(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119053603 A
(43)申请公布日 2024.11.29

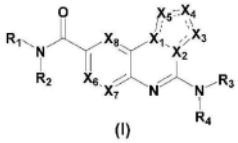
(21)申请号 202380033447.6
(22)申请日 2023.06.26
(66)本国优先权数据
202210928223.9 2022.08.03 CN
202211462338.X 2022.11.21 CN
202310153354.9 2023.02.22 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.10.10
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2023/102507 2023.06.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/027370 ZH 2024.02.08
(71)申请人 上海和誉生物医药科技有限公司
地址 201203 上海市浦东新区中国(上海)自由贸易试验区哈雷路898弄3号
(72)发明人 邓海兵 刘昭敏 杨飞 喻红平 陈椎 徐耀昌
(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266
专利代理师 马莉华 徐迅
(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/4353(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

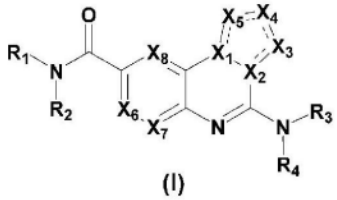
(54)发明名称

一种含氮三稠环PRMT5抑制剂,其制备方法和药学上的用途

(57)摘要

一种具有式(I)结构的PRMT5抑制剂及其制备方法、含有其的药物组合物,以及其作为PRMT5抑制剂的用途和其在治疗和/或预防PRMT5介导的疾病中的用途。


(I)


(I)

CN 119053603 A

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2024 年 2 月 8 日 (08.02.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/027370 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/102507

(22) 国际申请日: 2023 年 6 月 26 日 (26.06.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202210928223.9	2022年8月3日 (03.08.2022)	CN
202211462338.X	2022年11月21日 (21.11.2022)	CN
202310153354.9	2023年2月22日 (22.02.2023)	CN

(71) 申请人: 上海和誉生物医药科技有限公司(**ABBISKO THERAPEUTICS CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区哈雷路898弄3号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 邓海兵 (**DENG, Haibing**); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区哈雷路898弄3号, Shanghai 201203 (CN)。 刘昭敏 (**LIU, Zhaomin**); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区哈雷路898弄3号, Shanghai 201203 (CN)。 杨飞 (**YANG, Fei**); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区哈雷路898弄3号, Shanghai 201203 (CN)。 喻红平 (**YU, Hongping**); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区哈雷路898弄3号, Shanghai 201203 (CN)。 陈椎 (**CHEN, Zhui**); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区哈雷路898弄3号, Shanghai 201203 (CN)。 徐耀昌 (**XU, Yaochang**); 中国上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区哈雷路898弄3号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (**XU & PARTNERS, LLC.**); 中国上海市普陀区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (CN)。

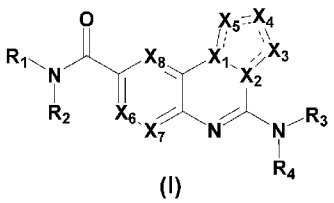
(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR,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

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

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** NITROGEN-CONTAINING FUSED THREE RING PRMT5 INHIBITOR, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种含氮三稠环PRMT5抑制剂，其制备方法和药学上的用途



(I)

(57) **Abstract:** A PRMT5 inhibitor having a structure of formula (I), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing same, the use thereof as a PRMT5 inhibitor, and the use thereof in the treatment and/or prevention of PRMT5-mediated diseases.

(57) 摘要: 一种具有式(I)结构的PRMT5抑制剂及其制备方法、含有其的药物组合物，以及其作为PRMT5抑制剂的用途和其在治疗和/或预防PRMT5介导的疾病中的用途。

WO 2024/027370 A1

一种含氮三稠环PRMT5抑制剂，其制备方法和药学上的用途

技术领域

本发明属于药物合成领域，具体涉一种含氮三稠环PRMT5抑制剂，其制备方法和药学上的用途。

背景技术

表观遗传学的基因调控是蛋白质合成和细胞分化的重要生物调节机制，在很多人类疾病中扮演了重要的作用。

表观遗传学的调控包括对可继承的遗传物质的调节而不改变其核酸序列。通常，表观遗传学的调控是由选择性的可逆转的对 DNA 和蛋白(比如组蛋白)的修饰(比如甲基化)来控制染色质构象上转录活性状态和非活性状态的转换。这些共价键的修饰可以被酶来控制，比如甲基转移酶(比如 PRMT5)，很多甲基转移酶和很多人类致病基因的特定基因变化相关。PRMT5 在很多疾病比如肿瘤，代谢疾病和血液病中有重要的作用。

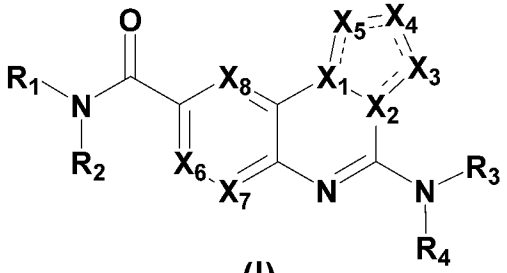
抑癌基因的纯合缺失是肿瘤的驱动子，经常会带来在抑制基因附近的乘客基因的缺失。这些乘客基因的缺失会带来肿瘤细胞特异性的弱点，能被针对性的治疗靶向到。染色体 9p21 位点的纯合缺失，包含了著名的抑癌基因 CDKN2A, 在 15%的肿瘤中会出现，并且经常会包含乘客基因 MTAP 的缺失。MTAP 是甲硫氨酸和腺嘌呤再利用途径中的一个关键酶。MTAP 的缺失会导致它的底物，MTA 的累积。MTA 和 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)在结构上具有相似性，而后者是二型甲基转移酶 PRMT5 的甲基底物供体。由于 MTAP 缺失带来的 MTA 水平的升高，会选择性的和 SAM 竞争 PRMT5 的结合，将甲基转移酶处于一个失能的状态，更容易被 PRMT5 的抑制所影响。很多不同的基因组范围的应用大范围肿瘤细胞系的 shRNA 筛选已经表明，MTAP 缺失和细胞系对于 PRMT5 的依赖性具有相关性，也就将这种代谢上的易感性的影响力置于聚光灯下。然而，PRMT5 作为一个对于细胞非常重要的基因，条件性敲除 PRMT5，或者 siRNA 敲除的研究都提示，在正常组织中抑制 PRMT5 会有显著的副作用。(比如，血细胞减少，不育，骨骼肌减少，心肌肥大等等)。因此，需要有新的策略来应用和探索这种代谢易感性，选择性地在 MTAP 缺失肿瘤中靶向 PRMT5 而在正常的组织(MTAP 野生型)中避免对于 PRMT5 的作用。

靶向和 MTA 共同协作的 PRMT5 的小分子抑制剂可以只选择性的靶向和 MTA 结合状态下的 PRMT5，而这种 PRMT5 只在 MTAP 缺失的肿瘤细胞中被富集，因此在 MTAP 完整的正常细胞中，MTA 水平非常低的时候，PRMT5 就不会被靶向到，这样就可以提供一种更好的治疗窗口。

发明内容

本发明的目的在于提供一种含氮三稠环PRMT5抑制剂，其制备方法和药学上的用途。本发明系列化合物对PRMT5具有很强的抑制作用，可广泛应用于制备治疗和/或预防PRMT5介导疾病的药物，从而有望开发出新一代PRMT5抑制剂。

本发明第一方面提供式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(I)

；

其中，“---”为双键或单键；

X_1为C或N，X_2为C或N，条件是，X_1，X_2中至少一个为N；

X_3为CR_5或N，X_4为CR_6或N，X_5为CR_7或N，

X_6为CR_8或N，X_7为CR_9或N，X_8为CR_{10}或N；

R_1为$-(CR_{11}R_{12})_m-R$，或者，R_1和R_2与其直接相连的氮原子一起形成一个环B，所述环B为4-10元含氮杂环基或5-10元含氮杂芳基，所述环B任选进一步被一个或多个选自R、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、=O、=S、$-C_{0-8}$烷基-SF_5、$-C_{0-8}$烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-8}$烷基-$S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}$烷基-O-R_{14}、$-C_{0-8}$烷基-$C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基-$C(O)SR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基-S-$C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基-$C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基-O-$C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基-$P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-8}$烷基-$NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}$烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和$-C_{0-8}$烷基-$N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R为-环A-$(R_a)_n$，

环A选自C_{3-12}环烷基、4-10元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述C_{3-12}环烷基或4-10元杂环基任选进一步稠合于C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基任选进一步稠合于5-10元杂芳基、C_{3-12}环烷基或4-10元杂环基，

每个R_a各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-C_{0-8}$烷基-SF_5、$-C_{0-8}$烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-8}$烷基-$S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}$烷基-O-R_{14}、$-C_{0-8}$烷基-$C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基-$C(O)SR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基-S-$C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基-$C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基-O-$C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基-$P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-8}$烷基-$NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}$烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和$-C_{0-8}$烷基-$N(R_{16})-C(O)R_{15}$，或者，当n≥2时，同一个碳上的两个R_a与其直接连接的碳原子一起形成C(O)，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、卤取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、=O、=S、$-C_{0-8}$烷基-SF_5、$-C_{0-8}$烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-8}$烷基-$S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}$烷基-O-R_{14}、$-C_{0-8}$烷基-$C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基-$C(O)SR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基-S-$C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基-$C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基-O-$C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基-$P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-8}$烷基-$NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}$烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和$-C_{0-8}$烷基-$N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R_2选自氢、氘、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-S(O)_rR_{15}$、-O-R_{14}、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)R_{15}$和$-C(O)NR_{16}R_{17}$，所

述 C_{3-12} 环烷基或 3-12 元杂环基任选进一步稠合于 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基任选进一步稠合于 C_{3-12} 环烷基或 4-10 元杂环基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 链炔基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、卤取代 C_{3-6} 环烷基、卤取代 3-6 元杂环基、卤取代 C_{6-8} 芳基、卤取代 5-8 元杂芳基、C_{1-4} 烷基取代 C_{3-6} 环烷基、C_{1-4} 烷基取代 3-6 元杂环基、C_{1-4} 烷基取代 C_{6-8} 芳基、C_{1-4} 烷基取代 5-8 元杂芳基、(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基、=O、=S、-C_{0-8} 烷基-SF_5、-C_{0-8} 烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8} 烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8} 烷基-O-R_{14}、-C_{0-8} 烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8} 烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-C_{0-8} 烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

R_3 和 R_4 各自独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 链炔基、C_{3-12} 环烷基和 3-12 元杂环基，或者，R_3 和 R_4 与其直接相连的氮原子一起形成一个 4-10 元含氮杂环基或 5-10 元含氮杂芳基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、羟基、=O、=S、C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 链炔基、C_{1-10} 烷氧基、C_{3-12} 环烷基、C_{3-12} 环烷氧基、3-12 元杂环基、3-12 元杂环氧基和-$NR_{16}R_{17}$ 的取代基所取代；

R_5、R_6 和 R_7 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 链炔基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、-C_{0-8} 烷基-SF_5、-C_{0-8} 烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8} 烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8} 烷基-O-R_{14}、-C_{0-8} 烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8} 烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-C_{0-8} 烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 链炔基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、=O、=S、-C_{0-8} 烷基-SF_5、-C_{0-8} 烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8} 烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8} 烷基-O-R_{14}、-C_{0-8} 烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8} 烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-C_{0-8} 烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

R_8、R_9 和 R_{10} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 链炔基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、-C_{0-8} 烷基-SF_5、-C_{0-8} 烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8} 烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8} 烷基-O-R_{14}、-C_{0-8} 烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8} 烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-C_{0-8} 烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 链炔基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、=O、=S、-C_{0-8} 烷基-SF_5、-C_{0-8} 烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、

-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

每个 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10 元杂芳基、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，或者，R_{11}和R_{12}与其直接相连的碳原子一起形成一个C_{3-12}环烷基、4-10 元杂环基、C_{6-10}芳基或 5-10 元杂芳基，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、卤取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10 元杂芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

每个R_{13}独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{3-12}环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10 元杂芳基和-$NR_{16}R_{17}$，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}环烷基、C_{3-12}环烷氧基、3-12 元杂环基、3-12 元杂环氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每个R_{14}独立地选自氢、氘、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{3-12}环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10}芳基和 5-10 元杂芳基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、氰基、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}环烷基、C_{3-12}环烷氧基、3-12 元杂环基、3-12 元杂环氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每个R_{15}独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、C_{3-12}环烷氧基、3-12 元杂环基、3-12 元杂环氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、氰基、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}环烷基、C_{3-12}环烷氧基、3-12 元杂环基、3-12 元杂环氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每个R_{16}和R_{17}各自独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10 元杂芳基、亚磺酰基、磺酰基、甲磺酰基、异丙磺酰基、环丙基磺酰基、对甲苯磺酰基、氨基磺酰基、二甲氨基磺酰基和 C_{1-10}烷酰基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、C_{1-10}烷基、C_{2-10}

链烯基、C_{2-10}链炔基、卤取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}环烷基、C_{3-12}环烷氧基、3-12元杂环基、3-12元杂环氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基、氨基、C_{1-10}烷基单取代氨基、C_{1-10}烷基双取代氨基和C_{1-10}烷酰基的取代基所取代，或者，

R_{16}和R_{17}与其直接相连的氮原子一起形成一个4-10元杂环基或5-10元杂芳基，所述4-10元杂环基或5-10元杂芳基任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、卤取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}环烷基、C_{3-12}环烷氧基、3-12元杂环基、3-12元杂环氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基、氨基、C_{1-10}烷基单取代氨基、C_{1-10}烷基双取代氨基和C_{1-10}烷酰基的取代基所取代；

m为0、1或2；

n为0、1、2、3、4、5或6；

每个r独立地为0、1或2。

作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，**R_3和R_4**各自独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基和3-6元杂环基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、羟基、=O、=S、C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

其中，R_{16}和R_{17}如式(I)化合物所述。

作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，**R_3和R_4**各自独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基和3-6元杂环基。

作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，**R_5、R_6和R_7**各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和r如式(I)化合物所述。

作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，**R_5、R_6 和 R_7** 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$ 和 $-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$ 和 $-N(R_{16})-C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17} 和 r 如式(I)化合物所述。

作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，**R_8、R_9 和 R_{10}** 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、$-C_{0-4}$ 烷基$-SF_5$、$-C_{0-4}$ 烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-O-R_{14}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-C(O)SR_{14}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-S-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-4}$ 烷基$-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-C(O)NR_{16}R_{17}$ 和 $-C_{0-4}$ 烷基$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、=O、=S、$-C_{0-4}$ 烷基$-SF_5$、$-C_{0-4}$ 烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-O-R_{14}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-C(O)SR_{14}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-S-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-4}$ 烷基$-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-4}$ 烷基$-C(O)NR_{16}R_{17}$ 和 $-C_{0-4}$ 烷基$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17} 和 r 如式(I)化合物所述。

作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，**R_8、R_9 和 R_{10}** 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$ 和 $-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$ 和 $-N(R_{16})-C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17} 和 r 如式(I)化合物所述。

作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，**每个 R_{11} 和 R_{12}** 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、$-C_{0-4}$ 烷基$-SF_5$、$-C_{0-4}$ 烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、

-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，或者，R_{11}和R_{12}与其直接相连的碳原子一起形成一个C_{3-6}环烷基、4-8元杂环基、C_{6-8}芳基或5-8元杂芳基，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和r如式(I)化合物所述。

作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，**每个R_{11}和R_{12}**各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-S-$C(O)R_{15}$、-$C(O)R_{15}$、-O-$C(O)R_{15}$、-$P(O)(R_{15})_2$、-$NR_{16}R_{17}$、-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基、=O、=S、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-S-$C(O)R_{15}$、-$C(O)R_{15}$、-O-$C(O)R_{15}$、-$P(O)(R_{15})_2$、-$NR_{16}R_{17}$、-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和r如式(I)化合物所述。

作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，**R_1**为-$(CR_{11}R_{12})_m$-R，**或者，R_1**和**R_2**与其直接相连的氮原子一起形成一个**环B**，所述环B为4-10元含氮杂环基或5-10元含氮杂芳基，所述环B任选进一步被一个或多个选自R、氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R为-环A-$(R_a)_n$，其中，环A选自C_{3-6}环烷基、4-8元杂环基、C_{6-8}芳基或5-8元杂芳基，所述C_{3-6}环烷基或4-8元杂环基任选进一步稠合于C_{6-8}芳基或5-8元杂芳基，所述C_{6-8}芳基或5-8元杂芳基任选稠合于5-8元杂芳基、C_{3-6}环烷基或4-8元杂环基，

每个R_a各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基

-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R_2选自氢、氘、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基、-$S(O)_rR_{15}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)R_{15}$和-$C(O)NR_{16}R_{17}$，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基、卤取代C_{3-6}环烷基、卤取代3-6元杂环基、卤取代C_{6-8}芳基、卤取代5-8元杂芳基、C_{1-4}烷基取代C_{3-6}环烷基、C_{1-4}烷基取代3-6元杂环基、C_{1-4}烷基取代C_{6-8}芳基、C_{1-4}烷基取代5-8元杂芳基、(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

其中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、m、n和r如式(I)化合物所述。

作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，每个R_{13}独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基和-$NR_{16}R_{17}$，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每个R_{14}独立地选自氢、氘、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基和5-8元杂芳基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

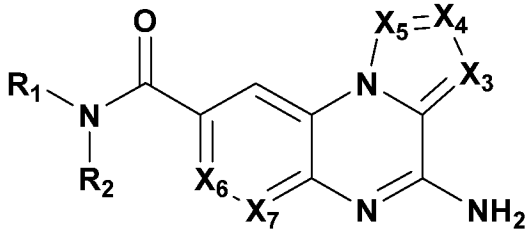
每个R_{15}独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每个R_{16}和R_{17}各自独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、

C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8 元杂芳基、亚磺酰基、磺酰基、甲磺酰基、异丙磺酰基、环丙基磺酰基、对甲苯磺酰基、氨基磺酰基、二甲氨基磺酰基和 C_{1-4}烷酰基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、卤取代 C_{1-4}烷基、氘取代 C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6 元杂环基、3-6 元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8 元杂芳基、5-8 元杂芳氧基、氨基、C_{1-4}烷基单取代氨基、C_{1-4}烷基双取代氨基和 C_{1-4}烷酰基的取代基所取代，或者，

R_{16}和R_{17}与其直接相连的氮原子一起形成一个 4-8 元杂环基或 5-8 元杂芳基，所述 4-8 元杂环基或 5-8 元杂芳基任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、卤取代 C_{1-4}烷基、氘取代 C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6 元杂环基、3-6 元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8 元杂芳基、5-8 元杂芳氧基、氨基、C_{1-4}烷基单取代氨基、C_{1-4}烷基双取代氨基和 C_{1-4}烷酰基的取代基所取代。

作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，式(I)化合物具有如下式(Ⅱ)化合物结构：



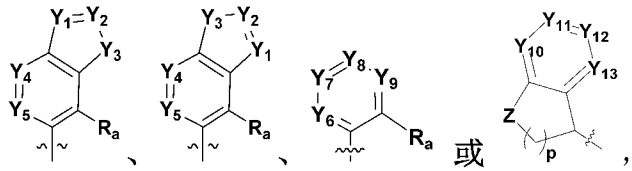
(II)

；

其中，X_3为CR_5或 N，X_4为CR_6或 N，X_5为CR_7或 N，X_6为CR_8或 N，X_7为CR_9或 N；

R_1为-$(CR_{11}R_{12})_m$-R，**或者，R_1**和**R_2**与其直接相连的氮原子一起形成一个**环 B**，所述环 B 为 4-10 元含氮杂环基或 5-10 元含氮杂芳基，所述环 B 任选进一步被一个或多个选自 R、氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、=O、=S、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)SR_{14}、-S-C(O)R_{15}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}、-$P(O)(R_{15})_2$、-$NR_{16}R_{17}$、-C(O)$NR_{16}R_{17}$和-$N(R_{16})$-C(O)R_{15}的取代基所取代；

R 为如下结构：



其中，Y_1、Y_2、Y_4、Y_5、Y_6、Y_7、Y_8、Y_9、Y_{10}、Y_{11}、Y_{12}、Y_{13}各自独立地为CR_a或 N；Y_3为-O-、-S-或-NR_{a3}-；Z 为-O-、-S-、-$CR_{a1}R_{a2}$-、-$CR_{a1}R_{a2}$-O-或-NR_{a3}-，**p** 为 0、1、2 或 3；

每个 R_a 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$ 和 $-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$ 和 $-N(R_{16})-C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

每个 R_{a1} 和 R_{a2} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$ 和 $-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$ 和 $-N(R_{16})-C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

每个 R_{a3} 各自独立地选自氢、氘、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、$-SF_5$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-C(O)R_{15}$ 和 $-C(O)NR_{16}R_{17}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$ 和 $-N(R_{16})-C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

每个 R_2 各自独立地选自氢、氘、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基和 5-8 元杂芳基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、卤取代 C_{3-6} 环烷基、卤取代 3-6 元杂环基、卤取代 C_{6-8} 芳基、卤取代 5-8 元杂芳基、C_{1-4} 烷基取代 C_{3-6} 环烷基、C_{1-4} 烷基取代 3-6 元杂环基、C_{1-4} 烷基取代 C_{6-8} 芳基、C_{1-4} 烷基取代 5-8 元杂芳基、(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$ 和 $-N(R_{16})-C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

R_5、R_6 和 R_7 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$ 和 $-N(R_{16})-C(O)R_{15}$；

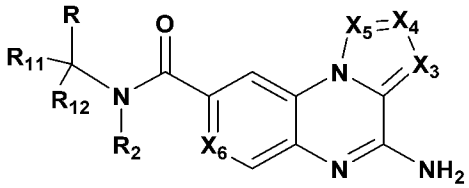
R_8 和 R_9 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、

$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$；

每个 R_{11}和 R_{12}各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代 C_{1-4}烷基、氘取代 C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8 元杂芳基、$-SF_5$、$-O-S(O)_2R_{13}$、$-S(O)_rR_{13}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-S-C(O)R_{15}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$、$-P(O)(R_{15})_2$、$-NR_{16}R_{17}$、$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$；

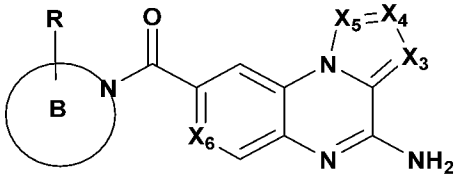
其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、r 和 m 如式(I)化合物所述。

作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，式(I)化合物具有如下式(III_1)和式(III_2)化合物结构：



(III_1)

或



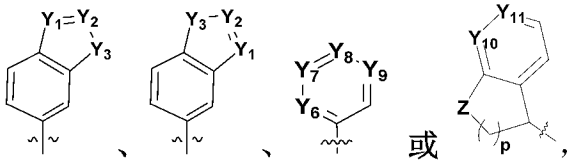
(III_2)

；

其中，每个 X_3 各自独立地为 CR_5 或 N，每个 X_4 各自独立地为 CR_6 或 N，每个 X_5 各自独立地为 CR_7 或 N，每个 X_6 各自独立地为 CR_8 或 N；

在式(III_2)化合物结构中，环 B 为 4-10 元含氮杂环基，所述 4-8 元含氮杂环基任选进一步被一个或多个选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-4}烷基、卤取代 C_{1-4}烷基、氘取代 C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、$-SF_5$和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每个 R 各自独立地为如下结构：



或

，

其中，Y_1、Y_2、Y_6、Y_7、Y_8、Y_9、Y_{10}和 Y_{11} 各自独立地为 CR_a 或 N；Y_3 为-O-或-S-；Z 为-O-、-S-、$-CH_2-$或$-CH_2-O-$，p 为 0、1、2 或 3，

每个 R_a 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8 元杂芳基、$-SF_5$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)SR_{14}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$ 和$-NR_{16}R_{17}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代 C_{1-4}烷基、氘取代 C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8 元杂芳基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

R_2 选自氢、氘、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8}芳基和 5-8 元杂芳基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代 C_{1-4}烷基、氘取代 C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8 元杂芳基、卤取代 C_{3-6}环烷基、卤取代 3-6 元杂环基、卤取代 C_{6-8}芳基、卤取代 5-8 元杂芳

基、C_{1-4}烷基取代C_{3-6}环烷基、C_{1-4}烷基取代3-6元杂环基、C_{1-4}烷基取代C_{6-8}芳基、C_{1-4}烷基取代5-8元杂芳基、(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

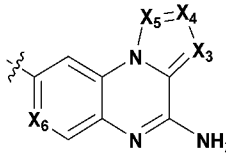
每个R_5、R_6和R_7各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、卤取代C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基、$-SF_5$和$-NR_{16}R_{17}$；

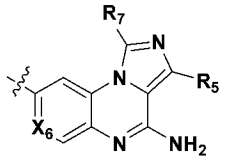
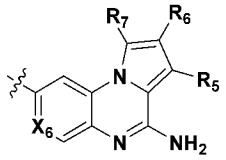
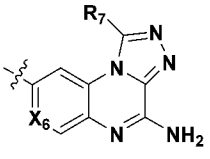
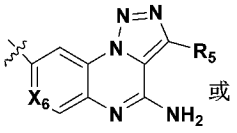
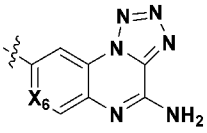
每个R_8各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、卤取代C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基、$-SF_5$和$-NR_{16}R_{17}$；

每个R_{11}和R_{12}各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、卤取代C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基、$-SF_5$和$-NR_{16}R_{17}$；

其中，R_{14}、R_{15}、R_{16}和R_{17}如式(I)化合物所述。

作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，

结构中包含的“  ”选自如下结构：





或

，

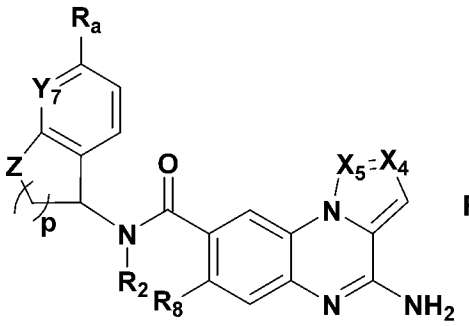
每个X_6各自独立地为CR_8或N；

每个R_5、R_6和R_7各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、卤取代C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基、$-SF_5$、氨基、单C_{1-4}烷基取代氨基和双C_{1-4}烷基取代氨基；

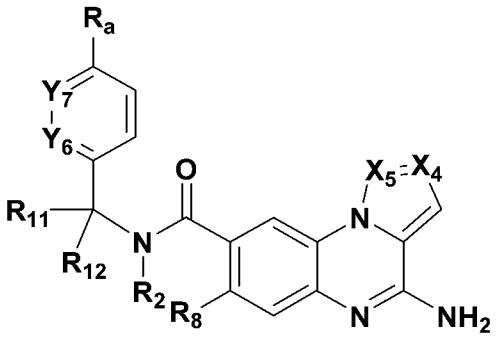
每个R_8各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、卤取代C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基、$-SF_5$、氨基、单C_{1-4}烷基取代氨基和双C_{1-4}烷基取代氨基。

作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，

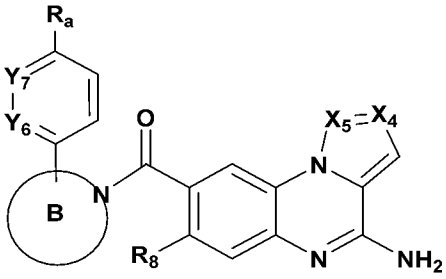
式(I)化合物具有如下式($Ⅳ_{1-1}$)、($Ⅳ_{1-2}$)、($Ⅳ_{2-1}$)或($Ⅳ_{2-2}$)化合物结构：



($Ⅳ_{1-1}$)

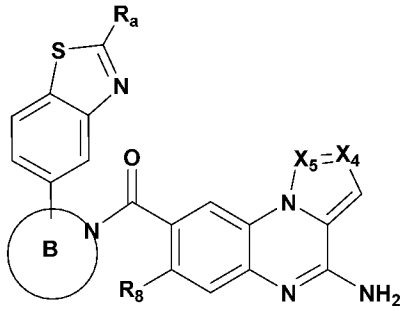


($Ⅳ_{1-2}$)



($Ⅳ_{2-1}$)

或

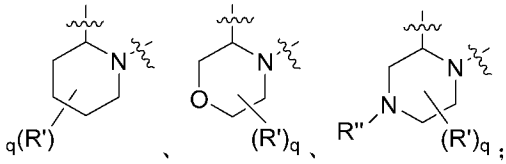


($Ⅳ_{2-2}$)；

其中，每个 X_4 各自独立地为 CR_6 或 N；每个 X_5 各自独立地为 CR_7 或 N；

Y_6、Y_7 各自独立地为 CH 或 N；Z 为 O 或 CH_2；p 为 1 或 2；

式($Ⅳ_{2-1}$)或($Ⅳ_{2-2}$)化合物结构中环 B 与其上取代基一起选自如下结构：



；q 选自 0、1 或 2；

每个 R'各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、三氘甲基、甲氧基、乙氧基、环丙基和-SF_5；

每个 R"各自独立地选自氢、氘、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

每个 R_2 各自独立地选自氢、氘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、环丙基、环丁基、双环[1.1.1]戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、苯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和三嗪基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、三氟甲基、二氟甲基、三氘甲基、二氘甲基、乙烯基、乙炔基、环丙基、环丁基、环戊基、双环[1.1.1]戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环戊基、四氢呋喃基、苯基、吡唑基、 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基、甲基取代的吡唑基、咪唑基、三氮唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、氟取代的吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、=O、=S、-SF_5、羟基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基、环丁氧基、氨基、甲基氨基和二甲氨基的取代基所取代；

每个 R_a 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲基、三氘甲基、二氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、乙烯基、乙炔基、环丙基、环丁基、甲基取代的环丙基、甲基取代的环丁基、环丙氧基、环丁氧基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢吡咯基、哌啶基、甲基取代的哌啶基、苯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、噁唑基、噻唑基、嘧啶基、甲基取代的吡唑基、$-SF_5$、羟基、氨基、甲基氨基、二甲氨基、二甲氨基甲基和二甲氨基乙基；

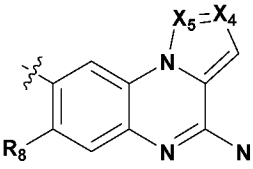
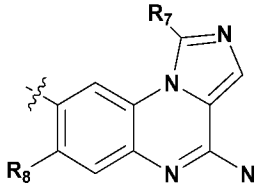
每个 R_6 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氘甲基、三氘甲氧基和环丙基；

每个 R_7 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氘甲基、三氘甲氧基和环丙基；

每个 R_8 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氘甲基、三氘甲氧基和环丙基；

R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基。

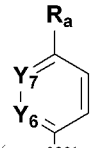
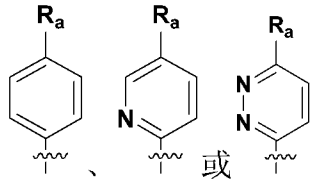
作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，

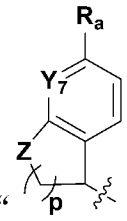
结构中包含的  选自如下结构：  ；

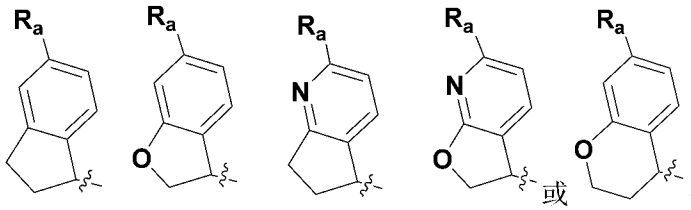
R_7 选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

R_8 选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基。

作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，

式(IV_{1-2})和(IV_{2-1})化合物结构中包含的“  ”选自如下结构：  ；

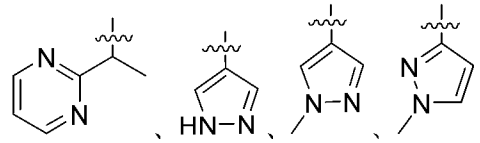
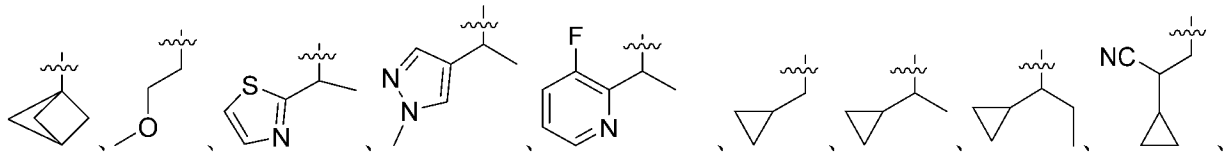
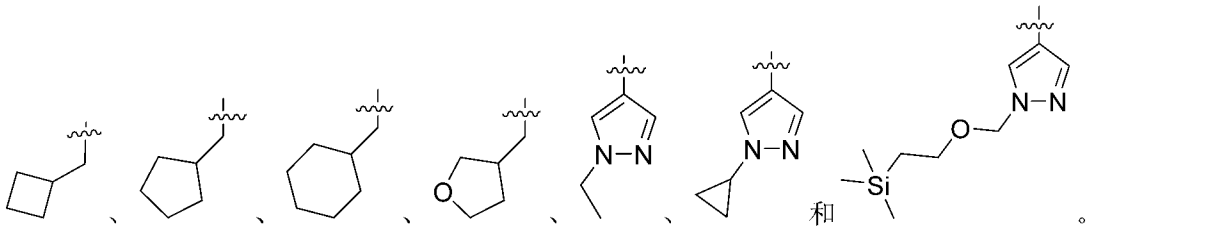
式 (IV_{1-1})化合物结构中包含的“  ”选自如下结构：

 ；

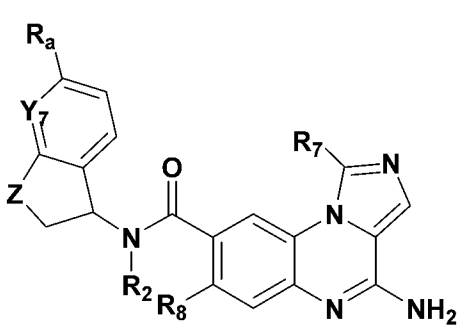
每个 R_a 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、异丙基、甲氧基、三氟

甲基、三氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、环丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基和-SF_5。

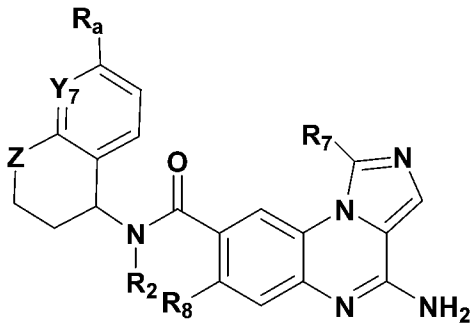
作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，**每个 R_2** 各自独立地选自氢、氘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、双环[1.1.1]戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基和嘧啶基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、三氘甲基、二氘甲基、环丙基、环丁基、环戊基、双环[1.1.1]戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡唑基、(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基取代的吡唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、氟取代的吡啶基、嘧啶基、甲氧基、乙氧基和环丙氧基的取代基所取代。

作为进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，**每个 R_2** 各自独立地选自氢、氘、甲基、乙基、三氟甲基、三氟乙基、三氘甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基或以下取代基结构：  、  、  和。

作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，式(I)化合物具有如下式(V_{1-1-1})或式(V_{1-1-2})化合物结构：



(V_{1-1-1}) 或



(V_{1-1-2})；

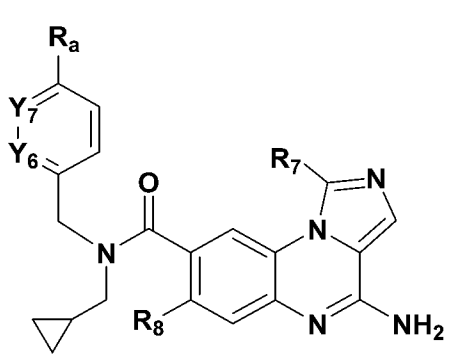
其中，每个 Y_7 各自独立地为 CH 或 N；每个 Z 各自独立地为 O 或 CH_2；**每个 R_a** 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、环丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基和-SF_5；

每个 R_7 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

每个 R_8 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

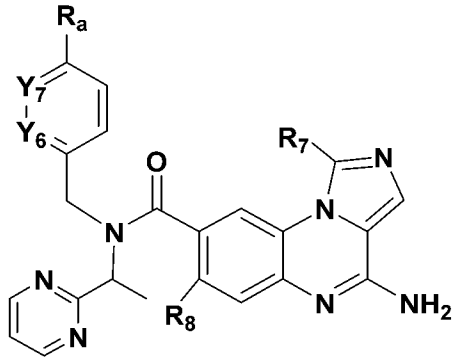
其中，R_2 如式(I)化合物所述。

作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，式(I)化合物具有如下式(V_{1-2-1}) 或式(V_{1-2-2})化合物结构：



(V_{1-2-1})

或



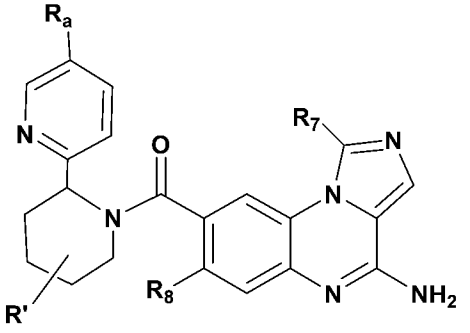
(V_{1-2-2})；

其中，Y_6、Y_7 各自独立地为 CH 或 N；R_a 选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、环丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基和-SF_5；

R_7 选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

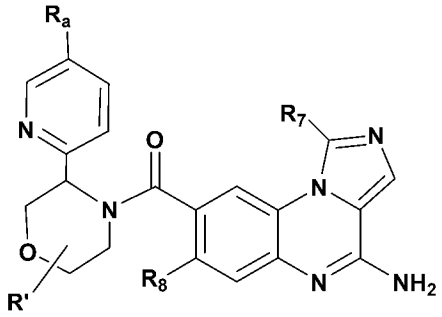
R_8 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基。

作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，式(I)化合物具有如下式(V_{2-1-1})或式(V_{2-1-2})化合物结构：



(V_{2-1-1})

或



(V_{2-1-2})；

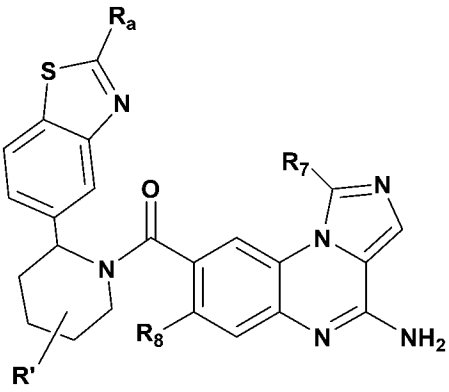
其中，每个 R_a 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、环丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基和-SF_5；

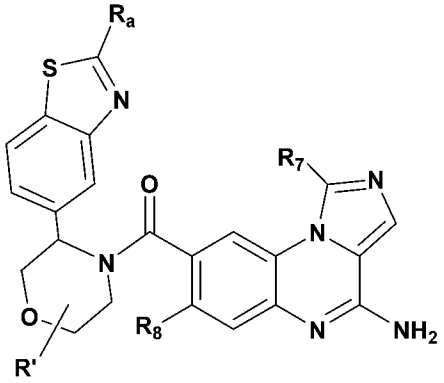
每个 R'各自独立地选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

每个 R_7 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

每个 R_8 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基。

作为更进一步优选的方案，所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐中，式(I)化合物具有如下式(V_{2-2-1})或式(V_{2-2-2})化合物结构：



