



(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 I886184 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 06 月 11 日

(21)申請案號：109143051

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 07 日

(51)Int. Cl. : C07D471/12 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/12/10	中國大陸	201911261871.8
2020/01/08	中國大陸	202010019465.7
2020/04/10	中國大陸	202010280611.1
2020/04/30	中國大陸	202010364846.9
2020/07/01	中國大陸	202010627864.1

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

中國大陸

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

中國大陸

(72)發明人：肖華玲 XIAO, HUALING (CN)；劉強 LIU, QIANG (CN)；陸幸運 LU, XINGYUN (CN)；蔡家強 CAI, JIAQIANG (CN)；包如迪 BAO, RUDI (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

CN 104540828A

CN 105683190A

US 4070466A

WO 2019081343A1

期刊 Dingben Chen, et al. Cascade synthesis of azoquinazolinones by Cu(I)-catalyzed C-N coupling/C-H activation/C-N formation reactions under O<sub>2</sub> Tetrahedron 2013/05/23

期刊 Guerrini, G.et al. Pyrazolo[1,5-a]quinazoline scaffold as 5-deaza analogue of pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine system: synthesis of new derivatives, biological activity on GABAA receptor subtype and molecular dynamic study. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry 2015/03/20

期刊 Unzue A, et al. Fragment-Based Design of Selective Nanomolar Ligands of the CREBBP Bromodomain. J Med Chem. 2015/07/15

期刊 Taliani S,et al. Phenylpyrazolo[1,5-a]quinazolin-5(4H)-one: a suitable scaffold for the development of noncamptothecin topoisomerase I (Top1) inhibitors. J Med Chem. 2013/09/26

網路文獻 Registry of STN, CAS,

網路文獻 Registry of STN, CAS,

審查人員：藍羿軒

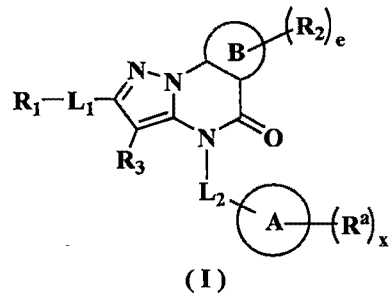
申請專利範圍項數：35 項 圖式數：0 共 168 頁

(54)名稱

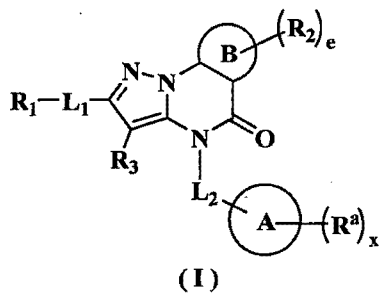
含吡唑多環類衍生物抑制劑、其製備方法和應用

(57)摘要

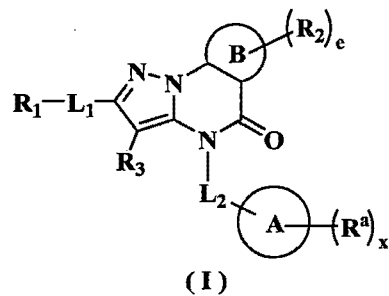
本發明涉及含吡唑多環類衍生物抑制劑、其製備方法和應用。特別地，本發明涉及通式(I)所示的化合物、其製備方法及含有該化合物的醫藥組成物，及其作為 P2X3 抑制劑在治療 P2X3 受體功能障礙疾病中的用途，特別是在治療神經源性疾病的用途，其中通式(I)中的各取代基與說明書中的定義相同。



The present invention relates to a pyrazole-containing polycyclic derivative inhibitor, a preparation method therefor and the application thereof. In particular, the present invention relates to a compound represented by the general formula (I), a preparation method therefor, and a pharmaceutical composition containing the compound, and the use thereof as a P2X3 inhibitor in the treatment of P2X3 receptor dysfunction diseases, especially in the treatment of neurogenic diseases. Wherein, each substituent in the general formula (I) has the same definition as in the specification.



特徵化學式：

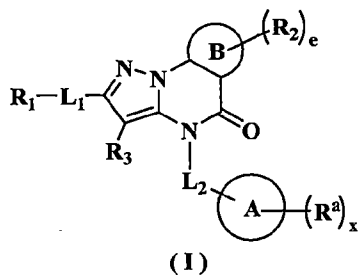


## 【發明摘要】

- 【中文發明名稱】 含吡唑多環類衍生物抑制劑、其製備方法和應用
- 【英文發明名稱】 PYRAZOLE-CONTAINING POLYCYCLIC DERIVATIVE INHIBITOR, PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

## 【中文】

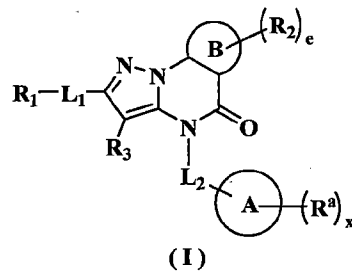
本發明涉及含吡唑多環類衍生物抑制劑、其製備方法和應用。特別地，本發明涉及通式(I)所示的化合物、其製備方法及含有該化合物的醫藥組成物，及其作為 P2X3 抑制劑在治療 P2X3 受體功能障礙疾病中的用途，特別是在治療神經源性疾病的用途，其中通式(I)中的各取代基與說明書中的定義相同。



## 【英文】

The present invention relates to a pyrazole-containing polycyclic derivative inhibitor, a preparation method therefor and the application thereof. In particular, the present invention relates to a compound represented by the general formula (I), a preparation method therefor, and a pharmaceutical composition containing the compound, and the use thereof as a P2X3 inhibitor in the treatment of P2X3 receptor

dysfunction diseases, especially in the treatment of neurogenic diseases. Wherein, each substituent in the general formula (I) has the same definition as in the specification.



【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

本案無圖式

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 含吡唑多環類衍生物抑制劑、其製備方法和應用

【英文發明名稱】 PYRAZOLE-CONTAINING POLYCYCLIC DERIVATIVE  
INHIBITOR, PREPARATION METHOD THEREFOR  
AND APPLICATION THEREOF

### 【技術領域】

【0001】 本發明屬於藥物合成領域，具體涉及一種含吡唑多環類衍生物抑制劑及其製備方法和應用。

### 【先前技術】

【0002】 P2X 受體(P2X receptors)或稱為 P2X 嘌呤受體(P2X purinoreceptor)是一個陽離子滲透型 ATP 配體門控離子通道家族，能同細胞外的 ATP 結合。P2X 受體具有七個亞基，以同源三聚體或異源三聚體的形式存在，主要表達於神經系統的神經末梢(突觸前和突觸後)，調節突觸傳遞。P2X3 受體是 P2X 家族成員之一，是感受上呼吸道刺激和觸發咳嗽反射的關鍵感覺受體，被認為在特定感覺神經的致敏(sensitisation)中發揮了關鍵作用，參與疼痛和咳嗽，並參與骨癌痛的感知，阻斷 P2X3 可以抑制咳嗽的信號刺激。

【0003】 咳嗽是機體的防禦性神經反射，有利於清除呼吸道分泌物和有害因子，但頻繁劇烈的咳嗽會對患者等工作、生活和社會活動造成嚴重影響。咳嗽分為急性、亞急性、慢性咳嗽。慢性咳嗽(Chronic cough)為咳嗽時間>8 週，以咳嗽為主要或唯一症狀者，胸部影像學檢查肺內無明顯病變。慢性咳嗽一直被認為

是各種疾病的後果，如哮喘/嗜酸性支氣管炎、鼻炎和胃食管反酸病。然而，最近的證據表明，慢性咳嗽是一種臨床症狀，具有獨特的內在病理生理學特徵的神經過敏。不明原因慢性咳嗽或特發性咳嗽，此類以慢性刺激性乾咳為主要表現，對外界刺激較敏感，普遍存在咳嗽高敏感性，咳嗽高敏感性是其生理病理機制。咳嗽相關傳入神經異常可能是難治性或原因不明的慢性咳嗽的原因。慢性咳嗽可引起心血管、消化、神經、泌尿、肌肉骨骼等多個系統的併發症，如尿失禁、暈厥、失眠、焦慮等。

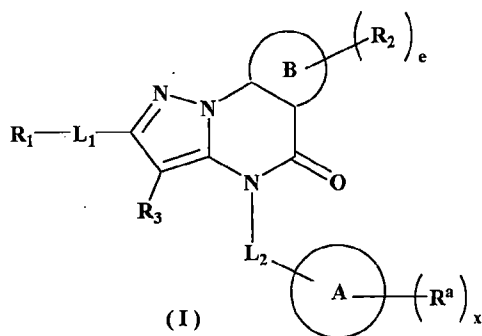
**【0004】** 基於咳嗽高敏綜合症的病理生理學特徵，治療應以降低咳嗽敏感性為目的。目前治療選擇有限，包括藥物治療手段和非藥物治療手段。臨床研究結果顯示神經調節因子類藥物加巴噴丁治療有效，其他藥物如阿米替林，巴氯芬、卡馬西平、普瑞巴林等亦可選用。嚴重咳嗽可適當給予鎮咳治療，鎮咳藥物主要分為中樞性鎮咳藥和外周性鎮咳藥。中樞性鎮咳藥物分為依賴性鎮咳藥(嗎啡類生物鹼及其衍生物)和非依賴性鎮咳藥(人工合成的右美沙芬和噴托維林)，前者具有成癮性和麻醉性等副作用，後者臨床應用十分廣泛。外周性鎮咳藥也稱為末梢鎮咳藥，藉由抑制咳嗽反射弧中的某一環節而起到鎮咳作用，包括局部麻醉藥(那可丁、苯佐那酯)和黏膜防護劑(苯丙哌林和莫吉司坦)。

**【0005】** 目前，市場上尚未有已批准上市的 P2X3 受體拮抗劑小分子藥物。現在處在臨床階段的 P2X3 受體拮抗劑藥物有默克(Merck & Co)的 MK-7264，其用於治療慢性咳嗽、疼痛和肺纖維化等疾病，其對 P2X3/P2X2/3 選擇性低，安全性好但具有味覺喪失等副作用，目前適應症慢性咳嗽已經入臨床 III 期研究。貝勒斯健康(Bellus Health)的 BLU5937，具有較高的選擇性，且在 I 期臨床試驗中未出現味覺等副作用，2020 年 7 月 6 日，貝勒斯健康公佈了 BLU-5937 的 2 期

RELIEF 試驗在難治性慢性咳嗽患者中的主要研究結果：在 II 期臨床研究中，RELIEF 試驗在任何劑量下均未達到安慰劑調整後咳嗽頻率降低的主要終點的統計學意義。另外，拜耳(Bayer)的 BAY-1817080 和 BAY-1902607，Shionogi 公司的 S-600918，適應症慢性咳嗽目前處在臨床 I/II 期。因此，迫切需要開發安全性好、非成癮麻醉性、具有高選擇性的 P2X3 受體抑制劑藥物用於治療慢性咳嗽等疾病，以滿足巨大的市場需求。

### 【發明內容】

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



其中：

$L_1$  選自鍵、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}(CH_2)_{n2}-$ 、  
 $-(CH_2)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}O(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、  
 $(CR_{aa}R_{bb})_{n1}S(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}(CH_2)_{n2}NR_{cc}-$ 、  
 $(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{n2}-$ 、  
 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{n2}NR_{aa}-$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{n2}-$ ；

$R_{aa} \sim R_{cc}$  各自獨立的選自氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷

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

或者， $R_{aa}\sim R_{cc}$  中任意兩個鏈接形成環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，任選地可以進一步被取代；

$L_2$  選自鍵、 $-(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}C(O)(CR_{dd}R_{cc})_{n4}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}C(O)NR_{dd}(CH_2)_{n4}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}(CR_{dd}R_{ee})_{n4}-$ 、 $-(CR_{dd}R_{ee})_{n3}O(CH_2)_{n4}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}O(CR_{dd}R_{ee})_{n4}-$ 、 $-(CR_{dd}R_{ee})_{n3}S(CH_2)_{n4}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}S(CR_{dd}R_{ee})_{n4}-$ 、 $-(CR_{dd}R_{ee})_{n3}(CH_2)_{n4}NR_{ff}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}NR_{dd}(CR_{ee}R_{ff})_{n4}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}NR_{dd}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n3}P(O)R_{dd}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}S(O)_{n4}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}S(O)_{n4}NR_{dd}-$ 或 $-(CH_2)_{n3}NR_{dd}S(O)_{n4}-$ ；

$R_{dd}\sim R_{ff}$  各自獨立的選自氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基或雜芳基氧基，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基和雜芳基氧基，任選地可以進一步被取代；

或者， $R_{dd}\sim R_{ff}$  中任意兩個鏈接形成環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，任選地可以進一步被取代；

環 A 選自環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

$R_1$  選自氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基或雜芳基氧基，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、

烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基芳基氧基、雜芳基和雜芳基氧基，任選地可以進一步被取代；

環 B 選自環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

R<sub>2</sub> 選自氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基或雜芳基氧基，該胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基芳基氧基、雜芳基和雜芳基氧基，任選地可以進一步被取代；

R<sub>3</sub> 選自氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基或雜芳基氧基，該胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，任選地可以進一步被取代；

R<sup>a</sup> 選自氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、硫基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n5}R_{gg}$ 、 $-(CH_2)_{n5}OR_{gg}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)OR_{gg}$ 、 $-(CH_2)_{n5}SR_{gg}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{gg}C(O)(CH_2)_{n6}R_{hh}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{gg}C(O)OR_{hh}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{gg}C(O)NR_{hh}R_{ii}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{gg}R_{hh}$ 、 $NR_{gg}(CH_2)_{n5}R_{hh}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{gg}(CH_2)_{n6}R_{hh}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)R_{gg}$ 、 $OC(R_{gg}R_{hh})_{n5}(CH_2)_{n6}R_{ii}$ 、 $-(CH_2)_{n5}S(O)_{n6}R_{gg}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{gg}S(O)_{n6}R_{hh}$ 、 $CH=CH(CH_2)_{n5}R_{gg}$ 、 $-CH=CH(CH_2)_{n5}NR_{gg}R_{hh}$ 、 $-CH=CH(CH_2)_{n5}NR_{gg}C(O)R_{hh}$  或  $CH=CH(CH_2)_{n5}NR_{gg}C(O)NR_{hh}R_{ii}$ ，該胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷

基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，任選地可以進一步被取代；

$R_{gg} \sim R_{ii}$  各自獨立的選自氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基或雜芳基氧基，該胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基和雜芳基氧基，任選地可以進一步被取代；

或者， $R_{gg} \sim R_{ii}$  中任意兩個鏈接形成環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，任選地可以進一步被取代；

$x$  為 0~6 的整數；

$e$  為 0~6 的整數；

$n1$ 、 $n3$ 、 $n5$  各自獨立地為 0~3 的整數；且

$n2$ 、 $n4$ 、 $n6$  各自獨立地為 0~2 的整數。

【0007】 在本發明進一步較佳的實施方式中，該式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其特徵在於， $L_1$  選自鍵、 $-(CH_2)_{n1}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n2}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}(CH_2)_{n2}$ 、 $-(CH_2)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}O(CH_2)_{n2}$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CR_{aa}R_{bb})_{n2}$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}S(CH_2)_{n2}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CR_{aa}R_{bb})_{n2}$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}(CH_2)_{n2}NR_{cc}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n2}$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n2}$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{n2}$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{n2}NR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{n2}$ ；

較佳鍵、 $-(\text{CH}_2)_{n1}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{O}(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n2}-$ 、  
 $(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{n2}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}-$ 、  
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}(\text{CH}_2)_{n2}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})-$ ；

更佳鍵、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ；

$\text{R}_{aa}\sim\text{R}_{cc}$ 各自獨立的選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、  
 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{1-6}$ 氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 鹵烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$   
 $\text{C}_{1-6}$ 羥烷基、氰基取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{3-12}$ 環烷基、3-12員雜環基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基或5-14  
員雜芳基，該胺基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{1-6}$ 氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 鹵烷基、  
 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 鹵烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 羥烷基、氰基取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{3-12}$ 環烷基、3-  
12員雜環基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基和5-14員雜芳基，任選地被氫、氖、鹵素、胺基、羥基、  
氰基、硝基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{1-6}$ 氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷  
氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 鹵烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 羥烷基、氰基取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{3-12}$ 環烷基、3-12員  
雜環基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基和5-14員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或者， $\text{R}_{aa}\sim\text{R}_{cc}$ 中任意兩個鏈接形成 $\text{C}_{3-12}$ 環烷基、3-12員雜環基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基  
或5-14員雜芳基，該 $\text{C}_{3-12}$ 環烷基、3-12員雜環基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基和5-14員雜芳基，  
任選地被氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔  
基、 $\text{C}_{1-6}$ 氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 鹵烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 羥烷基、氰基  
取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{3-12}$ 環烷基、3-12員雜環基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基和5-14員雜芳基中的  
一個或多個取代基所取代；

$n1$ 為0~3的整數；且

$n2$ 為0~2的整數。

【0008】 在本發明進一步較佳的實施方式中，該式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中， $L_1$  選自鍵或 $-C(O)-$ 。

【0009】 在本發明進一步較佳的實施方式中，該式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其特徵在於， $L_2$  選自鍵、 $-(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}C(O)(CR_{dd}R_{ee})_{n4}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}C(O)NR_{dd}(CH_2)_{n4}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}(CR_{dd}R_{ee})_{n4}-$ 、 $-(CR_{dd}R_{ee})_{n3}O(CH_2)_{n4}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}O(CR_{dd}R_{ee})_{n4}-$ 、 $-(CR_{dd}R_{ee})_{n3}S(CH_2)_{n4}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}S(CR_{dd}R_{ee})_{n4}-$ 、 $-(CR_{dd}R_{ee})_{n3}(CH_2)_{n4}NR_{ff}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}NR_{dd}(CR_{ee}R_{ff})_{n4}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}NR_{dd}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n3}P(O)R_{dd}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}S(O)_{n4}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}S(O)_{n4}NR_{dd}-$ 或 $-(CH_2)_{n3}NR_{dd}S(O)_{n4}-$ ；

較佳 $-(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}O-$ 、 $-(CH_2)_{n3}S-$ 、 $-(CH_2)_{n3}NR_{dd}-$ 、 $-(CH_2)_{n3}C(O)NR_{dd}-$ 或 $-(CH_2)_{n3}NR_{dd}C(O)-$ ；

更佳 $-CH_2C(O)NH-$ ；

$R_{dd} \sim R_{ff}$ 各自獨立的選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 氖代烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-6}$ 羥烷基、氰基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-12}$ 環烷基、3-12員雜環基、 $C_{6-14}$ 芳基或5-14員雜芳基，該胺基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 氖代烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-6}$ 羥烷基、氰基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-12}$ 環烷基、3-12員雜環基、 $C_{6-14}$ 芳基和5-14員雜芳基，任選地被氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 氖代烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-6}$ 羥烷基、氰基取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-12}$ 環烷基、3-12員雜環基、 $C_{6-14}$ 芳基和5-14員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或者， $R_{dd} \sim R_{ff}$  中任意兩個鏈接形成  $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基，該  $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

$n_3$  為 0~3 的整數；且

$n_4$  為 0~2 的整數。

**【0010】** 在本發明進一步較佳的實施方式中，該式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，環 A 選自  $C_{3-8}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基；較佳  $C_{6-10}$  芳基或 5-10 員雜芳基；更佳苯基、噁二唑基或吡啶基。

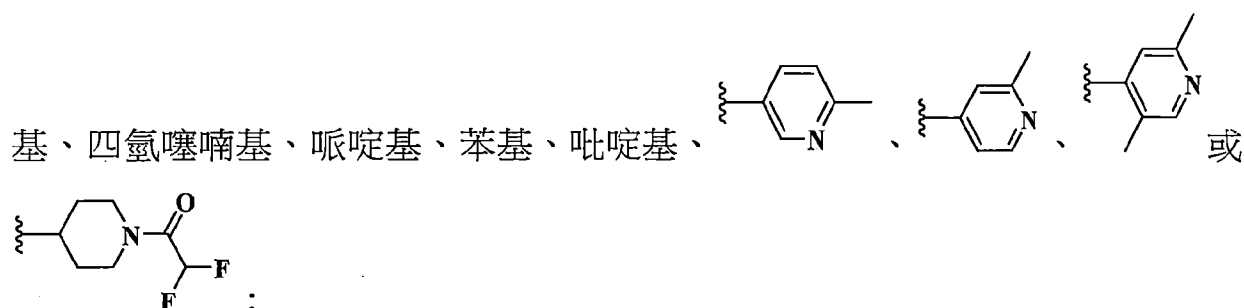
**【0011】** 在本發明進一步較佳的實施方式中，該式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽， $R_1$  選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{6-14}$  芳基氧基、5-14 員雜芳基或 5-14 員雜芳基氧基，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{6-14}$  芳基氧基、5-14 員雜芳基和 5-14 員雜芳基氧基，任選地被氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{6-14}$  芳基氧基、5-14 員雜芳基、5-14 員雜芳基氧基、 $-(CH_2)_{m_1}OR_a$ 、 $-(CH_2)_{m_1}SR_a$ 、 $-(CH_2)_{m_1}C(O)R_a$ 、-

$(\text{CH}_2)_{m1}\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_{m1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_{m1}\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$  和  $-(\text{CH}_2)_{m1}\text{S}(\text{O})_{m2}\text{R}_a$  中的一個或多個取代基所取代；

較佳氫、鹵素、胺基、氰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-4}$  烯基、 $\text{C}_{2-4}$  炔基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基或 5-8 員雜芳基，該  $\text{C}_{2-4}$  烯基、 $\text{C}_{2-4}$  炔基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基和 5-8 員雜芳基，任選地被氫、氬、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、側氧基、硫基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{2-4}$  烯基、 $\text{C}_{2-4}$  炔基、 $\text{C}_{1-4}$  氬代烷基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  羥烷基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基、5-8 員雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_{m1}\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_{m1}\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_{m1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_{m1}\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$  和  $-(\text{CH}_2)_{m1}\text{S}(\text{O})_{m2}\text{R}_a$  中的一個或多個取代基所取代；

更佳氫、鹵素、胺基、氰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基、含 1-2 個氮原子的 4-6 員雜環基、苯基或含 1-2 個氮原子的 5-7 員雜芳基，任選進一步被鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、側氧基、硫基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  氬代烷基、 $\text{C}_{1-4}$  鹵烷基或  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基中的一個或多個取代基所取代；

進一步較佳氫、甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、三氟甲基、氟、氯、溴、胺基、異丙烯基、環丙基、環戊基、環戊烯基、氧雜環丁基、四氫吡喃



$\text{R}_a$  和  $\text{R}_b$  各自獨立的選自氫、氬、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-6}$  氬代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷氧基、

C<sub>1-6</sub> 羥烷基、氰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基或 5-14 員雜芳基，該胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、氰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、氰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基和 5-14 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或者，R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 鏈接形成 C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基或 5-14 員雜芳基，該 C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、氰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基和 5-14 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

m<sub>1</sub> 為 0~3 的整數；且

m<sub>2</sub> 為 0~2 的整數。

**【0012】** 在本發明進一步較佳的實施方式中，該式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，R<sub>2</sub> 選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基或 5-14 員雜芳基；

較佳氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>2-5</sub> 烯基、C<sub>2-5</sub> 炔基、C<sub>1-3</sub> 氖代烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、C<sub>1-3</sub> 羥烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-10 員雜環基、C<sub>6-12</sub> 芳基或 5-12 員雜芳基；

更佳氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>2-5</sub> 烯基、C<sub>2-5</sub> 炔基、C<sub>1-3</sub> 氖代烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、C<sub>1-3</sub> 羥烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 3-8 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基或含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 5-10 員雜芳基；

進一步較佳氫、氖、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、氖代甲基、氖代乙基、氖代丙基、氟甲基、氟乙基、氟丙基、氯甲基、氯乙基、氯丙基、溴甲基、溴乙基、溴丙基、羥甲基、羥乙基、羥丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氟甲氧基、氟乙氧基、氟丙氧基、氯甲氧基、氯乙氧基、氯丙氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環氧丙基、環氧丁基、環氧戊基、環氧己基、環氧庚基、氮雜環丙基、氮雜環丁基、氮雜環戊基、氮雜環己基、氮雜環庚基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、哌嗪基、苯基或萘基。

**【0013】** 在本發明進一步較佳的實施方式中，該式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，R<sub>3</sub> 選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氖代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基或 5-14 員雜芳基；

較佳氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>2-5</sub> 烯基、C<sub>2-5</sub> 炔基、C<sub>1-3</sub> 氖代烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、C<sub>1-3</sub> 羥烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-10 員雜環基、C<sub>6-12</sub> 芳基或 5-12 員雜芳基；

更佳氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>2-5</sub> 烯基、C<sub>2-5</sub> 炔基、C<sub>1-3</sub> 氖代烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、C<sub>1-3</sub> 羥烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 3-8 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基或含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 5-10 員雜芳基；

進一步較佳氫、氖、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、氖代甲基、氖代乙基、氖代丙基、氟甲基、氟乙基、氟丙基、氯甲基、氯乙基、氯丙基、溴甲基、溴乙基、溴丙基、羥甲基、羥乙基、羥丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氟甲氧基、氟乙氧基、氟丙氧基、氯甲氧基、氯乙氧基、氯丙氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環氧丙基、環氧丁基、環氧戊基、環氧己基、環氧庚基、氮雜環丙基、氮雜環丁基、氮雜環戊基、氮雜環己基、氮雜環庚基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、哌嗪基、苯基或萘基。

【0014】 在本發明進一步較佳的實施方式中，該式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，R<sup>a</sup> 選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氖代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基、5-14 員雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n5</sub>R<sub>gg</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n5</sub>OR<sub>gg</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n5</sub>C(O)OR<sub>gg</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n5</sub>SR<sub>gg</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n5</sub>NR<sub>gg</sub>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n6</sub>R<sub>hh</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n5</sub>NR<sub>gg</sub>C(O)OR<sub>hh</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n5</sub>NR<sub>gg</sub>C(O)NR<sub>hh</sub>R<sub>ii</sub>、

$-(\text{CH}_2)_{n5}\text{NR}_{\text{gg}}\text{R}_{\text{hh}}$ 、 $-\text{NR}_{\text{gg}}(\text{CH}_2)_{n5}\text{R}_{\text{hh}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n5}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{gg}}(\text{CH}_2)_{n6}\text{R}_{\text{hh}}$ 、  
 $(\text{CH}_2)_{n5}\text{C}(\text{O})\text{R}_{\text{gg}}$  或  $-\text{OC}(\text{R}_{\text{gg}}\text{R}_{\text{hh}})_{n5}(\text{CH}_2)_{n6}\text{R}_{\text{ii}}$ ；

較佳氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{2-5}$  烯基、 $\text{C}_{2-5}$  炔基、 $\text{C}_{1-3}$  氖代烷基、 $\text{C}_{1-3}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-3}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-3}$  鹵烷氧基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基、3-10 員雜環基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基；

更佳氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{2-5}$  烯基、 $\text{C}_{2-5}$  炔基、 $\text{C}_{1-3}$  氖代烷基、 $\text{C}_{1-3}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-3}$  羥烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-3}$  鹵烷氧基、 $\text{C}_{3-6}$  環烷基、含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 3-8 員雜環基、 $\text{C}_{6-10}$  芳基或含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 5-10 員雜芳基；

進一步較佳氫、氖、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、氖代甲基、氖代乙基、氖代丙基、氟甲基、氟乙基、氟丙基、氯甲基、氯乙基、氯丙基、溴甲基、溴乙基、溴丙基、羥甲基、羥乙基、羥丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氟甲氧基、氟乙氧基、氟丙氧基、氯甲氧基、氯乙氧基、氯丙氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環氧丙基、環氧丁基、環氧戊基、環氧己基、環氧庚基、氮雜環丙基、氮雜環丁基、氮雜環戊基、氮雜環己基、氮雜環庚基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、哌嗪基、苯基或萘基；

$\text{R}_{\text{gg}}\sim\text{R}_{\text{ii}}$  各自獨立的選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-6}$  氖代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基，該胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-6}$  氖代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-

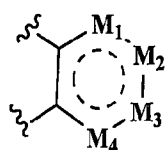
12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、氰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基和 5-14 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或者，R<sub>gg</sub>~R<sub>ii</sub> 中任意兩個鏈接形成 C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基或 5-14 員雜芳基，該 C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、氰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基和 5-14 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

n<sub>5</sub> 為 0~3 的整數；且

n<sub>6</sub> 為 0~2 的整數。

【0015】 在本發明進一步較佳的實施方式中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，該環 B 如下所示：



其中：

M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 和 M<sub>4</sub> 各自獨立地選自 CR<sub>A1</sub>、C(O)、N、CR<sub>A1</sub>R<sub>A2</sub> 或 NR<sub>A3</sub>；

R<sub>A1</sub>~R<sub>A3</sub> 各自獨立的選自氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基或雜芳基氧基，該胺基、烷基、氘代烷

基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基和雜芳基氧基，任選地可以進一步被取代；

較佳氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基或 5-14 員雜芳基；

更佳氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>2-5</sub> 烯基、C<sub>2-5</sub> 炔基、C<sub>1-3</sub> 氘代烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、C<sub>1-3</sub> 羥烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-10 員雜環基、C<sub>6-12</sub> 芳基或 5-12 員雜芳基。

**【0016】** 在本發明進一步較佳的實施方式中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 和 M<sub>4</sub> 各自獨立地為 CR<sub>A1</sub>；

R<sub>A1</sub> 選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>2-5</sub> 烯基、C<sub>2-5</sub> 炔基、C<sub>1-3</sub> 氘代烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、C<sub>1-3</sub> 羥烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 3-8 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基或含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 5-10 員雜芳基；

進一步較佳氫、氘、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、氘代甲基、氘代乙基、氘代丙基、氟甲基、氟乙基、氟丙基、氯甲基、氯乙基、氯丙基、溴甲基、溴乙基、溴丙基、羥甲基、羥乙基、羥丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氟甲氧基、氟乙氧基、氟丙氧基、氯甲氧基、氯乙氧基、氯丙氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環氧丙基、環氧丁基、環氧戊基、環氧己基、環氧庚基、氮雜環丙基、氮雜環丁基、氮雜環戊基、氮雜環己基、氮雜環庚基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、哌嗪基、苯基或萘基。

【0017】 在本發明進一步較佳的實施方式中，該通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽， $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_3$ 和 $M_4$ 中至少一個為N；

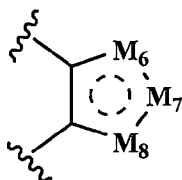
較佳， $M_4$ 為N， $M_1$ 、 $M_2$ 和 $M_3$ 各自獨立地選自 $CR_{A1}$ ；

或， $M_1$ 為N， $M_2$ 、 $M_3$ 和 $M_4$ 各自獨立地選自 $CR_{A1}$ ；

$R_{A1}$ 選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{2-5}$ 烯基、 $C_{2-5}$ 炔基、 $C_{1-3}$ 氘代烷基、 $C_{1-3}$ 鹵烷基、 $C_{1-3}$ 羥烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 鹵烷氧基、 $C_{3-6}$ 環烷基、含1-3個N、O或S原子的3-8員雜環基、 $C_{6-10}$ 芳基或含1-3個N、O或S原子的5-10員雜芳基；

進一步較佳氫、氘、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、氘代甲基、氘代乙基、氘代丙基、氟甲基、氟乙基、氟丙基、氯甲基、氯乙基、氯丙基、溴甲基、溴乙基、溴丙基、羥甲基、羥乙基、羥丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氟甲氧基、氟乙氧基、氟丙氧基、氯甲氧基、氯乙氧基、氯丙氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環氧丙基、環氧丁基、環氧戊基、環氧己基、環氧庚基、氮雜環丙基、氮雜環丁基、氮雜環戊基、氮雜環己基、氮雜環庚基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、哌嗪基、苯基或萘基。

【0018】 在本發明進一步較佳的實施方式中，該環B如下所示：



其中：

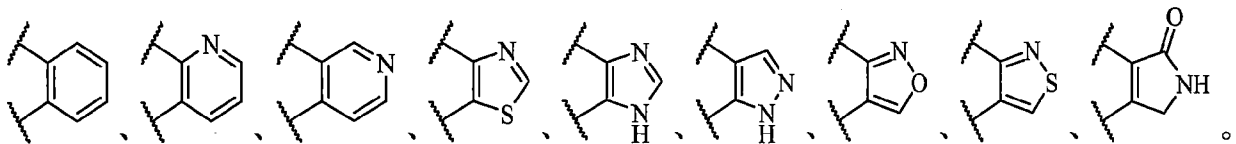
$M_6$ 、 $M_7$ 和 $M_8$ 各自獨立地選自 $CR_{A4}$ 、 $C(O)$ 、N、O、S、 $CR_{A4}R_{A5}$ 或 $NR_{A6}$ ；

$R_{A4} \sim R_{A6}$  各自獨立的選自氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基或雜芳基氧基，該胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基和雜芳基氧基，任選地可以進一步被取代；

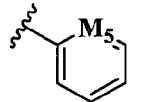
較佳氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{3-8}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基；

更佳氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{2-5}$  烯基、 $C_{2-5}$  炔基、 $C_{1-3}$  氖代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  鹵烷氧基、 $C_{3-6}$  環烷基、3-10 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基。

