



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I869422 B

(45) 公告日：中華民國 114 (2025) 年 01 月 11 日

(21) 申請案號：109124324

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 17 日

(51) Int. Cl. : C07D239/84 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2019/07/19 中國大陸 201910654591.7

2020/07/13 中國大陸 202010667271.8

(71) 申請人：大陸商中國科學院上海藥物研究所 (中國大陸) SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIAL MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES (CN)

中國大陸

(72) 發明人：熊兵 XIONG, BING (CN)；李佳 LI, JIA (CN)；耿美玉 GENG, MEIYU (CN)；沈競康 SHEN, JINGKANG (CN)；臧奕 ZANG, YI (CN)；艾菁 AI, JING (CN)；陳丹琦 CHEN, DANQI (CN)；王琪 WANG, QI (CN)；董瑩 DONG, YING (CN)；彭霞 PENG, XIA (CN)；季寅淳 JI, YINCHUN (CN)；譚倩 TAN, QIAN (CN)

(74) 代理人：李彥慶；林宗武

(56) 參考文獻：

CN 109305944A

EP 1836174B1

WO 2016/051186A1

審查人員：周浩宇

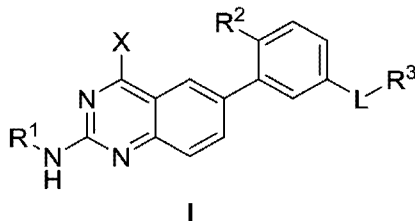
申請專利範圍項數：23 項 圖式數：31 共 175 頁

(54) 名稱

稠環嘧啶氨基化合物、其製備方法、藥物組合物及應用

(57) 摘要

本發明涉及一種稠環嘧啶氨基化合物、其製備方法、藥物組合物及應用。本發明具體公開了一種如式 I 所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體。本發明的稠環嘧啶氨基化合物對 DDRs 尤其是 DDR2 具有很好的抑制活性，對腫瘤、纖維化疾病特別是對肺部炎症和肺纖維化有良好的治療作用。本發明還公開了如式 I 所示化合物的製備方法及其應用。



The invention relates to a compound of fused aminopyrimidine, its preparing method, pharmaceutical composition and application. The present invention specifically discloses a compound represented by formula I, and pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof. The compound of the fused aminopyrimidine of the present invention has good inhibitory activity on DDRs, especially DDR2, and has a good therapeutic effect on tumors, fibrotic diseases, especially lung inflammation and pulmonary

fibrosis. The invention also discloses the preparing method of the compound represented by formula I and its application.



I869422

## 【發明摘要】

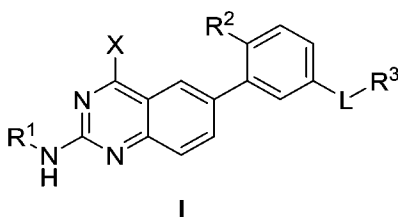
【中文發明名稱】稠環嘧啶氨基化合物、其製備方法、藥物組合物及應用

【英文發明名稱】Compound of Fused Aminopyrimidine, and Preparaing Method,

Pharmaceutical Composition and Application Thereof

## 【中文】

本發明涉及一種稠環嘧啶氨基化合物、其製備方法、藥物組合物及應用。本發明具體公開了一種如式 I 所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體。本發明的稠環嘧啶氨基化合物對 DDRs 尤其是 DDR2 具有很好的抑制活性，對腫瘤、纖維化疾病特別是對肺部炎症和肺纖維化有良好的治療作用。本發明還公開了如式 I 所示化合物的製備方法及其應用。



## 【英文】

The invention relates to a compound of fused aminopyrimidine, its preparing method, pharmaceutical composition and application. The present invention specifically discloses a compound represented by formula I, and pharmaceutically acceptable salt, tautomer or stereoisomer thereof. The compound of the fused aminopyrimidine of the present invention has good inhibitory activity on DDRs, especially DDR2, and has a good therapeutic effect on tumors, fibrotic diseases,

especially lung inflammation and pulmonary fibrosis. The invention also discloses the preparing method of the compound represented by formula I and its application.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】稠環嘧啶氨基化合物、其製備方法、藥物組合物及應用

【英文發明名稱】Compound of Fused Aminopyrimidine, and Preparaing Method, Pharmaceutical Composition and Application Thereof

### 【技術領域】

【0001】 本發明屬於生物醫藥技術領域，涉及一種稠環嘧啶氨基化合物、其製備方法、藥物組合物及應用。

### 【先前技術】

【0002】 本申請要求申請日為2019年7月19日的中國專利申請CN201910654591.7，和申請日為2020年7月13日的中國專利申請CN202010667271.8的優先權。本申請引用上述中國專利申請的全文。

【0003】 各型纖維化如肺纖維化（pulmonary fibrosis，PF）皆以成纖維細胞（Fibroblast，Fb）增殖及大量細胞外基質（ECM）聚集為特徵。多種因素均可引起肺纖維化，如職業性粉塵（SiO<sub>2</sub>等）、放射性損傷及某些藥物（博來黴素）等，此外還有一類不明病因的肺纖維化——特發性肺纖維化（idiopathic pulmonary fibrosis，IPF）。雖然其成因不同，但纖維化的發展與結局基本相似，即由下呼吸道炎症細胞浸潤起始，逐步引起肺泡上皮細胞和血管內皮細胞損傷，並伴有肌成纖維細胞（myofibroblast, MF）和II型肺泡上皮細胞增值的細胞因子等的釋放，致使細胞外基質蛋白和膠原沉積，最終引起肺結構的損害。肺纖維化晚期多引起心、肺功能衰竭而死亡，對人類的危害極大。目前肺纖維化發生的確切機制尚不清楚，早起防治未獲得突破性進展。

【0004】 盤狀結構域受體（discoidindomain receptors, DDRs）是一種受體型蛋白酪胺酸激酶（protein tyrosine kinases, RTKs）。目前發現該家族包含兩個成員：DDR1和DDR2。

【0005】 盤狀結構域受體與機體的正常發育密切相關。將小鼠全身性盤狀結構域受體基因敲除，雖然小鼠胚胎發育正常，但是基因敲除會導致大範圍的組織器官缺陷。盤狀結構域受體基因缺失直接導致的最明顯的表型便是體型大小的改變，包括骨骼的大小、體重的大小和脂肪量。敲除DDR1基因會導致腓骨鈣化減少，乳腺形態發生改變引起哺乳障礙，囊胚無法植入子宮壁導致生殖障礙。敲除DDR2基因導致軟骨細胞增殖降低從而引起骨骼生長缺陷，成纖維細胞增殖降低從而導致傷口無法癒合。因此盤狀結構域受體對於骨骼的正常發育、乳腺的分化和胚泡的著床十分重要。盤狀結構域受體在機體發育至成熟的各個階段扮演著重要角色。在細胞和組織分佈當中，DDR1和DDR2具有明顯的特異性。DDR1的表達主要局限於上皮細胞，而DDR2的表達則主要局限於間質細胞。盤狀結構域受體除了在免疫細胞和發育中的神經系統中廣泛表達以外，DDR1僅高表達於小鼠和人的腦、肺、腎、脾和胎盤等組織，而DDR2高表達於骨骼、心臟、肌肉、腎臟和肺。此外，在不同的組織當中，不同亞型的分佈也具有明顯的差異性。DDR1b主要表達在胚胎和成年組織中，DDR1a則高表達於人的乳腺癌細胞和神經膠質瘤細胞當中。正是因為盤狀結構域受體在人體內的廣泛表達，因此其在調節器官的發育，影響細胞的黏附、分化、增殖、遷移，調控基質金屬蛋白酶的表達和上皮間充質轉化，重塑細胞外基質等發揮著重要作用。盤狀結構域受體的異常活化會導致疾病的發生。目前有研究表明盤狀結構域受體通過訊號通路活化調節腫瘤、纖維化、動脈粥樣硬化、骨關節炎等疾病的發生與發展。

**【0006】** 盤狀結構域受體的突變和表達水平變化常見於腫瘤的發生發展，這暗示其可能在同一腫瘤的不同階段或者不同的腫瘤類型中發揮著關鍵的促進腫瘤發展的角色。如圖，盤狀結構域受體在腫瘤細胞的增殖和凋亡中發揮的作用有所不同。DDR1無論在惡性還是非惡性腫瘤細胞中均能夠促進腫瘤細胞的增殖和生長，如在人結直腸癌、人膠質瘤細胞、乳腺癌等惡性腫瘤細胞中會促進腫瘤細胞的增殖和凋亡，但是也有一些文獻報道，DDR1在某些腫瘤細胞中能夠抑制腫瘤細胞的增殖和生長。DDR2能夠促進人鱗狀細胞癌、結腸癌等細胞的增殖與生長。上皮-間充質轉移在胚胎發育、組織重建、慢性炎性反應、多種纖維化疾病和癌症轉移中發揮著重要的作用。通過上皮-間充質轉移，上皮細胞會失去細胞極性，同時失去與基質膜的鏈接等上皮表型，進而獲得遷移和侵襲的能力，並同時獲得抗凋亡和降解細胞外基質的能力。盤狀結構域受體在上皮-間質轉移中發揮著重要作用，在人類肺癌細胞中敲除盤狀結構域受體（DDR1和DDR2）均能夠抑制上皮-間質轉移的發生。<sup>[38]</sup>盤狀結構域受體一個很重要的功能便是對細胞粘附的調節。通過促進腫瘤細胞與細胞外基質的膠原蛋白的黏附，啟動並訊號通路並放大級聯反應，隨後引起肌球蛋白的收縮和肌動蛋白的聚合，致使腫瘤細胞發生擴散。<sup>[39, 40]</sup>腫瘤細胞外基質微環境的變化會使腫瘤細胞獲得侵襲性表型。腫瘤細胞侵襲細胞外基質是一個多基因參與的複雜過程，但是最終會取決於細胞外基質的受體和細胞外基質中的基質金屬蛋白酶。腫瘤細胞需要破壞細胞外基質來突破組織屏障，在腫瘤細胞中，盤狀結構受體能夠破壞正常的細胞與基質間的訊號轉導，從而促進腫瘤細胞的遷移和侵襲。

**【0007】** 通過對國內外不同類型纖維化臨床樣本患者的組織標本進行分析，明確了在各種肺纖維化組織中膠原蛋白受體的分佈與含量。在纖維化

組織中，DDR1、DDR2、整合素 $\alpha 1$ 、整合素 $\alpha 10$ 等四種膠原受體基因的mRNA表達水平較正常肺組織顯著升高，其中最為顯著的是DDR2表達平均水平超過近百倍，按照mRNA表達量依次是DDR1、整合素 $\alpha 1$ 、整合素 $\alpha 10$ 。盤狀結構域受體家族DDR1和DDR2在正常的肺組織中表達水平很低，不同的是，在特發性肺纖維化中，DDR2的表達極為顯著，在所有病例中，DDR2的mRNA含量相比正常肺組織全部顯著升高，且蛋白質水平也全部顯著升高。DDR1個體差異性較大，而整合素 $\alpha 1$ 、整合素 $\alpha 10$  mRNA的表達水平在特發性肺纖維化患者肺組織中較正常肺組織有所降低。

**【0008】** 目前，針對盤狀結構域受體的肺纖維化機制研究主要集中在基因缺失的小鼠模型的建立。在特發性肺纖維化模型中，DDR2是促進肺纖維化的關鍵因子。DDR2的蛋白質水平和mRNA水平在I型膠原和博來黴素誘導的肺纖維化模型中均能夠顯著上調，而DDR2基因的缺失，會顯著降低肺纖維化損傷的程度。DDR1的表達主要集中在上皮細胞和巨噬細胞中，而DDR2在間質細胞中高表達，如TGF- $\beta$ 刺激後的肺成纖維細胞，肺纖維化中的肌成纖維細胞，在肺纖維化中，I型膠原誘導的DDR1的表達則主要依賴於DDR2受體激活後的訊號轉導作用，這暗示著DDR2在早期和晚期均發揮著更重要的作用。

**【0009】** DDR2可以通過活化和非活化的方式，調控肌成纖維細胞的活化。TGF- $\beta$ 是能夠誘導肌成纖維細胞活化的最重要的細胞因子之一。在整個纖維化的進程中，TGF- $\beta 1$ 的表達水平呈現先升高後降低的趨勢。在炎症反應最嚴重的時期，TGF- $\beta$ 表達達到最高點。而膠原蛋白在炎症後期即纖維化期開始大量表達。在TGF- $\beta$ 誘導或者在膠原刺激的情況下，DDR2是通過不同的訊號轉導途徑對纖維化進程進行調控。在炎症早中期，DDR2受體本身，可以通過調控TGF- $\beta 1$ 誘導的p38/Akt的磷酸化，以活化非依賴的方式

促進肌成纖維細胞的形成。在纖維化期，DDR2以活化以來的方式通過感知細胞外基質的大量膠原蛋白，活化下游Erk1/2通路激活肌成纖維細胞，加速肺纖維化的進程。

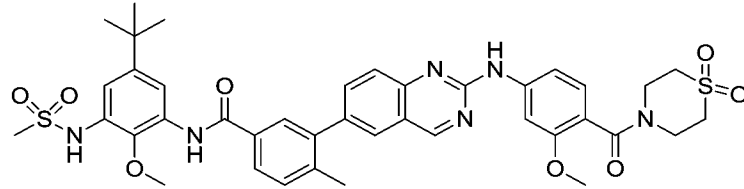
**【0010】** DDR2是內皮細胞活性和血管生成的重要調節器。[120]在纖維化進程中，DDR2的過表達能夠促進臍靜脈內皮細胞的體外增殖、遷移並能夠促進VEGFR誘導的血管新生。DDR2能夠通過參與調控促血管生成的血管內皮生長因子、人血管生成素、成纖維細胞生長因子的表達來調節肺纖維化進程中的血管新生進程。同時DDR2還能夠調控肺纖維化的組織修復過程。

**【0011】** 動脈粥樣硬化是常見的心腦血管疾病之一，因其具有高發病率以及高致死率逐漸引起人們的關注。炎性反應在動脈粥樣硬化發生和發展中發揮著重要作用，而盤狀結構域受體參與調控動脈粥樣硬化的炎性反應。DDR1能夠調節炎性細胞的浸潤和積累，致使偽足延伸以增加通過三維膠原網的遷移速率，增加盤狀結構域受體對膠原蛋白的黏附和侵襲能夠促進巨噬細胞在內皮下的聚集和炎性細胞的浸潤，最終導致動脈粥樣硬化的發生。此外DDR1通過調節細胞的分化，產生趨化因子和細胞因子持續激活DDR1訊號通路促進動脈粥樣硬化的進展。DDR2能夠特異性地介導人樹突細胞功能的激活，並通過增加TNF- $\alpha$ 、IL-12和IFN- $\alpha$ 等細胞因子的水平，提高抗原攝取的能力同時激活T淋巴細胞的浸潤。在動脈粥樣硬化的模型中，巨噬細胞中DDR2的表達水平明顯升高，證明DDR2在動脈粥樣硬化的發生發展中同樣發揮著重要作用。平滑肌細胞在動脈粥樣硬化中起著重要作用。成熟的動脈血管平滑肌細胞在炎性刺激下會去分化由收縮性平滑肌細胞轉化為分化程度較低的分泌型平滑肌細胞，通過不斷增殖去分化，遷移進入內膜合成大量細胞外基質蛋白，導致動脈粥樣硬化的發生。平滑肌細

胞產生的I型膠原蛋白和III型膠原蛋白通過維持彈性恢復力和抗拉力強度以及斑塊的穩定性，促進平滑肌細胞的表型轉化和炎性細胞的聚集。在動脈粥樣硬化的斑塊中，平滑肌細胞上的盤狀結構域受體能夠結合多種膠原蛋白，這意味著盤狀結構域受體將參與調解平滑肌細胞的表型轉化並在促進增值、遷移和平滑肌細胞參與的細胞外基質的合成中發揮著關鍵作用。動脈粥樣硬化斑塊的穩定性是防止終末期事件如心肌梗死、心源性猝死和腦卒中等的重要因素。細胞外基質的積累是穩定動脈粥樣硬化斑塊的重要特徵。在動脈粥樣硬化的晚期，斑塊的穩定性將會受到膠原蛋白降解酶——細胞外基質金屬蛋白酶（MMPs）的影響。盤狀結構域受體能夠通過調節平滑肌細胞和巨噬細胞產生基質金屬蛋白酶如MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9降解細胞外基質, 進而破壞動脈粥樣硬化斑塊的穩定性，導致斑塊破裂。

**【0012】** 類風濕性關節炎是一種以關節滑膜炎為主要特徵，由於滑膜過度增生和反復發作的劇烈炎症導致關節軟骨和骨被破壞的一種自身免疫性疾病。在類風濕性關節炎的滑膜組織中特異性高表達著盤狀結構域受體DDR2，在II型膠原蛋白的刺激下，DDR2能夠使滑膜細胞高表達一種能夠破壞軟骨的基質金屬蛋白酶-1或13。實驗表明，關節軟骨の間質成分為II型膠原蛋白，在異常的免疫狀態下，關節腔內崩解產生極少量的II型膠原蛋白，膠原蛋白作用於DDR2，引起基質金屬蛋白酶-1或13過表達，對關節軟骨造成破壞。溶出的II型膠原蛋白會再次刺激DDR2的過表達和MMP-1的分泌，循環往復，形成具有級聯放大效應的惡性循環。有研究表明，合適的受體阻斷劑能夠有效切斷II型膠原蛋白與DDR2的結合，進而減輕軟骨破壞。這為類風濕性關節炎的治療提供了新的思路。

【0013】 專利申請WO2016/051186A1公開了一類稠環嘓啶氨基類化合物，並具體公開了如下結構的化合物。該化合物是p38MAPK抑制劑，可以用於治療炎症引起的疾病。

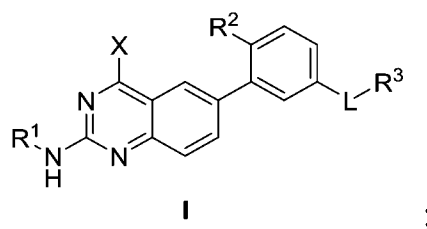


### 【發明內容】

【0014】 本發明要解決的技術問題是克服現有的DDR<sub>s</sub>抑制劑結構單一的缺陷，而提供了一種稠環嘓啶氨基化合物、其製備方法、藥物組合物及應用。本發明的稠環嘓啶氨基化合物對DDR<sub>s</sub>尤其是DDR<sub>2</sub>具有很好的抑制活性，且對肺部炎症和肺纖維化有良好的治療作用。

【0015】 本發明通過以下技術方案解決上述技術問題。

【0016】 本發明提供了一種如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，其結構如下所示：



其中，X為氫或氨基；

R<sup>3</sup>為未取代或R<sup>3-1</sup>取代的C<sub>6-10</sub>的芳基、未取代或R<sup>3-2</sup>取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基、未取代或R<sup>3-3</sup>取代的C<sub>6-10</sub>芳基并C<sub>3-8</sub>環烷基、或、未取代或R<sup>3-4</sup>取代的C<sub>6-10</sub>芳基并“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~8元”的雜環烷基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為氫、羥基、未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、 $C_{1-6}$ 的烷氧基、未取代或 $R^{3-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、未取代或 $R^{3-1-3}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-1-5}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的5~6元”的雜芳基；

$R^{3-3}$ 和 $R^{3-4}$ 獨立地為氫或被一個或多個鹵素取代的 $C_{1-6}$ 的烷基；

$R^{3-1-1}$ ~ $R^{3-1-5}$ 獨立地為羥基、氰基、鹵素、 $C_{1-6}$ 的烷基、 $C_{3-10}$ 的環烷基、或、未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基；

$R^{3-1-1-1}$ 為羥基、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 、 $C_{1-4}$ 的烷基、 $C_{3-6}$ 的環烷基、 $C_{1-4}$ 的烷基羰基、或、 $-\text{NR}^{3-1-1-1'}$ 、 $\text{R}^{3-1-1-1''}$ ； $R^{3-1-1-1'}$ 和 $R^{3-1-1-1''}$ 獨立地為氫或 $C_{1-4}$ 的烷基；

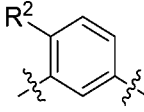
當 $R^2$ 為甲基或乙基時，L為 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 、或、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ ；

當 $R^2$ 為甲基或乙基時， $R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時，L為 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 、或、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ ；

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時， $R^1$ 為氫、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵代烷基、未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的5~10元”的雜芳基、未取代或 $R^{1-3}$ 取代的雜環烷

基、未取代或 $R^{1-4}$ 取代的雜環烷基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{1-5}$ 取代的 $C_{3-7}$ 環烷基、未取代或 $R^{1-6}$ 取代的 $C_{3-7}$ 環烷基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{1-7}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個，碳原子個數為1-6個”的 $C_{1-6}$ 雜烷基；所述的雜環烷基為“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基；

L的左端與  相連，右端與 $R^3$ 相連；

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 獨立地為氫、 $C_{1-4}$ 的烷基、“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-2個，碳原子個數為1-4個”的 $C_{1-4}$ 雜烷基、 $C_{3-6}$ 的環烷基、“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-2個的3-7元”的雜環烷基，或者， $R^{4-7}$ 和 $R^{4-8}$ 與其間的碳原子一起形成 $C_{3-6}$ 的環烷基；

$R^{1-1}$ 和 $R^{1-2}$ 獨立地為氫、未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、 $C_{1-6}$ 的烷氧基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、未取代或 $R^{1-1-3}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基、或 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

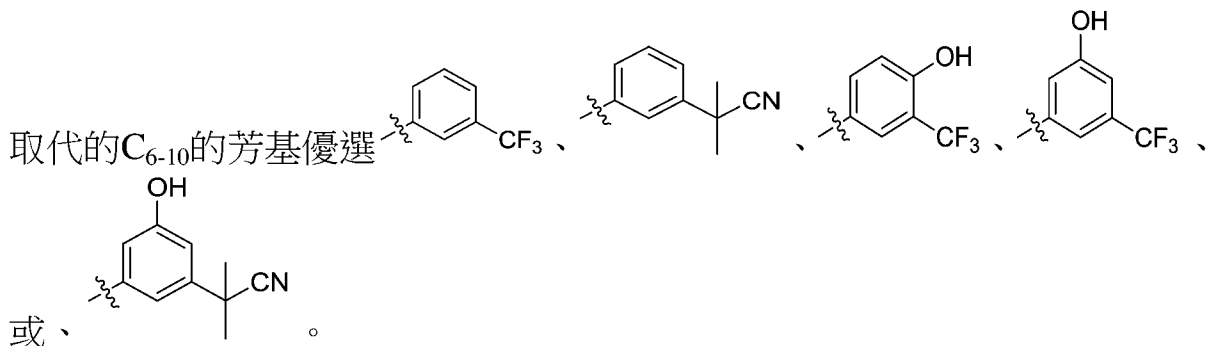
$R^{1-1-1} \sim R^{1-1-5}$ 獨立地為羥基、 $C_{1-6}$ 的烷基、 $C_{3-10}$ 的環烷基、或、“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基；

$R^{1-3} \sim R^{1-7}$ 獨立地為鹵素、羥基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵代烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 醯基氧基- $C_{1-3}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 羥基烷基。

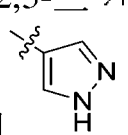
**【0017】** 本發明中，當 $R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $R^{3-1}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個、3個或4個），當存在多個 $R^{3-1}$ 時，所述的 $R^{3-1}$ 可相同或不同。

【0018】 本發明中，當 $R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $C_{6-10}$ 的芳基優選苯基。

【0019】 本發明中，當 $R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $R^{3-1}$

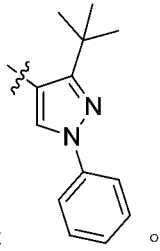


【0020】 本發明中，當 $R^3$ 為未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基時，所述的 $R^{3-2}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個或3個），當存在多個 $R^{3-2}$ 時，所述的 $R^{3-2}$ 可相同或不同。

【0021】 本發明中，當 $R^3$ 為未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基時，所述的雜芳基優選“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~6元”的雜芳基，例如吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋嗪基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二吡基、吡吡基、嘧啶基、嗒吡基、噁嗒基、噻吡基、二噁英基、二噻英基、1,2,3-三吡基、1,2,4-三吡基、1,3,5-三吡基或四吡基，更優選吡唑基（例如 ）。

【0022】 本發明中，當 $R^3$ 為未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基時，所述的 $R^{3-2}$ 取代的“雜

原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基



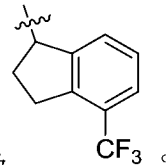
優選

【0023】 本發明中，當 $R^3$ 為未取代或 $R^{3-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基并 $C_{3-8}$ 環烷基時，所述的 $R^{3-3}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個、3個或4個），當存在多個 $R^{3-3}$ 時，所述的 $R^{3-3}$ 可相同或不同。

【0024】 本發明中，當 $R^3$ 為未取代或 $R^{3-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基并 $C_{3-8}$ 環烷基時，所述的 $C_{6-10}$ 芳基可為苯基。

【0025】 本發明中，當 $R^3$ 為未取代或 $R^{3-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基并 $C_{3-8}$ 環烷基時，所述的 $C_{3-8}$ 環烷基可為 $C_{3-6}$ 環烷基，又可為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，例如環戊基。

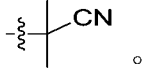
【0026】 本發明中，當 $R^3$ 為未取代或 $R^{3-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基并 $C_{3-8}$ 環烷基時，



所述的 $R^{3-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基并 $C_{3-8}$ 環烷基可為

【0027】 本發明中，當 $R^{3-1}$ 為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $R^{3-1-1}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個或3個），當存在多個 $R^{3-1-1}$ 時，所述的 $R^{3-1-1}$ 可相同或不同。

【0028】 本發明中，當 $R^{3-1}$ 為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 $C_{1-4}$ 的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基，更優選甲基、異丙基或三級丁基。

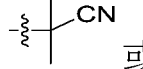
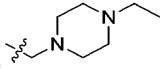
【0029】 本發明中，當 $R^{3-1}$ 為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基優選- $CF_3$ 、或、。

【0030】 本發明中，當 $R^{3-1}$ 為未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $R^{3-1-4}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個、3個或4個），當存在多個 $R^{3-1-4}$ 時，所述的 $R^{3-1-4}$ 可相同或不同。

【0031】 本發明中，當 $R^{3-1}$ 為未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $C_{6-10}$ 的芳基優選苯基。

【0032】 本發明中，當 $R^{3-2}$ 為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $R^{3-1-1}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個或3個），當存在多個 $R^{3-1-1}$ 時，所述的 $R^{3-1-1}$ 可相同或不同。

【0033】 本發明中，當 $R^{3-2}$ 為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 $C_{1-4}$ 的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基，更優選甲基、異丙基或三級丁基。

【0034】 本發明中，當 $R^{3-2}$ 為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基優選- $CF_3$ 、 或 。

【0035】 本發明中，當 $R^{3-2}$ 為未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $R^{3-1-4}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個、3個或4個），當存在多個 $R^{3-1-4}$ 時，所述的 $R^{3-1-4}$ 可相同或不同。

【0036】 本發明中，當 $R^{3-2}$ 為未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $C_{6-10}$ 的芳基優選苯基。

【0037】 本發明中，當 $R^{3-3}$ 為被一個或多個鹵素取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的鹵素的個數可為1、2或3個。

【0038】 本發明中，當 $R^{3-3}$ 為被一個或多個鹵素取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的鹵素可為氟、氯、溴或碘，優選氟。

【0039】 本發明中，當 $R^{3-3}$ 為被一個或多個鹵素取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷基可為 $C_{1-4}$ 的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基，更優選甲基。

【0040】 本發明中，當 $R^{3-3}$ 為被一個或多個鹵素取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的被一個或多個鹵素取代的 $C_{1-6}$ 的烷基為 $-CF_3$ 。

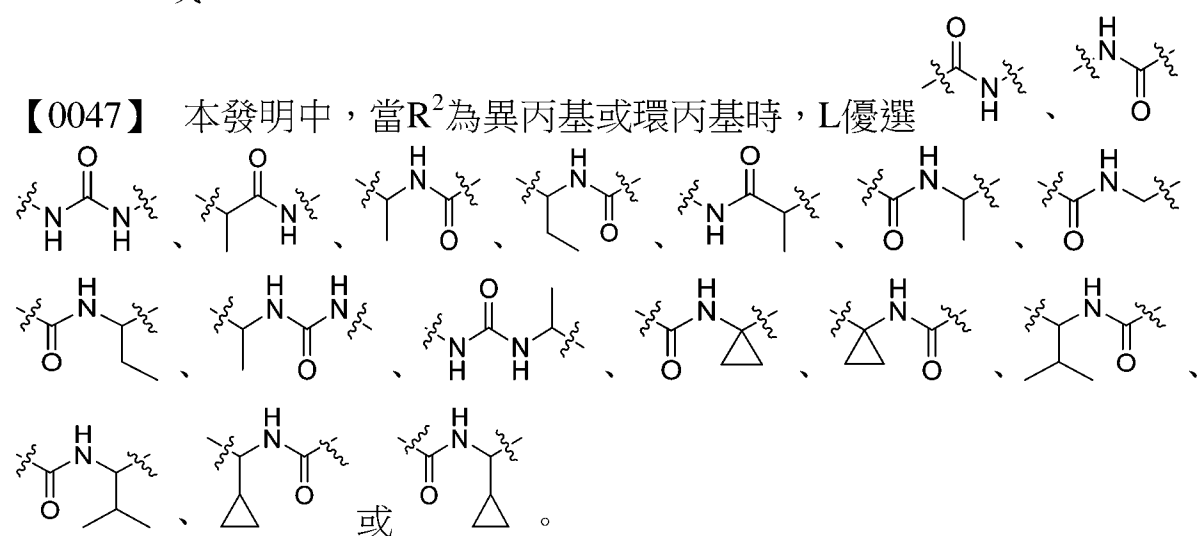
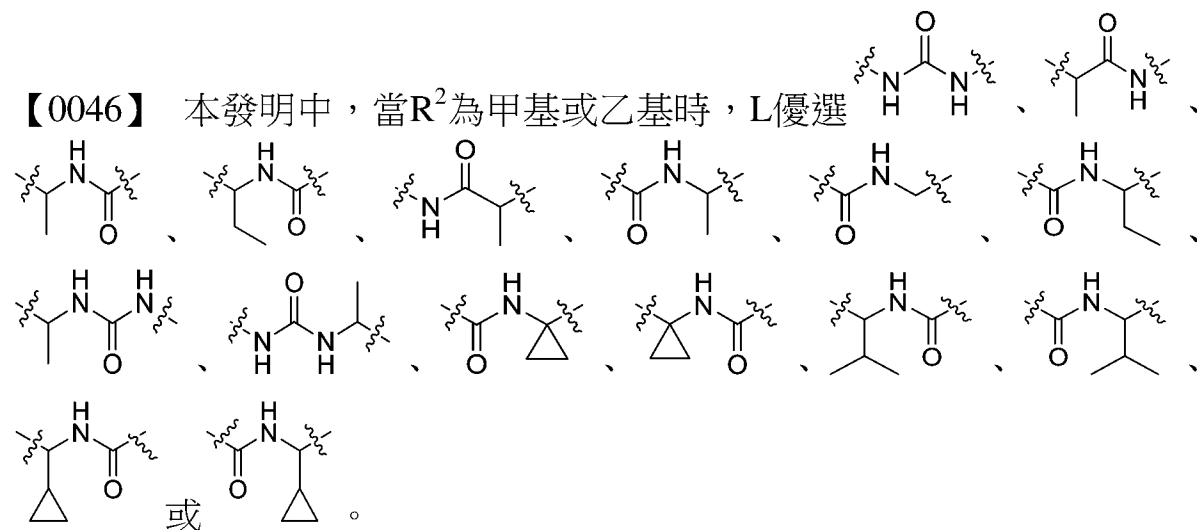
【0041】 本發明中，當 $R^{3-1-1}$ 為鹵素時，所述的鹵素可為氟、氯、溴或碘，優選氟。

【0042】 本發明中，當 $R^{3-1-1}$ 為未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基時，所述的 $R^{3-1-1}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個、3個或4個），當存在多個 $R^{3-1-1-1}$ 時，所述的 $R^{3-1-1-1}$ 可相同或不同。

【0043】 本發明中，當 $R^{3-1-1}$ 為未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基時，所述的雜環烷基可為“雜原子為N，雜原子數為1或2個的5~6元”的雜環烷基，又可為哌啶基。

【0044】 本發明中，當 $R^{3-1-4}$ 為鹵素時，所述的鹵素可為氟、氯、溴或碘，優選氟。

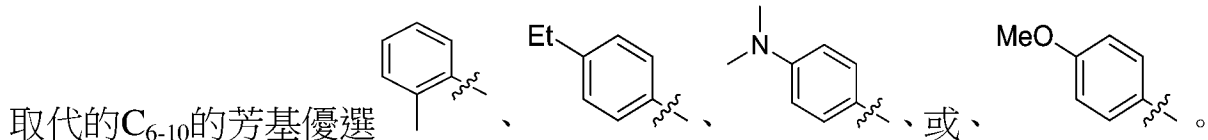
【0045】 本發明中，當 $R^{3-1-1}$ 為 $C_{1-4}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-4}$ 的烷基例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基，可為乙基。



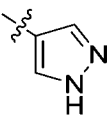
【0048】 本發明中，當 $R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $R^{1-1}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個、3個或4個），當存在多個 $R^{1-1}$ 時，所述的 $R^{1-1}$ 可相同或不同。

【0049】 本發明中，當 $R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $C_{6-10}$ 的芳基優選苯基。

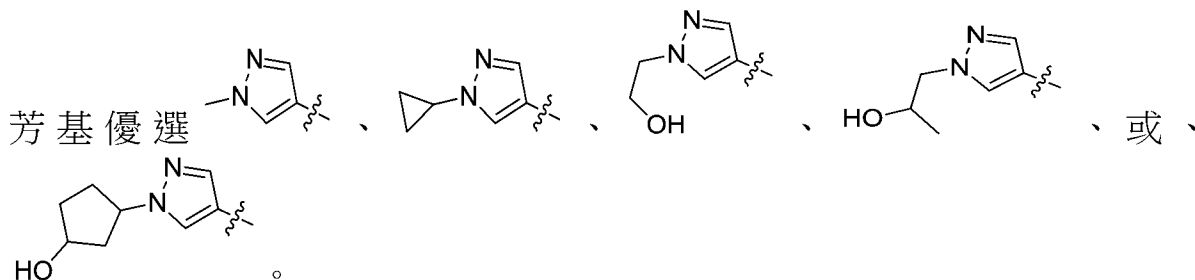
【0050】 本發明中，當 $R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $R^{1-1}$



【0051】 本發明中，當 $R^1$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基時，所述的 $R^{1-2}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個或3個），當存在多個 $R^{1-2}$ 時，所述的 $R^{1-2}$ 可相同或不同。

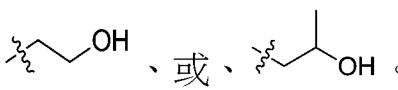
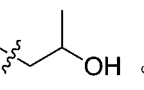
【0052】 本發明中，當 $R^1$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基時，所述的雜芳基優選“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~6元”的雜芳基，例如吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋嗪基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二吡基、吡吡基、嘧啶基、嗒吡基、噁吡基、噻吡基、二噁英基、二噻英基、1,2,3-三吡基、1,2,4-三吡基、1,3,5-三吡基或四吡基，更優選吡唑基（例如 ）。

【0053】 本發明中，當 $R^1$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基時，所述的 $R^{1-2}$ 取代的雜



【0054】 本發明中，當 $R^{1-1}$ 為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $R^{1-1-1}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個或3個），當存在多個 $R^{1-1-1}$ 時，所述的 $R^{1-1-1}$ 可相同或不同。

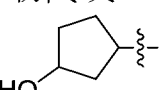
【0055】 本發明中，當 $R^{1-1}$ 為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 $C_{1-4}$ 的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基，更優選甲基、乙基或異丙基。

【0056】 本發明中，當 $R^{1-1}$ 為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 、或、。

【0057】 本發明中，當 $R^{1-1}$ 為 $C_{1-6}$ 的烷氧基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷氧基優選 $C_{1-4}$ 的烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基或三級丁氧基，更優選甲氧基。

【0058】 本發明中，當 $R^{1-1}$ 為未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基時，所述的 $R^{1-1-2}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個或3個），當存在多個 $R^{1-1-2}$ 時，所述的 $R^{1-1-2}$ 可相同或不同。

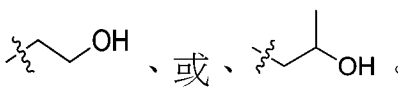
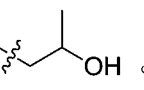
【0059】 本發明中，當 $R^{1-1}$ 為未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基時，所述的 $C_{3-10}$ 的環烷基優選 $C_{3-6}$ 的環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基，更優選環丙基或環戊基。

【0060】 本發明中，當 $R^{1-1}$ 為未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基時，所述的 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基優選 。

【0061】 本發明中，當 $R^{1-1}$ 為 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 時，所述的 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 優選 $-N(Me)_2$ 。

【0062】 本發明中，當 $R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $R^{1-1}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個或3個），當存在多個 $R^{1-1}$ 時，所述的 $R^{1-1}$ 可相同或不同。

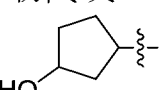
【0063】 本發明中，當 $R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 $C_{1-4}$ 的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基，更優選甲基、乙基或異丙基。

【0064】 本發明中，當 $R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 、或、。

【0065】 本發明中，當 $R^{1-2}$ 為 $C_{1-6}$ 的烷氧基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷氧基優選 $C_{1-4}$ 的烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基或三級丁氧基，更優選甲氧基。

【0066】 本發明中，當 $R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基時，所述的 $R^{1-2}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個或3個），當存在多個 $R^{1-2}$ 時，所述的 $R^{1-2}$ 可相同或不同。

【0067】 本發明中，當 $R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基時，所述的 $C_{3-10}$ 的環烷基優選 $C_{3-6}$ 的環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基，更優選環丙基或環戊基。

【0068】 本發明中，當 $R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基時，所述的 $R^{1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基優選 。

【0069】 本發明中，當 $R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-3}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基時，所述的 $R^{1-3}$

的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個或3個），當存在多個 $R^{1-1-3}$ 時，所述的 $R^{1-1-3}$ 可相同或不同。

【0070】 本發明中，當 $R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-1-3}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基時，所述的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基可為“雜原子為N，雜原子數為1或2個的5~6元”的雜環烷基，又可為哌啶基。

【0071】 本發明中，當 $R^{1-2}$ 為 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 時，所述的 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 優選 $-N(Me)_2$ 。

【0072】 本發明中，當 $R^{1-1-2}$ 為 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 $C_{1-4}$ 的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基。

【0073】 本發明中，當 $R^{1-1-3}$ 為 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 $C_{1-4}$ 的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基，又可為甲基。

【0074】 本發明中，當 $R^{1-1-4}$ 為 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 $C_{1-4}$ 的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基，更優選甲基。

【0075】 本發明中，當 $R^{1-1-5}$ 為 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 $C_{1-4}$ 的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基，更優選甲基。

【0076】 本發明中，當 $R^{4-1} \sim R^{4-6}$ 獨立地為 $C_{1-4}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-4}$ 的烷基例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基，更優選甲基或乙基。

【0077】 本發明中，當 $R^{4-7}$ 和 $R^{4-8}$ 與其間的碳原子一起形成 $C_{3-6}$ 的環烷基時，所述的 $C_{3-6}$ 的環烷基可為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，優選環丙基。

【0078】 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下(未定義的基團如前任一方案所述)： $R^1$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基。

【0079】 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下(未定義的基團如前任一方案所述)： $R^2$ 為環丙基。

【0080】 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下(未定義的基團如前任一方案所述)： $R^2$ 為異丙基。

【0081】 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下(未定義的基團如前任一方案所述)：

X為氫；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為羥基、未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氰基或鹵素；

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{1-1}$ 和 $R^{1-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、 $C_{1-6}$ 的烷氧基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為羥基、或、 $C_{1-6}$ 的烷基；

當  $R^2$  為甲基或乙基時，L 為  $-\text{NH-CO-NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO-NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH-CO}-$ 、 $-\text{NH-CO-CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO-NH-CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH-CO-NH}-$ 、 $-\text{NH-CO-NH-CHR}^{4-6}-$ 、或、 $-\text{CO-NH-CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ ；

當  $R^2$  為異丙基或環丙基時，L 為  $-\text{CO-NH}-$ 、 $-\text{NH-CO}-$ 、 $-\text{NH-CO-NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO-NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH-CO}-$ 、 $-\text{NH-CO-CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO-NH-CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH-CO-NH}-$ 、 $-\text{NH-CO-NH-CHR}^{4-6}-$ 、或、 $-\text{CO-NH-CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ ；

