



(21) 申請案號：111115479

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 22 日

(51) Int. Cl. :

C07D471/04 (2006.01)

C07D498/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/538 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/04/23

中國大陸

202110443582.0

2021/06/11

中國大陸

202110653169.7

2021/07/16

中國大陸

202110808316.3

2021/08/12

中國大陸

202110926676.3

2022/01/21

中國大陸

202210072358.X

(71) 申請人：大陸商上海翰森生物醫藥科技有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD (CN)

中國大陸

大陸商江蘇豪森藥業集團有限公司 (中國大陸) JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72) 發明人：高鵬 GAO, PENG (CN)；曾蜜 ZENG, MI (CN)；王少寶 WANG, SHAOBAO (CN)；俞文勝 YU, WENSHENG (CN)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

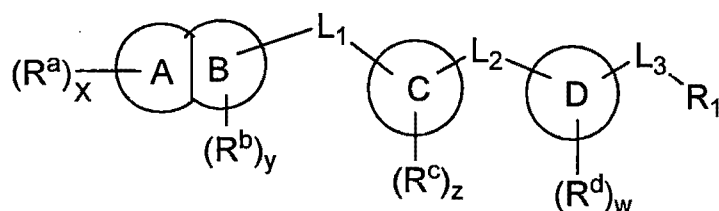
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：2 共 168 頁

(54) 名稱

雜環類衍生物抑制劑、其製備方法和應用

(57) 摘要

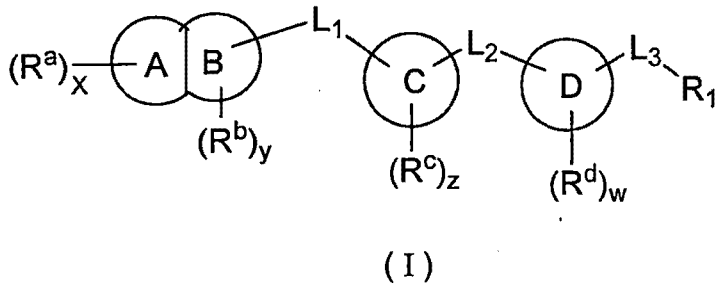
本發明關於雜環類衍生物抑制劑、其製備方法和應用。特別地，本發明關於通式(I)所示的化合物、其製備方法及含有該化合物的醫藥組成物，及其作為抑制劑在治療癌症的用途，其中通式(I)中的各取代基與說明書中的定義相同。



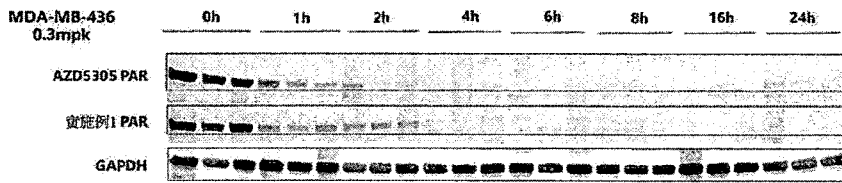
(I)

The present invention relates to a heterocyclic derivative inhibitor, a preparation method therefor and an application thereof. In particular, the present invention relates to the compound shown in general formula

(I), the preparation method therefor and the pharmaceutical composition containing the compound, and the use thereof as an inhibitor in the treatment of cancers, wherein the definition of each substituent in the general formula (I) is the same as that in the description.

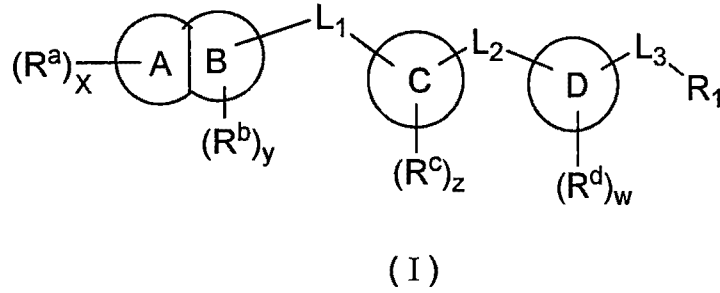


指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



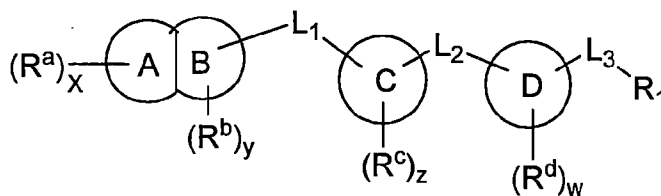
## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 雜環類衍生物抑制劑、其製備方法和應用

【英文發明名稱】 HETEROCYCLIC DERIVATIVE INHIBITOR AND  
PREPARATION METHOD THEREFOR AND  
APPLICATION THEREOF

### 【中文】

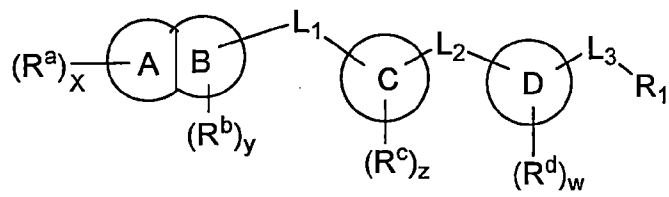
本發明關於雜環類衍生物抑制劑、其製備方法和應用。特別地，本發明關於通式(I)所示的化合物、其製備方法及含有該化合物的醫藥組成物，及其作為抑制劑在治療癌症的用途，其中通式(I)中的各取代基與說明書中的定義相同。



(I)

### 【英文】

The present invention relates to a heterocyclic derivative inhibitor, a preparation method therefor and an application thereof. In particular, the present invention relates to the compound shown in general formula (I), the preparation method therefor and the pharmaceutical composition containing the compound, and the use thereof as an inhibitor in the treatment of cancers, wherein the definition of each substituent in the general formula (I) is the same as that in the description.

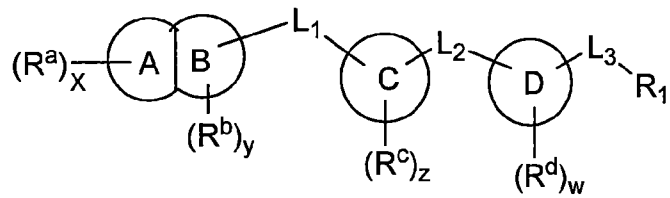


(I)

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



(I)

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 雜環類衍生物抑制劑、其製備方法和應用

【英文發明名稱】 HETEROCYCLIC DERIVATIVE INHIBITOR AND  
PREPARATION METHOD THEREFOR AND  
APPLICATION THEREOF

### 【技術領域】

【0001】 本發明屬於生物醫藥領域，具體關於一種雜環類衍生物抑制劑及其製備方法和應用。

### 【先前技術】

【0002】 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly(ADP-ribose) polymerases, PARP) 是真核細胞中催化蛋白 ADP 核糖基化的一個蛋白超家族，包括至少 17 種蛋白亞型。PARP 能催化受質煙醯胺腺嘌呤二核苷酸 NAD<sup>+</sup>裂解為煙醯胺和 ADP-核糖，並使其靶蛋白產生多聚 ADP-核糖基化。PARP 定位於細胞核內，為細胞 DNA 損傷修復的一種關鍵性酶。

【0003】 PARP1 為發現最早和研究最多的 PARP 亞型，包括三個主要的結構域，即 N 端的 DNA 結合區域(DBD)，自身修飾區域(AMD)和 C 端的催化區域。PARP1 為 DNA 損傷修復過程中重要的功能蛋白，PARP1 係作為 DNA 單鏈損傷的感應器，DNA 損傷可導致 PARP1 激活，並對其靶蛋白如組蛋白等進行多聚 ADP-核糖基化修飾，並招募相關修復蛋白促進 DNA 損傷修復。PARP1 對於正常細胞基因組的穩定非常重要，但在腫瘤治療中，PARP1 對放化療破壞的腫

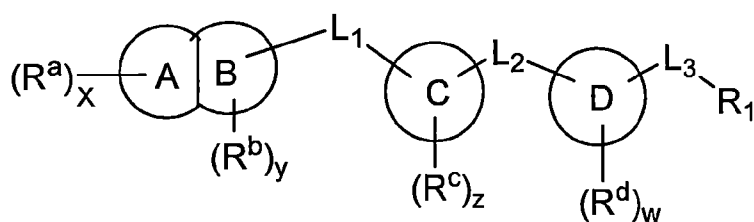
瘤細胞 DNA 修復會拮抗放化療產生的腫瘤殺傷效果，因此 PARP1 抑制劑可開發作為腫瘤放化療的增敏劑。

**【0004】** 乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)是一種重要的抑癌基因，主要有 BRCA1 和 BRCA2 兩種亞型。BRCA 在 DNA 同源重組中修復雙鏈斷裂 DNA 過程中發揮重要作用，腫瘤細胞經常發生 BRCA 缺陷，使得雙鏈斷裂 DNA 損傷修復功能喪失，如果 PARP1 功能同時發生缺失或抑制，導致單鏈 DNA 損傷修復也缺失，最終會導致腫瘤細胞死亡，產生“合成致死”效應。因此，使用 PARP1 抑制劑阻斷單鏈斷裂 DNA 損傷修復功能，對 BRCA 缺陷腫瘤具有選擇性殺傷效果。

**【0005】** PARP 抑制劑目前在腫瘤領域精準治療方面取得了巨大成功，尤其是針對 BRCA 突變或缺陷的腫瘤療效突出。目前已上市的 PARP 抑制劑包括阿斯利康公司的 Olaparib (AZD2281)、Clovis 公司的 Rucaparib (CO-338)、Tesarco 公司的 Niraparib (MK-4827)和輝瑞公司的 Talazoparib(BMN-673)，適應症主要是針對帶有 BRCA 突變的卵巢癌和乳腺癌等，還有很多處於臨床研究階段的 PARP 抑制劑。PARP 家族中 PARP2 與 PARP1 的同源性最高，因此目前已上市或處於臨床階段的 PARP 抑制劑大多是非選擇性 PARP 抑制劑，對 PARP1 和 PARP2 亞型都具有強效的抑制作用，研究表明 PARP2 在調節紅細胞的生成中發揮重要作用，對 PARP2 的抑制與臨床上 PARP 抑制劑的血液毒性如貧血等副作用密切相關。

## **【發明內容】**

【0006】本發明的目的在於提供一種通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中通式(I)所示的化合物結構如下：



其中，環 A、環 B、環 C 和環 D 獨立地選自環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

$R_1$  選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)NR_{22}R_{33}$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR_{22}(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-OC(R_{11}R_{22})_n(CH_2)_{n1}R_{33}$  和  $-(CH_2)_nNR_{22}S(O)_mR_{33}$ ，該胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$R_{11}$ 、 $R_{22}$  和  $R_{33}$  各自獨立地選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，該胺基、烷基、烯基、炔基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要地可以進一步被取代；

$L_1$ 、 $L_2$  和  $L_3$  各自獨立地選自鍵、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}(CH_2)_{n1}-$ 、-

$(\text{CH}_2)_n(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n2}$ 、 $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_n\text{O}(\text{CH}_2)_{n1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n1}$ 、  
 $(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n3}\text{S}(\text{CH}_2)_{n4}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n3}$ 、 $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n3}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{cc}$ 、  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{aa}(\text{CR}_{bb}\text{R}_{cc})_{n-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{P}(\text{O})_p\text{R}_{aa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_{m-}$ 、  
 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_{aa}$ 和 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{aa}\text{S}(\text{O})_{m-}$ ；

$\text{R}_{aa}$ 、 $\text{R}_{bb}$ 和 $\text{R}_{cc}$ 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、  
 胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環  
 基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、  
 炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$\text{R}^a$ 獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、烷  
 基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳  
 基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{a1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{a1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{a1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{a1}$ 、  
 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{a1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{a2}\text{R}_{a3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{a2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{a3}$ 、  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{a2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{a3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{a2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{a2}\text{R}_{a3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{a2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{a3}$ 、  
 $\text{OC}(\text{R}_{a1}\text{R}_{a2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{a3}$ 和 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{a2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{a3}$ ，該胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷  
 基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要  
 地可以進一步被取代；

$\text{R}_{a1}$ 、 $\text{R}_{a2}$ 和 $\text{R}_{a3}$ 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、  
 胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環  
 基、芳基和雜芳基，該胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、  
 炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$\text{R}^b$ 獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、烷基、  
 氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜

芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{OR}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S(O)}_m\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C(O)}\text{OR}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C(O)}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C(O)}\text{NR}_{b2}\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{NR}_{b2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{b3}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{b1}\text{R}_{b2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{b3}$  和  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{S(O)}_m\text{R}_{b3}$ ，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$\text{R}_{b1}$ 、 $\text{R}_{b2}$  和  $\text{R}_{b3}$  各自獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$\text{R}^c$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{OR}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S(O)}_m\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C(O)}\text{OR}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C(O)}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C(O)}\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)}\text{NR}_{c2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{c1}\text{R}_{c2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$  和  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{S(O)}_m\text{R}_{c3}$ ，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$\text{R}_{c1}$ 、 $\text{R}_{c2}$  和  $\text{R}_{c3}$  各自獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$R^d$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巯基、側氧、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)OR_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{d2}(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-OC(R_{d1}R_{d2})_n(CH_2)_{n1}R_{d3}$  和  $-(CH_2)_{n1}NR_{d2}S(O)_mR_{d3}$ ，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$R_{d1}$ 、 $R_{d2}$  和  $R_{d3}$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$w$ 、 $x$ 、 $y$  和  $z$  各自獨立地為 1、2、3 或 4；

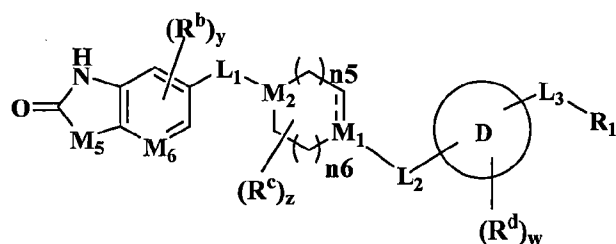
$m$  各自獨立地為 0、1 或 2；

$n$  各自獨立地為 0、1、2、3 或 4；

$p$  各自獨立地為 0 或 1；且

$n1$ 、 $n2$ 、 $n3$  和  $n4$  各自獨立地為 0、1、2、3 或 4。

【0007】 在本發明的某些實施方案中，該化合物進一步如通式(III)所示：



(III)

其中，

$\text{---}$  為單鍵或雙鍵；

$L_1$  為鍵、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n2}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n1}$ -或 $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_n\text{O}(\text{CH}_2)_{n1}$ -；

$L_2$  為鍵或 $-(\text{CH}_2)_n(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n2}$ -；

$L_3$  選 自 鍵 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n1}$ -、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}(\text{CH}_2)_{n1}$ -、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n2}$ -、 $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_n\text{O}(\text{CH}_2)_{n1}$ -或 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{aa}(\text{CR}_{bb}\text{R}_{cc})_{n1}$ -；

$R_{aa}$ 、 $R_{bb}$  和  $R_{cc}$  各自獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基或炔基；

或， $R_{aa}$ 、 $R_{bb}$  和  $R_{cc}$  任意兩個鏈接形成一個環烷基；

$M_1$  為 N、C 或  $\text{CR}_2$ ；

$M_2$  為 N 或  $\text{CR}_3$ ；

$M_5$  為 $-\text{CR}_6\text{R}_7-$ 、 $-\text{CR}_6\text{R}_7-\text{CR}_8\text{R}_9-$ 、 $-\text{CR}_6=\text{CR}_8-$ 、 $-\text{CR}_6\text{R}_7-\text{NR}_8-$ 、 $-\text{NR}_8-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CR}_6\text{R}_7-\text{O}-$ 或 $-\text{CR}_6=\text{N}-$ ；

$M_6$  為 N 或  $\text{CR}_{10}$ ；

**【0008】**  $R_1$  選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{22}\text{R}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{22}\text{R}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{22}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{33}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{11}\text{R}_{22})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{33}$  和 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{22}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{33}$ ，該胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

【0009】  $R_{11}$ 、 $R_{22}$  和  $R_{33}$  各自獨立地選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，該胺基、烷基、烯基、炔基、氖代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要地可以進一步被取代；

【0010】  $R_2$  和  $R_3$  相同或不同，各自獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、視需要地被烷基取代的胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；較佳地， $R_2$  和  $R_3$  獨立地為氫、氖、鹵素、烷基或環烷基；

【0011】  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$  和  $R_{10}$  相同或不同，各自獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、視需要地被烷基取代的胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；較佳地， $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  獨立地為氫、氖、鹵素、氰基、烷基、炔基或環烷基；

【0012】 或者， $R_6$ 、 $R_7$  同相鄰的碳原子相連形成環烷基，該環烷基視需要地被氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基和胺基中的一個或多個取代；

【0013】 或者， $R_6$ 、 $R_8$  同相鄰的碳原子相連形成環烷基，該環烷基視需要地被氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基和胺基中的一個或多個取代；

【0014】  $R^b$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)OR_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)NR_{b2}R_{b3}$ 、-

$(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{b2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{b3}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{b1}\text{R}_{b2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{b3}$  和  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{b3}$ ，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

**【0015】**  $\text{R}_{b1}$ 、 $\text{R}_{b2}$  和  $\text{R}_{b3}$  各自獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

**【0016】**  $\text{R}^c$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{c2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{c1}\text{R}_{c2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$  和  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c3}$ ，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

**【0017】**  $\text{R}_{c1}$ 、 $\text{R}_{c2}$  和  $\text{R}_{c3}$  各自獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

**【0018】**  $\text{R}^d$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{d1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{d1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{d1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{d1}$ 、

$-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{d1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{d2}\text{R}_{d3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{d2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{d3}$ 、-

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{d2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{d3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{d2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{d2}\text{R}_{d3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{d2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{d3}$ 、-

$\text{OC}(\text{R}_{d1}\text{R}_{d2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{d3}$  和  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{d2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{d3}$ ，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

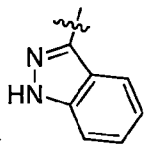
**【0019】**  $\text{R}_{d1}$ 、 $\text{R}_{d2}$  和  $\text{R}_{d3}$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代； $w$ 、 $y$  和  $z$  各自獨立地為 1、2、3 或 4；

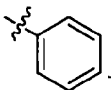
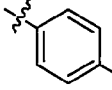
**【0020】**  $m$  各自獨立地為 0、1 或 2；

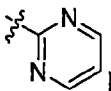
**【0021】**  $n$  各自獨立地為 0、1、2、3 或 4；

**【0022】**  $n1$  和  $n2$  各自獨立地為 0、1、2、3 或 4；

**【0023】**  $n5$  和  $n6$  獨立地為 0、1 或 2；

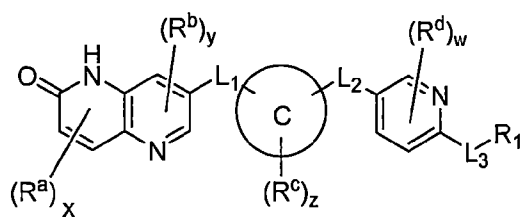
當  $\text{M}_1$  為 N， $\text{M}_2$  為 N 時，環 D 為非單環，且當環 D 為  時， $\text{R}_1$  不為氫；

當  $\text{M}_2$  為 N， $\text{M}_1$  為 CH，環 D 為  或  時， $\text{R}_1$  不為氫；

當  $\text{M}_1$  為 N， $\text{M}_2$  為 CH，環 D 為  時， $\text{R}_1$  不為氫；

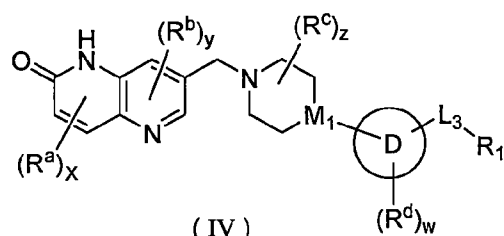
當  $\text{C}=\text{C}$  為雙鍵，且  $\text{M}_1$  為 C， $\text{M}_2$  為 N，環 D 為苯基時， $\text{R}_1$  不為氫。

【0024】 在本發明的某些實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其為通式(II)所示的化合物：



(II)

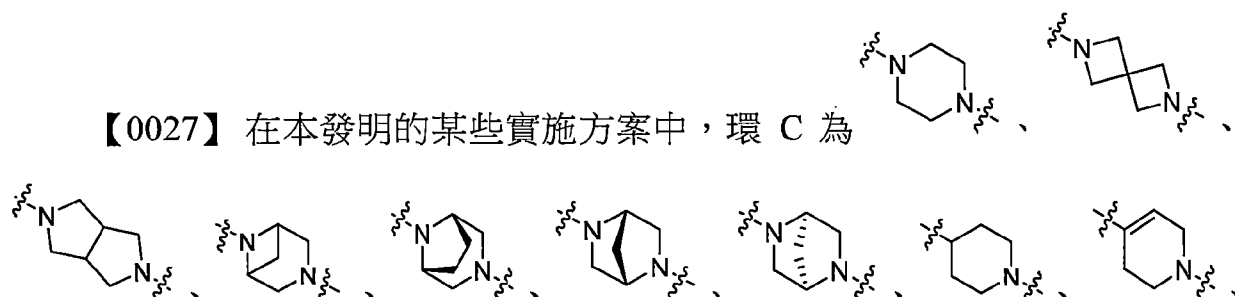
【0025】 在本發明的某些實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其為通式(IV)所示的化合物：

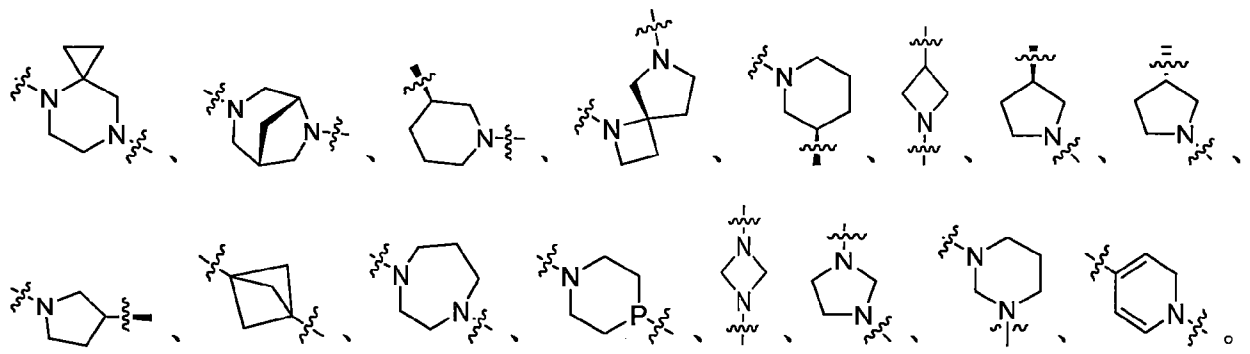


(IV)

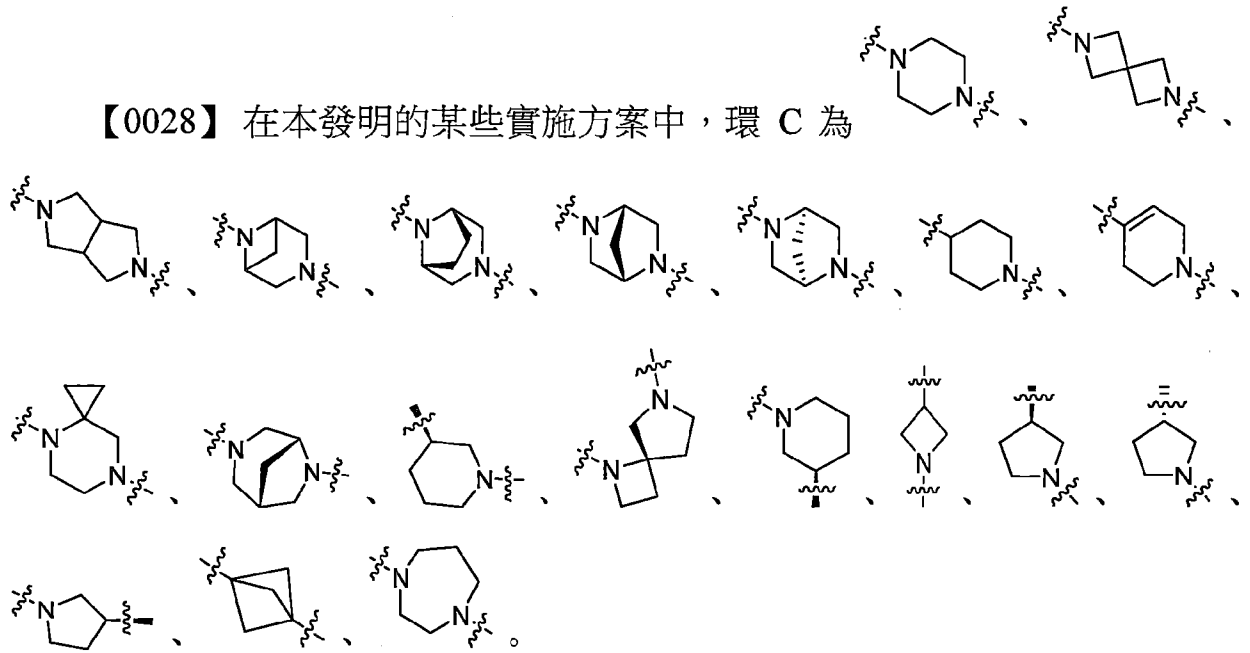
M<sub>1</sub> 為 N 或 CR<sup>a</sup>。

【0026】 在本發明的某些實施方案中，環 C 為 3-10 員雜環基，較佳地，環 C 為 4-8 員雜環基；該 3-10 員雜環基和 4-8 員雜環基中的雜原子獨立地選自氮、氧和硫，雜原子的個數獨立地為 1、2 或 3；較佳地，3-10 員雜環基和 4-8 員雜環基中的環獨立地為單環、橋環、螺環或並環。