(V_{2-2-1}) 或  (V_{2-2-2})；

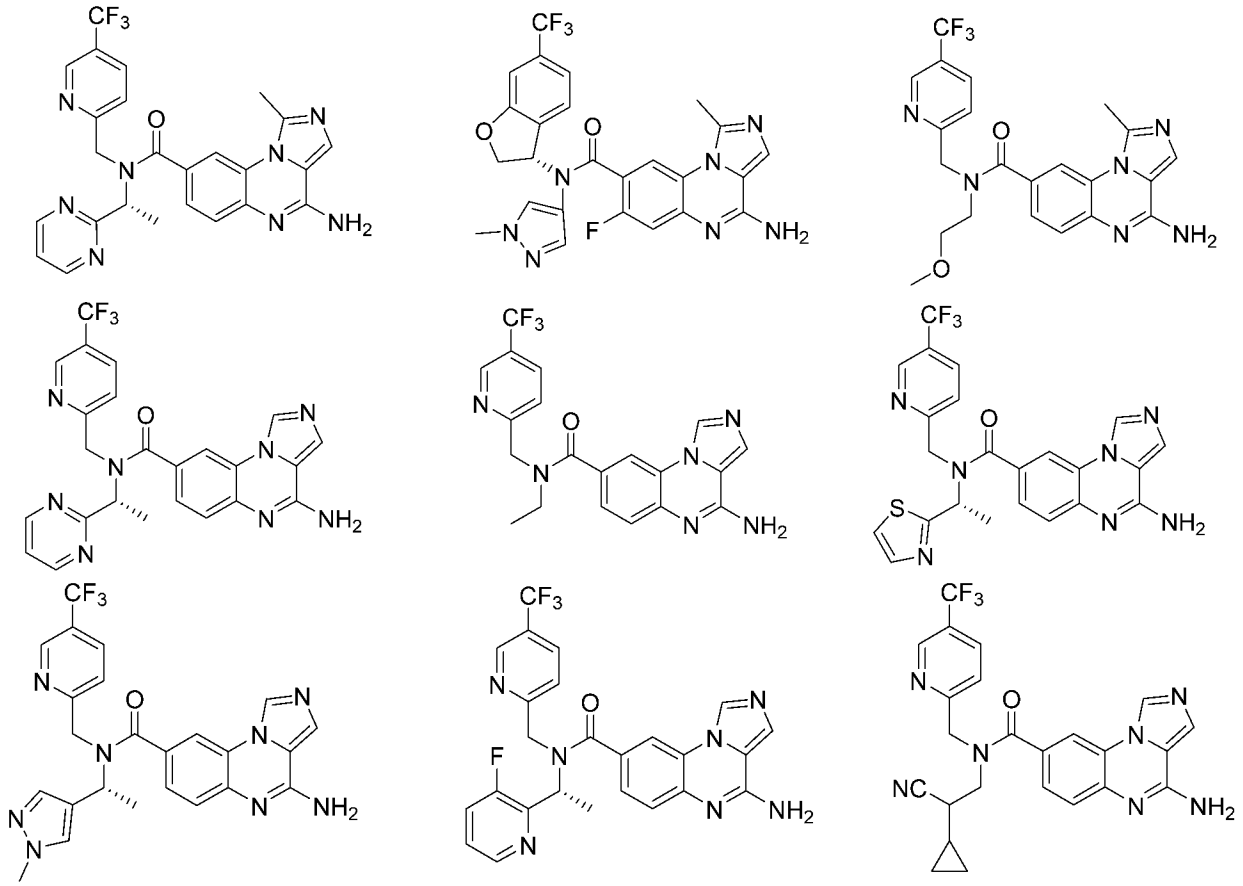
其中，每个 R_a 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、环丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基、甲基取代的哌啶基、二甲氨基乙基和-SF_5；

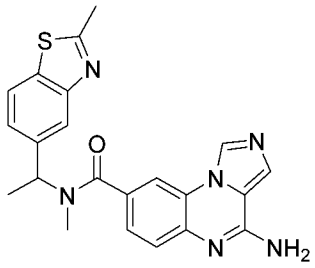
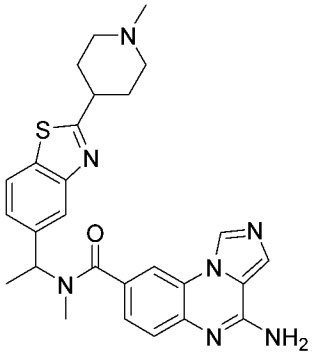
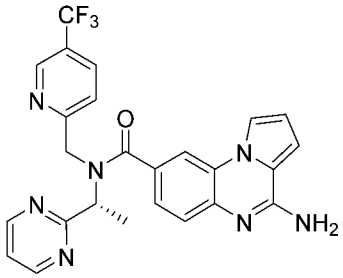
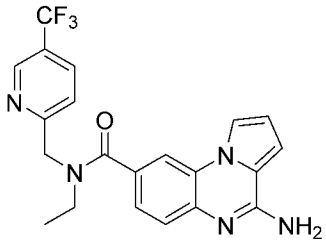
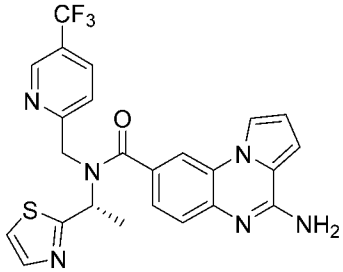
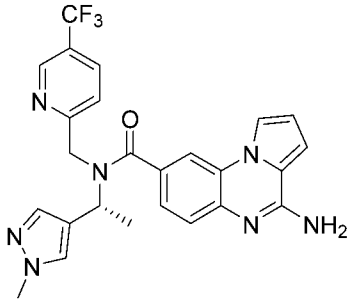
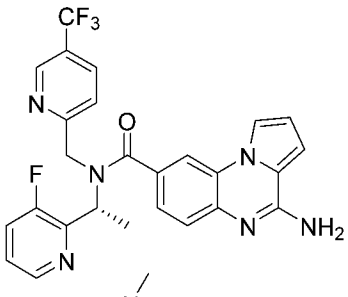
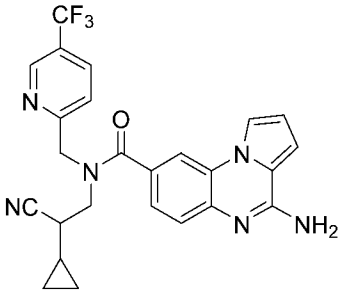
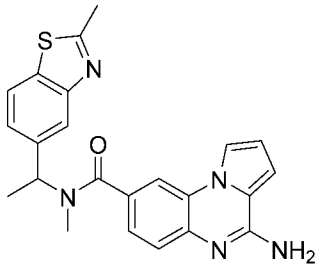
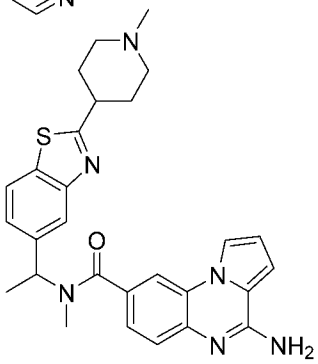
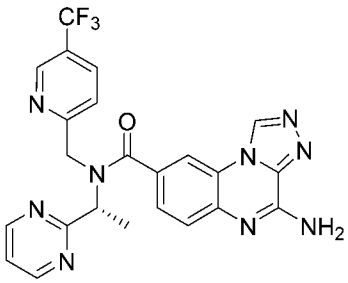
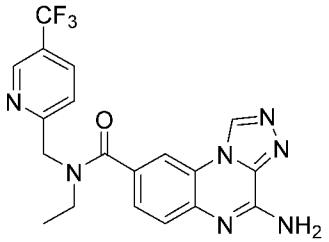
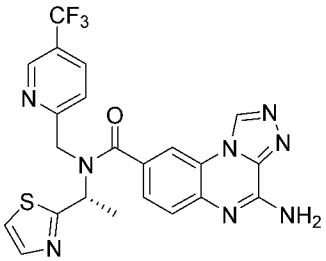
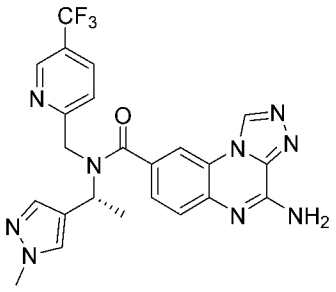
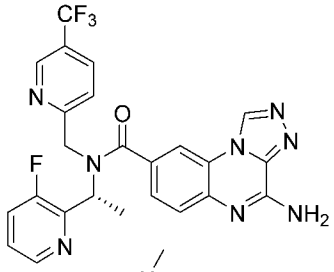
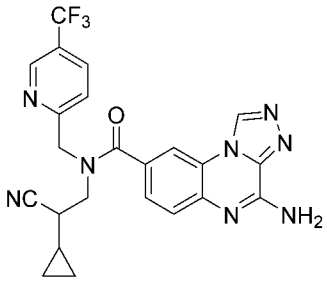
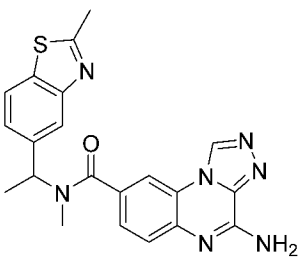
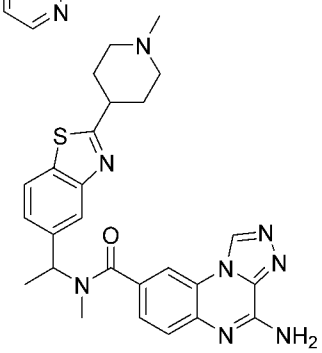
每个 R'各自独立地选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

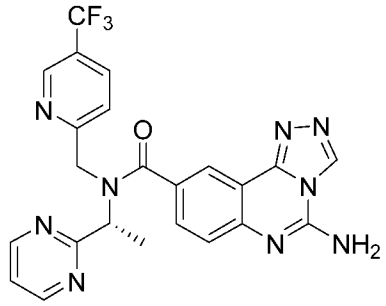
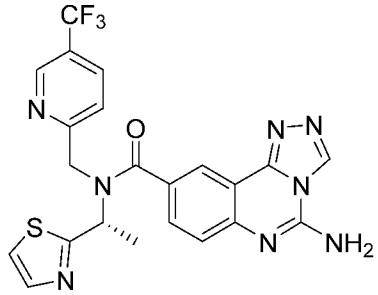
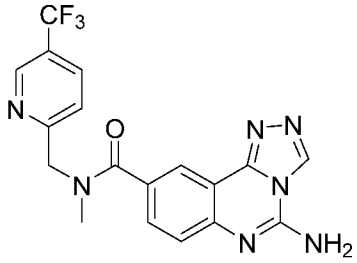
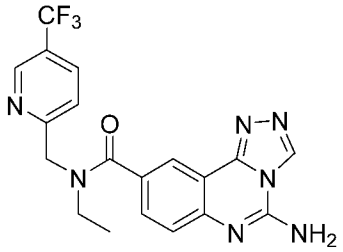
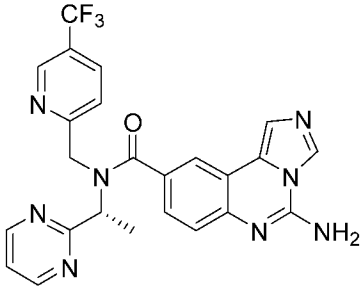
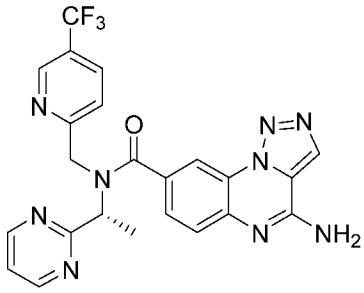
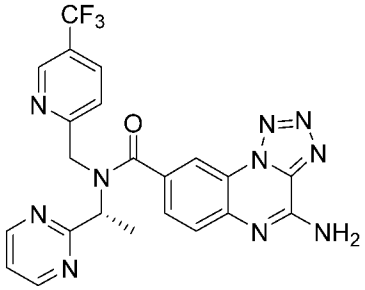
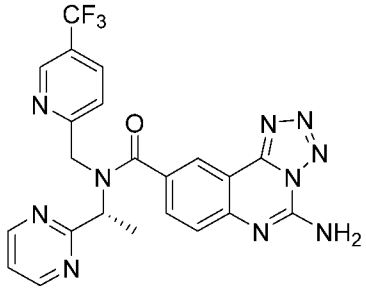
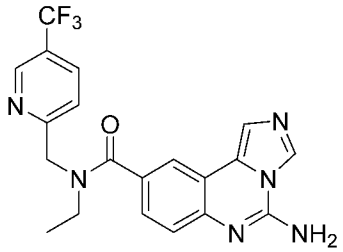
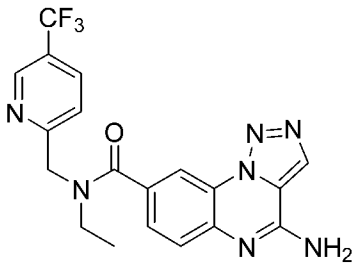
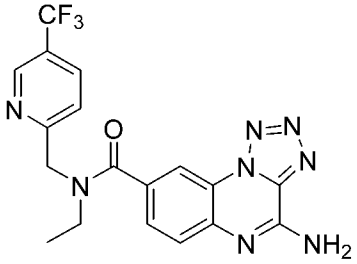
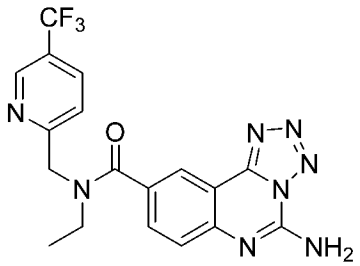
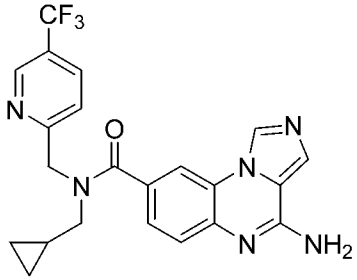
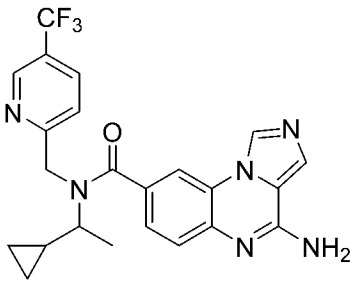
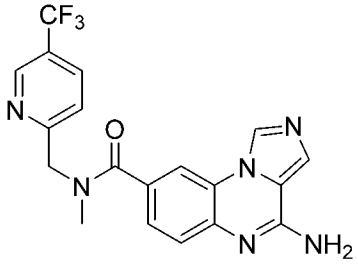
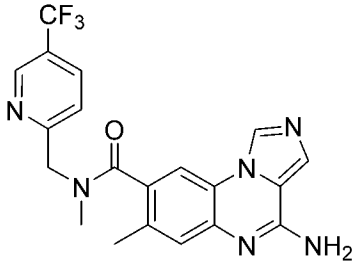
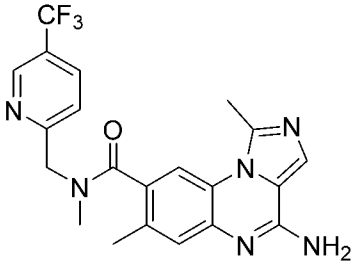
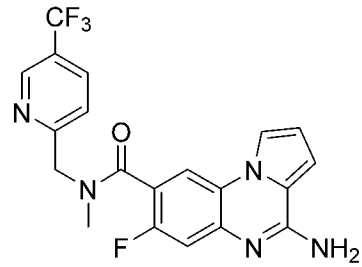
每个 R_7 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

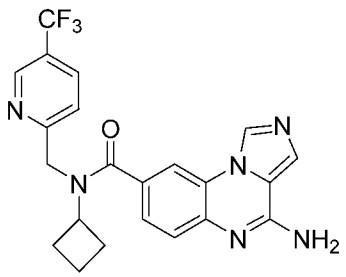
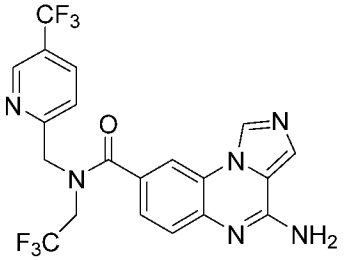
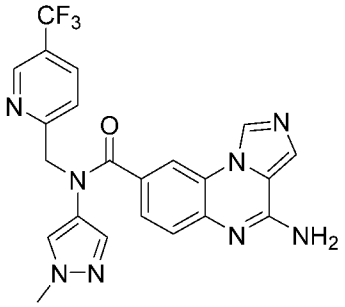
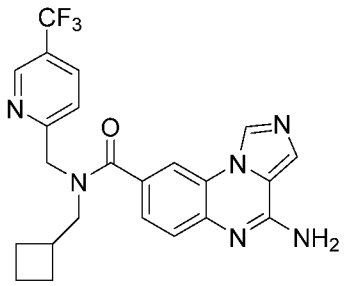
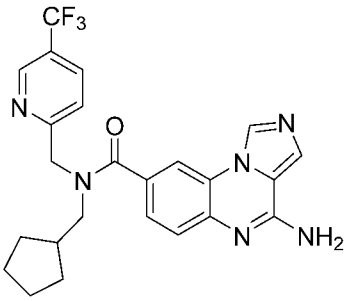
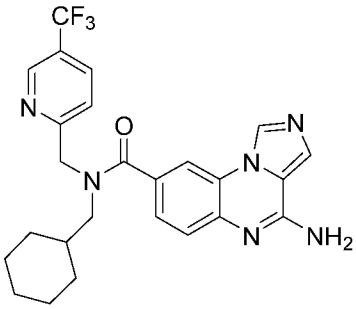
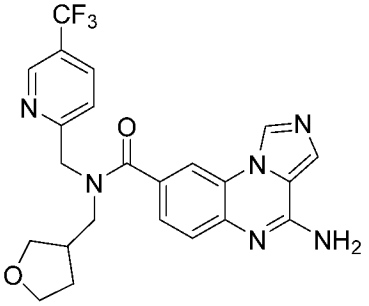
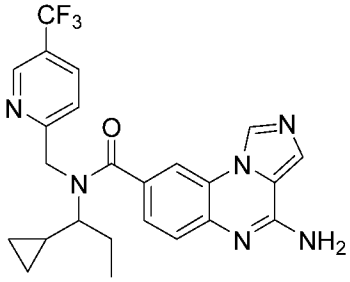
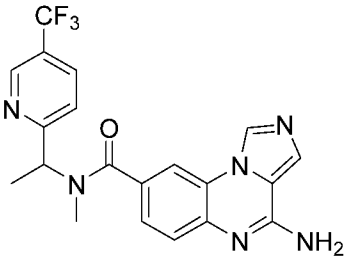
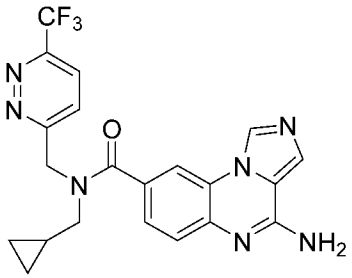
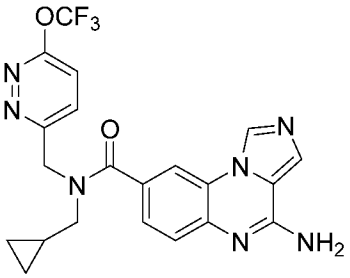
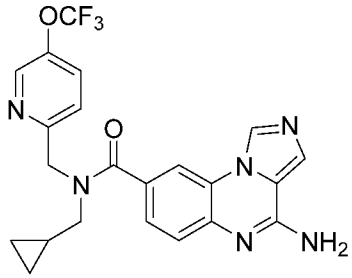
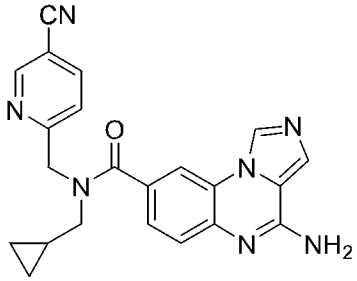
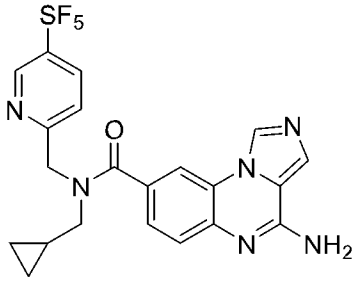
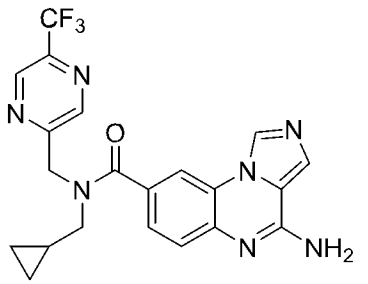
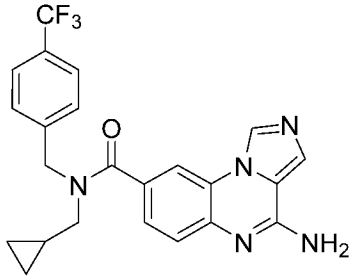
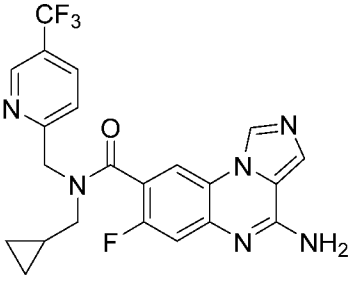
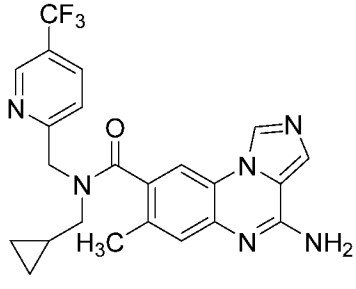
每个 R_8 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基。

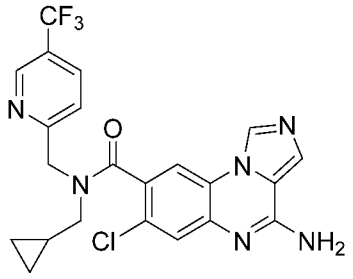
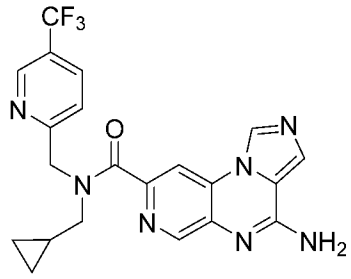
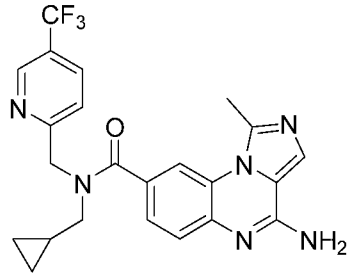
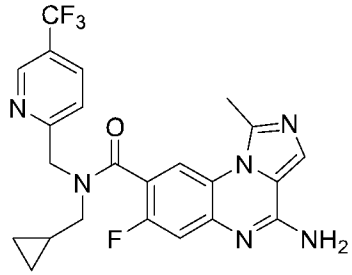
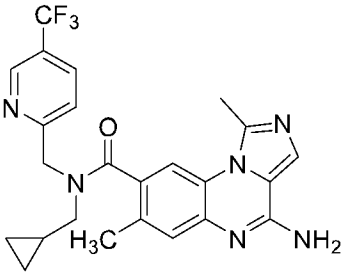
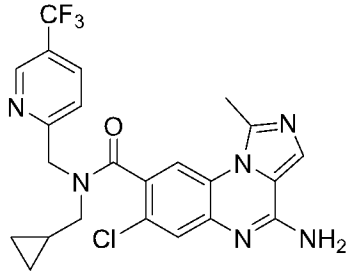
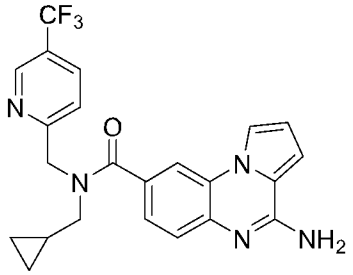
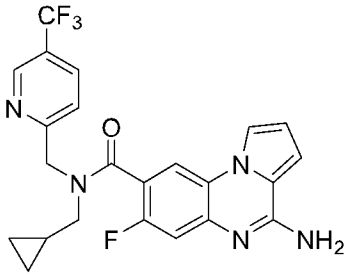
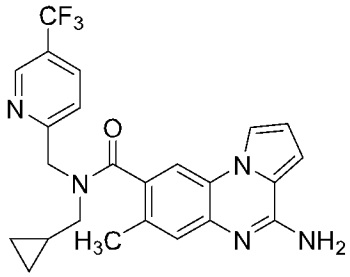
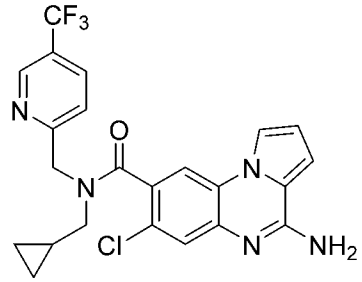
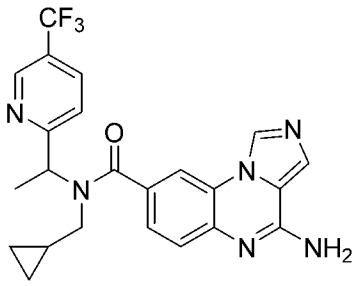
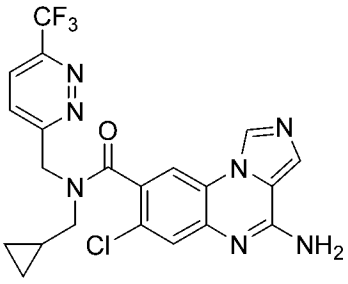
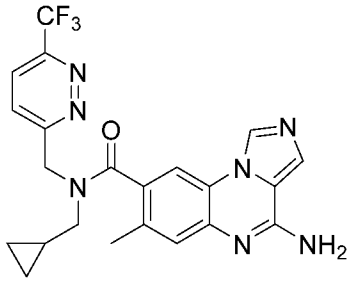
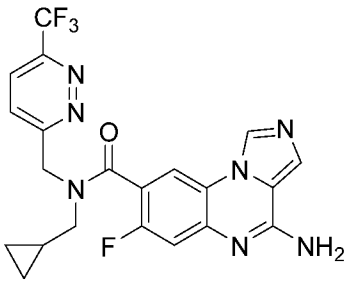
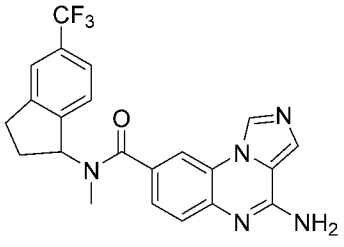
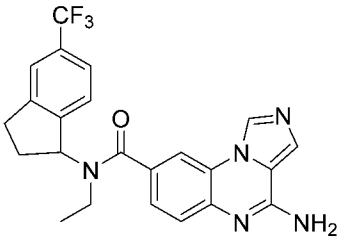
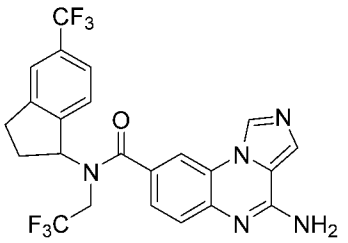
作为最优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐包括但不限于如下化合物：

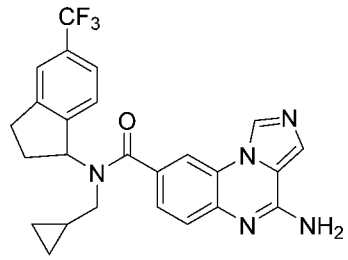
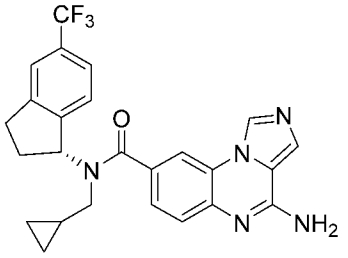
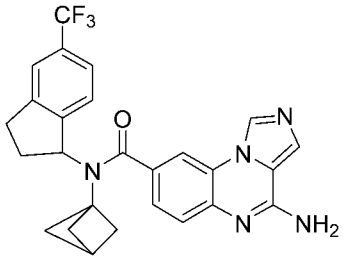
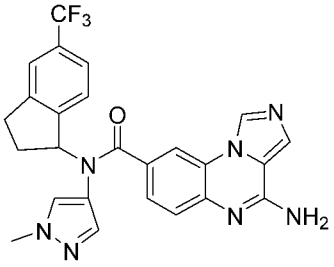
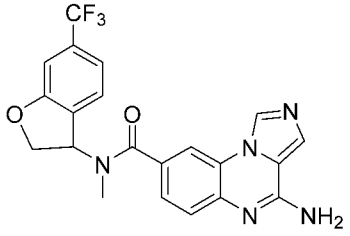
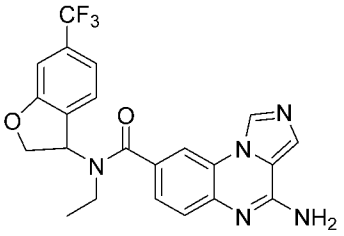
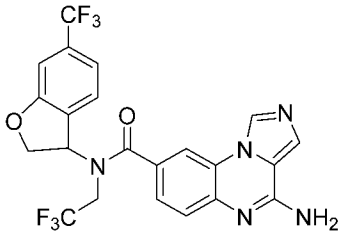
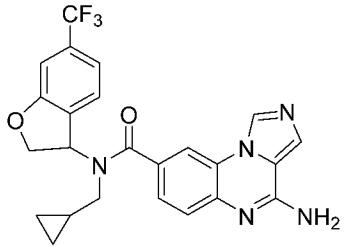
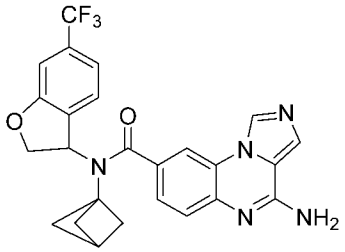
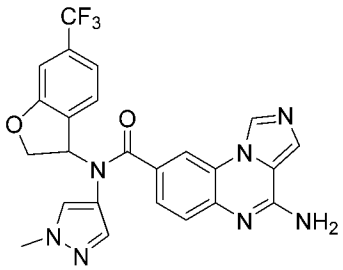
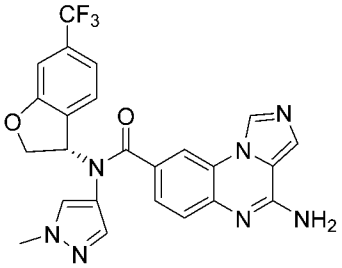
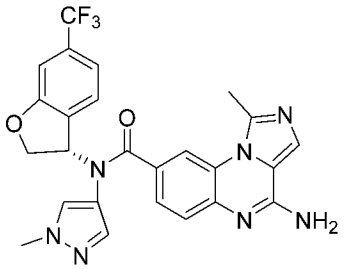
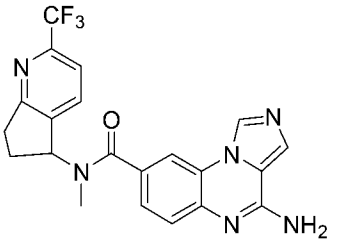
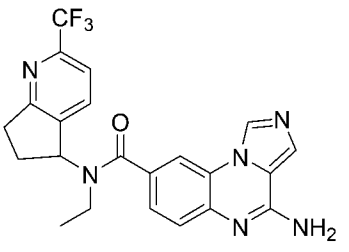
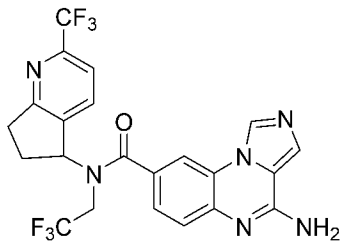
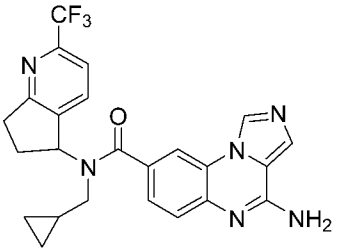
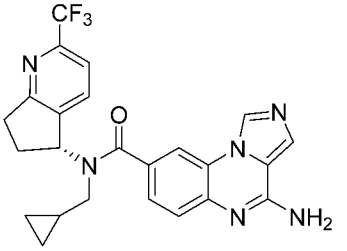
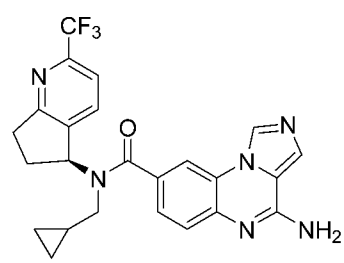
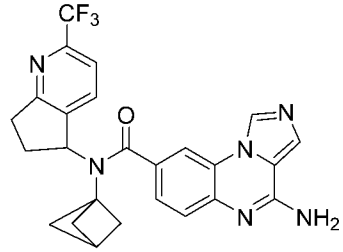
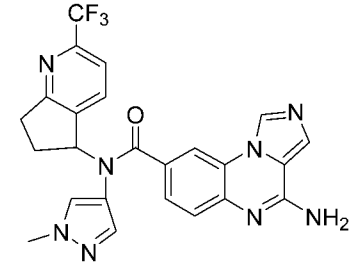


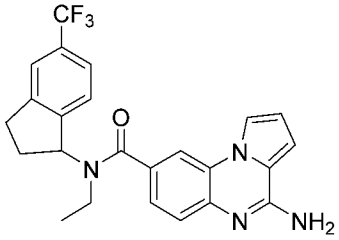
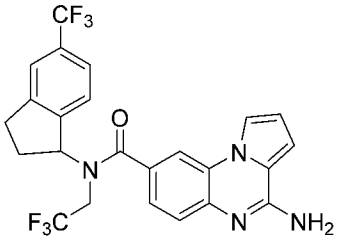
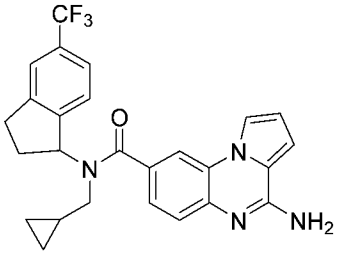
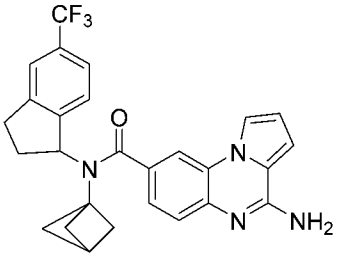
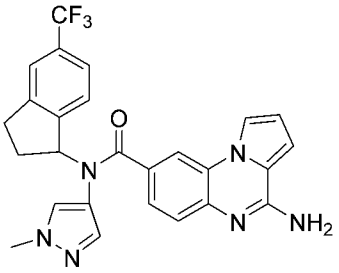
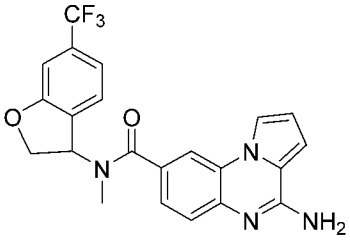
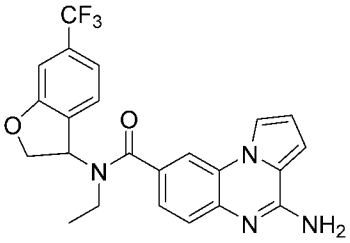
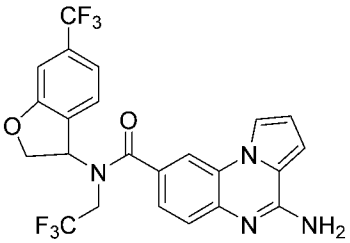
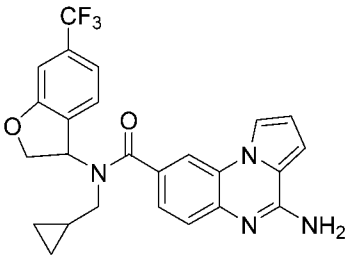
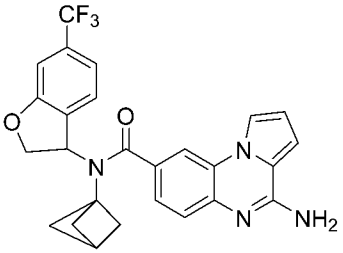
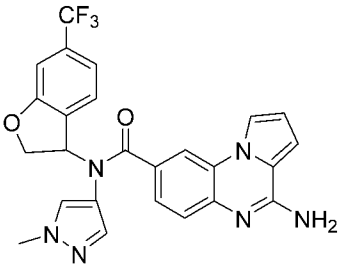
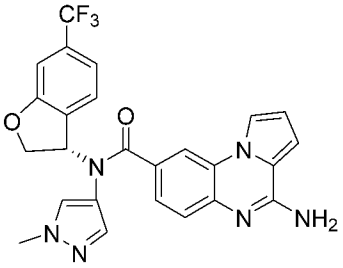
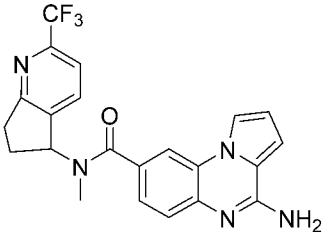
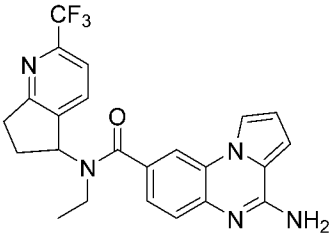
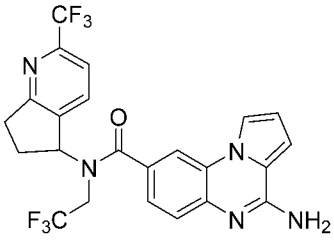
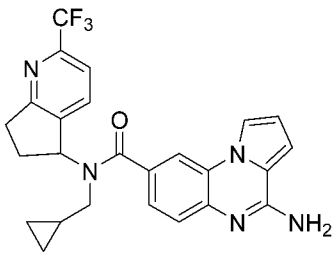
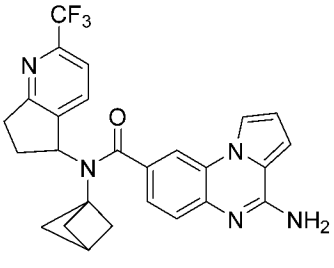
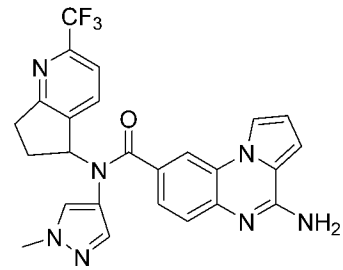



















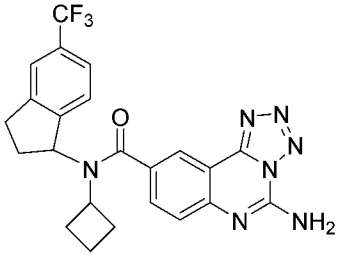
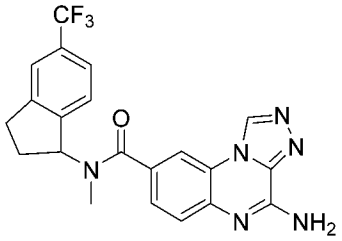
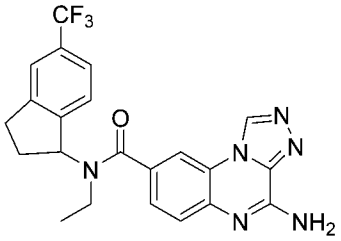
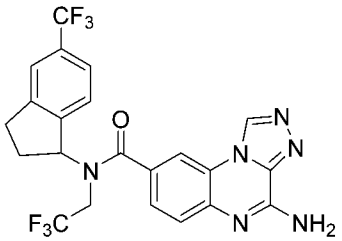
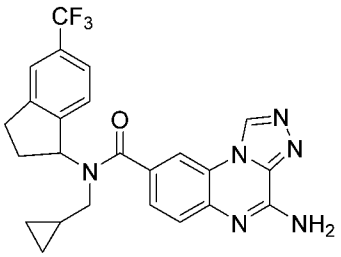
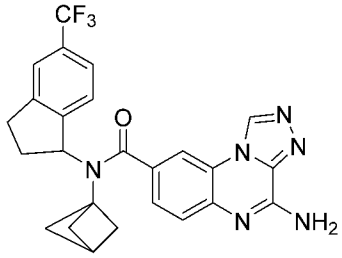
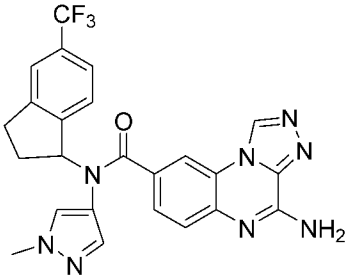
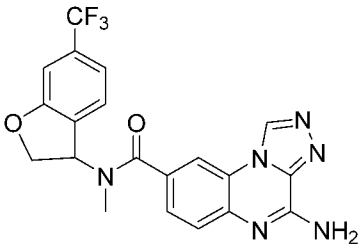
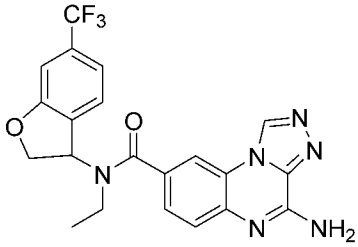
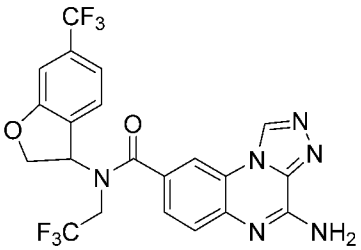
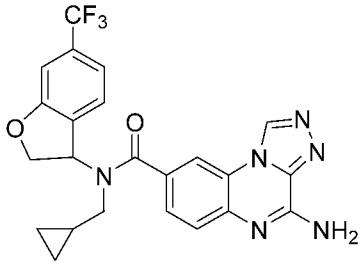
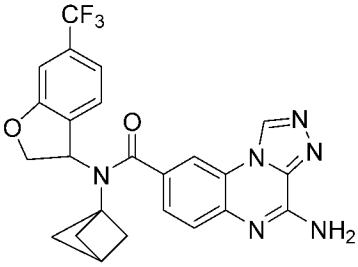
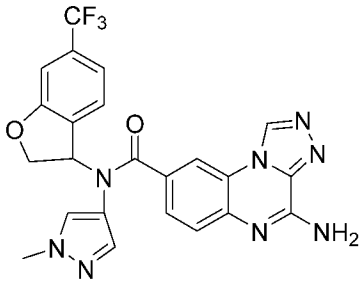
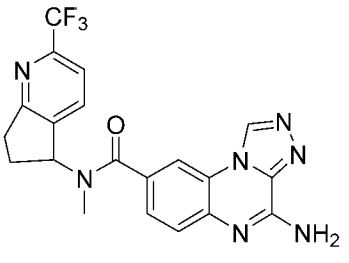
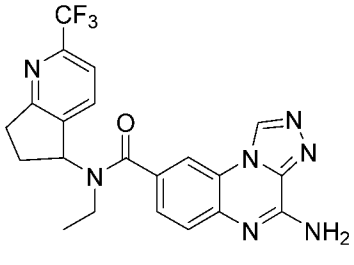
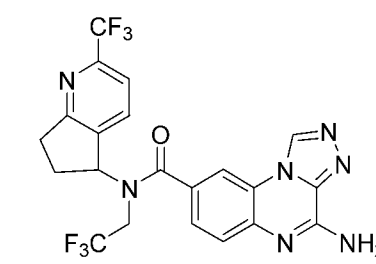
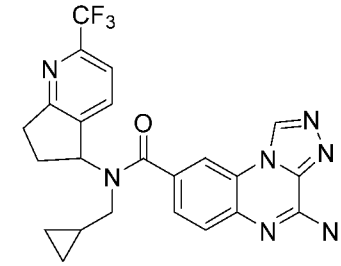
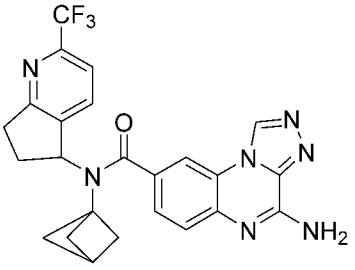



