$R^{4-1}\sim R^{4-8}$  獨立地為氫、 $\text{C}_{1-4}$  的烷基，或者， $R^{4-7}$  和  $R^{4-8}$  與其間的碳原子一起形成  $\text{C}_{3-6}$  的環烷基。

【0082】 在某一方案中，所述的式 I 所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X 為氫；

$R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $\text{C}_{6-10}$  的芳基、或、未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{3-1}$  和  $R^{3-2}$  獨立地為羥基、未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $\text{C}_{1-6}$  的烷基、或、未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $\text{C}_{6-10}$  的芳基；

$R^{3-1-1}$  和  $R^{3-1-4}$  獨立地為氰基或鹵素；

$R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $\text{C}_{1-6}$  的烷基、 $\text{C}_{1-6}$  的烷氧基、未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $\text{C}_{3-10}$  的環烷基、或、 $\text{NR}^{1-1-4}\text{R}^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$  和  $R^{1-1-5}$  獨立地為羥基、或、 $\text{C}_{1-6}$  的烷基；

當  $R^2$  為甲基或乙基時，L 為  $-\text{NH-CO-NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO-NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH-CO}-$ 、 $-\text{NH-CO-CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO-NH-CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH-CO-NH}-$ 、 $-\text{NH-CO-NH-CHR}^{4-6}-$ 、或、 $-\text{CO-NH-CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ ；

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時，L為 $-\text{CO-NH-}$ 、 $-\text{NH-CO-}$ 、 $-\text{NH-CO-NH-}$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO-NH-}$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH-CO-}$ 、 $-\text{NH-CO-CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO-NH-CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH-CO-NH-}$ 、 $-\text{NH-CO-NH-CHR}^{4-6}-$ 、或、 $-\text{CO-NH-CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ ；

$R^{4-1}\sim R^{4-8}$ 獨立地為氫、未取代或 $R^{4-1-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 的烷基，或者， $R^{4-7}$ 和 $R^{4-8}$ 與其間的碳原子一起形成 $C_{3-6}$ 的環烷基。

【0083】 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X為氫；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為羥基、未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氰基或鹵素；

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{1-1}$ 和 $R^{1-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、 $C_{1-6}$ 的烷氧基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、或、 $\text{NR}^{1-1-4}\text{R}^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為羥基、或、 $C_{1-6}$ 的烷基；

當 $R^2$ 為甲基或乙基時，L為 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH-CO-}$ ；

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時，L為 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH-CO-}$ ；

$R^{4-2}$ 為氫、未取代或 $R^{4-1-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 的烷基。

【0084】 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X為氫；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為羥基、未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氰基或鹵素；

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{1-1}$ 和 $R^{1-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、 $C_{1-6}$ 的烷氧基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為羥基、或、 $C_{1-6}$ 的烷基；

$R^2$ 為環丙基；

L為 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 獨立地為氫、未取代或 $R^{4-1-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 的烷基，或者， $R^{4-7}$ 和 $R^{4-8}$ 與其間的碳原子一起形成 $C_{3-6}$ 的環烷基。

**【0085】** 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X為氫；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為羥基、未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氰基或鹵素；

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{1-1}$ 和 $R^{1-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、 $C_{1-6}$ 的烷氧基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為羥基、或、 $C_{1-6}$ 的烷基；

$R^2$ 為異丙基；

L為 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 獨立地為氫、未取代或 $R^{4-1-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 的烷基，或者， $R^{4-7}$ 和 $R^{4-8}$ 與其間的碳原子一起形成 $C_{3-6}$ 的環烷基。

**【0086】** 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X為氫；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基、或、未取代或 $R^{3-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基并 $C_{3-8}$ 環烷基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基；

$R^{3-3}$ 為氫或被一個或多個鹵素取代的 $C_{1-6}$ 的烷基；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氨基、鹵素、或、未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基；

$R^{3-1-1-1}$ 為 $C_{1-4}$ 的烷基；

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、未取代或 $R^{1-1-3}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-3}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 的烷基；

當 $R^2$ 為甲基或乙基時，L為 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時，L為 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 獨立地為氫、未取代或 $R^{4-1-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 的烷基，或者， $R^{4-7}$ 和 $R^{4-8}$ 與其相連的碳原子形成 $C_{3-6}$ 的環烷基。

**【0087】** 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X為氫；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氰基或鹵素；

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{1-1}$ 和 $R^{1-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 的烷基；

當 $R^2$ 為甲基或乙基時，L為 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時，L為 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 獨立地為氫、未取代或 $R^{4-1-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 的烷基，或者， $R^{4-7}$ 和 $R^{4-8}$ 與其相連的碳原子形成 $C_{3-6}$ 的環烷基。

**【0088】** 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X為氫；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基、或、未取代或 $R^{3-3}$ 取代的 $C_{6-10}$ 芳基并 $C_{3-8}$ 環烷基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基；

$R^{3-3}$ 為氫或被一個或多個鹵素取代的 $C_{1-6}$ 的烷基；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氫基、鹵素、或、未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基；

$R^{3-1-1-1}$ 為 $C_{1-4}$ 的烷基；

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{1-1}$ 和 $R^{1-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、未取代或 $R^{1-1-3}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-3}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 的烷基；

$R^2$ 為異丙基或環丙基；

L為 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 獨立地為氫、未取代或 $R^{4-1-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 的烷基，或者， $R^{4-7}$ 和 $R^{4-8}$ 與其間的碳原子一起形成 $C_{3-6}$ 的環烷基。

【0089】 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X為氫；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氰基或鹵素；

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{1-1}$ 和 $R^{1-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 的烷基；

$R^2$ 為異丙基或環丙基；

L為 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、  
 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、  
 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 、或、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ ；

$R^{4-1}\sim R^{4-8}$ 獨立地為氫、未取代或 $R^{4-1-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 的烷基，或者， $R^{4-7}$ 和 $R^{4-8}$ 與其間的碳原子一起形成 $C_{3-6}$ 的環烷基。

【0090】 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X為氫；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氫基、鹵素、或、未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基；

$R^{3-1-1-1}$ 為 $C_{1-4}$ 的烷基；

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{1-1}$ 和 $R^{1-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、未取代或 $R^{1-1-3}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基、或、 $\text{NR}^{1-1-4}\text{R}^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-3}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 的烷基；

當  $R^2$  為甲基或乙基時，L 為  $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、或、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ ；

當  $R^2$  為異丙基或環丙基時，L 為  $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、或、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ ；

$R^{4-1} \sim R^{4-6}$  獨立地為氫、未取代或  $R^{4-1-1}$  取代的  $C_{1-4}$  的烷基。

【0091】 在某一方案中，所述的式 I 所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X 為氫；

$R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基、或、未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{3-1}$  和  $R^{3-2}$  獨立地為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、或、未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基；

$R^{3-1-1}$  和  $R^{3-1-4}$  獨立地為氰基或鹵素；

$R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{1-1}$  和  $R^{1-2}$  獨立地為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基、或、 $\text{NR}^{1-1-4}\text{R}^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$  和  $R^{1-1-5}$  獨立地為  $C_{1-6}$  的烷基；

當  $R^2$  為甲基或乙基時，L 為  $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、或、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ ；

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時，L為 $-\text{CHR}^{41}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{42}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{43}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{44}-$ 、 $-\text{CHR}^{45}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、或、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{46}-$ ；

$R^{41}\sim R^{46}$ 獨立地為氫、未取代或 $R^{41-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 的烷基。

【0092】 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X為氫；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氰基或鹵素；

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{1-1}$ 和 $R^{1-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、未取代或 $R^{1-1-3}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基、或、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-3}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 的烷基；

當 $R^2$ 為甲基時，L為 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{41}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{42}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{43}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{44}-$ 或 $-\text{CHR}^{45}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ ；

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時，L為 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{43}-$ 、 $-\text{CHR}^{45}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{47}\text{R}^{48}-$ ；

$R^{41}\sim R^{48}$ 獨立地為氫、未取代或 $R^{41-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 的烷基，或者， $R^{4-7}$ 和 $R^{4-8}$ 與其間的碳原子一起形成 $C_{3-6}$ 的環烷基。

【0093】 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下(未定義的基團如前任一方案所述)：X為氫。

【0094】 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下(未定義的基團如前任一方案所述)：

$R^{3-1}$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基。

【0095】 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下(未定義的基團如前任一方案所述)：

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為羥基、未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的苯基。

【0096】 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下(未定義的基團如前任一方案所述)：

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的苯基。

【0097】 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下(未定義的基團如前任一方案所述)：

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氰基、鹵素、或、未取代或 $R^{3-1-1-1}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基。

【0098】 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下(未定義的基團如前任一方案所述)：

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氰基或鹵素。

【0099】 在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下(未定義的基團如前任一方案所述)：

$R^{3-1-1-1}$ 為 $C_{1-4}$ 的烷基。

【0100】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基。

【0101】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基。

【0102】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、未取代或 $R^{1-1-3}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 。

【0103】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^{1-1}$ 和 $R^{1-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、 $C_{1-6}$ 的烷氧基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 。

【0104】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-3}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 的烷基。

【0105】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為羥基、或、 $C_{1-6}$ 的烷基。

【0106】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 的烷基。

【0107】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

當 $R^2$ 為甲基或乙基時，L為 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ 。

【0108】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

當 $R^2$ 為甲基或乙基時，L為 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、或、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 。

【0109】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

當 $R^2$ 為甲基或乙基時，L為 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 。

【0110】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時，L為 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ 。

【0111】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時，L為 $-\text{CHR}^{4.1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4.2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4.3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4.4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4.5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、或、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4.6}-$ 。

【0112】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時，L為 $-\text{CHR}^{4.2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 。

【0113】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）： $R^2$ 為異丙基或環丙基。

【0114】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）： $R^2$ 為環丙基。

【0115】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）： $R^2$ 為異丙基。

【0116】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^{4.1}\sim R^{4.8}$ 獨立地為氫、未取代或 $R^{4.1-1}$ 取代的 $C_{1.4}$ 的烷基，或者， $R^{4.7}$ 和 $R^{4.8}$ 與其間的碳原子一起形成 $C_{3.6}$ 的環烷基。

【0117】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

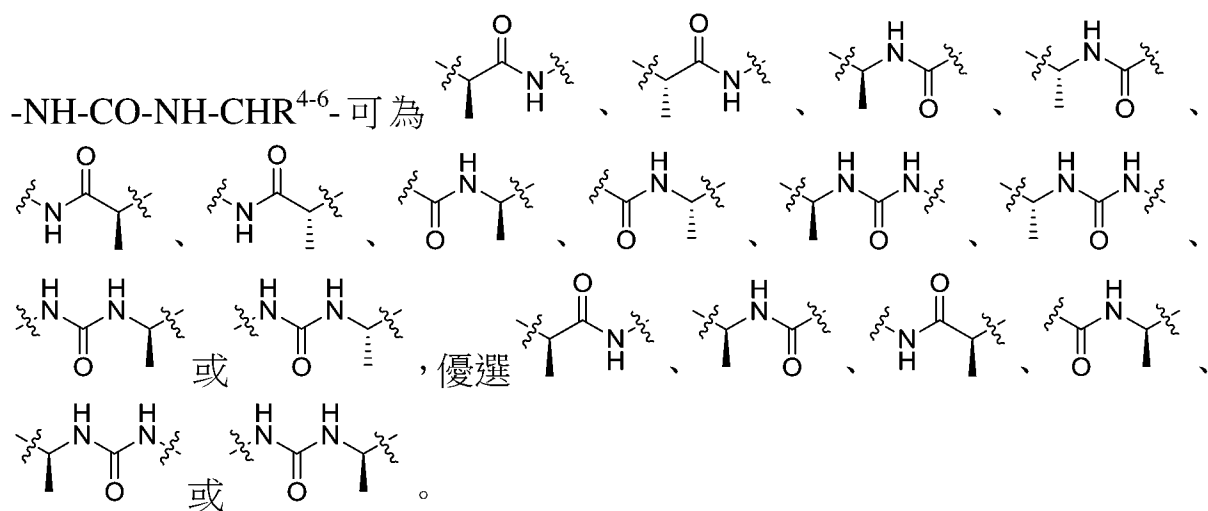
$R^{4.1}\sim R^{4.6}$ 獨立地為氫、未取代或 $R^{4.1-1}$ 取代的 $C_{1.4}$ 的烷基。

【0118】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

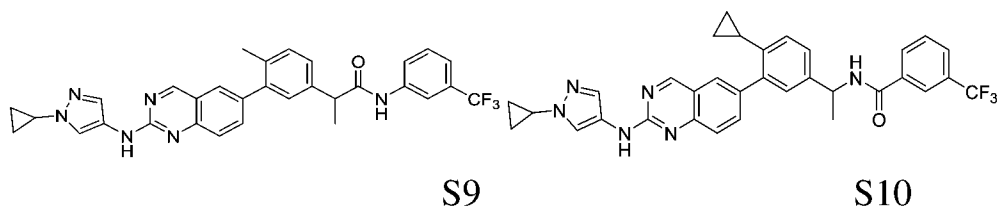
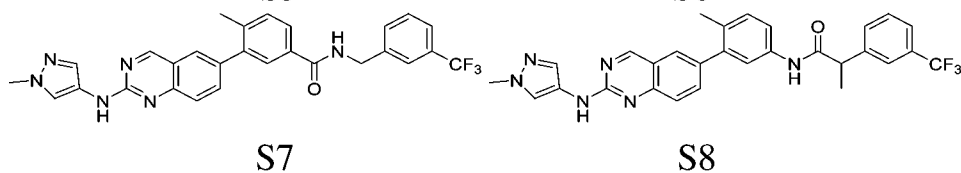
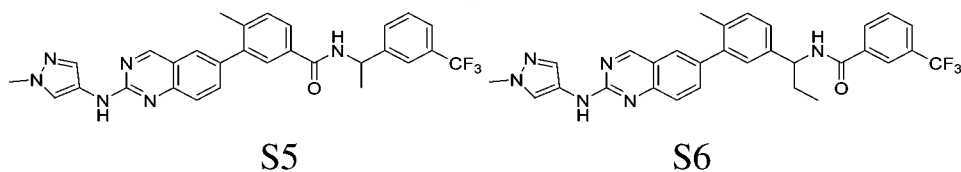
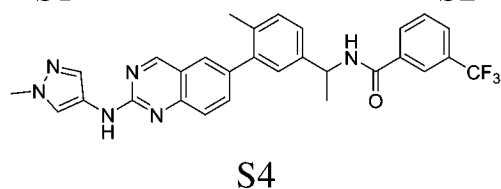
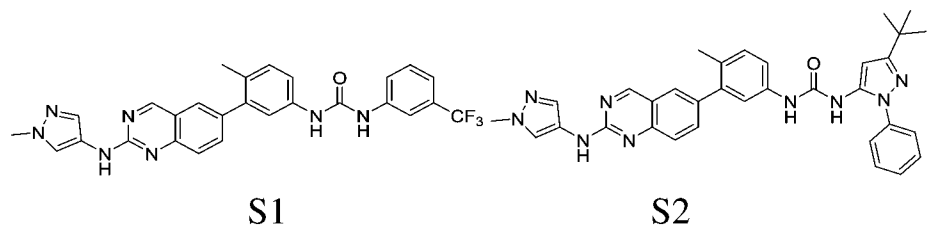
$R^{4.2}$ 為氫、未取代或 $R^{4.1-1}$ 取代的 $C_{1.4}$ 的烷基。

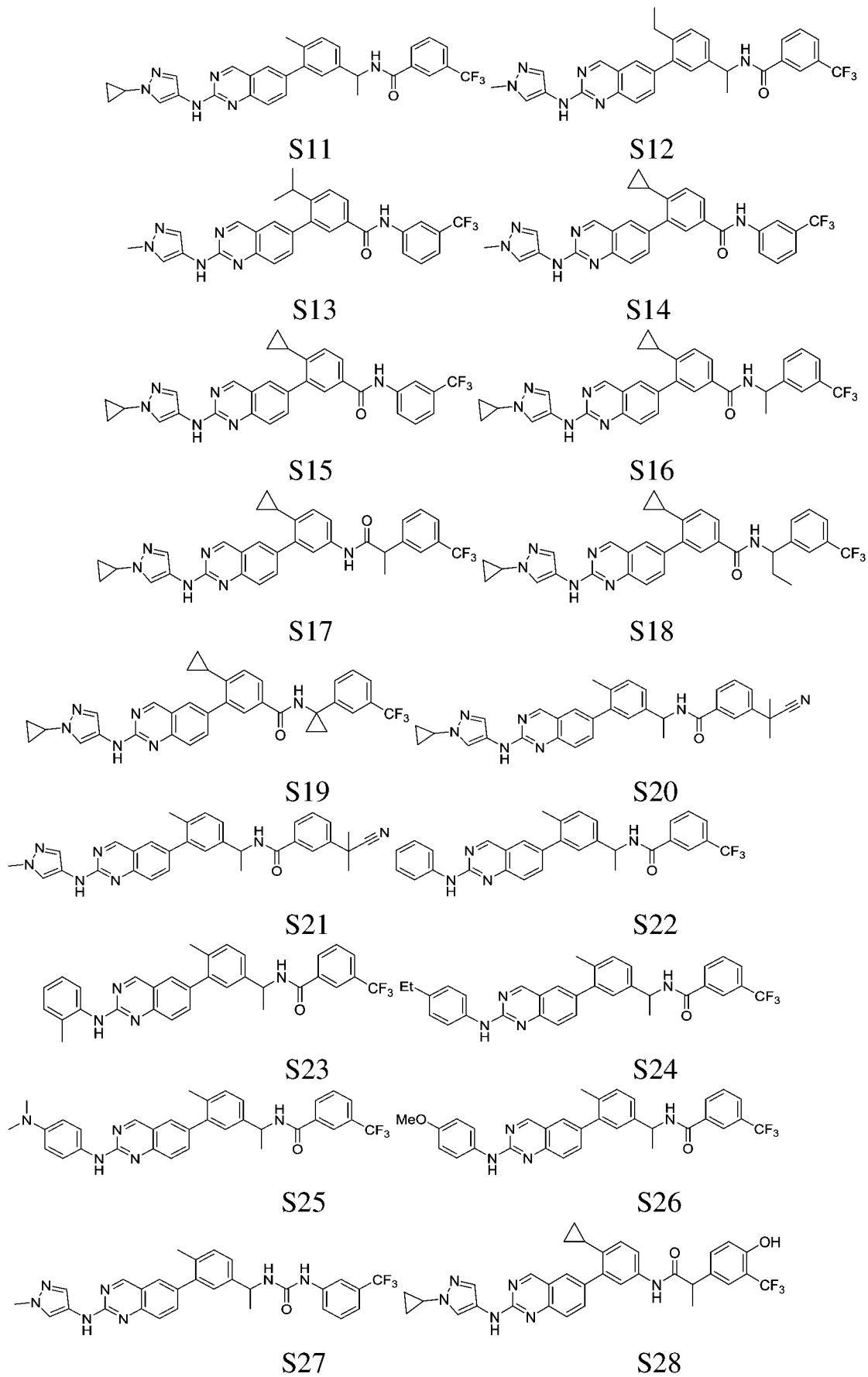
【0119】在某一方案中，當所述的如式I所示化合物中含有手性C原子時，所述的C原子可為S構型或R構型。

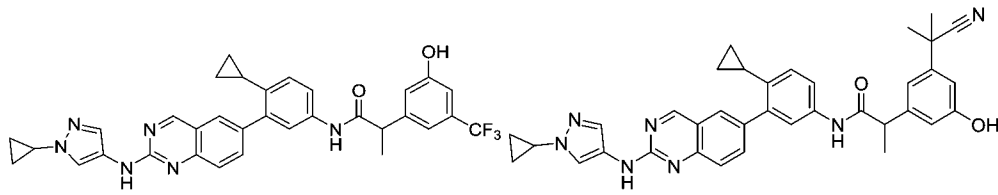
【0120】在某一方案中，當L為 $-\text{CHR}^{4.1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4.2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4.3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4.4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4.5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4.6}-$ 時，所述的 $-\text{CHR}^{4.1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4.2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4.3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4.4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4.5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或



【0121】在某一方案中，所述的式I所示化合物可為以下任一結構：

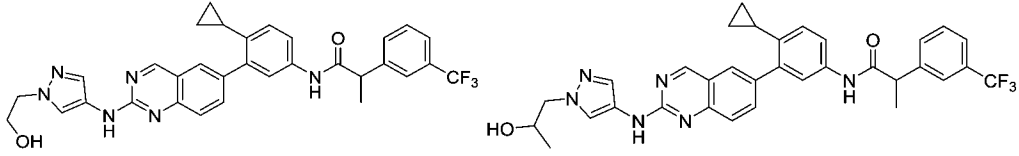






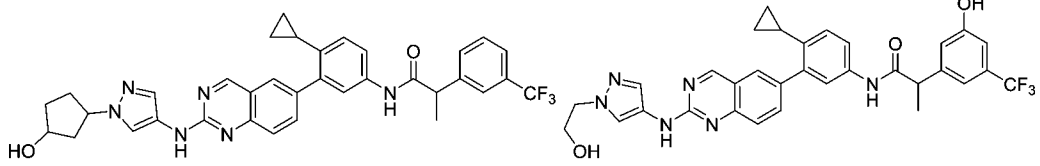
S29

S30



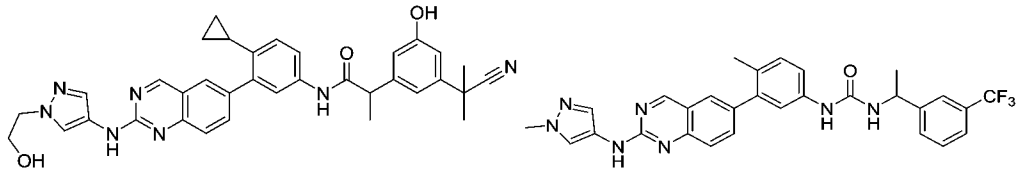
S31

S32



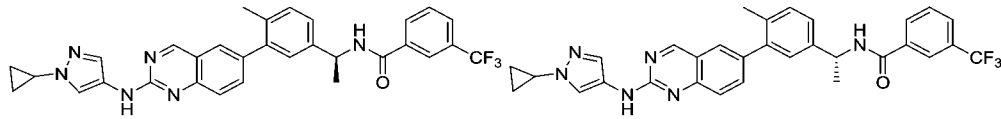
S33

S34



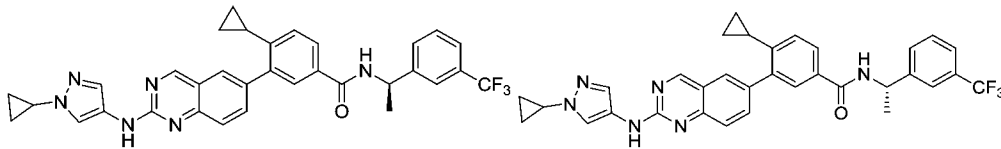
S35

S36



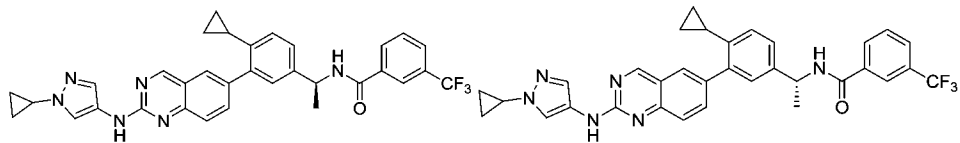
S11-A

S11-B



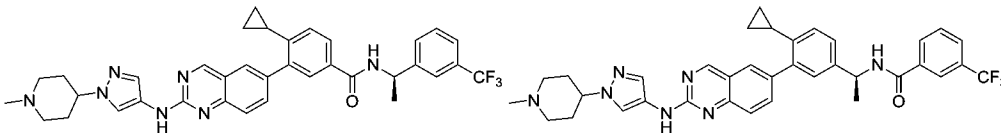
S37

S38



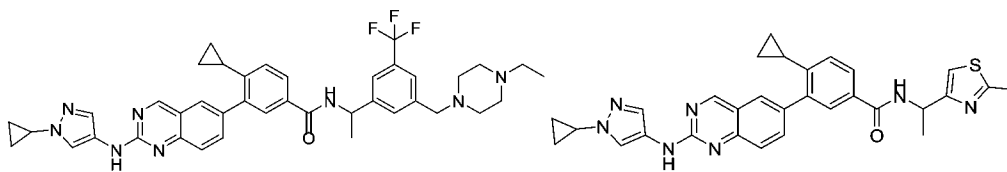
S39

S40



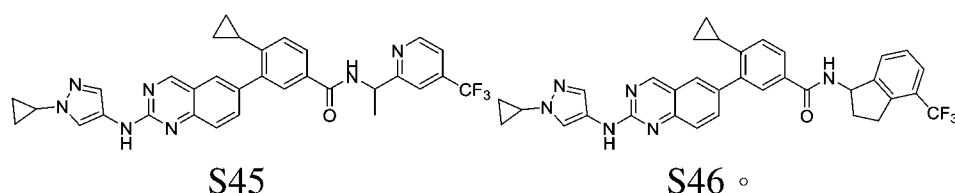
S41

S42

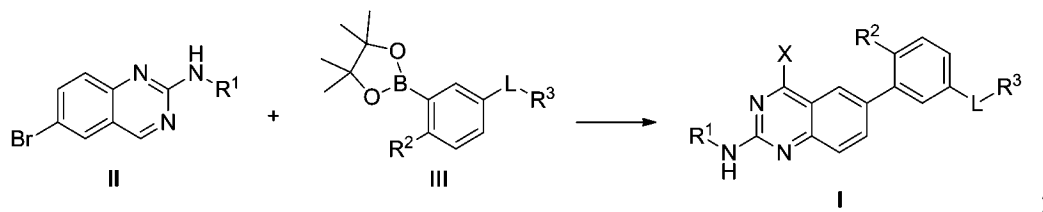


S43

S44



【0122】本發明還提供了一種如式I所示化合物的製備方法，其包括以下步驟：在溶劑中，將鹼和鈀催化劑的作用下，將如式II所示化合物與如式III所示化合物進行如下所示的偶聯反應，即可；



其中，X、L、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>的定義如前所述。

【0123】本發明中，所述的偶聯反應優選在保護氣體氛圍下進行，所述的保護氣體可為本領域常規的保護氣體，例如氬氣和/或氮氣。

【0124】本發明中，所述的溶劑可為本領域常規的溶劑，優選水和/或醚類溶劑。所述的醚類溶劑優選二氧六環。

【0125】本發明中，所述的鹼可為本領域常規的鹼，優選鹼金屬碳酸鹽，例如碳酸鉀。

【0126】本發明中，所述的鈀催化劑可為本領域常規的鈀催化劑，優選零價鈀催化劑，例如[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀二氯甲烷絡合物。

【0127】本發明中，所述的如式II所示化合物在溶劑中的莫耳濃度可為本領域常規的莫耳濃度，優選0.01-0.05 mol/L，例如0.0186 mol/L、0.01925 mol/L、0.03285 mol/L。

【0128】本發明中，所述的如式III所示化合物和所述的如式II所示化合物的莫耳比可為本領域常規的莫耳比，優選0.8:1~1.5:1，例如1:1、1.1:1。

【0129】本發明中，所述的鹼和所述的如式II所示化合物的莫耳比可為本領域常規的莫耳比，優選1:1-3:1，例如2:1。

【0130】本發明中，所述的鈀催化劑和所述的如式II所示化合物的莫耳比可為本領域常規的莫耳比，優選1:30-1:35，例如1:30.8、1:31.8、1:32.85。

【0131】本發明中，所述的偶聯反應的溫度可為本領域常規的溫度，優選70-90°C。

【0132】本發明中，所述的偶聯反應的進程可通過本領域常規的手段來監控（例如TLC、HPLC或LCMS），所述的時間優選2-4小時，例如3小時。

【0133】本發明中，所述的偶聯反應結束後，較佳地，其還可進一步包括後處理步驟。所述的後處理的條件和操作可為本領域常規的後處理的條件和操作，其包括以下步驟：將反應液冷卻，加入溶劑，萃取得有機層，乾燥、過濾、除去濾液中的溶劑得殘留物，將殘留物分離純化，即可。所述的冷卻優選冷卻至室溫。所述的溶劑優選食鹽水，例如飽和食鹽水。所述的萃取的條件和操作可為本領域常規的條件和操作，所述的萃取的溶劑優選酯類溶劑，例如乙酸乙酯。所述的乾燥的條件和操作可為本領域常規的條件和操作，所述的乾燥的試劑可為本領域常規的試劑，例如無水硫酸鈉。所述的過濾的條件和操作可為本領域常規的條件和操作。所述的除去溶劑的條件和操作可為本領域常規的條件和操作，例如蒸乾溶劑。所述的分離純化優選柱層析分離。

【0134】如無特殊說明，本發明所述的“室溫”指20-30°C。

【0135】本發明還提供了一種藥物組合物，其包括上述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，和藥用輔料。

【0136】在所述的藥物組合物中，所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥的用量可為治療有效量。

【0137】本發明還提供了一種如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥、或上述的藥物組合物在製備DDR<sub>s</sub>（盤狀結構域受體）抑制劑中的應用。

【0138】本發明中，所述的DDR<sub>s</sub>抑制劑優選DDR1和/或DDR2抑制劑，更優選DDR2抑制劑。

【0139】本發明還提供了一種如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥、或上述的藥物組合物在製備藥物中的應用。

【0140】本發明還提供了一種如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥、或上述的藥物組合物在製備藥物中的應用，所述的藥物可用於治療纖維化、關節炎、動脈粥樣硬化或腫瘤，優選纖維化、腫瘤或關節炎，所述的纖維化優選肺纖維化。

【0141】本發明還提供了一種如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥、或上述的藥物組合物在製備治療DDR<sub>s</sub>相關疾病藥物中的應用。

【0142】本發明中，所述的DDR<sub>s</sub>相關疾病包括但不限於纖維化、關節炎、動脈粥樣硬化或腫瘤，優選纖維化、腫瘤或關節炎，所述的纖維化優選肺纖維化。

【0143】本發明還提供了一種治療治療纖維化、關節炎、動脈粥樣硬化或腫瘤的方法，其包括向患者施用治療有效量的上述的如式I所示化合物、其

藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥。

【0144】本發明還提供了一種藥物組合，其包括：如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，和，PD-1/PD-L1抑制劑。所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，和PD-1/PD-L1抑制劑可同時施用或分別施用。

【0145】本發明還提供了一種上述的藥物組合在製備用於治療腫瘤的藥物中的應用。

【0146】本發明還提供了一種藥物組合物，其包括上述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，PD-1/PD-L1抑制劑，和藥用輔料。所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，和PD-1/PD-L1抑制劑可同時施用或分別施用。

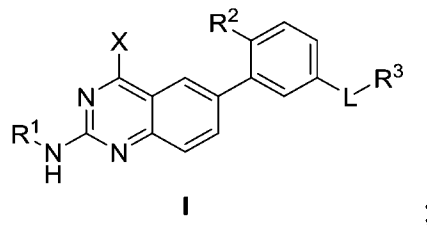
【0147】本發明還提供了一種上述的藥物組合物在製備用於治療腫瘤的藥物中的應用。

【0148】本發明還提供了一種上述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥在製備用於治療腫瘤的藥物中的應用，所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥與PD-1/PD-L1抑制劑聯用。所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，和PD-1/PD-L1抑制劑可同時施用或分別施用。

【0149】本發明還提供了一種上述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，和PD-1/PD-L1抑制劑在製備用於治療腫瘤的藥物中的應用，所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥與所述的PD-1/PD-L1抑制劑聯用。所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，和PD-1/PD-L1抑制劑可同時施用或分別施用。

【0150】本發明中，所述的腫瘤包括但不限於肺癌、乳腺癌、頭頸部鱗癌、肝癌、胃癌或結直腸癌。

【0151】本發明提供了一種如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，其結構如下所示：



其中，X為氫或氨基；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為氫、羥基、未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、 $C_{1-6}$ 的烷氧基、未取代或 $R^{3-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、未取代或 $R^{3-1-3}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-1-5}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的5~6元”的雜芳基；

第 41 頁，共 128 頁(發明說明書)

$R^{3-1-1} \sim R^{3-1-5}$  獨立地為羥基、氰基、鹵素、 $C_{1-6}$ 的烷基、 $C_{3-10}$ 的環烷基、或、未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基；

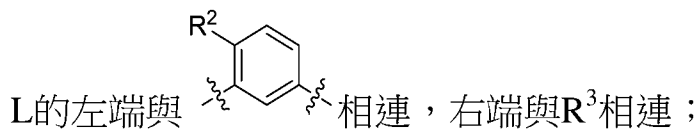
$R^{3-1-1-1}$  為羥基、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 、 $C_{1-4}$ 的烷基、 $C_{3-6}$ 的環烷基、 $C_{1-4}$ 的烷基羰基、或、 $-\text{NR}^{3-1-1-1'} \text{R}^{3-1-1-1''}$ ； $R^{3-1-1-1'}$ 和 $R^{3-1-1-1''}$ 獨立地為氫或 $C_{1-4}$ 的烷基；

當 $R^2$ 為甲基或乙基時，L為 $-\text{NH-CO-NH-}$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO-NH-}$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH-CO-}$ 、 $-\text{NH-CO-CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO-NH-CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH-CO-NH-}$ 、 $-\text{NH-CO-NH-CHR}^{4-6}-$ 、或、 $-\text{CO-NH-CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ ；

當 $R^2$ 為甲基或乙基時， $R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時，L為 $-\text{CO-NH-}$ 、 $-\text{NH-CO-}$ 、 $-\text{NH-CO-NH-}$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO-NH-}$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH-CO-}$ 、 $-\text{NH-CO-CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO-NH-CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH-CO-NH-}$ 、 $-\text{NH-CO-NH-CHR}^{4-6}-$ 、或、 $-\text{CO-NH-CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ ；

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時， $R^1$ 為氫、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 鹵代烷基、未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的5~10元”的雜芳基、未取代或 $R^{1-3}$ 取代的雜環烷基、未取代或 $R^{1-4}$ 取代的雜環烷基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{1-5}$ 取代的 $C_{3-7}$ 環烷基、未取代或 $R^{1-6}$ 取代的 $C_{3-7}$ 環烷基- $C_{1-6}$ 烷基、未取代或 $R^{1-7}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個，碳原子個數為1-6個”的 $C_{1-6}$ 雜烷基；所述的雜環烷基為“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基；



R<sup>4-1</sup>~R<sup>4-8</sup>獨立地為氫、C<sub>1-4</sub>的烷基、“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-2個，碳原子個數為1-4個”的C<sub>1-4</sub>雜烷基、C<sub>3-6</sub>的環烷基、“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-2個的3-7元”的雜環烷基，或者，R<sup>4-7</sup>和R<sup>4-8</sup>與其間的碳原子一起形成C<sub>3-6</sub>的環烷基；

R<sup>1-1</sup>和R<sup>1-2</sup>獨立地為氫、未取代或R<sup>1-1-1</sup>取代的C<sub>1-6</sub>的烷基、C<sub>1-6</sub>的烷氧基、未取代或R<sup>1-1-2</sup>取代的C<sub>3-10</sub>的環烷基、未取代或R<sup>1-1-3</sup>取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基、或NR<sup>1-1-4</sup>R<sup>1-1-5</sup>；

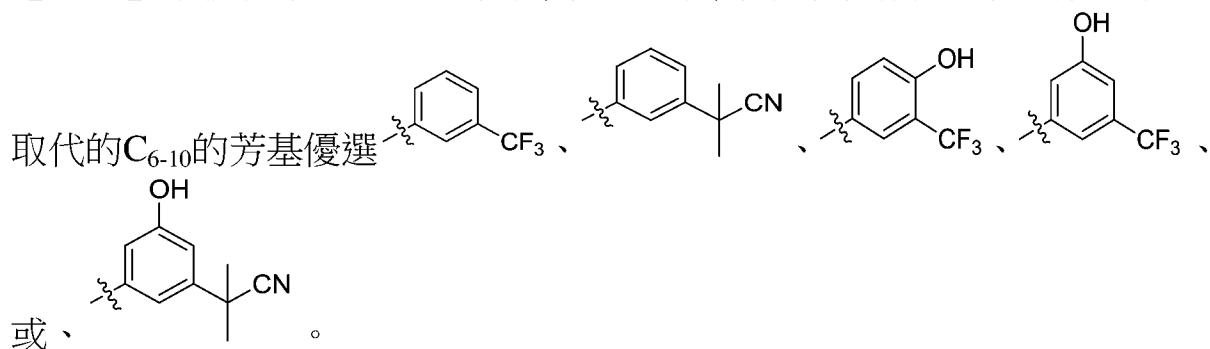
R<sup>1-1-1</sup>~R<sup>1-1-5</sup>獨立地為羥基、C<sub>1-6</sub>的烷基、C<sub>3-10</sub>的環烷基、或、“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基；

R<sup>1-3</sup>~R<sup>1-7</sup>獨立地為鹵素、羥基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>鹵代烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>醯基氧基-C<sub>1-3</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>羥基烷基。

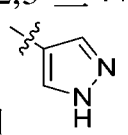
**【0152】** 本發明中，當R<sup>3</sup>為未取代或R<sup>3-1</sup>取代的C<sub>6-10</sub>的芳基時，所述的R<sup>3-1</sup>的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個、3個或4個），當存在多個R<sup>3-1</sup>時，所述的R<sup>3-1</sup>可相同或不同。

**【0153】** 本發明中，當R<sup>3</sup>為未取代或R<sup>3-1</sup>取代的C<sub>6-10</sub>的芳基時，所述的C<sub>6-10</sub>的芳基優選苯基。

【0154】本發明中，當 $R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $R^{3-1}$

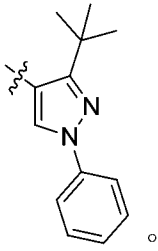


【0155】本發明中，當 $R^3$ 為未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基時，所述的 $R^{3-2}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個或3個），當存在多個 $R^{3-2}$ 時，所述的 $R^{3-2}$ 可相同或不同。

【0156】本發明中，當 $R^3$ 為未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基時，所述的雜芳基優選“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~6元”的雜芳基，例如吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋嗪基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二吡基、吡吡基、嘧啶基、嗒吡基、噁吡基、噻吡基、二噁英基、二噻英基、1,2,3-三吡基、1,2,4-三吡基、1,3,5-三吡基或四吡基，更優選吡唑基（例如 ）。

【0157】本發明中，當 $R^3$ 為未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基時，所述的 $R^{3-2}$ 取代的“雜


原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基



優選

【0158】本發明中，當 $R^{3-1}$ 為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $R^{3-1-1}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為准。例如1個、2個或3個），當存在多個 $R^{3-1-1}$ 時，所述的 $R^{3-1-1}$ 可相同或不同。

【0159】本發明中，當 $R^{3-1}$ 為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 $C_{1-4}$ 的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基，更優選甲基、異丙基或三級丁基。

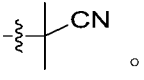
【0160】本發明中，當 $R^{3-1}$ 為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 $-CF_3$ 、或、。

【0161】本發明中，當 $R^{3-1}$ 為未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $R^{3-1-4}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為准。例如1個、2個、3個或4個），當存在多個 $R^{3-1-4}$ 時，所述的 $R^{3-1-4}$ 可相同或不同。

【0162】本發明中，當 $R^{3-1}$ 為未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $C_{6-10}$ 的芳基優選苯基。

【0163】本發明中，當 $R^{3-2}$ 為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $R^{3-1-1}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為准。例如1個、2個或3個），當存在多個 $R^{3-1-1}$ 時，所述的 $R^{3-1-1}$ 可相同或不同。

【0164】本發明中，當 $R^{3-2}$ 為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 $C_{1-4}$ 的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基，更優選甲基、異丙基或三級丁基。

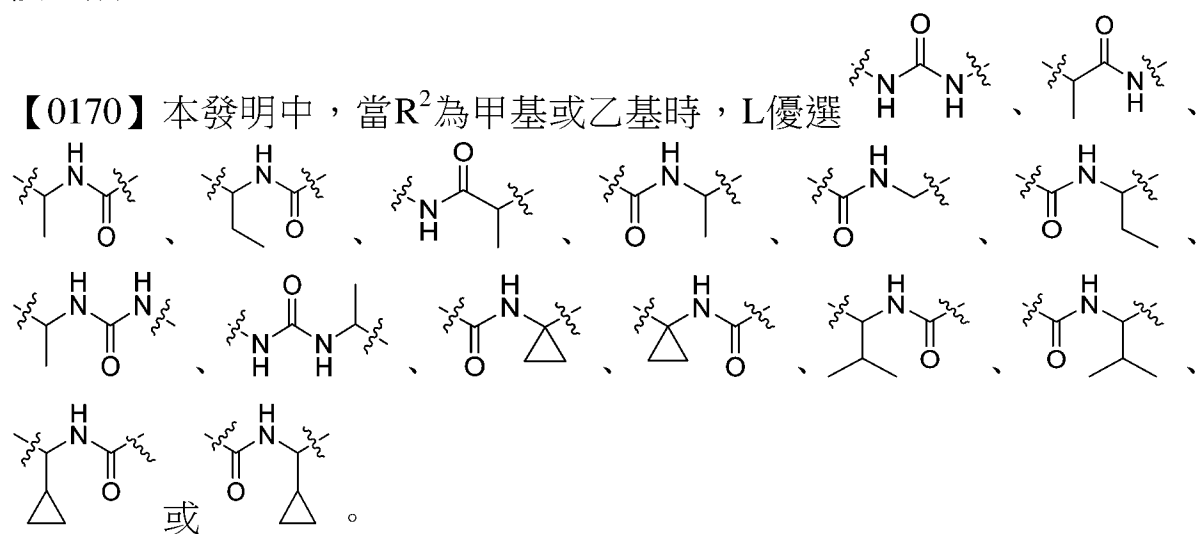
【0165】本發明中，當 $R^{3-2}$ 為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 $-CF_3$ 、或、。