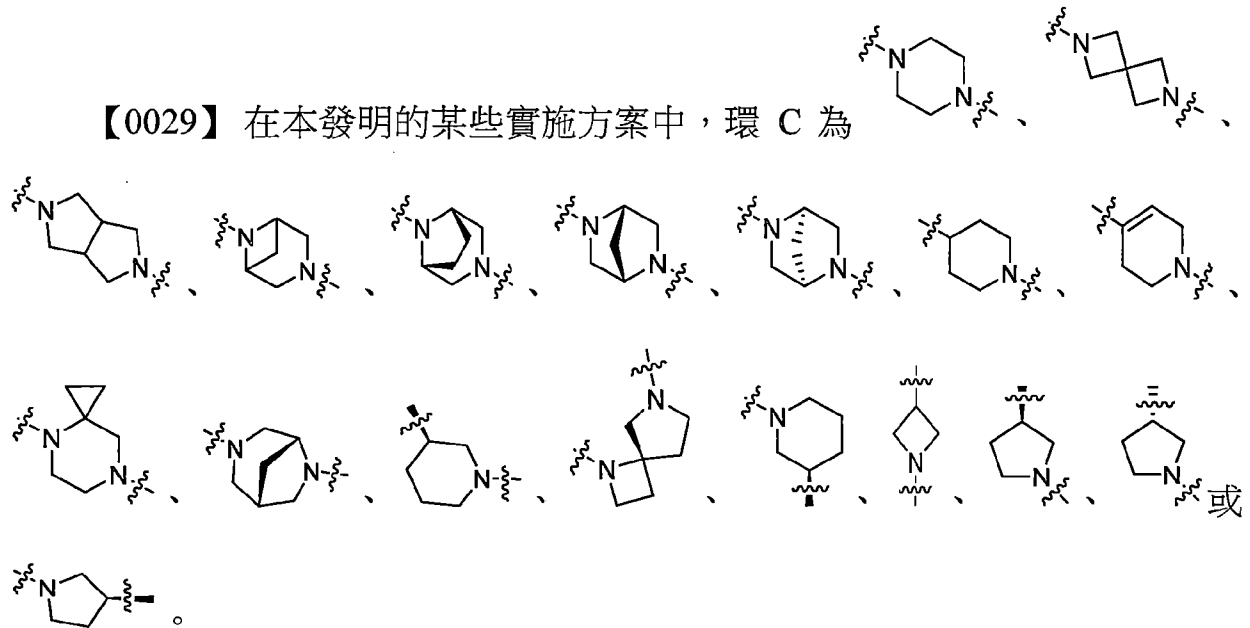




【0028】 在本發明的某些實施方案中，環 C 為

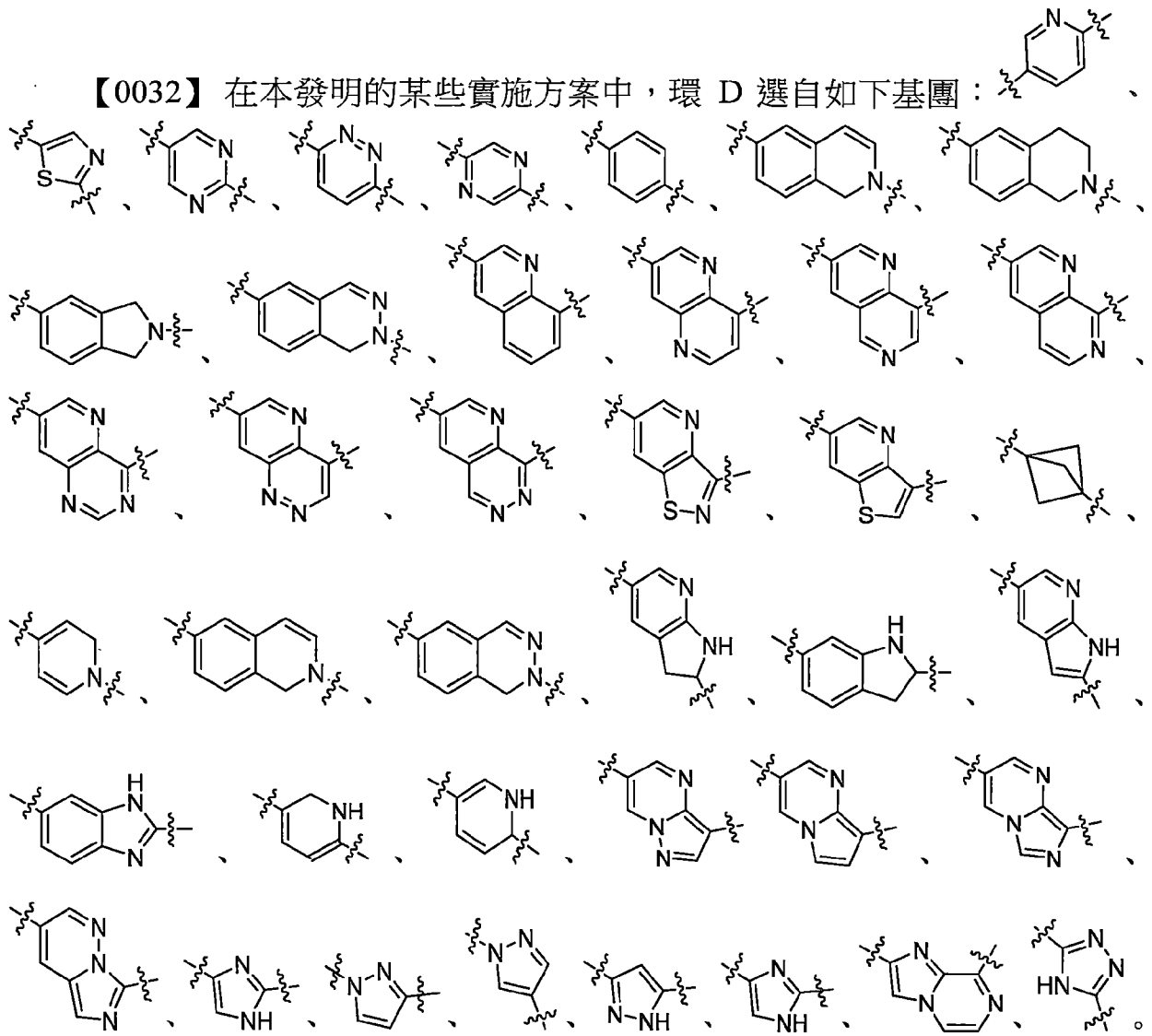


【0029】 在本發明的某些實施方案中，環 C 為

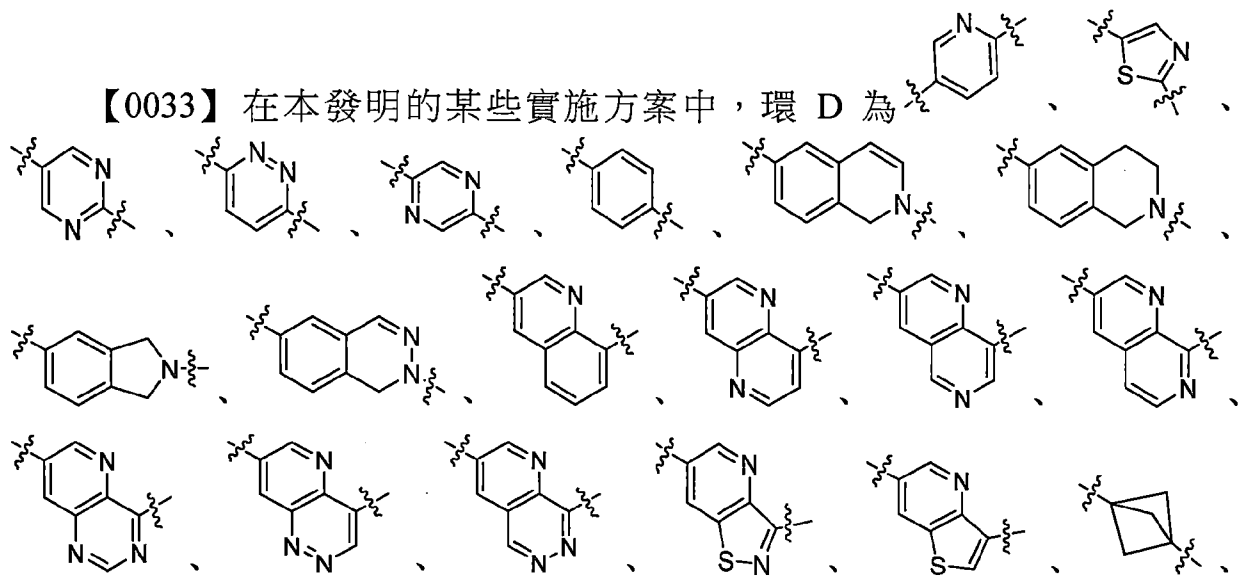


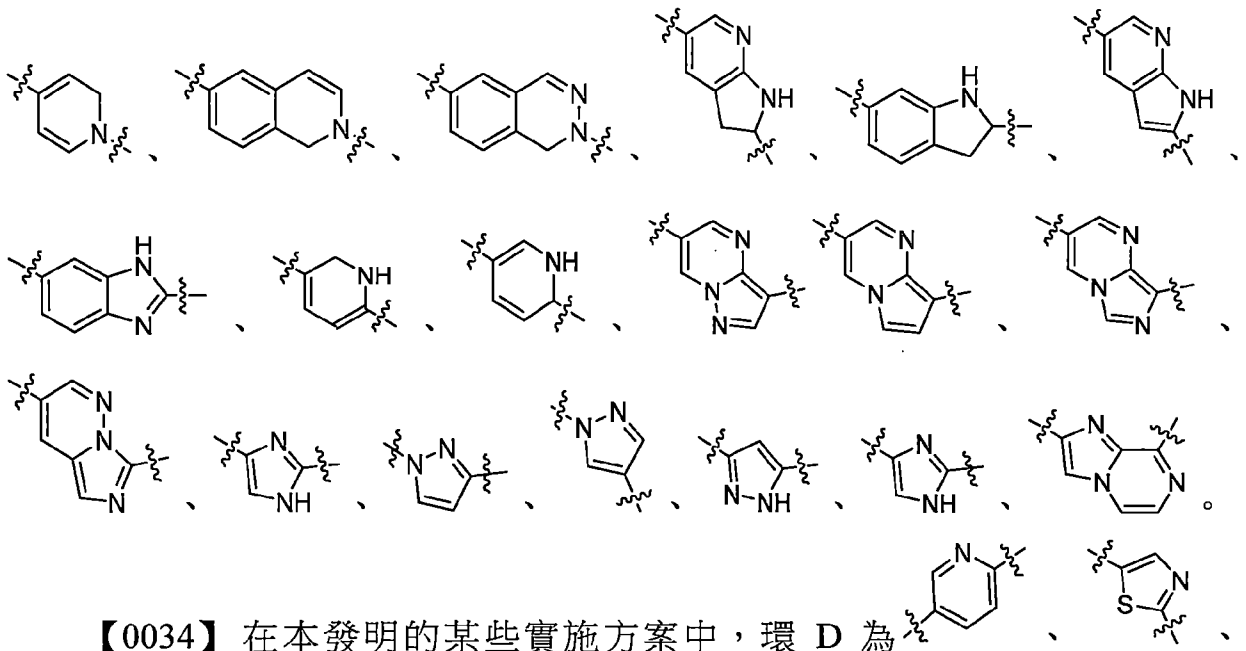


【0032】 在本發明的某些實施方案中，環 D 選自如下基團：

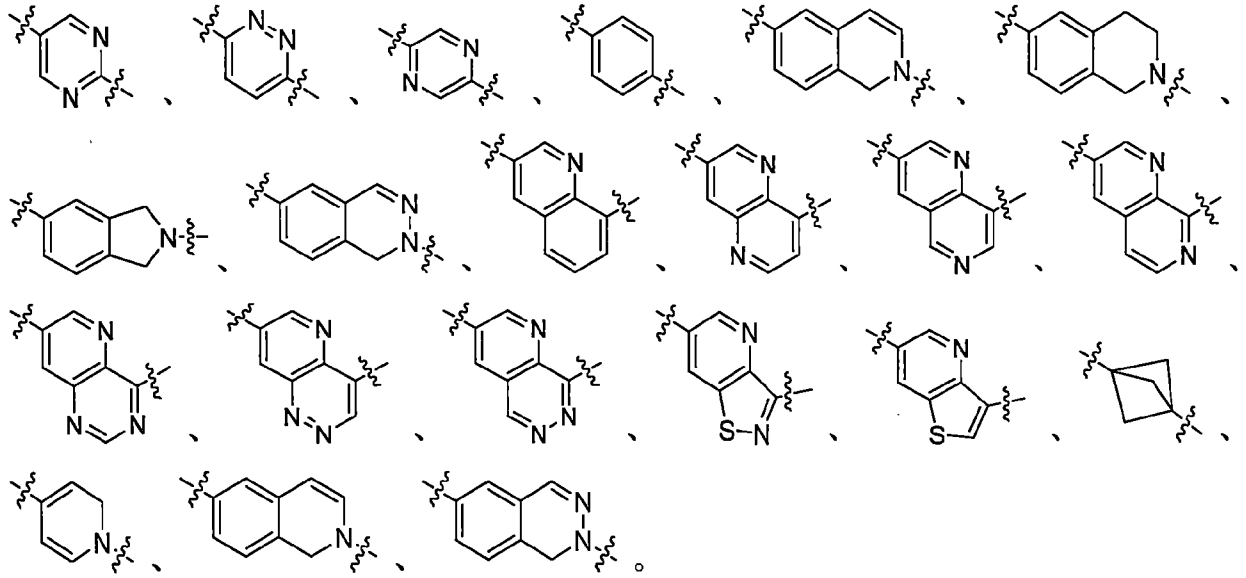


【0033】 在本發明的某些實施方案中，環 D 為

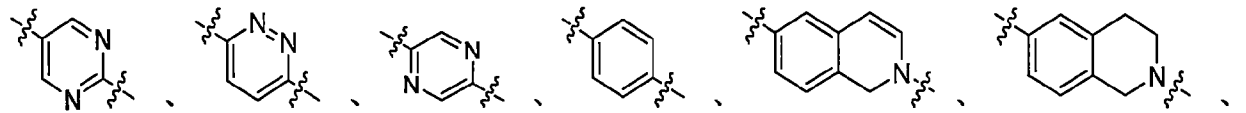


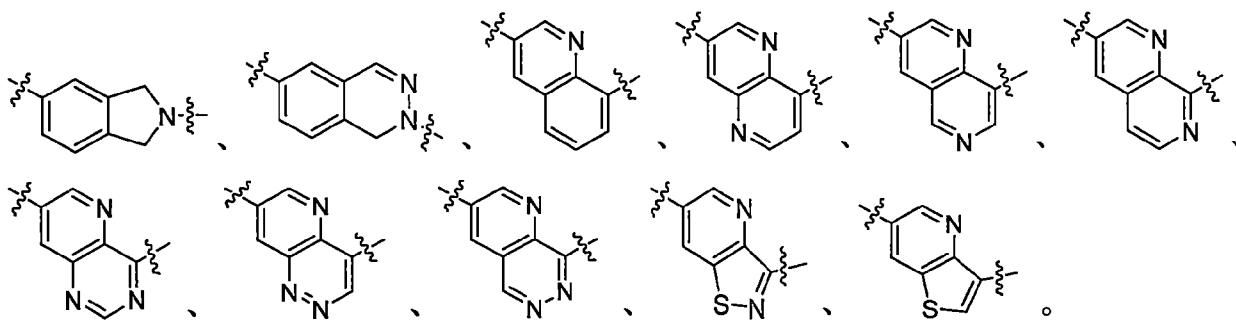


【0034】 在本發明的某些實施方案中，環 D 為



【0035】 在本發明的某些實施方案中，環 D 為





**【0036】** 在本發明的某些實施方案中， $R_1$  選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)NR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{22}(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $OC(R_{11}R_{22})_n(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}S(O)_mR_{33}$ ，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被視需要地被羥基、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、側氧、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基所取代。

**【0037】** 在本發明的某些實施方案中， $R_1$  選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)NR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{22}(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $OC(R_{11}R_{22})_n(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}S(O)_mR_{33}$ ，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、

C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-12</sub> 芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被視需要地被羥基、鹵素、胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基所取代。

**【0038】** 在本發明的某些實施方案中，R<sub>11</sub>、R<sub>22</sub> 和 R<sub>33</sub> 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、氰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-12</sub> 芳基、5-12 員雜芳基、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>R<sub>66</sub>、-OC(R<sub>44</sub>R<sub>55</sub>)<sub>m1</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>R<sub>66</sub>、-NR<sub>44</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>R<sub>66</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>R<sub>66</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>OR<sub>66</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>SR<sub>66</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>C(O)R<sub>66</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>C(O)OR<sub>66</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>S(O)<sub>m1</sub>R<sub>66</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>NR<sub>44</sub>R<sub>55</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>C(O)NR<sub>44</sub>R<sub>55</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>NR<sub>44</sub>C(O)R<sub>66</sub> 和 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>NR<sub>44</sub>S(O)<sub>m1</sub>R<sub>66</sub>，視需要地被氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>3-12</sub> 環烷基的一個或多個取代基所取代。

**【0039】** 在本發明的某些實施方案中，R<sub>44</sub>、R<sub>55</sub> 和 R<sub>66</sub> 各自獨立的選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、氰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-12</sub> 芳基或 5-12 員雜芳基，視需要地被氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基和 C<sub>3-12</sub> 環烷基的一個或多個取代基所取代。

**【0040】** 在本發明的某些實施方案中，R<sub>1</sub> 選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-12</sub> 芳基、5-12 員雜

芳基，視需要地可以進一步被羥基、鹵素、胺基、 $C_{1-6}$ 烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基所取代。

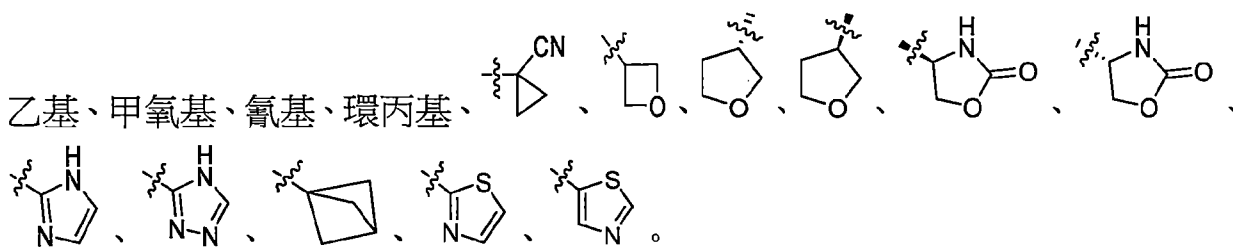
【0041】 在本發明的某些實施方案中， $R_1$  選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氘代烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 經烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-12}$ 環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$ 芳基、5-12 員雜芳基。

【0042】 在本發明的某些實施方案中， $R_1$  選自氫、氘、氰基、 $C_{1-3}$ 氘代烷基、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 環烷基、3-6 員雜環基，視需要地可以進一步被羥基、鹵素、胺基、 $C_{1-3}$ 烷基和 3-6 員雜環基中的一個或多個取代基所取代。

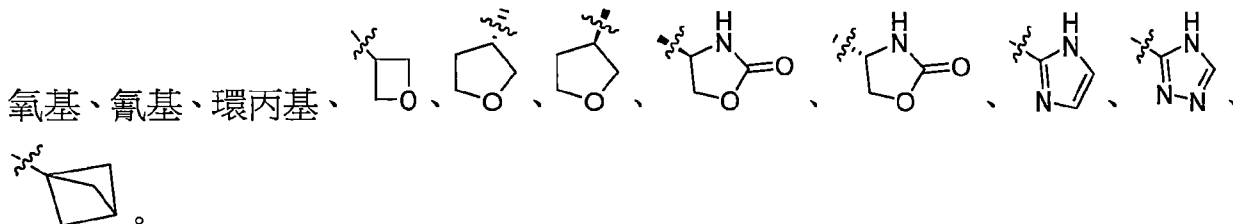
【0043】 在本發明的某些實施方案中， $R_1$  選自氫、氘、 $C_{1-3}$ 氘代烷基、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、5-6 員雜芳基、4-6 員雜環基或側氧的 4-6 員雜環基。

【0044】 在本發明的某些實施方案中， $R_1$  選自氫、氘、 $C_{1-6}$ 氘代烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-12}$ 環烷基、3-12 員雜環基。

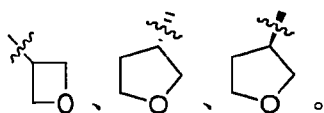
【0045】 在本發明的某些實施方案中， $R_1$  選自氫、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CN$ 、乙基、甲氧基、氰基、環丙基、



【0046】 在本發明的某些實施方案中， $R_1$  選自氫、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、乙基、甲氧基、氰基、環丙基、



【0047】 在本發明的某些實施方案中， $R_1$  選自氫、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、環丙基、



【0048】 在本發明的某些實施方案中， $R^a$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)OR_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)NR_{a2}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{a2}(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{a2})_n(CH_2)_{n1}R_{a3}$  和  $-(CH_2)_nNR_{a2}S(O)_mR_{a3}$ ，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被羥基、硝基、巰基、側氧、氰基、鹵素、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $C_{6-10}$  芳基、5-10 員雜芳基、3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代。

【0049】 在本發明的某些實施方案中， $R^a$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)OR_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)NR_{a2}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{a2}(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{a2})_n(CH_2)_{n1}R_{a3}$  和  $-(CH_2)_nNR_{a2}S(O)_mR_{a3}$ ，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、

C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-12</sub> 芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被被羥基、鹵素、胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代。

【0050】 在本發明的某些實施方案中，R<sup>a</sup> 獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 氖代烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、C<sub>1-3</sub> 羥烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>2-3</sub> 烯基、C<sub>2-3</sub> 炔基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基、5-10 員雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>a1</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>a1</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sub>a1</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sub>a1</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>a1</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a2</sub>R<sub>a3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a2</sub>C(O)OR<sub>a3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a2</sub>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>R<sub>a3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a2</sub>C(O)NR<sub>a2</sub>R<sub>a3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sub>a2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>R<sub>a3</sub>、-OC(R<sub>a1</sub>R<sub>a2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>R<sub>a3</sub> 和 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a2</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>a3</sub>，該胺基、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 氖代烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、C<sub>1-3</sub> 羥烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>2-3</sub> 烯基、C<sub>2-3</sub> 炔基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基和 5-10 員雜芳基，視需要地可以進一步被被羥基、鹵素、胺基、C<sub>1-3</sub> 烷基和 3-6 員雜環基中的一個或多個取代基取代。

【0051】 在本發明的某些實施方案中，R<sub>a1</sub>、R<sub>a2</sub> 和 R<sub>a3</sub> 獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 氖代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-12</sub> 芳基或 5-12 員雜芳基，該胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 氖代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-12</sub> 芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被被羥基、鹵素、胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代。

【0052】 在本發明的某些實施方案中， $R^a$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{2-4}$  炔基、 $C_{3-6}$  環烷基。

【0053】 在本發明的某些實施方案中， $R^a$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基。

【0054】 在本發明的某些實施方案中， $R^a$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基。

【0055】 在本發明的某些實施方案中， $R^a$  獨立地選自氫、乙基、側氧、環丙基、甲基、甲氧基、乙炔基、丙炔基、三氟甲基或氰基。

【0056】 在本發明的某些實施方案中， $R^a$  獨立地選自氫、乙基、側氧、環丙基、甲基、甲氧基、乙炔基、三氟甲基或氰基。

【0057】 在本發明的某些實施方案中， $R^a$  獨立地選自氫、乙基、側氧、環丙基、甲基、三氟甲基或氰基。

【0058】 在本發明的某些實施方案中， $R^a$  獨立地選自氫、乙基、側氧、環丙基和甲基。

【0059】 在本發明的某些實施方案中， $x$  為 1、2 或 3。

【0060】 在本發明的某些實施方案中， $R^b$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  經烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)OR_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)NR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{b2}(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、

$-\text{OC}(\text{R}_{b1}\text{R}_{b2})_n(\text{CH}_2)_n\text{R}_{b3}$  和  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{b3}$ ，該胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被羥基、硝基、巰基、側氧、氰基、鹵素、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-8}$  環烷基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基、5-10 員雜芳基、3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代。

**【0061】** 在本發明的某些實施方案中， $\text{R}^b$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{b2}\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{b2}(\text{CH}_2)_n\text{R}_{b3}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{b1}\text{R}_{b2})_n(\text{CH}_2)_n\text{R}_{b3}$  和  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{b3}$ ，該胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被羥基、鹵素、胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代。

**【0062】** 在本發明的某些實施方案中， $\text{R}^b$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-3}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-3}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-3}$  烯基、 $\text{C}_{2-3}$  炔基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基、5-10 員雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{b2}\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{b2}(\text{CH}_2)_n\text{R}_{b3}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{b1}\text{R}_{b2})_n(\text{CH}_2)_n\text{R}_{b3}$  和

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{b3}$ ，該胺基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-3}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-3}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-3}$  烯基、 $\text{C}_{2-3}$  炔基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基和 5-10 員雜芳基，視需要地可以進一步被被羥基、鹵素、胺基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基和 3-6 員雜環基中的一個或多個取代基取代。

【0063】 在本發明的某些實施方案中， $\text{R}_{b1}$ 、 $\text{R}_{b2}$  和  $\text{R}_{b3}$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基，該胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被被羥基、鹵素、胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代。

【0064】 在本發明的某些實施方案中， $\text{R}^b$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  鹵烷基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基。

【0065】 在本發明的某些實施方案中， $\text{R}^b$  獨立地選自氫、F、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、甲基、環丙基。

【0066】 在本發明的某些實施方案中， $y$  為 1。

【0067】 在本發明的某些實施方案中， $\text{R}^c$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{c2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{c1}\text{R}_{c2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、-

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c3}$ ，該胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被羥基、硝基、巰基、側氧、氰基、鹵素、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-8}$  環烷基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基、5-10 員雜芳基、3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代。

**【0068】** 在本發明的某些實施方案中， $\text{R}^c$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{c2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{c1}\text{R}_{c2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c3}$ ，該胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被羥基、鹵素、胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代。

**【0069】** 在本發明的某些實施方案中， $\text{R}^c$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-3}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-3}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-3}$  烯基、 $\text{C}_{2-3}$  炔基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基、5-10 員雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{c2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{c1}\text{R}_{c2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c3}$ ，該胺基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-3}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-3}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-3}$  烯基、 $\text{C}_{2-3}$  炔基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基和 5-10 員雜芳基，視需要地可以進一步被被羥基、鹵素、胺基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基和 3-6 員雜環基中的一個或多個取代基取代。

**【0070】** 在本發明的某些實施方案中， $\text{R}_{c1}$ 、 $\text{R}_{c2}$  和  $\text{R}_{c3}$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基，該胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被被羥基、鹵素、胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代。

**【0071】** 在本發明的某些實施方案中， $\text{R}^c$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被  $\text{C}_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-3}$  鹵烷基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基。

**【0072】** 在本發明的某些實施方案中， $\text{R}^c$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  鹵烷基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基。

**【0073】** 在本發明的某些實施方案中， $\text{R}^c$  獨立地選自氫、氘、F、氯、羥基、甲基、甲氧基、側氧和氰基。

**【0074】** 在本發明的某些實施方案中， $\text{R}^c$  獨立地選自氫、氘、F、羥基、甲基、甲氧基、側氧和氰基。

**【0075】** 在本發明的某些實施方案中， $\text{R}^c$  獨立地選自氫、F、羥基、甲基、甲氧基、側氧和氰基。

【0076】 在本發明的某些實施方案中， $R^c$  獨立地選自氫、F、甲基、側氧和氰基。

【0077】 在本發明的某些實施方案中， $R^c$  獨立地選自氫、F、甲基和側氧。

【0078】 在本發明的某些實施方案中， $z$  為 1 或 2。

【0079】 在本發明的某些實施方案中， $R^d$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)OR_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{d2}(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-OC(R_{d1}R_{d2})_n(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}S(O)_mR_{d3}$ ，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被羥基、硝基、巰基、側氧、氰基、鹵素、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $C_{6-10}$  芳基、5-10 員雜芳基、3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代。

【0080】 在本發明的某些實施方案中， $R^d$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)OR_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{d2}(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-OC(R_{d1}R_{d2})_n(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、-

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{d2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{d3}$ ，該胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被羥基、鹵素、胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代。

**【0081】** 在本發明的某些實施方案中， $\text{R}^d$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-3}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-3}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-3}$  烯基、 $\text{C}_{2-3}$  炔基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基、5-10 員雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{d1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{d1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{d1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{d1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{d2}\text{R}_{d3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{d2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{d3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{d2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{d3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{d2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{d2}\text{R}_{d3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{d2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{d3}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{d1}\text{R}_{d2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{d3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{d2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{d3}$ ，該胺基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-3}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-3}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-3}$  烯基、 $\text{C}_{2-3}$  炔基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基和 5-10 員雜芳基，視需要地可以進一步被羥基、鹵素、胺基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基和 3-6 員雜環基中的一個或多個取代基取代。

**【0082】** 在本發明的某些實施方案中， $\text{R}_{d1}$ 、 $\text{R}_{d2}$  和  $\text{R}_{d3}$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基，該胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被羥基、鹵素、胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代。

【0083】 在本發明的某些實施方案中， $R^d$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、經基、巰基、側氧、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{3-6}$  環烷基。

【0084】 在本發明的某些實施方案中， $R^d$  獨立地選自氫、氘、環丙基、異丙基、氰基、F、Cl、甲基、 $-CD_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCD_3$ 、甲氧基和側氧。

【0085】 在本發明的某些實施方案中， $R^d$  獨立地選自氫、環丙基、氰基、F、Cl、甲基、 $-NHCH_3$ 、甲氧基和側氧。

【0086】 在本發明的某些實施方案中， $R^d$  獨立地選自氫、環丙基、氰基、F、甲基、 $-NHCH_3$ 、甲氧基和側氧。

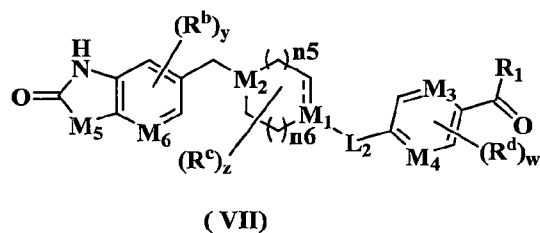
【0087】 在本發明的某些實施方案中， $R^d$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、經基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{3-6}$  環烷基。

【0088】 在本發明的某些實施方案中， $R^d$  獨立地選自氫、環丙基、氰基、F、甲基、甲氧基和側氧。

【0089】 在本發明的某些實施方案中， $w$  為 1 或 2。

【0090】 在本發明的某些實施方案中， $w$  為 1。

【0091】 在本發明的某些實施方案中，該通式(I)所示的化合物為通式(VII)所示的化合物：



其中，

$L_2$  為鍵或 O ；

$\diagup$  為單鍵或雙鍵 ；

$M_1$  為 C 或  $CR_2$  ；

$M_2$  為 N 或  $CR_3$  ；

$M_3$  為 N 或  $CR_4$  ；

$M_4$  為 N 或  $CR_5$  ；

$M_5$  為  $-CR_6R_7-$ 、 $-CR_6R_7-CR_8R_9-$ 、 $-CR_6=CR_8-$ 、 $-CR_6R_7-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(=O)-$ 、-

$CR_6R_7-O-$ 或 $-CR_6=N-$  ；

$M_6$  為 N 或  $CR_{10}$  ；

**【0092】**  $R_1$  選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$  或  $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$  ；

**【0093】**  $R_{11}$ 、 $R_{22}$  和  $R_{33}$  各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基 ；

**【0094】**  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  相同或不同，各自獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基 ；較佳地， $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  獨立地為氫、氘、鹵素、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{3-6}$  環烷基 ；

【0095】  $R^b$  選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷基；

【0096】  $R^c$  選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷基；

【0097】  $R^d$  選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷基；

【0098】  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$  和  $R_{10}$  相同或不同，各自獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基；較佳地， $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  獨立地為氫、氖、鹵素、氰基、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{3-6}$  環烷基；

【0099】 或者， $R_6$ 、 $R_7$  同相鄰的碳原子相連形成  $C_{3-6}$  環烷基，該  $C_{3-6}$  環烷基視需要地被氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基和胺基中的一個或多個取代；

【0100】 或者， $R_6$ 、 $R_8$  同相鄰的碳原子相連形成  $C_{3-6}$  環烷基，該  $C_{3-6}$  環烷基視需要地被氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基和胺基中的一個或多個取代；

【0101】  $n_5$  和  $n_6$  獨立地為 0、1 或 2；

【0102】  $w$  為 1 或 2，

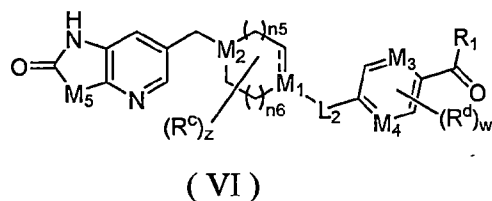
【0103】  $y$  為 1 或 2，

【0104】  $z$  為 1 或 2，且

【0105】  $n$  為 0、1、2 或 3。

【0106】 在本發明的某些實施方案中， $M_6$  為 N 或 C-CN。

【0107】 在本發明的某些實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其為通式(VI)所示的化合物：



其中，

$L_2$  為鍵或 O；

$\diagup$  為單鍵或雙鍵；

$M_1$  為 C 或  $CR_2$ ；

$M_2$  為 N 或  $CR_3$ ；

$M_3$  為 N 或  $CR_4$ ；

$M_4$  為 N 或  $CR_5$ ；

$M_5$  為  $-CR_6R_7-$ 、 $-CR_6R_7-CR_8R_9-$ 、 $-CR_6=CR_8-$ 、 $-CR_6R_7-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(=O)-$ 、 $-CR_6R_7-O-$  或  $-CR_6=N-$ ；

$R_1$  選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$  或  $(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ ；

【0108】  $R_{11}$ 、 $R_{22}$  和  $R_{33}$  各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基；

【0109】  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  相同或不同，各自獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基；較佳地， $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  獨立地為氫、氖、鹵素、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{3-6}$  環烷基；

【0110】  $R^c$  選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷基；

【0111】  $R^d$  選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷基；

【0112】  $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  相同或不同，各自獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基；較佳地， $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  獨立地為氫、氖、鹵素、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{3-6}$  環烷基；

【0113】 或者， $R_6$ 、 $R_7$  同相鄰的碳原子相連形成  $C_{3-6}$  環烷基，該  $C_{3-6}$  環烷基視需要地被氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基和胺基中的一個或多個取代；

【0114】 或者， $R_6$ 、 $R_8$  同相鄰的碳原子相連形成  $C_{3-6}$  環烷基，該  $C_{3-6}$  環烷基視需要地被氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基和胺基中的一個或多個取代；

【0115】  $n_5$  和  $n_6$  獨立地為 0、1 或 2；

【0116】  $w$  為 1 或 2；

【0117】  $z$  為 1 或 2，且

【0118】  $n$  為 0、1、2 或 3。

【0119】 在本發明的某些實施方案中， $M_3$  為 N、CH 或 CF。

【0120】 在本發明的某些實施方案中， $M_1$  為 CH 或 C。

【0121】 在本發明的某些實施方案中， $M_1$  為 CH 或 CD。

【0122】 在本發明的某些實施方案中， $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  獨立地為氫、甲基、乙基、甲氧基、乙炔基、丙炔基或環丙基；或者， $R_6$ 、 $R_7$  同相鄰的碳原子相連形成環丙基；或者， $R_6$ 、 $R_8$  同相鄰的碳原子相連形成環丙基。

【0123】 在本發明的某些實施方案中， $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  獨立地為氫、甲基、乙基、甲氧基、乙炔基或環丙基；或者， $R_6$ 、 $R_7$  同相鄰的碳原子相連形成環丙基；或者， $R_6$ 、 $R_8$  同相鄰的碳原子相連形成環丙基。

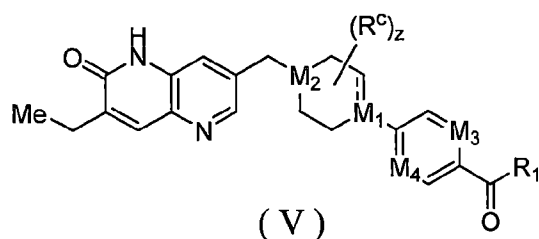
【0124】 在本發明的某些實施方案中， $R_1$  為  $-NHCH_3$  或  $-NH$ -環丙基。

【0125】 在本發明的某些實施方案中， $R^d$  為氫、氟、氯或環丙基。

【0126】 在本發明的某些實施方案中， $R^d$  為氫或環丙基。

【0127】 在本發明的某些實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其為通式

(V)所示的化合物：



其中， $\diagup$  為單鍵或雙鍵；

$M_1$  為 C 或  $CR_2$ ；

$M_2$  為 N 或  $CR_3$ ；

$M_3$  為 N 或  $CR_4$  ；

$M_4$  為 N 或  $CR_5$  ；

【0128】  $R_1$  選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$  或  $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$  ；

【0129】 或者， $R_1$  選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基；較佳地， $R_1$  選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  氘代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-10 員雜環基；更佳地， $R_1$  選自氫、氘、氰基、甲基、乙基、丙基、異丙基、羥甲基、羥乙基、羥丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或含 1-3 個氧、氮或硫原子的 3-8 員雜環基，該環丙基、環丁基、環戊基、環己基和含 1-3 個氧、氮或硫原子的 3-8 員雜環基，視需要地可以進一步被取代；

【0130】  $R_{11}$ 、 $R_{22}$  和  $R_{33}$  各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基；

【0131】  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  相同或不同，各自獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或

5-12 員雜芳基；較佳地， $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和  $R_5$  獨立地為氫、氖、鹵素、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{3-6}$  環烷基；

【0132】  $R^c$  選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基或  $C_{3-6}$  環烷基；

【0133】  $z$  為 1 或 2，且

【0134】  $n$  為 0、1、2 或 3。

【0135】 在本發明的某些實施方案中， $M_1$  為 C 或 CH。

【0136】 在本發明的某些實施方案中， $M_2$  為 CH。

【0137】 在本發明的某些實施方案中， $M_4$  為 CH。


【0138】 在本發明的某些實施方案中， $M_3$  為 N 或 CF。

【0139】 在本發明的某些實施方案中， $R_1$  選自  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  氖代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$  或  $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ 。

【0140】 在本發明的某些實施方案中， $R_{11}$ 、 $R_{22}$ 和  $R_{33}$  各自獨立地選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{2-3}$  烯基、 $C_{2-3}$  炔基、 $C_{1-3}$  氖代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  鹵烷氧基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基或 5-10 員雜芳基。

【0141】 在本發明的某些實施方案中， $R_1$  為  $-NHCH_3$ 、 或 。

【0142】 在本發明的某些實施方案中，通式(V)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，

 為雙鍵；

$M_1$  為 C ；

$M_2$  為 N 或 CH ；

$M_3$  為 N 或 CH ；

$M_4$  為 N 或 CH ；

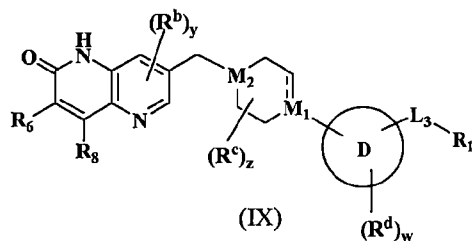
【0143】  $R_1$  選自  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  氘代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  經烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $-R_{11}$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-NR_{22}R_{33}$  或  $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$  ；

【0144】  $R_{11}$ 、 $R_{22}$  和  $R_{33}$  各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $C_{1-3}$  氘代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  鹵烷氧基、 $C_{1-3}$  經烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、4-6 員雜環基、苯基或 5-6 員雜芳基 ；

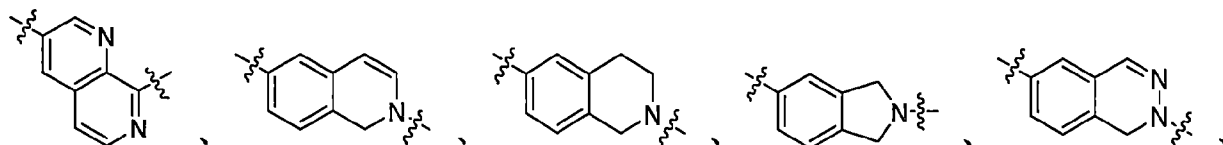
【0145】  $R^c$  選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基或  $C_{3-3}$  環烷基 ；

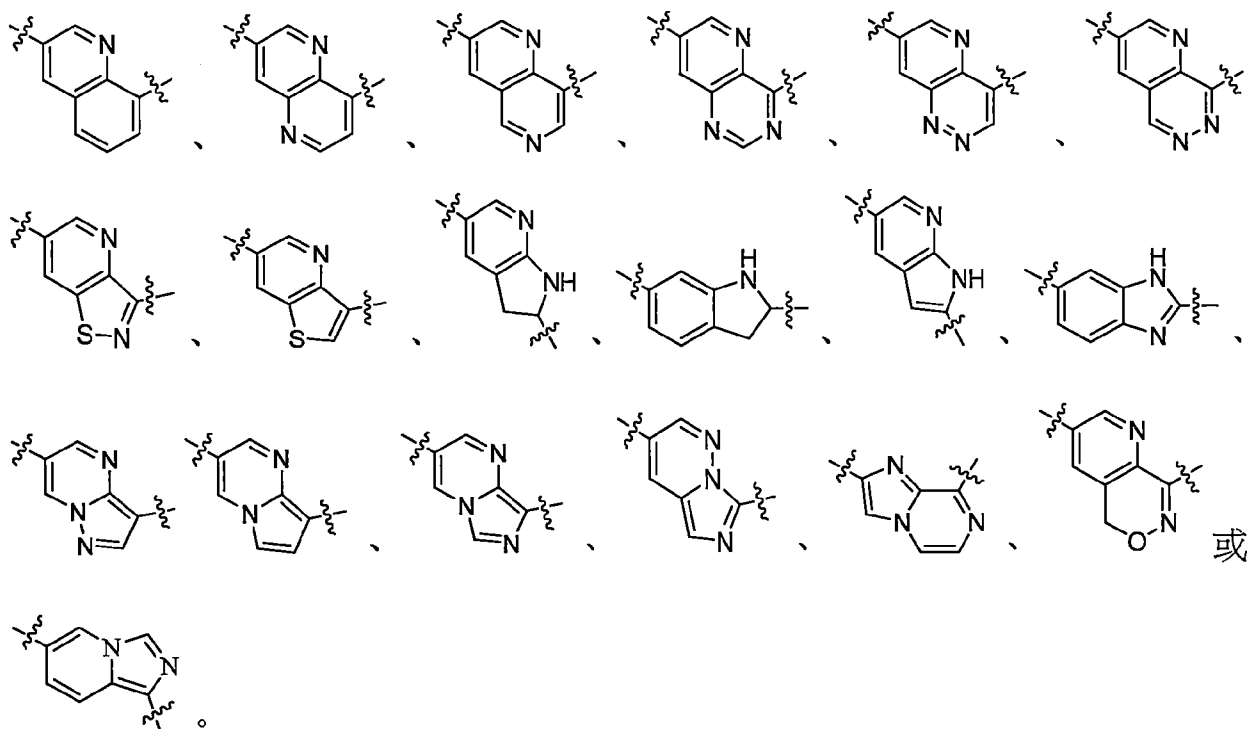
【0146】  $z$  為 1 或 2 。

【0147】 在本發明的某些實施方案中，該化合物進一步如通式(IX)所示：

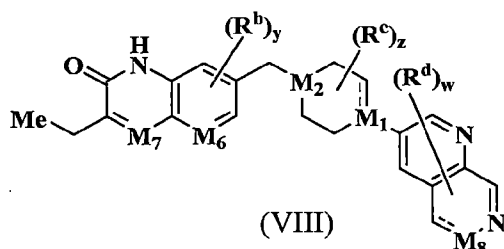


其中，環 D 為 9-10 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基或 9-10 員雜芳基；較佳為 6 員雜芳環并 6 員雜芳環、6 員雜芳環并 6 員雜環或 6 員雜芳環并 5 員雜環；更佳為





