.6 mmol)，将反应液在室温下搅拌 1 小时。反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/40 至 1/2)得到无色油状物 **I-B21-5** (3.2 g，收率：87%)。

LC-MS: m/z 239.3 $[M+H]^+$.

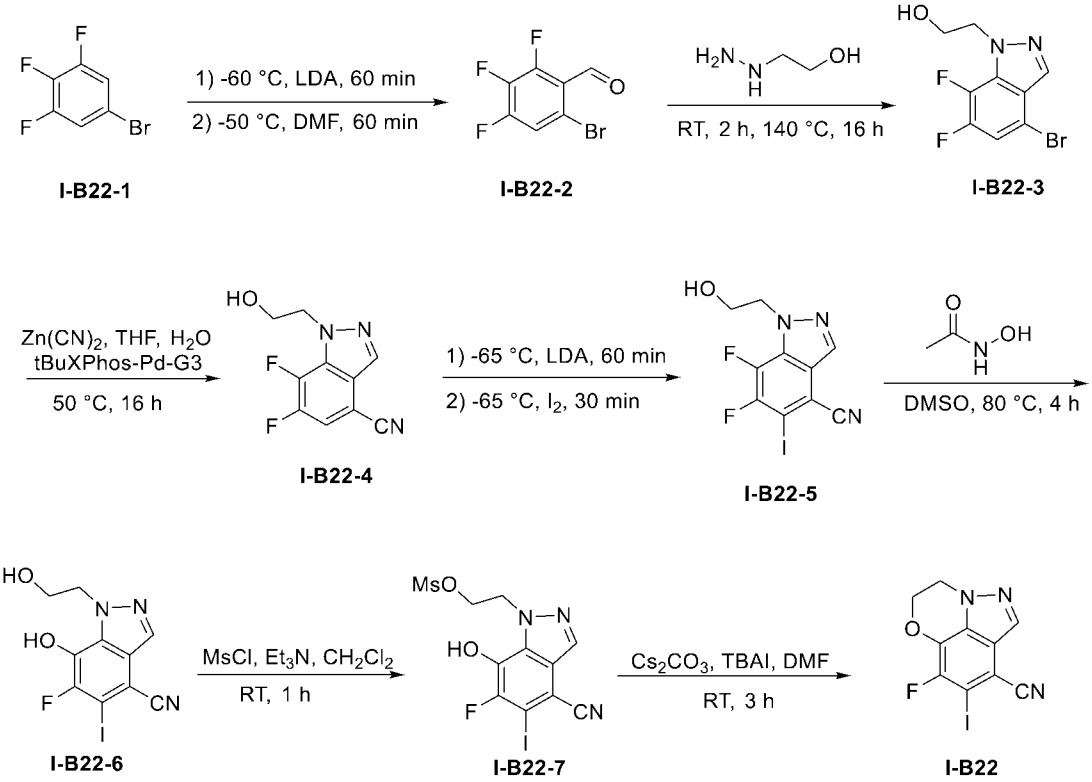
步骤 5：冰浴下，向 25 mL 圆底瓶中依次加入 **I-B21-5**(500 mg, 2.08 mmol)和 DMF(10 mL)，然后加入 NaH(60%)(166 mg, 4.16 mmol)，搅拌 5 分钟后，加入碘甲烷(590 mg, 4.16 mmol)，反应液于室温搅拌 1 小时。TLC 显示反应完全，加水(10 mL)稀释，用乙酸乙酯(15 mL*3)萃取。合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL)、饱和食盐水(30 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0-30%乙酸乙酯/石油醚)，得到白色固体 **I-B21**(270 mg，收率：51%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 4.14 (s,

3H).

LC-MS: m/z 255.8 $[M+H]^+$.

中间体 **I-B22** 的合成：9-氟-8-碘-2,3-二氢-[1,4]恶嗪[2,3,4-hi]吲哚-7-碳腈



I-B22-1 I-B22-2 I-B22-3 I-B22-4 I-B22-5 I-B22-6 I-B22-7 I-B22

步骤一：-65 ° C，氩气保护下向 **I-B22-1**（20.0 g，94.8 mmol）的 THF（200 mL）溶液中滴加 LDA（2.0 M in THF/Hexane，52.1 mL，104.2 mmol）。-65 ° C 反应 1 小时。快速滴加 DMF（20 mL）。于-65 ° C 继续反应 1 小时。反应液倒入冰的饱和氯化铵溶液（500 mL）中，二氯甲烷萃取（3×500 mL），合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，粗品硅胶色谱法(石油醚：乙酸乙酯=100:1)纯化得黄色油状物 **I-B22-2** (18.6 g，收率：82.1%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ ppm 10.24 (s, 1H), 7.41~7.36 (m, 1H).

步骤二：将 **I-B22-2**（18.0 g，75.3 mmol）和 2-肼基乙醇（11.7 g，154.2 mmol）的乙醇（180 mL）溶液置于闷罐中。先室温反应 2 小时，后升温到 140 ° C 反应 16 小时。将反应液浓缩，残余物经柱层析（二氯甲烷：石油醚：乙酸乙酯=2：4：1）纯化得白色固体 **I-B22-3**（14.7 g，收率：70.4%）。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21(dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl3): δ ppm -139.98, -161.46.

步骤三：向**I-B22-3**（15.8 g，57.0 mmol）和氯化锌（4.7 g，40.0 mmol）的THF（1.05 L）和水（700 mL）溶液中加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)（2.26 g，2.84 mmol）。氩气置换空气三次。升温到50 °C反应16小时。将反应液过滤，滤液减压浓缩除去溶剂THF。反应液用水（500 mL）稀释，然后用二氯甲烷（3×500 mL）萃取，合并有机相，饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干。粗品经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=3：1）纯化得类白色固体**I-B22-4**（12 g，收率：94.3%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)： δ ppm 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 10.4, 6.0 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.2 Hz, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6): δ ppm -142.12, -148.35.

步骤四：-65 °C，氩气保护下向**I-B22-4**（9.0 g，40.3 mmol）的THF（250 mL）溶液中滴加LDA（2.0 mol/L in THF/Hexane，60.5 mL，60.5 mmol）。-65 °C反应60分钟。滴加碘（15.4 g，60.5 mmol）的THF（30 mL）溶液。-65 °C反应30分钟。将反应液倒入冰的饱和氯化铵水溶液中（500 mL），乙酸乙酯萃取（3×300 mL），合并有机相，饱和盐水洗（3×500 mL），无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，硅胶色谱法(石油醚：乙酸乙酯=2：1)纯化得黄色油状物**I-B22-5**（7.6 g，收率：54.0%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ： δ ppm 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.2 Hz, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6): δ ppm -120.26, -145.05.

步骤五：向**I-B22-5**（6.6 g，18.9 mmol）和碳酸钾（13.1 g，94.5 mmol）的DMSO（70 mL）溶液中加入乙酰氧肟酸（4.3 g，56.7 mmol）。加热至80 °C反应4小时。反应液倒入冰水中（200 mL），aq. 2M HCl盐酸调pH至6。过滤，滤饼硅胶色谱法(二氯甲烷:甲醇=10：1)纯化得黄色油状物**I-B22-6**（5.6 g，收率：85.3%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.08 (s, 1H), 4.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79

(t, J = 5.6 Hz, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6): δ ppm -120.23.

步骤六：0° C，氩气保护下向 **I-B22-8**（366 mg，1.05 mol）和三乙胺 (213.1 mg，2.10 mol)的二氯甲烷（20 mL）溶液中缓慢滴加用甲磺酰氯（180.4 mg，1.57 mmol ）的二氯甲烷（5 mL）溶液。室温反应 1 小时。反应液加二氯甲烷（20 mL）稀释，饱和盐水（2×20 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩近干得粗品 **I-B22-9**，直接用于下一步。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.24 (s, 1H), 4.85 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H).

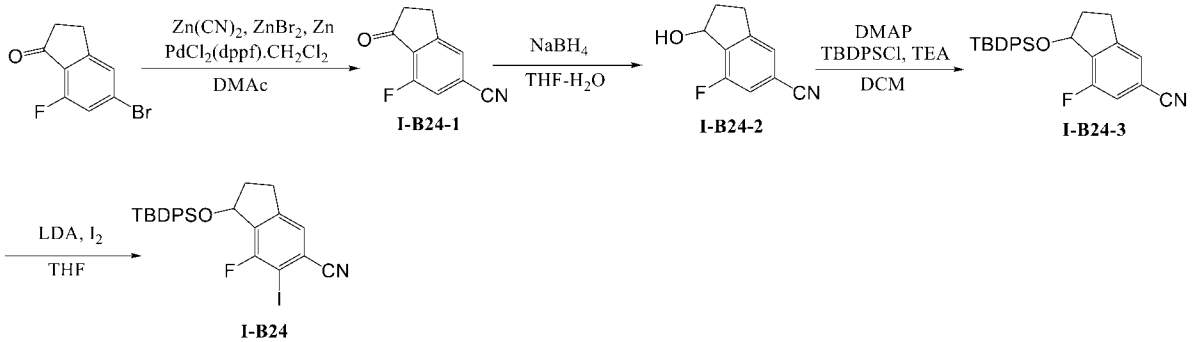
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6): δ ppm -121.16.

步骤七：向上一步粗品 **I-B22-9** 的 DMF（10 mL）溶液中加入碳酸铯（687 mg，2.10 mmol）以及四丁基碘化胺（9 mg，0.1mmol）。真空氩气置换 3 次。室温反应 3 小时。将反应液缓慢倒至冰水（10 mL）中，加入乙酸乙酯（3×20 mL）萃取，有机相合并，饱和盐水（2×20 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化（乙酸乙酯/石油醚=1/50 ~ 1/3）得到 **I-B22** 9-氟-8-碘-2,3-二氢-[1,4]恶嗪[2,3,4-hi]吲哚-7-碳腈（198 mg，两步收率：57.1 %）

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)： δ ppm 8.24 (s, 1H), 4.85 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 5.2 Hz, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6): δ ppm -121.16.

中间体 **I-B24** 的合成: 1-((叔丁基二苯基甲硅烷基）氧基）-7-氟-6-碘-2,3-二氢-1H-茚-5-腈



步骤一：干燥的单口瓶中依次加入 5-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (1.37 g, 6 mmol)，二茂铁二氯化钯-二氯甲烷复合物 （245 mg, 0.30 mmol），氰化锌

（493.2 mg, 4.2 mmol），溴化锌（135.1 mg, 0.60 mmol）,锌粉（19.6 mg, 0.30 mmol）, N,N-二甲基乙酰胺(15 mL)，氮气吹扫半分钟，100 ℃搅拌 17 小时。点板显示反应完全，加入乙酸乙酯，将反应液用硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤。滤液加水，用乙酸乙酯萃取,有机相用食盐水洗涤，硫酸钠干燥浓缩。残留物通过硅胶色谱法纯化（25%乙酸乙酯/石油醚），得到棕色固体 I-B24-1（987 mg，产率：94%）。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ7.58 (s,1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

步骤二：向干燥的三口瓶中依次加入 I-B24-1 (800 mg, 4.57 mmol)，四氢呋喃(12 mL)和水（4 mL），加入硼氢化钠（172 mg, 4.57 mmol）,室温下搅拌 16 小时。点板显示反应完全，加入水和稀盐酸。水层用乙酸乙酯萃取，有机相用食盐水洗涤，硫酸钠干燥浓缩得到棕黄色的粗品固体 B24-2（782 mg，产率：96%）。

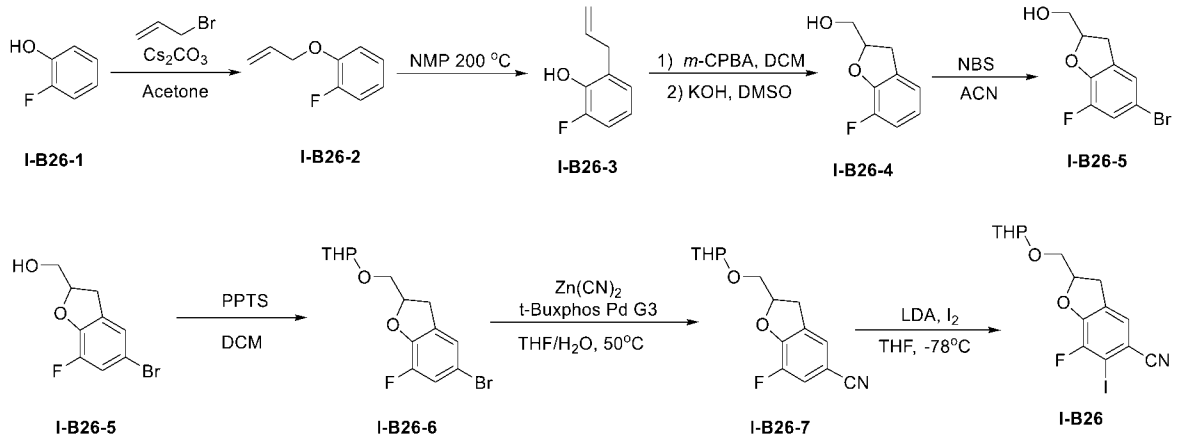
步骤三：在 20 度下向干燥的单口瓶中把化合物 I-B24-2 (870 mg, 4.91 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)，加入三乙胺 (993 mg, 9.82 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(60 mg, 0.49 mmol)。最后加入叔丁基二苯基氯硅烷 (2.02 g, 7.37 mmol)。反应液在 20 ℃下搅拌 16 小时。点板显示反应完全。反应液减压浓缩干。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（3%乙酸乙酯/石油醚），得到黄色油状液体 I-B24-3（675 mg，收率：33%）。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ7.75-7.65 (m, 4H), 7.50-7.35 (m, 6H), 7.30 (s, 1H),7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.05 (s, 9H).

步骤四：向干燥的三口瓶中依次加入 I-B24-3 (575 mg, 1.38 mmol)，四氢呋喃(5 mL)，氮气保护下在-70 ℃下滴加 LDA (1.38 mL, 2.77 mmol, 2.0 M)，产生的黄色溶液在-70 ℃下搅拌 90 分钟。然后向溶液中加入碘(702 mg, 2.77 mmol)，并在-70 ℃下继续搅拌 30 分钟。点板显示有很少量原料剩余。反应用水淬灭并恢复至室温,加入 10%硫代硫酸钠水溶液。水层用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（5%乙酸乙酯/石油醚），得到无色油状液体 I-B24

（648 mg，收率：86%）。

中间体 **I-B26** 的合成：7-氟-6-碘-2-（((四氢-2H-吡喃-2-基）氧基）甲基）-2,3-二氢苯并呋喃-5-碳腈



步骤 1：将 **I-B26-1**(10 g，89.206 mmol)、烯丙基溴(12.95 g, 107 mmol)和 Cs2CO3(43.6 g，133.8 mmol)加入丙酮(100 mL)中，室温下搅拌 12 小时。用水稀释反应液并用乙酸乙酯萃取，有机层用 Na2SO4 干燥，减压浓缩，残余物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/石油醚 =1/20)纯化，得到中间体 **I-B26-2** (13g, 收率：95.77%)，为无色油状物。

1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.14 – 6.85 (m, 4H), 6.06 (ddt, J = 17.3, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 5.42 (dq, J = 17.4, 1.7 Hz, 1H), 5.30 (dq, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.60 (dt, J = 5.4, 1.5 Hz, 2H).

步骤 2：将中间体 **I-B26-2** (8 g，52.56 mmol)溶于 NMP(80 mL)中，加热至 200℃搅拌三小时，冷却至室温，加入乙酸乙酯（300 mL）稀释。有机层用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，除去溶剂。所得中间体 **I-B26-3** (5 g, 收率：62.5%)，为黄色油状物。

步骤 3：将中间体 **I-B26-3** (5 g，32.85 mmol)溶于二氯甲烷(50 ml)中，0℃下加入 m-CPBA(7.37 g, 42.715 mmol), 在室温下搅拌 4 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释，饱和碳酸氢钠溶液洗，饱和亚硫酸钠水溶液洗，有机相用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，得到粗品。将粗品溶于 DMSO（50 mL）中，0℃下，加入 KOH(2.4 g, 42.715 mmol)水溶液（15 mL），室温下，反应 4 小时。反应液中加冰水淬灭，用乙酸乙酯稀释，有机相经水解，饱和食盐水

洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，经硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚 =1/10)得中间体 **I-B26-4** (5 g, 收率：90.49 %)。

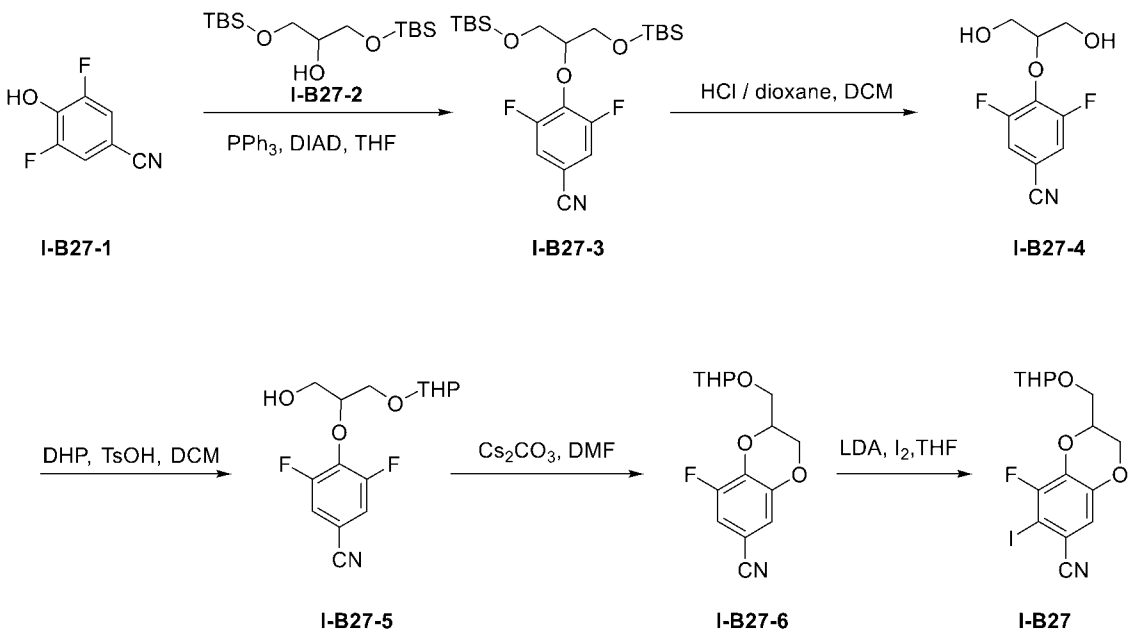
步骤 4：将中间体 **I-B26-4** (5 g, 29.73 mmol)溶解于乙腈 (50 mL)中，室温下，缓慢加入 NBS((5.82 g, 32.71 mmol)。反应液室温下搅拌 2 小时。过滤混合物，减压浓缩滤液，残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚 =1/10)纯化，得到中间体 **I-B26-5** (6 g，收率：81.68%)。

步骤 5：将中间体 **I-B26-5** (2 g, 8.095 mmol)、DHP (1.36 g, 16.19 mmol)和 PPTS (0.2 g, 0.81 mmol)溶解于 DCM (20 mL)中，将反应液在室温下搅拌过夜。过滤混合物，减压浓缩滤液，残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚 =1/20)纯化，得到中间体 **I-B26-6** (2.7 g，收率：98%)。

步骤 6：将中间体 **I-B26-6** (2.7 g, 8.153 mmol)、t-BuXPhos- Pd- G3 (0.32 g, 0.408 mmol)和 Zn(CN)2 (0.96g, 8.153 mmol)溶解于 THF (30 mL)和 H2O(10 mL)中，将反应液在氮气保护下 40oC 搅拌过夜。过滤混合物，减压浓缩滤液，残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚 =1/10)纯化，得到中间体 **I-B26-7** (2 g，收率：88.47 %)。

步骤 7：-65 ºC，氩气保护下向 **I-B26-7**(1.8 g，6.491 mmol)的四氢呋喃(8 mL)溶液中滴加碘(2.47 g, 9.437 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液。滴毕，-65 oC 搅拌 10 分钟。滴加 LDA(2.0 mol/L 于 THF/己烷中，6.5 mL，12.982 mmol)。-65 oC 反应 2 小时。将反应液缓慢倒至冰冷的饱和氯化铵溶液(20 mL)中。加入乙酸乙酯(3 * 30 mL)萃取，合并有机相，用饱和盐水(2 * 30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/5)得到 **I-B26** (1.9 g，收率：72.60 %)。

中间体**I-B27**的合成：8-氟-7-碘-2-（（（四氢-2H-吡喃-2-基）氧基）甲基）-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-腈



步骤 1：向干燥的三口瓶中依次加入超干四氢呋喃(50 mL)、**I-B27-1** (0.5 g，3.33 mmol)、**I-B27**-2 (1.24 g，3.87 mmol)，于氮气保护下，加入三苯基膦(1.27 g，4.84 mmol)和 DIAD(0.978 g，4.84 mmol)。反应液在 25 摄氏度下搅拌 3 小时。反应完全后，反应液加水(100 mL)稀释，用乙酸乙酯(40 mL * 2)萃取。合并有机相，饱和食盐水(100 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0-15%乙酸乙酯/石油醚)，得到 **I-B27-3** (1.476 g，收率：100%)。

步骤 2：向干燥的三口瓶中依次加入 DCM(20 mL)、**I-B27-3** (1.476 g，3.33 mmol)、盐酸 1,4-二氧六环溶液(20 mL, 4.0 M)，反应液在 25℃下搅拌 2 小时。反应完毕后，将反应液减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法纯化，得到 **I-B27-4** (0.58 g，收率：77.2%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.31 - 7.24 (m, 2H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 3.97 - 3.96 (m, 4H).

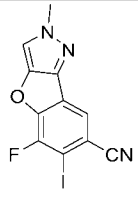
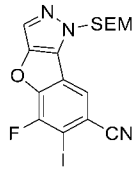
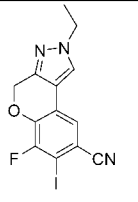
步骤 3：向干燥的三口瓶中依次加入 DCM(5 mL)、**I-B27-4** (100 mg，0.436 mmol), DHP (37 mg，0.436 mmol), TsOH (7.5 mg，0.0436 mmol)反应液在 25℃下搅拌过夜。反应完毕后，将反应液减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法纯化，得到 **I-B27-5** (40 mg，收率：29.3%)。

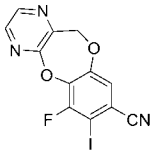
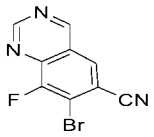
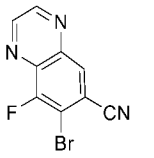
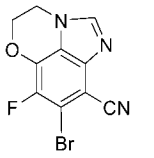
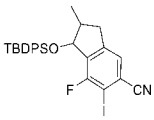
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 - 7.80 (m, 2H), 5.01 - 4.97 (m, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 4H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 6H).

步骤 4：向干燥的三口瓶中依次加入 DMF(5 mL)、**I-B27-5** (100 mg，0.319 mmol), Cs_2CO_3 (156 mg，0.479 mmol)反应液在 80℃下微波搅拌 0.5 小时。反应完毕后，反应液加水(20 mL)稀释，用乙酸乙酯(10 mL * 2)萃取。合并有机相，饱和食盐水(30 mL)洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化，得到 **I-B27-6** (40 mg，收率：42.7%)。

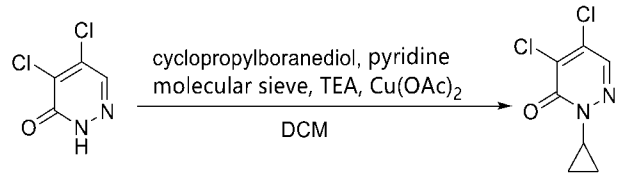
步骤 5：**I-B27-6** (0.20 g, 682 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液降温至-78℃后，加入二异丙基氨基锂(0.68 mL, 1.36 mmol)，搅拌 30 分钟得到淡黄色溶液。维持-78℃，逐滴加入碘(0.260 g, 1.02 mmol)的四氢呋喃（2 mL）溶液，先褪色后逐渐成红色，搅拌 30 分钟。反应液回温至室温，加饱和亚硫酸钠溶液（20 mL），乙酸乙酯（3 * 30 mL）萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水（50 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，硅胶柱层析纯化中间体 **I-B27** (0.10 g，收率：35%)。

如下中间体是用相应的中间体或原料，用以上的方法或其改进以及文献报道的方法 来合成的。

中间体编号	结构式	中文名称	分析数据
B10		5-氟-6-碘-2-甲基-2H-苯并呋喃并[3,2-c]吡唑-7-甲腈	LCMS：m/z 342.1 $[M+H]^+$.
B12		5-氟-6-碘-1-((2-（三甲基甲硅烷基）乙氧基）甲基）-1H-苯并呋喃[3,2-c]吡唑-7-腈	LCMS：m/z 458 $[M+H]^+$.
B39		2-乙基-6-氟-7-碘-2,4-二氢苯并吡喃并[4,3-c]吡唑-8-甲腈	LCMS：m/z 369.9 $[M+H]^+$.

B71		6-氟-7-碘-11H-苯并[2,3][1,4]二氧杂[5,6-b]吡嗪-8-腈	LCMS：m/z 370 $[M+H]^+$.
I-B16		7-溴-8-氟喹唑啉-6-腈	LCMS：m/z 252 $[M+H]^+$.
I-B17		7-溴-8-氟喹喔啉-6-腈	LCMS：m/z 252 $[M+H]^+$.
I-B23		7-溴-6-氟-3,4-二氢-5-氧-1,2a-二氮杂萘-8-腈	LCMS：m/z 282 $[M+H]^+$.
I-B25		1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-7-氟-6-碘-2-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-腈	LCMS：m/z 556 $[M+H]^+$.

中间体 **C1** 的合成：4,5-二氯-2-环丙基哒嗪-3（2H）-酮



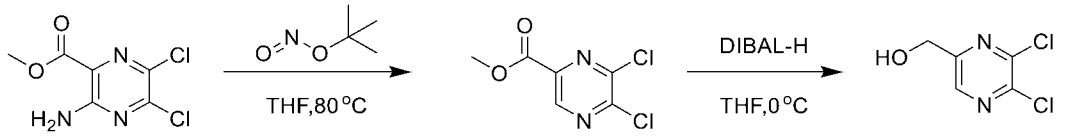
C1-1 **C1**

步骤 1：向单口烧瓶中依次加入化合物 **C1-1** (100 mg, 0.606 mmol)，环丙基硼酸(78 mg, 0.909 mmol)、吡啶(96 mg, 1.212 mmol) 、醋酸铜(220 mg, 1.212 mmol) 、三乙胺(123 mg, 1.212 mmol) 、分子筛(210 mg,1.212 mmol)和 DCM(10 mL)，反应液在 40 °C 下搅拌 18 小时。用硅藻土滤除不溶物，并用 DCM(100 mL)淋洗滤渣，滤液减压浓缩至干，用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/10 至 1/1)得白色固体 **C1**(60 mg，收率：48.3 %)。

LCMS: m/z 205 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.72 (s, 1H), 4.12 (ddd, J = 14.4, 7.5, 4.1 Hz, 1H), 1.16 – 1.10 (m, 2H), 1.08 – 1.01 (m, 2H).

中间体 **C2** 的合成：(5,6-二氯吡嗪-2-基) 甲醇



C2-1 C2-2 C2

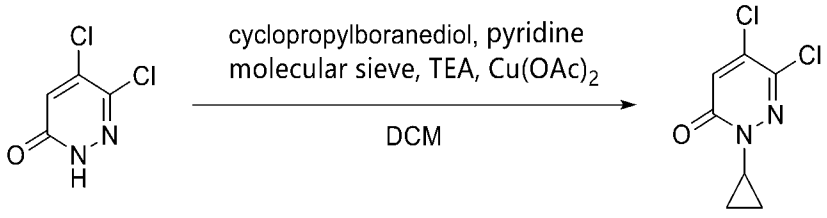
步骤 1：向单口烧瓶中依次加入 **C2-1**(2 g, 9 mmol)、THF（15 mL）和亚硝酸叔丁酯(8.6 mL, 72 mmol)。将其在 80 oC 下搅拌 18 h。冷却后减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯 ＝ 10/1)，得到 **C2-2** (0.96 g, 收率 100%)，为无色油状物。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.00 (s, 1H), 4.05 (s, 3H).

步骤 2：向单口烧瓶中加入 **C2-2** (950 mg, 4.59 mmol)和 THF(15 mL)。将其降温至 0 oC，缓慢加入 DIBAL-H (9.2 mL, 9.18 mmol)，将反应液在 0 oC 搅拌 1 小时。TLC 显示反应完成。向反应液中加入饱和的酒石酸钾钠水溶液并搅拌半小时，用水稀释滤液并用乙酸乙酯萃取。将有机层用 Na2SO4 干燥，减压浓缩残余物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯 ＝ 3/1)得到 **C2** (620 mg，收率 75.4%)，为黄色油状物。

LC-MS: m/z 179 $[M+H]^+$.

中间体 **C3** 的合成：5,6-二氯-2-环丙基-3H,2H-1,2-二嗪-3-酮

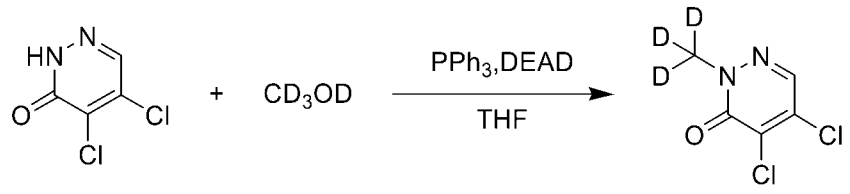


C3-1 C3

步骤 1：向单口烧瓶中依次加入化合物 **C3-1** (200 mg, 1.21 mmol), 环丙基硼酸(156 mg, 1.82 mmol)、吡啶(192 mg, 2.42 mmol) 、醋酸铜(440 mg, 2.42 mmol) 、三乙胺(246 mg, 2.42 mmol) 、分子筛(210 mg)和 DCM(15 mL), 反应液在 40 °C 下搅拌 18 小时。用硅藻土滤除不溶物，并用 DCM(100 mL)淋洗滤渣，滤液减压浓缩至干，用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚，0-25%)得黄色固体 **C3**(105 mg, 收率：42.2 %)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (s, 1H), 4.03 (ddd, J = 7.6, 4.4, 3.3 Hz, 1H), 1.17 – 1.01 (m, 4H).

中间体 **C4** 的合成：4,5-二氯-2-(甲基-d_3)哒嗪-3(2H)-酮



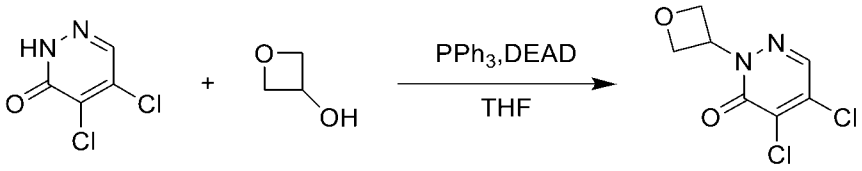
C1-1 **C4**

步骤 1：向单口烧瓶中依次加入 THF(2 mL),化合物 **C1-1** (100 mg, 0.6 mmol), CD_3OD (24 mg, 0.67 mmol), PPh_3 (191 mg, 0.73 mmol), 和 DEAD (127 mg, 0.73 mmol), 反应液在室温下搅拌 1 小时。TLC 显示新点生成，反应液旋干过柱(乙酸乙酯/石油醚，0-20%)得白色固体 **C4**(95 mg, 0.52 mmol,收率：86.1 %)。

LCMS: m/z 182[M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H).

中间体 **C5** 的合成：4,5-二氯-2-(氧杂环丁烷-3-基)哒嗪-3(2H)-酮



C1-1 **C5**

步骤 1：向单口烧瓶中依次加入 THF(5 mL),化合物 **C1-1** (300 mg, 1.82 mmol), 氧杂环丁烷-3-醇 (270 mg, 3.64 mmol), PPh_3 (954 mg, 3.64)和 DEAD (127 mg, 0.73 mmol), 反应液在 35 °C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示目标产物生成，反应液旋干过柱(乙酸乙酯/石油醚，0-35%)得白色固体 **C5**(110 mg, 0.5 mmol,收率：27.3 %)。

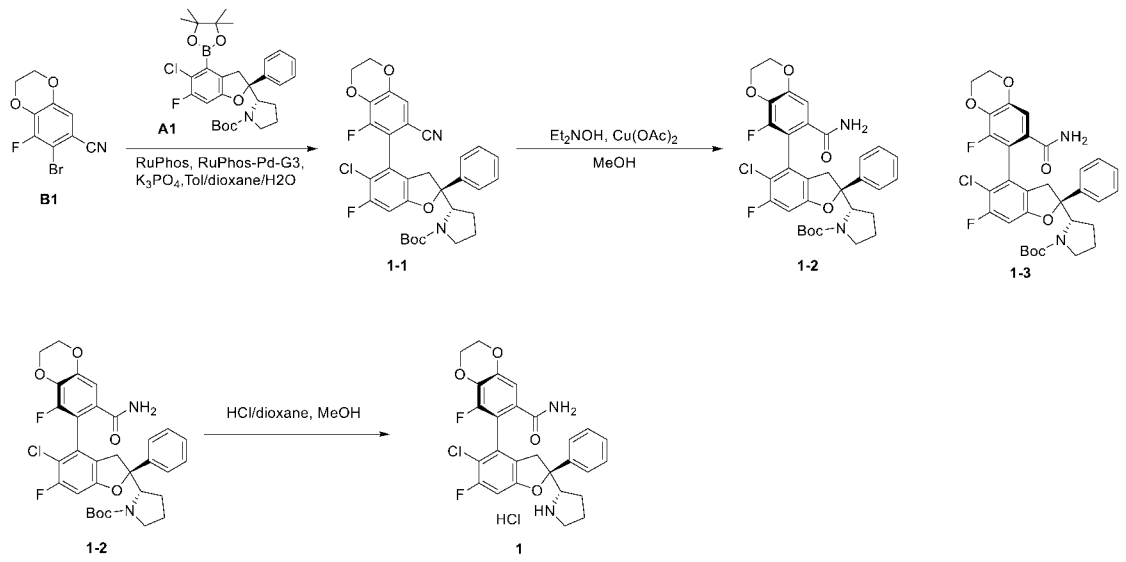
LCMS: m/z 221[M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 5.97 – 5.83 (m, 1H), 5.04 – 4.93 (m, 4H).

实施例1： 化合物**1**和**1'**的合成

化合物 1：7-((2S,4S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲酰胺

化合物 1'：7-((2S,4R)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲酰胺



步骤 1：向反应瓶中依次加入中间体 A**1** (3.57 g, 6.556 mmol)、中间体 B**1**(2 g, 6.556 mmol)、磷酸钾(5.57 g, 26.225 mmol)、甲苯(30 mL)、水(15 mL)、1,4-二氧六环(30 mL)、$Pd_2(dba)_3$(0.90 g, 0.983 mmol)和 N-XantPhos 97% (CAS:261733-18-0，0.72 g, 1.311 mmol)，反应液用氮气保护，在 110℃下搅拌 18 小时。向反应液中加入水，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 5: 1)得到混合物，为黄色固体 **1-1**(2.03 g，收率：52.03%)。LC-MS: m/z 595.1 $[M+H]^+$.

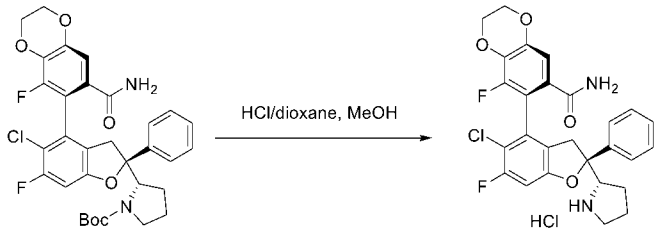
步骤 2：向单口烧瓶中依次加入化合物 **1-1** (2000 mg, 3.361 mmol)、甲醇(30 mL)、醋酸铜(1825.09 mg, 10.083 mmol)和二乙基羟胺(10.367 mL, 100.834 mmol)，反应液在 25 °C 下搅拌 16 小时。有红色固体析出。反应完毕后，将反应液浓缩，向得到的残留物加入氨水，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 2: 1)得到 **1-2**(660 mg，收率 36.03%)和 **1-3**(100 mg，收率 5.5%)。LC-MS: m/z 613.2 $[M+H]^+$.

步骤 3：将化合物 **1-2**(470 mg， 0.767 mmol)溶解在 MeOH (10 mL)中，加入 HCl/1,4-二氧六环(4M, 10 mL)。将混合物在 20°C 下搅拌 3 小时。将混合物浓缩得到化合物 **1**(385 mg，收率 91.41%)的盐酸盐，为黄色固体。

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.58-7.56 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 6.98 (d, J =1.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 4H),

4.23-4.21 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 3H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.06-1.89(m, 3H).

LC-MS: m/z 513.1 $[M+H]^+$.



1-3 1'

步骤 4：将化合物 **1-3**(100 mg，0.163 mmol)溶解在 MeOH(5 mL)中，加入 HCl/1,4-二氧六环(4M, 5 mL)。将混合物在 20°C 下搅拌 3 小时。将混合物浓缩得到化合物 **1'**(80 mg，收率 89.27%)的盐酸盐，为白色固体。

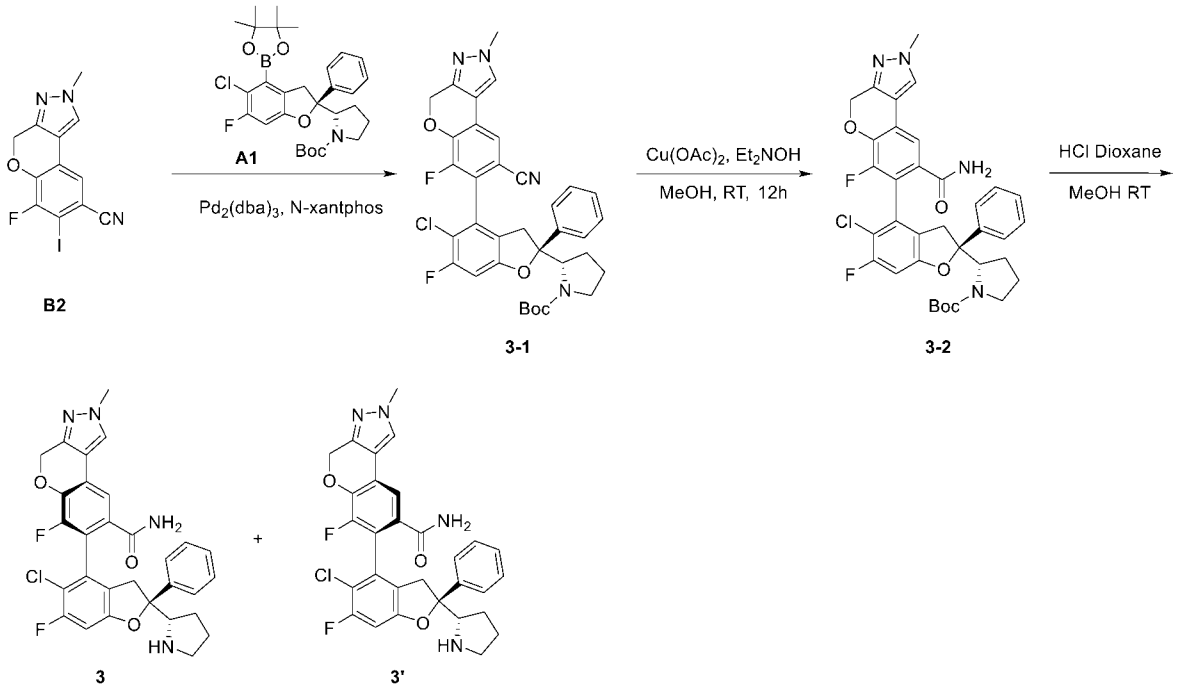
^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.45-7.43 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (d, J =1.2 Hz, 1H), 4.36-4.33 (m, 4H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.35-3.47 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.27-2.19(m, 1H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 1H).

LC-MS: m/z 513.1 $[M+H]^+$.

实施例 2：化合物 3 和 3'的合成

化合物 3：(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺

化合物 3'：(R)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺



步骤 1：向反应瓶中依次加入中间体 **B2** (90 mg, 0.25 mmol)、中间体 **A1**(138 mg, 0.25 mmol)、磷酸钾(323 mg, 1.52 mmol)、甲苯(1 mL)、1,4-二氧六环(1 mL)、水(0.4 mL)、$Pd_2(dba)_3$(23 mg, 0.025 mmol)和 N-Xantphos (28 mg, 0.05 mmol)，反应液在 100℃氮气保护下搅拌 12 小时。反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 3：1)得到中间体 **3-1**(90 mg，收率：33.61%)。

LC-MS：m/z 545 $[M -100]^+$.

步骤 2：向反应瓶中依次加入中间体 **3-1**(60 mg, 0.14 mmol)、甲醇(5 mL)、醋酸铜(76 mg, 0.419 mmol)和二乙基羟胺(313 mg, 4.185 mmol)，反应液在室温下搅拌 12 小时。反应完毕后，将反应液过滤浓缩。得到的残留物通过薄层色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 1：1)得到白色固体 **3-2**(70 mg，收率：76.1%)。

LC-MS：m/z 663 [M +H]+.

步骤 3：向反应瓶中依次加入中间体 **3-2**(70 mg, 0.105 mmol)、甲醇(1 mL)和盐酸 1,4-二氧六环溶液(1 mL, 4.0 M)，反应液在 25℃下搅拌 2 小时。反应完毕后，将反应液减压浓缩。将剩余物经制备 HPLC 纯化并冻干得到黄色固体化合物 **3**(18.81 mg，盐酸盐)和黄色固体化合物 **3'**(13.68 mg，盐酸盐)。

化合物 **3**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.4 Hz,

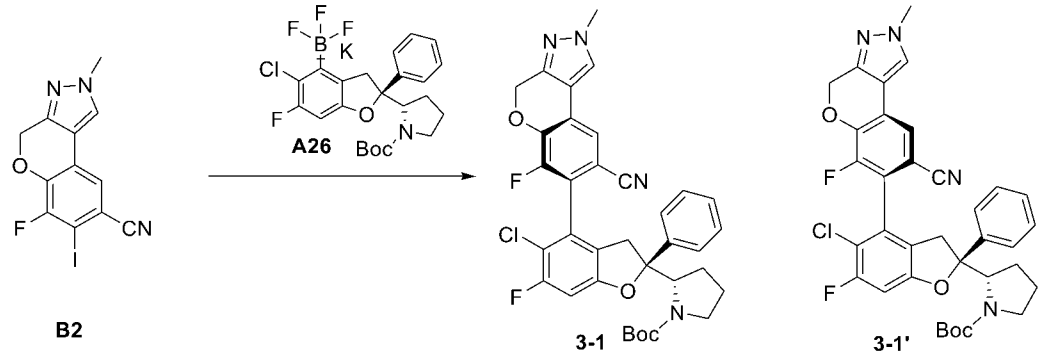
1H), 7.44 (dt, J = 6.8, 1.3 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.53-3.48 (m, 3H), 3.1-3.06 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 1H).

LC-MS：m/z 563 $[M+H]^+$.

化合物 **3'**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.24 (dd, J = 9.8, 7.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.65 – 3.47 (m, 3H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 2.38 – 2.16 (m, 1H), 2.16 – 1.98 (m, 2H), 1.87 (dt, J = 21.2, 8.7 Hz, 1H).

LC-MS：m/z 563 $[M+H]^+$.

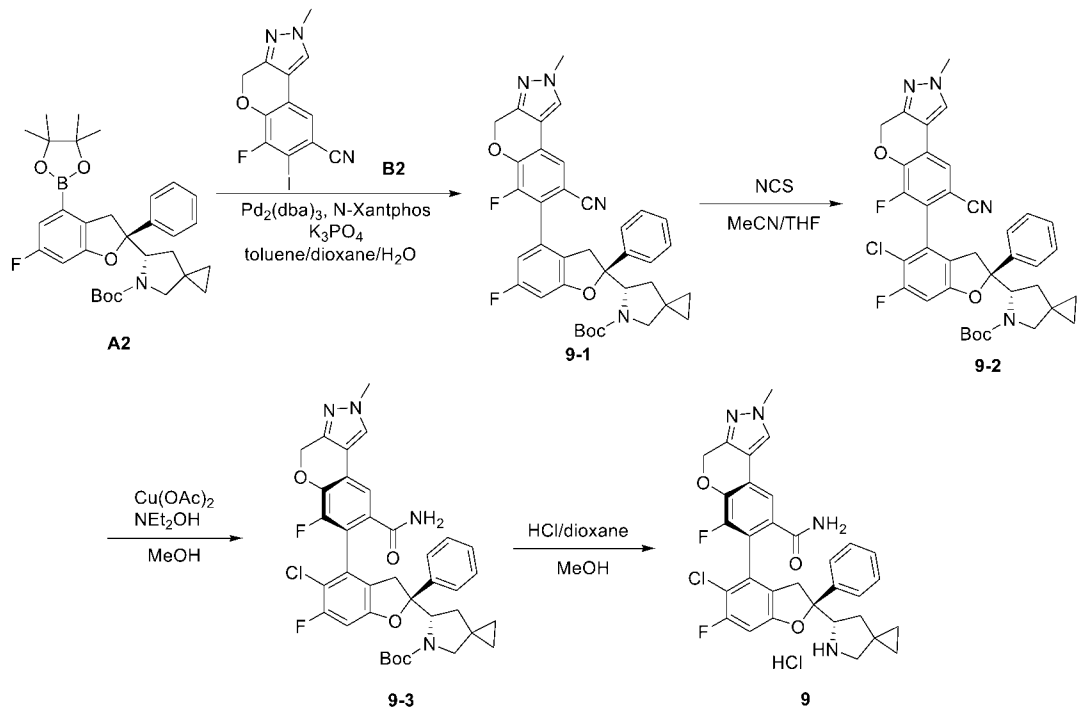
实施例 2' 化合物 3-1 的合成：以 A26 为原料



向三口瓶中依次加入 B2 (104 g), A26 (174.69g，1.15eq), Na_2CO_3 (76.84g，2.5eq)，CPME（1787mL，20V）和 H_2O（894mL，10V）。在氮气保护下加入$[Pd(C_3H_5)Cl]_2$（2.12g，0.02eq）和(t-Bu)PhCPhos （9.39g，0.08eq）的 CPME 溶液。在氮气保护下反应液加热 85°搅拌 18 小时，中控>95%转化率。反应液冷却，过滤，有机相水洗，干燥，减压浓缩得到淡黄色固体产物 190g（3-1/3-1'=54/46, 90% purity, 99% yield）。

实施例3：化合物9的合成：

(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺盐酸盐



A2 9-1 9-2 9-3 9

步骤 1：参照化合物 **1** 的合成方法，使用中间体 **A2** 代替中间体 **A1**，中间体 **B2** 代替中间体 **B1**，进行一步反应得到中间体 **9-1**。

LC-MS: m/z 537 $[M+H-100]^+$.

步骤 2：向耐压封管中依次加入中间体 **9-1** (55 mg, 0.086 mmol)、MeCN (1.6 mL)、THF (0.4 mL)和 NCS(13.26 mg, 0.099 mmol)，反应液在 47°C 下搅拌过夜。反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=3/1)得到黄色固体 **9-2**(57.5 mg，收率：99%)。

LC-MS: m/z 615 $[M -55]^+$.

步骤 3：参照化合物 **1** 的合成方法，使用中间体 **9-2** 代替中间体 **1-1**，进行一步反应得到中间体 **9-3**。

LC-MS: m/z 589 $[M+H-100]^+$.

步骤4：参照化合物**1**的合成方法，使用中间体**9-3**代替中间体**1-2**，进行一步反应得到化合物**9**。

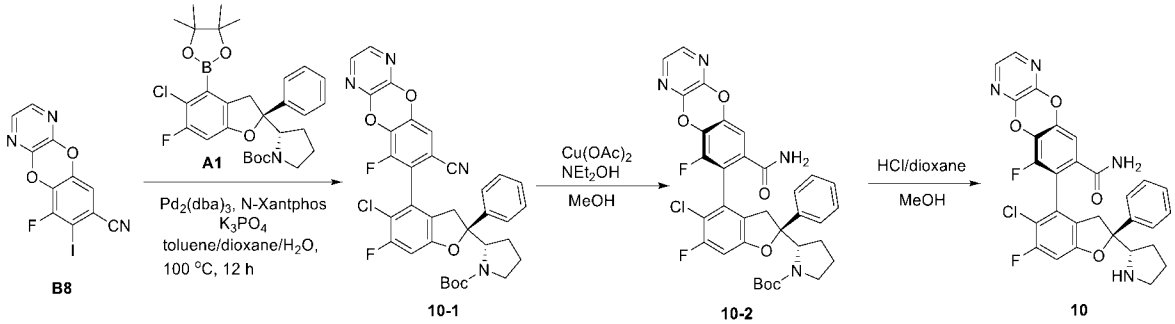
^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.46 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.56 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.24 – 3.06 (m, 3H), 2.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 0.82 – 0.64 (m,

4H).

LC-MS: m/z 589 $[M+H]^+$.

实施例4：化合物10的合成：

(S)-8-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-9-氟苯并[5,6][1,4]二氧杂环己二烯[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺



步骤 1：向反应瓶中依次加入中间体 **B8** (390 mg, 0.717 mmol)、中间体 **A1**(300 mg, 0.591 mmol)、磷酸钾(761.08 mg, 3.585 mmol)、甲苯(3 mL)、二氧六环（3 mL）、水(1.2 mL)、$Pd_2(dba)_3$ (54.72 mg, 0.060 mmol)和 N-Xantphos (65.92 mg, 0.120 mmol)，将反应液在 100℃氮气保护下搅拌 12 小时。反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（石油醚/乙酸乙酯 =3：1）得到中间体 **10-1**(160 mg，收率：41.51%)。

LC-MS：m/z 645 $[M+H]^+$.