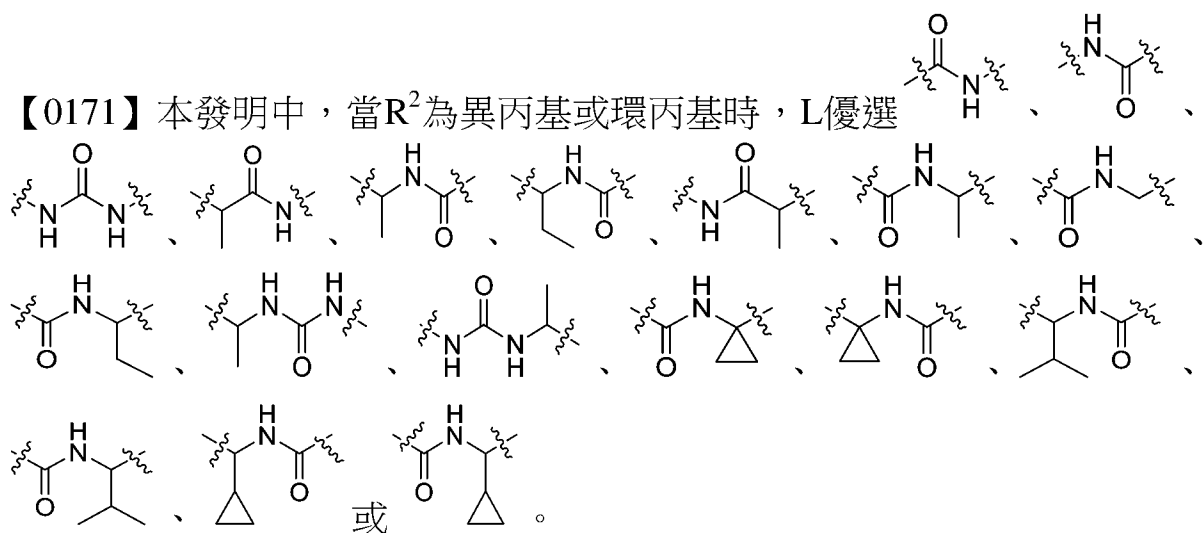
【0166】本發明中，當 $R^{3-2}$ 為未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $R^{3-1-4}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為准。例如1個、2個、3個或4個），當存在多個 $R^{3-1-4}$ 時，所述的 $R^{3-1-4}$ 可相同或不同。

【0167】本發明中，當 $R^{3-2}$ 為未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $C_{6-10}$ 的芳基優選苯基。

【0168】本發明中，當 $R^{3-1-1}$ 為鹵素時，所述的鹵素可為氟、氯、溴或碘，優選氟。

【0169】本發明中，當 $R^{3-1-4}$ 為鹵素時，所述的鹵素可為氟、氯、溴或碘，優選氟。

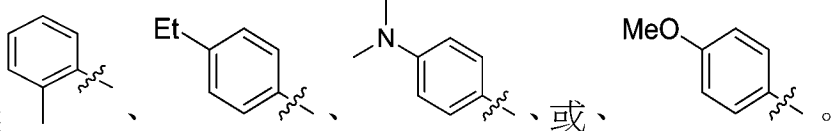
【0170】本發明中，當 $R^2$ 為甲基或乙基時，L優選  。



【0172】本發明中，當 $R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $R^{1-1}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個、3個或4個），當存在多個 $R^{1-1}$ 時，所述的 $R^{1-1}$ 可相同或不同。

【0173】本發明中，當 $R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $C_{6-10}$ 的芳基優選苯基。

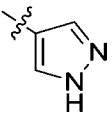
【0174】本發明中，當 $R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基時，所述的 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基優選



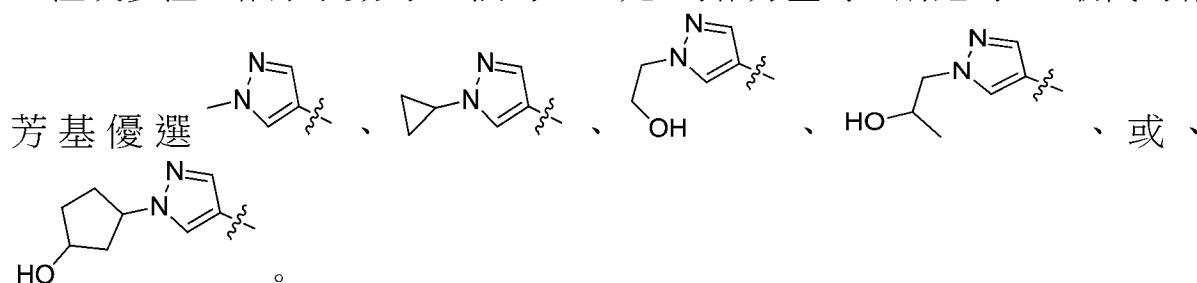
或

【0175】本發明中，當 $R^1$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基時，所述的 $R^{1-2}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個或3個），當存在多個 $R^{1-2}$ 時，所述的 $R^{1-2}$ 可相同或不同。

【0176】本發明中，當 $R^1$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基時，所述的雜芳基優選“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~6元”的雜芳基，例如吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、噁唑基、異噁唑基、

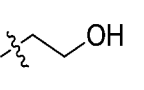
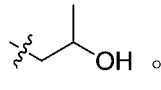
噻唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咕基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二吡基、吡吡基、嘧啶基、嗒吡基、嘓吡基、噻吡基、二噓英基、二噻英基、1,2,3-三吡基、1,2,4-三吡基、1,3,5-三吡基或四吡基，更優選吡唑基（例如 ）。

【0177】本發明中，當 $R^1$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基時，所述的 $R^{1-2}$ 取代的雜



【0178】本發明中，當 $R^{1-1}$ 為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $R^{1-1-1}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為准。例如1個、2個或3個），當存在多個 $R^{1-1-1}$ 時，所述的 $R^{1-1-1}$ 可相同或不同。

【0179】本發明中，當 $R^{1-1}$ 為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 $C_{1-4}$ 的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基，更優選甲基、乙基或異丙基。

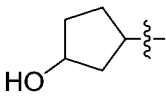
【0180】本發明中，當 $R^{1-1}$ 為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 、或、。

【0181】本發明中，當 $R^{1-1}$ 為 $C_{1-6}$ 的烷氧基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷氧基優選 $C_{1-4}$ 的烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基或三級丁氧基，更優選甲氧基。

【0182】本發明中，當 $R^{1-1}$ 為未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基時，所述的 $R^{1-1-2}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個或3個），當存在多個 $R^{1-1-2}$ 時，所述的 $R^{1-1-2}$ 可相同或不同。

【0183】本發明中，當 $R^{1-1}$ 為未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基時，所述的 $C_{3-10}$ 的環烷基優選 $C_{3-6}$ 的環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基，更優選環丙基或環戊基。

【0184】本發明中，當 $R^{1-1}$ 為未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基時，所述的 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基優選

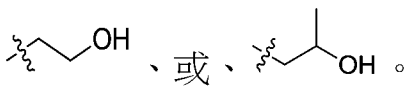


【0185】本發明中，當 $R^{1-1}$ 為 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 時，所述的 $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 優選 $-N(Me)_2$ 。

【0186】本發明中，當 $R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $R^{1-1-1}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個或3個），當存在多個 $R^{1-1-1}$ 時，所述的 $R^{1-1-1}$ 可相同或不同。

【0187】本發明中，當 $R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 $C_{1-4}$ 的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基，更優選甲基、乙基或異丙基。

【0188】本發明中，當 $R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基優選

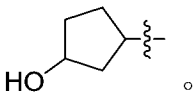


【0189】本發明中，當 $R^{1-2}$ 為 $C_{1-6}$ 的烷氧基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷氧基優選 $C_{1-4}$ 的烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基或三級丁氧基，更優選甲氧基。

【0190】本發明中，當 $R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基時，所述的 $R^{1-2}$ 的個數可為一個或多個（其個數以取代後的基團符合價鍵理論、穩定存在為準。例如1個、2個或3個），當存在多個 $R^{1-2}$ 時，所述的 $R^{1-2}$ 可相同或不同。

【0191】本發明中，當 $R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基時，所述的 $C_{3-10}$ 的環烷基優選 $C_{3-6}$ 的環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基，更優選環丙基或環戊基。

【0192】本發明中，當 $R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基時，所述的 $R^{1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基優選



【0193】本發明中，當 $R^{1-2}$ 為 $-NR^{1-4}R^{1-5}$ 時，所述的 $-NR^{1-4}R^{1-5}$ 優選 $-N(Me)_2$ 。

【0194】本發明中，當 $R^{1-2}$ 為 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 $C_{1-4}$ 的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基。

【0195】本發明中，當 $R^{1-4}$ 為 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 $C_{1-4}$ 的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基，更優選甲基。

【0196】本發明中，當 $R^{1-5}$ 為 $C_{1-6}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-6}$ 的烷基優選 $C_{1-4}$ 的烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基，更優選甲基。

【0197】本發明中，當 $R^{4-6}$ 獨立地為 $C_{1-4}$ 的烷基時，所述的 $C_{1-4}$ 的烷基例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基，更優選甲基或乙基。

【0198】本發明中，當 $R^{4-7}$ 和 $R^{4-8}$ 與其間的碳原子一起形成 $C_{3-6}$ 的環烷基時，所述的 $C_{3-6}$ 的環烷基可為環丙基、環丁基、環戊基或環己基，優選環丙基。

【0199】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X為氫；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為羥基、未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氰基或鹵素；

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{1-1}$ 和 $R^{1-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、 $C_{1-6}$ 的烷氧基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為羥基、或、 $C_{1-6}$ 的烷基；

當 $R^2$ 為甲基或乙基時，L為 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時，L為 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 獨立地為氫、 $C_{1-4}$ 的烷基，或者， $R^{4-7}$ 和 $R^{4-8}$ 與其間的碳原子一起形成 $C_{3-6}$ 的環烷基。

【0200】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X為氫；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為羥基、未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氰基或鹵素；

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、 $C_{1-6}$ 的烷氧基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為羥基、或、 $C_{1-6}$ 的烷基；

當 $R^2$ 為甲基或乙基時，L為 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時，L為 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 獨立地為氫、未取代或 $R^{4-1-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 的烷基，或者， $R^{4-7}$ 和 $R^{4-8}$ 與其間的碳原子一起形成 $C_{3-6}$ 的環烷基。

【0201】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X為氫；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為羥基、未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氰基或鹵素；

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{1-1}$ 和 $R^{1-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、 $C_{1-6}$ 的烷氧基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為羥基、或、 $C_{1-6}$ 的烷基；

當 $R^2$ 為甲基或乙基時，L為 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ ；

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時，L為 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ ；

$R^{4-2}$ 為氫、未取代或 $R^{4-1-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 的烷基。

**【0202】**在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X為氫；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為羥基、未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氰基或鹵素；

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{1-1}$ 和 $R^{1-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、 $C_{1-6}$ 的烷氧基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為羥基、或、 $C_{1-6}$ 的烷基；

$R^2$ 為環丙基；

L為 $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$ 獨立地為氫、未取代或 $R^{4-1-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 的烷基，或者， $R^{4-7}$ 和 $R^{4-8}$ 與其間的碳原子一起形成 $C_{3-6}$ 的環烷基。

【0203】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X為氫；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為羥基、未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氰基或鹵素；

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{1-1}$ 和 $R^{1-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、 $C_{1-6}$ 的烷氧基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為羥基、或、 $C_{1-6}$ 的烷基；

$R^2$ 為異丙基；

L為-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR<sup>4-1</sup>-CO-NH-、-CHR<sup>4-2</sup>-NH-CO-、  
-NH-CO-CHR<sup>4-3</sup>-、-CO-NH-CHR<sup>4-4</sup>-、-CHR<sup>4-5</sup>-NH-CO-NH-、  
-NH-CO-NH-CHR<sup>4-6</sup>-、或、-CO-NH-CR<sup>4-7</sup>R<sup>4-8</sup>-；

R<sup>4-1</sup>~R<sup>4-8</sup>獨立地為氫、未取代或R<sup>4-1-1</sup>取代的C<sub>1-4</sub>的烷基，或者，R<sup>4-7</sup>和R<sup>4-8</sup>與其間的碳原子一起形成C<sub>3-6</sub>的環烷基。

【0204】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X為氫；

R<sup>3</sup>為未取代或R<sup>3-1</sup>取代的C<sub>6-10</sub>的芳基、或、未取代或R<sup>3-2</sup>取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

R<sup>3-1</sup>和R<sup>3-2</sup>獨立地為未取代或R<sup>3-1-1</sup>取代的C<sub>1-6</sub>的烷基、或、未取代或R<sup>3-1-4</sup>取代的C<sub>6-10</sub>的芳基；

R<sup>3-1-1</sup>和R<sup>3-1-4</sup>獨立地為氰基或鹵素；

R<sup>1</sup>為未取代或R<sup>1-2</sup>取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

R<sup>1-1</sup>和R<sup>1-2</sup>獨立地為未取代或R<sup>1-1-1</sup>取代的C<sub>1-6</sub>的烷基、未取代或R<sup>1-1-2</sup>取代的C<sub>3-10</sub>的環烷基、或、NR<sup>1-1-4</sup>R<sup>1-1-5</sup>；

R<sup>1-1-1</sup>、R<sup>1-1-2</sup>、R<sup>1-1-4</sup>和R<sup>1-1-5</sup>獨立地為C<sub>1-6</sub>的烷基；

當R<sup>2</sup>為甲基或乙基時，L為-NH-CO-NH-、-CHR<sup>4-1</sup>-CO-NH-、  
-CHR<sup>4-2</sup>-NH-CO-、-NH-CO-CHR<sup>4-3</sup>-、-CO-NH-CHR<sup>4-4</sup>-、  
-CHR<sup>4-5</sup>-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR<sup>4-6</sup>-、或、-CO-NH-CR<sup>4-7</sup>R<sup>4-8</sup>-；

當R<sup>2</sup>為異丙基或環丙基時，L為-CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、  
-CHR<sup>4-1</sup>-CO-NH-、-CHR<sup>4-2</sup>-NH-CO-、-NH-CO-CHR<sup>4-3</sup>-、-CO-NH-CHR<sup>4-4</sup>-、  
-CHR<sup>4-5</sup>-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR<sup>4-6</sup>-、或、-CO-NH-CR<sup>4-7</sup>R<sup>4-8</sup>-；

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$  獨立地為氫、未取代或  $R^{4-1-1}$  取代的  $C_{1-4}$  的烷基，或者， $R^{4-7}$  和  $R^{4-8}$  與其相連的碳原子形成  $C_{3-6}$  的環烷基。

【0205】在某一方案中，所述的式 I 所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X 為氫；

$R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基、或、未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{3-1}$  和  $R^{3-2}$  獨立地為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、或、未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基；

$R^{3-1-1}$  和  $R^{3-1-4}$  獨立地為氰基或鹵素；

$R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{1-1}$  和  $R^{1-2}$  獨立地為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$  和  $R^{1-1-5}$  獨立地為  $C_{1-6}$  的烷基；

$R^2$  為異丙基或環丙基；

L 為  $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$  獨立地為氫、未取代或  $R^{4-1-1}$  取代的  $C_{1-4}$  的烷基，或者， $R^{4-7}$  和  $R^{4-8}$  與其間的碳原子一起形成  $C_{3-6}$  的環烷基。

【0206】在某一方案中，所述的式 I 所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

X 為氫；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氰基或鹵素；

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基；

$R^{1-1}$ 和 $R^{1-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 的烷基；

當 $R^2$ 為甲基或乙基時，L為 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、或、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ ；

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時，L為 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、或、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ ；

$R^{4-1} \sim R^{4-6}$ 獨立地為氫、未取代或 $R^{4-1-1}$ 取代的 $C_{1-4}$ 的烷基。

**【0207】**在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：X為氫。

**【0208】**在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基。

【0209】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為羥基、未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的苯基。

【0210】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、或、未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的苯基。

【0211】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氰基或鹵素。

【0212】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基、或、未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基。

【0213】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^1$ 為未取代或 $R^{1-2}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-4個的5~10元”的雜芳基。

【0214】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^{1-1}$ 和 $R^{1-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、 $C_{1-6}$ 的烷氧基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、或、 $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ 。

【0215】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為羥基、或、 $C_{1-6}$ 的烷基。

【0216】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 的烷基。

【0217】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

當  $R^2$  為 甲 基 或 乙 基 時 ， L 為  $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ 。

【0218】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

當  $R^2$  為 甲 基 或 乙 基 時 ， L 為  $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、或、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 。

【0219】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

當  $R^2$  為 甲 基 或 乙 基 時 ， L 為  $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 。

【0220】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

當  $R^2$  為 異 丙 基 或 環 丙 基 時 ， L 為  $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 、或、 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ 。

【0221】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時，L為 $-\text{CHR}^{4.1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4.2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4.3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4.4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4.5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、或、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4.6}-$ 。

【0222】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時，L為 $-\text{CHR}^{4.2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 。

【0223】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）： $R^2$ 為異丙基或環丙基。

【0224】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）： $R^2$ 為環丙基。

【0225】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）： $R^2$ 為異丙基。

【0226】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^{4.1}\sim R^{4.8}$ 獨立地為氫、未取代或 $R^{4.1-1}$ 取代的 $C_{1.4}$ 的烷基，或者， $R^{4.7}$ 和 $R^{4.8}$ 與其間的碳原子一起形成 $C_{3.6}$ 的環烷基。

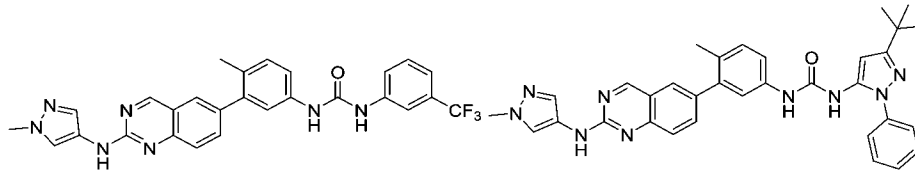
【0227】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

$R^{4.1}\sim R^{4.6}$ 獨立地為氫、未取代或 $R^{4.1-1}$ 取代的 $C_{1.4}$ 的烷基。

【0228】在某一方案中，所述的式I所示化合物的某些基團的定義如下（未定義的基團如前任一方案所述）：

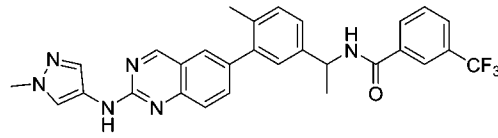
$R^{4.2}$ 為氫、未取代或 $R^{4.1-1}$ 取代的 $C_{1.4}$ 的烷基。

【0229】在某一方案中，所述的式I所示化合物可為以下任一結構：

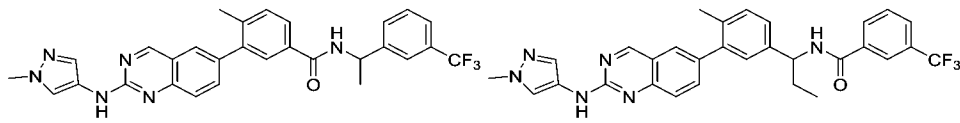


S1

S2

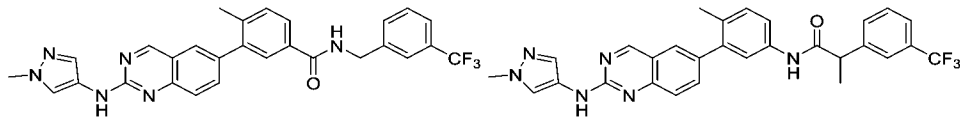


S4



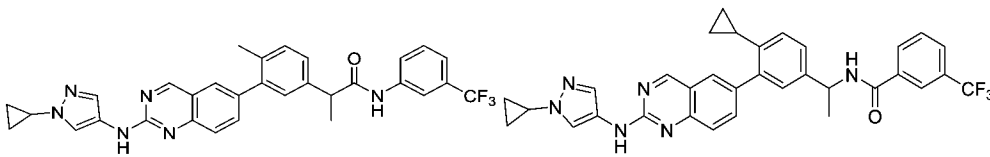
S5

S6



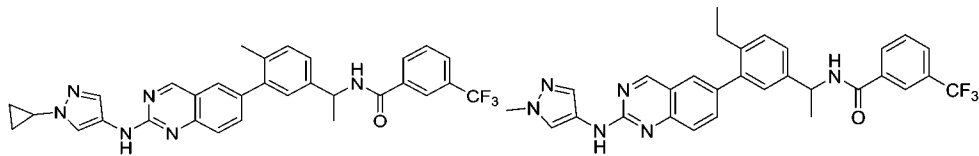
S7

S8



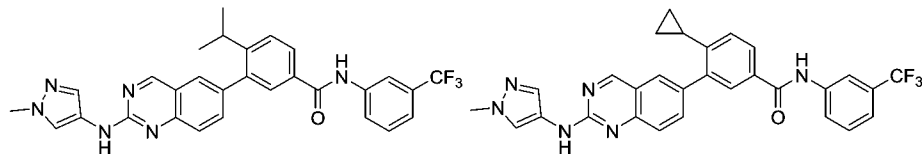
S9

S10



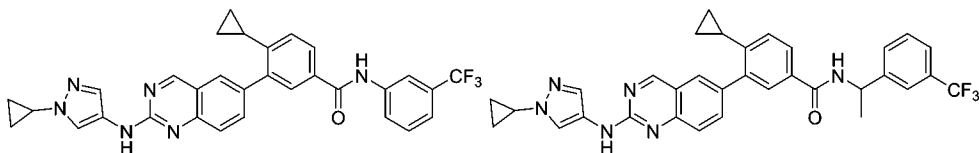
S11

S12



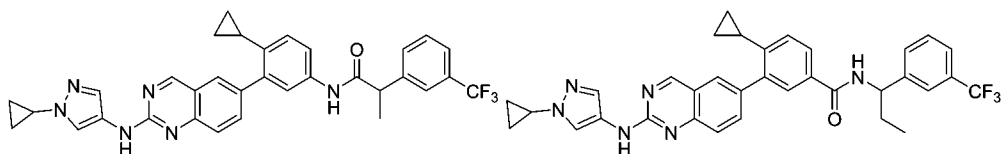
S13

S14



S15

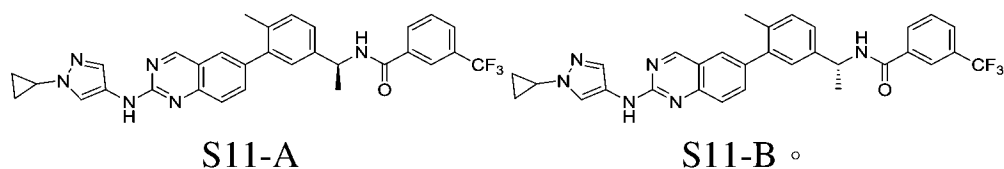
S16



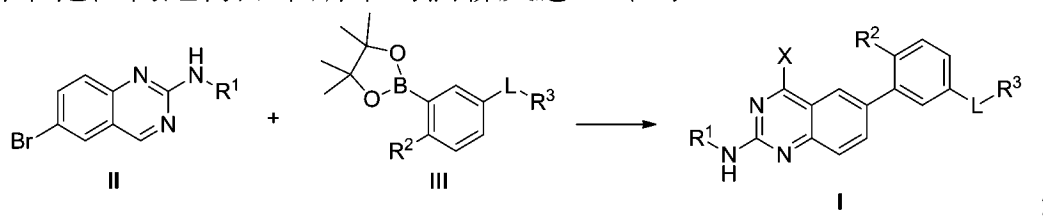
S17

S18





【0230】本發明還提供了一種如式I所示化合物的製備方法，其包括以下步驟：在溶劑中，將鹼和鈀催化劑的作用下，將如式II所示化合物與如式III所示化合物進行如下所示的偶聯反應，即可；



其中，X、L、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>的定義如前所述。

【0231】本發明中，所述的偶聯反應優選在保護氣體氛圍下進行，所述的保護氣體可為本領域常規的保護氣體，例如氬氣和/或氮氣。

【0232】本發明中，所述的溶劑可為本領域常規的溶劑，優選水和/或醚類溶劑。所述的醚類溶劑優選二氧六環。

【0233】本發明中，所述的鹼可為本領域常規的鹼，優選鹼金屬碳酸鹽，例如碳酸鉀。

【0234】本發明中，所述的鈀催化劑可為本領域常規的鈀催化劑，優選零價鈀催化劑，例如[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈀二氯甲烷絡合物。

【0235】本發明中，所述的如式II所示化合物在溶劑中的莫耳濃度可為本領域常規的莫耳濃度，優選0.01-0.05 mol/L，例如0.0186 mol/L、0.01925 mol/L、0.03285 mol/L。

【0236】本發明中，所述的如式III所示化合物和所述的如式II所示化合物的莫耳比可為本領域常規的莫耳比，優選0.8:1~1.5:1，例如1:1、1.1:1。

【0237】本發明中，所述的鹼和所述的如式II所示化合物的莫耳比可為本領域常規的莫耳比，優選1:1-3:1，例如2:1。

【0238】本發明中，所述的鈀催化劑和所述的如式II所示化合物的莫耳比可為本領域常規的莫耳比，優選1:30-1:35，例如1:30.8、1:31.8、1:32.85。

【0239】本發明中，所述的偶聯反應的溫度可為本領域常規的溫度，優選70-90°C。

【0240】本發明中，所述的偶聯反應的進程可通過本領域常規的手段來監控（例如TLC、HPLC或LCMS），所述的時間優選2-4小時，例如3小時。

【0241】本發明中，所述的偶聯反應結束後，較佳地，其還可進一步包括後處理步驟。所述的後處理的條件和操作可為本領域常規的後處理的條件和操作，其包括以下步驟：將反應液冷卻，加入溶劑，萃取得有機層，乾燥、過濾、除去濾液中的溶劑得殘留物，將殘留物分離純化，即可。所述的冷卻優選冷卻至室溫。所述的溶劑優選食鹽水，例如飽和食鹽水。所述的萃取的條件和操作可為本領域常規的條件和操作，所述的萃取的溶劑優選酯類溶劑，例如乙酸乙酯。所述的乾燥的條件和操作可為本領域常規的條件和操作，所述的乾燥的試劑可為本領域常規的試劑，例如無水硫酸鈉。所述的過濾的條件和操作可為本領域常規的條件和操作。所述的除去溶劑的條件和操作可為本領域常規的條件和操作，例如蒸乾溶劑。所述的分離純化優選柱層析分離。

【0242】如無特殊說明，本發明所述的“室溫”指20-30°C。

【0243】本發明還提供了一種藥物組合物，其包括上述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，和藥用輔料。

【0244】在所述的藥物組合物中，所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥的用量可為治療有效量。

【0245】本發明還提供了一種如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥、或上述的藥物組合物在製備DDR<sub>s</sub>抑制劑中的應用。

【0246】本發明中，所述的DDR<sub>s</sub>抑制劑優選DDR1和/或DDR2抑制劑，更優選DDR2抑制劑。

【0247】本發明還提供了一種如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥、或上述的藥物組合物在製備藥物中的應用。

【0248】本發明還提供了一種如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥、或上述的藥物組合物在製備藥物中的應用，所述的藥物可用於治療纖維化、關節炎、動脈粥樣硬化或腫瘤，優選纖維化、腫瘤或關節炎，所述的纖維化優選肺纖維化。

【0249】本發明還提供了一種如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥、或上述的藥物組合物在製備治療DDR<sub>s</sub>相關疾病藥物中的應用。

【0250】本發明中，所述的DDR<sub>s</sub>相關疾病包括但不限於纖維化、關節炎、動脈粥樣硬化或腫瘤，優選纖維化、腫瘤或關節炎，所述的纖維化優選肺纖維化。

【0251】本發明還提供了一種藥物組合，其包括：如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，和，PD-1/PD-L1抑制劑。所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，和PD-1/PD-L1抑制劑可同時施用或分別施用。

【0252】本發明還提供了一種上述的藥物組合在製備用於治療腫瘤的藥物中的應用。

【0253】本發明還提供了一種藥物組合物，其包括上述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，PD-1/PD-L1抑制劑，和藥用輔料。所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，和PD-1/PD-L1抑制劑可同時施用或分別施用。

【0254】本發明還提供了一種上述的藥物組合物在製備用於治療腫瘤的藥物中的應用。

【0255】本發明還提供了一種上述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥在製備用於治療腫瘤的藥物中的應用，所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥與PD-1/PD-L1抑制劑聯用。所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，和PD-1/PD-L1抑制劑可同時施用或分別施用。

【0256】本發明還提供了一種上述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，和PD-1/PD-L1抑制劑在製備用於治療腫瘤的藥物中的應用，所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥與所述的PD-1/PD-L1抑制劑聯用。所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，和PD-1/PD-L1抑制劑可同時施用或分別施用。

【0257】本發明中，所述的腫瘤包括但不限於肺癌、乳腺癌、頭頸部鱗癌、肝癌、胃癌或結直腸癌。

【0258】術語“PD-1/PD-L1抑制劑”是指可以阻斷PD-1與PD-L1的結合，阻斷負向調控訊號，使T細胞恢復活性，從而增強免疫應答的物質。

【0259】術語“同時施用”是指在同一時間點施用，例如，施用同時包含如I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，和PD-1/PD-L1抑制劑的單獨的藥物組合物；或者，在相同的時間點施用“包含如I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥的單獨的藥物組合物”和“包含PD-1/PD-L1抑制劑的單獨的藥物組合物”。

【0260】術語“分開施用”是指在不同時間點給藥，例如，在不同的時間點施用“包含如I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥的單獨的藥物組合物”和“包含PD-1/PD-L1抑制劑的單獨的藥物組合物”；或者，例如，先施用“包含如I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥的單獨的藥物組合物”和“包含PD-1/PD-L1抑制劑的單獨的藥物組合物”中的一種，然後再施用另一種。分開施用可以在時間上接近或間隔很久，但需確保如I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥，和PD-1/PD-L1抑制劑可以共同起作用以提供所需的治療效果。例如，在施用PD-1/PD-L1抑制劑之前（例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1星期、2星期、3星期、4星期、5星期、6星期、8星期、或12星期之前）優先施用，或在施用PD-L1抑制劑之後（例如，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分

鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1星期、2星期、3星期、4星期、5星期、6星期、8星期、或12星期之後)施用如I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體、其立體異構體、其代謝產物、其代謝前體或其前藥。

**【0261】**所述的藥用輔料可為藥物生產領域中廣泛採用的那些輔料。輔料主要用於提供一個安全、穩定和功能性的藥物組合物，還可以提供方法，使受試者接受給藥後活性成分以所期望速率溶出，或促進受試者接受組合物給藥後活性成分得到有效吸收。所述的藥用輔料可以是惰性填充劑，或者提供某種功能，例如穩定該組合物的整體pH值或防止組合物活性成分的降解。所述的藥用輔料可以包括下列輔料中的一種或多種：粘合劑、助懸劑、乳化劑、稀釋劑、填充劑、成粒劑、膠粘劑、崩解劑、潤滑劑、抗粘著劑、助流劑、潤濕劑、膠凝劑、吸收延遲劑、溶解抑制劑、增強劑、吸附劑、緩衝劑、螯合劑、防腐劑、著色劑、矯味劑和甜味劑。

**【0262】**本發明的藥物組合物可根據公開的內容使用本領域技術人員已知的任何方法來製備。例如，常規混合、溶解、造粒、乳化、磨細、包封、包埋或凍乾工藝。

**【0263】**本發明所述的藥物組合物可以任何形式給藥，包括注射(靜脈內)、粘膜、口服(固體和液體製劑)、吸入、眼部、直腸、局部或胃腸外(輸注、注射、植入、皮下、靜脈內、動脈內、肌內)給藥。本發明的藥物組合物還可以是控釋或延遲釋放劑型(例如脂質體或微球)。固體口服製劑的實例包括但不限於粉末、膠囊、囊片、軟膠囊劑和片劑。口服或粘膜給藥的液體製劑實例包括但不限於懸浮液、乳液、酞劑和溶液。局部用製劑的實例包括但不限於乳劑、凝膠劑、軟膏劑、乳膏劑、貼劑、糊劑、泡沫劑、洗劑、滴劑或血清製劑。胃腸外給藥的製劑實例包括但不限於注射用溶液、

可以溶解或懸浮在藥學上可接受載體中的乾製劑、注射用懸浮液和注射用乳劑。所述的藥物組合物的其它合適製劑的實例包括但不限於滴眼液和其他眼科製劑；氣霧劑：如鼻腔噴霧劑或吸入劑；適於胃腸外給藥的液體劑型；栓劑以及錠劑。

【0264】術語“藥學上可接受的鹽”是指本發明化合物的鹽，由本發明發現的具有特定取代基的化合物與相對無毒的酸或鹼製備。當本發明的化合物中含有相對酸性的功能團時，可以通過在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的鹼與這類化合物的中性形式接觸的方式獲得鹼加成鹽。藥學上可接受的鹼加成鹽包括鈉、鉀、鈣、銨、有機氨或鎂鹽或類似的鹽。當本發明的化合物中含有相對鹼性的官能團時，可以通過在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的酸與這類化合物的中性形式接觸的方式獲得酸加成鹽。藥學上可接受的酸加成鹽的實例包括無機酸鹽，所述無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、碳酸氫根、磷酸、磷酸一氫根、磷酸二氫根、硫酸、硫酸氫根、氫碘酸、亞磷酸等；以及有機酸鹽，所述有機酸包括如乙酸、丙酸、異丁酸、馬來酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸和甲磺酸等類似的酸；還包括胺基酸（如精胺酸等）的鹽，以及如葡萄糖醛酸等有機酸的鹽（參見Berge et al., “Pharmaceutical Salts”, *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)）。本發明的某些特定的化合物含有鹼性和酸性的官能團，從而可以被轉換成任一鹼或酸加成鹽。優選地，以常規方式使鹽與鹼或酸接觸，再分離母體化合物，由此再生化合物的中性形式。化合物的母體形式與其各種鹽的形式不同之處在於某些物理性質，例如在極性溶劑中的溶解度不同。

【0265】本發明的“藥學上可接受的鹽”可由含有酸根或鹼基的母體化合物通過常規化學方法合成。一般情況下，這樣的鹽的製備方法是：在水或有機溶劑或兩者的混合物中，經由游離酸或鹼形式的這些化合物與化學計量的適當的鹼或酸反應來製備。一般地，優選醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈等非水介質。

【0266】術語“互變異構體”是指因分子中某一原子在兩個位置迅速移動而產生的官能團異構體，可通過低的能壘互相轉換的具有不同能量。

【0267】術語“立體異構體”是指指由分子中原子在空間上排列方式不同所產生的異構體，它可分為順反異構體，對映異構體和構象異構體三種，也可分為對映異構體和非對映異構體兩大類。所述的順反異構體是因雙鍵或成環碳原子的單鍵不能自由旋轉而引起的異構體，例如順-2-丁烯和反-2-丁烯。所述的對映異構體是指互為實物與鏡像而不可重疊的立體異構體，例如L-乳酸與D-乳酸。所述的構象異構體是指由於單鍵的旋轉而引起的立體異構體，例如椅式環己烷和船式環己烷。

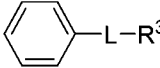
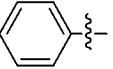
【0268】術語“代謝產物”是指式I所示化合物或其鹽通過體內代謝產生的藥學活性產物。這種產物可以從例如所給藥的化合物的氧化、還原、水解、醯胺化、脫醯胺、酯化、脫酯、葡糖醛酸化(glucoronidation)、酶促裂解等產生。因此，本發明包括本發明的化合物的代謝產物，包括使本發明的化合物與哺乳動物接觸足夠得到其代謝產物的一段時間的方法而產生的化合物。


【0269】代謝產物的鑒定典型地通過製備本發明化合物的放射性標記的(例如， $^{14}\text{C}$ 或 $^3\text{H}$ )同位素、將其以可檢測的劑量(例如，大於約0.5 mg/kg)非腸道給予動物，例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴、或人，允許充分的時間以發生代謝(典型地約30秒到30小時)和從尿、血液或其它生物樣本分離其轉化產

物。這些產物容易分離，因為它們是被標記的(其它通過利用能夠結合存在於代謝物中的抗原表位的抗體分離)。以常規的方式確定代謝物結構，例如，通過MS, LC/MS或NMR分析。通常，代謝物的分析是以與本領域技術人員公知的常規藥物代謝研究相同的方法進行的。只要代謝物產物不是以其它方式在體內不能被發現，否則它們可用于本發明化合物的治療劑量給藥的檢定測定法。本發明的化合物可以在一個或多個構成該化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素標記化合物，比如氫 ( $^3\text{H}$ )，碘-125 ( $^{125}\text{I}$ ) 或C-14 ( $^{14}\text{C}$ )。本發明的化合物的所有同位素組成的變換，無論放射性與否，都包括在本發明的範圍之內。

**【0270】**除了鹽的形式，本發明所提供的化合物還存在前藥形式。本文所描述的化合物的前藥容易地在生理條件下發生化學變化從而轉化成本發明的化合物。可在體內轉化以提供生物活性物質（即式I所示化合物）的任何化合物是在本發明的範圍和主旨內的前藥。例如，含有羧基的化合物可形成生理上可水解的酯，其通過在體內水解以得到式I所示化合物本身而充當前藥。所述前藥優選口服給藥，這是因為水解在許多情況下主要在消化酶的影響下發生。當酯本身具有活性或水解發生在血液中時，可使用腸胃外給藥。具體的前藥製備方法可參照 Saulnier,M.G.,et al.,Bioorg.Med.Chem.Lett.1994,4,1985-1990 ; Greenwald,R.B.,et al.,J.Med.Chem.2000,43,475。

**【0271】**術語“活性成分”、“治療劑”、或“活性物質”是指一種化學實體，它可以有效地治療目標紊亂、疾病或病症。

【0272】當所例舉的连接基團沒有指明其连接方向，其连接方向按與從左往右的讀取順序相同的方向连接，例如  中连接基團L為 -CO-NH-，此時-CO-與  连接，-NH-與R<sup>3</sup>连接。

【0273】本領域技術人員可以理解，根據本領域中使用的慣例，本申請描述基團的結構式中所使用的“”是指，相應的基團通過該位點與式I所示化合物中的其它片段、基團進行连接。

【0274】本發明中的“取代”可為一個或多個，當存在多個“取代”時，所述的“取代”可為相同或不同。

【0275】術語“多個”是指2個、3個、4個或5個。

【0276】術語“鹵素”是指氟、氯、溴或碘。

【0277】術語“烷基”是指具有指定的碳原子數的直鏈或支鏈烷基。烷基的實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、異丁基、二級丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及其類似烷基。

【0278】術語“烷基羰基”是指基團-(C=O)-R<sup>X</sup>，其中，R<sup>X</sup>為如上文所定義的烷基。

【0279】術語“烷氧基”是指基團-O-R<sup>Y</sup>，其中，R<sup>Y</sup>為如上文所定義的烷基。

【0280】術語“環烷基”是指飽和的單環或多環的烷基。所述的單環環烷基優選具有3~7個環碳原子、更優選3-6個碳原子的單價飽和的環狀烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。所述的多環環烷基的每個環均是飽和的，可為具有4~10個碳原子的二環或三環環烷基。

【0281】術語“雜環烷基”是指具有雜原子的飽和的單環或多環基團。所述的單環優選含有1個、2個或3個獨立地選自N、O和S的3~7元飽和的單環雜環烷基，其示例包括但不限於：吡咯烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四

氫噻吩基、四氫吡啶基、四氫吡咯基、氮雜環丁烷基、噻唑烷基、唑烷基、哌啶基、嗎福林基、硫代嗎福林基、哌嗪基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、二氧戊環基、二氧六環基等。所述的多環優選其中至少一個環上含有1個、2個或3個獨立地選自N、O和S的8~10元飽和的多環雜環烷基，可為雙環或三環，實例包括但不限於八氫吡咯并[1,2-a]吡嗪基、(1R, 5S)-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛基。