【0148】 在本發明的某些實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其為通式(VIII)所示的化合物：



其中，

==代表單鍵或雙鍵；

$M_1$  為 N、C 或  $CR_2$ ；

$M_2$  為 N 或  $CR_3$ ；

$M_6$  為 N 或  $CR_{10}$ ；

$M_7$  為  $CR_{12}$  或 N；

$M_8$  為  $CR_{13}$  或 O；較佳地， $==M_8$  為  $==CR_{13}$  或  $-O$ ；

【0149】  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$  和  $R_{13}$  相同或不同，各自獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、視需要地被一個或多個  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基；較佳地， $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$  和  $R_{13}$  相同或不同，各自獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、視需要地被一個或多個  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  氖代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基；

【0150】  $R^b$  選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被一個或多個  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷基；較佳為氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被一個或多個  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基；

【0151】  $R^c$  選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被一個或多個  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷基；較佳為氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被一個或多個  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基；

【0152】  $R^d$  選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被一個或多個  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷基；較佳為氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被一個或多個  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基；

【0153】  $w$ 、 $y$  和  $z$  各自獨立地為 1、2、3 或 4。

【0154】 在通式(VIII)中， $=M_1$  較佳為  $=C$  或  $-N$ 。

【0155】 在通式(VIII)中， $M_2$  較佳為  $CH$ 。

【0156】 在通式(VIII)中， $M_6$ 較佳為 N 或 CH。

【0157】 在通式(VIII)中， $M_7$ 較佳為 CH 或 N。

【0158】 在通式(VIII)中， $=M_8$ 較佳為  $=CH$  或  $-O$ ；

【0159】 在通式(VIII)中， $R^b$ 較佳為氫、氘或 F。

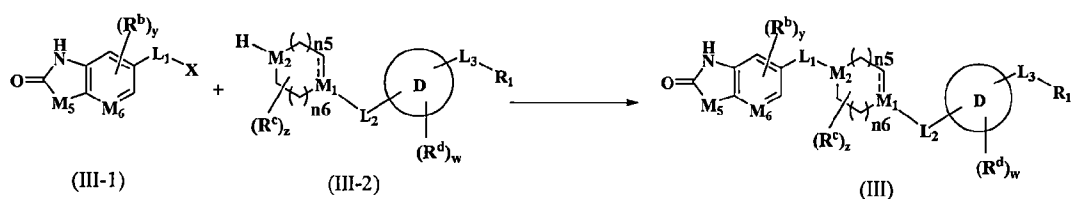
【0160】 在通式(VIII)中， $R^c$ 較佳為氫。

【0161】 在通式(VIII)中， $R^d$ 較佳為氫、氘、F、Cl、甲基、 $-CD_3$ 、 $-NHCH_3$ 。

【0162】 在通式(VIII)中， $w$ 較佳為 1 或 2。

【0163】 在通式(VIII)中， $y$ 較佳為 1。

【0164】 本發明還提供一種所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽的製備方法，其中，該化合物如通式(III)所示，將如通式(III-1)所示的化合物和如通式(III-2)所示的化合物進行如下該反應即可，

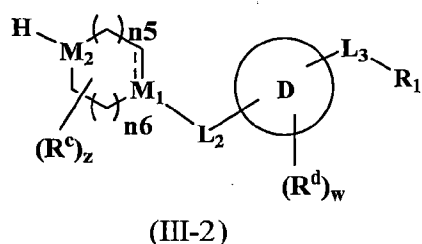


其中，X 為鹵素，較佳為氟、氯、溴或碘；

較佳地，該反應在鹼和催化劑的條件下進行；該鹼較佳為 DIPEA；該催化劑較佳為碘化鉀；

$\text{M}_1$ 、 $M_2$ 、 $M_5$ 、 $M_6$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $L_1$ 、 $L_2$ 、 $L_3$ 、 $R_1$ 、環 D、 $n_5$ 、 $n_6$ 、 $y$ 、 $z$  和  $w$  同前所述。

【0165】 本發明還提供了一種如通式(III-2)所示的化合物，



其中， $\diagup$ 、 $M_1$ 、 $M_2$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $L_2$ 、 $L_3$ 、 $R_1$ 、環 D、 $n_5$ 、 $n_6$ 、 $z$  和  $w$  同前所述。

【0166】本發明進一步關於一種醫藥組成物，其包括治療有效劑量的任一所示的通式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【0167】本發明進一步關於任一所示的通式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或該醫藥組成物在製備 PARP 抑制劑藥物中的應用；其中該 PARP 較佳為 PARP1。

【0168】本發明進一步關於通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或其醫藥組成物在製備治療癌症、缺血性疾病或神經退化性疾病的藥物中的應用，其中該癌症較佳選自乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、血液癌、胃癌、結直腸癌、胃腸癌和肺癌。

【0169】本發明進一步關於通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或其醫藥組成物治療癌症、缺血性疾病或神經退化性疾病的方法。

【0170】本發明還關於一種治療預防和/或治療缺血性疾病、神經退化性疾病、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、血液癌、胃腸癌或肺癌的方法，其包括向患者施用治療有效劑量的通式(I)所示的化合物其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或其醫藥組成物。較佳地，胃腸癌選自胃癌和結直腸癌。

【0171】 本發明還提供了使用本發明的化合物或醫藥組成物治療疾病狀況的方法，該疾病狀況包括但不限於與PARP激酶功能障礙有關的狀況。PARP較佳為PARP1或PARP2。

【0172】 本發明還關於治療哺乳動物中的癌症病症的方法，其包括向該哺乳動物施用治療有效量的本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、前體藥物、溶劑化物、水合物或衍生物。

【0173】 在本發明的某些實施方案中，本方法關於諸如癌症、缺血性疾病或神經退化性疾病等病症的治療。

【0174】 在本發明的某些實施方案中，本方法關於乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、血液癌、胃腸癌或肺癌的治療；較佳地，胃腸癌選自胃癌和結直腸癌。

【0175】 在本發明的某些實施方案中，本方法關於卵巢癌或乳腺癌的治療。

【0176】 在本發明的某些實施方案中，該癌症為乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌。

## 發明的詳細說明

【0177】 除非有相反陳述，在說明書和申請專利範圍中使用的術語具有下述含義。

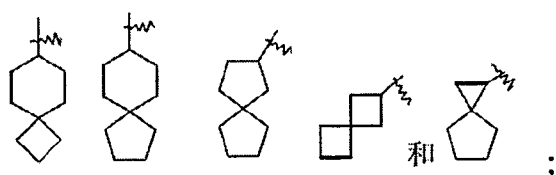
【0178】 術語“烷基”指飽和脂肪族烴基團，其為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 1 至 8 個碳原子的烷基，更佳 1 至 6 個碳原子的烷基，最更佳 1 至 3 個碳原子的烷基。非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲

基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各種支鏈異構體等。更佳的是含有 1 至 6 個碳原子的低級烷基，非限制性實施例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，該取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羧基或羧酸酯基，本發明較佳甲基、乙基、異丙基、第三丁基、鹵烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羥基取代的烷基。

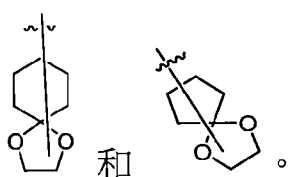
【0179】術語“亞(伸)烷基”是指烷基的一個氫原子進一步被取代，例如：“亞甲基”指-CH<sub>2</sub>-、“亞(伸)乙基”指-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、“亞(伸)丙基”指-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、“亞(伸)丁基”指-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-等。術語“烯基”指由至少由兩個碳原子和至少一個碳-碳雙鍵組成的如上定義的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基。

【0180】術語“環烷基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，環烷基環包含3至20個碳原子，較佳包含3至12個碳原子，更佳包含3至6個碳原子。單環環烷基的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等；多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的環烷基，較佳環丙基、環丁基、環己基、環戊基和環庚基。

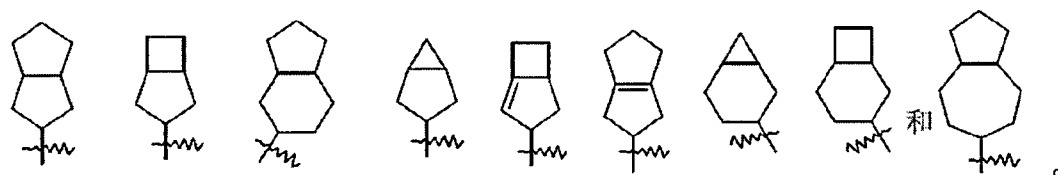
【0181】術語“螺環烷基”指5至20員的單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的π電子系統。較佳為6至14員，更佳為7至10員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基或多螺環烷基，較佳為單螺環烷基和雙螺環烷基。更佳為4員/4員、4員/5員、4員/6員、5員/5員或5員/6員單螺環烷基。螺環烷基的非限制性實例包括：



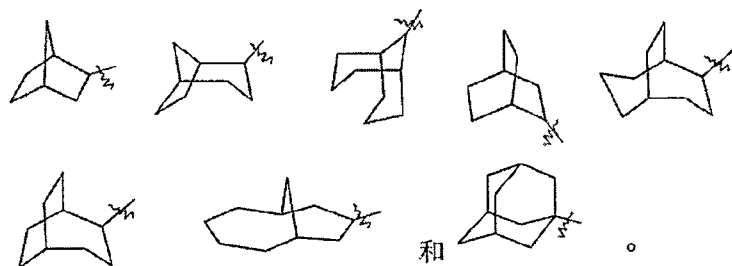
【0182】也包含單螺環烷基與雜環烷基共用螺原子的螺環烷基，非限制性實例包括：



【0183】術語“稠環烷基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對碳原子的全碳多環基團，其中一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠環烷基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環烷基。稠環烷基的非限制性實例包括：



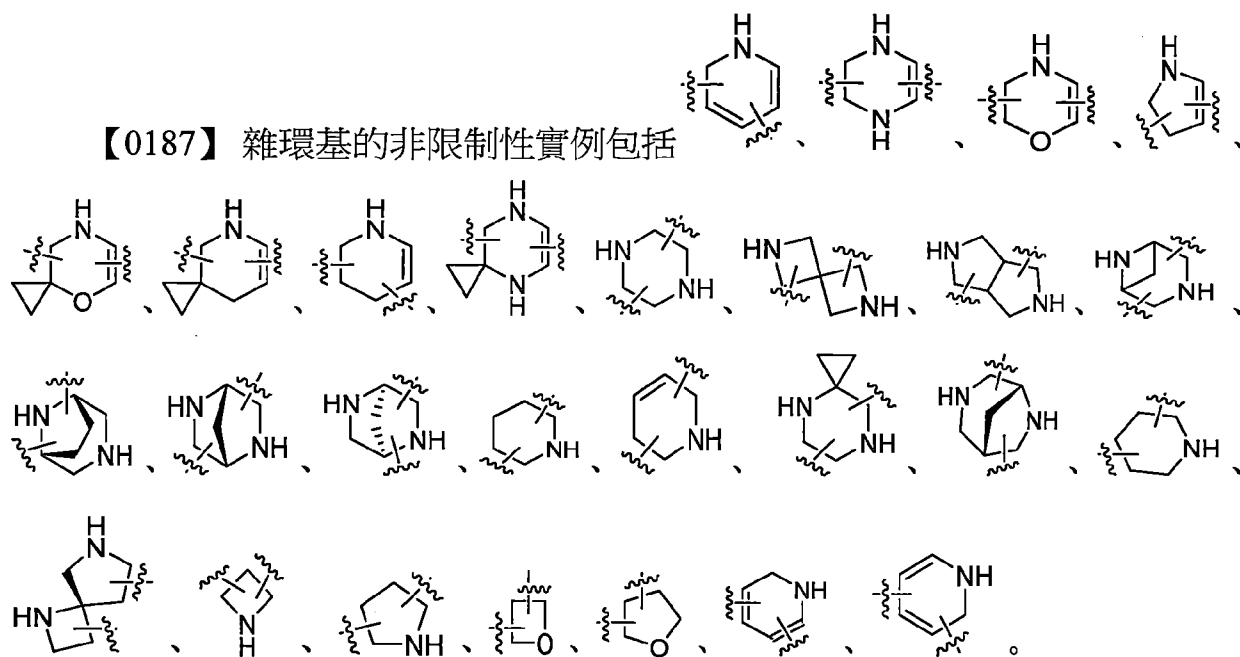
【0184】術語“橋環烷基”指 5 至 20 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子的全碳多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基，較佳為雙環、三環或四環，更佳為雙環或三環。橋環烷基的非限制性實例包括：



【0185】該環烷基環可以稠合於芳基、雜芳基或雜環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為環烷基，非限制性實例包括茚滿基、四氫萘基、苯并環庚烷基等。環烷基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羧基或羧酸酯基。

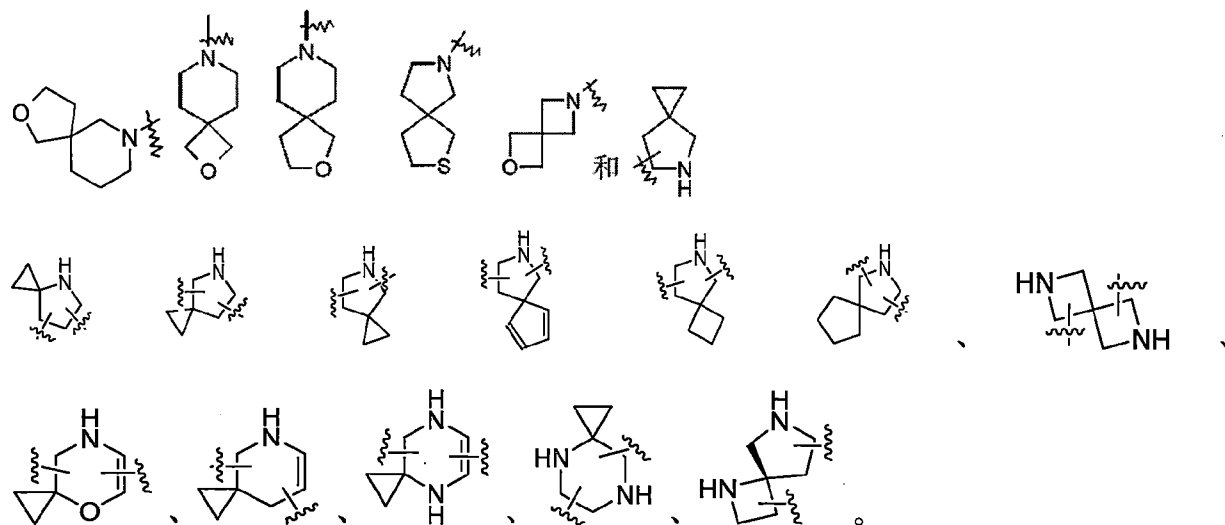
【0186】術語“雜環基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包含 3 至 20 個環原子，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整數 0 至 2) 的雜原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的環部分，其餘環原子為碳；其中該環原子可以進一步為硼或  $P(O)_p$  (其中  $p$  是整數 0 至 2)。較佳包含 3 至 12 個環原子，其中 1~4 個是雜原子；更佳包含 3 至 8 個環原子；最佳包含 3 至 8 個環原子。單環雜環基的非限制性實例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫咪唑基、二氫呋喃基、二氫吡啶基、二氫吡咯基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、高哌嗪基、吡喃基等，較佳四氫呋喃基、吡啶烷基、嗎啉基、哌嗪基和吡喃基。多環雜環基包括螺環、稠環和橋環的雜環基；其中涉及到的螺環、稠環和橋環的雜環基視需要與其他基團藉由單鍵相連接，或者藉由環上的任意兩個或者兩個以上的原子與其他環烷基、雜環基、芳基和雜芳基進一步并環連接。

【0187】雜環基的非限制性實例包括

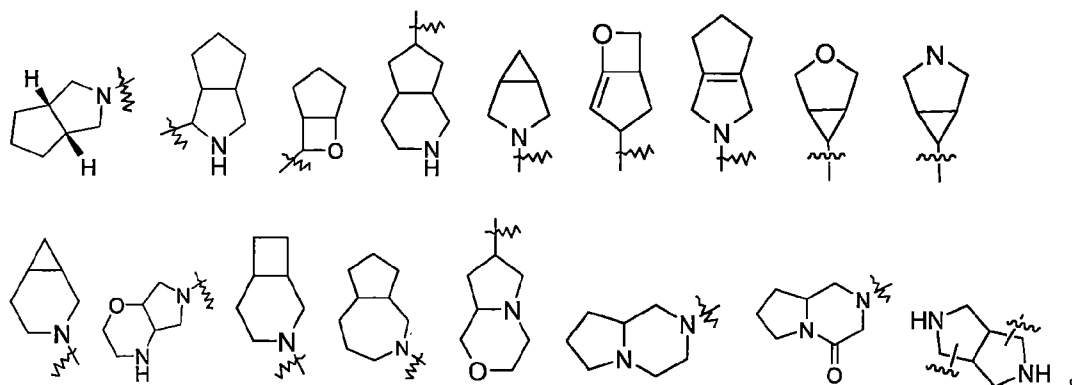


【0188】術語“螺雜環基”指 5 至 20 員的單環之間共用一個原子(稱螺原子)

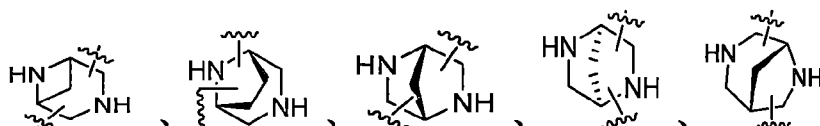
的多環雜環基團，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺雜環基分為單螺雜環基、雙螺雜環基或多螺雜環基，較佳為單螺雜環基和雙螺雜環基。更佳為 4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺雜環基。螺雜環基的非限制性實例包括：

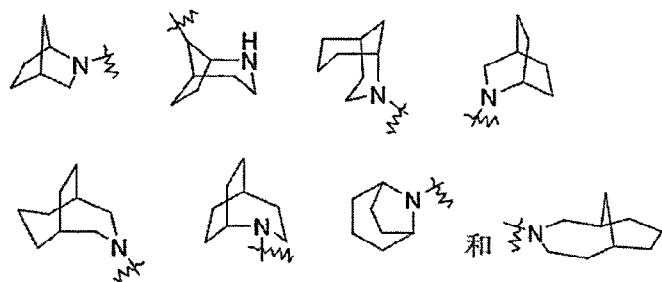


【0189】術語“稠雜環基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對原子的多環雜環基團，一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠雜環基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環稠雜環基。稠雜環基的非限制性實例包括：

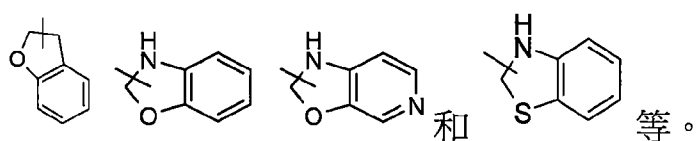


【0190】術語“橋雜環基”指 5 至 14 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的原子的多環雜環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋雜環基，較佳為雙環、三環或四環，更佳為雙環或三環。橋雜環基的非限制性實例包括：



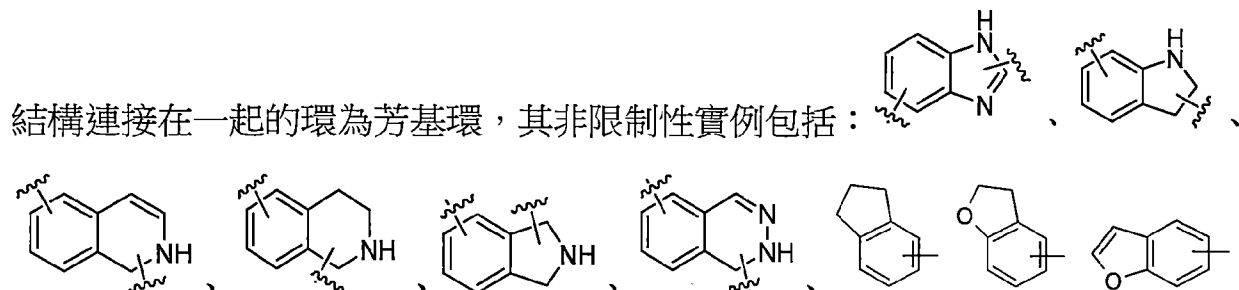


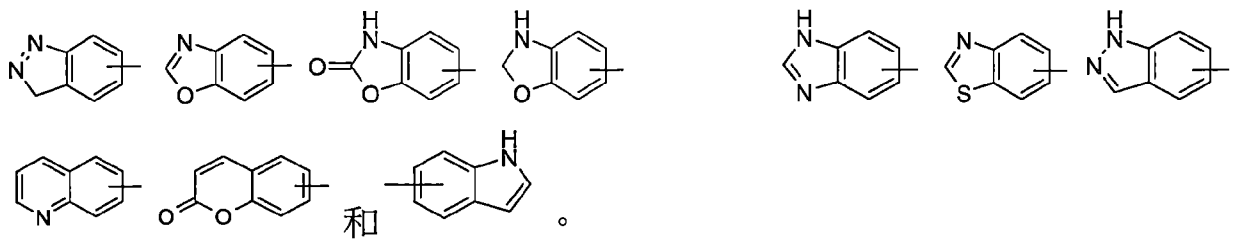
【0191】該雜環基環可以稠合於芳基、雜芳基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，其非限制性實例包括：



【0192】雜環基可以是視需要地經取代或非經取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羧基或羧酸酯基。

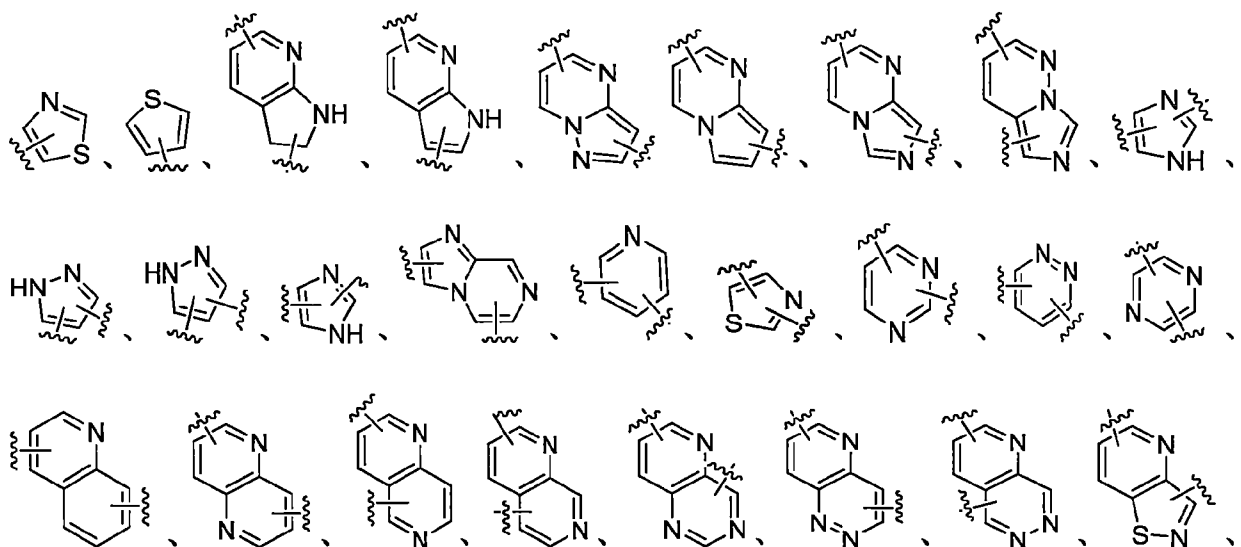
【0193】術語“芳基”指具有共軛的  $\pi$  電子體系的 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共享毗鄰碳原子對的環)基團，較佳為 6 至 10 員，例如苯基和萘基。更佳苯基。該芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體

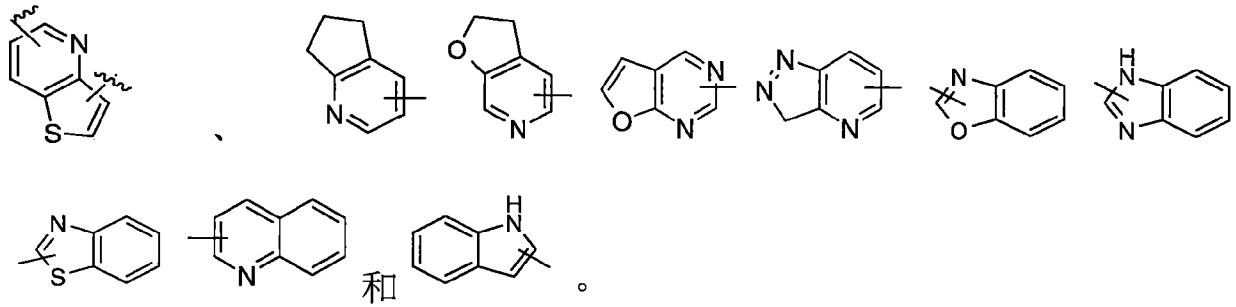




【0194】芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巯基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0195】術語“雜芳基”指包含 1 至 4 個雜原子、5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子選自氧、硫和氮。雜芳基較佳為 5 至 10 員，更佳為 5 員或 6 員，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，較佳為三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基；更有選三唑基、吡咯基、噻吩基、噻唑基和嘧啶基。該雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，其非限制性實例包括：





**【0196】** 雜芳基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

**【0197】** 術語“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的環烷基)，其中烷基的定義如上所述。烷氧基的非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基。烷氧基可以是視需要地經取代或非經取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

**【0198】** “鹵烷基”指被一個或多個鹵素取代的烷基，其中烷基如上所定義。

**【0199】** “鹵烷氧基”指被一個或多個鹵素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定義。

**【0200】** “羥烷基”指被羥基取代的烷基，其中烷基如上所定義。

**【0201】** “烯基”指鏈烯基，又稱烯烴基，其中該烯基可以進一步被其他相關基團取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰

基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0202】“炔基”指( $\text{CH}\equiv\text{C}-$ )，其中該炔基可以進一步被其他相關基團取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0203】“羥基”指-OH 基團。

【0204】“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

【0205】“胺基”指- $\text{NH}_2$ 。

【0206】“氰基”指-CN。

【0207】“硝基”指- $\text{NO}_2$ 。

【0208】“羧基”指-C(O)OH。

【0209】“THF”指四氫呋喃。

【0210】“EtOAc”指乙酸乙酯。

【0211】“MeOH”指甲醇。

【0212】“DMF”指 N,N-二甲基甲醯胺。

【0213】“DIPEA”指二異丙基乙胺。

【0214】“TFA”指三氟乙酸。

【0215】“MeCN”指乙腈。

【0216】“DMA”指 N,N-二甲基乙醯胺。

【0217】“ $\text{Et}_2\text{O}$ ”指乙醚。

【0218】“DCE”指 1,2 二氯乙烷。

- 【0219】 “DIPEA”指 N, N-二異丙基乙胺。
- 【0220】 “NBS”指 N-溴琥珀醯亞胺。
- 【0221】 “NIS”指 N-碘丁二醯亞胺。
- 【0222】 “Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。
- 【0223】 “Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>”指 三(二亞苄基丙酮)二鈀。
- 【0224】 “Dppf”指 1,1'-雙二苯基膦二茂鐵。
- 【0225】 “HATU”指 2-(7-氧化苯并三唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽。
- 【0226】 “KHMDS”指六甲基二矽基胺基鉀。
- 【0227】 “LiHMDS”指雙三甲基矽基胺基鋰。
- 【0228】 “MeLi”指甲基鋰。
- 【0229】 “n-BuLi”指正丁基鋰。
- 【0230】 “NaBH(OAc)<sub>3</sub>”指三乙醯氧基硼氫化鈉。
- 【0231】 “X 選自 A、B、或 C”、“X 選自 A、B 和 C”、“X 為 A、B 或 C”、“X 為 A、B 和 C”等不同用語均表達了相同的意義，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一種或幾種。

【0232】 本發明所述的氫原子均可被其同位素氘所取代，本發明涉及的實施例化合物中的任一氫原子也均可被氘原子取代。

【0233】 “視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。例如，“視需要被烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

【0234】“取代的”指基團中的一個或多個氫原子，較佳為最多 5 個，更佳為 1~3 個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，所屬技術領域具有通常知識者能夠在不付出過多努力的情況下確定(藉由實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

【0235】“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，以利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0236】“藥學上可接受鹽”是指本發明化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物體內時具有安全性和有效性，且具有應有的生物活性。

#### 【圖式簡單說明】

【0237】圖 1 實施例 1 在 MDA-MB-436 模型中單次給藥 24h 內對 PAR 的抑制；

【0238】圖 2 實施例 1 在 MDA-MB-436 模型中單次給藥 24-72h 內對 PAR 的抑制。

#### 【實施方式】

【0239】以下結合實施例進一步描述本發明，但這些實施例並非限制著本發明的範圍。

#### [實施例]

【0240】本發明的化合物結構是藉由核磁共振 (NMR) 或/和液質聯用色譜 (LC-MS)來確定的。NMR 化學位移( $\delta$ )以百萬分之一 (ppm) 的單位給出。NMR 的測定是用 Bruker AVANCE-400 核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞砒 (DMSO- $d_6$ )，氘代甲醇 (CD<sub>3</sub>OD) 和氘代氯仿 (CDCl<sub>3</sub>)，內標為四甲基矽烷 (TMS)。

【0241】液質聯用色譜 LC-MS 的測定用 Agilent 1200 Infinity Series 質譜儀。HPLC 的測定使用安捷倫 1200DAD 高壓液相色譜儀 (Sunfire C18 150 × 4.6 mm 色譜管柱)和 Waters 2695-2996 高壓液相色譜儀 (Gimini C18 150 × 4.6 mm 色譜管柱)。

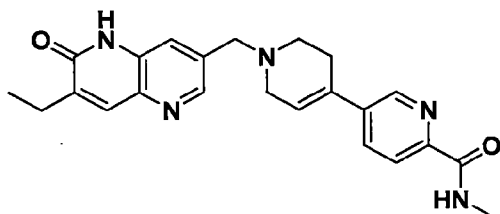
【0242】薄層層析矽膠板使用煙臺黃海 HSGF254 或青島 GF254 矽膠板，TLC 採用的規格是 0.15 mm~0.20 mm，薄層層析分離純化產品採用的規格是 0.4 mm~0.5 mm。管柱層析一般使用煙臺黃海矽膠 200~300 目矽膠為載體。

【0243】本發明實施例中的起始原料是已知的並且可以在市場上買到，或者可以採用或按照本領域已知的方法來合成。

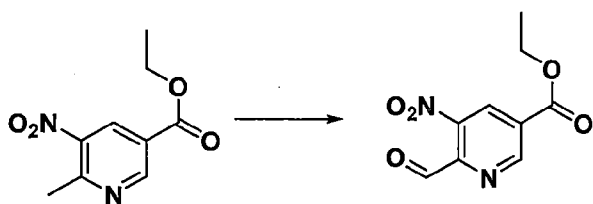
【0244】在無特殊說明的情況下，本發明的所有反應均在連續的磁力攪拌下，在乾燥氮氣或氬氣氛下進行，溶劑為乾燥溶劑，反應溫度單位為攝氏度。

#### 【0245】實施例 1

1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



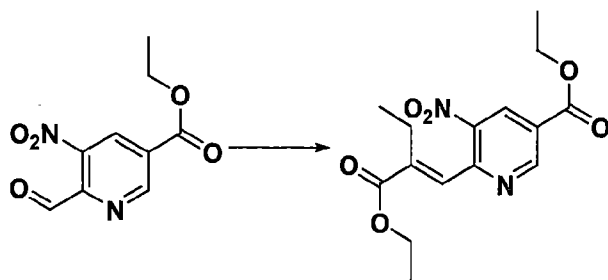
#### 【0246】第一步：乙基 6-甲醯基-5-硝基尼古丁酸酯的製備



【0247】 往乙基 6-甲基-5-硝基尼古丁酸酯 (5.0 g, 23.8 mmol) 的 1,4-二噁烷溶液 (25 mL) 中加入二氧化硒 (3.96 g, 35.68 mmol), 加熱至 110°C 下攪拌 20 小時, 反應冷卻至室溫後, 矽藻土減壓過濾, 過濾後減壓濃縮有機溶劑, 管柱層析分離得到棕色油狀化合物乙基 6-甲醯基-5-硝基尼古丁酸酯 (4.8 g, 90%)。

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

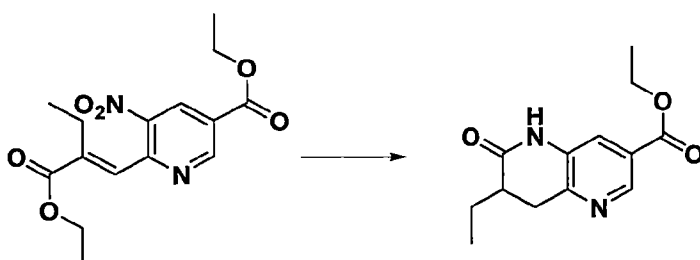
【0248】 第二步: 乙基 (E)-6-(2-(乙酯基)丁-1-烯-1-基)-5-硝基尼古丁酸酯的製備



【0249】 冰浴下, 往 NaH (60 wt%, 2.0 g, 50.6 mmol) 的四氫呋喃 (30 mL) 溶液中, 緩慢滴加三乙基 2-磷羧基丁酸酯 (12.8 g, 50.6 mmol), 然後在冰浴下攪拌 0.5 小時, 再升至室溫攪拌 0.5 小時, 接著加熱至 40°C, 攪拌 10 分鐘。反應冷卻至 -78°C, 緩慢滴加乙基 6-甲醯基-5-硝基尼古丁酸酯 (4.8 g, 21 mmol) 的四氫呋喃 (20 mL) 溶液, 然後在 -78°C 下攪拌 1 小時。用飽和氯化銨水溶液淬滅反應, 用乙酸乙酯萃取三次, 合併有機相, 用飽和食鹽水洗滌, 分離有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾後減壓濃縮有機溶劑, 管柱層析分離得到標題化合物乙基 (E)-6-(2-(乙酯基)丁-1-烯-1-基)-5-硝基尼古丁酸酯 (5.1 g, 75%)。

MS  $m/z$  ( $ES^+$ ): 322.2  $[M]^+$ .