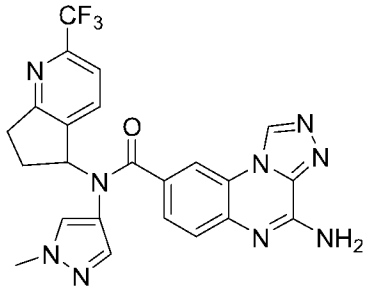
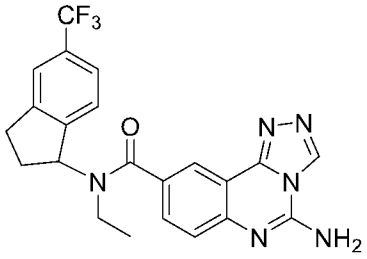
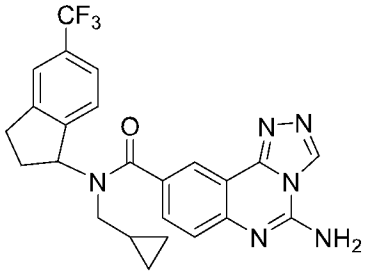
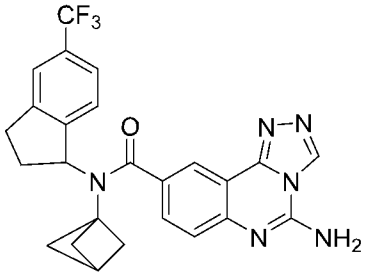
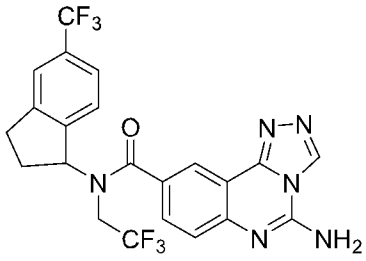
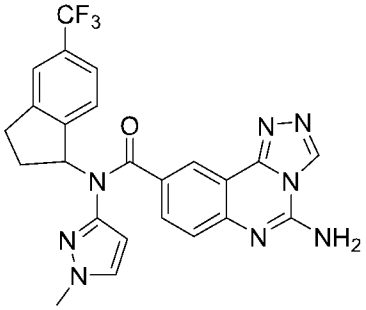
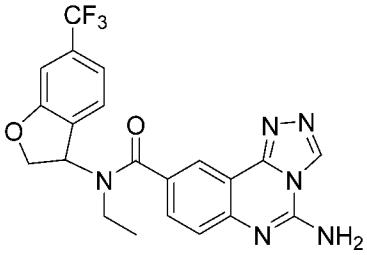
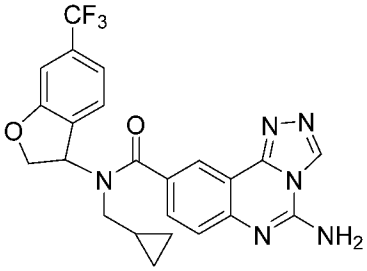
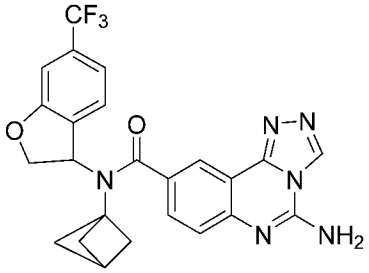
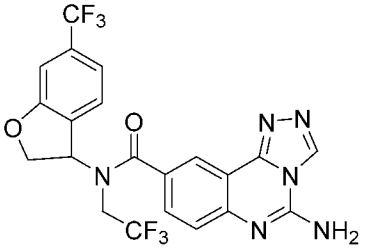
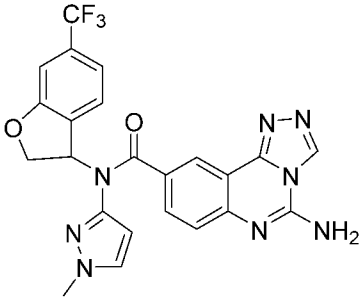
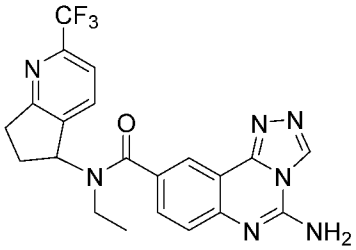
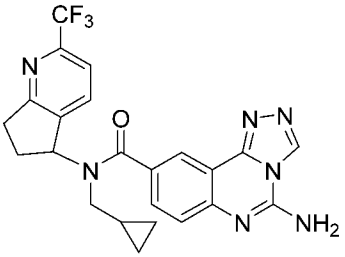
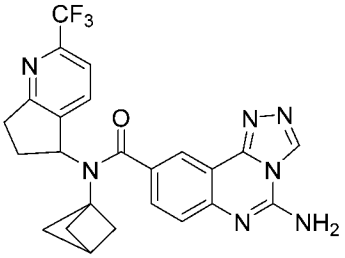
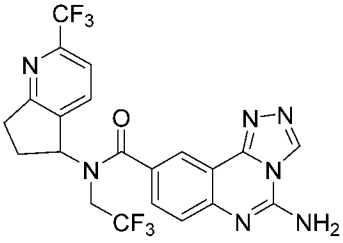
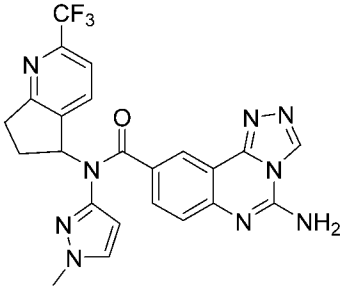
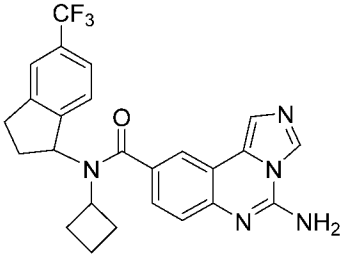
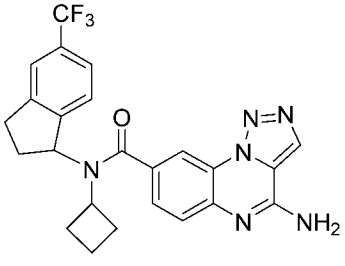



















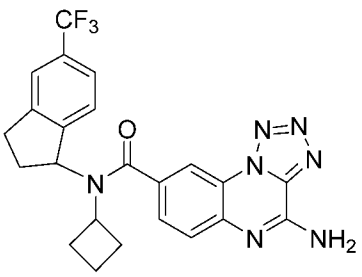
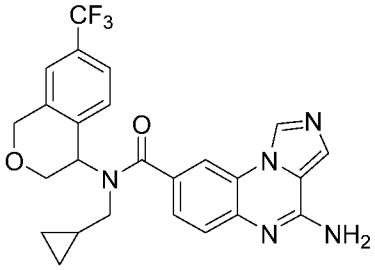
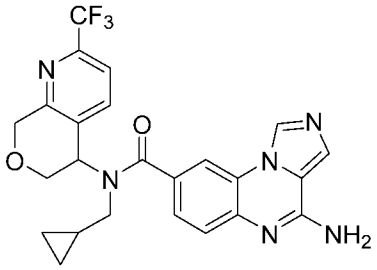
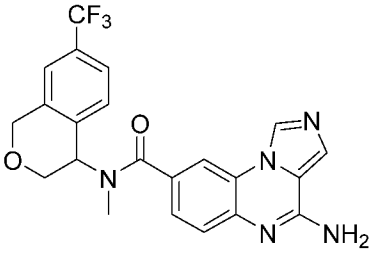
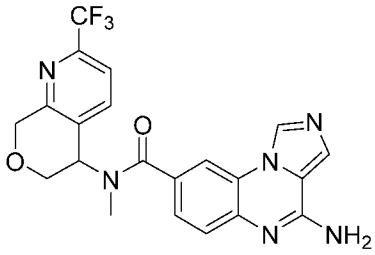
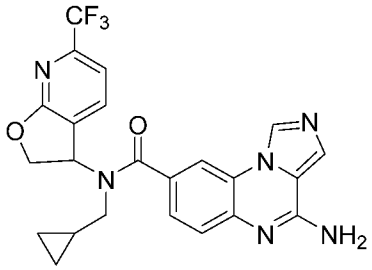
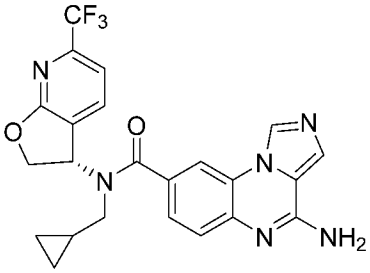
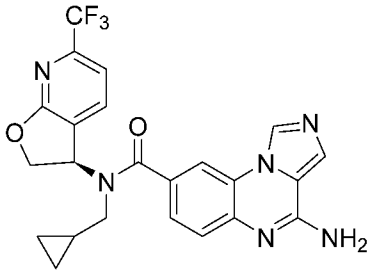
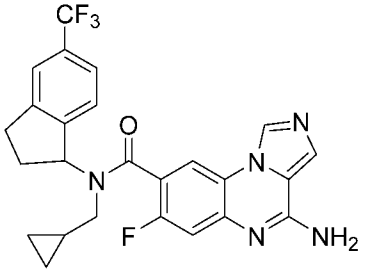
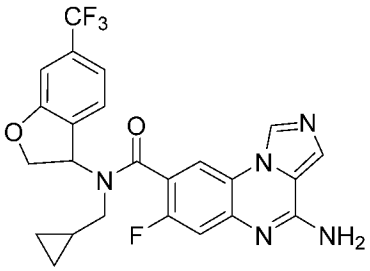
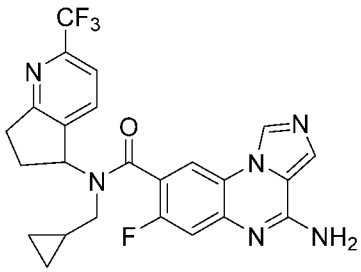
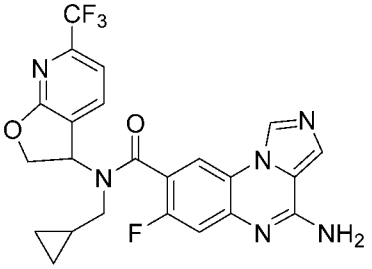
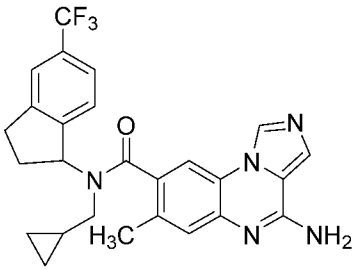
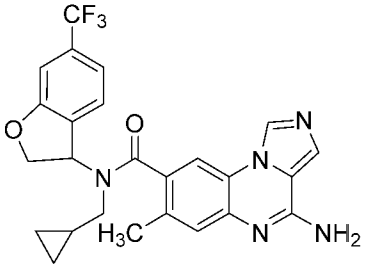
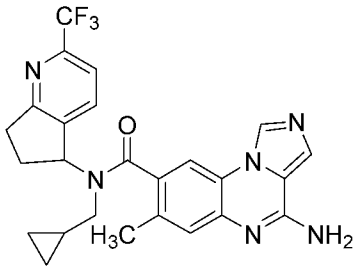
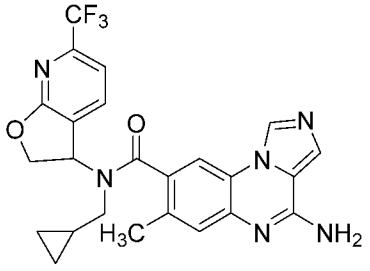
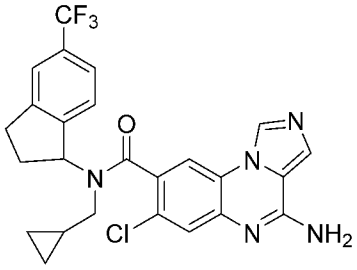
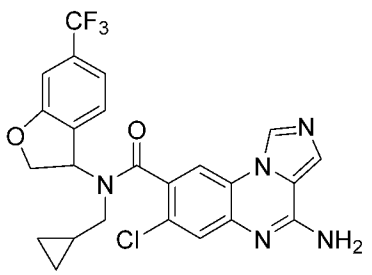


















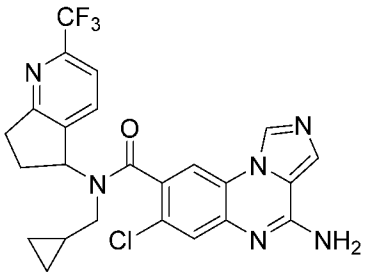
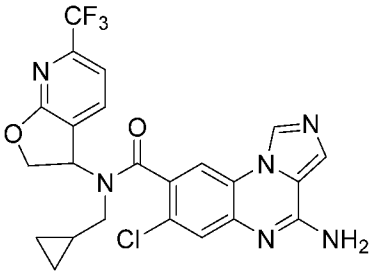
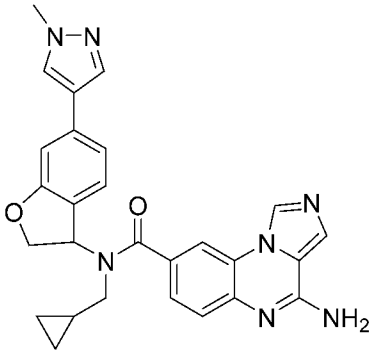
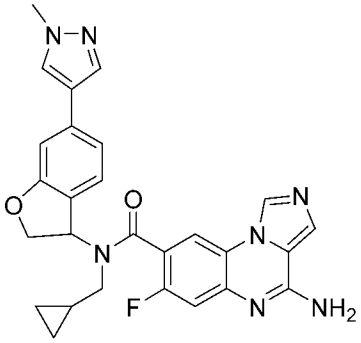
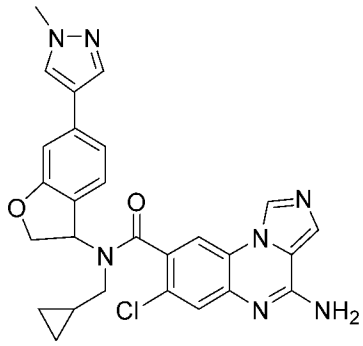
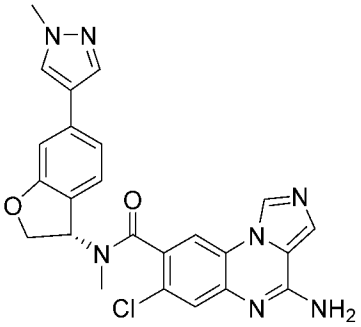
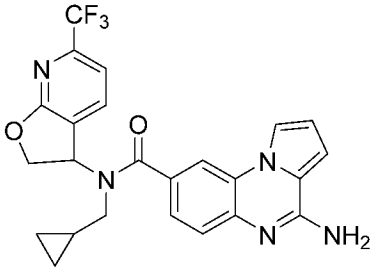
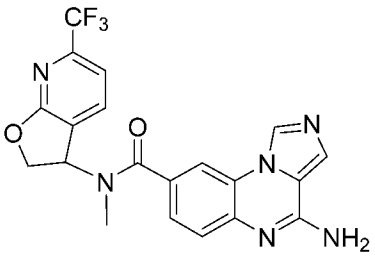
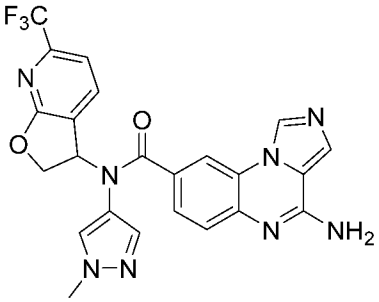
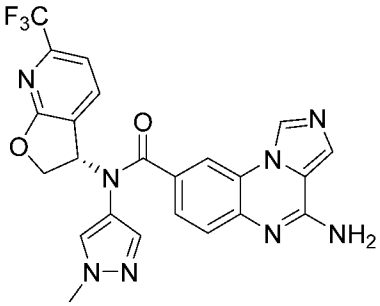
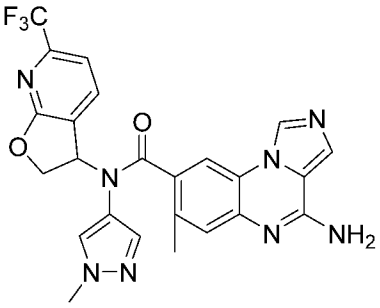
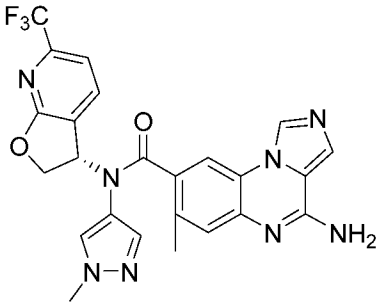
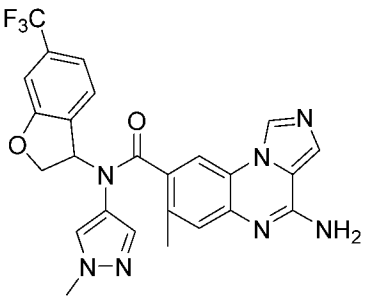
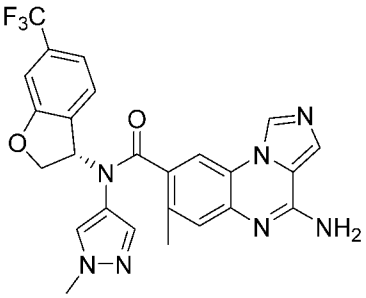
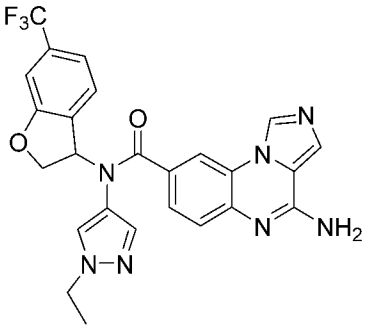





















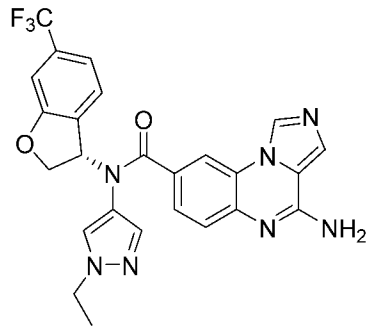
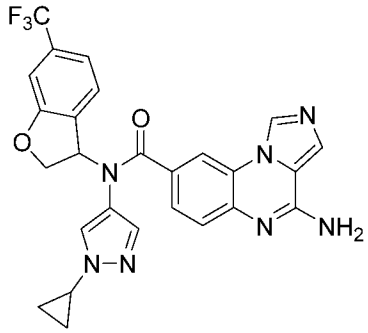
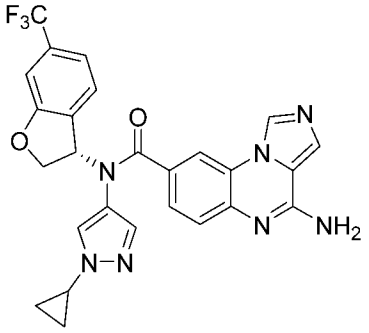
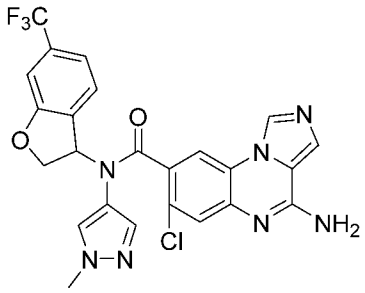
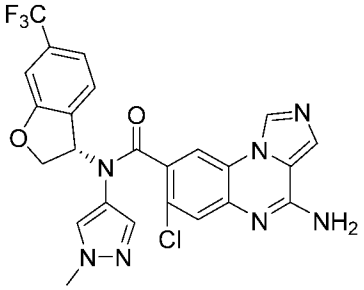
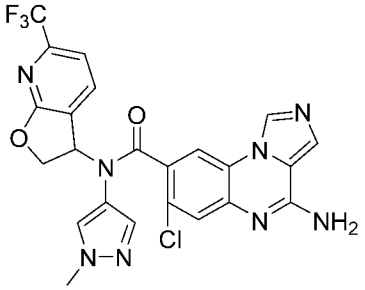
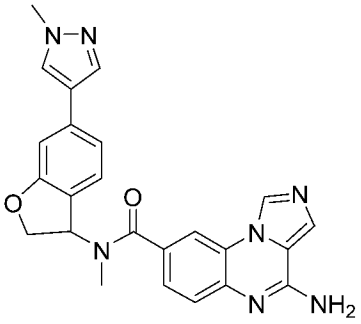
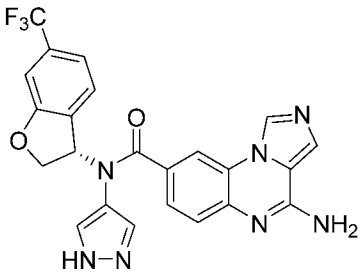
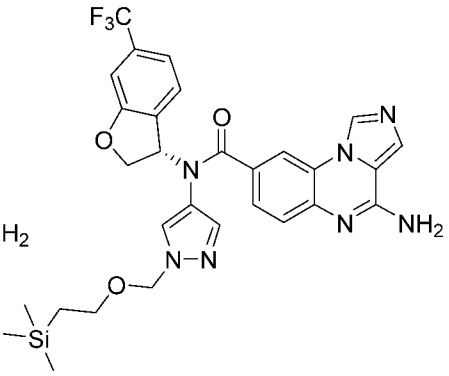
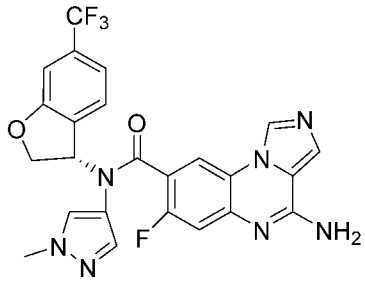
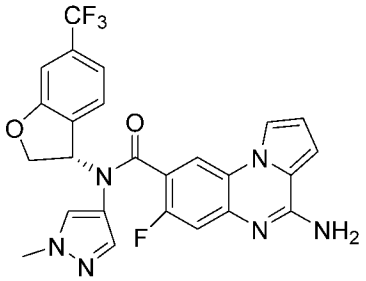
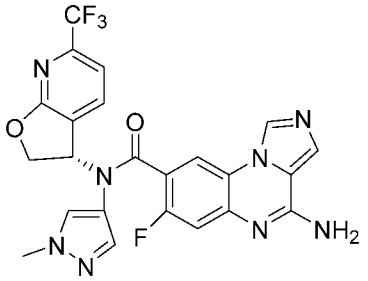
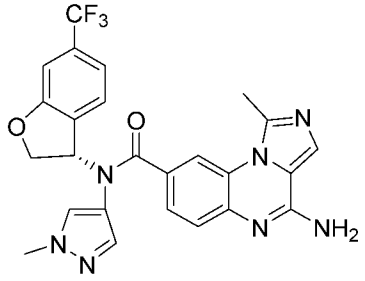
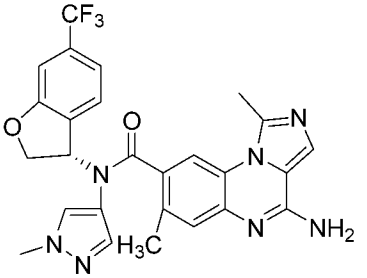
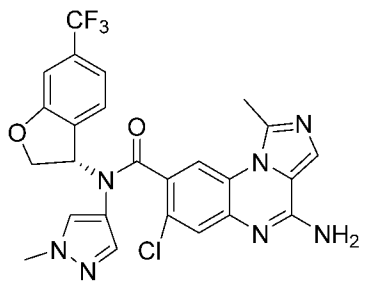



















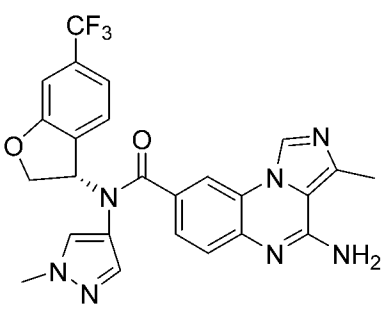



















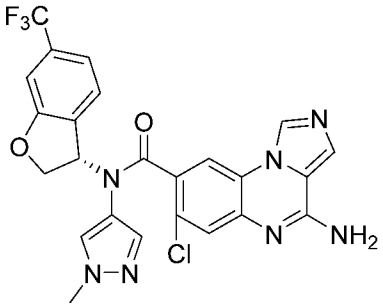



















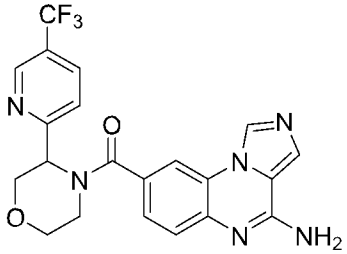
















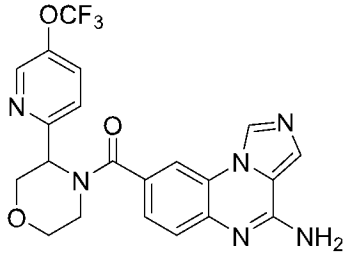
5

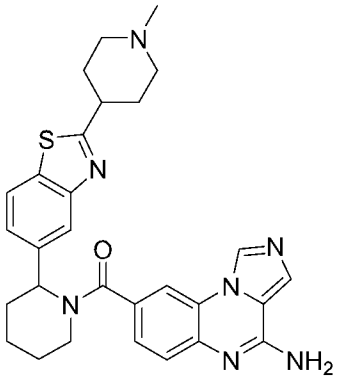
















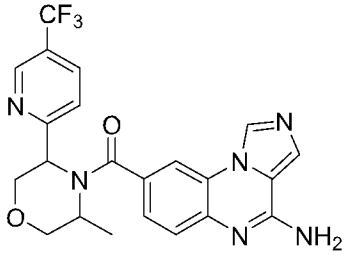


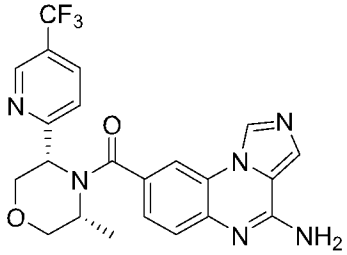


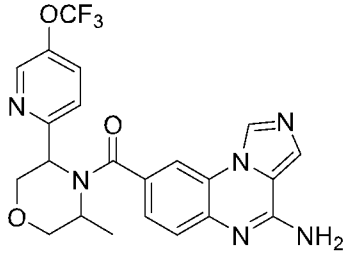


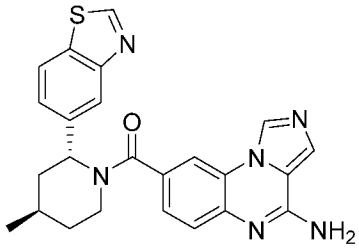


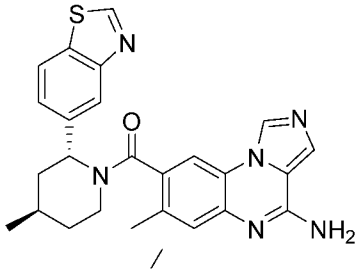


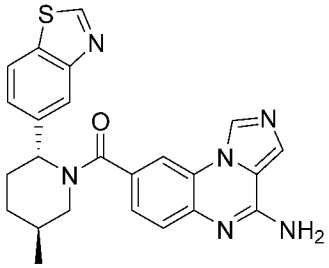


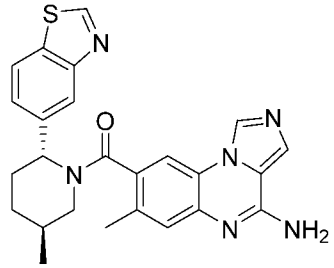


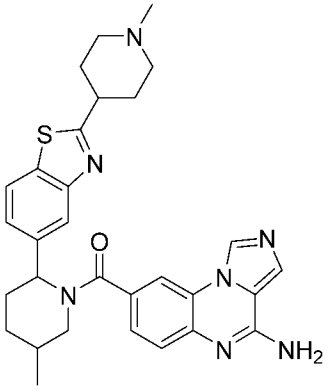


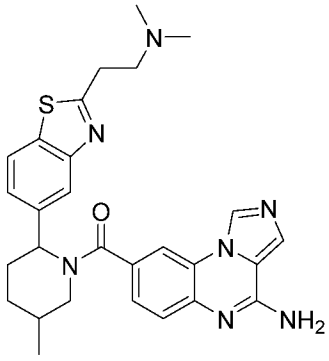


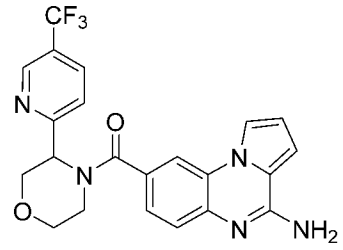
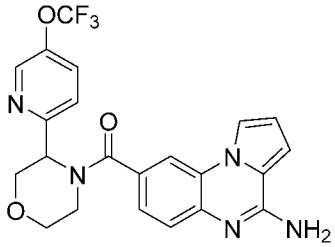
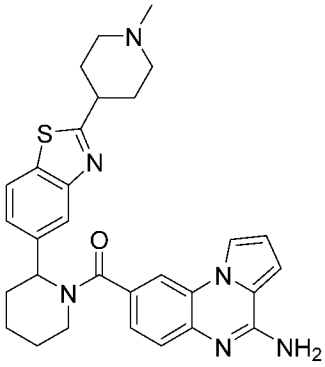
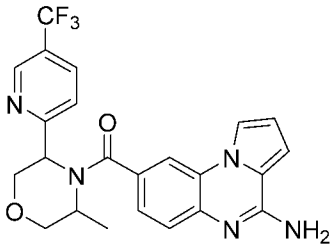
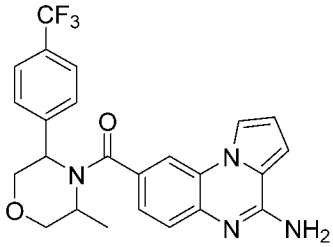
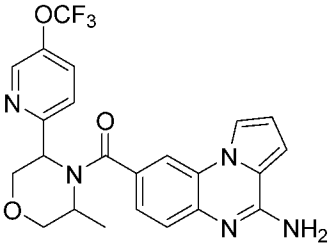
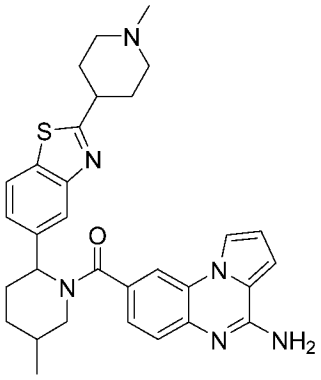
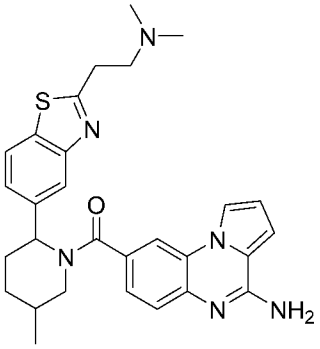
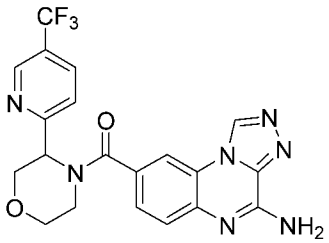
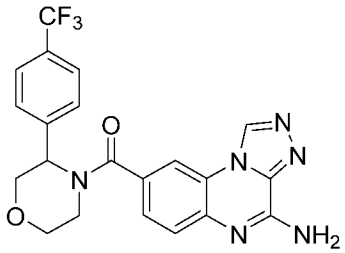
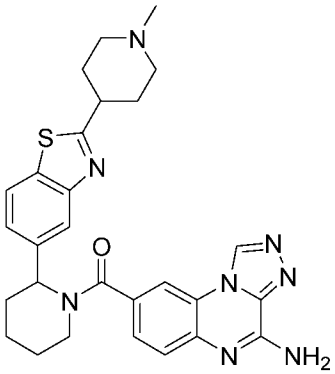
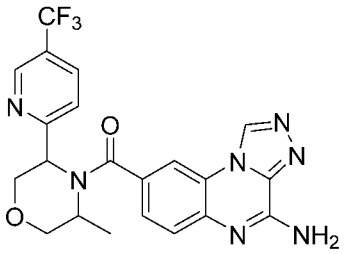
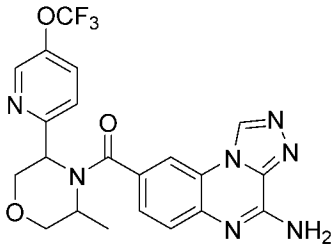
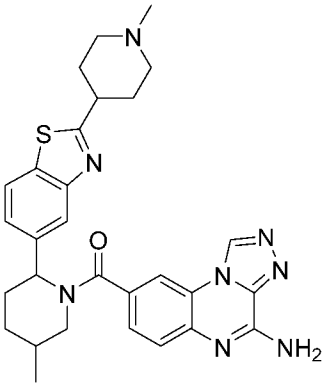
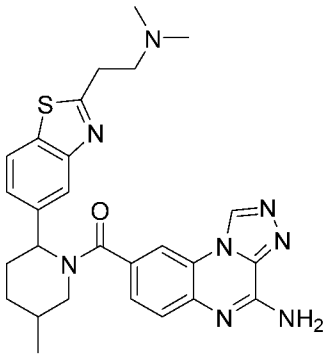


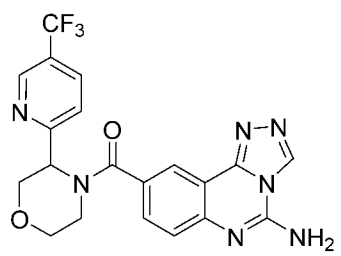
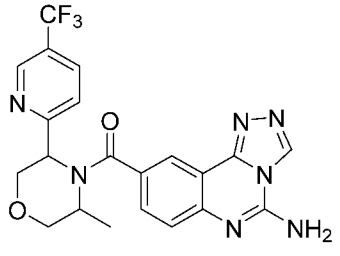
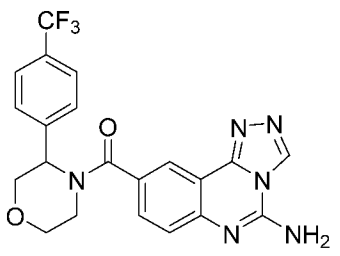
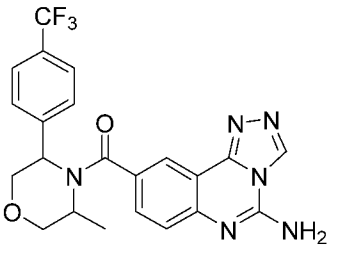
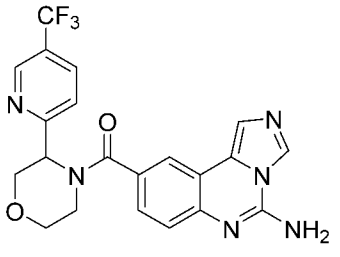
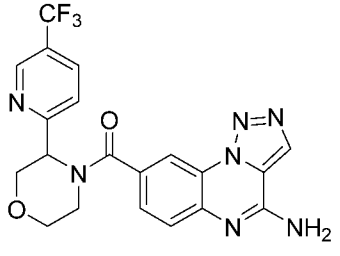
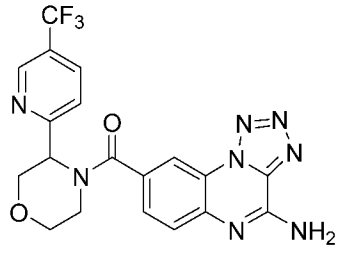
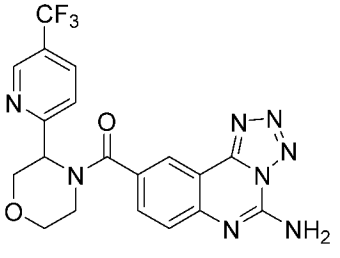
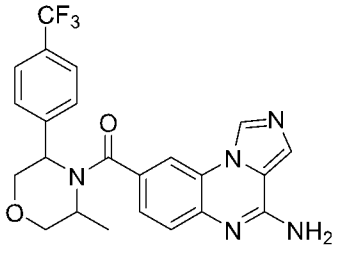
















或

。

本发明第三方面提供一种药物组合物，包括式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐及可药用的载体。

本发明第四方面提供一项所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐在制备治疗 MATP 相关肿瘤药物中的应用。

作为进一步优选的方案，所述的肿瘤选自细胞瘤、淋巴瘤、白血病、骨瘤、恶性畸胎瘤、上皮内癌、腺瘤、纤维瘤、黑色素瘤、输卵管癌、膀胱癌、畸胎瘤、胚胎癌、绒毛膜癌、脂肪瘤、肝癌、胆管癌、肺癌、胃癌、血管瘤、胆囊癌、壶腹癌、恶性黑色素瘤、痣、发育不良痣、骨髓增生性疾病、霍奇金病、脊索瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、平滑肌瘤、错构瘤、间皮瘤、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、毒蛇瘤、肉芽肿、黄色瘤、变形性骨炎、室管膜瘤、神经鞘瘤、先天性肿瘤、脑膜瘤、胶质瘤、皮肤癌、头颈癌和肉瘤。

作为进一步优选的方案，所述细胞瘤选自颗粒-卵泡膜细胞瘤、睾丸支持细胞瘤、生殖细胞瘤、肾母细胞瘤、精原细胞瘤、肝母细胞瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨母细胞瘤、巨细胞瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、多形胶质母细胞瘤、少突胶质细胞瘤、视网膜母细胞瘤、鳞状细胞癌、透明细胞癌、移行细胞癌、间质细胞癌和基底细胞癌；

所述淋巴瘤选自恶性淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤；

所述白血病选自急慢性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病和慢性淋巴细胞白血病；

所述骨瘤选自骨软骨瘤、良性软骨瘤、骨样骨瘤、软骨瘤样错构瘤、多发性骨髓瘤和颅骨瘤；

所述腺瘤选自纤维腺瘤、腺瘤样瘤、肝细胞腺瘤、支气管腺瘤、管状腺瘤、绒毛状腺

瘤、乳腺癌、胰腺癌、子宫内膜腺癌、前列腺癌、导管腺癌和大肠腺癌；

所述纤维瘤选自纤维瘤、软骨粘液纤维瘤、神经纤维瘤和脊髓神经纤维瘤；

所述骨髓增生性疾病选自多发性骨髓瘤和骨髓增生异常综合征；

所述肺癌选自支气管肺癌和肺泡癌；

所述肉瘤选自纤维肉瘤、葡萄状肉瘤、血管肉瘤、卡波西肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤和脑膜肉瘤。

本发明还涉及所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其用作 PRMT5 抑制剂药物。

本发明还涉及所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其用作 PRMT5 抑制剂药物。

本发明还涉及所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐在制备治疗和/或预防 PRMT5 介导的疾病的药物中的用途。