【0282】術語“芳基”是指具有指定的碳原子數的芳香基團，優選單環、雙環或者三環的芳香基團，當為雙環或者三環時，每個環均滿足休克爾規則。本發明的C<sub>6-10</sub>的芳基指含有6~10個碳原子的芳香基團，例如苯基或萘基。

【0283】術語“雜芳基”是指含有雜原子的芳香基團，優選含有1個、2個或3個獨立選自氮、氧和硫的芳族5~6元單環或9~10元雙環。所述的5~6元的單環包括但不限於吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋嗪基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二吡嗪基、吡嗪基、嘧啶基、嗒吡嗪基、噁吡嗪基、噻吡嗪基、二噁英基、二噻英基、1,2,3-三吡嗪基、1,2,4-三吡嗪基、1,3,5-三吡嗪基或四吡嗪基。所述的9~10元雙環包括但不限於苯并咪唑基、吲哚基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噁唑基、苯并異唑基、喹啉基、異喹啉基。

【0284】在不違背本領域常識的基礎上，上述各優選條件，可任意組合，即得本發明各較佳實例。

【0285】本發明所用試劑和原料均市售可得。

【0286】本發明的積極進步效果在於：

(1)本發明的稠環嘧啶氨基化合物對DDR<sub>s</sub>尤其是DDR<sub>2</sub>具有很好的抑制活性。

(2)本發明化合物對肺部炎症和肺纖維化有良好的治療作用。

(3)進一步地，本發明化合物對激酶有較好的選擇性，可減少副作用的發生

【0287】為讓本發明之上述和其他目的、特徵和優點能更明顯易懂，下文特舉實施例，並配合所附圖式，作詳細說明如下。

#### 【圖式簡單說明】

##### 【0288】

圖1為效果實施例3中陽性藥Nintedanib和化合物S15對肺成纖維細胞株MRC-5的細胞毒活性。

圖2為效果實施例3中陽性藥Nintedanib和化合物S15對支氣管上皮細胞株Beas-2B的細胞毒活性。

圖3為效果實施例4中H&E染色的肺切片組織。

圖4為效果實施例4中HE染色的評分。

圖5為效果實施例4中BALF中的總細胞數。

圖6為效果實施例4中BALF中的蛋白質濃度。

圖7為效果實施例4中ALP血清水平。

圖8為效果實施例4中LDH血清水平。

圖9為效果實施例4中TNF- $\alpha$ 的mRNA水平。

圖10為效果實施例4中IL-6的mRNA水平。

圖11為效果實施例4中IL-1 $\beta$ 的mRNA水平。

圖12為效果實施例5中MASSON染色和 $\alpha$ -SMA的免疫組織化學染色的肺切片組織。

圖13為效果實施例5中MASSON染色的評分。

圖14為效果實施例5中全肺的羥脯胺酸水平。

圖15為效果實施例5中BALF（EG）中的活性TGF- $\beta$ 1水平。

圖16為效果實施例5中纖維化相關標誌物TGF- $\beta$ 1的mRNA水平。

圖17為效果實施例5中纖維化相關標誌物Collagen1- $\alpha$ 1的mRNA水平。

圖18為效果實施例5中纖維化相關標誌物 $\alpha$ -SMA的mRNA水平。

圖19為效果實施例6中TGF- $\beta$ 1刺激對MRC-5中DDR2、Fibronectin、 $\alpha$ -SMA、Collagen1- $\alpha$ 1和 $\alpha$ -SMA的水平的影響。

圖20為效果實施例6中將DDR2的定量結果歸一化為GAPDH。

圖21為效果實施例6中化合物S15和陽性藥Nintedanib（OFEV）對MRC-5中DDR2、Fibronectin、 $\alpha$ -SMA、Collagen1- $\alpha$ 1和 $\alpha$ -SMA的水平的影響。

圖22為效果實施例6中不同濃度的化合物S15對MRC-5中Fibronectin、Collagen1- $\alpha$ 1和 $\alpha$ -SMA的水平的影響。

圖23為效果實施例6中化合物S15對DDR2、AKT、Erk1/2和p38的磷酸化水平的影響。a) 為化合物S15對各細胞因子及其磷酸化水平的影響；b) 為化合物S15對DDR2的磷酸化水平的影響；c) 為化合物S15對AKT的磷酸化水平的影響；d) 為化合物S15對Erk1/2的磷酸化水平的影響；e) 為化合物S15對p38的磷酸化水平的影響。

圖24為效果實施例7中H&E染色和MASSON染色的肺切片組織。

圖25為效果實施例7中H&E染色的評分。

圖26為效果實施例7中MASSON染色的評分。

圖27為效果實施例7中化合物S11-A和S11-B對全肺中羥脯胺酸水平的影響。

圖28為效果實施例7中化合物S11-A和S11-B對Fibronectin的mRNA水平的影響。

圖29為效果實施例7中化合物S11-A和S11-B對COL-1的mRNA水平的影響。

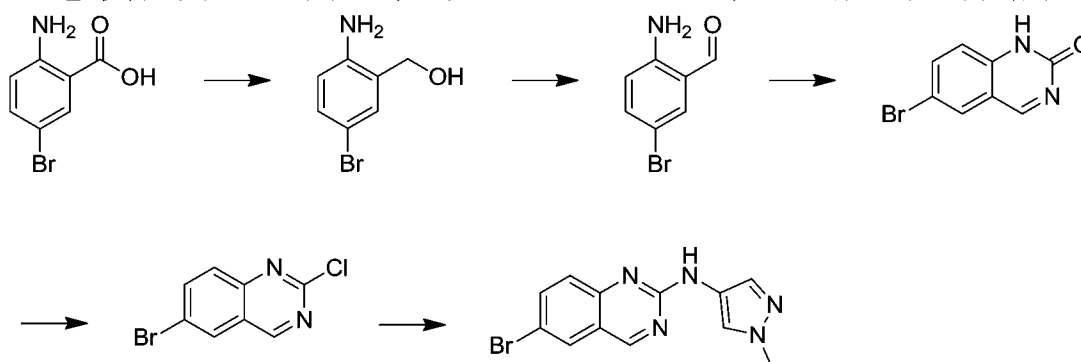
圖30為效果實施例7中化合物S11-A和S11-B對 $\alpha$ -SMA的mRNA水平的影響。

圖31為效果實施例7中化合物S11-A和S11-B對TGF- $\beta$ 1的mRNA水平的影響。

### 【實施方式】

【0289】下面通過實施例的方式進一步說明本發明，但並不因此將本發明限制在所述的實施例範圍之中。下列實施例中未注明具體條件的實驗方法，按照常規方法和條件，或按照商品說明書選擇。

#### 【0290】實施例1：6-溴-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-胺的合成



#### 【0291】步驟1：合成(2-氨基-5-溴苯基)甲醇

稱取2-氨基-5-溴苯甲酸（10 g, 46.3 mmol）溶解於80 ml乾燥的四氫呋喃中，冰浴條件下，用恆壓滴液漏斗緩慢將1 M硼烷四氫呋喃溶液（231ml）滴加到反應液中，滴加完畢後，冷卻至室溫並攪拌過夜，待反應結束後，向反應液中小心滴加水淬滅，用乙酸乙酯萃取，用水和飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，蒸乾溶劑，得到白色固體9g。產率96%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.24 – 7.17 (m, 2H), 6.57 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H)。

**【0292】** 步驟2：合成2-氨基-5-溴苯(甲)醛

稱取中間體(2-氨基-5-溴苯基)甲醇 (9 g, 44.54 mmol)，二氧化錳 (27 g, 312 mmol) 於100 ml二氯甲烷中，室溫下攪拌6h，待反應完全反應後，抽濾除掉二氧化錳，濾餅用二氯甲烷洗滌，合併濾液，蒸乾溶劑，得到黃棕色固體7.2 g。產率80%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$ : 9.79 (s, 1 H), 7.58 (d,  $J$  = 2.4, 1H), 7.37 (dd,  $J$  = 8.8, 2.3, 1H), 6.56 (d,  $J$  = 8.8, 1H), 6.14 (brs, 2H)。

**【0293】** 步驟3：合成6-溴喹啉-2(1H)-酮

稱取2-氨基-5-溴苯(甲)醛 (3.7 g, 18.5 mmol) 和尿素 (16.6 g, 277 mmol) 於圓底燒瓶中，油浴加熱至180°C，待固體溶解，攪拌5h後，冷卻至室溫，加水攪拌，此時有固體析出，抽濾，用水洗滌，乾燥得到淺黃色固體直接投下一步4g。產率96%。

**【0294】** 步驟4：合成6-溴-2-氯喹啉

將上一步所得中間體直接投入到圓底燒瓶中，加入25 ml三氯氧磷。將反應液置於110°C油浴回流加熱6h，但反應完全後，冷卻至室溫，向反應體系中加入冰水小心淬滅反應，用飽和碳酸鈉溶液中和並調節PH值到8-9，用乙酸乙酯萃取3次，並用無水硫酸鈉乾燥，過濾，蒸乾溶劑，粗產品用矽膠色譜柱層析純化得到白色固體2 g。產率46%。

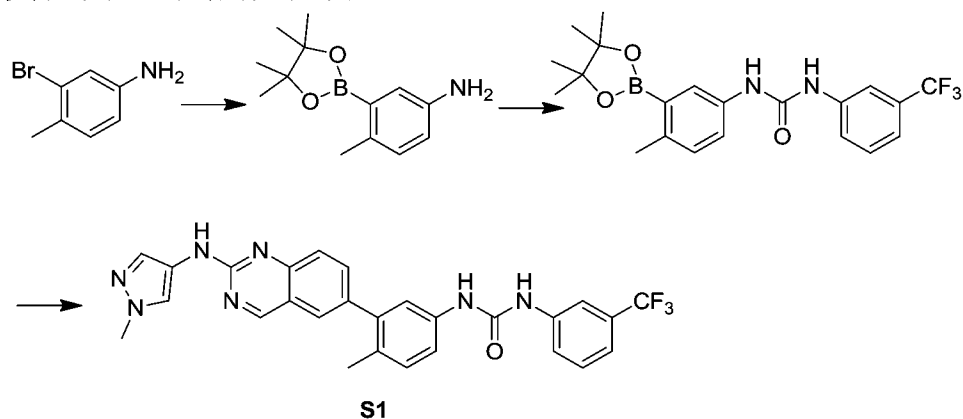
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.58 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H)。

**【0295】** 步驟5：合成6-溴-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-2-胺

稱取上一步得到的中間體（250 mg, 1.03 mmol）於圓底燒瓶中，向其中加入1-甲基-1H-吡唑-4-胺（122.65 mg, 1.23 mmol），三氟乙酸（265 mg, 2.05 mmol）並用30 ml異丙醇溶解。將反應液置於85°C油浴上加熱4h。待原料完全消失後，向反應中加水淬滅反應，用乙酸乙酯萃取3次，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並蒸乾溶劑得到粗產物黃色固體，用二氯甲烷打漿純化得到黃色固體240 mg。產率88%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.92 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)。

【0296】實施例2：合成化合物S1



【0297】步驟1：合成4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二𪔐硼戊環-2-基)苯胺  
稱量化合物3-溴-4-甲基苯胺（10 g, 53.75 mmol）於Schlenk瓶中並溶於80 ml乾燥的二甲亞碲中，分別加入聯硼酸頻那醇酯（17.74 g, 69.87 mmol）、乙酸鉀（15.82 g, 161.25 mmol）、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣二氯甲烷絡合物（1.32 g, 1.61 mmol），用真空泵和氬氣球進行氣體置換除去反應體系中的空氣，三次置換處理後，用氬氣球保護，置於80°C油浴中反應3小時。反應完畢後，待反應體系冷卻至室溫，加入飽和食鹽水，用乙酸乙酯萃取3次，有幾層用無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸乾溶劑。粗產品用矽膠色譜柱層析純化得到棕色固體（10.6 g）。產率84.6%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  6.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.28 (s, 12H)。

【0298】步驟2：合成1-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二𪔐硼戊環-2-基)苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

將中間體4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二𪔐硼戊環-2-基)苯胺 (10 g, 42.9 mmol) 溶解在乾燥的四氫呋喃中，向其中緩慢滴加3-(三氟甲基)異氰酸苯酯 (8.0 g, 42.9 mmol)，室溫下攪拌3小時，有白色固體析出，待反應結束後，抽濾，得到白色固體 (14 g)。產率 77%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.90 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.31 (s, 12H)。

【0299】步驟3：合成1-(4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)喹啉-6-基)苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲 (S1)

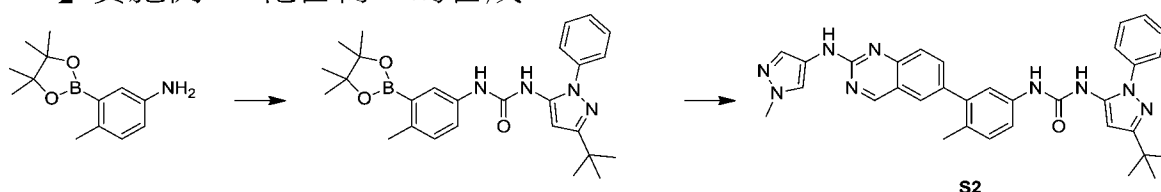
稱量化合物6-溴-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-2-胺 (200 mg, 0.657 mmol) 於 Schlenk 瓶中並溶於 16 ml 二氧六環和 4 ml 水中，分別加入 1-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二𪔐硼戊環-2-基)苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲 (304 mg, 0.723 mmol)、碳酸鉀 (182 mg, 1.32 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣二氯甲烷絡合物 (16 mg, 0.020 mmol)，用真空泵和氬氣球進行氣體置換除去反應體系中的空氣，三次置換處理後，用氬氣球保護，置於 80°C 油浴中反應 3 小時。反應完畢後，待反應體系冷卻至室溫，加入飽和食鹽水，用乙酸乙酯萃取 3 次，有幾層用無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸乾溶劑。粗產品用矽膠色譜柱層析純化得到黃色固體 (260 mg)。產率 76%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.82 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.72

(d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

HRMS  $m/z$  (ESI) found 518.1921 ( $M+H$ )<sup>+</sup>,  $C_{27}H_{23}F_3N_7O$ <sup>+</sup> calcd for 518.1911, retention time 3.212 min, 純度 : >99 %。

**【0300】實施例3：化合物S2的合成**



**【0301】步驟1：合成1-(3-(三級丁基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二𪔐硼戊環-2-基)苯基)脲**

稱量三光氣 (84 mg, 0.283 mmol) 溶解在二氯甲烷當中，冰浴下向反應液中緩慢加入3-(三級-丁基)-1-苯基-1H-吡唑-5-胺 (184.71 mg, 0.858 mmol) 中，反應30分鐘後，向反應液中加如300  $\mu$ L DIPEA，4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二𪔐硼戊環-2-基)苯胺 (200 mg, 0.858 mmol)，室溫下攪拌6小時，有白色固體析出，反應結束後抽濾得到白色固體，用乙醚洗滌濾餅。產率 86%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.03 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 3.6$  Hz, 4H), 7.41 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.29 (d,  $J = 2.6$  Hz, 22H)。

**【0302】步驟2：合成1-(3-(三級-丁基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹啉-6-基)苯基)脲 (S2)**

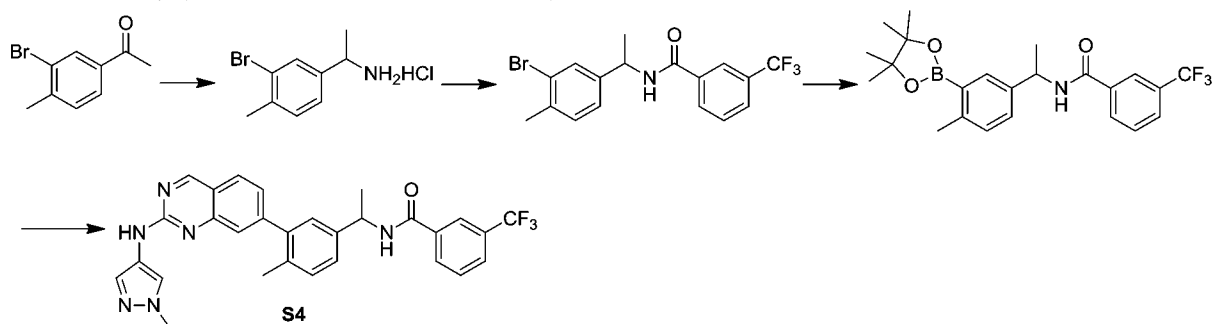
稱量化合物6-溴-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-2-胺 (200 mg, 0.657 mmol) 於Schlenk瓶中並溶於16 ml二氧六環和4 ml水中，分別加入1-(3-(三級-丁

基)-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯基)脲 (312 mg, 0.657 mmol)、碳酸鉀 (182 mg, 1.32 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈮二氯甲烷絡合物 (16 mg, 0.020 mmol)，用真空泵和氬氣球進行氣體置換除去反應體系中的空氣，三次置換處理後，用氬氣球保護，置於80°C油浴中反應3小時。反應完畢後，待反應體系冷卻至室溫，加入飽和食鹽水，用乙酸乙酯萃取3次，有幾層用無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸乾溶劑。粗產品用矽膠色譜柱層析純化得到黃色固體 (283 mg)。產率75%

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.81 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.5, 2.1$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 4H), 7.48 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.28 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.28 (s, 9H)。

HRMS  $m/z$  (ESI) found 572.2893 ( $M+H$ ) $^+$ ,  $C_{33}H_{34}N_9O$  $^+$  calcd for 572.2881, >99 % pure。

#### 【0303】實施例4：化合物S4的合成



#### 【0304】步驟1：合成1-(3-溴-4-甲基苯基)乙烷-1-胺鹽酸

將3-溴-4-甲基苯乙酮 (5 g, 23.47 mmol) 溶解在100ml無水甲醇中，向其中加入2g 4A分子篩。稱取醋酸銨固體 (18 g, 234.7 mmol) 分批加入到無水乙

醇當中，室溫下攪拌2小時後，冰浴條件下緩慢加入氰基硼氫化鈉（4.42 g, 70.4 mmol），加畢在室溫下攪拌48小時後，待原料完全反應後，減壓蒸餾除去溶劑甲醇，用乙酸乙酯萃取，水洗滌除去多餘的固體，收集有機相並用無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾，除去乙酸乙酯。將所得到的油狀物加入乙醚鹽酸溶液，超聲，此時有大量白色固體析出，抽濾，用無水乙醚洗滌濾餅，得白色固體共4.8 g，產率81.7%。

**【0305】** 步驟2：合成N-(1-(3-溴-4-甲基苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯醯胺  
稱量中間體1-(3-溴-4-甲基苯基)乙烷-1-胺鹽酸（3 g, 11.97 mmol）、HATU（5 g, 11.97 mmol）和DIPEA（4.64 g, 35.92 mmol）於圓底燒瓶中，向其中加入50 ml無水N,N-二甲基甲醯胺。室溫下攪拌30 min後，向反應液中滴加入3-三氟甲基苯甲酸（2.3 g, 11.97 mmol）。反應液室溫下繼續攪拌4小時，待反應物完全反應後，向反應液中加入飽和食鹽水，用乙酸乙酯萃取3次，有幾層用無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸乾溶劑。粗產品用矽膠柱色譜純化得到黃色油狀液體共4 g。產 86.5%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.57 – 7.55 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.31 – 5.26 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.61 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

**【0306】** 步驟3：合成N-(1-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯醯胺  
稱量中間體N-(1-(3-溴-4-甲基苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯醯胺（3 g, 7.77 mmol）於Schlenk瓶中並溶於30 ml乾燥的二甲亞砷中，分別加入聯硼酸頻那醇酯（2.17 g, 8.54 mmol）、乙酸鉀（2.29 g, 23.30 mmol）、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣二氯甲烷絡合物（189 mg, 0.23 mmol），用真空泵和

第 82 頁，共 128 頁(發明說明書)

氫氣球進行氣體置換除去反應體系中的空氣，三次置換處理後，用氫氣球保護，置於80°C油浴中反應3小時。反應完畢後，待反應體系冷卻至室溫，加入飽和食鹽水，用乙酸乙酯萃取3次，有幾層用無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸乾溶劑。粗產品用矽膠色譜柱層析純化得到白色固體共3g。產率89%。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.03 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.58 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 9.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.33 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 5.33 (p,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.65 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.37 (s, 12H)。

【0307】步驟4：合成N-(1-(4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹啉-7-基)苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯醯胺 (S4)

稱量化合物6-溴-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-2-胺(140 mg, 0.462 mmol)於Schlenk瓶中並溶於20 ml二氧六環和4 ml水中，分別加入N-(1-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯醯胺(200 mg, 0.462 mmol)、碳酸鉀(138 mg, 0.923 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣二氯甲烷絡合物(15 mg, 0.015 mmol)，用真空泵和氫氣球進行氣體置換除去反應體系中的空氣，三次置換處理後，用氫氣球保護，置於80°C油浴中反應3小時。反應完畢後，待反應體系冷卻至室溫，加入飽和食鹽水，用乙酸乙酯萃取3次，有幾層用無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸乾溶劑。粗產品用矽膠色譜柱層析純化得到黃色固體共150 mg，產率77%。

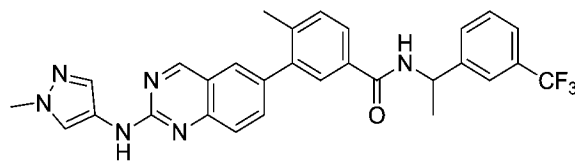
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.79 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.72 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.34 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.23 (p,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

HRMS  $m/z$  (ESI) found 531.2118(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sup>+</sup> calcd for 531.2115, >99 % pure。

【0308】以下實施例5~8中的化合物S5~S8均可按上述實施例的合成方法獲得，只需更換相應的原料即可。

【0309】實施例5：化合物S5的合成

4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹啉-6-基)-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)苯醯胺 (S5)



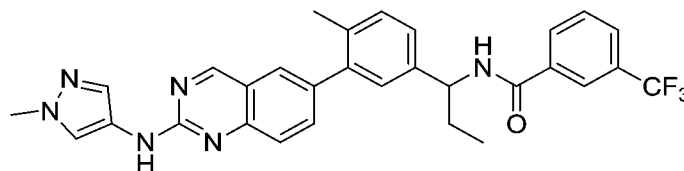
S5

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.83 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 16.7, 8.0 Hz, 3H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.27 (p, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

HRMS  $m/z$  (ESI) found 531.212 (M+H)<sup>+</sup>, C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sup>+</sup> calcd for 531.2115, >99 % pure。

【0310】實施例6：合成化合物S6

N-(1-(4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹啉-6-基)苯基)丙基)-3-(三氟甲基)苯醯胺 (S6)



S6

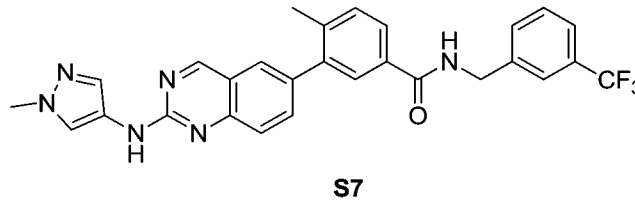
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.79 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H),

7.78 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.73 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.06 – 4.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.89 (qt,  $J = 13.7, 6.6$  Hz, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

HRMS  $m/z$  (ESI) found 545.2284 ( $M+H$ )<sup>+</sup>,  $C_{30}H_{28}F_3N_6O$ <sup>+</sup> calcd for 545.2271, >99 % pure。

**【0311】** 實施例7：合成化合物S7

4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯醯胺 (S7)

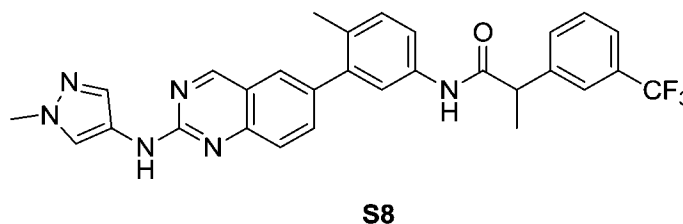


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.82 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.19 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.87 – 7.85 (m, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

HRMS  $m/z$  (ESI) found 517.1948 ( $M+H$ )<sup>+</sup>,  $C_{28}H_{24}F_3N_6O$ <sup>+</sup> calcd for 517.1958, >99 % pure。

**【0312】** 實施例8：合成化合物S8

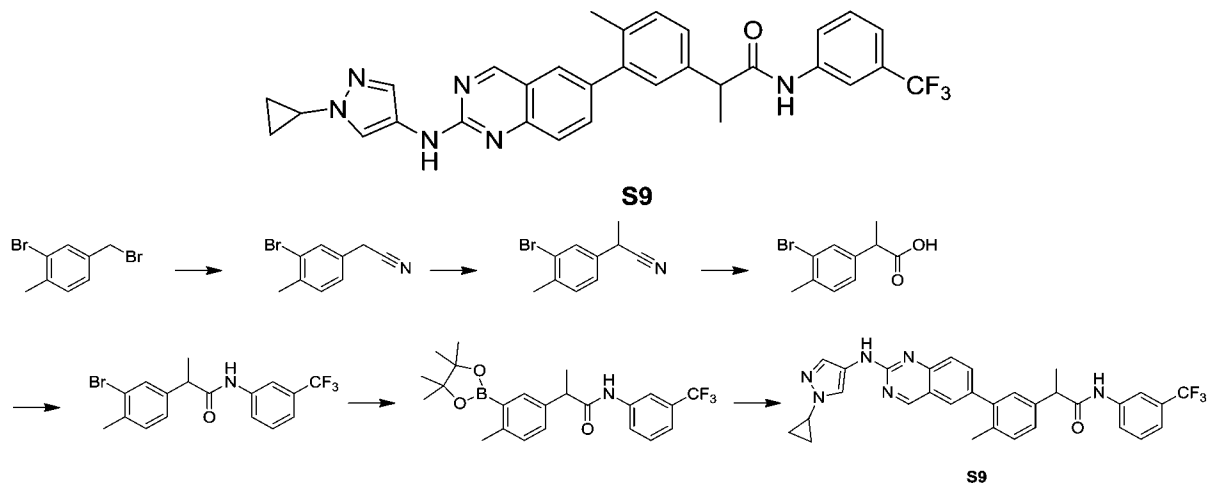
N-(4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)苯基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)丙醯胺 (S8)



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.21 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 10.7$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.96 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.46 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

HRMS  $m/z$  (ESI) found 531.2123 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$  $^+$  calcd for 531.2115, >99 % pure。

【0313】實施例9：合成化合物S9



【0314】步驟1：合成2-(3-溴-4-甲基苯基)乙醯腈

將2-溴-4-(溴甲基)-1-甲基苯（5 g, 18.94 mmol）溶解在30 ml無水乙腈中，向其中加入18-冠醚-6（15 g, 56.83 mmol），緩慢加入氰化鉀（1.36 g, 20.84mmol），在室溫下攪拌6小時後，待原料完全反應後，用乙酸乙酯和水萃取3次，收集有機相並用無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾，除去乙酸乙酯。粗產品用矽膠色譜柱層析純化得到無色油狀液體共2 g。產率50%。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{Chloroform-}d$ )  $\delta$  7.49 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。

【0315】步驟2：合成2-(3-溴-4-甲基苯基)丙腈

將中間體2-(3-溴-4-甲基苯基)乙醯腈 (1 g, 4.76 mmol) 溶解在10 ml無水DMF中，冰浴條件下緩慢加入氫化鈉 (60%, 209 mg, 5.24 mmol)，冰浴條件下攪拌30分鐘後，向反應液中滴加碘甲烷 (675 mg, 4.76 mmol)。反應約5小時後，待原料完全反應，用乙酸乙酯和水萃取3次，收集有機相並用無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾，除去乙酸乙酯。粗產品用矽膠色譜柱層析純化得到黃色油狀液體共700 mg。產率66%。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.52 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 7.9, 1.9$  Hz, 1H), 3.85 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.63 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H)。

**【0316】** 步驟3：合成2-(3-溴-4-甲基苯基)丙酸

將中間體2-(3-溴-4-甲基苯基)丙腈 (500 mg, 2.23 mmol) 溶於在20ml 4 N 氫氧化鈉溶液中，125°C攪拌6小時後，待黃色油狀懸浮物完全消失後，用乙酸乙酯和水萃取，棄去有機相保留水層，水層用鹽酸酸化至PH=2~3，用乙酸乙酯萃取，收集有機相，並用無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾，除去乙酸乙酯。得到無色油狀液體400 mg。產率74%。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.53 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.71 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.52 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

**【0317】** 步驟4：合成2-(3-溴-4-甲基苯基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)丙醯胺

稱量中間體2-(3-溴-4-甲基苯基)丙酸 (300 mg, 1.23 mmol)、HATU (516 mg, 1.36 mmol) 和DIPEA (319 mg, 2.47 mmol) 於圓底燒瓶中，向其中加入15 ml無水N,N-二甲基甲醯胺。室溫下攪拌30 min後，向反應液中滴加入間氨基三氟甲苯 (199 mg, 1.23 mmol)。反應液室溫下繼續攪拌4小時，待反應物完全反應後，向反應液中加入飽和食鹽水，用乙酸乙酯萃取3次，有幾層

用無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸乾溶劑。粗產品用矽膠柱色譜純化得到黃色油狀液體共400 mg。產率84%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.76 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 3.65 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.56 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H)。

**【0318】** 步驟5：合成2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)丙醯胺

稱量中間體2-(3-溴-4-甲基苯基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)丙醯胺 (300 mg, 0.777 mmol) 於Schlenk瓶中並溶於10 ml乾燥的二甲亞碲中，分別加入聯硼酸頻那醇酯 (217 mg, 0.854 mmol)、乙酸鉀 (229 mg, 2.33 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈹二氯甲烷絡合物 (19 mg, 0.02 mmol)，用真空泵和氬氣球進行氣體置換除去反應體系中的空氣，三次置換處理後，用氬氣球保護，置於80°C油浴中反應3小時。反應完畢後，待反應體系冷卻至室溫，加入飽和食鹽水，用乙酸乙酯萃取3次，有機層用無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸乾溶劑。粗產品用矽膠色譜柱層析純化得到白色固體共270 mg。產率80%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.74 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 4H), 7.20 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.70 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.57 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.26 (s, 12H)。

**【0319】** 步驟6：合成2-(3-(2-((1-環丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)喹啉-6-基)-4-甲基苯基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)丙醯胺 (S9)

稱量中間體6-溴-N-(1-環丙基-1H-吡啶-4-基)喹啉-2-胺 (136 mg, 0.446 mmol，除原料不同外，合成方法同實施例1) 於Schlenk瓶中並溶於20 ml

二氧六環和4 ml水中，分別加入中間體2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基)苯基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)丙醯胺(200 mg, 0.446 mmol)、碳酸鉀(123 mg, 0.892 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣二氯甲烷絡合物(11 mg, 0.014 mmol)，用真空泵和氬氣球進行氣體置換除去反應體系中的空氣，三次置換處理後，用氬氣球保護，置於80°C油浴中反應3小時。反應完畢後，待反應體系冷卻至室溫，加入飽和食鹽水，用乙酸乙酯萃取3次，有機層用無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸乾溶劑。粗產品用矽膠色譜柱層析純化得到黃色固體共175 mg。產率77%。

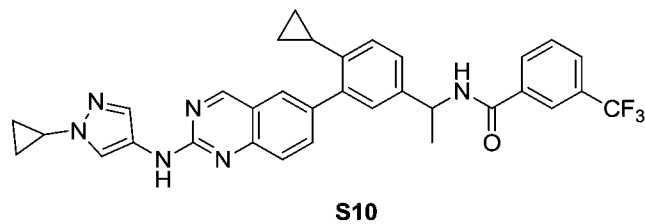
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  9.04 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.33 (s, 3H), 7.23 (s, 1H), 3.76 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.61 (tt,  $J = 7.3, 3.8$  Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.63 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.17 (p,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 1.06 – 0.99 (m, 2H)。

【0320】以下實施例中的化合物均可按上述實施例的合成方法獲得，只需更換相應的原料即可。

#### 【0321】實施例10：化合物S10的合成

其合成方法參照實施例4。

N-(1-(4-環丙基-3-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹啉-7-基)苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯醯胺 (S10)



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.78 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.09 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.27 – 8.21 (m, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.93 – 7.88 (m, 2H), 7.86 (dd,

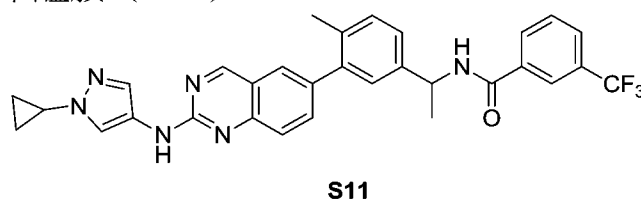
$J = 8.6, 1.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ),  $7.72 \text{ (t, } J = 7.9 \text{ Hz, } 2\text{H})$ ,  $7.62 \text{ (s, } 1\text{H})$ ,  $7.37 - 7.32 \text{ (m, } 2\text{H})$ ,  $7.01 \text{ (d, } J = 8.7 \text{ Hz, } 1\text{H})$ ,  $5.22 \text{ (p, } J = 7.5, 7.0 \text{ Hz, } 1\text{H})$ ,  $3.74 \text{ (tt, } J = 7.6, 4.1 \text{ Hz, } 1\text{H})$ ,  $1.84 \text{ (ddt, } J = 12.4, 9.0, 4.2 \text{ Hz, } 1\text{H})$ ,  $1.53 \text{ (d, } J = 7.0 \text{ Hz, } 3\text{H})$ ,  $1.09 - 1.02 \text{ (m, } 2\text{H})$ ,  $1.00 - 0.93 \text{ (m, } 2\text{H})$ ,  $0.86 - 0.80 \text{ (m, } 2\text{H})$ ,  $0.67 \text{ (q, } J = 4.9 \text{ Hz, } 2\text{H})$ 。

HRMS  $m/z$  (ESI) found  $583.2438 \text{ (M+H)}^+$ ,  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}^+$  calcd for  $583.2428$ ,  $>99 \%$  pure。

### 【0322】實施例11：化合物S11的合成

其合成方法參照實施例4。

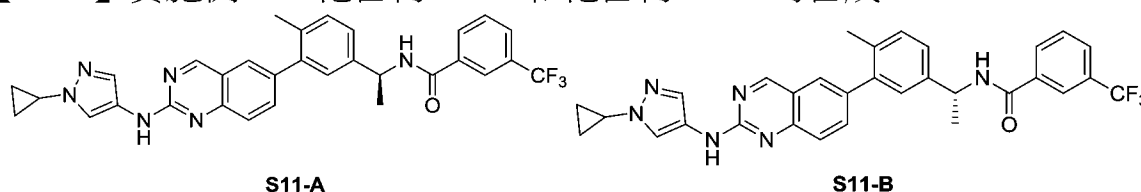
*N*-(1-(3-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)喹啉-7-基)-4-甲基苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯醯胺 (S11)



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.79 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.10 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 8.23 (s, 2H), 8.19 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.91 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.5, 1.9 \text{ Hz}$ , 1H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 5.31 – 5.16 (m, 1H), 3.74 (tt,  $J = 7.4, 3.9 \text{ Hz}$ , 1H), 2.26 (s, 3H), 1.54 (d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 3H), 1.06 (dt,  $J = 7.8, 3.8 \text{ Hz}$ , 2H), 0.97 (dt,  $J = 6.6, 3.0 \text{ Hz}$ , 2H)。

HRMS  $m/z$  (ESI) found  $557.2277 \text{ (M+H)}^+$ ,  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}^+$  calcd for  $557.2271$ ,  $>99 \%$  pure。

### 【0323】實施例12：化合物S11-A和化合物S11-B的合成



化合物S11具有一個手性中心，表現為一對非對映異構體。我們使用手性柱對化合物S11進行手性拆分。手性柱拆分條件如下表1所示，流動相使用甲醇和N,N-二甲基乙二胺（體積比為100：0.5）。

表1 化合物S11的手性拆分條件

手性柱	Superchiral S-OJ
手性柱大小	0.46 cm I.D. × 15 cm L, 5um
注射體積	5 ul
流動相	MeOH / DEA =100/0.05 (v/v)
流速	0.9 ml/min
波長	UV 220 nm
溫度	40 °C

拆分後得一對非對映異構體S11-A和S11-B，ee值如下表2所示。

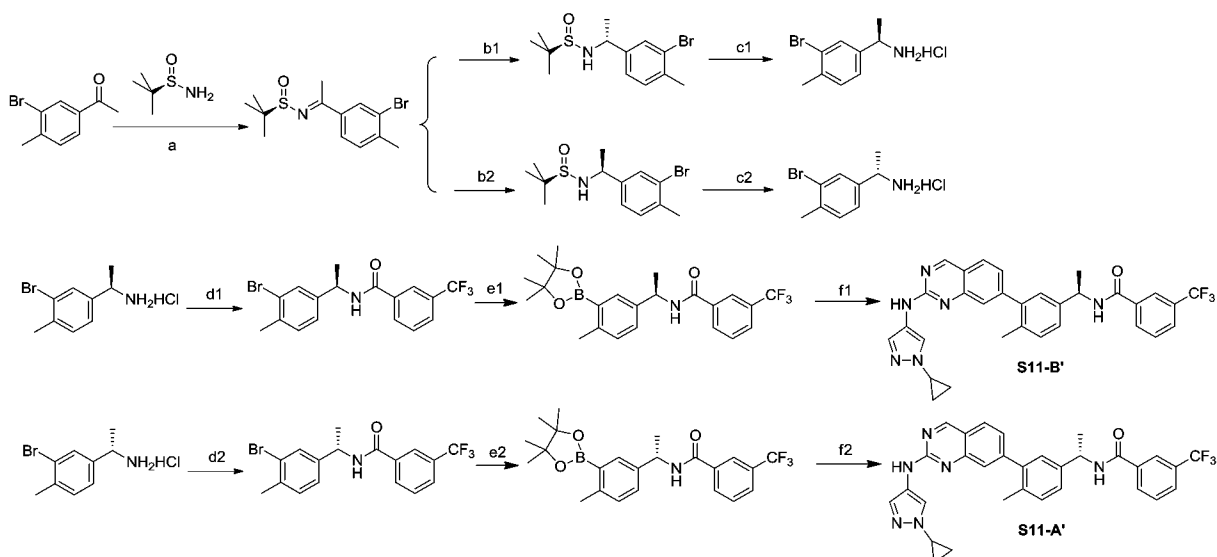
表2 化合物S11-A和化合物S11-B的手性柱數據

No.	t <sub>R</sub> (min)	Area	Area%	T.Plates	Tailing	ee 值
S11-A	3.903	4990552	99.9157	4351.762	1.087	98%
S11-B	4.829	4685583	99.8157	2600.659	1.077	98%

【0324】本發明通過前期手性合成S和R構型，通過對比活性差距確定化合物S11-A、S11-B的構型。

【0325】化合物S11-A、S11-B的核磁、質譜數據同化合物S11。

【0326】實施例13：手性合成化合物S11-A'和化合物S11-B'



其中，步驟a、步驟b1和步驟b2的操作參照文獻（DOI：10.1021/jo0609834；10.1021/jo0616512）

其他步驟參照實施例4中的操作，更換不同的原料即可。

制得的化合物S11-A'和S11-B'的核磁和質譜數據同實施例11中的S11。

【0327】測試實施例12中拆分得到的化合物S11-A和S11-B、實施例13中手性合成的化合物S11-A'和S11-B'的旋光度以及DDR2酶抑制活性（參照效果實施例1的操作），結果如下表3所示：

表3 活性與旋光性對比

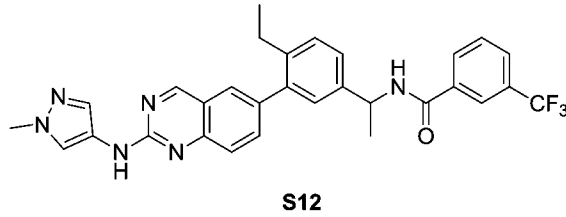
	S11-A'（手性合成）	S11-B'（手性合成）	S11-A（拆分）	S11-B（拆分）
分子活性對比	5.9±0.3 nM	20.2±0.4nM	5.0±0.1 nM	14.4±2.1 nM
旋光度對比	10.2	- 9.4	9.4	- 6.4

結果：從上表可以看出，實施例13中手性合成的化合物S11-A'、S11-B'分別與實施例11中拆分制得的化合物S11-A和S11-B具有相同的構型。

【0328】實施例14：化合物S12的合成

其合成方法參照實施例4。

N-(1-(4-乙基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹啉-7-基)苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯醯胺 (S12)