【0019】 在本發明進一步較佳的實施方式中，該 B 環選自以下基團；



【0020】 在本發明進一步較佳的實施方式中，該通式(I)所示的化合物、其

立體異構體或其藥學上可接受鹽，其特徵在於，環 A 選自  ；

$M_5$  選自 N 或  $CR_4$ ；較佳 N 或 CH；

$R_4$  選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羥

烷基、C<sub>3-12</sub>環烷基、3-12員雜環基、C<sub>6-14</sub>芳基和5-14員雜芳基，任選地被氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>氖代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-6</sub>羥烷基、氰基取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-12</sub>環烷基、3-12員雜環基、C<sub>6-12</sub>芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

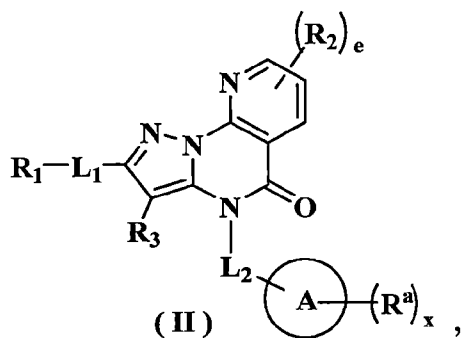
較佳氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>2-5</sub>烯基、C<sub>2-5</sub>炔基、C<sub>1-3</sub>氖代烷基、C<sub>1-3</sub>鹵烷基、C<sub>1-3</sub>羥烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>鹵烷氧基、C<sub>3-6</sub>環烷基、3-10員雜環基、C<sub>6-12</sub>芳基或5-12員雜芳基；

更佳氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>2-5</sub>烯基、C<sub>2-5</sub>炔基、C<sub>1-3</sub>氖代烷基、C<sub>1-3</sub>鹵烷基、C<sub>1-3</sub>羥烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>鹵烷氧基、C<sub>3-6</sub>環烷基、含1-3個N、O或S原子的3-8員雜環基、C<sub>6-10</sub>芳基或含1-3個N、O或S原子的5-10員雜芳基；

進一步較佳氫、氖、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、氖代甲基、氖代乙基、氖代丙基、氟甲基、氟乙基、氟丙基、氯甲基、氯乙基、氯丙基、溴甲基、溴乙基、溴丙基、羥甲基、羥乙基、羥丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氟甲氧基、氟乙氧基、氟丙氧基、氯甲氧基、氯乙氧基、氯丙氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環氧丙基、環氧丁基、環氧戊基、環氧己基、環氧庚基、氮雜環丙基、氮雜環丁基、氮雜環戊基、氮雜環己基、氮雜環庚基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、哌嗪基、苯基或萘基。

**【0021】** 在本發明進一步較佳的實施方式中，該通式(I)進一步如通式(II)

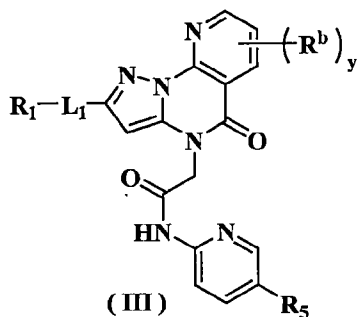
所示：



其中， $e$  為 0~3 的整數。

【0022】 在本發明進一步較佳的實施方式中，該通式(I)進一步如通式(III)

所示：



其中：

$R_5$  選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{3-8}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基；

較佳氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{2-5}$  烯基、 $C_{2-5}$  炔基、 $C_{1-3}$  氘代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  鹵烷氧基、 $C_{3-6}$  環烷基、3-10 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基；

更佳氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{2-5}$  烯基、 $C_{2-5}$  炔基、 $C_{1-3}$  氘代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  鹵烷氧基

基、C<sub>3-6</sub>環烷基、含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 3-8 員雜環基、C<sub>6-10</sub>芳基或含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 5-10 員雜芳基；

進一步較佳氫、氘、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、氘代甲基、氘代乙基、氘代丙基、氟甲基、氟乙基、氟丙基、氯甲基、氯乙基、氯丙基、溴甲基、溴乙基、溴丙基、羥甲基、羥乙基、羥丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氟甲氧基、氟乙氧基、氟丙氧基、氯甲氧基、氯乙氧基、氯丙氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環氧丙基、環氧丁基、環氧戊基、環氧己基、環氧庚基、氮雜環丙基、氮雜環丁基、氮雜環戊基、氮雜環己基、氮雜環庚基、噁吩基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、哌嗪基、苯基或萘基；

R<sup>b</sup> 選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>氘代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>羥烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、C<sub>3-8</sub>環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub>芳基或 5-14 員雜芳基；

較佳氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>2-5</sub>烯基、C<sub>2-5</sub>炔基、C<sub>1-3</sub>氘代烷基、C<sub>1-3</sub>鹵烷基、C<sub>1-3</sub>羥烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>鹵烷氧基、C<sub>3-6</sub>環烷基、3-10 員雜環基、C<sub>6-12</sub>芳基或 5-12 員雜芳基；

更佳氫、氘、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、氘代甲基、氘代乙基、氘代丙基、氟甲基、氟乙基、氟丙基、氯甲基、氯乙基、氯丙基、溴甲基、溴乙基、溴丙基、羥甲基、羥乙基、羥丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氟甲氧基、氟乙氧基、氟丙氧基、氯甲氧基、氯乙氧基、氯丙氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環氧丙基、環氧丁基、環氧戊基、環氧己基、環氧庚

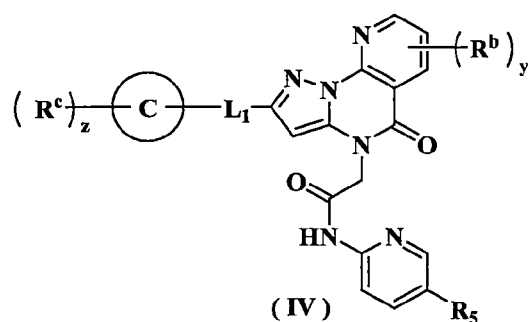
基、氮雜環丙基、氮雜環丁基、氮雜環戊基、氮雜環己基、氮雜環庚基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、哌嗪基、苯基或萘基；且

y 為 0~3 的整數。

【0023】 在本發明進一步較佳的實施方式中，通式(III)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽， $L_1$  為鍵或  $-C(O)-$ 。

【0024】 在本發明進一步較佳的實施方式中，通式(III)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽， $R_1$  選自氫、鹵素、胺基、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、含 1-2 個氮原子的 4-6 員雜環基、苯基或含 1-2 個氮原子的 5-7 員雜芳基，任選進一步被鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、側氧基、硫基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  氬代烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基中的一個或多個取代基所取代。

【0025】 在本發明進一步較佳的實施方式中，該通式(I)進一步如通式(IV)所示：



其中：

環 C 選自  $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基或不存在；

較佳  $C_{3-8}$  環烷基、3-10 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基或 5-12 員雜芳基；

【0026】更佳 C<sub>3-6</sub>環烷基、含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 3-8 員雜環基、C<sub>6-10</sub>芳基或含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 5-10 員雜芳基；

【0027】進一步較佳環丙基、環戊基、環戊烯基、氧雜環丁基、四氫吡喃基、四氫噻喃基、哌啶基、苯基或吡啶基；

R<sup>c</sup> 選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>氘代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵 C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>羥烷基、C<sub>3-12</sub>環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>6-14</sub>芳基氧基、5-14 員雜芳基、5-14 員雜芳基氧基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m3</sub>OR<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m3</sub>SR<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m3</sub>C(O)R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m3</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m3</sub>C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m3</sub>NR<sub>c</sub>C(O)R<sub>d</sub> 或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m3</sub>S(O)<sub>m4</sub>R<sub>c</sub>，該胺基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>氘代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵 C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>羥烷基、C<sub>3-12</sub>環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>6-14</sub>芳基氧基、5-14 員雜芳基和 5-14 員雜芳基氧基，任選地被氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>氘代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-6</sub>羥烷基、氰基取代的 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-12</sub>環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>6-14</sub>芳基氧基、5-14 員雜芳基和 5-14 員雜芳基氧基中的一個或多個取代基所取代；

【0028】較佳氫、鹵素、胺基、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>鹵烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-8 員雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m3</sub>OR<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m3</sub>SR<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m3</sub>C(O)R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m3</sub>NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m3</sub>C(O)NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> 或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m3</sub>NR<sub>c</sub>C(O)R<sub>d</sub>，該胺基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub>芳基或 5-8 員雜芳基，任選地被氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、側氧基、硫基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>氘

代烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基和 5-8 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

進一步較佳氫、甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、三氟甲基、氟、氯、溴、胺基或  $-C(O)CHF_2$ ；

【0029】  $R_c$  和  $R_d$  各自獨立的選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

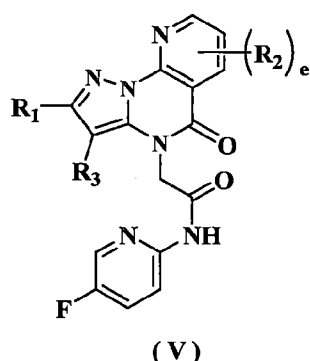
或者， $R_c$  和  $R_d$  鏈接形成  $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基，該  $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

$m_3$  為 0~3 的整數；

$m_4$  為 0~2 的整數；且

$z$  為 0~6 的整數。

【0030】 在本發明進一步較佳的實施方式中，該通式( II )進一步如通式( V )所示：



其中：

R<sub>1</sub> 選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基或 5-14 員雜芳基，該胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、側氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、氰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-12</sub> 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

【0031】 R<sub>2</sub> 選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基或 5-14 員雜芳基，該胺基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、鹵 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基和 5-14 員雜芳基，任

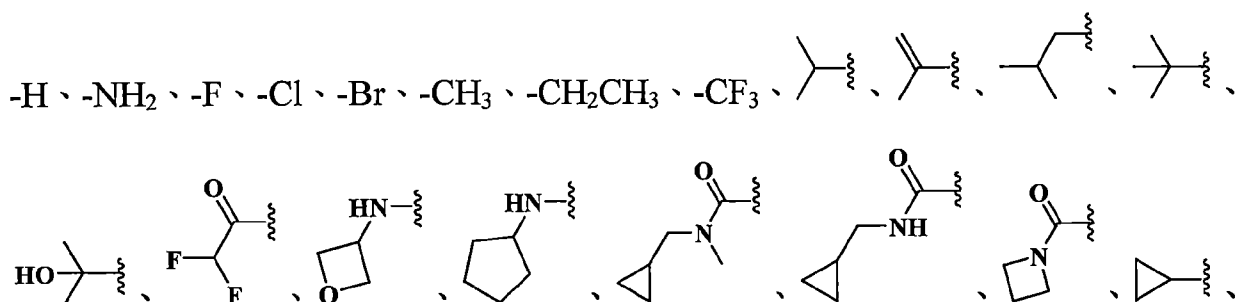
選地被氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、側氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{1-6}$ 氘代烷基、 $C_{1-6}$ 鹵烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 鹵烷氧基、 $C_{1-6}$ 羥烷基、  
 氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基  
 中的一個或多個取代基所取代；

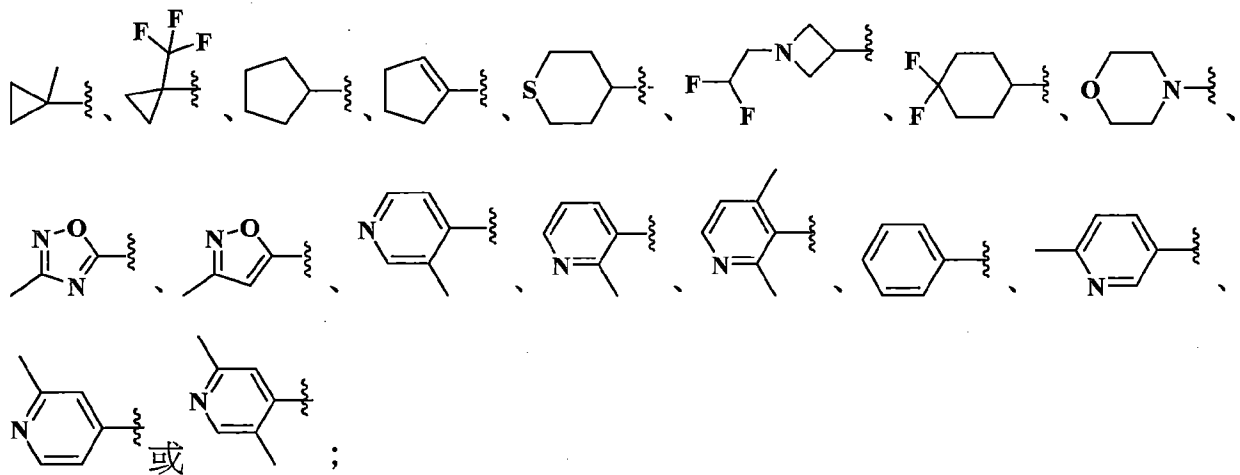
【0032】  $R_3$  選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、 $C_{1-6}$  烷  
 基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、  
 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{3-8}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基；且

【0033】 e 為 0~3 的整數。

【0034】 在本發明的較佳實施方式中，該  $R_1$  選自氫、氘、鹵素、胺基、羥  
 基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、  
 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳  
 基或 5-14 員雜芳基，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$   
 鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-8}$  環烷基、3-8 員雜環基、  
 $C_{6-10}$  芳基和 5-10 員雜芳基，任選地被氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、  
 側氧基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{2-3}$  烯基、 $C_{2-3}$  炔基、 $C_{1-3}$  氘代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、  
 $C_{1-3}$  鹵烷氧基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{3-8}$  環烷基、3-8 員雜環基、  
 $C_{6-10}$  芳基和 5-10 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

【0035】 在本發明進一步較佳的實施方式中，該  $R_1$  選自以下基團：





【0036】 在本發明的較佳實施方式中，該  $R_2$  選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{2-3}$  烯基、 $C_{2-3}$  炔基、 $C_{1-3}$  氖代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、鹵  $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{3-8}$  環烷基、3-8 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基或 5-10 員雜芳基；

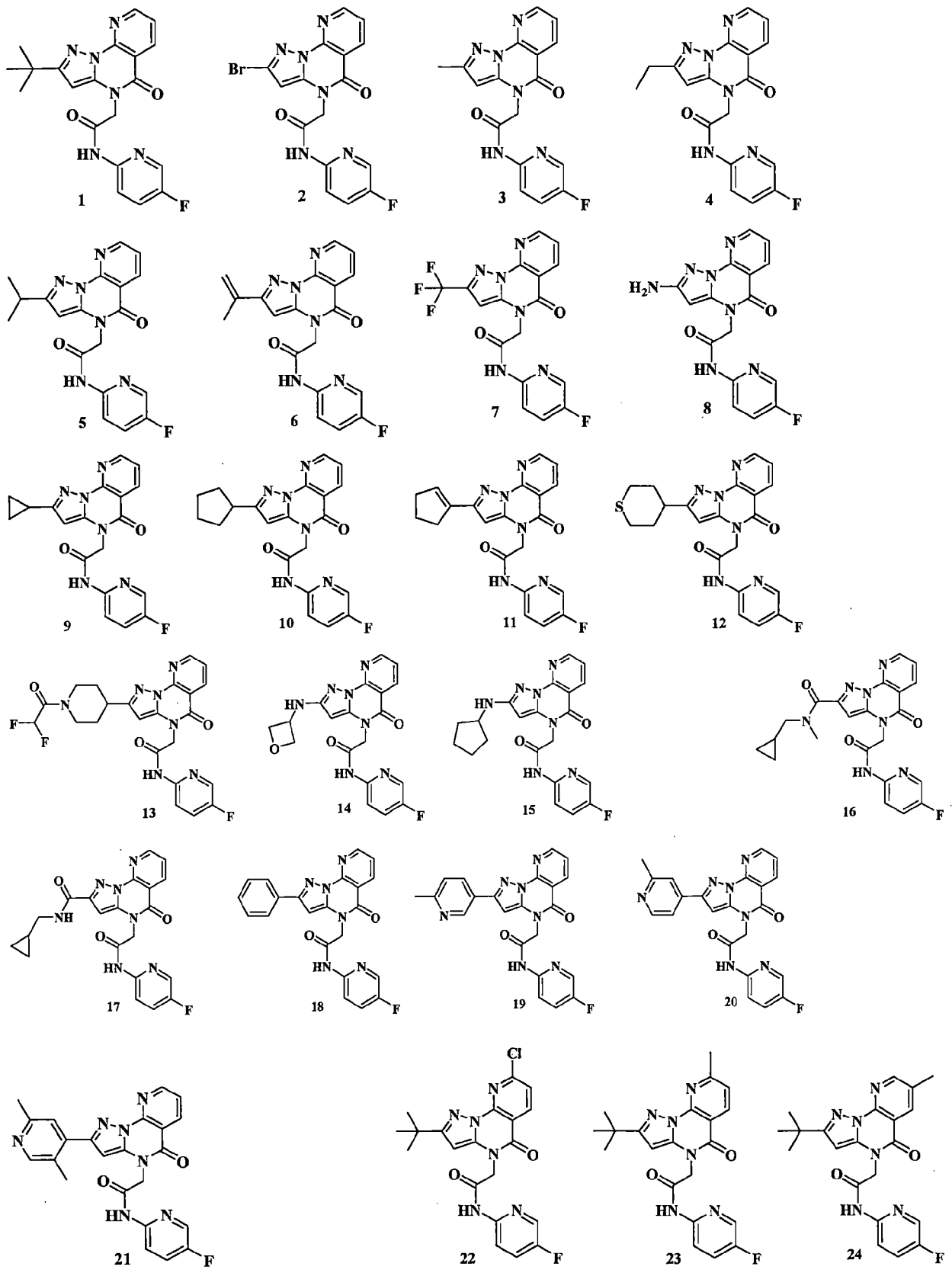
【0037】 在本發明進一步較佳的實施方式中，該  $R_2$  選自氫、胺基、氰基、氟、氯、溴、甲基、異丙基、三氟甲基、甲氧基、環丙基或嗎啉基；

【0038】 在本發明的較佳實施方式中，該  $R_3$  選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{2-3}$  烯基、 $C_{2-3}$  炔基、 $C_{1-3}$  氖代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  鹵烷氧基、 $C_{3-8}$  環烷基、3-8 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基或 5-10 員雜芳基；

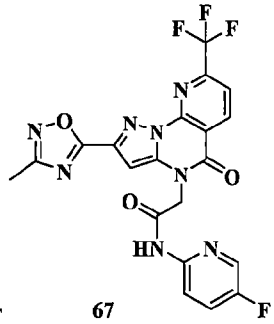
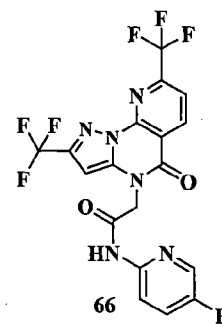
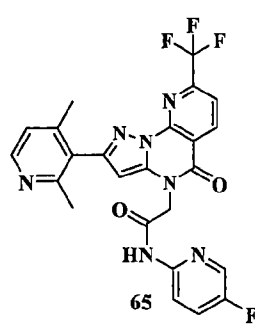
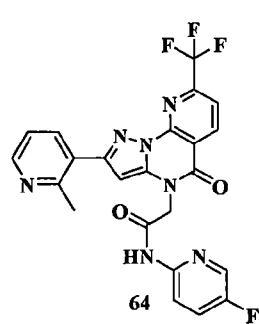
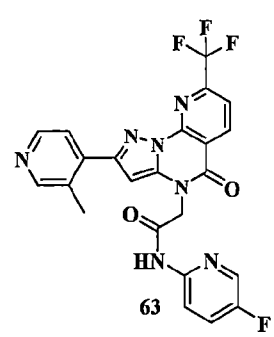
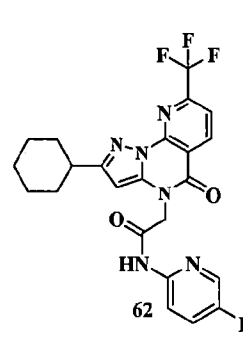
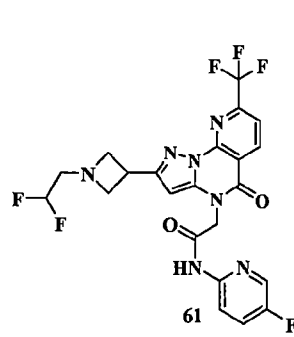
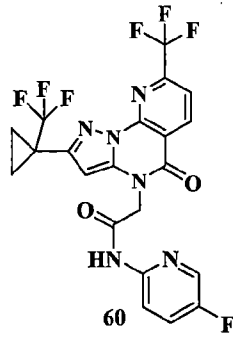
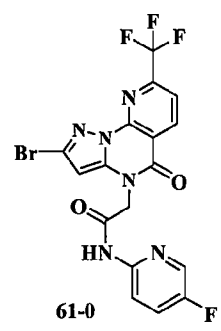
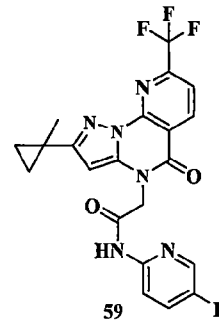
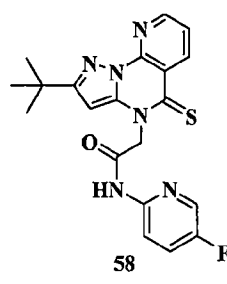
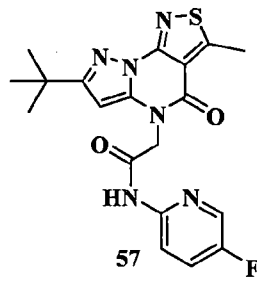
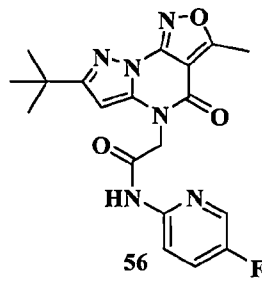
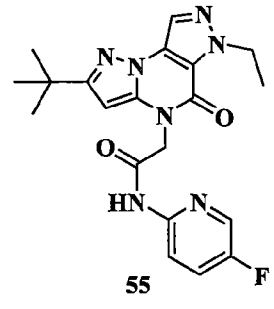
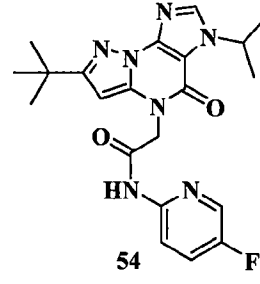
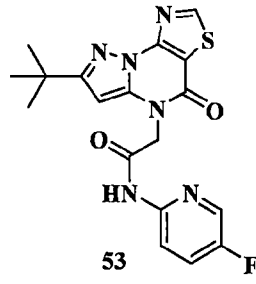
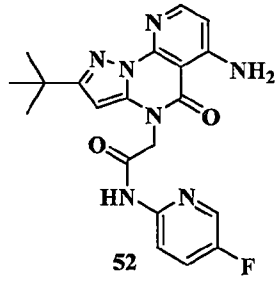
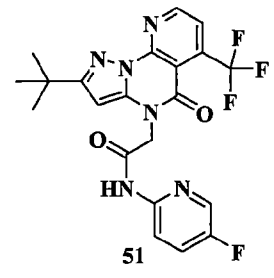
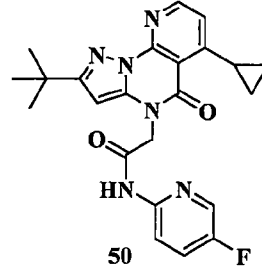
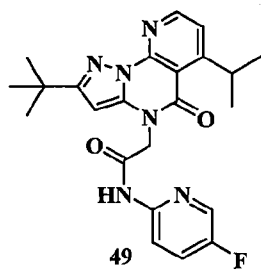
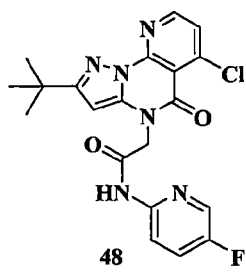
在本發明進一步較佳的實施方式中，該  $R_3$  選自氫或氰基；且

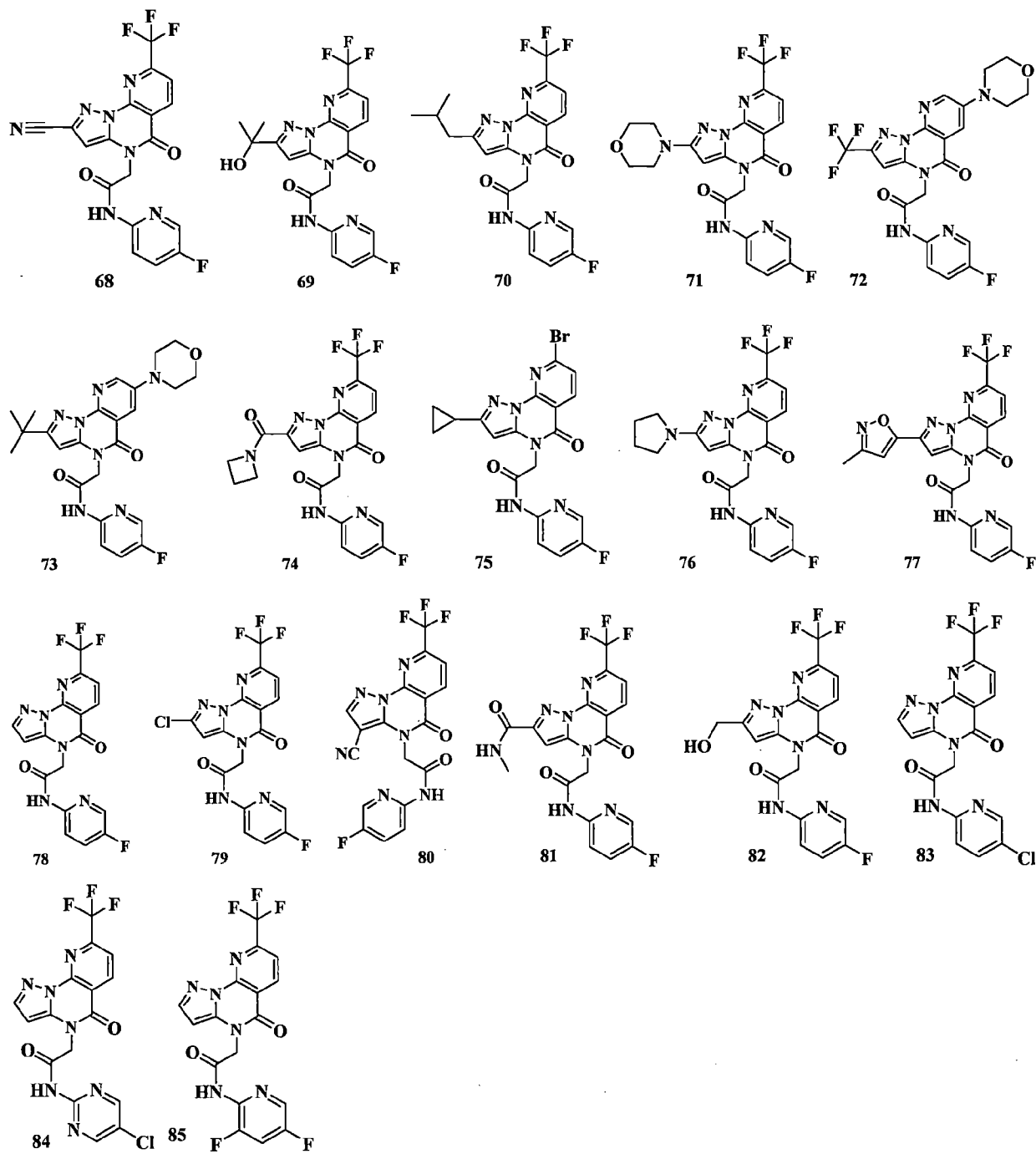
$e$  為 0~3 的整數。

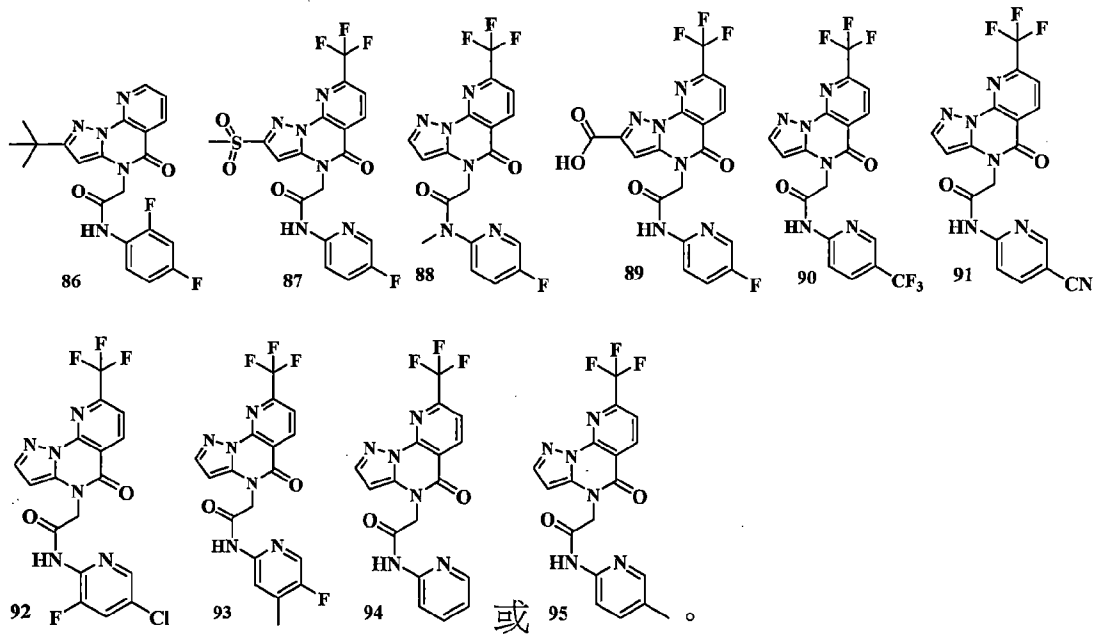
【0039】 本發明的較佳實施方式中，該通式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，選自如下化合物：



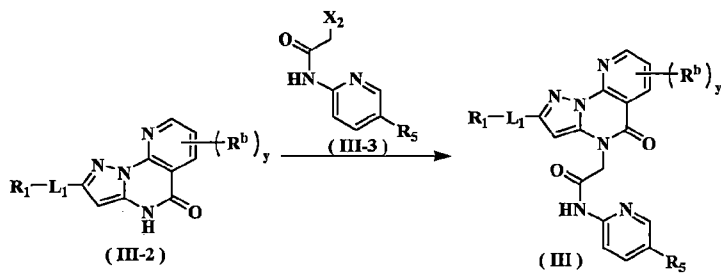








【0040】本發明進一步涉及一種製備通式(III)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽的方法，其特徵在於，包含如下步驟：

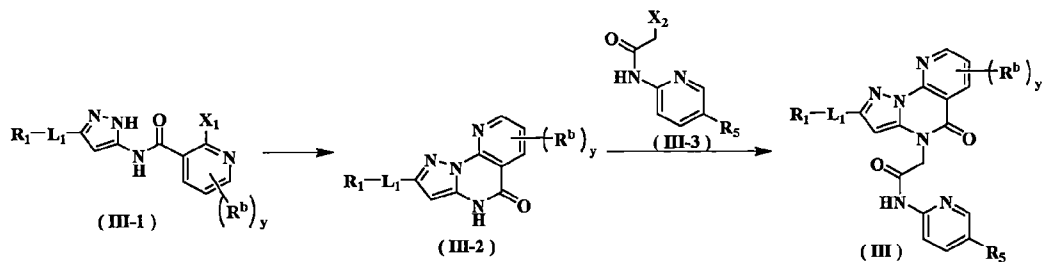


【0041】通式(III-2)所示的化合物與通式(III-3)所示的化合物反應，得到通式(III)所示的目標化合物；

其中：

$X_2$  為鹵素；較佳氯或溴。

【0042】本發明進一步涉及一種製備通式(III)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽的方法，包含如下步驟：



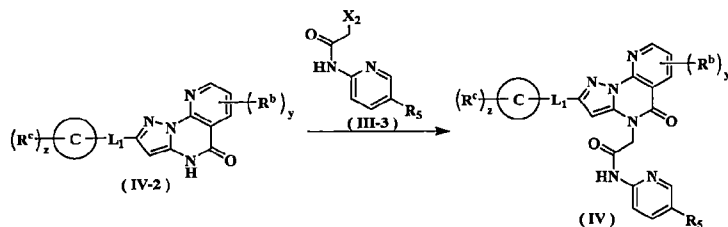
**【0043】** 通式( III-1 )所示的化合物縮合成環得到通式( III-2 )所示的化合物，通式( III-2 )所示的化合物與通式( III-3 )所示的化合物反應，得到通式( III )所示的目標化合物；