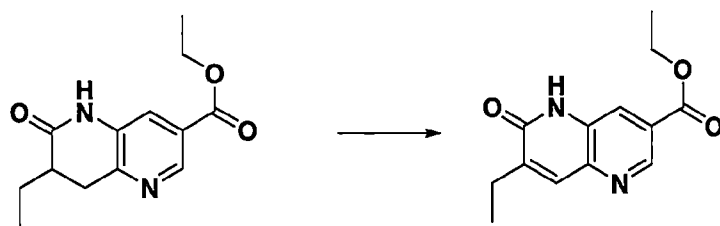
【0250】 第三步： 乙基 7-乙基-6-羰基-5,6,7,8-四氫-1,5-二氮雜萘-3-羧酸酯的製備



【0251】 往乙基 (*E*)-6-(2-(乙酯基)丁-1-烯-1-基)-5-硝基尼古丁酸酯 (3.76 g, 11.6 mmol) 的乙醇 (50 mL) 溶液中，加入鈀碳 (1.86 g, 1.76 mmol)，氫氣除氧五分鐘，反應置於氫氣氛下，室溫攪拌過夜，矽藻土減壓過濾，過濾後濾液減壓濃縮，得到粗品乙基 7-乙基-6-羰基-5,6,7,8-四氫-1,5-二氮雜萘-3-羧酸酯 (2.8 g)，直接用於下一步。

MS  $m/z$  (ESI): 249.2  $[M+H]^+$ .

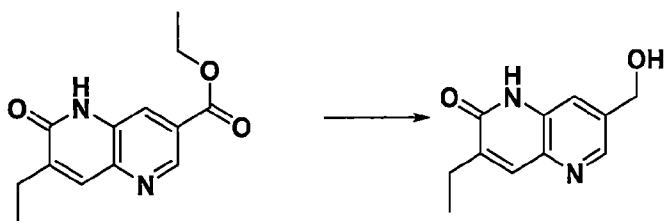
【0252】 第四步： 乙基 7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-羧酸酯的製備



【0253】 往乙基 7-乙基-6-羰基-5,6,7,8-四氫-1,5-二氮雜萘-3-羧酸酯 (2.8 g, 11.3 mmol) 的 1,4-二噁烷溶液 (50 mL) 中，加入 DDQ (2.85 g, 12.5 mmol)，加熱至 110°C 下攪拌 4 小時。反應冷卻至室溫後，矽藻土減壓過濾，濾液減壓濃縮後管柱層析分離得到化合物乙基 7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-羧酸酯 (2.1 g, 76%)。

MS m/z (ESI): 247.2 [M+H]<sup>+</sup>.

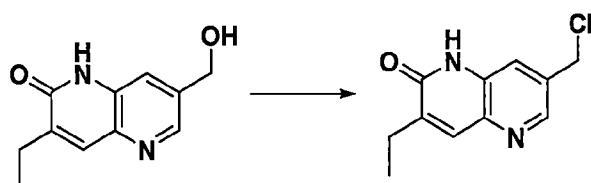
【0254】 第五步：3-乙基-7-(羥甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備



【0255】 冰浴下，往 7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-羧酸酯 (2.1 g, 8.5 mmol) 的 THF (30 mL) 溶液中，緩慢加入氫化鋁鋰的 THF 溶液 (2 M, 8.5 mL, 17.0 mmol)，然後在冰浴下繼續攪拌 2 小時。用十水合硫酸鈉淬滅反應，用矽藻土減壓過濾，濾液減壓濃縮後管柱層析分離得到化合物 3-乙基-7-(羥甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮 (1.5 g, 86%)。

MS m/z (ESI): 205.2 [M+H]<sup>+</sup>.

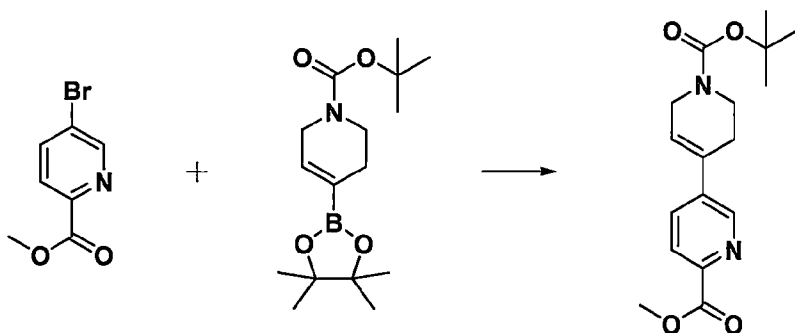
【0256】 第六步：7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備



【0257】 冰浴下，往 3-乙基-7-(羥甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮 (1.5 g, 7.4 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中，加入二氯亞砷 (3.2 mL, 44.1 mmol)，接著加入 DMF (0.06 mL, 0.77 mmol)，然後在室溫下攪拌 6 小時。減壓濃縮有機溶劑得到粗品 7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮 (1.61 g)，直接用於下一步。

MS m/z (ESI): 223.1 [M+H]<sup>+</sup>.

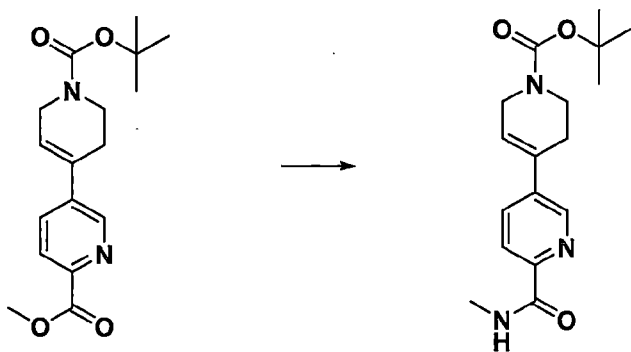
【0258】 第七步：1'-(第三-丁基) 6-甲基 3',6'-二氫-[3,4'-聯吡啶]-1',6(2'H)-二羧酸酯的製備



【0259】 室溫下，甲基 5-溴甲基吡啶酸酯 (1.0g, 4.6 mmol)，第三-丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯 (1.6g, 5.1 mmol)，1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈮 (146 mg, 0.2 mmol)，碳酸鉀 (1.6 g, 11.6 mmol) 溶於氫氣二甲基甲醯胺 (10 mL) 中，氫氣置換空氣 1 分鐘，升溫至 140°C 微波反應 30 分鐘，向反應體系中加入水，用乙酸乙酯萃取，分離有機相並用飽和食鹽水洗滌，濾液用無水硫酸鈉乾燥，過濾後減壓濃縮有機溶劑，管柱層析分離得到棕色油狀化合物 1'-(第三-丁基) 6-甲基 3',6'-二氫-[3,4'-聯吡啶]-1',6(2'H)-二羧酸酯 (620mg, 42%)。

MS m/z (ES<sup>+</sup>): 319.1 [M+H]<sup>+</sup>.

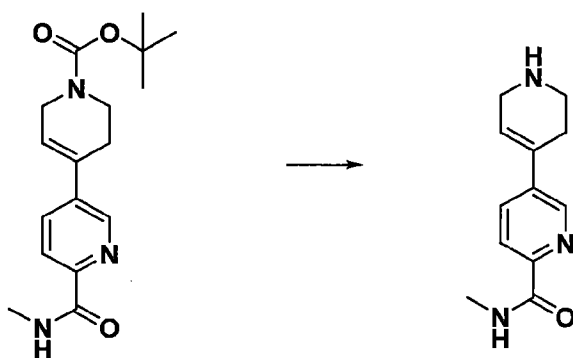
【0260】 第八步：第三-丁基 6-(甲基胺基甲醯)-3',6'-二氫-[3,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯的製備



【0261】室溫下，往 1'-(第三-丁基)6-甲基 3',6'-二氫-[3,4'-聯吡啶]-1',6(2'H)-二羧酸酯 (620 mg, 1.9 mmol) 的甲醇 (8 mL) 溶液中，加入甲胺醇溶液 (30 wt%, 2.0 g, 19.5 mmol)，然後在室溫下攪拌 4 小時，減壓濃縮反應液，加入飽和氯化銨水溶液，用 DCM 萃取三次，合併有機相，濾液用無水硫酸鈉乾燥，過濾後減壓濃縮有機溶劑得到粗品第三-丁基 6-(甲基胺基甲醯)-3',6'-二氫-[3,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯 (600mg)，未作進一步純化，直接用於下一步。

MS m/z (ESI): 318.2 [M+H]<sup>+</sup>.

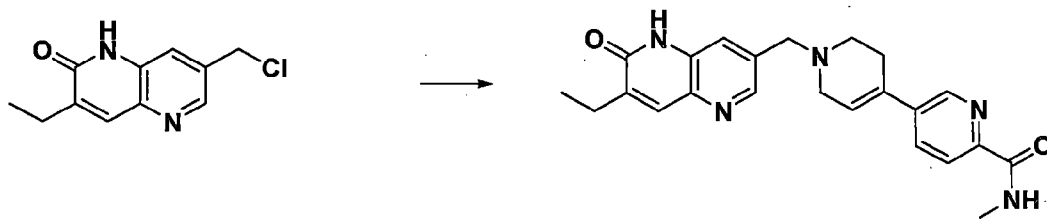
【0262】第九步：N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備



【0263】冰浴下，往第三-丁基 6-(甲基胺基甲醯)-3',6'-二氫-[3,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯 (200 mg, 0.6 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中，加入三氟醋酸 (1 mL)，反應在室溫下攪拌 4 小時，減壓濃縮有機溶劑得到粗品 N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺 (155 mg)，未作進一步純化，直接用於下一步。

MS m/z (ESI): 218.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0264】第十步：1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備



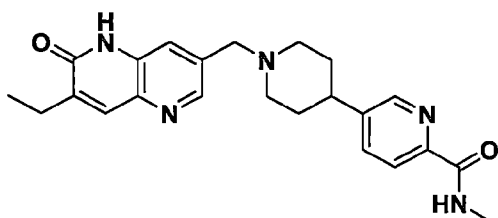
【0265】 往 7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮 (20 mg, 0.09 mmol)，N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺 (52 mg, 0.24 mmol) 的乙腈 (3 mL) 溶液中，加入 DIPEA (58 mg, 0.45 mmol) 和碘化鉀 (3 mg, 0.02 mmol)，加熱至 80°C 下攪拌 2 小時。反應冷卻至室溫後，減壓過濾，濾液減壓濃縮後管柱層析分離得到化合物 1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氫雜萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺 (6.2 mg, 17%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.76-11.91 (m, 1H), 8.68-8.73 (m, 2H), 8.40-8.44 (m, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.41-6.44 (m, 1H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 3H), 2.66-2.74 (m, 2H), 2.51-2.59 (m, 4H), 1.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);

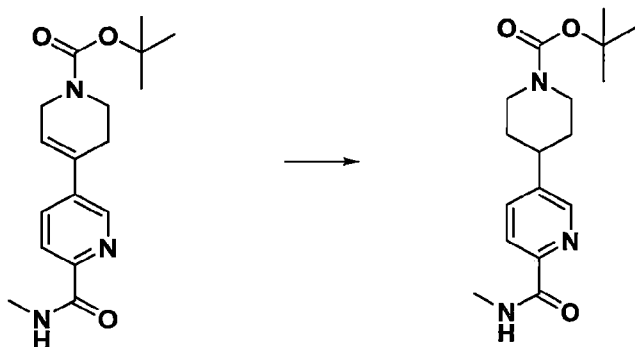
MS  $m/z$  (ESI): 404.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 【0266】 實施例 2

5-(1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氫雜萘-3-基)甲基)哌啶-4-基)-N-甲基甲  
基吡啶醯胺



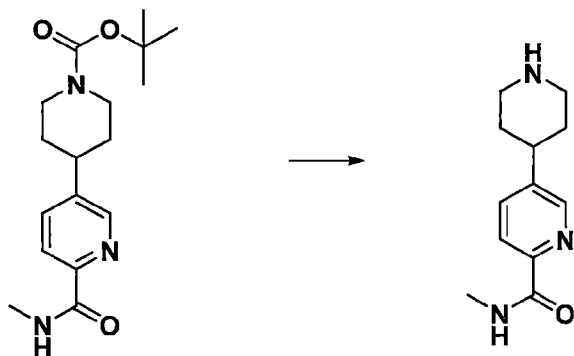
【0267】 第一步：第三-丁基 4-(6-(甲基胺基甲醯)吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸酯的製備



【0268】 氫氣條件下，往第三-丁基 6-(甲基胺基甲醯)-3',6'-二氫-[3,4'-聯吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯(400 mg, 1.3 mmol)的甲醇(8 mL)溶液中，加入 Pd/C(50 mg)，用氫氣置換空氣三次，室溫攪拌 16 小時，過濾後減壓濃縮有機溶劑得到粗品第三-丁基 4-(6-(甲基胺基甲醯)吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸酯(280 mg)，未作進一步純化，直接用於下一步。

MS m/z (ESI): 320.2 [M+H]<sup>+</sup>.

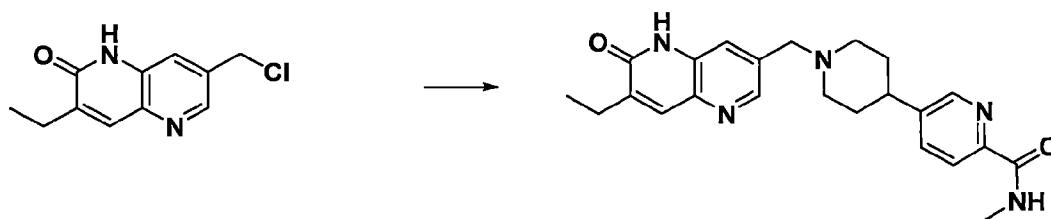
【0269】 第二步：N-甲基-5-(哌啶-4-基)甲基吡啶醯胺的製備



【0270】 冰浴下，往第三-丁基 4-(6-(甲基胺基甲醯)吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸酯(280 mg, 0.88 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中，加入鹽酸二噁烷(2 mL)，反應在室溫下攪拌 4 小時，減壓濃縮有機溶劑得到粗品 N-甲基-5-(哌啶-4-基)甲基吡啶醯胺(230 mg)，未作進一步純化，直接用於下一步。

MS m/z (ESI): 220.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0271】 第三步：5-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)哌啶-4-基)-N-甲基甲基吡啶醯胺的製備



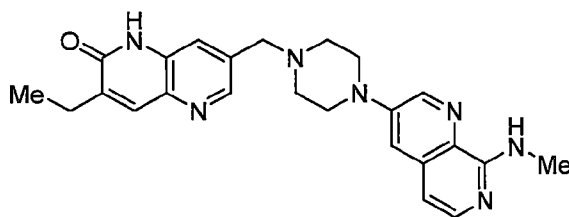
【0272】 往 7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮 (20 mg, 0.09 mmol)，N-甲基-5-(哌啶-4-基)甲基吡啶醯胺 (52 mg, 0.24 mmol) 的乙腈 (3 mL) 溶液中，加入 DIPEA (58 mg, 0.45 mmol) 和碘化鉀 (3 mg, 0.02 mmol)，加熱至 80°C 下攪拌 2 小時。反應冷卻至室溫後，減壓過濾，濾液減壓濃縮後管柱層析分離得到化合物 5-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)哌啶-4-基)-N-甲基甲基吡啶醯胺 (6.5 mg, 18%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.79-11.87 (m, 1H), 8.66-8.72 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38-8.42 (m, 1H), 7.92-7.97 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.58-3.65 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 2.77-2.84 (m, 3H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 1.67-1.84 (m, 4H), 1.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);

MS  $m/z$  (ESI): 406.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 【0273】 實施例 3

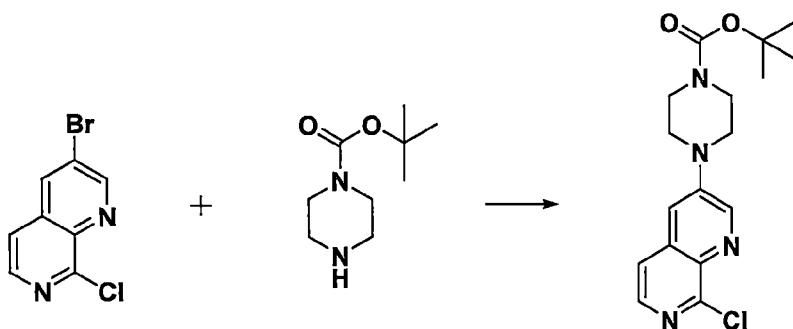
3-乙基-7-((4-(8-(甲基胺基)-1,7-二氮雜萘-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮



【0274】 3-乙基-7-((4-(8-(甲基胺基)-1,7-二氮雜萘-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 1。

【0275】 也可按照以下步驟合成：

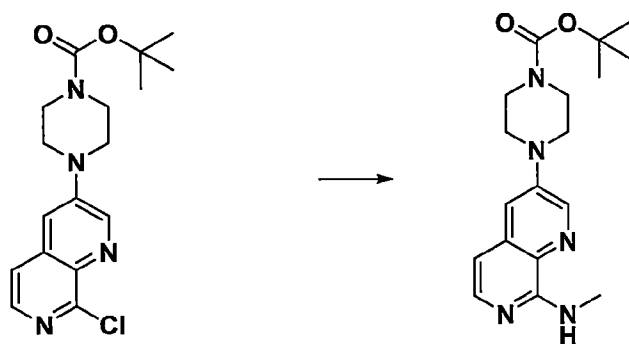
【0276】 第一步 4-(8-氯-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯的製備



【0277】 3-溴-8-氯-1,7-萘啶 (1 g, 4.10 mmol)，哌嗪-1-羧酸第三丁酯 (918 mg, 4.93 mmol)，1,1'-雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈣 (146 mg, 0.20 mmol) 和碳酸鉀 (1.61 g, 11.65 mmol) 混合於 DMF (10 mL) 中，升溫至 100°C 反應 12 小時。反應液冷卻至室溫後，加水 (100 mL) 稀釋，乙酸乙酯萃取 (100 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液 (100 mL) 洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮後經矽膠色譜管柱層析分離得目標化合物 4-(8-氯-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯 (510 mg, 35.7%)。

MS m/z (ESI): 349.1 [M+H]<sup>+</sup>.

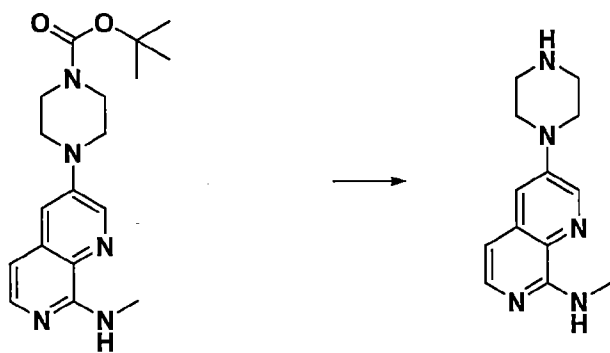
【0278】 第二步 4-(8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯的製備



【0279】 往 4-(8-氯-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯 (510 mg, 1.46 mmol) 的甲醇(8 mL) 溶液中，加入甲胺醇溶液 (30 wt%, 2.0 g, 19.50 mmol)，升溫至 80°C 攪拌 12 小時。減壓濃縮反應液，DCM 與水分液，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾後減壓濃縮有機溶劑得目標化合物粗品 4-(8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯 (500 mg)，直接用於下步反應。

MS m/z (ESI): 344.2 [M+H]<sup>+</sup>.

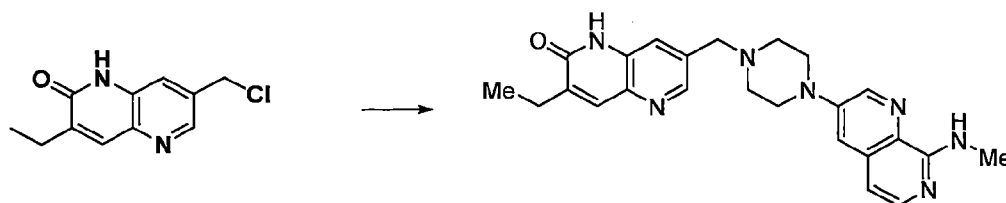
【0280】 第三步 N-甲基-3-(哌嗪-1-基)-1,7-萘啶-8-胺的製備



【0281】 冰浴下，往 4-(8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-羧酸第三丁酯 (200 mg, 0.58 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中，加入三氟醋酸 (1 mL)，然後室溫攪拌 4 小時。減壓濃縮反應液得到目標化合物粗品 N-甲基-3-(哌嗪-1-基)-1,7-萘啶-8-胺 (140 mg)，直接用於下步反應。

MS m/z (ESI): 244.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0282】 第四步 3-乙基-7-((4-(8-(甲胺基)-1,7-二氮雜萘-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備



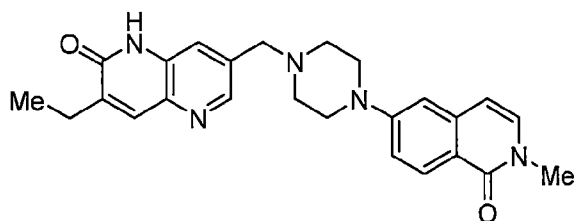
【0283】 往 7-(氯甲基)-3-乙基-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮 (30 mg, 0.13 mmol) 和 N-甲基-3-(哌嗪-1-基)-1,7-萘啶-8-胺 (49 mg, 0.20 mmol) 的乙腈 (3 mL) 溶液中，加入 DIPEA (52 mg, 0.41 mmol) 和碘化鉀 (3 mg, 0.02 mmol)，加熱至 80°C 反應 3 小時。反應液冷卻至室溫後過濾，濾液減壓濃縮後經管柱層析分離得到目標化合物 3-乙基-7-((4-(8-(甲基胺基)-1,7-二氮雜萘-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮 (12 mg, 21.5 %)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.76 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.65-7.70 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.52-7.76 (m, 1H), 6.64-6.73 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.32-3.35 (m, 4H), 2.68 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3H), 2.47-2.51 (m, 6H), 1.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);

MS  $m/z$  (ESI): 430.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0284】 實施例 4

3-乙基-7-((4-(2-甲基-1-羰基-1,2-二氫異喹啉-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮

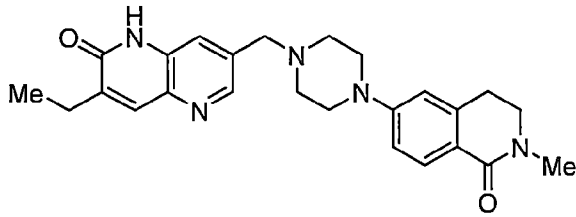


【0285】 3-乙基-7-((4-(2-甲基-1-羰基-1,2-二氫異喹啉-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS  $m/z$  (ESI): 430.2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0286】 實施例 5

3-乙基-7-((4-(2-甲基-1-羰基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮



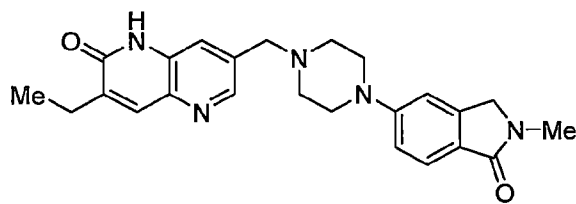
【0287】 3-乙基-7-((4-(2-甲基-1-羰基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)哌嗪-1-基)

甲基)-1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 432.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0288】 實施例 6

3-乙基-7-((4-(2-甲基-1-羰基異二氫吡啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮



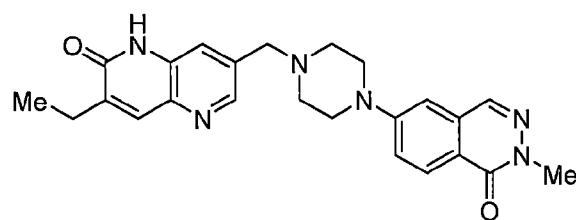
【0289】 3-乙基-7-((4-(2-甲基-1-羰基異二氫吡啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-

1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 418.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0290】 實施例 7

3-乙基-7-((4-(2-甲基-1-羰基-1,2-二氫酞嗪-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮

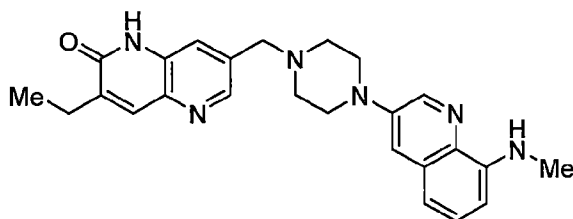


【0291】 3-乙基-7-((4-(2-甲基-1-羰基-1,2-二氫酞嗪-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 431.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0292】 實施例 8

3-乙基-7-((4-(8-(甲基胺基)喹啉-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-  
酮



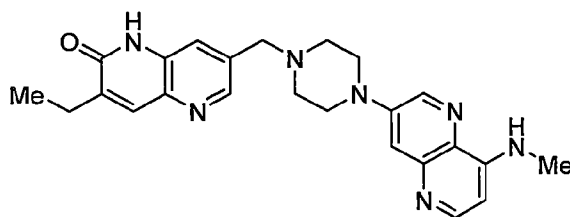
【0293】 3-乙基-7-((4-(8-(甲基胺基)喹啉-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜  
萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.86 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.35-6.40 (m, 2H), 3.64-3.68 (m, 2H), 3.28-3.31 (m, 4H), 2.87 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 2.58-2.62 (m, 4H), 2.53-2.59 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 429.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0294】 實施例 9

3-乙基-7-((4-(8-(甲基胺基)-1,5-二氮雜萘-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜  
萘-2(1H)-酮

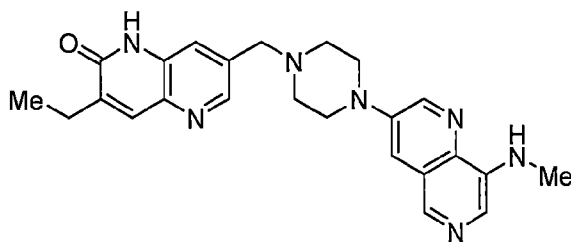


**【0295】** 3-乙基-7-((4-(8-(甲基胺基)-1,5-二氮雜萘-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 430.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0296】** 實施例 10

3-乙基-7-((4-(8-(甲基胺基)-1,6-二氮雜萘-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮

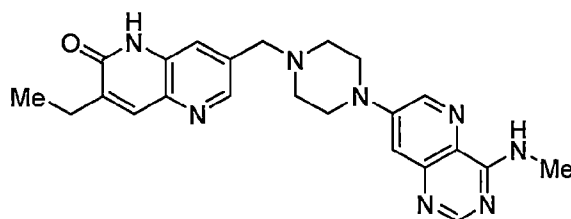


**【0297】** 3-乙基-7-((4-(8-(甲基胺基)-1,6-二氮雜萘-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 430.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0298】** 實施例 11

3-乙基-7-((4-(4-(甲基胺基)吡啶并[3,2-d]嘓啶-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮

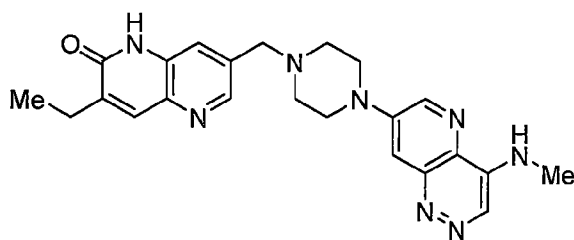


**【0299】** 3-乙基-7-((4-(4-(甲基胺基)吡啶并[3,2-d]嘓啶-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 431.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0300】** 實施例 12

3-乙基-7-((4-(4-(甲基胺基)吡啶并[3,2-c]噻嗪-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮

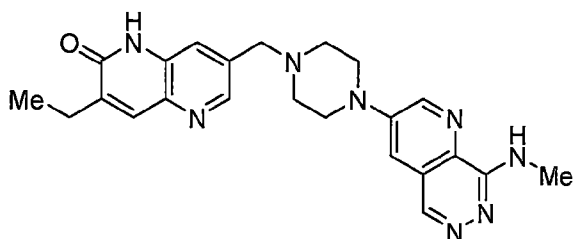


【0301】 3-乙基-7-((4-(4-(甲基胺基)吡啶并[3,2-c]噻嗪-7-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 431.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0302】 實施例 13

3-乙基-7-((4-(8-(甲基胺基)吡啶并[2,3-d]噻嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮

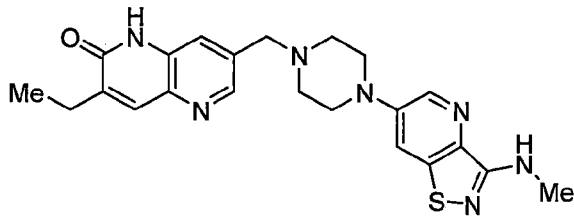


【0303】 3-乙基-7-((4-(8-(甲基胺基)吡啶并[2,3-d]噻嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 431.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0304】 實施例 14

3-乙基-7-((4-(3-(甲基胺基)異噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮



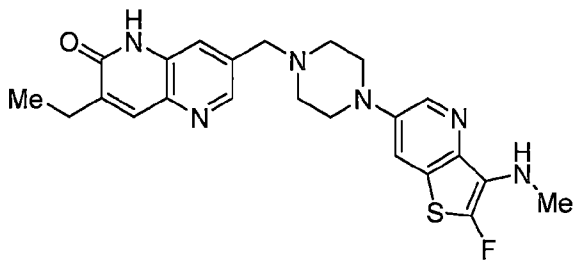
【0305】 3-乙基-7-((4-(3-(甲基胺基)異噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-基)

甲基)-1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 436.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0306】 實施例 15

3-乙基-7-((4-(2-氟-3-(甲基胺基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮

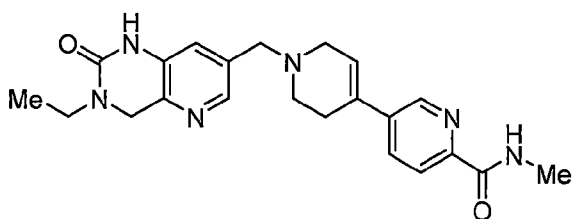


【0307】 3-乙基-7-((4-(2-氟-3-(甲基胺基)噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 453.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0308】 實施例 16

1'-((3-乙基-2-羰基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-d]嘓啶-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

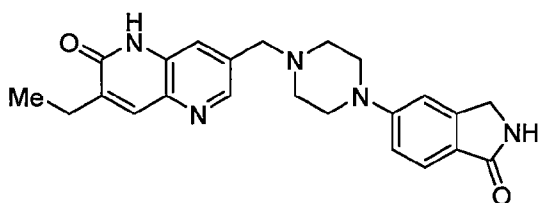


**【0309】** 1'-((3-乙基-2-羰基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-d]嘓啶-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 407.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0310】** 實施例 17

3-乙基-7-((4-(1-羰基異二氫吡啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫雜萘-2(1H)-醯

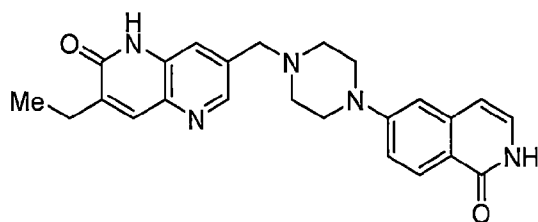


**【0311】** 3-乙基-7-((4-(1-羰基異二氫吡啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫雜萘-2(1H)-醯的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 404.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0312】** 實施例 18

3-乙基-7-((4-(1-羰基-1,2-二氫異喹啉-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫雜萘-2(1H)-醯

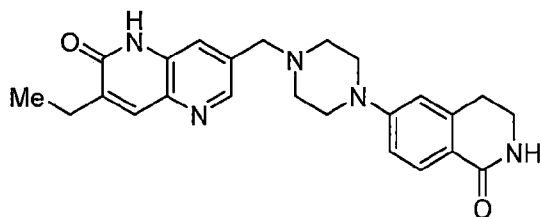


**【0313】** 3-乙基-7-((4-(1-羰基-1,2-二氫異喹啉-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫雜萘-2(1H)-醯的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 416.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0314】** 實施例 19

3-乙基-7-((4-(1-羰基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮

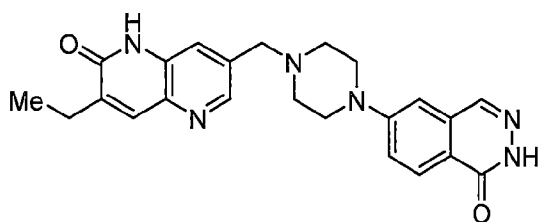


【0315】 3-乙基-7-((4-(1-羰基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 418.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0316】 實施例 20

3-乙基-7-((4-(1-羰基-1,2-二氫酞嗪-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮

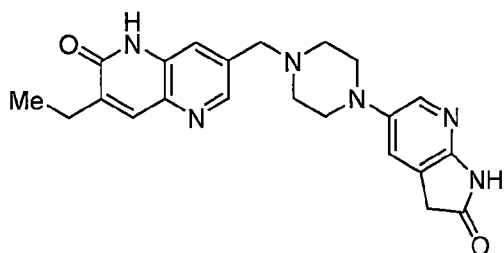


【0317】 3-乙基-7-((4-(1-羰基-1,2-二氫酞嗪-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 417.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0318】 實施例 21

3-乙基-7-((4-(2-羰基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮

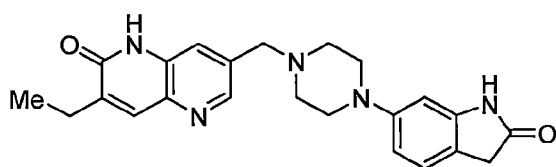


**【0319】** 3-乙基-7-((4-(2-羰基-2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 405.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0320】** 實施例 22

3-乙基-7-((4-(2-羰基二氫吡啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮

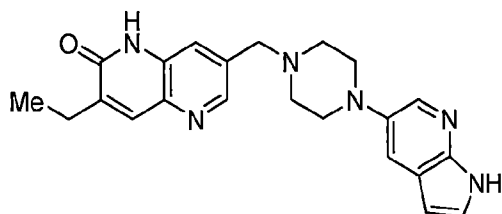


**【0321】** 3-乙基-7-((4-(2-羰基二氫吡啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 404.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0322】** 實施例 23

7-((4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮

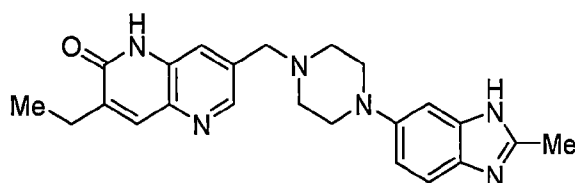


**【0323】** 7-((4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 389.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0324】 實施例 24**

3-乙基-7-((4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮



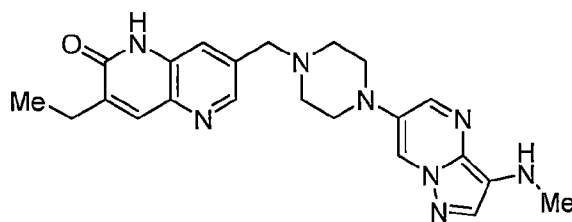
**【0325】 3-乙基-7-((4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.83-11.90 (br s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.06-3.10 (m, 4H), 2.50-2.59 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 403.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0326】 實施例 25**

3-乙基-7-((4-(3-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮

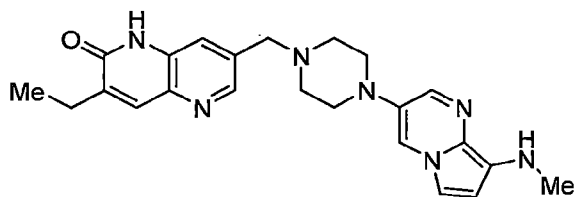


**【0327】 3-乙基-7-((4-(3-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。**

MS m/z (ESI): 419.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0328】 實施例 26**

3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)吡咯并[1,2-a]嘧啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮

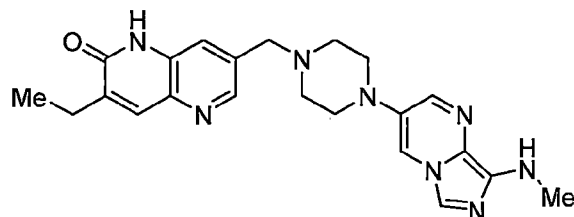


【0329】 3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)吡咯并[1,2-a]嘧啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 418.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0330】 實施例 27

3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮

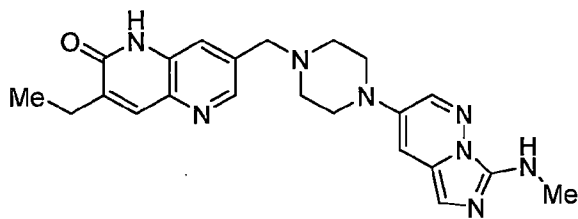


【0331】 3-乙基-7-((4-(8-(甲基氨基)咪唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 419.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0332】 實施例 28

3-乙基-7-((4-(7-(甲基氨基)咪唑并[1,5-b]噻嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮

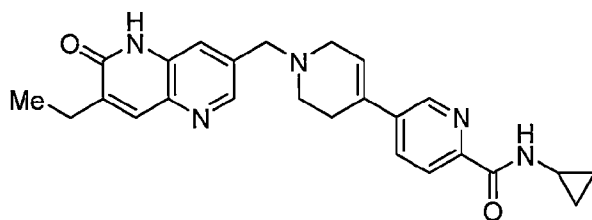


【0333】 3-乙基-7-((4-(7-(甲基胺基)咪唑并[1,5-b]嚕嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS  $m/z$  (ESI): 419.2  $[M+H]^+$ .