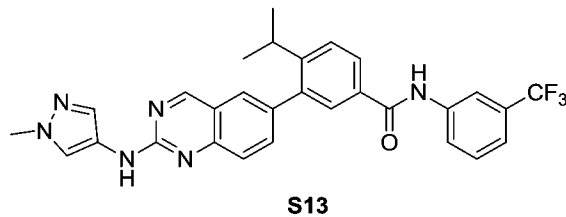


$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.80 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.23 (p,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.58 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.53 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.04 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

HRMS  $m/z$  (ESI) found 545.228 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$   $^+$  calcd for 545.2271, >99 % pure。

**【0329】** 實施例15：化合物S13的合成

4-異丙基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹啉-6-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯醯胺 (S13)

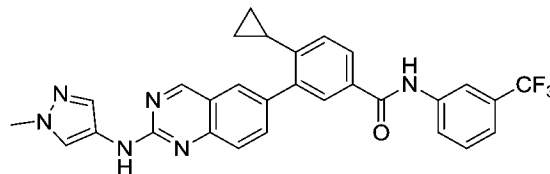


$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.53 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.10 (p,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 1.20 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H)。

HRMS  $m/z$  (ESI) found 531.2109 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O + calcd for 531.2115, >99 % pure ◦

【0330】實施例16：化合物S14的合成

4-環丙基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯醯胺 (S14)



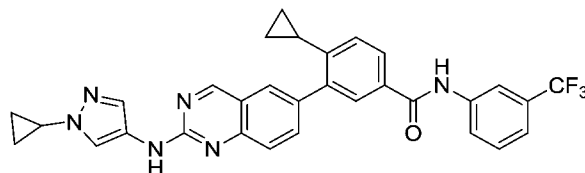
S14

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.53 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.98 – 7.89 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.95 (td, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 0.97 (q, *J* = 5.1, 3.8 Hz, 2H), 0.84 (q, *J* = 5.1 Hz, 2H) ◦

HRMS  $m/z$  (ESI) found 529.197 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sup>+</sup> calcd for 529.1958, >99 % pure ◦

【0331】實施例17：化合物S15的合成

4-環丙基-3-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯醯胺 (S15)



S15

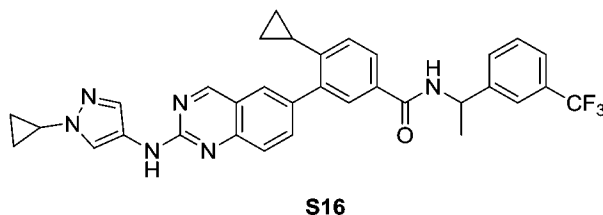
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.53 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d,

$J = 7.5$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 1.95 (p,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.07 (s, 2H), 1.02 – 0.93 (m, 4H), 0.84 (d,  $J = 3.5$  Hz, 2H)。

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165.82, 162.78, 157.06, 150.98, 145.56, 141.12, 140.46, 136.38, 135.23, 131.72, 130.46, 130.30, 129.80 (d,  $J = 31.5$  Hz), 129.17, 128.60, 127.84, 125.68, 124.63 (d,  $J = 272.1$  Hz), 124.55, 124.24, 123.50, 120.32 (d,  $J = 3.9$  Hz), 120.27, 120.17, 116.86 (d,  $J = 3.8$  Hz), 33.15, 14.12, 10.83, 6.63。

【0332】實施例18：化合物S16的合成

4-環丙基-3-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)苯醯胺 (S16)

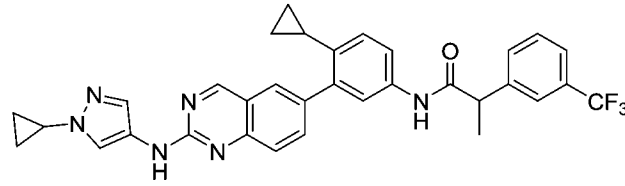


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.83 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.93 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03 – 7.93 (m, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.77 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 – 7.58 (m, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.39 – 5.16 (m, 1H), 3.74 (tt,  $J = 7.5, 4.0$  Hz, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 1H), 1.50 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.06 – 1.02 (m, 2H), 1.00 – 0.95 (m, 2H), 0.95 – 0.89 (m, 2H), 0.82 – 0.74 (m, 2H)。

HRMS  $m/z$  (ESI) found 583.243 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$   $^+$  calcd for 583.2428, >99 % pure。

【0333】實施例19：化合物S17的合成

N-(4-環丙基-3-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹啉-6-基)苯基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)丙醯胺 (S17)



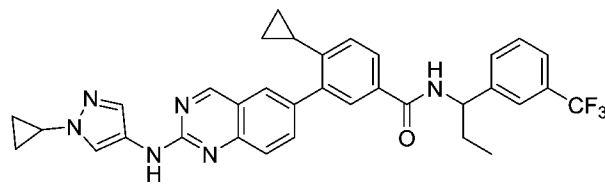
S17

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.20 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.7, 1.9$  Hz, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.62 – 7.59 (m, 2H), 7.57 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J = 8.5, 2.1$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 3.95 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.45 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.07 – 1.00 (m, 2H), 1.00 – 0.92 (m, 2H), 0.84 – 0.77 (m, 2H), 0.68 – 0.57 (m, 2H)。

HRMS  $m/z$  (ESI) found 583.2433 ( $M+H$ ) $^+$ ,  $C_{33}H_{30}F_3N_6O$  $^+$  calcd for 583.2428, >99 % pure。

【0334】實施例20：化合物S18的合成

4-環丙基-3-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹啉-7-基)-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)乙基)苯醯胺 (S18)



S18

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.82 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.81 – 7.73 (m, 2H), 7.70 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.08 – 4.94 (m, 1H), 3.74 (tt,  $J = 7.7, 3.7$  Hz, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.05

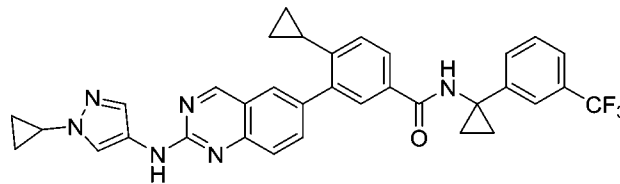
(d,  $J = 3.8$  Hz, 2H), 0.98 (dt,  $J = 9.6, 4.5$  Hz, 2H), 0.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 5H), 0.81 – 0.75 (m, 2H)。

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  166.08, 162.75, 157.05, 150.90, 146.09, 144.73, 141.04, 136.39, 135.44, 131.76, 131.33, 130.44, 129.76, 129.42 (d,  $J = 31.0$  Hz), 128.76, 128.47, 127.44, 125.60, 124.79 (d,  $J = 272.5$  Hz), 124.35, 123.92, 123.50, 120.25, 120.13, 73.98, 55.09, 33.14, 29.25, 25.42, 11.77, 6.62。

HRMS  $m/z$  (ESI) found 597.2586 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sup>+</sup> calcd for 597.2584, >99 % pure。

**【0335】** 實施例21：化合物S19的合成

4-環丙基-3-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-7-基)-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)環丙基)苯醯胺 (S19)



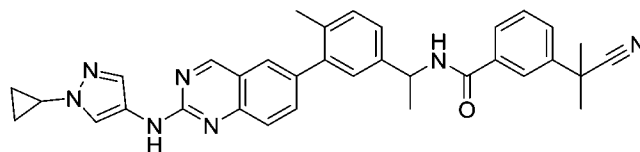
**S19**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.82 (s, 1H), 9.30 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 4H), 7.11 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.73 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 2.00 – 1.80 (m, 1H), 1.42 – 1.28 (m, 4H), 1.20 (m, 2H), 0.95 (m, 4H), 0.83 – 0.65 (m, 2H)。

HRMS  $m/z$  (ESI) found 595.2420 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sup>+</sup> calcd for 595.2519, >99 % pure。

**【0336】** 實施例22：化合物S20的合成

3-(2-氰基丙烷-2-基)-N-(1-(3-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)-4-甲基苯基)乙基)苯醯胺 (S20)



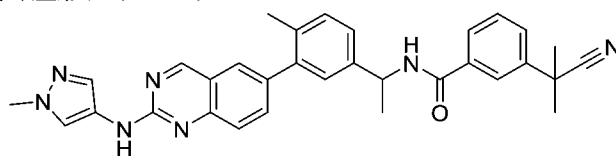
S20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.79 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.30 – 5.17 (m, 1H), 3.74 (tt, *J* = 7.2, 3.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.71 (s, 6H), 1.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.10 – 1.02 (m, 2H), 1.01 – 0.93 (m, 2H) °

HRMS *m/z* (ESI) found 556.2803 (*M*+*H*)<sup>+</sup>, C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O<sup>+</sup> calcd for 556.2819, >99 % pure °

【0337】實施例23：化合物S21的合成

3-(2-氰基丙烷-2-基)-N-(1-(4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹唑啉-6-基)苯基)乙基)苯醯胺 (S21)



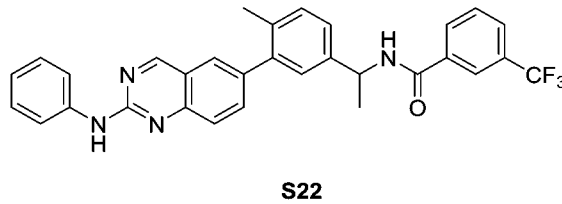
S21

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.79 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.23 (p, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.71 (s, 6H), 1.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) °

HRMS  $m/z$  (ESI) found 530.2666 ( $M+H$ )<sup>+</sup>,  $C_{32}H_{32}N_7O$ <sup>+</sup> calcd for 530.2663, >99 % pure。

【0338】實施例24：化合物S22的合成

N-(1-(4-甲基-3-(2-(苯基氨基)喹啉-6-基)苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯醯胺 (S22)

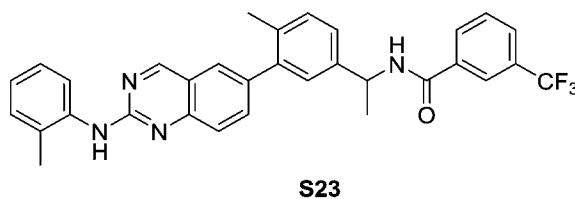


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.95 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.82 (dd,  $J = 8.7, 2.0$  Hz, 1H), 7.72 (dt,  $J = 7.8, 3.5$  Hz, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 5H), 7.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.24 (p,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H)。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  527.33[ $M+H$ ]<sup>+</sup>。

【0339】實施例25：化合物S23的合成

N-(1-(4-甲基-3-(2-(*o*-苯甲基氨基)喹啉-6-基)苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯醯胺 (S23)



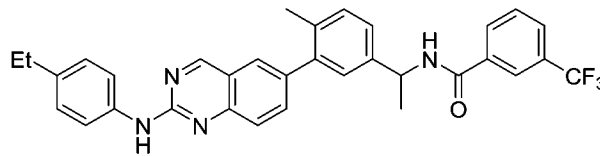
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  9.11 (s, 1H), 8.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.73 (dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.57 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.35 (q,  $J = 8.1$  Hz, 4H),

7.27 (d,  $J = 9.8$  Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.39 (p,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.68 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  541.33[M+H]<sup>+</sup>。

【0340】實施例26：化合物S24的合成

N-(1-(3-(2-((4-乙基苯基)氨基)喹啉-6-基)-4-甲基苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯醯胺 (S24)



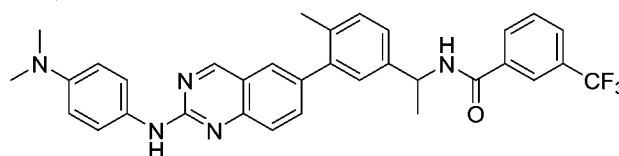
S24

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.85 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.88 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 7.80 (dd,  $J = 8.7, 2.0$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.29 – 5.18 (m, 1H), 2.58 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.19 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H)。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  555.35[M+H]<sup>+</sup>。

【0341】實施例27：化合物S25的合成

N-(1-(3-(2-((4-(二甲氨基)苯基)氨基)喹啉-6-基)-4-甲基苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯醯胺 (S25)



S25

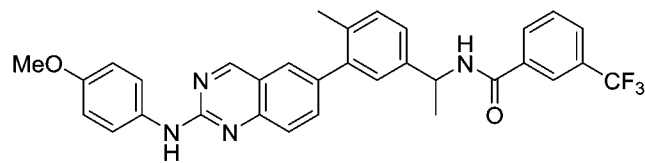
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.60 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.83 (s, 1H),

7.77 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 5.23 (p,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  570.39[M+H]<sup>+</sup>。

【0342】實施例28：化合物S26的合成

N-(1-(3-(2-((4-甲氧苯基)氨基)喹啉-6-基)-4-甲基苯基)乙基)-3-(三氟甲基)苯醯胺 (S26)



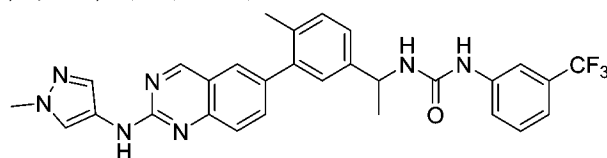
S26

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.77 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.10 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.89 – 7.85 (m, 2H), 7.78 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.72 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 5.23 (p,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  557.33[M+H]<sup>+</sup>。

【0343】實施例29：化合物S27的合成

1-(1-(4-甲基-3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)喹啉-6-基)苯基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲 (S27)



S27

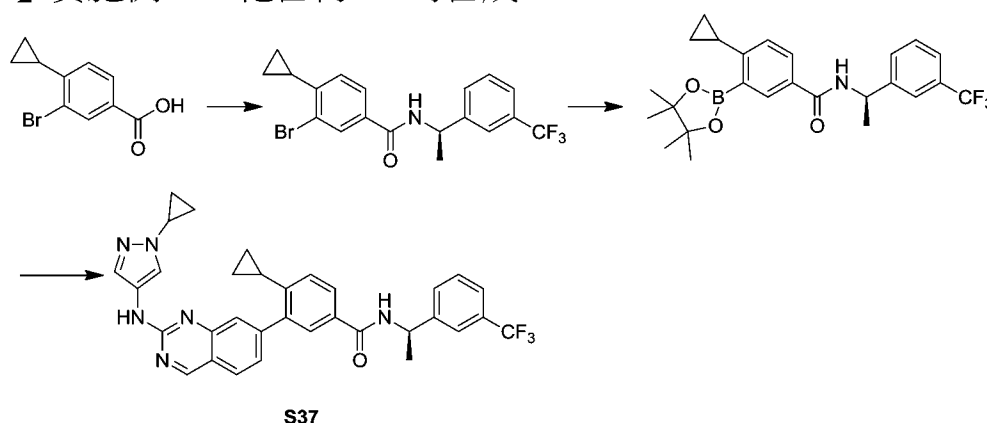
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.79 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J = 8.7, 1.9$  Hz, 1H), 7.71 (d,

$J = 7.9$  Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 7.22 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.90 – 6.74 (m, 1H), 4.87 (p,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.44 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  162.65, 157.00, 154.70, 150.82, 143.27, 141.66, 140.74, 136.09, 133.80, 130.96, 130.25, 130.20, 129.88 (d,  $J = 31.2$  Hz), 128.03, 127.62, 125.51, 124.70 (d,  $J = 272.2$  Hz), 123.69, 121.58, 121.08, 120.11, 117.73, 113.91, 48.94, 39.21, 23.57, 20.30。

HRMS  $m/z$  (ESI) found 546.2235 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}$  $^+$  calcd for 546.2224, >99 % pure。

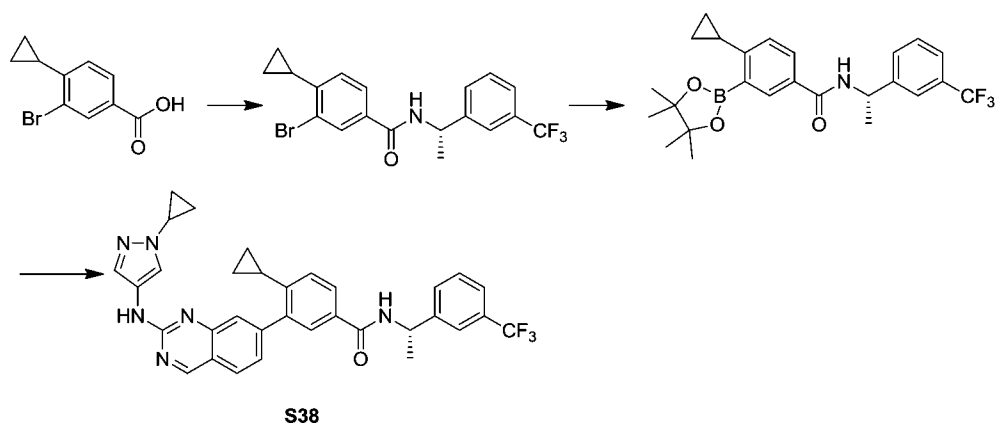
【0344】實施例30：化合物S37的合成



其合成條件參照實施例4，其中的手性是原料胺自身具備的，市售可得。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.80 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.92 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 3H), 7.80 – 7.67 (m, 3H), 7.64 – 7.54 (m, 3H), 7.11 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.26 (p,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.74 (tt,  $J = 7.1, 3.5$  Hz, 1H), 1.99 – 1.77 (m, 1H), 1.50 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.11 – 1.02 (m, 2H), 1.06 – 0.83 (m, 3H), 0.81 – 0.75 (m, 2H). ESI: 583[M+H]。

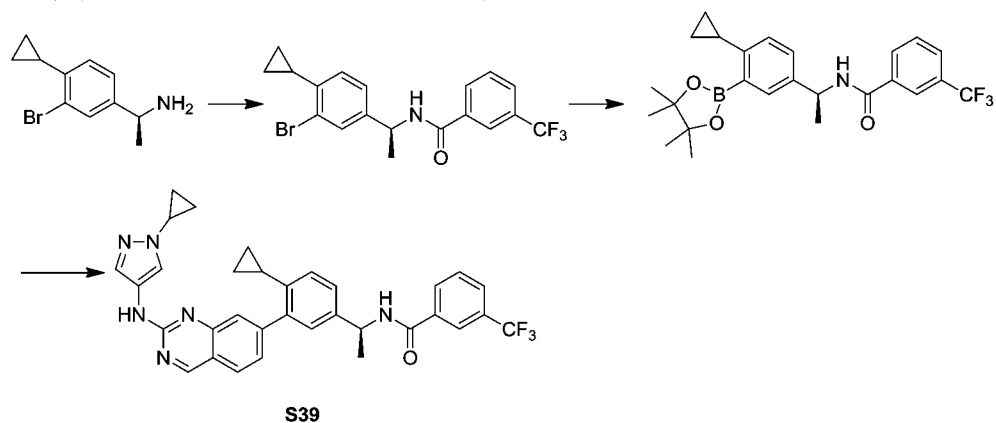
【0345】實施例31：化合物S38的合成



其合成條件參照實施例4，其中的手性是原料胺自身具備的，市售可得。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.80 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.92 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 3H), 7.80 – 7.67 (m, 3H), 7.64 – 7.54 (m, 3H), 7.11 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.26 (p,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.74 (tt,  $J = 7.1, 3.5$  Hz, 1H), 1.99 – 1.77 (m, 1H), 1.50 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.11 – 1.02 (m, 2H), 1.06 – 0.83 (m, 3H), 0.81 – 0.75 (m, 2H). ESI: 583[M+H]。

**【0346】 實施例32：化合物S39的合成**

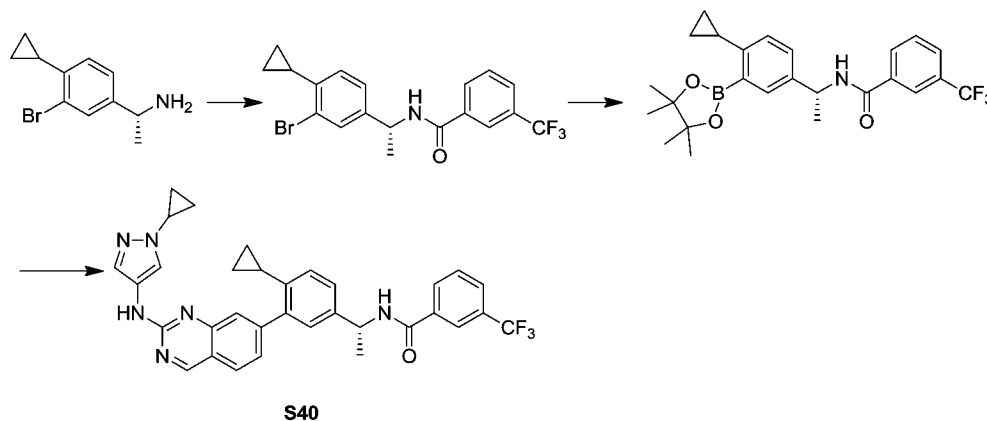


其合成條件參照實施例4，其中的手性是原料胺自身具備的，市售可得。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.78 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.09 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 2H), 7.86 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 5.23 (p,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.78 – 3.69 (m, 1H), 1.91 – 1.79 (m, 1H),

1.54 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.11 – 0.98 (m, 2H), 1.02 – 0.92 (m, 2H), 0.89 – 0.77 (m, 1H), 0.71 – 0.63 (m, 2H). ESI: 583[M+H]。

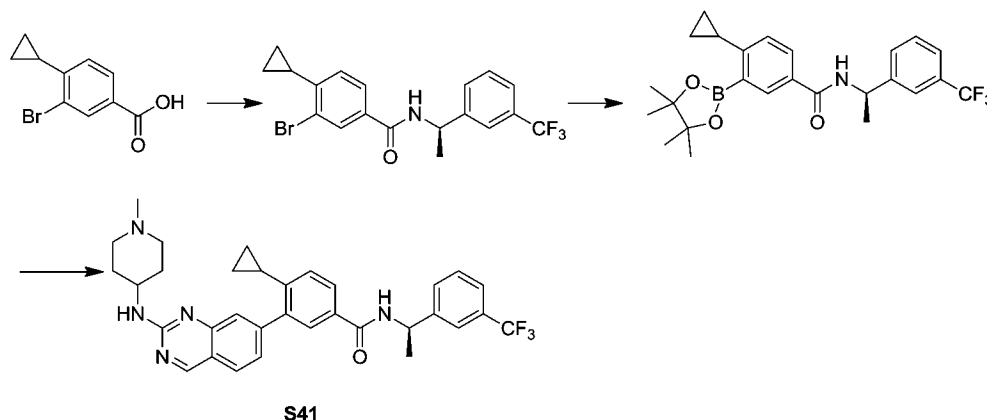
【0347】實施例33：化合物S40的合成



其合成條件參照實施例4，其中的手性是原料胺自身具備的，市售可得。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.77 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 – 8.16 (m, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 2H), 7.85 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.22 (p,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 1H), 1.53 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.09 – 1.02 (m, 2H), 1.02 – 0.93 (m, 2H), 0.90 – 0.75 (m, 2H), 0.72 – 0.62 (m, 2H). ESI: 583[M+H]。

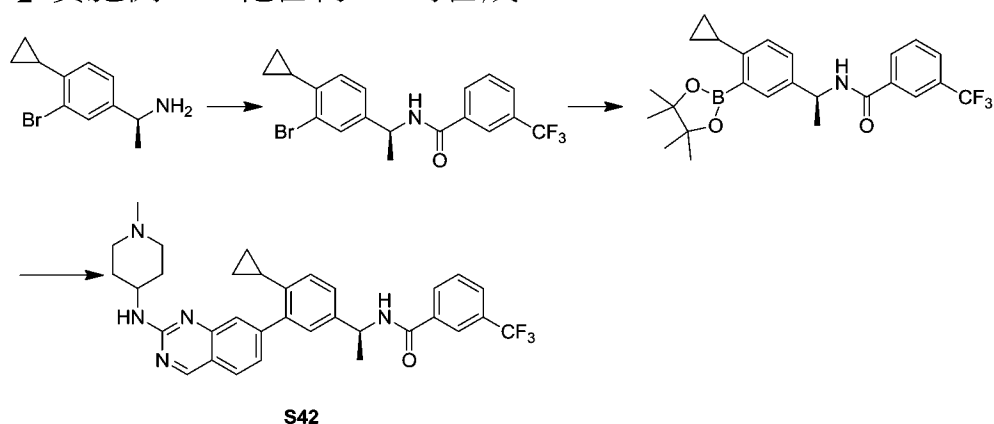
【0348】實施例34：化合物S41的合成



其合成條件參照實施例4，其中的手性是原料胺自身具備的，市售可得。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.79 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.92 – 7.80 (m, 3H), 7.80 – 7.63 (m, 4H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.26 (p,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 1H), 3.17 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 2.87 (d,  $J = 10.3$  Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.14 – 1.81 (m, 5H), 1.50 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.97 – 0.87 (m, 2H), 0.81 – 0.75 (m, 2H). ESI: 640[M+H]  $\circ$

【0349】實施例35：化合物S42的合成

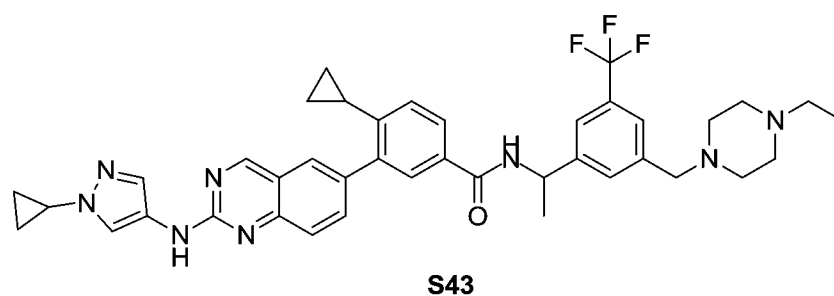


其合成條件參照實施例4，其中的手性是原料胺自身具備的，市售可得。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.76 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.19 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.93 – 7.88 (m, 2H), 7.87 – 7.83 (m, 1H), 7.72 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 5.23 (p,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.12 (p,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.87 (d,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.12 – 1.91 (m, 5H), 1.90 – 1.79 (m, 1H), 1.53 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.82 (dt,  $J = 8.7, 3.1$  Hz, 2H), 0.71 – 0.62 (m, 2H). ESI: 640[M+H]  $\circ$

【0350】實施例36：化合物S43的合成

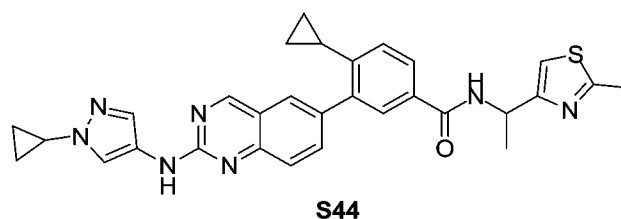
合成方法參照實施例4，換用不同原料即可。



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 – 7.78 (m, 4H), 7.73 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.28 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 3H), 3.00 – 2.84 (m, 4H), 2.80 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 4H), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.59 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.19 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.15 – 1.09 (m, 2H), 1.09 – 1.02 (m, 2H), 0.97 – 0.91 (m, 2H), 0.81 – 0.75 (m, 2H). ESI: 709[M+H]。

**【0351】** 實施例37：化合物S44的合成

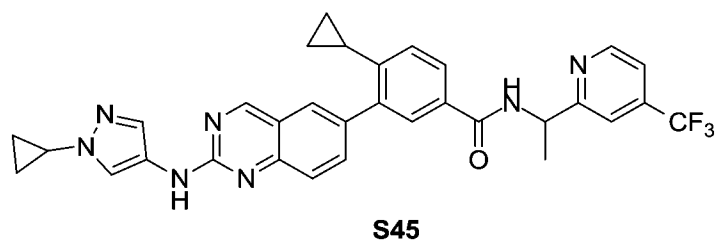
合成方法參照實施例4，換用不同原料即可。



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.78 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.78 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 3H), 7.80 – 7.69 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.33 – 5.21 (m, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.49 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.11 – 1.01 (m, 2H), 1.00 – 0.87 (m, 4H), 0.76 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H). ESI: 536[M+H]。

**【0352】** 實施例38：化合物S45的合成

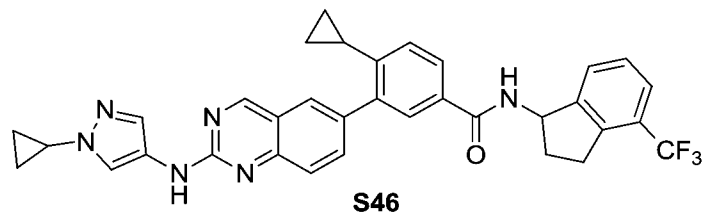
合成方法參照實施例4，換用不同原料即可。



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.79 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.94 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.80 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 3H), 7.75 (d,  $J = 16.4$  Hz, 2H), 7.68 – 7.57 (m, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.29 (p,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 1H), 1.52 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.09 – 0.98 (m, 2H), 0.98 – 0.89 (m, 5H), 0.80 – 0.73 (m, 2H). ESI: 584[M+H]。

**【0353】** 實施例39：化合物S46的合成

合成方法參照實施例4，換用不同原料即可。



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.85 – 9.70 (m, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.85 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.87 (dq,  $J = 6.1, 2.0$  Hz, 3H), 7.74 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.63 (q,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 3.23 – 3.09 (m, 1H), 3.06 – 2.91 (m, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.08 – 1.00 (m, 2H), 0.97 – 0.87 (m, 4H), 0.80 – 0.73 (m, 2H). ESI: 595[M+H]。

**【0354】** 效果實施例1：DDR2酶活性測試

**【0355】** 檢測方法：酶聯免疫吸附測定 (ELISA)

**【0356】** 受試受體酪胺酸激酶：DDR2

**【0357】** 試驗批次：2批次

**【0358】試劑、耗材與儀器：**

實驗中所用激酶由本實驗室利用昆蟲杆狀病毒表達系統表達純化蛋白激酶區重組蛋白；多聚谷胺酸-酪胺酸肽段[Poly(Glu, Tyr)4:1]及鈳酸鈉購自Sigma公司；抗磷酸化單抗PY99購自Santa Cruz公司；辣根過氧化物酶標記羊抗鼠二抗購自Calbiochem公司；ATP及OPD購自上海生工；其餘所用試劑均購自國藥集團化學試劑有限公司。反應酶標板（#2592）購自Corning公司。實驗讀板用全波長型酶標儀為Molecular Device公司產品，型號：SpectraMax 190；實驗用水為國藥集團產蒸餾水。

**【0359】化合物配製：**

化合物12000g離心5min，加入DMSO配製成10-2M儲液，渦旋均勻後超聲10min待用，-40℃保存。測試時將化合物用DMSO從儲液稀釋到所測試濃度的100倍（體系中DMSO濃度為1%）。

**【0360】試驗方法：**

1) 酶反應底物Poly(Glu,Tyr)4:1用無鉀離子的PBS（10mM 磷酸鈉緩衝液，150mM NaCl，pH7.2-7.4）稀釋成20 µg/mL，125 µL/孔包被酶標板，置37℃反應12-16小時。棄去孔中液體。洗板，用T-PBS（含0.1% Tween-20的無鉀離子的PBS，200 µL/孔）洗板三次，每次5分鐘。於37℃烘箱中乾燥酶標板1-2小時。

2) 每孔加入以反應緩衝液（50 mM HEPES pH 7.4, 50 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mM MnCl<sub>2</sub>, 0.2 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 1 mM DTT）稀釋的ATP溶液49 µL，每孔中加入1 µL待測試化合物，再加入50µL以反應緩衝液稀釋的DDR2激酶域重組蛋白啟動反應，每次實驗需設無ATP對照孔兩孔。置37℃搖床（100rpm）反應1小時。棄去孔中液體，T-PBS洗板三次。

3) 加入抗體PY99稀釋液(抗體用含BSA 5mg/mL的T-PBS 1:500稀釋), 100  $\mu$ L/孔, 37°C搖床反應0.5小時。棄去孔中液體, T-PBS洗板三次。

4) 加入辣根過氧化物酶標記的羊抗鼠二抗稀釋液(抗體用含BSA 5mg/ml的T-PBS 1:2000稀釋), 100  $\mu$ L/孔, 37°C搖床反應0.5小時。棄去孔中液體, T-PBS洗板三次。

5) 加入2mg/ml的OPD顯色液100  $\mu$ L/孔[用含有0.03% $H_2O_2$ 的0.1M檸檬酸-檸檬酸鈉緩衝液(pH=5.4)稀釋], 25°C避光反應1-10分鐘。

6) 加入2M  $H_2SO_4$  50  $\mu$ L/孔中止反應, 用可調波長式微孔板酶標儀VERSAmax讀數, 波長為490nm。


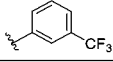
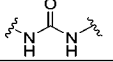

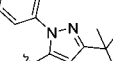
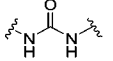

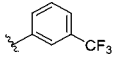
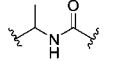

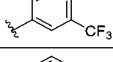
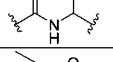

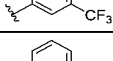
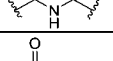

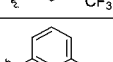
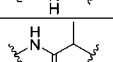

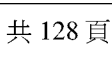
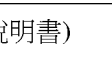
7) 結果分析

$$\text{抑制率(\%)} = \left( 1 - \frac{\text{化合物OD值} - \text{無酶對照組OD值}}{\text{陰性化合物OD值} - \text{無酶對照組OD值}} \right) \times 100\%$$

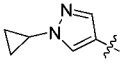
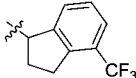

$IC_{50}$ 值採用酶標儀隨機附帶軟件以四參數法回歸求得。

其結果如下表4所示：

表4 DDR2酶活性測試

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	L	DDR2 IC <sub>50</sub>
S1		CH <sub>3</sub>			6.6±0.4 nM
S2		CH <sub>3</sub>			9.7±0.6 nM
S4		CH <sub>3</sub>			4.1±0.1 nM
S5		CH <sub>3</sub>			2.9±0.8 nM
S6		CH <sub>3</sub>			5.0±0.5 nM
S7		CH <sub>3</sub>			1.3±0.2 nM
S8		CH <sub>3</sub>			2.2±0.2 nM

S9		CH <sub>3</sub>			2.7±0.1 nM
S10		c-Pr			35.5±3.9 nM
S11		CH <sub>3</sub>			4.3±1.0 nM
S11-A		CH <sub>3</sub>			5.0±0.1 nM
S11-B		CH <sub>3</sub>			14.4±2.1 nM
S12		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			14.6±3.3 nM
S13		i-Pr			5.4±0.4 nM
S14		c-Pr			4.3±0.7 nM
S15		c-Pr			6.1±0.5 nM
S16		c-Pr			38.3±2.8 nM
S17		c-Pr			1.7±0.3 nM
S18		c-Pr			3.7±0.2 nM
S19		c-Pr			4.6±0.3 nM
S20		CH <sub>3</sub>			5.6±0.3 nM
S27		CH <sub>3</sub>			8.7±1.1 nM
S37		c-Pr			13.5±7.2 nM
S38		c-Pr			100 nM
S39		c-Pr			31.0±5.8 nM
S40		c-Pr			336.2±108.3 nM
S41		c-Pr			4.7±0.01 nM
S42		c-Pr			8.2±2.3 nM
S43		c-Pr			57.6% (0.1μM時的抑制率)
S44		c-Pr			72.9% (0.1μM時的抑制率)
S45		c-Pr			68.4% (0.1μM時的抑制率)

					率)
S46		c-Pr			47.7% (0.1μM時的抑制率)

【0361】效果實施例2：化合物的選擇性測試

【0362】除酶不同外，其他測試方法和條件均同效果實施例1中的DDR2酶活測試方法。

【0363】IC<sub>50</sub>測試結果如下表5所示(單位：nM)，本發明化合物S10、S12、S15、S16和S18對激酶具有很好的選擇性。

表5 酶選擇性測試結果

	VEGFR-1	PDGFR-α	PDGFR-β	C-Kit	Flt-3	EGFR	ErbB2
s18	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s16	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s10	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s12	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s15	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
	ErbB4	Src	Abl	EPH-A2	IGF-1R	AXL	Met
s18	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s16	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s10	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s12	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s15	>10	>100	<10	>10	>1000	>1000	>1000
	ALK	RET	FGFR-1	FGFR-2	FGFR-3	FGFR-4	KDR
s18	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s16	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s10	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
s12	>1000	>100	>100	>10	>100	>1000	>1000
s15	>1000	>1000	>10	--	--	--	<10
P38MAPK							
s18	>1000						
s16	>1000						
s10	>1000						

s6 &gt;1000

s15 &gt;1000

【0364】效果實施例3：化合物S15的細胞毒活性測試

【0365】實驗目的：測試化合物S15對支氣管上皮細胞株Beas-2B和肺成纖維細胞株MRC-5的細胞毒活性。

【0366】試驗方法：

- 1) 收集人支氣管上皮細胞系Beas-2B和人胚肺成纖維細胞系MRC-5，將細胞按照一定的密度（約5000-10000個細胞）接種到96孔板上（邊緣孔用無菌水或者PBS填充）每板設置對照（加入100 $\mu$ L培養基）；
- 2) 置於37 $^{\circ}$ C，5%CO<sub>2</sub>孵育過夜。倒置在顯微鏡下觀察。
- 3) 每孔加入不同濃度待檢測化合物的溶液，同時設置對照孔（有細胞，但是不加藥的培養基和MTS溶液），空白孔（無細胞，培養基和MTS溶液），每組設定3-5個複孔，37 $^{\circ}$ C孵育48-72小時。
- 4) 將10 $\mu$ L/孔的MTS / PMS（20:1，Promega Corp）溶液加入到含有100 $\mu$ L培養基的每個孔中，然後輕輕搖動。37 $^{\circ}$ C孵育2-4小時。
- 5) 使用M5酶標儀（Molecular Device，USA）在490nm下測量溶液的吸光度。
- 6) 數據收集和結果分析：將各測試孔的OD值減去調零孔OD值或者對照孔OD值。各重複孔的OD值取平均數。

$$\text{細胞活力(cell viability)\%} = \frac{\text{加藥細胞OD} - \text{空白OD}}{\text{對照細胞OD} - \text{空白OD}} \times 100\%$$

【0367】實驗結果：圖1為陽性藥尼達尼布（Nintedanib）和化合物S15對肺成纖維細胞株MRC-5的細胞毒活性測試結果；圖2為陽性藥Nintedanib和化

合物S15對支氣管上皮細胞株Beas-2B的細胞毒活性測試結果。由圖1和圖2可以看出，Nintedanib在5  $\mu$ M濃度下顯示出明顯的細胞毒性，而化合物S15在10  $\mu$ M時對人支氣管上皮細胞系Beas-2B和肺成纖維細胞系MRC-5幾乎沒有表現出毒性。上述結果表明，化合物S15的細胞毒性比陽性藥nintedanib低很多。

**【0368】** 效果實施例4：評價化合物S15對由BLM引起的肺部損傷和炎症的影響

**【0369】** 實驗目的：本組實驗旨在研究化合物S15在博來黴素（BLM）誘導的急性肺損傷和炎症中的治療潛力。

**【0370】** 實驗分組（每組小鼠8只）：

模型組（BLM）：小鼠經氣管內滴注BLM（1.7U/kg）；

化合物S15組（S15）：分為三個劑量組，分別是30、60和90mg/kg；

陽性對照組（Nintedanib）：Nintedanib給藥組；

陰性對照組（Control）：僅用生理鹽水。

**【0371】** 組織石蠟包埋切片的實驗過程：

1) 取材：將新鮮組織固定在4%多聚甲醛24小時以上。將組織從固定液中取出並將目的部位組織修平整，將修整好的組織做好標記後放於脫水盒內待用。

2) 脫水：將脫水盒放於脫水機內依次用不同濃度梯度的酒精進行脫水。75%酒精（4小時）、85%酒精（2小時）、90%酒精（2小時）、95%酒精（1小時）、無水乙醇I（30分鐘）、無水乙醇II（30分鐘）、醇苯（5-10分鐘）、二甲苯I（5-10分鐘）、二甲苯II（5-10分鐘）、蠟I（1小時）、蠟II（1小時）、蠟III（1小時）。

3) 包埋：先將高溫融化的蠟放入包埋框；在蠟冷卻凝固之前，將組織從脫水盒內取出，按照包埋面的要求放入包埋框並做好標記。並放置-20°C 冷卻，待完全凝固後，將蠟塊從包埋框中取出並修整。

4) 切片：將修整好的蠟塊放在石蠟切片機上進行切片，切片厚度約為4 $\mu$ m。將切片漂浮於攤片機40°C的溫水上並將其展平，用載玻片將組織從溫水中撈起，並其放進60°C 烘箱內烤片。待水烤乾、蠟烤化後取出放於常溫保存備用。