其中：

X<sub>1</sub> 為鹵素；較佳氯或溴；

X<sub>2</sub> 為鹵素；較佳氯或溴。

**【0044】** 本發明進一步涉及一種製備通式(IV)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽的方法，包含如下步驟：

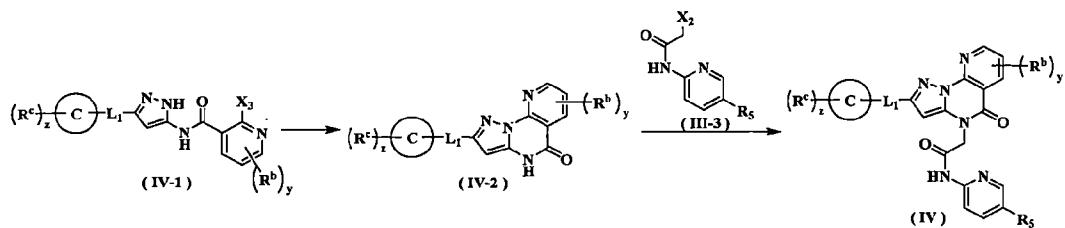


**【0045】** 通式( IV-2 )所示的化合物與通式( III-3 )所示的化合物反應，得到通式( IV )所示的目標化合物；

其中：

X<sub>2</sub> 為鹵素；較佳氯或溴。

**【0046】** 本發明進一步涉及一種製備通式(IV)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽的方法，包含如下步驟：



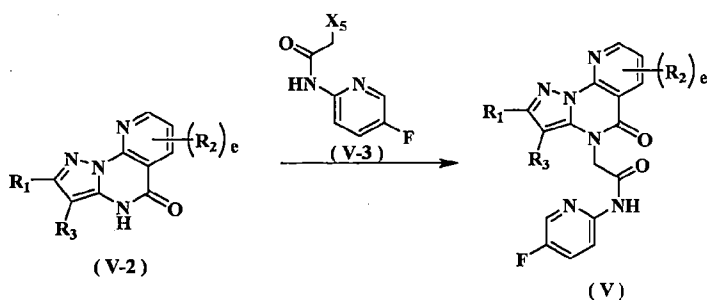
【0047】 通式( IV-1 )所示的化合物縮合成環得到通式( IV-2 )所示的化合物，通式( IV-2 )所示的化合物與通式( III-3 )所示的化合物反應，得到通式( IV )所示的目標化合物；

其中：

$X_2$  為鹵素；較佳氯或溴；

$X_3$  為鹵素；較佳氯或溴。

【0048】 本發明進一步涉及一種製備通式( V )所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽的方法，其特徵在於，包含如下步驟：

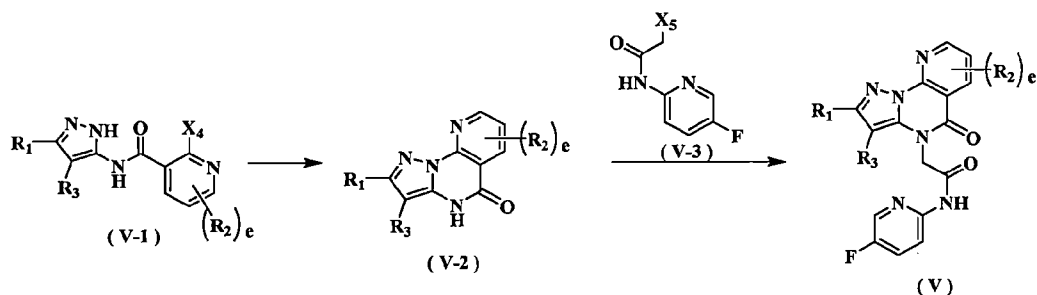


【0049】 通式( V-2 )所示的化合物與通式( V-3 )所示的化合物反應，得到通式( V )所示的目標化合物；

其中：

$X_5$  為鹵素；較佳氯或溴。

【0050】 本發明進一步涉及一種製備通式( V )所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽的方法，其特徵在於，包含如下步驟：



【0051】 通式(V-1)所示的化合物縮合成環得到通式(V-2)所示的化合物，通式(V-2)所示的化合物與通式(V-3)所示的化合物反應，得到通式(V)所示的目標化合物；

其中：

X<sub>4</sub> 為鹵素；較佳氯或溴；

X<sub>5</sub> 為鹵素；較佳氯或溴。

【0052】 本發明進一步涉及一種藥用組合物，其包括治療有效劑量的任一所示的通式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【0053】 本發明進一步涉及任一所示的通式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或該醫藥組成物在製備 P2X<sub>3</sub> 受體抑制劑藥物中的應用。

【0054】 本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或其醫藥組成物在製備治療神經源性疾病的藥物中的應用，其中該神經源性疾病選自婦科疾病、泌尿道疾病狀態、呼吸障礙疾病、肺纖維化或疼痛相關疾病或病症等。

【0055】 本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或其醫藥組成物在製備治療神經源性疾病的方法。

【0056】本發明還涉及一種治療預防和/或治療預製備神經源性疾病的方法，其包括向患者施用治療有效劑量的通式(I)所示的化合物其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或其醫藥組成物。

【0057】本發明還提供了使用本發明的化合物或醫藥組成物治療疾病狀況的方法，該疾病狀況包括但不限於與P2X3受體功能障礙有關的狀況。

【0058】本發明還涉及治療哺乳動物中的神經源性疾病的方法，其包括向該哺乳動物施用治療有效量的本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、前藥、溶劑化物、水合物或衍生物。

【0059】在一些實施方案中，本方法涉及諸如婦科疾病、泌尿道疾病狀態、呼吸障礙疾病或疼痛相關疾病或病症等。

【0060】在一些實施方案中，本方法涉及諸如子宮內膜異位症、膀胱過度活動症、肺纖維化或慢性咳嗽等病症的治療。

【0061】在一些實施方案中，本方法涉及神經性疼痛或子宮肌瘤相關的疼痛和不適。

【0062】較佳慢性咳嗽和神經性疼痛；

【0063】更較佳慢性咳嗽。

#### 【實施方式】

【0064】除非有相反陳述，在說明書和請求項書中使用的術語具有下述含義。

【0065】術語“烷基”指飽和脂肪族烴基團，其為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 1 至 8 個碳原子的烷基，更佳 1 至 6 個碳原子的烷基，

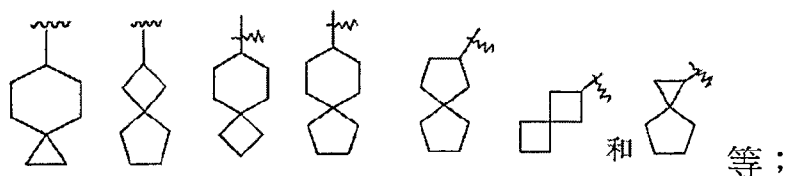
最佳 1 至 3 個碳原子的烷基。非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙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

發明較佳甲基、乙基、異丙基、第三丁基、鹵烷基、氬代烷基、烷氧基取代的烷基和羥基取代的烷基。

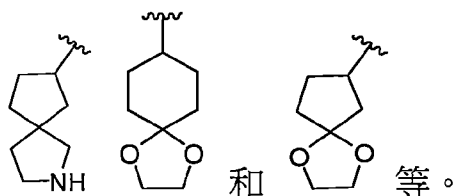
【0066】術語“伸烷基”是指烷基的一個氫原子進一步被取代，例如：“亞甲基”指-CH<sub>2</sub>-、“伸乙基”指-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、“伸丙基”指-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、“伸丁基”指-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-等。術語“烯基”指由至少由兩個碳原子和至少一個碳-碳雙鍵組成的如上定義的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基。

【0067】術語“環烷基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，環烷基環包含3至20個碳原子，較佳包含3至12個碳原子，更佳包含3至6個碳原子。單環環烷基的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等；多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的環烷基，較佳環丙基、環丁基、環己基、環戊基和環庚基。

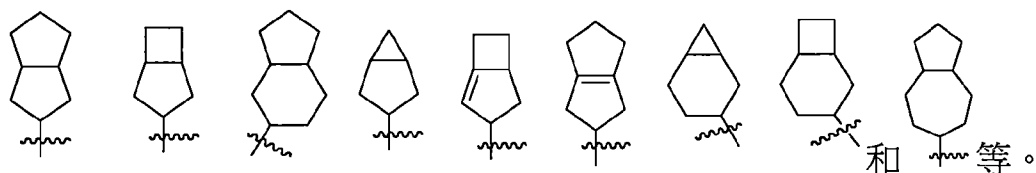
【0068】術語“螺環烷基”指5至20員的單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的π電子系統。較佳為6至14員，更較佳為7至10員。如環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基或多螺環烷基，較佳為單螺環烷基和雙螺環烷基。更較佳為3員/6員、3員/5員、4員/4員、4員/5員、4員/6員、5員/5員或5員/6員單螺環烷基。螺環烷基的非限制性實例包括：



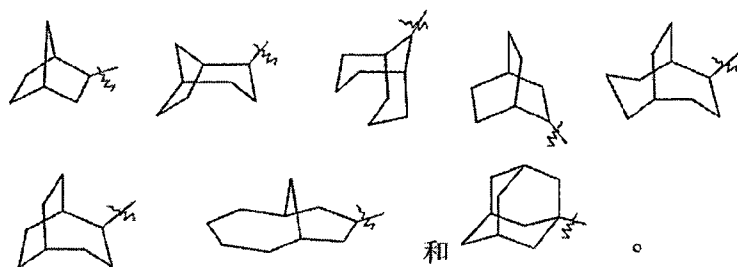
【0069】也包含單螺環烷基與雜環烷基共用螺原子的螺環烷基，非限制性實例包括：



【0070】術語“稠環烷基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對碳原子的全碳多環基團，其中一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。如組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠環烷基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環烷基。稠環烷基的非限制性實例包括：



【0071】術語“橋環烷基”指 5 至 20 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子的全碳多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。如組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基，較佳為雙環、三環或四環，更有選為雙環或三環。橋環烷基的非限制性實例包括：



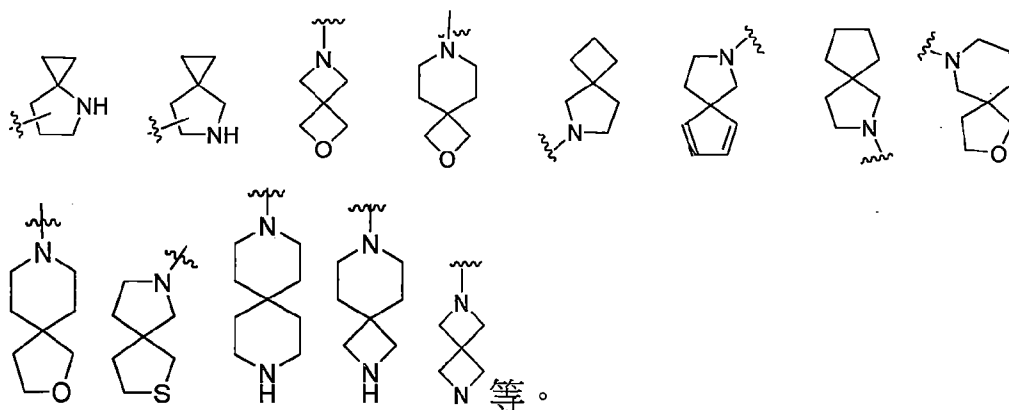
【0072】該環烷基環可以稠合於芳基、雜芳基或雜環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為環烷基，非限制性實例包括茛滿基、四氫萘基、苯并環庚烷基等。環烷基可以是任選取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羧基或羧酸酯基。

【0073】術語“雜環基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包含 3 至 20 個環原子，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整數 0 至 2) 的雜原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的環部分，其餘環原子為碳。較佳包含 3 至 12 個環原子，其中 1~4 個是雜原子；更佳包含 3 至 8 個環原子；最佳包含 3 至 8 個環原子；進一步較佳包含 1-3 氮原子的 3-8 員雜環基，任選地，被 1-2 個氧原子、硫原子、側氧基取代，包括含氮單環雜環基、含氮螺雜環基或含氮稠雜環基。

【0074】單環雜環基的非限制性實例包括氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、二氫咪唑基、二氫呋喃基、二氫吡啶基、二氫吡咯基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、高哌嗪基、吡庚基、1,4-二氮雜環庚基、吡喃基或四氫噻喃二氧化物基等，較佳氧雜環丁基、硫雜環丁基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻吩基、四氫噻喃基、四氫

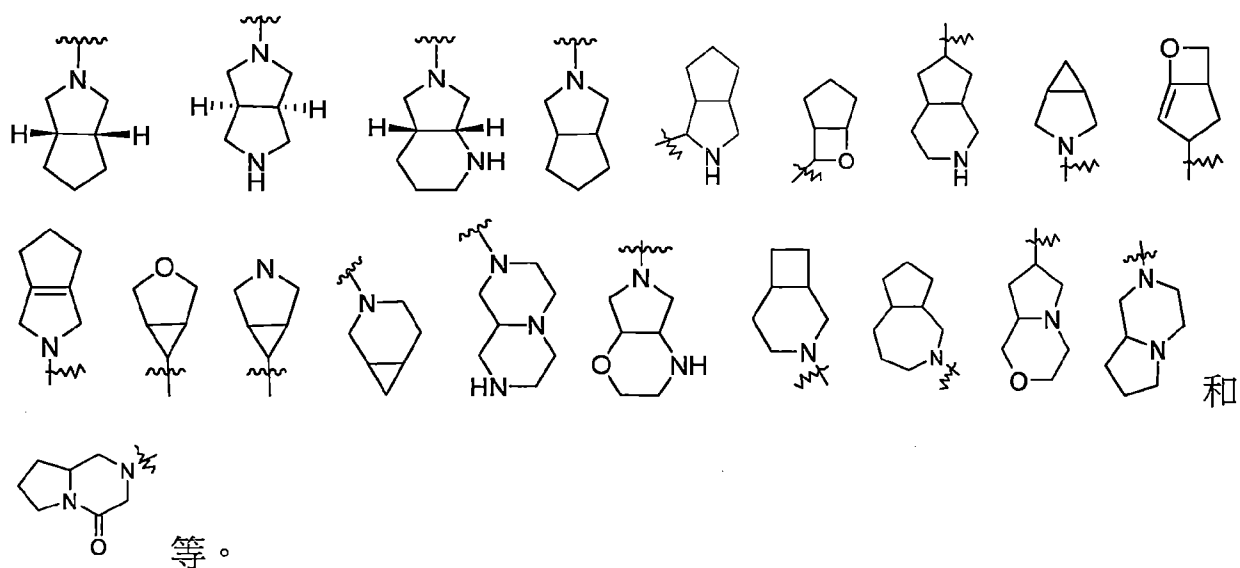
噻喃二氧化物基、吡咯烷基、嗎啉基、哌啶基、吡庚基、1,4-二氮雜環庚基和哌嗪基；更佳氧雜環丁烷基、哌啶基、四氫吡喃基或四氫噻喃基；多環雜環基包括螺環、稠環和橋環的雜環基；其中涉及到的螺環、稠環和橋環的雜環基任選與其他基團藉由單鍵相連接，或者藉由環上的任意兩個或者兩個以上的原子與其他環烷基、雜環基、芳基和雜芳基進一步並環連接。

**【0075】** 術語“螺雜環基”指 5 至 20 員的單環之間共用一個原子(稱螺原子)的多環雜環基團，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或  $S(O)_m$ (其中  $m$  是整數 0 至 2)的雜原子，其餘環原子為碳。其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。如環與環之間共用螺原子的數目將螺雜環基分為單螺雜環基、雙螺雜環基或多螺雜環基，較佳為單螺雜環基和雙螺雜環基。更佳為 3 員/5 員、3 員/6 員、4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺雜環基。螺雜環基的非限制性實例包括：

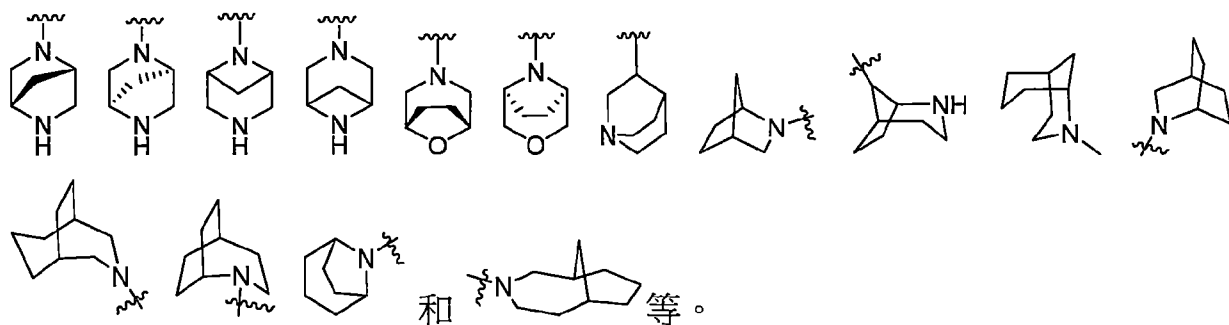


**【0076】** 術語“稠雜環基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對原子的多環雜環基團，一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或  $S(O)_m$ (其中  $m$  是整數 0 至 2)的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。如組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠雜環基，

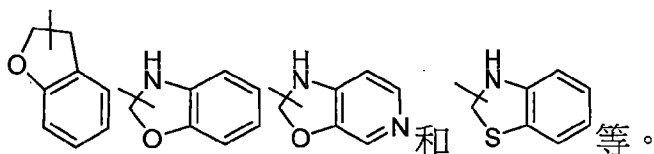
較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環稠雜環基。稠雜環基的非限制性實例包括：



【0077】術語“橋雜環基”指 5 至 14 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的原子或多個原子的多環雜環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的  $\pi$  電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。如組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋雜環基，較佳為雙環、三環或四環，更有選為雙環或三環。橋雜環基的非限制性實例包括：



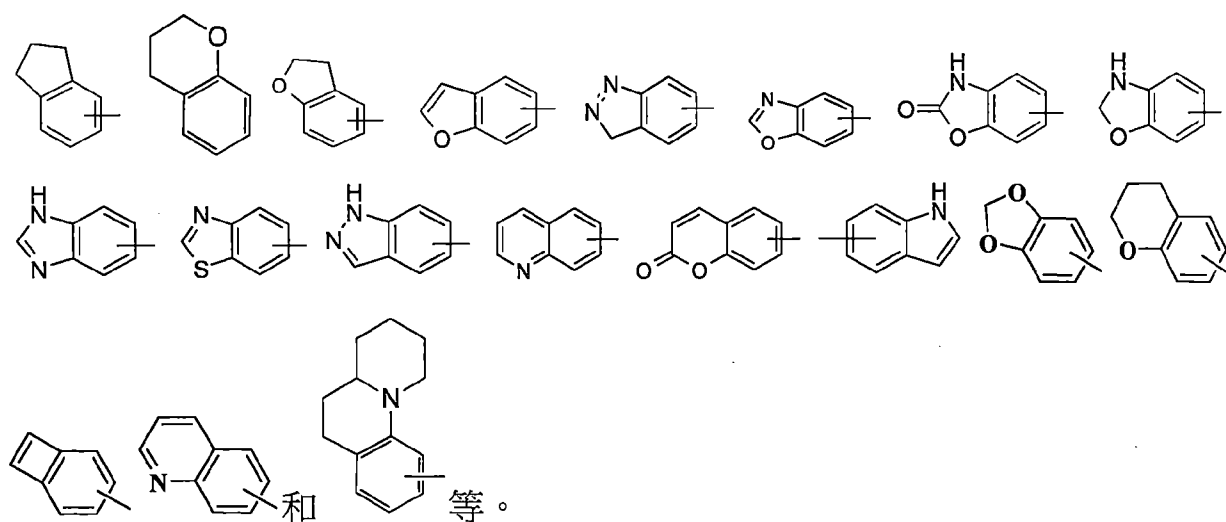
【0078】該雜環基環可以稠合於芳基、雜芳基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，其非限制性實例包括：



【0079】雜環基可以是任選取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羧基或羧酸酯基。

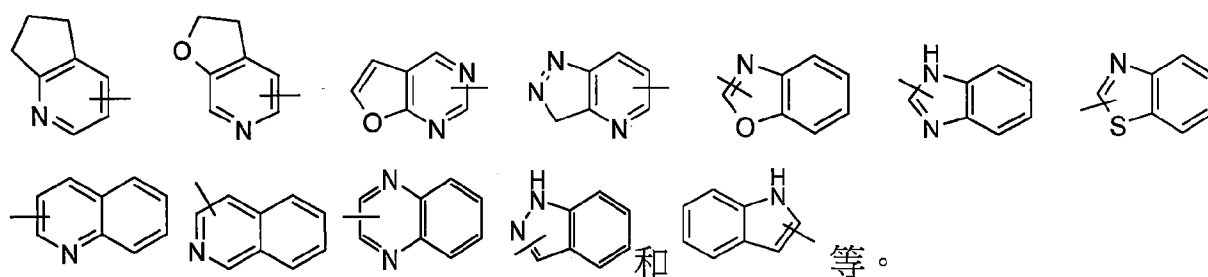
【0080】術語“芳基”指具有共軛的  $\pi$  電子體系的 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共享毗鄰碳原子對的環)基團，較佳為 6 至 12 員，例如苯基和萘基。更佳苯基。該芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，包括苯并 5-10 員雜芳基、苯并 3-8 員環烷基和苯并 3-8 員雜烷基，較佳苯并 5-6 員雜芳基、苯并 3-6 員環烷基和苯并 3-6 員雜烷基，其中雜環基為含 1-3 氮原子、氧原子、硫原子的雜環基；或者還包含含苯環的三員含氮稠環。

【0081】其中與母體結構連接在一起的環為芳基環，其非限制性實例包括：



【0082】芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巯基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0083】術語“雜芳基”指包含 1 至 4 個雜原子、5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子選自氧、硫和氮。雜芳基較佳為 5 至 12 員，更佳為 5 員或 6 員，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、噻嗪基、吡嗪基等，較佳吡啶基、噁二唑基、三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、噻嗪基、吡嗪基或噻唑基；更佳吡啶基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、噁唑基、噁二唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻嗪基、吡嗪基和噁唑基。該雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，其非限制性實例包括：



【0084】雜芳基可以是任選取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巯基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0085】術語“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的環烷基)，其中烷基的定義如上所述。烷氧基的非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基，烷氧基可以是任選取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0086】術語“烷硫基”指-S-(烷基)和-S-(非取代的環烷基)，其中烷基的定義如上所述。烷硫基的非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基，烷硫基可以是任選取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0087】“鹵烷基”指被一個或多個鹵素取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0088】“鹵烷氧基”指被一個或多個鹵素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定義。

【0089】“羥烷基”指被羥基取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0090】“烯基”指鏈烯基，又稱烯烴基，其中所述的烯基可以進一步被其他相關基團取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0091】“炔基”指(CH=C-)，其中所述的炔基可以進一步被其他相關基團取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0092】術語“烯基羰基”指-C(O)-(烯基)，其中烯基的定義如上所述。烯基羰基的非限制性實例包括：乙烯基羰基、丙烯基羰基、丁烯基羰基。烯基羰基可以是任選取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0093】“羥基”指-OH基團。

【0094】“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

【0095】“胺基”指-NH<sub>2</sub>。

【0096】“氰基”指-CN。

【0097】“硝基”指-NO<sub>2</sub>。

【0098】“羰基”指-C(O)-。

【0099】“羧基”指-C(O)OH。

【0100】“THF”指四氫呋喃。

【0101】“EtOAc”指乙酸乙酯。

【0102】“MeOH”指甲醇。

【0103】“DMF”指N,N-二甲基甲醯胺。

【0104】“DIPEA”指二異丙基乙胺。

- 【0105】“TFA”指三氟乙酸。
- 【0106】“MeCN”指乙腈。
- 【0107】“DMA”指 N,N-二甲基乙醯胺。
- 【0108】“Et<sub>2</sub>O”指乙醚。
- 【0109】“DCE”指 1,2 二氯乙烷。
- 【0110】“DIPEA”指 N,N-二異丙基乙胺。
- 【0111】“NBS”指 N-溴琥珀醯亞胺。
- 【0112】“NIS”指 N-碘丁二醯亞胺。
- 【0113】“Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。
- 【0114】“Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>”指三(二亞苄基丙酮)二鈣。
- 【0115】“Dppf”指 1,1'-雙二苯基膦二茂鐵。
- 【0116】“HATU”指 2-(7-氧化苯并三唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽。
- 【0117】“KHMDS”指六甲基二矽基胺基鉀。
- 【0118】“LiHMDS”指雙三甲基矽基胺基鋰。
- 【0119】“MeLi”指甲基鋰。
- 【0120】“n-BuLi”指正丁基鋰。
- 【0121】“NaBH(OAc)<sub>3</sub>”指三乙醯氧基硼氫化鈉。
- 【0122】“X 選自 A、B、或 C”、“X 選自 A、B 和 C”、“X 為 A、B 或 C”、“X 為 A、B 和 C”等不同用語均表達了相同的意義，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一種或幾種。

【0123】本發明所述的氫原子均可被其同位素氘所取代，本發明涉及的實施例化合物中的任一氫原子也均可被氘原子取代。

【0124】“任選”或“任選地”意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。例如，“任選被烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

【0125】“取代的”指基團中的一個或多個氫原子，較佳為最多 5 個，更佳為 1~3 個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，本領域技術人員能夠在不付出過多努力的情況下確定(藉由實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

【0126】“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0127】“可藥用鹽”是指本發明化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物體內時具有安全性和有效性，且具有應有的生物活性。

【0128】以下結合實施例進一步描述本發明，但這些實施例並非限制著本發明的範圍。

#### [實施例]

【0129】本發明的化合物結構是藉由核磁共振 (NMR)或/和液質聯用色譜 (LC-MS)來確定的。NMR 化學位移( $\delta$ )以百萬分之一(ppm)的單位給出。NMR 的測定是用 Bruker AVANCE-400 核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞砜(DMSO- $d_6$ )，氘代甲醇( $CD_3OD$ )和氘代氯仿( $CDCl_3$ )，內標為四甲基矽烷 (TMS)。

【0130】液質聯用色譜 LC-MS 的測定用 Agilent 1200 Infinity Series 質譜儀。HPLC 的測定使用安捷倫 1200DAD 高壓液相色譜儀(Sunfire C18 150 × 4.6 mm 色譜管柱)和 Waters 2695-2996 高壓液相色譜儀(Gimini C<sub>18</sub> 150 × 4.6 mm 色譜管柱)。

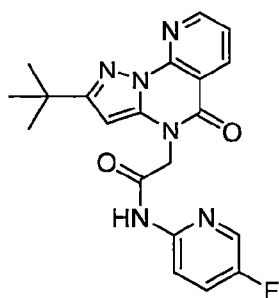
【0131】薄層層析矽膠板使用煙臺黃海 HSGF254 或青島 GF254 矽膠板，TLC 採用的規格是 0.15 mm~0.20 mm，薄層層析分離純化產品採用的規格是 0.4 mm~0.5 mm。管柱層析一般使用煙臺黃海矽膠 200~300 目矽膠為載體。

【0132】本發明實施例中的起始原料是已知的並且可以在市場上買到，或者可以採用或按照本領域已知的方法來合成。

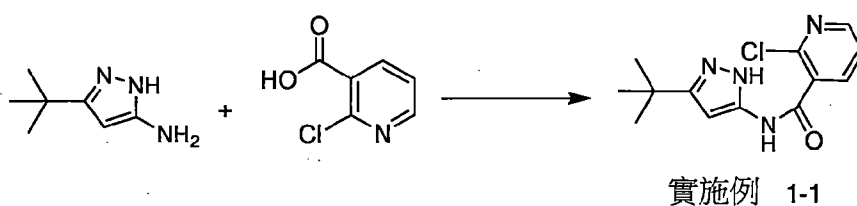
【0133】在無特殊說明的情況下，本發明的所有反應均在連續的磁力攪拌下，在乾燥氮氣或氬氣氛下進行，溶劑為乾燥溶劑，反應溫度單位為攝氏度。

#### 【0134】實施例 1

2-(2-(第三丁基)-5-側氧吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



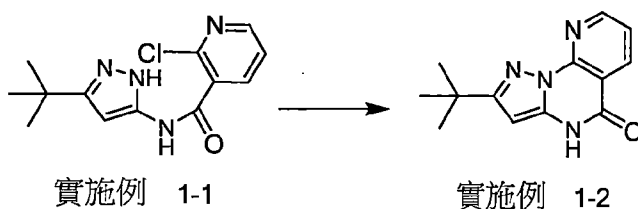
【0135】第一步：N-(3-(第三丁基)-1H-吡唑-5-基)-2-氯煙醯胺的製備



【0136】 冰浴條件下向 2-氯煙酸(1.57 g, 9.96 mmol)的 DMF(30 mL)溶液中依次加入 3-(第三丁基)-1H-吡唑-5-胺 (2.77 g, 19.93 mmol), DIPEA(6.2 g, 49.8 mmol)和 HATU(5.4 g, 0.144 mmol), 撤去冰浴後攪拌 1 h。混合物經製備得到實施例 1-1(2.5 g, 90%)。

MS m/z (ESI): 279.7 [M+H]<sup>+</sup>.

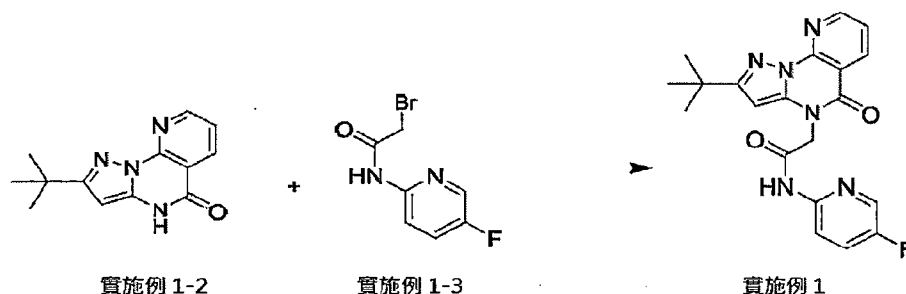
【0137】 第二步：2-(第三丁基)吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-5(4H)-酮的製備



【0138】 向實施例 1-1 (2.5 g, 8.97 mmol) 的 DMF (50 mL) 溶液中加入碳酸鉀 (1.61 g, 11.66 mmol) and 1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷 (DABCO) (150.9 mg, 1.35 mmol), 反應液在室溫下攪拌 16 小時。混合物經製備得到實施例 1-2 (2.1 g, 97%)。

MS m/z (ESI): 279.7 [M+H]<sup>+</sup>.

【0139】 第三步：2-(2-(第三丁基)-5-側氧吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺的製備



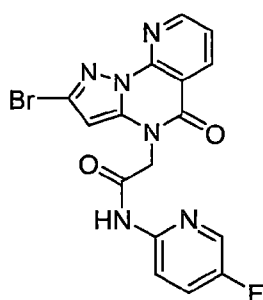
【0140】室溫下向實施例 1-2(1.5 g, 6.19 mmol)的 DMF(30 mL)的溶液中加入碳酸鉀(4.28 g, 30.96 mmol)和實施例 1-3(4.33 g, 18.57 mmol)。將混合物加至熱 80°C, 攪拌反應 2 h。冷卻後, 加入水, 將沉澱過濾並用乙酸乙酯洗滌, 純化得到實施例 1(656 mg, 收率: 27%)。

MS m/z (ESI): 395.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.01 (s, 1H), 8.80 – 8.78 (m, 1H), 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 1.26 (s, 9H).

### 【0141】實施例 2

2-(2-溴-5-氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



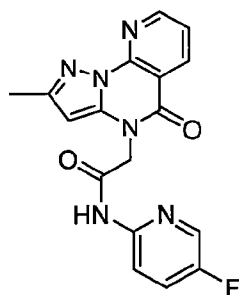
【0142】實施例 2 的合成參照實施例 1 的方法, 以 3-溴-1H-吡啶-5-胺替代 3-(第三丁基)-1H-吡啶-5-胺, 得到目標化合物 (500 mg, 68%收率)。

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

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.32 (s, 1H), 9.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.52 (s, 2H).