步骤 2：向反应瓶中依次加入中间体 **10-1**(160 mg, 0.248 mmol)、甲醇(5 mL)、醋酸铜(148.56 mg, 0.744 mmol)和二乙基羟胺(0.765 mL, 7.441 mmol)，将反应液在 30℃下搅拌 1.5 小时。反应完毕后，将反应液过滤浓缩。得到的残留物通过柱色谱法法纯化（石油醚/乙酸乙酯 =2：1）得到白色固体 **10-2**（60 mg，收率：36.3%）。

步骤 3：向反应瓶中依次加入中间体 **10-2**（60 mg, 0.090 mmol）、二氯甲烷(2 mL)和盐酸 1,4-二氧六环(2 mL, 4.0 M)，将反应液在 35℃下搅拌 2 小时。反应完毕后，将反应液减压浓缩。将剩余物冻干得到化合物 **10** 的盐酸盐（26 mg，收率：48%)。

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.89 (dd, J = 13.7, 2.8 Hz, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.7

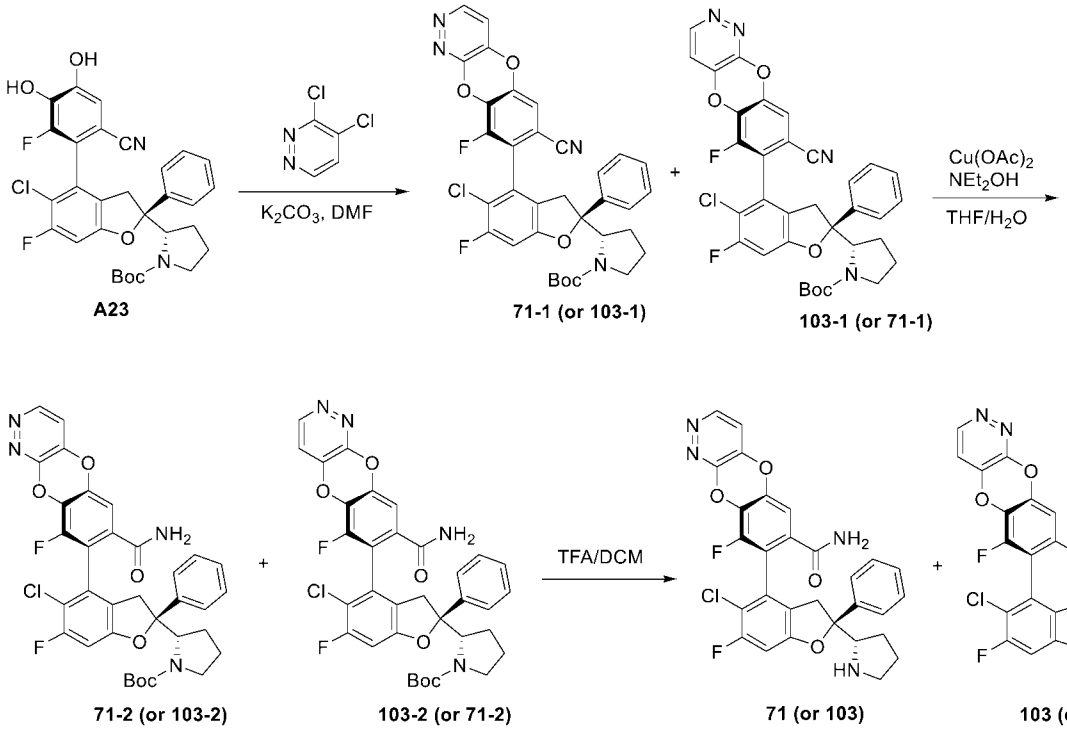
Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 22.7, 7.1 Hz, 2H), 3.25 – 3.16 (m, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.05 (dd, *J* = 15.5, 7.5 Hz, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 1H).

LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$.

实施例5：化合物71（或103）和化合物103（或 71）的合成：

化合物 71（或 103）：（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟苯并[5,6][1,4]二氧代[2,3-c]哒嗪-7-甲酰胺

化合物 103（或 71）：（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-6-氟苯并[5,6][1,4]二氧代[2,3-c]哒嗪-8-甲酰胺



步骤一：向 8 mL 微波管中依次加入化合物 **A23** (60 mg, 0.105 mmol)、3,4-二氯哒嗪 (22 mg, 0.148 mmol)、DMF (1 mL)和碳酸钾 (44 mg, 0.316 mmol)，反应液在 130℃微波封管下搅拌半小时。TLC 显示反应完成，反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（PE/EA = 1: 1）得到浅黄色泡沫状固体混合物 **71-1（或 103-1）**和 **103-1（或 71-1）**（30 mg，收

率：44.1%）。

LC-MS：m/z 589 $[M-56+H]^+$.

步骤二：向单口烧瓶中依次加入混合物**71-1（或 103-1）**和 **103-1 （或 71-1）**(30 mg, 0.047 mmol), THF(2 mL)、水(0.2 mL) 、醋酸铜(28 mg, 0.14 mmol)和二乙基羟胺(124.4 mg, 1.395 mmol), 反应液在 30 ºC 下搅拌 12 小时。有红色固体析出，反应完毕后，将反应液过滤浓缩。得到的残留物通过制备 TLC 纯化（PE/EA＝1: 10）分别得到浅黄色固体**71-2（或 103-2）**（10 mg，收率：32.43%）和浅黄色固体**103-2（或 71-2）**（5 mg，收率： 16.22%）。

71-2（或 103-2）:LC-MS: m/z 563 $[M-100+H]^+$.

103-2（或 71-1）:LC-MS: m/z 563 $[M-100+H]^+$.

步骤三：向反应瓶中依次加入**71-2（或 103-2）**（7 mg, 0.011 mmol）、DCM (1 mL)和TFA(0.1 mL)，反应液在30℃下搅拌1小时。反应完毕后，反应液减压浓缩。将剩余物经制备HPLC纯化并冻干得到白色固体化合物**71（或 103）**（2 mg，盐酸盐)。

向反应瓶中依次加入**103-2（或 71-2）**（5 mg, 0.007 mmol）、DCM (1 mL)和TFA(0.1 mL)，反应液在30℃下搅拌1小时。反应完毕后，反应液减压浓缩。将剩余物经制备HPLC纯化并冻干得到白色固体化合物**103（或71）**（1.34 mg，盐酸盐)。

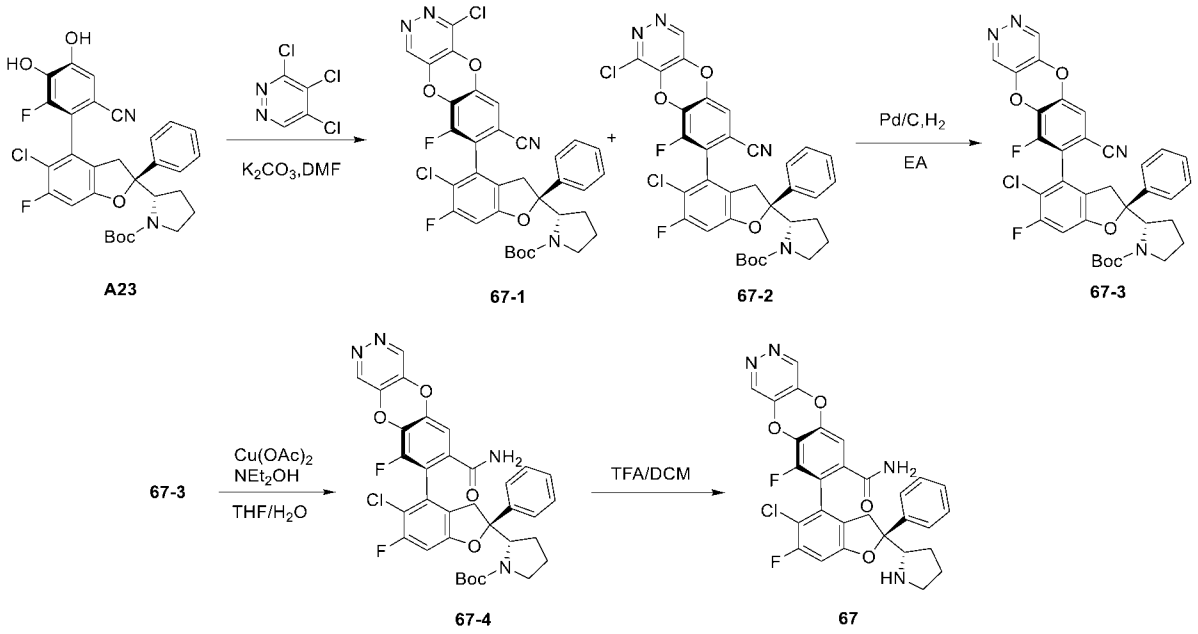
化合物 **71 (或 103)：** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 – 9.17 (m, 1H), 8.89 – 8.80 (m, 1H), 8.39 – 8.28 (m, 1H), 8.04 – 7.94 (m, 1H), 7.58 – 7.29 (m, 6H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 1H), 3.18 – 3.06 (m, 2H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.04 – 1.67 (m, 4H), 1.54 – 1.39 (m, 1H).

LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$.

化合物**103 (或 71)：** LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$.

实施例6：化合物67的合成：

（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟苯并[5,6][1,4]二氧代[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺



步骤一：参照化合物 **71** 的合成方法，使用中间体 3,4,5-三氯哒嗪代替中间体 3,4-二氯哒嗪，进行一步反应得到中间体 **67-1** 和 **67-2**。

LC-MS: m/z 623 $[M-56+H]^+$.

步骤二：向单口烧瓶中依次加入化合物 **67-1** (5 mg, 0.007 mmol) 、 **67-2** (5 mg, 0.007 mmol)、乙酸乙酯(2 mL) 、10%湿钯碳(3 mg, 0.03 mmol)，反应液用氢气保护，在 30℃下搅拌 18 小时。用硅藻土滤除不溶物，并用乙酸乙酯(50 mL)淋洗滤渣，浓缩得到白色固体 **67-3** (9 mg，收率：95%)。

LC-MS: m/z 589 $[M-55+H]^+$.

步骤三：参照化合物**71**的合成方法，使用中间体**67-3**代替中间体**71-1**，进行一步反应得到中间体**67-4**。

LC-MS: m/z 563 $[M-100+H]^+$.

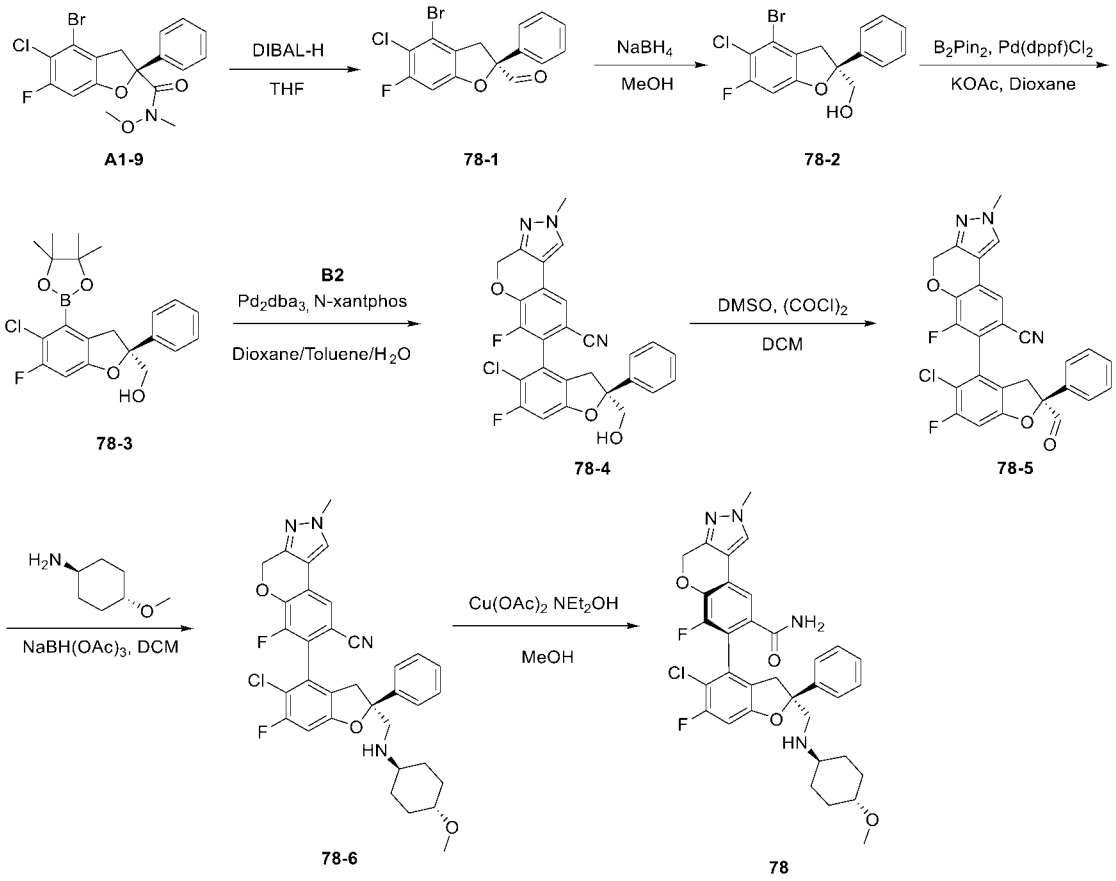
步骤四：参照化合物**71**的合成方法，使用中间体**67-4**代替中间体**71-2**，进行一步反应得到产物**67**。

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 9.05 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.16 (s, 1H), 2.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 28.9 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 12.3 Hz, 1H).

LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$.

实施例7：化合物78的合成：

(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-((((1R,4S)-4-甲氧基环己基)氨基)甲基)-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺



A1-9 78-1 78-2 78-3 78-4 78-5 78-6 78

步骤 1：将化合物 **A1-9**（4g，9.65 mmol）溶于干燥 THF (40 mL)中，反应液降温至-70°C，缓慢滴加 Dibal-H (19 mL, 19.29 mmol,1M)，并在此温度下继续搅拌 1 小时。点板显示反应完全。向反应液中缓慢加入饱和的酒石酸钠钾水溶液（30 mL），使反应液自然升温至室温，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩得到黄色油状 **78-1**（3.7 g, 粗品），将其直接用于下一步。

步骤 2：将化合物 **78-1**（3.7 g，10.41 mmol）溶于甲醇(30 mL)中，冰浴下缓慢加入硼氢化钠(0.59 g, 15.61 mmol)，将反应液在室温下继续搅拌 2 小时。点板显示反应完全。向反应液中缓慢加入冰水，用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法过柱（0-30% 乙酸乙酯/石油醚），得到化合物

78-2（3.3 g，收率：88.71%）。

LC-MS: m/z 357 $[M+H]^+$.

步骤 3:向干燥的 250 mL 单口瓶中依次加入无水 1,4-二氧六环(35 mL)、**78-2** (3.3 g, 9.23 mmol)、联硼酸频哪醇酯(3.28 g, 12.92 mmol, 1.4 eq)、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0.75 g, 0.92 mmol)和 KOAc (2.72 g, 27.69 mmol)，反应液用 N_2 置换三次后加热至 100 °C 并搅拌 12 小时。点板显示反应完全。将反应液过滤并减压旋干，通过硅胶色谱法过柱（0-30% 乙酸乙酯/石油醚），得到化合物 **78-3**（3 g, 纯度：80.43%）。

LC-MS: m/z 405.1 $[M+H]^+$.

步骤 4：向反应瓶中依次加入化合物 **B2**(600 mg, 1.95 mmol)、化合物 **78-3**(946 mg, 2.34 mmol)、磷酸钾(1240 mg, 5.84 mmol)、甲苯(1 mL)、二氧六环（1 ml）、水(0.5 mL)、$Pd_2(dba)_3$ (178 mg, 0.195 mmol)和 N-Xantphos (215 mg, 0.39 mmol)，反应液在氮气保护 100℃下搅拌 16 小时。反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（0-40% 乙酸乙酯/石油醚）得到化合物 **78-4**(900 mg，收率：91%)。

LC-MS: m/z 506.1 $[M+H]^+$.

步骤 5：-78°C 下，向干燥的 10 mL 单口瓶中依次加入无水二氯甲烷（2 mL)、草酰氯(376.31 mg, 2.97 mmol)、无水 DMSO(78.13 mg, 5.93 mmol)，将反应液在该温度下继续反应 1 小时,之后,向上述反应液中加入 **78-4**(500 mg, 0.988 mmol) 的二氯甲烷（2mL）溶液和三乙胺(500 mg, 4.94 mmol)，将反应液继续搅拌 1 小时。反应液加水淬灭，用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩得到 **78-5**（490 g, 粗品），将其直接用于下一步。

LC-MS: m/z 504.1$[M+H]^+$.

步骤 6：向干燥的 10 mL 单口瓶中依次加入 DCM（1 mL)、**78-5**(50 mg, 0.099 mmol)、反式-4-甲氧基环己胺(25 mg, 0.198 mmol)和一滴醋酸，将反应液在室温搅拌 15 分钟，之后再加入 $NaBH(OAc)_3$ (63 mg, 0.298 mmol)，室温搅拌过夜。将反应溶剂减压旋干，加饱和 $NaHCO_3$ 水溶液并用乙酸乙

酯萃取，合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（0-80% 乙酸乙酯/石油醚）得到化合物 **78-6**(30 mg，收率：50%)。

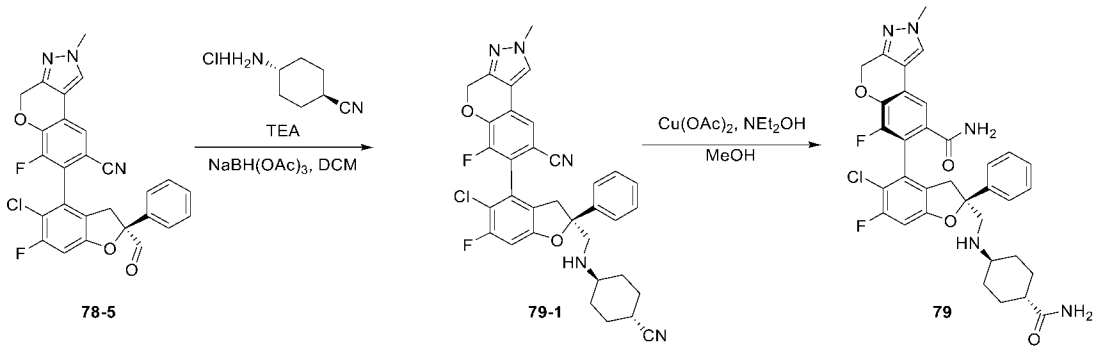
LC-MS: m/z 617 $[M+H]^+$.

步骤 7：向干燥的 10 mL 单口瓶中依次加入化合物 **78-6**(30 mg, 0.049 mmol)、甲醇(5 mL)、醋酸铜(26.49 mg, 0.146 mmol)和二乙基羟胺(130 mg, 1.458 mmol)，将反应液在室温下搅拌 3 小时。反应完毕后，将反应液过滤浓缩。得到的残留物通过 Prep-HPLC 纯化得到化合物 **78** 的甲酸盐（5.75 mg，收率：18.62%）

LC-MS: m/z 635 $[M+H]^+$.

实施例 8：化合物 79 的合成：

(S)-7-((S)-2-((((1r,4S)-4-甲酰胺环丙基))甲基)-5-氯-6-氟-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺甲酸盐



参照化合物 78 的合成方法，使用(1r,4r)-4-胺基环丙烷-1-腈 盐酸盐代替反式-4-甲氧基环己胺，进行两步反应得到化合物 79 的甲酸盐（20 mg, 50%）。

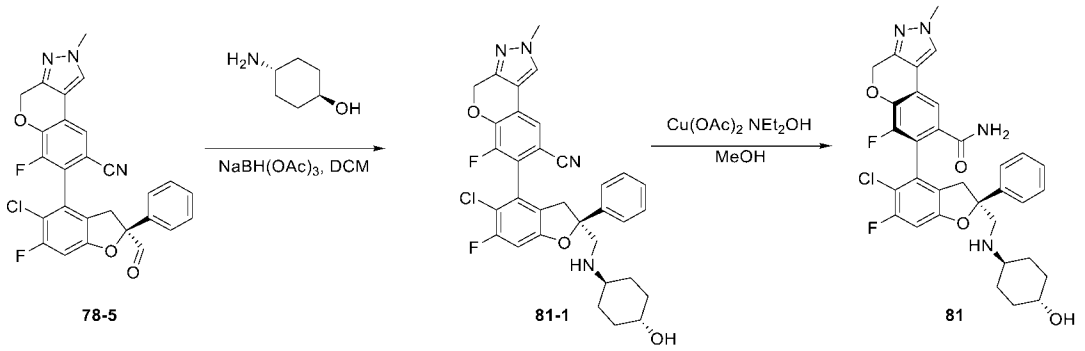
LC-MS: m/z 648.2 [M+H]+.

1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.02 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.32 (m, 5H), 6.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.48 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.09 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.23 – 1.84 (m, 5H), 1.45 (q, J = 12.6 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 15.7 Hz, 3H).

实施例 9：化合物 81 的合成

(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-((((1r, 4S)-4-羟基环丙烷)氨基)甲基)-2-苯基-2,3-

二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺甲酸盐



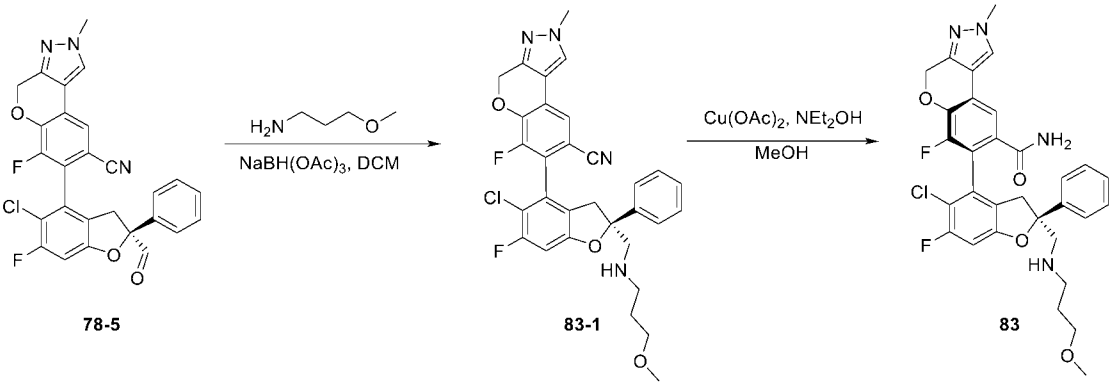
参照化合物 78 的合成方法，使用(1r,4r)-4-胺基环丙烷-1-醇代替反式-4-甲氧基环己胺，进行两步反应得到化合物 81 的甲酸盐（6 mg，甲酸盐）。

LC-MS: m/z 621.1 [M+H]+.

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.02 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.47 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.28 – 1.16 (m, 4H).

实施例 10：化合物 83 的合成

(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-(((3-甲氧基丙基)氨基)甲基)-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺甲酸盐



参照化合物 78 的合成方法，使用 3-甲氧基丙胺代替反式-4-甲氧基环己胺，进行两步反应得到化合物 83 的甲酸盐（30 mg，收率：50%）。

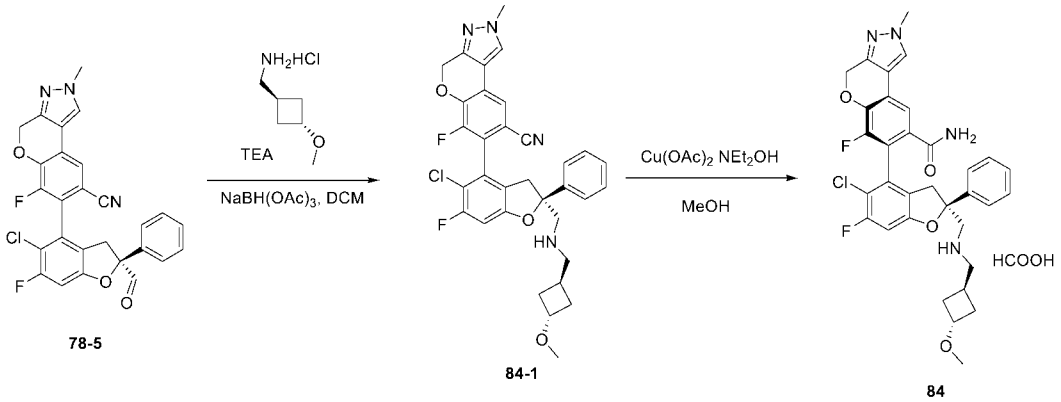
LC-MS: m/z 595 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.02 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 4H), 7.36 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.19 (s,

3H), 3.11 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 27.4 Hz, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 2H).

实施例 11：化合物 84 的合成

(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-(((((1r,3S)-3-甲氧基环丁基)甲基)氨基)甲基)-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺甲酸盐



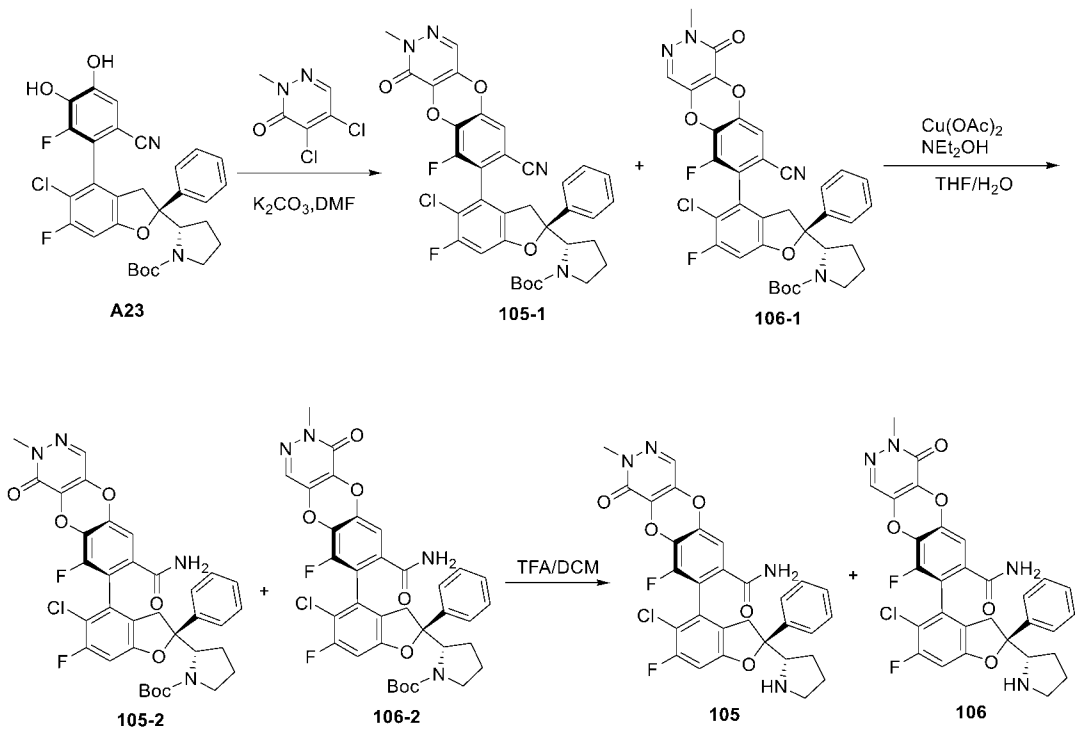
参照化合物 **78** 的合成方法，使用反式-3-甲氧基环丁烷-1-甲胺盐酸盐代替反式-4-甲氧基环己胺，进行两步反应得到化合物 **84** 的甲酸盐（6.58 mg，收率：12.78%）。

LC-MS: m/z 621 $[M+H]^+$.

实施例12：化合物105和化合物106的合成：

化合物 105：（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧代[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺

化合物 106：（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-3-甲基-4-氧代-3,4-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧代[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺



步骤一：参照化合物 **71** 的合成方法，使用中间体 4,5-二氯-2-甲基哒嗪-3-酮代替中间体 3,4-二氯哒嗪，进行一步反应得到中间体 **105-1** 和 **106-1**(混合物)。

LC-MS: m/z 619 $[M-56+H]^+$.

步骤二：参照化合物**71**的合成方法，使用中间体**105-1**和**106-1**(混合物)代替中间体**71-1**，进行一步反应得到中间体**105-2**和**106-2**。

LC-MS: m/z 593 $[M-100+H]^+$.

步骤三：参照化合物**71**的合成方法，使用中间体**105-2**和**106-2**代替中间体**71-2**，进行一步反应得到化合物**105**和**106**。

化合物**105**，LC-MS: m/z 593 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.59 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 32.0, 17.8 Hz, 3H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.95 – 1.80 (m, 2H), 1.72 (dt, J = 17.4, 8.3 Hz, 1H).

化合物**106**，LC-MS: m/z 593 $[M+H]^+$.

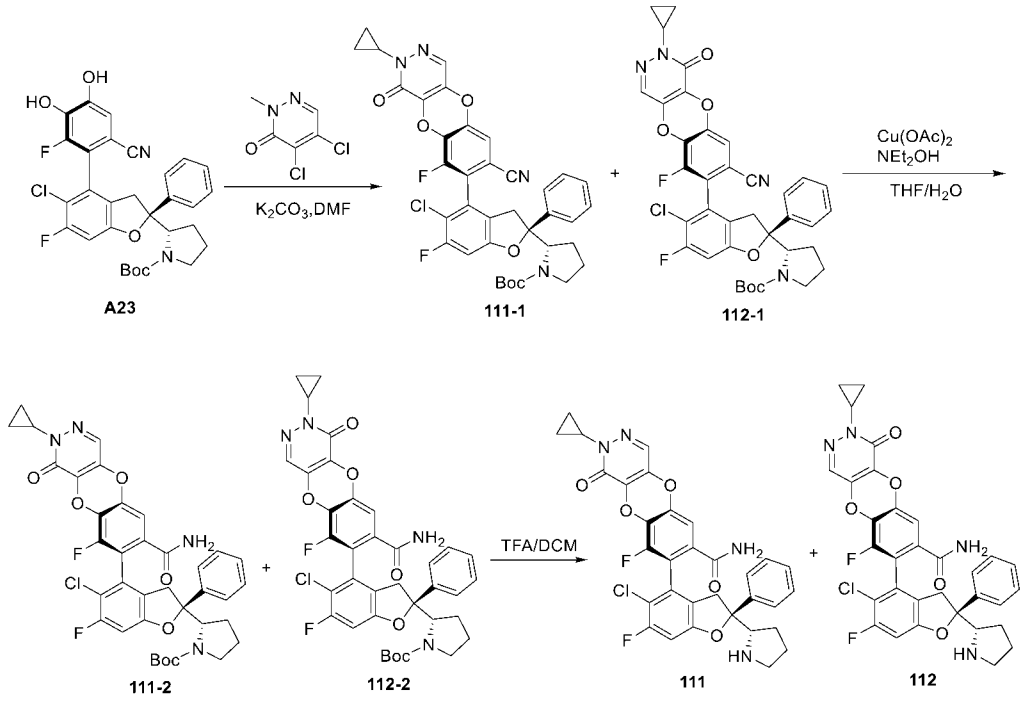
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H),

7.26 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.64 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 3.58 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 43.2 Hz, 3H), 2.17 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 17.1, 9.3 Hz, 2H), 1.73 (dd, J = 22.1, 9.3 Hz, 1H).

实施例13：化合物111和化合物112的合成：

化合物 111：（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-2-环丙基-9-氟-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧代[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺

化合物 112：（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-3-环丙基-9-氟-4-氧代-3,4-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧代[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺



步骤一：参照化合物 **71** 的合成方法，使用中间体 **C1** 代替中间体 3,4-二氯哒嗪，进行一步反应得到中间体 **111-1** 和 **112-1**(混合物)。

LC-MS: m/z 645 $[M-56+H]^+$.

步骤二：参照化合物**71**的合成方法，使用中间体**111-1**和**112-1**(混合物)代替中间体**71-1**，进行一步反应得到中间体**111-2**和**112-2**。

LC-MS: m/z 619 $[M-100+H]^+$.

步骤三：参照化合物**71**的合成方法，使用中间体**111-2**和**112-2**代替中间体**71-2**，进行一步反应得到化合物**111**和**112**。

化合物111： LC-MS: m/z 619 $[M+H]^+$.

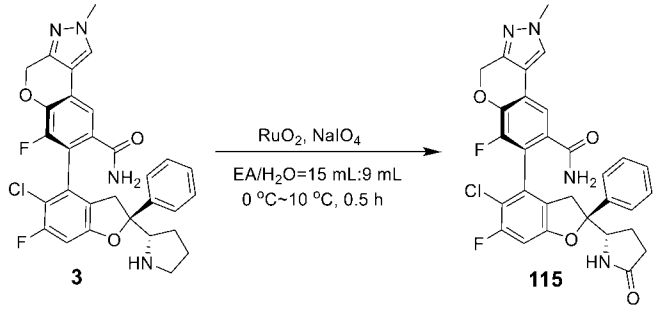
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.95 (dd, J = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 26.7 Hz, 3H), 2.18 (s, 1H), 1.87 (dd, J = 17.4, 9.6 Hz, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 0.96 (d, J = 7.1 Hz, 4H).

化合物112： LC-MS: m/z 619 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.98 (dt, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.08 (t, J = 29.8 Hz, 3H), 2.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 3H), 1.75 – 1.67 (m, 1H), 0.97 (d, J = 5.7 Hz, 4H).

实施例 14：化合物 115 的合成：

（S） -7-（(S）-5-氯-6-氟-2-（(S）-5-氧吡咯烷-2-基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-6-氟-2 甲基-2,4-二氢铬烯[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺



将 **3** (150 mg, 266.43 μmol) 加入 EA/H_2O=15 mL:9 mL (24 mL) 中，降温至 0 度左右后加入固体物料 RuO_2 (28.36 mg, 213.15 μmol) 与 $NaIO_4$ (227.95 mg, 1.07 mmol) ，搅拌 20 分钟左右 TCL(EA/MeOH=100:5)确认原料反应完全，并送样检测，30 分钟时候处理加入 EA(100 mL)与水（30 mL）分出大部分水相后，过滤硅藻土，有机相水洗，盐水洗，干燥旋干，TCL(EA/MeOH=100:7)纯化出粗品产物，再加入乙腈溶解后送制备纯化，得到白色固体 **115** (35.00 mg, 60.66 μmol, 22.77% yield)。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.16 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 5H), 7.08 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.36 (s,

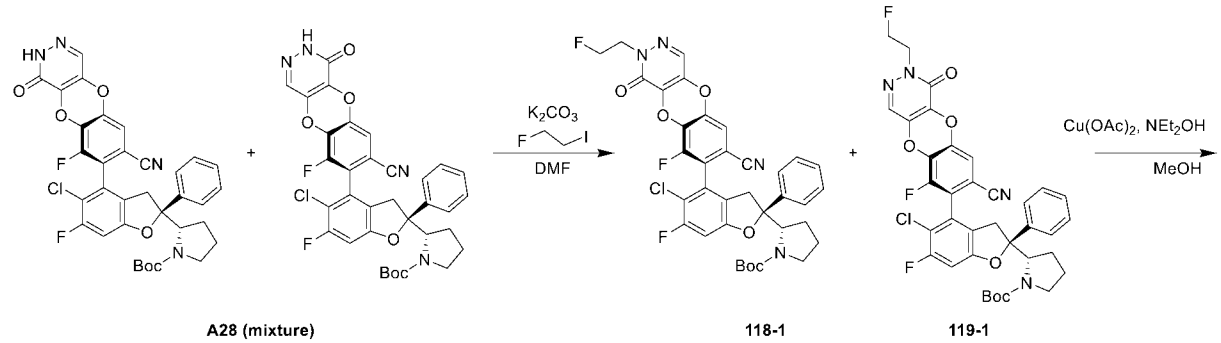
2H), 3.97 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50 – 3.45 (m, 1H), 2.96 – 2.89 (m, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 1H).

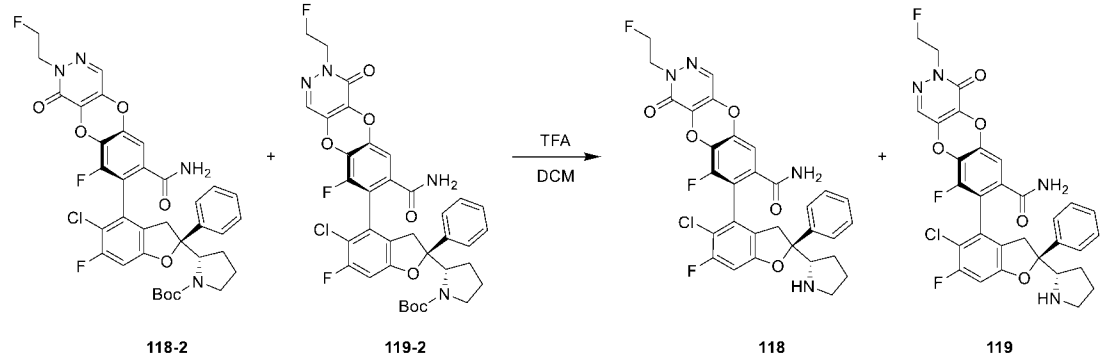
LCMS: m/z 577.2 $[M+H]^+$.

实施例 15：化合物 118 和化合物 119 的合成

化合物 **118**：（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-2-（2-氟乙基）-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧代[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺

化合物 **119**：（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-3-（2-氟乙基）-4-氧代-3,4-二氢苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺





步骤一：室温下向 **A28**（30 mg，0.045 mmol，混合物）的 DMA(0.5 mL）溶液加入 1-氟-2-碘乙烷 (10 mg, 0.054 mmol), 和 K_2CO_3 (13 mg, 0.09 mmol), 室温下反应 2h。TLC 板显示反应完全。反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（石油醚/乙酸乙酯 =3：1）得白色固体 **118-1** 和 **119-1**（28 mg，混合物，收率：87.2%）。

LC-MS：m/z 707 $[M+H]^+$.

步骤二：参照实施例 **5** 步骤二，用化合物向 **118-1** 和 **119-1**（28 mg，混合物）代替 **71-1** 进行反应得到化合物 **118-2**（12 mg，41.8%）和 **119-2**（6 mg，20.9%）。

LC-MS：m/z 725 $[M+H]^+$.

步骤六：参照实施例 **5** 步骤三，分别用化合物 **118-2** 和 **119-2** 代替 **71-2** 进行反应得到化合物 **118** 和化合物 **119**。

化合物 **118**，LC-MS：m/z 625 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.89 (s, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.44 (ddd, J = 25.2, 5.6, 4.2 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.60 (m, 1H), 3.38 – 3.32 (m, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 2.25 (dt, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 2.03 (dt, J = 13.7, 7.1 Hz, 2H), 1.92 (dt, J = 12.8, 9.0 Hz, 1H).

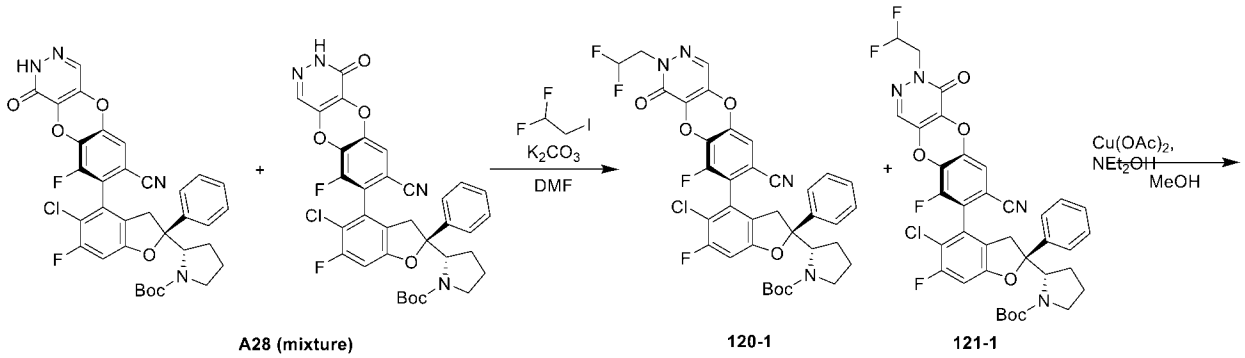
化合物 **119**，LC-MS：m/z 625 $[M+H]^+$.

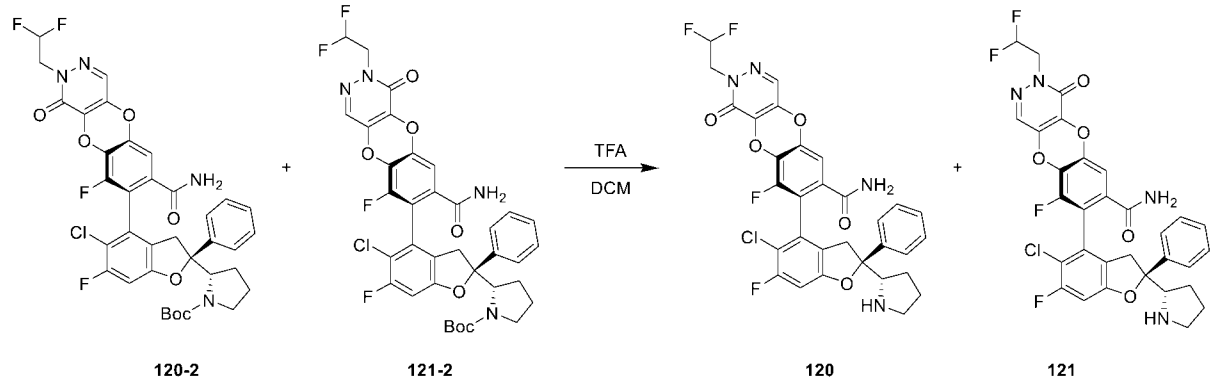
^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.86 (s, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.46 (dq, J = 25.3, 4.3 Hz, 2H), 4.26 (dd, J = 9.4, 7.3 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.03 (dt, J = 13.5, 5.0 Hz, 2H), 1.97 – 1.89 (m, 1H).

实施例 16：化合物 120 和化合物 121 的合成

化合物 **120**：（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-2-(2,2-二氟乙基)-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧代[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺

化合物 **121**：（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-3-(2,2-二氟乙基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺





参照实施例 **15**，用化合物 1,1-二氟-2-碘乙烷代替 1-氟-2-碘乙烷进行反应得到化合物 **120** 和 **121**。

化合物 **120**，LC-MS：m/z 643 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (s, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.40 – 6.05 (m, 1H), 4.51 (td, J = 13.7, 4.3 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.26 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 2.03 (dt, J = 13.6, 7.3 Hz, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 1H).

化合物 **121**，LC-MS：m/z 643 $[M+H]^+$.

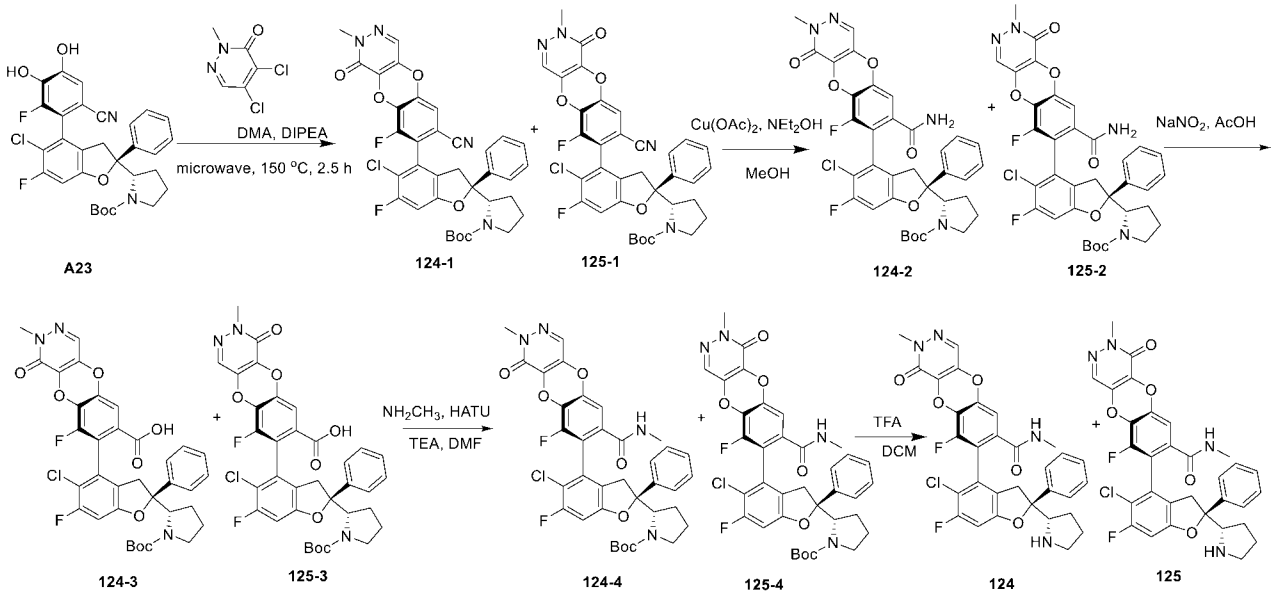
^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.52 – 7.38 (m, 3H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.24 (tt, J = 55.6, 4.3 Hz, 1H), 4.58 – 4.47 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.04 (p, J = 7.1, 6.2 Hz, 2H), 1.92 (dd, J = 12.7, 8.8 Hz, 1H).

实施例17：化合物124和化合物125的合成：

化合物 124：（S） -8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）

-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-N，2-二甲基-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺

化合物 125:（S） -8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-N，3-二甲基-4-氧代-3,4-二羟基苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺



步骤一：参照化合物 **71** 的合成方法，使用中间体 4,5-二氯-2-甲基哒嗪-3-酮代替中间体 3,4-二氯哒嗪,进行一步反应得到中间体 **124-1** 和 **125-1**(混合物)。

LC-MS: m/z 619 $[M-56+H]^+$.

步骤二：参照化合物**71**的合成方法，使用中间体**124-1**和**125-1**(混合物)代替中间体**71-1**，进行一步反应得到中间体**124-2**和**125-2**。

LC-MS: m/z 593 $[M-100+H]^+$.

步骤三：参照化合物**I-26**的合成方法，使用中间体**124-2**和**125-2**代替中间体**I-26-2**，进行一步反应得到中间体**124-3**和**125-3**。

LC-MS: m/z 594 $[M-100+H]^+$.

步骤四：参照化合物**I-26**的合成方法，使用中间体**124-3**和**125-3**代替中间体**I-26-3**，进行一步反应得到中间体**124-4**和**125-4**。

LC-MS: m/z 607 $[M-100+H]^+$.

步骤五：参照化合物**I-26**的合成方法，使用中间体**124-4**和**125-4**代替化中间体**I-26-4**，进行一步反应得到化合物**124**和**125**。

化合物**124**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.5

Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 – 7.36 (m, 5H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.04 (d, J = 17.0 Hz, 4H), 2.63 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

LC-MS: m/z 607 $[M+H]^+$.

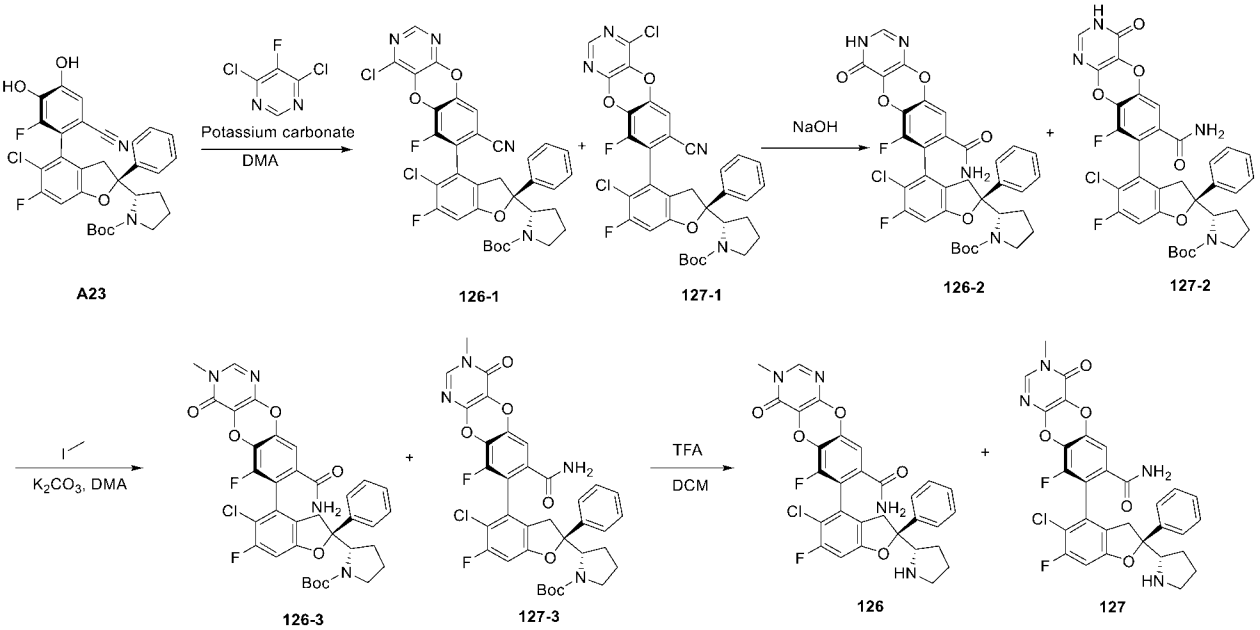
化合物**125**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.98 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.24 (d, J = 31.1 Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.23 – 2.97 (m, 4H), 2.63 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.84 (s, 2H), 1.69 (s, 1H).

LC-MS: m/z 607 $[M+H]^+$.

实施例18：化合物126和化合物127的合成：

化合物 126：（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-6-氟-3-甲基-4-氧代-3,4,7,8-四氢苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]嘧啶-8-甲酰胺

化合物 127：（S） -8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-3-甲基-4-氧代-3,4-二氢苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]嘧啶-7-甲酰胺



步骤一：参照化合物 **71** 的合成方法，使用中间体 4,6-二氯-5-氟嘧啶代替中间体 3,4-二氯哒嗪，进行一步反应得到中间体 **126-1** 和 **127-1**(混合物)。

LC-MS: m/z 623 $[M-56+H]^+$.

步骤二：向8 mL微波管中依次加入化合物**126-1**和**127-1**(混合物) (70 mg, 0.103 mmol)、氢氧化钠溶液 (1 mL, 2mol/L)和二氧六环 (1 mL), 反应液在135℃微波封管下搅拌半小时。TLC显示反应完成，反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取3次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（PE/EA＝1: 1）得到浅黄色泡沫状固体**126-2**（15 mg，收率：21.5%）和**127-2**（30 mg，收率：43%）。

LC-MS: m/z 579 $[M-100+H]^+$.

步骤三：参照化合物**118**和**119**的合成方法，使用中间体**126-2**和**127-2**代替中间体**118-3**和**119-3**，使用中间体碘甲烷代替1-氟-2-碘乙烷进行一步反应得到中间体**126-3**和**127-3**。

LC-MS: m/z 593 $[M-100+H]^+$.

步骤四：参照化合物**71**的合成方法，使用中间体**126-3**和**127-3**代替中间体**71-2**，进行一步反应得到化合物**126**和**127**。

化合物**126**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.35 – 4.21 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.16 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.86 (dd, J = 17.4, 9.7 Hz, 2H), 1.71 (dd, J = 19.8, 7.8 Hz, 1H).

LC-MS: m/z 593 $[M+H]^+$.

化合物**127**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.75 (s, 1H).

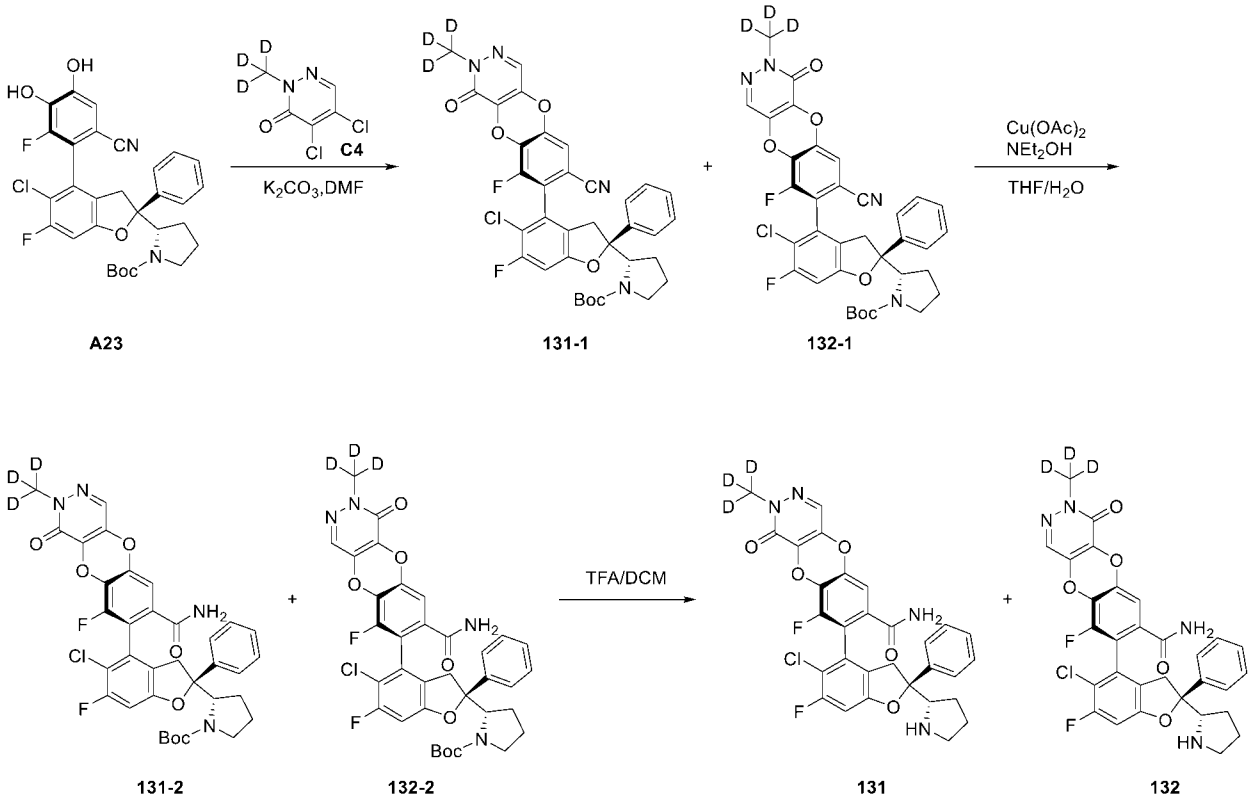
LC-MS: m/z 593 $[M+H]^+$.