#### 【0372】石蠟製片HE染色的實驗過程

1) 依次將切片放入二甲苯 I（20分鐘）、二甲苯 II（20分鐘）、無水乙醇 I（10分鐘）、無水乙醇 II（10分鐘）、95%酒精（5分鐘）、90%酒精（5分鐘）、80%酒精（5分鐘）、70%酒精（5分鐘）、蒸餾水洗。

2) 利用蘇木素染細胞核：將切片放入Harris蘇木素染色3-8分鐘，然後用自來水洗，用1%的鹽酸酒精溶液分化數秒，用自來水沖洗，用0.6%的氨水返藍，再用流水沖洗。

3) 用伊紅染細胞質：將切片置入伊紅染液中染色1-3分鐘。

4) 脫水封片：將切片依次放入95%酒精I（5分鐘）、95%酒精II（5分鐘）、無水乙醇 I（5分鐘）、無水乙醇 II（5分鐘）、二甲苯 I（5分鐘）、二甲苯 II（5分鐘）中脫水透明化，將切片從二甲苯拿出來稍晾乾用，用中性樹膠封片。

5) 用顯微鏡鏡檢，採集圖像進行分析。

6) 染色結果：細胞核為藍色，細胞質為紅色。

#### 【0373】小鼠肺組織的形態學分級標準(肺泡炎分級)：

1、0級（1分）：正常肺組織；

2、I級（2分）：輕度肺泡炎，有少量炎症細胞浸潤，肺泡間隔稍增寬；

3、II級（3分）：中度肺泡炎，炎症細胞較前增多，肺泡形態更加紊亂；

4、III級（4分）：重度肺泡炎：大量炎症細胞浸潤，病變呈現彌漫性，肺泡結構完全被破壞。

#### 【0374】（1）組織病理學評估

BLM誘導的肺損傷的小鼠模型被廣泛用於特發性肺纖維化的研究。在BLM（2mg/kg）口服給藥後第3天，化合物S15以30、60和90mg/kg三個劑量組每天一次（qd）口服給藥，持續給藥12天。Nintedanib以30mg/kg單一劑量組每天一次（qd）口服給藥，持續給藥12天。後製備肺組織切片，並使用H&E染色對小鼠肺切片進行組織病理學評估，如圖3和圖4所示，BLM誘導引起嚴重的肺部損傷，正常的肺泡結構消失，肺泡壁增厚明顯，有大量的炎症細胞浸潤並出現局灶性纖維化病變，而口服化合物S15和Nintedanib給藥組的BLM誘導的肺損傷均有明顯好轉。

#### 【0375】（2）對炎症細胞的數目和相關蛋白質的濃度的影響

1、BALF中細胞總數的測定。將收集的BALF在4℃下以1000rpm離心10分鐘，在上清液中加入25×Cocktail保存於零下八十攝氏度用於蛋白質濃度檢測和隨後的細胞因子測定。使用50μL生理鹽水重懸細胞沉澱。通過細胞計數儀器檢測BALF中的細胞總數。

2、蛋白質濃度的測定。實驗中使用BCA蛋白濃度測定試劑盒（碧雲天）測定BALF中總蛋白的濃度，實驗步驟如下：

##### 1). 蛋白標準品的準備

a. 向一管蛋白標準(20mg BSA)中加入0.8 ml蛋白標準配製液，充分溶解混勻，配製成25mg/ml的蛋白標準溶液。配製後可立即使用並-20℃保存。

b.取適量25mg/ml的蛋白標準，將其稀釋至目標濃度為0.5mg/ml。注意蛋白樣品與標準品應用同一種溶液稀釋，也可以用0.9%NaCl或PBS稀釋標準品。稀釋後的0.5mg/ml蛋白標準可以-20°C長期保存。

2).BCA 工 作 液 的 配 製  
根據樣品的數量，將BCA試劑A：BCA試劑B按照體積比為50:1配製適量BCA工作液，將其充分混勻。並將工作液放於室溫24小時內穩定。

3).蛋白濃度檢測

a.將標準品按照0 $\mu$ l、1 $\mu$ l、2 $\mu$ l、4 $\mu$ l、8 $\mu$ l、12 $\mu$ l、16 $\mu$ l、20 $\mu$ l八個濃度依次加到96孔板的標準品孔中，向其中加入標準品並將稀釋液定容到20 $\mu$ l，相當於標準品濃度分別為0 mg/ml、0.025 mg/ml、0.05 mg/ml、0.1 mg/ml、0.2 mg/ml、0.3 mg/ml、0.4 mg/ml、0.5mg/ml。

b.向96孔板的樣品孔中加入適當體積樣品。如果樣品不足20 $\mu$ l，加標準品稀釋液定容到20 $\mu$ l。

c.各孔加入200 $\mu$ l BCA工作液，並於37°C環境下放置20-30分鐘。

d.在540-595nm波長範圍之間的吸光度或用酶標儀測定A562。

e.根據使用的樣品體積和標準曲線計算出樣品的蛋白濃度。

【0376】實驗結果：對實驗各組支氣管肺泡灌洗液進行分離，如圖5和圖6所示，BLM誘導會顯著上調BALF中包含巨噬細胞、中性粒細胞等炎症細胞總細胞數和蛋白質濃度，而S15可以劑量依賴性的降低炎症細胞的數目和相關蛋白質的濃度。

【0377】（3）肺部損傷炎性反應評價

鹼性磷酸酶(ALP)水平和乳酸脫氫酶(LDH)水平。利用全自動血液指標分析儀以及相關試劑盒（鹼性磷酸酶測定試劑盒和乳酸脫氫酶測定試劑盒）測量相關指標。

【0378】血清乳酸脫氫酶（LDH）和鹼性磷酸酶（ALP）是肺部損傷炎性反應的重要標誌物。從圖7和圖8中可以看到，博來黴素誘導肺部損傷，會顯著升高血清乳酸脫氫酶和鹼性磷酸酶的含量，化合物S15對比尼達尼布能夠更有效地抑制ALP的水平。化合物S15（90mg/kg）在高劑量組也可以有效抑制血清LDH水平。

#### 【0379】（4）炎症細胞因子的mRNA水平評價

實驗使用qRT-PCR技術測試了肺組織中促炎細胞因子的mRNA水平。實時定量PCR檢測TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$ 等mRNA水平。

##### 1) mRNA的提取

稱取30mg左右的凍存肺組織，加入Trizol 200  $\mu$ L（Takara，9109#）勻漿裂解，向對應滅菌EP管中轉移經RNA滅菌級槍頭收取的孔內裂解後的液體。加入400  $\mu$ L氯仿，劇烈振盪30 sec，置於4 $^{\circ}$ C，12000 rpm離心機離心15分鐘。將上層水相層轉移到新EP管中，用等體積的異丙醇去沉澱水相中的RNA，於-20 $^{\circ}$ C靜置1 hr以上。4 $^{\circ}$ C，12000 rpm，離心15 min，棄上清。加入75%乙醇洗滌RNA沉澱，4 $^{\circ}$ C，12000 rpm，離心15 min，棄上清。在室溫放置10-20 min，乾燥RNA沉澱。加入25-200  $\mu$ L無RNase的水溶解，於-80 $^{\circ}$ C保存。

##### 2) 逆轉cDNA

選用PrimeScript™ RT Master Mix（Takara，RR036A）進行mRNA反轉，體系請參見說明書。簡言之，取1  $\mu$ g mRNA加入20  $\mu$ L體系中，混勻後在37 $^{\circ}$ C水浴中恆溫15分鐘，之後在85 $^{\circ}$ C下酶滅活5秒。離心後，用雙蒸水稀釋10倍。

##### 3) 實時定量PCR技術（QPCR）

Q-PCR技術選用2x SYBR Green qPCR Master Mix（B21202，Biomake公司），反應體系可以參照說明書配製（10  $\mu$ L 2x SYBGreen，8.8  $\mu$ L cDNA模板，

第 117 頁，共 128 頁(發明說明書)

1.2  $\mu$ L 5  $\mu$ M引物Mix)。反應條件為：95°C 預變性5 min，95°C 變性反應30 sec，60°C 退火30 sec，72°C 延伸30 sec，反應循環數為40 Cycles。其中涉及的引物如下表6所示：

表6引物

基因名稱	引物1(5'-3')	引物2(5'-3')
GAPDH	CATTTCTGGTATGACAACGA	GTCTACATGGCAACTGTGAG
TNF- $\alpha$	GGTGCCTATGTCTCAGCCTCTT	GCCATAGAACTGATGAGAGGGAG
IL-6	TACCACTTCACAAGTCGGAGGC	CTGCAAGTGCATCATCGTTGTTC
IL-1 $\beta$	TGGACCTTCCAGGATGAGGACA	GTTTCATCTCGGAGCCTGTAGTG
$\alpha$ -SMA	CTGACAGAGGCACCACTGAA	CATCTCCAGAGTCCAGCACA
TGF- $\beta$ 1	TGATACGCCTGAGTGGCTGTCT	CACAAGAGCAGTGAGCGCTGAA
Collagen1	GAGCGGAGAGTACTGGATCG	TACTCGAACGGGAATCCATC

【0380】腫瘤壞死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白細胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白細胞介素-6 (IL-6) 在眾多炎症細胞因子當中發揮著重要的作用。其中，在炎症反應過程中，TNF- $\alpha$ 是出現最早而且最重要的炎性介質，它能夠激活淋巴細胞和中性粒細胞，促使血管內皮細胞通透性增加，能夠調節其他組織的代謝活性同時能夠調控其他細胞因子的合成與釋放。IL-1 $\beta$ 和IL-6含量的變化能夠與HE染色肺泡炎症嚴重程度趨勢一致。IL-6作為是炎症反應的促發劑則能誘導B細胞分化並產生抗體，進而誘導T細胞的活化、增殖與分化，參與機體的免疫應答。IL-1 $\beta$ 是在體內發揮作用最強的前炎症免疫反應的主要誘導劑，能夠介導炎症及損傷後的修復和過度修復。巨噬細胞中的IL-1 $\beta$ 過表達能夠促進肺癌細胞的增殖。

【0381】結果如圖9～圖11所示，與對照組 (Control) 相比，BLN滴注能夠顯著增加肺組織中TNF- $\alpha$ ，IL-1 $\beta$ 和IL-6的mRNA水平。化合物S15能夠劑量依賴的顯著降低促炎細胞因子的水平。

【0382】從上述實驗結果可以判定，化合物S15能夠有效減輕BLN誘導的肺部損傷和炎症反應，其同等劑量組顯示出了與nintedanib相當或甚至更好的治療效果，而高劑量組在可以耐受的情況下，體現了更優的治療效果。

【0383】效果實施例5：化合物S15對由博來黴素誘導的肺纖維化的影響

【0384】小鼠分組同效果實施例2。

【0385】試驗方法：

1) 石蠟切片脫蠟至水：依次將切片放入二甲苯 I（20分鐘）-二甲苯 II（29分鐘）-無水乙醇 I（5分鐘）-無水乙醇 II（5分鐘）-75%酒精（5分鐘），然後用自來水洗。

2) 重鉻酸鉀染色：切片入重鉻酸鉀浸泡過夜，自來水洗。

3) 鐵蘇木素染色：鐵蘇木素A液與B液等比混合成鐵蘇木素染液，然後把切片放入到鐵蘇木素中大約3分鐘，用自來水洗，並用鹽酸酒精溶液分化，再用自來水沖洗。

4) 麗春紅酸性品紅染色：把切片放入到麗春紅酸性品紅溶液中浸染5-10分鐘，自來水漂洗。

5) 用磷鉬酸染色：將切片放置到磷鉬酸水溶液中浸染1-3分鐘。

6) 用苯胺藍染色：磷鉬酸染色之後不用水洗，直接入苯胺藍染液中染色3-6分鐘。

7) 分化：切片用1%冰醋酸分化，兩缸無水乙醇脫水。

8) 透明封片：切片放入第三缸無水乙醇5分鐘，二甲苯5分鐘透明，使用中性的樹膠進行封片。

9) 使用顯微鏡鏡檢，採集圖像並進行分析。

10) 結果判讀：肌纖維、纖維素和紅細胞呈紅色，膠原纖維呈藍色。

【0386】小鼠肺組織的形態學分級標準(肺纖維化分級)：

第 119 頁，共 128 頁(發明說明書)

- 1、0級（1分）：正常肺組織，無或極少量細絲狀膠原纖維；
- 2、I級（2分）：膠原纖維稍增多，呈細束狀；
- 3、II級（3分）：膠原纖維中度增多，融合成帶狀，肺泡結構紊亂；
- 4、III級（4分）：膠原纖維明顯增多，呈寬帶狀或片狀，肺泡塌陷融合，結構紊亂。

【0387】在BLM誘導引起早期肺損傷和炎症後，肺部將經歷異常修復並最終導致肺纖維化。

#### 【0388】（1）組織病理學評估和免疫組化實驗

在BLM（2mg/kg）口服給藥後第3天，化合物S15以30、60和90mg/kg三個劑量組每天一次（qd）口服給藥，持續給藥12天。Nintedanib以30mg/kg單一劑量組每天一次（qd）口服給藥，持續給藥12天。後製備肺組織切片，並進行MASSON染色和 $\alpha$ -SMA的免疫組織化學染色，對小鼠肺切片進行組織病理學評估，如圖12和圖13所示。結果顯示BLM能夠導致小鼠肺組織中膠原蛋白在肺泡間隔中大量堆積，膠原染色明顯，且肺泡結構幾乎完全消失，肺間質內成纖維細胞增多，形成肺實變。化合物S15能夠顯著減輕BLM誘導的肺損傷和炎症，並且還可以減輕肺纖維化。表達 $\alpha$ -平滑肌肌動蛋白（ $\alpha$ -SMA）陽性的細胞肌成纖維細胞是膠原的重要來源，因此 $\alpha$ -SMA肌成纖維細胞的特異性標誌。通過 $\alpha$ -SMA的免疫組化實驗也可以證實博來黴素能夠誘導嚴重的肺纖維化。化合物S15可以劑量依賴性地降低膠原蛋白和 $\alpha$ -SMA表達，給藥組（化合物S15組和Nintedanib組）的小鼠肺組織炎性細胞浸潤較前者為輕，成纖維細胞明顯較少。

#### 【0389】（2）羧脯胺酸水平評價

通過使用羧脯胺酸檢測試劑盒測定羧脯胺酸的變化，步驟如下：

- 1)準確稱量不同組別的肺組織濕重，稱重後將肺組織置於20 ml 離心管中。

- 2)向20 ml 離心管中加入1 ml水解液，並置於沸水中恆溫20分鐘。
- 3) 試劑盒提供的試劑將樣品pH調節至 6.0-8.0 之間
- 4) 將離心管中試劑用蒸餾水定容至10 ml，充分混勻。
- 5) 從離心管中吸取5 ml水解液，並加入適量活性碳，充分混勻，3500 rpm 離心機離心10分鐘，取1 ml上層清液作後續監測。
- 6) 按照順序分別加入試劑一、二、三，充分混勻後，60°C 水浴放置15分鐘，再室溫放置5分鐘，3500 rpm 離心機離心10分鐘。取 100  $\mu$ l 上層清液並將其置於96孔板中，將蒸餾水作為調零孔，測定各樣品在550 nm波長的吸光度值。
- 7) 按照標準品的吸光度繪製標準曲線，並以此為依據確定各個樣品的羧脯胺酸含量。

【0390】羧脯胺酸是膠原蛋白的主要成分，大約占胺基酸總量的13%，其他除了彈性蛋白含有少量的羧脯胺酸（約為1%）以外，均不含羧脯胺酸。因此羧脯胺酸可以作為膠原組織代謝的重要指標，也是纖維化的重要標誌物（圖14）。與BLM對照組相比，化合物S15可以顯著降低羧脯胺酸水平。

#### 【0391】（3）TGF- $\beta$ 1表達水平評價

通過使用TGF- $\beta$ 1的ELISA檢測試劑盒（上海武昊生物科技有限公司）檢測BALF中活性TGF- $\beta$ 1的表達水平。步驟如下：

- 1) 在酶標包被板上設置標準品孔10孔，將標準品稀釋後各孔加樣量都為50 $\mu$ l，濃度分別為1800ng/L，1200ng/L，600ng/L，300ng/L，150ng/L，每兩管濃度一致。
- 2) 加樣：分別設空白孔（不加樣品及酶標試劑）、待測樣品孔。將樣品稀釋液40 $\mu$ l加入到酶標包被板上待測樣品孔中，然後再加入10 $\mu$ l待測樣品。
- 3) 溫育：將待測樣品用封板膜封板後置37°C 溫育30分鐘。

- 4) 配液：將30（48T的20倍）倍濃縮洗滌液用蒸餾水30（48T的20倍）倍稀釋後備用。
- 5) 洗滌：棄去液體並甩乾，洗滌液注滿每孔，靜置30秒後棄去洗滌液，如此重複5次，拍乾。
- 6) 加酶：酶標試劑50 $\mu$ l加入每孔中，空白孔除外。
- 7) 溫育、洗滌：操作同上。
- 8) 顯色：顯色劑A50 $\mu$ l先加入每孔中，再加入顯色劑B50 $\mu$ l，輕輕震盪混勻，37 $^{\circ}$ C恆溫下避光顯色大約15分鐘。
- 9) 終止：加終止液50 $\mu$ l到每孔中以終止反應（顏色由藍色立轉黃色）。
- 10) 測定：反應終止後15分鐘內用空白孔調零，450nm波長下依次測量每孔的吸光度（OD值）。

**【0392】**TGF- $\beta$ 1被認為是IPF期間誘導纖維化進展的重要主要開關，同時也是誘導肌成纖維細胞活化的最重要的細胞因子，也是目前已知最強的促纖維化因子。TGF- $\beta$ 1不僅可以促進成纖維細胞、內皮細胞以及肺泡上皮細胞轉化為肌成纖維細胞，而且還是合成膠原蛋白最有效的刺激物，能夠增加膠原蛋白mRNA轉錄的穩定性，並且可以抑制膠原酶的活性，促使基質金屬蛋白酶抑制物在纖維灶上過度表達，最終導致膠原的過度沉積加速纖維化進展。本實驗研究了化合物S15對支氣管肺泡灌洗液中TGF- $\beta$ 1的抑制作用。從圖15中可以看出，化合物S15（90mg / kg）可以將活性TGF- $\beta$ 1從123pg / ml降低至48pg / ml。

**【0393】**（4）肺纖維化相關標誌物的mRNA水平評價  
實驗使用qRT-PCR技術測試肺組織中纖維化相關標誌物的mRNA水平。  
實驗方法同炎症細胞因子的mRNA水平評價。

【0394】S15 (60, 90mg / kg) 可使TGF- $\beta$ 1, Collagen1- $\alpha$ 1和 $\alpha$ -SMA的表達降低約90% (圖16~圖18)。因此, 給予S15可以減緩的BLM誘導的肺纖維化進程甚至改善, 其對於纖維化的治療效果與Nintedanib相當, 甚至更好。

【0395】效果實施例6: 化合物S15對TGF- $\beta$ 1誘導的肺成纖維細胞活化的影響

【0396】(1) TGF- $\beta$ 1刺激對DDR2、Fibronectin、 $\alpha$ -SMA、Collagen1- $\alpha$ 1和GAPDH表達的影響

1) 細胞蛋白樣品的製備: 棄細胞培養液, 用PBS洗滌1次, 加入1 $\times$ SDS-Loading收集。樣品搜集後置於100 $^{\circ}$ C金屬浴, 煮樣10 min, 後樣品保存於4 $^{\circ}$ C, 等待後續檢測。

2) 配膠與上樣: 根據檢測蛋白的分子量的大小, 選擇不同濃度的分離膠。灌滿1 $\times$ 電泳緩衝液後, 最左邊, 右邊依次加入等體積的蛋白樣品4  $\mu$ l 蛋白Marker。

3) 電泳: 將電泳槽置於冰水混合物的容器中, 液面與電泳槽持平, 電流設為最大值, 適當調整電壓, 實時觀察樣品電泳情況。當樣品處於濃縮膠時, 將電壓設置為80 V; 當樣品電泳至分離膠時, 加大電壓至120 V, 直至溴酚藍電泳至凝膠的最下方, 電泳結束。

4) 轉膜: 在轉移緩衝液中放置凝膠與NC膜。轉移夾黑色部分置於左側, 上方依次放入海綿墊、濾紙、凝膠、NC膜、濾紙、海綿墊, 除去縫隙中的空氣後, 將轉移夾夾緊並置於轉移槽中, 根據所需目的蛋白的分子量大小, 100 V電壓下1-2 h小時不等, 。

5) 麗春紅染色: 將膜放置於麗春紅染液中, 觀察蛋白樣品的電泳轉移情況。將目的蛋白位置與蛋白Marker做比較, 剪去多餘的NC膜。用TBST快速洗滌3次, 每次大約5分鐘, 直到NC膜紅色褪去。

- 6) 封閉：稱取2 g脫脂奶粉放置在40 ml TBST中，用攪拌器攪拌均勻後，將膜置於到混合溶液中，室溫條件下孵育大約1小時。
- 7) 一抗：用TBST稀釋所有的一抗，各自的稀釋比如下：DDR2 (1:500)；Fibronectin、 $\alpha$ -SMA、GAPDH等其他抗體 (1:1000)。混合溶液置於4°C下孵育過夜。
- 8) 二抗：複溫孵育一抗的膜，約半小時後，回收一抗，用TBST溶液快速洗滌3次，每次10分鐘。將膜放置在相應的二抗中再次孵育，DDR2專用二抗的稀釋比為 1:5000；其餘二抗均為 1:8000待用。室溫下孵育約1小時。
- 9) 化學發光：採用檢測試劑盒（Genshare 超敏化學發光底物）對膜上蛋白進行檢測，將A、B顯色液體按照體積比1:1混合後立即滴加到膜上，利用Tanon化學發光成像儀進行圖像採集分析。

**【0397】**TGF- $\beta$ 1是多種器官系統（包括IPF）中纖維化過程的關鍵介質，高表達TGF- $\beta$ 1就可以誘導動物模型產生肺部纖維化。我們進一步研究化合物S15在原代分離野生型小鼠的肺成纖維細胞中的生物學功能。在TGF- $\beta$ 1處理之前，可以看到肺成纖維細胞中DDR2、纖維連接蛋白（Fibronectin）、 $\alpha$ -SMA的表達量極低。在TGF- $\beta$ 1刺激誘導肺成纖維細胞4小時、8小時、12小時和48小時之後，通過WesternBlot分別測定DDR2、Fibronectin、 $\alpha$ -SMA和Collagen1- $\alpha$ 1的表達量。從上圖19和圖20，可以看出，MRC-5中DDR2表達量隨著TGF- $\beta$ 1刺激誘導時間的增加而逐漸增多，其特徵是 $\alpha$ -SMA，Collagen1- $\alpha$ 1和Fibronectin的表達也持續增加。

**【0398】**（2）化合物S15對TGF- $\beta$ 1誘導的MRC-5的抑制作用

實驗方法同效果實施例3中的細胞毒活性測試實驗。

證實化合物S15可以劑量依賴性地抑制用TGF- $\beta$ 1誘導的MRC-5的活化，其與尼達尼布的作用相似或甚至有更好的效果（圖21）。此外，在從不同實

驗組小鼠中分離的原代肺成纖維細胞中，化合物S15還可以以劑量依賴性方式抑制肌成纖維細胞活化（圖22）。

**【0399】**（3）化合物S15調節肺肌成纖維細胞生物學的分子機制研究  
實驗方法同免疫印跡實驗。

與體外分子活性一致，化合物S15能夠有效地抑制DDR2的磷酸化水平。此外，通過WesternBlot分析TGF- $\beta$ 主要下游介質的磷酸化水平。與野生型MRC-5相比，TGF- $\beta$ 1處理導致ERK1/2，Akt和p38的磷酸化水平明顯增加，上圖證明，化合物S15可通過抑制DDR2的磷酸化水平顯著抑制下游ERK1/2，Akt和p38的磷酸化水平。（圖23）

**【0400】** DDR2可以通過TGF- $\beta$ 1參與到p38和AKT非經典活化通路，同時DDR2可以以活化的方式通過ERK1/2調控肌成纖維細胞的形成。通過對化合物S15調節肺肌成纖維細胞生物學的分子機制的研究，我們認為化合物S15可能通過抑制TGF- $\beta$ 誘導的ERK1/2的活化方式和p38和Akt非活化方式從而抑制肺纖維化過程中肌成纖維細胞的活化。

**【0401】** 效果實施例7：化合物S11手性拆分化合物S11-A和S11-B對於BLM誘導的肺部炎症和肺纖維化的影響

**【0402】** 實驗目的：本組實驗旨在研究化合物S11-A/S11-B在BLM誘導的急性肺損傷和炎症中的治療潛力。

**【0403】** 實驗分組（每組小鼠8只）：

模型組（Vehicle）：小鼠經氣管內滴注BLM（1.7U/kg）；

化合物S15組（S15）：分為三個劑量組，分別是30、60和90mg/kg；

陽性對照組（Nintedanib）：Nintedanib給藥組；

陰性對照組（WT）：僅用生理鹽水。

**【0404】**（1）組織病理學評估

第 125 頁，共 128 頁(發明說明書)

在BLM (1.7 U/kg) 口服給藥後第3天，化合物S11-A以30 mg / kg三個劑量組每天一次 (qd) 口服給藥，持續給藥12天。尼達尼布以30mg / kg單一劑量組每天一次 (qd) 口服給藥，持續給藥12天。後製備肺組織切片，並使用H&E染色 (圖24和圖25) 對小鼠肺切片進行組織病理學評估，結果顯示博來黴素誘導引起嚴重的肺部損傷，正常的肺泡結構紊亂，肺泡壁增厚明顯，有大量的炎症細胞浸潤並出現局灶性纖維化病變；在口服S11-A和Nintedanib給藥組，BLM誘導的肺損傷明顯好轉。

**【0405】** 在BLM (1.7 U/kg) 口服給藥後第3天，化合物S11-A以30 mg / kg三個劑量組每天一次 (qd) 口服給藥，持續給藥12天。尼達尼布以30mg / kg單一劑量組每天一次 (qd) 口服給藥，持續給藥12天。後製備肺組織切片，並使用Masson三色染色 (圖24和圖26) 對小鼠肺切片進行組織病理學評估，結果顯示：博來黴素能夠導致小鼠肺組織中膠原蛋白在肺泡間隔中大量堆積，膠原染色明顯，且肺泡結構幾乎完全消失。肺間質內成纖維細胞增多，形成肺實變；S11-A相比尼達尼布、S11-B能夠顯著減輕BLM誘導的肺損傷和炎症，並且還可以減輕肺纖維化。

**【0406】** (2) 化合物S11-A/S11-B對於BLM誘導的羧脯胺酸表達量

實驗方法同效果實施例5中羧脯胺酸是水平評價方法。

羧脯胺酸是膠原蛋白的主要成分，大約占胺基酸總量的13%，其他除了彈性蛋白含有少量的羧脯胺酸 (約為1%) 以外，均不含羧脯胺酸。因此羧脯胺酸可以作為膠原組織代謝的重要指標，也是纖維化的重要標誌物。從圖27可以看出，與BLM組相比，化合物S11-A/S11-B可以顯著降低羧脯胺酸水平。

**【0407】** (3) 化合物S11-A/S11-B對於博來黴素誘導的纖維連蛋白、膠原蛋白、 $\alpha$ -SMA和TGF- $\beta$ 1表達量的影響

實驗使用qRT-PCR技術測試肺組織中纖維化相關標誌物的mRNA水平。

實驗方法同炎症細胞因子的mRNA水平評價。

【0408】實驗結果：S11-A (30 mg/kg) 可使TGF- $\beta$ 1, Collagen1- $\alpha$ 1和 $\alpha$ -SMA的表達降低約50% (圖28~圖31)。因此，給予S11-A可以減緩的BLM誘導的肺纖維化進程甚至改善，其對於纖維化的治療效果與nintedanib相當，甚至更好。

【0409】本發明中，圖1~圖31中的條形組代表平均值 $\pm$ SD；\*代表P < 0.05，\*\*代表P < 0.01，\*\*\*代表P < 0.001。

【0410】對比實施例1：激酶選擇性實驗

【0411】測試方法同效果實施例1中的DDR2酶活性測試方法，其結果見下表7和表8。

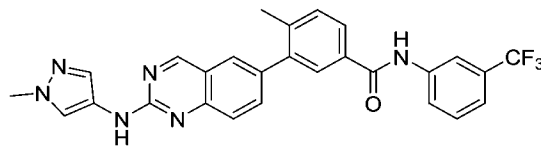


表7

Kinase	1000	100	10	Kinase	1000	100	10
VEGFR-1	70.4	68.4	52.6	ALK	18.5	17.8	16.3
PDGFR- $\alpha$	89.5	83.2	43.4	RET	97	97.2	93.9
PDGFR- $\beta$	85.7	86.1	62.4	FGFR-1	100	100	62
C-Kit	88.6	84.9	52	KDR	100	100	75.3
Flt-3	76.1	80.3	58	Met	28.1	22.7	12
EGFR	2	0	0	DDR2	100	97.2	85
ErbB2	21.8	13.4	8.7	EPH-A2	100	99.6	88.7
ErbB4	80.6	79.2	58.7	IGF-1R	1	2.8	4.8
Src	91.2	94	85.6	AXL	91.4	80.1	74.5
Abl	96.2	93.6	69.5				

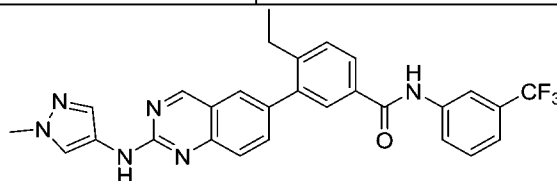


表8

Kinase	1000	100	10	Kinase	1000	100	10
VEGFR-1	44.6	48.7	0.0	ALK	50.4	28.2	24.6
PDGFR- $\alpha$	78.6	75.2	58.1	RET	79.4	83.6	51.9
PDGFR- $\beta$	53.4	51.8	35.0	FGFR-1	95.4	75.1	27.1
C-Kit	31.7	30.4	10.3	KDR	92.2	76.4	38.8
Flt-3	18.5	18.4	10.3	Met	11	12.6	-3.2
EGFR	15.2	0	1.7	EPH-A2	96.5	95.5	67.1
ErbB2	26.2	28.6	13.1	IGF-1R	5.9	9.0	7.2
ErbB4	16.1	18.3	10.0	AXL	21	0.5	0.4
Src	96.6	98.3	84.4				
Abl	97.2	99.3	81.2				

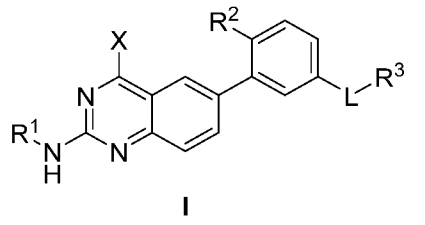
【0412】雖然本發明已以實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，本發明所屬技術領域中具有通常知識者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作些許之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

#### 【符號說明】

【0413】無

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體，其結構如下所示：



其中，X 為氫；

$R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基、未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基或未取代或  $R^{3-3}$  取代的  $C_{6-10}$  芳基并  $C_{3-8}$  環烷基；

$R^{3-1}$  和  $R^{3-2}$  獨立地為氫、羥基、未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、 $C_{1-6}$  的烷氧基或未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基；

$R^{3-3}$  獨立地為氫或被一個或多個鹵素取代的  $C_{1-6}$  的烷基；

$R^{3-1-1}$  和  $R^{3-1-4}$  獨立地為羥基、氰基、鹵素、 $C_{1-6}$  的烷基或未取代或  $R^{3-1-1-1}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基；

$R^{3-1-1-1}$  為  $C_{1-4}$  的烷基；

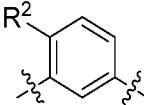
$R^2$  為甲基、乙基、異丙基或環丙基；

當  $R^2$  為甲基或乙基時，L 為  $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 或 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

當  $R^2$  為甲基或乙基時， $R^1$  為未取代或  $R^{1-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基或未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

當  $R^2$  為異丙基或環丙基時，L 為  $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ ；

當  $R^2$  為異丙基或環丙基時， $R^1$  為未取代或  $R^{1-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基或未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 5~10 元”的雜芳基；

L 的左端與  相連，右端與  $R^3$  相連；

$R^{4-1}\sim R^{4-8}$  獨立地為氫或  $C_{1-4}$  的烷基，或者， $R^{4-7}$  和  $R^{4-8}$  與其間的碳原子一起形成  $C_{3-6}$  的環烷基；

$R^{1-1}$  和  $R^{1-2}$  獨立地為氫、未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、 $C_{1-6}$  的烷氧基、未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基、未取代或  $R^{1-1-3}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基或  $\text{NR}^{1-1-4}\text{R}^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}\sim R^{1-1-5}$  獨立地為氫或  $C_{1-6}$  的烷基。

**【請求項2】**如請求項1所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體，其特徵在於，

其中，X 為氫；

$R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基或未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{3-1}$  和  $R^{3-2}$  獨立地為氬、羥基、未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、 $C_{1-6}$  的烷氧基或未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基；

$R^{3-1-1}$  和  $R^{3-1-4}$  獨立地為羥基、氰基、鹵素、 $C_{1-6}$  的烷基或未取代或  $R^{3-1-1-1}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基；

$R^{3-1-1-1}$  為  $C_{1-4}$  的烷基；

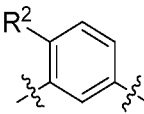
$R^2$  為甲基、乙基、異丙基或環丙基；

當  $R^2$  為甲基或乙基時，L 為  $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 或 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

當  $R^2$  為甲基或乙基時， $R^1$  為未取代或  $R^{1-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基或未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

當  $R^2$  為異丙基或環丙基時，L 為  $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 或 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

當  $R^2$  為異丙基或環丙基時， $R^1$  為未取代或  $R^{1-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基或未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 5~10 元”的雜芳基；

L 的左端與  相連，右端與  $R^3$  相連；

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$  獨立地為氫或  $C_{1-4}$  的烷基，或者， $R^{4-7}$  和  $R^{4-8}$  與其間的碳原子一起形成  $C_{3-6}$  的環烷基；

$R^{1-1}$  和  $R^{1-2}$  獨立地為氫、未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、 $C_{1-6}$  的烷氧基、未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基、未取代或  $R^{1-1-3}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基或  $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1} \sim R^{1-1-5}$  獨立地為羥基或  $C_{1-6}$  的烷基。

【請求項3】如請求項1或2所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體，其特徵在於，當  $R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基時，所述的  $R^{3-1}$  的個數為一個或多個，當存在多個  $R^{3-1}$  時，所述的  $R^{3-1}$  可相同或不同；

或，當  $R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基時，所述的  $C_{6-10}$  的芳基為苯基；

或，當  $R^3$  為未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基時，所述的  $R^{3-2}$  的個數為一個或多個，當存在多個  $R^{3-2}$  時，所述的  $R^{3-2}$  可相同或不同；

或，當  $R^3$  為未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基時，所述的雜芳基為“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~6 元”的雜芳基；

或，當  $R^{3-1}$  為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $R^{3-1-1}$  的個數為一個或多個，當存在多個  $R^{3-1-1}$  時，所述的  $R^{3-1-1}$  可相同或不同；

或，當  $R^{3-1}$  為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為  $C_{1-4}$  的烷基；

或，當  $R^{3-1}$  為未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基時，所述的  $R^{3-1-4}$  的個數為一個或多個，當存在多個  $R^{3-1-4}$  時，所述的  $R^{3-1-4}$  可相同或不同；

或，當  $R^{3-1}$  為未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基時，所述的  $C_{6-10}$  的芳基為苯基；

或，當  $R^{3-2}$  為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $R^{3-1-1}$  的個數為一個或多個，當存在多個  $R^{3-1-1}$  時，所述的  $R^{3-1-1}$  可相同或不同；

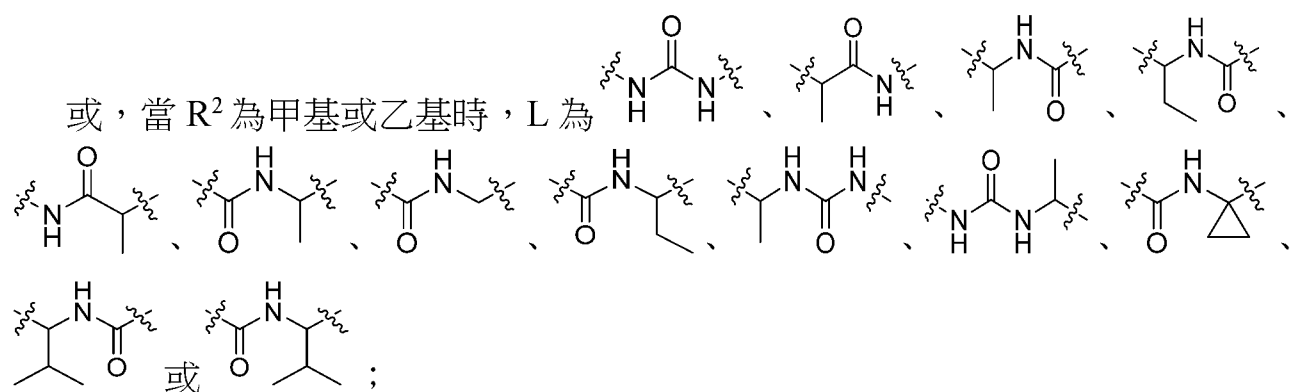
或，當  $R^{3-2}$  為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為  $C_{1-4}$  的烷基；

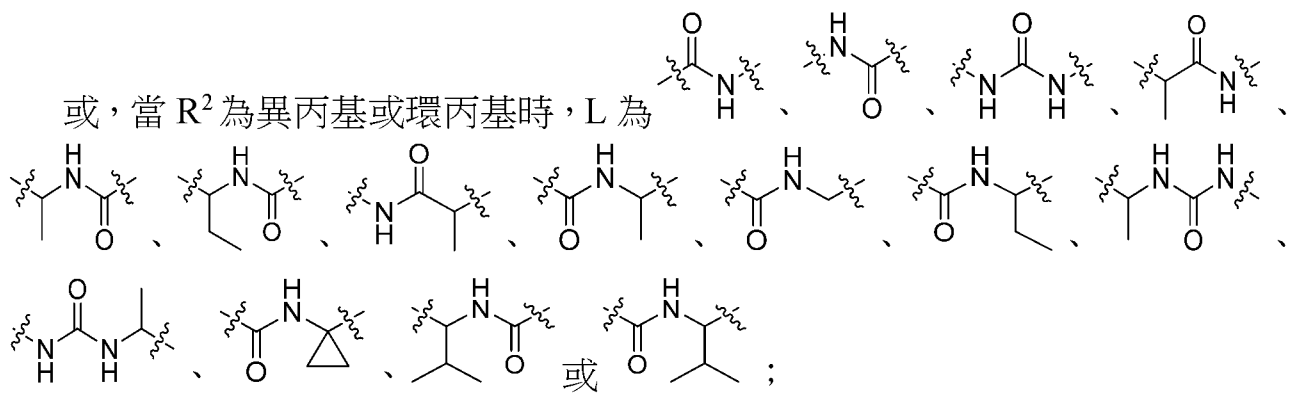
或，當  $R^{3-2}$  為未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基時，所述的  $R^{3-1-4}$  的個數為一個或多個，當存在多個  $R^{3-1-4}$  時，所述的  $R^{3-1-4}$  可相同或不同；

或，當  $R^{3-2}$  為未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基時，所述的  $C_{6-10}$  的芳基為苯基；

或，當  $R^{3-1-1}$  為鹵素時，所述的鹵素為氟、氯、溴或碘；

或，當  $R^{3-1-4}$  為鹵素時，所述的鹵素為氟、氯、溴或碘；





或，當  $R^1$  為未取代或  $R^{1-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基時，所述的  $R^{1-1}$  的個數為一個或多個，當存在多個  $R^{1-1}$  時，所述的  $R^{1-1}$  可相同或不同；

或，當  $R^1$  為未取代或  $R^{1-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基時，所述的  $C_{6-10}$  的芳基為苯基；

或，當  $R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基時，所述的  $R^{1-2}$  的個數為一個或多個，當存在多個  $R^{1-2}$  時，所述的  $R^{1-2}$  可相同或不同；

或，當  $R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基時，所述的雜芳基為“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~6 元”的雜芳基；

或，當  $R^{1-1}$  為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $R^{1-1-1}$  的個數為一個或多個，當存在多個  $R^{1-1-1}$  時，所述的  $R^{1-1-1}$  可相同或不同；

或，當  $R^{1-1}$  為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為  $C_{1-4}$  的烷基；

或，當  $R^{1-1}$  為  $C_{1-6}$  的烷氧基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷氧基為  $C_{1-4}$  的烷氧基；

或，當  $R^{1-1}$  為未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基時，所述的  $R^{1-1-2}$  的個數為一個或多個，當存在多個  $R^{1-1-2}$  時，所述的  $R^{1-1-2}$  可相同或不同；