### 【0143】實施例 3

**N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-甲基-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)基)乙醯胺**

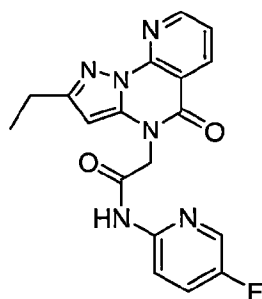


**【0144】** 實施例 3 的合成參照實施例 1 的方法，以 3-甲基-1H-吡啶-5-胺替代 3-(第三丁基)-1H-吡啶-5-胺，得到目標化合物 (20 mg，26%收率)。

MS m/z (ESI): 353.3 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0145】 實施例 4**

**N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-乙基-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)基)乙醯胺**

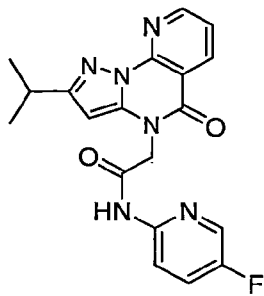


**【0146】** 實施例 4 的合成參照實施例 1 的方法，以 3-乙基-1H-吡啶-5-胺替代 3-(第三丁基)-1H-吡啶-5-胺，得到目標化合物 (15 mg，36%收率)。

MS m/z (ESI): 367.4 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0147】 實施例 5**

**N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-異丙基-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)基)乙醯胺**

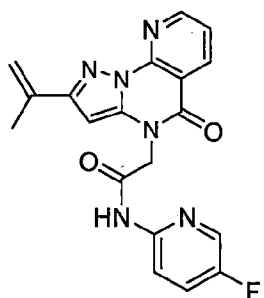


【0148】 實施例 5 的合成參照實施例 1 的方法，以 3-異丙基-1H-吡唑-5-胺替代 3-(第三丁基)-1H-吡唑-5-胺，得到目標化合物 (15 mg，36%收率)。

MS m/z (ESI): 381.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0149】 實施例 6

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-異丙烯基-5-側氧吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺

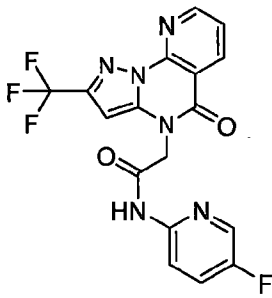


【0150】 實施例 2 (100 mg，0.24 mmol)，異丙烯基硼酸(41.2 mg，0.48 mmol)，[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣二氯甲烷絡合物(19.2 mg，0.024mmol)和碳酸鈾(232.8 mg，0.72 mmol)在二噁烷(4 mL)和水(1 mL)中 100°C 微波攪拌 1 小時。旋乾反應液，製備液相純化得到實施例 6 (54 mg，產率 60%)。

MS m/z (ESI): 379.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0151】 實施例 7

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(5-側氧-2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺



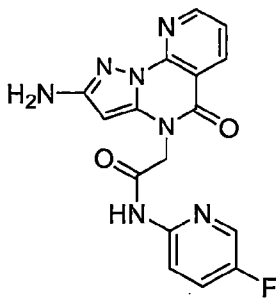
【0152】 實施例 7 的合成參照實施例 1 的方法，以 3-三氟甲基-1H-吡啶-5-胺替代 3-(第三丁基)-1H-吡啶-5-胺，得到目標化合物 (15 mg, 36%收率)。

MS m/z (ESI): 407.3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.08 (s, 1H), 8.96 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.02 (s, 2H).

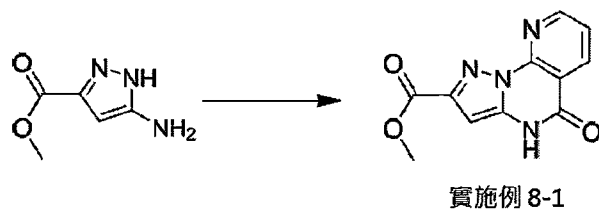
### 【0153】 實施例 8

2-(2-胺基-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



【0154】 第一步：5-側氧-4,5-二氫吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-2-羧酸甲

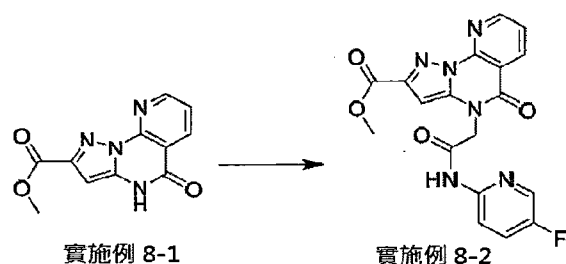
基的製備



【0155】 實施例 8-1 的合成方法，參考實施例 1-2 的合成方法，以 5-胺基-1H-吡啶-3-羧酸甲酯代替 3-(第三丁基)-1H-吡啶-5-胺，得到實施例 8-1(500 mg，73%)。

MS : m/z (ESI): 245.2 [M+H]<sup>+</sup>.

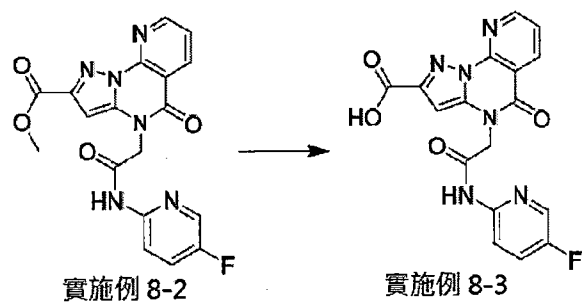
【0156】 第二步：4-(2-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2-氧乙基)-5-側氧-4,5-二氫吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-2-羧酸甲酯的製備



【0157】 實施例 8-2 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，以實施例 8-1 為原料，得到標題化合物實施例 8-2(500 mg，51%)。

MS m/z (ESI): 397.3 [M+H]<sup>+</sup>.

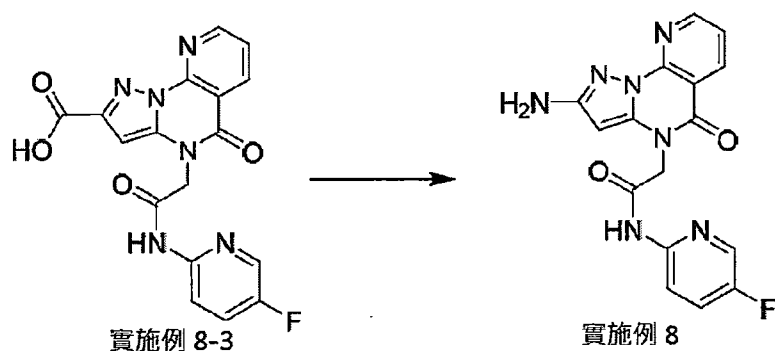
【0158】 第三步：4-(2-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2-氧乙基)-5-側氧-4,5-二氫吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-2-羧酸的製備



【0159】 室溫下向實施例 8-2(490 mg，1.24 mmol)的四氫呋喃(10 mL)的溶液中加入 LiOH(519 mg，12.36 mmol)的水(2 mL)溶液。混合物室溫攪拌反應 3 h，然後用 1M HCl 調節 pH 至 3 左右，濃縮至乾得到實施例 8-3(470 mg，99%)。

MS m/z (ESI): 383.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【0160】 第四步：2-(2-氨基-5-氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺的製備

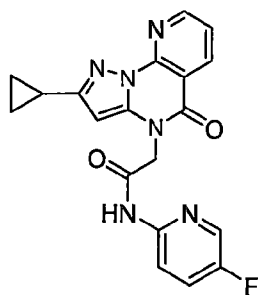


【0161】 向實例 8-3(450 mg, 1.2 mmol)在 1,4-二噁烷(10 mL)、Et<sub>3</sub>N(33 μL, 0.24 mmol)和 BOP 試劑(598 mg, 1.35 mmol)中的溶液中加入胺，並在室溫下攪拌 20 min。添加疊氮化鈉(160 mg, 2.46 mmol)和四丁基溴化銨(786 mg, 2.46 mmol)，並繼續攪拌 1 小時。然後用 1,4-二噁烷(12 mL)稀釋反應，加入 2 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(4 mL)水溶液，並在 100°C 下加熱 2 h。蒸發溶劑，將殘渣稀釋水，用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層，無水硫酸鈉上乾燥，並蒸發溶劑。管柱層析純化得到實例 8(360 mg, 86%)。

MS m/z (ESI): 354.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【0162】 實例 9

2-(2-環丙基-5-氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺

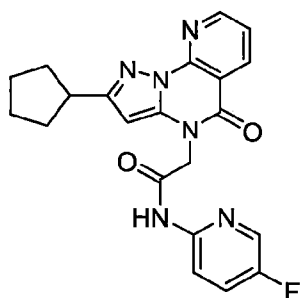


【0163】 實施例 9 的合成方法，參考實施例 6 的合成方法，以環丙基硼酸代替乙丙烯硼酸，得到標題化合物實施例 9(8 mg, 51%)。

MS m/z (ESI): 378.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0164】 實施例 10

2-(2-環戊基-5-氧吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺

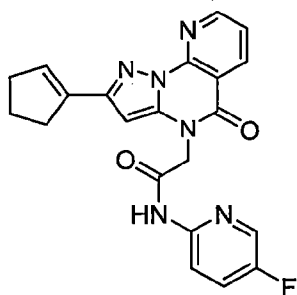


【0165】 實施例 10 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，以 3-環戊基-1H-吡唑-5-胺代替 3-溴-1H-吡唑-5-胺，得到標題化合物實施例 10(9 mg, 28%)。

MS m/z (ESI): 407.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0166】 實施例 11

2-(2-環戊烯基-5-氧吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺

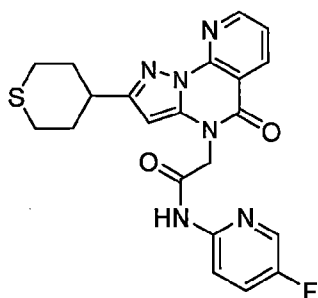


【0167】 實施例 11 的合成方法，參考實施例 6 的合成方法，以環戊烯硼酸代替乙丙烯硼酸，得到標題化合物實施例 11(15 mg，81%)。

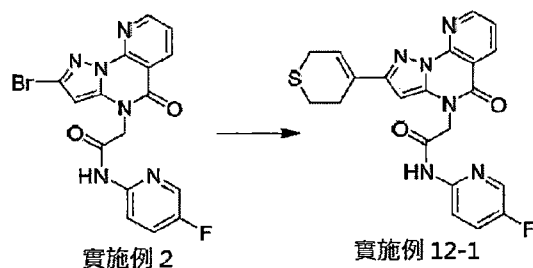
MS m/z (ESI): 405.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0168】 實施例 12

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(5-側氧-2-(四氫-2H-硫吡喃-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺



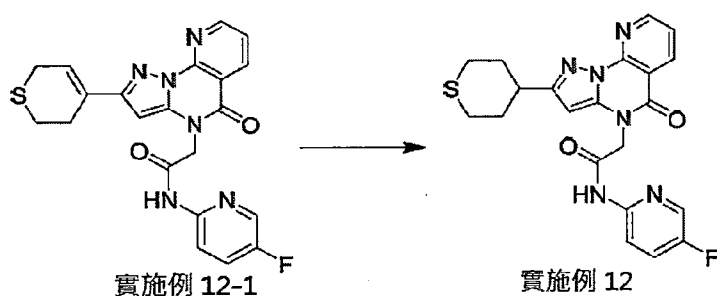
【0169】 第一步：2-(2-(3,6-二氫-2H-硫吡喃-4-基)-5-氧吡唑啉并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺的製備



【0170】 實施例 12-1 的合成方法，參考實施例 6 的合成方法，以(3,6-二氫-2H-硫吡喃-4-基)硼酸代替乙丙烯硼酸，得到標題化合物實施例 12-1(20 mg，81%)。

MS m/z (ESI): 437.5 [M+H]<sup>+</sup>.

【0171】 第二步：N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(5-側氧-2-(四氫-2H-硫吡喃-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺的製備

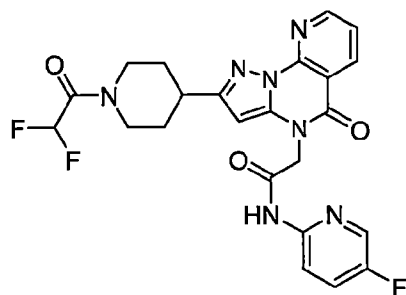


【0172】 將實施例 12-1(20 mg，0.045 mmol)溶於甲醇(1 mL)中，加入 10% 濕鈣碳(2 mg)氫氣下加熱回流，反應結束後，矽藻土過濾，純化得到實施例 12(13 mg，65%)。

MS m/z (ESI): 439.5 [M+H]<sup>+</sup>.

### 【0173】 實施例 13

2-(2-(2,2-二氟乙醯基)哌啶-4-基)-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺

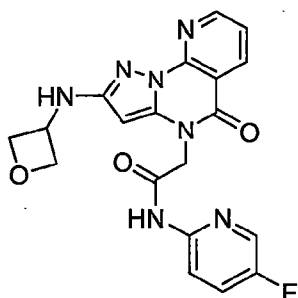


【0174】 實施例 13 的合成方法，參考實施例 6 的合成方法，得到標題化合物實施例 13(6 mg, 11%)。

MS m/z (ESI): 500.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0175】 實施例 14

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-(氧雜環丁烷-3-基胺基)-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺

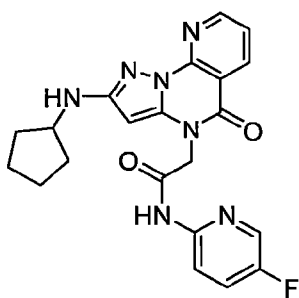


【0176】 將實施例 9(35.3 mg, 0.1 mmol)與氧雜環丁酮(7.1 mg, 0.1 mmol)溶於甲醇(1 mL)中。向所得混合物中加入硼氫化鈉(3.8 mg, 0.1 mmol)和對甲苯磺酸一水合物(0.1 mmol)，反應液加熱回流 3 小時。反應混合物用飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(10 mL)淬火，用二氯甲烷(3\*10 mL)萃取。混合提取物在無水硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。所得粗品經純化得到實施例 14(20 mg, 50%)。

MS m/z (ESI): 410.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0177】 實施例 15

2-(2-(環戊胺基)-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺

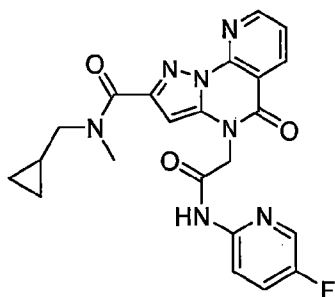


【0178】 實施例 15 的合成方法，參考實施例 14 的合成方法，得到標題化合物實施例 15(7 mg, 13%)。

MS m/z (ESI): 422.4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0179】 實施例 16

N-(環丙基甲基)-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2-氧乙基)-N-甲基-5-側氧-4,5-二氫吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-2-甲醯胺

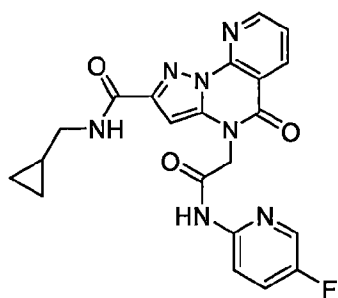


【0180】 在冰浴下，將實施例 8-3(36.7 mg, 0.096 mmol)溶於 DMF(1 mL)，依次加入 1-環丙基-N-甲基甲醯胺(16.4 mg, 0.192 mmol)，DIPEA(62 mg, 0.48 mmol)和 HATU(54 mg, 0.144 mmol)，撤去冰浴後攪拌 1 h。混合物經製備得到實施例 16(22 mg, 收率：50%)。

MS m/z (ESI): 450.5 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0181】 實施例 17

N-(環丙基)-4-(2-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2-氧乙基)-N-甲基-5-側氧-4,5-二氫吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-2-甲醯胺

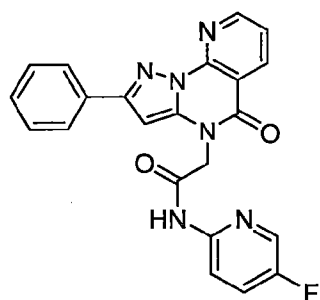


【0182】 實施例 17 的合成方法，參考實施例 16 的合成方法，得到標題化合物實施例 17(20 mg，50%)。

MS m/z (ESI): 436.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0183】 實施例 18

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(5-側氧-2-苯基吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺

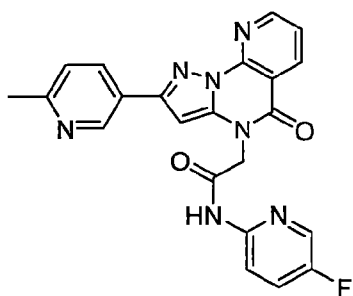


【0184】 實施例 18 的合成方法，參考實施例 6 的合成方法，得到標題化合物實施例 18(6 mg，54%)。

MS m/z (ESI): 415.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0185】 實施例 19

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基)-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺

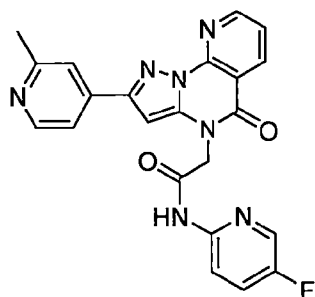


【0186】 實施例 19 的合成方法，參考實施例 6 的合成方法，得到標題化合物實施例 19(9 mg, 50%)。

MS m/z (ESI): 430.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0187】 實施例 20

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺

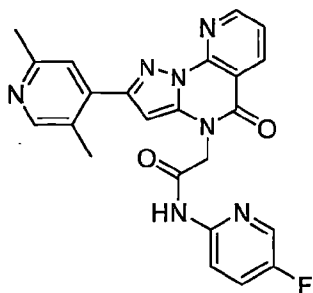


【0188】 實施例 20 的合成方法，參考實施例 6 的合成方法，得到標題化合物實施例 20(13 mg, 50%)。

MS m/z (ESI): 430.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0189】 實施例 21

2-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



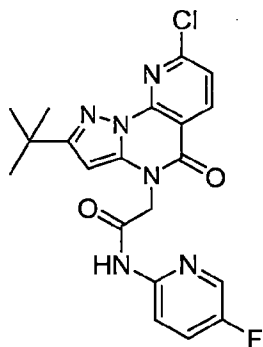
【0190】 實施例 21 的合成方法，參考實施例 6 的合成方法，得到標題化合物實施例 21(18 mg，56%)。

MS m/z (ESI): 444.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.21 (s, 1H), 8.90 - 8.86 (m, 1H), 8.84 - 8.81 (m, 1H), 8.76 - 8.74 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

【0191】 實施例 22

2-(2-(第三丁基)-8-氯-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



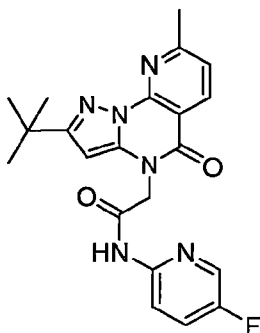
【0192】 實施例 22 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 22(4 mg，19%)。

MS m/z (ESI): 429.8 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.08 (s, 1H), 8.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.38 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.33 (s, 9H).

**【0193】 實施例 23**

**2-(2-(第三丁基)-8-甲基-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺**



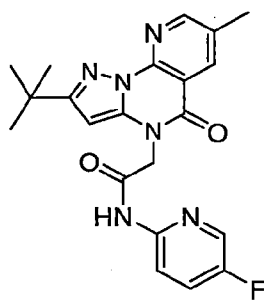
**【0194】** 實施例 23 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 23(8 mg, 19%)。

MS  $m/z$  (ESI): 409.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.07 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 7.75 (td,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

**【0195】 實施例 24**

**2-(2-(第三丁基)-7-甲基-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺**



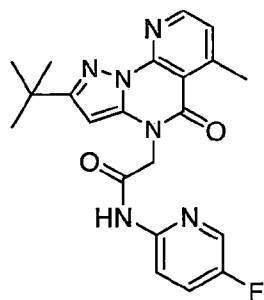
【0196】 實施例 24 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 24(7 mg, 16%)。

MS m/z (ESI): 409.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (dt, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

【0197】 實施例 25

2-(2-(第三丁基)-6-甲基-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺

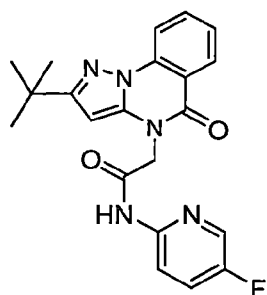


【0198】 實施例 25 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 25(5 mg, 16%)。

MS m/z (ESI): 409.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0199】 實施例 26

**2-(2-(第三丁基)-5-側氧吡啶并[1,5-a]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺**

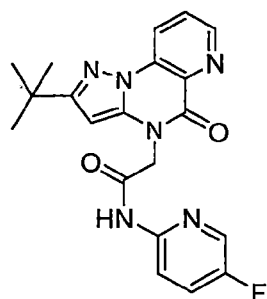


【0200】 實施例 26 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 26(6 mg，16%)。

MS m/z (ESI): 394.4 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0201】 實施例 27**

**2-(2-(第三丁基)-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[2,3-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺**

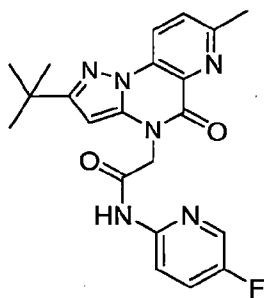


【0202】 實施例 27 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 27(6 mg，16%)。

MS m/z (ESI): 395.4 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0203】 實施例 28**

**2-(2-(第三丁基)-7-甲基-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[2,3-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺**

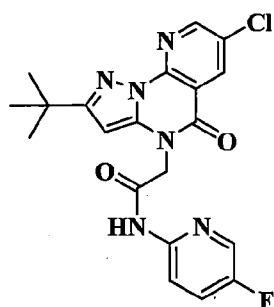


【0204】 實施例 28 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 28(9 mg, 21%)。

MS m/z (ESI): 409.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0205】 實施例 29

2-(2-(第三丁基)-7-氯-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



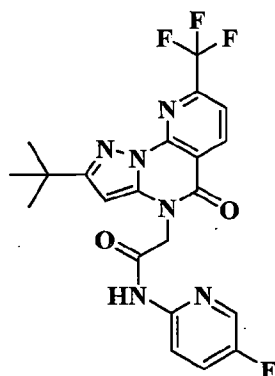
【0206】 實施例 29 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 29(15 mg, 32%)。

MS m/z (ESI): 429.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.4, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 1.32 (s, 9H).

【0207】 實施例 30

2-(2-(第三丁基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-  
N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



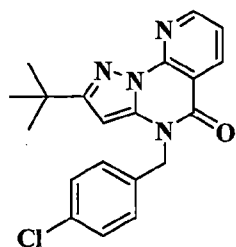
【0208】 實施例 30 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，以 2-氯-6-三氟甲基煙酸為原料，得到標題化合物實施例 30(25 mg，46%)。

MS  $m/z$  (ESI): 463.1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.09 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.38 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 1.34 (s, 9H).

【0209】 實施例 31

2-(第三丁基)-4-(4-氯苄基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-5(4H)-酮



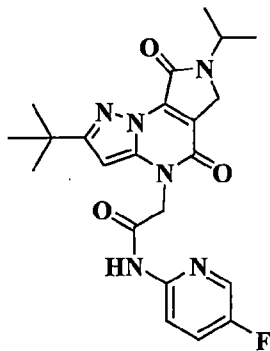
【0210】 實施例 31 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 31(12 mg，24%)。

MS  $m/z$  (ESI): 367.1  $[M+H]^+$ .

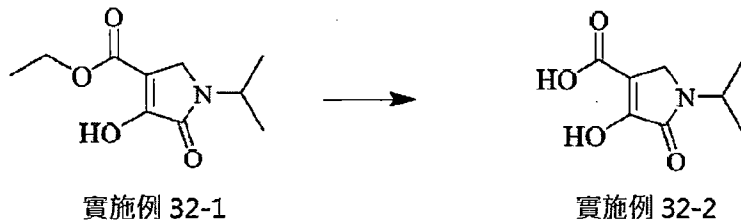
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.83 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.56 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 8.0, 4.8$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 1.30 (s, 9H).

**【0211】 實施例 32**

2-(2-(第三丁基)-7-異丙基-5,8-二側氧-5,6,7,8-四氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡咯并[3,4-e]嘧啶-4-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



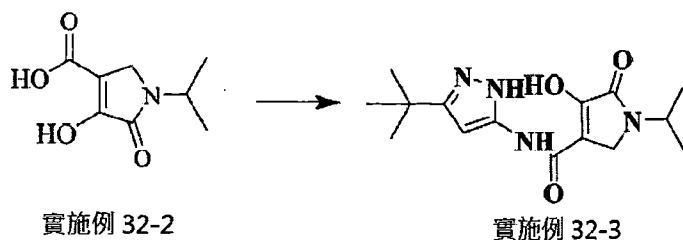
**【0212】 第一步：4-羥基-1-異丙基-5-側氧-2,5-二氫-1H-吡咯-3-羧酸的製備**



**【0213】** 冰浴條件下向實施例 32-1(2.0 g, 9.4 mmol)的  $\text{CH}_3\text{OH}$ (30 mL)溶液中加入  $\text{LiOH}$ (0.23 g, 9.4 mmol)，撤去冰浴後攪拌 1 h。反應液用 1mol/L 的鹽酸水溶液調節 pH 至 5~6，乙酸乙酯(10mL\*3)萃取，有機相乾燥，濃縮得到實施例 32-2(1.5 g, 73%)。

MS  $m/z$  (ESI): 184.7  $[\text{M-H}]^+$ .

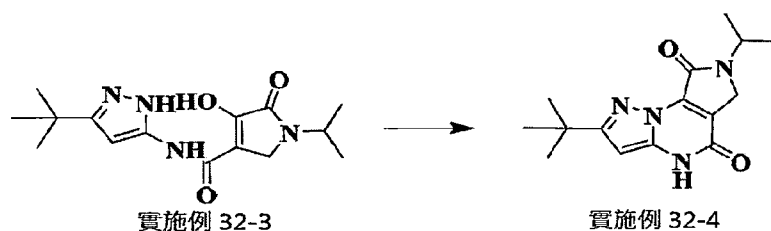
**【0214】 第二步：N-(3-(第三丁基)-1H-吡啶-5-基)-4-羥基-1-異丙基-5-側氧-2,5-二氫-1H-吡咯-3-羧醯胺的製備**



【0215】 實施例 32-3 的合成方法，參考實施例 1-1 的合成方法，以實施例 32-2 為原料，得到標題化合物實施例 32-3(0.26g，44%)。

MS m/z (ESI): 307.2 [M+H]<sup>+</sup>.

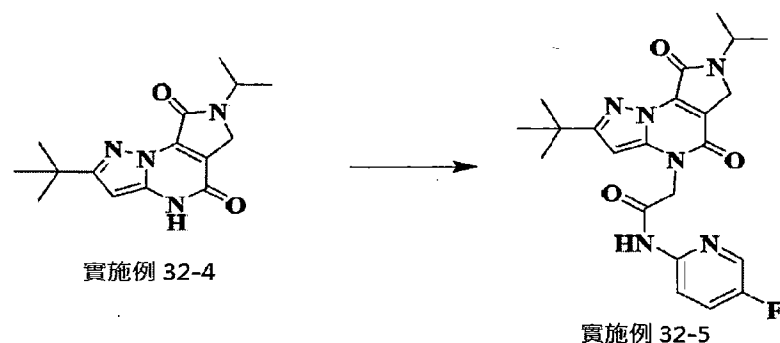
【0216】 第三步：2-(第三丁基)-7-異丙基-6,7-二氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡咯并[3,4-e]嘧啶-5,8-二酮的製備



【0217】 實施例 32-4 的合成方法，參考實施例 1-2 的合成方法，以實施例 32-3 為原料，得到標題化合物實施例 32-4(0.18g，78%)。

MS m/z (ESI): 289.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0218】 第四步：2-(2-(第三丁基)-7-異丙基-5,8-二氧-5,6,7,8-四氫-4H-吡啶并[1,5-a]吡咯并[3,4-e]嘧啶-4-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺的製備

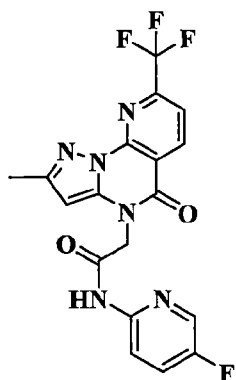


【0219】 實施例 32-4 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，以實施例 32-4 為原料，得到標題化合物實施例 32-5(0.12g，65%)。

MS m/z (ESI): 441.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0220】 實施例 33

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-甲基-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺



【0221】 實施例 33 的合成方法，參考實施例 2 的合成方法，得到標題化合物實施例 33(18 mg，30%)。

MS m/z (ESI): 421.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.06 (s, 1H), 8.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

【0222】 實施例 34

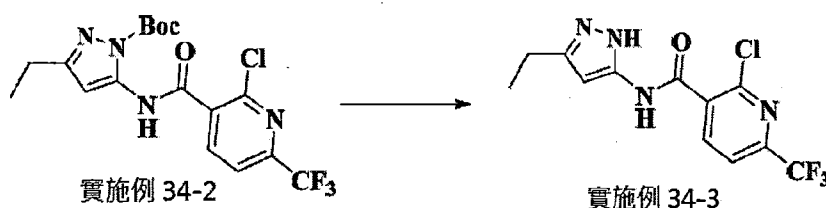
2-(2-乙基-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



反應液依次用水(200 mL \* 2)、飽和氯化鈉溶液(200 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，所得粗產品矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚 = 0 ~ 20%)，得到實施例 34-2(2.6 g)，產率：38.2 %。

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

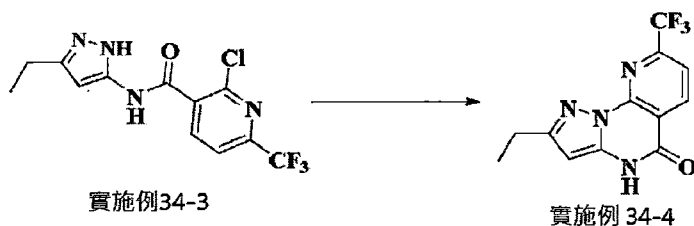
【0227】 第三步：N-(3-乙基-1H-吡唑-5-基)-2-氯-6-(三氟甲基)煙醯胺的製備



【0228】 將實施例 34-2(2.6 g，6.2 mmol)溶解在無水二氯甲烷(10 mL)中，加入鹽酸二噁烷溶液(4 M, 20 mL)，室溫反應 4 小時。反應液直接旋乾，得到實施例 34-3(1.9 g)，產率：96.0%。

MS: m/z (ESI): 319.0 [M+H]<sup>+</sup>.

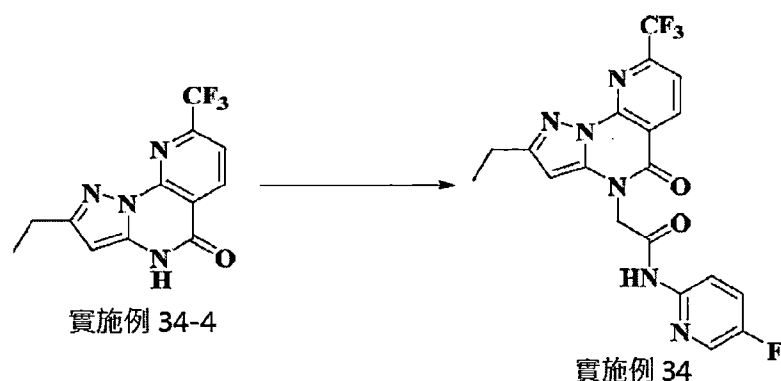
【0229】 第四步：2-乙基-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-5(4H)-酮



【0230】 將實施例 34-3(1.9 g，6.0 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中，加入碳酸鉀(2.5 g，18.0mmol)，加熱至 120 °C 反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，直接用於下步反應。

MS: m/z (ESI): 283.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【0231】 第五步：2-(2-乙基-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



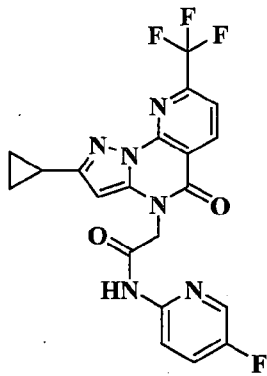
【0232】 在實施例 34-4(1.0 g, 3.5 mmol)的 N, N-二甲基甲醯胺(20 mL)反應液中，加入碳酸鉀(1.5 g, 10.6 mmol)和 2-溴-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺(0.99g, 4.2 mmol)，40 °C 反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，倒入 300 mL 水中，乙酸乙酯萃取(200 mL \* 3)。合併有機相，依次用水(200 mL \* 2)、飽和氯化鈉溶液(200 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗產品乙酸乙酯重結晶，得到實施例 34。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.06 (s, 1H), 8.79 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.70 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H).

MS  $m/z$  (ESI): 435.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0233】 實施例 35

2-(2-環丙基-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



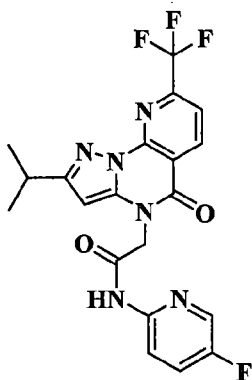
【0234】 實施例 35 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 35(17 mg，28%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.05 (s, 1H), 8.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 1.04 - 0.98 (m, 2H), 0.82 – 0.78 (m, 2H).

MS  $m/z$  (ESI): 447.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【0235】 實施例 36

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-異丙基-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺



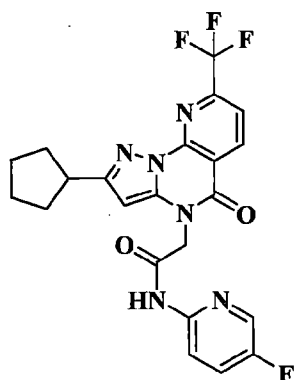
【0236】 實施例 36 的合成方法，參考實施例 4 的合成方法，得到標題化合物實施例 36(10 mg，22%)。

MS  $m/z$  (ESI): 449.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.06 (s, 1H), 8.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

**【0237】 實施例 37**

2-(2-環戊基-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



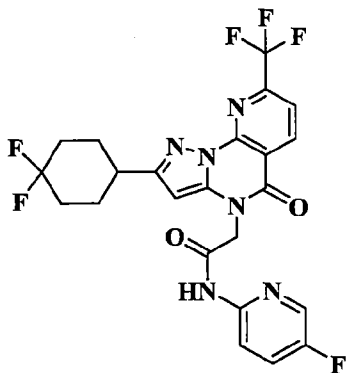
**【0238】 實施例 37 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 37(18 mg, 30%)。**

MS  $m/z$  (ESI): 475.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  11.07 (s, 1H), 8.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 - 7.89 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.14 - 1.93 (m, 3H), 1.67 (m, 5H).