实施例19：化合物131和化合物132的合成：

化合物 131：（S）- 8-（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-2-（甲基-d_3）-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺

化合物 132：（S）- 8-（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-3-（甲基-d_3）-4-氧代-3,4-二氢苯并[5,6][1,4]

二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺



步骤一：参照化合物 **71** 的合成方法，使用中间体 **C4** 代替中间体 3,4-二氯哒嗪，进行一步反应得到中间体 **131-1** 和 **132-1**(混合物)。

LC-MS: m/z 645 $[M-56+H]^+$.

步骤二：参照化合物**71**的合成方法，使用中间体**131-1**和**132-1**(混合物)代替中间体**71-1**，进行一步反应得到中间体**131-2**和**132-2**。

LC-MS: m/z 596 $[M-100+H]^+$.

步骤三：参照化合物**71**的合成方法，使用中间体**131-2**和**132-2**代替中间体**71-2**，进行一步反应得到化合物**131**和**132**。

化合物**131**：LC-MS: m/z 596 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.83 (s, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.04 (dq, J = 13.5, 7.4, 6.1 Hz, 2H), 1.92 (dt, J = 12.9, 8.9 Hz, 1H).

化合物 **132**：LC-MS: m/z 596 $[M+H]^+$.

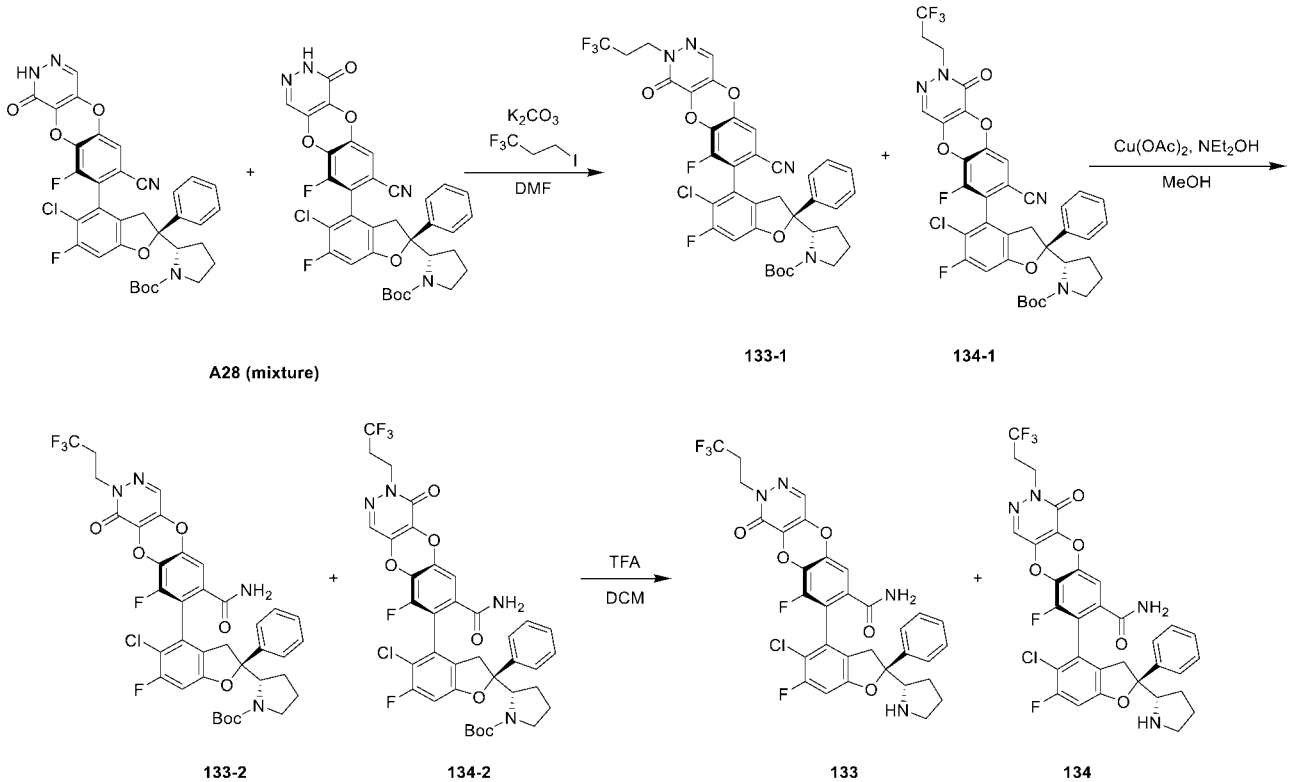
^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.80 (s, 1H), 7.56 (dt, J = 6.4, 1.3 Hz, 2H),

7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.36 – 3.32 (m, 1H), 3.25 – 3.13 (m, 2H), 2.25 (dt, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 2.04 (dp, J = 13.0, 7.0 Hz, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 1H).

实施例20：化合物133和化合物134的合成：

化合物 **133**：（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-2-（3,3,3-三氟丙基）-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧代[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺

化合物 **134**：（S） -8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-3-（3,3,3-三氟丙基）-4-氧代-3,4-二氢苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺



参照实施例 **15**，用化合物 1,1,1-三氟-3-碘丙烷代替 1-氟-2-碘乙烷进行反应得到化合物 **133** 和 **134**。

化合物 **133**，LC-MS：m/z 675 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz，甲醇-d_4) δ 7.89 (s, 1H), 7.58 – 7.32 (m, 5H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 9.6, 7.2

Hz, 1H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 3.38 – 3.32 (m, 1H), 3.25 – 3.13 (m, 2H), 2.73 (dtd, J = 17.7, 10.8, 7.0 Hz, 2H), 2.25 (dt, J = 12.4, 5.8 Hz, 1H), 2.02 (td, J = 13.1, 12.7, 5.6 Hz, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 1H).

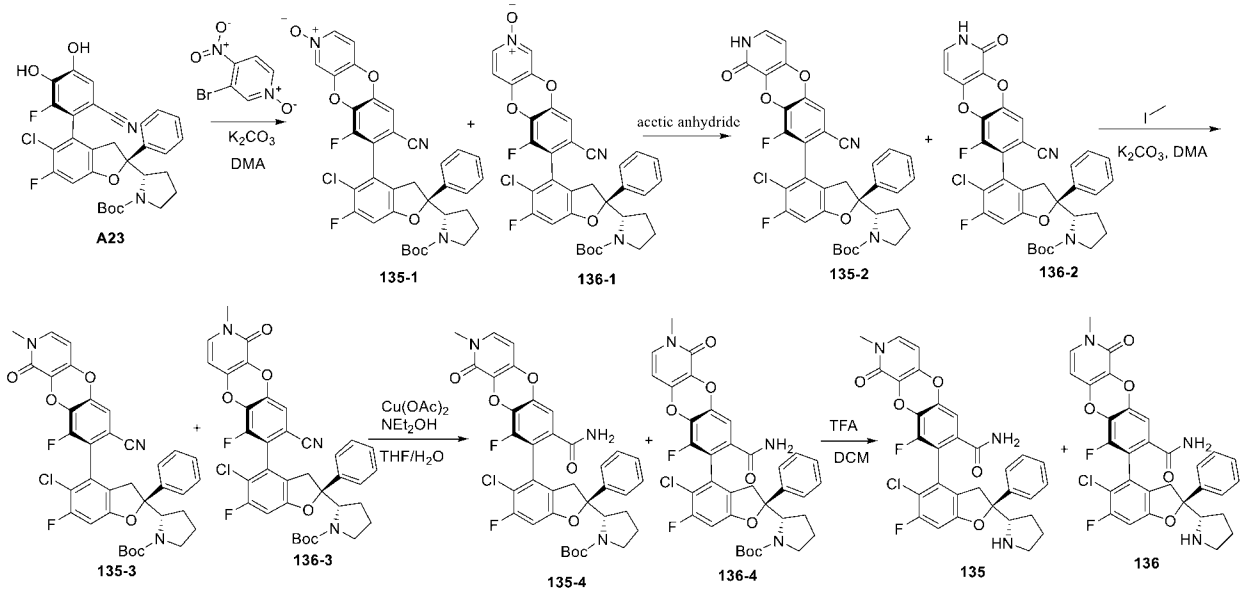
化合物 **134**，LC-MS：m/z 675 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.86 (s, 1H), 7.60 – 7.37 (m, 5H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.41 (td, J = 7.0, 1.6 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 2.74 (qt, J = 10.8, 6.9 Hz, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.04 (dq, J = 13.7, 7.2, 6.2 Hz, 2H), 1.93 (dt, J = 12.8, 8.8 Hz, 1H).

实施例21：化合物135和化合物136的合成：

化合物 135：（S） -8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧基[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺

化合物 136: （S） -7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-6-氟-2-甲基-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧基[2,3-c]吡啶-8-甲酰胺



步骤一：参照化合物 **71** 的合成方法，使用中间体 3-溴-4-硝基吡啶-N-氧化物代替中间体 3,4-二氯哒嗪，进行一步反应得到中间体 **135-1** 和 **136-1**(混合物)。

LC-MS: m/z 701 $[M+41+H]^+$.

步骤二：向8 mL微波管中依次加入化合物**135-1**和**136-1**(混合物) (50 mg, 0.076 mmol)和乙酸酐 (1.5 mL), 反应液在135℃微波封管下搅拌4小时。TLC显示反应完成，反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取3次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（PE/EA＝1: 1）得到浅黄色泡沫状固体**135-2**和**136-2**（混合物，30 mg，收率：60%）。

LC-MS: m/z 604 $[M-56+H]^+$.

步骤三：参照化合物**118**和**119**的合成方法，使用中间体**135-2**和**136-2**代替中间体**118-3**和**119-3**，使用中间体碘甲烷代替1-氟-2-碘乙烷进行一步反应得到中间体**135-3**和**136-3**（混合物）。

LC-MS: m/z 574 $[M-100+H]^+$.

步骤四：参照化合物**71**的合成方法，使用中间体**135-3**和**136-3**（混合物）代替中间体**71-1**，进行一步反应得到化合物**135-4**和**136-4**。

LC-MS: m/z 592 $[M-100+H]^+$.

步骤五：参照化合物**71**的合成方法，使用中间体**135-4**和**136-4**代替中间体**71-2**，进行一步反应得到化合物**135**和**136**。

化合物**135**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 12.7, 7.5 Hz, 3H), 7.46 (dd, J = 15.3, 8.0 Hz, 3H), 7.37 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 3.58 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.09 (dd, J = 24.3, 15.9 Hz, 3H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.93 – 1.79 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 1H).

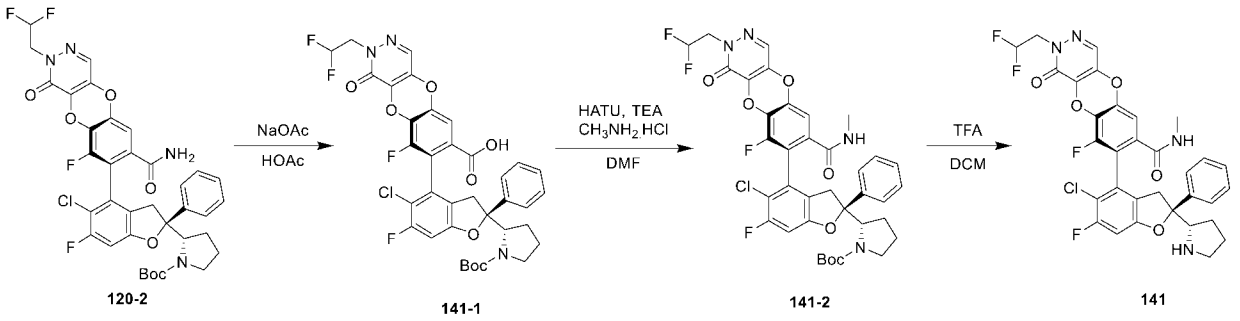
LC-MS: m/z 592 $[M+H]^+$.

化合物**136**：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 – 7.35 (m, 7H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.58 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.06 (t, J = 15.6 Hz, 3H), 2.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.02 – 1.81 (m, 3H).

LC-MS: m/z 592 $[M+H]^+$.

实施例22：化合物141的合成：

化合物 141： (S)-8-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯呋喃-4-基)-2-(2,2-二氟乙基)-9-氟-N-甲基-1-氧-1,2-二氢苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺



步骤一：参照化合物**I-26**的合成方法，使用中间体**120-1**代替中间体**I-26-2**，进行一步反应得到中间体**141-1**。

LC-MS: m/z 742 $[M-H]^-$.

步骤二：参照化合物**I-26**的合成方法，使用中间体**141-1**代替中间体**I-26-3**，进行一步反应得到中间体**141-2**。

LC-MS: m/z 757 $[M+H]^+$.

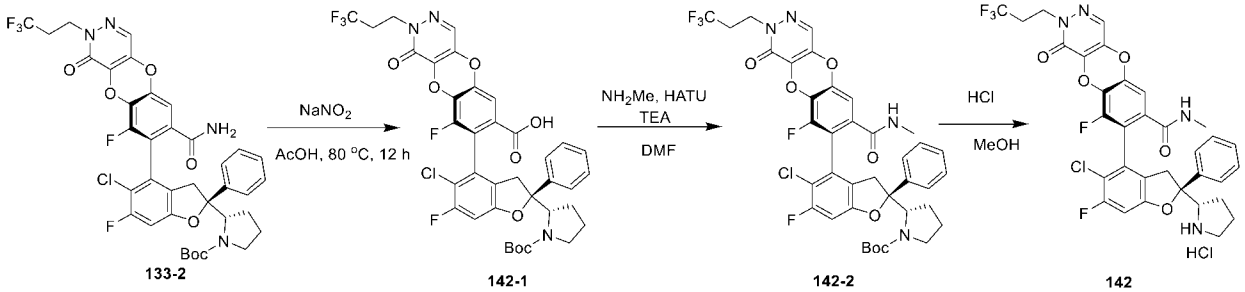
步骤三：参照化合物**I-26**的合成方法，使用中间体**141-2**代替化中间体**I-26-4**，进行一步反应得到化合物**141**。

LC-MS: m/z 657 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.90 (s, 1H), 7.62 – 7.33 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 55.7 Hz, 1H), 4.51 (td, J = 13.7, 4.0 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.73 – 3.58 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.94 (m, 1H).

实施例23：化合物142的合成：

(R)-8-((S)-5-氯6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-9-氟-N-甲基-1-氧-2-(3,3,3-三氟丙基)-1,2-二氢苯并[5,6][1,4]二氧杂[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺



步骤一：将133-2 （35 mg，0.045 mmol）溶解于醋酸（2 mL）中，室温下，加入亚硝酸钠(62.31 mg，0.903 mmol)。反应液80度下搅拌12小时。过滤混合物，减压浓缩滤液，得到粗产品142-1（30 mg，收率：85.64%）。

LC-MS：m/z 776 [M+H]+.

步骤二：将粗产品142-1（30 mg，0.039 mmol）、HATU（17.64 mg，0.046 mmol），TEA(15 mg，0.116 mmol)和甲胺盐酸盐（7.83 mg，0.116 mmol)溶解于DMF（1 mL)中，将反应液在室温下搅拌过夜。过滤混合物，减压浓缩滤液，残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚 =1/1)纯化，得到142-2（16 mg，收率：52.46 %)。

LC-MS：m/z 789 [M+H]+.

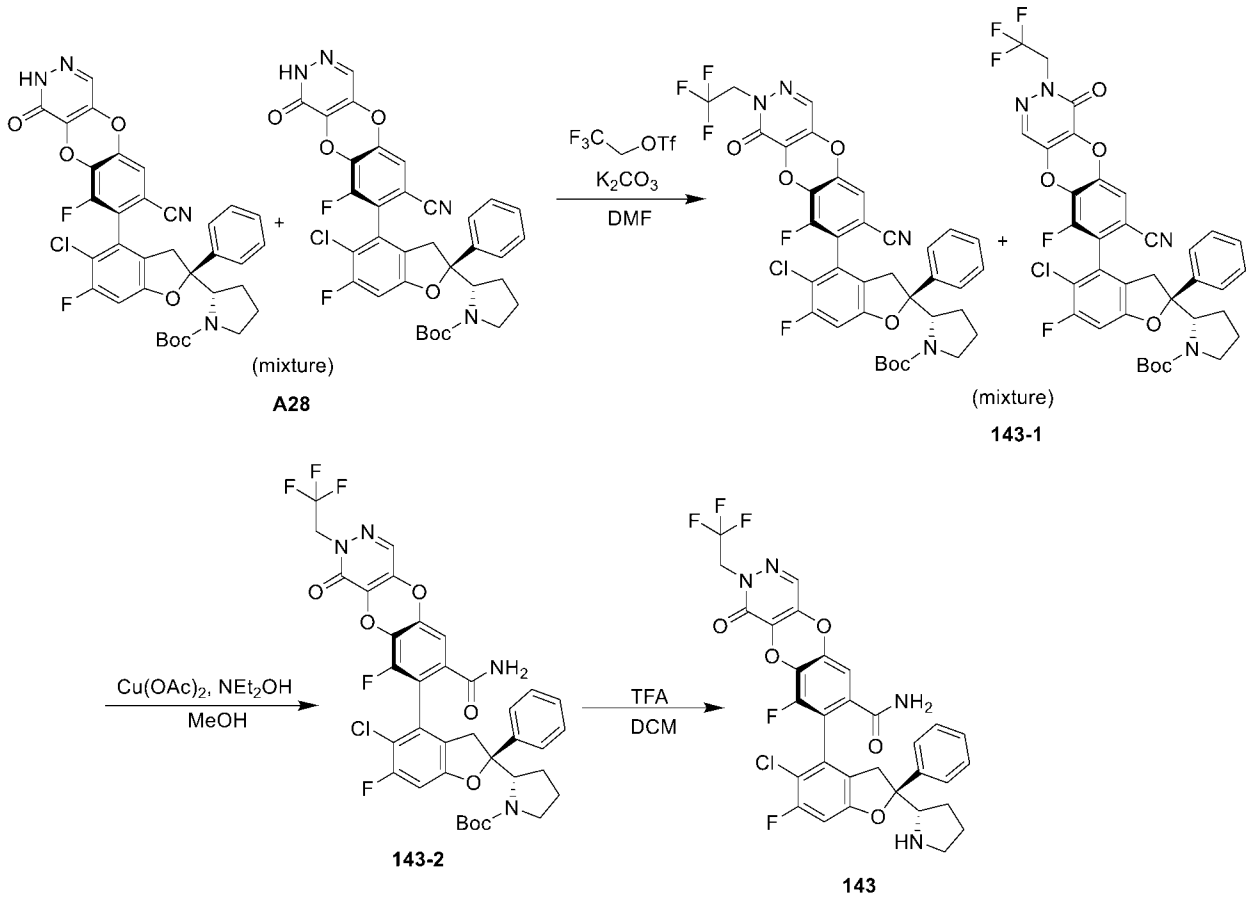
步骤三：向反应瓶中依次加入142-2（16 mg，0.020 mmol)、甲醇(1 mL)和盐酸1,4-二氧六环(1 mL，4.0 M)，将反应液在35℃下搅拌2小时。反应完毕后，将反应液减压浓缩。将剩余物冻干得到化合物142的盐酸盐（13 mg，收率：89.59%)。

LC-MS: m/z 689 [M+H]+.

1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.88 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 8.3, 6.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.38 – 3.32 (m, 1H), 3.22 (ddd, J = 14.9, 10.0, 5.7 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.75 – 2.66 (m, 2H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 2.04 (td, J = 14.2, 13.0, 7.1 Hz, 2H), 1.99 – 1.88 (m, 1H).

实施例24：化合物143的合成：

（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-1-氧代-2-（2,2,2-三氟乙基）-1,2-二羟基苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺



步骤一：参照化合物**118**的合成方法，使用中间体2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯代替1-氟-2-碘乙烷进行一步反应得到中间体**143-1**。

LC-MS: m/z 643 $[M-100+H]^+$.

步骤二：参照化合物**71**的合成方法，使用中间体**143-1**代替中间体**71-1**，进行一步反应得到化合物**143-2**。

LC-MS: m/z 661 $[M-100+H]^+$.

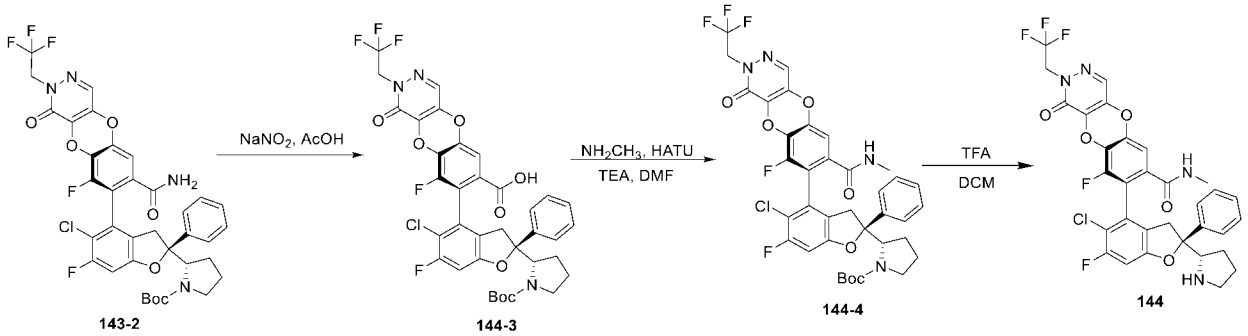
步骤三：参照化合物**71**的合成方法，使用中间体**143-2**代替中间体**71-2**，进行一步反应得到化合物**143**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44 (ddd, J = 44.9, 29.6, 16.0 Hz, 7H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.59 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.00 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.95 – 1.81 (m, 2H), 1.71 (s, 1H).

LC-MS: m/z 661 $[M+H]^+$.

实施例25：化合物144的合成：

（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-1-氧代-2-（2,2,2-三氟乙基）-1,2-二羟基苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺



步骤一：参照化合物**124**的合成方法，使用中间体**143-2**代替中间体**124-2**，进行一步反应得到化合物**144-3**。

LC-MS: m/z 662 $[M-100+H]^+$.

步骤二：参照化合物**124**的合成方法，使用中间体**144-3**代替中间体**124-3**，进行一步反应得到化合物**144-4**。

LC-MS: m/z 675 $[M-100+H]^+$.

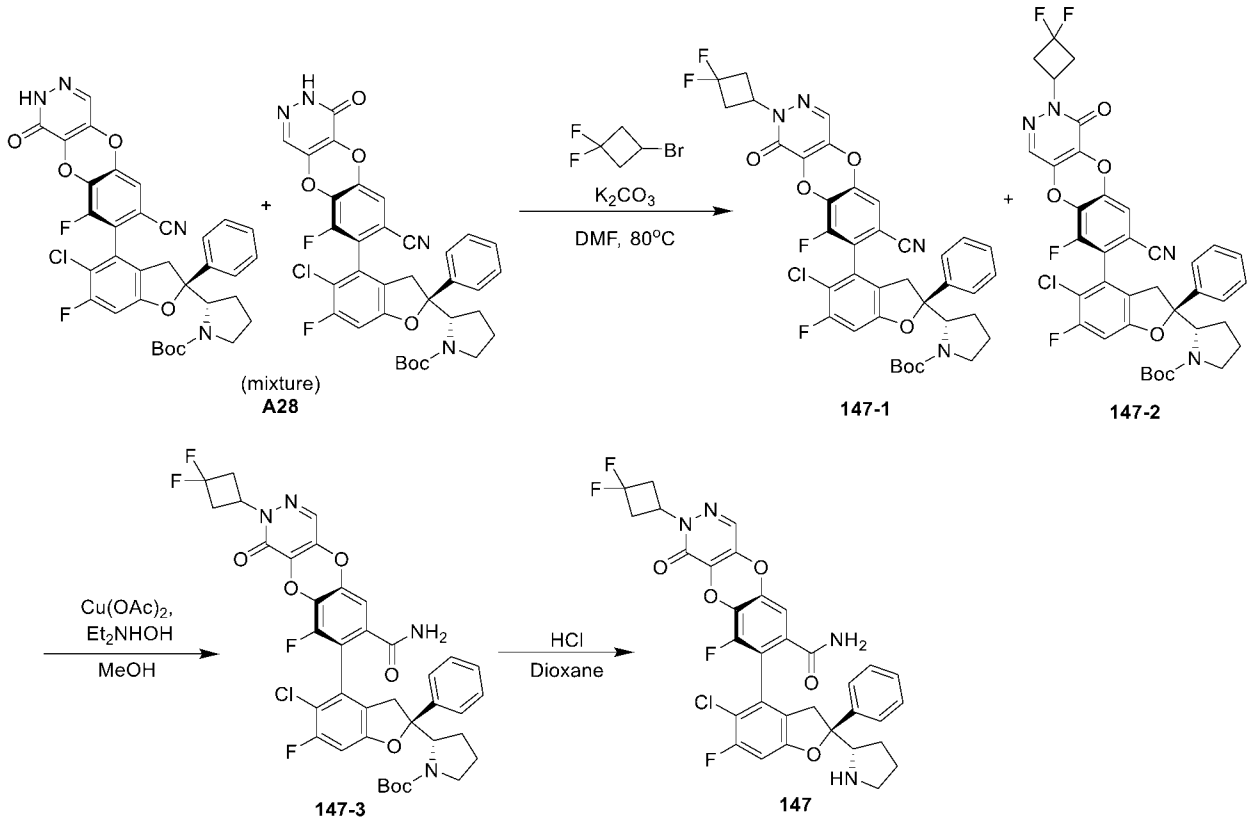
步骤三：参照化合物**124**的合成方法，使用中间体**144-4**代替中间体**124-4**，进行一步反应得到化合物**144**。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.44 (ddd, J = 28.2, 19.5, 7.5 Hz, 5H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.03 – 4.90 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.13 (d, J = 23.1 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.97 – 1.82 (m, 2H), 1.73 (d, J = 11.6 Hz, 1H).

LC-MS: m/z 675 $[M+H]^+$.

实施例 26：化合物 147 的合成：

(S)-8-((S)-5-氯 6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)- 2-(3,3-二氟环丁基)-9-氟-1-氧-1,2-二氢苯并[5,6][1,4] 二氧杂[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺



步骤一：将 A28 (200 mg，0.303 mmol)溶于 DMF(3 ml)中，室温下加入碳酸钾(83.62 mg，0.605 mmol)和 3-溴-1,1-二氟环丁烷（103.46 mg，0.605 mmol），在 80 度下搅拌 2 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释，饱和碳酸氢钠溶液洗，有机相用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，得到粗品。经硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚 = 1/3)得 147-1 和 147-2 混合物 （ 15 mg，收率：6.6 %)。

LC-MS：m/z 751 [M+H]+

步骤二：将 147-1 和 147-2 混合物(15 mg，0.02 mmol)溶于甲醇(1 mL)中，加入醋酸铜(7.25 mg，0.04 mmol)和二乙基羟胺（35.6 mg，0.4mmol），室温搅拌 1 小时，反应完毕后，将反应液过滤浓缩。得到的残留物通过 Prep-TLC 纯化（石油醚/乙酸乙酯 =1：1）得到 147-3（6 mg，收率：32.55%）。

LC-MS：m/z 769 [M+H]+.

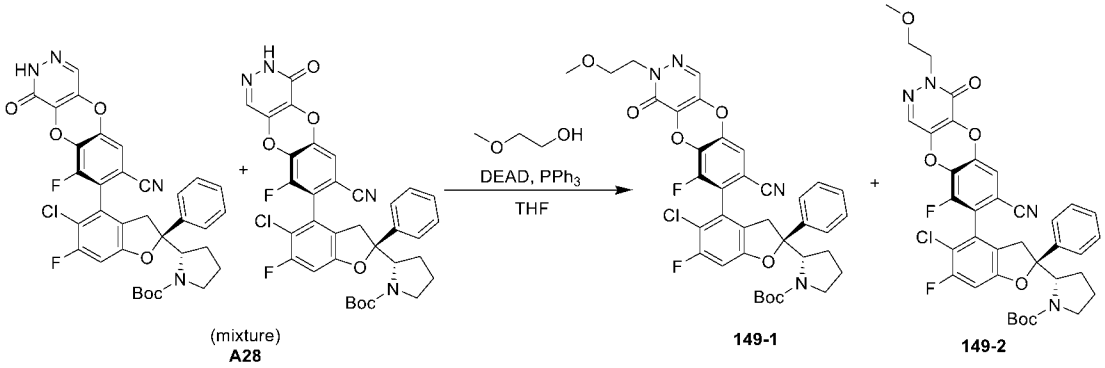
步骤三：向反应瓶中依次加入 147-3（6 mg，0.007 mmol）、甲醇(1 mL)和盐酸 1,4-二氧六环(1 mL，4.0 M)，将反应液在 35℃下搅拌 1 小时。反应完毕后，将反应液减压浓缩。将剩余物冻干得到化合物 147 的盐酸盐（1.5 mg，收率：27.36%)。

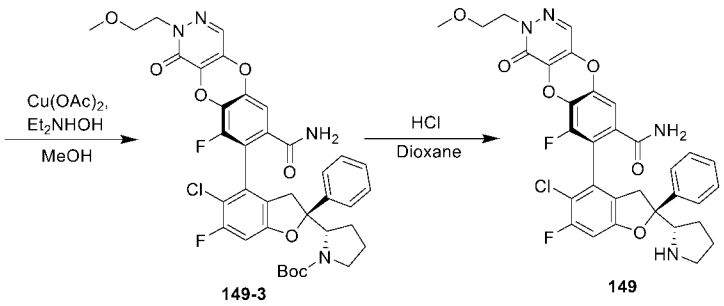
LC-MS: m/z 669 [M+H]+.

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4): δ 7.96 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.40 (dt, J = 26.3, 7.3 Hz, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.22 – 2.96 (m, 6H), 2.38 – 2.19 (m, 2H), 1.98 (d, J = 53.7 Hz, 4H), 1.59 (s, 2H).

实施例 28：化合物 149 的合成：

(R)-8-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)- 吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-9-氟-2-(2-甲氧基乙基)-1-氧-1,2-二氢苯并[5,6][1,4]二氧杂[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺





步骤一：将 A28 (25 mg, 0.038 mmol)、乙二醇单甲醚(5.76 mg, 0.076 mmol), DEAD(13.17 mg，0.076 mmol)和三苯基磷（19.84 mg, 0.076 mmol）加入四氢呋喃(1 mL)中，室温下搅拌 12 小时。用水稀释反应液并用乙酸乙酯萃取，有机层用 Na2SO4 干燥，减压浓缩，残余物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/石油醚 = 1/3)纯化，得到 149-1 和 149-2 混合物 (25 mg, 收率：70%)。

LC-MS：m/z 719 $[M+H]^+$.

步骤二：将 149-1 和 149-2 混合物(25 mg，0.035 mmol)溶于甲醇(1 mL)中，加入醋酸铜(12.63 mg, 0.07 mmol)和二乙基羟胺（62 mg, 0.695mmol），室温搅拌 1 小时，反应完毕后，将反应液过滤浓缩。得到的残留物通过 Prep-TLC 纯化（石油醚/乙酸乙酯 =1：1）得到 149-3（6 mg，收率：15%）。

LC-MS：m/z 737 $[M+H]^+$.

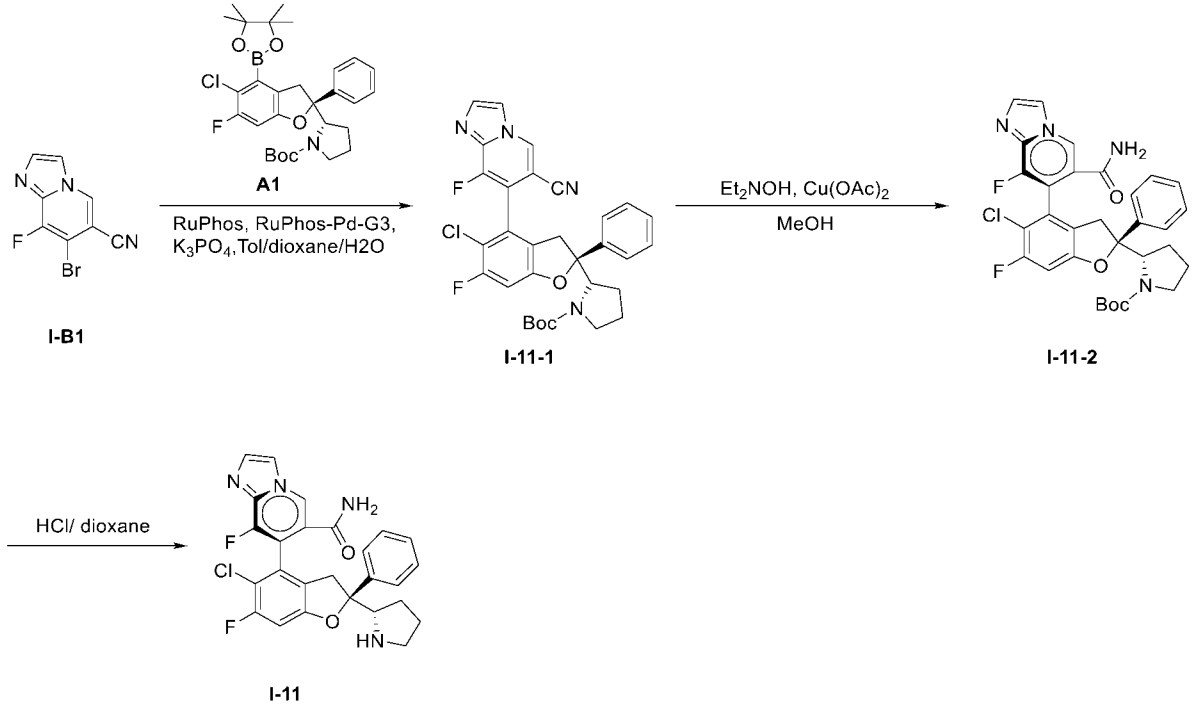
步骤三：向反应瓶中依次加入 149-3（6 mg, 0.008 mmol）、甲醇(1 mL)和盐酸 1,4-二氧六环(1 mL, 4.0 M)，将反应液在 35℃下搅拌 2 小时。反应完毕后，将反应液减压浓缩。将剩余物冻干得到化合物 149 的盐酸盐（1.5 mg，收率：27.36%)。

LC-MS: m/z 673 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.86 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (td, J = 6.2, 5.8, 2.7 Hz, 2H), 4.28 – 4.19 (m, 2H), 3.76 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.24 – 3.17 (m, 2H), 2.10 – 1.87 (m, 4H).

实施例29：化合物I-11的合成：

(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)- 2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺



步骤 1：向反应瓶中依次加入化合物 **A1** (227 mg, 0.418 mmol)、化合物 **I-B1**(100 mg, 0.348 mmol)、磷酸钾(443.7 mg, 2.09 mmol)、甲苯(5 mL)、水(1 mL)、1,4-二氧六环(5 mL)、RuPhos-Pd-G3 (23.07 mg, 0.028 mmol)和 RuPhos (12.87 mg, 0.028 mmol)，将反应液用氮气保护，在 100℃下搅拌 18 小时。TLC 显示反应完成，反应液减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（PE / EA =

3: 1）得到黄色固体 **I-11-1**(65 mg，收率：32%)。

步骤 2：向单口烧瓶中依次加入化合物 **I-11-1**(50 mg, 0.274 mmol)、甲醇(10 mL)、醋酸铜(261.65 mg, 1.44 mmol)和二乙基羟胺(128.41 mg, 1.44 mmol)，将反应液在 25°C 下搅拌 12 小时。有红色固体析出，反应完毕后，将反应液过滤浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（DCM/MeOH = 20: 1）得到黄色固体 **I-11-2**（16 mg，收率：31.2%）。

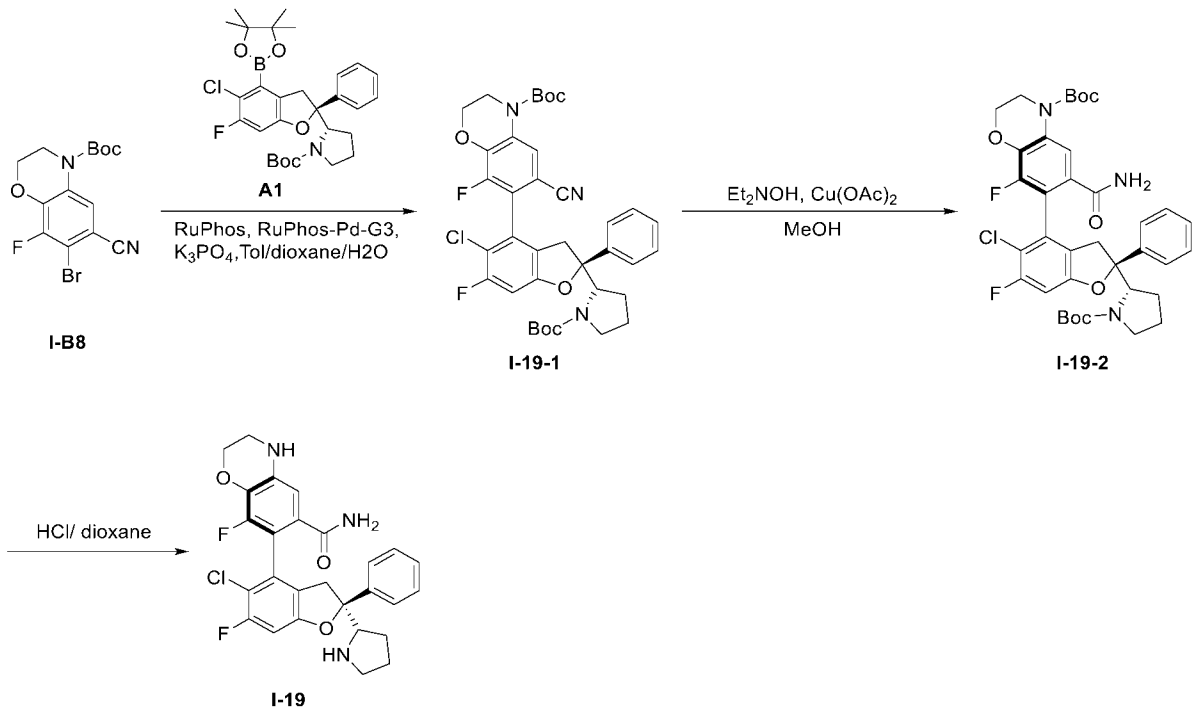
步骤 3：向反应瓶中依次加入中间体 **I-11-2**（15 mg, 0.105 mmol）、甲醇(2 mL)和 1,4-二氧六环(2 mL, 4.0 M)，将反应液在 25°C下搅拌 2 小时。反应完毕后，反应液减压浓缩。加水溶解并冻干得到黄色固体化合物 **I-11**(11 mg，盐酸盐)。

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8.78 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.19 – 4.14 (m, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 2H), 2.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.97 – 1.79 (m, 3H), 1.64 (s, 1H).

LC-MS: m/z 495.2 $[M+H]^+$.

实施例30：化合物I-19的合成：

(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-甲酰胺



步骤 1：向反应瓶中依次加入化合物 **A1** (152 mg, 0.280 mmol)、化合物 **I-B8**(100 mg, 0.280 mmol)、磷酸钾(356.56 mg, 1.655 mmol)、甲苯(0.5 mL)、水(0.2 mL)、1,4-二氧六环(0.5 mL)、$Pd_2(dba)_3$ (30 mg, 0.19 mmol)和 Ni-Xantphos (20 mg, 0.036 mmol)，将反应液用氮气保护，在 100℃下搅拌 18 小时。TLC 显示反应完成，反应液减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（PE / EA = 3: 1）得到黄色固体 **I-19-1**(100 mg，收率：52%)。

步骤 2：向单口烧瓶中依次加入化合物 **I-19-1**(50 mg, 0.072 mmol)、甲醇(20 mL)、醋酸铜(261.6 mg, 1.44 mmol)和二乙基羟胺(128.4 mg,1.44 mmol)，反应液在 25℃ 下搅拌 12 小时。有红色固体析出，反应完毕后，将反应液过滤浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（DCM/MeOH = 20: 1）得到黄色固体 **I-19-2**（22 mg，收率：17.95%)。

LC-MS: m/z 712.2 $[M+H]^+$.

步骤 3：向反应瓶中依次加入中间体 **I-19-2**（20 mg, 0.105 mmol）、甲醇(2 mL)和盐酸 1,4-二氧六环(2 mL, 4.0 M)，反应液在 25℃下搅拌 2 小时。反应完毕后，反应液减压浓缩。将剩余物经制备 HPLC 纯化并冻干得到黄色固体化合物 **I-19**（15 mg，盐酸盐)。

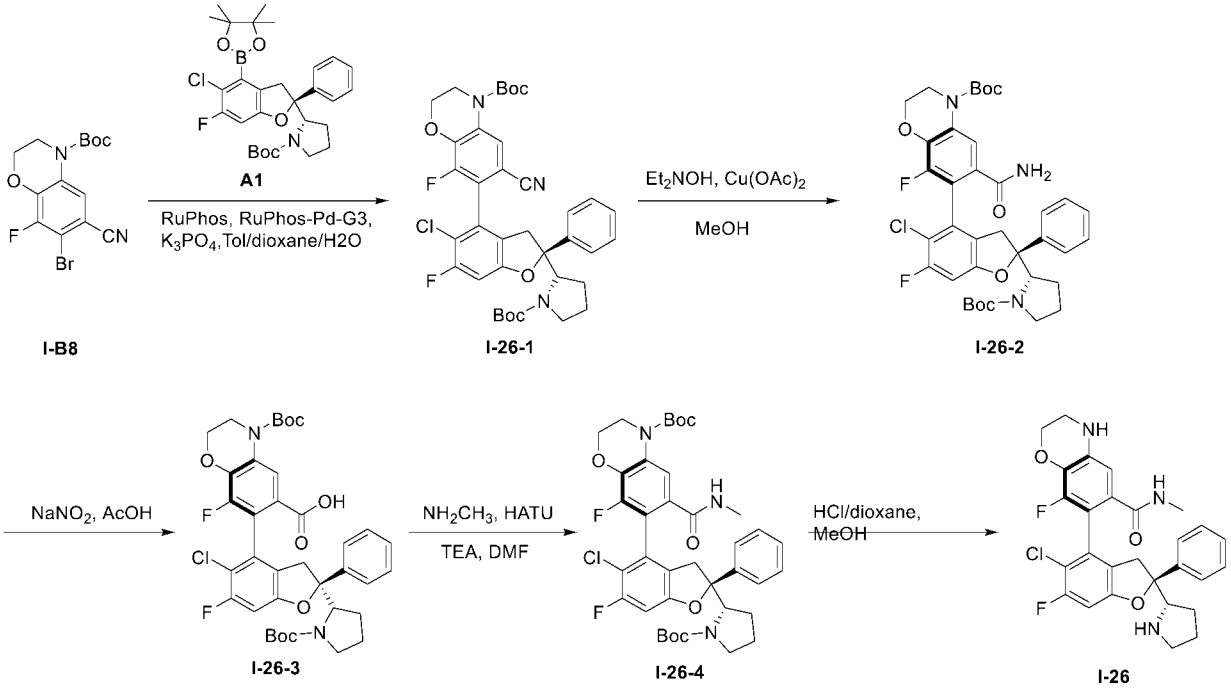
^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7.47-7.45 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.85 (d,*J*= 12Hz, 1H), 6.74 (s, 1H) ,4.18 – 4.16 (m, 2H),4.13-

4.09 (m, 1H), 3.57 – 3.52 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.35-3.33 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 3H).

LC-MS: m/z 512.9 $[M+H]^+$.

实施例31：化合物I-26的合成：

(S)-7-((2S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟-N-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-甲酰胺



步骤一：向反应瓶中依次加入化合物 **A1** (152 mg, 0.28 mmol)、化合物 **I-B8** (100 mg, 0.28 mmol)、磷酸钾 (356 mg, 1.68 mmol)、甲苯 (5 mL)、水 (1 mL)、1，4-二氧六环 (5 mL)、RuPhos-Pd-G3 (23.07 mg, 0.028 mmol)和 RuPhos (12.87 mg, 0.028 mmol), 反应液用氮气保护，在 100℃下搅拌 18 小时。TLC 显示反应完成，反应液减压浓缩，得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（PE / EA = 3: 1）得到黄色固体 **I-26-1** (100 mg，收率：53.35%)。

步骤二：向单口烧瓶中依次加入化合物 **I-26-1** (190 mg, 0.274 mmol), 甲醇(20 mL)、醋酸铜(149.14 mg, 0.821 mmol)和二乙基羟胺(487.97 mg, 5.474 mmol), 反应液在 25 ℃ 下搅拌 12 小时。有红色固体析出，反应完毕后，将反应液过滤浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（DCM/MeOH = 20: 1）得到黄色固体 **I-26-2**（35 mg，收率：17.95%)。

LC-MS: m/z 712.2 $[M+H]^+$.

步骤三：向耐压封管中依次加入化合物 **I-26-2** (100 mg, 0.140 mmol)、醋

酸 (10 mL)和亚硝酸钠 (96.88 mg, 1.404 mmol), 反应液在 60 °C 下搅拌过夜。反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到 **I-26-3**(77.3 mg，收率：89.8%)无需纯化，直接用于下一步反应。

LC-MS: m/z 713.2 $[M+H]^+$.

步骤四：向单口烧瓶中依次加入化合物 **I-26-3** (270 mg, 0.379 mmol)、甲胺盐酸盐 (177.5 mg, 2.650 mmol)、HATU (431.9 mg, 1.136 mmol)、DMF (15 mL)和 TEA (766.19 mg, 7.572 mmol), 反应液在室温下搅拌 4 小时。反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（DCM/MeOH = 20: 1）得到黄色固体 **I-26-4**（160 mg，收率：58.1%）。

LC-MS: m/z 726.2 $[M+H]^+$.

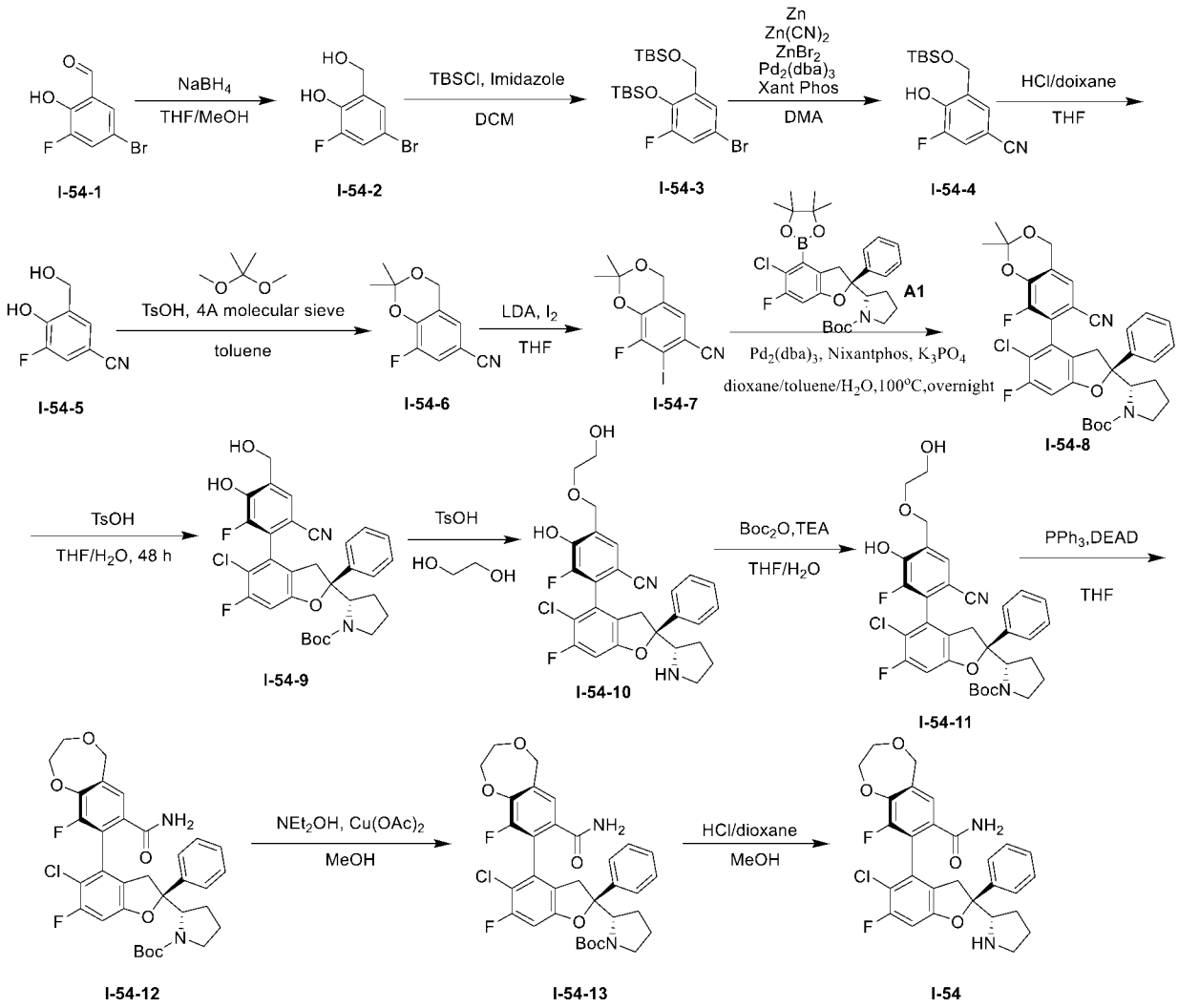
步骤五：参照化合物**I-19**的合成方法，使用化合物**I-26-4**代替化合物**I-19-2**，进行一步反应得到化合物**I-26**。

^{1}HNMR(400MHz, MeOD) δ 7.56 (s, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.41 (t,J = 7.3Hz, 1H), 6.95 (d,J = 9.2Hz, 1H), 6.77 (d,J = 1.4Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.25 – 4.19 (m, 1H), 3.52 – 3.45 (m, 2H), 3.36 (dd,J = 11.3, 7.2Hz, 2H), 3.21 (dd,J = 13.2, 7.2Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 2.00 (ddd,J = 19.3, 13.1, 5.0Hz, 3H).