本发明还涉及一种治疗和/或预防 PRMT5 介导的疾病的方法，其包括向所需患者施用治疗有效量的所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐。

具体实施方式

本申请的发明人经过广泛而深入地研究，首次研发出一种具有如下式(I)结构的 PRMT5 抑制剂，本发明系列化合物可广泛应用于制备治疗和/或预防 PRMT5 介导的疾病的药物，有望开发成新一代 PRMT5 抑制剂。在此基础上，完成了本发明。

详细说明：除非有相反陈述或特别说明，下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“烷基”指直链或含支链的饱和脂族烃基团，优选包括 1 至 10 个或 1 至 6 个碳原子或 1 至 4 个碳原子的直链烷基和含支链烷基，包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、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-乙基戊基或其各种支链异构体等。“C_{1-10}烷基”指包括 1 至 10 个碳原子的直链烷基和含支链烷基，“C_{1-4}烷基”指包括 1 至 4 个碳原子的直链烷基和含支链烷基，“C_{0-8}烷基”指包括 0 至 8 个碳原子的直链烷基和含支链烷基，“C_{0-4}烷基”指包括 0 至 4 个碳原子的直链烷基和含支链烷基。

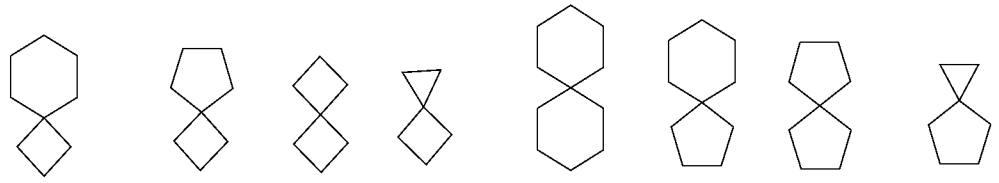
烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、卤取代

C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-C(O)OR_{14}、-C_{0-8}烷基-C(O)SR_{14}、-C_{0-8}烷基-S-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-O-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-P(O)$(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-C(O)$NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}的取代基所取代。

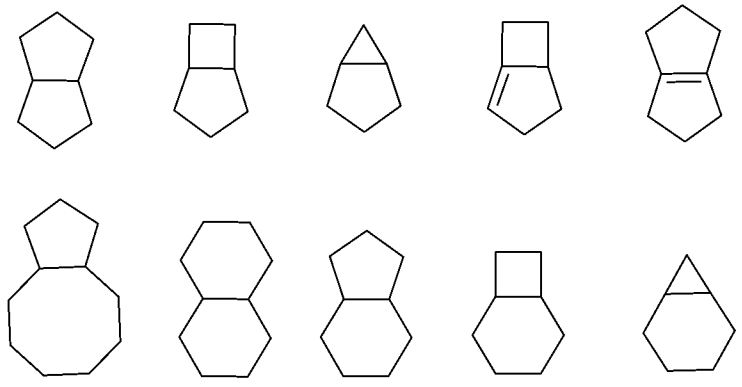
“环烷基”或“碳环”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，所述部分不饱和环状烃是指环状烃可以含有一个或多个(优选1、2或3个)双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统，环烷基分为单环环烷基、多环环烷基，优选包括3至12个或3至8个或3至6个碳原子的环烷基，例如，“C_{3-12}环烷基”指包括3至12个碳原子的环烷基，“C_{4-8}环烷基”指包括4至8个碳原子的环烷基，“C_{3-8}环烷基”指包括3至8个碳原子的环烷基，“C_{3-6}环烷基”指包括3至6个碳原子的环烷基，其中：

单环环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。

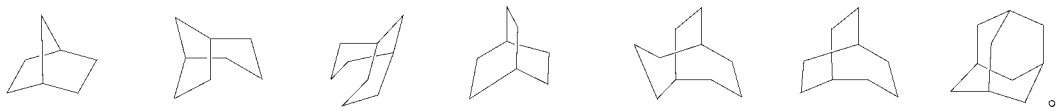
多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。“螺环烷基”指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，这些可以含有一个或多个(优选1、2或3个)双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，螺环烷基包括但不限于：



“稠环烷基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个(优选1、2或3个)双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，稠环烷基包括但不限于：



“桥环烷基”指任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个(优选1、2或3个)双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，桥环烷基包括但不限于：



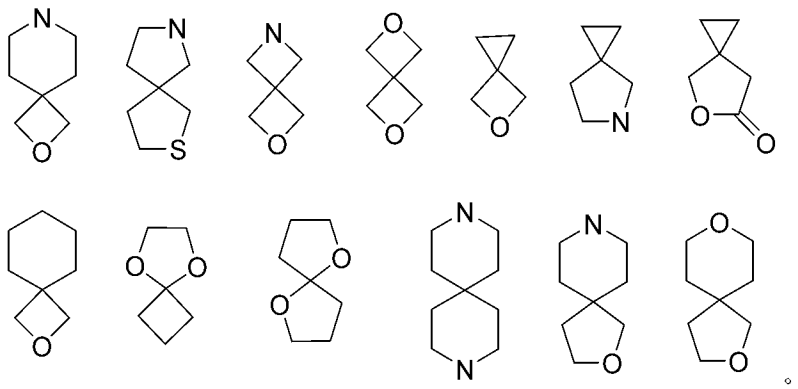
所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，包括但不限于茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。

“环烷基”或“碳环”可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 链炔基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、=O、=S、-C_{0-8} 烷基-SF_5、-C_{0-8} 烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8} 烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8} 烷基-O-R_{14}、-C_{0-8} 烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8} 烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-C_{0-8} 烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$ 的取代基所取代。

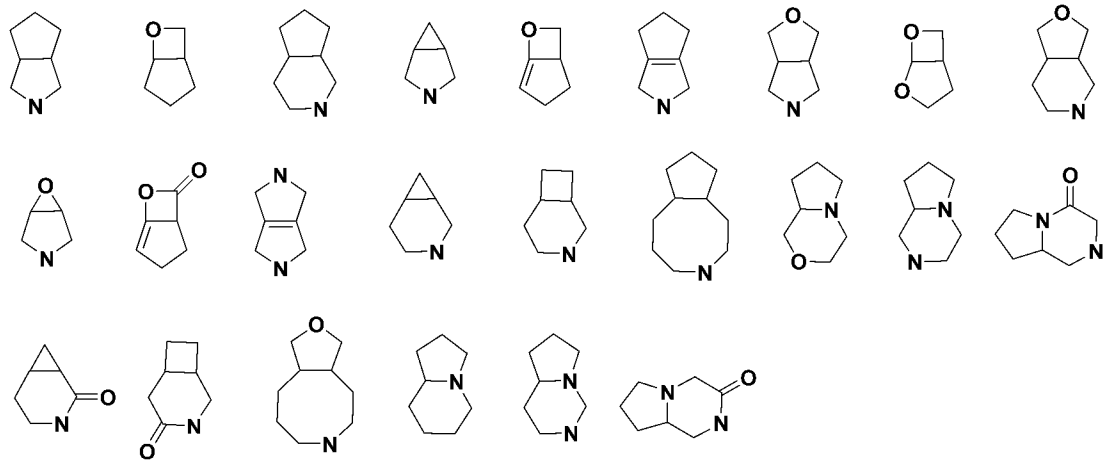
“杂环基”或“杂环”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，所述部分不饱和环状烃是指环状烃可以含有一个或多个(优选 1、2 或 3 个)双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，杂环基中一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)环原子选自 N、O、N•O 或 $S(O)_r$(其中 r 是整数 0、1、2)的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包括 3 至 12 个或 3 至 8 个或 3 至 6 个环原子的杂环基，例如，“3-6 元杂环基”指包含 3 至 6 个环原子的杂环基，“3-8 元杂环基”指包含 3 至 8 个环原子的杂环基，“4-8 元杂环基”指包含 4 至 8 个环原子的杂环基，“4-10 元杂环基”指包含 4 至 10 个环原子的杂环基，“5-8 元杂环基”指包含 5 至 8 个环原子的杂环基，“3-12 元杂环基”指包含 3 至 12 个环原子的杂环基。

单环杂环基包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基等。

多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“螺杂环基”指单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)环原子选自 N、O、N•O 或 $S(O)_r$(其中 r 是整数 0、1、2)的杂原子，其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键(优选 1、2 或 3 个)，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基。螺杂环基包括但不限于：

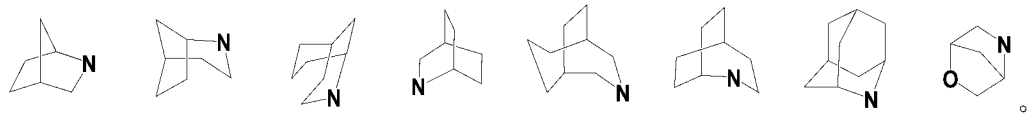


“稠杂环基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)环可以含有一个或多个(优选 1、2 或 3 个)双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)环原子选自 N、O、N•O 或 $S(O)_r$(其中 r 是整数 0 、1、2)的杂原子，其余环原子为碳。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基，稠杂环基包括但不限于：



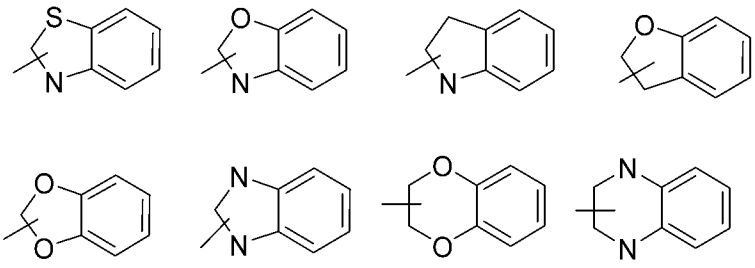
。

“桥杂环基”指任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，这些可以含有一个或多个(优选 1、2 或 3 个)双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)环原子选自 N、O、N•O 或 $S(O)_r$(其中 r 是整数 0、1、2)的杂原子，其余环原子为碳。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，桥杂环基包括但不限于：



。

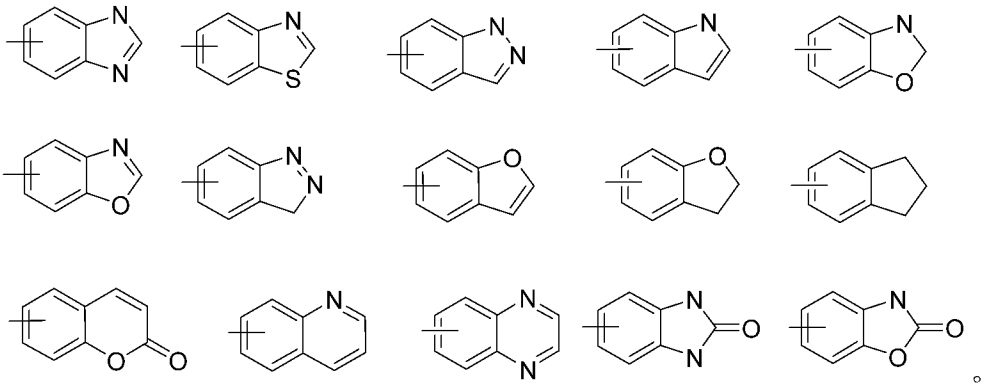
所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，包括但不限于：



。

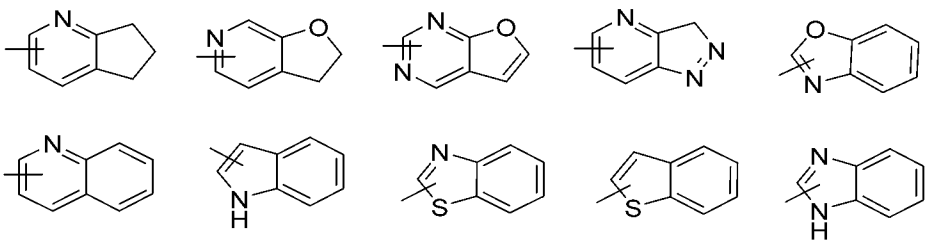
“杂环基”或“杂环”可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 链炔基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、=O、=S、-C_{0-8} 烷基-SF_5、-C_{0-8} 烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8} 烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8} 烷基-O-R_{14}、-C_{0-8} 烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8} 烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-C_{0-8} 烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$ 的取代基所取代。

“芳基”或“芳环”指全碳单环或稠合多环 (也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，具有共轭的 π 电子体系的多环 (即其带有相邻对碳原子的环)基团，优选含有 6-10 个或 6-8 个碳的全碳芳基，例如，“C_{6-10} 芳基”指含有 6-10 个碳的全碳芳基，包括但不限于苯基和萘基，“C_{6-8} 芳基”指含有 6-8 个碳的全碳芳基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，包括但不限于：



“芳基”或“芳环”可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 链炔基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、=O、=S、-C_{0-8} 烷基-SF_5、-C_{0-8} 烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8} 烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8} 烷基-O-R_{14}、-C_{0-8} 烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8} 烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-C_{0-8} 烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$ 的取代基所取代。

“杂芳基”或“杂芳环”指包含一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)杂原子的杂芳族体系，所述杂原子包括 N、O、N•O 和 S(O)r (其中 r 是整数 0、1、2)的杂原子，优选含有 5-10 个或 5-8 个或 5-6 个环原子的杂芳族体系，例如，“5-8 元杂芳基”指含有 5-8 个环原子的杂芳族体系，“5-10 元杂芳基”指含有 5-10 个环原子的杂芳族体系，包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，包括但不限于：



“杂芳基”或“杂芳环”可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 链炔基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、=O、=S、-C_{0-8} 烷基-SF_5、-C_{0-8} 烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、

-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代。

“链烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上述定义的烷基，优选含有2-10个或2-4个碳的直链或含支链烯基，例如，“C_{2-10}链烯基”指含有2-10个碳的直链或含支链烯基，“C_{2-4}链烯基”指含有2-4个碳的直链或含支链烯基。包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-，2-或3-丁烯基等。

“链烯基”可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个(优选1、2、3或4个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、卤取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代。

“链炔基”指至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基，优选含有2-10个或2-4个碳的直链或含支链炔基，例如，“C_{2-10}链炔基”指含有2-10个碳的直链或含支链炔基，“C_{2-4}链炔基”指含有2-4个碳的直链或含支链炔基。包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-，2-或3-丁炔基等。

“链炔基”可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个(优选1、2、3或4个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、卤取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代。

“烷氧基”指-O-烷基，其中烷基的定义如上所述，例如，“C_{1-10}烷氧基”指含1-10个碳的烷基氧基，“C_{1-4}烷氧基”指含1-4个碳的烷基氧基，“C_{1-2}烷氧基”指含1-2个碳的烷基氧基，包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

“烷氧基”可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基，优选为一个或多个(优选1、2、3或4个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、卤取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代。

“环烷氧基”或“环烷基氧基”指-O-环烷基，其中环烷基的定义如上所述，例如，“C_{3-12}

环烷氧基”指含 3-12 个碳的环烷基氧基，“C_{3-6}环烷氧基”指含 3-6 个碳的环烷基氧基，包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

“环烷氧基”或“环烷基氧基”可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、卤取代 C_{1-10}烷基、氘取代 C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10 元杂芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-C(O)OR_{14}、-C_{0-8}烷基-C(O)SR_{14}、-C_{0-8}烷基-S-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-O-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-P(O)$(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-C(O)$NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}的取代基所取代。

“杂环氧基”或“杂环基氧基”指-O-杂环基，其中杂环基的定义如上所述，包括但不限于氮杂环丁基氧基、氧杂环丁基氧基、氮杂环戊基氧基、氮、氧杂环己基氧基等。

“杂环氧基”或“杂环基氧基”可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个(优选 1、2、3 或 4 个)以下基团，独立地选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、卤取代 C_{1-10}烷基、氘取代 C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10 元杂芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-C(O)OR_{14}、-C_{0-8}烷基-C(O)SR_{14}、-C_{0-8}烷基-S-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-O-C(O)R_{15}、-C_{0-8}烷基-P(O)$(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-C(O)$NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}的取代基所取代。

“C_{1-10}烷酰基”指 C_{1-10}烷基酸去掉羟基后剩下的一价原子团，通常也表示为“C_{0-9}烷基-C(O)-”，例如，“C_1烷基-C(O)-”是指乙酰基；“C_2烷基-C(O)-” 是指丙酰基；“C_3烷基-C(O)-”是指丁酰基或异丁酰基。

“-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$”指-O-$S(O)_2R_{13}$中的氧原子连接在 C_{0-8}烷基上，其中 C_{0-8}烷基的定义如上所述。

“-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$”指-$S(O)_rR_{13}$中的硫原子连接在 C_{0-8}烷基上，其中 C_{0-8}烷基的定义如上所述。

“-C_{0-8}烷基-O-R_{14}”指-O-R_{14}中的氧原子连接在 C_{0-8}烷基上，其中 C_{0-8}烷基的定义如上所述。

“-C_{0-8}烷基-C(O)OR_{14}”指-C(O)OR_{14}中的羰基连接在 C_{0-8}烷基上，其中 C_{0-8}烷基的定义如上所述。

“-C_{0-8}烷基-C(O)SR_{14}”指-C(O)SR_{14}中的羰基连接在 C_{0-8}烷基上，其中 C_{0-8}烷基的定义如上所述。

“-C_{0-8}烷基-S-C(O)R_{15}”指-S-C(O)R_{15}中的硫原子连接在 C_{0-8}烷基上，其中 C_{0-8}烷基的定义如上所述。

“-C_{0-8}烷基-C(O)R_{15}”指-C(O)R_{15}中的羰基连接在 C_{0-8}烷基上，其中 C_{0-8}烷基的定义如上所述。

“-C_{0-8}烷基-O-C(O)R_{15}”指-O-C(O)R_{15}中的氧原子连接在 C_{0-8}烷基上，其中 C_{0-8}烷基的

定义如上所述。

“-C_{0-8}烷基-P(O)(R_{15})$_2$”指-P(O)(R_{15})$_2$中的磷原子连接在 C_{0-8}烷基上，其中 C_{0-8}烷基的定义如上所述。

“-C_{0-8}烷基-N$R_{16}R_{17}$”指-N$R_{16}R_{17}$中的氮原子连接在 C_{0-8}烷基上，其中 C_{0-8}烷基的定义如上所述。

“-C_{0-8}烷基-C(O)N$R_{16}R_{17}$”指-C(O)N$R_{16}R_{17}$中的羰基连接在 C_{0-8}烷基上，其中 C_{0-8}烷基的定义如上所述。

“-C_{0-8}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}”指-N(R_{16})-C(O)R_{15}中的氮原子连接在C_{0-8}烷基上，其中C_{0-8}烷基的定义如上所述。

“卤取代 C_{1-10}烷基”指烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的 1-10 个碳烷基团，包括但不限于二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基等。

“卤取代 C_{1-10}烷氧基”指烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的 1-10 个碳烷氧基团。包括但不限于二氟甲氧基、二氯甲氧基、二溴甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、三溴甲氧基等。

“氘取代 C_{1-10}烷基”指烷基上的氢任选的被氘原子取代的 1-10 个碳烷基团。包括但不限于一氘甲基、二氘甲基、三氘甲基等。

“卤素”指氟、氯、溴或碘，“EA” 指乙醇，“PE” 指石油醚，“EtOAc” 指乙酸乙脂，“DCM”指二氯甲烷，“DMSO”指二甲基亚砜，“Cs_2CO_3”是指碳酸铯，“ACN”是指乙腈，“$Pd(OH)_2$”是指氢氧化钯碳，“MeOH”是指甲醇，“rt”是指室温，“1,2-dichlorobenzene”是指 1,2-二氯苯，“N,N-dimethylaniline”是指 N，N-二甲基苯胺，“$POCl_3$”是指三氯氧磷，“DIPEA”是指 N,N-二异丙基乙胺，“NMP”是指 N-甲基吡咯烷酮，“TFA”是指三氟乙酸，“LiOH”是指是指氢氧化锂，“THF”是指四氢呋喃，“PyBrOP”是指三吡咯烷基溴化鏻六氟磷酸盐，“DMA”是指 N, N 二甲基乙酰胺。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合，也即包括取代的或未取代的两种情形。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个“氢原子”彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，符合化学上的价键理论，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和键的碳原子(如烯烃)结合时可能是不稳定的。

“立体异构体”，其英文名称为 stereoisomer，是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，它可分为顺反异构体、对映异构体两种，也可分为对映异构体和非对映异构体两大类。由于单键的旋转而引起的立体异构体称为构象异构体(conformational stereo-isomer)，有时也称为旋转异构体(rotamer)。因键长、键角、分子内有双键、有环等原因引起的立体异构体称为构型异构体(configuration stereo-isomer)，构型异构体又分为两

类。其中因双键或成环碳原子的单键不能自由旋转而引起的异构体成为几何异构体(geometric isomer)，也称为顺反异构体(cis-trans isomer)，分为Z、E两种构型。例如：顺-2-丁烯和反-2-丁烯是一对几何异构体，因分子中没有反轴对称性而引起的具有不同旋光性能的立体异构体称为旋光异构体(optical isomer)，分为R、S构型。在本发明中所述"立体异构体"如未特别指明，可理解为包含上述对映异构体、构型异构体和构象异构体中的一种或几种。

"药学上可接受盐"在本发明中是指药学上可接受的酸加成盐，包括无机酸盐和有机酸盐，这些盐可通过本专业已知的方法制备。

"药物组合物"表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

下面结合实施例对本发明做进一步详细、完整地说明，但决非限制本发明，本发明也并非仅局限于实施例的内容。

本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。NMR化学位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400/500核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d_6)，氘代甲醇(MeOH-d_4)和氘代氯仿($CDCl_3$)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

液质联用色谱LC-MS的测定用Agilent 6120质谱仪。HPLC的测定使用安捷伦1200DAD高压液相色谱仪(Sunfire C18 150 × 4.6 mm色谱柱)和Waters 2695-2996高压液相色谱仪(Gimini C18 150 × 4.6 mm色谱柱)。

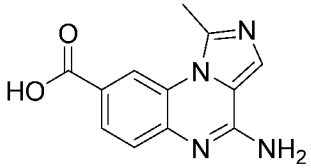
薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板，TLC采用的规格是0.15 mm～0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4 mm～0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶200～300目硅胶为载体。

本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到，或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

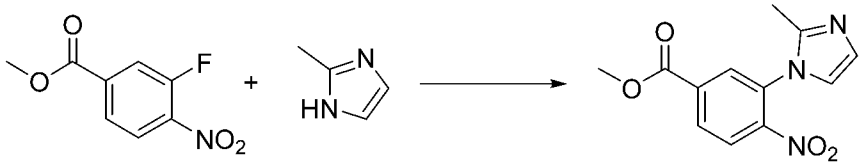
在无特殊说明的情况下，本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下，在干燥氮气或氩气氛下进行，溶剂为干燥溶剂，反应温度单位为摄氏度(℃)。

Ⅰ．中间体的制备

中间体1、4-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸的制备

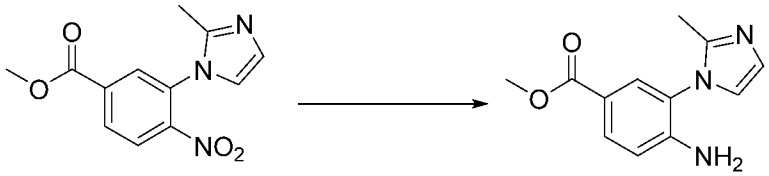


第一步：甲基 3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-硝基苯酸酯的合成



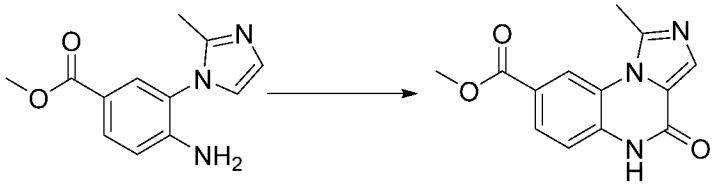
将甲基 3-氟-4-硝基苯酸酯(1.5 g, 7.54 mmol)和 2-甲基-1H-咪唑(0.74 g, 9.05 mmol)溶于乙腈(20 mL)中，加入碳酸铯(3.69 g, 11.31 mmol)，80℃搅拌过夜。反应结束后，加水淬灭，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩得到甲基 3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-硝基苯酸酯(1.97 g, 100%)，直接用于下一步。MS m/z (ESI): 262 $[M+H]^+$。

第二步：甲基 4-氨基-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯酸酯的合成



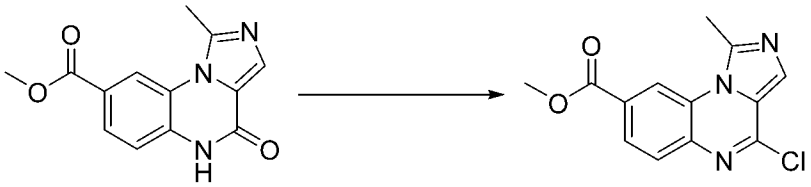
将甲基 3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-4-硝基苯酸酯(1.97 g, 7.54 mmol)溶于甲醇(30 mL)，加入氢氧化钯(0.4 g, 20%w/w)，室温搅拌过夜，反应结束后过滤浓缩，硅胶柱层析分离[5%甲醇-二氯甲烷体系]得到甲基 4-氨基-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯酸酯(800 mg, 46%)。MS m/z (ESI): 232 $[M+H]^+$。

第三步：甲基 1-甲基-4-氧代-4,5-二氢咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯的合成



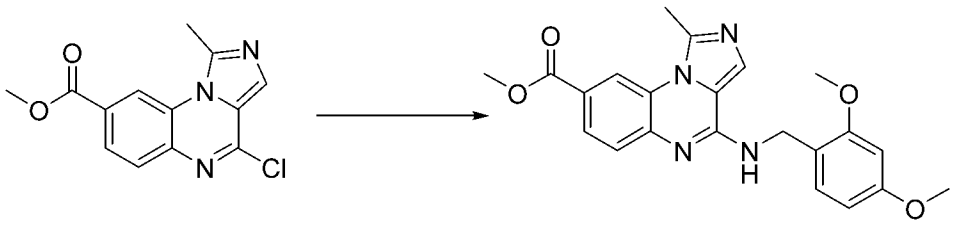
将甲基 4-氨基-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯酸酯(800 mg, 3.46 mmol)和二(1H-咪唑-1-基)甲酮(729 mg, 4.50 mmol)置于 1,2-二氯苯(30 mL)，加热至 160-170℃，并在该温度下搅拌 3 小时。冷却后浓缩去掉溶剂，在甲醇中打浆 10 分钟，过滤干燥得到甲基 1-甲基-4-氧代-4,5-二氢咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯(680 mg, 76%)。MS m/z (ESI): 258 $[M+H]^+$。

第四步：甲基 4-氯-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯的合成



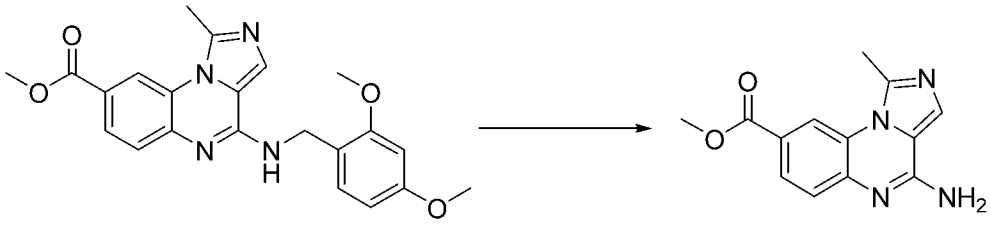
将甲基 1-甲基-4-氧代-4,5-二氢咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯(680 mg, 2.64 mmol)置于三氯氧磷(50 mL)，加入 N, N-二甲基苯胺(115.9 mg, 0.53 mmol)，加热至 120℃，搅拌过夜，还有部分原料未反应完，冷却后浓缩，冰水浴下用冰水淬灭，用二氯甲烷萃取三次，合并有机相用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤后，无水硫酸钠干燥后过滤，浓缩后硅胶柱层析分离[40-60%乙酸乙酯-石油醚体系]得到甲基 4-氯-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯(460 mg, 63%)。MS m/z (ESI): 276 $[M+H]^+$。

第五步：甲基 4-((2,4-二甲氧苄基)氨基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯的合成



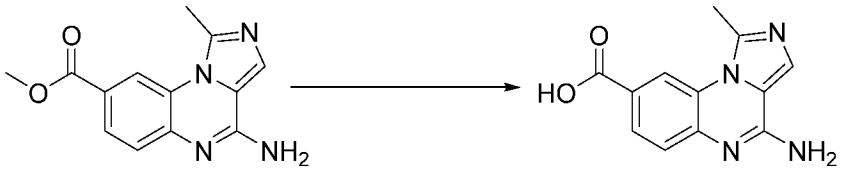
将甲基 4-氯-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯(460 mg, 1.67 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(8 mL)，加入 2,4-二甲氧苄基)氨基(646 mg，5.01 mmol)，加热至 110℃，搅拌 3 小时。反应结束，加水淬灭，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，硅胶柱层析分离[9%甲醇-二氯甲烷体系]得到甲基 4-((2,4-二甲氧苄基)氨基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯(605 mg, 89%)。MS m/z (ESI): 407 $[M+H]^+$。

第六步：甲基 4-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯的合成



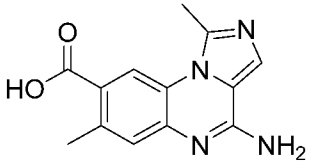
将甲基 4-((2,4-二甲氧苄基)氨基)-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯(330 mg, 0.81 mmol)溶于三氟乙酸(10 mL)，60℃下搅拌 6 小时，反应结束后浓缩，加入适量水并用碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 6 左右，过滤后干燥得到甲基 4-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯(370 mg 粗品)。MS m/z (ESI): 257 $[M+H]^+$。

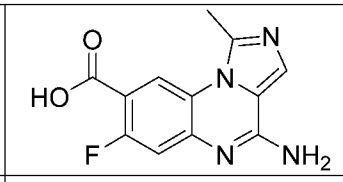
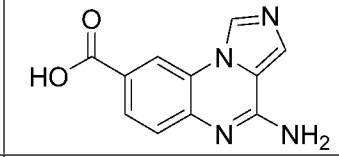
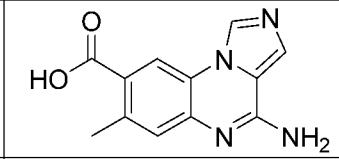
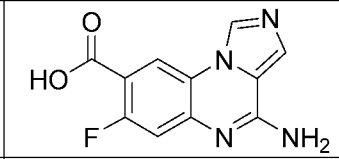
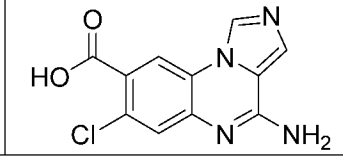
第七步：4-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸的合成



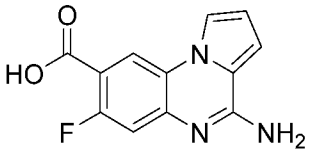
将甲基 4-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸酯(370 mg, 0.81 mmol)溶于甲醇(10 mL)和四氢呋喃(10 mL)，加入一水氢氧化锂(102 mg, 2.43 mmol)，50℃搅拌过夜，反应结束后浓缩，加入适量水，用稀盐酸调节 pH 至 6 左右，过滤并用水洗涤多次滤饼，干燥后得到 4-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸(150 mg, 76%)。MS m/z (ESI): 243 $[M+H]^+$。

中间体 2～7 可参照中间体 1 全部或部分合成方法选择相应的原料进行制备：

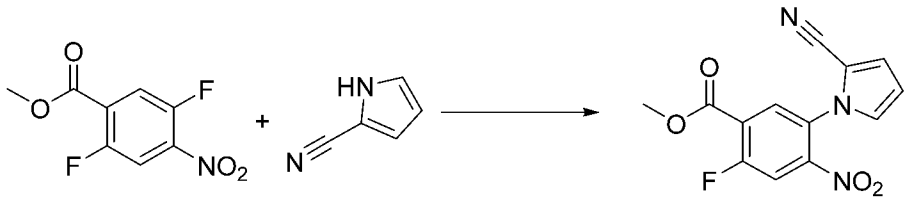
中间体编号	结构式	化学名称	MS m/z $[M+H]^+$
2		4-氨基-1,7-二甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸	**257**

3		4-氨基-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸	**261**
4		4-氨基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸	**229**
5		4-氨基-7-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸	**243**
6		4-氨基-7-氟咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸	**247**
7		4-氨基-7-氯咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸	**263**

中间体 8、4-氨基-7-氟吡唑并[1,2-a]喹喔啉-8-羧酸的制备



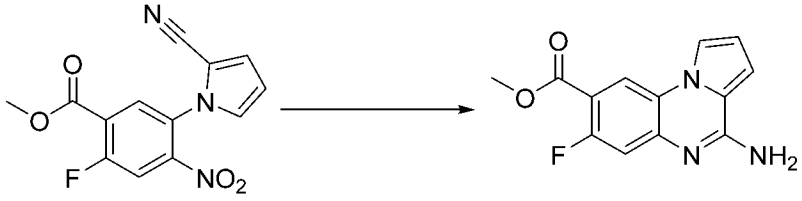
第一步：5-(2-氰基-1H-吡咯-1-基)-2-氟-4-硝基苯甲酸甲酯的合成



将 2,5-二氟-4-硝基苯甲酸甲酯(2.0 g, 9.21 mmol)溶于乙腈(20 mL)中，加入 1H-吡咯-2-甲腈(0.78 mL, 9.21 mmol)和氟化铯(1.40 g, 9.21 mmol), 20℃搅拌反应 16 小时。反应液旋蒸浓缩，粗品经正相柱分离得到 5-(2-氰基-1H-吡咯-1-基)-2-氟-4-硝基苯甲酸甲酯(500 mg, 19%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 4.0, 2.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

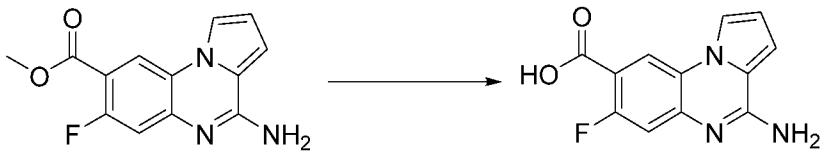
第二步： 4-氨基-7-氟吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-羧酸甲酯的合成



将 5-(2-氰基-1H-吡咯-1-基)-2-氟-4-硝基苯甲酸甲酯(1.5 g, 5.19 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中，加入铁粉(2.90 g, 51.86 mmol)和冰醋酸(20 mL)。混合物在 20℃下搅拌反应 16 小时。反应液旋干。粗品经正相柱分离得到 4-氨基-7-氟吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-羧酸甲酯(650 mg, 48%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.25-7.06 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

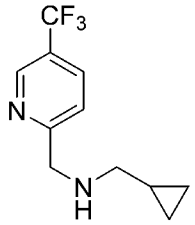
第三步：4-氨基-7-氟吡唑并[1,2-a]喹喔啉-8-羧酸的合成



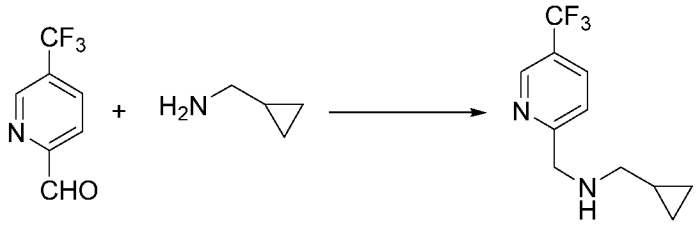
将 4-氨基-7-氟吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-羧酸甲酯(600 mg, 2.31 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)和 水(3 mL)中，加入一水合氢氧化锂(583 mg, 13.89 mmol)并在 50℃反应 16 小时。减压蒸去有机溶剂后，向其中加入水(5 mL)。用 1 M 盐酸将 pH 调至 3~4，过滤，滤饼用水(20 mL)和乙腈(20 mL)洗涤，滤饼干燥后得到 4-氨基-7-氟吡唑并[1,2-a]喹喔啉-8-羧酸(341 mg, 60%)。MS m/z (ESI): 246 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.83-8.53 (m, 2H), 7.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.6 Hz, 1H).

中间体 9、环丙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)甲胺的制备



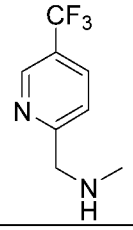
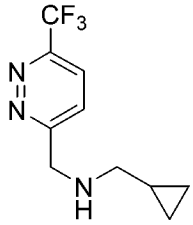
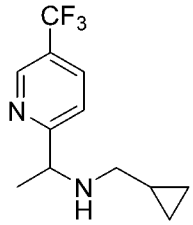
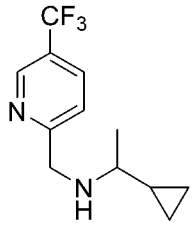
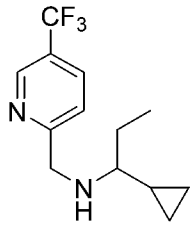
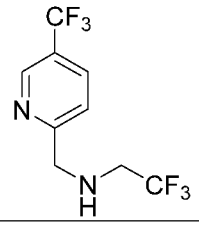
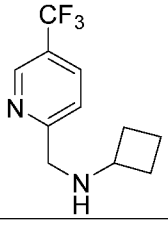
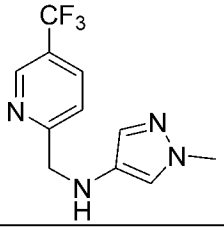
第一步：环丙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)甲胺的合成

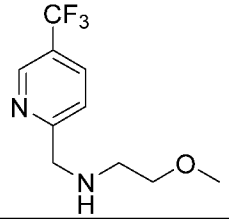
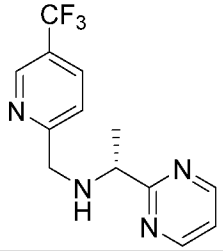


将 5-(三氟甲基)甲基吡啶醛(350 mg, 2.0 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中，加入环丙基甲胺(156 mg, 2.2 mmol)和醋酸(132 mg, 2.2 mmol)，室温搅拌反应半小时。反应液加入三乙酰氧基硼氢化钠(355 mg, 1.68 mmol)，室温搅拌一小时。反应液用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液稀释，分液，有机相旋蒸浓缩，粗品经柱层析(甲醇/二氯甲烷=1/19)分离得到环丙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)甲胺(400 mg, 84%)。MS m/z (ESI): 231 $[M+H]^+$。

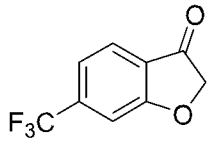
中间体 10～19 可参照中间体 9 全部或部分合成方法选择相应的原料进行制备：

中间体编号	结构式	化学名称	MS m/z $[M+H]^+$

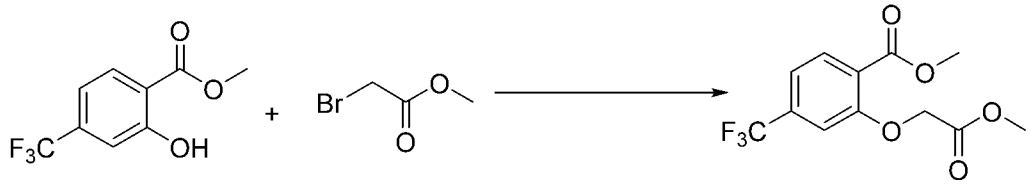
10		N-甲基-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲胺	**191**
11		1-环丙基-N-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)甲基)甲胺	**232**
12		N-(环丙基甲基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烷-1-胺	**245**
13		1-环丙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙烷-1-胺	**245**
14		1-环丙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)丙烷-1-胺	**259**
15		2,2,2-三氟-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙烷-1-胺	**259**
16		N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)环丁胺	**231**
17		1-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-胺	**257**

18		2-甲氧基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙烷-1-胺	**235**
19		(R)-1-(嘧啶-2-基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙烷-1-胺	**283**

中间体 20、6-(三氟甲基)苯并呋喃-3(2H)-酮的制备

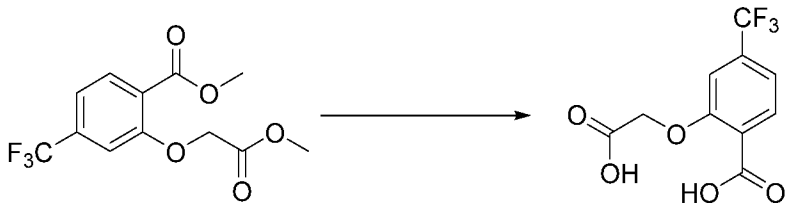


第一步：甲基 2-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)-4-(三氟甲基)苯酸酯的合成



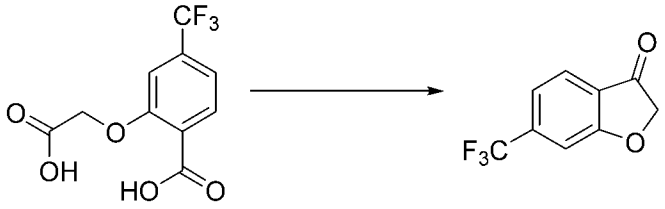
将甲基 2-羟基-4-(三氟甲基)苯酸酯(15.0 g, 68.1 mmol)溶于丙酮(200 mL)中，加入碳酸钾(12.24 g, 88.6 mmol)，然后将溴乙酸甲酯(8.42 mL, 88.6 mmol)滴加到上述反应液中，随后升温至 55℃并反应 18 小时。反应完全后，将反应液降至室温，过滤除去固体，乙酸乙酯洗涤滤饼。滤液用饱和食盐水洗涤，干燥后浓缩得到甲基 2-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)-4-(三氟甲基)苯酸酯(22.0 g, 94%)。MS m/z (ESI): 293 $[M+H]^+$。

第二步：2-(羧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酸的合成



将甲基 2-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)-4-(三氟甲基)苯酸酯(74.0 g, 253.2 mmol)溶解于甲醇(500 mL)和水(250 mL)的混合溶剂中，加入一水合氢氧化锂(31.91 g, 759.7 mmol)，室温反应 18 小时。反应液用 1 N 盐酸酸化至 pH = 2，反应液浓缩除去甲醇，水相过滤，固体用水洗涤。滤饼干燥得到 2-(羧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酸(61.0 g, 91%)。MS m/z (ESI): 265 $[M+H]^+$。

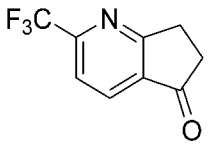
第三步：6-(三氟甲基)苯并呋喃-3(2H)-酮的合成



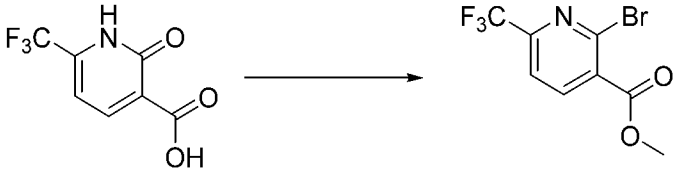
将 2-(羧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酸(61 g, 230.9 mmol)，醋酸酐(377 mL, 4.02 mol)，乙酸钠(28.41 g, 346.4 mmol)，醋酸(110 mL)的混合物加热到 150℃反应 18 小时。反应完成后，反应液冷却至室温，用乙酸乙酯稀释，经过水和饱和食盐水的洗涤，无水硫酸钠干燥后浓缩。浓缩后用硅胶柱层析分离得到中间体(42 g)。将该中间体溶于甲醇(300 mL)中，加入 1N 盐酸(300 mL)，升温至 100℃反应 6 小时。反应液降至室温，加入水，并用乙酸乙酯萃取。萃取有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后浓缩。浓缩后用甲基叔丁基醚打浆得到 6-(三氟甲基)苯并呋喃-3(2H)-酮(17.0 g, 36%)。

^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H).