或，當  $R^{1-1}$  為未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基時，所述的  $C_{3-10}$  的環烷基為  $C_{3-6}$  的環烷基；

或，當  $R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $R^{1-1-1}$  的個數為一個或多個，當存在多個  $R^{1-1-1}$  時，所述的  $R^{1-1-1}$  可相同或不同；

或，當  $R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為  $C_{1-4}$  的烷基；

或，當  $R^{1-2}$  為  $C_{1-6}$  的烷氧基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷氧基為  $C_{1-4}$  的烷氧基；

或，當  $R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基時，所述的  $R^{1-1-2}$  的個數為一個或多個，當存在多個  $R^{1-1-2}$  時，所述的  $R^{1-1-2}$  可相同或不同；

或，當  $R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基時，所述的  $C_{3-10}$  的環烷基為  $C_{3-6}$  的環烷基；

或，當  $R^{1-1-2}$  為  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為  $C_{1-4}$  的烷基；

或，當  $R^{1-1-4}$  為  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為  $C_{1-4}$  的烷基；

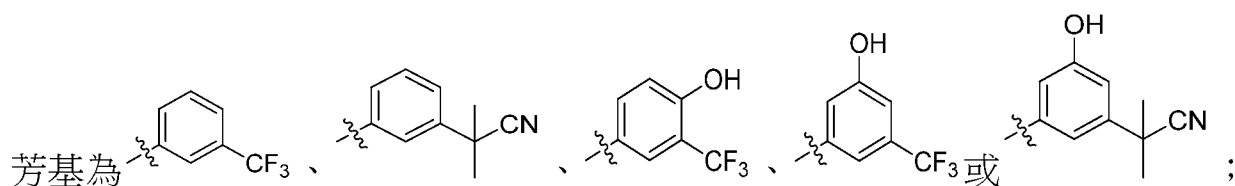
或，當  $R^{1-1-5}$  為  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為  $C_{1-4}$  的烷基；

或，當  $R^{4-1} \sim R^{4-6}$  獨立地為  $C_{1-4}$  的烷基時，所述的  $C_{1-4}$  的烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基；

或，當  $R^{4-7}$  和  $R^{4-8}$  與其間的碳原子一起形成  $C_{3-6}$  的環烷基，所述的  $C_{3-6}$  的環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【請求項4】如請求項1或2所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體，其特徵在於，當  $R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基時，所述的  $R^{3-1}$  的個數為1個、2個、3個或4個；

或，當  $R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基時，所述的  $R^{3-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的

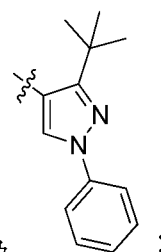


或，當  $R^3$  為未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基時，所述的  $R^{3-2}$  的個數為 1 個、2 個或 3 個；

或，當  $R^3$  為未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基時，所述的雜芳基為吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、**噁**唑基、異**噁**唑基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咕基、1,2,3-**噁**二唑基、1,2,4-**噁**二唑、1,2,5-**噁**二唑、1,3,4-**噁**二唑、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二**吡**基、吡**吡**基、嘧啶基、嗒嗒基、**噁**吡基、噻**吡**基、二**噁**英基、二噻英基、1,2,3-三**吡**基、1,2,4-三**吡**基、1,3,5-三**吡**基或四**吡**基；

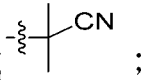
或，當  $R^3$  為未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基時，所述的  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O

和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基為



或，當  $R^{3-1}$  為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $R^{3-1-1}$  的個數為 1 個、2 個或 3 個；

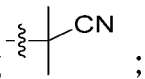
或，當  $R^{3-1}$  為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基；

或，當  $R^{3-1}$  為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基為  $-CF_3$  或  ；

或，當  $R^{3-1}$  為未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基時，所述的  $R^{3-1-4}$  的個數為 1 個、2 個、3 個或 4 個；

或，當  $R^{3-2}$  為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $R^{3-1-1}$  的個數為 1 個、2 個或 3 個；

或，當  $R^{3-2}$  為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基；

或，當  $R^{3-2}$  為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基為  $-CF_3$  或  ；

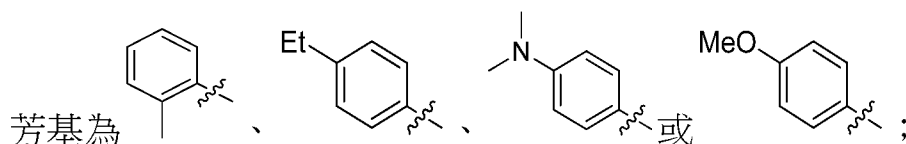
或，當  $R^{3-2}$  為未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基時，所述的  $R^{3-1-4}$  的個數為 1 個、2 個、3 個或 4 個；

或，當  $R^{3-1-1}$  為鹵素時，所述的鹵素為氟；

或，當  $R^{3-1-4}$  為鹵素時，所述的鹵素為氟；

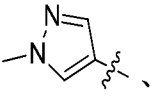
或，當  $R^1$  為未取代或  $R^{1-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基時，所述的  $R^{1-1}$  的個數為 1 個、2 個、3 個或 4 個；

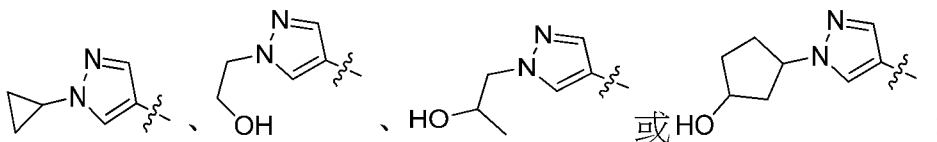
或，當  $R^1$  為未取代或  $R^{1-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基時，所述的  $R^{1-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的



或，當  $R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基時，所述的  $R^{1-2}$  的個數為 1 個、2 個或 3 個；

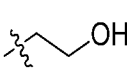
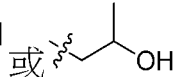
或，當  $R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基時，所述的雜芳基為吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、**噁**唑基、異**噁**唑基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咕基、1,2,3-**噁**二唑基、1,2,4-**噁**二唑、1,2,5-**噁**二唑、1,3,4-**噁**二唑、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二**吡**基、吡**吡**基、嘧啶基、**噁****吡**基、**噁****吡**基、噻**吡**基、二**噁**英基、二噻英基、1,2,3-三**吡**基、1,2,4-三**吡**基、1,3,5-三**吡**基或四**吡**基；

或，當  $R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基時，所述的  $R^{1-2}$  取代的雜芳基為 、



或，當  $R^{1-1}$  為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $R^{1-1-1}$  的個數為 1 個、2 個或 3 個；

或，當  $R^{1-1}$  為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基；

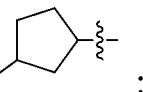
或，當  $R^{1-1}$  為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基為  或  ；

或，當  $R^{1-1}$  為  $C_{1-6}$  的烷氧基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷氧基為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基或三級丁氧基；

或，當  $R^{1-1}$  為未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基時，所述的  $R^{1-1-2}$  的個數為 1 個、2 個或 3 個；

或，當  $R^{1-1}$  為未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基時，所述的  $C_{3-10}$  的環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

或，當  $R^{1-1}$  為未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基時，所述的  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$

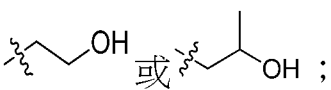
的環烷基為  ；

或，當  $R^{1-1}$  為  $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$  時，所述的  $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$  為  $-N(Me)_2$  ；

或，當  $R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $R^{1-1-1}$  的個數為 1 個、2 個或 3 個；

或，當  $R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基；

或，當  $R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$

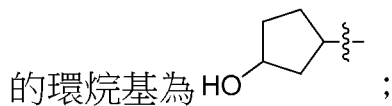
的烷基為  ；

或，當  $R^{1-2}$  為  $C_{1-6}$  的烷氧基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷氧基為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基或三級丁氧基；

或，當  $R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基時，所述的  $R^{1-1-2}$  的個數為 1 個、2 個或 3 個；

或，當  $R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基時，所述的  $C_{3-10}$  的環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

或，當  $R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基時，所述的  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$



或，當  $R^{1-2}$  為  $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$  時，所述的  $-NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$  為  $-N(Me)_2$  ；

或，當  $R^{1-1-4}$  為  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為甲基；

或，當  $R^{1-1-5}$  為  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為甲基；

或，當  $R^{4-1} \sim R^{4-6}$  獨立地為  $C_{1-4}$  的烷基時，所述的  $C_{1-4}$  的烷基為甲基或乙基；

或，當  $R^{4-7}$  和  $R^{4-8}$  與其間的碳原子一起形成  $C_{3-6}$  的環烷基時，所述的  $C_{3-6}$  的環烷基為環丙基。

**【請求項5】**如請求項4所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體，其特徵在於，

當  $R^3$  為未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基時，所述的雜芳基為吡啶基；

或，當  $R^{3-1}$  為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為甲基、異丙基或三級丁基；

或，當  $R^{3-2}$  為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為甲基、異丙基或三級丁基；

或，當  $R_1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基時，所述的雜芳基為吡啶基；

或，當  $R^{1-1}$  為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為甲基、乙基或異丙基；

或，當  $R^{1-1}$  為  $C_{1-6}$  的烷氧基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷氧基為甲氧基；

或，當  $R^{1-1}$  為未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基時，所述的  $C_{3-10}$  的環烷基為環丙基或環戊基；

或，當  $R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為甲基、乙基或異丙基；

或，當  $R^{1-2}$  為  $C_{1-6}$  的烷氧基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷氧基為甲氧基；

或，當  $R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基時，所述的  $C_{3-10}$  的環烷基為環丙基或環戊基。

【請求項6】如請求項1或2所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體，其特徵在於，

當  $R^3$  為未取代或  $R^{3-3}$  取代的  $C_{6-10}$  芳基并  $C_{3-8}$  環烷基時，所述的  $R^{3-3}$  的個數為一個或多個，當存在多個  $R^{3-3}$  時，所述的  $R^{3-3}$  可相同或不同；

或，當  $R^3$  為未取代或  $R^{3-3}$  取代的  $C_{6-10}$  芳基并  $C_{3-8}$  環烷基時，所述的  $C_{6-10}$  芳基為苯基；

或，當  $R^3$  為未取代或  $R^{3-3}$  取代的  $C_{6-10}$  芳基并  $C_{3-8}$  環烷基時，所述的  $C_{3-8}$  環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

或，當  $R^{3-3}$  為被一個或多個鹵素取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的鹵素的個數為1、2或3個；

或，當  $R^{3-3}$  為被一個或多個鹵素取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的鹵素為氟、氯、溴或碘；

或，當  $R^{3-3}$  為被一個或多個鹵素取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為  $C_{1-4}$  的烷基；

或，當  $R^{3-1-1}$  為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基時，所述的  $R^{3-1-1}$  的個數為一個或多個；當存在多個  $R^{3-1-1}$  時，所述的  $R^{3-1-1}$  相同或不同；所述的  $R^{3-1-1}$  的個數為 1 個、2 個、3 個或 4 個；

或，當  $R^{3-1-1}$  為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基時，所述的雜環烷基為“雜原子為 N，雜原子數為 1 或 2 個的 5~6 元”的雜環烷基；

或，當  $R^{3-1-1}$  為  $C_{1-4}$  的烷基時，所述的  $C_{1-4}$  的烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基或三級丁基；

或，當  $R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-3}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基時，所述的  $R^{1-1-3}$  的個數為一個或多個，當存在多個  $R^{1-1-3}$  時，所述的  $R^{1-1-3}$  相同或不同；

或，當  $R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-3}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基時，所述的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基為“雜原子為 N，雜原子數為 1 或 2 個的 5~6 元”的雜環烷基；

或，當  $R^{1-1-3}$  為  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為  $C_{1-4}$  的烷基。

【請求項 7】如請求項 6 所述的如式 I 所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體，其特徵在於，當  $R^3$  為未取代或  $R^{3-3}$  取代的  $C_{6-10}$  芳基並  $C_{3-8}$  環烷基時，所述的  $R^{3-3}$  的個數為 1 個、2 個、3 個或 4 個；

或，當  $R^3$  為未取代或  $R^{3-3}$  取代的  $C_{6-10}$  芳基并  $C_{3-8}$  環烷基時，所述的  $C_{3-8}$  環烷基為環戊基；

或，當  $R^{3-3}$  為被一個或多個鹵素取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的鹵素為氟；

或，當  $R^{3-3}$  為被一個或多個鹵素取代的  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為甲基；

或，當  $R^{3-1-1}$  為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基時，所述的雜環烷基為吡啶基；

或，當  $R^{3-1-1}$  為  $C_{1-4}$  的烷基時，所述的  $C_{1-4}$  的烷基為乙基；

或，當  $R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-3}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基時，所述的  $R^{1-1-3}$  的個數為 1 個、2 個或 3 個；

或，當  $R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-3}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基時，所述的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基為吡啶基；

或，當  $R^{1-1-3}$  為  $C_{1-6}$  的烷基時，所述的  $C_{1-6}$  的烷基為甲基。

**【請求項8】** 如請求項1或2所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體，其特徵在於，

$R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基或未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

或， $R^{3-1}$  和  $R^{3-2}$  獨立地為羥基、未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基或未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的苯基；

或， $R^{3-1-1}$  和  $R^{3-1-4}$  獨立地為氰基或鹵素；

或， $R^{1-1}$  和  $R^{1-2}$  獨立地為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、 $C_{1-6}$  的烷氧基、未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基或  $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

或， $R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 的烷基；

或，當 $R^2$ 為甲基或乙基時， $L$ 為 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ ；

或，當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時， $L$ 為 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、或、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 。

【請求項9】如請求項8所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體，其特徵在於，

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基或未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的苯基；

或，當 $R^2$ 為甲基或乙基時， $L$ 為 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ ；

或，當 $R^2$ 為異丙基或環丙基時， $L$ 為 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 。

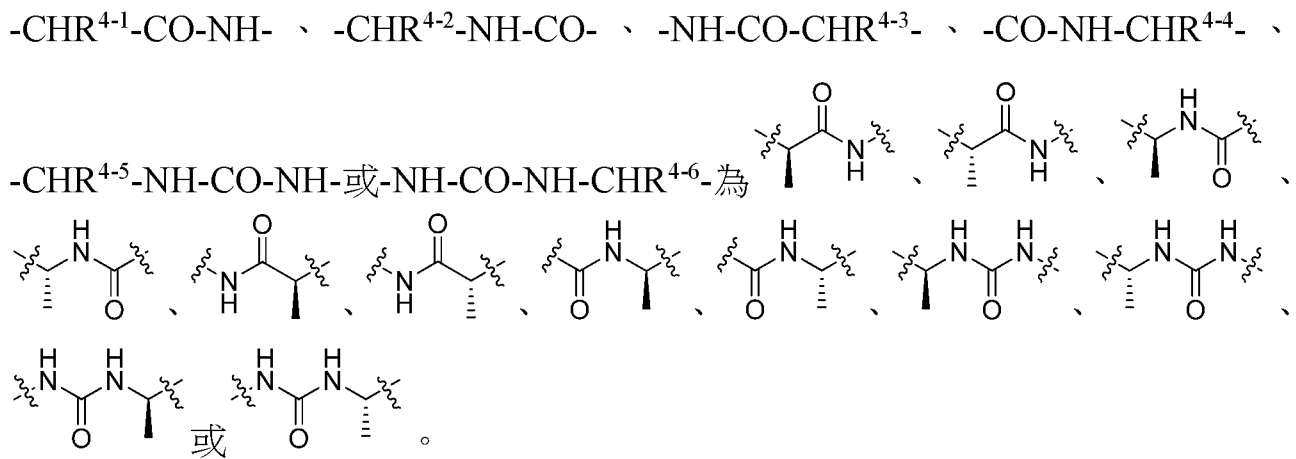
【請求項10】如請求項1或2所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體，其特徵在於，

$R^{1-2}$ 為未取代或 $R^{1-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基、未取代或 $R^{1-1-2}$ 取代的 $C_{3-10}$ 的環烷基、未取代或 $R^{1-1-3}$ 取代的“雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1-3個的3~10元”的雜環烷基或 $\text{NR}^{1-1-4}\text{R}^{1-1-5}$ ；

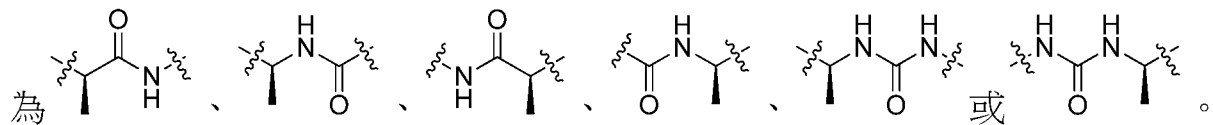
或， $R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-3}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 的烷基；

或，當所述的如式I所示化合物中含有手性C原子時，所述的C原子為S構型或R構型；

或，當 $L$ 為 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 時，所述的



【請求項11】如請求項10所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體，其特徵在於，當L為 -CHR<sup>4-1</sup>-CO-NH-、-CHR<sup>4-2</sup>-NH-CO-、-NH-CO-CHR<sup>4-3</sup>-、-CO-NH-CHR<sup>4-4</sup>-、-CHR<sup>4-5</sup>-NH-CO-NH-或-NH-CO-NH-CHR<sup>4-6</sup>-時，所述的 -CHR<sup>4-1</sup>-CO-NH-、-CHR<sup>4-2</sup>-NH-CO-、-NH-CO-CHR<sup>4-3</sup>-、-CO-NH-CHR<sup>4-4</sup>-、-CHR<sup>4-5</sup>-NH-CO-NH-或-NH-CO-NH-CHR<sup>4-6</sup>-



【請求項12】如請求項1或2所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體，其特徵在於，所述的如式I所示化合物為以下任一方案：

方案 1：

X 為氫；

R<sup>3</sup> 為未取代或 R<sup>3-1</sup> 取代的 C<sub>6-10</sub> 的芳基或未取代或 R<sup>3-2</sup> 取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

R<sup>3-1</sup> 和 R<sup>3-2</sup> 獨立地為羥基、未取代或 R<sup>3-1-1</sup> 取代的 C<sub>1-6</sub> 的烷基或未取代或 R<sup>3-1-4</sup> 取代的 C<sub>6-10</sub> 的芳基；

R<sup>3-1-1</sup> 和 R<sup>3-1-4</sup> 獨立地為氰基或鹵素；

$R^{1-1}$  和  $R^{1-2}$  獨立地為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、 $C_{1-6}$  的烷氧基、未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基或  $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$  ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$  和  $R^{1-1-5}$  獨立地為羥基或  $C_{1-6}$  的烷基；

當  $R^2$  為甲基或乙基時， $L$  為  $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 或 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

當  $R^2$  為異丙基或環丙基時， $L$  為  $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 或 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

$R^{4-1} \sim R^{4-8}$  獨立地為氫、 $C_{1-4}$  的烷基，或者， $R^{4-7}$  和  $R^{4-8}$  與其間的碳原子一起形成  $C_{3-6}$  的環烷基；

方案 2：

$X$  為氫；

$R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基或未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{3-1}$  和  $R^{3-2}$  獨立地為羥基、未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基或未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基；

$R^{3-1-1}$  和  $R^{3-1-4}$  獨立地為氰基或鹵素；

當  $R^2$  為甲基或乙基時， $R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；當  $R^2$  為異丙基或環丙基時， $R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、 $C_{1-6}$  的烷氧基、未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基或  $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$  ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$  和  $R^{1-1-5}$  獨立地為羥基或  $C_{1-6}$  的烷基；

當  $R^2$  為甲基或乙基時， $L$  為  $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 或 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

當  $R^2$  為異丙基或環丙基時， $L$  為  $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 或 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

方案 3：

$X$  為氫；

$R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基或未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自  $N$ 、 $O$  和  $S$  中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{3-1}$  和  $R^{3-2}$  獨立地為羥基、未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基或未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基；

$R^{3-1-1}$  和  $R^{3-1-4}$  獨立地為氰基或鹵素；

$R^{1-1}$  和  $R^{1-2}$  獨立地為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、 $C_{1-6}$  的烷氧基、未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基或  $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$  ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$  和  $R^{1-1-5}$  獨立地為羥基或  $C_{1-6}$  的烷基；

當  $R^2$  為甲基或乙基時， $L$  為  $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ ；

當  $R^2$  為異丙基或環丙基時， $L$  為  $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ ；

方案 4：

X 為氫；

$R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基或未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{3-1}$  和  $R^{3-2}$  獨立地為羥基、未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基或未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基；

$R^{3-1-1}$  和  $R^{3-1-4}$  獨立地為氰基或鹵素；

$R^{1-1}$  和  $R^{1-2}$  獨立地為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、 $C_{1-6}$  的烷氧基、未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基或  $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$  和  $R^{1-1-5}$  獨立地為羥基或  $C_{1-6}$  的烷基；

$R^2$  為環丙基；

L 為  $-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$  或  $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

方案 5：

X 為氫；

$R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基或未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{3-1}$  和  $R^{3-2}$  獨立地為羥基、未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基或未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基；

$R^{3-1-1}$  和  $R^{3-1-4}$  獨立地為氰基或鹵素；

$R^{1-1}$  和  $R^{1-2}$  獨立地為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、 $C_{1-6}$  的烷氧基、未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基或  $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為羥基或 $C_{1-6}$ 的烷基；

$R^2$ 為異丙基；

L 為 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ ；

方案 6：

X 為氫；

$R^3$ 為未取代或 $R^{3-1}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基或未取代或 $R^{3-2}$ 取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{3-1}$ 和 $R^{3-2}$ 獨立地為未取代或 $R^{3-1-1}$ 取代的 $C_{1-6}$ 的烷基或未取代或 $R^{3-1-4}$ 取代的 $C_{6-10}$ 的芳基；

$R^{3-1-1}$ 和 $R^{3-1-4}$ 獨立地為氰基或鹵素；

當  $R^2$  為甲基或乙基時， $R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；當  $R^2$  為異丙基或環丙基時， $R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{1-2}$  獨立地為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基或  $\text{NR}^{1-1-4}\text{R}^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$ 和 $R^{1-1-5}$ 獨立地為 $C_{1-6}$ 的烷基；

當  $R^2$  為 甲 基 或 乙 基 時 ， L 為  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ ；

當  $R^2$  為異丙基或環丙基時，L 為  $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ ；

方案 7：

X 為氫；

$R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $\text{C}_{6-10}$  的芳基或未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{3-1}$  和  $R^{3-2}$  獨立地為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $\text{C}_{1-6}$  的烷基或未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $\text{C}_{6-10}$  的芳基；

$R^{3-1-1}$  和  $R^{3-1-4}$  獨立地為氰基或鹵素；

$R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{1-2}$  獨立地為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $\text{C}_{1-6}$  的烷基、未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $\text{C}_{3-10}$  的環烷基或  $\text{NR}^{1-1-4}\text{R}^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$  和  $R^{1-1-5}$  獨立地為  $\text{C}_{1-6}$  的烷基；

$R^2$  為異丙基或環丙基；

L 為  $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ ；

方案 8：

X 為氫；

$R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基或未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{3-1}$  和  $R^{3-2}$  獨立地為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基或未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基；

$R^{3-1-1}$  和  $R^{3-1-4}$  獨立地為氰基或鹵素；

當  $R^2$  為甲基或乙基時， $R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；當  $R^2$  為異丙基或環丙基時， $R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{1-2}$  獨立地為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基或  $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-4}$  和  $R^{1-1-5}$  獨立地為  $C_{1-6}$  的烷基；

當  $R^2$  為甲基或乙基時，L 為  $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$  或  $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ ；

當  $R^2$  為異丙基或環丙基時，L 為  $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$  或  $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 。

【請求項13】如請求項1或2所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體，其特徵在於，所述的如式I所示化合物為以下任一方案：

方案 9：

X 為氫；

$R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基、未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基或未取代或  $R^{3-3}$  取代的  $C_{6-10}$  芳基并  $C_{3-8}$  環烷基；

$R^{3-1}$  和  $R^{3-2}$  獨立地為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基或未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基；

$R^{3-3}$  為氫或被一個或多個鹵素取代的  $C_{1-6}$  的烷基；

$R^{3-1-1}$  和  $R^{3-1-4}$  獨立地為氰基、鹵素或未取代或  $R^{3-1-1-1}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基；

$R^{3-1-1-1}$  為  $C_{1-4}$  的烷基；

當  $R^2$  為甲基或乙基時， $R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；當  $R^2$  為異丙基或環丙基時， $R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{1-2}$  為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基、未取代或  $R^{1-1-3}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基或  $NR^{1-1-4}R^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-3}$ 、 $R^{1-1-4}$  和  $R^{1-1-5}$  獨立地為  $C_{1-6}$  的烷基；

當  $R^2$  為甲基或乙基時，L 為  $-NH-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-1}-CO-NH-$ 、 $-CHR^{4-2}-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CHR^{4-3}-$ 、 $-CO-NH-CHR^{4-4}-$ 、 $-CHR^{4-5}-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CO-NH-CHR^{4-6}-$ 或 $-CO-NH-CR^{4-7}R^{4-8}-$ ；

當  $R^2$  為異丙基或環丙基時，L 為  $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ ；

方案 10：

X 為氫；

$R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $\text{C}_{6-10}$  的芳基或未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基或未取代或  $R^{3-3}$  取代的  $\text{C}_{6-10}$  芳基并  $\text{C}_{3-8}$  環烷基；

$R^{3-1}$  和  $R^{3-2}$  獨立地為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $\text{C}_{1-6}$  的烷基或未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $\text{C}_{6-10}$  的芳基；

$R^{3-3}$  為氫或被一個或多個鹵素取代的  $\text{C}_{1-6}$  的烷基；

$R^{3-1-1}$  和  $R^{3-1-4}$  獨立地為氰基、鹵素或未取代或  $R^{3-1-1-1}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基；

$R^{3-1-1-1}$  為  $\text{C}_{1-4}$  的烷基；

$R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{1-2}$  獨立地為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $\text{C}_{1-6}$  的烷基、未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $\text{C}_{3-10}$  的環烷基、未取代或  $R^{1-1-3}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基或  $\text{NR}^{1-1-4}\text{R}^{1-1-5}$ ；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$ 、 $R^{1-1-3}$ 、 $R^{1-1-4}$  和  $R^{1-1-5}$  獨立地為  $\text{C}_{1-6}$  的烷基；

$R^2$  為異丙基或環丙基；

L 為 -CO-NH-、-NH-CO-、-NH-CO-NH-、-CHR<sup>4-1</sup>-CO-NH-、-CHR<sup>4-2</sup>-NH-CO-、  
-NH-CO-CHR<sup>4-3</sup>-、-CO-NH-CHR<sup>4-4</sup>-、-CHR<sup>4-5</sup>-NH-CO-NH-、-NH-CO-NH-CHR<sup>4-6</sup>-  
或 -CO-NH-CR<sup>4-7</sup>R<sup>4-8</sup>-；

方案 11：

X 為氫；

R<sup>3</sup> 為未取代或 R<sup>3-1</sup> 取代的 C<sub>6-10</sub> 的芳基或未取代或 R<sup>3-2</sup> 取代的“雜原子選自 N、  
O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

R<sup>3-1</sup> 和 R<sup>3-2</sup> 獨立地為未取代或 R<sup>3-1-1</sup> 取代的 C<sub>1-6</sub> 的烷基或未取代或 R<sup>3-1-4</sup> 取代的  
C<sub>6-10</sub> 的芳基；

R<sup>3-1-1</sup> 和 R<sup>3-1-4</sup> 獨立地為氰基、鹵素或未取代或 R<sup>3-1-1-1</sup> 取代的“雜原子選自 N、  
O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基；

R<sup>3-1-1-1</sup> 為 C<sub>1-4</sub> 的烷基；

當 R<sup>2</sup> 為甲基或乙基時，R<sup>1</sup> 為未取代或 R<sup>1-2</sup> 取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中  
的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；當 R<sup>2</sup> 為異丙基或環丙  
基時，R<sup>1</sup> 為未取代或 R<sup>1-2</sup> 取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原  
子數為 1-3 個的 5~10 元”的雜芳基；

R<sup>1-2</sup> 獨立地為未取代或 R<sup>1-1-1</sup> 取代的 C<sub>1-6</sub> 的烷基、未取代或 R<sup>1-1-2</sup> 取代的 C<sub>3-10</sub>  
的環烷基、未取代或 R<sup>1-1-3</sup> 取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原  
子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基或 NR<sup>1-1-4</sup>R<sup>1-1-5</sup>；

R<sup>1-1-1</sup>、R<sup>1-1-2</sup>、R<sup>1-1-3</sup>、R<sup>1-1-4</sup> 和 R<sup>1-1-5</sup> 獨立地為 C<sub>1-6</sub> 的烷基；

當 R<sup>2</sup> 為甲基或乙基時，L 為 -CHR<sup>4-1</sup>-CO-NH-、-CHR<sup>4-2</sup>-NH-CO-、  
-NH-CO-CHR<sup>4-3</sup>-、-CO-NH-CHR<sup>4-4</sup>-、-CHR<sup>4-5</sup>-NH-CO-NH-或 -NH-CO-NH-CHR<sup>4-6</sup>-；

當  $R^2$  為異丙基或環丙基時， $L$  為  $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-6}-$ ；

方案 12：

$X$  為氫；

$R^3$  為未取代或  $R^{3-1}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基或未取代或  $R^{3-2}$  取代的“雜原子選自  $N$ 、 $O$  和  $S$  中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{3-1}$  和  $R^{3-2}$  獨立地為未取代或  $R^{3-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基或未取代或  $R^{3-1-4}$  取代的  $C_{6-10}$  的芳基；

$R^{3-1-1}$  和  $R^{3-1-4}$  獨立地為氰基或鹵素；

當  $R^2$  為甲基或乙基時， $R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自  $N$ 、 $O$  和  $S$  中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；當  $R^2$  為異丙基或環丙基時， $R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自  $N$ 、 $O$  和  $S$  中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 5~10 元”的雜芳基；

$R^{1-2}$  獨立地為未取代或  $R^{1-1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  的烷基、未取代或  $R^{1-1-3}$  取代的“雜原子選自  $N$ 、 $O$  和  $S$  中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 3~10 元”的雜環烷基或未取代或  $R^{1-1-2}$  取代的  $C_{3-10}$  的環烷基；

$R^{1-1-1}$ 、 $R^{1-1-2}$  和  $R^{1-1-3}$  獨立地為  $C_{1-6}$  的烷基；

當  $R^2$  為甲基時， $L$  為  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-1}-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-2}-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}^{4-4}-$ 或 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ ；

當  $R^2$  為異丙基或環丙基時， $L$  為  $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CHR}^{4-3}-$ 、 $-\text{CHR}^{4-5}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CR}^{4-7}\text{R}^{4-8}-$ ；

方案 13：

當  $R^2$  為甲基或乙基時， $R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-4 個的 5~10 元”的雜芳基；當  $R^2$  為異丙基或環丙基時， $R^1$  為未取代或  $R^{1-2}$  取代的“雜原子選自 N、O 和 S 中的一種或多種，雜原子數為 1-3 個的 5~10 元”的雜芳基；

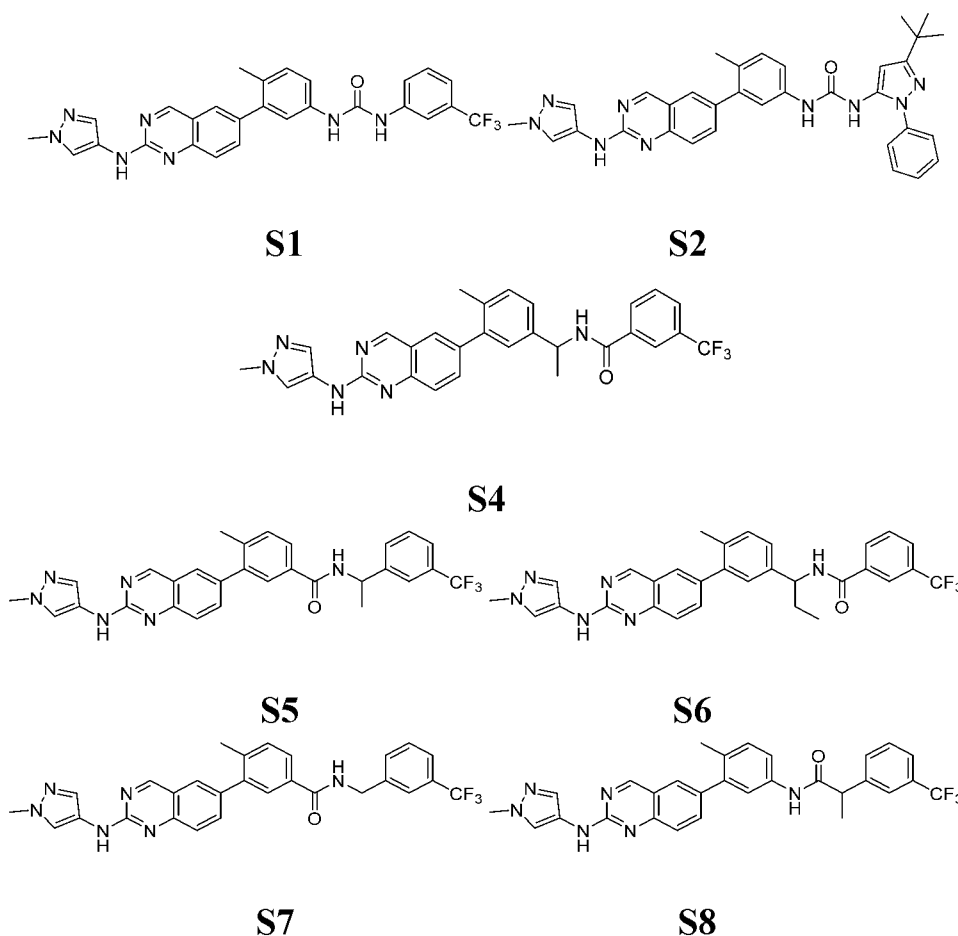
方案 14：

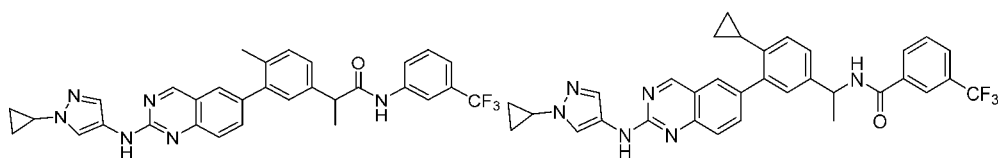
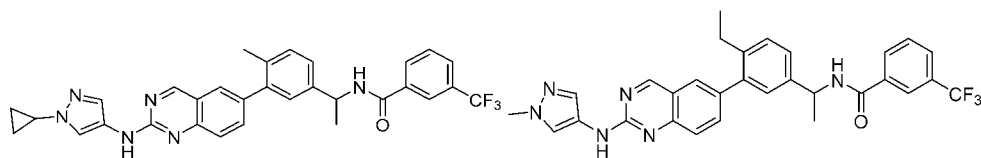
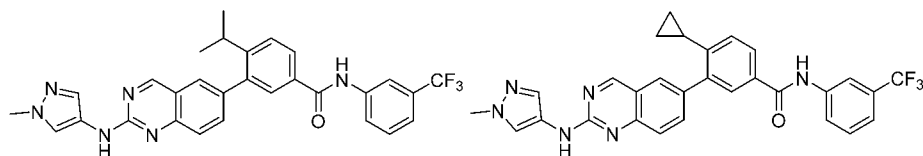
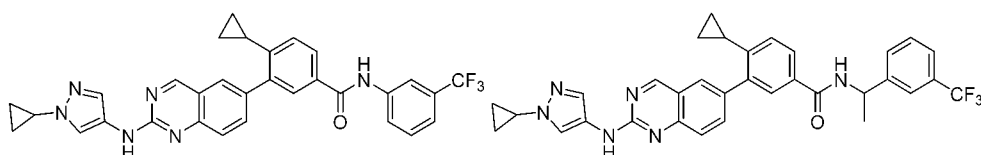
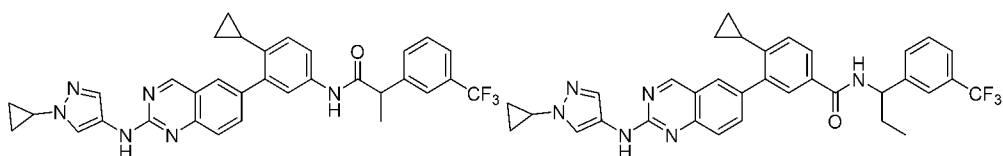
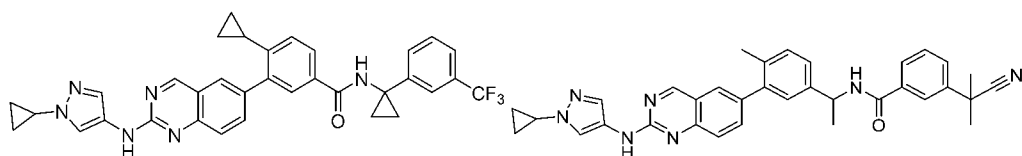
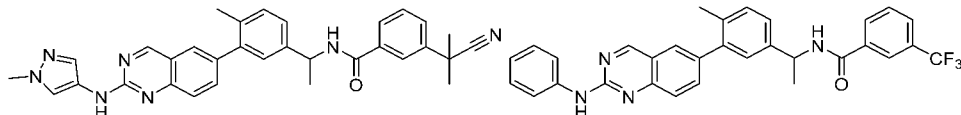
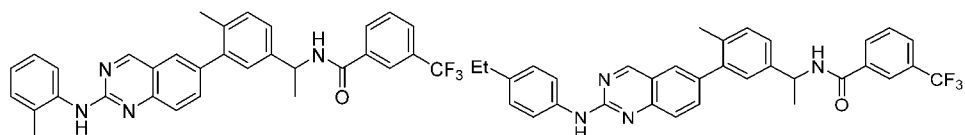
$R^2$  為環丙基；

方案 15：

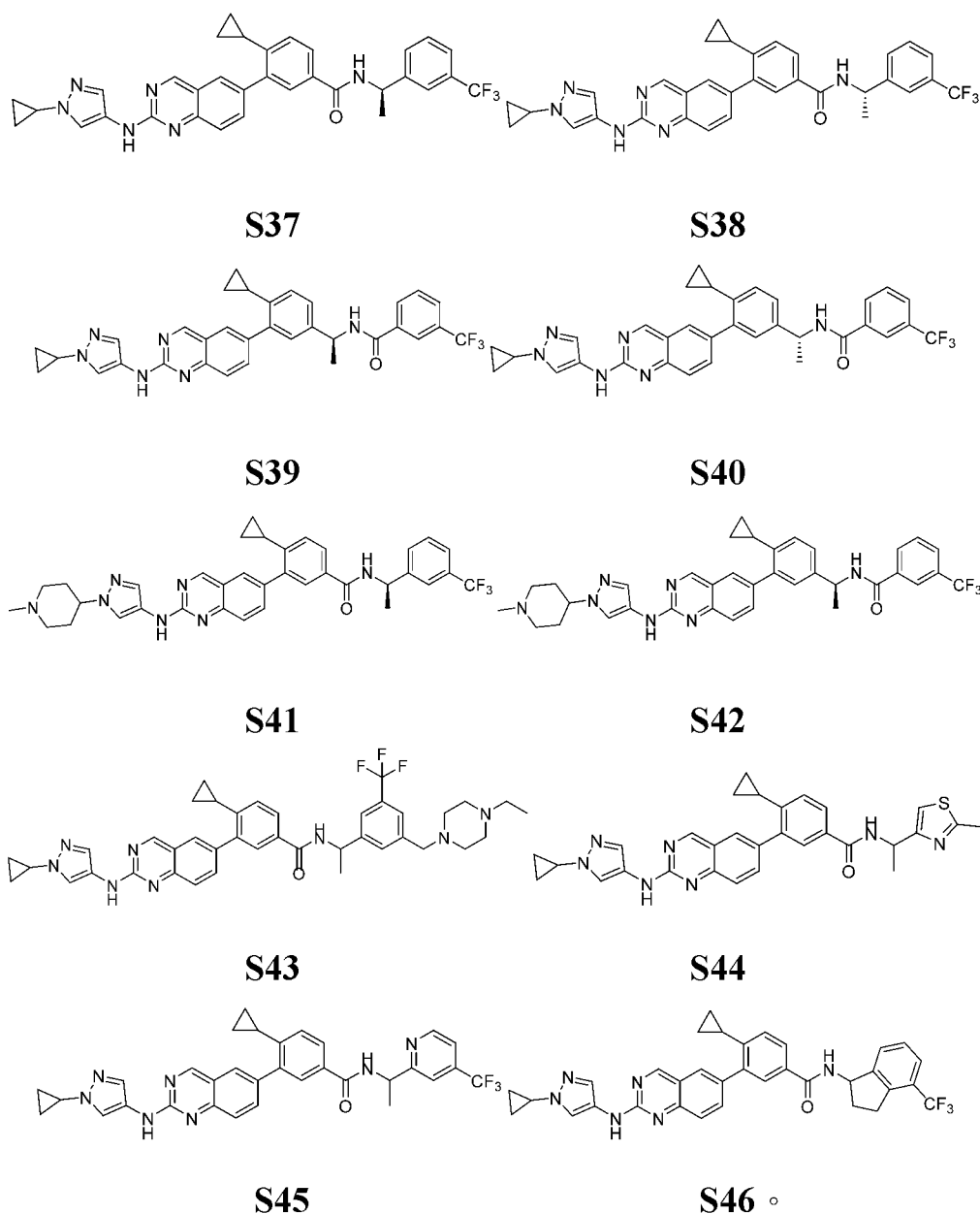
$R^2$  為異丙基。

【請求項14】如請求項1或2所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體，其特徵在於，如式I所示化合物為以下任一化合物：