LC-MS: m/z 526.1 $[M+H]^+$.

实施例32：化合物I-54的合成：

（S）-8-（(S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（(S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-2,3-三氢-5H-苯并[e][1,4]二氧杂-7-甲酰胺



步骤一：在0 ℃下向**I-54-1**（4.0 g，18.26 mmol）的THF（200 mL）和MeOH (8 mL)溶液中加入$NaBH_4$(0.83 g, 21.92 mmol)。并在室温下反应0.5小时。TLC 板显示反应完全。反应液旋干加入并用1M HCl溶液酸化，EA萃取两次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，粗品硅胶色谱法(石油醚：乙酸乙酯=2:1)纯化得白色固体**I-54-2** (3.9 g，收率：96.6%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.20 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (ddt, J = 2.3, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.82 (s, 2H).

步骤二：将**I-54-2**（3.9 g，17.6 mmol）溶入DCM (50 mL)并加入TBSCl (5.85 g, 38.82 mmol) 和咪唑 (3 g, 44.1 mmol)。反应液在室温下反应1.5小时，TLC 板显示反应完全。将反应液浓缩，残余物经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=10：1）纯化得白色固体**I-54-3**（7.7 g，收率：97.1%）。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.30 – 7.20 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 0.92 – 0.87 (m, 9H), 0.84 (d, J = 1.7 Hz, 9H), 0.08 (d, J = 2.4 Hz,

6H), 0.03 – -0.04 (m, 6H).

步骤三：向**I-54-3**（7.7 g，17.1 mmol）和氯化锌（4.0 g，34.2 mmol）的THF（15 mL）和水（75 mL）溶液中加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)（0.82 g，1.03 mmol）。氮气置换空气三次。升温到70 ℃反应16小时。将反应液过滤，滤液减压浓缩除去溶剂THF。反应液用水（200 mL）稀释，然后用二氯甲烷（3×150 mL）萃取，合并有机相，饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干。粗品经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=2：1）纯化得类白色固体**I-54-4**（4.6 g，收率：95.4%）。

步骤四：室温下向**I-54-4**（4.6 g，16.3 mmol）的MeOH (40 mL) 溶液中加HCl/dioxane (8.2 mL)。并反应2分钟。滴加碘（15.4 g，60.5 mmol）的THF（30 mL）溶液。TLC板显示反应完全。将反应液减压浓缩至干，硅胶色谱法(石油醚：乙酸乙酯=1：1)纯化得白色固体**I-54-5**（2.7 g，收率：98.8%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.89 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.57 (s, 1H).

步骤五：向**I-54-5**（2.7 g，16.1 mmol）的甲苯（30 mL）溶液加入和碳酸钾（13.1 g，94.5 mmol）的DMSO（70 mL）溶液中加入2,2-dimethoxypropane (8 mL, 64.6 mmol)， TsOH.H_2O (0.46 g, 2.4 mmol), 和4 A 分子筛（0.5 g）。加热至110 ℃反应18小时。过滤，滤液减压浓缩至干，硅胶色谱法(石油醚：乙酸乙酯=10：1)纯化得白色固体**I-54-6**（2.1 g，收率：62.7%）。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 1.61 (s, 6H).

步骤六：-65 ℃，氮气保护下向**I-54-6**（1 g, 4.8 mmol）的THF（10 mL）溶液中滴加LDA（2.0 mol/L in THF/Hexane，5.3 mL，10.6 mmol）。-65 ℃反应30分钟。滴加碘（1.47 g，5.8 mmol）的THF（2 mL）溶液。-65 ℃反应30分钟。将反应液倒入冰的饱和氯化铵水溶液中（50 mL），乙酸乙酯萃取（3×30 mL），合并有机相，饱和盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，硅胶色谱法(石油醚：乙酸乙酯=5：1)纯化得黄色固体**I-54-7**（800 mg，收率：49.7%）。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.16 – 7.12 (m, 1H), 4.83 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 1.61 (s, 6H).

步骤七：向反应瓶中依次加入中间体**I-54-7** (780 mg, 2.34 mmol)、中间体

A1(1.5 g, 2.34 mmol)、磷酸钾(2.99 g, 14.01 mmol)、甲苯(7 mL)、二氧六环（7 mL）、水(3 mL)、$Pd_2(dba)_3$ (190 mg, 0.21 mmol)和N-Xantphos (230 mg, 0.42 mmol)，将反应液在100℃氮气保护下搅拌12小时。反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取2次。合并的有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩。得到的残留物通过硅胶色谱法纯化（石油醚/乙酸乙酯 =3：1）得到中间体**I-54-8**(260 mg，收率：17.8%)。

LC-MS：m/z 623 $[M+H]^+$.

步骤八：向反应瓶中依次加入中间体**I-54-8** (260 mg, 0.417 mmol)、THF(2.6 mL)、水(1.2 mL)和$TsOH.H_2O$ (198 mg, 1.04 mmol)，将反应液在室温下搅拌12小时。反应完毕后，将反应液过滤浓缩。得到的残留物通过柱色谱法法纯化（DCM/MeOH =10：1）得到白色固体**I-54-9**（157 mg，收率：64.5%)。

LC-MS：m/z 581 $[M-H]^-$.

步骤九：向反应瓶中依次加入中间体**I-54-9** (70 mg, 0.12 mmol)、乙二醇(1.5 mL) 和TsOH.H2O (46 mg, 0.24 mmol)，将反应液在100℃下搅拌12小时。反应完毕后，加入水和乙酸乙酯萃取，有机相减压浓缩。得到**I-54-10**（60 mg，粗品)。

LC-MS：m/z 527 $[M+H]^+$.

步骤十：向反应瓶中依次加入中间体**I-54-10** (60 mg，粗品)、THF(1 mL)、Boc2O(30 mg, 0.14 mmol)和TEA (23 mg, 0.23 mmol)，将反应液在室温下搅拌0.5小时。反应完毕后，将反应液过滤浓缩。得到的残留物通过柱色谱法法纯化（DCM/MeOH =10：1）得到白色固体**I-54-11**（65 mg，收率：91%)。

LC-MS：m/z 625 $[M-H]^-$.

步骤十一：向反应瓶中依次加入中间体**I-54-11** (65 mg, 0.1 mmol)、THF(1.5 mL)、三苯基膦(33 mg, 0.12 mmol)和DEAD (27 mg, 0.16 mmol)，将反应液在室温下搅拌0.5小时。反应完毕后，将反应液过滤浓缩。得到的残留物通过柱色谱法法纯化（石油醚/乙酸乙酯 =3：1）得到白色固体**I-54-12**（40 mg，收率：63.3%)。

LC-MS：m/z 609 $[M+H]^+$.

步骤十二：参照化合物1的合成方法，使用中间体**I-54-12**代替中间体1-1，进行一步反应得到中间体**I-54-13**。

LC-MS: m/z 627 $[M+H]^+$.

步骤十三：参照化合物1的合成方法，使用中间体**I-54-13**代替中间体1-2，

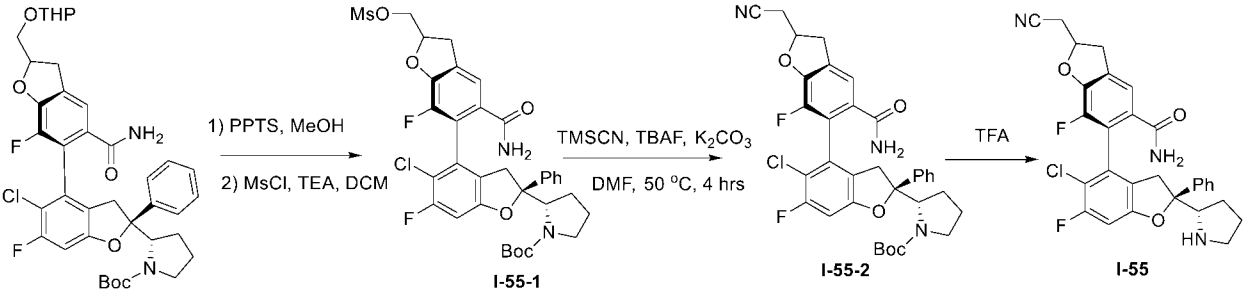
进行一步反应得到化合物**I-54**。

LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 3H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.26 – 4.16 (m, 3H), 4.08 – 4.01 (m, 2H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.23 – 3.09 (m, 2H), 2.28 – 2.15 (m, 1H), 2.08 – 1.89 (m, 3H).

实施例33：化合物I-55的合成

(2S)-5-氯-2'-(氟甲基)-6,7'-二氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,2'，3,3'-四氢-[4,6'-双苯并呋喃]-5'-甲酰胺



步骤1：将中间体**I-52-2** (160 mg, 0.225 mmol)溶解于甲醇 (5 mL)中，室温下，加入PPTS((5.65 mg, 0.022 mmol)。反应液室温下搅拌6小时。将反应液减压浓缩，得到粗产物（160 mg)。将粗产品、MSCl (82.2 mg, 0.718 mmol)和TEA (72.62 mg, 0.718 mmol)溶解于DCM (4 mL)中，将反应液在室温下搅拌3小时。减压浓缩滤液，残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚 =1/4)纯化，得到中间体**I-55-1** (120 mg，收率：70%)。

步骤2：将**I-55-1** (65 mg, 92.18 μmol) 溶于DMF（2 mL)，加入K_2CO_3 (25.44 mg, 184.35 μmol) ，TMSCN (13.72 mg, 138.27 μmol)和TBAF (1 M, 92.18 μL)，50 °C反应4小时。LC-MS显示反应完成，反应液经Prep-HPLC制备 (YMC-PACK ODS-A,250x20 mml.D.S-5 um,12nm AA12S05-2520WT,Ser.No.114ZB00083)（FA)，冻干。得到目标产物**I-55-2**（9 mg, 产率：13.81%）为白色固体。

LCMS: m/z 658.3 $[M+H]^+$.

步骤3：将 **I-55-2** (11.93 mg, 18.76 μmol) 溶解于DCM (4 mL)中，加入TFA (0.25 mL)，室温30 °C反应2小时。LC-MS 显示有目标产物，经Prep-HPLC制备 (YMC-PACK ODS-A,250x20 mml.D.S-5 um,12nm AA12S05-2520WT,Ser.No.114ZB00083)（FA）得到目标产物**I-55**（5.74 mg, 产率：52.06%）

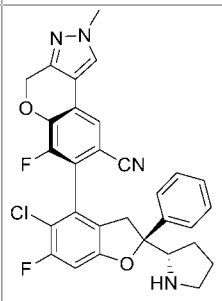
为黄色固体。

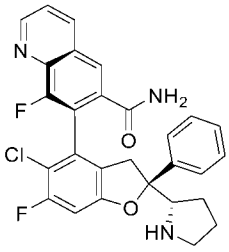
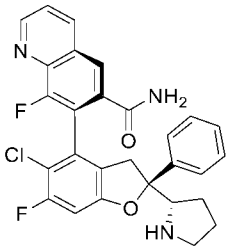
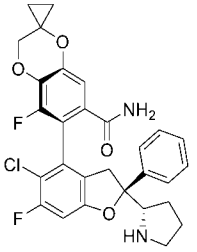
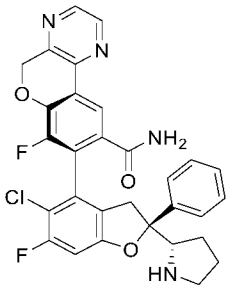
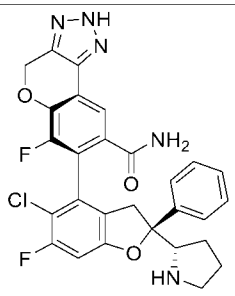
^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.64 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 – 6.93 (m, 2H), 6.43 (dd, J = 16.0, 5.7 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 5.7, 1.7 Hz, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 1H), 3.12 (m, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.18 (m,1H), 2.08 – 1.85 (m, 4H).

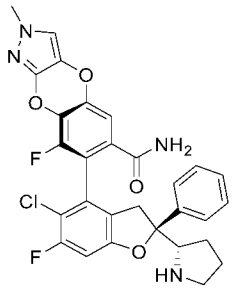
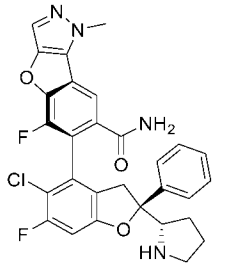
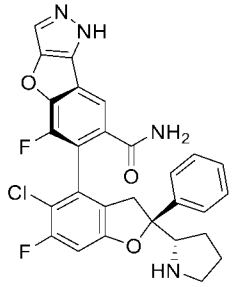
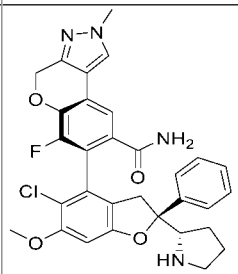
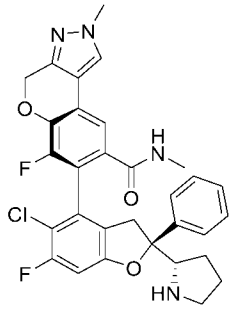
LCMS: m/z 536.3 $[M+H]^+$.

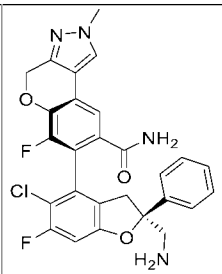
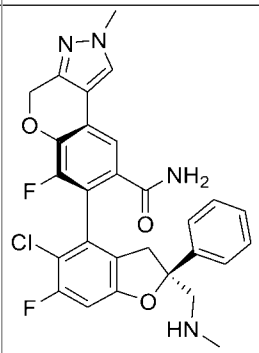
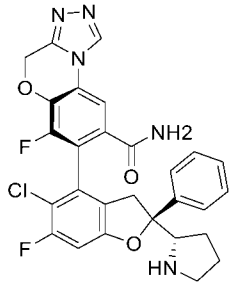
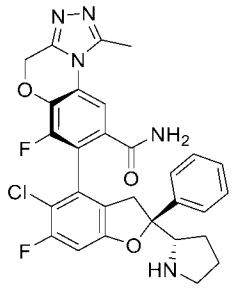
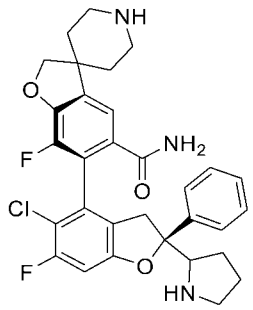
如下化合物是用相应的中间体 A 和中间体 **B** 或中间体 **I-B**，用以上的方法或改进的方法来合成的。如终产物需脱除 N-Boc 保护基团，可任选使用如下条件进行脱除：1)4 N HCl/1,4-二氧六环/甲醇(1/1)液，室温或加热搅拌直至反应完成，反应液浓缩后用制备 HPLC 分离得到目标产物；2)三氟乙酸/二氯甲烷(1/10)溶液，室温反应直至反应完成，反应液浓缩后用制备 HPLC 分离得到目标产物。如终产物需脱除 N-Ts 保护基，可使用 2N 的氢氧化钠/乙醇(1/1)液室温或加热搅拌直至反应完成，有机溶剂萃取，有机相干燥后浓缩，然后用制备 HPLC 分离得到目标产物。如终产物需脱除 O-TBS 保护基，可使用 4 N HCl/1,4-二氧六环/甲醇(1/1)液，室温或加热搅拌直至反应完成，反应液浓缩后用制备 HPLC 分离得到目标产物。如终产物需脱除 N-SEM 保护基，可使用 4 N HCl/1,4-二氧六环/甲醇(1/1)溶液，室温或加热搅拌直至反应完成，反应液浓缩后用制备 HPLC 分离得到目标产物。

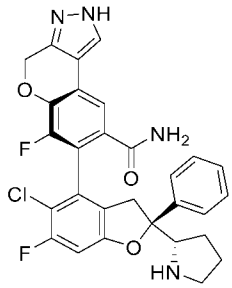
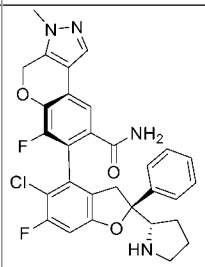
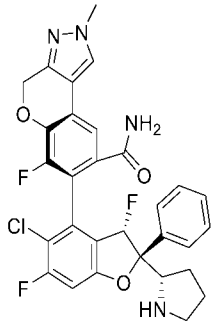
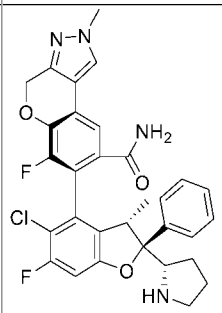
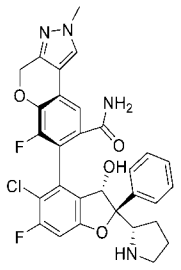
如下化合物是游离的化合物，或者药学上可以接受的盐。

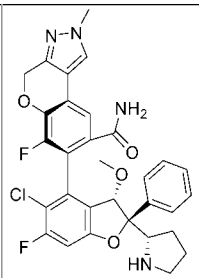
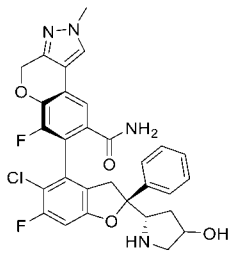
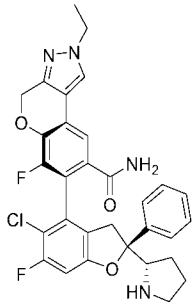
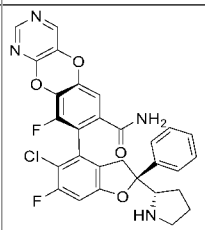
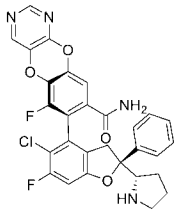
化合物编号	起始中间体	结构式	中文名称	分析数据
2	**A1** **B2**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲腈	LCMS：m/z 545.2 $[M+H]^+$.

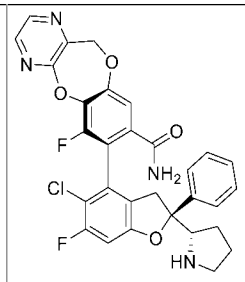
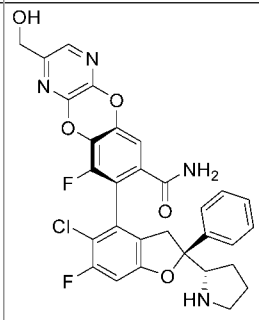
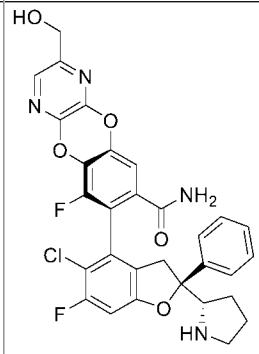
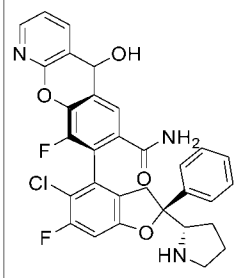
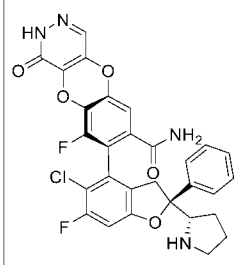
4	**A1** **B3**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟喹啉-6-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.25 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 28.6, 23.8, 7.4 Hz, 5H), 7.13 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.34 – 4.23 (m, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.23 (t, *J* = 17.3 Hz, 2H), 2.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.13 – 1.92 (m, 3H). LC-MS: m/z = 506 [M+H]$^+$.
4'	**A1** **B3**		(R)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟喹啉-6-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.28 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.60 – 7.34 (m, 5H), 7.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 2H), 3.40 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 15.5, 9.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.19 – 2.02 (m, 2H), 1.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H). LC-MS: m/z = 506 [M+H]$^+$.
5	**A1** **B4**		(S)-6-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-5-氟-3H-螺[苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2,1'-环丙烷]-7-甲酰胺	LC-MS：m/z 539.2 [M+H]+.
6	**A1** **B5**		(S)-8-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-7-氟-5H-苯并吡喃并[3,4-b]吡嗪-9-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.64 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J* = 13.7, 6.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.21 (t, *J* = 12.9 Hz, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.12 – 1.93 (m, 3H). LCMS：m/z 561.1 [M+H]$^+$.
7	**A1** **B6**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-d][1,2,3]三唑-8-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.83 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 16.3, 1.7 Hz, 1H), 3.25 – 3.09 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 3H).

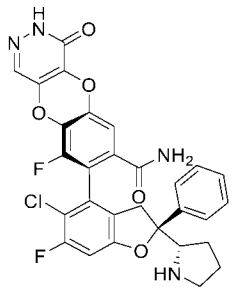
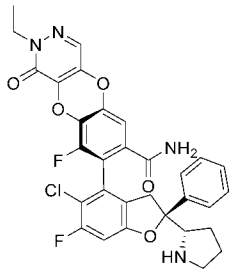
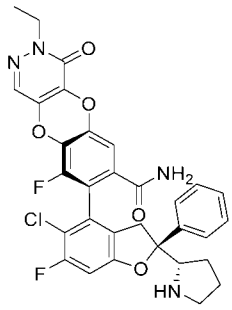
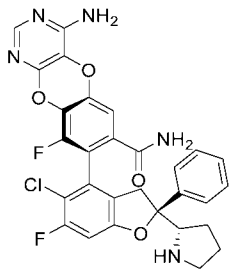
				LCMS：m/z 550.2 $[M+H]^+$.
8	**A1** **B7**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟-2-甲基-2H-苯并[5,6][1,4]二氧杂环己二烯并[2,3-c]吡唑-6-甲酰胺	^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.24 – 4.18 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 3.24 – 3.17 (m, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 1H). LCMS：m/z 565.2 $[M+H]^+$.
11	**A1** **B10**		（S） -6-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S 吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-5-氟-1-甲基-1H-苯并呋并[3,2-c]吡唑-7-甲酰胺	LCMS：m/z 549 $[M+H]^+$.
12	**A1** **B12**		(S)-6-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-5-氟-2H-苯并呋喃并[3,2-c]吡唑-7-甲酰胺	LCMS：m/z 535.1 $[M+H]^+$.
38	**A6** **B2**		(S)-7-((S)-5-氯-6-甲氧基-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺	LCMS：m/z 575.2 $[M+H]^+$.
39	**A1** **B2**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-N,2-二甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.11 (dd, J = 9.0, 7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (dd, J = 16.4, 1.8 Hz, 1H), 3.28 – 3.05 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 1H), 2.07 – 1.85 (m, 3H). LCMS：m/z 577 $[M+H]^+$.

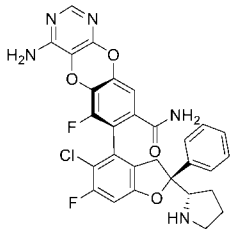
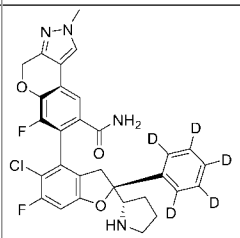
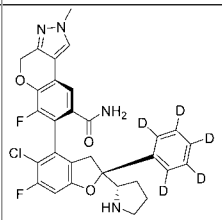
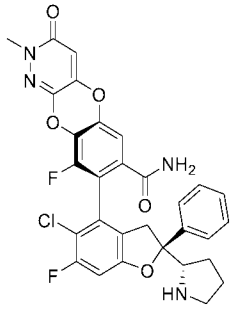
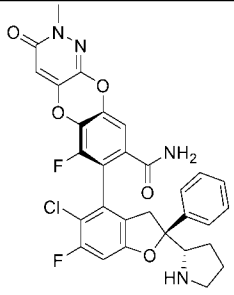
40	**A5** **B2**		(S)-7-((S)-2-(氨基甲基)-5-氯-6-氟-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺	LCMS：m/z 523.1 [M+H]$^+$.
41	**A11** **B2**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-((甲氨基)甲基)-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.51-7.38 (m,5H), 7.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.59-3.51 (m, 3H) , 3.19-3.15 (m, 1H) ,2.69 (s, 3H). LCMS：m/z 537.1 [M+H]$^+$.
42	**A1** **B55**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-4H-苯并[b][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁嗪-8-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 9.70 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73 – 7.25 (m, 5H), 7.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.30 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.72 – 3.59 (m, 2H), 3.26 – 3.11 (m, 2H), 2.28 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.04 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H). LC-MS：m/z 550.2 [M+H]$^+$.
43	**A1** **B56**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-1-甲基-4H-苯并[b][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]噁嗪-8-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.97 (s, 1H), 7.63 – 7.37 (m, 5H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 23.0 Hz, 3H), 3.24 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.27 (dd, J = 17.6, 7.8 Hz, 1H), 2.13 – 1.94 (m, 3H). LC-MS：m/z 564.2 [M+H]$^+$.
44	**A1** **B9**		(S)-6-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-7-氟-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-哌啶]-5-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.56 – 7.45 (m, 5H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.23 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 3H), 3.23 – 3.10 (m, 4H), 2.34 – 1.97 (m, 8H). LCMS：m/z 566 [M+H]$^+$.

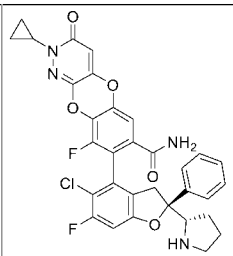
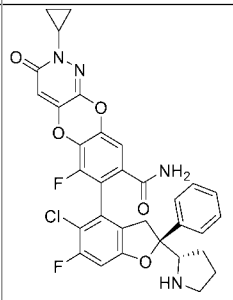
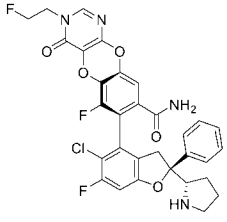
46	**A1** **B54**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺	1HNMR(400MHz, MeOD) δ 8.12 (s, 1H), 7.72 (d,J = 1.3Hz, 1H), 7.57 (d,J = 7.3Hz, 2H), 7.48 (dd,J = 14.8, 7.0Hz, 2H), 7.41 (t,J = 7.2Hz, 1H), 7.00 (dd,J = 8.7, 3.0Hz, 2H), 6.63 (d,J = 8.4Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 3.61 (d,J = 15.9Hz, 1H), 3.20 (d,J = 14.8Hz, 3H), 2.23 (d,J = 12.3Hz, 2H), 2.02 (dd,J = 20.5, 12.9Hz, 4H). LC-MS：m/z = 549.1 $[M+H]^+$.
47	**A1** **B53**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-3-甲基-3,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺	LC-MS：m/z 563.2 $[M+H]^+$.
51	**A25** **B2**		(S)-7-((2S,3S)-5-氯-3,6-二氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺	LCMS：m/z 581.2 $[M+H]^+$.
52	**A16** **B2**		(S)-7-((2S,3S)-5-氯-6-氟-3-甲基-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺	LCMS：m/z 577.2 $[M+H]^+$.
53	**A17** **B2**		(S)-7-((2S,3S)-5-氯-6-氟-3-羟基-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺	LCMS：m/z 579.2 $[M+H]^+$.

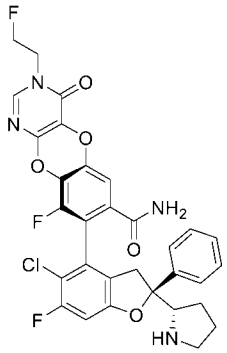
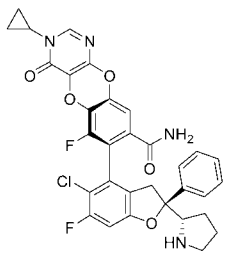
54	**A15** **B2**		(S)-7-((2S,3S)-5-氯-6-氟-3-甲氧基-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺	LCMS：m/z 593.2 $[M+H]^+$.
55	**A20** **B2**		(7S)-7-((2S)-5-氯-6-氟-2-((2S)-4-羟基吡咯烷-2-基)-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2-甲基-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.02 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 5H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.45 (s, 1H),4.25 – 4.21 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.68 – 3.65 (m, 1H), 3.34– 3.30 (m, 2H), 3.30 – 3.27 (m, 1H), 2.07 – 2.04 (m, 1H), 1.35 – 1.26 (m, 1H). LCMS：m/z 579.1 $[M+H]^+$.
62	**A1** **B39**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-2-乙基-6-氟-2,4-二氢苯并吡喃并[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-*d*4) δ 7.98 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.21 (dq, *J* = 22.4, 7.4 Hz, 3H), 3.68 – 3.55 (m, 1H), 3.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.19 (ddd, *J* = 18.6, 15.3, 4.7 Hz, 2H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 2.11 – 1.88 (m, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS：m/z 577 $[M+H]^+$.
66	**A23**	  (1:1 混合物)	（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟苯并[5,6][1,4]二氧代[2,3-d]嘧啶-7-甲酰胺 （S） -7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-6-氟苯并[5,6][1,4]二氧代[2,3-d]嘧啶-8-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.21 – 3.02 (m, 4H), 2.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 17.3, 10.2 Hz, 2H), 1.72 (dd, *J* = 14.7, 6.4 Hz, 1H). LCMS：m/z 563 $[M+H]^+$.

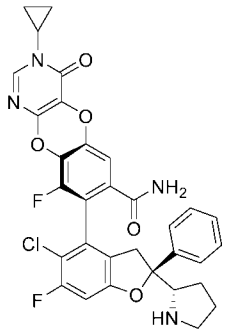
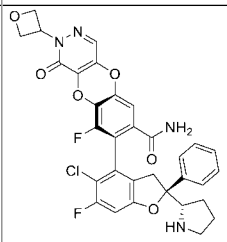
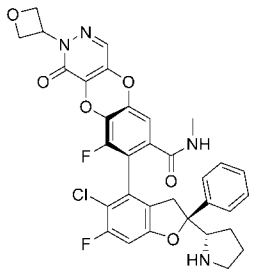
99	**A1** **B71**		（S） -7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-6-氟-11H-苯并[2,3][1,4]二氧杂[5,6-b]吡嗪-8-甲酰胺	LCMS：m/z 577 $[M+H]^+$.
101	**A23** **C2**		（S） -8-（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-2-（羟甲基）苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.97 (s, 1H), 7.62 – 7.35 (m, 5H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.22 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.92 (dd, J = 12.7, 8.5 Hz, 1H). LCMS：m/z 593 $[M+H]^+$.
102	**A23** **C2**		（S）-8-（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-3-（羟甲基）苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.38 (m, 5H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 4.24 (dd, J = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 16.2, 1.5 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.24 – 3.16 (m, 2H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 2.03 (dt, J = 13.5, 5.2 Hz, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 1H). LCMS：m/z 593 $[M+H]^+$.
104	**A1** **B70**		（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-5-羟基-5H-苯并[2,3-b]吡啶-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.36 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.37 (m, 5H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 5.94 – 5.84 (m, 1H), 3.68 – 3.65 (m, 1H), 3.30 – 3.27 (m, 4H), 2.10 – 1.90 (m, 4H). LCMS：m/z 576.1 $[M+H]^+$.
107	**A23**		（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧代[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.31 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.58 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.05 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.75 – 1.70 (m, 1H). LCMS：m/z 579 $[M+H]^+$.

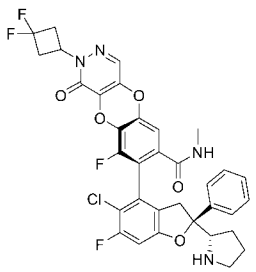
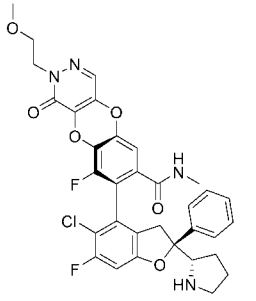
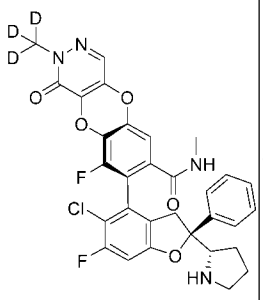
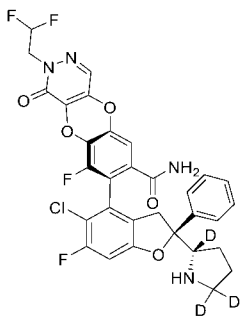
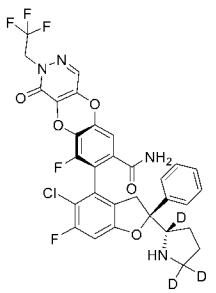
108	**A23**		（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-4-氧代-3,4-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧代[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.31 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.58 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 40.9 Hz, 3H), 2.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.71 (s, 1H). LCMS：m/z 579 [M+H]$^+$.
109	**A23**		（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-2-乙基-9-氟-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧代[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 3.05 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.68 (s, 1H). LCMS：m/z 607 [M+H]$^+$.
110	**A23**		（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-3-乙基-9-氟-4-氧代-3,4-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧代[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.07 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 3.03 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 18.1, 9.9 Hz, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 1H). LCMS：m/z 607 [M+H]$^+$.
113	**A23**		（S）-4-氨基-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟苯并[5,6][1,4]二氧代[2,3-d]嘧啶-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.49 (dt, J = 20.3, 7.5 Hz, 4H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.58 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.20 – 2.97 (m, 3H), 2.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.95 – 1.80 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 1H). LCMS：m/z 578 [M+H]$^+$.

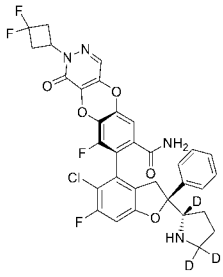
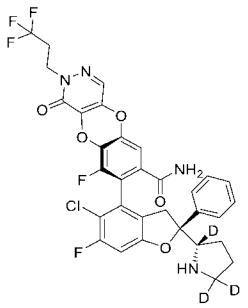
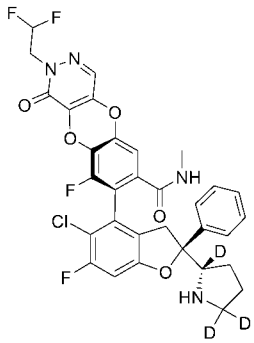
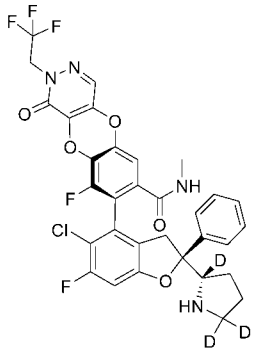
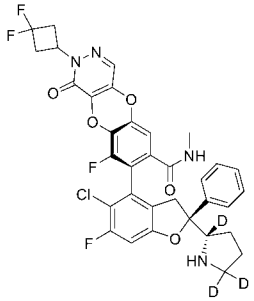
114	**A23**		（S）-4-氨基-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-6-氟苯并[5,6][1,4]二氧代[2,3-d]嘧啶-8-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 – 8.22 (m, 1H), 7.51 – 7.33 (m, 5H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.70 – 6.65 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 1.99 (d, J = 7.5 Hz, 4H). LCMS：m/z 578 [M+H]$^+$.
116	**A24** **B2**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-(苯基-d_5)-2-((S(-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2 甲基-2,4-二氢苯并吡喃[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.99 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.61-3.46 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.15-1.70 (m, 4H). LCMS：m/z 568.30 [M+H]$^+$.
117	**A24** **B2**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-(苯基-d_5)-2-((S(-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-6-氟-2 甲基-2,4-二氢苯并吡喃[3,4-c]吡唑-8-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.98 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.44 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.16-2.92 (m, 2H), 2.11-1.66 (m, 4H). LCMS：m/z 568.40 [M+H]$^+$.
122（或 **123**）	**A23**		（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-2-甲基-3-氧代-2,3-三氢苯并[5,6][1,4]二氧代[2,3-c]哒嗪-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.5, 6.7 Hz, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.34 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 2H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.03 (q, J = 7.0, 6.2 Hz, 2H), 1.93 (dt, J = 12.9, 8.8 Hz, 1H). LCMS：m/z 593 [M+H]$^+$.
123（或 **122**）	**A23**		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-6-氟-1-甲基-3-氧代-2,3-三氢苯并[5,6][1,4]二氧代[2,3-c]哒嗪-8-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.60 (s, 4H), 3.36 – 3.32 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 2.31 – 2.17 (m, 1H), 2.03 (dd, J = 14.3, 6.9 Hz, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 1H). LCMS：m/z 593 [M+H]$^+$.

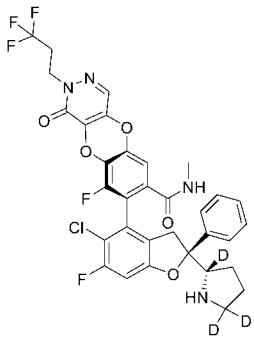
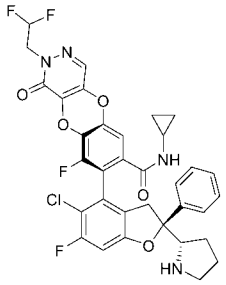
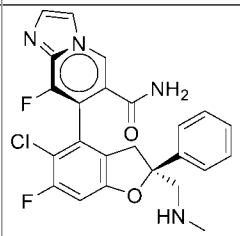
128	**A23**		（S）-8-（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-2-环丙基-9-氟-3-氧代-2,3-氢苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-c]哒嗪-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.57 – 7.38 (m, 5H), 7.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 1H), 3.88 (dt, J = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.04 (dt, J = 13.6, 7.3 Hz, 2H), 1.92 (dd, J = 12.6, 8.8 Hz, 1H), 1.08 – 0.96 (m, 4H). LCMS：m/z 619 $[M+H]^+$.
129	**A23**		（S）-8-（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-2-环丙基-9-氟-3-氧代-2,3-氢苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-c]哒嗪-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.58 – 7.37 (m, 5H), 7.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.87 (tt, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 16.2, 1.5 Hz, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.05 (dq, J = 14.1, 7.0, 6.5 Hz, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.05 (dd, J = 4.0, 2.4 Hz, 2H), 1.00 – 0.92 (m, 2H). LCMS：m/z 619 $[M+H]^+$.
137	**A23**		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-6-氟-3-（2-氟乙基）-4-氧代-3,4-二氢苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]嘧啶-8-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.58 (d, J = 17.0 Hz, 1H),

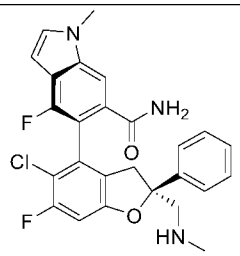
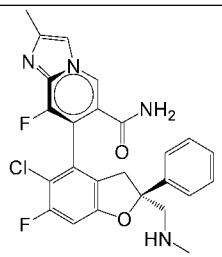
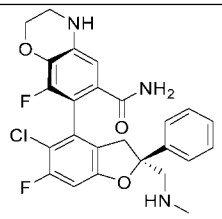
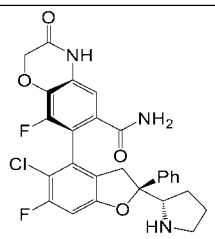
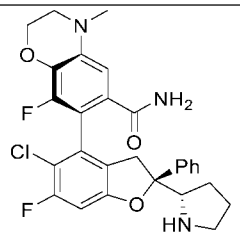
				3.15 (s, 2H), 3.03 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.86 (dd, *J* = 18.7, 10.7 Hz, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 1H). LCMS：m/z 625 $[M+H]^+$.
138	**A23**		（S） -8-（(S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（(S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-3-（2-氟乙基）-4-氧代-3,4-二氢苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]嘧啶-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 7.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.59 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.12 (s, 2H), 3.03 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). LCMS：m/z 625 $[M+H]^+$.
139	**A23**		（S） -7-（(S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（(S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-3-环丙基-6-氟-4-氧代-3,4-二氢苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]嘧啶-8-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.46 (tt, *J* = 20.7, 14.8 Hz, 6H), 7.30 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.12 (d, *J* = 32.3 Hz, 4H), 2.18 (s, 1H), 1.86 (dd, *J* = 17.9, 10.4 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 0.87 – 0.78 (m, 4H). LCMS：m/z 619 $[M+H]^+$.

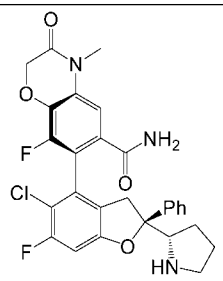
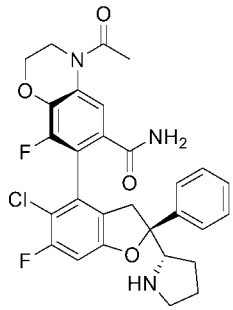
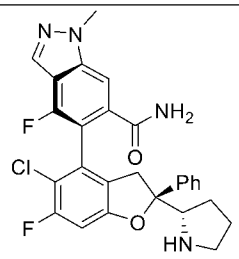
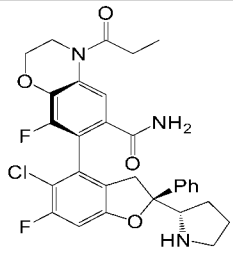
140	**A23**		（S） -8-（(S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（(S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-3-环丙基-9-氟-4-氧代-3,4-二氢苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]嘧啶-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.56 – 7.34 (m, 6H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.58 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.11 – 3.06 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 0.93 (d, J = 3.9 Hz, 2H). LCMS：m/z 619 [M+H]$^+$.
145	**A23**		(S)-8-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯呋喃-4-)-9-氟-2-(氧杂环丁烷-3-基)-1-氧-1,2-二氢苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.01–7.93 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.99 – 4.89 (m, 2H), 4.85 – 4.79 (m, 1H), 4.26 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.96 – 3.81 (m, 2H), 3.64 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.25 – 3.12 (m, 2H), 2.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.05 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 1H). LCMS：m/z 635 [M+H]$^+$.
146	**A23**		（S） -8-（(S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（(S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-N-甲基-2-（氧杂环丁烷-3-基）-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	LCMS：m/z 649 [M+H]$^+$.

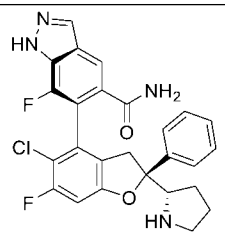
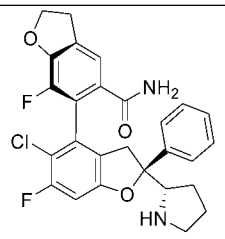
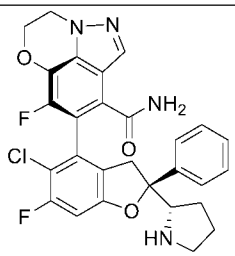
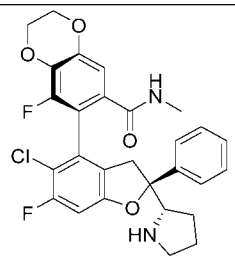
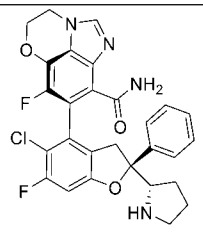
148	**A28**		（S）-8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-2-（3,3-二氟环丁基）-9-氟-N-甲基-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	LCMS：m/z 683 $[M+H]^+$.
150	**A28**		（S） -8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-2-（2-甲氧基乙基）-N-甲基-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	LCMS：m/z 651 $[M+H]^+$.
151	**A23**		（S） -8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-N-甲基-2-（甲基-d3）-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	LCMS：m/z 610 $[M+H]^+$.
152	**A27**		（S） -8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基-2,5,5-d3）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-2-（2,2-二氟乙基）-9-氟-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	LCMS：m/z 646 $[M+H]^+$.
153	**A27**		（S） -8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基-2,5,5-d3）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-1-氧代-2-（2,2,2-三氟乙基）-1,2-二羟基苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	LCMS：m/z 664 $[M+H]^+$.

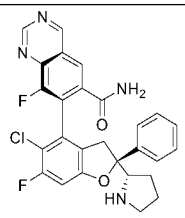
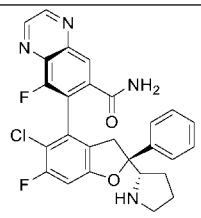
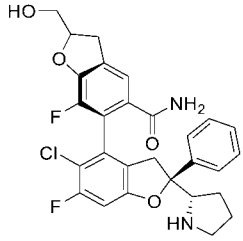
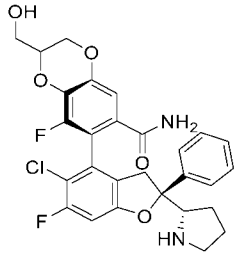
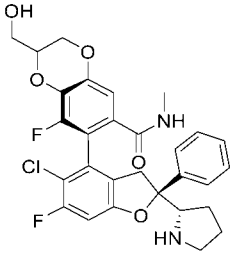
154	**A27**		（S） -8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基-2,5,5-d3）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-2-（3,3-二氟环丁基）-9-氟-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	LCMS：m/z 672 $[M+H]^+$.
155	**A27**		（S） -8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基-2,5,5-d3）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-1-氧代-2-（3,3,3-三氟丙基）-1,2-二羟基苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	LCMS：m/z 678 $[M+H]^+$.
156	**A27**		（S） -8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基-2,5,5-d3）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-2-（2,2-二氟乙基）-9-氟-N-甲基-1-氧代-1,2-二氢苯甲[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	LCMS：m/z 660 $[M+H]^+$.
157	**A27**		（S） -8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基-2,5,5-d3）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-N-甲基-1-氧代-2-（2,2,2-三氟乙基）-1,2-二羟基苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	LCMS：m/z 678 $[M+H]^+$.
158	**A27**		（S） -8-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基-2,5,5-d3）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-2-（3,3-二氟环丁基）-9-氟-N-甲基-1-氧代-1,2-二氢苯甲	LCMS：m/z 686 $[M+H]^+$.

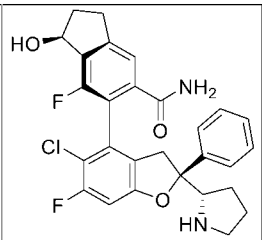
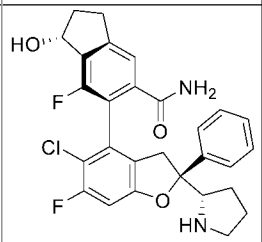
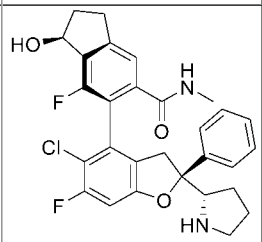
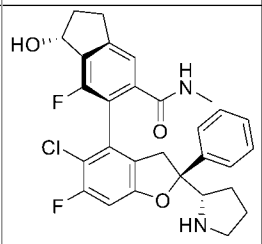
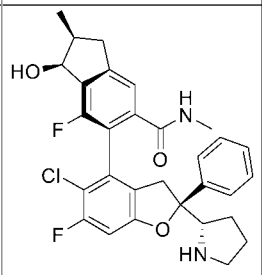
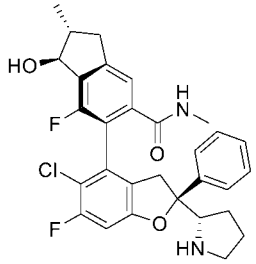
			[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	
159	**A27**		（S） -8-（(S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（(S）-吡咯烷-2-基-2,5,5-d3）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-N-甲基-1-氧代-2-（3,3,3-三氟丙基）-1,2-二羟基苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	LCMS：m/z 692 $[M+H]^+$.
160	**A28**		（S） -8-（(S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（(S）-吡咯烷-2-基-2,5,5-d3）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-9-氟-N-甲基-1-氧代-2-（3,3,3-三氟丙基）-1,2-二羟基苯并[5,6][1,4]二氧基[2,3-d]哒嗪-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 – 6.92 (m, 2H), 6.13 (tt, J = 55.6, 4.2 Hz, 1H), 4.41 (td, J = 13.7, 4.3 Hz, 2H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 3.55 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 3.11 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.56 (tt, J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 12.1, 5.4 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 14.8, 7.2 Hz, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 0.68 – 0.57 (m, 2H), 0.46 (dd, J = 10.5, 4.4 Hz, 1H), 0.30 (dt, J = 10.7, 4.9 Hz, 1H). LCMS：m/z 683 $[M+H]^+$.
I-1	**A11** **I-B1**		(S)-7-((S)-(5-氯-6-氟-2-((甲基氨基)甲基)-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.99 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.39 (m, 5H), 7.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.57 (dd, J = 16.4, 1.5 Hz, 1H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 2.69 (s, 3H). LCMS：m/z 469.3 $[M+H]^+$.

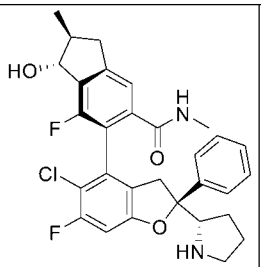
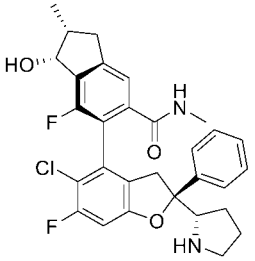
I-2	**A11** **I-B3**		(S)-5-((S)-5-氯-6-氟-2-((甲基氨基)甲基)-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-4-氟-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.31 (m, 6H), 7.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 – 3.48 (m, 6H), 3.98 – 2.94 (d, J = 16.4 Hz, 1H). LC-MS: m/z 482 [M+H]$^+$.
I-16	**A11** **I-B5**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-((甲基氨基)甲基)-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.73 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.20 (dd, J = 16.1, 1.5 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.45 (t, J = 3.2 Hz, 3H). LCMS: m/z 483.1 [M+H]$^+$.
I-17	**A11** **I-B8**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-((甲基氨基)甲基)-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-甲酰胺	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 2H), 3.60 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.45-3.44 (m, 2H), 3.27 – 3.21 (m, 2H), 2.54 (s, 3H). LCMS: m/z 486 [M+H]$^+$.
I-23	**A1** **I-B7**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.55 – 7.36 (m, 5H), 7.08 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.06 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.25 – 3.03 (m, 4H), 2.12 (dd, J = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 2.00 – 1.79 (m, 3H). LCMS: m/z 526.1 [M+H]$^+$.
I-24	**A1** **I-B9**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.67 – 3.61 (m, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 3.40 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.26 – 3.09 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.20 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.93 (s, 1H). LCMS: m/z 526.2 [M+H]$^+$.

I-25	**A1 I-B10**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 3.58 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.35 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 2H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.03 (dt, J = 13.0, 6.7 Hz, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 1H). LCMS：m/z 540.1 $[M+H]^+$.
I-27	**A1 I-B12**		(S)-4-乙酰基-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.17 (s, 1H), 7.65 – 7.30 (m, 6H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 4.9 Hz, 2H), 4.23 (dd, J = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.59 (dd, J = 16.5, 1.6 Hz, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 3.24 – 3.19 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 16.4, 1.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (dt, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 2.09 – 1.91 (m, 3H). LCMS：m/z 554.2 $[M+H]^+$.
I-28	**A1 I-B21**		(S)-5-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-4-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.02 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.14 – 4.10 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.57 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 3.49 – 3.45 (m, 1H), 3.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.13 (td, J = 14.6, 13.3, 6.4 Hz, 1H), 2.03 – 1.83 (m, 3H). LCMS：m/z 509.2 $[M+H]^+$.
I-29	**A1 I-B11**		(S)-7-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟-4-丙酰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.53 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.44 – 7.27 (m, 5H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 3H), 4.19 – 3.88 (m, 4H), 3.69 (d, J = 22.2 Hz, 2H), 3.33 (dd, J = 55.0, 14.4 Hz, 4H), 2.69 (s, 3H), 1.92 (s, 2H). LCMS：m/z 568.2 $[M+H]^+$.