【0334】 實施例 29

N-環丙基-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氫雜萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



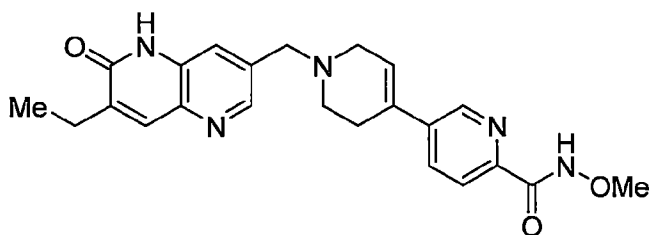
【0335】 N-環丙基-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氫雜萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.77 (s, 1H), 8.60 (d,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 8.30-8.43 (m, 1H), 7.85-8.01 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.09 (d,  $J = 3.5$  Hz, 2H), 2.83 (q,  $J = 6.4, 5.2$  Hz, 1H), 2.63 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.48 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 1.13 (q,  $J = 9.3, 7.4$  Hz, 3H), 0.54-0.72 (m, 4H);

MS  $m/z$  (ESI): 430.2  $[M+H]^+$ .

【0336】 實施例 30

1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氫雜萘-3-基)甲基)-N-甲氧基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



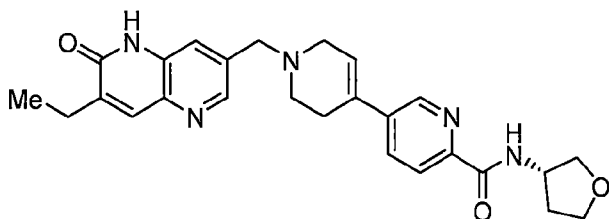
【0337】 1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N-甲氧基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.92 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 8.61 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 8.35 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J=8.4, 2.3$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.64 (d,  $J=13.4$  Hz, 5H), 3.09 (d,  $J=3.4$  Hz, 2H), 2.64 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 2.48 (d,  $J=7.5$  Hz, 4H), 1.12 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H);

MS  $m/z$  (ESI): 420.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0338】 實施例 31

(S)-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N-(四氫呋喃-3-基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

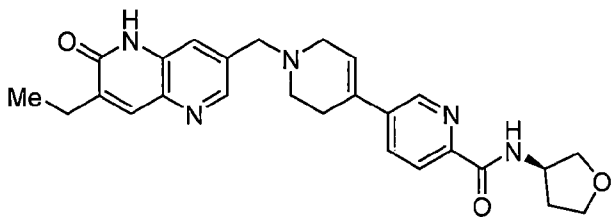


【0339】 (S)-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N-(四氫呋喃-3-基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS  $m/z$  (ESI): 460.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0340】 實施例 32

(R)-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N-(四氫呋喃-3-基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

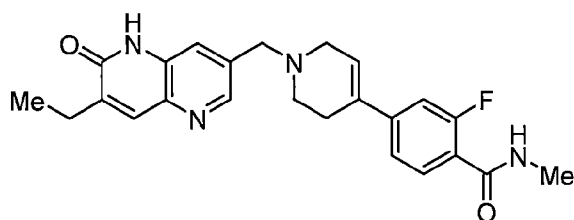


【0341】 (R)-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氫雜萘-3-基)甲基)-N-(四氫呋喃-3-基)-1,2,3,6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 460.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0342】 實施例 33

4-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氫雜萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-氟-N-甲基苯醯胺



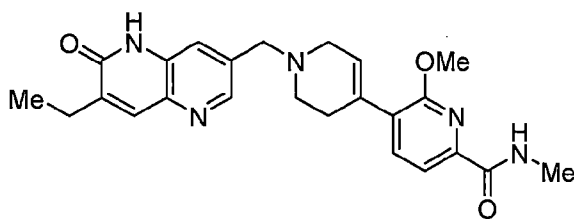
【0343】 4-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氫雜萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-氟-N-甲基苯醯胺的製備方法參照實施例 1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.80-11.89 (m, 1H), 8.38-8.45 (m, 1H), 8.13-8.21 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57-7.67 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 6.33-6.39 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.10-3.17 (m, 2H), 2.74-2.81 (m, 3H), 2.65-2.71 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 4H), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 421.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0344】 實施例 34

1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氫雜萘-3-基)甲基)-2-甲氧基-N-甲基-1,2,3,6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

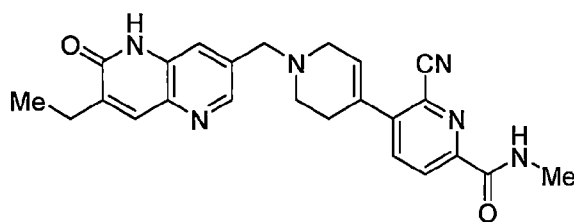


【0345】 1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-2-甲氧基-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 434.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0346】 實施例 35

2-氰基-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



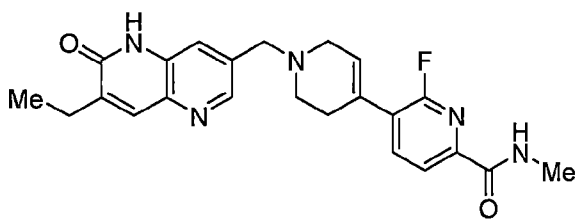
【0347】 2-氰基-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.78 (s, 1H), 8.74 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.04-8.21 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.12 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 2.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.66 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 429.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0348】 實施例 36

1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-2-氰基-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



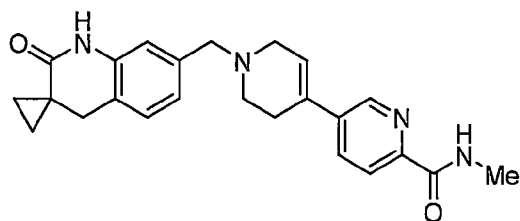
**【0349】** 1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-2-氟-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.78 (s, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.35 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J = 9.9, 7.7$  Hz, 1H), 7.81-7.90 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.72 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 2.62 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.48 (dd,  $J = 10.3, 4.7$  Hz, 4H), 1.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);

MS  $m/z$  (ESI): 422.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**【0350】** 實施例 37

N-甲基-1'-((2'-羰基-1',4'-二氫-2'H-螺[環丙烷-1,3'-喹啉]-7'-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

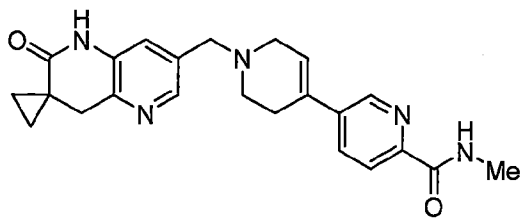


**【0351】** N-甲基-1'-((2'-羰基-1',4'-二氫-2'H-螺[環丙烷-1,3'-喹啉]-7'-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS  $m/z$  (ESI): 403.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**【0352】** 實施例 38

N-甲基-1'-((2'-羰基-1',4'-二氫-2'H-螺[環丙烷-1,3'-[1,5]二氮雜萘]-7'-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

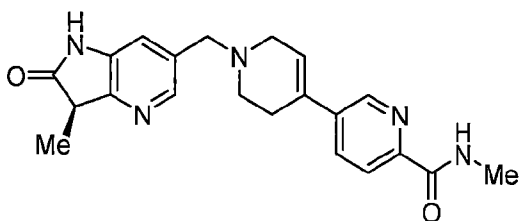


【0353】 N-甲基-1'-((2'-羰基-1',4'-二氫-2'H-螺[環丙烷-1,3']-[1,5]二氮雜萘)-7'-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 404.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0354】 實施例 39

(R)-N-甲基-1'-((3-甲基-2-羰基-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

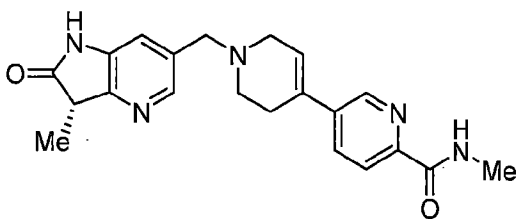


【0355】 (R)-N-甲基-1'-((3-甲基-2-羰基-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 378.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0356】 實施例 40

(S)-N-甲基-1'-((3-甲基-2-羰基-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

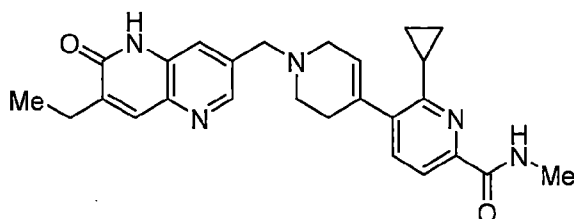


【0357】 (S)-N-甲基-1'-((3-甲基-2-羰基-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 378.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0358】 實施例 41

2-環丙基-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

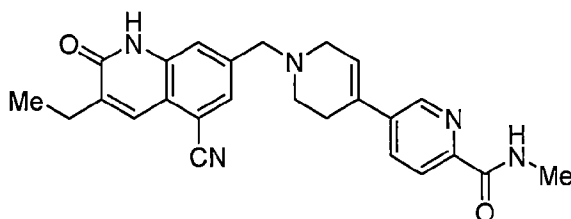


【0359】 2-環丙基-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 444.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0360】 實施例 42

1'-((5-氰基-3-乙基-2-羰基-1,2-二氫喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



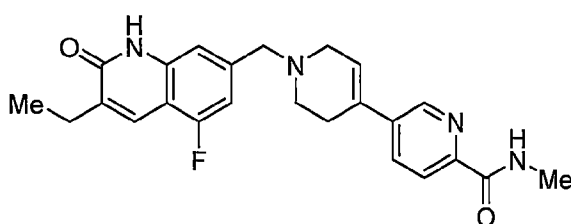
【0361】 1'-((5-氰基-3-乙基-2-羰基-1,2-二氫喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12.10 (s, 1H), 8.66-8.70 (m, 2H), 7.96-8.04 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.78-2.82 (m, 3H), 2.66-2.74 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 4H), 1.19 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);

MS  $m/z$  (ESI): 428.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**【0362】 實施例 43**

1'-((3-乙基-5-氟-2-羰基-1,2-二氫喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

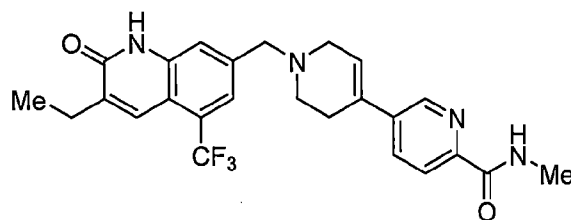


**【0363】** 1'-((3-乙基-5-氟-2-羰基-1,2-二氫喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS  $m/z$  (ESI): 421.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**【0364】 實施例 44**

1'-((3-乙基-2-羰基-5-(三氟甲基)-1,2-二氫喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

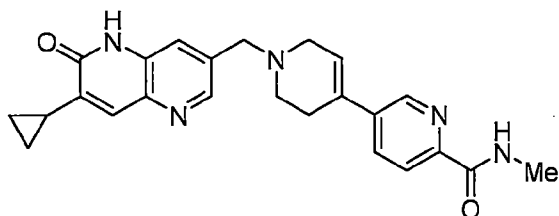


**【0365】** 1'-((3-乙基-2-羰基-5-(三氟甲基)-1,2-二氫喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS  $m/z$  (ESI): 471.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0366】 實施例 45

1'-((7-環丙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



## 【0367】 1'-((7-環丙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N-甲基-

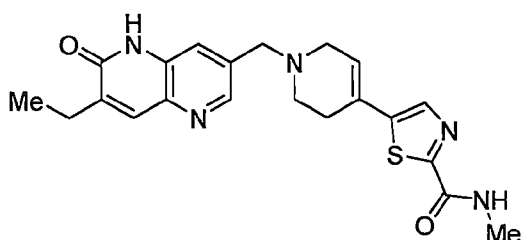
1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.83-11.91 (m, 1H), 8.67-8.73 (m, 2H), 8.38-8.41 (m, 1H), 7.95-8.02 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.39-6.45 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 2.78-2.86 (m, 3H), 2.68-2.74 (m, 2H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 1H), 0.94-1.00 (m, 2H), 0.80-0.85 (m, 2H);

MS  $m/z$  (ESI): 416.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0368】 實施例 46

5-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-N-甲硫基唑-2-甲醯胺



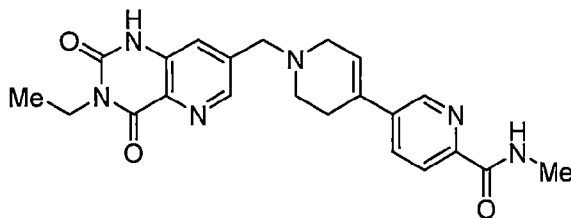
## 【0369】 5-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四

氫吡啶-4-基)-N-甲硫基唑-2-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS  $m/z$  (ESI): 410.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0370】 實施例 47

1'-((3-乙基-2,4-二羰基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



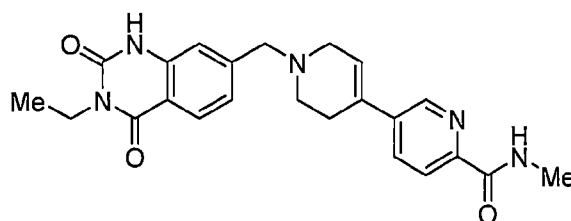
## 【0371】 1'-((3-乙基-2,4-二羰基-1,2,3,4-四氫吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)甲基)-

N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 421.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0372】 實施例 48

1'-((3-乙基-2,4-二羰基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



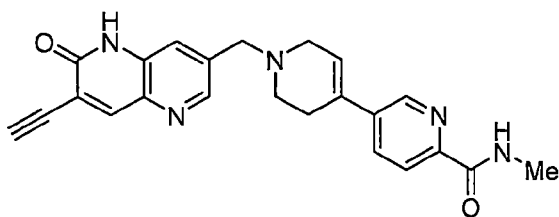
## 【0373】 1'-((3-乙基-2,4-二羰基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-

1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 420.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0374】 實施例 49

1'-((7-乙炔基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

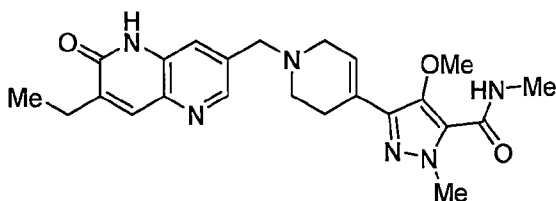


**【0375】** 1-((7-乙炔基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N-甲基-1,2,3,6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 400.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0376】** 實施例 50

3-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-4-甲氧基-N,1-二甲基-1H-吡啶-5-甲醯胺

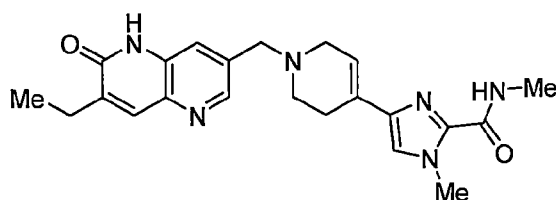


**【0377】** 3-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-4-甲氧基-N,1-二甲基-1H-吡啶-5-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 437.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0378】** 實施例 51

4-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-N,1-二甲基-1H-咪啶-2-甲醯胺

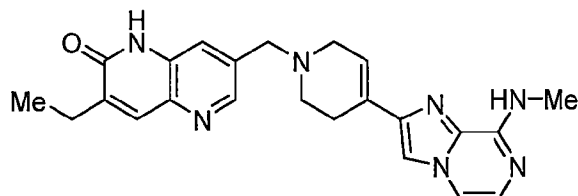


**【0379】** 4-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-N,1-二甲基-1H-咪啶-2-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 407.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0380】 實施例 52

3-乙基-7-((4-(8-(甲基胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮

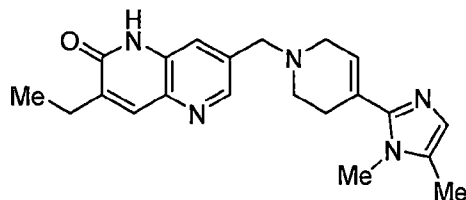


【0381】 3-乙基-7-((4-(8-(甲基胺基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 416.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0382】 實施例 53

7-((4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-3-乙基-1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮



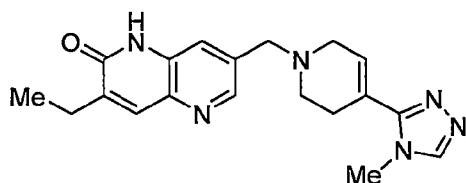
【0383】 7-((4-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-3-乙基-1,5-二氫雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.84 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.62 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.13 (t, *J* = 3.3 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.53-2.58 (m, 2H), 2.51-2.52 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 364.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0384】 實施例 54

3-乙基-7-((4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮



## 【0385】 3-乙基-7-((4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)

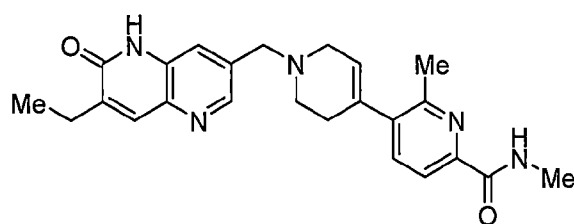
甲基)-1,5-二氮雜萘-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 1。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.75 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.10-3.25 (m, 2H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.51-2.60 (m, 4H), 1.20 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);

MS  $m/z$  (ESI): 351.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0386】 實施例 55

1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N,2-二甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



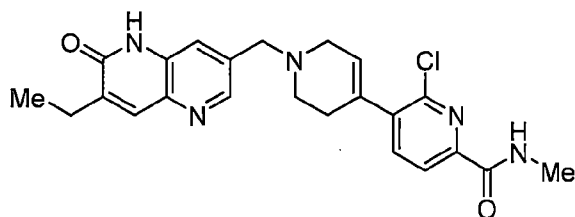
## 【0387】 1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N,2-二甲基-

1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS  $m/z$  (ESI): 418.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 【0388】 實施例 56

2-氯-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



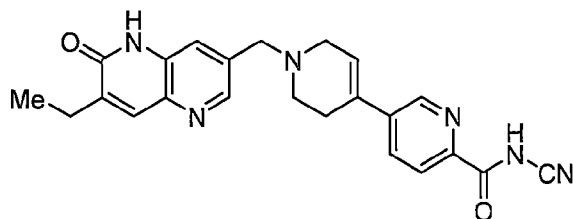
【0389】 2-氯-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.80 (s, 1H), 8.82 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.114-3.24 (m, 2H), 2.85 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 2.65-2.70 (m, 2H), 2.43-2.61 (m, 4H), 1.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);

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

【0390】 實施例 57

N-氰基-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

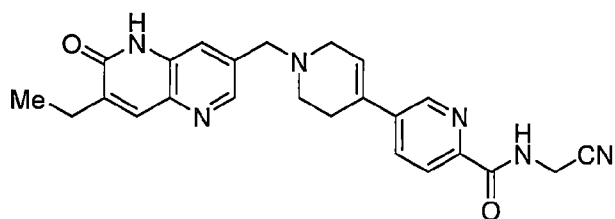


【0391】 N-氰基-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS  $m/z$  (ESI): 415.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0392】 實施例 58

N-(氰基甲基)-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



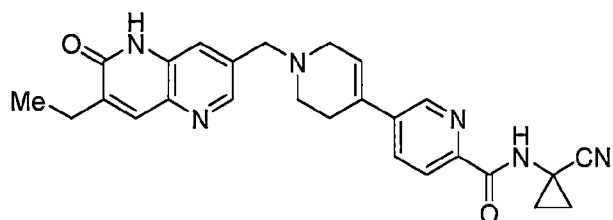
【0393】 N-(氰基甲基)-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.85 (s, 1H), 9.41-9.48 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01-8.10 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.28-4.35 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.12-3.21 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.49-2.60 (m, 4H), 1.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);

MS  $m/z$  (ESI): 429.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0394】 實施例 59

N-(1-氰基環丙基)-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



【0395】 N-(1-氰基環丙基)-1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

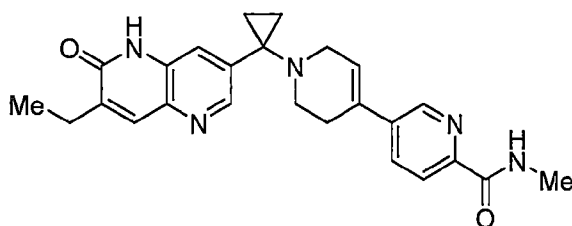
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.84 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.00-8.04 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.73 (s, 2H),

3.16 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.70-2.73 (m, 2H), 2.53-2.57 (m, 4H), 1.51-1.54 (m, 2H), 1.38-1.40 (m, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);

MS  $m/z$  (ESI): 455.2  $[M+H]^+$ .

**【0396】 實施例 60**

1'-(1-(7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)環丙基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

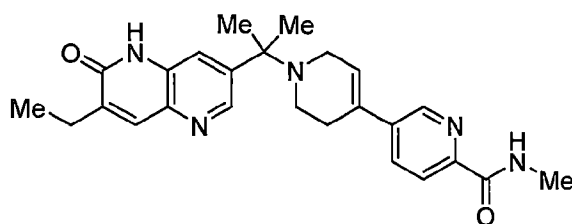


**【0397】** 1'-(1-(7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)環丙基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS  $m/z$  (ESI): 430.2  $[M+H]^+$ .

**【0398】 實施例 61**

1'-(2-(7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)丙烷-2-基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

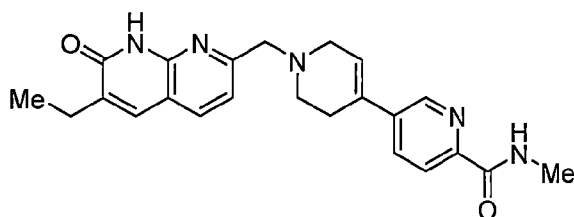


**【0399】** 1'-(2-(7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)丙烷-2-基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS  $m/z$  (ESI): 432.2  $[M+H]^+$ .

**【0400】 實施例 62**

1'-((6-乙基-7-羰基-7,8-二氫-1,8-二氮雜萘-2-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

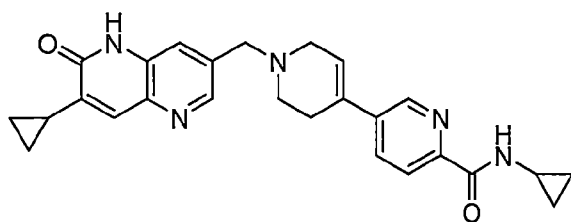


【0401】 1'-((6-乙基-7-羰基-7,8-二氫-1,8-二氮雜萘-2-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 404.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0402】 實施例 63

N-環丙基-1'-((7-環丙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

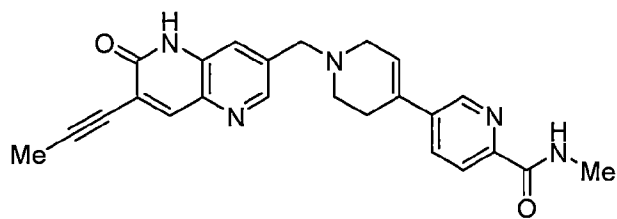


【0403】 N-環丙基-1'-((7-環丙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 442.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0404】 實施例 64

N-甲基-1'-((6-羰基-7-(丙-1-炔-1-基)-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



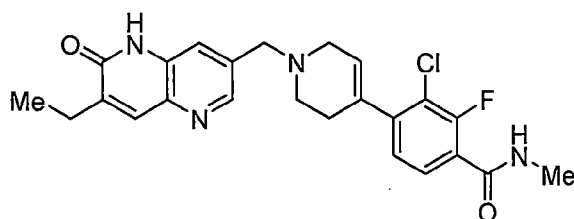
【0405】 N-甲基-1'-((6-羰基-7-(丙-1-炔-1-基)-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)

甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 414.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0406】 實施例 65

3-氯-4-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-氟-N-甲基苯醯胺



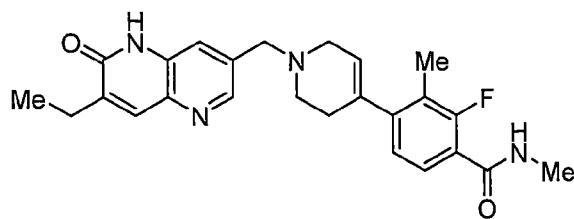
【0407】 3-氯-4-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-

1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-氟-N-甲基苯醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 455.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0408】 實施例 66

4-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-氟-N,3-二甲基苯醯胺

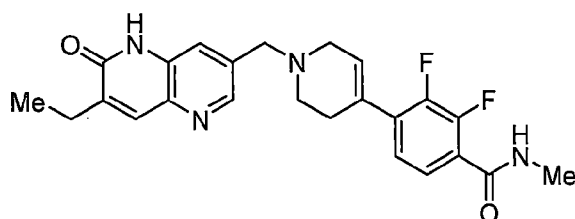


【0409】 4-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2-氟-N,3-二甲基苯醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 435.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0410】 實施例 67

4-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,3-二氟-N-甲基苯醯胺



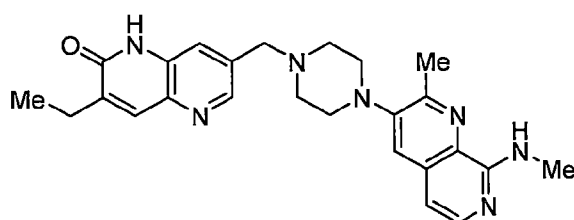
【0411】 4-(1-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,3-二氟-N-甲基苯醯胺的製備方法參照實施例 1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.84 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.74-2.81 (m, 3H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 3H), 2.33 (s, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 439.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0412】 實施例 68

3-乙基-7-((4-(2-甲基-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮

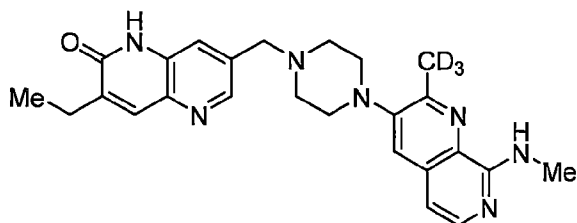


【0413】 3-乙基-7-((4-(2-甲基-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 444.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0414】 實施例 69

3-乙基-7-((4-(2-(甲基-d3)-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮

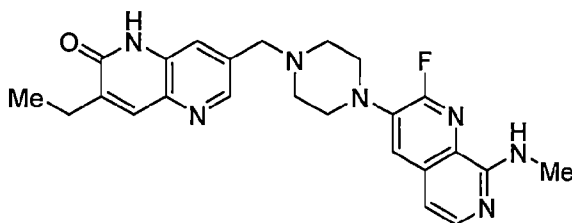


【0415】 3-乙基-7-((4-(2-(甲基-d3)-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 447.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0416】 實施例 70

3-乙基-7-((4-(2-氟-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮

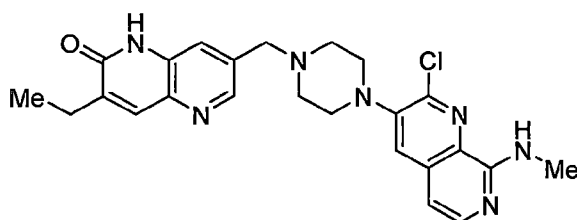


【0417】 3-乙基-7-((4-(2-氟-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 448.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0418】 實施例 71

7-((4-(2-氯-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

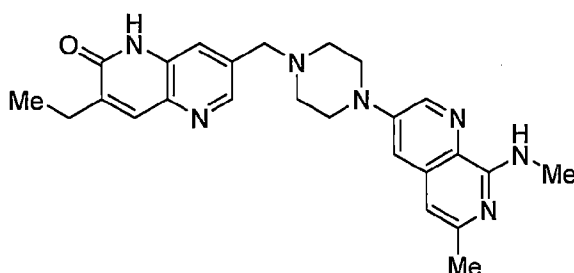


【0419】 7-((4-(2-氯-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 464.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0420】 實施例 72

3-乙基-7-((4-(6-甲基-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮

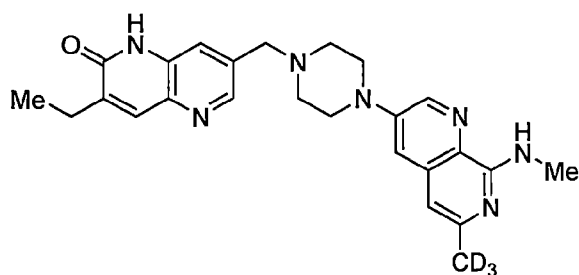


【0421】 3-乙基-7-((4-(6-甲基-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 444.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0422】 實施例 73

3-乙基-7-((4-(6-(甲基-d3)-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮

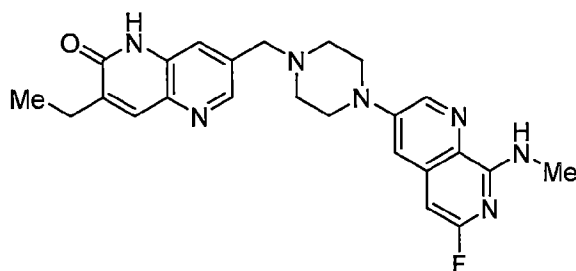


【0423】 3-乙基-7-((4-(6-(甲基-d3)-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 447.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0424】 實施例 74

3-乙基-7-((4-(6-氟-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮

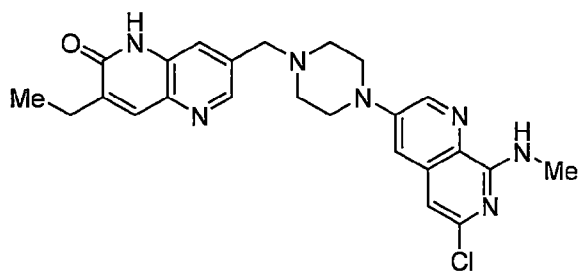


【0425】 3-乙基-7-((4-(6-氟-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 448.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0426】 實施例 75

7-((4-(6-氟-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

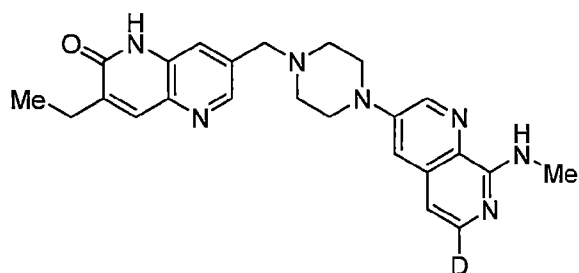


【0427】 7-((4-(6-氯-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-3-乙基-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 464.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0428】 實施例 76

3-乙基-7-((4-(8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基-6-d)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-  
酮

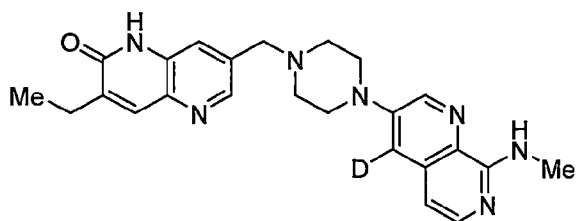


【0429】 3-乙基-7-((4-(8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基-6-d)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 431.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0430】 實施例 77

3-乙基-7-((4-(8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基-4-d)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-  
酮