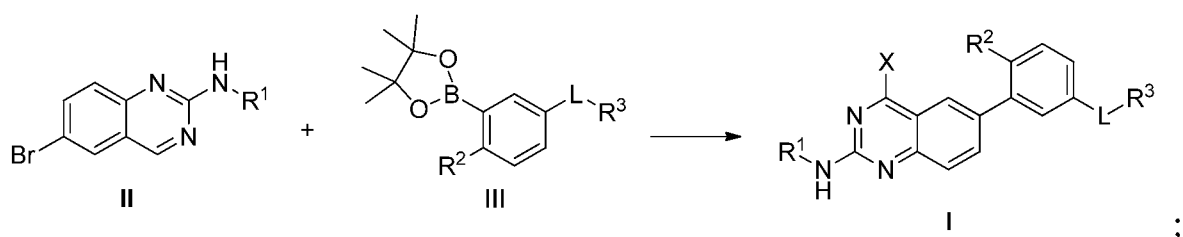


**S9****S10****S11****S12****S13****S14****S15****S16****S17****S18****S19****S20****S21****S22**





【請求項15】一種如請求項1-14中任一項所述的如式I所示化合物的製備方法，其特徵在於，其包括以下步驟：在溶劑中，在鹼和鈀催化劑的作用下，將如式II所示化合物與如式III所示化合物進行如下所示的偶聯反應，即可；



其中，X的定義如請求項1之定義；

L的定義如請求項 1-4 或 8-14 中任一項之定義；

R<sup>1</sup>的定義如請求項 1-8、10 或 12-14 中任一項之定義；

R<sup>2</sup>的定義如請求項 1 或 12-14 中任一項之定義；

R<sup>3</sup>的定義如請求項 1-9 或 12-14 中任一項之定義。

**【請求項16】**一種藥物組合物，其包括如請求項1-14中任一項所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體，和藥用輔料。

**【請求項17】**一種如請求項1-14中任一項所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體、或如請求項16所述的藥物組合物在製備DDR<sub>s</sub>抑制劑中的應用。

**【請求項18】**一種如請求項1-14中任一項所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體、或如請求項16所述的藥物組合物在製備藥物中的應用，其特徵在於，所述的藥物用於治療纖維化、關節炎、動脈粥樣硬化或腫瘤。

**【請求項19】**一種如請求項1-14中任一項所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體、或如請求項16所述的藥物組合物在製備治療DDR<sub>s</sub>相關疾病藥物中的應用。

**【請求項20】**一種藥物組合，其特徵在於，其包括如請求項1-14中任一項所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體和PD-1/PD-L1抑制劑。

【請求項21】一種藥物組合物，其包括如請求項1-14中任一項所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體，PD-1/PD-L1抑制劑，和藥用輔料。

【請求項22】一種如請求項20所述的藥物組合或請求項21所述的藥物組合物在製備用於治療腫瘤的藥物中的應用。

【請求項23】一種如請求項1-14中任一項所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體在製備用於治療腫瘤的藥物中的應用，其特徵在於，所述的如式I所示化合物、其藥學上可接受的鹽、其互變異構體或其立體異構體與PD-1/PD-L1抑制劑聯用。

## 【發明圖式】

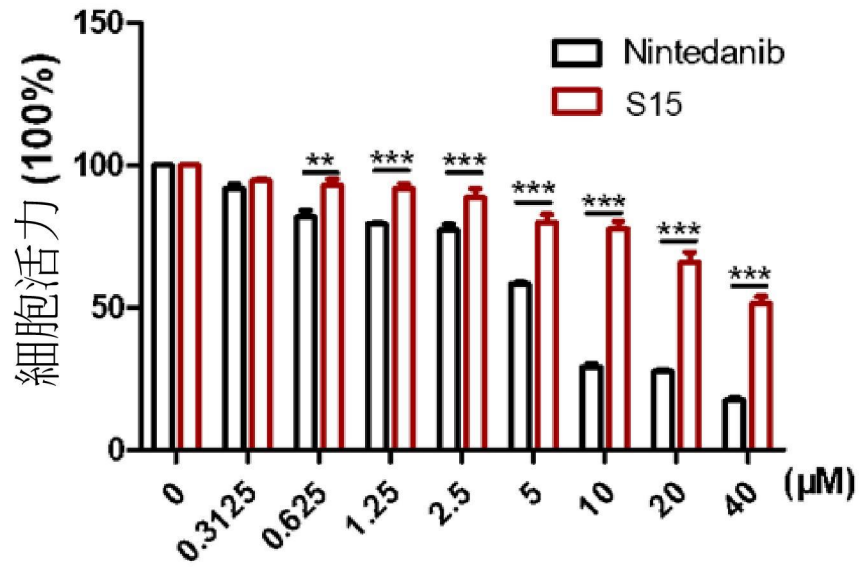


圖 1

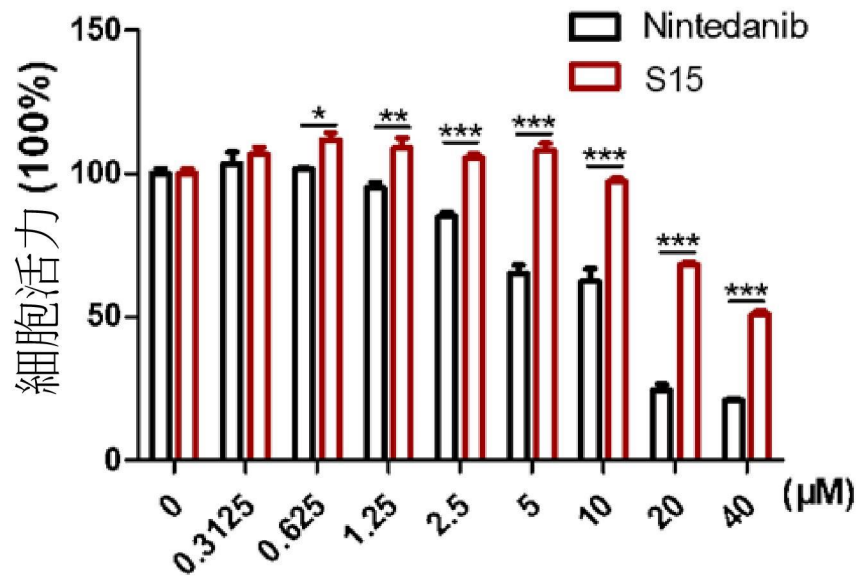


圖 2

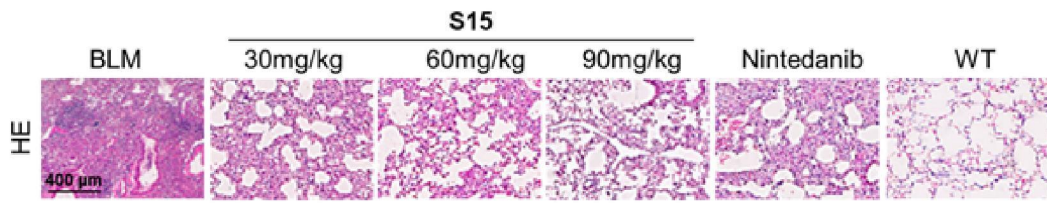


圖 3

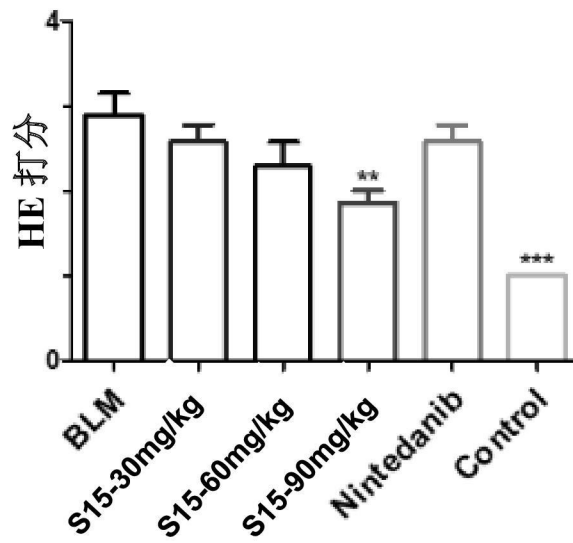


圖 4

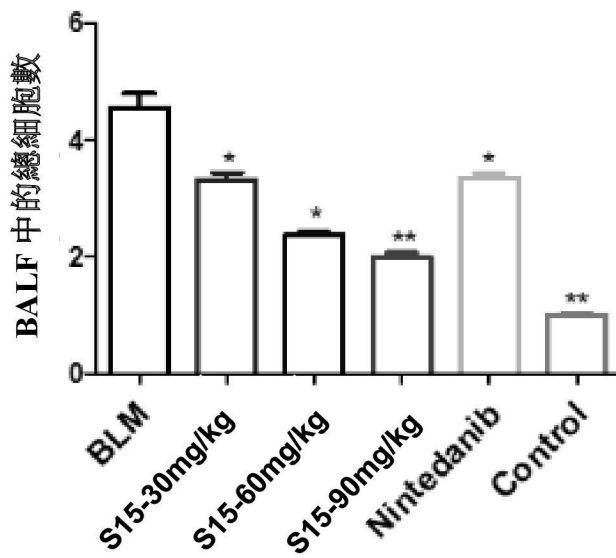


圖 5

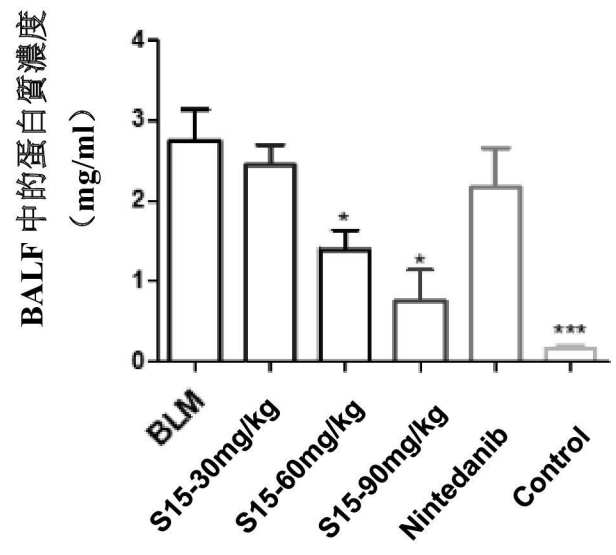


圖 6

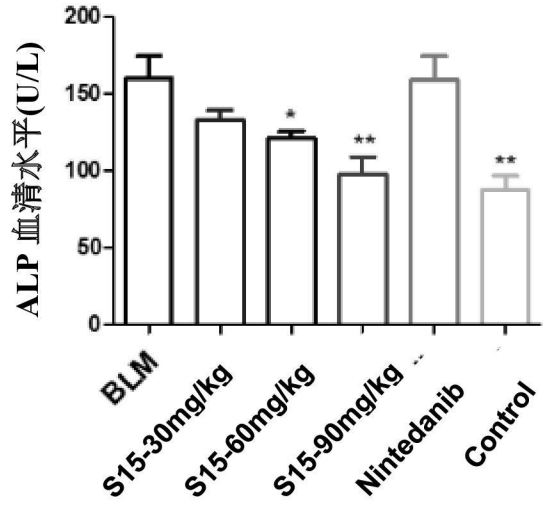


圖 7

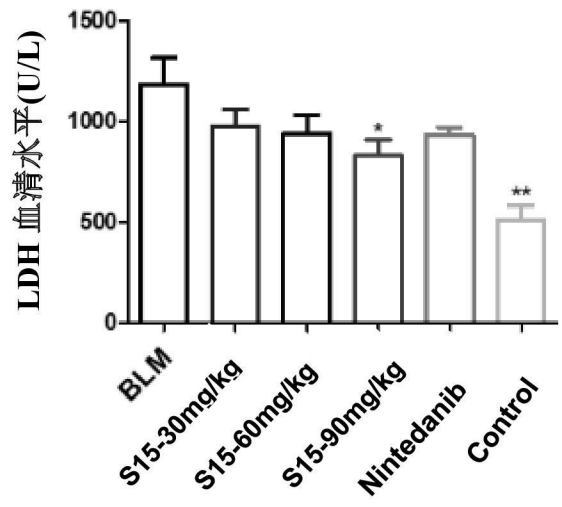


圖 8

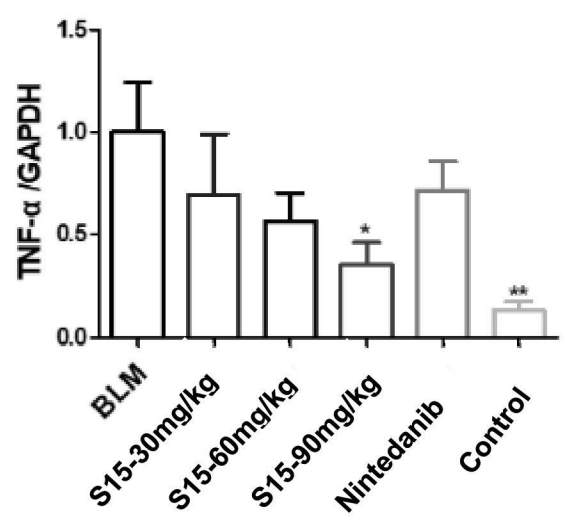


圖9

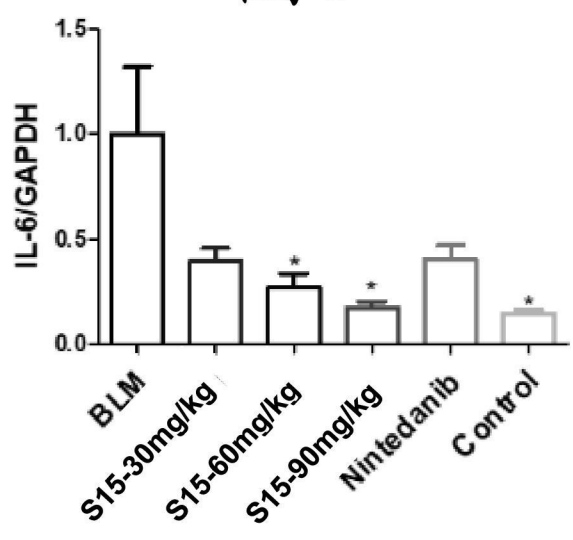


圖10

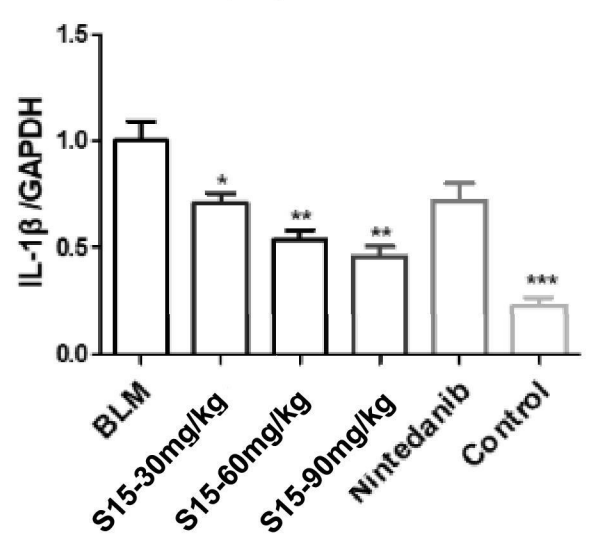


圖11

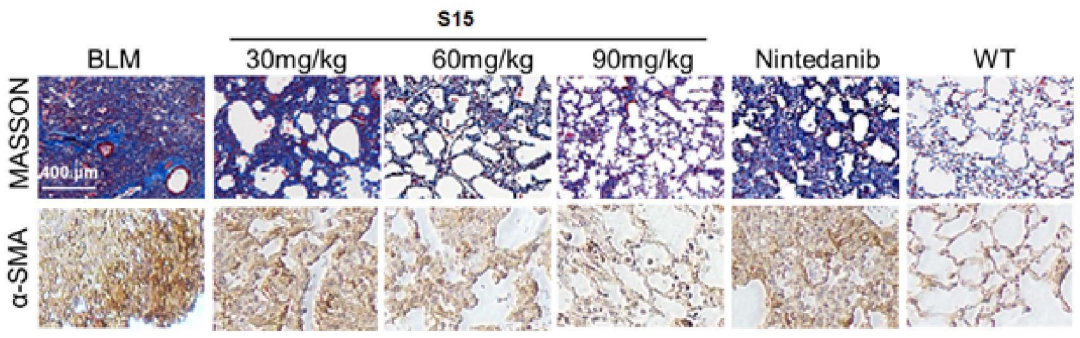


圖 12

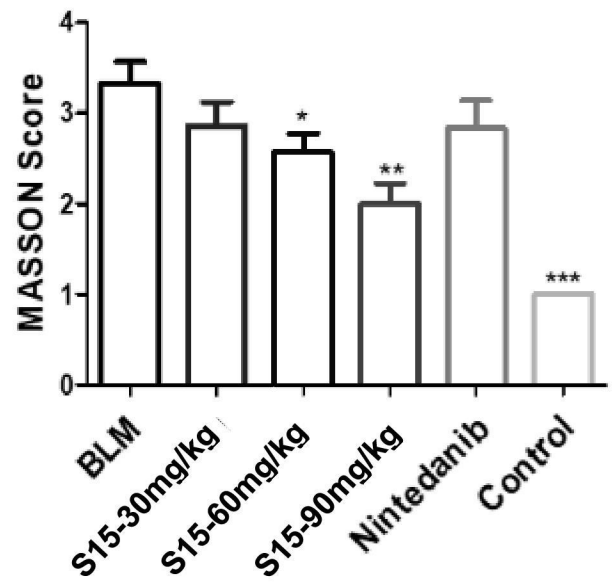


圖 13

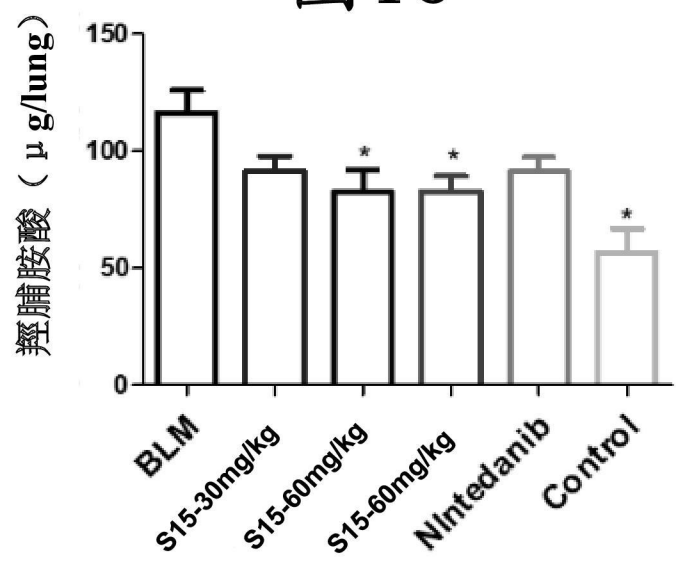


圖 14

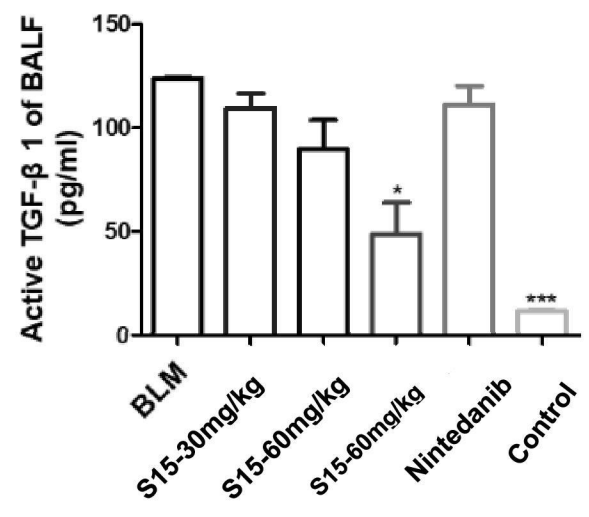


圖 15

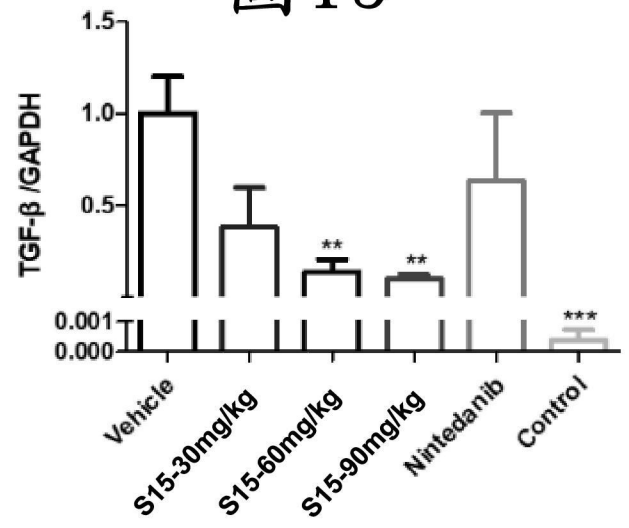


圖 16

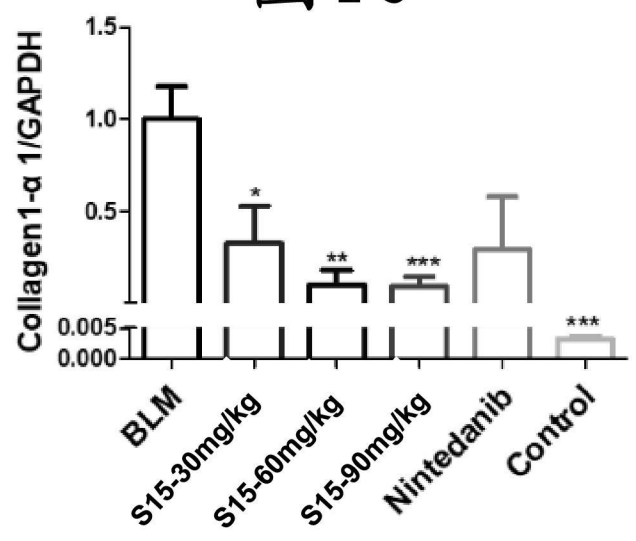


圖 17

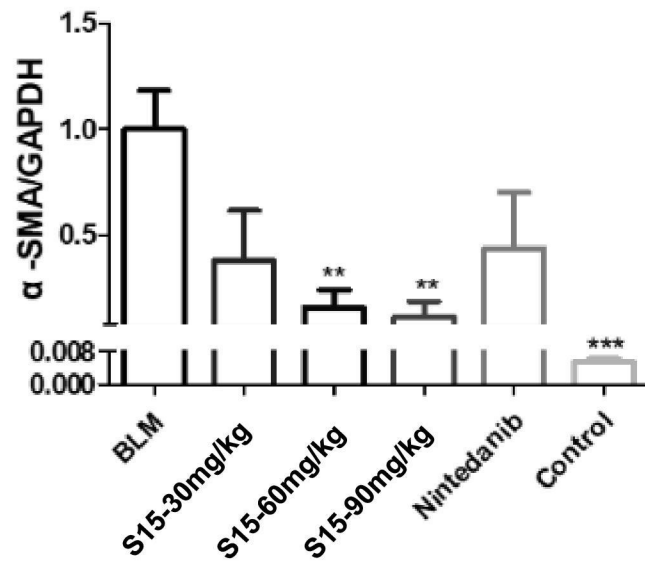


圖 18

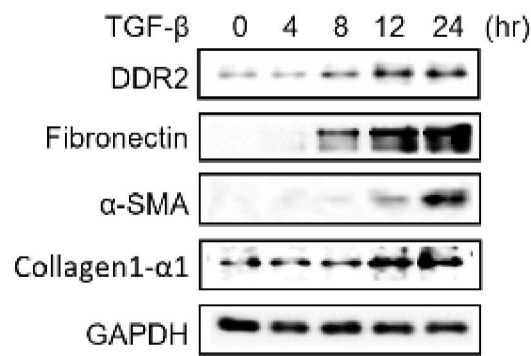


圖 19

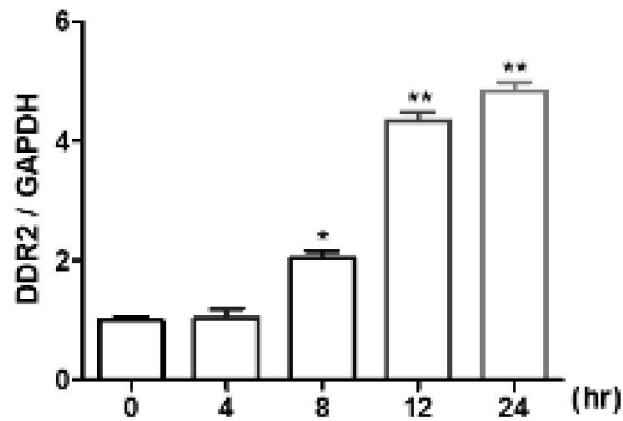


圖 20

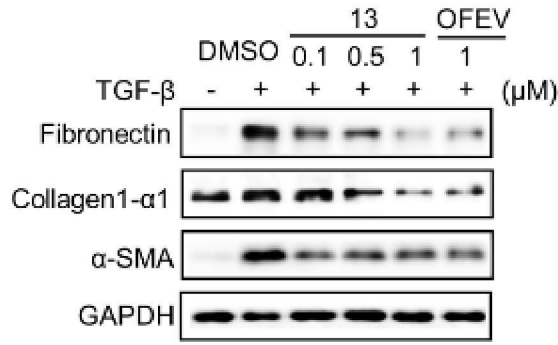


圖 21

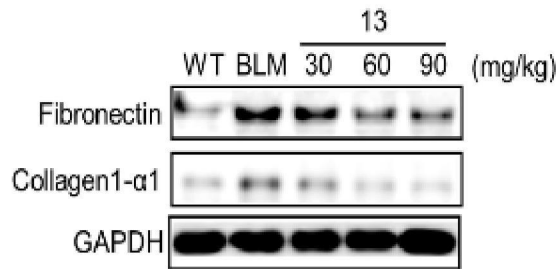


圖 22

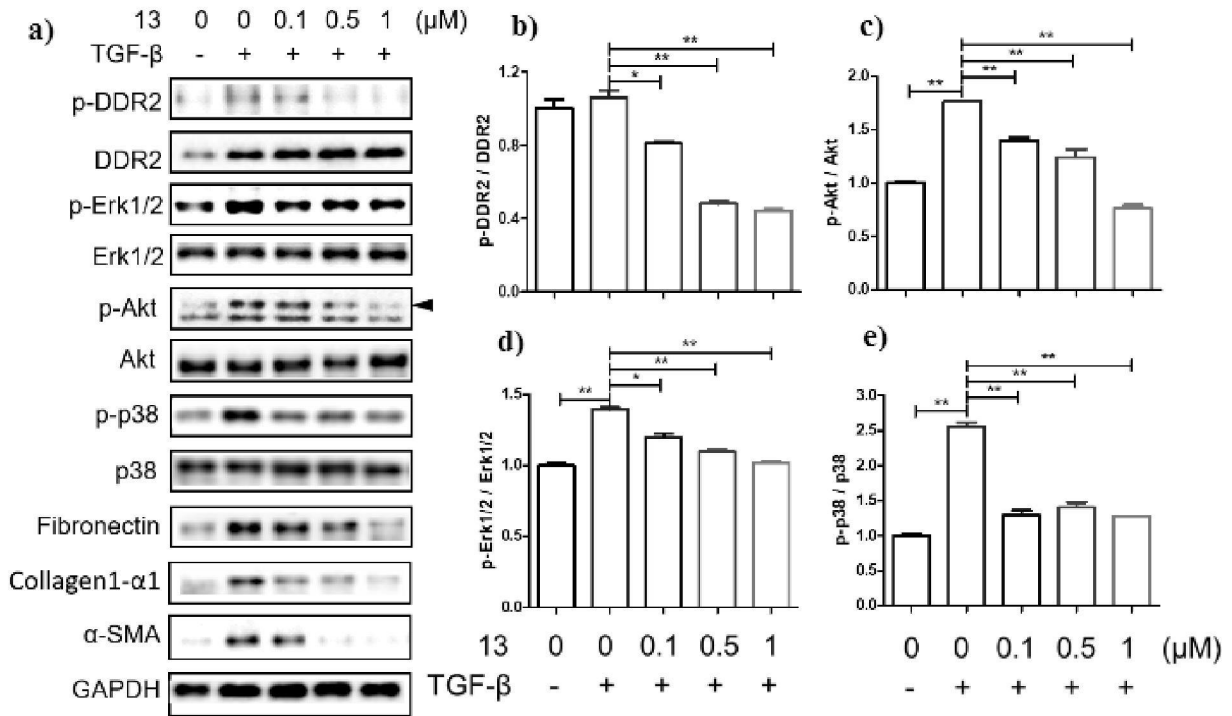


圖 23

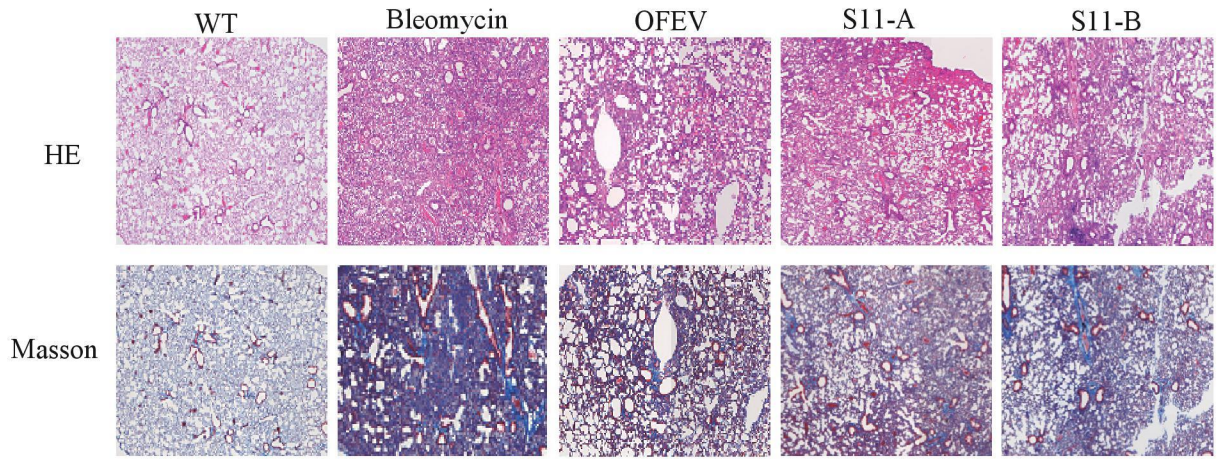


圖 24

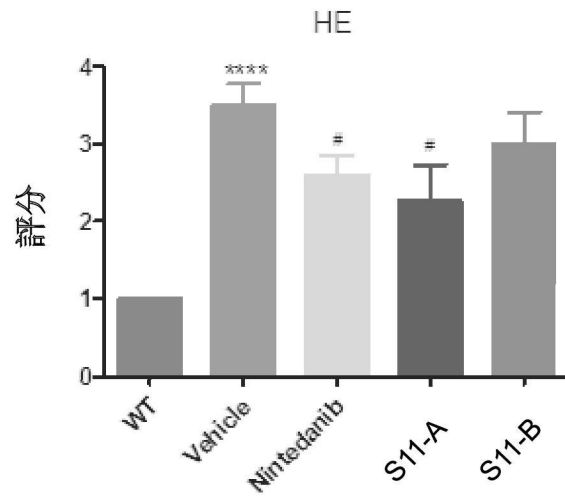


圖 25

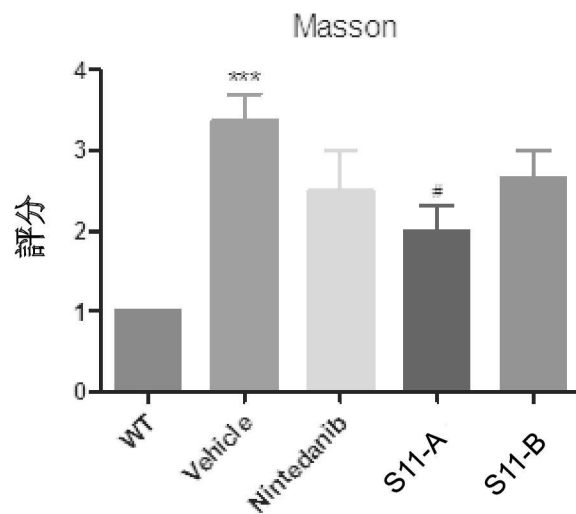


圖 26

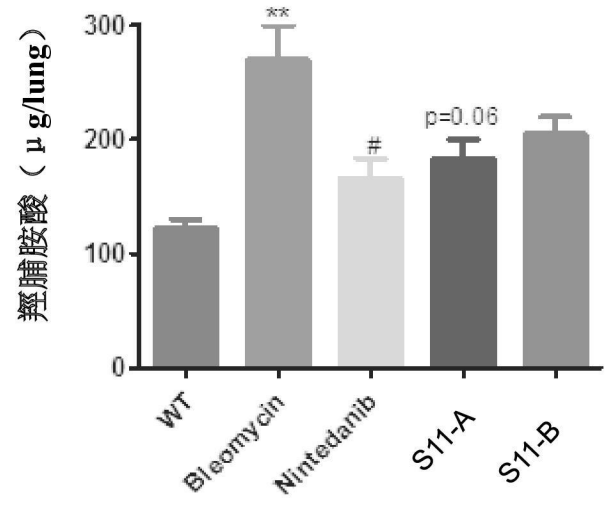


圖 27

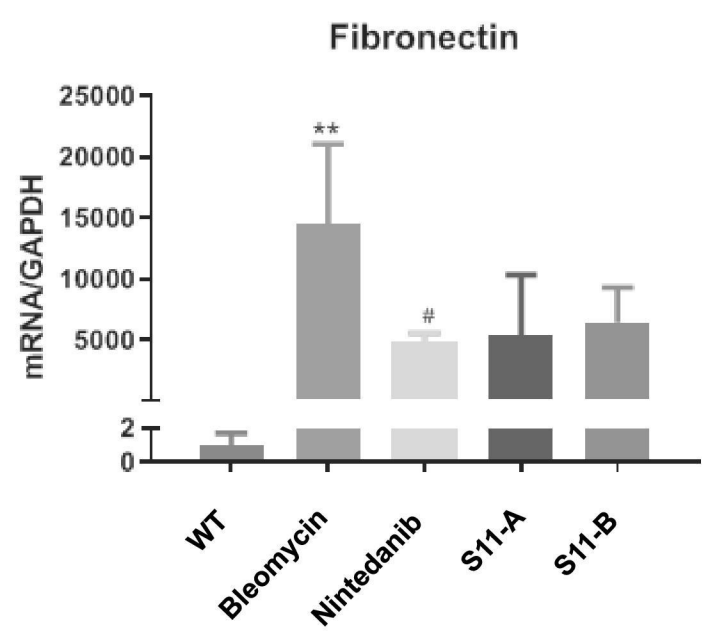


圖 28

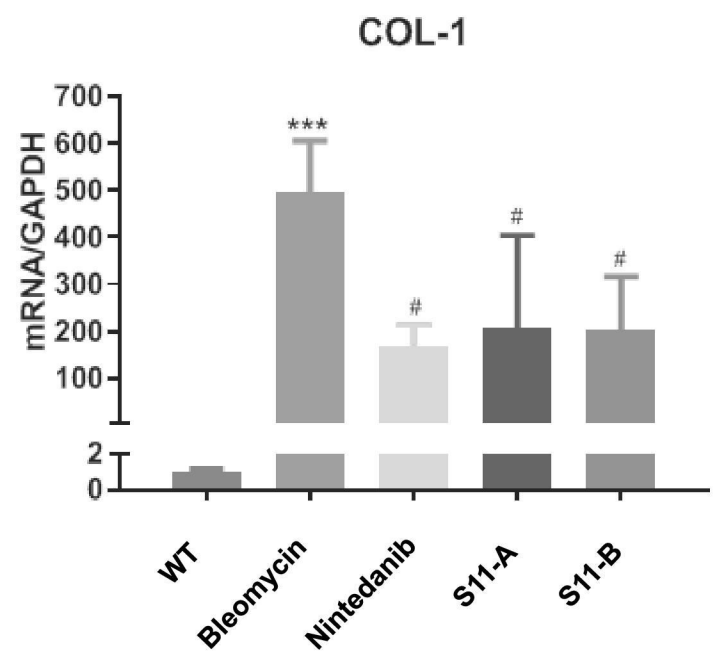


圖 29

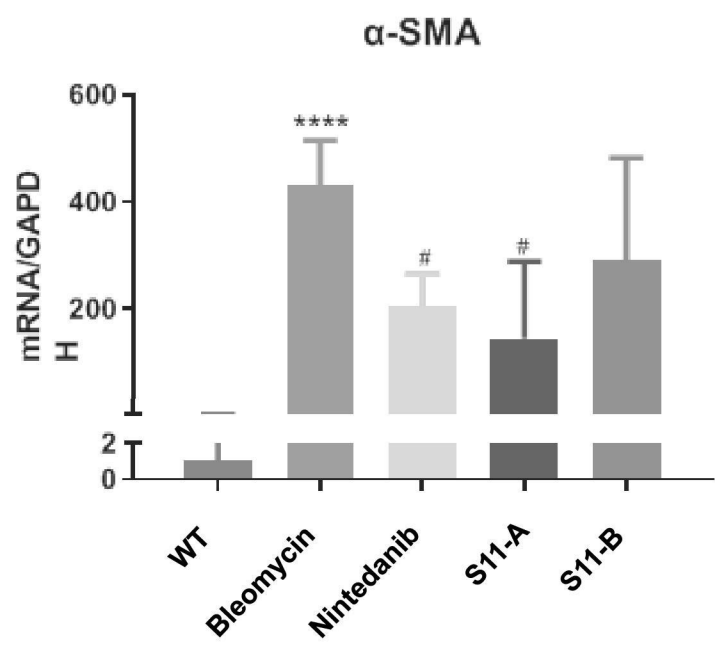


圖 30

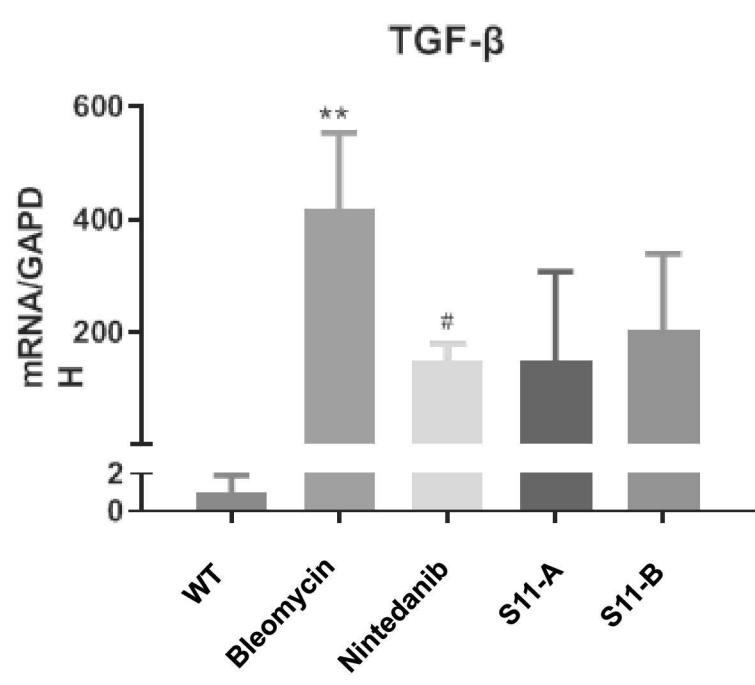


圖31