中间体 21、2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-酮的制备



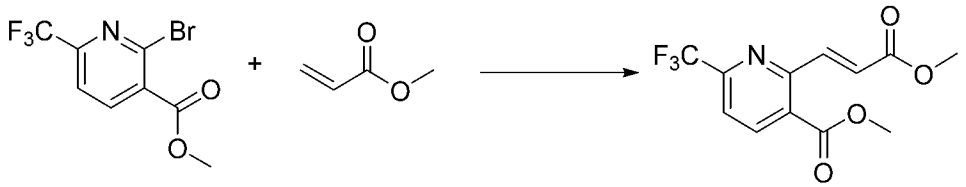
第一步：甲基 2-溴-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯的合成



将 2-氧代-6-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-羧酸(5.0 g, 24.14 mmol)，吡啶(1.95 mL, 24.14 mmol)溶于氯苯(50 mL)中，在室温下缓慢分批加入三溴氧磷(4.91 mL, 48.28 mmol)，升温至 120℃并搅拌反应 16 小时。反应完成后，将反应液真空浓缩。将该浓缩物在冰浴中冷却至 0℃，然后缓慢滴加提前干冰冷却的干燥甲醇(20 mL)，室温搅拌 1 小时。将反应液真空浓缩，得到棕色油状物。油状物用水稀释，再用饱和碳酸氢钠溶液调节溶液 pH 至 8，用乙酸乙酯萃取三次(50 mL * 3)，有机相用饱和食盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。浓缩物经过硅胶柱层析分离得到甲基 2-溴-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯(5.7 g, 83%)。MS m/z (ESI): 284, 286 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

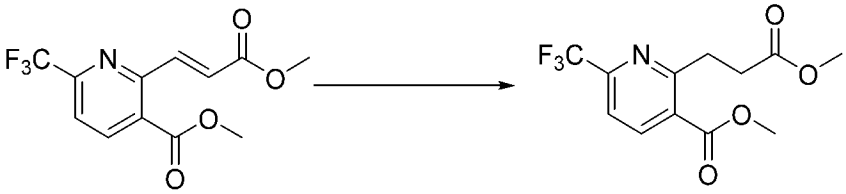
第二步：甲基 (E)-2-(3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯的合成



往甲基 2-溴-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯(5.7 g, 20.07 mmol)与丙烯酸甲酯(4.52 mL, 50.17 mmol)的甲苯(100 mL)和 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(15 mL)的溶液中加入氯化烯丙基钯(II)二聚物(0.37 g, 1.00 mmol), 三(邻甲基苯基)磷(0.61 g, 2.01 mmol)和碳酸钠(6.38 g, 60.20 mmol)，然后在氮气氛围下120℃搅拌16小时。将反应液过滤，滤饼经乙酸乙酯洗涤三遍(3 × 30 mL)。有机相合并，真空浓缩，浓缩物经过硅胶柱层析分离得到甲基 (E)-2-(3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯(5.1 g, 88%)。MS m/z (ESI): 290 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

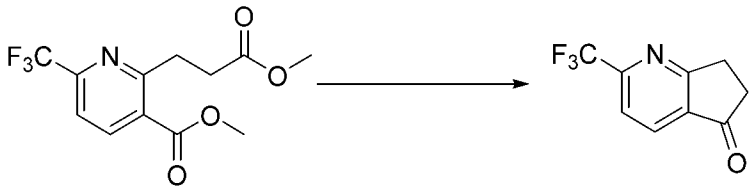
第三步：甲基 2-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯的合成



将甲基 (E)-2-(3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯(5.1 g, 17.63 mmol)和三苯基膦氯化铑(1.31 g, 1.41 mmol)的乙醇(50 mL)溶液在氢气氛围下(15 个大气压)室温搅拌 48 小时。反应液过滤，滤液真空浓缩，粗品经硅胶柱层析分离得到甲基 2-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯(4.9 g, 95%)。MS m/z (ESI): 292 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

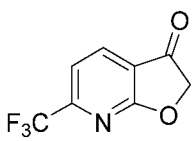
第四步：2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-酮的合成



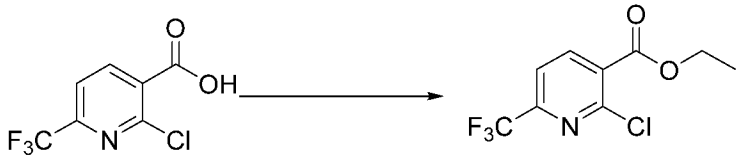
往甲基 2-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯(4.9 g, 16.82 mmol)的甲醇(60 mL)溶液中分批加入甲醇钠(1.36 g, 25.23 mmol)，反应液 80℃搅拌过夜。反应完成后，将反应液冷却至室温后浓缩得到棕色固体。将棕色固体分散于浓盐酸(60 mL)中，80℃搅拌 3 小时。反应液冷却至室温，用 1 M 的氢氧化钠溶液调节 pH = 6，二氯甲烷萃取(2 × 100 mL)。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到棕色固体。棕色固体经硅胶柱层析分离得到 2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-酮(2.07 g, 43%) MS m/z (ESI): 202 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H).

中间体 22、6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶-3(2H)-酮的制备



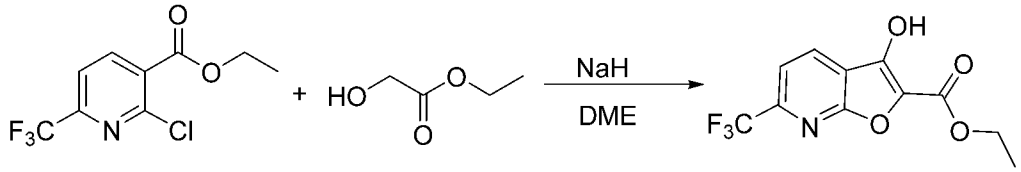
第一步：乙基 2-氯-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯的合成



室温下将二氯亚砜(3.62 mL, 49.9 mmol)滴加到氮气保护的 2-氯-6-(三氟甲基)尼古丁酸(7.5 g, 33.25 mmol)的乙醇(150 mL)溶液中。随后反应液加热至 70℃并搅拌反应 14 小时。反应完成后。反应液浓缩除去乙醇，残留物溶于乙酸乙酯(200 mL)中，有机相用水(100 mL*3)洗涤，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，并浓缩。浓缩产物经柱层析 [85% 乙酸乙酯—石油醚体系]分离得到乙基 2-氯-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯(7.72 g, 92%)。MS m/z (ESI): 254 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

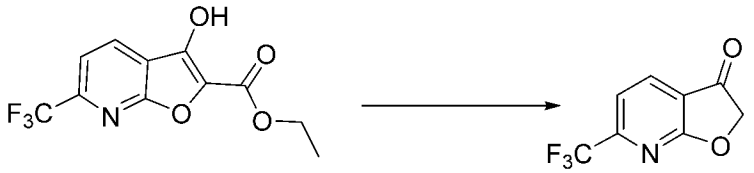
第二步：乙基 3-羟基-6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸酯的合成



在 0℃下将氢化钠(15.22 g, 380.5 mmol, 60% purity)分批加入到乙醇酸乙酯(36.7 mL, 380.5 mmol)的乙二醇二甲醚(530 mL)溶液中。反应液升到室温并搅拌 30 分钟。随后将乙基 2-氯-6-(三氟甲基)尼古丁酸酯(38.6 g, 152.2 mmol)溶于乙二醇二甲醚(530 mL)中，并滴加到上述反应液中，在 35℃下反应 2 小时。反应结束后将反应液用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。萃取出有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后浓缩。浓缩后用乙腈(300 mL)打浆得到乙基 3-羟基-6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸酯(29.5 g, 70%)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz,2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

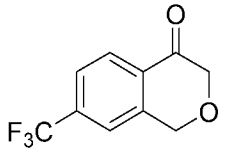
第三步：6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶-3(2H)-酮的合成



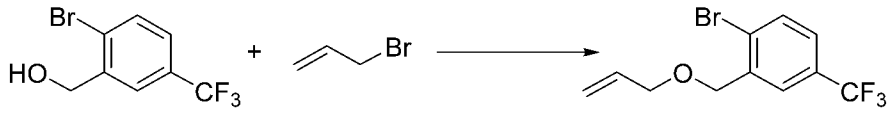
将乙基 3-羟基-6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶-2-羧酸酯(2.83 g, 10.28 mmol)溶解在四氢呋喃(32.0 mL)和水(8.0 mL)的混合溶剂中，加入一水合氢氧化锂(1.73 g, 41.1 mmol)。升温到 40℃反应 2 天。反应结束。将反应液降至室温，过滤，用四氢呋喃洗涤滤饼。随后将滤饼溶于乙酸乙酯和水的混合溶剂中，在冰水浴中用 1 M 的盐酸将体系酸化至 pH 为 6~7。分液，水相用乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋蒸浓缩得到 6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶-3(2H)-酮(1.43 g, 68%)。MS m/z (ESI): 204 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H).

中间体 23、7-(三氟甲基)异色烷-4-酮的制备



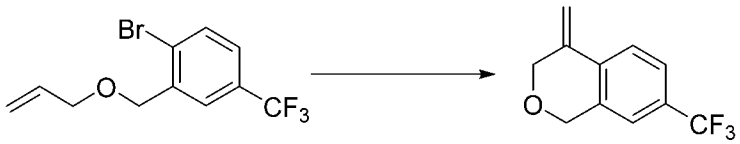
第一步：2-((烯丙氧基)甲基)-1-溴-4-(三氟甲基)苯的合成



将(2-溴-5-(三氟甲基)苯基)甲醇(7.39 g, 29.0 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中，0℃下加入氢化钠(1.74 g, 43.5 mmol)，0℃下反应 0.5 小时后，向反应液中加入 3-溴丙-1-烯(2.52 mL, 29.0 mmol)，25℃下反应 2 小时。向反应液加入水(50 mL)， 乙酸乙酯(30 mL)萃取三次。有机相合并，浓缩。粗品经正相柱分离得到 2-((烯丙氧基)甲基)-1-溴-4-(三氟甲基)苯(8.1 g, 95%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98-7.73 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.13-5.90 (m, 1H), 5.49-5.33 (m, 1H), 5.33-5.18 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.15 (dt, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 2H).

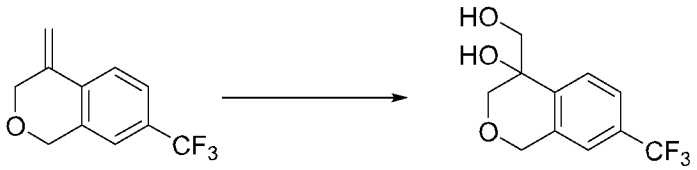
第二步：4-亚甲基-7-(三氟甲基)异色烷的合成



将 2-((烯丙氧基)甲基)-1-溴-4-(三氟甲基)苯(8.1 g, 27.4 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(160 mL)中，加入碳酸铯(10.73 g, 32.9 mmol)、三苯基膦(3.24 g, 12.4 mmol)和醋酸钯(0.92 g, 4.1 mmol)，90℃下反应 16 小时。反应液浓缩，粗品经正相柱分离得到 4-亚甲基-7-(三氟甲基)异色烷(3.8 g, 65%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.15 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.47 (t, *J* = 1.2 Hz, 2H).

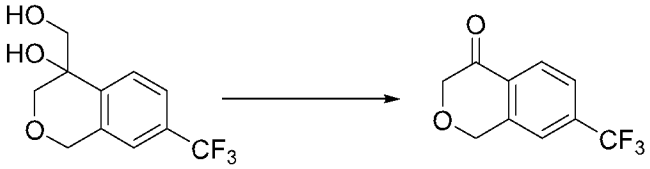
第三步：4-(羟甲基)-7-(三氟甲基)异色烷-4-醇的合成



将 4-亚甲基-7-(三氟甲基)异色烷(3.8 g, 17.74 mmol)溶于水(10 mL)和丙酮(40 mL)，加入二水合锇酸钾(0.65 g, 1.77 mmol)， 25℃下反应 5 分钟后加入 N-甲基吗啉氧化物(7.27 g, 62.1 mmol)，25℃下反应 16 小时。反应液加入硫代硫酸钠饱和溶液(50 mL)，乙酸乙酯(100 mL)萃取。有机相旋干，粗品经正相柱分离得到 4-(羟甲基)-7-(三氟甲基)异色烷-4-醇(3.57 g, 81%)。

^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.16 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 3.70 (ddd, *J* = 11.2, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.2, 1.2 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H).

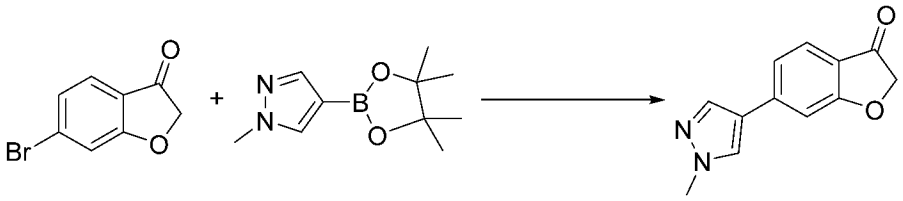
第四步：7-(三氟甲基)异色烷-4-酮的合成



将 4-(羟甲基)-7-(三氟甲基)异色烷-4-醇(3.57 g, 14.38 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL)和水(5 mL)中，然后加入高碘酸钠(10.46 g, 48.90 mmol)，25℃下反应 16 小时。反应液加入硫代硫酸钠饱和溶液(40 mL)，乙酸乙酯(40 mL)萃取三次。有机相旋干，粗品经正相柱分离得到 7-(三氟甲基)异色烷-4-酮(2.88 g, 93%)。

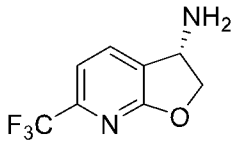
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.42 (s, 2H).

中间体 24、6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并呋喃-3(2H)-酮的制备

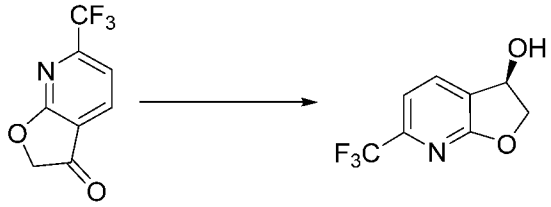


将 6-溴苯并呋喃-3(2H)-酮(1.00 g, 4.69 mmol)，1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吡唑(1.17 g, 5.63 mmol)，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(343 mg, 0.469 mmol)，碳酸钾(1.94 g, 14.07 mmol)溶于二氧六环(15 mL)和水(5 mL)中，氮气保护下加热至 85 度，搅拌过夜，反应结束，加水淬灭，乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥并过滤，得到的粗品用硅胶柱层析分离得到 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并呋喃-3(2H)-酮(0.8 g, 80%)。MS m/z (ESI): 215 $[M+H]^+$。

中间体 25、(S)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺的制备



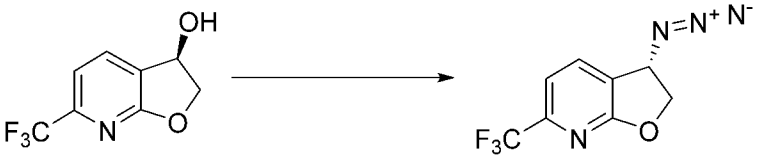
第一步：(R)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-酚的合成



将(R)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷(5.94 g, 21.4 mmol)溶于四氢呋喃(1100 mL)中，降温至 0℃。随后将硼烷二甲硫醚络合物(53.5 mL, 107.1 mmol, 2 M in THF)加入到上述溶液中并搅拌 1 小时。将反应体系降温至-70℃，6-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡啶-3(2H)-酮(14.5 g,

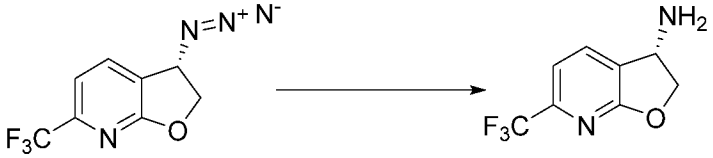
71.4 mmol)溶于四氢呋喃(140 mL)中并滴加至反应体系，保温搅拌 1 小时，随后升温到-10℃ 继续搅拌 2 小时。检测反应结束，用甲醇淬灭，并在室温下搅拌 30 分钟。加入 70 mL 氨水，搅拌后倒出上清液，浓缩，残留物经硅胶柱层析(二氯甲烷/乙酸乙酯=10/1)分离得到(R)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-酚(12.0 g, 82%)。MS m/z (ESI): 206 $[M+H]^+$。

第二步：(S)-3-叠氮-6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶的合成



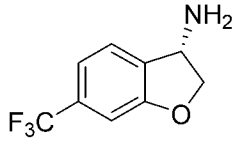
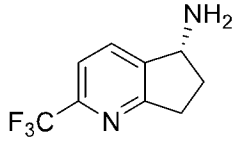
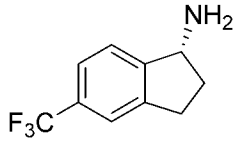
将(R)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-酚(12.0 g, 58.5 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中，降温至 0℃，加入叠氮磷酸二苯酯(15.2 mL, 70.2 mmol)和 1,8-二偶氮杂双螺环[5.4.0]十一-7-烯(10.5 mL, 70.2 mmol)。升至室温反应 18 小时。反应结束后，反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取，有机相干燥后浓缩，随后经过硅胶柱层析分离得到(S)-3-叠氮-6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶(12.5 g, 93%)。MS m/z (ESI): 231 $[M+H]^+$。

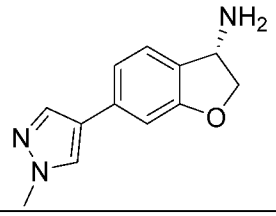
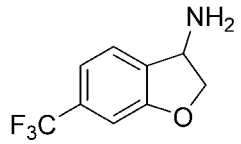
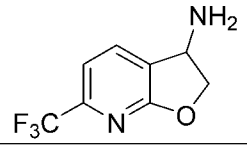
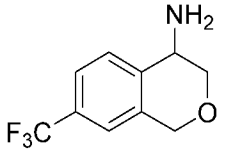
第三步：(S)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺盐酸的合成



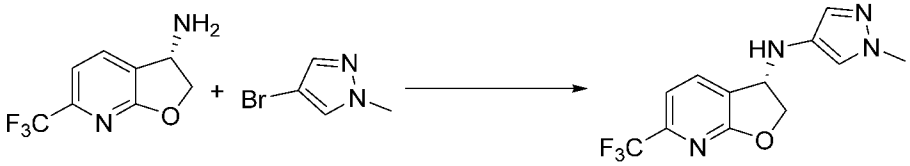
将(S)-3-叠氮-6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶(12.5 g, 54.3 mmol)溶于四氢呋喃(200 mL)和水(6 mL)中，加入三苯基膦(42.74 g, 162.9 mmol)，升至 50℃ 反应 18 小时。加入 0.5 M 的盐酸，并用乙酸乙酯萃取三次。分液得到的水相浓缩后得到(S)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺盐酸(11.0 g, 84%)。MS m/z (ESI): 205 $[M+H]^+$。

中间体 26～32 可参照中间体 25 全部或部分合成方法选择相应的原料进行制备：

中间体编号	结构式	化学名称	MS m/z $[M+H]^+$
26		(S)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-胺	**204**
27		(R)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-胺	**203**
28		(R)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺	**202**

29		(S)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-胺	**216**
30		6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-胺	**204**
31		6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺	**205**
32		7-(三氟甲基)异色烷-4-胺	**218**

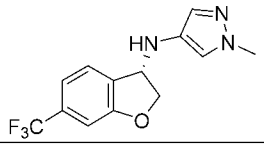
中间体 33、(S)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺的制备

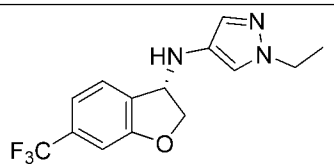
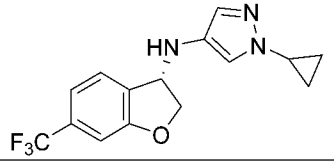
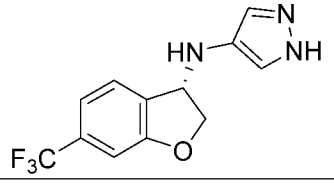
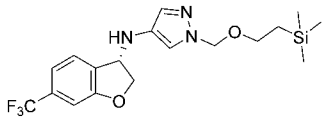


将(S)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺盐酸(5.5 g, 22.9 mmol)溶于二氧六环(500 mL)中，加入 4-溴-1-甲基-1H-吡唑(4.23 g, 26.3 mmol), 甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (5.45 g, 6.86 mmol)和叔丁醇钠(6.59 g, 68.58 mmol)，氮气置换 3 次后，升温至 95℃反应 2 小时。降至室温后加入水并用乙酸乙酯萃取。分液得到的有机相干燥浓缩后，先后经过硅胶柱层析(PE/EA=1/10)和 C18 反相柱(Water(10mM NH_4HCO_3)-ACN: 21%-51%)分离得到(S)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺(2.40 g, 37%)。MS m/z (ESI): 285 $[M+H]^+$。

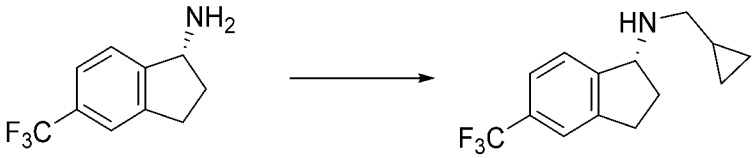
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.02 (td, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 9.6, 8.1 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 9.6, 4.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).

中间体 34～38 可参照中间体 33 全部或部分合成方法选择相应的原料进行制备:

中间体编号	结构式	化学名称	MS m/z $[M+H]^+$
34		(S)-1-甲基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-胺	**284**

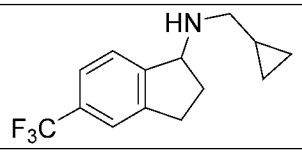
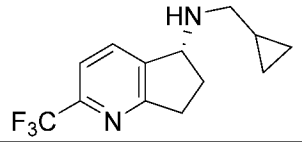
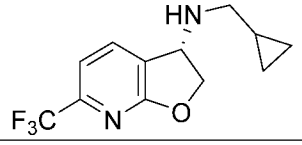
35		(S)-1-乙基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-胺	**298**
36		(S)-1-环丙基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-胺	**310**
37		(S)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-胺	**270**
38		(S)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-胺	**400**

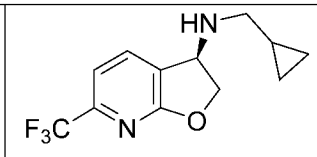
中间体 39、(R)-N-(环丙基甲基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺的制备



将(R)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺盐酸(200 mg, 0.84 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)和乙醇(3 mL)的混合溶液中，加入醋酸钾(82 mg, 0.84 mmol), 环丙基甲醛(59 mg, 0.84 mmol)，醋酸(5 mg, 0.084 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(355 mg, 1.68 mmol)，室温搅拌过夜。反应液用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液稀释，分液，有机相旋蒸浓缩，粗品经柱层析(甲醇/二氯甲烷=1/19)分离得到(R)-N-(环丙基甲基)-5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺(108 mg, 48%)。MS m/z (ESI): 256 $[M+H]^+$。

中间体 40-43 可参照中间体 39 全部或部分合成方法选择相应的原料进行制备:

中间体编号	结构式	化学名称	MS m/z $[M+H]^+$
40		N-(环丙基甲基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-胺	**256**
41		(R)-N-(环丙基甲基)-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-胺	**257**
42		(S)-N-(环丙基甲基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺	**259**

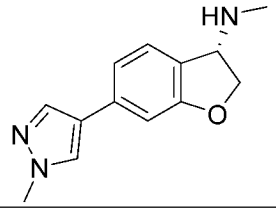
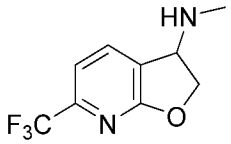
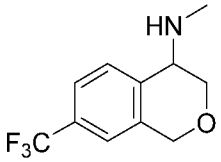
43		(R)-N-(环丙基甲基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺	**259**

中间体 44、N-甲基-6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-胺的制备

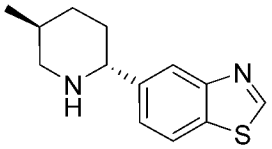


将 6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-胺(600 mg, 2.95 mmol)溶于六氟异丙醇(5 mL)，加入三氟甲烷磺酸甲酯(727 mg, 4.43 mmol), 室温搅拌 2 小时。反应液用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液稀释，分液，有机相旋蒸浓缩，粗品经柱层析分离得到 N-甲基-6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-胺(450 mg, 70%)。MS m/z (ESI): 218 $[M+H]^+$。

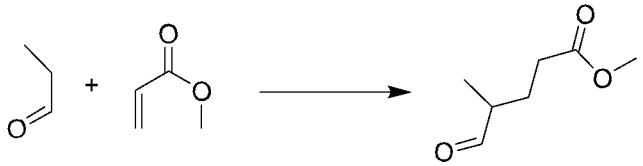
中间体 45-47 可参照中间体 44 全部或部分合成方法选择相应的原料进行制备:

中间体编号	结构式	化学名称	**MS m/z $[M+H]^+$**
45		(S)-N-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-胺	**230**
46		N-甲基-6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-胺	**219**
47		N-甲基-7-(三氟甲基)异色烷-4-胺	**232**

中间体 48：5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑的制备



第一步：甲基 4-甲基-5-氧代戊酸酯的合成

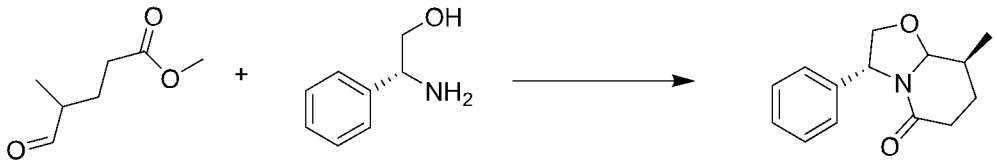


在冰水浴下，在六氢吡啶(14.66 g, 172.2 mmol)，碳酸钾(4.76 g, 34.43 mmol)中加入丙

醛(5.0 g, 86.09 mmol)，该混合物在室温下剧烈搅拌 18 小时。过滤，母液用无水硫酸钠干燥，再次过滤，滤液浓缩后溶于乙腈(50 mL)，缓慢滴加丙烯酰酸甲酯(14.82 g, 172.2 mmol)。反应液加热回流 24 小时。加入冰醋酸(10.34 g, 172.2 mmol)和水(50 mL)，再回流 24 小时。反应液加水稀释后，用叔丁基甲醚萃取，有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋蒸浓缩。粗品经正相柱分离得到甲基 4-甲基-5-氧代戊酸酯(6.22 g, 48%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.71 (dq, J = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

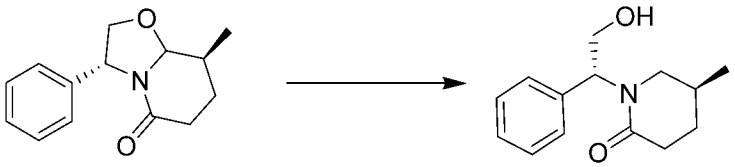
第二步：(3R,8S)-8-甲基-3-苯基六氢并-5H-噁唑并[3,2-a]吡啶-5-酮的合成



在甲基 4-甲基-5-氧代戊酸酯(6.222 g, 43.16 mmol)的甲苯(100 mL)中加入(R)-2-氨基-2-苯基乙烷-1-醇(5.92 g, 43.16 mmol)，该混合物加热回流 24 小时，并用分水器除水。反应液浓缩，粗品经正相柱分离得到(3R,8S)-8-甲基-3-苯基六氢并-5H-噁唑并[3,2-a]吡啶-5-酮(4.866 g, 46%)。MS m/z (ESI): 232 $[M+H]^+$。

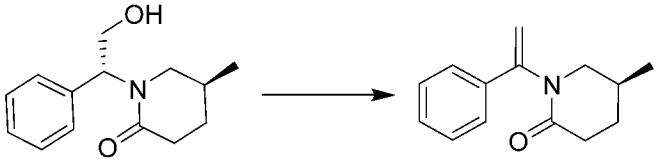
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.20 (m, 5H), 4.93 (dd, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 2.46-2.28 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

第三步：(S)-1-((R)-2-羟基-1-苯基乙基)-5-甲基哌啶-2-酮的合成



在(3R,8S)-8-甲基-3-苯基六氢并-5H-噁唑并[3,2-a]吡啶-5-酮(4.866 g，21.04 mmol)的无水二氯甲烷溶液中(200 mL)中加入三乙基硅烷(7.34 g, 63.12 mmol)和四氯化钛(17.96 g, 94.68 mmol)，该混合物在 50 °C 条件下反应 24 小时。再补加三乙基硅烷(7.34 g, 63.12 mmol)和四氯化钛(17.96 g, 94.68 mmol)，在 50 °C 条件下继续反应 24 小时。反应液缓慢倒入饱和碳酸氢钠溶液(500 mL)中，水相过滤后用二氯甲烷萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩。粗品经正相柱分离得到(S)-1-((R)-2-羟基-1-苯基乙基)-5-甲基哌啶-2-酮(1.54 g, 31%)。MS m/z (ESI): 234 $[M+H]^+$。

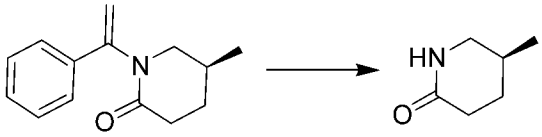
第四步：(S)-5-甲基-1-(1-苯基乙烯基)哌啶-2-酮的合成



在(S)-1-((R)-2-羟基-1-苯基乙基)-5-甲基哌啶-2-酮(10.3 g, 44.15 mmol)的二甲基亚砜(150 mL)溶液中加入单水氢氧化锂(37.05 g, 882.9 mmol)。该混合物在 135 °C 条件下反应 4 天。倒入水中，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到(S)-5-

甲基-1-(1-苯基乙烯基)哌啶-2-酮(7.383 g, 66%)。MS m/z (ESI): 216 $[M+H]^+$。

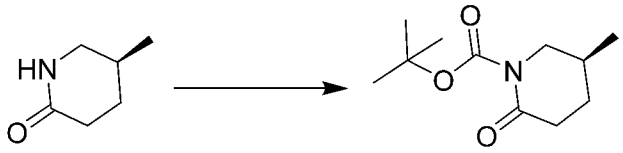
第五步：(S)-5-甲基哌啶-2-酮的合成



在(S)-5-甲基-1-(1-苯基乙烯基)哌啶-2-酮(7.28 g, 33.81 mmol)的二氯甲烷(30 mL)溶液中加入 TFA(30 mL)和水(3 mL)。在 40 °C 条件下反应过夜。浓缩后用反相柱分离得到粗品，冻干后加入氨水(3 mL)，再浓缩干，用乙酸乙酯打浆过滤得到(S)-5-甲基哌啶-2-酮(2.52 g, 63%)。MS m/z (ESI): 114 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 3.30-3.24 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 12.2, 10.1 Hz, 1H), 2.39-2.26 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 1H),1.01 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

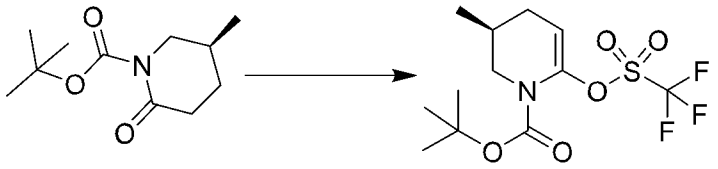
第六步：叔-丁基 (S)-5-甲基-2-氧代哌啶-1-羧酸酯的合成



在(S)-5-甲基哌啶-2-酮(2.02 g, 17.85 mmol)的四氢呋喃(25 mL)溶液中加入 4-二甲氨基吡啶(327 mg, 2.68 mmol)和二碳酸二叔丁酯(6.22 g, 26.78 mmol)，25 °C 搅拌反应过夜。反应液浓缩后用二氯甲烷稀释，5%硫酸氢钾溶液洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到叔-丁基 (S)-5-甲基-2-氧代哌啶-1-羧酸酯(3.48 g, 70%)。MS m/z (ESI): 214 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.83-3.75 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 12.7, 10.4 Hz, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.46 -1.40 (m, 1H),1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

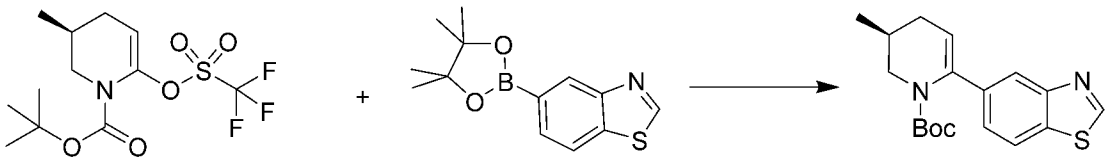
第七步：叔-丁基 (S)-3-甲基-6-(((三氟甲基)磺酰)氧基)-3,4-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯的合成



在-78 °C 条件下，往叔-丁基 (S)-5-甲基-2-氧代哌啶-1-羧酸酯(1.00 g, 4.69 mmol)的无水四氢呋喃(25 mL)溶液中加入双(三甲基硅基)氨基钠(3.52 mL, 7.03 mmol)。反应液在该温度下反应 1 小时。然后加入 N-苯基双(三氟甲磺酰亚胺)(2.18 g, 6.10 mmol)。反应液缓慢升温，在室温下搅拌 3.5 小时。反应液用乙酸乙酯稀释，饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩。粗品经正相柱分离得到叔-丁基 (S)-3-甲基-6-(((三氟甲基)磺酰)氧基)-3,4-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(1.05 g, 62%)。MS m/z (ESI): 290 $[M+H-56]^+$。

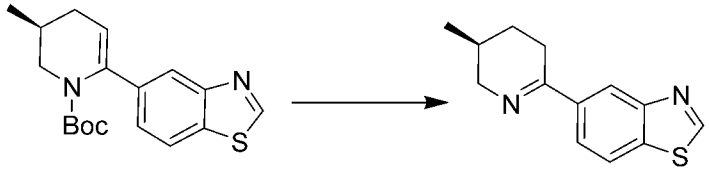
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.25 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 12.7, 9.1 Hz, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

第八步：叔-丁基 (S)-6-(苯并[d]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯的合成



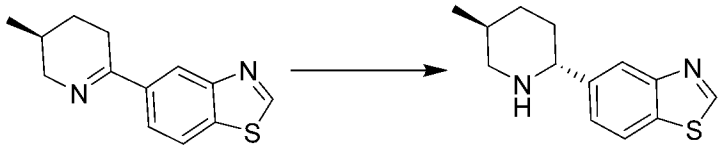
将叔-丁基 (S)-3-甲基-6-(((三氟甲基)磺酰)氧基)-3,4-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(1.39 g, 4.02 mmol)，5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯并[d]噻唑(1.00 g, 3.83 mmol)，碳酸钠(1.01 g, 9.57 mmol)和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(140 mg, 0.191 mmol)加入 1,4-二氧六环(30 mL)和 水(10 mL)中，并在氮气保护下 90℃反应 18 小时。反应液用乙酸乙酯稀释，饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩。粗品经正相柱分离得到叔-丁基 (S)-6-(苯并[d]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(1.01 g, 75%)。MS m/z (ESI): 331 $[M+H]^+$。

第九步：(S)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氢吡啶-2-基)苯并[d]噻唑的合成



在叔-丁基 (S)-6-(苯并[d]噻唑-5-基)-3-甲基-3,4-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(1.01 g, 3.05 mmol)的二氯甲烷(9 mL)溶液中加入三氟乙酸(3 mL, 2.68 mmol)。在 25℃条件下反应过夜。反应液浓缩后加水稀释，用氨水调 pH 到 8, 用二氯甲烷萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到(S)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氢吡啶-2-基)苯并[d]噻唑(0.70 g, 92%)。MS m/z (ESI): 231 $[M+H]^+$。

第十步：5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑的合成

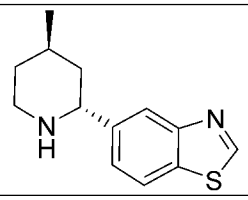


冰水浴下，在(S)-5-(5-甲基-3,4,5,6-四氢吡啶-2-基)苯并[d]噻唑(0.70 g, 3.04 mmol)的甲醇(5 mL)溶液中加入硼氢化钠(308 mg, 9.12 mmol)。反应液在室温下搅拌 45 分钟。反应液浓缩后加水稀释，用氨水调 pH 到 8, 用二氯甲烷萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到 5-((2R,5S)-5-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑(0.69 g, 98%)。MS m/z (ESI): 233 $[M+H]^+$。

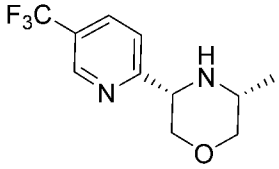
^{1}H NMR (400 MHz, *CDCl*$_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.48 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.86-1.68 (m, 2H), 1.30-1.19 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

中间体 49 可参照中间体 48 全部或部分合成方法选择相应的原料进行制备：

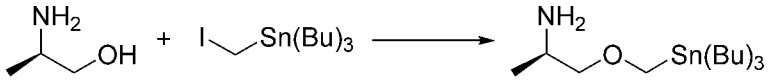
中间体编号	结构式	化学名称	MS m/z $[M+H]^+$

49		5-((2R,4R)-4-甲基哌啶-2-基)苯并[d]噻唑	**233**

中间体 50、((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉的制备

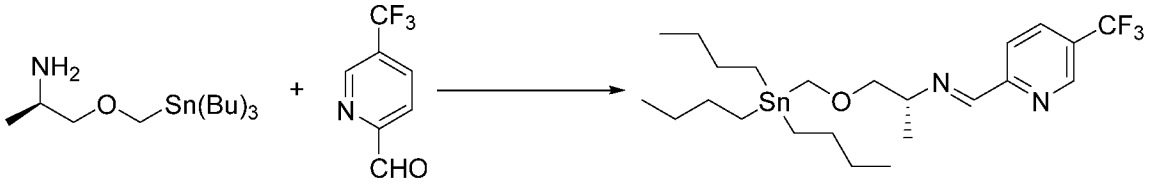


第一步：(R)-1-((三丁基甲锡烷基)甲氧基)丙烷-2-胺的合成



将氢化钠(204 mg, 5.10 mmol, 60%的煤油中)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)中，冰水浴冷却，缓慢滴加(R)-2-氨基丙烷-1-醇(0.36 mL, 4.64 mmol), 滴完后室温搅拌一小时。反应液冰水浴冷，缓慢滴加三丁基(碘甲基)锡烷(2.00 g, 4.64 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)溶液，室温搅拌过夜。反应液冰浴冷却，缓慢加入饱和氯化铵溶液淬灭，分液，有机相用饱和食盐水洗涤。有机相旋蒸浓缩，粗品经柱层析分离得到(R)-1-((三丁基甲锡烷基)甲氧基)丙烷-2-胺(1.30 g, 71%)。MS m/z (ESI): 380 $[M+H]^+$。

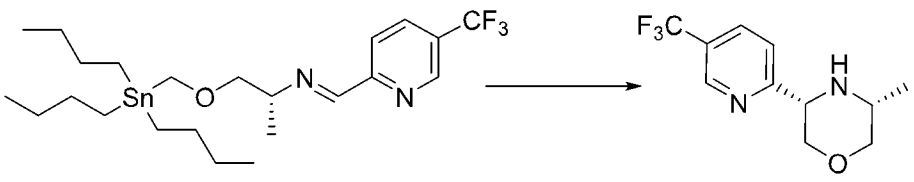
第二步：(R,E)-N-(1-((三丁基甲锡烷基)甲氧基)丙烷-2-基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲亚胺的合成



将((R)-1-((三丁基甲锡烷基)甲氧基)丙烷-2-胺(800 mg, 2.11 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中，加 5-三氟甲基吡啶-2-甲醛(370 mg, 2.11 mmol)和分子筛 (1.50 g, 3.41 mmol)，室温搅拌过夜。反应液过滤，二氯甲烷洗涤，滤液旋蒸浓缩得到(R,E)-N-(1-((三丁基甲锡烷基)甲氧基)丙烷-2-基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲亚胺(1100 mg, 97%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (dt, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (dt, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 3.79-3.63 (m, 3H), 3.43 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.48-1.36 (m, 6H), 1.28-1.18 (m, 9H), 0.95-0.81 (m, 15H).