**【0239】 實施例 38**

2-(2-(4,4-二氟環己基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



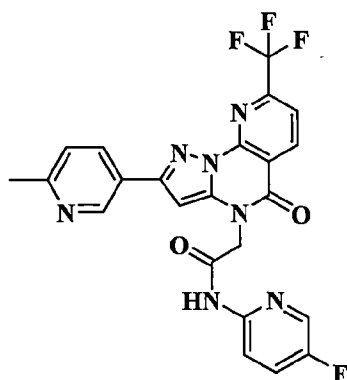
【0240】 實施例 38 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 38(8 mg, 20%)。

MS m/z (ESI): 525.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.05 (s, 1H), 8.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.05 (q, J = 19.1, 17.8 Hz, 6H), 1.74 (d, J = 13.1 Hz, 2H).

【0241】 實施例 39

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-c]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺



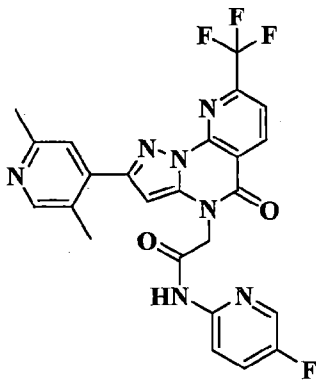
【0242】 實施例 39 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 39(15 mg, 28%)。

MS m/z (ESI): 498.1 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.11 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.25 (dd,  $J = 8.0, 2.4$  Hz, 1H), 8.13 – 8.03 (m, 2H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).

**【0243】 實施例 40**

2-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



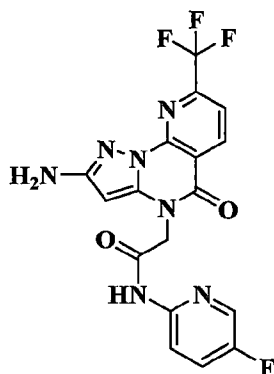
**【0244】** 實施例 40 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 40(22 mg, 45%)。

MS  $m/z$  (ESI): 512.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.09 (s, 1H), 8.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.46 – 8.43 (m, 2H), 8.39 – 8.36 (m, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

**【0245】 實施例 41**

2-(2-胺基-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺

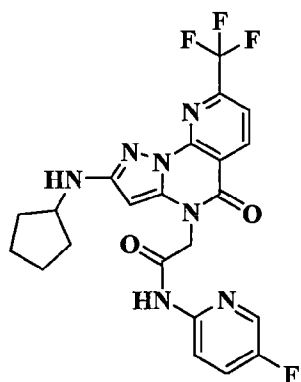


【0246】 實施例 41 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 41(12 mg, 26%)。

MS m/z (ESI): 422.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【0247】 實施例 42

2-(2-(環戊胺基)-5-氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺

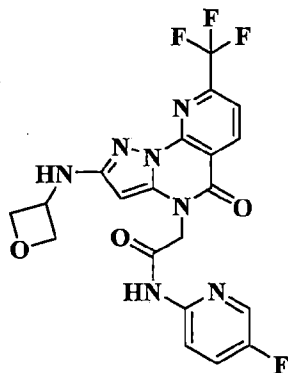


【0248】 實施例 42 的合成方法，參考實施例 8 的合成方法，得到標題化合物實施例 42(9 mg, 19%)。

MS m/z (ESI): 489.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0249】 實施例 43

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-(氧雜環丁烷-3-基胺基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺

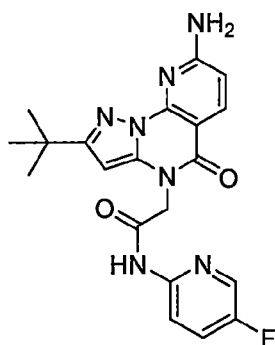


【0250】 實施例 43 的合成方法，參考實施例 14 的合成方法，得到標題化合物實施例 43(15 mg, 25%)。

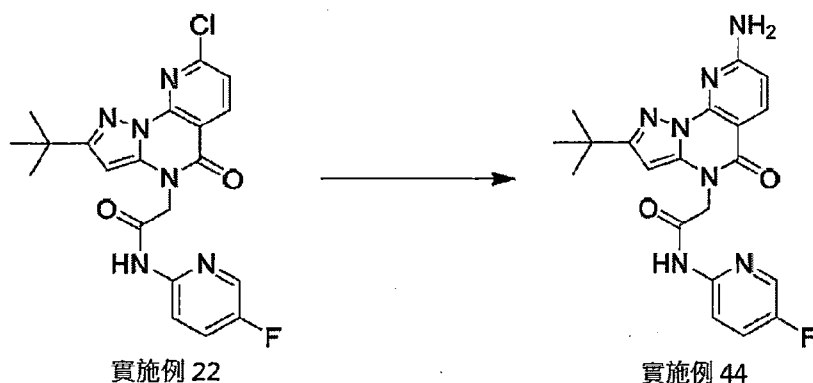
MS m/z (ESI): 478.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【0251】 實施例 44

2-(8-氨基-2-(第三丁基)-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



【0252】 第一步：2-(8-氨基-2-(第三丁基)-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺的製備



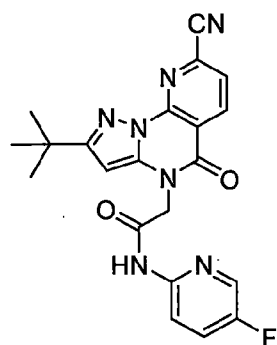
【0253】室溫下，向圓底燒瓶中加入實施例 22(100 mg, 0.234 mmol)和氨水(5 mL)，混合物在 80°C 下攪拌 5 h。反應結束後經 HPLC 製備得到實施例 44(52 mg, 54%)。

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

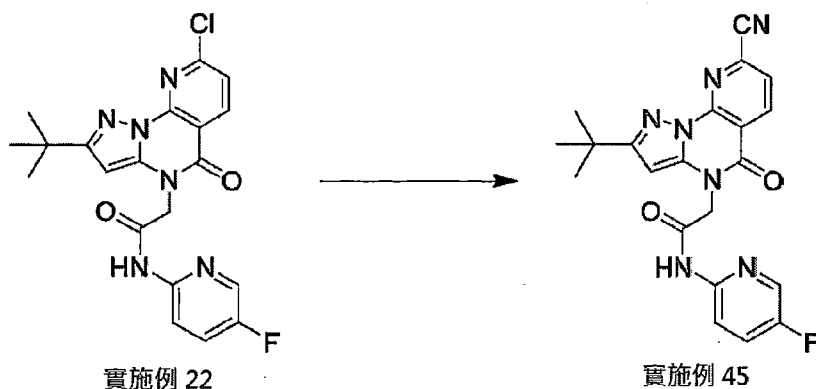
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.96 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.43 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 1.23 (s, 9H).

【0254】實施例 45

2-(2-(第三丁基)-8-氰基-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



【0255】第一步：2-(2-(第三丁基)-8-氰基-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺的製備



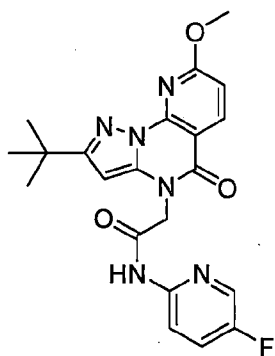
【0256】室溫下，向圓底燒瓶中加入實施例 22(80 mg, 0.187 mmol)，CuCN(45 mg, 0.5 mmol)和 DMF(2 mL)，混合物在氮氣保護下 150°C 攪拌 5 h。反應結束後經 HPLC 製備得到實施例 45(26 mg, 33%)。

MS m/z (ESI): 420.1 [M+H]<sup>+</sup>.

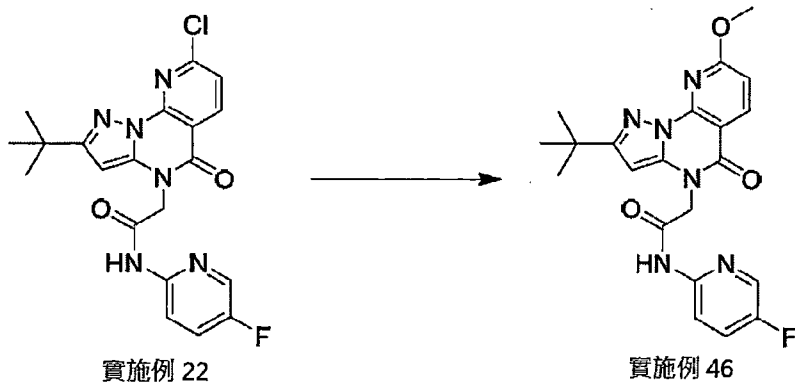
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 – 7.98 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 1.28 (s, 9H).

#### 【0257】實施例 46

2-(2-(第三丁基)-8-甲氧基-5-側氧吡啶啉并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



【0258】第一步：2-(2-(第三丁基)-8-甲氧基-5-側氧吡啶啉并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺的製備



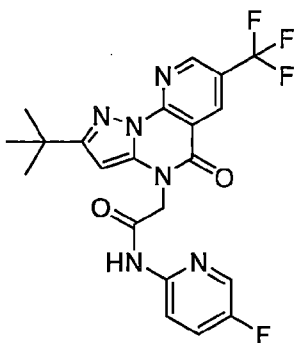
【0259】室溫下，向圓底燒瓶中加入實施例 22(80 mg, 0.187 mmol)，MeONa(43 mg, 0.8 mmol)和 DMF(2 mL)，混合物在氮氣保護下 80°C 攪拌 3 h。反應結束後經 HPLC 製備得到實施例 46(35 mg, 45%)。

MS m/z (ESI): 425.0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.20 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

【0260】實施例 47

2-(2-(第三丁基)-5-側氧-7-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



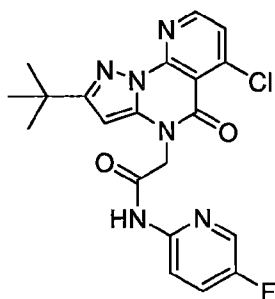
【0261】實施例 47 的合成參照實施例 1 的方法，以 2-氯-5-(三氟甲基)煙酸替代 2-氯煙酸，得到實施例 47(36 mg, 52%)。

MS m/z (ESI): 463.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.05 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (td, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 1.33 (s, 9H).

**【0262】 實施例 48**

**2-(2-(第三丁基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺**

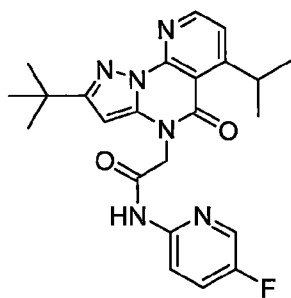


**【0263】 實施例 48 的合成參照實施例 1 的方法，以 2, 4-二氯煙酸替代 2-氯煙酸，得到實施例 48(52 mg, 46%)。**

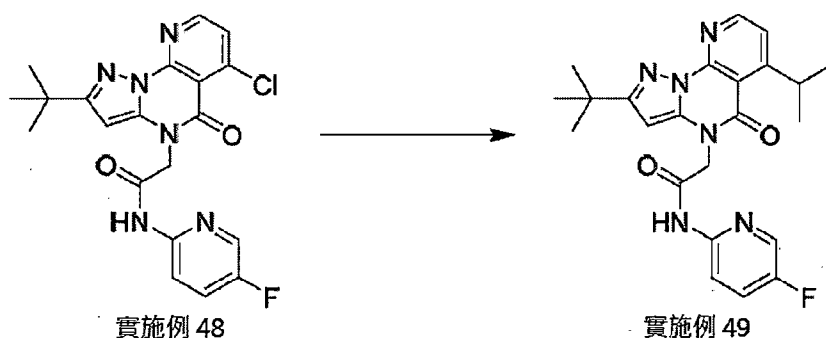
MS m/z (ESI): 429.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0264】 實施例 49**

**2-(2-(第三丁基)-6-異丙基-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺**



【0265】 第一步：2-(2-(第三丁基)-6-異丙基-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺的製備

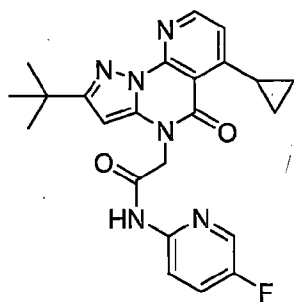


【0266】 氬氣保護-70°C，向實施例 48(100 mg，0.233 mmol)的 THF(5 mL)溶液中滴加異丙基溴化鎂(1 M，1 mL)，混合物室溫攪拌 3 h。反應結束後經 HPLC 製備得到實施例 49(62 mg，60%)。

MS m/z (ESI): 437.0 [M+H]<sup>+</sup>.

【0267】 實施例 50

2-(2-(第三丁基)-6-環丙基-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺

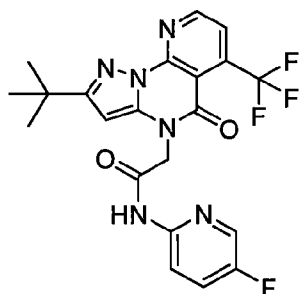


【0268】 實施例 50 的合成參照實施例 49 的方法，以環丙基溴化鎂替代異丙基溴化鎂，得到實施例 50(36 mg，58%)。

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

【0269】 實施例 51

**2-(2-(第三丁基)-5-側氧-6-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺**

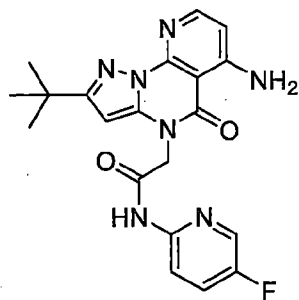


**【0270】** 實施例 51 的合成參照實施例 1 的方法，以 2-氯-4-(三氟甲基)煙酸替代 2-氯煙酸，得到實施例 51(36 mg，52%)。

MS m/z (ESI): 463.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**【0271】 實施例 52**

**2-(6-胺基-2-(第三丁基)-5-側氧吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺**

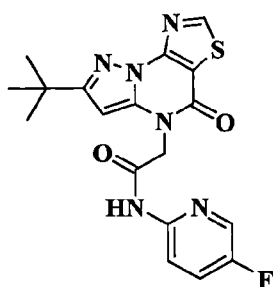


**【0272】** 實施例 52 的合成參照實施例 44 的方法，以實施例 48 替代實施例 22，得到實施例 52(36 mg，52%)。

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

**【0273】 實施例 53**

**2-(7-(第三丁基)-4-側氧吡啶并[1,5-a]嘓啶并[5,4-e]嘧啶-5(4H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺**

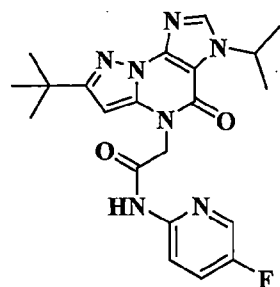


【0274】 實施例 53 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物(19 mg，21%)。

MS m/z (ESI): 401.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0275】 實施例 54

2-(7-(第三丁基)-3-異丙基-4-側氧-3,4-二氫-5H-吡啶并[5,1-b]噁吩-5-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺

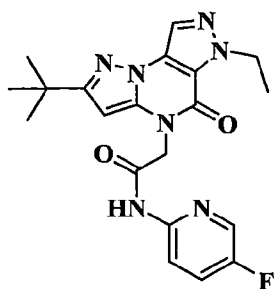


【0276】 實施例 54 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物(11 mg，28%)。

MS m/z (ESI): 426.5 [M+H]<sup>+</sup>.

【0277】 實施例 55

2-(2-(第三丁基)-6-乙基-5-側氧-5,6-二氫-4H-二吡啶并[1,5-a:3',4'-e]嘧啶-4-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺

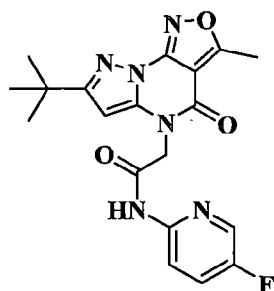


【0278】 實施例 55 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物(26 mg, 28%)。

MS m/z (ESI): 412.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0279】 實施例 56

2-(7-(第三丁基)-3-甲基-4-側氧異噁唑并[4,3-e]吡啶并[1,5-a]嘧啶-5(4H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺

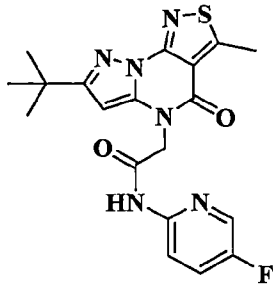


【0280】 實施例 56 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物(23mg, 25%)。

MS m/z (ESI): 399.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0281】 實施例 57

2-(7-(第三丁基)-3-甲基-4-側氧異噁唑并[4,3-e]吡啶并[1,5-a]嘧啶-5(4H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺

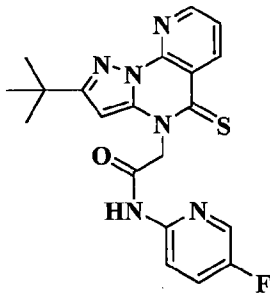


【0282】 實施例 57 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物(19mg，29%)。

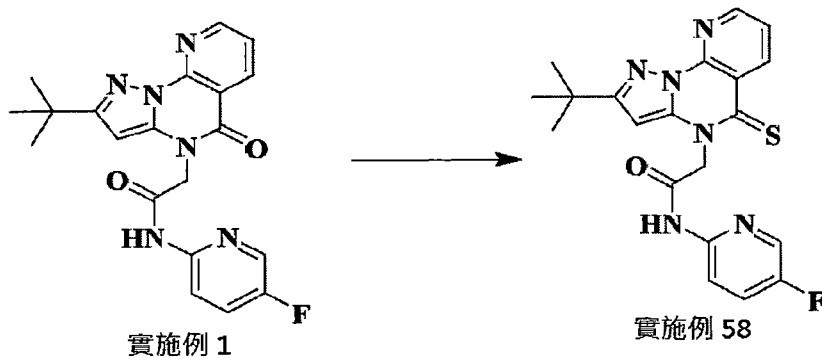
MS m/z (ESI): 415.5[M+H]<sup>+</sup>.

【0283】 實施例 58

2-(2-(第三丁基)-5-硫吡啶并[1,5-a]吡啶基[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



【0284】 第一步：2-(2-(第三丁基)-5-硫吡啶并[1,5-a]吡啶基[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺的製備

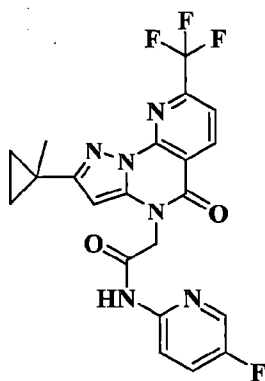


【0285】室溫條件下向實施例 1(50 mg, 0.13 mmol)的甲苯(2 mL)溶液中加入勞森試劑 (158 mg, 0.39 mmol), 微波加熱 115 度反應 1 小時, LCMS 顯示已經反應完了, 送 p-HPLC(HCOOH)得到實施例 58(5 mg, 10%)。

MS m/z (ESI): 411.13 [M+H]<sup>+</sup>.

【0286】實施例 59

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-(1-甲基環丙基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺



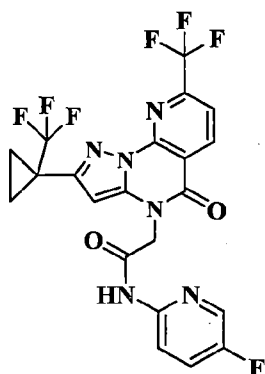
【0287】實施例 59 的合成方法, 參考實施例 1 的合成方法, 得到標題化合物實施例 59(21mg, 40%)。

MS m/z (ESI): 461.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 – 7.90 (m, 2H), 7.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.03 (s, 2H), 0.85 (s, 2H).

【0288】實施例 60

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(5-側氧-8-(三氟甲基)-2-(1-(三氟甲基)環丙基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺

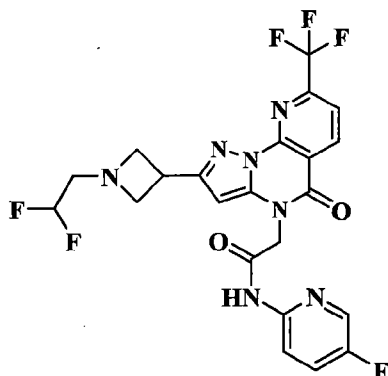


【0289】 實施例 60 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 60(15 mg, 31%)。

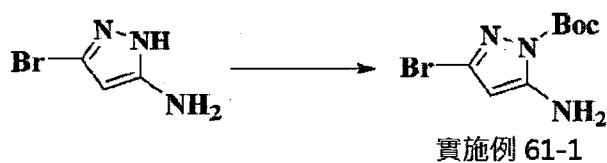
MS m/z (ESI): 515.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0290】 實施例 61

2-(2-(2,2-二氟乙基)氮雜-3-基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶啉并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



【0291】 第一步：5-胺基-3-溴-1H-吡啶-1-羧酸第三丁酯的製備



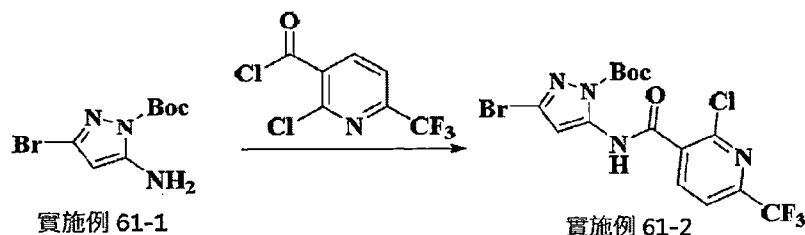
【0292】 將 3-溴-1H-吡啶-5-胺(10.0 g, 61.7 mmol)溶解在無水二氯甲烷(100 mL)中，加入三乙胺(7.48 g, 74.1 mmol)和二碳酸二第三丁酯(16.0 g, 74.1 mmol)，室溫反應 16 小時。反應液依次用水(50 mL \* 2)、飽和氯化鈉溶液(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，所得粗產品管柱層析(乙酸乙酯/二氯甲

烷 = 0 ~ 20 %), 得到標題產物 5-胺基-3-溴-1H-吡唑-1-羧酸第三丁酯實施例 61-1(14.5 g), 產率: 89.5 %。

MS: m/z (ESI): 262.0 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.62 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 1.56 (s, 9H).

【0293】 第二步: 5-胺基-3-溴-1H-吡唑-1-羧酸第三丁酯的製備

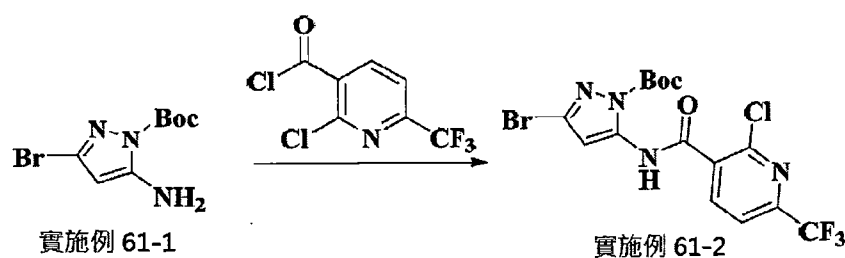


【0294】 將 5-胺基-3-溴-1H-吡唑-1-羧酸第三丁酯實施例 61-1(14.5 g, 55.3 mmol)溶解在無水二氯甲烷(200 mL)中, 加入三乙胺(18.5 g, 183 mmol), 氮氣保護下在 0 °C 滴加現製備的 2-氯-6-三氟甲基煙酸醯氯(13.0 g, 61.0 mmol)的二氯甲烷溶液(50 mL), 加完室溫反應 30 分鐘。反應液依次用水(200 mL \* 2)、飽和氯化鈉溶液(200 mL)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 所得粗產品矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚 = 0 ~ 20%), 得到 5-胺基-3-溴-1H-吡唑-1-羧酸第三丁酯實施例 61-2(9.5 g), 產率: 38.2 %。

MS: m/z (ESI): 371.0 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.08 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 1.58 (s, 9H).

【0295】 第三步: N-(3-溴-1H-吡唑-5-基)-2-氯-6-(三氟甲基)煙醯胺的製備

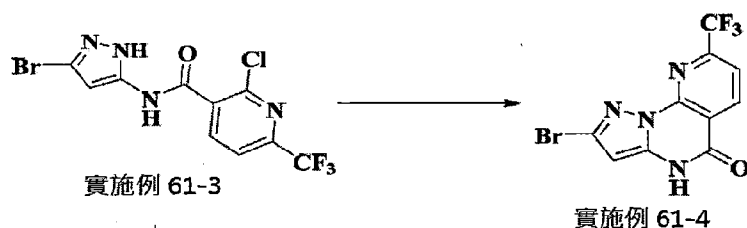


【0296】將 5-胺基-3-溴-1H-吡唑-1-羧酸第三丁酯實施例 61-2(8.0 g, 17.1 mmol)溶解在無水二氯甲烷(20 mL)中，加入鹽酸二噁烷溶液(4 M, 40 mL)，室溫反應 4 小時。反應液直接旋乾，得到 N-(3-溴-1H-吡唑-5-基)-2-氯-6-(三氟甲基)煙醯胺實施例 61-3(6.2 g)，產率：98.4 %。

MS: m/z (ESI): 368.9 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.50 (s, 1H), 8.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H).

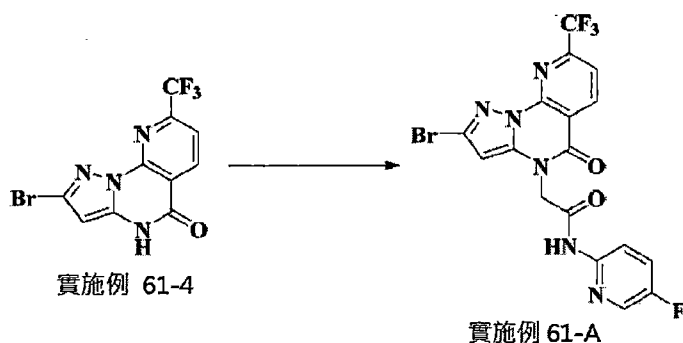
【0297】第四步：2-溴-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-5(4H)-酮的製備



【0298】將 N-(3-溴-1H-吡唑-5-基)-2-氯-6-(三氟甲基)煙醯胺實施例 61-3(6.2 g, 16.8 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)中，加入碳酸鉀(6.96 g, 50.4 mmol)，加熱至 120 °C 反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，直接用於下步反應。

MS: m/z (ESI): 333.0 [M+H]<sup>+</sup>

【0299】第五步：2-(2-溴-5-氧-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺的製備

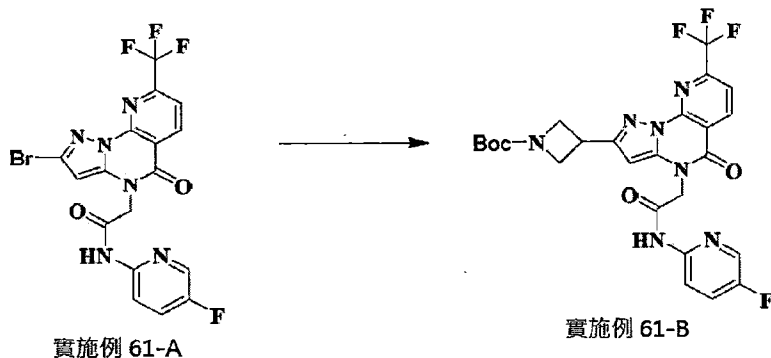


【0300】在 2-溴-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-5(4H)-酮實施例 61-4(NA, 16.8 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)反應液中，加入碳酸鉀(6.96 g, 50.4 mmol)和 2-溴-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺(4.7 g, 20.2 mmol)，40 °C 反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，倒入 300 mL 水中，乙酸乙酯萃取(200 mL \* 3)。合併有機相，依次用水(200 mL \* 2)、飽和氯化鈉溶液(200 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗產品乙酸乙酯重結晶，得到標題產物 2-(2-溴-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺實施例 61-A。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.05 (s, 1H), 8.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.07 – 8.02 (m, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.96 (s, 2H).

MS  $m/z$  (ESI): 486.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

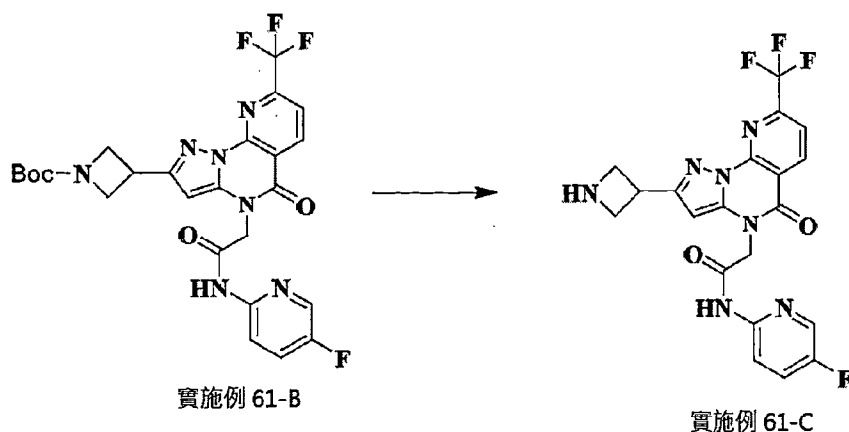
【0301】第六步：第三丁基 3-(4-(2-(((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2-側氧乙基)-5-側氧-8-(三氟甲基)-4,5-二氫吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-2-基)氮雜環丁烷-1-羧酸酯的製備



**【0302】** 將鋅粉(<math>10\mu\text{M}</math>, 20.3 g)與 1M HCl(100 mL)一起攪拌。2 小時後，過濾懸浮液，並用水(x 2)，然後用乙醇(x 2)，最後用乙醚(x 2)洗滌固體。將該固體在真空下乾燥並在氮氣下存儲。在氮氣下在二甲基乙醯胺(4 mL)中劇烈攪拌鋅粉(洗滌的 0.60g, 9.16 mmol)，並將得到的懸浮液加熱至 65°C。加入三甲基氯矽烷(0.12 g, 0.14 mL, 1.14 mmol)和 1, 2-二溴乙烷(0.098 mL, 1.14 mmol)，並繼續攪拌 40 分鐘。然後在 0.5 小時內將 3-碘氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯(2.0g, 7.06 mmol)在二甲基乙醯胺(4 mL)中的溶液滴加到反應混合物中。將得到的懸浮液在 65°C 下攪拌 0.5 h，然後冷卻至室溫。反應混合物未經處理即用於下一步驟。將實施例 2(200 mg, 0.41 mmol)，Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(33 mg, 0.04 mmol)的 DMA(3 mL)溶液加入上面製備好的溶液中，加熱 85°C 反應 16 h。混合物經製備得到實施例 61-B(100 mg, 43%)。

MS m/z (ESI): 562.17 [M+H]<sup>+</sup>.

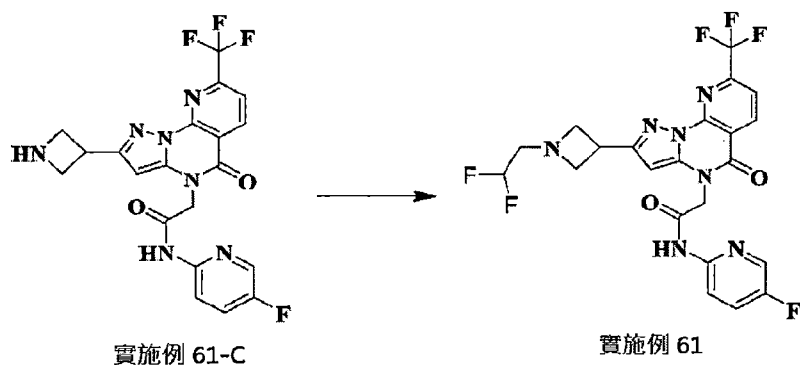
**【0303】** 第七步：2-(2-(雜氮環丁-3-基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺的製備



【0304】向實施例 61-B (100 mg, 0.18 mmol) 的 DCM (2 mL) 溶液中加入 4 M/L 的 HCl/甲醇(6 mL)，反應液在室溫下攪拌 2 小時。反應液直接旋乾得到實施例 61-C (80 mg, 97%)。

MS m/z (ESI): 462.17 [M+H]<sup>+</sup>.