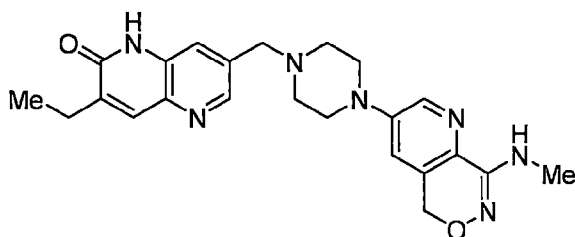


【0431】 3-乙基-7-((4-(8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基-4-d)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 431.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0432】 實施例 78

3-乙基-7-((4-(8-(甲胺基)-5H-吡啶并[2,3-d][1,2]噁嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮

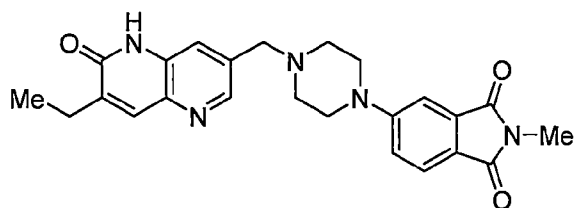


【0433】 3-乙基-7-((4-(8-(甲胺基)-5H-吡啶并[2,3-d][1,2]噁嗪-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 434.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0434】 實施例 79

5-(4-((7-乙基-6-側氧-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲基異吲哚-1,3-二酮



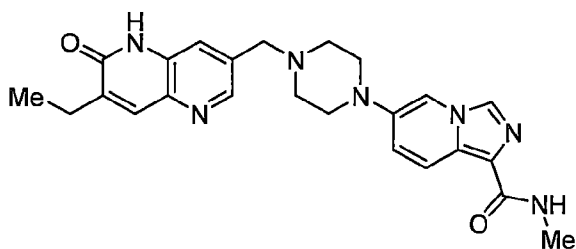
【0435】 5-(4-((7-乙基-6-側氧-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲基異吲哚-1,3-二酮的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 432.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0436】 實施例 80

6-(4-((7-乙基-6-側氧-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-甲基咪唑

[1,5-a]吡啶-1-甲醯胺



【0437】 6-(4-((7-乙基-6-側氧-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-

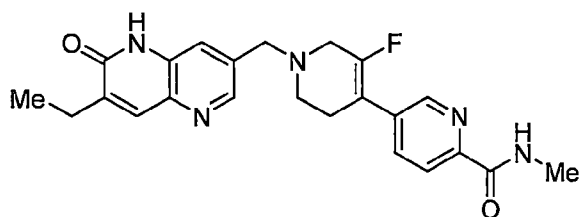
甲基咪唑[1,5-a]吡啶-1-甲醯胺的製備方法參照實施例 3。

MS m/z (ESI): 446.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0438】 實施例 81

1'-(7-乙基-6-側氧-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-5'-氟-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-

[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



【0439】 1'-(7-乙基-6-側氧-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-5'-氟-N-甲基-

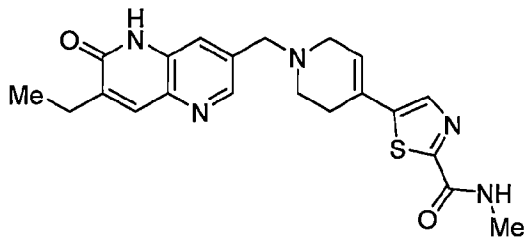
1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 422.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0440】 實施例 82

5-(1-((7-乙基-6-側氧-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-

N-甲基噻唑-2-甲醯胺

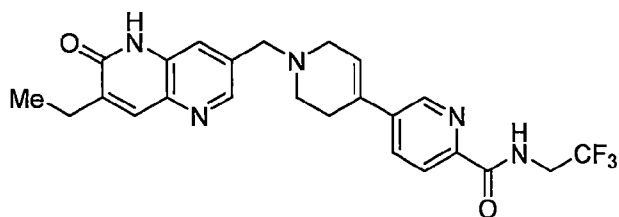


【0441】 5-(1-((7-乙基-6-側氧-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-N-甲基噻唑-2-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 410.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0442】 實施例 83

1'-((7-乙基-6-側氧-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

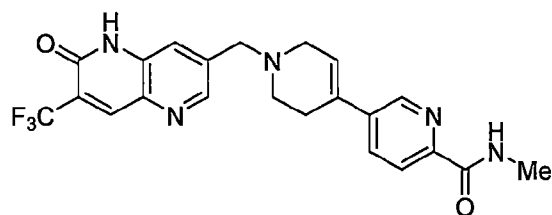


【0443】 1'-((7-乙基-6-側氧-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 472.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0444】 實施例 84

N-甲基-1'-((6-側氧-7-(三氟甲基)-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

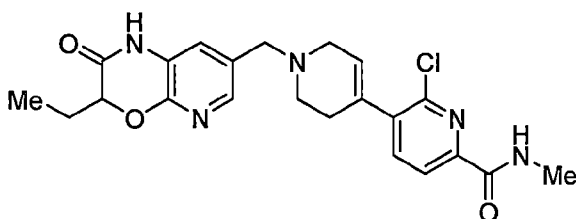


【0445】 N-甲基-1'-(6-側氧-7-(三氟甲基)-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 444.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0446】 實施例 85

2-氯-1'-(3-乙基-2-側氧-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

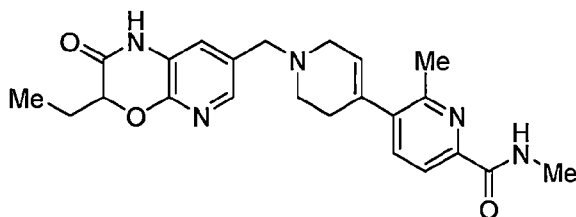


【0447】 2-氯-1'-(3-乙基-2-側氧-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 442.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0448】 實施例 86

1'-((3-乙基-2-側氧-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)甲基)-N,2-二甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

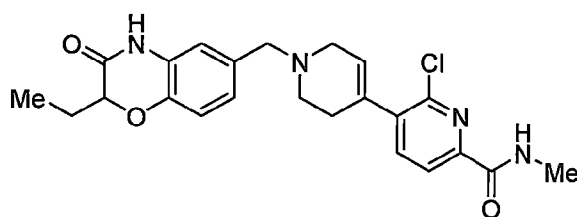


【0449】 1'-((3-乙基-2-側氧-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)甲基)-N,2-二甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 422.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0450】 實施例 87

2-氯-1'-(2-乙基-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



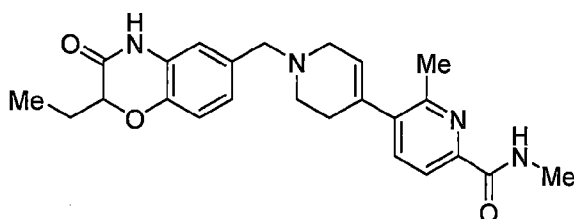
【0451】 2-氯-1'-(2-乙基-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.62 (s, 1H), 8.61 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.86-6.93 (m, 3H), 5.84 (s, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 2H), 3.03-3.06 (m, 2H), 2.81 (d,  $J = 4.9$ , 3H), 2.63 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.37-2.42 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);

MS  $m/z$  (ESI): 441.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0452】 實施例 88

1'-((2-乙基-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)甲基)-N,2-二甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

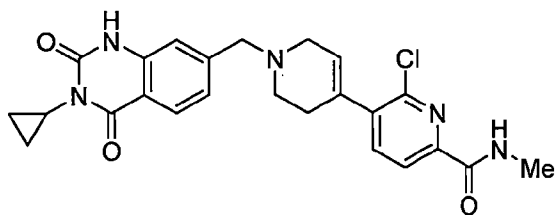


【0453】 1'-((2-乙基-3-側氧-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)甲基)-N,2-二甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS  $m/z$  (ESI): 421.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0454】 實施例 89

2-氯-1'-(3-環丙基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



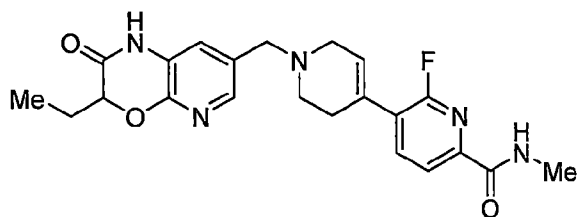
【0455】 2-氯-1'-(3-環丙基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.20 (s, 1H), 8.6 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.02-3.15 (m, 2H), 2.75 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 2.52-2.69 (m, 3H), 2.32-2.41 (m, 2H), 0.82-0.98 (m, 2H), 0.58-0.70 (m, 2H);

MS  $m/z$  (ESI): 466.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0456】 實施例 90

1'-(3-乙基-2-側氧-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)甲基)-2-氟-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

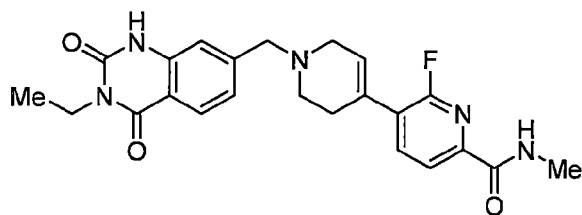


【0457】 1'-(3-乙基-2-側氧-2,3-二氫-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)甲基)-2-氟-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS  $m/z$  (ESI): 426.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0458】 實施例 91

1'-(3-乙基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)-2-氟-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



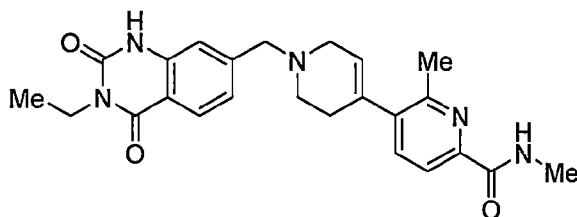
【0459】 1'-(3-乙基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)-2-氟-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.42 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.03-8.15 (m, 1H), 7.82-7.98 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.84-3.95 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.13-3.22 (m, 2H), 2.75 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 2.50-2.72 (m, 4H), 1.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);

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

【0460】 實施例 92

1'-(3-乙基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)-N,2-二甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



【0461】 1'-(3-乙基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-7-基)甲基)-N,2-二甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

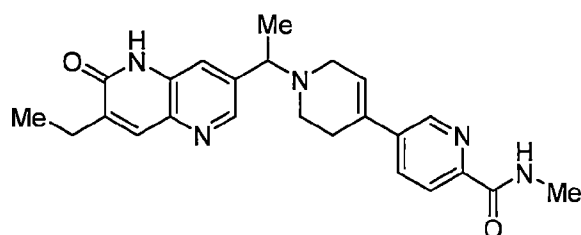
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.38 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.10-7.21 (m, 2H), 5.60

(s, 1H), 3.79-3.92 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.11-3.15 (m, 2H), 2.75 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H),  
2.62-2.71 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.25-2.40 (m, 2H), 1.12 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);

MS  $m/z$  (ESI): 434.2  $[M+H]^+$ .

【0462】 實施例 93

1'-(1-(7-乙基-6-側氧-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)乙基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-  
[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



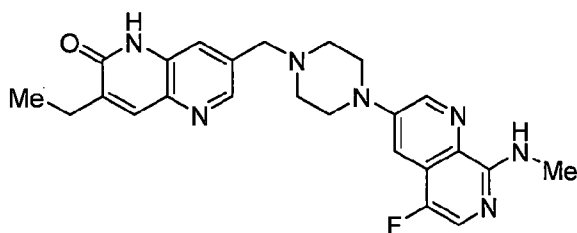
【0463】 1'-(1-(7-乙基-6-側氧-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)乙基)-N-甲 基-  
1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.82 (s, 1H), 8.67-8.73 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.96  
(d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.72 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H),  
3.09-3.11 (m, 2H), 2.81 (d,  $J = 4.7$  Hz, 3H), 2.64 (t,  $J = 10.0$  Hz, 3H), 2.52-2.58 (m,  
3H), 1.40 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);

MS  $m/z$  (ESI): 418.2  $[M+H]^+$ .

【0464】 實施例 94

3-乙基-7-((4-(5-氟-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-  
2(1H)-酮



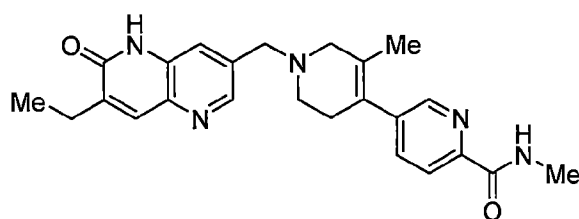
【0465】 3-乙基-7-((4-(5-氟-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.85 (s, 1H), 8.71 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 3.62-3.65 (m, 2H), 3.39-3.43 (m, 4H), 2.93 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 2.54-2.58 (m, 4H), 2.49-2.52 (m, 2H), 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);

MS  $m/z$  (ESI): 448.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0466】 實施例 95

1'-(7-乙基-6-側氧-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-N,5'-二甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

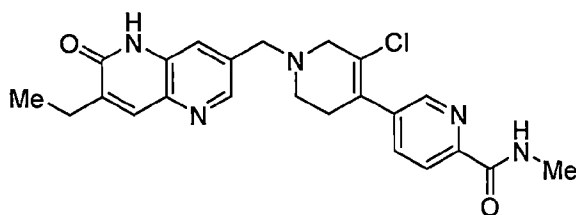


【0467】 1'-(7-乙基-6-側氧-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-N,5'-二甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS  $m/z$  (ESI): 418.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0468】 實施例 96

5'-氯-1'-(7-乙基-6-側氧-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺

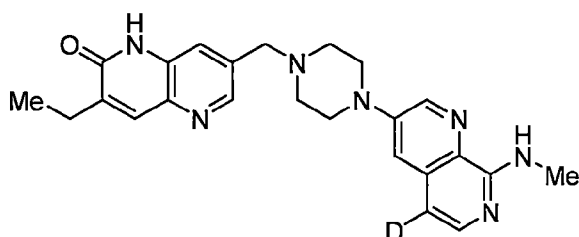


【0469】 5'-氯-1'-(7-乙基-6-側氧-5,6-二氫-1,5-萘啶-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 438.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0470】 實施例 97

3-乙基-7-((4-(8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基-5-氘)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



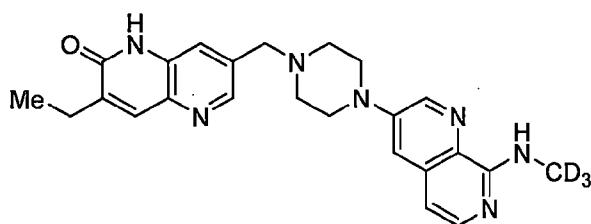
【0471】 3-乙基-7-((4-(8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基-5-氘)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.86 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 3.64-3.67 (m, 2H), 2.95 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.58-2.61 (m, 4H), 2.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.51-2.53 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 431.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0472】 實施例 98

3-乙基-7-((4-(8-((甲基-d<sub>3</sub>)胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



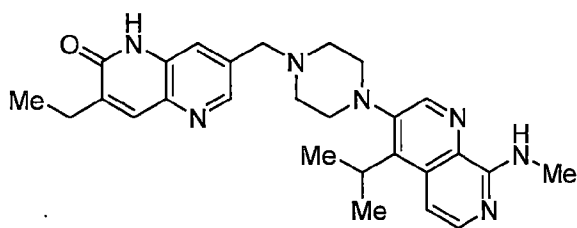
【0473】 3-乙基-7-((4-(8-((甲基-d3)胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.79 (s, 1H), 8.57 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.23 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 6.62 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 4H), 2.47-2.53 (m, 4H), 2.48 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);

MS  $m/z$  (ESI): 433.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0474】 實施例 99

3-乙基-7-((4-(4-異丙基-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



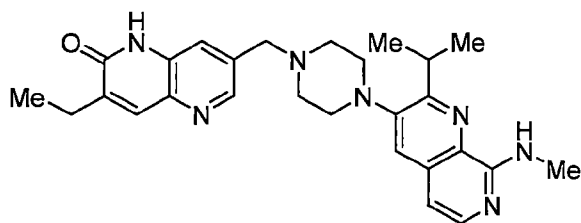
【0475】 3-乙基-7-((4-(4-異丙基-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.86 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.05 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.78-4.03 (m, 2H), 3.62-3.66 (m, 2H), 2.89-3.07 (m, 8H), 2.55-2.62 (m, 4H), 1.40 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 1.16 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);

MS  $m/z$  (ESI): 472.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0476】 實施例 100

3-乙基-7-((4-(2-異丙基-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



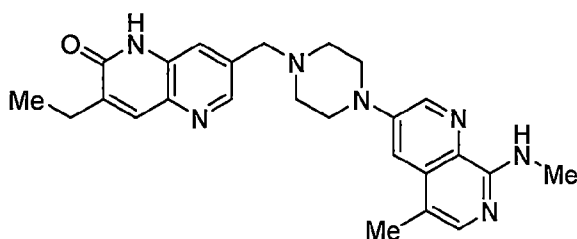
【0477】 3-乙基-7-((4-(2-異丙基-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.87 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 6.74 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.46-3.66 (m, 2H), 2.87-3.04 (m, 8H), 2.52-2.69 (m, 4H), 1.27 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);

MS:  $m/z$  (ESI): 472.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0478】 實施例 101

3-乙基-7-((4-(5-甲基-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



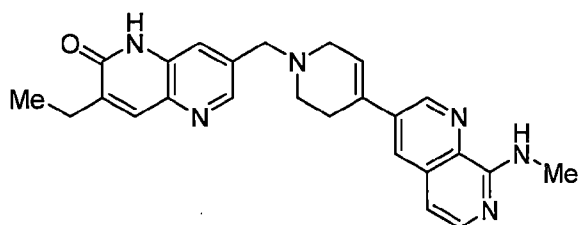
【0479】 3-乙基-7-((4-(5-甲基-8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 3。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.86 (s, 1H), 8.65 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.42 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63-7.64 (m, 2H), 7.21 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.64-3.68 (m, 2H), 3.39-3.42 (m, 4H), 2.93 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 2.57-2.61 (m, 4H), 2.52-2.58 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 444.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0480】 實施例 102

3-乙基-7-((4-(8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮



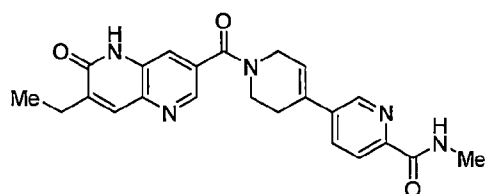
【0481】 3-乙基-7-((4-(8-(甲胺基)-1,7-萘啶-3-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮的製備方法參照實施例 1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.84 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.19 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.99 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.72-2.75 (m, 2H), 2.58-2.62 (m, 2H), 2.51-2.57 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 427.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0482】 實施例 103

1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)-N-甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺



【0483】 1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氫-1,5-二氮雜萘-3-基)-N-甲基)-1',2',3',6'-四氫-[3,4'-聯吡啶]-6-甲醯胺的製備方法參照實施例 1。

MS m/z (ESI): 418.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0484】 生物學測試評價**

以下結合測試例進一步描述解釋本發明，但這些實施例並非意味著限制本發明的範圍。

**【0485】 測試例 1、本發明化合物對 PARP1 酶的抑制活性測定**

1、實驗目的：該測試例的目的是測量化合物對 PARP1 酶的抑制活性。

**【0486】 2、實驗儀器：**

離心機 (Eppendorf 5810R)

酶標儀 (BioTek Synergy H1 或 PerkinElmer Envision)

移液器 (Eppendorf 或 Rainin)

**【0487】 3、實驗試劑：**

PARP1 Chemiluminescent Assay Kit 購自 BPS bioscience，貨號為 80569

20×PBST 購自 Thermo，貨號為 28352

PBS 購自 Gibco，貨號為 10010023

**【0488】 4、實驗方法：**

本實驗採用化學發光的方法進行化合物對 PARP1 酶抑制活性的檢測。本實驗在 384 孔板中開展，首先在 384 孔板中包被組蛋白：將 5×histone 溶液使用 PBS 稀釋 5 倍，加入到 384 孔 ELISA 板中，每孔 25 μL，4 攝氏度孵育過夜。將包被好的 ELISA 板子用 1×PBST 緩衝液洗滌後再用封閉液（試劑盒中的 blocking buffer 3）封閉 30 到 120 分鐘，每孔 100 μL，用 1×PBST 緩衝液洗滌 3 到 6 次。加入 PARP 反應生物素標記受質、激活 DNA、10×PARP buffer 以及水的混合液，每孔 12.5 μL。使用實驗緩衝液(含 1.25 mM DTT 的 10%DMSO 水溶液)配製不同

濃度的化合物溶液，檢測終濃度為 100 nM 起始，3 倍稀釋，8 個濃度，加入到 384 孔板反應孔中，每孔 2.5  $\mu$ L，陽性對照組和空白孔加入 2.5  $\mu$ L 含 1.25 mM DTT 的 10%DMSO 水溶液，每孔 2.5  $\mu$ L，再加 10  $\mu$ L 使用 1 $\times$  PARP buffer 配製的 PARP1 酶溶液啟動反應，1000rpm 離心機離心 1 分鐘，室溫反應 60 分鐘。反應完後倒去反應液，用 1 $\times$ PBST 緩衝液洗滌後加入使用 Blocking buffer 3 稀釋 50 倍的 Streptavidin-HRP 溶液，每孔 25  $\mu$ L，室溫孵育 30 分鐘。倒去反應液後用 1 $\times$ PBST 緩衝液洗滌 3 到 6 次。加入 ECL substrate A 和 ELISA ECL substrate B 1 : 1 混合的發光反應液反應，每孔 50  $\mu$ L。立即使用 BioTek Synergy H1 或 Envision 儀器進行化學發光讀數。

**【0489】** 5、實驗數據處理方法：

藉由用 BioTek Synergy H1 或 Envision 儀器進行讀數，記錄化學發光讀數，計算抑制率，並將濃度以及抑制率使用 Graphpad Prism 軟件進行非線性回歸曲線擬合，得到 IC<sub>50</sub> 值。

**【0490】** 本發明部分實施例化合物對 PARP1 酶抑制活性如下表所示：

實施例	PARP1 IC <sub>50</sub> (nM)
實施例 1	0.93
實施例 2	0.76
實施例 3	0.40
實施例 6	2.90
實施例 17	4.50
實施例 23	3.30
實施例 24	1.70
實施例 29	0.98
實施例 30	1.40
實施例 31	1.00
實施例 32	1.00
實施例 33	0.91
實施例 34	1.60
實施例 35	1.00
實施例 36	0.80
實施例 42	1.30
實施例 45	0.80
實施例 46	0.60
實施例 53	0.96
實施例 56	1.30
實施例 57	2.80
實施例 58	0.90

實施例 59	0.80
實施例 65	2.20
實施例 66	1.70
實施例 67	2.10
實施例 79	3.30
實施例 80	5.00
實施例 81	0.90
實施例 82	0.60
實施例 83	1.40
實施例 84	2.70
實施例 85	3.50
實施例 86	5.10
實施例 87	4.90
實施例 88	5.00
實施例 90	2.70
實施例 91	3.00
實施例 93	2.10

**【0491】 6、實驗結論：**

本發明所示的化合物在PARP1酶抑制實驗中顯示出優異的生物活性。

**【0492】 測試例 2、本發明化合物對 PARP2 酶的抑制活性測定**

1、實驗目的：該測試例的目的是測量化合物對 PARP2 酶的抑制活性。

**【0493】 2、實驗儀器：**

離心機 (Eppendorf 5810R)

酶標儀 (BioTek Synergy H1 或 PerkinElmer Envision)

移液器 (Eppendorf 或 Rainin)

**【0494】 3、實驗試劑：**

PARP2 Chemiluminescent Assay Kit 購自 BPS bioscience，貨號為 80552

20×PBST 購自 Thermo，貨號為 28352

PBS 購自 Gibco，貨號為 10010023

**【0495】 4、實驗方法：**

本實驗採用化學發光的方法進行化合物對 PARP2 酶抑制活性的檢測。本實驗在 96 孔板中開展，首先在 96 孔板中包被組蛋白：將 5×histone 溶液使用 PBS 稀釋 5 倍，加入到 96 孔 ELISA 板中，每孔 50  $\mu\text{L}$ ，4 攝氏度孵育過夜。將包被好的 ELISA 板子用 1×PBST 緩衝液洗滌後再用封閉液（試劑盒中的 blocking buffer 3）封閉 30 到 120 分鐘，每孔 200  $\mu\text{L}$ ，用 1×PBST 緩衝液洗滌 3 到 6 次。加入 PARP 反應生物素標記受質、激活 DNA、10×PARP buffer 以及水的混合液，每孔 25  $\mu\text{L}$ 。使用實驗緩衝液(含 1.25 mM DTT 的 10%DMSO 水溶液)配製不同濃度的化合物溶液，檢測終濃度為 10  $\mu\text{M}$  起始，3 倍稀釋，8 個濃度，加入到 96 孔板反應孔中，每孔 5  $\mu\text{L}$ ，陽性對照組和空白孔加入 5  $\mu\text{L}$  含 1.25 mM DTT 的 10%DMSO 水溶液，每孔 5  $\mu\text{L}$ ，再加入 20  $\mu\text{L}$  使用 1×PARP buffer 配製的 PARP2 酶溶液啟動反應，1000rpm 離心機離心 1 分鐘，室溫反應 60 分鐘。反應完後倒去反應液，用 1×PBST 緩衝液洗滌後加入使用 Blocking buffer 3 稀釋 50 倍的 Streptavidin-HRP 溶液，每孔 50  $\mu\text{L}$ ，室溫孵育 30 分鐘。倒去反應液後用 1×PBST 緩衝液洗滌 3 到 6 次。加入 ECL substrate A 和 ELISA ECL substrate B 1 : 1 混合

的發光反應液反應，每孔 100  $\mu$ L。立即使用 BioTek Synergy H1 或 Envision 儀器進行化學發光讀數。

**【0496】 5、實驗數據處理方法：**

藉由用BioTek Synergy H1或Envision儀器進行讀數，記錄化學發光讀數，計算抑制率，並將濃度以及抑制率使用Graphpad Prism軟件進行非線性回歸曲線擬合，得到IC<sub>50</sub>值。

**【0497】 6、實驗結論：**

本發明所示的化合物在 PARP2 酶的抑制活性實驗中顯示出對 PARP2 具有較高的選擇性。

**【0498】 測試例 3、本發明化合物對 BRCA2 Knockout DLD-1 細胞增殖活性抑制作用的測定**

1、實驗目的：該測試例的目的是測量化合物對 BRCA2 Knockout DLD-1 細胞增殖活性的抑制作用。

**【0499】 2、實驗儀器：**

離心機（Eppendorf 5810R）

酶標儀（BioTek Synergy H1 或 PerkinElmer Envision）

移液器（Eppendorf 或 Rainin）

**【0500】 3、實驗試劑：**

BRCA2 Knockout DLD-1 細胞購自 Creative Biogene 公司

Cell Titer-Glo 購自 Promega 公司，貨號為 G7573

RPMI 1640 購自 Gibco，貨號為 22400089；

FBS 購自 Gibco，貨號為 10091148；

PBS 購自 Gibco，貨號為 10010023；

胰酶購自 Gibco，貨號為 25200056；

細胞培養板購自 Corning 公司，貨號為 3610

**【0501】 4、實驗方法：**

使用含 10%FBS 的 RPMI1640 培養基培養 BRCA2 Knockout DLD-1 細胞至合適的細胞密度時，收集細胞，使用完全培養基將細胞調整為合適的細胞濃度，將細胞懸液鋪於 96 孔板，每孔 90  $\mu$ L，放入 37°C，5%CO<sub>2</sub> 培養箱貼壁過夜，使用 DMSO 以及培養基配製不同濃度的化合物溶液，設置溶媒對照，將化合物溶液加入到 96 孔板中，每孔 10  $\mu$ L，放入 37°C，5%CO<sub>2</sub> 培養箱中繼續培養約 144 小時後，加入 CellTiter-Glo 溶液，振盪混合均勻後，避光孵育 10 到 30 分鐘，用 Synergy H1 或 Envision 酶標儀進行讀數。

**【0502】 5、實驗數據處理方法：**

使用發光信號值計算抑制率，將濃度以及抑制率使用 Graphpad Prism 軟件進行非線性回歸曲線擬合，得到 IC<sub>50</sub> 值。

**【0503】** 本發明部分實施例化合物對 BRCA2 Knockout DLD-1 細胞增殖活性的抑制作用如下表所示：

實施例	IC <sub>50</sub> (nM)
實施例 1	1.2
實施例 29	1.9
實施例 30	3.2
實施例 35	2.3
實施例 36	1.6
實施例 42	3.0
實施例 45	3.5
實施例 53	7.5
實施例 56	1.0
實施例 58	2.4
實施例 59	2.7
實施例 72	4.8
實施例 81	1.5
實施例 83	1.4
實施例 84	5.1
實施例 93	3.6
實施例 94	8.4
實施例 98	1.7
實施例 102	5.2

**【0504】 6、實驗結論：**

本發明所示的化合物在BRCA2 Knockout DLD-1細胞增殖活性的抑制試驗中顯示出優異的生物活性。

**【0505】 測試例 4、化合物穿過 Caco-2 細胞模型的雙向滲透性測試****1、實驗目的：**

本試驗目的是測試化合物穿過 Caco-2 細胞模型的雙向滲透性。

**【0506】 2、實驗儀器及材料：**

液相質譜聯用儀、離心機、渦旋儀、移液槍、24 孔測試板、，加入內標的乙腈溶液、Caco-2 細胞 (ATCC)、漢克斯平衡液 (HBSS)、二甲基亞砜 (DMSO)

**【0507】 3、實驗步驟：**

1) 培養 Caco-2 單層細胞：選取狀態良好的 Caco-2 細胞鋪板，每隔 2~3 天更換培養基，培養 21~28 天，形成緻密的細胞單層用於滲透性測試。

**2) 評估測試化合物的滲透性：**

a. A 到 B 的給藥端添加 100 $\mu$ L 轉運緩衝液 (含 10 $\mu$ M 測試化合物，0.5%BSA 和 0.5%DMSO 的 HBSS)

b. A 到 B 的接收端添加 300 $\mu$ L 轉運緩衝液 (含 0.5%BSA 的 HBSS)

c. B 到 A 的給藥端添加 300 $\mu$ L 轉運緩衝液 (含 10 $\mu$ M 測試化合物，0.5%BSA 和 0.5%DMSO 的 HBSS)

d. B 到 A 的接收端添加 100 $\mu$ L 轉運緩衝液 (含 0.5%BSA 的 HBSS)

e. 孵育 2h。

d. 取樣進行處理並用質譜檢測。

**【0508】 4、色譜條件：**

儀器：液相色譜；

色譜管柱：Waters XSelect HSS T3 C18 (2.1\*50 mm, 2.5  $\mu$ m)；

流動相：A 相：含 0.1%甲酸的水溶液；B 相：含 0.1%甲酸的乙腈溶液。

**【0509】 5、質譜條件：**

儀器：API4000 型液相色譜質譜聯用儀；

離子源為電噴霧離子化源（ESI）；

檢測方式為正離子檢測；

掃描方式為選擇反應監測（MRM）方式。

**【0510】 6、實驗結果：**

本發明實施例化合物穿過 Caco-2 細胞模型的雙向滲透性如下表所示：

化合物編號	$P_{app} (10^{-6} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1})$		$P_{app}(\text{B-A}) / P_{app}(\text{A-B})$
	A-B	B-A	
1	12.77	19.23	1.5
2	9.42	13.47	1.4
3	7.15	24.12	3.4
29	12.20	19.00	1.6
35	5.19	15.69	3.0
36	14.76	15.62	1.1
45	9.80	15.35	1.6
72	5.23	12.71	2.5

**【0511】 7、實驗結論：**

由上表實驗結構可知，本發明的實施例化合物具有較高的滲透性。

**【0512】 測試例 5、Balb/C 小鼠藥物代謝動力學測定****1、實驗目的：**

以 Balb/C 小鼠為受試動物，研究以下化合物實施例，在 1 mg/kg 劑量下口服給藥在小鼠體內血漿的藥物代謝動力學行為。

**【0513】 2、實驗方案**

**2.1 試驗藥品：**

本發明實施例，自製。

**【0514】 2.2 試驗動物：**

Balb/C Mouse 6 隻/實施例，雄性，上海傑思捷實驗動物有限公司，動物生產許可證號(SCXK (滬) 2013-0006 N0.311620400001794)。

**【0515】 2.3 藥物配製：**

稱取 5 g 羥乙基纖維素 (HEC, CMC-Na, 黏度：800-1200Cps)，溶於 1000 mL 純淨水，加入 10 g Tween80。混合均勻成澄清溶液。

**【0516】** 稱取 2.05mg，溶於該溶液中，搖勻，細胞破碎機打碎 1min，超聲 15 分鐘，得到混懸溶液，濃度為 0.1mg/mL。

**【0517】 2.4 給藥：**

Balb/C 小鼠，雄性；禁食一夜後 p.o.給藥，劑量為 1 mg/kg，給藥體積 10 mL/kg。

**【0518】 2.5 樣品採集：**

小鼠給藥後，在 0、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小時，採用眼眶採血 0.04mL，置於 EDTA-K<sub>2</sub> 試管中，4 °C 6000 rpm 離心 6 min 分離血漿，於-80°C 保存，給藥後 4 h 進食。

**【0519】 2.6 樣品處理：**

1)血漿樣品 40μL 加入 160μL 乙腈沉澱，混合後 3500 × g 離心 5~20 分鐘。

2)取處理後上清溶液 100 $\mu$ L 進行 LC/MS/MS 分析待測化合物的濃度。

**【0520】 2.7 液相分析**

- 液相條件：Shimadzu LC-20AD 泵
- 質譜條件: AB Sciex API 4000 質譜儀
- 色譜管柱：phenomenex Gemiu 5 um C18 50 × 4.6 mm
- 移動相：A 液為 0.1%甲酸水溶液，B 液為乙腈
- 流速：0.8 mL/min
- 沖提時間：0-4.0 分鐘，沖提液如下：

時間/分鐘	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

**【0521】 3、實驗結果與分析**

藥物代謝動力學主要參數用 WinNonlin 8.2 計算得到，小鼠藥物代謝實驗結果見下表所示：

實施例編號	藥物代謝實驗 (1mg/kg)			
	達峰時間	曲線面積	血藥濃度	半衰期
	$t_{max}(h)$	$AUC_{0-t}(ng/mL \cdot h)$	$C_{max}(ng/mL)$	$t_{1/2}(h)$
1	1.0	119232	9933	6.9
3	0.5	12732	1573	3.7
29	0.5	60550	8267	3.7
35	0.5	43203	6100	2.7
36	0.5	61917	6547	4.6
45	1.0	221085	8977	23.0

註：0.5%CMC-Na(1%吐溫 80)