第三步：((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉的合成

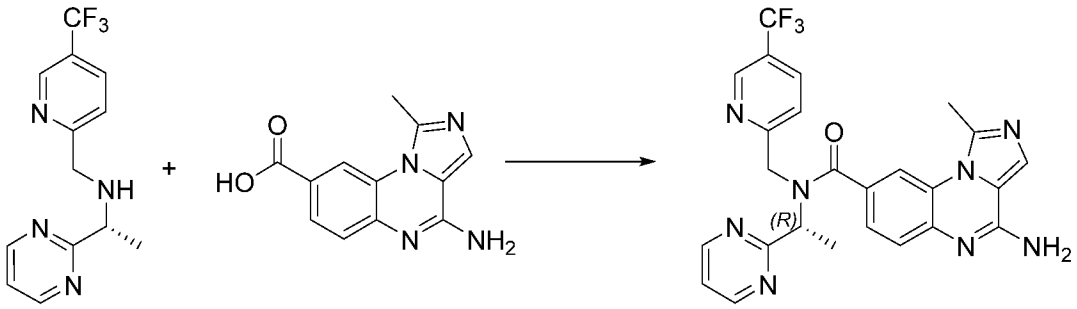


将(S,S)-2,2'-异丙亚基双(4-苯基-2-恶唑啉)(70 mg, 0.21 mmol)溶于六氟异丙醇(10 mL)中，加入三氟甲磺酸铜(151 mg, 0.42 mmol)，室温搅拌过夜。通过注射器往反应液中加入

(R,E)-N-(1-((三丁基甲锡烷基)甲氧基)丙烷-2-基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲亚胺(1113 mg, 2.08 mmol)的六氟异丙醇(5 mL)溶液，室温搅拌 24 小时。反应液用二氯甲烷和氨水溶液稀释，分液，有机相旋蒸浓缩，粗品经反相柱层析分离得到((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉(195 mg, 37%)。MS m/z (ESI): 247 $[M+H]^+$。

Ⅱ．实施例的制备

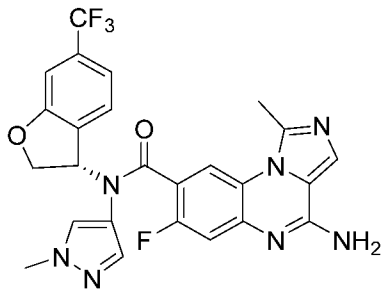
实施例 1：(R)-4-氨基-1-甲基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺的制备



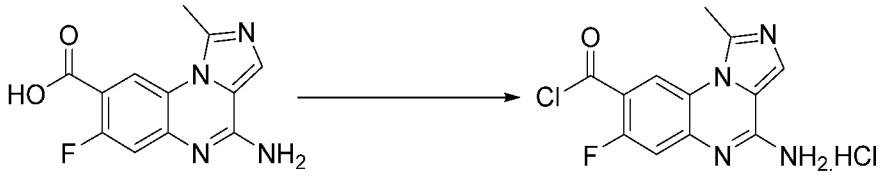
将 4-氨基-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸(30.0 mg, 0.12 mmol)和 2-甲氧基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)乙烷-1-胺(34.9 mmol,0.12 mmol)溶于 N, N 二甲基乙酰胺(3 mL)，加入三吡咯烷基溴化鏻六氟磷酸盐(75.1 mmol, 0.16 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(48.0 mg, 0.37 mmol)，室温搅拌过夜，反应结束后，加水淬灭，乙酸乙酯萃取三次，合并有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，硅胶柱层析分离[9%甲醇-二氯甲烷体系]得到粗品，再用反相柱分离[50%乙腈-10 nM 碳酸氢铵水溶液体系]，冻干后得到(R)-4-氨基-1-甲基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺(18 mg, 28%)。MS m/z (ESI): 507 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88-8.76 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61-7.47 (m, 3H), 7.41 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.00-4.47 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

实施例 2：(S)-4-氨基-7-氟-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺的制备

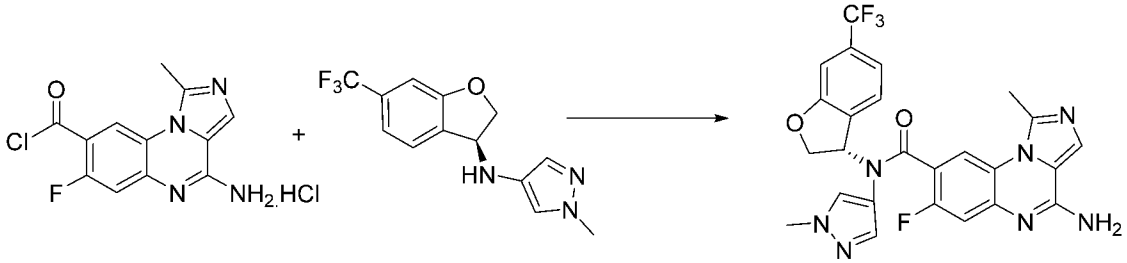


第一步：4-氨基-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰氯盐酸盐的合成



将 4-氨基-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-羧酸(100 mg, 0.38 mmol)置于二氯甲烷(10 mL)，加入盐酸的 1,4-二氧六环(0.5 mL, 2.0 mmol, 4 mol/L)，室温搅拌半小时，反应液减压旋蒸浓缩至干。残留物加入氯化亚砜(1.0 mL, 13.79 mmol)，65℃搅拌反应过夜。反应液减压旋蒸浓缩，残留物加入干燥二氯甲烷(5 mL)，旋蒸浓缩后得到 4-氨基-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰氯盐酸盐(118 mg, 99%)。MS m/z (ESI): 275 $[M+H]^+$。

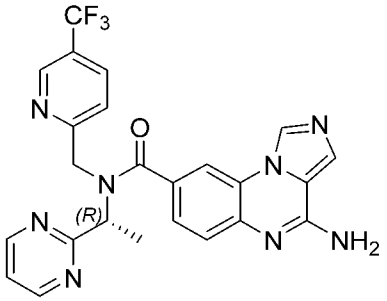
第二步：(S)-4-氨基-7-氟-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-甲酰胺的合成

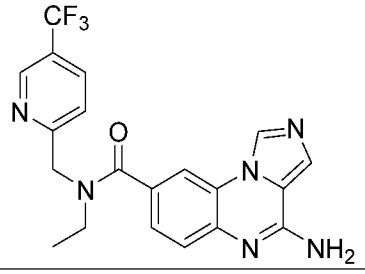
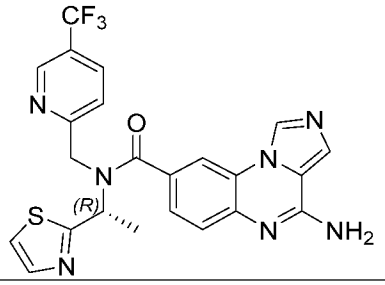
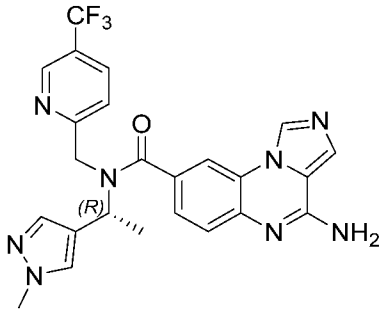
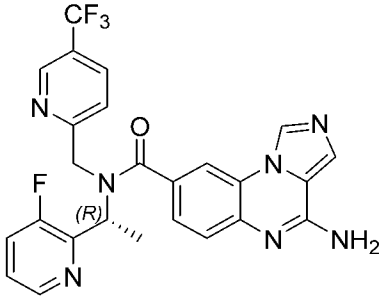
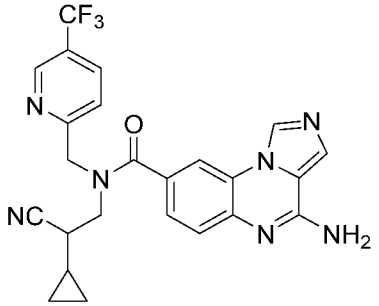
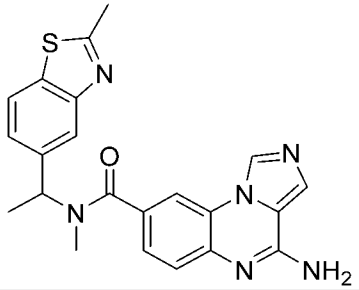


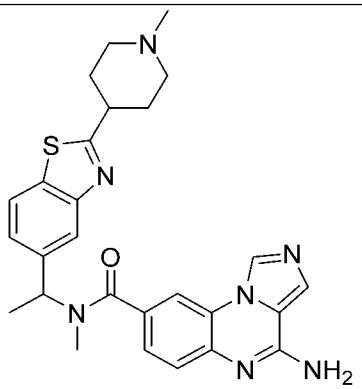
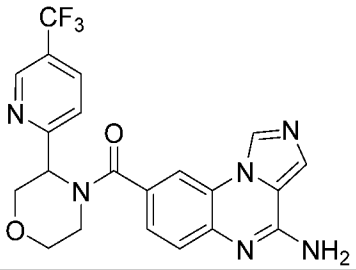
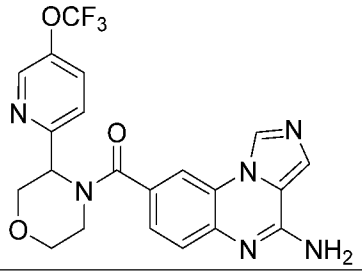
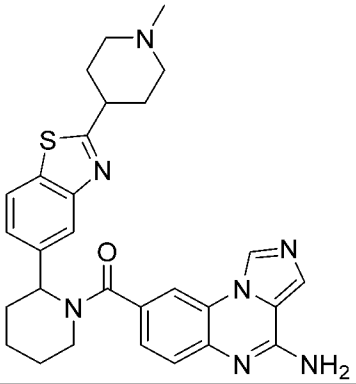
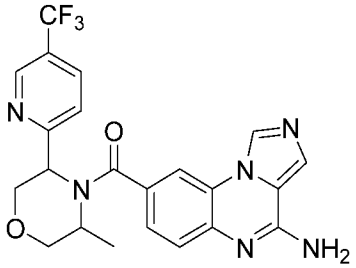
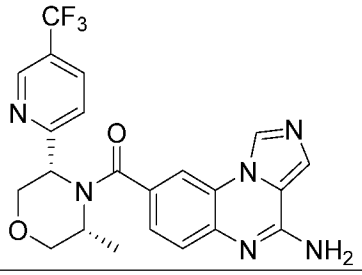
4-氨基-7-氟-1-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰氯盐酸盐(77 mg, 0.24 mmol)置于二氯乙烷中(6 mL)，加入吡啶(0.10 mL, 1.22 mmol)和(S)-1-甲基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-胺(69 mg, 0.24 mmol)，60℃搅拌反应 5 小时。反应结束后，反应液旋蒸浓缩，粗品用反相柱层析分离得到((S)-4-氨基-7-氟-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺(32 mg, 25%)。MS m/z (ESI): 526 $[M+H]^+$。

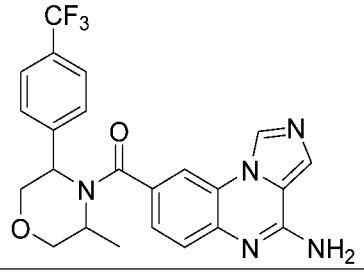
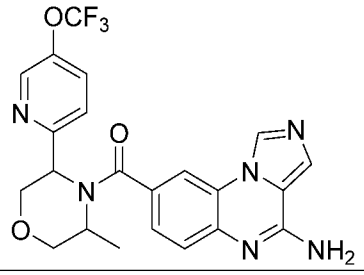
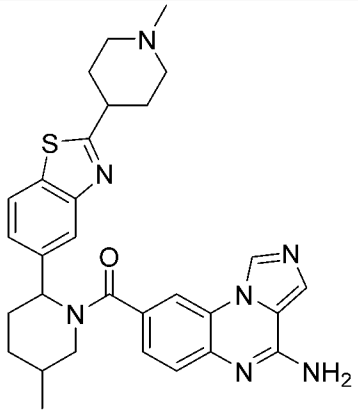
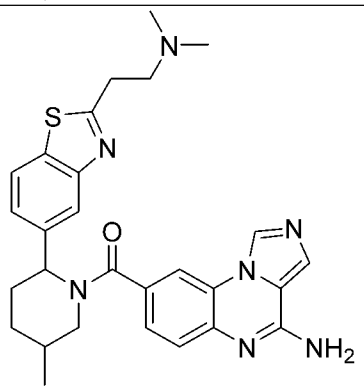
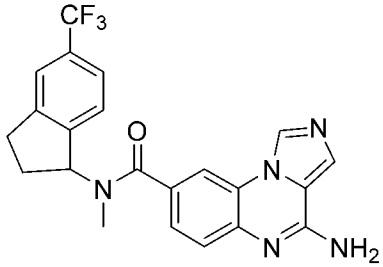
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.88 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 10.6, 4.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.93 (s, 3H).

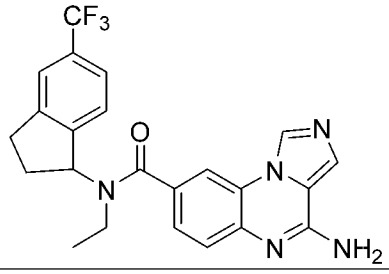
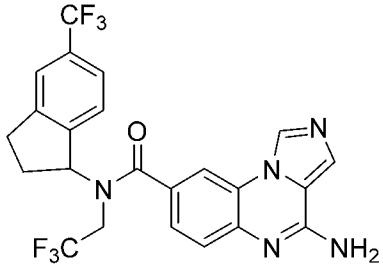
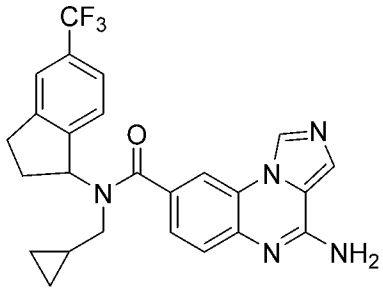
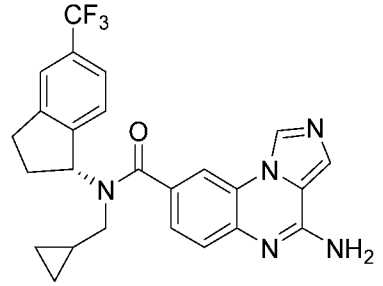
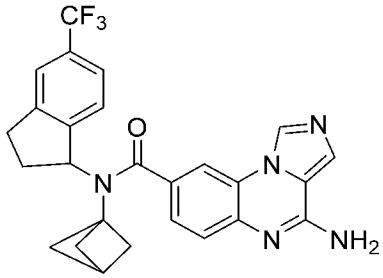
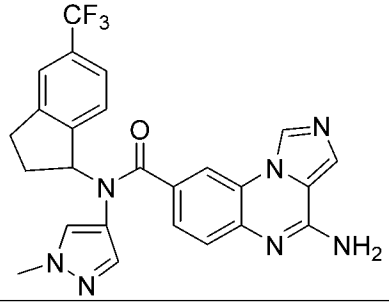
实施例 **3～233** 可参照**实施例 1** 或**实施例 2** 的全部或部分合成方法选择相应的原料进行制备:

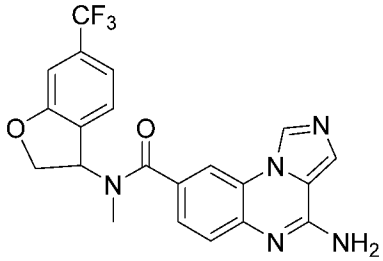
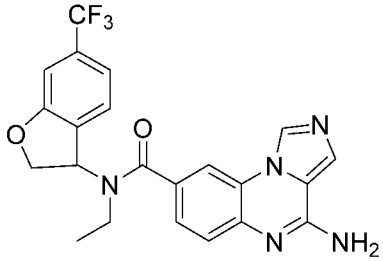
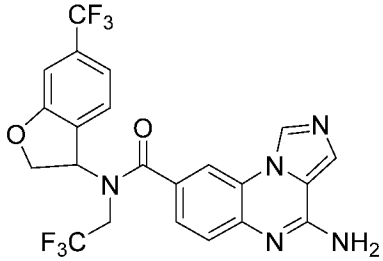
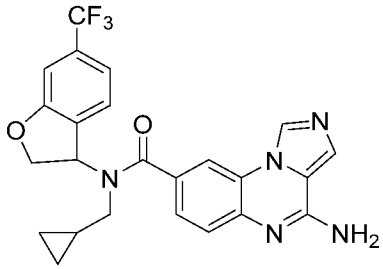
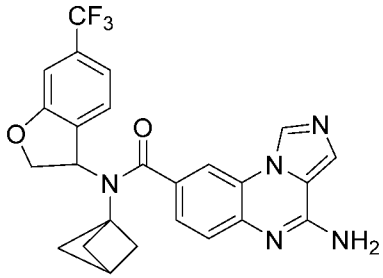
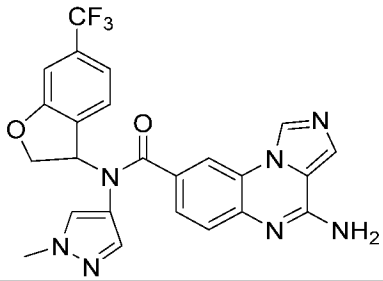
实施例编号	结构式	化学名称	M/Z $[M+H]^+$
3		(R)-4-氨基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**493**

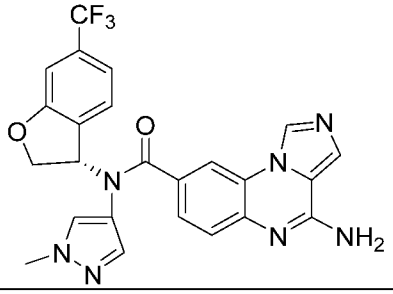
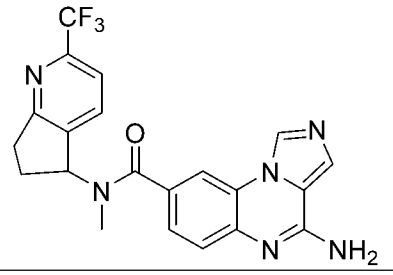
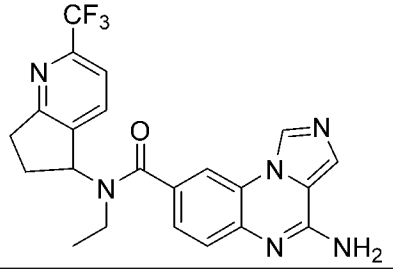
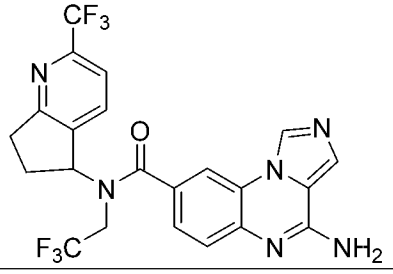
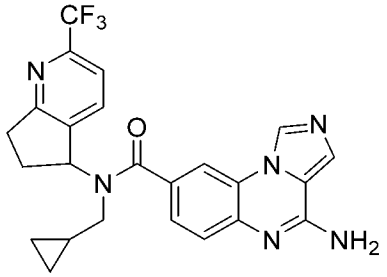
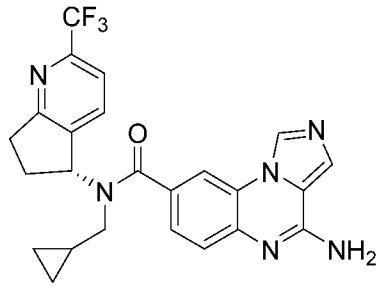
4		4-氨基-N-乙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**415**
5		(R)-4-氨基-N-(1-(噻唑-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**498**
6		(R)-4-氨基-N-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**495**
7		(R)-4-氨基-N-(1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**510**
8		4-氨基-N-(2-氰基-2-环丙基乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**480**
9		4-氨基-N-甲基-N-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)乙基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**416**

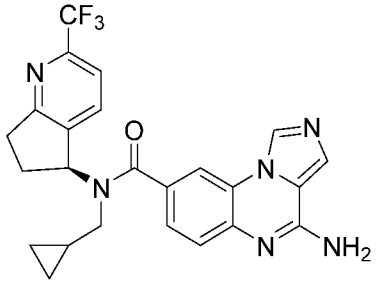
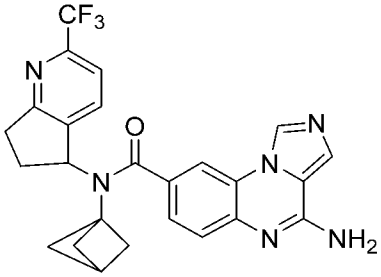
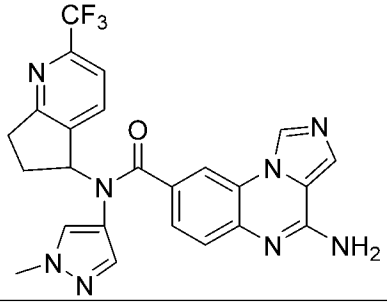
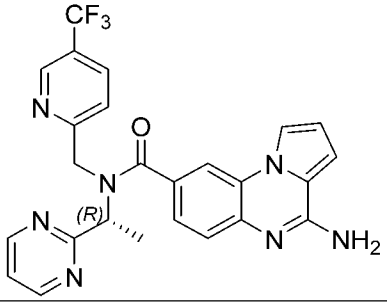
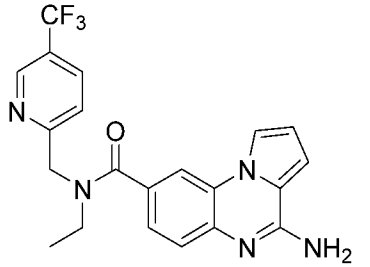
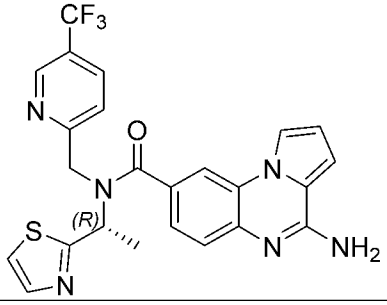
10		4-氨基-N-甲基-N-(1-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)乙基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**500**
11		(4-氨基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**443**
12		(4-氨基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(3-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**459**
13		(4-氨基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)甲酮	**526**
14		(4-氨基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**457**
14a		(4-氨基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)((3R,5S)-3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**457**

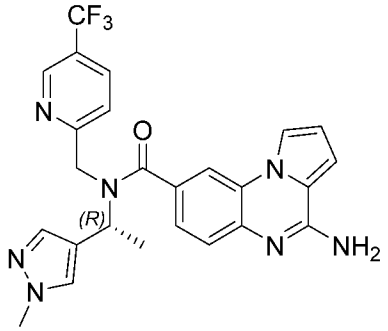
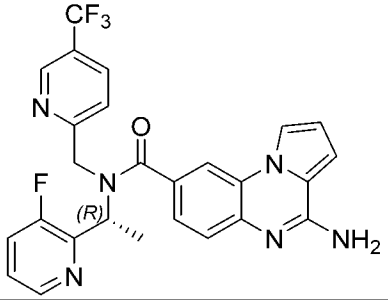
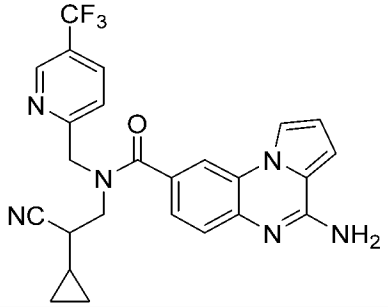
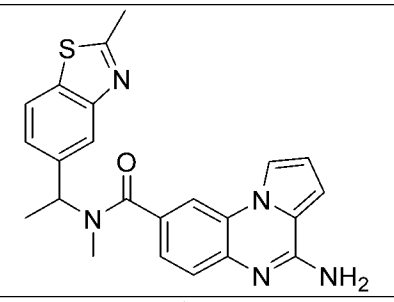
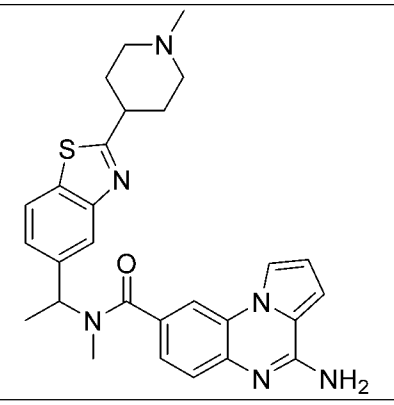
15		(4-氨基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)吗啉代)甲酮	**456**
16		(4-氨基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**473**
17		(4-氨基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)甲酮	**540**
18		(4-氨基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(2-(2-(2-(二甲氨基)乙基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)甲酮	**514**
19		4-氨基-N-甲基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**426**

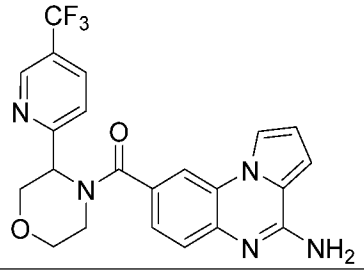
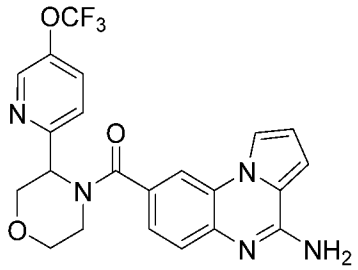
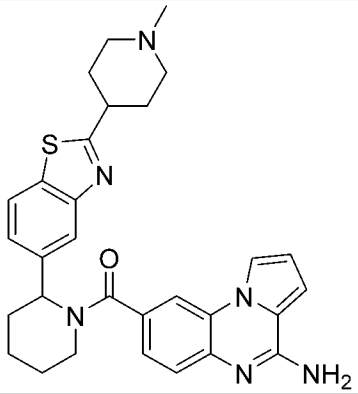
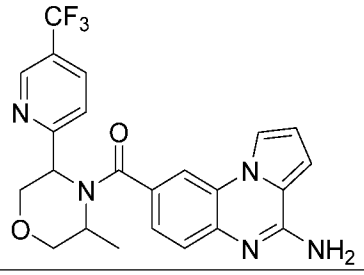
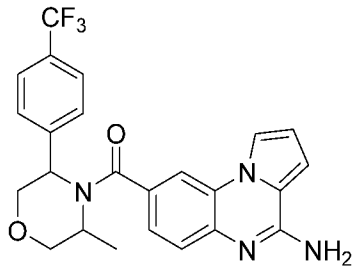
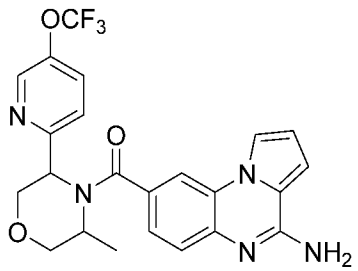
20		4-氨基-N-乙基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**440**
21		4-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**494**
22		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**466**
22a		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**466**
23		4-氨基-N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**478**
24		4-氨基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**492**

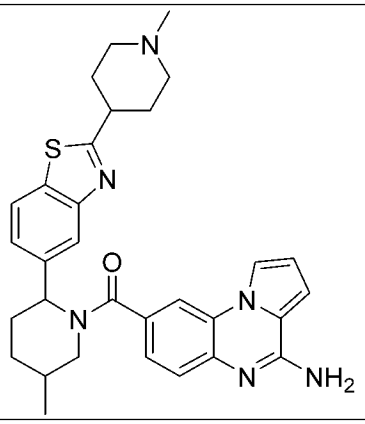
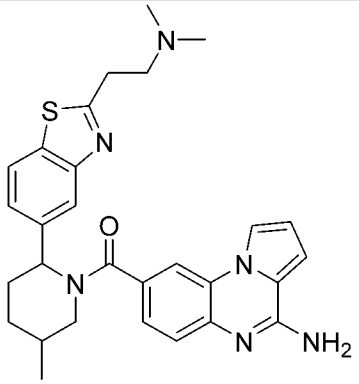
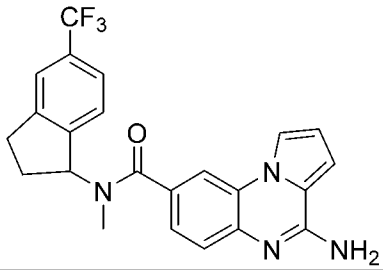
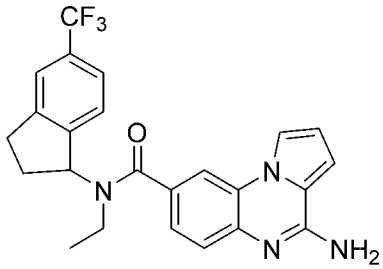
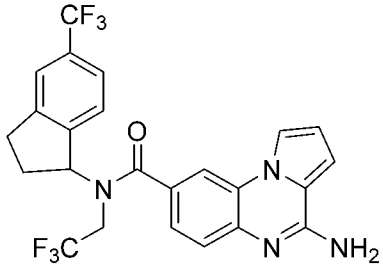
25		4-氨基-N-甲基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**428**
26		4-氨基-N-乙基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**441**
27		4-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**496**
28		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**468**
29		4-氨基-N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**480**
30		4-氨基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**494**

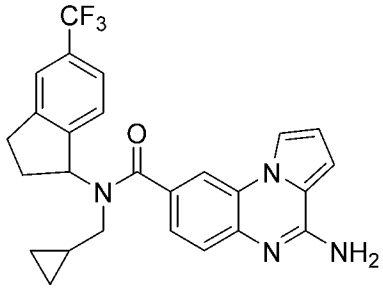
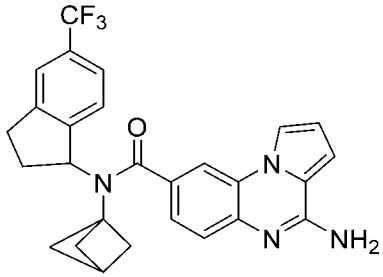
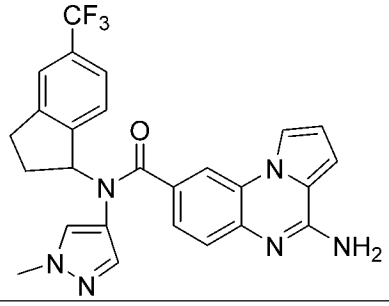
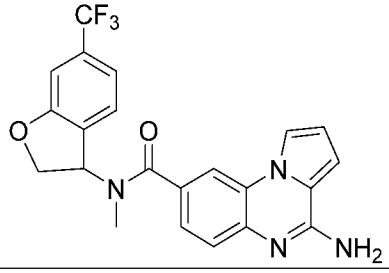
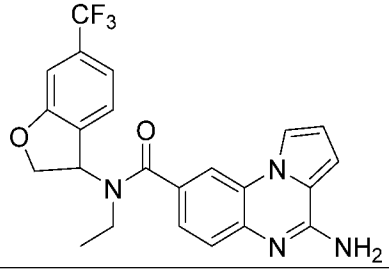
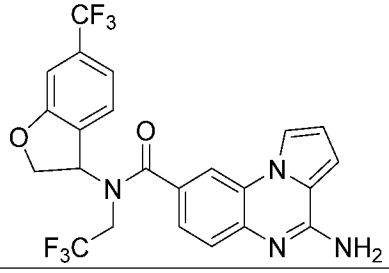
30a		(S)-4-氨基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**494**
31		4-氨基-N-甲基-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**427**
32		4-氨基-N-乙基-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**441**
33		4-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**495**
34		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**467**
34a		(S)-4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**467**

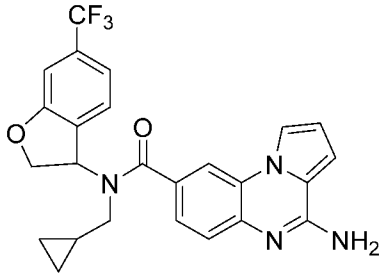
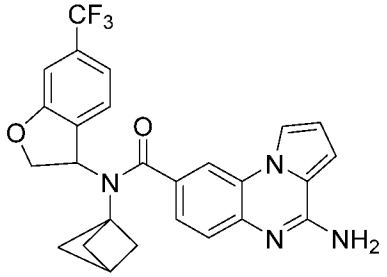
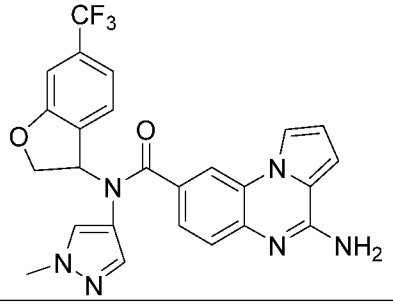
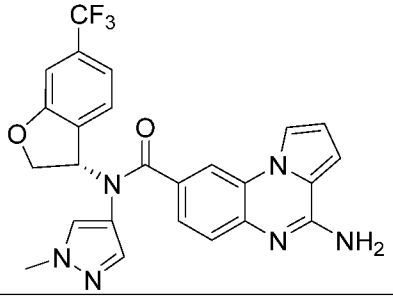
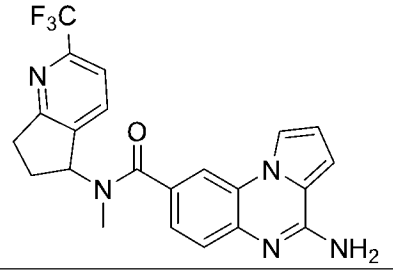
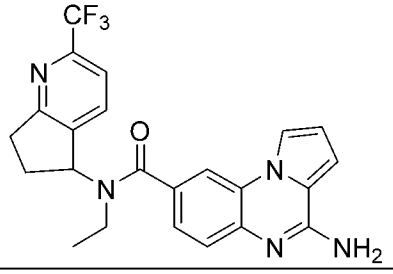
34b		(S)-4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**467**
35		4-氨基-N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**479**
36		4-氨基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**493**
37		(R)-4-氨基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**492**
38		4-氨基-N-乙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**414**
39		(R)-4-氨基-N-(1-(噻唑-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**497**

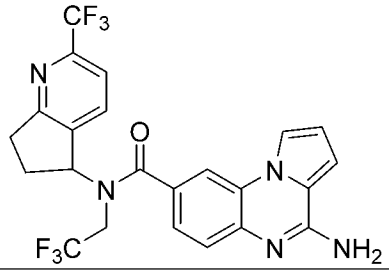
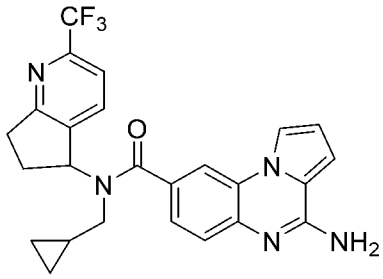
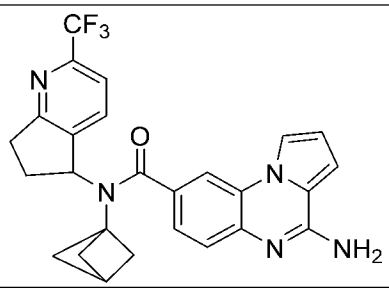
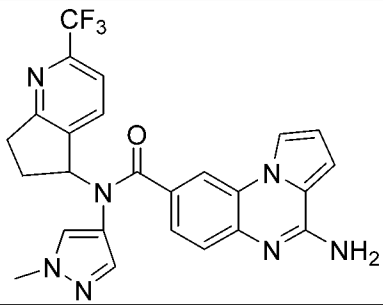
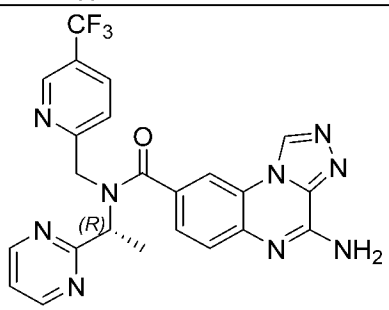
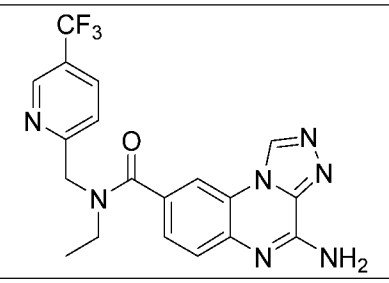
40		(R)-4-氨基-N-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**494**
41		(R)-4-氨基-N-(1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**509**
42		4-氨基-N-(2-氰基-2-环丙基乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**479**
43		4-氨基-N-甲基-N-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)乙基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**416**
44		4-氨基-N-甲基-N-(1-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)乙基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**499**

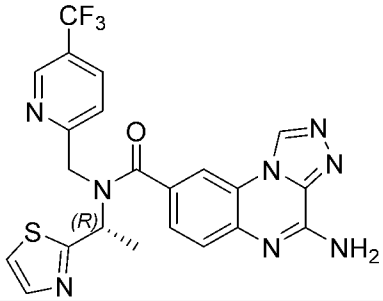
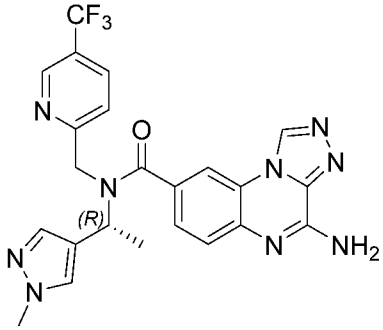
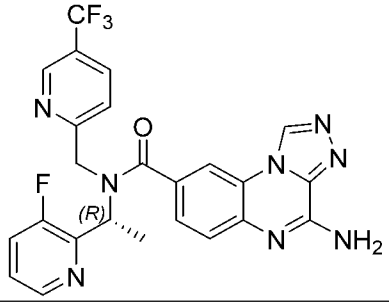
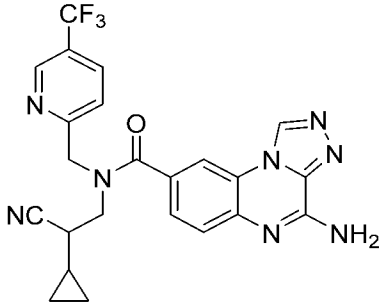
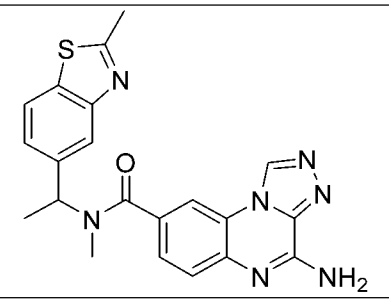
45		(4-氨基吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-基)(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**442**
46		(4-氨基吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-基)(3-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**458**
47		(4-氨基吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-基)(2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)甲酮	**525**
48		(4-氨基吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-基)(3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**456**
49		(4-氨基吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-基)(3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)吗啉代)甲酮	**455**
50		(4-氨基吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-基)(3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**472**