【0305】第八步：2-(2-(1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁烷-3-基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺的製備

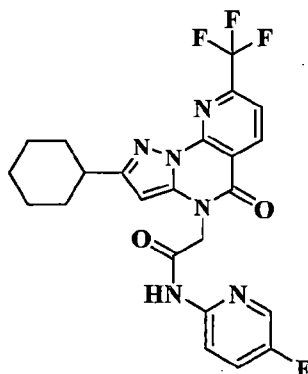


【0306】室溫下向實施例 61-C(50 mg, 0.11 mmol)的 DMF(5 mL)的溶液中加入碳酸鉀(46 mg, 0.33 mmol)和二氟碘乙烷(42 mg, 0.22 mmol)。將混合物加至熱 40°C，攪拌反應 2 h。冷卻後，加入水，將沉澱過濾並用乙酸乙酯洗滌，純化得到實施例 61(26 mg, 收率：46%)。

MS m/z (ESI): 526.4 [M+H]<sup>+</sup>.

### 【0307】實施例 62

2-(2-環己基-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



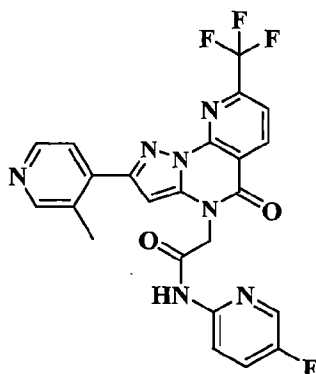
【0308】 實施例 62 的合成方法，參考實施例 4 的合成方法，得到標題化合物實施例 62(15 mg, 31%)。

MS  $m/z$  (ESI): 489.5  $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.01 (s, 1H), 8.74 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 – 7.93 (m, 2H), 7.72 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.69 (s, 1H), 1.90 (d,  $J = 12.5$  Hz, 3H), 1.70 (dd,  $J = 34.4, 12.4$  Hz, 3H), 1.40 (td,  $J = 24.5, 12.0$  Hz, 4H).

【0309】 實施例 63

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-(3-甲基吡啶-4-基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺



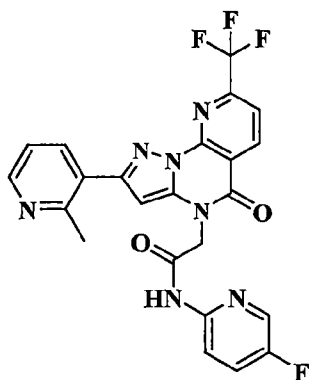
【0310】 實施例 63 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 63(15 mg, 30%)。

MS m/z (ESI): 498.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.12 (s, 1H), 8.95 – 8.74 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.27 – 8.00 (m, 3H), 7.76 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.72 (s, 3H).

【0311】 實施例 64

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-(2-甲基吡啶-3-基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺



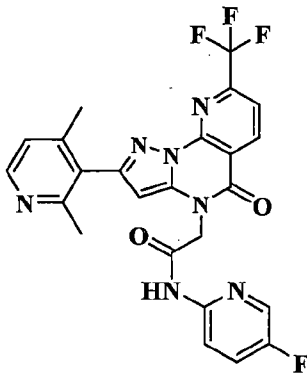
【0312】 實施例 64 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 64(15 mg, 30%)。

MS m/z (ESI): 498.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.13 (s, 1H), 8.90 – 8.62 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.15 – 7.99 (m, 2H), 7.93 – 7.68 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.96 (s, 3H).

【0313】 實施例 65

2-(2,4-二甲基吡啶-3-基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺

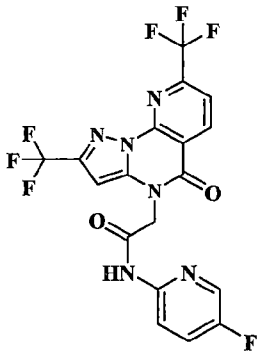


【0314】 實施例 65 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 65(10 mg, 33%)。

MS  $m/z$  (ESI): 512.4  $[M+H]^+$ .

【0315】 實施例 66

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(5-側氧-2,8-雙(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘓啶-4(5H)-基)乙醯胺



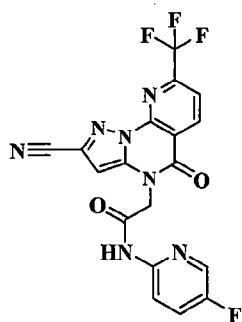
【0316】 實施例 66 的合成方法，參考實施例 1 的合成方法，得到標題化合物實施例 66(10 mg, 33%)。

MS  $m/z$  (ESI): 475.3  $[M+H]^+$ .

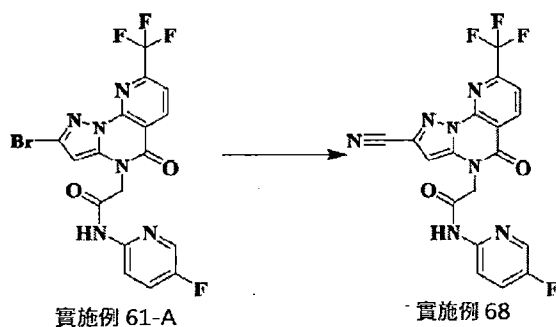
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.07 (s, 1H), 8.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.14 – 7.98 (m, 1H), 7.76 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.04 (s, 2H).

【0317】 實施例 68

2-(2-氰基-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



【0318】 第一步：2-(2-氰基-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺的製備



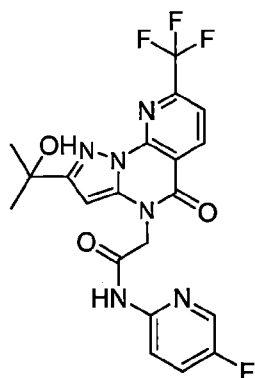
【0319】 在室溫下將實施例 61-A(300 mg, 0.619 mmol)和  $Zn(CN)_2$ (300 mg, 2.56 mmol),  $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0.022 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg, 0.036 mmol)和 Zn 粉(10 mg, 0.154 mmol)溶在 DMA(10 mL)中，向裡鼓氮氣 2 分鐘。然後微波加熱 140 度反應 8 小時。冷卻至室溫，並用乙酸乙酯(50 mL)萃取，有機相用飽和食鹽水洗兩遍。將有機相乾燥( $Na_2SO_4$ )，減壓濃縮，送 p-HPLC(FA)得到 100 mg(38%收率)的標題化合物。

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.07 (s, 1H), 8.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.01 (s, 2H).

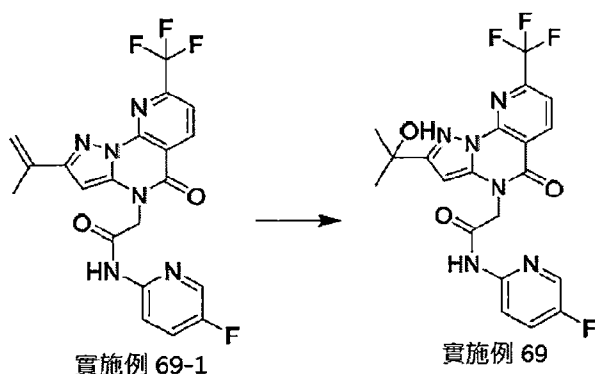
MS  $m/z$  (ESI): 432.3  $[M+H]^+$ .

## 【0320】 實施例 69

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-(2-羥基丙烷-2-基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺



【0321】 第一步：N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-(2-羥基丙烷-2-基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺的製備



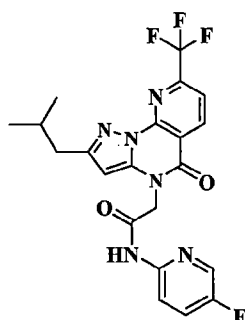
【0322】 25°C下，將實施例 69-1(100 mg，0.22 mmol)(實施例 69-1 的合成方法參照實施例 6 的操作)溶解在二甲氧基乙烷(2 ml)/ MeOH(2 ml)中，依次添加鈷(II)異四苯基卟啉(1.3 mg，0.002mmol)和四乙硼氫化銨(80.2 mg，0.55 mmol)。將反應混合物攪拌 1.25 小時。終止反應，藉由加入飽和氯化銨水溶液(50 mL)淬滅，並將混合物用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。合併的有機相用飽和氯化鈉水溶液(1×80mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下蒸發溶劑。粗產物經純化，得到標題化合物(42 mg，42%產率)。

MS m/z (ESI): 465.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 – 7.92 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 1.51 (s, 6H).

**【0323】 實施例 70**

**N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-異丁基-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺**



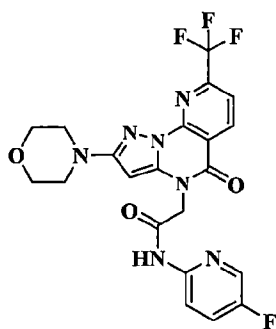
**【0324】** 實施例 70 的合成參照實施例 1 的方法，以 3-(異丁基)-1H-吡啶-5-胺替代 3-(第三丁基)-1H-吡啶-5-胺，得到目標化合物(26 mg，26%收率)。

MS m/z (ESI): 463.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.05 (s, 1H), 8.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

**【0325】 實施例 71**

**N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-嗎啉-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺**

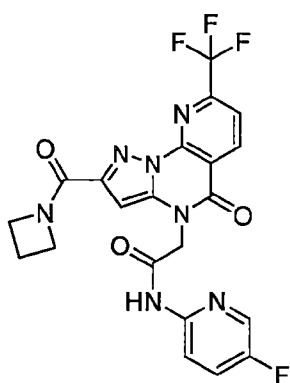


【0326】 實施例 71 的合成參照實施例 1 的方法，以 3-(嗎啉基)-1H-吡啶-5-胺替代 3-(第三丁基)-1H-吡啶-5-胺，得到目標化合物 (14 mg, 35%收率)。

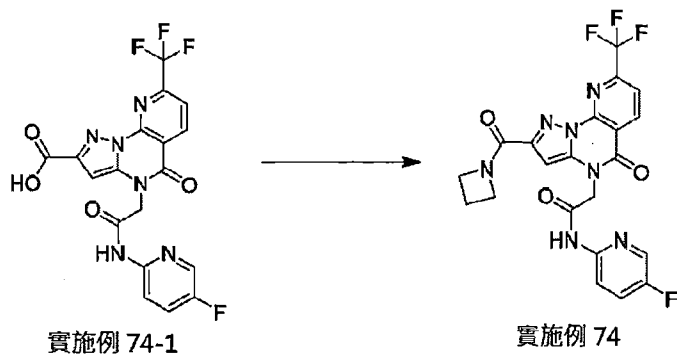
MS m/z (ESI): 492.4 [M+H]<sup>+</sup>.

【0327】 實施例 74

2-(2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶基[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



【0328】 第一步：2-(2-(氮雜環丁烷-1-羰基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶基[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺的製備



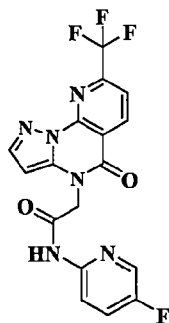
【0329】向實施例 74-1(100 mg, 0.22mmol)(實施例 74-1 的合成方法參照實施例 8-3)和 HATU(83.4 mg, 0.22 mmol)的 DMF(2 mL)溶液中加入 DIPEA(0.1 mL, 0.6 mmol)。將混合物在室溫攪拌 30 分鐘，然後將氮雜環丁烷(12.5 mg, 0.22 mmol)加入到混合物中。將反應在室溫攪拌 18 小時。將水(40mL)添加至反應。將混合物用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮純化得到實施例 74 (56 mg, 52%收率)。

MS m/z (ESI): 490.1 [M+H]<sup>+</sup>.

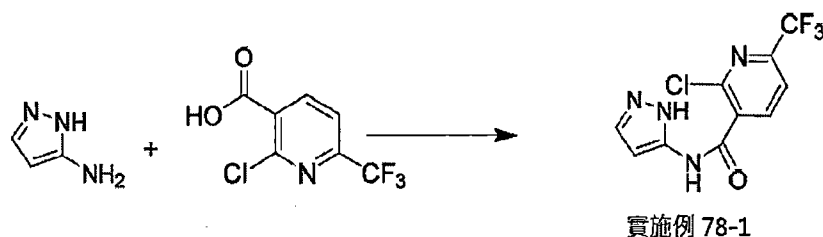
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.04 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.68 – 4.52 (m, 2H), 4.08 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.34 (d, J = 9.1 Hz, 2H).

#### 【0330】實施例 78

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺



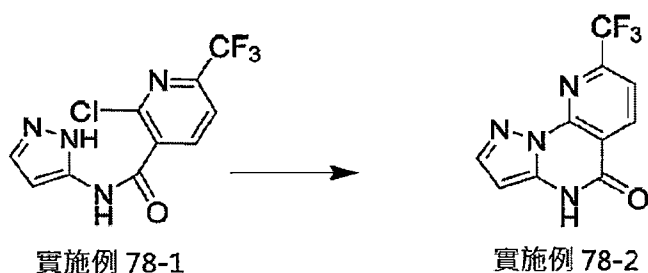
#### 【0331】第一步：N-(1H-吡啶-5-基)-2-氯煙醯胺的製備



【0332】 冰浴條件下向 2-氯煙酸(1.57 g, 9.96 mmol)的 DMF(30 mL)溶液中依次加入 1H-吡唑-5-胺 (1.66 g, 19.93 mmol), DIPEA(6.2 g, 49.8 mmol)和 HATU(5.4 g, 0.144 mmol), 撤去冰浴後攪拌 1 h。混合物經製備得到實施例 78-1(2.0 g, 90%)。

MS m/z (ESI): 291.0 [M+H]<sup>+</sup>.

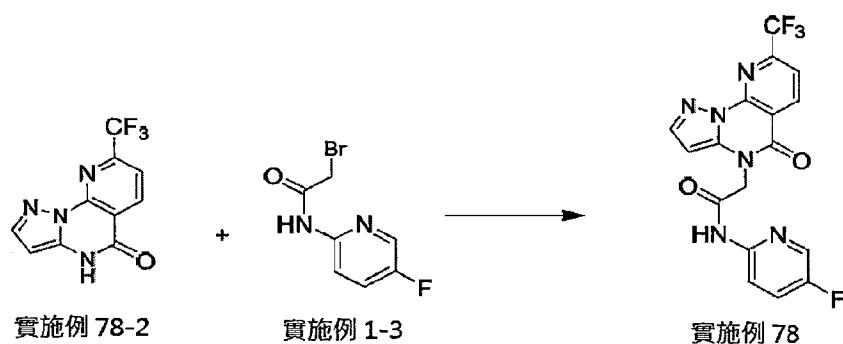
【0333】 第二步：吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-5(4H)-酮的製備



【0334】 向實施例 78-1 (2.0 g, 8.97 mmol) 的 DMF (50 mL) 溶液中加入碳酸鉀 (1.61 g, 11.66 mmol) and 1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷 (DABCO) (150.9 mg, 1.35 mmol), 反應液在室溫下攪拌 16 小時。混合物經製備得到實施例 78-2 (1.6 g, 97%)。

MS m/z (ESI): 255.0[M+H]<sup>+</sup>.

【0335】 第三步：2-(2-(第三丁基)-5-氧吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺的製備



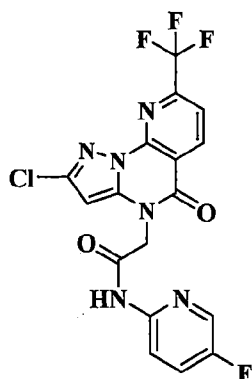
【0336】室溫下向實施例 78-2(1.5 g, 8.06 mmol)的 DMF(30 mL)的溶液中加入碳酸鉀(2.23 g, 16.11 mmol)和實施例 1-3(2.25 g, 9.67 mmol)。將混合物加至熱 80°C，攪拌反應 2 h。冷卻後，加入水，將沉澱過濾並用乙酸乙酯洗滌，純化得到實施例 78(2.1 g, 收率：78%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.06 (s, 1H), 8.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 1H), 7.98 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.00 (s, 2H).

MS  $m/z$  (ESI): 407.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 【0337】實施例 79

2-(2-氯-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘓啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



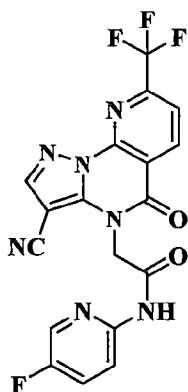
【0338】實施例 79 的合成參照實施例 1 的方法，以 3-氯-1H-吡啶-5-胺替代 3-(第三丁基)-1H-吡啶-5-胺，得到目標化合物 (31 mg, 26%收率)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.05 (s, 1H), 8.84 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 – 7.99 (m, 2H), 7.76 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.96 (s, 2H).

MS  $m/z$  (ESI): 441.7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

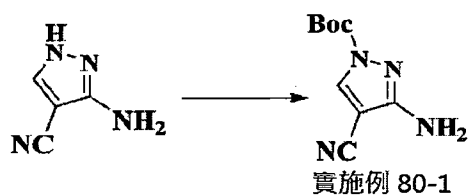
### 【0339】實施例 80

2-(3-氨基-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺



【0340】 實施例 80 的合成參照實施例 1 的方法，以 4-氨基-1H-吡啶-5-胺替代 3-(第三丁基)-1H-吡啶-5-胺，得到目標化合物。

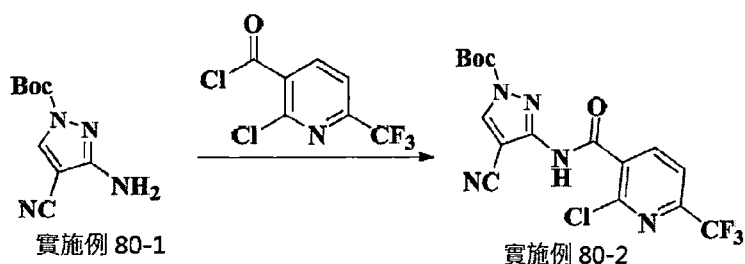
【0341】 第一步：5-胺基-4-氰基-1H-吡啶-1-羧酸第三丁酯的製備



【0342】 將 5-胺基-1H-吡啶-4-甲腈(2.0 g, 18.5 mmol)溶解在無水二氯甲烷(40 mL)中，加入三乙胺(3.74 g, 37.0 mmol)和二碳酸二第三丁酯(4.44 g, 20.4 mmol)，室溫反應 16 小時。反應液減壓濃縮，石油醚(50 mL)打漿，得到標題產物 5-胺基-4-氰基-1H-吡啶-1-羧酸第三丁酯實施例 80-1(3.5 g)，產率：90.9%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 1.56 (s, 9H).

【0343】 第二步：5-(2-氟-6-(三氟甲基)煙醯胺)-4-氨基-1H-吡啶-1-羧酸第三丁酯的製備

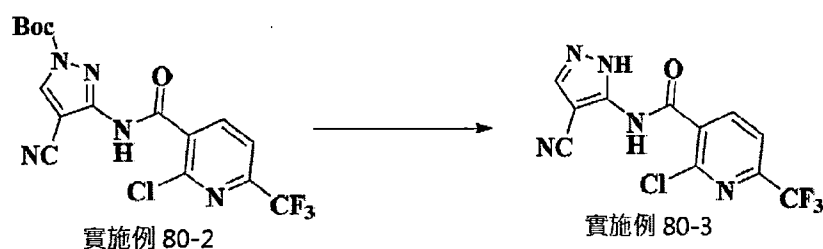


【0344】將 5-胺基-4-氰基-1H-吡唑-1-羧酸第三丁酯實施例 80-1(3.5 g, 16.8 mmol)溶解在無水二氯甲烷(50 mL)中，加入三乙胺(5.35 g, 7.37 mmol)，氮氣保護下在 0°C 滴加現製備的 2-氯-6-三氟甲基煙酸醯氯(4.3 g, 17.6 mmol)的二氯甲烷溶液(50 mL)，加完室溫反應 1 小時。反應液依次用水(50 mL \* 2)、飽和氯化鈉溶液(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，所得粗產品矽膠管柱層析(乙酸乙酯/石油醚 = 0 ~ 40%)，得到 5-(2-氯-6-(三氟甲基)煙醯胺)-4-氰基-1H-吡唑-1-羧酸第三丁酯實施例 80-2(2.8 g)，產率：38.2%。

MS: m/z (ESI): 432.8 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.87 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.59 (s, 9H).

【0345】第三步：2-氯-N-(4-氰基-1H-吡唑-5-基)-6-(三氟甲基)煙醯胺的製備

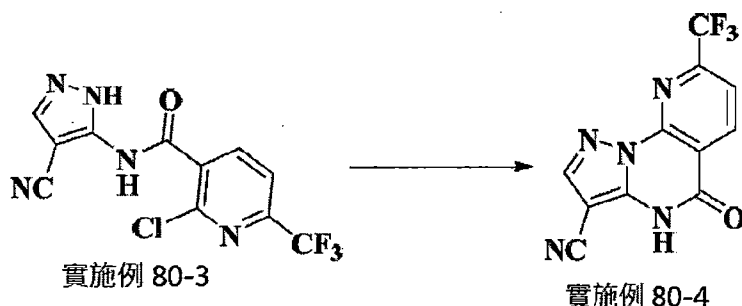


【0346】將 5-(2-氯-6-(三氟甲基)煙醯胺)-4-氰基-1H-吡唑-1-羧酸第三丁酯實施例 80-2(2.8 g, 6.73 mmol)溶解在無水二氯甲烷(10 mL)中，加入鹽酸二噁烷

溶液(4 M, 30 mL)，室溫反應 5 小時。反應液直接旋乾，得到 2-氯-N-(4-氰基-1H-吡唑-5-基)-6-(三氟甲基)煙醯胺實施例 80-3(2.1 g)，產率：98.8 %。

MS: m/z (ESI): 315.8 [M+H]<sup>+</sup>

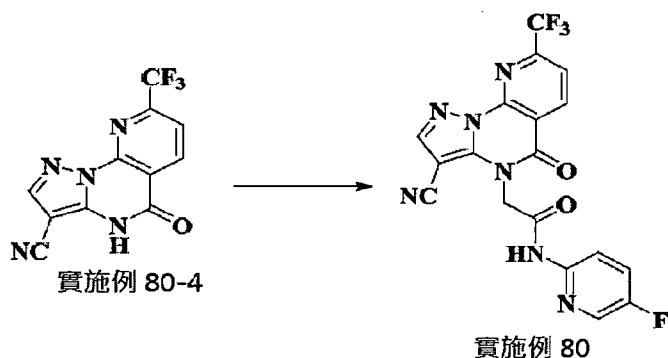
【0347】 第四步：5-側氧-8-(三氟甲基)-4,5-二氫吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-3-甲腈的製備



【0348】 將 2-氯-N-(4-氰基-1H-吡唑-5-基)-6-(三氟甲基)煙醯胺實施例 80-3(2.1 g, 6.65 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中，加入碳酸鉀(1.84 g, 13.3 mmol)，加熱至 120°C 反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，1 M 的稀鹽酸調 pH 至 6，乙酸乙酯萃取(100 mL \* 2)。合併有機相，依次用水(100 mL \* 2)、飽和氯化鈉溶液(100 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，乙酸乙酯(15 mL)打漿，得到 5-側氧-8-(三氟甲基)-4,5-二氫吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-3-甲腈實施例 80-4(1.3 g)，產率：69.9 %。

MS: m/z (ESI): 279.8 [M+H]<sup>+</sup>

【0349】 第四步：2-(3-氰基-5-側氧-8-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺的製備

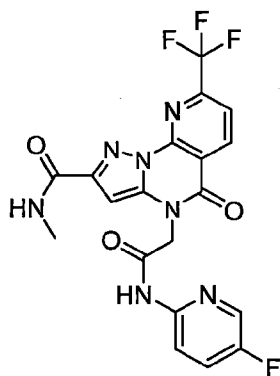


【0350】將 5-側氧-8-(三氟甲基)-4,5-二氫吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-3-甲腈實施例 80-4(500 mg, 1.79 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中，加入碳酸鉀(371 mg, 2.69 mmol)和 2-溴-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺(501 mg, 2.15 mmol)，40°C 反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，倒入 100 mL 水中，乙酸乙酯萃取(50 mL \* 2)。合併有機相，依次用水(50 mL \* 2)、飽和氯化鈉溶液(50 mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗產品乙酸乙酯打漿，所得母液減壓濃縮後反向 HPLC 製備，得到標題產物 2-(3-氰基-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)-N-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺實施例 80。MS m/z (ESI): 432.3[M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.2 (s, 1H), 8.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 5.19 (s, 2H)。

#### 【0351】實施例 81

4-(2-((5-氟吡啶-2-基)胺基)-2-側氧乙基)-N-甲基-5-側氧-8-(三氟甲基)-4,5-二氫吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-2-羧醯胺



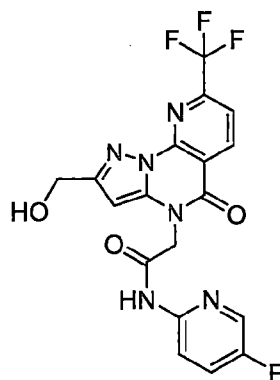
【0352】 實施例 81 的合成參照實施例 74 的方法，以甲基胺替代氮雜環丁胺，得到目標化合物(48 mg，61%收率)。

MS m/z (ESI): 464.1[M+H]<sup>+</sup>.

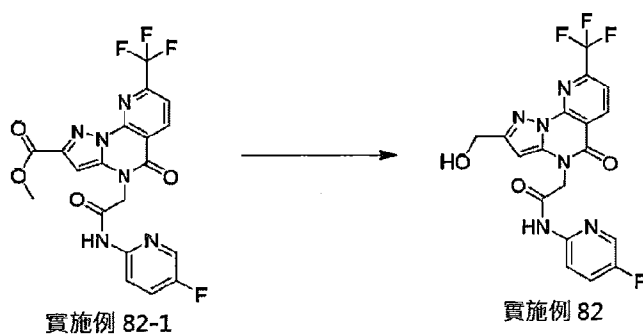
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.04 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.80 (d, J = 4.6 Hz, 3H).

【0353】 實施例 82

N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-(羥甲基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺



【0354】 第一步：N-(5-氟吡啶-2-基)-2-(2-(羥甲基)-5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺的製備



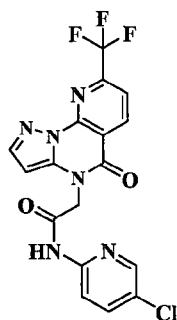
【0355】 0℃下，向實施例 82-1(100 mg, 0.22mmol)(實施例 82-1 的合成方法參照實施例 8-2)的 THF(2 mL)中的溶液中加入二異丁基氫化鋁(1M 的甲苯溶液，0.66 mL, 0.66 mmol)，將混合物在室溫攪拌過夜。加入 Rochelle's 鹽溶液(1.0 M, 5 ml)；然後加入乙酸乙酯(5 mL)，將得到的懸浮液在室溫攪拌直至實現透明相分離，分離有機相，並用 EtOAc(3×40ml)萃取水相。合併的有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)和飽和食鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮純化得到目標化合物(32 mg, 34%收率)。

MS m/z (ESI): 437.1[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 8.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.56 (s, 2H).

### 【0356】 實施例 83

**N-(5-氯吡啶-2-基)-2-(5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-c]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺**



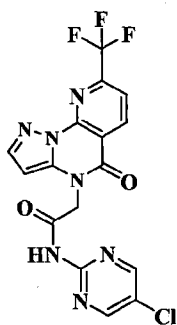
【0357】 實施例 83 的合成參照實施例 78 的方法，以 5-氟吡啶-2-胺替代 5-氟吡啶-2-胺，得到目標化合物(23 mg，54%收率)。

MS m/z (ESI): 423.1[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.14 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 7.99 – 7.89 (m, 2H), 6.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H).

【0358】 實施例 84

N-(5-氯吡啶-2-基)-2-(5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺



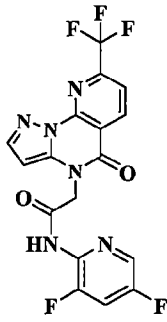
【0359】 實施例 84 的合成參照實施例 78 的方法，以 5-氯吡啶-2-胺替代 5-氯吡啶-2-胺，得到目標化合物(21 mg，53%收率)。

MS m/z (ESI): 424.1[M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.29 (s, 1H), 8.95 – 8.72 (m, 3H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H).

【0360】 實施例 85

N-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2-(5-側氧-8-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶并[3,2-e]嘧啶-4(5H)-基)乙醯胺



【0361】 實施例 85 的合成參照實施例 78 的方法，以 3,5-二氟吡啶替代 5-氟吡啶-2-胺，得到目標化合物(25 mg，46%收率)。

MS m/z (ESI): 425.1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.32 (s, 1H), 8.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 8.12 – 7.91 (m, 3H), 6.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H).