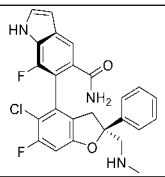
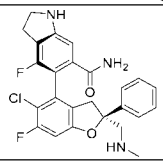
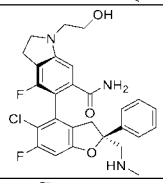
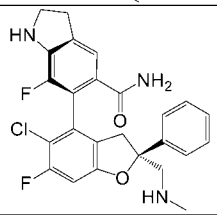
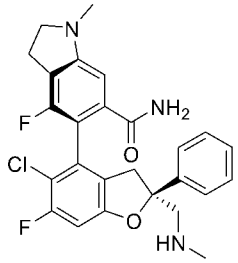
I-30	A1 I-B13		（S） -6-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-7-氟-1H-吲唑-5-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.19 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.12 – 3.02 (m, 3H), 2.05 – 2.11 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 3H). LC-MS: m/z 495 $[M+H]^+$.
I-31	A1 I-B6		(2S,4S)-5-氯-6,7'-二氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,2',3,3'-四氢呋喃-[4,6'-联苯并呋喃]-5'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-*d*4) δ 7.58 – 7.38 (m, 6H), 6.97 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.80 – 4.72 (m, 2H), 4.22 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.76 – 3.51 (m, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 2H), 3.17 (ddd, *J* = 28.9, 15.2, 4.6 Hz, 2H), 2.21 (dd, *J* = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 2.11 – 1.90 (m, 3H). LCMS：m/z 497.3 $[M+H]^+$.
I-32	A1 I-B22		8-((2S,4S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-9- 氟-2,3-二氢-[1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-7-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.58 (dt, *J* = 8.3, 4.4 Hz, 2H), 4.24 – 4.17 (m, 1H), 3.62 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.99 – 1.91 (m, 1H). LC-MS：m/z 537 $[M+H]^+$.
I-33	A1 B1		(S)-7-((2S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟-N-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲酰胺	LCMS：m/z 527.1 $[M+H]^+$.
I-35	A1 I-B23		(S)-7-（（2S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-6-氟-3,4-二氢-5-氧-1,2a-二氮杂萘-8-甲酰胺	LCMS：m/z 537 $[M+H]^+$.

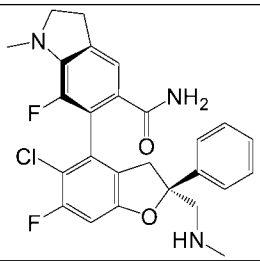
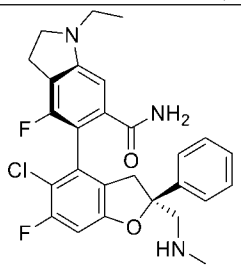
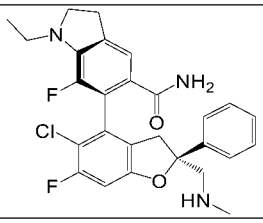
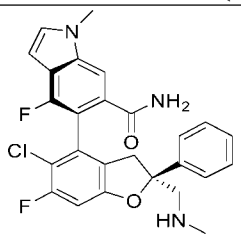
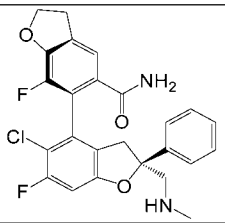
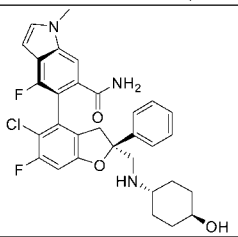
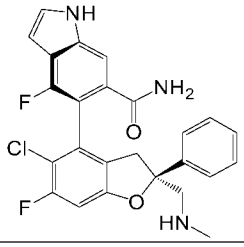
I-43	**A1** **I-B16**		（S） -7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟喹唑啉-6-甲酰胺	LCMS：m/z 507 $[M+H]^+$.
I-44	**A1** **I-B17**		（S） -7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟喹喔啉-6-甲酰胺	LCMS：m/z 507 $[M+H]^+$.
I-52	**A1** **I-B26**		（2S，6'S）-5-氯-6,7'-二氟-2'-（羟甲基）-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,2'，3,3'-四氢-[4,6'-二苯并呋喃]-5'-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-*d*4) δ 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.98 (td, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 7.5, 7.1, 3.8 Hz, 1H), 3.76 (ddd, *J* = 12.4, 7.8, 3.5 Hz, 1H), 3.62 (ddd, *J* = 12.4, 8.9, 4.9 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 16.3, 1.7 Hz, 1H), 3.37 – 3.23 (m, 2H), 3.19 – 3.00 (m, 3H), 2.11 (dt, *J* = 12.6, 6.4 Hz, 1H), 2.01 – 1.78 (m, 3H). LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.
I-53	**A1** **I-B27**		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-2-（羟基甲基）-2,4-二氢苯甲[b][1,4]二恶烷-6-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.56 – 7.54 (m, 2H), 7.47 – 7.45 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.96 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.48 – 4.45 (m, 1H), 4.35 – 4.31 (m, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 2H), 3.83 – 3.82 (m, 2H), 3.68 – 3.66 (m, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 3.22 – 3.13 (m, 2H), 2.22 – 2.18 (m, 1H), 1.97 – 1.90 (m, 3H). LCMS：m/z 543.1 $[M+H]^+$.
I-56	**A1** **I-B27**		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-2--（羟基甲基）-N-甲基-2,3-双氢苯并[b][1,4]二恶烷-6-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.51 – 7.49 (m, 2H), 7.41 – 7.39 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.06 – 7.04 (m, 1H), 6.90 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.61 – 4.45 (m, 1H), 4.29 – 4.25 (m, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 3H), 3.50 – 3.46 (m, 1H), 3.11 – 3.06 (m, 2H), 2.97 – 2.95 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.97 – 1.73 (m, 4H). LCMS：m/z 557.1 $[M+H]^+$.

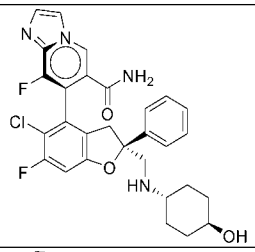
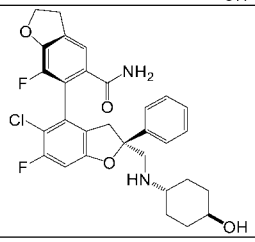
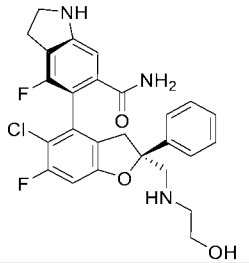
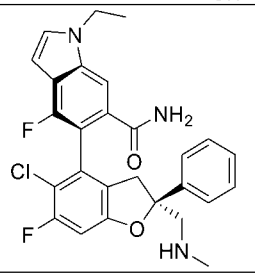
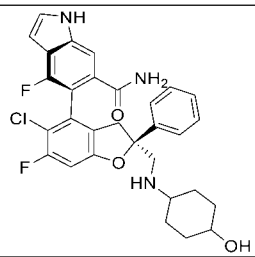
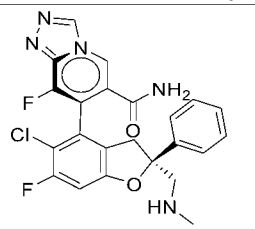
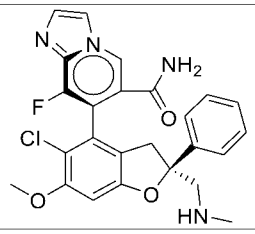
I-57（或I-58)	**A1 I-B24**		(1S,6S)-6-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-7-氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.51 (s, 1H), 7.56 – 7.36 (m, 5H), 6.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.28 – 3.05 (m, 3H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.51 – 2.37 (m, 1H), 2.23 – 1.82 (m, 5H). LCMS：m/z 511 [M+H]$^+$.
I-58（或I-57)	**A1 I-B24**		(1R,6S)-6-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-7-氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4)δ 8.51 (s, 1H), 7.56 – 7.36 (m, 5H), 6.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.25 – 3.10 (m, 4H), 3.25 – 2.92 (m, 1H), 2.52 – 2.42 (m, 1H), 2.25 – 1.82 (m, 5H). LCMS：m/z 511 [M+H]$^+$.
I-59（或I-60)	**A1 I-B24**		(1S,6S)-6-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-7-氟-1-羟基-N-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺	LCMS：m/z 525 [M+H]$^+$.
I-60（或I-59)	**A1 I-B24**		(1R,6S)-6-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-7-氟-1-羟基-N-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺	LCMS：m/z 525 [M+H]$^+$.
I-61	**A1 I-B25**		(1S,2S,6S)-6-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-7-氟-1-羟基-N,2-二甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺	LCMS：m/z 539 [M+H]$^+$.
I-62	**A1 I-B25**		(1S,2R,6S)-6-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-7-氟-1-羟基-N,2-二甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺	LCMS：m/z 539 [M+H]$^+$.

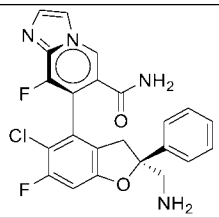
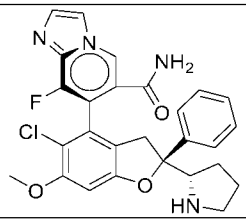
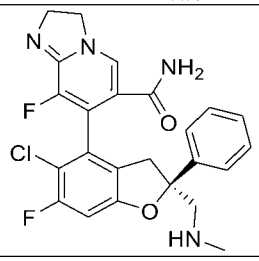
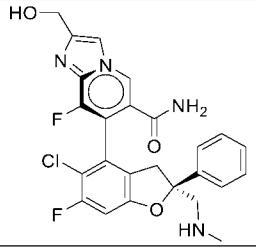
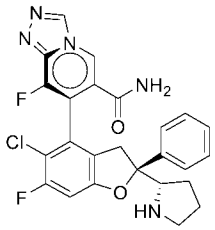
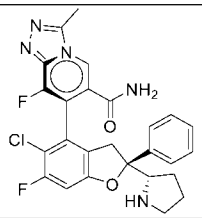
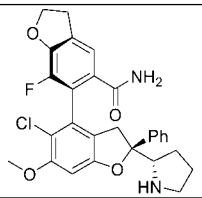
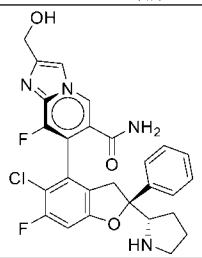
I-63	**A1** **I-B25**		(1R,2S,6S)-6-((S)-5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-7-氟-1-羟基-N,2-二甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺	LCMS：m/z 539 $[M+H]^+$.
I-64	**A1** **I-B25**		（1R，2R，6S）-6-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-7-氟-1-羟基-N，2-二甲基-2,2-二氢-1H-茚-5-甲酰胺	LCMS：m/z 539 $[M+H]^+$.

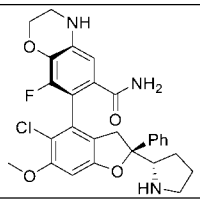
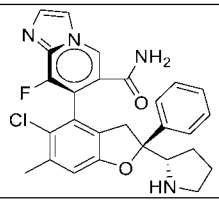
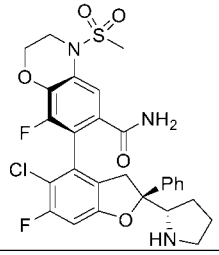
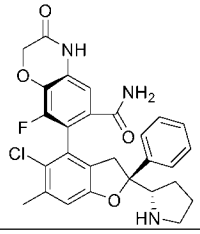
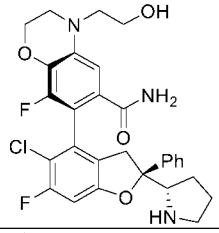
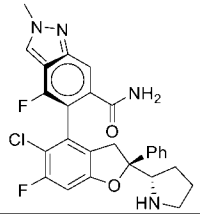
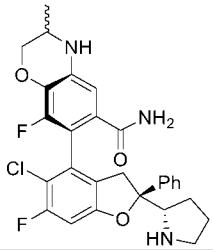
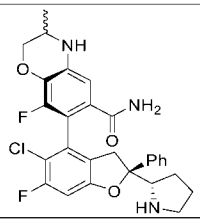
如下化合物是游离的化合物，或者药学上可以接受的盐。

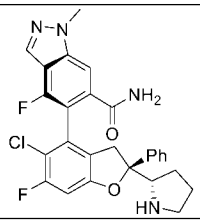
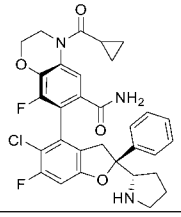
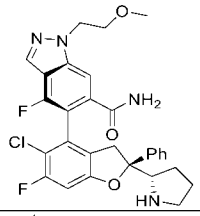
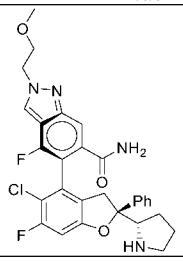
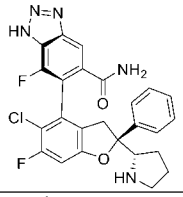
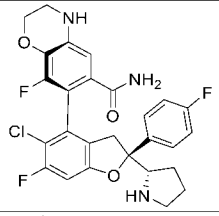
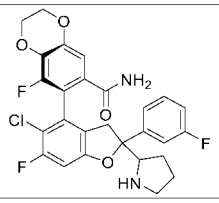
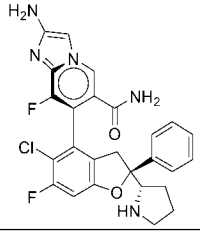
化合物号	结构式	中文名称	分析数据
I-65		（S）-6-（（S）-5-氯-6-氟-2-（（甲基氨基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-7-氟-1H-吲哚-5-甲酰胺	LC-MS: m/z = 468.1 $[M+H]^+$.
I-66		（S）-5-（（S）-5-氯-6-氟-2-（（甲胺基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-4-氟吲哚-6-甲酰胺	LC-MS: m/z 470.3 $[M+H]^+$.
I-67		（S）-5-（（S）-5-氯-6-氟-2-（（甲胺基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-4-氟-1-（2-羟乙基）吲哚-6-甲酰胺	LC-MS: m/z 514 $[M+H]^+$.
I-68		（S）-6-（（S）-5-氯-6-氟-2-（（甲基氨基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-7-氟吲哚-5-羧酰胺	LCMS: m/z 470.2 $[M+H]^+$.
I-69		（S）-5-（（S）-5-氯-6-氟-2-（（甲胺基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-4-氟-1-甲基吲哚-6-甲酰胺	LC-MS: m/z 484 $[M+H]^+$.

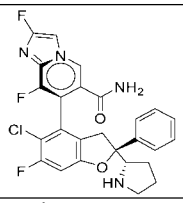
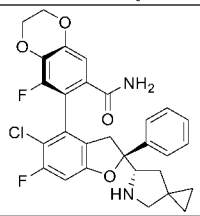
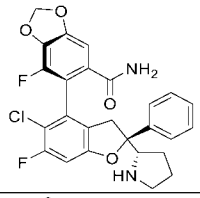
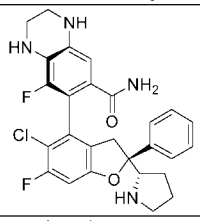
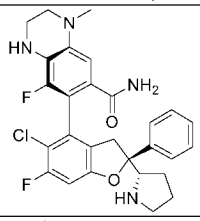
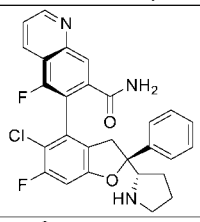
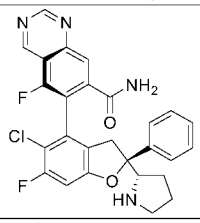
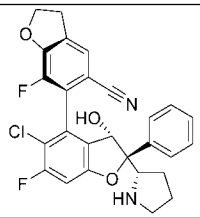
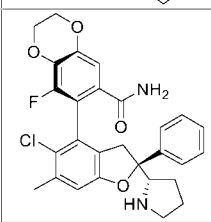
I-70		（S）-6-（（S）-5-氯-6-氟-2-（（甲基氨基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-7-氟-1-甲基吲哚啉 -5-羧酰胺	LCMS: m/z 484.3 $[M+H]^+$.
I-71		（S）-5-（（S）-5-氯-6-氟-2-（（甲胺基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-1-乙基-4-氟吲哚啉-6-甲酰胺	LC-MS: m/z 498.25 $[M+H]^+$.
I-72		（S）-6-（（S）-5-氯-6-氟-2-（（甲基氨基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-1-乙基-7-氟吲哚啉 -5-羧酰胺	LCMS: m/z 498.3 $[M+H]^+$.
I-73		（S） -5-（（S）-5-氯-6-氟-2-（（甲胺基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-4-氟-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺	LC-MS: m/z 482 $[M+H]^+$.
I-74		（2S，6'S）-5-氯-6,7'-二氟-2-（（甲胺基）甲基）-2-苯基-2,2'，3,3'-四氢呋喃-[4,6'-联苯并呋喃]-5'-甲酰胺	LC-MS: m/z 471.2 $[M+H]^+$.
I-75		（S）-5-（（S）-5-氯-6-氟-2-（（（（1R，4S）-4-羟基环己基）氨基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4–基）-4-氟吲哚-6-羧酰胺	LCMS: m/z 554.3 $[M+H]^+$.
I-76		5-（（2S，4S）-5-氯-6-氟-2-（（甲胺基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-4-氟-1H-吲哚-6-甲酰胺	LC-MS: m/z 468.1 $[M+H]^+$.

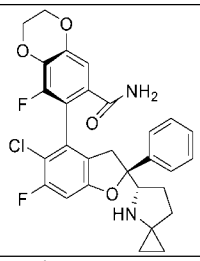
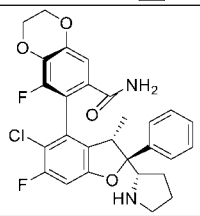
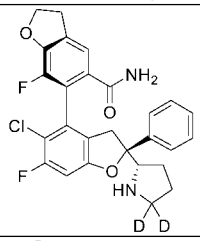
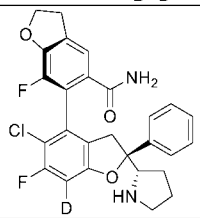
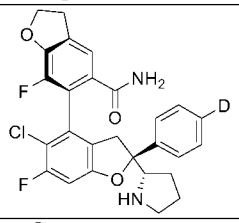
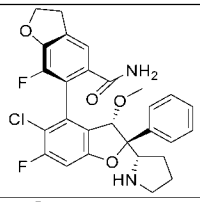
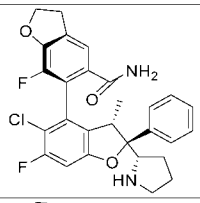
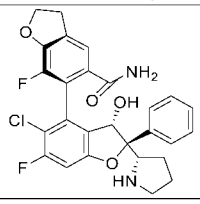
I-77		（S）7-（（S）-5-氯-6-氟-2-（（（1r，4S）-4-羟基环己基）氨基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺	LC-MS: m/z = 553.3 $[M+H]^+$.
I-78		（2S，6'S）-5-氯-6,7'-二氟-2-（（（（1R，4S）-4-羟基环己基）氨基）甲基）-2-苯基-2,2'，3,3'-四氢呋喃-[4,6'-联苯并呋喃]-5'-甲酰胺	LC-MS: m/z 555.2 $[M+H]^+$.
I-79		（S）-5-（（S）-氯-6-氟-2-（（2-羟乙基）氨基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-4-氟吲哚-6-甲酰胺	LC-MS: m/z = 500.3 $[M+H]^+$.
I-80		（S）-5-（（S）-5-氯-6-氟-2-（（甲胺基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-1-乙基-4-氟-1H-吲哚-6-甲酰胺	LC-MS: m/z 496.25 $[M+H]^+$.
I-81		（S）-5-（（S）-5-氯-6-氟-2-（（4-羟基环己基）氨基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-4-氟-1H-吲哚-6-甲酰胺	LC-MS: m/z = 552.3 $[M+H]^+$.
I-82		（S）-7-（（S）5-氯-6-氟-2-（（甲胺基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺	LC-MS: m/z 470.2 $[M+H]^+$.
I-83		(S)-7-((S)-5-氯-6-甲氧基-2-((甲氨基)甲基)-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-yl 基)-8-氟咪唑[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺	LCMS: m/z 481.1 $[M+H]^+$.

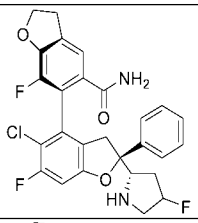
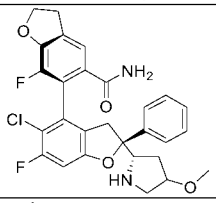
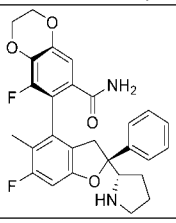
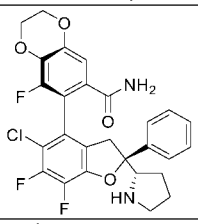
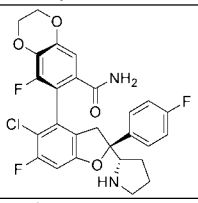
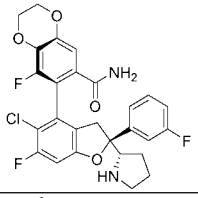
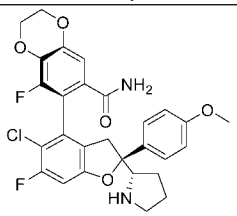
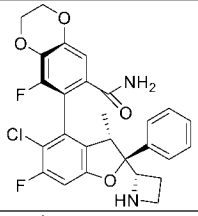
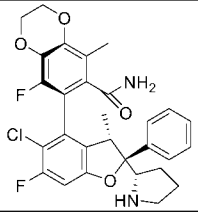
I-84		（S）-7-（（S）-（2-（氨甲基）-5-氯-6-氟-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺	LC-MS: m/z = 457.1 $[M+H]^+$.
I-85		(S)-7-（（S）-5-氯-6-甲氧基-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟咪唑[1，2-a]吡啶-6-羧酰胺	LC-MS: m/z 507.1 $[M+H]^+$.
I-86		（S）-7-（5-氯-6-氟-2-（（甲基氨基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-2,3-二氢咪唑[1]，2-a]吡啶-6-羧酰胺	LC-MS: m/z 471.1 $[M+H]^+$.
I-87		（S）-7-（（S）-（5-氯-6-氟-2-（（甲胺基）甲基）-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-2-（羟甲基）咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺	LC-MS: m/z = 499.2 $[M+H]^+$.
I-88		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺	LC-MS: m/z 496.1 $[M+H]^+$.
I-89		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-3- 甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酰胺	LC-MS: m/z 510.1 $[M+H]^+$.
I-90		（S）-6'-(（S）-5-氯-7'-氟-6-甲氧基-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）)-2,2'，3,3'-四氢-[4， 6'-联苯并呋喃] -5'-羧酰胺	LC-MS: m/z 509.2 $[M+H]^+$.
I-91		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-2-（羟甲基）咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺	LC-MS: m/z = 525.2 $[M+H]^+$.

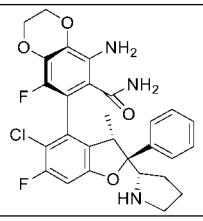
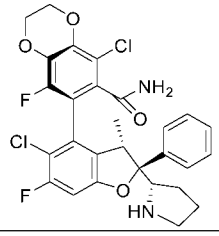
I-92		（S）-7-（（S）-5-氯-6-甲氧基-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-3，4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-羧酰胺	LC-MS: m/z 524.2 $[M+H]^+$.
I-94		(S)-7-((S)-5-氯-6-甲基-2-苯基-2-((S)-四氢吡咯-2-基)- 2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟咪唑[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺	LC-MS: m/z 491.2 $[M+H]^+$.
I-95		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-4-（甲磺酰基）-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-甲酰胺	LC-MS: m/z = 590.2 $[M+H]^+$.
I-96		（S）-7-((S)-5-氯-6-甲基-2-苯基-2-((S)-四氢吡咯-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟-3-氧-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-甲酰胺	LC-MS: m/z 522.2 $[M+H]^+$.
I-97		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-4-（2-羟乙基）-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-甲酰胺	LC-MS: m/z =556.2 $[M+H]^+$.
I-98		（S）-5-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-4-氟-2-甲基-2H-吲唑-6-甲酰胺	LC-MS: m/z =509.2 [M+H]+.
I-99		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-3- 甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b] [1,4]恶嗪-6-羧酰胺	LC-MS: m/z =526.1 [M+H]+.
I-100		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-甲酰胺	LC-MS: m/z =526.1 [M+H]+.

I-101		（S）-5-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-4-氟-1-甲基-1H-吲唑-6-甲酰胺	LC-MS: m/z =509.2 [M+H]+.
I-102		（S）-7-((S)- 5-氯-6-氟-2-苯基-2-((S)-吡咯烷-2-基)- 2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-4-(环丙烷羰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-甲酰胺	LC-MS: m/z 580.1 $[M+H]^+$.
I-103		（S）-5-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-4-氟-1-（2-甲氧基乙基）-1H-吲唑-6-甲酰胺	LC-MS: m/z =553.2 [M+H]+.
I-104		（S）-5-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-4-氟-2-（2-甲氧基乙基）-2H-吲哚唑-6-羧酰胺	LC-MS: m/z = 553.2 $[M+H]^+$.
I-105		（S）-6-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-7-氟-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-羧酰胺	LC-MS: m/z 496 $[M+H]^+$.
I-106		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-（4-氟苯基）-2-（（S）-吡咯烷-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-8-氟-3，4-二氢-2H-苯并[b][1,4] 恶嗪-6-甲酰胺	LC-MS: m/z 530.2 $[M+H]^+$.
I-107		7-（(4S）-5-氯-6-氟-2-（3-氟苯基）-2-（吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-甲酰胺	LCMS: m/z 531.2 $[M+H]^+$.
I-108		2-氨基-（S）-7-（(S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（(S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟咪唑[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺	LCMS: m/z 510.1 $[M+H]^+$.

I-109		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-2,8-二氟咪唑[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺	LCMS: m/z 513.1 [M+H] $^{+}$.
I-110		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-5-氮杂螺环[2.4]庚烷-6-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶-6-甲酰胺	LCMS: m/z 539.2 [M+H] $^{+}$.
I-111		（S）-6-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-7-氟苯并[d][1,3]二恶英-5-甲酰胺	LCMS: m/z 499.1 [M+H] $^{+}$.
I-112		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酰胺	LCMS: m/z 511.2 [M+H] $^{+}$.
I-113		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-4-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酰胺	LCMS: m/z 525.2 [M+H] $^{+}$.
I-114		（S）-6-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-5-氟喹啉-7-甲酰胺	LCMS: m/z 506.1 [M+H] $^{+}$.
I-115		（S）-6-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-5-氟喹唑啉-7-甲酰胺	LCMS: m/z 507.1 [M+H] $^{+}$.
I-117		（S）-6'-（2S，3S）-5-氯-6,7'-二氟-3-羟基-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,2'，3,3'-四氢呋喃-[4,6'-联苯并呋喃]-5'-碳腈	LCMS: m/z 495.1 [M+H] $^{+}$.
I-118		（S）-7-（（S）-5-氯-6-甲基-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-甲酰胺	LCMS: m/z 59.2 [M+H] $^{+}$.

I-119		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-苯基-2-（（S）-4-氮杂螺环[2.4]庚烷-5-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-甲酰胺	LCMS: m/z 539.2 [M+H] $^+$.
I-120		（S）-7-（（2S，3S）-5-氯-6-氟-3-甲基-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-甲酰胺	LCMS: m/z 527.2 [M+H] $^+$.
I-121		（S）-6'-（2S）-5-氯-6,7'-二氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基-5,5-d2）-2,2'，3,3'-四氢呋喃-[4,6'-联苯并呋喃]-5'-甲酰胺	LCMS: m/z 499.2 [M+H] $^+$.
I-122		（S）-6'-（2S）-5-氯-6,7'-二氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,2'，3,3'-四氢呋喃-[4,6'-联苯并呋喃]-7-d-5'-甲酰胺	LCMS: m/z 498.1 [M+H] $^+$.
I-123		（S）-6'-（2S）-5-氯-6,7'-二氟-2-（苯基-4-d）-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,2'，3,3'-四氢呋喃-[4,6'-联苯并呋喃]-5'-甲酰胺	LCMS: m/z 498.1 [M+H] $^+$.
I-124		（S）-6'-（2S，3S）-5-氯-6,7'-二氟-3-甲氧基-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,2'，3,3'-四氢呋喃-[4,6'-联苯并呋喃]-5'-甲酰胺	LCMS: m/z 527.2 [M+H] $^+$.
I-125		（S）-6'-（2S，3S）-5-氯-6,7'-二氟-3-甲基-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,2'，3,3'-四氢呋喃-[4,6'-联苯并呋喃]-5'-甲酰胺	LCMS: m/z 511.2 [M+H] $^+$.
I-126		（S）-6'-（2S，3S）-5-氯-6,7'-二氟-3-羟基-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,2'，3,3'-四氢呋喃-[4,6'-联苯并呋喃]-5'-甲酰胺	LCMS: m/z 513.1 [M+H] $^+$.

I-127		（S）-6'-（2S）-5-氯-6,7'-二氟-2-（（2S）-4-氟吡咯烷-2-基）-2-苯基-2,2'，3,3'-四氢呋喃-[4,6'-联苯并呋喃]-5'-甲酰胺	LCMS: m/z 515.1 [M+H] $^+$.
I-128		（S）-6'-（2S）-5-氯-6,7'-二氟-2-（（2S）-4-甲氧基吡咯烷-2-基）-2-苯基-2,2'，3,3'-四氢呋喃-[4,6'-联苯并呋喃]-5'-甲酰胺	LCMS: m/z 527.2 [M+H] $^+$.
I-129		（S）-8-氟-7-（（S）-6-氟-5-甲基-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧嗪啶-6-甲酰胺	LCMS: m/z 493.2 [M+H] $^+$.
I-130		（S）-7-（（S）-5-氯-6,7-二氟-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-甲酰胺	LCMS: m/z 493.2 [M+H] $^+$.
I-131		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-（4-氟苯基）-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-甲酰胺	LCMS: m/z 531.1 [M+H] $^+$.
I-132		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-（3-氟苯基）-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-甲酰胺	LCMS: m/z 531.1 [M+H] $^+$.
I-133		（S）-7-（（S）-5-氯-6-氟-2-（4-甲氧基苯基）-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-甲酰胺	LCMS: m/z 543.1 [M+H] $^+$.
I-134		（S）-7-（（2S，3S）-2-（（S）-氮杂环丁烷-2-基）-5-氯-6-氟-3-甲基-2-苯基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧嗪啶-6-甲酰胺	LCMS: m/z 513.1 [M+H] $^+$.
I-135		（S）-7-（（2S，3S）-5-氯-6-氟-3-甲基-2-苯基-2-（（S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧嗪啶-6-甲酰胺	LCMS: m/z 541.2 [M+H] $^+$.

I-136		（S）-5-氨基-7-（(2S，3S）-5-氯-6-氟-3-甲基-2-苯基-2-（(S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-甲酰胺	LCMS: m/z 542.2 [M+H] +.
I-137		（S）-5-氯-7-（(2S，3S）-5-氯-6-氟-3-甲基-2-苯基-2-（(S）-吡咯烷-2-基）-2,3-二氢苯并呋喃-4-基）-8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-甲酰胺	LCMS: m/z 561.1 [M+H] +.

VI. 生物学测定

测试例 1：YAP-TEAD 蛋白相互作用 HTRF 实验

本实施例通过 YAP-TEAD 蛋白相互作用 HTRF 实验来检测各化合物阻断 YAP-TEAD 蛋白相互作用的活性。

根据下述操作步骤进行所述实验：

第一步：在 384 孔检测白板中加入 His-TEAD1 (209-426)蛋白，使之终浓度为 10nM，并用缓冲液作为背景信号孔。将待测化合物进行 3 倍稀释，共设置 10 个浓度梯度，混匀。每孔分别加入一定体积的待测化合物，每个浓度设置 2 个重复，且 DMSO 的终浓度控制在 1%。室温孵育 20 分钟。本步骤中使用的 TAED1 (209-426)的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 1 所示：

SEQ ID NO: 1：

RSIGTTKLRL VEFSAFLEQQ RDPDSYNKHL FVHIGHANHS YSDPLLESVD IRQIYDKFPE

KKGGLKELFG KGPQNAFFLV KFWADLNCNI QDDAGAFYGV TSQYESSENM TVTCSTKVCS

FGKQVVEKVE TEYARFENGR FVYRINRSPM CEYMINFIHK LKHLPEKYMM NSVLENFTIL

LVVTNRDTQE TLLCMACVFE VSNSEHGAQH HIYRLVKD

。

第二步：每孔加入 Bio-YAP 肽中的 YAP 肽(60-100)部分，使之终浓度达到 50nM，混匀，室温下孵育 10 分钟。本步骤中使用的 Bio-YAP 肽中的

YAP 肽(60-100)部分的氨基酸序列如 SEQ ID NO: 2 所示：

SEQ ID NO: 2：

DSETDLEALF NA

VMNPKTAN VPQTVPMRLR KLPDSFFKPP E

第三步：将 Anti-His-Eu cryptate gold 和链霉亲和素-XL665 按说明书稀释，并按等比例混合。将一定体积的检测试剂加入孔中，室温下孵育 1 小时。

第四步：使用 Envision (Perkin Elmer)酶标仪，在激发光 320nM，发射光 665nM 和 620nM 处检测信号。

第五步：通过 Em665/Em620*10000 的比值计算信号。

抑制百分率(%)通过以下公式计算获得：

抑制百分率(%)=(1-(化合物(cpd)$_{信号}$ − 背景$_{信号}$)/(DMSO $_{信号}$ − 背景$_{信号}$))*100

半抑制浓度 IC_{50} 值采用 GraphPad Prism 软件计算求得。

各化合物阻断 YAP-TEAD 蛋白相互作用的活性(以 IC_{50} 值的等级 A、B、C 和 D 表示，其中，字母 A 代表 IC_{50} 小于 0.05 μM；字母 B 代表 IC_{50} 为 0.05 μM 至 0.5 μM 之间；字母 C 代表 IC_{50} 为 0.5 μM 至 5 μM 之间；字母 D 代表 IC_{50} 大于 5 μM)如表 1 所示。

表 1：各化合物阻断 YAP-TEAD 蛋白相互作用的活性

化合物编号	活性	化合物编号	活性	化合物编号	活性
化合物 1	A	化合物 110	A	化合物 149	A
化合物 1’	B	化合物 111	A	化合物 150	A
化合物 2	A	化合物 112	A	化合物 151	A
化合物 3	A	化合物 113	B	化合物 152	A
化合物 3’	B	化合物 114	A	化合物 153	A
化合物 4	A	化合物 115	A	化合物 154	A
化合物 5	A	化合物 116	A	化合物 155	A
化合物 6	A	化合物 117	D	化合物 156	A

化合物 7	A	化合物 118	A	化合物 157	A
化合物 8	A	化合物 119	A	化合物 158	A
化合物 9	A	化合物 120	A	化合物 159	A
化合物 10	A	化合物 121	A	化合物 160	A
化合物 39	A	化合物 122	A	化合物 I-1	A
化合物 41	A	化合物 123	A	化合物 I-2	A
化合物 42	A	化合物 124	A	化合物 I-11	A
化合物 43	B	化合物 125	A	化合物 I-16	A
化合物 44	B	化合物 126	A	化合物 I-17	A
化合物 46	A	化合物 127	A	化合物 I-19	A
化合物 55	C	化合物 128	A	化合物 I-23	A
化合物 62	A	化合物 129	A	化合物 I-24	A
化合物 66	A	化合物 131	A	化合物 I-25	A
化合物 67	A	化合物 132	A	化合物 I-26	A
化合物 71	A	化合物 133	A	化合物 I-27	A
化合物 78	A	化合物 134	A	化合物 I-28	A
化合物 79	A	化合物 135	A	化合物 I-29	A
化合物 81	A	化合物 136	A	化合物 I-30	A
化合物 83	A	化合物 137	A	化合物 I-31	A
化合物 84	A	化合物 138	A	化合物 I-32	A
化合物 101	A	化合物 139	A	化合物 I-52	A
化合物 102	A	化合物 140	A	化合物 I-53	A
化合物 103	A	化合物 141	A	化合物 I-54	A
化合物 104	A	化合物 142	A	化合物 I-55	A
化合物 105	A	化合物 143	A	化合物 I-56	A
化合物 106	A	化合物 144	A	化合物 I-57	A
化合物 107	A	化合物 145	A	化合物 I-58	B
化合物 108	A	化合物 147	A	化合物 I-59	A
化合物 109	A	化合物 148	A	化合物 I-60	B

测试例 2：YAP/TEAD 报告基因抑制实验

本实施例通过含有 YAP/TEAD 报告基因的稳定细胞株 SF268-YAP-Luc 中报告基因的信号来检测化合物对靶点的抑制。

将包含 6 个串联 YAP/TEAD 结合位点以及一段基础转录启动子的序列构建在 Promega 公司的载体 pGL4.76 上。将构建好的报告基因载体转染至 SF268 细胞(NCI DCTD 肿瘤/细胞系贮库(tumor/cell line repository))中，并用 0.5 μg/ml 潮霉素进行筛选，获得 SF268-YAP-Luc 稳定株。

在 96 孔板中接种 SF268-YAP-Luc 细胞，以每孔 3000 个细胞密度接种细胞到 96 孔板中，每孔体积 100μL(细胞培养基成分:RPMI1640 (Gibco-A10491-01) +10% FBS (Gibco-10099-141C)+1% 青霉素-链霉素(5,000U/mL, Gibco-15070-063))，置于 37℃、5%二氧化碳培养箱中培养过夜。

第二天，待测化合物进行 3 倍稀释，共设置 8 个浓度梯度；每孔分别加入一定体积的 DMSO 或者待测化合物，每个浓度设置 2 个重复，DMSO 的终浓度控制在不高于 0.5%。置于 37℃、5%二氧化碳培养箱中培养 24 小时。细胞接种及化合物处理设置两块相同的平行板。

使用 Renila-Glo 荧光素酶测定系统(Luciferase assay system)试剂盒(Promega，E2720)检测对照组和处理组报告基因信号。每孔加入 70ul Renila-Glo，混匀，室温孵育 10 分钟。使用 EnVision® Multilabel Plate Reader (Perkin Elmer)读取信号。

使用 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay 试剂盒(Promega, G7570)检测对照组和处理组细胞活力。每孔加入 50ul CellTiter-Glo，混匀，室温孵育 10 分钟。使用 EnVision® Multilabel Plate Reader (Perkin Elmer)读取信号。

分析细胞活力校正过的 Renila 荧光素酶的信号，计算化合物对报告基因的抑制率，抑制百分率(%)通过以下公式计算获得：

抑制百分率(%)=(1-(化合物处理孔 *Renila*信号/DMSO 处理孔 *Renila* 信号)/(化合物处理孔 *CTG*信号/DMSO 处理孔 *CTG*信号))*100

使用 Graphpad Prism 软件，计算化合物对 Renila 荧光素酶信号抑制活性的 IC_{50} 值。

各化合物抑制 YAP/TEAD 报告基因表达的活性(以 IC_{50} 值的等级 A、B、C 和 D 表示，其中，字母 A 代表 IC_{50} 小于 0.05 μM；字母 B 代表 IC_{50} 为 0.05

μM 至 0.5 μM 之间；字母 C 代表 IC_{50} 为 0.5 μM 至 5 μM 之间；字母 D 代表 IC_{50} 大于 5 μM)如表 2 所示。

表 2：各化合物抑制 YAP/TEAD 报告基因表达的活性

化合物编号	活性	化合物编号	活性
化合物 1	A	化合物 I-23	B
化合物 3	A	化合物 I-24	A
化合物 8	A	化合物 I-25	B
化合物 I-1	A	化合物 I-27	A
化合物 I-19	A		

测试例 3：细胞增殖抑制实验

本实施例通过 CellTiter-Glo 发光法细胞活力检测试剂盒对细胞内 ATP 进行定量测定，来检测培养物中的活细胞数目。

第一步：在 96 孔板中接种 MSTO-211H(ATCC, CRL-2081™)或 NCI-H2052(ATCC, CRL-5915™)细胞，以每孔 1500 个细胞的密度接种细胞到 96 孔板，每孔体积 100μL，置于 37℃，5%二氧化碳培养箱中培养过夜。使用的培养基为 RPMI1640 培养基(GIBCO-A10491-01)+10%FBS(GIBCO-10099141C)+1%青霉素/链霉素(Pen/Strep)(GIBCO-15070-063)。

第二步：用待测化合物处理细胞。待测化合物进行 3 倍稀释，共设置 9 个浓度梯度；每孔分别加入一定体积的 DMSO 或者待测化合物，每个浓度设置 2 个重复，DMSO 的终浓度控制在不高于 0.5%。置于 37℃，5%二氧化碳培养箱中培养 96 小时。

第三步：使用 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay 试剂盒(Promega，G7570)检测对照组和处理组细胞活力。每孔加入 50ul CellTiter-Glo，混匀，室温孵育 10 分钟。使用 EnVision® Multilabel Plate Reader (Perkin Elmer)读取信号。

抑制百分率(%)通过以下公式计算获得：

抑制百分率(%)=(1-化合物处理孔 CTG信号/DMSO 处理孔 CTG信号)*100

使用 Graphpad Prism 软件，计算化合物对细胞增殖活力 CTG 信号抑制的 IC_{50} 值。

各化合物对 MSTO-211H 细胞增殖的抑制活性(以 IC_{50} 值的等级 A、B、C 和 D 表示，其中，字母 A 代表 IC_{50} 小于 0.2 uM；字母 B 代表 IC_{50} 为 0.2 uM 至 0.5 uM 之间；字母 C 代表 IC_{50} 为 0.5 uM 至 5uM 之间；字母 D 代表 IC_{50} 大于 5uM)如表 3 所示。

表 3：各化合物对 MSTO-211H 细胞增殖的抑制活性

化合物编号	活性	化合物编号	活性	化合物编号	活性
化合物 1	A	化合物 109	A	化合物 144	A
化合物 2	B	化合物 110	B	化合物 147	A
化合物 3	A	化合物 111	A	化合物 148	A
化合物 4	A	化合物 112	B	化合物 149	A
化合物 5	A	化合物 114	C	化合物 150	A
化合物 6	A	化合物 115	C	化合物 151	A
化合物 7	B	化合物 116	A	化合物 152	A
化合物 8	A	化合物 118	A	化合物 153	A
化合物 9	A	化合物 119	B	化合物 154	A
化合物 10	A	化合物 120	A	化合物 155	A
化合物 39	A	化合物 121	B	化合物 156	A
化合物 41	A	化合物 122	A	化合物 157	A
化合物 42	C	化合物 123	B	化合物 158	A
化合物 44	D	化合物 124	A	化合物 159	A
化合物 46	A	化合物 125	A	化合物 160	A
化合物 62	A	化合物 126	A	化合物 I-1	A
化合物 66	B	化合物 127	B	化合物 I- 14	A
化合物 67	B	化合物 128	A	化合物 I-16	A
化合物 71	B	化合物 129	B	化合物 I-17	A

化合物 78	A	化合物 131	A	化合物 I-18	B
化合物 79	B	化合物 132	A	化合物 I-21	A
化合物 81	A	化合物 133	A	化合物 I-23	A
化合物 83	A	化合物 134	C	化合物 I-24	A
化合物 84	B	化合物 135	A	化合物 I-25	B
化合物 101	A	化合物 136	A	化合物 I-27	B
化合物 102	A	化合物 137	A	化合物 I-28	A
化合物 103	C	化合物 138	A	化合物 I-29	B
化合物 104	B	化合物 139	A	化合物 I-30	B
化合物 105	A	化合物 140	A		
化合物 106	B	化合物 141	A		
化合物 107	A	化合物 142	A		
化合物 108	C	化合物 143	A		

测试例 4：化合物的药代动力学实验

对本发明化合物进行药代动力学测定。具体而言，采用以下方法测定本公开的化合物的药代动力学参数。

本研究使用健康雄性成年小鼠，每组动物单次灌胃给药 5-100mg/Kg。禁食从给药前 10 小时保持至给药后 4 小时。给药后，于不同时间点采血，并测定化合物的血浆含量(采用 LC-MS/MS)。用专业软件(WinNonlin)分析血浆浓度-时间的关系，计算化合物的药代动力学参数。本公开的化合物有着优异的药代动力学性质。

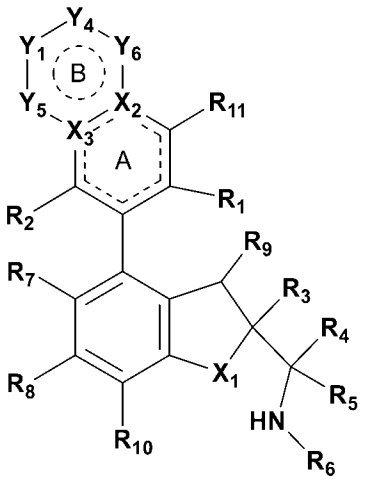
在本公开中提及的所有文献都通过引用全文并入本文，就如同每一篇文献被单独引用并入本文那样。以上内容详细描述了本公开的优选实施方式，但是，本公开并不限于上述实施方式中的具体细节。在本公开的技术构思范围内，可以对本公开的技术方案进行多种简单变型，这些简单变型均属于本公开的保护范围。

另外需要说明的是，在上述具体实施方式中所描述的各个具体技术特征，在不矛盾的情况下，可以通过任何合适的方式进行组合。为了避免不必要的重复，本公开对各种可能的组合方式不再另行说明。此外，本公开的各种不

同的实施方式之间也可以进行任意组合，只要其不违背本公开的思想，其同样应当视为本公开所公开的内容。

权 利 要 求 书

1．下式I所示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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物：



I

式中：

X_1选自：O和NR_a；

X_2选自：C和N；

X_3选自：C和N；

Y_5和Y_6独立选自：键、O、S、N、-S(O)-、-S(O)$_2$-、C、CH(R_{13})、C(R_{13})$_2$、C(R_{13})、-OCH$_2$-、-N(R_{12})CH$_2$-、-CH$_2$CH$_2$-和N(R_{12})，且Y_5和Y_6不同时为键；

Y_1和Y_4独立选自：键、O、N、C、S、-S(O)-、-C(O)-、-S(O)$_2$-、CH、CH$_2$、NH、C(R_{13})、CH(R_{13})、C(R_{13})$_2$和N(R_{12})，条件是Y_1和Y_4、Y_1和Y_5、Y_4和Y_6不同时为键、O、S、-S(O)-或-S(O)$_2$-且满足键价理论；

或者，当Y_1、Y_4和Y_6任意选自C(R_{13})$_2$时，在同一个碳原子上的两个R_{13}与其连接的C原子可形成取代或未取代的3-8元环烃基或取代或未取代的4-9元杂环基，从而与环B构成螺环结构；

或者，Y_1或Y_6中的环原子与Y_4中的环原子以及与所述环原子连接的取代基构成取代或未取代的3-8元环烃基、取代或未取代的4-9元杂环基、取代或未取代的6-10元芳基或取代或未取代的5-10元杂芳基，从而与环B构成并环结构；

或者，X_2连同Y_6中的环原子与R_{11}所连接的环原子以及与所述环原子连接的取代基构成取代或未取代的5或6元环烃基、取代或未取代的5或6元杂环基、取代或未取代的苯基或取代或未取代的5或6元杂芳基，从而与环A和B构成三并环结构；

环B为5、6或7元的杂环、苯环或5、6或7元的杂芳环；环B除可任选地被一个或多个未成环的R_{13}和/或R_{12}取代外，还可进一步任选地被1、2或3个选自羟基、氨基、卤素、取代或未取代的烷基、-NR'R''和取代或未取代的烷氧基的取代基取代；

R_1选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2选自：H、卤素、取代或未取代的烷基和取代或未取代的烷氧基；

R_3选自：取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

R_4和R_5各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的烷基；或者R_4和R_5及其相连的碳原子形成3-6元取代或未取代的环，所述环任选含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；

R_6选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烃基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的4-12元单环或并环杂环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基或取代或未取代的6-12元螺杂环基；所述4-12元单环或并环杂环基、6-12元桥杂环基和6-12元螺杂环基各自任选地还含有1或2个选自N和O的杂原子；

R_7选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基和取代或未取代的炔基；

R_8选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基和取代或未取代的炔基；

R_9选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、羟基和卤素；

R_{10}选自：H、卤素和取代或未取代的烷基；

R_{11}选自：H、羟基、氨基、卤素、取代或未取代的烷基、-NR'R''和取代或未取代的烷氧基；

各不参与成环的R_{12}独立选自：H、取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的6-14元芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-8元环烃基-C(O)-和取代或未取代的C1-C4烷基；

各不参与成环的R_{13}独立选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-6烷基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的C6-14芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-和NR'R''-C(O)-，或者在同一个碳原子上的两个R_{13}形成氧代（=O）或硫代（=S）；

R_{13}或R_{12}参与成环后，其环原子可任选地被1-3个选自O、N和S的杂原子取代；

R'和R''各自独立选自H、C1-C4烷基、C3-C6环烷基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和卤代C1-C4烷基；

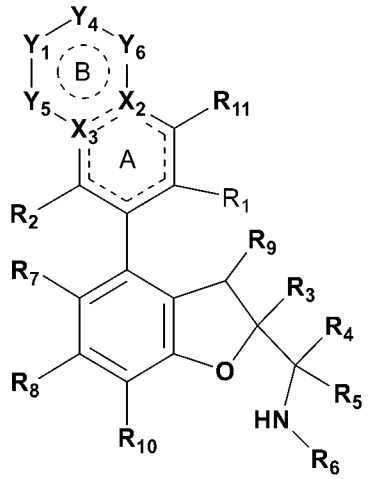
R_a选自H和C1-C4烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

2．如权利要求1所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，环A为苯环或者6元杂芳环。

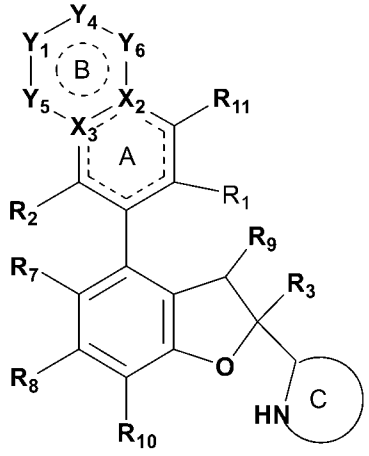
3．如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，环A为苯环或吡啶环。

4．如权利要求1-3中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式I化合物具有下式Ia所示的结构：



Ia。

5．如权利要求 1-4 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 I 化合物具有下式 Ib 所示的结构：



Ib

式中，

环 C 为取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；环 C 优选为取代或未取代的 4-8 元含氮单环杂环基、取代或未取代的 6-12 元含氮螺杂环基或取代或未取代的 6-12 元含氮并杂环基。

6．如权利要求 1-5 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，当不参与成环的 R_{12} 存在时，其各自独立选自：

H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-8 元环烃基-C(O)-和取代或未取代的 C1-C4 烷基，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-8 元环烃基-C(O)-和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代。

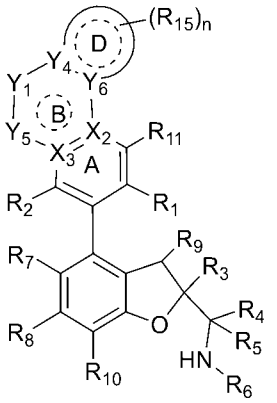
7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，当不参与成环的 R_{12} 存在时，其各自独立选自：H、乙酰基、丙酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、4-6 元杂环基、3-5 元环烃基-C(O)-和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，当不参与成环的 R_{13} 存在时，其各自独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，或者在同一个碳原子上的两个 R_{13} 形成氧代（=O）或硫代（=S）；其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C6 烷基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代。