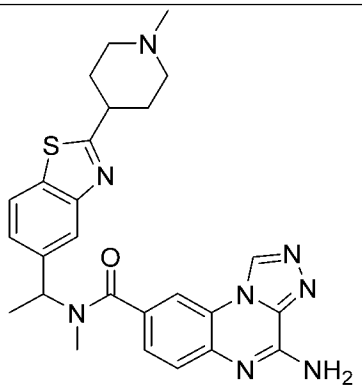
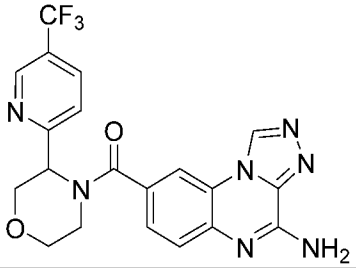
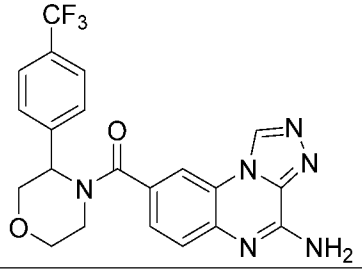
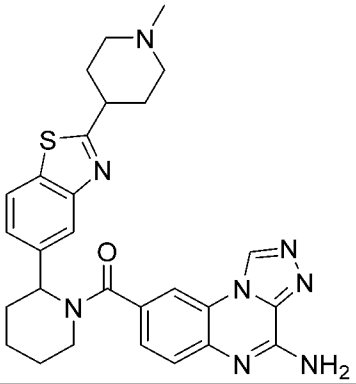
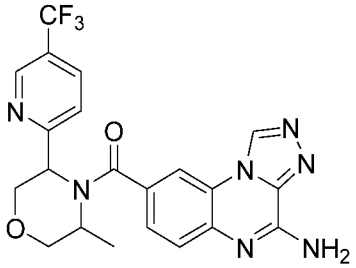
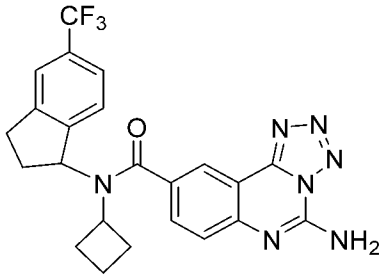
51		(4-氨基吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-基)(5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)甲酮	**539**
52		(4-氨基吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-基)(2-(2-(2-(二甲氨基)乙基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)甲酮	**513**
53		4-氨基-N-甲基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**425**
54		4-氨基-N-乙基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**439**
55		4-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**493**

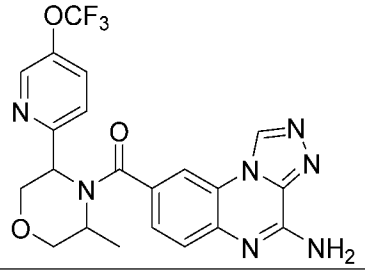
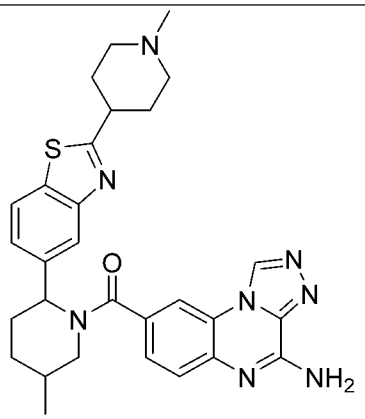
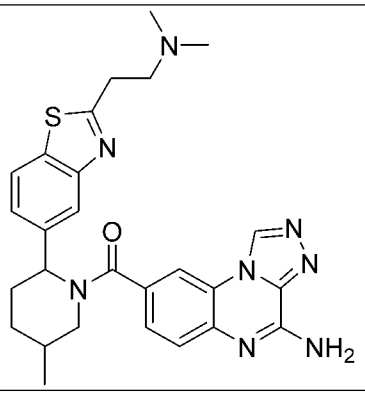
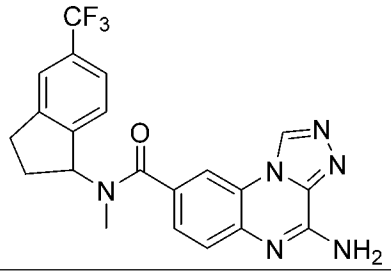
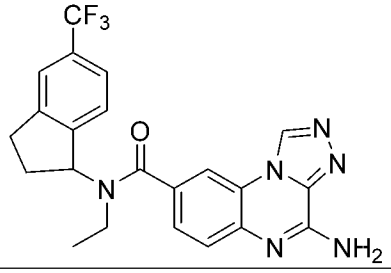
56		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**465**
57		4-氨基-N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**477**
58		4-氨基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**491**
59		4-氨基-N-甲基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**427**
60		4-氨基-N-乙基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**441**
61		4-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**495**

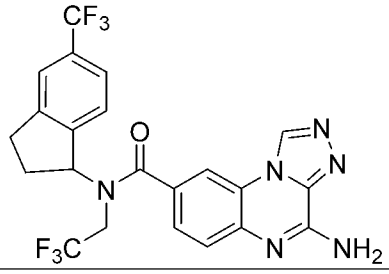
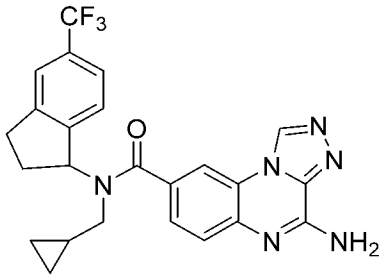
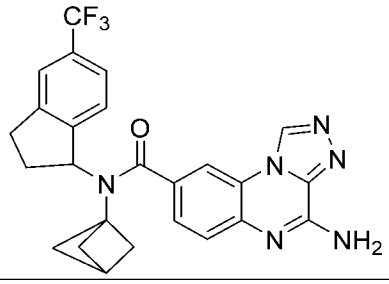
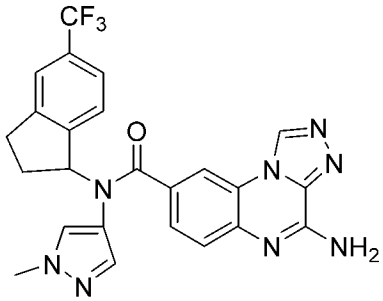
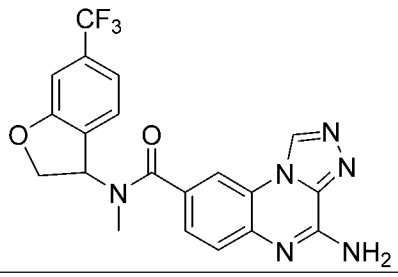
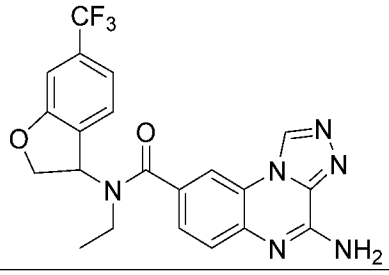
62		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**467**
63		4-氨基-N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**479**
64		4-氨基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**493**
64a		(S)-4-氨基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**493**
65		4-氨基-N-甲基-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**426**
66		4-氨基-N-乙基-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**440**

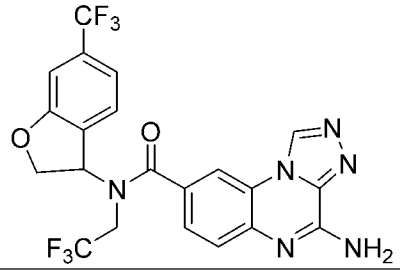
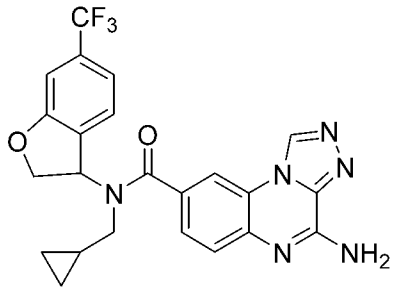
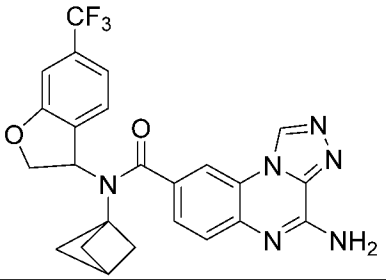
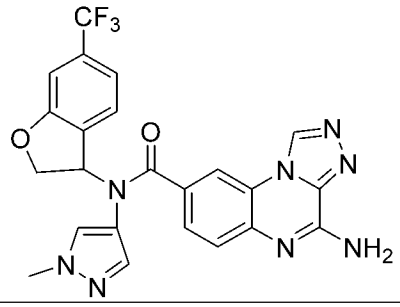
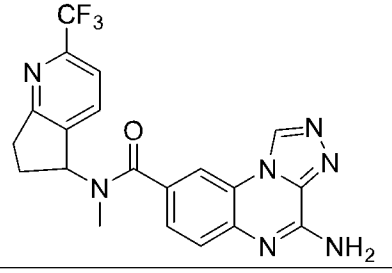
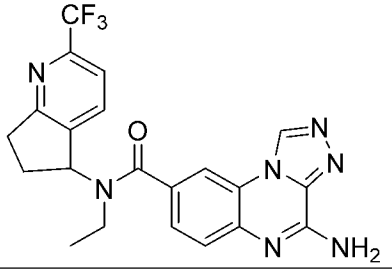
67		4-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**494**
68		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**466**
69		4-氨基-N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**478**
70		4-氨基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**492**
71		(R)-4-氨基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**494**
73		4-氨基-N-乙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**415**

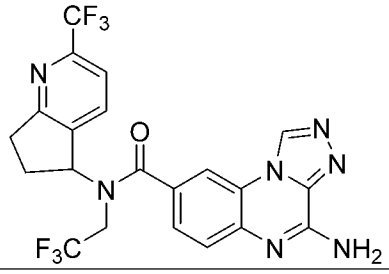
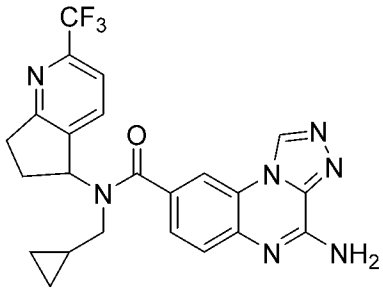
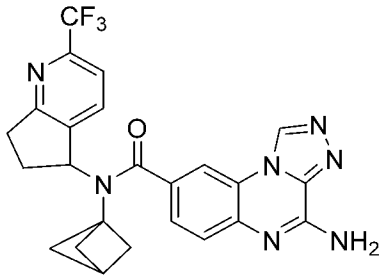
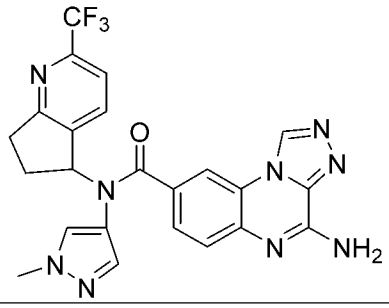
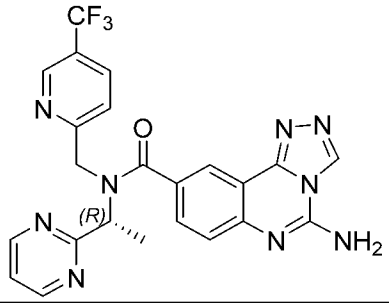
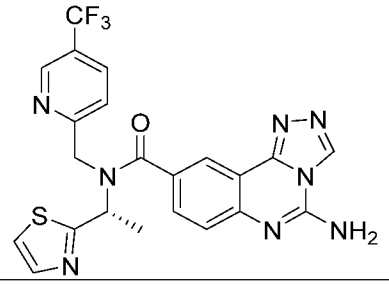
74		(R)-4-氨基-N-(1-(噻唑-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**499**
75		(R)-4-氨基-N-(1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**496**
76		(R)-4-氨基-N-(1-(3-氟吡啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**511**
77		4-氨基-N-(2-氰基-2-环丙基乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**481**
78		4-氨基-N-甲基-N-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**418**

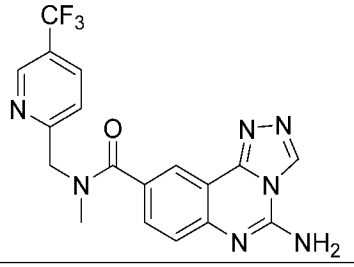
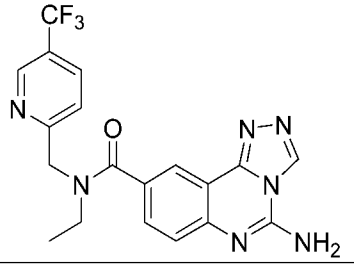
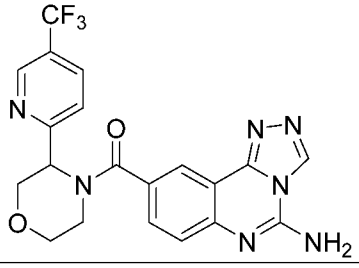
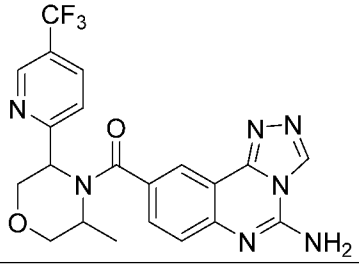
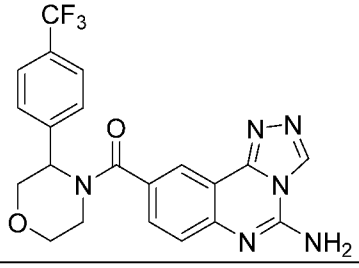
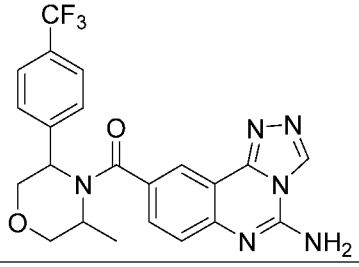
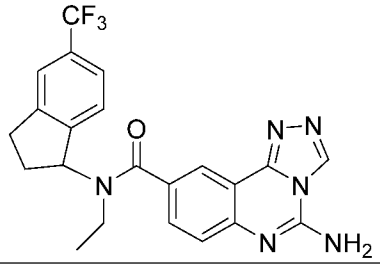
79		4-氨基-N-甲基-N-(1-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**501**
80		(4-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-基)(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**444**
81		(4-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-基)(3-(4-(三氟甲基)苯基)吗啉代)甲酮	**443**
82		(4-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-基)(2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)甲酮	**527**
83		(4-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-基)(3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**457**
84		5-氨基-N-环丁基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)四唑并[1,5-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**468**

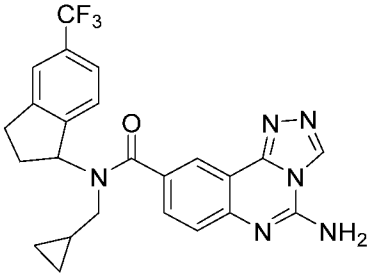
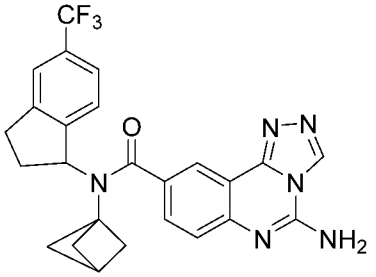
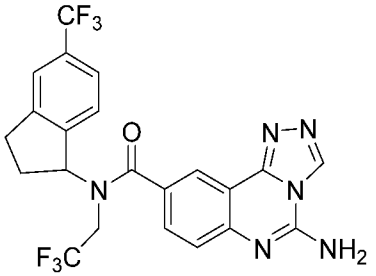
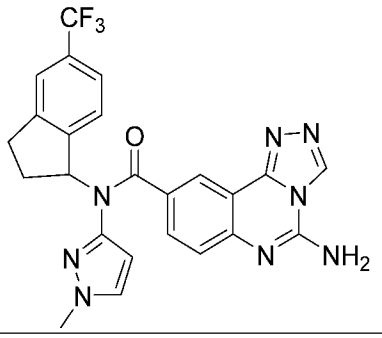
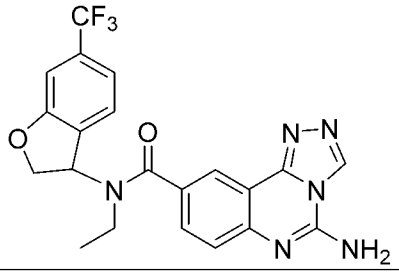
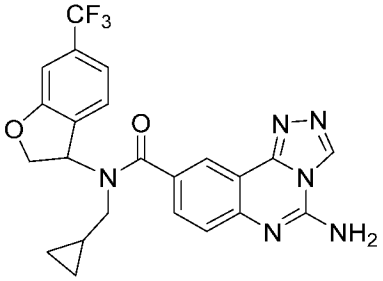
85		(4-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-基)(3-甲基-5-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**474**
86		(4-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-基)(5-甲基-2-(2-(1-甲基哌啶-4-基)苯并[d]噻唑-5-基)哌啶-1-基)甲酮	**541**
87		(4-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-基)(2-(2-(2-(二甲氨基)乙基)苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)甲酮	**515**
88		4-氨基-N-甲基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**427**
89		4-氨基-N-乙基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**441**

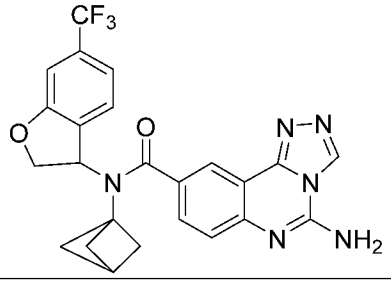
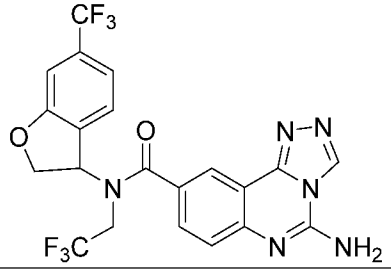
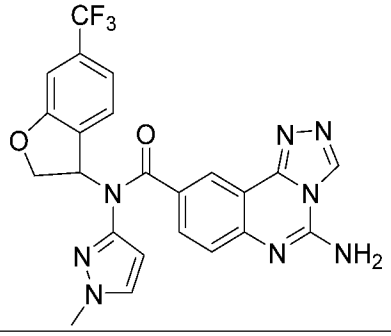
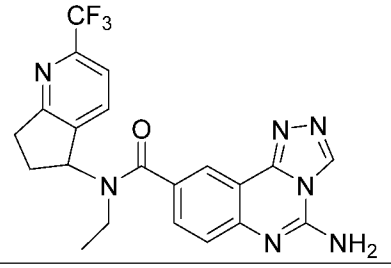
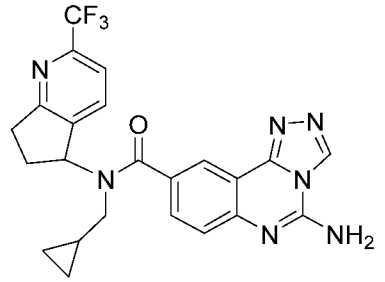
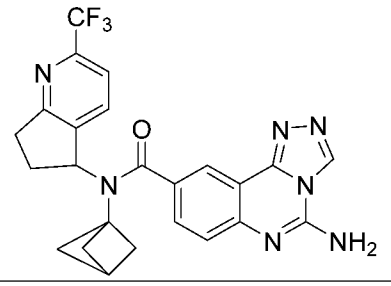
90		4-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**495**
91		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**467**
92		4-氨基-N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**479**
93		4-氨基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**493**
94		4-氨基-N-甲基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**429**
95		4-氨基-N-乙基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**443**

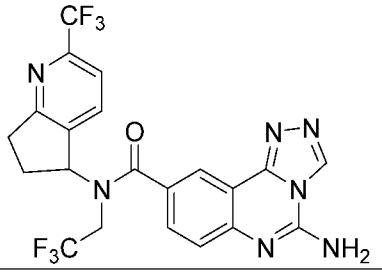
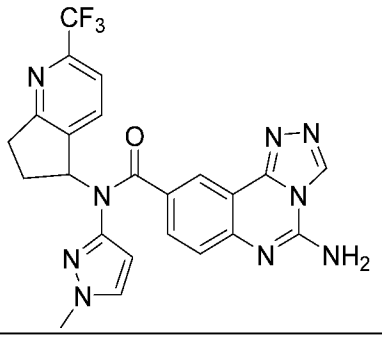
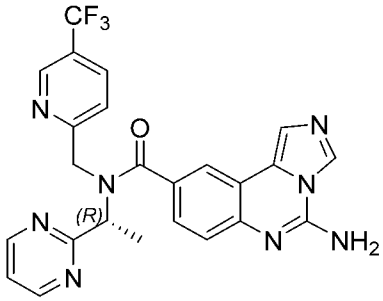
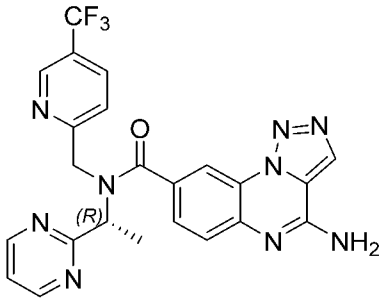
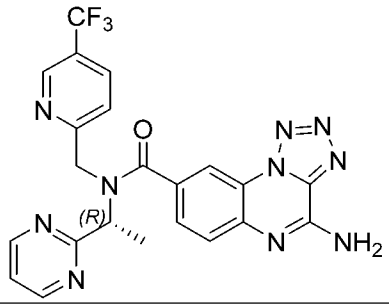
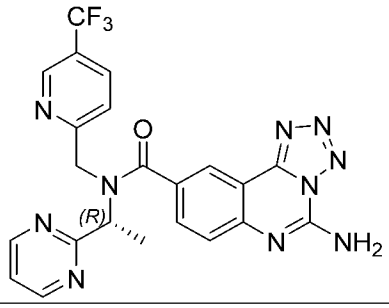
96		4-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**497**
97		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**469**
98		4-氨基-N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**481**
99		4-氨基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**495**
100		4-氨基-N-甲基-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**428**
101		4-氨基-N-乙基-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**442**

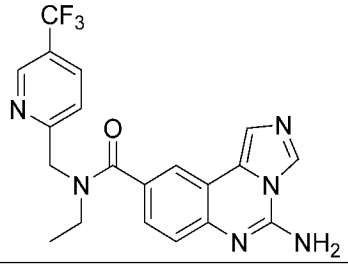
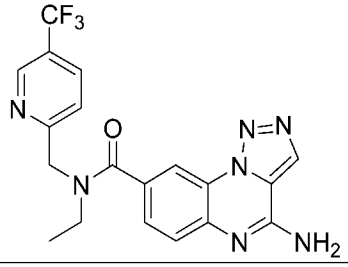
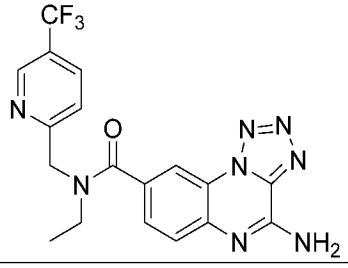
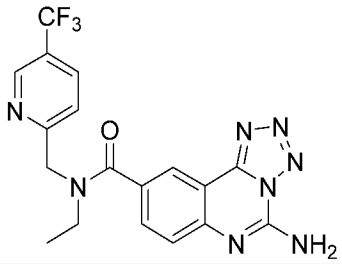
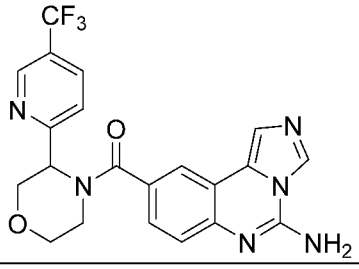
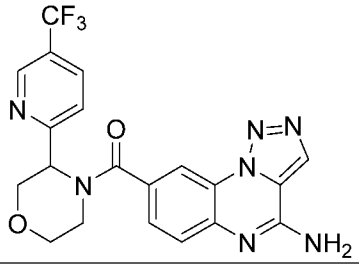
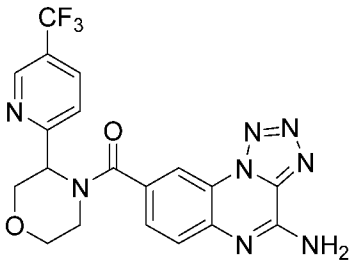
102		4-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**496**
103		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**468**
104		4-氨基-N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**480**
105		4-氨基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**494**
106		(R)-5-氨基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**494**
107		(R)-5-氨基-N-(1-(噻唑-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**499**

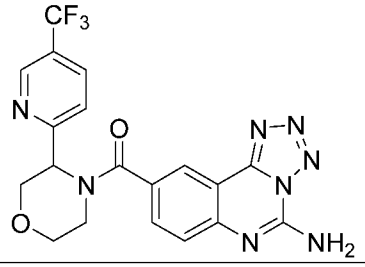
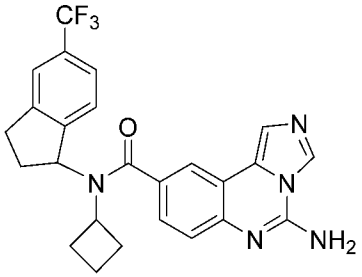
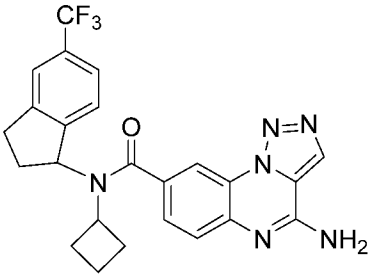
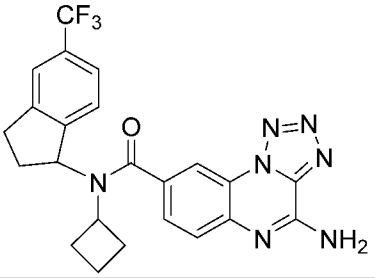
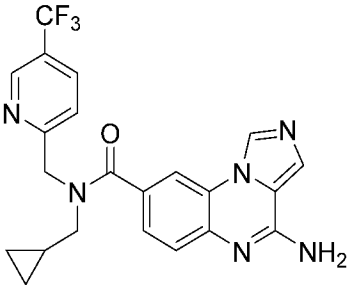
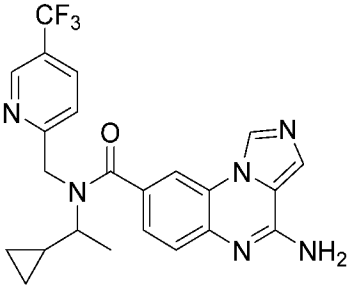
108		5-氨基-N-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**402**
109		5-氨基-N-乙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**416**
110		(5-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-基)(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**444**
111		(5-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-基)(3-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**458**
112		(5-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-基)(3-(4-(三氟甲基)苯基)吗啉代)甲酮	**443**
113		(5-氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-基)(3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)吗啉代)甲酮	**457**
114		5-氨基-N-乙基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**441**

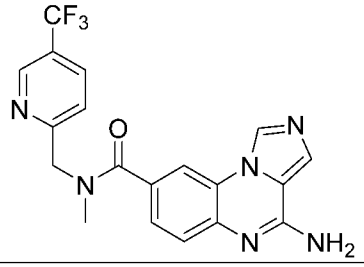
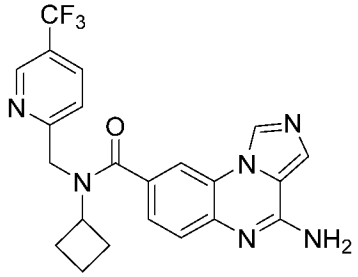
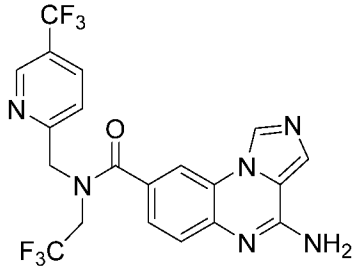
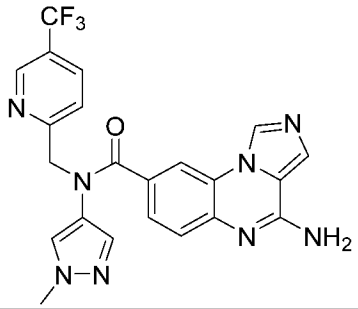
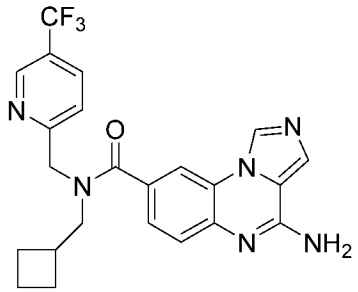
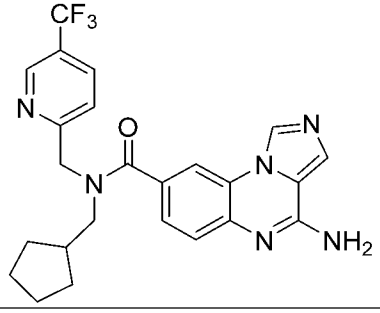
115		5-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**467**
116		5-氨基-N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**479**
117		5-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**495**
118		5-氨基-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**493**
119		5-氨基-N-乙基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**443**
120		5-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**469**

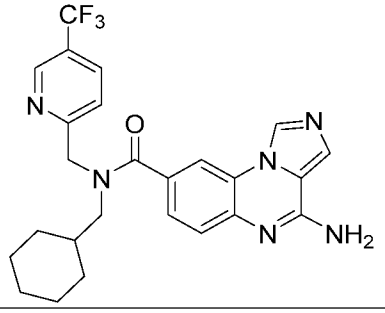
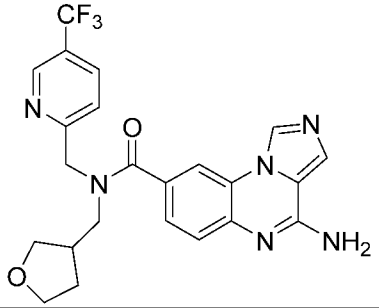
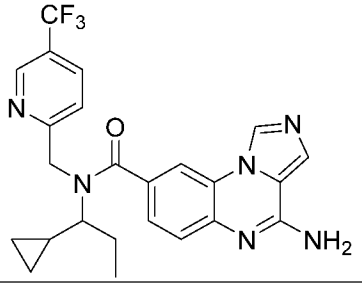
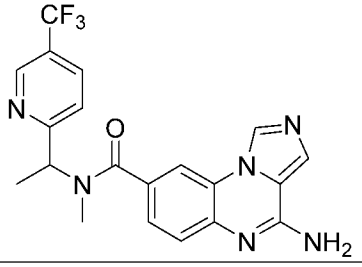
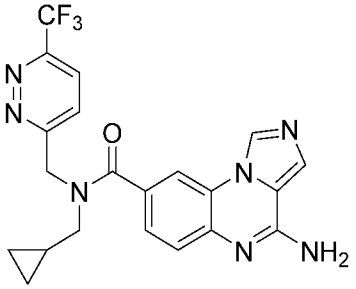
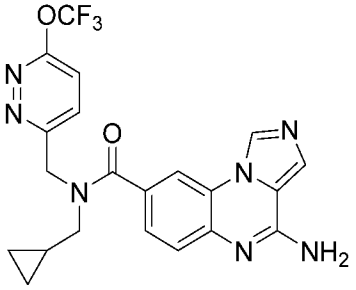
121		5-氨基-N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**481**
122		5-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**497**
123		5-氨基-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**495**
124		5-氨基-N-乙基-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**442**
125		5-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**468**
126		5-氨基-N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**480**

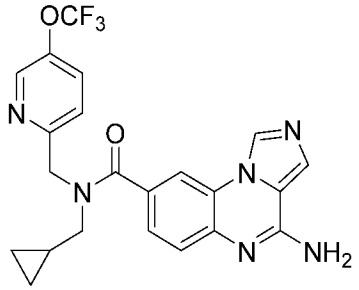
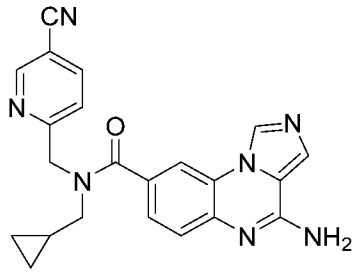
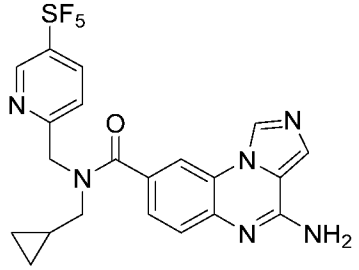
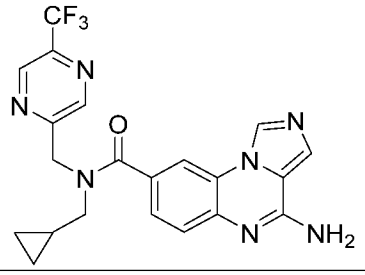
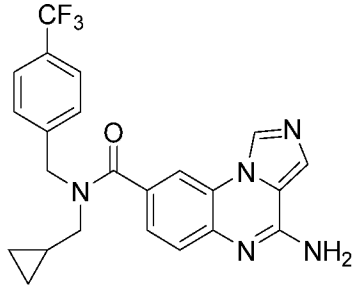
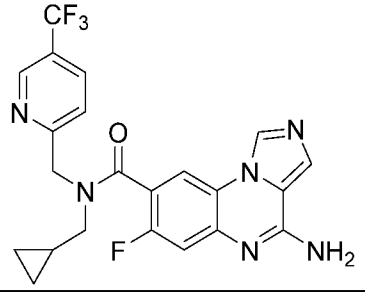
127		5-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**496**
128		5-氨基-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**494**
129		(R)-5-氨基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**493**
130		(R)-4-氨基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**494**
131		(R)-4-氨基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)四唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**495**
132		(R)-5-氨基-N-(1-(嘧啶-2-基)乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)四唑并[1,5-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**495**

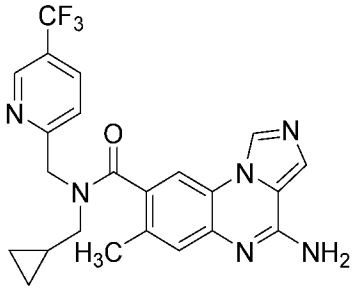
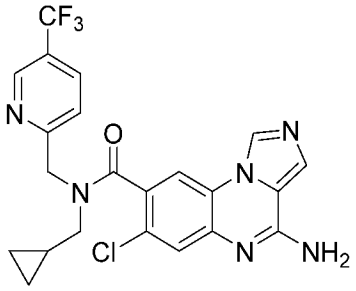
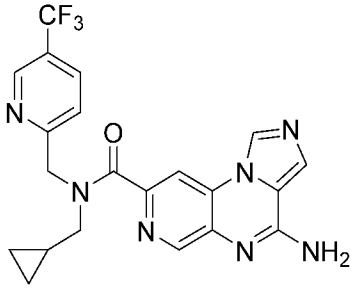
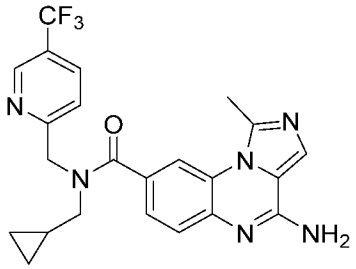
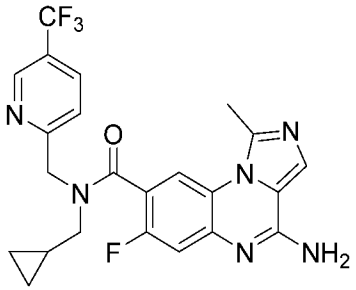
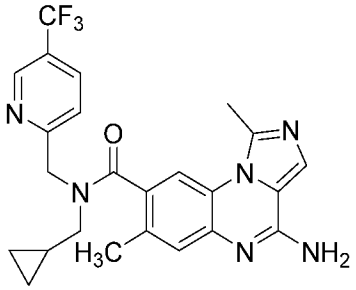
133		5-氨基-N-乙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**415**
134		4-氨基-N-乙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**416**
135		4-氨基-N-乙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)四唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**417**
136		5-氨基-N-乙基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)四唑并[1,5-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**417**
137		(5-氨基咪唑并[1,5-c]喹唑啉-9-基)(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**443**
138		(4-氨基-[1,2,3]三唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**444**
139		(4-氨基四唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**445**

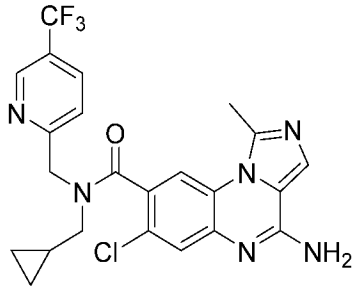
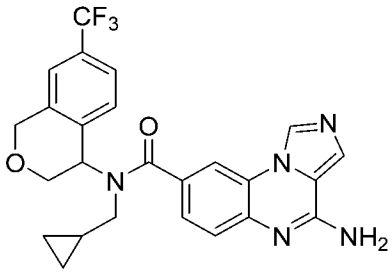
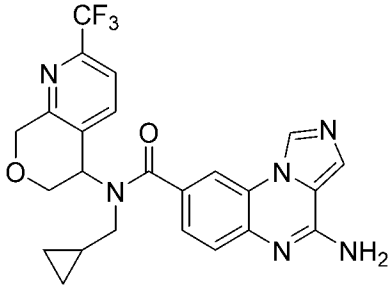
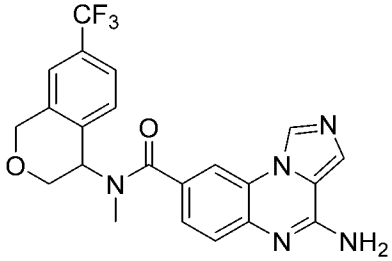
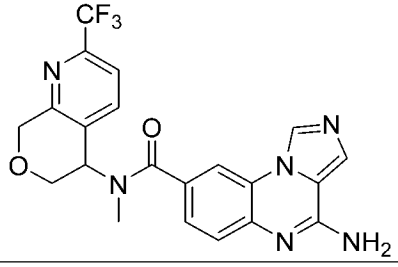
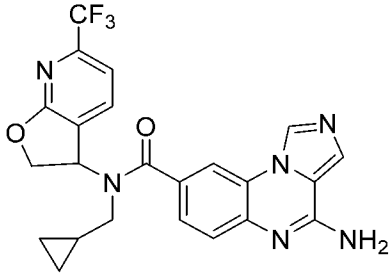
140		(5-氨基四唑并[1,5-c]喹唑啉-9-基)(3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吗啉代)甲酮	**445**
141		5-氨基-N-环丁基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-c]喹唑啉-9-甲酰胺	**466**
142		4-氨基-N-环丁基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-[1,2,3]三唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**467**
143		4-氨基-N-环丁基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)四唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**468**
144		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**441**
145		4-氨基-N-(1-环丙基乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**455**

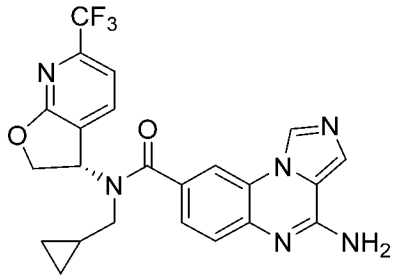
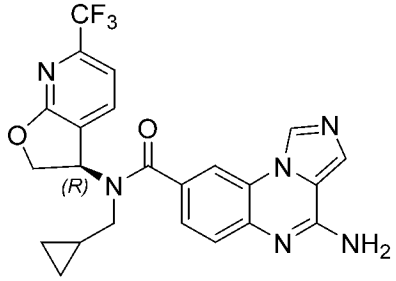
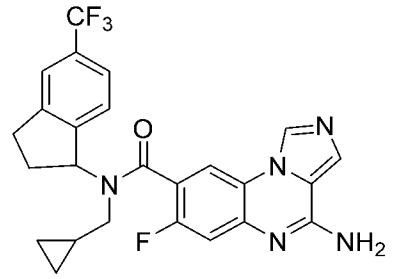
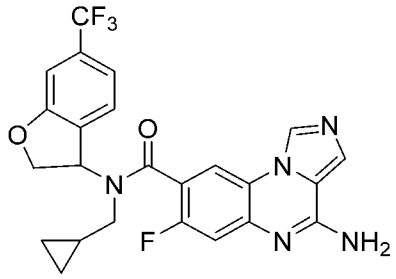
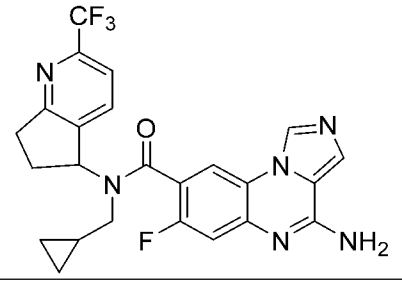
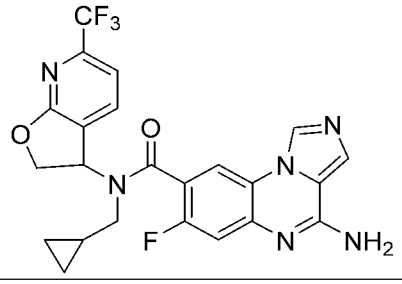
146		4-氨基-N-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**401**
147		4-氨基-N-环丁基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**441**
148		4-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**469**
149		4-氨基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**468**
150		4-氨基-N-(环丁基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**455**
151		4-氨基-N-(环戊基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**469**