#### 【0362】 生物學測試評價

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

#### 【0363】 測試例 1、本發明化合物在穩定表達 1321N1-hP2X3 受體細胞中對鈣離子流動能力影響的測定

##### 【0364】 實驗目的：

測定化合物對1321N1-hP2X3受體的抑制活性。

##### 【0365】 實驗儀器：

384孔-細胞板(Corning；3712)；

384孔-化合物板(Corning；3657)；

384孔-試驗板(LABCYTE；P-05525)；

FLIPR(Molecular Devices)。

##### 【0366】 實驗試劑：

DMEM(Gibco ; 11965) ;

FBS(Gibco ; 10099-141) ;

潮黴素B(Invitrogen , 10687010) ;

Matrix(Thermo ; 5416) ;

DMSO(Sigma ; D2650) ;

HBSS(Invitrogen ; 14025) ;

HEPES(Invitrogen ; 15630080) ;

Probenecid(Sigma ; P8761) ;

Versene(Gibco ; 15040066) ;

G418(Sigma ; G5013) ;

FLIPR® Calcium 4 Assay Kit(Molecular Devices ; R8141) ;

$\alpha$ ,  $\beta$ -meATP(Sigma ; M6517) ;

ATP hydrolytic enzyme(Sigma ; A7646) ;

穩轉細胞株：1321N1-hP2X3(由上海睿智化學研究有限公司提供)。

**【0367】** 實驗方法：

**【0368】** 1. 試劑配製：

Assay buffer : 1\* HBSS + 20mM HEPES ;

細胞培養基 : DMEM + 10% FBS + 75  $\mu$ g/mL 潮黴素B + 300  $\mu$ g/mL G418 ;

鋪板培養基 : DMEM + 10% DPBS ;

0.5\* Dye : 10\* Dye stock + 1.25 Probenecid + 1\* assay buffer + 0.5U/mL ATP

hydrolytic enzyme ;

【0369】 2. 細胞株培養於細胞培養基中，37°C，5% CO<sub>2</sub>至70%~90% 融合度，棄培養基，取出細胞，加 2 mL Versene，置37°C培養箱2-5 min，加10 mL 鋪板培養基收集細胞，細胞計數，每孔加50 μL(1×10<sup>4</sup>個細胞/well的密度)播種到384孔-試驗板孵育16-24小時(至少過夜)。

【0370】 3. 丟棄培養液，加入30 μL 1X 染料，37°C避光孵育60 min。

【0371】 4. 用DMSO將化合物粉末溶解成20 mM 儲備液，準備檢測需要濃度的180 X化合物並梯度稀釋10個濃度點。

【0372】 5. 準備化合物板：用ECHO轉移 500 nL 180X 化合物到化合物板(FLIPR用的source板)中，每孔加入30 μL assay buffer，輕微振搖20-40分鐘。

【0373】 6. 上機檢測：每孔取15 μL 3X 化合物加入細胞板，FLIPR儀器加樣，檢測鈣信號，15分鐘後，每孔加22.5 μL 3X 激動劑(EC<sub>80</sub>濃度)，檢測鈣信號。

【0374】 實驗數據處理方法：

藉由FLIPR讀取鈣信號值。實驗中每個採樣時間點的計算後的輸出結果是340/510 nm與380/510 nm波長信號的比值。最大值減去最小值的計算來源自比值信號曲線。

【0375】 使用GraphPad prism擬合百分比抑制率和十點濃度數據至參數非線性邏輯公式計算出化合物的IC<sub>50</sub>值。

【0376】 實驗結果：

本發明實施例化合物在1321N1-hP2X3受體細胞功能鈣流試驗中的結果如表1所示：

表1

實施例編號	1321N1-hP2X3 IC <sub>50</sub> (nM)
1	16.19
21	304.8
30	88.20
34	63.38
35	77.69
36	185.0
37	336.7
40	292.5
59	259.2
61-A	76.40
62	384.7
63	238.5
64	149.5
66	130.4
68	32.45
74	203.1
78	49.00
79	34.70
80	64.35
83	136.7

**【0377】 實驗結論：**

以上數據顯示，本發明所示的化合物在1321N1-hP2X3受體細胞功能鈣流試驗中顯示出良好的抑制作用。

**【0378】 測試例 2、本發明化合物在穩定表達 1321N1-hP2X2/3 受體細胞中對鈣離子流動能力影響的測定****【0379】 實驗目的：**

測定化合物對1321N1-hP2X2/3受體的抑制活性。

**【0380】 實驗儀器：**

384孔-細胞板(Corning ; 3712) ;

384孔-化合物板(Corning ; 3657) ;

384孔-試驗板(LABCYTE ; P-05525) ;

FLIPR(Molecular Devices)。

**【0381】 實驗試劑：**

DMEM(Gibco ; 11965) ;

FBS(Gibco ; 10099-141) ;

潮黴素B(Invitrogen , 10687010) ;

Matrix(Thermo ; 5416) ;

DMSO(Sigma ; D2650) ;

HBSS(Invitrogen ; 14025) ;

HEPES(Invitrogen ; 15630080) ;

Probenecid(Sigma ; P8761) ;

Versene(Gibco ; 15040066) ;

G418(Sigma ; G5013) ;

FLIPR® Calcium 4 Assay Kit(Molecular Devices ; R8141) ;

$\alpha$ ,  $\beta$ -meATP(Sigma ; M6517) ;

ATP hydrolytic enzyme(Sigma ; A7646) ;

穩轉細胞株：1321N1-hP2X2/3(由上海睿智化學研究有限公司提供)。

**【0382】** 實驗方法：

**【0383】** 1. 試劑配製：

Assay buffer : 1\* HBSS + 20mM HEPES ;

細胞培養基：DMEM + 10% FBS + 75  $\mu$ g/mL 潮黴素B + 150  $\mu$ g/mL G418 ;

鋪板培養基：DMEM + 10% DPBS ;

0.5\* Dye : 10\* Dye stock + 1.25 Probenecid + 1\* assay buffer + 0.5U/mL ATP hydrolytic enzyme ;

**【0384】** 2. 細胞株培養於細胞培養基中，37°C，5% CO<sub>2</sub> 至70% ~ 90% 融合度，棄培養基，取出細胞，加 2 mL Versene，置37°C 培養箱2-5 min，加10 mL 鋪板培養基收集細胞，細胞計數，每孔加50  $\mu$ L(1 $\times$ 10<sup>4</sup>個細胞/well的密度)播種到384孔-試驗板孵育16-24小時(至少過夜)。

**【0385】** 3. 丟棄培養液，加入30  $\mu$ L 1X 染料，37°C 避光孵育60 min。

**【0386】** 4. 用DMSO將化合物粉末溶解成20 mM 儲備液，準備檢測需要濃度的180 X化合物並梯度稀釋10個濃度點。

**【0387】** 5. 準備化合物板：用ECHO轉移 500 nL 180X 化合物到化合物板(FLIPR用的source板)中，每孔加入30  $\mu$ L assay buffer，輕微振搖20-40分鐘。

【0388】 6. 上機檢測：每孔取15  $\mu\text{L}$  3X 化合物加入細胞板，FLIPR儀器加樣，檢測鈣信號，15分鐘後，每孔加22.5  $\mu\text{L}$  3X 激動劑( $\text{EC}_{80}$ 濃度)，檢測鈣信號。

【0389】 實驗數據處理方法：

藉由FLIPR讀取鈣信號值。實驗中每個採樣時間點的計算後的輸出結果是340/510 nm與380/510 nm 波長信號的比值。最大值減去最小值的計算來源自比值信號曲線。

【0390】 使用GraphPad prism擬合百分比抑制率和十點濃度數據至參數非線性邏輯公式計算出化合物的 $\text{IC}_{50}$ 值。

【0391】 實驗結果：

本發明實施例化合物對1321N1-hP2X2/3受體細胞功能鈣流的試驗，結果如表2所示：

表2

實施例編號	1321N1-hP2X2/3 IC <sub>50</sub> (nM)
1	64390
30	14540
34	25240
35	>30000
40	16660
59	32170
61-A	6363
68	5629
78	4523
80	3037
83	>30000

**【0392】 實驗結論：**

以上數據顯示，本發明所示的化合物在 1321N1-h2X2/3 受體細胞功能鈣流試驗中顯示出較小的抑制作用。

**【0393】 測試例 3、Balb/C 小鼠藥物代謝動力學測定****【0394】 1. 研究目的：**

以 Balb/C 小鼠為受試動物，研究以下化合物實施例，在 5 mg/kg 劑量下口服給藥在小鼠體內血漿的藥物代謝動力學行為。

**【0395】 2. 試驗方案****【0396】 2.1 試驗藥品：**

本發明實施例，自製。

**【0397】 2.2 試驗動物：**

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

**【0398】 2.3 藥物配製：**

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

**【0399】 2.4 給藥：**

Balb/C 小鼠，雄性；禁食一夜後分別 p.o.，劑量為 5 mg/kg，給藥體積 10 mL/kg。

**【0400】 2.5 樣品採集：**

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

**【0401】 2.6 樣品處理：**

- 1) 血漿樣品 20 uL 加入 160 uL 乙腈沉澱，混合後 3500 × g 離心 5~20 分鐘。
- 2) 取處理後上清溶液 100 uL 進行 LC/MS/MS 分析待測化合物的濃度。

**【0402】 2.7 液相分析**

- 液相條件：Shimadzu LC-20AD 泵
- 質譜條件：AB Sciex API 4000 質譜儀
- 色譜管柱：phenomenex Gemini 5 um C18 50 × 4.6 mm
- 移動相：A 液為 0.1% 甲酸水溶液，B 液為乙腈

- 流速：0.8 mL/min
- 沖提時間：0-4.0 分鐘，沖提液如下：

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

### 【0403】 3. 試驗結果與分析

藥物代謝動力學主要參數用 WinNonlin 8.2 計算得到，小鼠藥物代謝實驗結果見下表 3：

表 3 小鼠藥物代謝實驗結果

實施例 編號	藥物代謝實驗 (5mg/kg)				
	達峰時間	曲線面積	血藥濃度	半衰期	平均滯留時間
	$t_{max}(h)$	$AUC_{0-t}(ng/mL \cdot h)$	$C_{max}(ng/mL)$	$t_{1/2}(h)$	$MRT_{0-\infty}(h)$
30	0.50	10943.63	3546.70	1.36	2.16
34	1.00	7584.0	2360.0	1.4	2.3
61-A	2.00	30539.48	3433.3	4.60	5.60
68	2.00	10160.1	1826.7	1.8	3.8
78	1.00	5043.0	1293.3	1.6	2.5

註：0.5%CMC-Na(1%吐溫 80)

**【0404】 實驗結論：**

從表中小鼠藥物代謝實驗結果可以看出，本發明實施例化合物表現出良好的代謝性質，暴露量 AUC 和最大血藥濃度  $C_{max}$  都表現良好。

**【0405】 測試例 4、大鼠藥物代謝動力學測定**

**【0406】 1. 研究目的：**

以 SD 大鼠為受試動物，研究以下化合物實施例，在 5 mg/kg 劑量下口服給藥在大鼠體內血漿的藥物代謝動力學行為。

**【0407】 2. 試驗方案**

**【0408】 2.1 試驗藥品：**

本發明實施例，自製。

**【0409】 2.2 試驗動物：**

SD 大鼠每組 3 隻，雄性。上海傑思捷實驗動物有限公司，動物生產許可證號(SCXK(滬)2013-0006 NO.311620400001794)。

**【0410】 2.3 藥物配製：**

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

**【0411】 2.4 給藥：**

SD 大鼠每組 3 隻，雄性，禁食一夜後分別 PO，劑量為 5 mg/kg，給藥體積 10 mL/kg。

**【0412】 2.5 樣品採集：**

大鼠給藥前和給藥後，在 0、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小時，採用頸靜脈採血 0.2mL，置於 EDTA-K<sub>2</sub> 試管中，4°C 6000 rpm 離心 6 min 分離血漿，於-80°C 保存。

**【0413】 2.6 樣品處理：**

- 1) 血漿樣品 40 uL 加入 160 uL 乙腈沉澱，混合後 3500 × g 離心 5~20 分鐘。
- 2) 取處理後上清溶液 100 uL 進行 LC/MS/MS 分析待測化合物的濃度。

**【0414】 2.7 液相分析**

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

●沖提時間：0-4.0 分鐘，沖提液如下：

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

### 【0415】 3. 試驗結果與分析

藥物代謝動力學主要參數用 WinNonlin 8.2 計算得到，大鼠藥物代謝實驗結果見下表 4：

表 4 大鼠藥物代謝實驗結果

實施例 編號	藥物代謝實驗 (5mg/kg)				
	達峰時間	曲線面積	血藥濃度	半衰期	平均滯留時間
	$t_{\max}(\text{h})$	$\text{AUC}_{0-t}(\text{ng/mL}\cdot\text{h})$	$C_{\max}(\text{ng/mL})$	$t_{1/2}(\text{h})$	$\text{MRT}_{0-\infty}(\text{h})$
34	4.00	5783	904	3.5	6.2
61-A	2.00	11977	1547	8.0	5.8
68	4.00	9852	1877	1.8	3.5
78	2.00	6811	1217	1.7	3.7
80	4.00	21252	2193	11.3	13.6

註：0.5%CMC-Na(1%吐溫 80)

**【0416】 4. 實驗結論：**

從表中大鼠藥物代謝實驗結果可以看出，5 mg/kg 劑量下，本發明實施例化合物表現出良好的代謝性質，暴露量 AUC 和最大血藥濃度  $C_{max}$  都表現良好。

**【0417】 測試例 5、肝微粒體代謝穩定性試驗****【0418】 1. 實驗目的：**

本實驗的目的是檢測實施例化合物在小鼠、大鼠、犬和人肝微粒體中的穩定性情況。

**【0419】 2. 實驗步驟：****【0420】 2.1 配製化合物工作液**

化合物的工作液配製：將化合物儲備溶液加入磷酸緩衝液，終濃度為 20  $\mu$ M。

**【0421】 2.2 配製肝微粒體工作液**

用 100 mM 磷酸緩衝液稀釋至終濃度為 0.625 mg/mL。

**【0422】 2.3 準備 NADPH 和 UDPGA**

稱取 NADPH(還原型煙醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸)和 UDPGA(尿苷二磷酸葡萄糖醛酸)，加入 100 mM 磷酸緩衝液，終濃度均為 20 mM。

**【0423】 2.4 準備打孔劑**

稱取 1 mg Alamethicin(丙甲菌素)加入 200  $\mu$ L DMSO，配製成 5 mg/mL 的溶液。再用磷酸緩衝液稀釋至終濃度為 50  $\mu$ g/mL。

**【0424】 2.5 配製反應終止液**

終止液：含有 100 ng/mL 的鹽酸拉貝洛爾和 400 ng / mL 甲苯磺丁脲為內標的冷乙腈。

**【0425】 2.6 孵育流程**

在 96 孔板中依次加入 400  $\mu\text{L}$  配製好的肝微粒體、25  $\mu\text{L}$  化合物工作液和 25  $\mu\text{L}$  Alamethicin，於 37°C 預孵育 10 min。隨後加入 50  $\mu\text{L}$  配製好的 NADPH/UDPGA 啟動反應，37°C 孵育，反應體系的總體積為 500  $\mu\text{L}$ ，各成分最終含量如下：

成分	含量
肝微粒體	0.5 mg/mL
化合物	1 $\mu\text{M}$
NADPH	2 mM
UDPGA	2 mM
Alamethicin	2.5 $\mu\text{g/mL}$

**【0426】 2.7 樣品分析**

**【0427】 2.7.1 色譜條件：**

儀器：島津 LC-30 AD；

色譜管柱：XBridge® C18(50\*4.6 mm，5  $\mu\text{m}$  粒徑)；

流動相：A：0.1 % 甲酸溶液，B：甲醇

沖洗梯度：0.2~1.6min 5%A 到 95%A，3.0~3.1min 95%A 到 5%A

運行時間：4.0min。

**【0428】 2.7.2 質譜條件：**

儀器：API5500 型液相色譜質譜聯用儀，AB Sciex 公司；

離子源：電噴霧離子化源(ESI)；

乾燥氣體：N<sub>2</sub>，溫度 500°C；

電噴霧電壓：5000V；

檢測方式：正離子檢測；

掃描方式：反應監測(MRM)方式。

**【0429】 3. 實驗結果：**

表 5 實施例化合物肝微粒體代謝穩定性結果

實施例 編號	小鼠		大鼠		犬		人	
	$t_{1/2}$	剩餘率	$t_{1/2}$	剩餘率	$t_{1/2}$	剩餘率	$t_{1/2}$	剩餘率
	(min)	(%,60min)	(min)	(%,60min)	(min)	(%,60min)	(min)	(%,60min)
34	186.6	81.3	1735.0	104.4	/	/	$\infty$	113.9
61-A	409.1	92.5	941.8	102.3	937.5	96.0	$\infty$	100.4
68	165.0	91.6	$\infty$	106.4	1352.9	99.0	1405.4	101.2
78	34099.6	99.3	1964.7	98.9	671.0	93.4	884.7	97.5

**【0430】 4. 實驗結論：**

以上數據顯示，本發明實施例化合物在小鼠、大鼠、犬和人的肝微粒體中代謝穩定性良好。

**【0431】 測試例 6、血漿蛋白結合率實驗**

**【0432】 1. 實驗目的：**

本實驗方法的目的是檢測實施例化合物在血漿中的血漿蛋白結合情況。

**【0433】 2. 實驗儀器及材料：**

液相質譜聯用儀、離心機、渦旋儀、移液槍、連續加液器、96孔板、組織勻漿機(組織樣品分析時使用)、50%的甲醇水溶液，加入內標的乙腈溶液、空白基質(血漿、尿液或組織勻漿液等)

**【0434】 3. 實驗步驟：**

**【0435】 3.1 待測物儲備液的配製 A**

用 DMSO 將實施例化合物配製成 1 mM 溶液 A；

**【0436】 3.2 血漿溶液的配製 B**

取溶液 A 加入到血漿溶液中，配製成 5 uM 溶液 B；

**【0437】 3.3 處理流程**

- 1) 在膜內加入 200 uL 溶液 B；
- 2) 在膜外加入 350 uLPBS；
- 3) 在 37°C 水浴鍋內孵育 6h；
- 4) 樣品進行處理稀釋並進質譜檢測。

**【0438】 4. 色譜條件：**

儀器：島津 LC-20 AD；

色譜管柱：Phenomenex Gemiu® C18(50\*4.6 mm，5 μm 粒徑)；

**【0439】 流動相：**A：乙腈，B：0.1% 甲酸溶液 0~0.5 min：5%A→90%A，  
2.0~2.1 min：90%A→5%A；流速：0.8 mL/min；運行時間：5.0 min；進樣體積：  
5 μL。

**【0440】 5. 質譜條件：**

儀器：API4000 型液相色譜質譜聯用儀，美國 AB 公司；

離子源為電噴霧離子化源(ESI)；

乾燥氣體(N<sub>2</sub>)溫度 500°C；

電噴霧電壓為 5500V；

檢測方式為正離子檢測；

掃描方式為選擇反應監測(MRM)方式；掃描時間為 0.1s。

**【0441】 6. 實驗結果：**

表 6：實施例化合物血漿蛋白結合率結果

化合物實 施例編號	小鼠	大鼠	犬	人
	%	%	%	%
	Unbound	Unbound	Unbound	Unbound
34	4.3	4.4	3.2	1.5
61-A	4.4	2.7	3.7	1.6
68	16.2	11.0	8.4	6.6
78	8.4	6.1	14.7	10.3
80	25.6	23.4	13.5	13.5

**【0442】 7. 實驗結論：**

以上數據顯示，本發明實施例化合物顯示出高血漿蛋白結合率，種屬差異小。

**【0443】 測試例 7、CYP 酶單點抑制試驗****【0444】 1. 實驗目的**

採用人肝微粒體孵育體系，利用單點法快速預測化合物對 CYP450 酶亞型的抑制情況。

**【0445】 2. 實驗步驟****【0446】 2.1 溶液配製**

2.5 mM NADPH，稱重 4.165 mg NADPH(還原型煙醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸)加 100 mM 磷酸緩衝液至 2 mL。0.25 mg/mL 微粒體，50  $\mu$ L 20 mg/mL 微粒體，加 4 mL 100 mM 磷酸緩衝液，混勻。

**【0447】 待測化合物反應液的配製**

稱取待測實施例化合物，用 DMSO 稀釋至 10 mM，再用 100 mM 磷酸緩衝液稀釋至 100  $\mu$ M。

**【0448】 2.2 實驗流程：**

**【0449】** 1. 在 96 孔板中，加入 40  $\mu$ L 肝微粒體、10  $\mu$ L 底物、10  $\mu$ L 待測化合物，預孵育 3 min。

**【0450】** 2. 加入 NADPH 40  $\mu$ L。

**【0451】** 3. 在 20 min 時加入 300  $\mu$ L 含有內標的乙腈終止液。

**【0452】** 4. 離心進樣。

**【0453】** 3. 實驗結果：

表 7 實施例化合物 CYP 酶單點抑制結果

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)					
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4-M	3A4-T
34	24.9	>100	>100	>100	>100	>100
61-A	72.1	>100	>100	>100	>100	>100
68	>100	>100	>100	>100	>100	>100
78	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100

註：強抑制：IC<sub>50</sub><1  $\mu$ M；中等抑制：1  $\mu$ M < IC<sub>50</sub><10  $\mu$ M；弱抑制：IC<sub>50</sub>>10  $\mu$ M

**【0454】** 4. 實驗結論：

以上數據顯示，本發明實施例化合物對各 CYP 酶亞型沒有強抑制，DDI 風險小。

**【0455】 測試例 8、hERG 鉀離子通道抑制活性測試**

**【0456】** 1. 細胞準備

7.1.1 CHO-hERG細胞培養於175 cm<sup>2</sup>培養瓶中，待細胞密度生長到60~80%，移走培養液，用7 mL PBS洗一遍，然後加入3 mL Detachin消化。

7.1.2 待消化完全後加入7 mL培養液中和，然後離心，吸走上清液，再加入5 mL培養液重新懸浮，以確保細胞密度為2~5×10<sup>6</sup>/mL。

### 【0457】 2. 溶液配製

表 8 細胞內液和外液的組成成分

試劑	細胞外液(mM)	細胞內液(mM)
CaCl <sub>2</sub>	2	5.374
MgCl <sub>2</sub>	1	1.75
KCl	4	120
NaCl	145	-
葡萄糖	10	-
HEPES	10	10
EGTA	-	5
Na-ATP	-	4
pH	7(以NaOH調整)。 滲透壓~305mOsm	7.25(以KOH調整)。 滲透壓~290mOsm

### 【0458】 3. 電生理記錄過程

單細胞高阻抗封接和全細胞模式形成過程全部由Qpatch儀器自動完成，在獲得全細胞記錄模式後，細胞鉗制在-80毫伏，在給予一個5秒的+40毫伏去極化刺激前，先給予一個50毫秒的-50毫伏前置電壓，然後複極化到-50毫伏維持5秒，再回到-80毫伏。每15秒施加此電壓刺激，記錄2分鐘後給予細胞外液記錄5分鐘，

然後開始給藥過程，化合物濃度從最低測試濃度開始，每個測試濃度給予2.5分鐘，每個濃度至少測試3個細胞( $n \geq 3$ )。

#### 【0459】 4. 化合物準備

4.1 將20 mM 的化合物母液用細胞外液進行稀釋，取5  $\mu\text{L}$  20 mM 的化合物母液加入2495  $\mu\text{L}$  細胞外液，500倍稀釋至40  $\mu\text{M}$ ，然後在含0.2% DMSO的細胞外液中依次進行3倍連續稀釋得到需要測試的最終濃度。

4.2 最高測試濃度為40  $\mu\text{M}$ ，依次分別為40，13.33，4.44，1.48，0.49，0.16  $\mu\text{M}$ 共6個濃度。

4.3 最終測試濃度中的DMSO含量不超過0.2%，此濃度的DMSO對hERG鉀通道沒有影響。

#### 【0460】 5. 數據分析

實驗數據由XLFit軟件進行分析。

#### 【0461】 6. 質量控制

環境：濕度 20~50%，溫度 22~25 $^{\circ}\text{C}$

試劑：所用實驗試劑購買於 Sigma 公司，純度>98%

報告中的實驗數據必須滿足以下標準：

全細胞封接阻抗 > 100  $\text{M}\Omega$

尾電流幅度 > 400 pA

#### 【0462】 藥理學參數：

多濃度 Cisapride 對 hERG 通道的抑制效應設為陽性對照。

#### 【0463】 7. 實驗結果：

表 9：實施例化合物在多濃度對 hERG 電流的抑制結果 hERG 結果

實施例編號化合物	hERG IC <sub>50</sub> (uM)
61-A	>10
68	18.38
78	>10
80	>20

**【0464】 8. 實驗結論：**

藥物對於心臟 hERG 鉀離子通道的抑制是藥物導致 QT 延長綜合症的主要原因。從實驗結果可以看出，本發明實施例化合物對於心臟 hERG 鉀離子通道沒有明顯抑制作用，可以避免高劑量時的心臟毒副作用。

**【0465】 測試例 9、BALB/c 小鼠味覺敏感性試驗****【0466】 1. 實驗目的：**

本實驗藉由奎寧苦水實驗篩選出對動物味覺毒副作用較小的化合物。

**【0467】 2. 實驗主要儀器和材料****【0468】 2.1 儀器：**

- 1、超淨工作臺(CJ-2F，蘇州馮氏實驗動物設備有限公司)；
- 2、電子天平(CPA2202D，賽多利斯)；
- 3、電子天平(BSA2202S-CW，賽多利斯)；
- 4、純水儀(Pacific TII，Thermo)。

**【0469】 2.2 試劑：**

奎寧單鹽酸鹽二水合物(6119-47-7，Adamas)。

**【0470】 2.3 動物：**

BALB/c 小鼠，6-8 週，♂，購自上海西普爾一必凱實驗動物有限公司。

**【0471】 3. 實驗步驟：****【0472】 3.1 動物篩選**

實驗前 1 天，所有 BALB/c 小鼠稱重，剔除體重過高或過低的動物。

**【0473】 3.2 分組及禁水**

如體重將 BALB/c 小鼠按照要求進行隨機分組，並於給藥前 12-16 小時禁水、不禁食。

**【0474】 3.3 奎寧水溶液的製備**

稱取適量的奎寧單鹽酸鹽二水合物，用超純水配置成濃度為 3 mmol/L 的奎寧鹽酸水溶液，待用。

**【0475】 3.4 待測化合物配製**

稱取適量的待測化合物，用對應的溶媒如實驗設計配製成目標濃度，待用。

**【0476】 3.5 給藥及動物奎寧飲水量測試**

給藥及禁食：實驗當天，動物稱重、禁食、更換墊料，按實驗設計進行給藥。

**【0477】 奎寧飲水量測試：**

**【0478】 1、**分別用超純水和配製好的 3 mmol/L 的奎寧鹽酸水溶液潤洗對應的乾淨的小鼠飲水瓶 2-3 次，之後裝滿稱重並記錄重量為  $W_{i0}$ 。

**【0479】 2、**按照實驗設計，給藥一定時長後，將裝滿的水瓶輕柔地放置於對應的小鼠籠架上，開始計時，30 min 後，輕柔地取出水瓶，稱重並記錄重量為  $W_{i30}$ 。

【0480】 3、每組動物飲水量計算： $\Delta WW(g) = W_{i30} - W_{i0}$ ；單隻小鼠飲水量計算： $\Delta pWW(g) = \Delta WW / N$ ，N 為各組動物隻數。

【0481】 4、味覺障礙比率=(飲用水為奎寧鹽酸水溶液同時給與受試藥組  $\Delta pWW$  - 飲用水為奎寧鹽酸水溶液同時給與溶劑對照組  $\Delta pWW$ ) / (飲用水為超純水同時給與溶劑對照組  $\Delta pWW$  - 飲用水為奎寧鹽酸水溶液同時給與溶劑對照組  $\Delta pWW$ )  $\times 100\%$ 。用 Excel 等軟件進行數據處理。

【0482】 5、實驗結束後安樂死動物。

【0483】 4. 試驗結果：

表 10 實施例化合物味覺結果

化合物	單隻小鼠飲水量(克)		味覺障礙比率
	超純水	奎寧	
溶媒組(20% HP-B-CD)	0.598	/	/
溶媒組(20% HP-B-CD)	/	0.068	/
61-A @30 mpk	/	0.048	-3.77%
68 @30 mpk	/	0.056	-2.26%
78 @30 mpk	/	0.016	-9.81%

【0484】 5. 實驗結論：

從上述結果中可以看出，本專利的化合物對小鼠味覺毒副作用較小。

【0485】 測試例 10、對檸檬酸誘導的豚鼠急性咳嗽的藥效研究

## 【0486】 1. 實驗目的

本試驗目的是評價化合物在檸檬酸誘導的豚鼠急性咳嗽模型中的藥效。

## 【0487】 2. 實驗儀器與試劑

## 【0488】 2.1 關鍵儀器

儀器名稱	廠家	型號/規格	設備編號
WBP	DSI	Whole Body Plethysmography	100301,100249
電子天平	常州市天之平儀器設備有限公司	EL-2KL	6072710
超聲波細胞粉碎機	寧波新芝生物科技股份有限公司	SCIENTZ-IID	10192149
電子天平	Mettler Toledo	MS205DL	B844687071
移液槍	Eppendorf	5mL	I19578I
移液槍	Eppendorf	1000 $\mu$ L	Q12774H
移液槍	Eppendorf	200 $\mu$ L	L33188I
移液槍	Eppendorf	100 $\mu$ L	R12555H

## 【0489】 2.2 關鍵試劑

試劑名稱	廠家	貨號
羧甲基纖維素鈉	Sigma	C5678
吐溫 80	Sigma	P4780
ATP	Sigma	A2383
檸檬酸	Sigma	C2404

## 【0490】 3. 實驗操作及數據處理：

## 【0491】 3.1 動物

豚鼠(Hartley Guinea Pig)，雄性，購自北京維通利華實驗動物技術有限公司。

## 【0492】 3.2 實驗流程

動物經適應性飼養，體重達標(300-400g)後，進行流水編號並如體重進行隨機分組。

引咳方法：先將豚鼠放入全身體積掃描箱適應 3-5 min 後，進行 2 min ATP 霧化，間隔 3 min，再給予 5 min 的檸檬酸霧化。從檸檬酸霧化開始，記錄 10 min 內動物的咳嗽次數和咳嗽潛伏期。

## 【0493】 3.3 給藥方案及咳嗽指標監測

受試化合物在檸檬酸霧化前 2 小時進行豚鼠單次灌胃給藥處理，在預定時間放入 DSI Buxco 全身體積描記檢測系統(WBP)的呼吸體積描記腔中進行檸檬酸霧化引咳。從檸檬酸霧化開始，WBP 系統記錄 10 分鐘內豚鼠的咳嗽總次數(CCnt)和咳嗽潛伏期(CIP)。

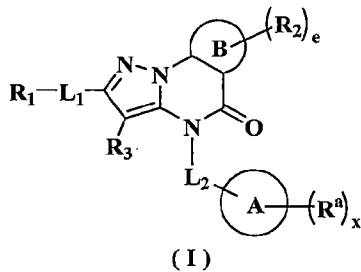
## 【0494】 3.4 數據處理

所有的數據被錄入到 Excel 文檔中，並以平均值 ± 標準誤的方式表示。實驗數據統計採用單因素方差分析方法(one-way ANOVA)將各組數據進行分析比較。統計分析結果  $p < 0.05$  認為有顯著差異。兩兩比較採用 t-test 方法比較差異性。

結果顯示，本發明實施例化合物在檸檬酸誘導的豚鼠急性咳嗽模型中能有效改善咳嗽症狀，咳嗽總次數下降率達 59% 以上。

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種通式(I)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，



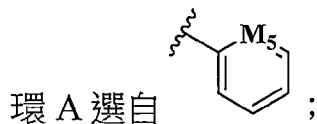
其中：

$L_1$  選自鍵、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}O(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}S(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}(CH_2)_{n2}NR_{cc}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{n2}NR_{aa}-$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{n2}-$ ；

$R_{aa} \sim R_{cc}$  各自獨立的選自氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基或雜芳基氧基，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基和雜芳基氧基，任選地可以進一步被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或者， $R_{aa} \sim R_{cc}$  中任意兩個鏈接形成環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，任選地可以進一步被氫、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

$L_2$  選自  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ；



$M_5$  選自  $-\text{N}-$  或  $-\text{CR}_4-$ ；

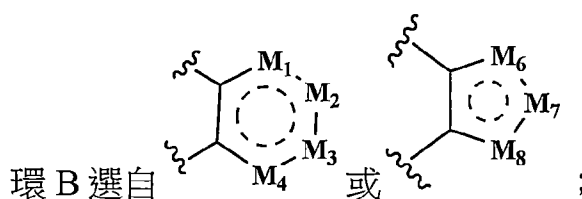
$R_4$  選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、鹵  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基，該胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、鹵  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氫、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-6}$  氘代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

$R_1$  選自氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基或雜芳基氧基，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基和雜芳基氧基，任選地可以進一步被氫、鹵素、胺基、羥基、氰基、

硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基、雜芳基氧基、  
 $(\text{CH}_2)_{m_1}\text{OR}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_{m_1}\text{SR}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_{m_1}\text{C(O)R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_{m_1}\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_{m_1}\text{C(O)NR}_a\text{R}_b$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_{m_1}\text{NR}_a\text{C(O)R}_b$  和  $-(\text{CH}_2)_{m_1}\text{S(O)}_{m_2}\text{R}_a$  中的一個或多個取代基所取代；

$\text{R}_a$  和  $\text{R}_b$  各自獨立的選自氫、氘、鹵素、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，任選地被氘、鹵素、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或者， $\text{R}_a$  和  $\text{R}_b$  鏈接形成環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，任選地被氘、鹵素、胺基、羧基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；



$\text{M}_1$ 、 $\text{M}_2$ 、 $\text{M}_3$  和  $\text{M}_4$  各自獨立地選自  $-\text{CR}_{A1}-$ 、 $-\text{C(O)}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{CR}_{A1}\text{R}_{A2}-$  或  $-\text{NR}_{A3}-$ ；

且  $\text{M}_1$ 、 $\text{M}_2$ 、 $\text{M}_3$  和  $\text{M}_4$  中至少一個為 N；

$R_{A1} \sim R_{A3}$  各自獨立的選自氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基或雜芳基氧基；

$M_6$ 、 $M_7$  和  $M_8$  各自獨立地選自  $-CR_{A4}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR_{A4}R_{A5}-$  或  $-NR_{A6}-$ ；

$R_{A4} \sim R_{A6}$  各自獨立的選自氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基或雜芳基氧基，該胺基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基和雜芳基氧基；

$R_2$  選自氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基或雜芳基氧基；

$R_3$  選自氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基或雜芳基氧基；

$R^a$  選自氫、氖、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、硫基、烷基、氖代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_{n5}R_{gg}$ 、 $-(CH_2)_{n5}OR_{gg}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)OR_{gg}$ 、 $-(CH_2)_{n5}SR_{gg}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{gg}C(O)(CH_2)_{n6}R_{hh}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{gg}C(O)OR_{hh}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{gg}C(O)NR_{hh}R_{ii}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{gg}R_{hh}$ 、 $NR_{gg}(CH_2)_{n5}R_{hh}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{gg}(CH_2)_{n6}R_{hh}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)R_{gg}$ 、-

$OC(R_{gg}R_{hh})_{n5}(CH_2)_{n6}R_{ii}$ 、 $-(CH_2)_{n5}S(O)_{n6}R_{gg}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{gg}S(O)_{n6}R_{hh}$ 、  
 $CH=CH(CH_2)_{n5}R_{gg}$ 、 $-CH=CH(CH_2)_{n5}NR_{gg}R_{hh}$ 、 $-CH=CH(CH_2)_{n5}NR_{gg}C(O)R_{hh}$  或  
 $CH=CH(CH_2)_{n5}NR_{gg}C(O)NR_{hh}R_{ii}$ ；

$R_{gg} \sim R_{ii}$  各自獨立的選自氫、氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基或雜芳基氧基，該胺基、烷基、氘代烷基、鹵烷基、羥烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、炔基、雜環基烷基、環烷基、雜環基、芳基、芳基氧基、雜芳基和雜芳基氧基，任選地可以進一步被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或者， $R_{gg} \sim R_{ii}$  中任意兩個鏈接形成環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，任選地可以進一步被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

$x$  為 0~6 的整數；

$e$  為 0~6 的整數；

$n1$ 、 $n5$  各自獨立地為 0~3 的整數；

$n2$ 、 $n6$  各自獨立地為 0~2 的整數；

$m1$  為 0~3 的整數；且

$m2$  為 0~2 的整數。

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

$L_1$  選自鍵、 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{aa}(CH_2)_{n2}-$ 、  
 $-(CH_2)_{n1}(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}O(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}O(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、  
 $(CR_{aa}R_{bb})_{n1}S(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CR_{aa}R_{bb})_{n1}(CH_2)_{n2}NR_{cc}-$ 、  
 $(CH_2)_{n1}NR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}C(O)-$ 、  
 $(CH_2)_{n1}P(O)R_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{n2}NR_{aa}-$ 或 $-(CH_2)_{n1}NR_{aa}S(O)_{n2}-$ ；

$R_{aa} \sim R_{cc}$  各自獨立的選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或者， $R_{aa} \sim R_{cc}$  中任意兩個鏈接形成  $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基，該  $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