**【0522】 4、實驗結論：**

從表中小鼠藥物代謝實驗結果可以看出，本發明實施例化合物展現出良好的吸收和代謝性質，暴露量 AUC 和最大血藥濃度  $C_{max}$  都有良好表現。

**【0523】 測試例 6、化合物在人乳腺癌細胞株 MDA-MB-436 裸小鼠皮下移植瘤模型的 PK/PD 研究**

**【0524】 1、實驗目的**

評價化合物在人乳腺癌細胞株 MDA-MB-436 裸小鼠皮下移植瘤模型中，口服單次給藥後血漿、腫瘤中的分佈情況，以及對腫瘤組織中 PAR 的抑制作用。

**【0525】 2、實驗儀器與試劑**

**2.1 儀器**

冰箱 (BCD-268TN, Haier)

生物安全櫃 (BSC-1300II A2, 上海博訊實業有限公司醫療設備廠)

超淨工作臺 (CJ-2F, 蘇州市馮氏實驗動物設備有限公司)

電動移液助吸器 (Easypet 3, Eppendorf)

恆溫水浴鍋 (HWS-12, 上海一恆科學)

CO<sub>2</sub>培養箱 (Thermo-311, Thermo)

離心機 (Centrifuge 5720R, Eppendorf)

全自動細胞計數儀 (Countess II, Life Technologies)

游標卡尺 (CD-6"AX, 日本三豐)

細胞培養瓶 (T25/T75/T225, Corning)

電子天平 (CPA2202S, 賽多利斯)

電子天平 (BSA2202S-CW, 賽多利斯)

超聲波清洗器 (115F0032, 上海科導)

純水儀 (Pacific TII, Thermo)

磁力攪拌器 (08-2G, 馳久)

離心機 (Centrifuge 5418R, Eppendorf)

小型蛋白垂直電泳及轉印系統 (PowerPac Universal Power Supply, Bio-Rad)

酶標儀 (H1MFD, Biotek)

分子成像系統 (ChemiDoc™MP, Bio-Rad)

半乾轉膜儀 (690BR027087, Bio-Rad)

組織研磨儀 (TISS-48, 上海淨信實驗設備科技部)

移液器 (METTLER TOLEDO/ Eppendorf)

乾式恆溫器 (MK200-2, 杭州澳康盛儀器有限公司)

**【0526】 2.2 試劑**

DMEM培養基 (31600-034, Gibco)

胎牛血清 (FBS) (10099-141C, Gibco)

胰島素-轉鐵蛋白-硒 (ITS-G) (41400-045, Gibco)

磷酸鹽緩衝液 (PBS) (10010-023, Gibco)

吐溫80 (30189828, 國藥試劑)

羧甲基纖維素鈉 (30036365, 國藥試劑)

Matrigel Matrix (356234, Corning)

Trans-Blot Turbo Transfer Pack (1704157, Bio-Rad)

4–15% Criterion™ TGX™ Gel (5671085, Bio-Rad)

GAPDH (D4C6R) Mouse (97166S, CST)

IRDye® 800CW Goat anti-Mouse IgG (H + L) (P/N 926-32210, LI-COR)

IRDye® 680RD Goat anti-Rabbit IgG (H + L) (P/N 926-68071, LI-COR)

Poly/Mono-ADP Ribose (E6F6A) Rabbit mAb (83732S, CST)

Pierce BCA Protein Assay Kit (23227, Thermo Fisher)

QuickBlock Western 封閉液 (P0252-500ml, Beyotime)

NuPAGE® Sample Reducing Agent (10×) (NP0009, Thermo Fisher)

NuPAGE™ LDS Sample Buffer (4×) (NP0007, Thermo Fisher)

Pierce 20× TBS with Tween-20 (28360, Thermo Fisher)

**【0527】 3、實驗方法****【0528】 3.1 動物**

BALB/c 裸小鼠，6-8 週，♀，購自上海市計劃生育科學研究所實驗動物經營部

### 【0529】 3.2 細胞培養及細胞懸液製備

a. 從細胞庫中取出一株 MDA-MB-436 細胞，用 DMEM 培養基（DMEM + 10% FBS+1% ITS-G）復蘇細胞，復蘇後的細胞置細胞培養瓶中（在瓶壁標記好細胞種類、日期、培養人名字等）置於 CO<sub>2</sub> 培養箱中培養（培養箱溫度為 37°C，CO<sub>2</sub> 濃度為 5%）。

b. 每三天傳代一次，傳代後細胞繼續置於 CO<sub>2</sub> 培養箱中培養。重複該過程直到細胞數滿足體內藥效需求。

c. 收集培養好的細胞，用全自動細胞計數儀計數，根據計數結果用 PBS 重新懸浮細胞，並與 Matrigel Matrix 按照 1:1 混合至終濃度為 5×10<sup>7</sup>/mL，置於冰盒中待用。

### 【0530】 3.3 細胞接種

a. 接種前用一次性大小鼠通用耳標標記裸鼠；

b. 接種時混勻細胞懸液，用 1 mL 注射器抽取 0.1-1 mL 細胞懸液、排除氣泡，然後將注射器置於冰袋上待用；

c. 左手保定好裸鼠，用 75%酒精棉球消毒裸鼠右側背部靠右肩位置（接種部位），30 秒後開始接種；

d. 依次給試驗裸鼠接種（每隻小鼠接種 0.1 mL 細胞懸液）。

### 【0531】 3.4 PK/PD 實驗

a. 分組：根據腫瘤生長情況，待腫瘤生長至體積為 300-500 mm<sup>3</sup>，根據實驗設計挑選荷瘤鼠並進行隨機分組（每個時間點 3 隻），開始進行 PK/PD 實驗。

b. 禁食：所有荷瘤鼠給藥前，禁食不禁水過夜（禁食>8小時）。

c. 給藥：除空白對照組外，根據實驗設計時間，進行單次口服給藥，給藥體積 10 mL/kg。

d. 樣品收集：根據設計時間採用 CO<sub>2</sub> 窒息方式安樂死實驗小鼠並進行取樣，每隻動物各收集 1 份血漿樣品、3 份腫瘤組織樣品。

【0532】 根據設計時間採用 CO<sub>2</sub> 窒息方式，對小鼠安樂死並進行取樣。

【0533】 血漿收集：小鼠安樂死後，心臟採血，將採集的血液加入含有 EDTA-K<sub>2</sub> 的離心管中，手動顛倒 3-4 次後置於冰上，4°C 8000 rpm，離心 5 分鐘。離心後的血漿取 100 μL 轉移至新的標記好的離心管中，取 1 份，乾冰速凍後置於 -80±10°C 冰箱保存，用於 PK 檢測。

【0534】 瘤組織收集：取血後剝取瘤組織，將剝下的瘤組織分為 3 份（~0.1 g 每份），放入標記好的 2 mL 離心管中，然後轉入 -80±10°C 冰箱保存，用於 PK 或 PD 檢測。

【0535】 剩餘荷瘤鼠用於收集空白血漿、空白瘤組織。

【0536】 3.5 PK 檢測

【0537】 a. 樣品處理：

1) 腫瘤組織樣品加入 4 倍重量比的 20% 甲醇水，40Hz 勻漿 400s，取 20 uL 勻漿液，加入 100 uL 乙腈沉澱，混勻後 3500 × g 離心 5~20 分鐘。

2) 取處理後上清溶液 100 uL 進行 LC/MS/MS 分析待測化合物的濃度。

【0538】 b. 液相分析

●液相條件：Shimadzu LC-20AD 泵

●質譜條件：AB Sciex API 4000 質譜儀

- 色譜管柱：phenomenex Gemiu 5 um C18 50 × 4.6 mm
- 移動相：A 液為 0.1%甲酸水溶液，B 液為乙腈
- 流速：0.8 mL/min
- 沖提時間：0-4.0 分鐘，沖提液如下：

時間/分鐘	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

**【0539】 3.6 PD 檢測**

**【0540】 a. 裂解腫瘤組織樣品**

將每管腫瘤組織樣品中加入 1mL 腫瘤裂解液，並放入鋼珠放入組織研磨儀中進行組織勻漿，冰上裂解 20 分鐘，冷凍離心機 4°C，10000g 離心 5 分鐘，收集蛋白上清。

**【0541】 b. 蛋白樣品製備**

採用 BCA 蛋白定量試劑盒進行蛋白定量，根據濃度將蛋白上清樣品、10× Sample Reducing Agent 和 4× LDS Sample Buffer 以及裂解液配製成濃度一致的蛋白上樣液。將蛋白上樣液放入提前預熱的乾式恆溫器，100°C 孵育 10 分鐘，使蛋白變性。

**【0542】 c. 蛋白樣品 western blot 實驗。**

1) 電泳：取 4–15% Criterion™ TGX™ Gel 蛋白膠進行加樣，每個蛋白樣品 15  $\mu$ L，放入加入電泳液的電泳槽中進行蛋白凝膠電泳，150V 運行 60 分鐘。

2) 轉膜：使用 Trans-Blot Turbo Transfer Pack Kit，將多層濾紙、PVDF 膜、蛋白膠、厚濾紙依次放好，放入轉膜儀內，選擇程序 MIXED MW(2.5A-25V-7min)，進行轉膜。

3) 封閉和孵育抗體：取出轉膜儀中的 PVDF 膜，放入 QuickBlock Western 封閉液中，置於搖床上，室溫震搖 1 小時以上進行蛋白封閉，將 PVDF 膜加入用 QuickBlock Western 封閉液稀釋好的 PAR(1:500)或 GAPDH(1:5000)一抗稀釋液，4 攝氏度孵育過夜，去除一抗稀釋液，使用 1×TBST 清洗 6 次，加入用 QuickBlock Western 封閉液稀釋好的羊抗兔(1:3000)和鼠螢光二抗溶液(1:5000)，室溫避光孵育 1 小時，去除抗體稀釋液，使用 1×TBST 清洗 6 次。

4) 成像：將清洗完的 PVDF 膜放入 Biorad ChemiDoc™MP 成像儀進行成像，PAR 和進行螢光成像，Gapdh 內參用 IRDye 800 CW 通道進行螢光成像。

#### 【0543】 4、實驗結果

實施例	劑量 (mg/kg)	時間 (h)	平均血漿濃度 (ng/mL)	平均腫瘤組織濃度 (ng/g)
AZD5305	0.3	1	1463	41
		2	1373	100
		4	1119	131
		6	713	117
		8	584	95
		16	252	94
		24	102	61
		32	41	59
		48	10	44
		72	6	31

實施例	劑量 (mg/kg)	時間 (h)	平均血漿濃度 (ng/mL)	平均腫瘤組織濃度 (ng/g)
實施例 1	0.3	1	2497	41
		2	2120	148
		4	2327	198
		6	1767	232
		8	1633	214
		16	591	119
		24	362	91
		32	319	67
		48	105	61
		72	37	36

#### 【0544】 5、實驗結論

在 MDA-MB-436 (乳腺癌，BRCA1 突變) 模型中，實施例 1 單次給藥 24h 內瘤血濃度高於 AZD5305，對瘤內 PAR 的抑制程度相當，實施例 1 單次給藥對瘤內 PAR 的抑制可持續 72h，優於 AZD5305。

#### 【0545】 測試例 7、化合物在人結直腸癌細胞株 DLD-1 BRCA2<sup>-/-</sup>裸小鼠皮下移植瘤模型的體內藥效學研究

##### 【0546】 1、實驗目的

評價化合物在人結直腸癌細胞株 DLD-1 BRCA2<sup>-/-</sup>裸小鼠皮下移植瘤模型的體內藥效。

##### 【0547】 2、實驗儀器與試劑

###### 【0548】 2.1 儀器

冰箱 (BCD-268TN, Haier)

生物安全櫃 (BSC-1300II A2, 上海博訊實業有限公司醫療設備廠)

超淨工作臺 (CJ-2F, 蘇州市馮氏實驗動物設備有限公司)

電動移液助吸器 (Easypet 3, Eppendorf)

恆溫水浴鍋 (HWS-12, 上海一恒科學)

CO<sub>2</sub>培養箱 (Thermo-311, Thermo)

離心機 (Centrifuge 5720R, Eppendorf)

全自動細胞計數儀 (Countess II, Life Technologies)

游標卡尺 (CD-6"AX, 日本三豐)

細胞培養瓶 (T25/T75/T225, Corning)

電子天平 (CPA2202S, 賽多利斯)

電子天平 (BSA2202S-CW, 賽多利斯)

超聲波清洗器 (115F0032, 上海科導)

純水儀 (Pacific III, Thermo)

磁力攪拌器 (08-2G, 馳久)

#### 【0549】 2.2 試劑

RPMI-1640培養基 (22400-089, Gibco)

胎牛血清 (FBS) (10099-141C, Gibco)

磷酸鹽緩衝液 (PBS) (10010-023, Gibco)

吐溫80 (30189828, 國藥試劑)

羧甲基纖維素鈉 (30036365, 國藥試劑)

#### 【0550】 3、實驗操作及數據處理

##### 【0551】 3.1 動物

BALB/c 裸小鼠, 6-8 週, ♀, 購自上海市計劃生育科學研究所實驗動物經營

部

##### 【0552】 3.2 細胞培養及細胞懸液製備

a. 從細胞庫中取出一株 DLD-1 BRCA2<sup>-/-</sup>細胞，用 RPMI-1640 培養基 (RPMI-1640 + 10% FBS) 復蘇細胞，復蘇後的細胞置細胞培養瓶中 (在瓶壁標記好細胞種類、日期、培養人名字等) 置於 CO<sub>2</sub> 培養箱中培養 (培養箱溫度為 37°C，CO<sub>2</sub> 濃度為 5%)。

b. 每三天傳代一次，傳代後細胞繼續置於 CO<sub>2</sub> 培養箱中培養。重複該過程直到細胞數滿足體內藥效需求。

c. 收集培養好的細胞，用全自動細胞計數儀計數，根據計數結果用 PBS 重新懸浮細胞，製成細胞懸液 (密度 5×10<sup>7</sup>/mL)，置於冰盒中待用。

### 【0553】 3.3 細胞接種

a. 接種前用一次性大小鼠通用耳標標記裸鼠；

b. 接種時混勻細胞懸液，用 1 mL 注射器抽取 0.1-1 mL 細胞懸液、排除氣泡，然後將注射器置於冰袋上待用；

c. 左手保定好裸鼠，用 75%酒精棉球消毒裸鼠右側背部靠右肩位置 (接種部位)，30 秒後開始接種；

d. 依次給試驗裸鼠接種 (每隻小鼠接種 0.1 mL 細胞懸液)。

### 【0554】 3.4 荷瘤鼠量瘤、分組、給藥

a. 根據腫瘤生長情況，在接種後第 10-18 天量瘤、並計算腫瘤大小；

【0555】 腫瘤體積計算：腫瘤體積(mm<sup>3</sup>) = 長(mm)×寬(mm)×寬(mm) / 2

b. 根據荷瘤鼠體重和腫瘤大小，採用隨機分組的方法進行分組；

c. 根據分組結果，開始給予測試藥物 (給藥方式：口服給藥；給藥體積：10 mL/kg；給藥頻率：1 次/天；給藥週期：28 天；溶媒：0.5%CMC-Na/1%吐溫 80)。

d. 開始給予測試藥物後每週兩次量瘤、稱重。

e. 實驗結束後安樂死動物。

f. 用 Excel 等軟件處理數據。化合物抑瘤率 TGI(%)的計算：當腫瘤無消退時， $TGI(\%) = [1 - (\text{某處理組給藥結束時平均瘤體積} - \text{該處理組開始給藥時平均瘤體積}) / (\text{溶劑對照組治療結束時平均瘤體積} - \text{溶劑對照組開始治療時平均瘤體積})] \times 100\%$ 。當腫瘤有消退時， $TGI(\%) = [1 - (\text{某處理組給藥結束時平均瘤體積} - \text{該處理組開始給藥時平均瘤體積}) / \text{該處理組開始給藥時平均瘤體積}] \times 100\%$ 。

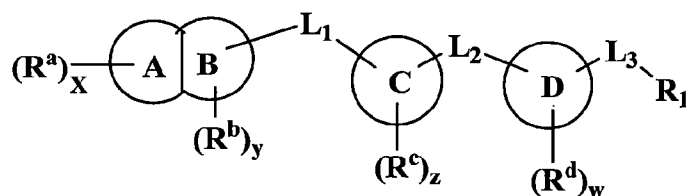
#### 【0556】 1.4 實驗結果與實驗結論：

本發明的實施例化合物 1、3、29、35 和 46 在本模型實驗中表現出優異的腫瘤抑制效果，其抑瘤率  $TGI(\%) > 90\%$ ，較佳化合物的荷瘤抑瘤率  $TGI(\%) > 150\%$ ，且動物體重無明顯降低。

【符號說明】 無

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，



其中，環 A、環 B、環 C 和環 D 獨立地選自環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

$R_1$  選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)NR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)NR_{22}(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-OC(R_{11}R_{22})_n(CH_2)_{n1}R_{33}$  和  $-(CH_2)_nNR_{22}S(O)_mR_{33}$ ，所述的胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$R_{11}$ 、 $R_{22}$  和  $R_{33}$  各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，該胺基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要地可以進一步被取代；

$L_1$ 、 $L_2$  和  $L_3$  各自獨立地選自鍵、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}S(CH_2)_{n4}-$ 、 $-(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n3}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}(CH_2)_nNR_{cc}-$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n-}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{aa}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_nP(O)_pR_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_m-$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mNR_{aa}-$ 和 $-(CH_2)_nNR_{aa}S(O)_m-$ ；

$R_{aa}$ 、 $R_{bb}$  和  $R_{cc}$  各自獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$R^a$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{a1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)OR_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{a2}C(O)NR_{a2}R_{a3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{a2}(CH_2)_{n1}R_{a3}$ 、 $-OC(R_{a1}R_{a2})_n(CH_2)_{n1}R_{a3}$  和  $-(CH_2)_nNR_{a2}S(O)_mR_{a3}$ ，該胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$R_{a1}$ 、 $R_{a2}$  和  $R_{a3}$  各自獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，該胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$R^b$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)OR_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)NR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{b2}(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、 $-OC(R_{b1}R_{b2})_n(CH_2)_{n1}R_{b3}$  和  $-(CH_2)_nNR_{b2}S(O)_mR_{b3}$ ，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$R_{b1}$ 、 $R_{b2}$  和  $R_{b3}$  各自獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$R^c$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)OR_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)NR_{c2}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{c2}(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-OC(R_{c1}R_{c2})_n(CH_2)_{n1}R_{c3}$  和  $-(CH_2)_nNR_{c2}S(O)_mR_{c3}$ ，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$R_{c1}$ 、 $R_{c2}$  和  $R_{c3}$  各自獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環

基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$R^d$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)OR_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)NR_{d2}(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-OC(R_{d1}R_{d2})_n(CH_2)_{n1}R_{d3}$  和  $-(CH_2)_nNR_{d2}S(O)_mR_{d3}$ ，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$R_{d1}$ 、 $R_{d2}$  和  $R_{d3}$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

w、x、y 和 z 各自獨立地為 1、2、3 或 4；

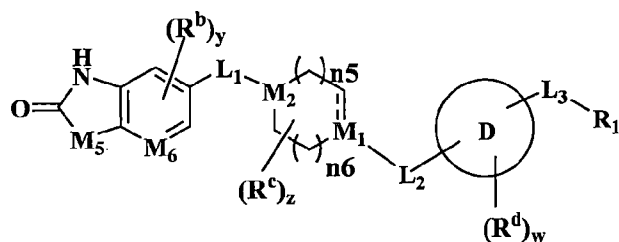
m 各自獨立地為 0、1 或 2；

n 各自獨立地為 0、1、2、3 或 4；

p 各自獨立地為 0 或 1；且

$n1$ 、 $n2$ 、 $n3$  和  $n4$  各自獨立地為 0、1、2、3 或 4。

**【請求項2】** 如請求項 1 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該化合物進一步如通式(III)所示：



(III)

其中，

$\text{---}$  為單鍵或雙鍵；

$L_1$  為鍵、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n2}-$ 或 $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_n\text{O}(\text{CH}_2)_{n1}-$ ；

$L_2$  為鍵或 $-(\text{CH}_2)_n(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n2}-$ ；

$L_3$  選自鍵、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}(\text{CH}_2)_{n1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n2}-$ 、 $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_n\text{O}(\text{CH}_2)_{n1}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{aa}(\text{CR}_{bb}\text{R}_{cc})_{n1}-$ ；

$\text{R}_{aa}$ 、 $\text{R}_{bb}$ 和 $\text{R}_{cc}$ 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基或炔基；

或， $\text{R}_{aa}$ 、 $\text{R}_{bb}$ 和 $\text{R}_{cc}$ 任意兩個鏈接形成一個環烷基；

$M_1$  為 N、C 或  $\text{CR}_2$ ；

$M_2$  為 N 或  $\text{CR}_3$ ；

$M_5$  為 $-\text{CR}_6\text{R}_7-$ 、 $-\text{CR}_6\text{R}_7-\text{CR}_8\text{R}_9-$ 、 $-\text{CR}_6=\text{CR}_8-$ 、 $-\text{CR}_6\text{R}_7-\text{NR}_8-$ 、 $-\text{NR}_8-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CR}_6\text{R}_7-\text{O}-$ 或 $-\text{CR}_6=\text{N}-$ ；

$M_6$  為 N 或  $\text{CR}_{10}$ ；

$\text{R}_1$  選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{22}\text{R}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{33}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{22}\text{R}_{33}$ 、-

$(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{22}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{33}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{11}\text{R}_{22})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{33}$  和  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{22}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{33}$ ，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$\text{R}_{11}$ 、 $\text{R}_{22}$  和  $\text{R}_{33}$  各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，該胺基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要地可以進一步被取代；

$\text{R}_2$  和  $\text{R}_3$  相同或不同，各自獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、視需要地被烷基取代的胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；較佳地， $\text{R}_2$  和  $\text{R}_3$  獨立地為氫、氘、鹵素、烷基或環烷基；

$\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$ 、 $\text{R}_9$  和  $\text{R}_{10}$  相同或不同，各自獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、視需要地被烷基取代的胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；較佳地， $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$  和  $\text{R}_9$  獨立地為氫、氘、鹵素、氰基、烷基、炔基或環烷基；

或者， $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$  同相鄰的碳原子相連形成環烷基，該環烷基視需要地被氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基和胺基中的一個或多個取代；

或者， $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_8$  同相鄰的碳原子相連形成環烷基，該環烷基視需要地被氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基和胺基中的一個或多個取代；

$\text{R}^b$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳

基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{b1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{b2}\text{R}_{b3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{b2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{b3}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{b1}\text{R}_{b2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{b3}$  和  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{b2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{b3}$ ，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$\text{R}_{b1}$ 、 $\text{R}_{b2}$  和  $\text{R}_{b3}$  各自獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$\text{R}^c$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c1}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{c2}\text{R}_{c3}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{c2}(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{c1}\text{R}_{c2})_n(\text{CH}_2)_{n1}\text{R}_{c3}$  和  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{c2}\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{c3}$ ，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$\text{R}_{c1}$ 、 $\text{R}_{c2}$  和  $\text{R}_{c3}$  各自獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$R^d$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)OR_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{d2}(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-OC(R_{d1}R_{d2})_n(CH_2)_{n1}R_{d3}$  和  $-(CH_2)_nNR_{d2}S(O)_mR_{d3}$ ，該胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

$R_{d1}$ 、 $R_{d2}$  和  $R_{d3}$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要地可以進一步被取代；

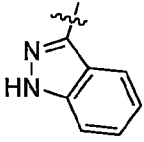
w、y 和 z 各自獨立地為 1、2、3 或 4；

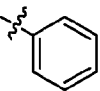
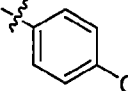
m 各自獨立地為 0、1 或 2；

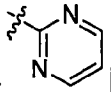
n 各自獨立地為 0、1、2、3 或 4；

$n_1$  和  $n_2$  各自獨立地為 0、1、2、3 或 4；

$n_5$  和  $n_6$  獨立地為 0、1 或 2；

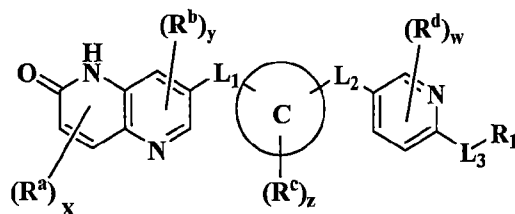
當  $M_1$  為 N， $M_2$  為 N 時，環 D 為非單環，且當環 D 為  時， $R_1$  不為氫；

當  $M_2$  為 N， $M_1$  為 CH，環 D 為  或  時， $R_1$  不為氫；

當  $M_1$  為 N， $M_2$  為 CH，環 D 為  時， $R_1$  不為氫；

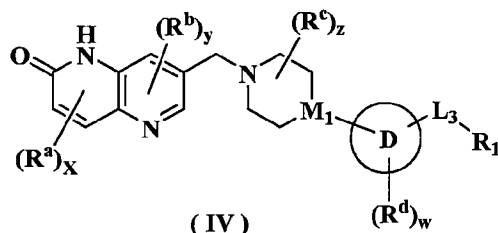
當  $\diagup$  為雙鍵，且  $M_1$  為 C， $M_2$  為 N，環 D 為苯基時， $R_1$  不為氫。

【請求項3】如請求項 1 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該化合物進一步如通式(II)所示：



(II)

【請求項4】如請求項 1 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該化合物進一步如通式(IV)所示：



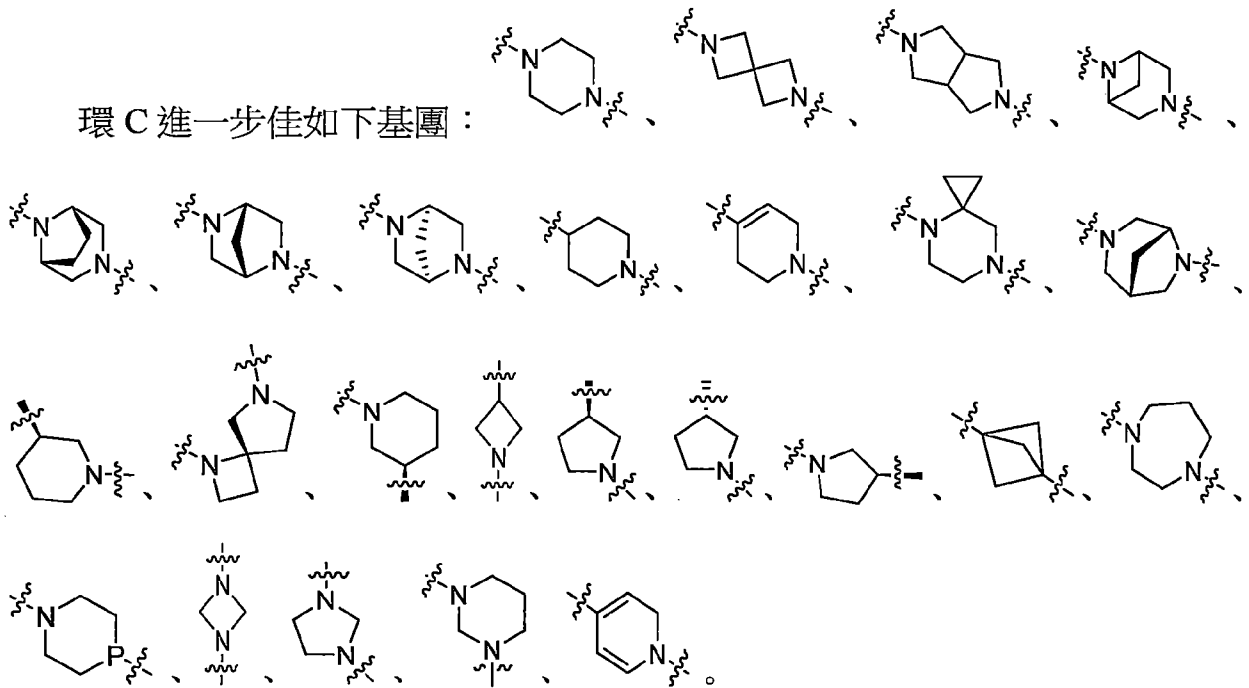
(IV)

$M_1$  為 N 或  $CR^a$ 。

【請求項5】如請求項 1 或 3 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中：

環 C 為 3-10 員雜環基；更佳地，環 C 為 4-8 員雜環基；該 3-10 員雜環基和 4-8 員雜環基中的雜原子獨立地選自氮、氧和硫，雜原子的個數獨立地為 1、2 或 3；較佳地，3-10 員雜環基和 4-8 員雜環基中的環獨立地為單環、橋環、螺環、並環或稠環；

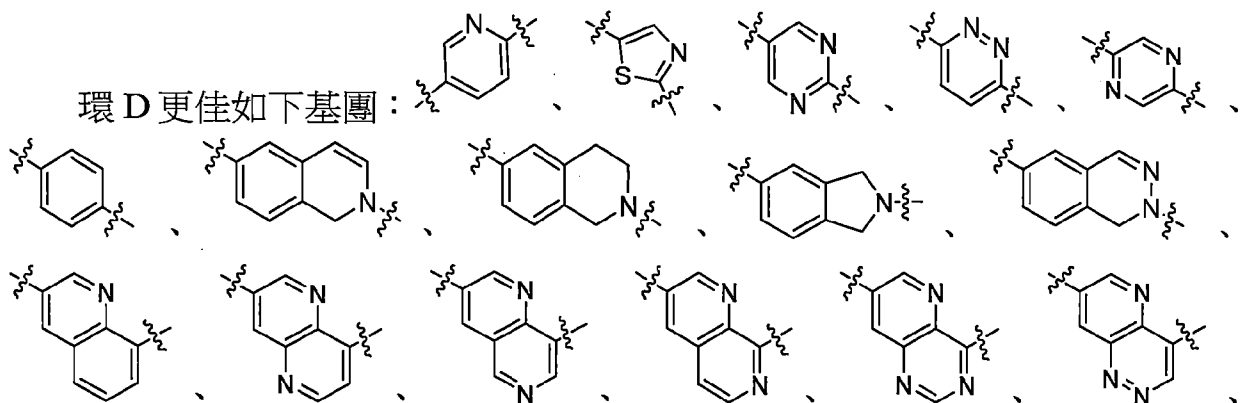
環 C 進一步佳如下基團：

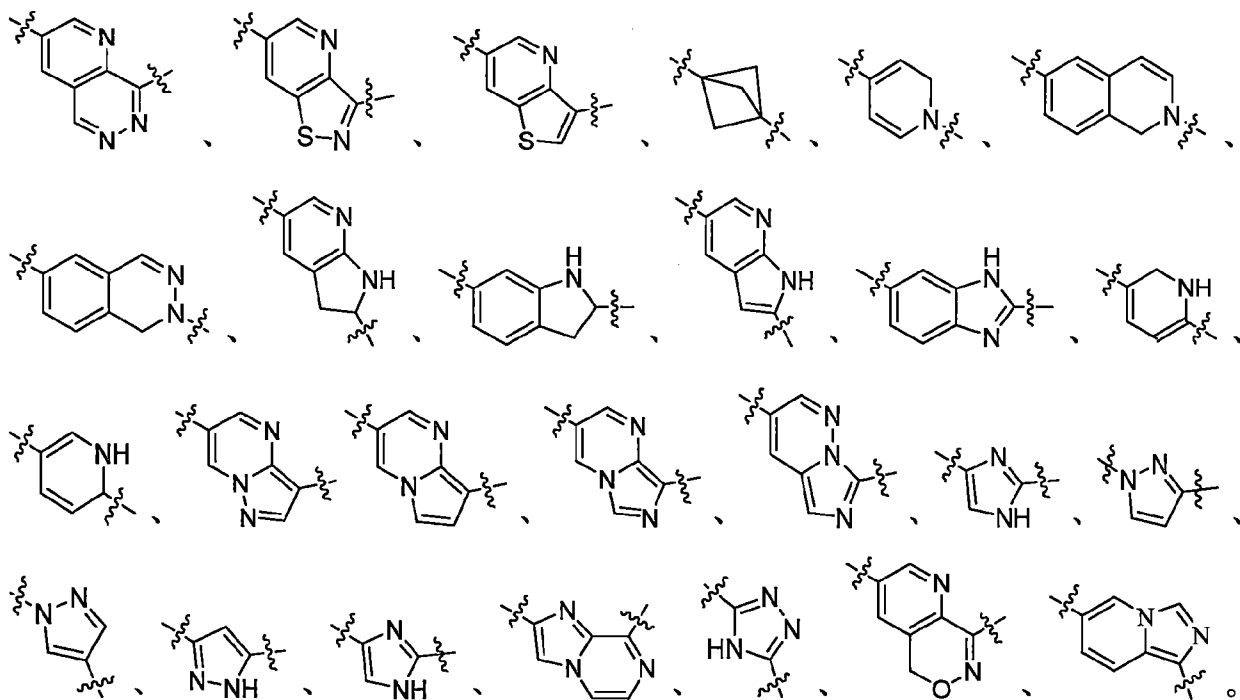


【請求項6】 如請求項 1、2 或 4 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中：

環 D 為 6-10 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基或 5-10 員雜芳基；較佳地，環 D 為 5 員雜芳環、6 員雜芳環、苯環、5 員雜芳環并 6 員雜芳環、6 員雜芳環并 6 員雜芳環、6 員雜芳環并 6 員雜環、6 員雜芳環并 5 員雜環、苯環并 5 員雜環、苯環并 6 員雜芳環、苯環并 6 員雜環；其中 3-14 員雜環基、6-10 員雜環基、5-10 員雜芳基和 5-14 員雜芳基中的雜原子獨立地選自氮、氧和硫，雜原子的個數獨立地為 1、2 或 3；

環 D 更佳如下基團：





【請求項7】 如請求項 1 至 6 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中：

$R_1$  選自氫、氬、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氬代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)NR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{22}(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-OC(R_{11}R_{22})_n(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}S(O)_mR_{33}$ ，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氬代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被羥基、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、側氧、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基所取代；

較佳地， $R_1$  選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)NR_{22}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{22}(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-OC(R_{11}R_{22})_n(CH_2)_{n1}R_{33}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}S(O)_mR_{33}$ ，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被羥基、鹵素、胺基、 $C_{1-6}$  烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基所取代；

$R_{11}$ 、 $R_{22}$  和  $R_{33}$  各自獨立地選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基、 $-O(CH_2)_{n1}R_{66}$ 、 $-OC(R_{44}R_{55})_{m1}(CH_2)_{n1}R_{66}$ 、 $-NR_{44}(CH_2)_{n1}R_{66}$ 、 $-(CH_2)_{n1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}R_{66}$ 、 $-(CH_2)_{n1}OR_{66}$ 、 $-(CH_2)_{n1}SR_{66}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)R_{66}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{66}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{66}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{44}R_{55}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{44}R_{55}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{44}C(O)R_{66}$  和  $-(CH_2)_{n1}NR_{44}S(O)_{m1}R_{66}$ ，視需要地被氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{3-12}$  環烷基的一個或多個取代基所取代；