9. 如权利要求 1-8 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，当不参与成环的 R_{13} 存在时，其各自独立选自：H、氟、氯、C1-C4 酰基、羟基、氰基、C1-C4 烷氧基、C1-C6 烷基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-4 元环烃基-C(O)-。

10. 如权利要求 1-9 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型

物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 I 化合物具有下式 IIa 所示的结构：



IIa

式中，

Y_4 选自：C、CH 和 N；

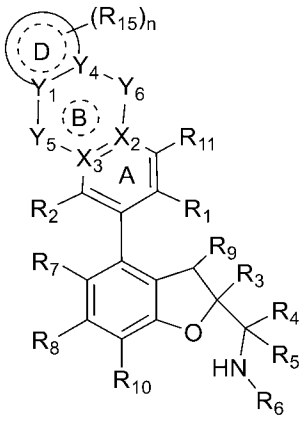
Y_6 选自：C、CH 和 N；

环 D 为 3-8 元环烃基、4-9 元杂环基、6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述 4-9 元杂环基和 5-10 元杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{15} 选自：H、卤素、氧代（=O）、硫代（=S）、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 6-10 元芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 3-8 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、6-10 元芳基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-8 元环烃基、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

n 为 0、1、2、3 或 4。

11. 如权利要求 1-9 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 I 化合物具有下式 IIb 所示的结构：



IIb

式中，

Y_1选自：C、CH和N；

Y_4选自：C、CH和N；

环D为3-8元环烃基、4-9元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，其中所述4-9元杂环基和5-10元杂芳基含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；

R_{15}选自：H、卤素、氧代（=O）、硫代（=S）、取代或未取代的C1-C4酰基、羟基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的6-10元芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-8元环烃基、取代或未取代的3-8元环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、6-10元芳基-$S(O)_2$-、4-9元杂环基、3-8元环烃基、3-8元环烃基-C(O)-、C1-C4卤代烷基和C1-C4烷基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

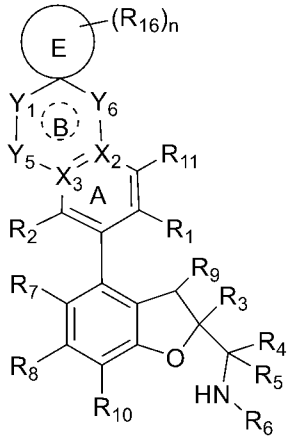
n为0、1、2、3或4。

12. 如权利要求10或11所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，环D为3-6元环烃基、4-6元杂环基、6-10元芳基或5-8元杂芳基，其中所述4-6元杂环基和5-8元杂芳基含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；R_{15}选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4酰基、

羟基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 3-8 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、4-9 元杂环基、3-8 元环烃基、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；n 为 0、1 或 2。

13. 如权利要求 10-12 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_{15} 选自：H、氟、氯、乙酰基、羟基、C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、NR'R''-C(O)-、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基；R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；n 为 0 或 1。

14. 如权利要求 1-9 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 I 化合物具有下式 IIc 所示的结构：



IIc

式中，

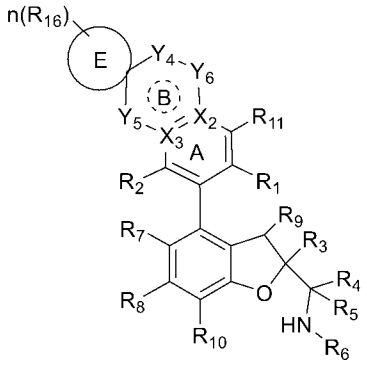
环 E 为 3-8 元环烃基或 4-9 元杂环基，其中所述 4-9 元杂环基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{16} 选自 H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 酰基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；优选地，所述 C1-C4 烷基、C1-

C4 酰基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

n 为 0、1、2、3 或 4。

15. 如权利要求 1-9 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 I 化合物具有下式 IId 所示的结构：



IId

式中，

环 E 为 3-8 元环烃基或 4-9 元杂环基，其中所述 4-9 元杂环基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{16} 选自 H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 酰基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；优选地，所述 C1-C4 烷基、C1-C4 酰基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

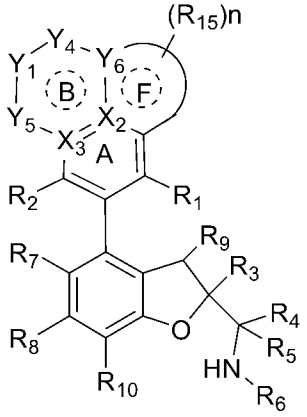
n 为 0、1、2、3 或 4。

16. 如权利要求 14 或 15 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，环 E 为 3-6 元环烃基或 4-6 元杂环基，其中所述 4-6 元杂环基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；R_{16} 选自 H、卤素、C1-C4 烷基、羟基和乙酰基；n 为 0 或 1。

17. 如权利要求 14-16 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，环 E 为环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、

环己烷基、氧杂环丁烷基、氧杂环戊烷基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、氮杂环戊烷基或哌啶基；R_{16}选自 H、氟、甲基、乙基、羟基和乙酰基；n 为 0 或 1。

18. 如权利要求 1-9 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 I 化合物具有下式 IIe 所示的结构：



IIe

式中，

X_2是 C；

Y_6选自：C、CH 和 N；

环 F 为 5 或 6 元环烃基、5 或 6 元杂环基、苯基或 5 或 6 元杂芳基，其中所述 5 或 6 元杂环基或 5 或 6 元杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{15}选自：H、卤素、氧代（=O）、硫代（=S）、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 6-10 元芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 3-8 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、6-10 元芳基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-8 元环烃基、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；并且

n 为 0、1、2 或 3。

19. 如权利要求 18 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，环 F 为苯基或 5 或 6 元杂芳基，其中所述 5 或 6 元杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；和/或

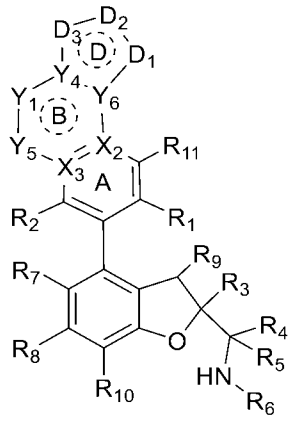
R_{15} 选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 3-8 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、4-9 元杂环基、3-8 元环烃基、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基，且 n 为 0、1 或 2。

20. 如权利要求 18 或 19 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，环 F 为 5 元杂芳基，其中所述 5 元杂芳基含有 1 或 2 个选自 O 和 N 的杂原子；和/或

R_{15} 选自：H、氟、氯、乙酰基、羟基、C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、NR'R''-C(O)-、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基；R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；n 为 0 或 1。

21. 如权利要求 18-20 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，环 F 为吡咯基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、噁唑基或异噁唑基。

22. 如权利要求 10 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 IIa 化合物具有下式 IIIa 所示的结构：



IIIa

式中，

D_1 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_f 和 CR_fR_g；

D_2 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、C(O)-NRe、N-NR_e、CR_f-NR_e、N=N 和 $N=C(R_f)$；

D_3 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$ 和$(CR_fR_g)_p$；

条件是 D_1 和 D_2、D_1 和 D_3 不同时为 O、S、-S(O)-或-$S(O)_2$-且满足键价理论；

各 R_e 在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-6 元环烃基、3-6 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各 R_f 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或

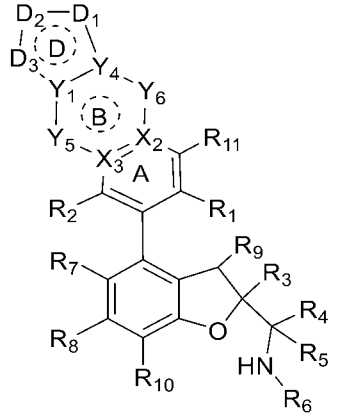
3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各 R_g 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

或者在同一个碳原子上的 R_f 和 R_g 形成氧代（=O）或者硫代（=S）；并且

各 p 独立为 1、2、3 或 4，优选 1 或 2。

23. 如权利要求 11 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 IIb 化合物具有下式 IIIb 所示的结构：



IIIb

式中，

D_1 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_f 和 CR_fR_g；

D_2 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、C(O)-NR_e、N-NR_e、CR_f-NR_e、N=N 和 $N=C(R_f)$；

D_3 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$ 和$(CR_fR_g)_p$；

条件是 D_1 和 D_2、D_1 和 D_3 不同时为 O、S、-S(O)-或-$S(O)_2$-且满足键价理论；

各 R_e 在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-6 元环烃基、3-6 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

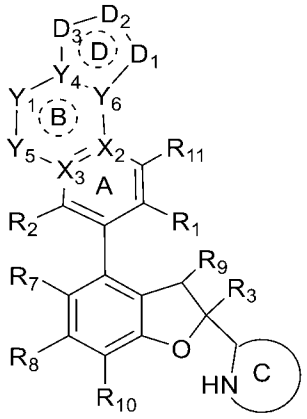
各 R_f 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各 R_g 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

或者在同一个碳原子上的 R_f 和 R_g 形成氧代（=O）或者硫代（=S）；并且

各 p 独立为 1、2、3 或 4，优选 1 或 2。

24. 如权利要求 22 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 IIIa 化合物具有下式 IVa 所示的结构：

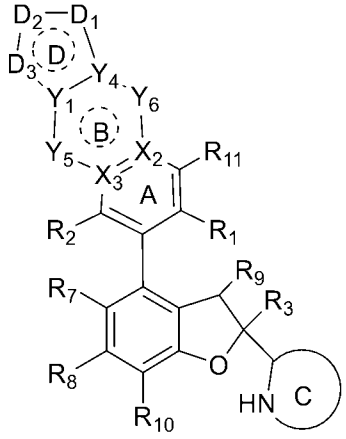


IVa

式中，

环 C 为取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；环 C 优选为取代或未取代的 4-8 元含氮单环杂环基、取代或未取代的 6-12 元含氮螺杂环基或取代或未取代的 6-12 元含氮并杂环基。

25. 如权利要求 23 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 IIIb 化合物具有下式 IVb 所示的结构：



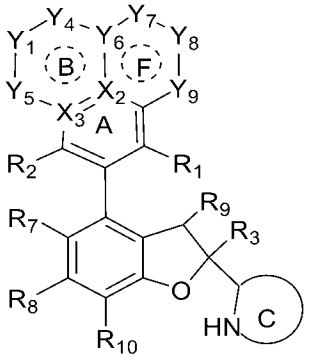
IVb

式中，

环 C 为取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自

N 和 O 的杂原子；环 C 优选为取代或未取代的 4-8 元含氮单环杂环基、取代或未取代的 6-12 元含氮螺杂环基或取代或未取代的 6-12 元含氮并杂环基。

26. 如权利要求 18 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述式 IIe 化合物具有下式 IVc 所示的结构：



IVc

式中，

Y_7、Y_8 和 Y_9 独立选自：键、O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_f 和 CR_fR_g，条件是 Y_7、Y_8 和 Y_9 中最多只有一个为键，Y_7 和 Y_8、Y_8 和 Y_9 不同时为 O、S、-S(O)-或-$S(O)_2$-且满足键价理论，

各 R_e 在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-6 元环烃基、3-6 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各 R_f 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷

基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各 R_g 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

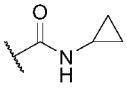
或者在同一个碳原子上的 R_f 和 R_g 形成氧代（=O）或者硫代（=S）；

环 C 为取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；环 C 优选为取代或未取代的 4-8 元含氮单环杂环基、取代或未取代的 6-12 元含氮螺杂环基或取代或未取代的 6-12 元含氮并杂环基。

27. 如权利要求 1-26 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1 为-C(O)NR'R''。

28. 如权利要求 1-27 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1 为-C(O)NHR'；所述 R'选自 H、C1-C4 烷基和 C3-C6 环烷基。

29. 如权利要求 1-28 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1 为-C(O)NH_2。

30. 如权利要求 1-28 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1 为-C(O)$NHCH_3$ 和  。

31. 如权利要求 1-30 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_2 选自 H、卤素、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基。

32. 如权利要求 1-31 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_2 选自 H、卤素和甲氧基。

33. 如权利要求 1-32 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_2 为卤素。

34. 如权利要求 1-33 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_2 选自氟和氯。

35. 如权利要求 1-34 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_2 为氟。

36. 如权利要求 1-35 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_3 选自取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

37. 如权利要求 1-36 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_3 选自取代或未取代的苯基和取代或未取代的吡啶基。

38. 如权利要求 1-37 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_3 为苯基、氟苯基或吡啶基。

39. 如权利要求 1-38 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型

物、前药或代谢产物，其特征在于，R_4和R_5各自独立选自：H和取代或未取代的烷基；或者R_4和R_5及其相连的碳原子形成3-6元取代或未取代的环，所述环任选含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子。

40．如权利要求1-39中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_4和R_5各自独立选自：H和取代或未取代的C1-C4烷基。

41．如权利要求1-40中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_4和R_5各自独立选自：H和C1-C3烷基。

42．如权利要求1-41中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_4和R_5各自独立选自：H和甲基。

43．如权利要求1-42中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_4和R_5都为H。

44．如权利要求1-43中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_7和R_8各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的C1-C4卤代烷基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C2-C4烯基和取代或未取代的C2-C4炔基。

45．如权利要求1-44中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_7和R_8各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基。

46．如权利要求1-45中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型

物、前药或代谢产物，其特征在于，R_7和R_8各自独立选自：氟和氯。

47. 如权利要求 1-46 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_7为氯，R_8为氟。

48. 如权利要求 1-47 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_9选自 H、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、羟基和卤素。

49. 如权利要求 1-48 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_9选自 H、甲基、甲氧基、羟基和 F。

50. 如权利要求 1-49 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_9为 H。

51. 如权利要求 1-50 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_{10}选自：H、卤素和 C1-C4 烷基。

52. 如权利要求 1-51 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_{10}选自：H、F 和甲基。

53. 如权利要求 1-52 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_{10}为 H。

54. 如权利要求 1-53 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_{11}选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4 烷基、-NR'R''和 C1-C4 烷氧基，其中，R'和 R''独立选自 C1-C4 烷基。

55. 如权利要求 1-54 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型

物、前药或代谢产物，其特征在于，R_{11}选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-NH(CH_3)。

56．如权利要求1-55中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_{11}为H。

57．如权利要求1-56中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，X_2为C。

58．如权利要求1-56中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，X_2为N。

59．如权利要求1-58中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，X_3为C。

60．如权利要求1-58中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，X_3为N。

61．如权利要求1-60中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，Y_5选自：键、O、S、-S(O)-、N、CH_2、CH、-C(O)-、-CH(OH)-、NH、-N(CH_3)- 、-OCH_2-、-NHCH_2-、-N(CH_3)CH_2-和-CH_2CH_2-。

62．如权利要求1-61中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，Y_5为O。

63．如权利要求1-61中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，Y_5为CH或CH_2。

64．如权利要求1-61中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，Y_5 为 NH 或 N。

65．如权利要求 1-64 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，Y_6 选自：键、O、S、-S(O)-、-$S(O)_2$-、N、CH、-C(O)-、CH_2、NH、-$N(CH_3)$-、-$N(C_2H_4OH)$-、-$N(C(O)CH_3)$-、-$N(C(O)C_2H_5)$-、-OCH_2-、-$NHCH_2$-、-$N(CH_3)CH_2$-和-CH_2CH_2-。

66．如权利要求 1-65 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，Y_1 和 Y_4 独立选自：键、O、N、NH、-$N(CH_3)$-、CH、CH_2 和-$CH(CH_3)$-，且 Y_1 和 Y_4 不同时为键或者 O。

67．如权利要求 1-66 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_6 选自：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基、取代或未取代的 C2-C6 炔基、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基和取代或未取代的 6-12 元螺杂环基。

68．如权利要求 1-67 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_6 为 H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基或取代或未取代的 C2-C6 炔基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的 C1-C4 烷氧基，氰基，任选被卤素取代的-$S(O)_2$-C1-C4 烷基，任选被卤素取代的 C1-C4 烷基，-$S(O)_2$-NR'R''，-$S(O)_2$-NH_2，-C(O)-C1-C4 烷基，-NR'-C(O)-C1-C4 烷基以及任选被 1、2 或 3 个选自 C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、卤素、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基

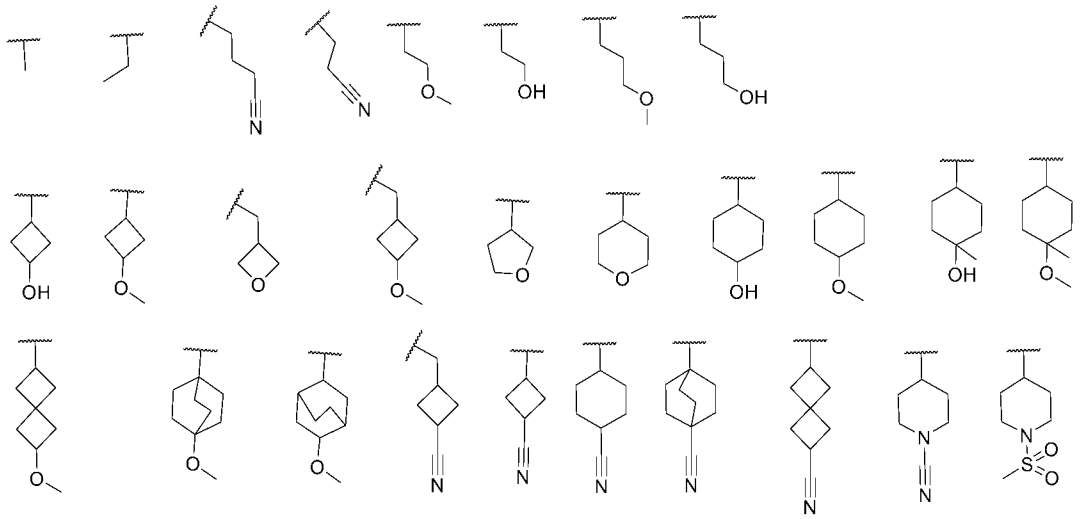
的取代基取代的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基，其中，R’和 R’’各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 3-8 元环烃基或取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR’R’’、-$S(O)_2$-NR’R’’、-$S(O)_2$-NH_2、-NR’-C(O)-C1-C4 烷基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、-C(O)-C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基羰基，所述 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基和-NR’R’’的基团取代，其中所述 R’和 R’’各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、氰基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、羟基、卤素、NR’R’’、-$S(O)_2$-NR’R’’、-$S(O)_2$-NH_2 和-NR’-C(O)-C1-C4 烷基，其中所述 R’和 R’’各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基。

69. 如权利要求 1-68 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_6 为-L-W-Z，其中 L 为键或取代或未取代的 C1-C4 烷基；W 为键、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基；Z 为氢、卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、羟基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、-$S(O)_2$-NR’R’’、-$S(O)_2$-NH_2、氰基、-C(O)-C1-C4 烷基、-O-3-8 元环烃基或-NR’-C(O)-C1-C4 烷基，其中，R’和 R’’各自独立为 H 或 C1-C4 烷基。

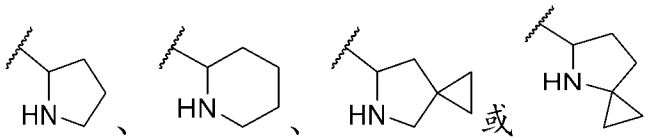
70. 如权利要求 69 所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述-L-W-Z 选自：



，其中波浪线表示键连接位置。

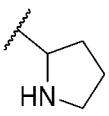
71．如权利要求 1-70 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的 4-9 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基。

72．如权利要求 1-71 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：



，其中波浪线表示键连接位置。

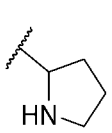
73．如权利要求 1-72 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的

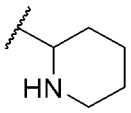


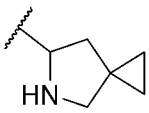
。

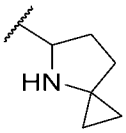
74. 如权利要求 5 和 24-26 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，其特征在于，环 C 为任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的 4-9 元单环或并环杂环基。

75. 如权利要求 5、24-26 和 74 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，环 C 为任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：

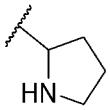


、


、


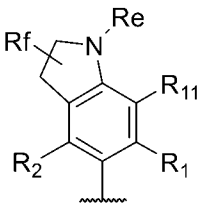
或


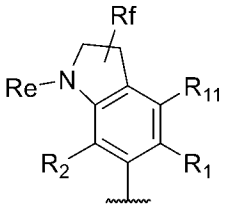
，其中波浪线表示键连接位置。

76. 如权利要求 5、24-26 和 74-75 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，环 C 为任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的 

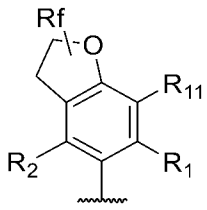
。

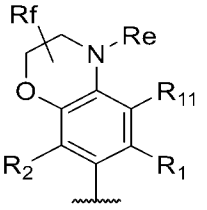
77. 如权利要求 1-76 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述环 A 与环 B 及其取代基一起形成以下任一基团：

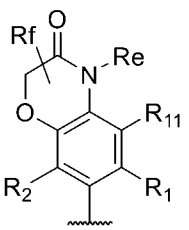


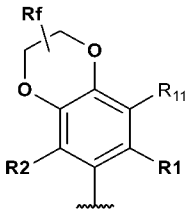
、


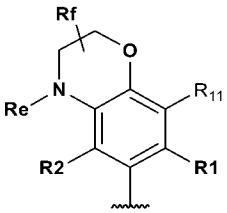
、

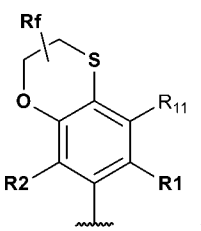

、


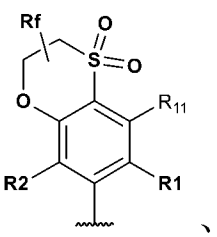
、


、


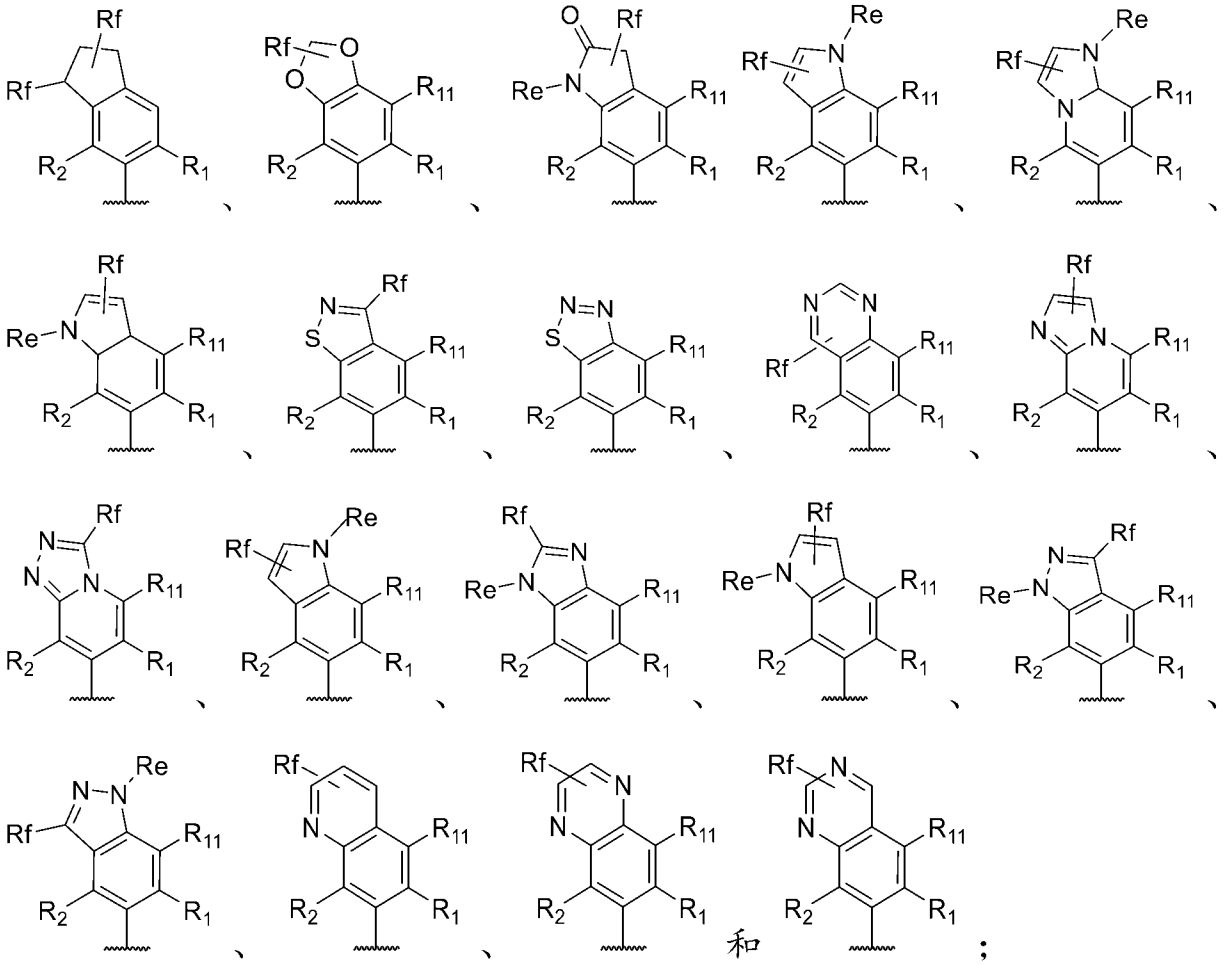
、


、


、


、


、



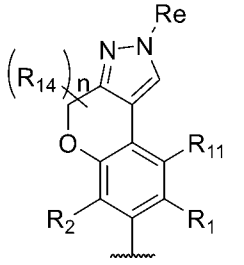
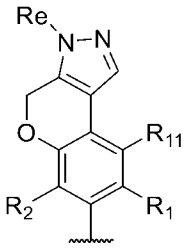
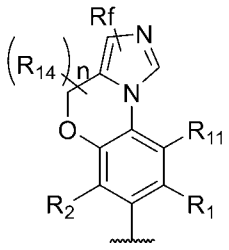
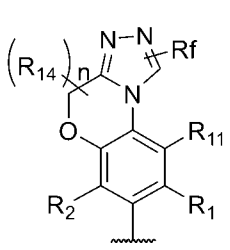
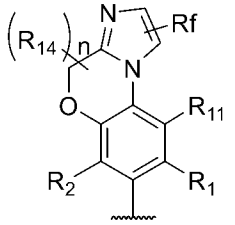
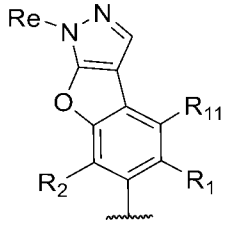
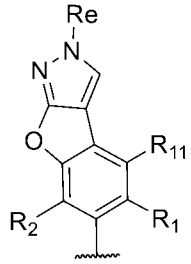
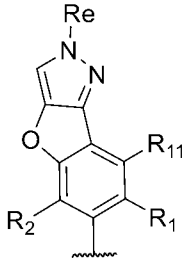
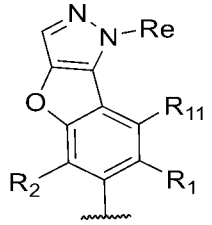
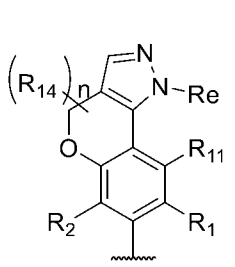
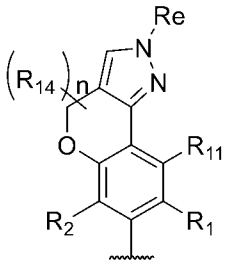
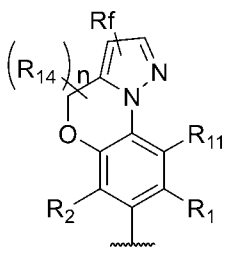
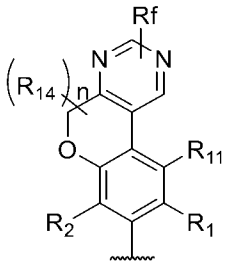
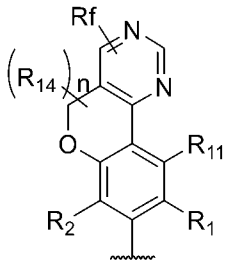
其中，R_1 为氰基或-C(O)NR'R''；R_2 为 H 或卤素；R_{11} 为 H、羟基、-NR'R''、卤素或 C1-C4 烷基；R_e 选自 H、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和取代或未取代的 C1-C4 酰基；R_f 选自 H、卤素、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 3-6 元环烃基；优选地，所述 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、3-6 元环烃基、3-6 元环烃基-C(O)-和 C1-C4 酰基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；其中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；波浪线指示键连接的位置。

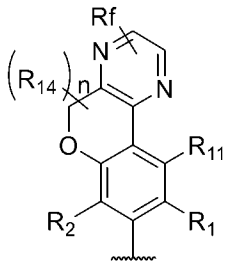
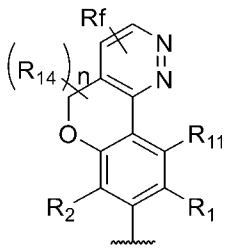
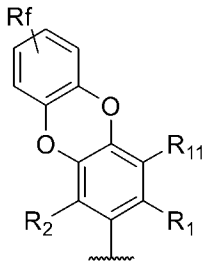
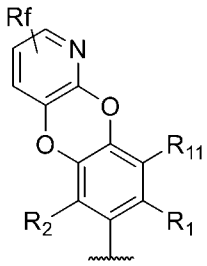
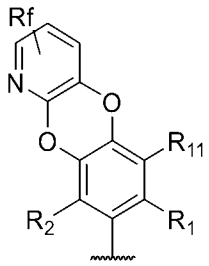
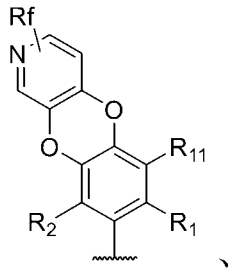
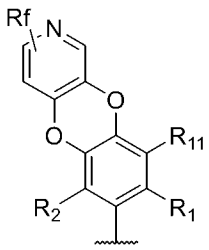
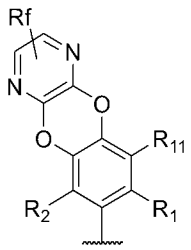
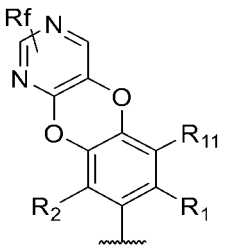
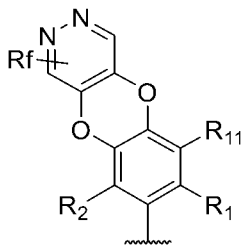
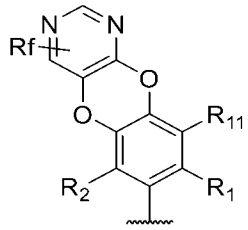
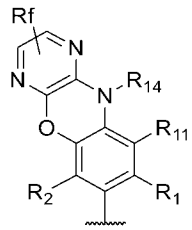
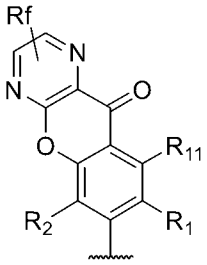
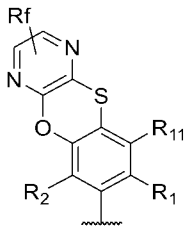
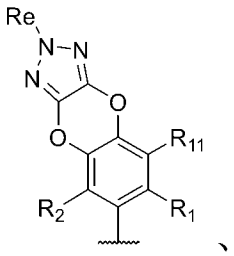
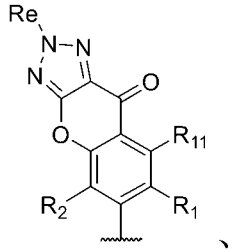
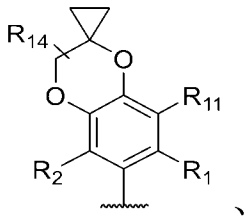
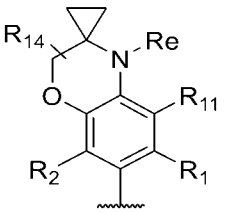
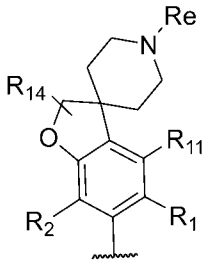
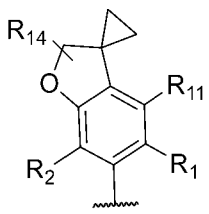
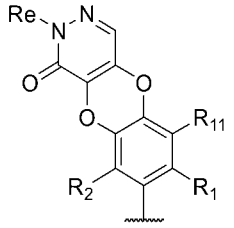
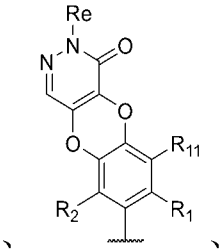
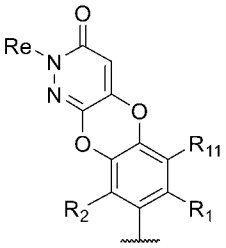
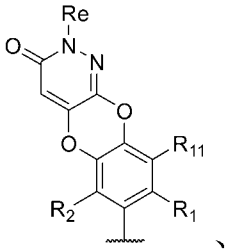
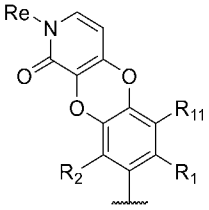
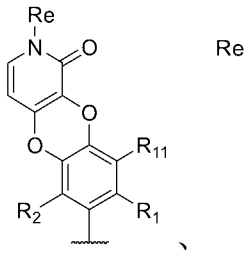
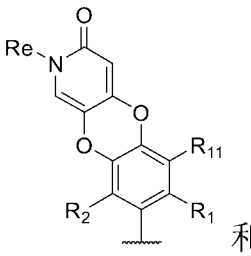
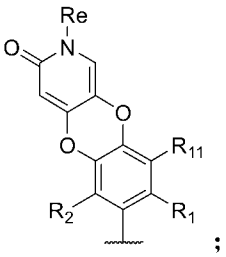
78. 如权利要求 1-77 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1 为氰基、-C(O)NH_2 或-C(O)$NHCH_3$；R_2 为 H 或 F；R_{11} 为 H；R_e 选自 H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、异丙基、环丙基、环丁基、三氟丙基、氧代环丁基、1，

1-二氟环丁基、-CH_2CH_2OH、-CH_2CH_2（CH_3）OH、乙酰基、丙酰基和环丙酰基；R_f选自 H、F、Cl、羟基、氰基、-NH_2、-CH_2OH、-$(CH_2)_2OH$、-$(CH_2)_2OCH_3$、甲氧基、甲基、乙基、环丙基和环丁基。

79. 如权利要求 1-78 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1为-C(O)NH_2或-C(O)$NHCH_3$；R_2为 F；R_{11}为 H；R_e选自 H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、异丙基、-CH_2CH_2OH、-CH_2CH_2（CH_3）OH、三氟丙基、氧代环丁基、1，1-二氟环丁基、环丙基和乙酰基；R_f选自 H、F、Cl、羟基、氰基、-NH_2、-CH_2OH、-$(CH_2)_2OH$、-$(CH_2)_2OCH_3$、甲氧基和甲基。

80. 如权利要求 1-76 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述环 A 与环 B 及其取代基一起形成以下任一基团：


、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、和；

其中，R_1 为氰基或-C(O)NR'R''；R_2 为 H 或卤素；R_{11} 为 H、羟基、-NR'R''、

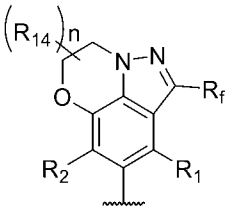
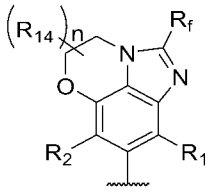
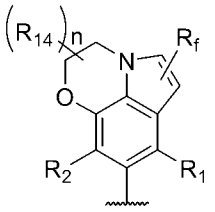
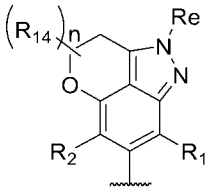
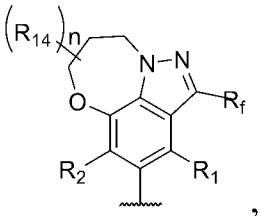
卤素或C1-C4烷基；R_{14}为H、卤素或C1-C4烷基；n为0、1或2；R_{16}选自H、羟基、卤素和C1-C4烷基；R_e选自H、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-和取代或未取代的C1-C4酰基；R_f选自H、卤素、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的3-6元环烃基；优选地，所述C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、3-6元环烃基、3-6元环烃基-C(O)-和C1-C4酰基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；其中R'和R''各自独立选自H、C1-C4烷基和C3-C6环烷基；波浪线指示键连接的位置。

81. 如权利要求1-76和80中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1为氰基、-C(O)NH_2或-C(O)$NHCH_3$；R_2为H或F；R_{11}为H；R_{14}为H或甲基；n为0、1或2； R_{16}为H、羟基或甲基；R_e选自H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、异丙基、环丙基、环丁基、三氟丙基、氧代环丁基、1，1-二氟环丁基、-CH_2CH_2OH、-CH_2CH_2（CH_3）OH、乙酰基、丙酰基和环丙酰基；R_f选自H、F、Cl、羟基、氰基、-NH_2、 -CH_2OH、 -$(CH_2)_2OH$ 、-$(CH_2)_2O$ CH_3、甲氧基、甲基、乙基、环丙基和环丁基。

82. 如权利要求1-76和80-81中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1为-C(O)NH_2或-C(O)$NHCH_3$；R_2为F；R_{11}为H；R_{14}为H；R_{16}为H；R_e选自H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、异丙基、三氟丙基、氧代环丁基、1，1-二氟环丁基、环丙基、-CH_2CH_2OH、-CH_2CH_2（CH_3）OH和乙酰基；R_f选自H、F、Cl、羟基、氰基、-NH_2、甲氧基、-CH_2OH、 -$(CH_2)_2OH$、-$(CH_2)_2O$ CH_3和甲基。

83. 如权利要求1-76中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述环A与环B及其取代基一起形成以

下任一基团：


、

、

、

和

，

其中，R_1为氰基或-C(O)NR'R''；R_2为 H 或卤素；R_{14}为 H、卤素或 C1-C4 烷基；n 为 0、1 或 2；R_e选自 H、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和取代或未取代的 C1-C4 酰基；R_f选自 H、卤素、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 3-6 元环烃基；优选地，所述 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、3-6 元环烃基、3-6 元环烃基-C(O)-和 C1-C4 酰基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；波浪线指示键连接的位置。

84. 如权利要求 1-76 和 83 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，R_1为氰基、-C(O)NH_2或-C(O)$NHCH_3$；R_2为 H 或 F；R_{14}为 H 或甲基；n 为 0、1 或 2；R_e选自 H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、异丙基、乙基、环丙基、环丁基、-CH_2CH_2OH、-CH_2CH_2（CH_3）OH、乙酰基、丙酰基和环丙酰基；R_f选自 H、F、Cl、羟基、氰基、-NH_2、甲氧基、 -CH_2OH、 -$(CH_2)_2OH$ 、 -$(CH_2)_2OCH_3$、甲基、乙基、环丙基和环丁基。

85. 如权利要求 1-84 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

X_2选自：C 和 N；

X_3选自：C和N；

Y_5和Y_6独立选自：O、S、N、-S(O)-、-S(O)$_2$-、CH(R_{13})、C(R_{13})$_2$、C(R_{13})、-OCH$_2$-、-N(R_{12})CH$_2$-、-CH$_2$CH$_2$-和N(R_{12})；且Y_5和Y_6不同时为键；

Y_1选自：键、O、N、CH、CH$_2$、NH、CH(R_{13})、C(R_{13})$_2$和N(R_{12})；

Y_4选自：键、O、N、CH、CH$_2$、NH、CH(R_{13})、C(R_{13})$_2$和N(R_{12})；

环B除可任选地被一个或多个未成环的R_{13}和/或R_{12}取代外，还可进一步任选地被1、2或3个选自羟基、氨基、卤素、取代或未取代的C1-C4烷基、-NR'R''和取代或未取代的C1-C4烷氧基的取代基取代；

R_1选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_3选自：取代或未取代的芳基；

R_4和R_5各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的C1-C4烷基；或者R_4和R_5及其相连的碳原子形成3-6元取代或未取代的环，所述环任选含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；

R_6选自：H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C2-C6炔基、取代或未取代的3-8元环烃基、取代或未取代的6-14元芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基和取代或未取代的4-9元单环或并环杂环基、取代或未取代的6-12元桥环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基、取代或未取代的6-12元螺环基和取代或未取代的6-12元螺杂环基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成任选地被1、2或3个选自H、氘、羟基、氰基、C1-C4烷基、卤素和C1-C4烷氧基的取代基取代的4-9元单环或并环杂环基、6-12元桥杂环基或6-12元螺杂环基；

R_7和R_8各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_9选自：H、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、羟基和卤素；

R_{10}选自：H、卤素和C1-C4烷基；

R_{11}选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4烷基、-NR'R''和C1-C4烷氧基；

各不参与成环的 R_{12} 独立选自 H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、3-8 元环烃基-C(O)-和取代或未取代的 C1-C4 烷基；所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各不参与成环的 R_{13} 独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-；所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代，或者在同一个碳原子上的两个 R_{13} 形成氧代（=O）或硫代（=S）；

R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基和 C3-C6 环烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

86. 如权利要求 1-85 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

X_2 选自：C 和 N；

X_3 选自：C 和 N；

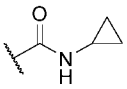
Y_5 选自：O、S、-S(O)-、-$S(O)_2$-、N、CH_2、CH、-C(O)-、NH 和-$N(CH_3)$-；

Y_6 选自：O、S、-S(O)-、-$S(O)_2$-、N、CH_2、CH、-C(O)-、NH 和-$N(CH_3)$-；

Y_1 选自：键、O、NH、-$N(CH_3)$-、CH_2 和-$CH(CH_3)$-；

Y_4 选自：键、O、NH、-$N(CH_3)$-、CH_2 和-$CH(CH_3)$-；

环 B 上的 H 还进一步可任选地被 1、2 或 3 个选自羟基、氨基、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、-NR'R''和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基的取代基取代；

R_1 选自：氰基、-C(O)NH_2、-C(O)$NHCH_3$ 和 ；

R_2 选自：H、氟和甲氧基；

R_3 为苯基；

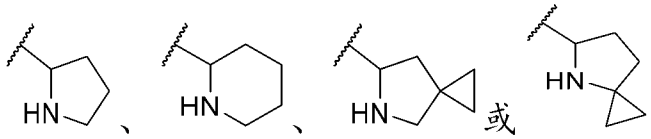
R_4和R_5各自独立选自：H和C1-C4烷基；

R_6为H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C2-C6烯基或取代或未取代的C2-C6炔基，其取代基为1、2或3个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的C1-C4烷氧基，氰基，任选被卤素取代的$S(O)_2$-C1-C4烷基-，任选被卤素取代的C1-C4烷基，$-S(O)_2-NR'R''$，$-S(O)_2-NH_2$，-C(O)-C1-C4烷基，-NR'-C(O)-C1-C4烷基以及任选被1、2或3个选自C1-C4烷基、卤代C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、卤素、氰基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-8元环烃基和4-9元杂环基的取代基取代的6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-8元环烃基和4-9元杂环基，其中，R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；或

R_6为取代或未取代的3-8元环烃基或取代或未取代的4-9元单环或并环杂环基，其取代基为1、2或3个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、$-S(O)_2-NR'R''$、$-S(O)_2-NH_2$、-NR'-C(O)-C1-C4烷基、$-S(O)_2$-C1-C4烷基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、-C(O)-C1-C4烷基和C1-C4烷氧基羰基，所述C1-C4烷基和C1-C4烷氧基任选地被1、2或3个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中所述R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；或

R_6为取代或未取代的6-12元桥环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基、取代或未取代的6-12元螺环基或取代或未取代的6-12元螺杂环基，其取代基为1、2或3个，选自：C1-C4烷基、卤代C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、氰基、$-S(O)_2$-C1-C4烷基、羟基、卤素、NR'R''、$-S(O)_2-NR'R''$、$-S(O)_2-NH_2$和-NR'-C(O)-C1-C4烷基，其中所述R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成任选地被1、2或3个选自H、氘、羟基、甲基、F和甲氧基的取代基取代的如下基团：



，其中波浪线表示键连接位置；

R_7和R_8各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

R_9选自：H、甲基、甲氧基、羟基和F；

R_{10}选自：H、F和甲基；R_{11}选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-NH(CH_3)。

87. 如权利要求10所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

X_2选自：C和N；

X_3选自：C和N；

Y_1选自：键、O、NH、-N(CH_3)-、CH_2和-CH(CH_3)-；

Y_5选自：O、S、N、CH_2、CH、NH、-N(CH_3)-、-OCH_2-、-NHCH_2-、-N(CH_3)CH_2-和-CH_2CH_2-；

Y_4选自：C、CH或N；

Y_6选自：C、CH或N；

R_{15}选自：H、氟、氯、乙酰基、羟基、C1-C4烷氧基、氰基、-NR'R''、NR'R''-C(O)-、3-8元环烃基-C(O)-、C1-C4卤代烷基和C1-C4烷基；R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；

n为0或1；

R_1选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_3选自：取代或未取代的芳基；

R_4和R_5各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的C1-C4烷基；或者R_4和R_5及其相连的碳原子形成3-6元取代或未取代的环，所述环任选含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；

R_6选自：H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C2-C6炔基、取代或未取代的3-8元环烃基、取代或未取代的6-14元芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基和取代或未取代的4-9元单环或并环杂环基、取代或未取代的6-12元桥环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基、取代或未取代的6-12元螺环基和取

代或未取代的 6-12 元螺杂环基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的 4-9 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基；

R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_9 选自：H、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、羟基和卤素；

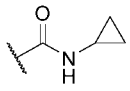
R_{10} 选自：H、卤素和 C1-C4 烷基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4 烷基、-NR'R''和 C1-C4 烷氧基；

R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基和 C3-C6 环烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

88. 如权利要求 87 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

R_1 选自：氰基、-C(O)NH_2、-C(O)$NHCH_3$ 和 ；

R_2 选自：H、氟和甲氧基；

R_3 为苯基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H 和 C1-C4 烷基；

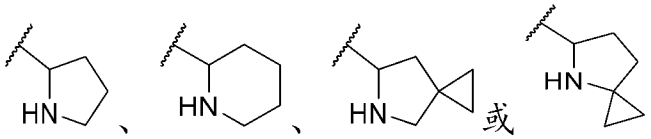
R_6 为 H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基或取代或未取代的 C2-C6 炔基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的 C1-C4 烷氧基，氰基，任选被卤素取代的 $S(O)_2$-C1-C4 烷基-，任选被卤素取代的 C1-C4 烷基，-$S(O)_2$-NR'R''，-$S(O)_2$-NH_2，-C(O)-C1-C4 烷基，-NR'-C(O)-C1-C4 烷基以及任选被 1、2 或 3 个选自 C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、卤素、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基的取代基取代的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基，其中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 3-8 元环烃基或取代或未取代的 4-9 元单环或并环

杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2、-NR'-C(O)-C1-C4 烷基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、-C(O)-C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基羰基，所述 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、氰基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、羟基、卤素、NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2 和-NR'-C(O)-C1-C4 烷基，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：



，其中波浪线表示键连接位置；

R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

R_9 选自：H、甲基、甲氧基、羟基和 F；

R_{10} 选自：H、F 和甲基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-$NH(CH_3)$。

89. 如权利要求 11 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

X_2 和 X_3 为 C；

Y_1 选自：C、CH 和 N；

Y_4 选自：C、CH 和 N；

Y_5 选自：键、O、S、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(O)-、N、NH、-$N(CH_3)$-、CH_2、-$CH(CH_3)$- 、-OCH_2-、-$NHCH_2$-、-$N(CH_3)CH_2$-和-CH_2CH_2-；

Y_6 选自：键、O、S、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(O)-、N、CH_2、CH、NH、-$N(CH_3)$- 、

-OCH_2-、-$NHCH_2$-、-$N(CH_3)CH_2$-和-CH_2CH_2-；且 Y_5 和 Y_6 不同时为键；

R_{15} 选自：H、氟、氯、乙酰基、羟基、C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、NR'R''-C(O)-、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基；R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

n 为 0 或 1；

R_1 选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2 选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_3 选自：取代或未取代的芳基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷基；或者 R_4 和 R_5 及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_6 选自：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基、取代或未取代的 C2-C6 炔基、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基和取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基和取代或未取代的 6-12 元螺杂环基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的 4-9 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基；

R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_9 选自：H、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、羟基和卤素；

R_{10} 选自：H、卤素和 C1-C4 烷基；

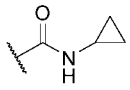
R_{11} 选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4 烷基、-NR'R''和 C1-C4 烷氧基；

R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基和 C3-C6 环烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

90. 如权利要求 89 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

R_1选自：氰基、-C(O)NH_2、-C(O)$NHCH_3$和；

R_2选自：H、氟和甲氧基；

R_3为苯基；

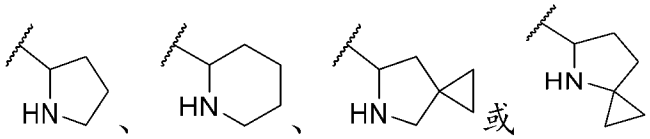
R_4和R_5各自独立选自：H和C1-C4烷基；

R_6为H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C2-C6烯基或取代或未取代的C2-C6炔基，其取代基为1、2或3个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的C1-C4烷氧基，氰基，任选被卤素取代的$S(O)_2$-C1-C4烷基-，任选被卤素取代的C1-C4烷基，-$S(O)_2$-NR'R''，-$S(O)_2$-NH_2，-C(O)-C1-C4烷基，-NR'-C(O)-C1-C4烷基以及任选被1、2或3个选自C1-C4烷基、卤代C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、卤素、氰基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-8元环烃基和4-9元杂环基的取代基取代的6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-8元环烃基和4-9元杂环基，其中，R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；或

R_6为取代或未取代的3-8元环烃基或取代或未取代的4-9元单环或并环杂环基，其取代基为1、2或3个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2、-NR'-C(O)-C1-C4烷基、-$S(O)_2$-C1-C4烷基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、-C(O)-C1-C4烷基和C1-C4烷氧基羰基，所述C1-C4烷基和C1-C4烷氧基任选地被1、2或3个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中所述R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；或

R_6为取代或未取代的6-12元桥环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基、取代或未取代的6-12元螺环基或取代或未取代的6-12元螺杂环基，其取代基为1、2或3个，选自：C1-C4烷基、卤代C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、氰基、-$S(O)_2$-C1-C4烷基、羟基、卤素、NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2和-NR'-C(O)-C1-C4烷基，其中所述R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成任选地被1、2或3个选自H、氘、羟基、甲基、F和甲氧基的取代基取代的如下基团：



，其中波浪线表示键连接位置；

R_7和R_8各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

R_9选自：H、甲基、甲氧基、羟基和F；

R_{10}选自：H、F和甲基；

R_{11}选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-NH(CH_3)。

91．如权利要求14所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

X_2和X_3为C；

Y_1选自：O或CH_2；

Y_5选自：键、O、NH、-N(CH_3)-、CH_2和-CH(CH_3)-；

Y_6选自：键、O、S、N、CH_2、CH、NH和-N(CH_3)-；

R_{16}选自卤素、C1-C4烷基、羟基、C1-C4酰基和C1-C4烷氧基；

R_1选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_3选自：取代或未取代的芳基；

R_4和R_5各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的C1-C4烷基；或者R_4和R_5及其相连的碳原子形成3-6元取代或未取代的环，所述环任选含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；