$n_1$  為 0~3 的整數；且

$n_2$  為 0~2 的整數。

【請求項3】 如請求項 2 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，

$L_1$  選自鍵、 $-(CH_2)_{n_1}-$ 、 $-(CH_2)_{n_1}O(CR_{aa}R_{bb})_{n_2}-$ 、 $-(CH_2)_{n_1}S(CR_{aa}R_{bb})_{n_2}-$ 、 $-(CH_2)_{n_1}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_{n_1}NR_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_{n_1}S(O)_{n_2}-$ 、 $-(CH_2)_{n_1}C(O)NR_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_{n_1}C(O)NR_{aa}(CH_2)_{n_2}-$ 或 $-(CH_2)_{n_1}NR_{aa}C(O)-$ 。

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

$L_1$  選自鍵、 $-NH-$ 、 $-C(O)NHCH_2-$ 或 $-C(O)N(CH_3)CH_2-$ 。

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

$R_1$  選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{6-14}$  芳基氧基、5-14 員雜芳基或 5-14 員雜芳基氧基，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{6-14}$  芳基氧基、5-14 員雜芳基和 5-14 員雜芳基氧基，任選地被氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{6-14}$  芳基氧基、5-14 員雜芳基、5-14 員雜芳基氧基、 $-(CH_2)_{m_1}OR_a$ 、 $-(CH_2)_{m_1}SR_a$ 、 $-(CH_2)_{m_1}C(O)R_a$ 、 $-(CH_2)_{m_1}NR_aR_b$ 、-

$(\text{CH}_2)_{m_1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_{m_1}\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$  和  $-(\text{CH}_2)_{m_1}\text{S}(\text{O})_{m_2}\text{R}_a$  中的一個或多個取代基所取代；

$\text{R}_a$  和  $\text{R}_b$  各自獨立的選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-6}$  氖代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基，該胺基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-6}$  氖代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-6}$  氖代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或者， $\text{R}_a$  和  $\text{R}_b$  鏈接形成  $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基，該  $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{1-6}$  氖代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  鹵烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

$m_1$  為 0~3 的整數；且

$m_2$  為 0~2 的整數。

**【請求項6】** 如請求項 5 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，

$\text{R}_1$  選自氫、鹵素、胺基、氰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-4}$  烯基、 $\text{C}_{2-4}$  炔

基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基或 5-8 員雜芳基，該 C<sub>2-4</sub> 烯基、C<sub>2-4</sub> 炔基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基和 5-8 員雜芳基，任選地被氬、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、側氧基、硫基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基、C<sub>2-4</sub> 炔基、C<sub>1-4</sub> 氬代烷基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-4</sub> 羥烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-6 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基、5-8 員雜芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>C(O)R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>NR<sub>a</sub>C(O)R<sub>b</sub> 和 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m1</sub>S(O)<sub>m2</sub>R<sub>a</sub> 中的一個或多個取代基所取代。

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

R<sub>2</sub> 選自氬、氬、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氬代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基或 5-14 員雜芳基。

【請求項8】如請求項 7 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，

R<sub>2</sub> 選自氬、氬、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>2-5</sub> 烯基、C<sub>2-5</sub> 炔基、C<sub>1-3</sub> 氬代烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、C<sub>1-3</sub> 羥烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、含 1-3 個選自 N、O 或 S 原子的 3-8 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基或含 1-3 個選自 N、O 或 S 原子的 5-10 員雜芳基。

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

$R_3$  選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{3-8}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基。

【請求項10】 如請求項 9 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，

$R_3$  選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{2-5}$  烯基、 $C_{2-5}$  炔基、 $C_{1-3}$  氖代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  鹵烷氧基、 $C_{3-6}$  環烷基、含 1-3 個選自 N、O 或 S 原子的 3-8 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基或含 1-3 個選自 N、O 或 S 原子的 5-10 員雜芳基。

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

$R^a$  選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{3-8}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基、5-14 員雜芳基、 $-(CH_2)_{n5}R_{gg}$ 、 $-(CH_2)_{n5}OR_{gg}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)OR_{gg}$ 、 $-(CH_2)_{n5}SR_{gg}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{gg}C(O)(CH_2)_{n6}R_{hh}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{gg}C(O)OR_{hh}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{gg}C(O)NR_{hh}R_{ii}$ 、 $-(CH_2)_{n5}NR_{gg}R_{hh}$ 、 $NR_{gg}(CH_2)_{n5}R_{hh}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)NR_{gg}(CH_2)_{n6}R_{hh}$ 、 $-(CH_2)_{n5}C(O)R_{gg}$  或  $OC(R_{gg}R_{hh})_{n5}(CH_2)_{n6}R_{ii}$ ；

$R_{gg} \sim R_{ii}$  各自獨立的選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、

C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-6</sub> 經烷基、氰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氫、鹵素、胺基、經基、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-6</sub> 經烷基、氰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基和 5-14 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或者，R<sub>gg</sub>~R<sub>ii</sub> 中任意兩個鏈接形成 C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基或 5-14 員雜芳基，該的 C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氫、鹵素、胺基、經基、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>1-6</sub> 經烷基、氰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-12</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基和 5-14 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

n<sub>5</sub> 為 0~3 的整數；且

n<sub>6</sub> 為 0~2 的整數。

【請求項12】 如請求項 11 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中；

R<sup>a</sup> 選自氫、氘、鹵素、胺基、經基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>2-5</sub> 烯基、C<sub>2-5</sub> 炔基、C<sub>1-3</sub> 氘代烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、C<sub>1-3</sub> 經烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、含 1-3 個選自 N、O 或 S 原子的 3-8 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基或含 1-3 個選自 N、O 或 S 原子的 5-10 員雜芳基。

【請求項13】 如請求項 1 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，

R<sub>A1</sub>~R<sub>A3</sub> 各自獨立的選自氫、氘、鹵素、胺基、經基、氰基、側氧基、硫

基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 氘代烷基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷基、C<sub>1-6</sub> 羥烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-8</sub> 環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub> 芳基或 5-14 員雜芳基。

【請求項14】如請求項 1 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，

M<sub>4</sub> 為 N，M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub> 和 M<sub>3</sub> 各自獨立地選自 CR<sub>A1</sub>；

或者，M<sub>1</sub> 為 N，M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub> 和 M<sub>4</sub> 各自獨立地選自 CR<sub>A1</sub>；

R<sub>A1</sub> 選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>2-5</sub> 烯基、C<sub>2-5</sub> 炔基、C<sub>1-3</sub> 氘代烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、C<sub>1-3</sub> 羥烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 3-8 員雜環基、C<sub>6-10</sub> 芳基或含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 5-10 員雜芳基。

【請求項15】如請求項 1 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，

R<sub>A4</sub>~R<sub>A6</sub> 各自獨立的選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>2-5</sub> 烯基、C<sub>2-5</sub> 炔基、C<sub>1-3</sub> 氘代烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、C<sub>1-3</sub> 羥烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷氧基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、3-10 員雜環基、C<sub>6-12</sub> 芳基或 5-12 員雜芳基。

【請求項16】如請求項 1 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，

M<sub>5</sub> 選自-N-或-CR<sub>4</sub>-；

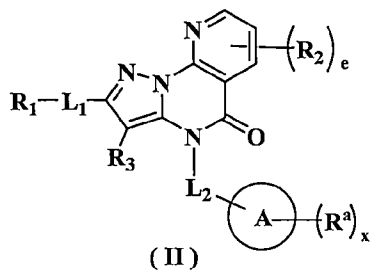
R<sub>4</sub> 選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>2-5</sub> 烯基、C<sub>2-5</sub> 炔基、C<sub>1-3</sub> 氘代烷基、C<sub>1-3</sub> 鹵烷基、C<sub>1-3</sub> 羥烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 鹵

烷氧基、C<sub>3-6</sub>環烷基、含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 3-8 員雜環基、C<sub>6-10</sub>芳基或含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 5-10 員雜芳基。

【請求項17】如請求項 1 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，

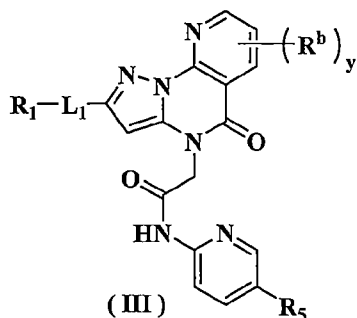
M<sub>5</sub> 選自 -N- 或 -CH-。

【請求項18】如請求項 1 至 17 任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該化合物進一步如通式(II)所示：



其中，e 為 0~3 的整數。

【請求項19】如請求項 18 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該化合物進一步如通式(III)所示：



其中：

R<sub>5</sub> 選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>氘代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>羥烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、C<sub>3-8</sub>環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub>芳基或 5-14 員雜芳基；

$R^b$  選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{3-8}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基；且

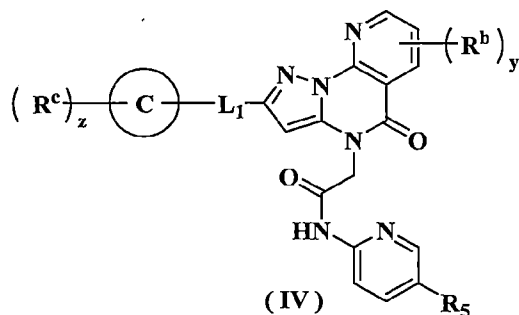
$y$  為 0~3 的整數。

【請求項20】如請求項 19 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，

$R_5$  選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{2-5}$  烯基、 $C_{2-5}$  炔基、 $C_{1-3}$  氖代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  鹵烷氧基、 $C_{3-6}$  環烷基、含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 3-8 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基或含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 5-10 員雜芳基；

$R^b$  選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{2-5}$  烯基、 $C_{2-5}$  炔基、 $C_{1-3}$  氖代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  鹵烷氧基、 $C_{3-6}$  環烷基、含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 3-8 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基或含 1-3 個 N、O 或 S 原子的 5-10 員雜芳基。

【請求項21】如請求項 19 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該化合物進一步如通式(IV)所示：



其中：

環 C 選自  $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜或不存在的；

$R^c$  選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{6-14}$  芳基氧基、5-14 員雜芳基、5-14 員雜芳基氧基、 $-(CH_2)_{m3}OR_c$ 、 $-(CH_2)_{m3}SR_c$ 、 $-(CH_2)_{m3}C(O)R_c$ 、 $-(CH_2)_{m3}NR_cR_d$ 、 $-(CH_2)_{m3}C(O)NR_cR_d$ 、 $-(CH_2)_{m3}NR_cC(O)R_d$  或  $-(CH_2)_{m3}S(O)_{m4}R_c$ ，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{6-14}$  芳基氧基、5-14 員雜芳基和 5-14 員雜芳基氧基，任選地被氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{6-14}$  芳基氧基、5-14 員雜芳基和 5-14 員雜芳基氧基中的一個或多個取代基所取代；

$R_c$  和  $R_d$  各自獨立的選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

或者， $R_c$  和  $R_d$  鏈接形成  $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基，該  $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氬、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氘代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

$m_3$  為 0~3 的整數；

$m_4$  為 0~2 的整數；且

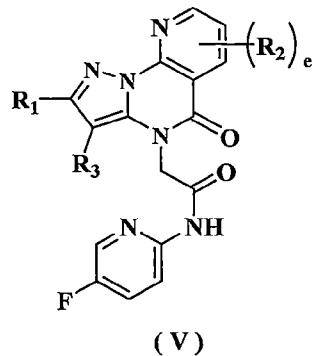
$z$  為 0~6 的整數。

【請求項22】如請求項 21 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，

環 C 選自  $C_{3-6}$  環烷基、含 1-3 個選自 N、O 或 S 原子的 3-8 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基或含 1-3 個選自 N、O 或 S 原子的 5-10 員雜芳基；

$R^c$  選自氬、鹵素、胺基、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基、5-8 員雜芳基、 $-(CH_2)_{m_3}OR_c$ 、 $-(CH_2)_{m_3}SR_c$ 、 $-(CH_2)_{m_3}C(O)R_c$ 、 $-(CH_2)_{m_3}NR_cR_d$ 、 $-(CH_2)_{m_3}C(O)NR_cR_d$  或  $(CH_2)_{m_3}NR_cC(O)R_d$ ，該胺基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $C_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基或 5-8 員雜芳基，任選地被氬、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、側氧基、硫基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $C_{1-4}$  氘代烷基、 $C_{1-4}$  鹵烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  鹵烷氧基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、3-6 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基和 5-8 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代。

【請求項23】 如請求項 18 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該化合物進一步如通式(V)所示：



其中：

$R_1$  選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、側氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  鹵烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、氰基取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-12}$  芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

$R_2$  選自氫、氖、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基或 5-14 員雜芳基，該胺基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  氖代烷基、 $C_{1-6}$  鹵烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  羥烷基、 $C_{3-12}$  環烷基、3-12 員雜環基、 $C_{6-14}$  芳基和 5-14 員雜芳基，任選地被氖、

鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、側氧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>氘代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-6</sub>羥烷基、氰基取代的 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-12</sub>環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-12</sub>芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R<sub>3</sub> 選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>氘代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>羥烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵烷氧基、C<sub>3-8</sub>環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub>芳基或 5-14 員雜芳基；且

e 為 0~3 的整數。

【請求項24】如請求項 23 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，

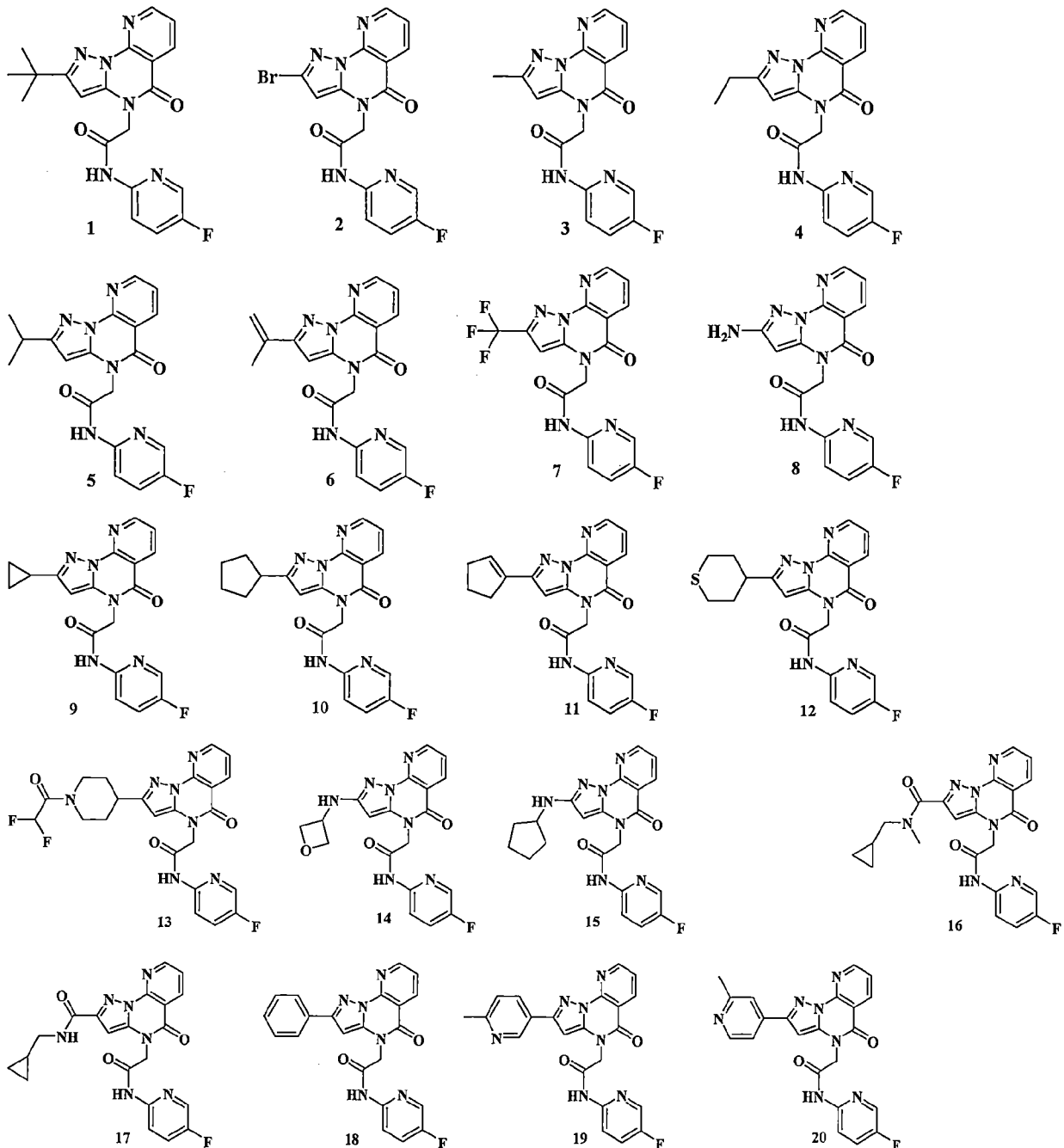
R<sub>1</sub> 選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>氘代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵 C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>羥烷基、C<sub>3-12</sub>環烷基、3-12 員雜環基、C<sub>6-14</sub>芳基或 5-14 員雜芳基，該胺基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>氘代烷基、C<sub>1-6</sub>鹵烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵 C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>羥烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基、3-8 員雜環基、C<sub>6-10</sub>芳基和 5-10 員雜芳基，任選地被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、側氧基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>2-3</sub>烯基、C<sub>2-3</sub>炔基、C<sub>1-3</sub>氘代烷基、C<sub>1-3</sub>鹵烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>鹵烷氧基、C<sub>1-3</sub>羥烷基、氰基取代的 C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基、3-8 員雜環基、C<sub>6-10</sub>芳基和 5-10 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

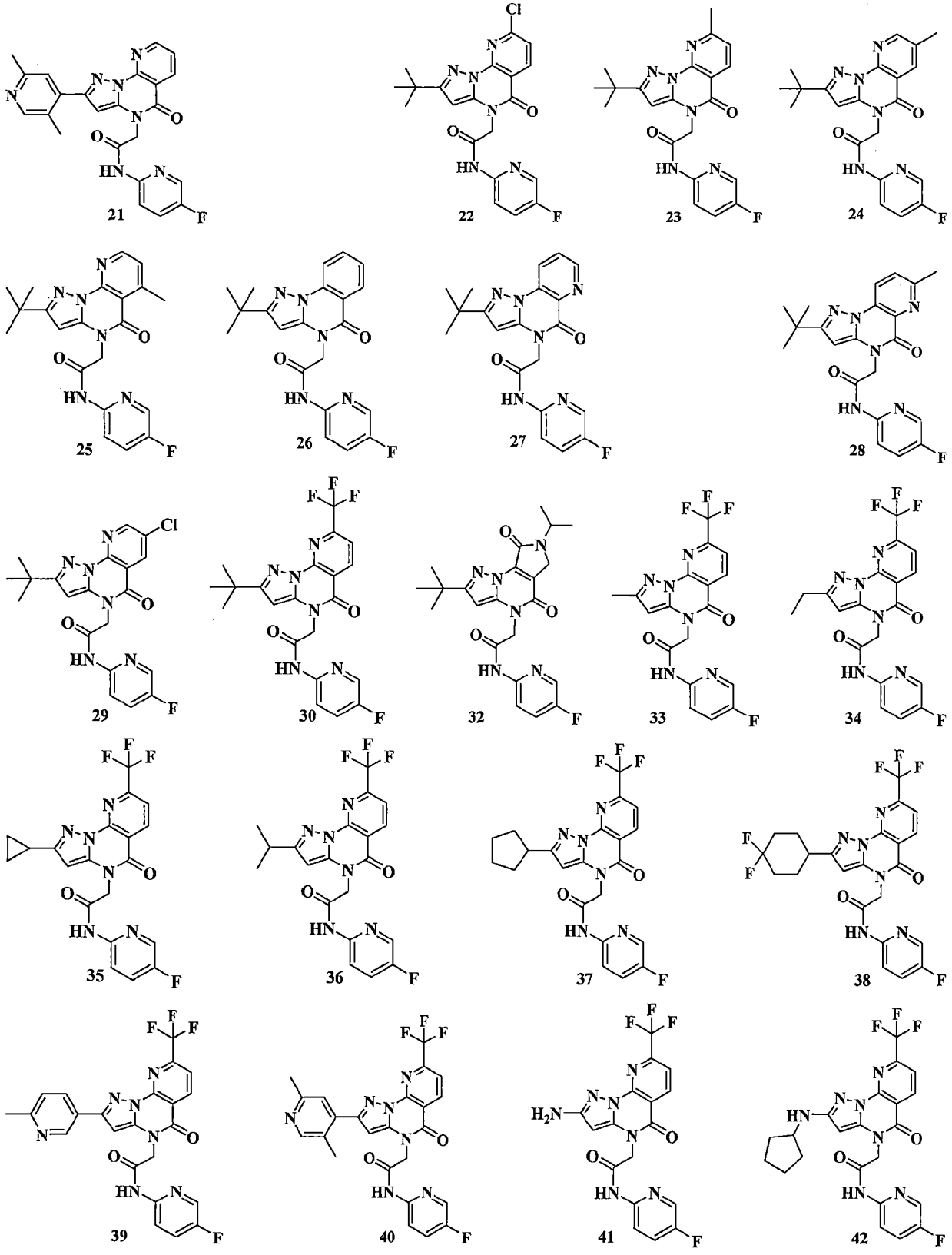
R<sub>2</sub> 選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>2-3</sub>烯基、C<sub>2-3</sub>炔基、C<sub>1-3</sub>氘代烷基、C<sub>1-3</sub>鹵烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、鹵 C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>羥烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基、3-8 員雜環基、C<sub>6-10</sub>芳基或 5-10 員雜芳基；

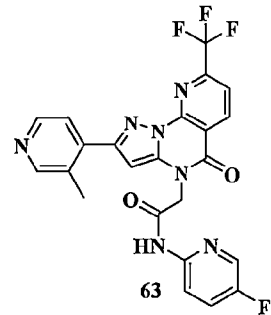
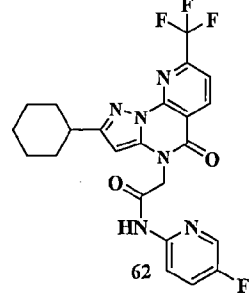
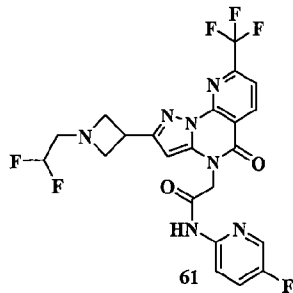
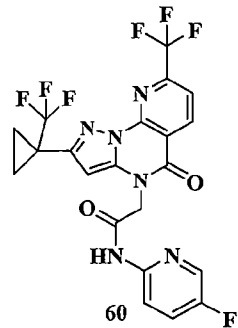
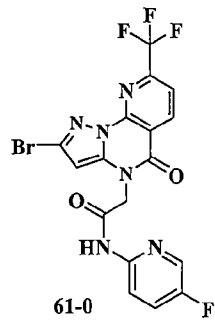
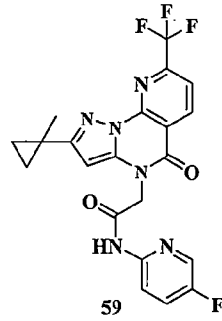
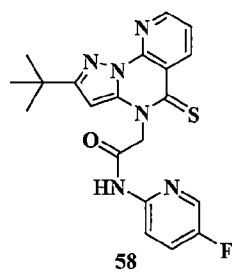
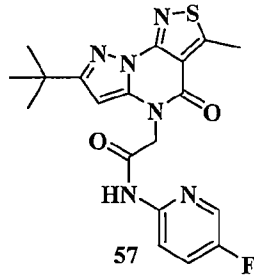
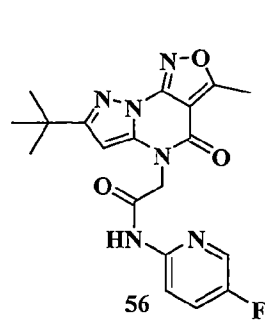
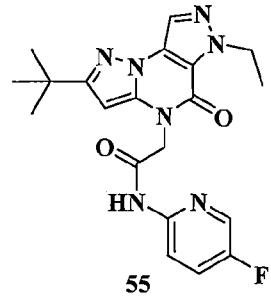
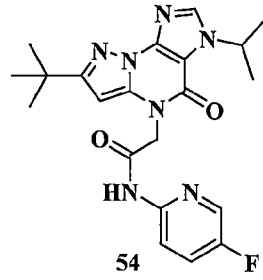
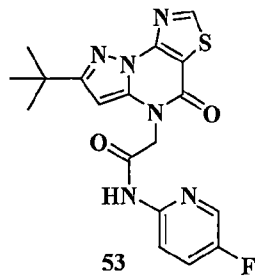
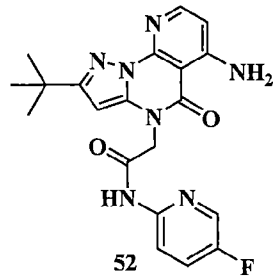
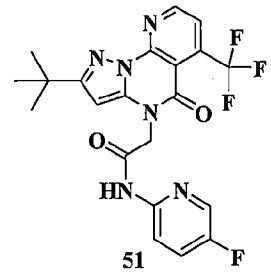
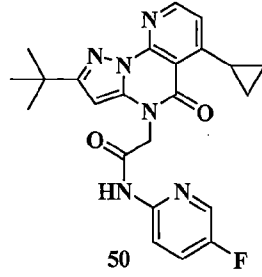
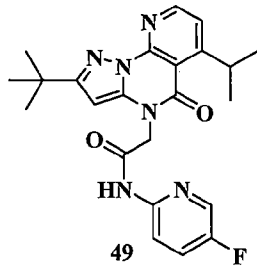
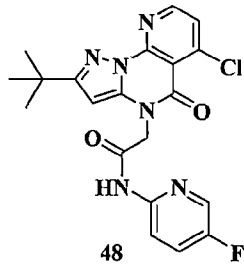
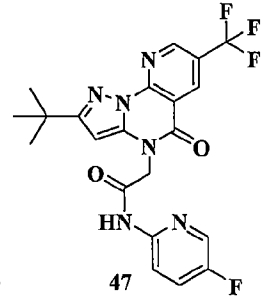
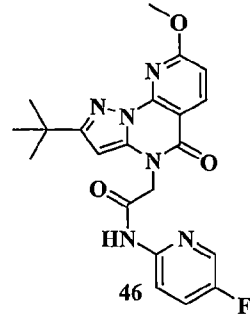
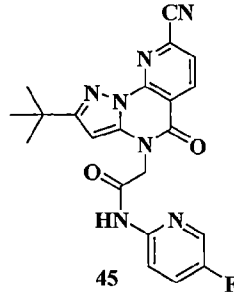
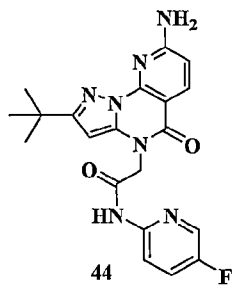
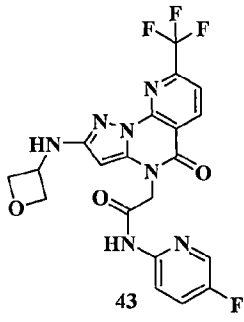
$R_3$  選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、側氧基、硫基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{2-3}$  烯基、 $C_{2-3}$  炔基、 $C_{1-3}$  氘代烷基、 $C_{1-3}$  鹵烷基、 $C_{1-3}$  羥烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  鹵烷氧基、 $C_{3-8}$  環烷基、3-8 員雜環基、 $C_{6-10}$  芳基或 5-1 員雜芳基；且

e 為 0~3 的整數。

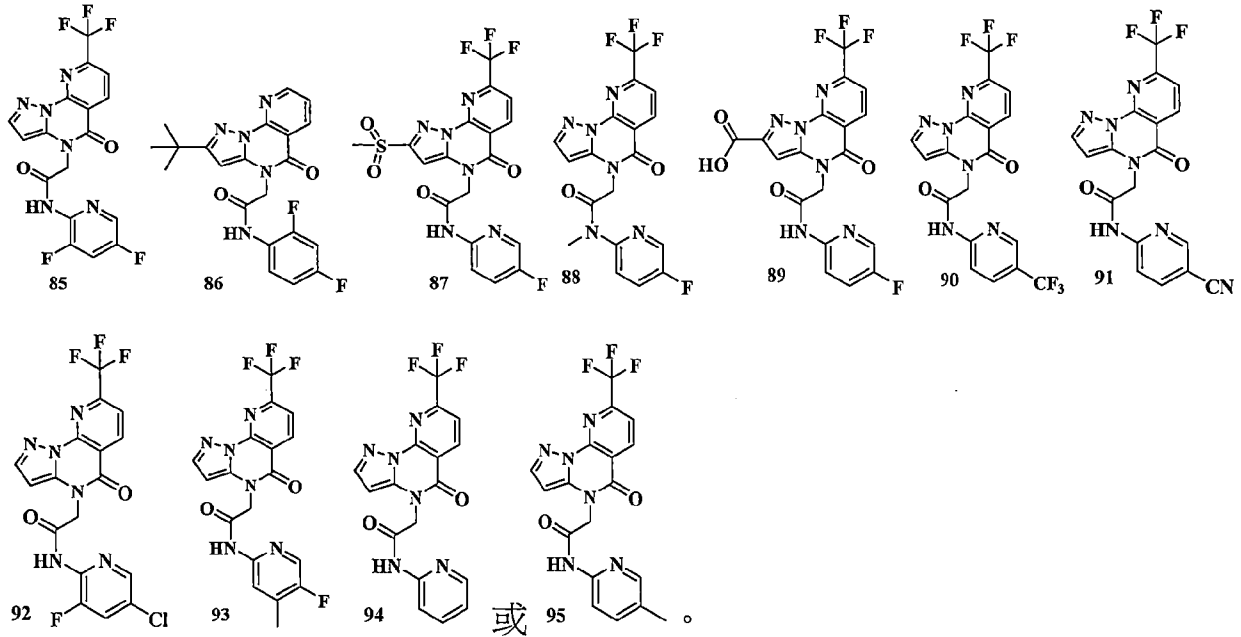
【請求項25】一種化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，其中，化合物的具體結構如下：



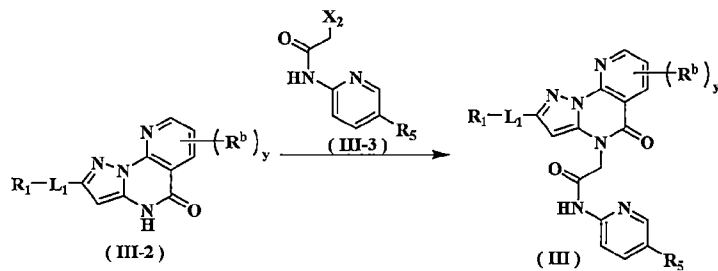








【請求項26】 一種如請求項 19 所述的通式(III)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽的製備方法，其特徵在於，包含如下步驟：



通式(III-2)所示的化合物與通式(III-3)所示的化合物反應，得到通式(III)所示的目標化合物；

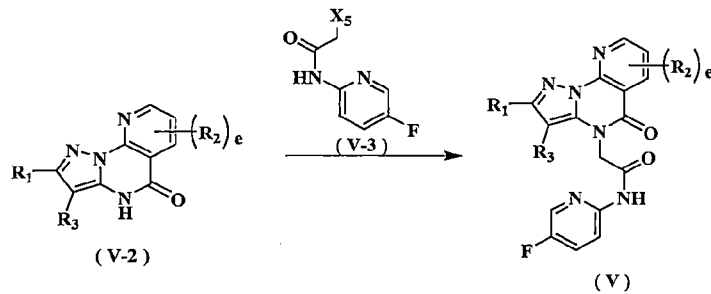
其中：

$X_2$  為鹵素。

【請求項27】 如請求項 26 所述的通式(III)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽的製備方法，其中：

$X_2$  為氯或溴。

【請求項28】 一種如請求項 23 所述的通式(V)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽的製備方法，其特徵在於，包含如下步驟：



通式(V-2)所示的化合物與通式(V-3)所示的化合物反應，得到通式(V)所示的目標化合物；

其中：

$X_5$  為鹵素。

【請求項29】 如請求項 28 所述的通式(V)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽的製備方法，其中：

$X_5$  為氯或溴。

【請求項30】 一種醫藥組成物，其包括治療有效劑量的如請求項 1 至 25 中任一所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽以及一種或多種藥學上可接受的載體或賦形劑。

【請求項31】 一種如請求項 1 至 25 中任一所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽或如請求項 30 所述的醫藥組成物在製備 P2X3 抑制劑藥物中的用途。

【請求項32】 一種如請求項 1 至 25 中任一所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽或如請求項 30 所述的醫藥組成物在製備治療神經源性疾病藥物的用途。

【請求項33】如請求項 32 所述的用途，其中，該神經源性疾病選自婦科疾病、泌尿道疾病狀態、呼吸障礙疾病或疼痛相關疾病或病症。

【請求項34】如請求項 32 所述的用途，其中，該神經源性疾病選自子宮內膜異位症、膀胱過度活動症、肺纖維化或慢性咳嗽。

【請求項35】如請求項 33 所述的用途，其中該疼痛相關疾病或病症選自神經性疼痛或子宮肌瘤相關的疼痛或不適。