$R_{44}$ 、 $R_{55}$  和  $R_{66}$  各自獨立的選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$



C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-12</sub> 芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被被羥基、鹵素、胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代；

較佳地，R<sup>a</sup> 獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 氖代烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、C<sub>1-3</sub> 羥烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>2-3</sub> 烯基、C<sub>2-3</sub> 炔基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基、5-10 員雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>a1</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>a1</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sub>a1</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sub>a1</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>a1</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a2</sub>R<sub>a3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a2</sub>C(O)OR<sub>a3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a2</sub>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>R<sub>a3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a2</sub>C(O)NR<sub>a2</sub>R<sub>a3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sub>a2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>R<sub>a3</sub>、-OC(R<sub>a1</sub>R<sub>a2</sub>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>R<sub>a3</sub> 和 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a2</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>a3</sub>，該胺基、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 氖代烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、C<sub>1-3</sub> 羥烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>2-3</sub> 烯基、C<sub>2-3</sub> 炔基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基和 5-10 員雜芳基，視需要地可以進一步被被羥基、鹵素、胺基、C<sub>1-3</sub> 烷基和 3-6 員雜環基中的一個或多個取代基取代；

R<sub>a1</sub>、R<sub>a2</sub> 和 R<sub>a3</sub> 獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 氖代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-12</sub> 芳基或 5-12 員雜芳基，該胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 氖代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-12</sub> 芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被被羥基、鹵素、胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代；

更佳地，R<sup>a</sup> 獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基；

x 較佳為 1、2 或 3。

【請求項9】 如請求項 1 至 6 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中：

$R^b$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_m R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)OR_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)NR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{b2}(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、 $-OC(R_{b1}R_{b2})_n(CH_2)_{n1}R_{b3}$  和  $-(CH_2)_nNR_{b2}S(O)_mR_{b3}$ ，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被羥基、鹵素、胺基、 $C_{1-6}$  烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代；

較佳地， $R^b$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  氖代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{2-3}$  烯基、 $C_{2-3}$  炔基、 $C_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基、5-10 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O) R_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{b1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)OR_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{b2}C(O)NR_{b2}R_{b3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{b2}(CH_2)_{n1}R_{b3}$ 、 $-OC(R_{b1}R_{b2})_n(CH_2)_{n1}R_{b3}$  和  $-(CH_2)_nNR_{b2}S(O)_mR_{b3}$ ，該胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  氖代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{2-3}$  烯基、 $C_{2-3}$  炔基、 $C_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基和 5-10 員雜芳基，視需要地可以進一步被被羥基、鹵素、胺基、 $C_{1-3}$  烷基和 3-6 員雜環基中的一個或多個取代基取代；

$R_{b1}$ 、 $R_{b2}$  和  $R_{b3}$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被羥基、鹵素、胺基、 $C_{1-6}$  烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代；

更佳地， $R^b$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{3-6}$  環烷基；

進一步佳地， $R^b$  獨立地選自氫、F、 $-CF_3$ 、氰基、甲基、環丙基；

$y$  較佳為 1。

【請求項10】如請求項 1 至 6 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中：

$R^c$  獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)OR_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)NR_{c2}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{c2}(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-OC(R_{c1}R_{c2})_n(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}S(O)_mR_{c3}$ ，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被羥基、鹵素、胺基、 $C_{1-6}$  烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代；

較佳地， $R^c$ 獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氖代烷基、 $C_{1-3}$ 鹵烷基、 $C_{1-3}$ 羥烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{2-3}$ 烯基、 $C_{2-3}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、3-6員雜環基、 $C_{6-10}$ 芳基、5-10員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)OR_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}C(O)NR_{c2}R_{c3}$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR_{c2}(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-OC(R_{c1}R_{c2})_n(CH_2)_{n1}R_{c3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{c2}S(O)_mR_{c3}$ ，該胺基、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氖代烷基、 $C_{1-3}$ 鹵烷基、 $C_{1-3}$ 羥烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{2-3}$ 烯基、 $C_{2-3}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、3-6員雜環基、 $C_{6-10}$ 芳基和5-10員雜芳基，視需要地可以進一步被被羥基、鹵素、胺基、 $C_{1-3}$ 烷基和3-6員雜環基中的一個或多個取代基取代；

$R_{c1}$ 、 $R_{c2}$ 和 $R_{c3}$ 獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氖代烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 羥烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-12}$ 環烷基、3-12員雜環基、 $C_{6-12}$ 芳基或5-12員雜芳基，該胺基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氖代烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 羥烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-12}$ 環烷基、3-12員雜環基、 $C_{6-12}$ 芳基和5-12員雜芳基，視需要地可以進一步被被羥基、鹵素、胺基、 $C_{1-6}$ 烷基和3-12員雜環基中的一個或多個取代基取代；

更佳地， $R^c$ 獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 鹵烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基；

進一步佳地， $R^c$ 獨立地選自氫、氖、F、Cl、羥基、甲基、甲氧基、側氧和氰基；

$z$ 較佳為1或2。

【請求項11】 如請求項 1 至 6 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中：

$R^d$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基、5-12 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_m R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)OR_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{d2}(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-OC(R_{d1}R_{d2})_n(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}S(O)_mR_{d3}$ ，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被羥基、鹵素、胺基、 $C_{1-6}$  烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代；

較佳地， $R^d$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  氘代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{2-3}$  烯基、 $C_{2-3}$  炔基、 $C_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基、5-10 員雜芳基、 $-(CH_2)_nR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{d1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_m R_{c1}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)OR_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}C(O)NR_{d2}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR_{d2}(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-OC(R_{d1}R_{d2})_n(CH_2)_{n1}R_{d3}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{d2}S(O)_mR_{d3}$ ，該胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  氘代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{2-3}$  烯基、 $C_{2-3}$  炔基、 $C_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基和 5-10 員雜芳基，視需要地可以進一步被被羥基、鹵素、胺基、 $C_{1-3}$  烷基和 3-6 員雜環基中的一個或多個取代基取代；

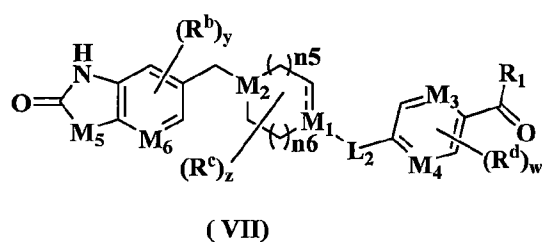
$R_{d1}$ 、 $R_{d2}$  和  $R_{d3}$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基，視需要地可以進一步被羥基、鹵素、胺基、 $C_{1-6}$  烷基和 3-12 員雜環基中的一個或多個取代基取代；

更佳地， $R^d$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{3-6}$  環烷基；

進一步較佳地， $R^d$  獨立地選自氫、氘、環丙基、異丙基、氰基、F、Cl、甲基、 $-CD_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCD_3$ 、甲氧基和側氧；

w 較佳為 1 或 2，更佳為 1。

【請求項12】如請求項 1 或 2 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該化合物進一步如通式(VII)所示：



其中，

$L_2$  為鍵或 O；

$\diagup$  為單鍵或雙鍵；

$M_1$  為 C 或  $CR_2$ ；

$M_2$  為 N 或  $CR_3$ ；

$M_3$  為 N 或  $CR_4$ ；

$M_4$  為 N 或  $CR_5$  ；

$M_5$  為  $-CR_6R_7-$ 、 $-CR_6R_7-CR_8R_9-$ 、 $-CR_6=CR_8-$ 、 $-CR_6R_7-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(=O)-$ 、 $-CR_6R_7-O-$  或  $-CR_6=N-$  ；

$M_6$  為 N 或  $CR_{10}$  ；

$R_1$  選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$  或  $(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$  ；

$R_{11}$ 、 $R_{22}$  和  $R_{33}$  各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基 ；

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  相同或不同，各自獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基 ；較佳地， $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  獨立地為氫、氘、鹵素、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{3-6}$  環烷基 ；

$R^b$  選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷基 ；

$R^c$  選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷基 ；

$R^d$  選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷基 ；



$M_1$  為 C 或  $CR_2$  ；

$M_2$  為 N 或  $CR_3$  ；

$M_3$  為 N 或  $CR_4$  ；

$M_4$  為 N 或  $CR_5$  ；

$M_5$  為  $-CR_6R_7-$ 、 $-CR_6R_7-CR_8R_9-$ 、 $-CR_6=CR_8-$ 、 $-CR_6R_7-NR_8-$ 、 $-NR_8-C(=O)-$ 、 $-CR_6R_7-O-$ 或 $-CR_6=N-$  ；

$R_1$  選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$  或  $(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$  ；

$R_{11}$ 、 $R_{22}$  和  $R_{33}$  各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基 ；

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  相同或不同，各自獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基 ；較佳地， $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  獨立地為氫、氘、鹵素、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{3-6}$  環烷基 ；

$R^c$  選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷基 ；

$R^d$  選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷基 ；

$R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  相同或不同，各自獨立地選自氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、視需要地被  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基；較佳地， $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  和  $R_9$  獨立地為氫、氖、鹵素、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{3-6}$  環烷基；

或者， $R_6$ 、 $R_7$  同相鄰的碳原子相連形成  $C_{3-6}$  環烷基，該  $C_{3-6}$  環烷基視需要地被氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基和胺基中的一個或多個取代；

或者， $R_6$ 、 $R_8$  同相鄰的碳原子相連形成  $C_{3-6}$  環烷基，該  $C_{3-6}$  環烷基視需要地被氫、氖、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基和胺基中的一個或多個取代；

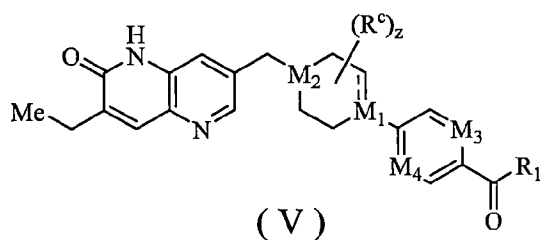
$n_5$  和  $n_6$  獨立地為 0、1 或 2；

$w$  為 1 或 2，

$z$  為 1 或 2，且

$n$  為 0、1、2 或 3。

【請求項14】 如請求項 1 或 13 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該化合物進一步如通式(V)所示：



其中， $\diagup$  為單鍵或雙鍵；

$M_1$  為 C 或  $CR_2$ ；

$M_2$  為 N 或  $CR_3$ ；

$M_3$  為 N 或  $CR_4$ ；

$M_4$  為 N 或  $CR_5$ ；

$R_1$  選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-(CH_2)_nR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nOR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R_{11}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_nNR_{22}R_{33}$  或  $-(CH_2)_nNR_{22}C(O)OR_{33}$ ；

$R_{11}$ 、 $R_{22}$  和  $R_{33}$  各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基；

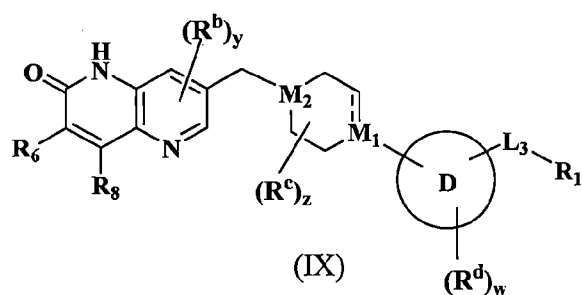
$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  相同或不同，各自獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基；較佳地， $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  獨立地為氫、氘、鹵素、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{3-6}$  環烷基；

$R^c$  選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巯基、側氧、氰基、胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基或  $C_{3-6}$  環烷基；

$z$  為 1 或 2，且

$n$  為 0、1、2 或 3。

【請求項15】 如請求項 2 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該化合物進一步如通式(IX)所示：





$M_2$  為 N 或  $CR_3$  ；

$M_6$  為 N 或  $CR_{10}$  ；

$M_7$  為  $CR_{12}$  或 N ；

$M_8$  為  $CR_{13}$  或 O ；較佳地， $=M_8$  為  $=CR_{13}$  或  $-O$  ；

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$  和  $R_{13}$  相同或不同，各自獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、視需要地被一個或多個  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基；較佳地， $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$  和  $R_{13}$  相同或不同，各自獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、視需要地被一個或多個  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  氘代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基；

$R^b$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被一個或多個  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷基；較佳為氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被一個或多個  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基；

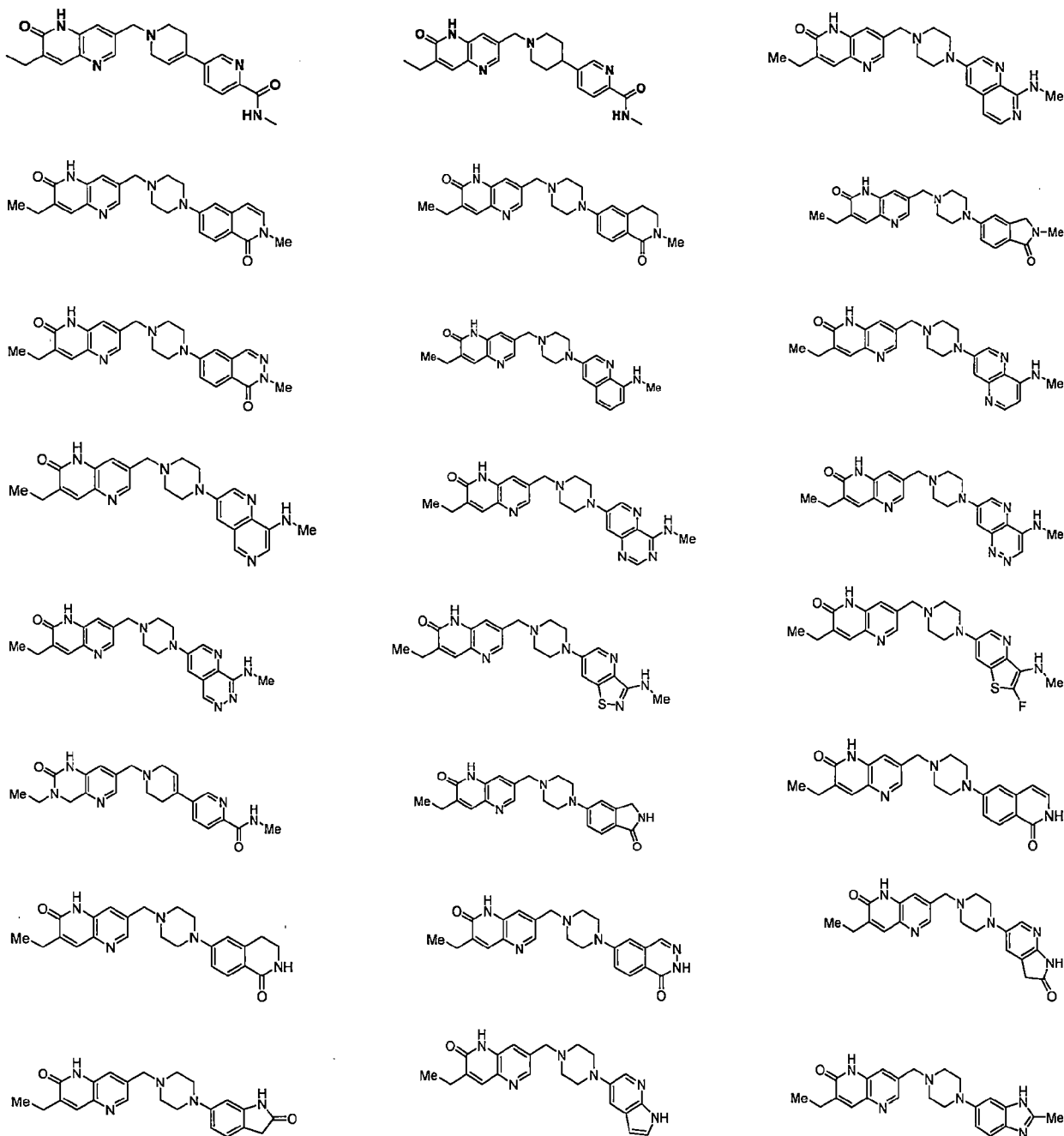
$R^c$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被一個或多個  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷基；較佳為氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被一個或多個  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基；

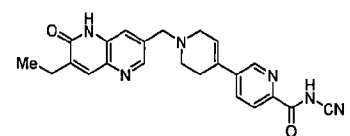
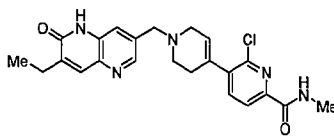
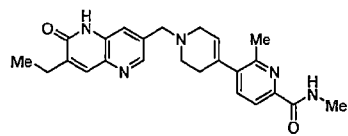
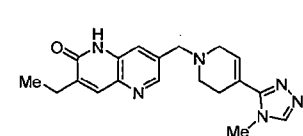
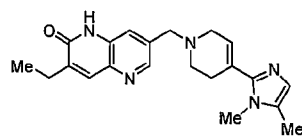
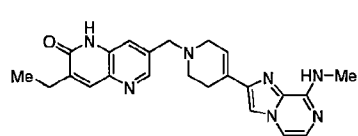
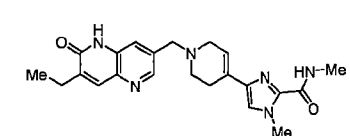
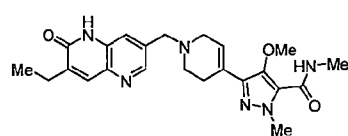
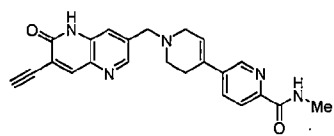
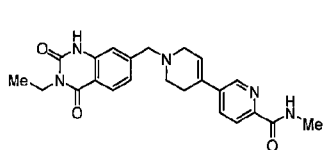
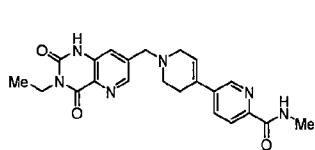
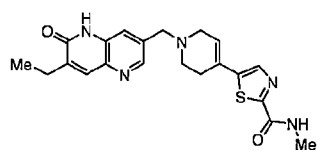
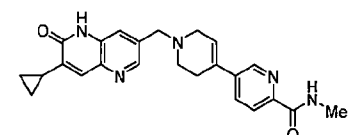
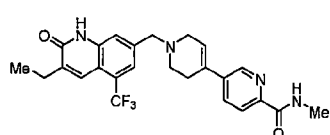
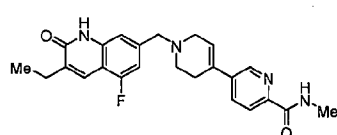
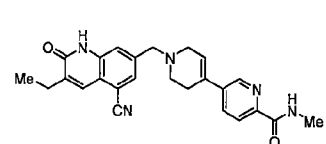
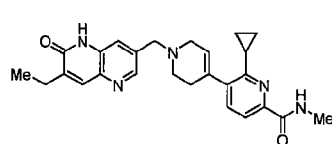
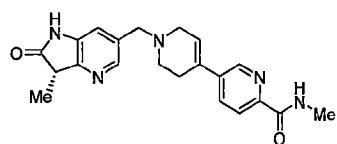
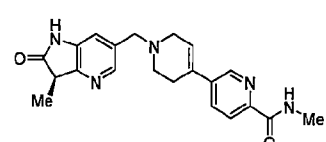
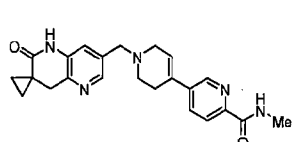
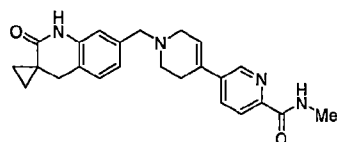
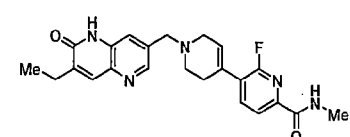
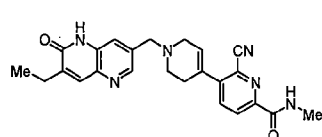
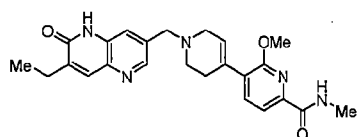
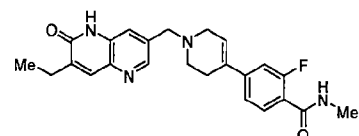
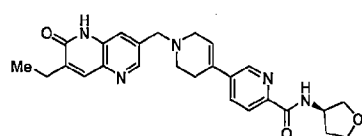
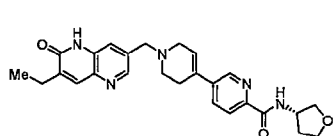
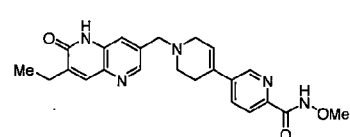
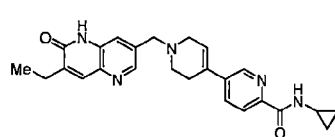
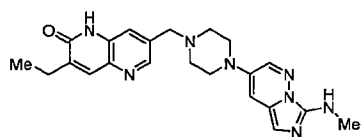
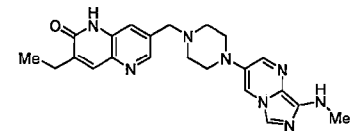
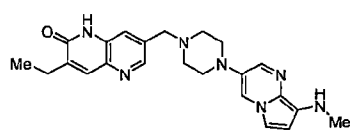
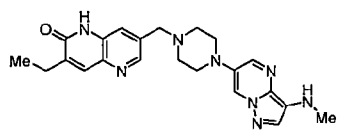
$R^d$  獨立地選自氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被一個或多個  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷

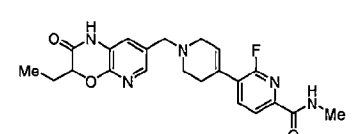
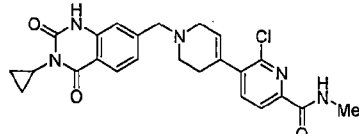
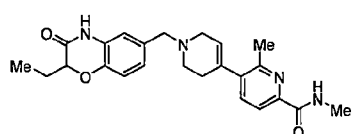
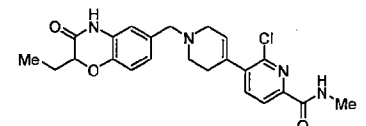
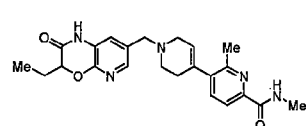
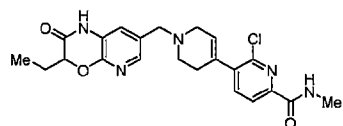
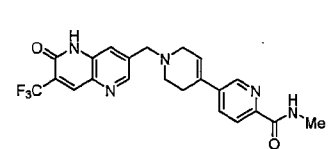
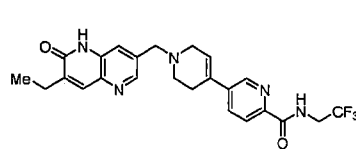
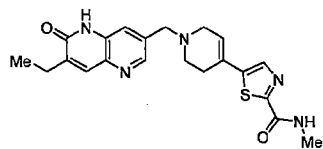
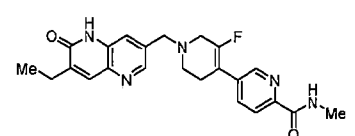
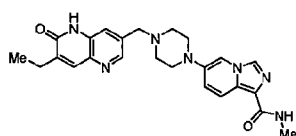
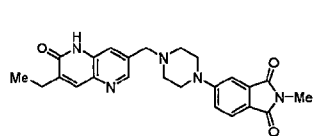
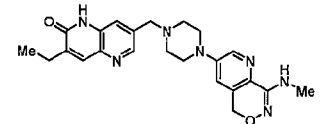
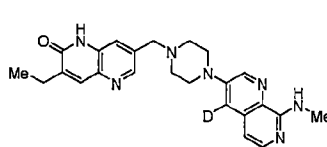
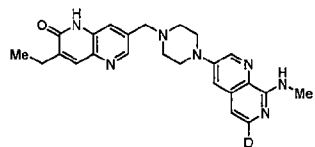
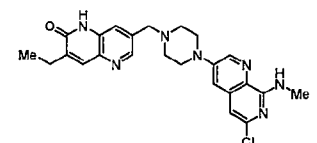
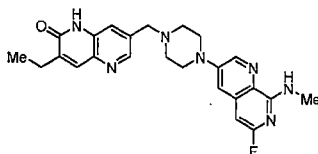
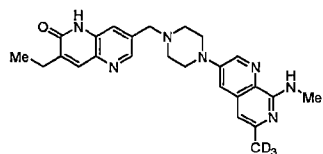
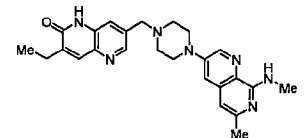
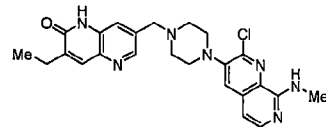
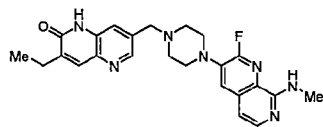
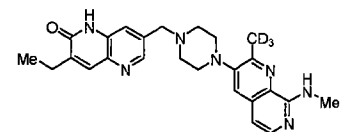
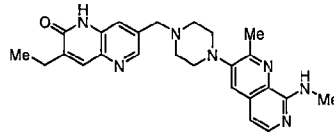
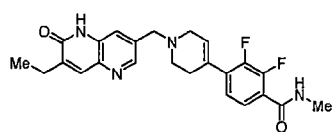
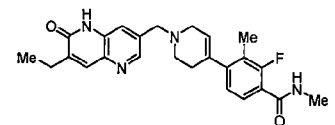
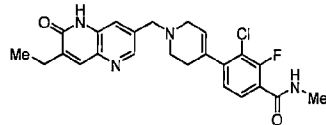
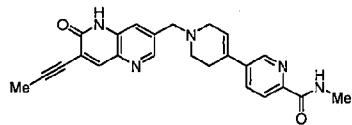
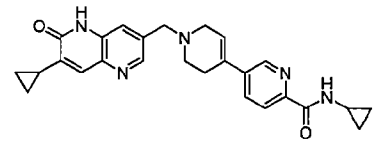
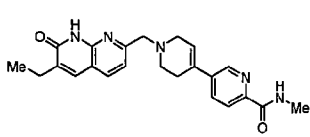
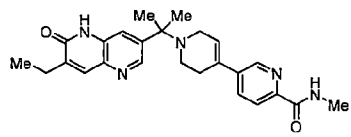
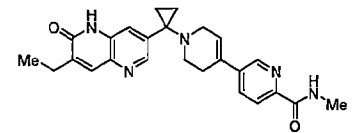
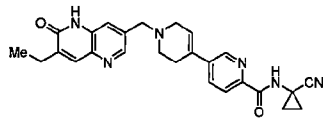
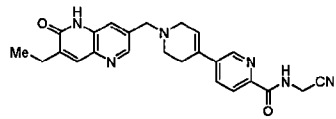
基所取代；較佳為氫、氘、鹵素、硝基、羥基、巰基、側氧、氰基、視需要地被一個或多個  $C_{1-3}$  烷基取代的胺基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基所取代；

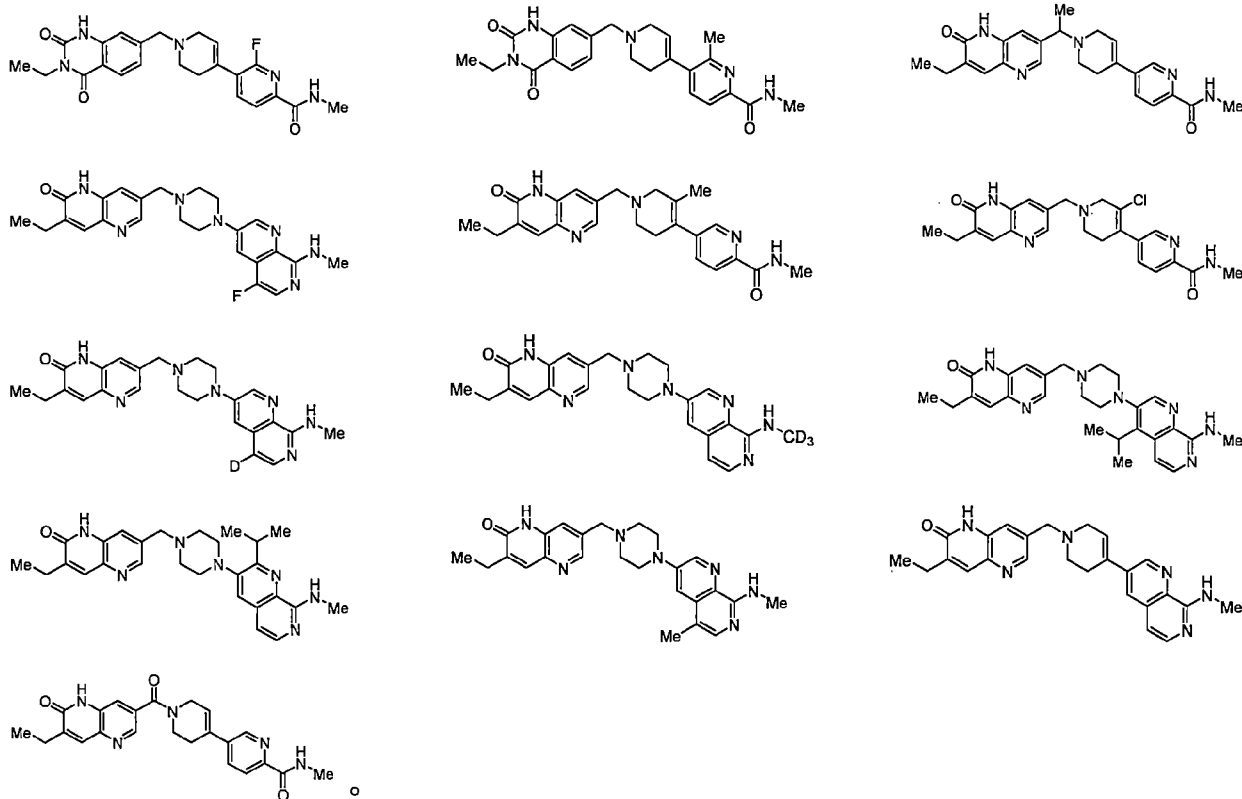
w、y 和 z 各自獨立地為 1、2、3 或 4。

【請求項17】 如請求項 1 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，其中，該化合物的具體結構如下：

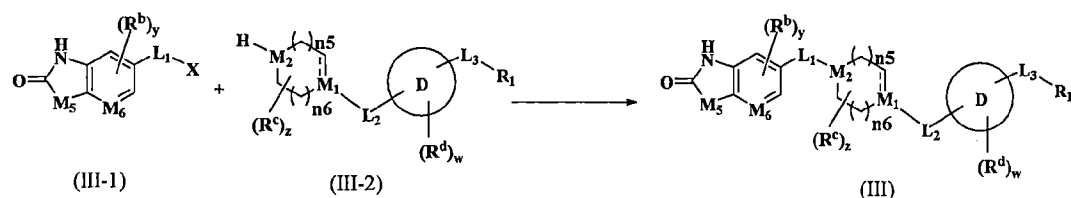








【請求項18】 一種通式(III)所示化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽的製備方法，其中，將如通式(III-1)所示的化合物和如通式(III-2)所示的化合物進行如下所述的反應製備得到通式(III)所示化合物，

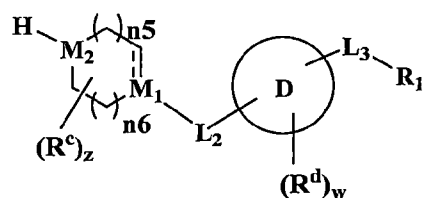


其中，X 為鹵素，較佳為氟、氯、溴或碘；

較佳地，該反應在鹼和催化劑的條件下進行；該鹼較佳為 DIPEA；該催化劑較佳為碘化鉀；

、 $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_4$ 、 $M_6$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $L_1$ 、 $L_2$ 、 $L_3$ 、 $R_1$ 、環 D、 $n_5$ 、 $n_6$ 、 $y$ 、 $z$  和  $w$  如請求項 2 所述。

【請求項19】 一種如通式(III-2)所示的化合物，



(III-2)

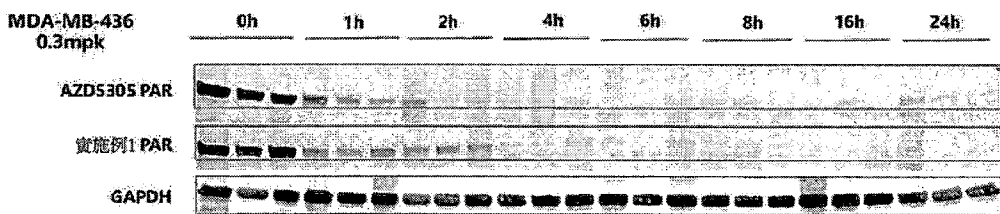
其中， $\text{H}$ 、 $M_1$ 、 $M_2$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $L_2$ 、 $L_3$ 、 $R_1$ 、環 D、 $n_5$ 、 $n_6$ 、 $z$  和  $w$  如請求項 2 所述。

【請求項20】一種醫藥組成物，其包括治療有效劑量的如請求項 1 至 17 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

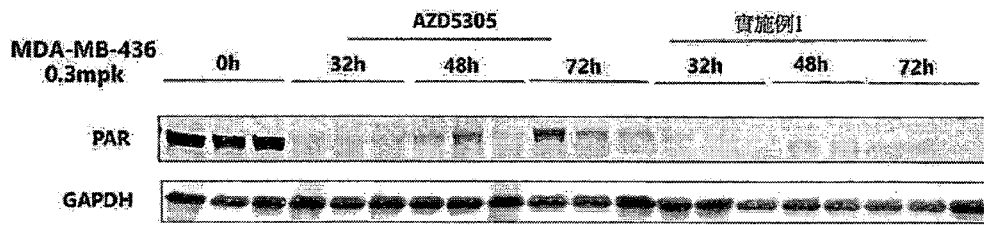
【請求項21】一種如請求項 1 至 17 中任一所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽、或如請求項 20 所述的醫藥組成物在製備 PARP 抑制劑藥物中的應用；其中該 PARP 較佳為 PARP1。

【請求項22】一種如請求項 1 至 17 中任一所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽、或如請求項 20 所述的醫藥組成物在製備治療癌症、缺血性疾病或神經退化性疾病中的應用；較佳地，其中該癌症選自乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、血液癌、胃癌、結直腸癌、胃腸癌和肺癌。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】