R_6选自：H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C2-C6炔基、取代或未取代的3-8元环烃基、取代或未取代的6-14元芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基和取代或未取代的4-9元单环或并环杂环基、取代或未取代的6-12元桥环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基、取代或未取代的6-12元螺环基和取代或未取代的6-12元螺杂环基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成任选地被1、2或3个选自H、氘、羟基、氰基、C1-C4烷基、卤素和C1-C4烷氧基的取代基取代的4-9元单环或并环杂环基、6-12元桥杂环基或6-12元螺杂环基；

R_7和R_8各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_9选自：H、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、羟基和卤素；

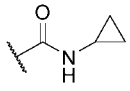
R_{10}选自：H、卤素和C1-C4烷基；

R_{11}选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4烷基、-NR'R''和C1-C4烷氧基；

R'和R''各自独立选自H、C1-C4烷基和C3-C6环烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

92. 如权利要求91所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

R_1选自：氰基、-C(O)NH_2、-C(O)$NHCH_3$和；

R_2选自：H、氟和甲氧基；

R_3为苯基；

R_4和R_5各自独立选自：H和C1-C4烷基；

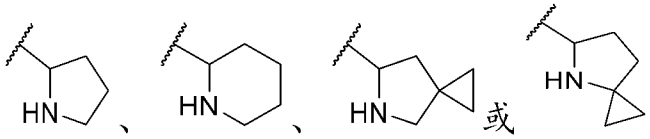
R_6为H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C2-C6烯基或取代或未取代的C2-C6炔基，其取代基为1、2或3个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的C1-C4烷氧基，氰基，任选被卤素取代的$S(O)_2$-C1-C4烷基-，任选被卤素取代的C1-C4烷基，-$S(O)_2$-NR'R''，-$S(O)_2$-NH_2，-C(O)-C1-C4烷基，-NR'-C(O)-C1-C4烷基以及任选被1、2或3个选自C1-C4烷基、卤代C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、卤素、氰基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-8元环烃基和4-9元杂环基的取代基取代的6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-8元环烃基和4-9元杂环基，其中，R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；或

R_6为取代或未取代的3-8元环烃基或取代或未取代的4-9元单环或并环杂环基，其取代基为1、2或3个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、-$S(O)_2$-

NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2、-NR'-C(O)-C1-C4 烷基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、-C(O)-C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基羰基，所述 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、氰基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、羟基、卤素、NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2 和-NR'-C(O)-C1-C4 烷基，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：



，其中波浪线表示键连接位置；

R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

R_9 选自：H、甲基、甲氧基、羟基和 F；

R_{10} 选自：H、F 和甲基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-$NH(CH_3)$。

93. 如权利要求 15 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

X_2 和 X_3 为 C；

Y_4 选自：O 或 CH_2；

Y_5 选自：键、O、NH、-$N(CH_3)$-、CH_2 和-$CH(CH_3)$-；

Y_6 选自：键、O、S、N、CH_2、CH、NH 和-$N(CH_3)$-；

R_{16} 选自卤素、C1-C4 烷基、羟基、C1-C4 酰基和 C1-C4 烷氧基；

R_1 选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2 选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-

C4 烷氧基；

R_3 选自：取代或未取代的芳基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷基；或者 R_4 和 R_5 及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_6 选自：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基、取代或未取代的 C2-C6 炔基、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基和取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基和取代或未取代的 6-12 元螺杂环基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的 4-9 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基；

R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_9 选自：H、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、羟基和卤素；

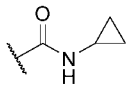
R_{10} 选自：H、卤素和 C1-C4 烷基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4 烷基、-NR'R''和 C1-C4 烷氧基；

R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基和 C3-C6 环烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

94. 如权利要求 93 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

R_1 选自：氰基、-C(O)NH_2、-C(O)$NHCH_3$ 和 ；

R_2 选自：H、氟和甲氧基；

R_3 为苯基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H 和 C1-C4 烷基；

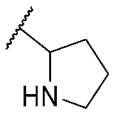
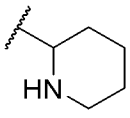
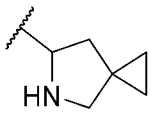
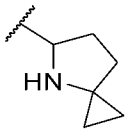
R_6 为 H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、

取代或未取代的 C2-C6 烯基或取代或未取代的 C2-C6 炔基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的 C1-C4 烷氧基，氰基，任选被卤素取代的 $S(O)_2$-C1-C4 烷基-，任选被卤素取代的 C1-C4 烷基，-$S(O)_2$-NR'R''，-$S(O)_2$-NH_2，-C(O)-C1-C4 烷基，-NR'-C(O)-C1-C4 烷基以及任选被 1、2 或 3 个选自 C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、卤素、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基的取代基取代的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基，其中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 3-8 元环烃基或取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2、-NR'-C(O)-C1-C4 烷基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、-C(O)-C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基羰基，所述 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、氰基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、羟基、卤素、NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2 和-NR'-C(O)-C1-C4 烷基，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：


、

、

或

，其中波浪线表示键连接位置；

R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

R_9 选自：H、甲基、甲氧基、羟基和 F；

R_{10} 选自：H、F 和甲基；

R_{11}选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-NH(CH_3)。

95．如权利要求 18 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

Y_1、Y_4和Y_5独立选自：O、CH、CH_2、-$CH(CH_3)$-、N、NH 和-$N(CH_3)$-；

环 F 为苯基或 5 或 6 元杂芳基，其中所述 5 或 6 元杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；R_{15}选自：H、氟、氯、乙酰基、羟基、C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、NR'R''-C(O)-、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基；R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；n 为 0 或 1；

R_1选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_3选自：取代或未取代的芳基；

R_4和R_5各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷基；或者R_4和R_5及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_6选自：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基、取代或未取代的 C2-C6 炔基、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基和取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基和取代或未取代的 6-12 元螺杂环基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的 4-9 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基；

R_7和R_8各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_9选自：H、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、羟基和卤素；

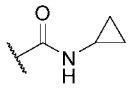
R_{10}选自：H、卤素和 C1-C4 烷基；

R_{11}选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4烷基、-NR'R''和C1-C4烷氧基；

R'和R''各自独立选自H、C1-C4烷基和C3-C6环烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

96. 如权利要求95所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

R_1选自：氰基、-C(O)NH_2、-C(O)$NHCH_3$和；

R_2选自：H、氟和甲氧基；

R_3为苯基；

R_4和R_5各自独立选自：H和C1-C4烷基；

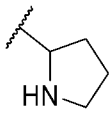
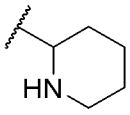
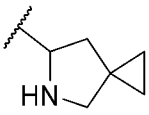
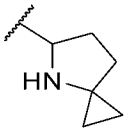
R_6为H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C2-C6烯基或取代或未取代的C2-C6炔基，其取代基为1、2或3个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的C1-C4烷氧基，氰基，任选被卤素取代的$S(O)_2$-C1-C4烷基-，任选被卤素取代的C1-C4烷基，-$S(O)_2$-NR'R''，-$S(O)_2$-NH_2，-C(O)-C1-C4烷基，-NR'-C(O)-C1-C4烷基以及任选被1、2或3个选自C1-C4烷基、卤代C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、卤素、氰基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-8元环烃基和4-9元杂环基的取代基取代的6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-8元环烃基和4-9元杂环基，其中，R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；或

R_6为取代或未取代的3-8元环烃基或取代或未取代的4-9元单环或并环杂环基，其取代基为1、2或3个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2、-NR'-C(O)-C1-C4烷基、-$S(O)_2$-C1-C4烷基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、-C(O)-C1-C4烷基和C1-C4烷氧基羰基，所述C1-C4烷基和C1-C4烷氧基任选地被1、2或3个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中所述R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；或

R_6为取代或未取代的6-12元桥环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基、取代或未取代的6-12元螺环基或取代或未取代的6-12元螺杂环基，其取代

基为 1、2 或 3 个，选自：C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、氰基、-S(O)$_2$-C1-C4 烷基、羟基、卤素、NR'R''、-S(O)$_2$-NR'R''、-S(O)$_2$-NH$_2$ 和-NR'-C(O)-C1-C4 烷基，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：

、、或，其中波浪线表示键连接位置；

R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

R_9 选自：H、甲基、甲氧基、羟基和 F；

R_{10} 选自：H、F 和甲基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-NH(CH$_3$)。

97. 如权利要求 22 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

X_2 选自：C 和 N；

X_3 选自：C 和 N；

Y_1 选自：键、O、NH、-N(CH$_3$)-、CH$_2$ 和-CH(CH$_3$)-；

Y_5 选自：O、S、N、CH$_2$、CH、NH、-N(CH$_3$)-、-OCH$_2$-、-NHCH$_2$-、-N(CH$_3$)CH$_2$-和-CH$_2$CH$_2$-；

Y_4 选自：C、CH 或 N；

Y_6 选自：C、CH 或 N；

D_1 选自：O、S、N、NR$_c$、CR$_f$ 和 CR$_f$R$_g$；

D_2 选自：O、S、N、NR$_c$、N-NR$_c$、C(O)-NRe、CR$_f$-NR$_c$、(CR$_f$)$_p$ 和(CR$_f$R$_g$)$_p$；

D_3 选自：O、S、N、NR$_c$、(CR$_f$)$_p$ 和(CR$_f$R$_g$)$_p$；

R_1 选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2 选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_3 选自：取代或未取代的芳基；

R_4和R_5各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的C1-C4烷基；或者R_4和R_5及其相连的碳原子形成3-6元取代或未取代的环，所述环任选含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；

R_6选自：H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C2-C6烯基、取代或未取代的C2-C6炔基、取代或未取代的3-8元环烃基、取代或未取代的6-14元芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基和取代或未取代的4-9元单环或并环杂环基、取代或未取代的6-12元桥环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基、取代或未取代的6-12元螺环基和取代或未取代的6-12元螺杂环基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成任选地被1、2或3个选自H、氘、羟基、氰基、C1-C4烷基、卤素和C1-C4烷氧基的取代基取代的4-9元单环或并环杂环基、6-12元桥杂环基或6-12元螺杂环基；

R_7和R_8各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_9选自：H、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、羟基和卤素；

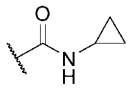
R_{10}选自：H、卤素和C1-C4烷基；

R_{11}选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4烷基、-NR'R''和C1-C4烷氧基；

R'和R''各自独立选自H、C1-C4烷基和C3-C6环烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

98. 如权利要求97所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

R_1选自：氰基、-C(O)NH_2、-C(O)$NHCH_3$和；

R_2选自：H、氟和甲氧基；

R_3为苯基；

R_4和R_5各自独立选自：H和C1-C4烷基；

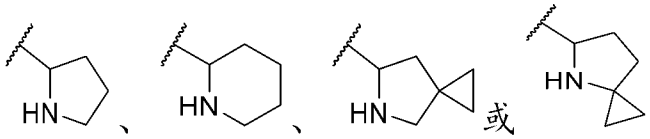
R_6为H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C2-C6烯基或取代或未取代的C2-C6炔基，其取代基为1、2或3个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的C1-C4烷氧基，氰基，任

选被卤素取代的 $S(O)_2$-C1-C4 烷基-，任选被卤素取代的 C1-C4 烷基，$-S(O)_2-NR'R''$，$-S(O)_2-NH_2$，-C(O)-C1-C4 烷基，-NR'-C(O)-C1-C4 烷基以及任选被 1、2 或 3 个选自 C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、卤素、氰基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基的取代基取代的 6-14 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元环烃基和 4-9 元杂环基，其中，R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 3-8 元环烃基或取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、$-S(O)_2-NR'R''$、$-S(O)_2-NH_2$、-NR'-C(O)-C1-C4 烷基、$-S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、-C(O)-C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基羰基，所述 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；或

R_6 为取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，其取代基为 1、2 或 3 个，选自：C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、卤代 C1-C4 烷氧基、氰基、$-S(O)_2$-C1-C4 烷基、羟基、卤素、NR'R''、$-S(O)_2-NR'R''$、$-S(O)_2-NH_2$ 和-NR'-C(O)-C1-C4 烷基，其中所述 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：



，其中波浪线表示键连接位置；

R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

R_9 选自：H、甲基、甲氧基、羟基和 F；

R_{10} 选自：H、F 和甲基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和-$NH(CH_3)$。

99. 如权利要求 23 所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

X_2 和 X_3 为 C；

Y_1 选自：C、CH 和 N；

Y_4 选自：C、CH 和 N；

Y_5 选自：键、O、S、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(O)-、N、NH、-$N(CH_3)$-、CH、CH_2、-$CH(CH_3)$-、-OCH_2-、-$NHCH_2$-、-$N(CH_3)CH_2$-和-CH_2CH_2-；

Y_6 选自：键、O、S、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-C(O)-、N、CH_2、CH、-$CH(CH_3)$-、NH、-$N(CH_3)$-、-OCH_2-、-$NHCH_2$-、-$N(CH_3)CH_2$-和-CH_2CH_2-；且 Y_5 和 Y_6 不同时为键；

D_1 选自：O、S、N、NR_e、CR_f 和 CR_fR_g；

D_2 选自：O、S、N、NR_e、C(O)-NRe、N-NR_e、CR_f-NR_e、$(CR_f)_p$ 和$(CR_fR_g)_p$；

D_3 选自：O、S、N、NR_e、$(CR_f)_p$ 和$(CR_fR_g)_p$；R_1 选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2 选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_3 选自：取代或未取代的芳基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷基；或者 R_4 和 R_5 及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_6 选自：H、取代或未取代的 C1-C6 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C2-C6 烯基、取代或未取代的 C2-C6 炔基、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 6-14 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基和取代或未取代的 4-9 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基、取代或未取代的 6-12 元螺环基和取代或未取代的 6-12 元螺杂环基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、氰基、C1-C4 烷基、卤素和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的 4-9 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基；

R_7 和 R_8 各自独立选自：H、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、

取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_9选自：H、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、羟基和卤素；

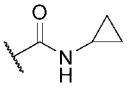
R_{10}选自：H、卤素和C1-C4烷基；

R_{11}选自：H、羟基、氨基、卤素、C1-C4烷基、-NR'R''和C1-C4烷氧基；

R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；

其中，虚线表示存在或者不存在双键。

100. 如权利要求99所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，

R_1选自：氰基、-C(O)NH_2、-C(O)$NHCH_3$和；

R_2选自：H、氟和甲氧基；

R_3为苯基；

R_4和R_5各自独立选自：H和C1-C4烷基；

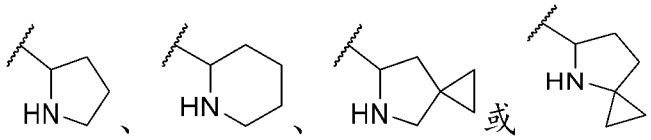
R_6为H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C1-C6烷氧基、取代或未取代的C2-C6烯基或取代或未取代的C2-C6炔基，其取代基为1、2或3个，选自：羟基，卤素，任选被卤素取代的C1-C4烷氧基，氰基，任选被卤素取代的$S(O)_2$-C1-C4烷基-，任选被卤素取代的C1-C4烷基，-$S(O)_2$-NR'R''，-$S(O)_2$-NH_2，-C(O)-C1-C4烷基，-NR'-C(O)-C1-C4烷基以及任选被1、2或3个选自C1-C4烷基、卤代C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、卤素、氰基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、羟基、羧基、-NR'R''、6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-8元环烃基和4-9元杂环基的取代基取代的6-14元芳基、5-10元杂芳基、3-8元环烃基和4-9元杂环基，其中，R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；或

R_6为取代或未取代的3-8元环烃基或取代或未取代的4-9元单环或并环杂环基，其取代基为1、2或3个，选自：卤素、羟基、氰基、-NR'R''、-$S(O)_2$-NR'R''、-$S(O)_2$-NH_2、-NR'-C(O)-C1-C4烷基、-$S(O)_2$-C1-C4烷基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、-C(O)-C1-C4烷基和C1-C4烷氧基羰基，所述C1-C4烷基和C1-C4烷氧基任选地被1、2或3个选自卤素、羟基和-NR'R''的基团取代，其中所述R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；

或

R_6为取代或未取代的6-12元桥环基、取代或未取代的6-12元桥杂环基、取代或未取代的6-12元螺环基或取代或未取代的6-12元螺杂环基，其取代基为1、2或3个，选自：C1-C4烷基、卤代C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、卤代C1-C4烷氧基、氰基、$-S(O)_2$-C1-C4烷基、羟基、卤素、NR'R''、$-S(O)_2$-NR'R''、$-S(O)_2-NH_2$和-NR'-C(O)-C1-C4烷基，其中所述R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成任选地被1、2或3个选自H、氘、羟基、甲基、F和甲氧基的取代基取代的如下基团：



，其中波浪线表示键连接位置；

R_7和R_8各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

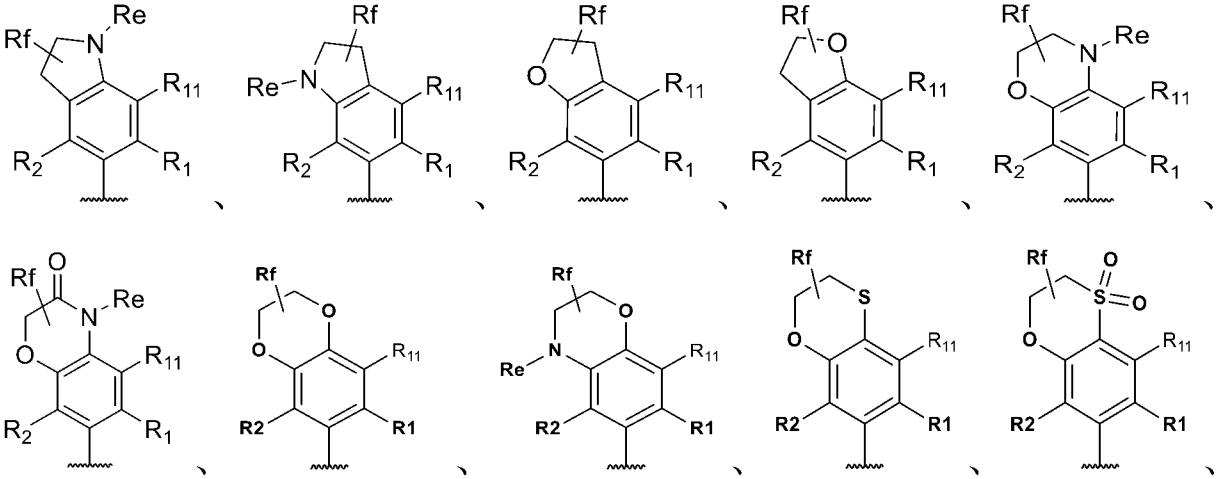
R_9选自：H、甲基、甲氧基、羟基和F；

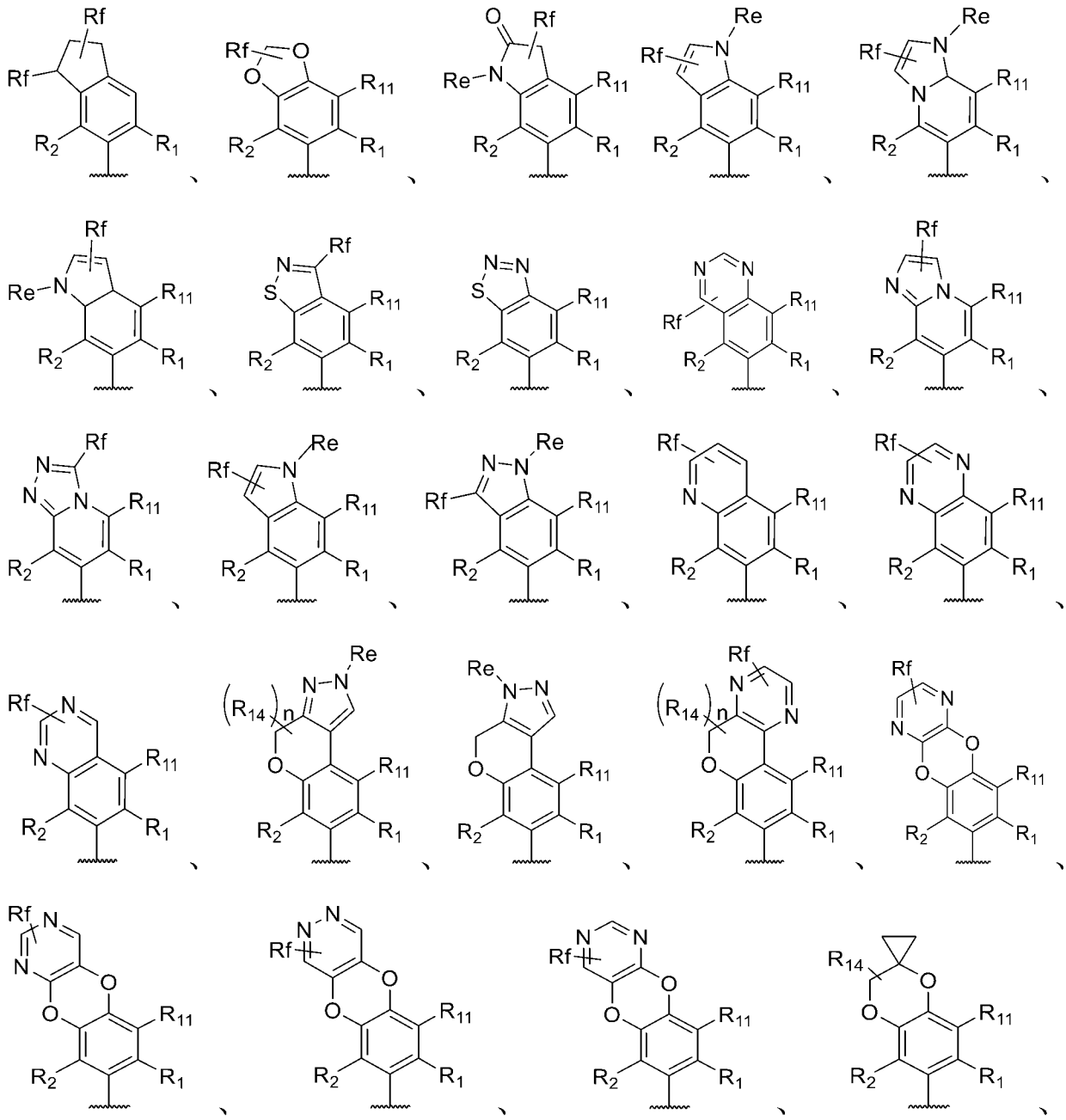
R_{10}选自：H、F和甲基；

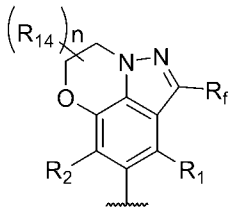
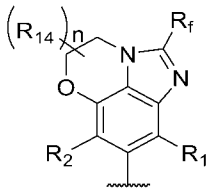
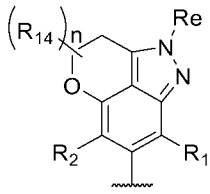
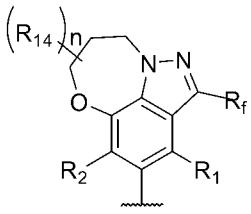
R_{11}选自：H、羟基、氨基、氟、氯、甲基、甲氧基和$-NH(CH_3)$。

101. 如权利要求1-100中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于：

环A和环B及其环取代基一起形成以下任一基团：





、、和；

其中，R_1 为氰基或-C(O)NR'R''；R_2 为 H 或卤素；R_{11} 为 H、羟基、-NR'R''、卤素或 C1-C4 烷基；R_{14} 为 H、卤素或 C1-C4 烷基；n 为 0、1 或 2；R_{16} 选自 H、羟基、卤素和 C1-C4 烷基；R_e 选自 H、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和取代或未取代的 C1-C4 酰基；R_f 选自 H、卤素、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 3-6 元环烃基；优选地，所述 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、3-6 元环烃基、3-6 元环烃基-C(O)-和 C1-C4 酰基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；其中 R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基和 C3-C6 环烷基；波浪线指示键连接的位置；

X_1 为 O；

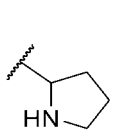
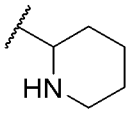
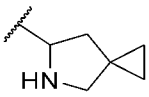
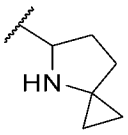
R_3 选自未取代或被 1、2 或 3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷基、卤代 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基的取代基取代的苯基；

R_4 选自 H 和 C1-C4 烷基；

R_5 选自 H 和 C1-C4 烷基；

R_6 选自：H；C1-C4 烷基，其任选地被 1、2 或 3 个选自羟基、卤素、C1-C4 烷氧基、氰基和-$S(O)_2$-C1-C4 烷基的取代基取代；3-8 元环烃基，其任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、氰基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基的取代基取代；4-9 元单环或并环杂环基，其任选地被 1、2 或 3 个选自卤素、羟基、氰基、-$S(O)_2$-C1-C4 烷基、C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基的取代基取代；和 6-12 元桥环基、6-12 元螺环基、6-12 元桥杂环基或 6-12 元螺杂环基，其各自任选地被 1、2 或 3 个选自 C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基和氰基的取代基取代；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成任选地被 1、2 或 3 个选自 H、氘、羟基、甲基、F 和甲氧基的取代基取代的如下基团：

、、或，其中波浪线表示键连接位置；

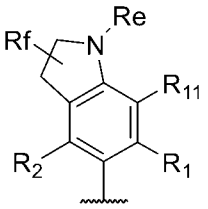
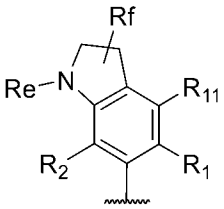
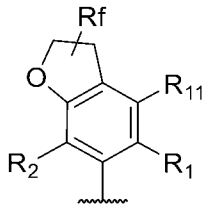
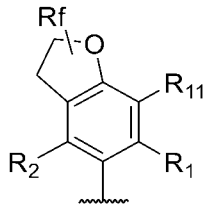
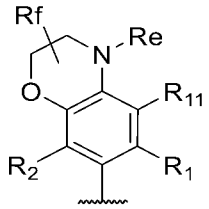
R_7和R_8各自独立选自：H、卤素、氰基、甲基和甲氧基；

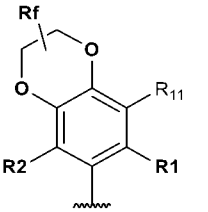
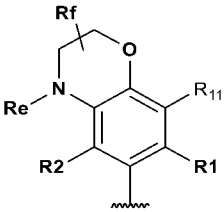
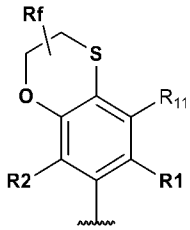
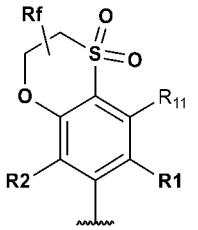
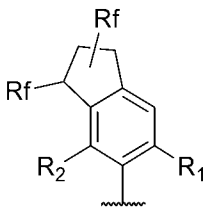
R_9选自：H、甲基、甲氧基、羟基和F；

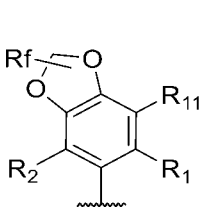
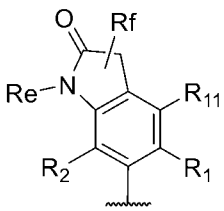
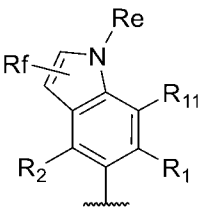
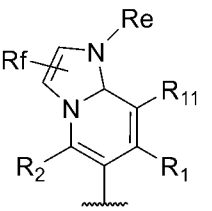
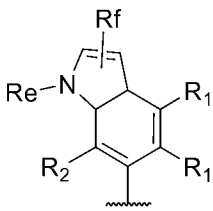
R_{10}选自：H、F和甲基。

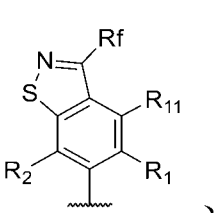
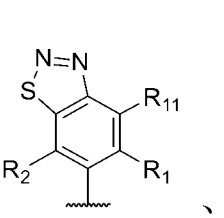
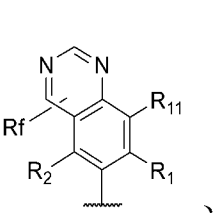
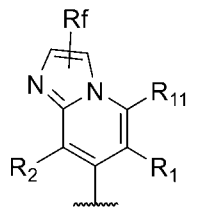
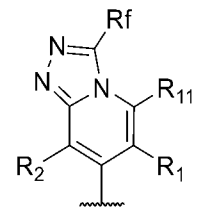
102．如权利要求1-101中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于：

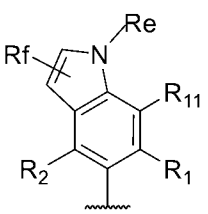
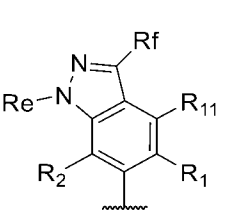
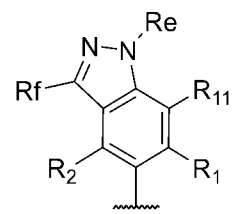
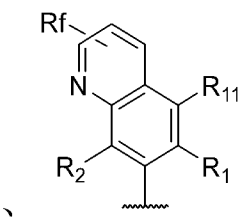
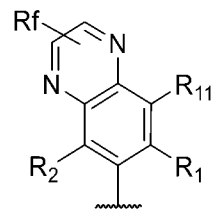
环A和环B及其环取代基一起形成以下任一基团：

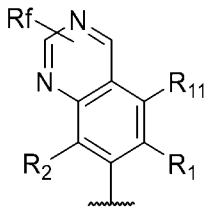
、、、、、

、、、、、

、、、、、

、、、、、

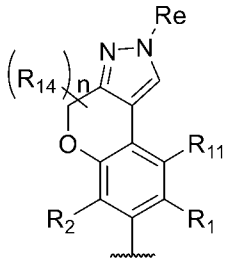
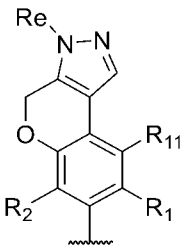
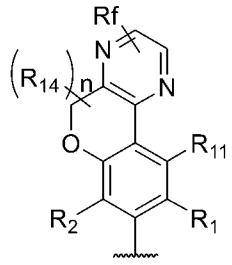
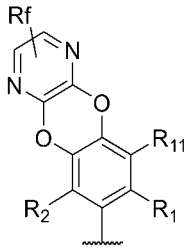
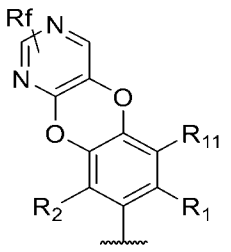
、、、、、

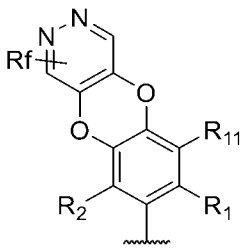
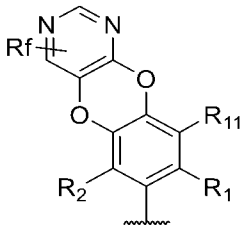
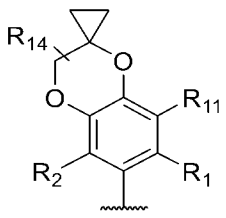
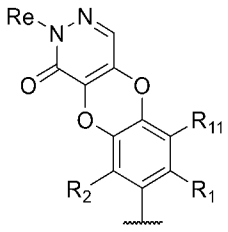
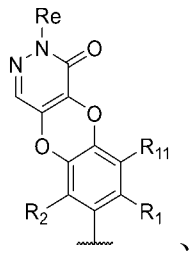
和  ；

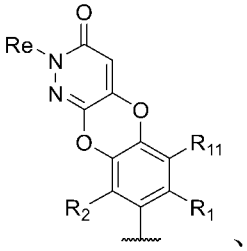
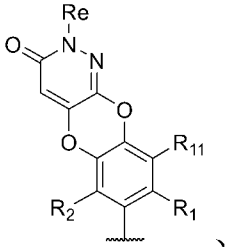
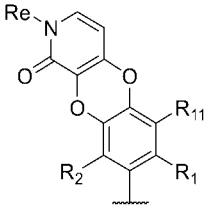
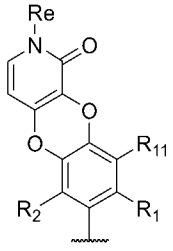
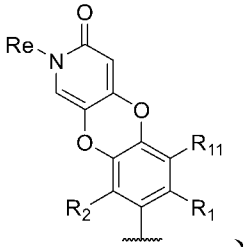
其中，R_1 为-C(O)NR'R''；R_2 为 F；R_{11} 为 H、F 或甲基；R_e 选自 H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、异丙基、环丙基、环丁基、三氟丙基、氧代环丁基、1，1-二氟环丁基、-CH_2CH_2OH、-CH_2CH_2（CH_3）OH、-$CH_2CH_2OCH_3$ 和乙酰基；R_f 选自 H、F、Cl、羟基、氰基、-NR'R''、甲氧基、乙氧基、-CH_2OH、-$(CH_2)_2OH$、-$(CH_2)_2OCH_3$、C1-C6 烷基和 3-6 元环烃基，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和甲基；波浪线指示键连接的位置。

103．如权利要求 1-102 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于：

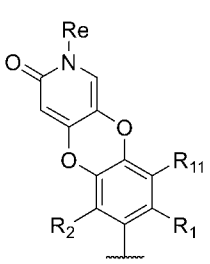
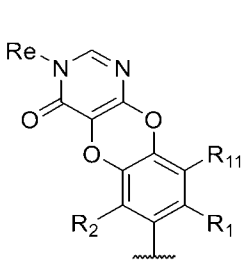
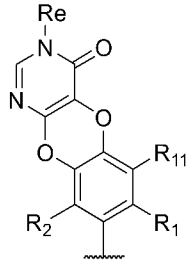
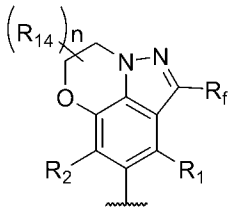
环 A 和环 B 及其环取代基一起形成以下任一基团：

、、、、、

、、、、、

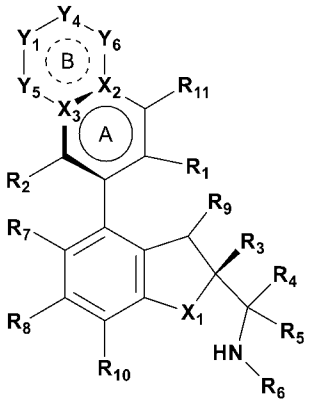
、、、、、

15

、、、和，

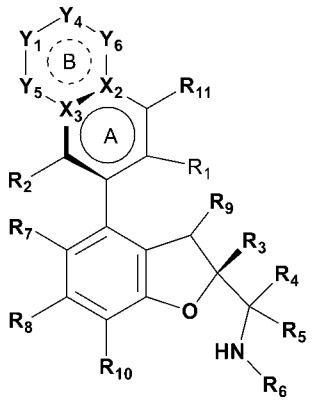
其中，R_1为-C(O)NR'R''；R_2为 F；R_{11}为 H、F 或甲基；R_{14}为 H、F 或甲基；n 为 0、1 或 2；R_{16}选自 H、羟基和甲基；R_e选自 H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、异丙基、环丙基、环丁基、三氟丙基、氧代环丁基、1, 1-二氟环丁基、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2(CH_3)OH$、-$CH_2CH_2OCH_3$和乙酰基；R_f选自 H、F、Cl、羟基、氰基、-NR'R''、甲氧基、乙氧基、-CH_2OH、-$(CH_2)_2OH$、-$(CH_2)_2OCH_3$、C1-C6 烷基和 3-6 元环烃基，其中 R'和 R''各自独立选自 H、甲基和环丙基；波浪线指示键连接的位置。

104. 如权利要求 1-103 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：

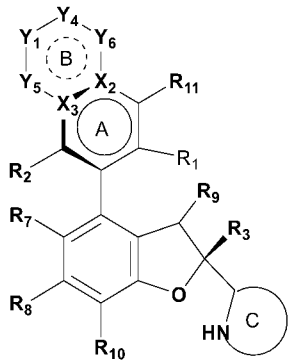


XI。

105. 如权利要求 1-104 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：



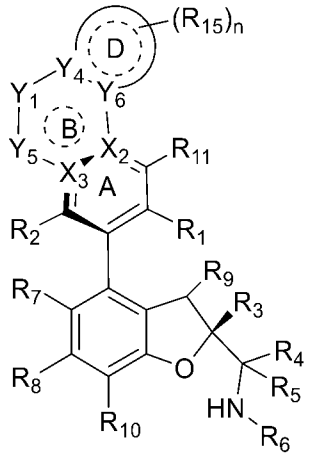
XIa



XIb

其中环 C 为取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；环 C 优选为取代或未取代的 4-8 元含氮单环杂环基、取代或未取代的 6-12 元含氮螺杂环基或取代或未取代的 6-12 元含氮并杂环基。

106. 如权利要求 1-105 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：



XIIa

式中，

Y_4选自：C、CH 和 N；

Y_6选自：C、CH 和 N；

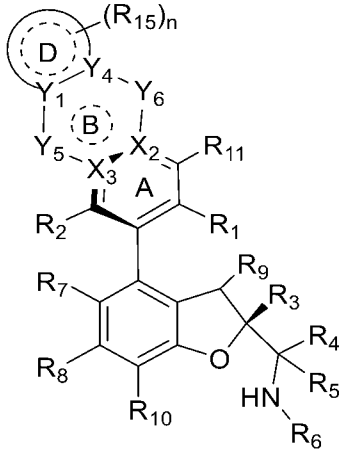
环 D 为 3-8 元环烃基、4-9 元杂环基、6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述 4-9 元杂环基和 5-10 元杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂

原子；

R_{15}选自：H、卤素、氧代（=O）、硫代（=S）、取代或未取代的C1-C4酰基、羟基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的6-10元芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-8元环烃基、取代或未取代的3-8元环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、6-10元芳基-$S(O)_2$-、4-9元杂环基、3-8元环烃基、3-8元环烃基-C(O)-、C1-C4卤代烷基和C1-C4烷基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

n为0、1、2、3或4。

107. 如权利要求1-106中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：



XIIb

式中，

Y_1选自：C、CH和N；

Y_4选自：C、CH和N；

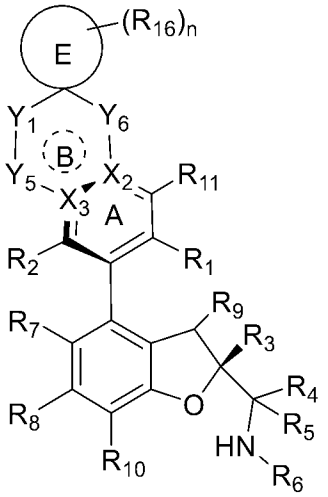
环D为3-8元环烃基、4-9元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，其中所述4-9元杂环基和5-10元杂芳基含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；

R_{15}选自：H、卤素、氧代（=O）、硫代（=S）、取代或未取代的C1-

C4 酰基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 6-10 元芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 3-8 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、6-10 元芳基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-8 元环烃基、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

n 为 0、1、2、3 或 4。

108. 如权利要求 1-107 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：



XIIc

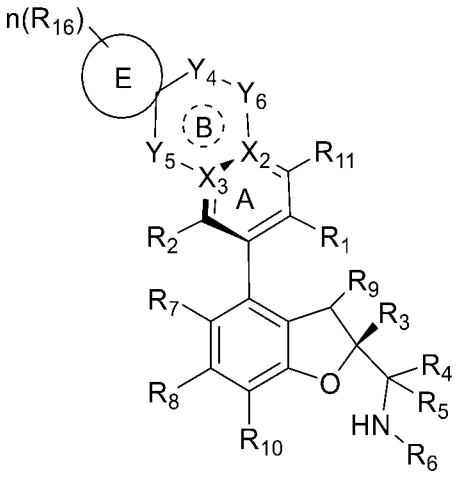
式中，

环 E 为 3-8 元环烃基或 4-9 元杂环基，其中所述 4-9 元杂环基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{16} 选自 H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 酰基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；优选地，所述 C1-C4 烷基、C1-C4 酰基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

n 为 0、1、2、3 或 4。

109. 如权利要求 1-108 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：



XIId

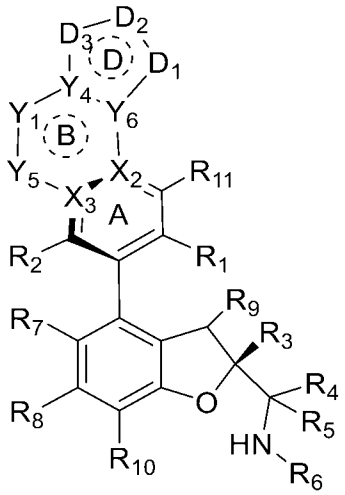
式中，

环 E 为 3-8 元环烃基或 4-9 元杂环基，其中所述 4-9 元杂环基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{16}选自 H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 酰基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；优选地，所述 C1-C4 烷基、C1-C4 酰基和 C1-C4 烷氧基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

n 为 0、1、2、3 或 4。

110. 如权利要求 1-109 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：



XIIIa

式中，

Y_4选自：C、CH和N；

Y_6选自：C、CH和N；

环D为3-8元环烃基、4-9元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，其中所述4-9元杂环基和5-10元杂芳基含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；

D_1选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_f和CR_fR_g；

D_2选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、C(O)-NRe、N-NR_e、CR_f-NR_e、N=N和$N{=}C(R_f)$；

D_3选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$和$(CR_fR_g)_p$；

条件是D_1和D_2、D_1和D_3不同时为O、S、-S(O)-或-$S(O)_2$-且满足键价理论；

各R_c在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、4-9元杂环基、3-6元环烃基、3-6元环烃基-C(O)-、C1-C4卤代烷基和C1-C4烷基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

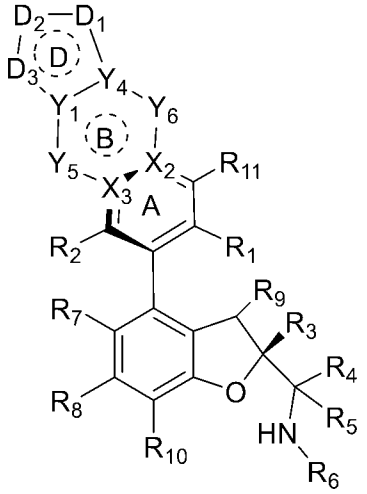
各 R_f 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各 R_g 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

或者在同一个碳原子上的 R_f 和 R_g 形成氧代（=O）或者硫代（=S）；

各 p 独立为 1、2、3 或 4，优选 1 或 2。

111. 如权利要求 1-110 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：



XIIIb

式中，

Y_1选自：C、CH和N；

Y_4选自：C、CH和N；

环D为3-8元环烃基、4-9元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基，其中所述4-9元杂环基和5-10元杂芳基含有1、2或3个选自O、N和S的杂原子；

D_1选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_f和CR_fR_g；

D_2选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、C(O)-NRe、N-NR_e、CR_f-NR_e、N=N和$N=C(R_f)$；

D_3选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$和$(CR_fR_g)_p$；

条件是D_1和D_2、D_1和D_3不同时为O、S、-S(O)-或-$S(O)_2$-且满足键价理论；

各R_e在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-、4-9元杂环基、3-6元环烃基、3-6元环烃基-C(O)-、C1-C4卤代烷基和C1-C4烷基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

各R_f在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-和NR'R''-C(O)-，其中R'和R''各自独立选自H和C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4酰基、C1-C4烷氧基、C1-C4烷基、3-6元环烃基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和3-6元环烃基-C(O)-任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

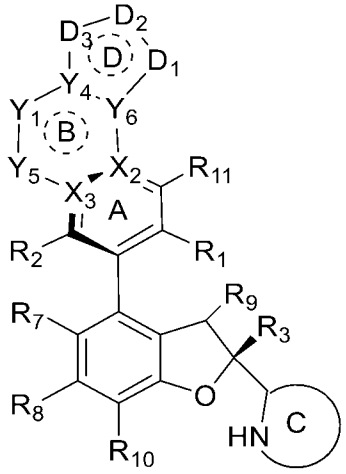
各R_g在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、

取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

或者在同一个碳原子上的 R_f 和 R_g 形成氧代（=O）或者硫代（=S）；

各 p 独立为 1、2、3 或 4，优选 1 或 2。

112. 如权利要求 1-111 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：



XIVa

式中，

Y_4 选自：C、CH 和 N；

Y_6 选自：C、CH 和 N；

环 D 为 3-8 元环烃基、4-9 元杂环基、6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述 4-9 元杂环基和 5-10 元杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

D_1 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_f 和 CR_fR_g；

D_2 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、C(O)-NRe、N-NR_e、CR_f-NR_e、N=N 和 $N=C(R_f)$；

D_3 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、$(CR_f)_p$ 和$(CR_fR_g)_p$；

条件是 D_1 和 D_2、D_1 和 D_3 不同时为 O、S、-S(O)-或-$S(O)_2$-且满足键价理

论；

各 R_e 在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-6 元环烃基、3-6 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各 R_f 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各 R_g 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

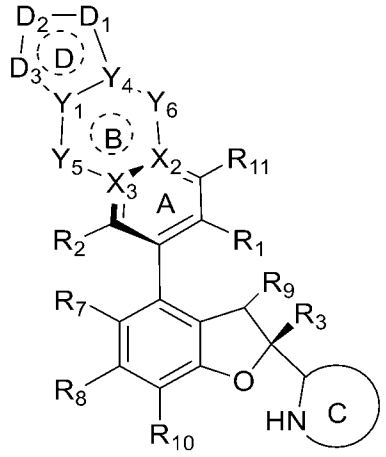
或者在同一个碳原子上的 R_f 和 R_g 形成氧代（=O）或者硫代（=S）；

各 p 独立为 1、2、3 或 4，优选 1 或 2；

环 C 为取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；环 C 优选为取代或未取代的 4-8 元含氮单环杂环基、取代

或未取代的 6-12 元含氮螺杂环基或取代或未取代的 6-12 元含氮并杂环基。

113. 如权利要求 1-112 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：



XIVb

式中，

Y_1 选自：C、CH 和 N；

Y_4 选自：C、CH 和 N；

环 D 为 3-8 元环烃基、4-9 元杂环基、6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基，其中所述 4-9 元杂环基和 5-10 元杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

D_1 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_c、CR_f 和 CR_fR_g；

D_2 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_c、$(CR_f)_p$、$(CR_fR_g)_p$、C(O)-NRe、N-NR_c、CR_f-NR_c、$N{=}N$ 和 $N{=}C(R_f)$；

D_3 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_c、$(CR_f)_p$ 和$(CR_fR_g)_p$；

条件是 D_1 和 D_2、D_1 和 D_3 不同时为 O、S、-S(O)-或-$S(O)_2$-且满足键价理论；

各 R_c 在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选

地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-6 元环烃基、3-6 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各 R_f 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

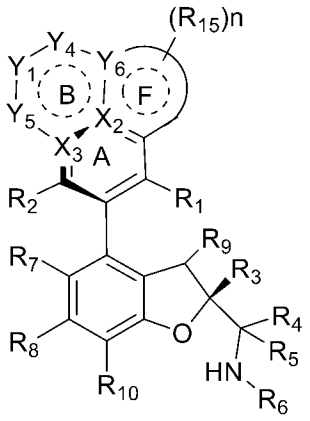
各 R_g 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

或者在同一个碳原子上的 R_f 和 R_g 形成氧代（=O）或者硫代（=S）；

各 p 独立为 1、2、3 或 4，优选 1 或 2；

环 C 为取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；环 C 优选为取代或未取代的 4-8 元含氮单环杂环基、取代或未取代的 6-12 元含氮螺杂环基或取代或未取代的 6-12 元含氮并杂环基。

114. 如权利要求 1-113 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：



XIIe

式中，

X_2 是 C；

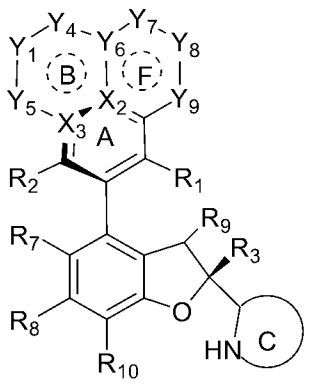
Y_6 选自：C、CH 和 N；

环 F 为 5 或 6 元环烃基、5 或 6 元杂环基、苯基或 5 或 6 元杂芳基，其中所述 5 或 6 元杂环基或 5 或 6 元杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_{15} 选自：H、卤素、氧代（=O）、硫代（=S）、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 6-10 元芳基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-8 元环烃基、取代或未取代的 3-8 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、6-10 元芳基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-8 元环烃基、3-8 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

n 为 0、1、2 或 3。

115. 如权利要求 1-114 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：



XIVc

式中，

X_2 是 C；

Y_6 选自：C、CH 和 N；

环 F 为 5 或 6 元环烃基、5 或 6 元杂环基、苯基或 5 或 6 元杂芳基，其中所述 5 或 6 元杂环基或 5 或 6 元杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

Y_7、Y_8 和 Y_9 独立选自：键、O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_f 和 CR_fR_g，条件是 Y_7、Y_8 和 Y_9 中最多只有一个为键，Y_7 和 Y_8、Y_8 和 Y_9 不同时为 O、S、-S(O)-或-$S(O)_2$-且满足键价理论，

各 R_e 在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、4-9 元杂环基、3-6 元环烃基、3-6 元环烃基-C(O)-、C1-C4 卤代烷基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各 R_f 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷

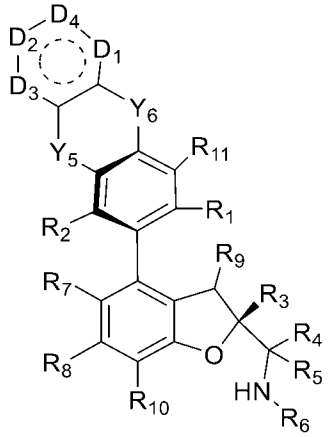
基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

各 R_g 在每次出现时独立选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 酰基、羟基、氰基、-NR'R''、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-和 NR'R''-C(O)-，其中 R'和 R''各自独立选自 H 和 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 酰基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷基、3-6 元环烃基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和 3-6 元环烃基-C(O)-任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

或者在同一个碳原子上的 R_f 和 R_g 形成氧代（=O）或者硫代（=S）；

环 C 为取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；环 C 优选为取代或未取代的 4-8 元含氮单环杂环基、取代或未取代的 6-12 元含氮螺杂环基或取代或未取代的 6-12 元含氮并杂环基。

116. 如权利要求 1-115 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物具有下式 XVa 所示的结构：



XVa

式中，

D_1 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_fR_g、CR_f 和 C(=O)；

D_2 选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_fR_g、CR_f 和 C(=O)；

D_3选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_fR_g、CR_f和C(=O)；

D_4选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_fR_g、CR_f和C(=O)；且其中D1, D2、D3和D4所在的环满足键价理论，并且最多含有两个C(=O)和三个N原子；

各R_e每次出现时独立选自：H、取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基；各R_f在每次出现时独立选自：H、卤素、羟基、氰基、氧代、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4烷氧基和C1-C4烷基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

Y_5和Y_6独立选自：键、O、S、N、-S(O)-、-$S(O)_2$-、C、$CH(R_{13})$、$C(R_{13})_2$和$N(R_{12})$，且Y_5和Y_6不同时为键；

R_1选自：氰基和-C(O)NR'R''；

R_2选自：H、卤素、取代或未取代的烷基和取代或未取代的烷氧基；

R_3选自：取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

R_4和R_5各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的C1-C4烷基；

R_6选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烃基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的4-6元杂环基;所述4-6元杂环基含有1或2个选自N和O的杂原子；

R_7选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_8选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_9选自：H、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的C1-C4烷

氧基、羟基和卤素；

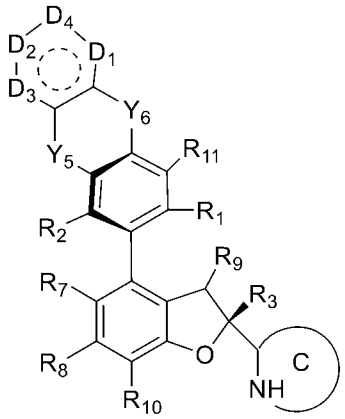
R_{10}选自：H、卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷基；

R_{11}选自：H、羟基、氨基、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、-NR'R''和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基、C3-C6 环烷基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和卤代 C1-C4 烷基；

各 p 独立为 1、2、3 或 4。

117. 如权利要求 1-116 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物具有如下式 XVb 所示的结构：



XVb

式中，

D_1选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_fR_g、CR_f和 C(=O)；

D_2选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_fR_g、CR_f和 C(=O)；

D_3选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_fR_g、CR_f和 C(=O)；

D_4选自：O、S、S(O)、$S(O)_2$、N、NR_e、CR_fR_g、CR_f和 C(=O)；且其中 D1, D2、D3 和 D4 所在的环满足键价理论，并且最多含有两个 C(=O)和三个 N 原子；

各 R_e在每次出现时独立选自：H、取代或未取代的 C1-C4 酰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷

基和取代或未取代的 C1-C4 烷基；各 R_f 在每次出现时独立选自：H、卤素、羟基、氰基、氧代、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 烷氧基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

Y_5 和 Y_6 独立选自：键、O、S、N、-S(O)-、-$S(O)_2$-、C、$CH(R_{13})$、$C(R_{13})_2$ 和 $N(R_{12})$，且 Y_5 和 Y_6 不同时为键；

R_2 选自：H、卤素、取代或未取代的烷基和取代或未取代的烷氧基；

R_7 选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_8 选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_9 选自：H、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、羟基和卤素；

R_{10} 选自：H、卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷基；

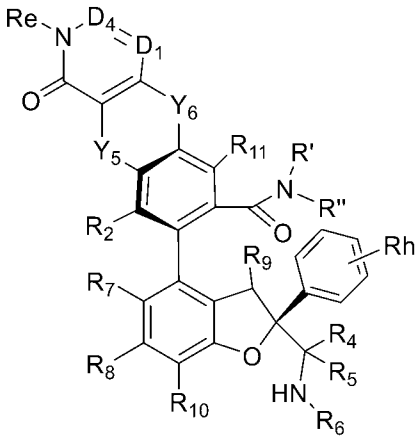
R_{11} 选自：H、羟基、氨基、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、-NR'R''和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基、C3-C6 环烷基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和卤代 C1-C4 烷基；

环 C 为取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基，所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；环 C 优选为取代或未取代的 4-8 元含氮单环杂环基、取代或未取代的 6-12 元含氮螺杂环基或取代或未取代的 6-12 元含氮并杂环基；

各 p 为 0、1、2、3 或 4。

118. 如权利要求 1-117 中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：



XVIa

式中，

D_1选自：N和CR_f；

D_4选自：N 和CR_f，且D1和D4不同时为N；

R_e选自：H、取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的4-9元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的3-6元环烃基、取代或未取代的3-6元环烃基-C(O)-、取代或未取代的C1-C4卤代烷基和取代或未取代的C1-C4烷基；

各R_f在每次出现时独立选自：H、卤素、羟基、氰基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、取代或未取代的C1-C4烷基；优选地，所述C1-C4烷氧基和C1-C4烷基任选地被1、2或3个选自F、羟基和氰基的取代基取代；

Y_5和Y_6独立选自：键、O、S、N、-S(O)-、-$S(O)_2$-、C、$CH(R_{13})$、$C(R_{13})_2$和$N(R_{12})$，且Y_5和Y_6不同时为键；

R_2选自：H、卤素、取代或未取代的烷基和取代或未取代的烷氧基；

R_4和R_5各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的C1-C4烷基；

R_6选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烃基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

或者，R_4或R_5与R_6以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的4-6元杂环基;所述4-6元杂环基含有1或2个选自N和O的杂原子；

R_7选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_8选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R_9选自：H、取代或未取代的C1-C4烷基、取代或未取代的C1-C4烷氧基、羟基和卤素；

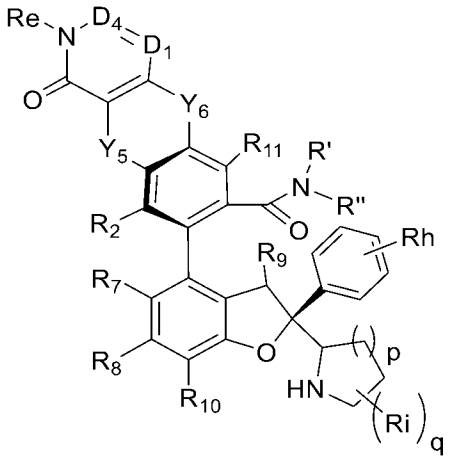
R_{10}选自：H、卤素和取代或未取代的C1-C4烷基；

R_{11}选自：H、羟基、氨基、卤素、取代或未取代的C1-C4烷基、-NR'R''和取代或未取代的C1-C4烷氧基；

R'和R''各自独立选自H、C1-C4烷基、C3-C6环烷基、C1-C4烷基-$S(O)_2$-和卤代C1-C4烷基；

R_h选自：H、卤素、取代或未取代的C1-C4烷基和取代或未取代的C1-C4烷氧基。

119. 如权利要求1-117中任一项所述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、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物，其特征在于，所述化合物具有如下式XVIb所示的结构：



XVIb

式中，

D_1选自： N和CR_f；

D_4选自：N 和CR_f，且D1和D4不同时为N

R_e选自：H、取代或未取代的C1-C4酰基、取代或未取代的C1-C4烷

氧基、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷基-$S(O)_2$-、取代或未取代的 4-9 元杂环基、NR'R''-C(O)-、取代或未取代的 3-6 元环烃基、取代或未取代的 3-6 元环烃基-C(O)-、取代或未取代的 C1-C4 卤代烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷基；各 R_f 在每次出现时独立选自：H、卤素、羟基、氰基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、取代或未取代的 C1-C4 烷基；优选地，所述 C1-C4 烷氧基和 C1-C4 烷基任选地被 1、2 或 3 个选自 F、羟基和氰基的取代基取代；

Y_5 和 Y_6 独立选自：键、O、S、N、-S(O)-、-$S(O)_2$-、C、$CH(R_{13})$、$C(R_{13})_2$ 和 $N(R_{12})$，且 Y_5 和 Y_6 不同时为键；

R_2 选自：H、卤素、取代或未取代的烷基和取代或未取代的烷氧基；

R_7 选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_8 选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R_9 选自：H、取代或未取代的 C1-C4 烷基、取代或未取代的 C1-C4 烷氧基、羟基和卤素；

R_{10} 选自：H、卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷基；

R_{11} 选自：H、羟基、氨基、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基、-NR'R''和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R'和 R''各自独立选自 H、C1-C4 烷基、C3-C6 环烷基、C1-C4 烷基-$S(O)_2$-和卤代 C1-C4 烷基；

R_h 选自：H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

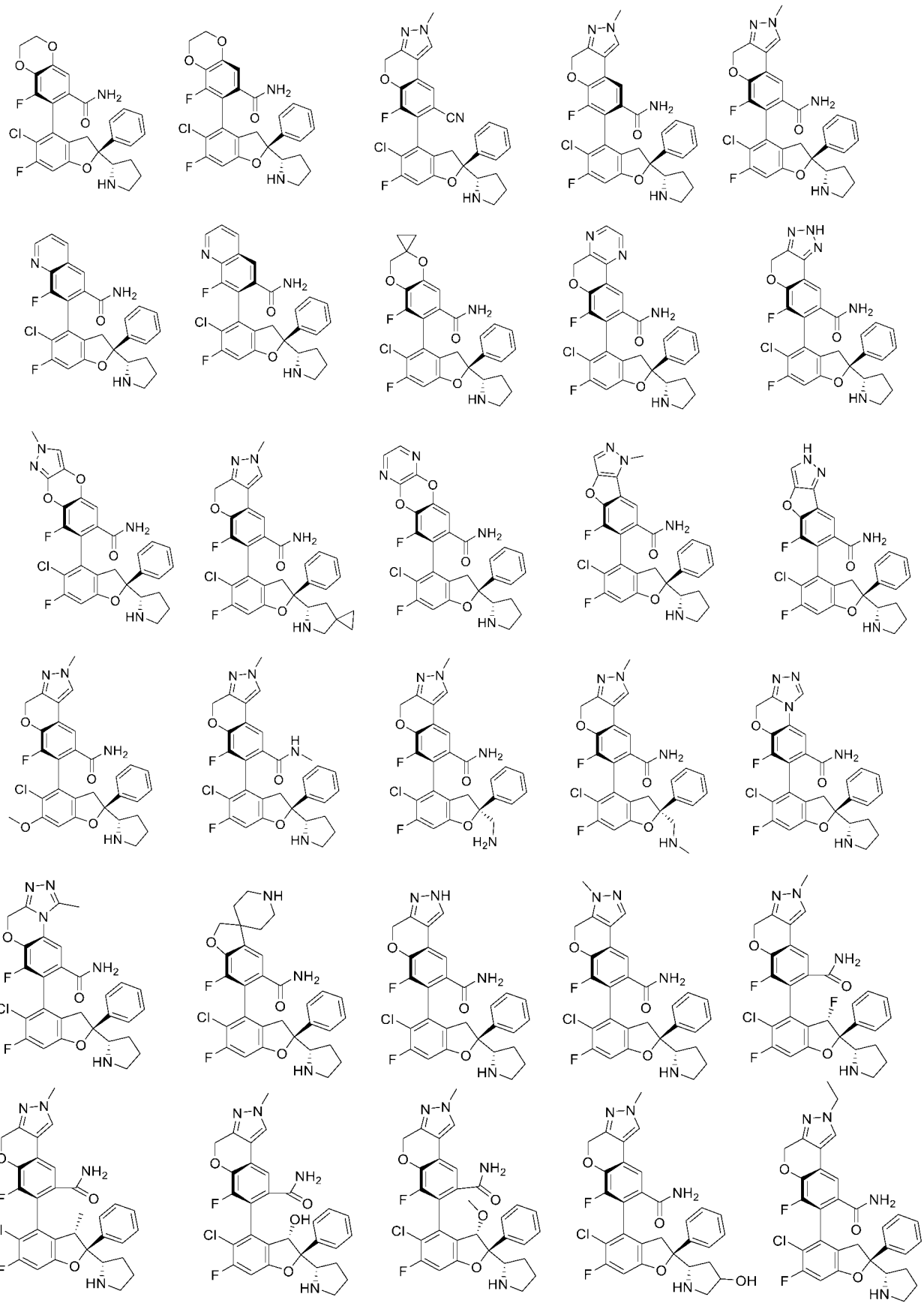
R_i 选自： H、卤素、取代或未取代的 C1-C4 烷基和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

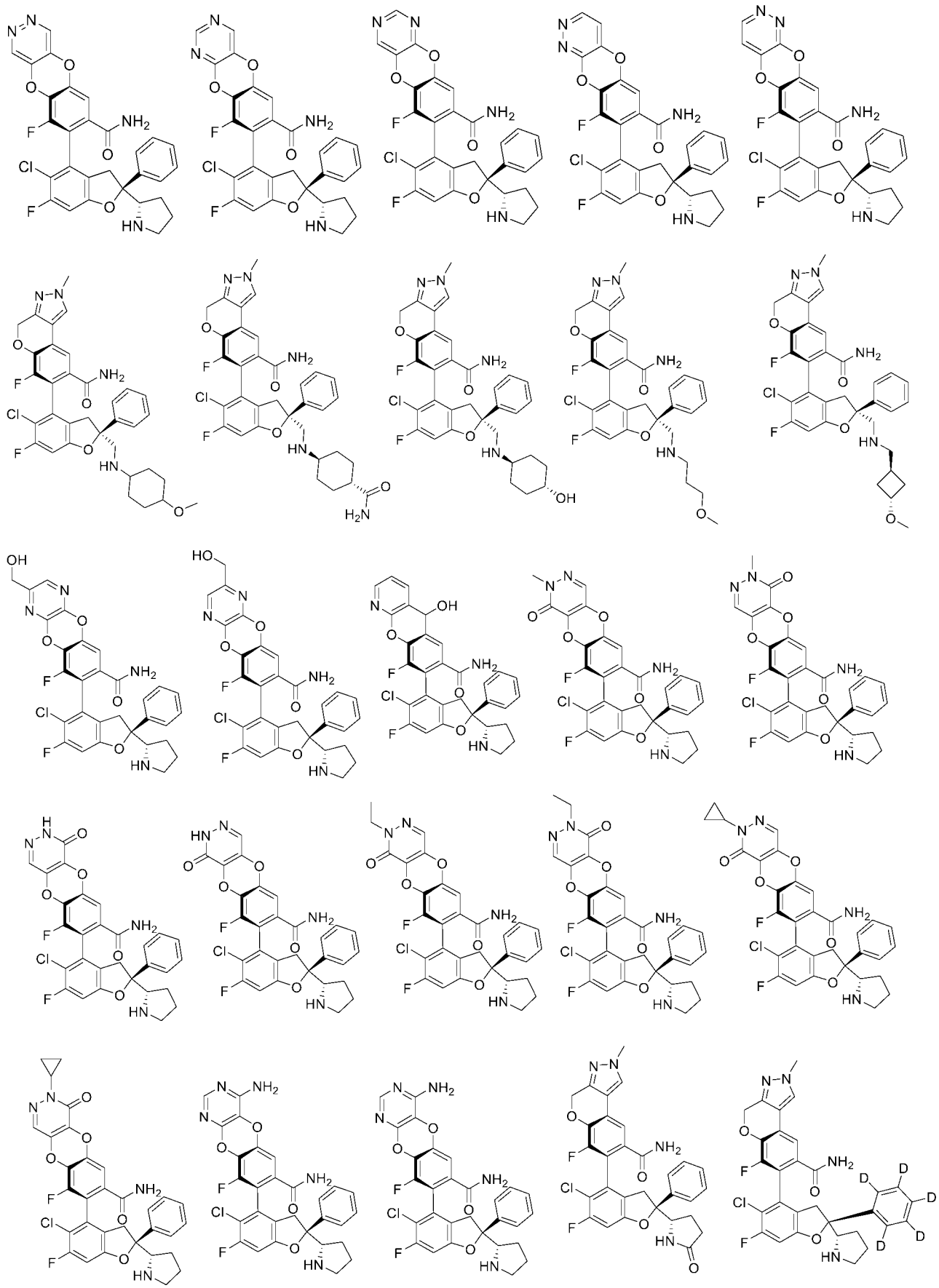
p 为 1、2 或 3。

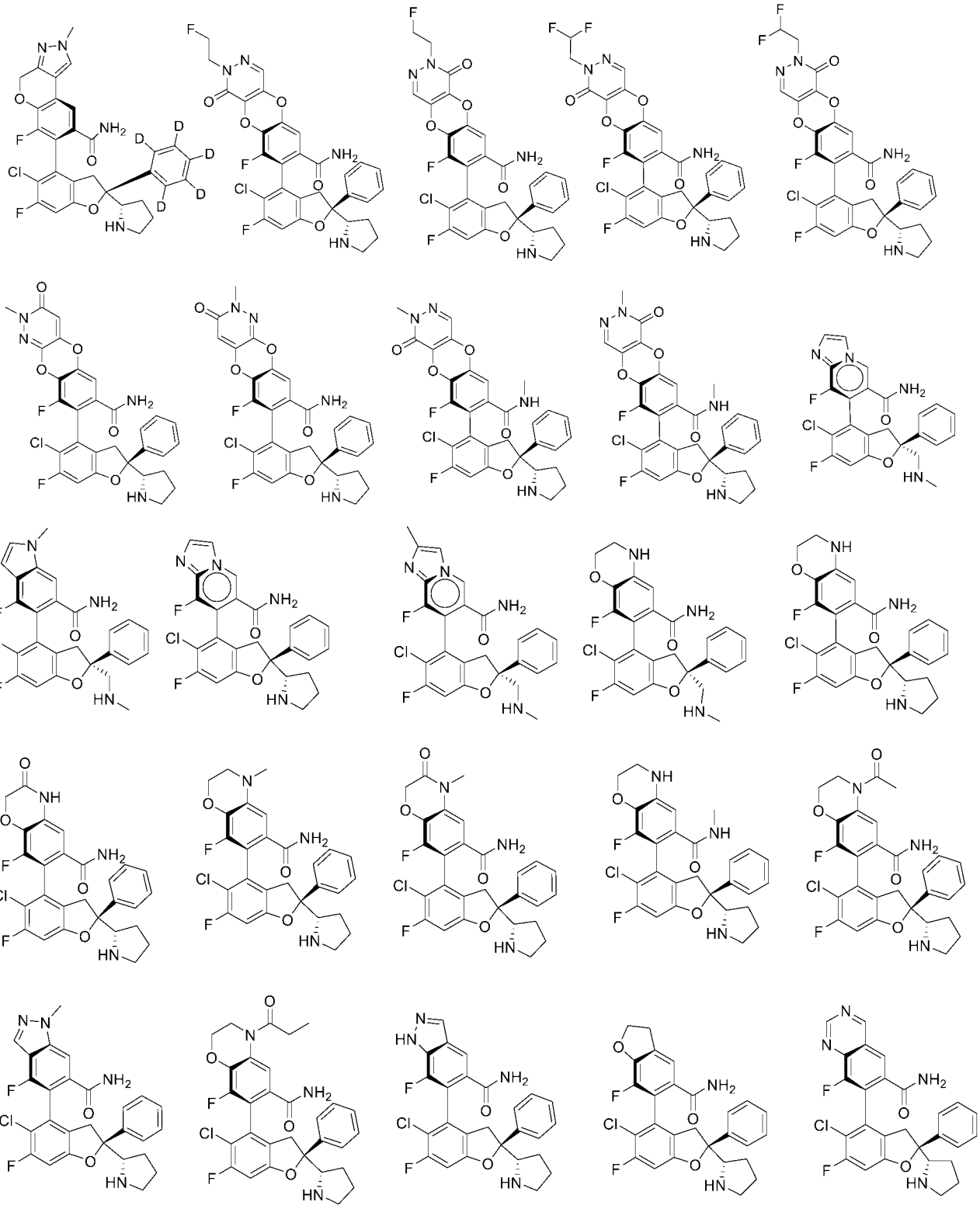
q 为 0、1、2、3 或 4。

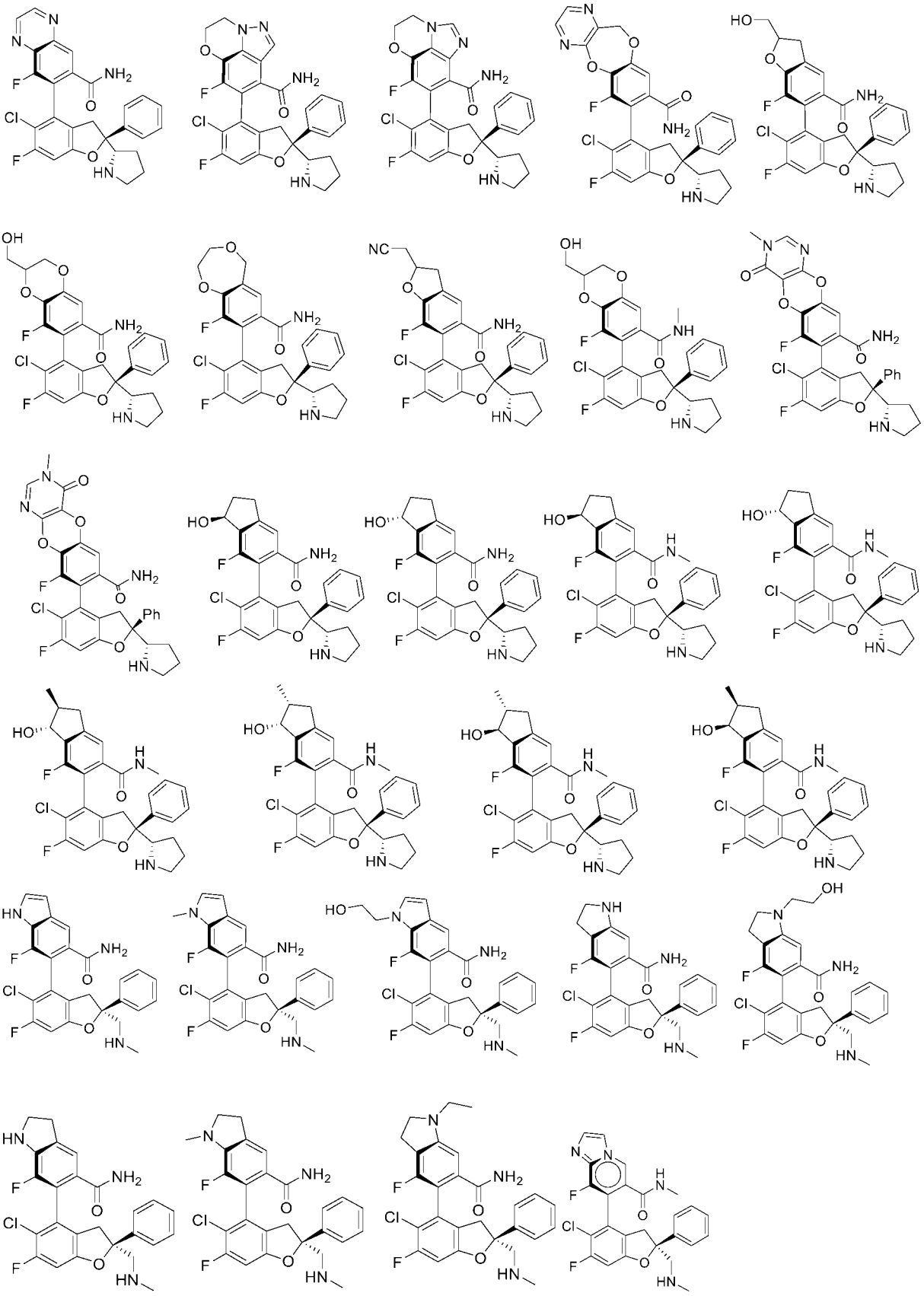
120. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代

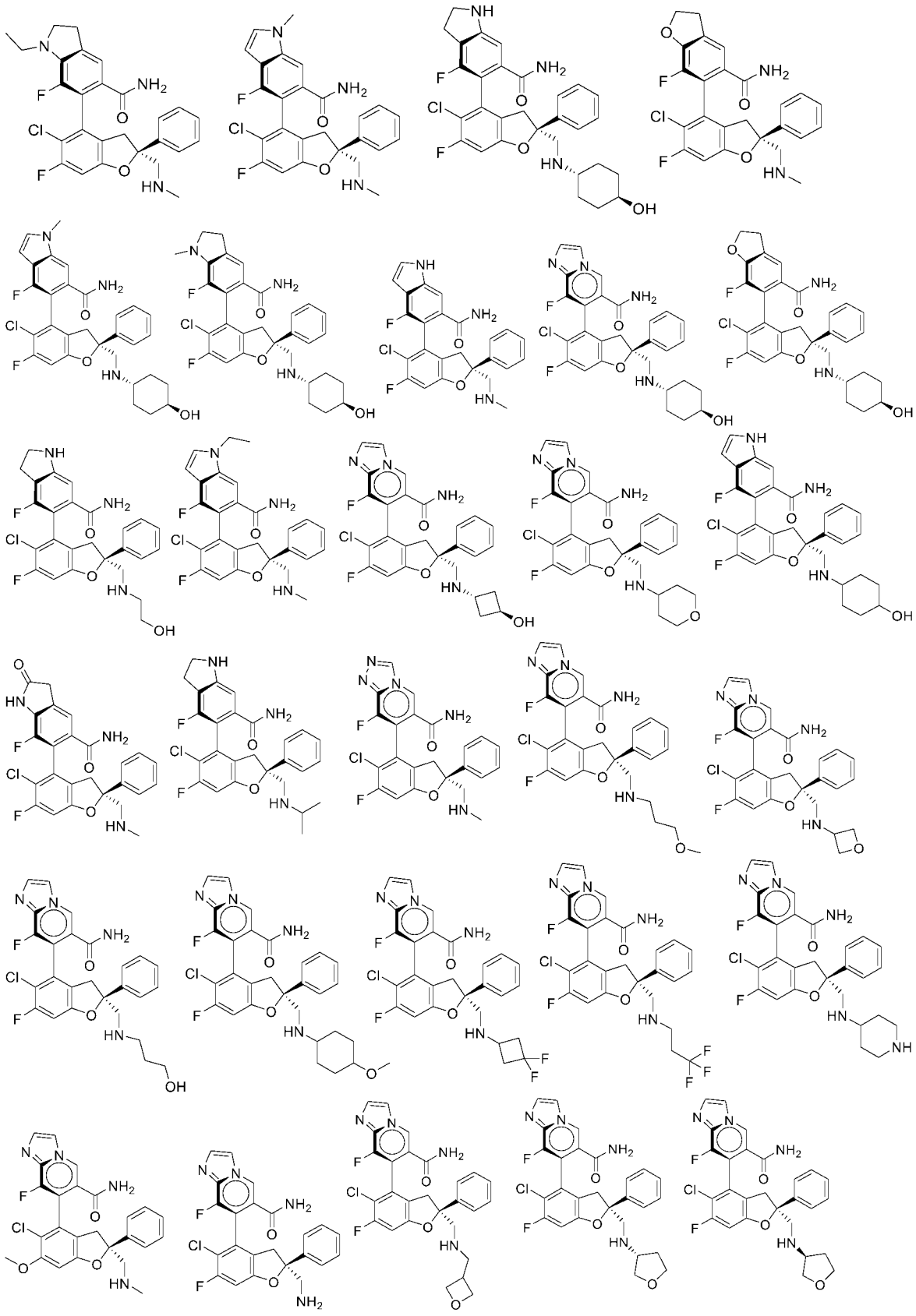
谢产物，其特征在于，所述化合物选自如下化合物：

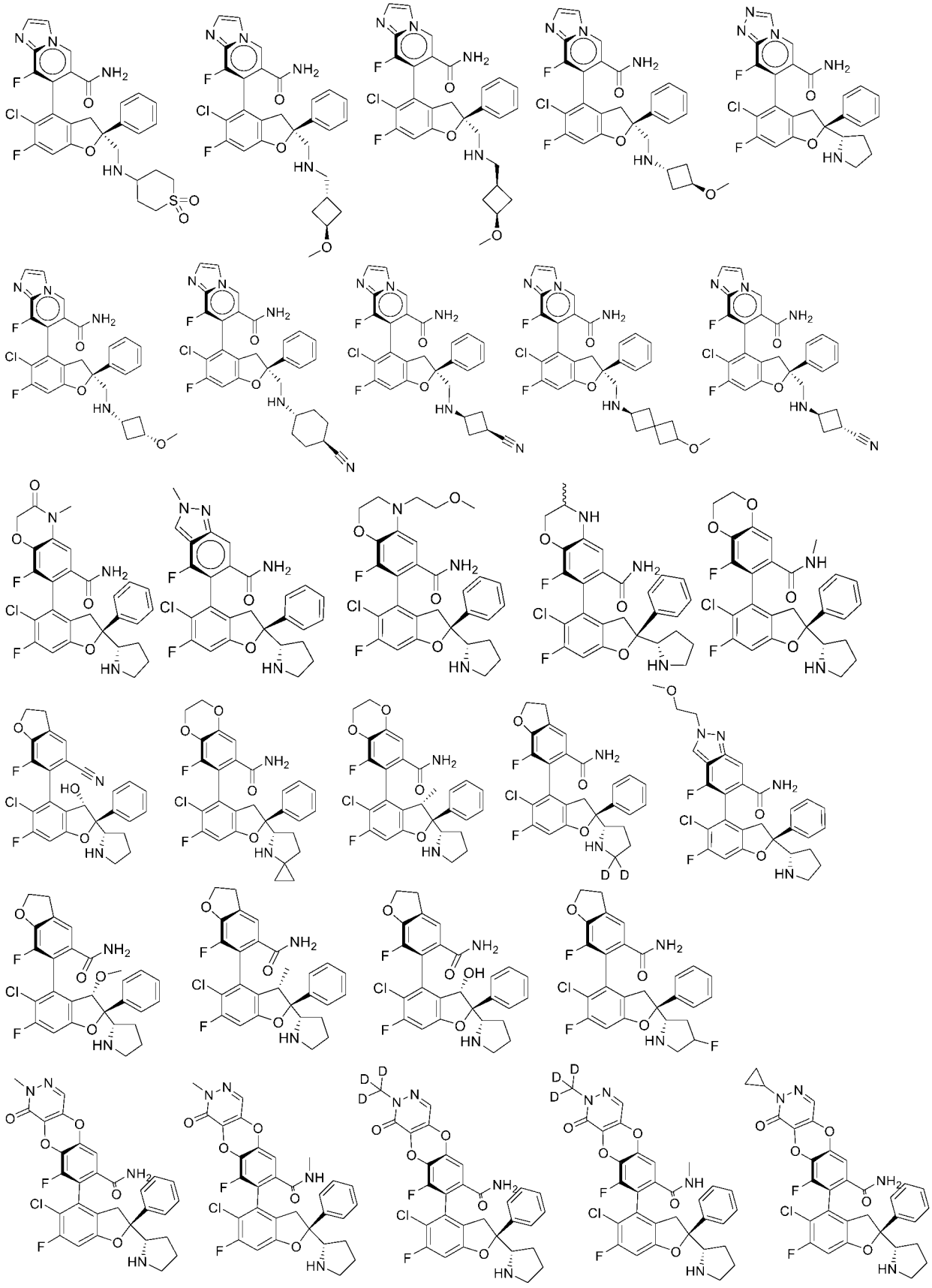


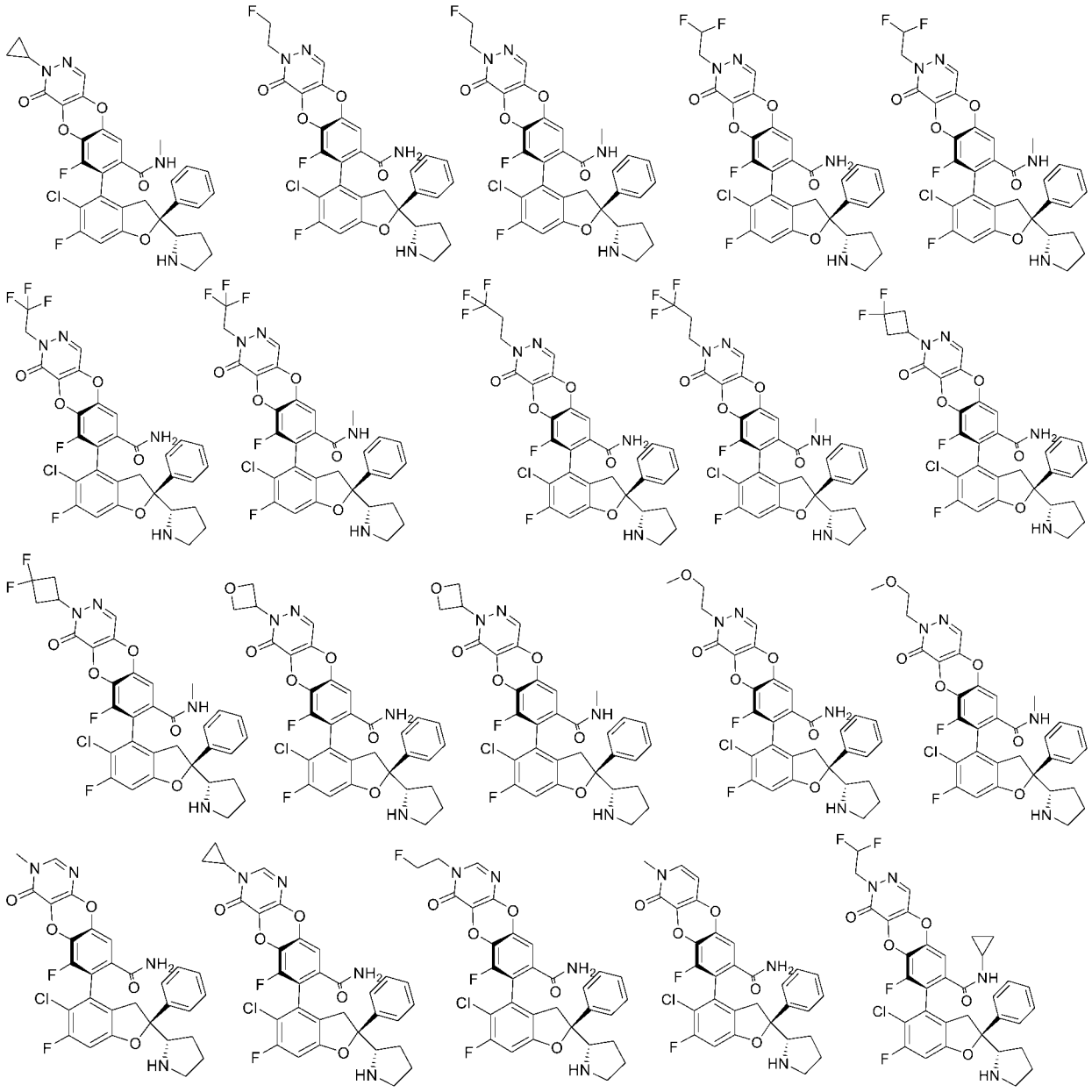


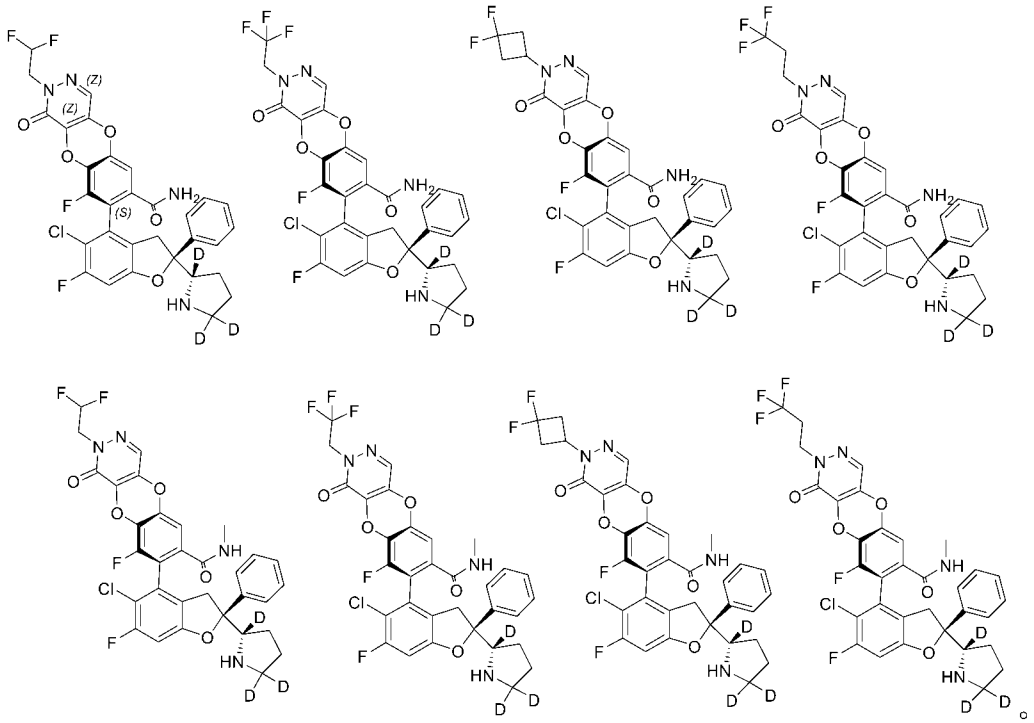












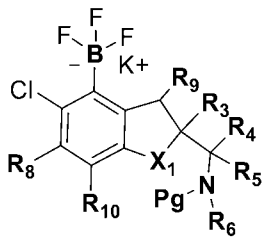
121. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物含有权利要求 1-120 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物和药学上可接受的载体或赋形剂。

122. 如权利要求 121 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物还含有其它的已知抗癌剂，包括但不限于化疗剂，例如有丝分裂抑制剂，如紫杉烷类化合物（例如紫杉醇或多西他赛）、长春花生物碱（例如长春花新碱、长春花碱、长春瑞滨或长春氟宁），其它抗癌剂如金属铂配合物（例如顺铂、卡铂或奥沙利铂）、抗代谢物（例如嘧啶拮抗物，诸如 5-氟尿嘧啶、5-氟-2-4(1H,3H)-嘧啶二酮(5FU)、吉西他滨）、激素类抗肿瘤药（例如氟他胺）、肿瘤免疫治疗药物（如抗 PD1 抗体）。

123. 权利要求 1-120 中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、同位素取代物、多晶型物、前药或代谢产物或权利要求 117 或 118 所述的药物组合物在制备用于治疗或预防 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病的药物中的应用；优选地，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病为肿瘤、肝纤维化和肾纤维化；优选地，所述肿瘤包括良性肿瘤和恶性肿瘤，特别是癌症或肉瘤，诸如实体瘤或血液肿瘤；更优选地，所述 YAP/TAZ 与 TEAD 相互作用介导的疾病是：

间皮瘤（例如胸膜间皮瘤（诸如恶性胸膜间皮瘤）、腹膜间皮瘤、心包间皮瘤或鞘膜间皮瘤）、宫颈鳞状细胞癌、子宫内膜癌、膀胱尿路上皮癌、皮肤鳞状细胞癌、汗孔瘤（例如良性汗孔瘤）、汗孔癌、上皮样血管内皮瘤、乳腺癌（例如三阴性乳腺癌）、肺癌（例如非小细胞肺癌）、卵巢癌、结直肠癌、黑色素瘤、胰腺癌（例如胰腺导管腺癌）、前列腺癌、胃癌、食管癌（例如食管鳞状细胞癌或食管腺癌）、肝癌（例如肝细胞癌或肝母细胞瘤）、胆管癌、神经鞘瘤、肾癌、肉瘤（例如横纹肌肉瘤、胚胎横纹肌肉瘤、骨肉瘤、未分化多形性肉瘤、卡波西肉瘤和软组织肉瘤（诸如罕见软组织肉瘤））、骨癌、脑癌（例如室管膜瘤（例如，幕上室管膜瘤，诸如儿童幕上室管膜瘤）、神经母细胞瘤、髓母细胞瘤、胶质瘤或脑膜瘤）或头颈癌（例如头颈鳞状细胞癌）。

124．式 Ya 所示的化合物，



Ya

式中，

X_1 选自：O 和 NR_a；

R_3 选自：取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的烷基；或者 R_4 和 R_5 及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_6 选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烃基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基；所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元

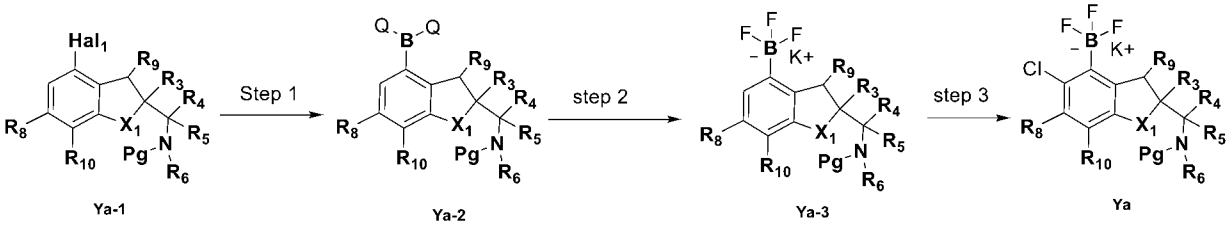
螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；

R_8 选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的卤代烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基和取代或未取代的炔基；

R_9 选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、羟基和卤素；

R_{10} 选自：H、卤素和取代或未取代的烷基。

125．式 Ya 所示的化合物的制造方法，包括如下步骤：



（i）在碱性条件下钯催化偶联硼酸酯，使式 Ya-1 中的卤素 Hal_1 转化为 Q-B-Q，以得到 Ya-2；

（ii）在有机溶剂中，在室温下，使 Ya-2 转化为 Ya-3 的三氟硼酸钾盐；

（iii）使用氯代试剂使 Ya-3 在有机溶剂中酸催化下转化为 Ya，

式中，

X_1 选自：O 和 NR_a；R_a 选自 H 和 C1-C4 烷基；

R_3 选自：取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

R_4 和 R_5 各自独立选自：H、卤素和取代或未取代的烷基；或者 R_4 和 R_5 及其相连的碳原子形成 3-6 元取代或未取代的环，所述环任选含有 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的杂原子；

R_6 选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烃基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环基；

或者，R_4 或 R_5 与 R_6 以及它们所连接的原子一起形成取代或未取代的 4-12 元单环或并环杂环基、取代或未取代的 6-12 元桥杂环基或取代或未取代的 6-12 元螺杂环基；所述 4-12 元单环或并环杂环基、6-12 元桥杂环基和 6-12 元螺杂环基各自任选地还含有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子；

R_8 选自：H、卤素、氰基、硝基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的

卤代烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烯基和取代或未取代的炔基；

R_9选自：H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、羟基和卤素；

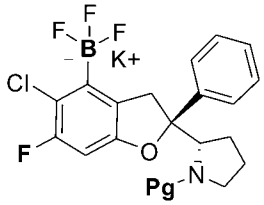
R_{10}选自：H、卤素和取代或未取代的烷基；

Hal_1为卤素；

Q-B-Q 为硼酸或硼酸酯；

Pg 为氮保护基。

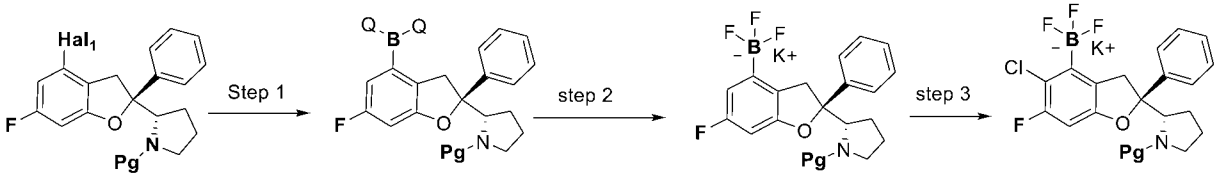
126. 式 Za 所示的化合物，



Za ，

式中，Pg 为氮保护基,优选 Boc。

127. 式 Za 所示的化合物的制造方法，包括如下步骤：



Za-1 Za-2 Za-3 Za

（i）在碱性条件下钯催化偶联硼酸酯，使式 Za-1 的卤素 Hal_1 转化为 Q-B-Q，以得到 Za-2；

（ii）加入氟氢化钾水溶液，在室温下，使 Q-B-Q 在有机溶剂中转化为三氟硼酸钾盐，得到 Za-3；

（iii）使用氯代试剂使 Za-3 在有机溶剂中酸催化下转化为 Za，

式中，Hal_1 为卤素；Q-B-Q 为硼酸或硼酸酯；Pg 为氮保护基。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/077504

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 405/14(2006.01)i;C07D 307/81(2006.01)i;C07D 401/14(2006.01)i;C07D 403/14(2006.01)i;C07D 407/14(2006.01)i;C07D 413/14(2006.01)i;C07D 417/14(2006.01)i;C07D 491/14(2006.01)i;A61P 35/00(2006.01)i;A61K 31/343(2006.01)i;A61K 31/443(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)

IPC: C07D A61P A61K

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)

CNTXT, WPABS, VEN, STN(Registry, Marpat, Caplus), CNKI, 万方 WANFANG: 上海奕拓医药, 吲哚, 苯并呋喃, 稠合, 癌, 肿瘤, 抑制剂, indole, benzofuran, fused, YAP, TAZ, TEAD, cancer, tumor, inhibitor, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021186324 A1 (NOVARTIS AG) 23 September 2021 (2021-09-23) entire document, in particular claim 1, description, page 53, Scheme 6, and page 54, Scheme 7, and embodiments 4-176	1-127
A	CN 112805267 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 14 May 2021 (2021-05-14) entire document, in particular claims 1, 15, and 23	1-127
A	US 2009118267 A1 (FINSINGER, D. et al.) 07 May 2009 (2009-05-07) entire document	1-127
A	WO 2020047035 A1 (CHEMOCENTRYX INC.) 05 March 2020 (2020-03-05) entire document	1-127
A	WO 2017053706 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORP.) 30 March 2017 (2017-03-30) entire document	1-127
A	CN 109776377 A (SHENYANG PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 21 May 2019 (2019-05-21) entire document	1-127

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
23 April 2023	**12 May 2023**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/077504

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021186324	A1	23 September 2021	AU	2021237841	A1	03 November 2022
				US	2021299100	A1	30 September 2021
				CO	2022012975	A2	30 September 2022
				UY	39129	A	29 October 2021
				EP	4121421	A1	25 January 2023
				CA	3175436	A1	23 September 2021
				KR	20220154174	A	21 November 2022
				ECSP	22071009	A	31 October 2022
				TW	202200554	A	01 January 2022
				IL	295930	A	01 October 2022
				DOP	2022000183	A	16 October 2022
				CR	20220456	A	07 November 2022
				CN	115298170	A	04 November 2022
				IN	202114010525	A	17 September 2021
				IN	202215037074	A	09 September 2022
				IN	406616	B	16 September 2022
CN	112805267	A	14 May 2021	WO	2020051099	A1	12 March 2020
				JP	2021535169	A	16 December 2021
				US	2021188775	A1	24 June 2021
				EP	3847154	A1	14 July 2021
				TW	202024023	A	01 July 2020
				HK	40050993	A0	31 December 2021
				HK	40050994	A0	31 December 2021
US	2009118267	A1	07 May 2009	WO	2006094602	A1	14 September 2006
				DE	102005010000	A1	07 September 2006
				CA	2600606	A1	14 September 2006
				CA	2600606	C	24 December 2013
				US	2012130147	A1	24 May 2012
				AU	2006222341	A1	14 September 2006
				AU	2006222341	B2	02 August 2012
				EP	1853550	A1	14 November 2007
				AR	053156	A1	25 April 2007
				JP	2008531612	A	14 August 2008
WO	2020047035	A1	05 March 2020	MA	53506	A	07 July 2021
				JP	2021536445	A	27 December 2021
				EP	3843711	A1	07 July 2021
				EP	3843711	A4	03 August 2022
				US	2021236476	A1	05 August 2021
				HK	40055593	A0	11 March 2022
WO	2017053706	A1	30 March 2017	US	2018215721	A1	02 August 2018
				US	10696642	B2	30 June 2020
				EP	3353156	A1	01 August 2018
				EP	3353156	A4	21 August 2019
				EP	3353156	B1	03 November 2021
				JP	2018528246	A	27 September 2018
				JP	6887996	B2	16 June 2021
CN	109776377	A	21 May 2019	CN	109776377	B	24 August 2021

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/077504

A. 主题的分类

C07D 405/14(2006.01)i;C07D 307/81(2006.01)i;C07D 401/14(2006.01)i;C07D 403/14(2006.01)i;C07D 407/14(2006.01)i;C07D 413/14(2006.01)i;C07D 417/14(2006.01)i;C07D 491/14(2006.01)i;A61P 35/00(2006.01)i;A61K 31/343(2006.01)i;A61K 31/443(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)

IPC：C07D A61P A61K

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））

CNTXT,WPABS,VEN,STN(Registry,Marpat,Caplus),CNKI,万方：上海奕拓医药，吲哚，苯并呋喃，稠合，癌，肿瘤，抑制剂，indole，benzofuran，fused，YAP，TAZ，TEAD，cancer，tumor，inhibitor，结构式检索

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 2021186324 A1 (NOVARTIS AG) 2021年9月23日 (2021-09-23) 全文，特别是权利要求1、说明书第53页Scheme 6、第54页Scheme 7和实施例4-176	1-127
A	CN 112805267 A (豪夫迈·罗氏有限公司) 2021年5月14日 (2021-05-14) 全文，特别是权利要求1、15和23	1-127
A	US 2009118267 A1 (FINSINGER DIRK等) 2009年5月7日 (2009-05-07) 全文	1-127
A	WO 2020047035 A1 (CHEMOCENTRYX INC) 2020年3月5日 (2020-03-05) 全文	1-127
A	WO 2017053706 A1 (MASSACHUSETTS GEN HOSPITAL) 2017年3月30日 (2017-03-30) 全文	1-127
A	CN 109776377 A (沈阳药科大学) 2019年5月21日 (2019-05-21) 全文	1-127

☐ 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

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“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
2023年4月23日	2023年5月12日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 占跃晨 电话号码 (+86) 010-62086307

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/077504

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	2021186324	A1	2021年9月23日	AU	2021237841	A1	2022年11月3日
				US	2021299100	A1	2021年9月30日
				CO	2022012975	A2	2022年9月30日
				UY	39129	A	2021年10月29日
				EP	4121421	A1	2023年1月25日
				CA	3175436	A1	2021年9月23日
				KR	20220154174	A	2022年11月21日
				ECSP	22071009	A	2022年10月31日
				TW	202200554	A	2022年1月1日
				IL	295930	A	2022年10月1日
				DOP	2022000183	A	2022年10月16日
				CR	20220456	A	2022年11月7日
				CN	115298170	A	2022年11月4日
				IN	202114010525	A	2021年9月17日
				IN	202215037074	A	2022年9月9日
				IN	406616	B	2022年9月16日
CN	112805267	A	2021年5月14日	WO	2020051099	A1	2020年3月12日
				JP	2021535169	A	2021年12月16日
				US	2021188775	A1	2021年6月24日
				EP	3847154	A1	2021年7月14日
				TW	202024023	A	2020年7月1日
				HK	40050993	A0	2021年12月31日
				HK	40050994	A0	2021年12月31日
US	2009118267	A1	2009年5月7日	WO	2006094602	A1	2006年9月14日
				DE	102005010000	A1	2006年9月7日
				CA	2600606	A1	2006年9月14日
				CA	2600606	C	2013年12月24日
				US	2012130147	A1	2012年5月24日
				AU	2006222341	A1	2006年9月14日
				AU	2006222341	B2	2012年8月2日
				EP	1853550	A1	2007年11月14日
				AR	053156	A1	2007年4月25日
				JP	2008531612	A	2008年8月14日
WO	2020047035	A1	2020年3月5日	MA	53506	A	2021年7月7日
				JP	2021536445	A	2021年12月27日
				EP	3843711	A1	2021年7月7日
				EP	3843711	A4	2022年8月3日
				US	2021236476	A1	2021年8月5日
				HK	40055593	A0	2022年3月11日
WO	2017053706	A1	2017年3月30日	US	2018215721	A1	2018年8月2日
				US	10696642	B2	2020年6月30日
				EP	3353156	A1	2018年8月1日
				EP	3353156	A4	2019年8月21日
				EP	3353156	B1	2021年11月3日
				JP	2018528246	A	2018年9月27日
				JP	6887996	B2	2021年6月16日
CN	109776377	A	2019年5月21日	CN	109776377	B	2021年8月24日