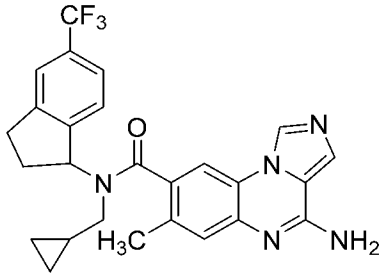
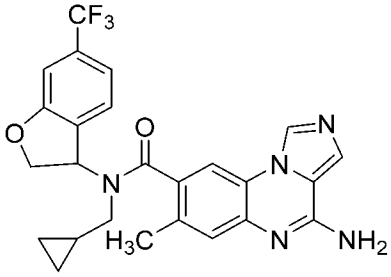
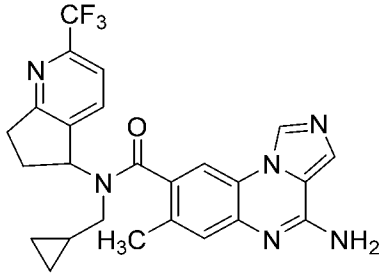
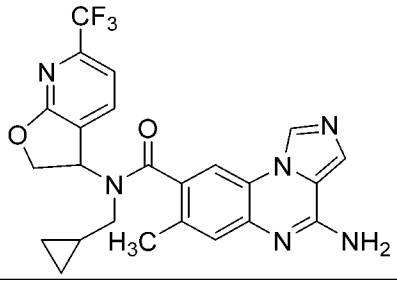
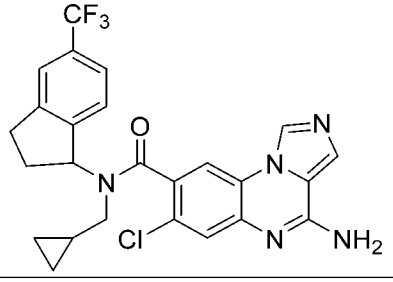
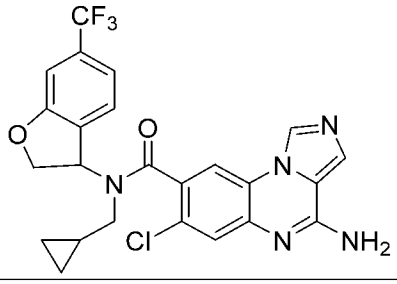
152		4-氨基-N-(环己基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**483**
153		4-氨基-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**471**
154		4-氨基-N-(1-环丙基丙基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**469**
155		4-氨基-N-甲基-N-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**415**
156		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**442**
157		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-((6-(三氟甲氧基)哒嗪-3-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**458**

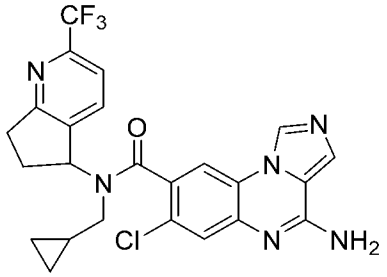
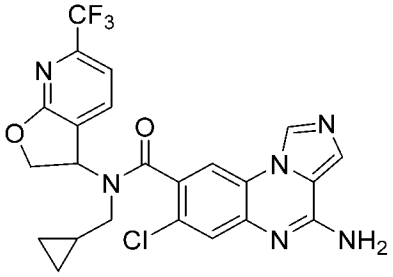
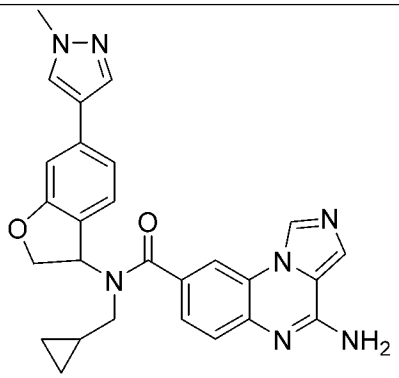
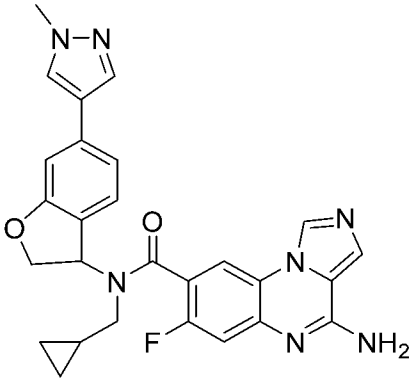
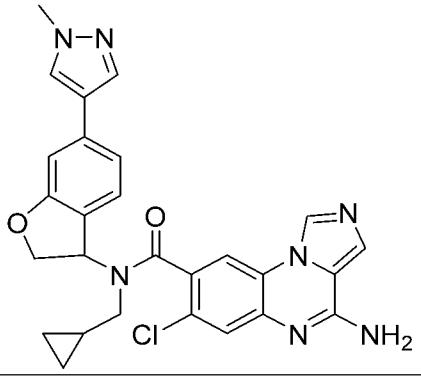
158		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-((5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**457**
159		4-氨基-N-((5-氰基吡啶-2-基)甲基)-N-(环丙基甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**398**
160		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-((5-(五氟-λ⁶-硫烷基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**499**
161		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**440**
162		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(4-(三氟甲基)苯甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**440**
163		4-氨基-N-(环丙基甲基)-7-氟-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**459**

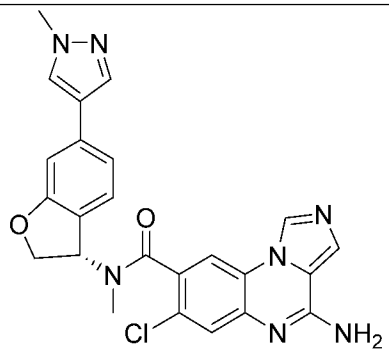
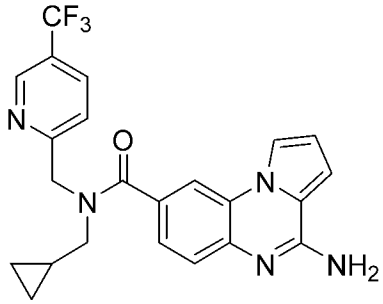
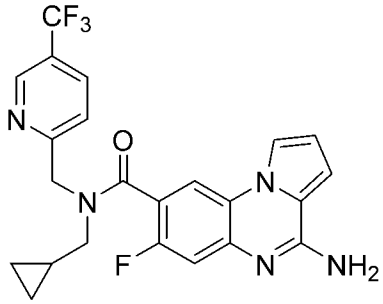
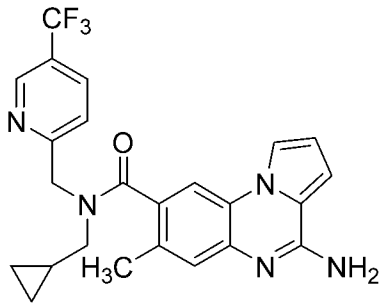
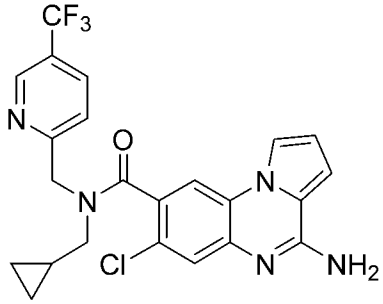
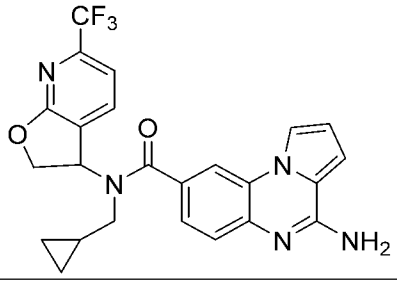
164		4-氨基-N-(环丙基甲基)-7-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**455**
165		4-氨基-7-氯-N-(环丙基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**475**
166		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶并[3,4-e]吡嗪-8-甲酰胺	**442**
167		4-氨基-N-(环丙基甲基)-1-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**455**
168		4-氨基-N-(环丙基甲基)-7-氟-1-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**473**
169		4-氨基-N-(环丙基甲基)-1,7-二甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**469**

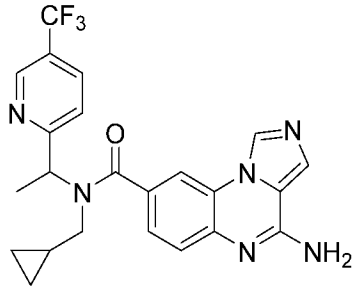
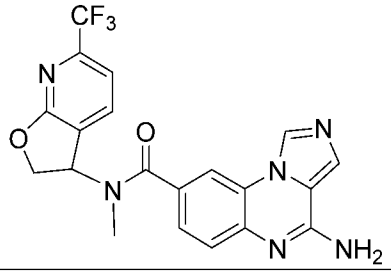
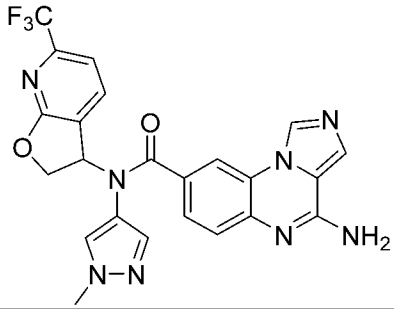
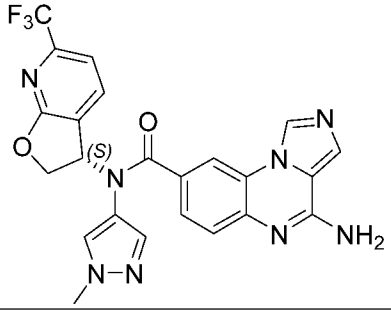
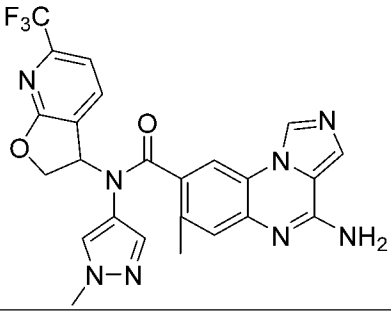
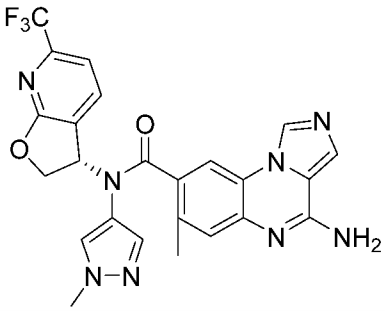
170		4-氨基-7-氯-N-(环丙基甲基)-1-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**489**
171		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(7-(三氟甲基)异色烷-4-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**482**
178		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(2-(三氟甲基)-5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**483**
179		4-氨基-N-甲基-N-(7-(三氟甲基)异色烷-4-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**442**
180		4-氨基-N-甲基-N-(2-(三氟甲基)-5,8-二氢-6H-吡喃并[3,4-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**443**
181		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**469**

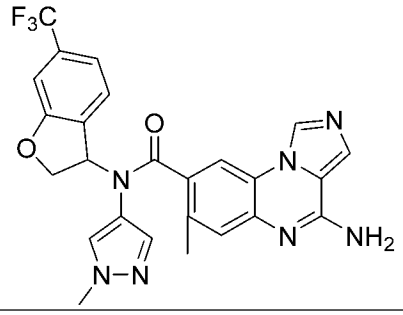
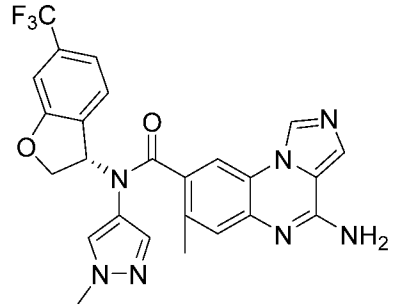
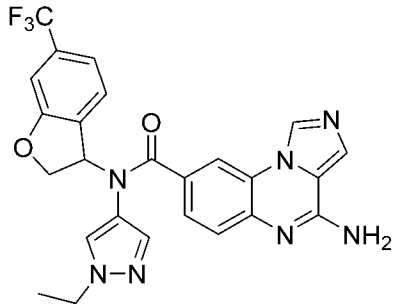
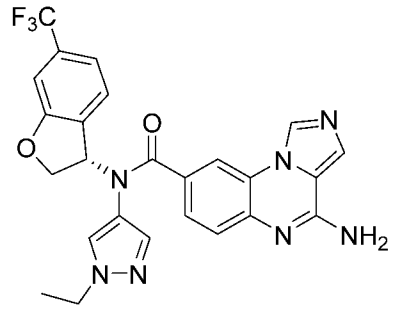
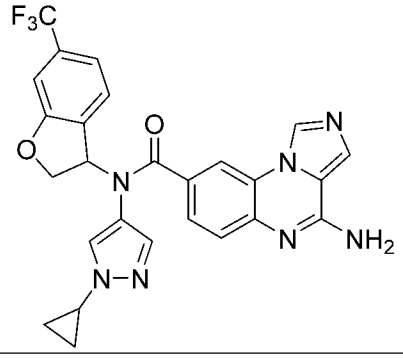
181a		(S)-4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**469**
181b		(R)-4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**469**
182		4-氨基-N-(环丙基甲基)-7-氟-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**484**
183		4-氨基-N-(环丙基甲基)-7-氟-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**486**
184		4-氨基-N-(环丙基甲基)-7-氟-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**485**
185		4-氨基-N-(环丙基甲基)-7-氟-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**487**

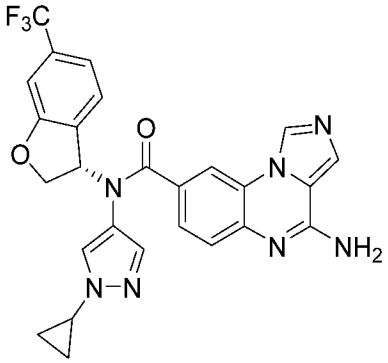
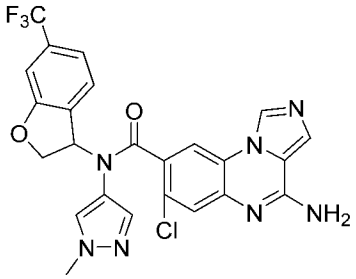
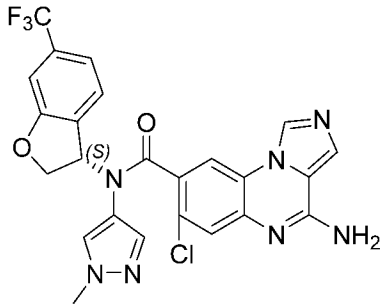
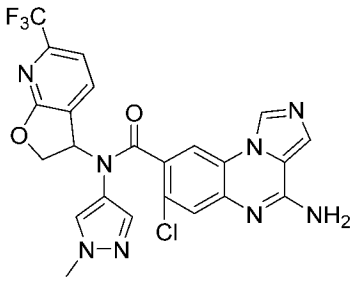
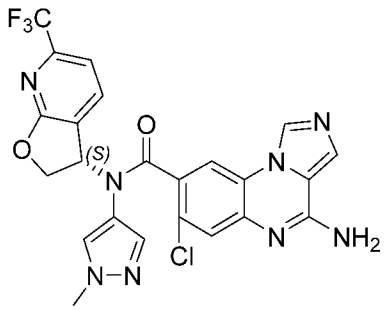
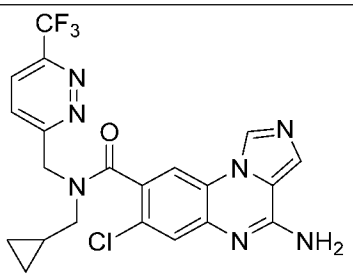
186		4-氨基-N-(环丙基甲基)-7-甲基-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**480**
187		4-氨基-N-(环丙基甲基)-7-甲基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**482**
188		4-氨基-N-(环丙基甲基)-7-甲基-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**481**
189		4-氨基-N-(环丙基甲基)-7-甲基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**483**
190		4-氨基-7-氯-N-(环丙基甲基)-N-(5-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**500**
191		4-氨基-7-氯-N-(环丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**502**

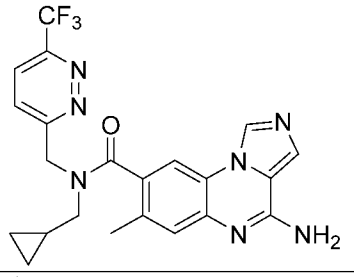
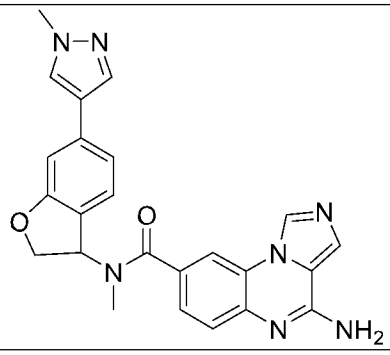
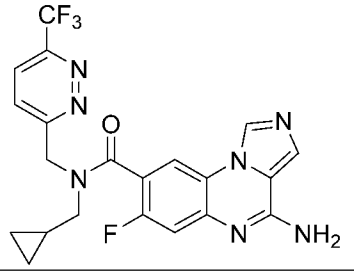
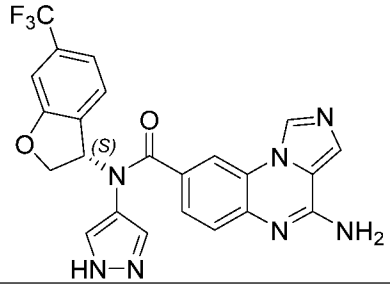
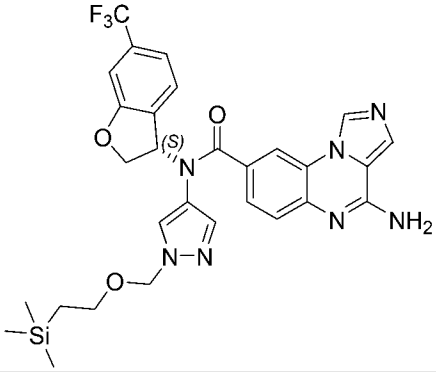
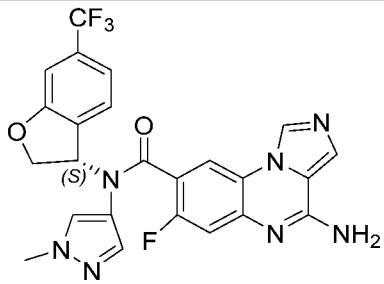
192		4-氨基-7-氯-N-(环丙基甲基)-N-(2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-5-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**501**
193		4-氨基-7-氯-N-(环丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**503**
194		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**480**
195		4-氨基-N-(环丙基甲基)-7-氟-N-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**498**
196		4-氨基-7-氯-N-(环丙基甲基)-N-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**514**

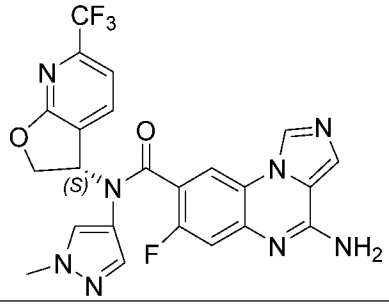
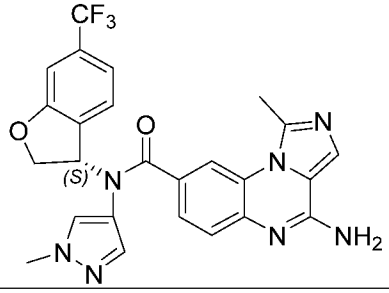
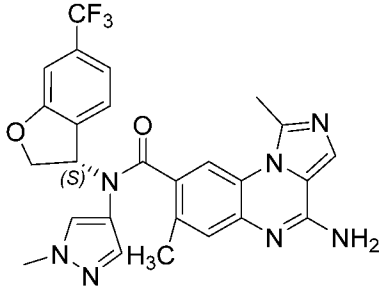
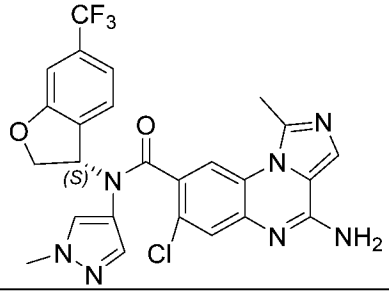
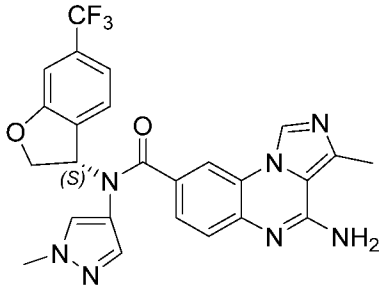
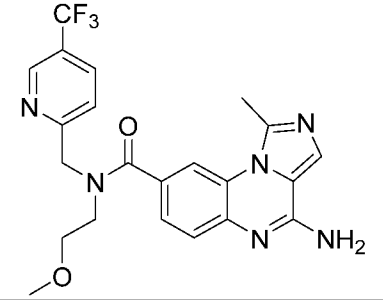
197		(S)-4-氨基-7-氯-N-甲基-N-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**474**
198		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**440**
199		4-氨基-N-(环丙基甲基)-7-氟-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**458**
200		4-氨基-N-(环丙基甲基)-7-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**454**
201		4-氨基-7-氯-N-(环丙基甲基)-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**474**
202		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**468**

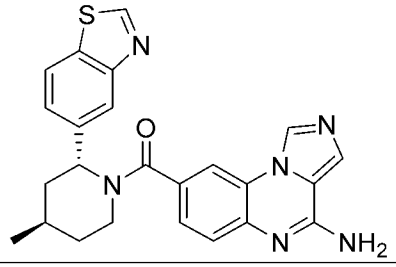
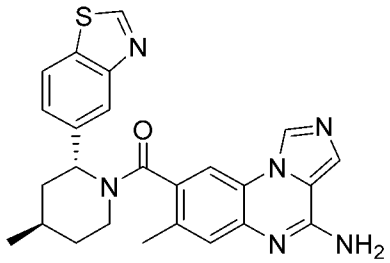
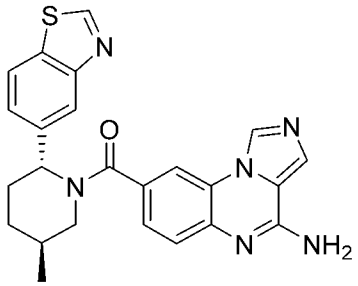
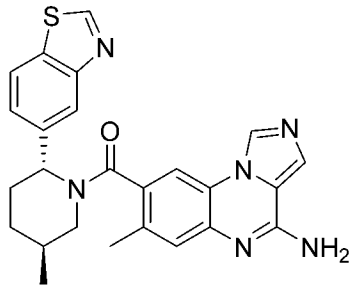
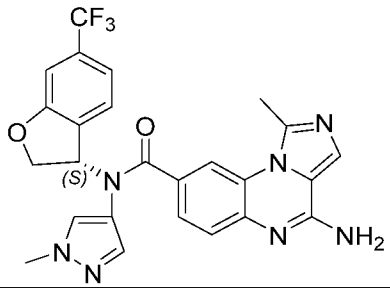
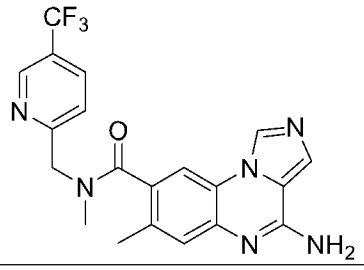
203		4-氨基-N-(环丙基甲基)-N-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**455**
204		4-氨基-N-甲基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**429**
205		4-氨基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**495**
205a		(S)-4-氨基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**495**
206		4-氨基-7-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**509**
206a		(S)-4-氨基-7-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**509**

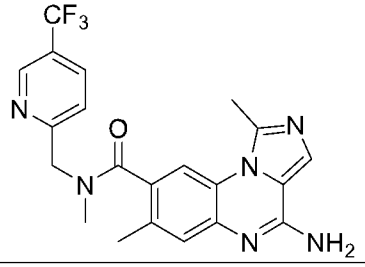
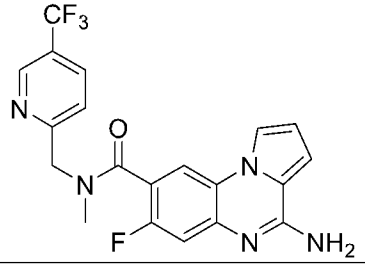
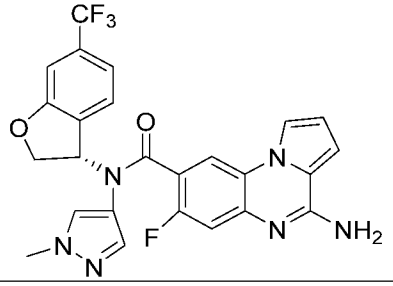
207		4-氨基-7-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**508**
207a		(S)-4-氨基-7-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**508**
208		4-氨基-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**508**
208a		(S)-4-氨基-N-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**508**
209		4-氨基-N-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**520**

209a		(S)-4-氨基-N-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**520**
210		4-氨基-7-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**528**
210a		(S)-4-氨基-7-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**528**
211		4-氨基-7-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**529**
211a		(S)-4-氨基-7-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**529**
212		4-氨基-7-氯-N-(环丙基甲基)-N-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**476**

213		4-氨基-N-(环丙基甲基)-7-甲基-N-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**456**
214		4-氨基-N-甲基-N-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**440**
215		4-氨基-N-(环丙基甲基)-7-氟-N-((6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**460**
216		(S)-4-氨基-N-(1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**480**
217		(S)-4-氨基-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)-N-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**610**
218		(S)-4-氨基-7-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**512**

219		(S)-4-氨基-7-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**513**
220		(S)-4-氨基-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**508**
221		(S)-4-氨基-1,7-二甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**522**
222		(S)-4-氨基-7-氯-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基	**542**
223		(S)-4-氨基-3-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**508**
224		4-氨基-N-(2-甲氧基乙基)-1-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**459**

225		(4-氨基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)((2R,4R)-2-(苯并[d]噻唑-5-基)-4-甲基哌啶-1-基)甲酮	**443**
226		(4-氨基-7-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)((2R,4R)-2-(苯并[d]噻唑-5-基)-4-甲基哌啶-1-基)甲酮	**457**
227		(4-氨基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)((2R,5S)-2-(苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)甲酮	**443**
228		(4-氨基-7-甲基咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-基)((2R,5S)-2-(苯并[d]噻唑-5-基)-5-甲基哌啶-1-基)甲酮	**457**
229		(S)-4-氨基-1-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**508**
230		4-氨基-N,7-二甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**415**

231		4-氨基-N,1,7-三甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,5-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**429**
232		4-氨基-7-氟-N-甲基-N-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**418**
233		(S)-4-氨基-7-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(6-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)吡咯并[1,2-a]喹喔啉-8-甲酰胺	**511**

上述实施例制备得到的化合物的核磁数据如下：

实施例编号	**^{1}H NMR**
3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.93-8.71 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71-7.28 (m, 6H), 5.84-5.40 (m, 1H), 4.93 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
14a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.35 (s, 1H), 8.98-8.93 (m, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.85-7.68 (m, 3H), 5.43 (s, 1H), 5.02 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.27-4.15 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 12.4, 3.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.7, 3.5 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H).
22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.46-8.18 (m, 1H), 7.91 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.69-7.50 (m, 3H), 7.54-7.26 (m, 4H), 5.78-5.33 (m, 1H), 3.20-2.75 (m, 4H), 2.40-2.10 (m, 2H), 1.15-0.81 (m, 1H), 053-0.23(m, 2H), 0.14-0.06 (m, 2H).
30	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.53-6.49 (m, 1H), 4.90 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 10.4, 4.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H).
30a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.59-6.44 (m, 1H), 4.90 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 10.4, 4.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H).
34a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.09 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.63-5.53 (m, 1H), 3.52-3.32 (m, 2H), 3.17-2.45 (m, 4H), 1.24-1.01 (m, 1H), 0.51

	(d, J = 8.2 Hz, 2H), 0.17-0.03 (m, 2H).
34b	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.08 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61-7.39 (m, 2H), 5.56 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.52-3.34 (m, 2H), 3.25-2.91 (m, 2H), 2.78-2.47 (m, 2H), 1.14-1.01 (m, 1H), 0.60-0.42 (m, 2H), 0.25-0.02 (m, 2H).
144	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.06 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.26 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58-7.44 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.54-3.35 (m, 2H), 1.15-0.98 (m, 1H), 0.55-0.41 (m, 2H), 0.25-0.06 (m, 2H).
145	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.38-8.32 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66-7.42 (m, 3H), 4.88 (s, 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04-0.93 (m, 1H), 0.48-0.38 (m, 2H), 0.28-0.18 (m, 2H).
146	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.99 (s, 1H), 8.85-8.76 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62-7.32 (m, 3H), 4.87 (s, 2H), 3.10 (s, 3H).
147	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 9.03-8.86 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49-7.30 (m, 4H), 4.93 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 2.14 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.61-1.35 (m, 2H).
148	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.16 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62-7.48 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.27 (q, J = 9.1 Hz, 2H).
149	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.84 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 27.6, 19.1 Hz, 3H), 5.14 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).
154	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.21-8.05 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.25 (m, 4H), 4.94-4.79 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 1H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.55-0.36 (m, 2H), 0.22-0.06 (d, J = 29.0 Hz, 2H).
156	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29-8.18 (m, 1H), 8.12-8.00 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61-7.22 (m, 4H), 5.19 (s, 2H), 3.40-3.32 (m, 2H), 1.10-0.96 (m, 1H), 0.46-0.28 (m, 2H), 0.27-0.00 (m, 2H).
158	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37-9.05 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.11-7.82 (m, 3H), 7.69-7.35 (m, 4H), 5.01-4.72 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 2H), 1.11-0.91 (m, 1H), 0.49-0.29 (m, 2H), 0.24-0.00 (m, 2H).
163	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18-8.97 (m, 1H), 8.97-8.85 (m, 1H), 8.35-8.22 (m, 1H), 8.20-8.04 (m, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.64-7.42 (m, 3H), 7.29-7.09 (m, 1H), 5.10-4.70(m, 2H), 3.41 (s, 1H), 3.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.13-0.85 (m, 1H), 0.50-0.26 (m, 2H), 0.24--0.04 (m, 2H).
164	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.30-9.08 (m, 1H), 8.89 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 8.40-8.31 (m, 1H), 8.31-8.19 (m, 1H), 8.19-7.99 (m, 1H), 7.79-7.41 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 1H), 5.13 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.80-3.33 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.24-0.90 (m, 1H), 0.65-0.37 (m, 2H), 0.35-0.07 (m, 2H).
165	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 0.6H), 9.00-8.95 (m, 1H), 8.89 (s, 0.4H), 8.36 (s, 0.6H), 8.27 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 0.6H), 8.12(s, 0.4H), 8.08(dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 0.4H), 7.94 (s, 0.6H), 7.87(s, 0.4H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 0.6H), 7.67-7.40 (m, 3.4H), 5.21-4.53 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 0.4H), 3.23-3.06 (m, 1.6H), 1.15-0.85 (m, 1H), 0.55-0.23 (m, 2H), 0.19-0.08 (m, 2H).

166	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.91 (d, J = 29.8 Hz, 1H), 8.43-8.23 (m, 2H), 8.19-8.09 (m, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.69-7.55 (m, 1H), 5.16-4.95(m, 2H), 3.50-3.34 (m, 2H), 3.13-2.91 (m, 3H), 1.19-0.96 (m, 1H), 0.57-0.41 (m, 2H), 0.30-0.01 (m, 2H).
168	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.86 (s, 0.6H), 8.84 (s, 0.4H), 8.24-8.12 (m, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.84 (s, 0.6H), 7.78 (s, 0.4H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 0.6H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 0.4H), 7.28 (d, J = 10.9 Hz, 0.6H), 7.22 (d, J = 10.9 Hz, 0.4H), 5.13 (s, 1.2H), 4.90 (s, 0.8H), 3.56-3.34 (m, 2H), 3.03 (s, 1.8H), 2.81 (s, 1.2H), 1.23-0.90 (m, 1H), 0.61-0.39 (m, 2H), 0.28-0.04 (m, 2H).
169	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 40.4, 8.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 0.5H), 7.79 (s, 0.5H), 7.73-7.67 (m, 1.5H), 7.54-7.48 (m, 0.5H), 7.32 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 25.3 Hz, 2H), 5.11-4.50 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.95 (s, 1.5H), 2.59 (s, 1.5H), 2.33 (s, 3H), 1.19-1.09 (m, 0.5H), 0.96-0.84 (m, 0.5H), 0.55-0.20 (m, 3H), -0.01-0.08 (m, 1H).
179	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.74-7.53 (m, 5H), 4.95-4.64 (m, 3H), 4.22-4.07 (m, 2H), 2.75 (s, 3H).
181a	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.49 (br s, 2H), 4.97 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 10.4, 4.9 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 15.0, 6.5 Hz, 1H), 0.75 (s, 1H), 0.52-0.35 (m, 2H), -0.07-0.14 (m, 2H).
181b	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.16-6.01 (m, 1H), 5.80-5.20 (br s, 2H), 4.97 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 10.4, 4.9 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 15.0, 6.5 Hz, 1H), 0.75 (s, 1H), 0.53-0.35 (m, 2H), -0.02—-0.19 (m, 2H).
203	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.08 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14-8.05 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70-7.44 (m, 3H), 5.50-5.30 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.06-0.93 (m, 1H), 0.47-0.34 (m, 2H), 0.21-0.06 (m, 2H).
204	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.07 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.39 (brs, 2H), 4.81 (dd, J = 10.5, 4.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H).
205a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.93 (s, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.60-6.53 (m, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 3.60 (s, 3H).
206a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.90 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
207a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.91 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.75-6.66 (m, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
208a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.91 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.62-6.56 (m, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.84 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

209a	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.93 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44-7.37(m, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.62-6.51 (m, 1H), 4.79- 4.73 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 0.86-0.77 (m, 2H), 0.70-0.57 (m, 2H).
210a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16-7.03 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 10.5, 9.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 10.4, 3.9 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H).
211a	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61-7.48 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.64-6.52 (m, 1H), 5.02 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 10.4, 4.2 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H).
212	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21-8.94 (m, 1H), 8.42-7.61 (m, 6H), 7.55-7.41(m, 1H), 5.44-4.80 (m, 2H), 3.24-3.10 (m, 2H), 1.24-0.86 (m, 1H), 0.59-0.21 (m, 2H), 0.16-0.09 (d, J = 9.8 Hz, 2H).
213	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12-8.87 (m, 1H), 8.30-7.80 (m, 4H), 7.38-7.25 (m, 3H), 5.22-4.91 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.24-0.86 (m, 1H), 0.48-0.01 (m, 4H).
214	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 4H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.31-5.63 (m, 1H), 4.84-4.58 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).
215	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.95-8.78 (m, 1H), 8.19-8.13 (m, 1H), 8.10-8.01 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.85-7.71 (m, 1H), 7.23-7.06 (m, 1H), 5.27-4.96 (m, 2H), 3.51-3.23 (m, 2H), 1.12-0.80 (m, 1H), 0.49-0.27 (m, 2H), 0.24-0.04 (m, 2H).
216	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.92 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.87-4.84 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H).
217	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46-7.21 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.74-6.53 (m, 2H), 5.12-5.00 (m, 2H), 4.91 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 2H), 0.43-0.31 (m, 2H), 0.25 (s, 9H).
218	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.65-6.56 (m, 1H), 4.90 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 3.49 (s, 3H).
219	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 10.4, 4.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H).
224	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.25-7.91 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.29 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.65-3.45(m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).
225	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.24 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.57-7.43 (m, 3H), 5.41-5.34 (m, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 3.75-3.62 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

226	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.40-8.90 (m, 2H), 8.25-7.72 (m, 4H), 7.72-7.45 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.65-5.00 (m, 1H), 3.80-3.40 (m, 2H), 2.55-2.27 (m, 3H), 2.27-1.81 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 1H), 1.01 (s, 3H).
227	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.29 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.60-7.49 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
228	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.40-8.97 (m, 2H), 8.25-7.75 (m, 4H), 7.70-7.35 (m, 2H), 6.20-4.30 (m, 1H), 3.55-2.60 (m, 2H), 2.60-2.38 (m, 3H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.10-1.77 (m, 2H), 1.55-1.37 (m, 1H), 1.35-1.00 (m, 3H).
229	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.83-7.69 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.37-7.23 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.59-6.47 (m, 1H), 4.88 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).
230	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91-8.85 (m, 1H), 8.58-8.36 (m, 1H), 8.02-7.87 (m, 1H), 7.81-7.71 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.61-7.20 (m, 2H), 5.55 (br s, 2H), 5.10-4.50 (m, 2H), 3.20-2.92 (m, 3H), 2.45-2.37 (m, 3H).
231	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.91 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 8.19-8.13 (m, 0.5H), 8.09-8.00 (m, 0.5H), 8.04 (s, 0.5H), 7.93 (s, 0.5H), 7.78 (d, J = 23.7 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 0.5H), 7.46-7.36 (m, 1.5H), 5.01 (s, 1H), 4.76-4.63 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.75 (s, 1H), 2.40 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
232	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90-8.81 (m, 1H), 8.03-7.89 (m, 1H), 7.89-7.69 (m, 2H), 7.64-7.32 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 1H), 6.85-6.72 (m, 2H), 5.38 (br s, 2H), 5.05-4.65 (m, 2H), 3.19-3.05 (m, 3H).
233	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 6.65-6.57(m, 1H), 4.90 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H).

生物学测试评价

一、人结肠癌 HCT116 细胞增殖抑制试验

1、将 HCT 116 MTAP 敲除和 MTAP 野生型细胞铺在 96 孔平底板中，用含有 10%胎牛血清+1%青霉素-链霉素的 McCoy's 5A 培养基于 37℃、5% CO_2 条件下培养过夜。

2、第二天，用 DMSO 溶解化合物，依次用 DMSO 和培养基稀释化合物并转移至细胞板，化合物终浓度为 10μM，4 倍稀释，9 个浓度梯度外加 DMSO 对照。

3、取出未用化合物处理的细胞，用 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay(Promega)检测细胞活性，操作参照试剂盒说明书，然后将细胞板置于 EnVision Multilabel Reader 上检测冷光信号。

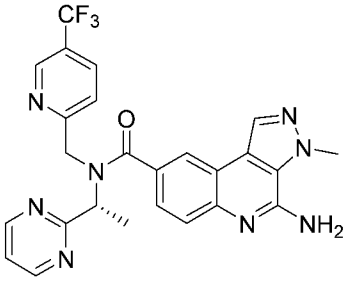
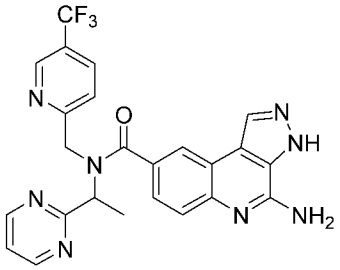
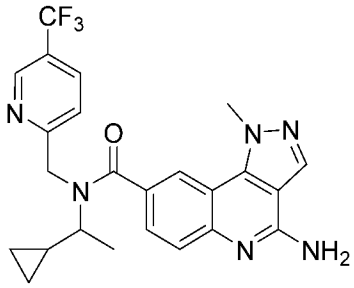
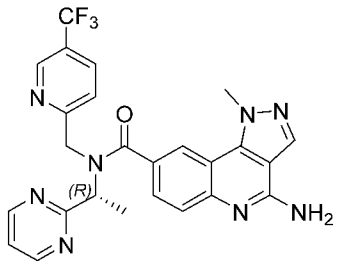
4、同时将加入化合物处理的细胞板至于 37℃、5% CO_2 条件下连续培养 6 天。

5、然后，同样用 CellTiter-Glo 检测细胞活性。

6、最后，用 GraphPad Prism v 9.2.0 软件的四参数剂量反应曲线模块绘制剂量反应曲线并计算增殖抑制 IC_{50}(单位：nM)。试验结果如下：

表 1：生物学测试结果

实施例编号	HCT116 野生型细胞 IC_{50}(nM)	HCT116 MTAP 敲除细胞 IC_{50}(nM)	选择性	实施例编号	HCT116 野生型细胞 IC_{50}(nM)	HCT116 MTAP 敲除细胞 IC_{50}(nM)	选择性
1	1498	29	51.7	205a	NT	313	/
2	207	5	41.4	206a	2235	41	54.5
3	166	8	20.8	207a	70	2	35
14a	2059	55	37.4	208a	523	5	104.6
22	5484	154	35.6	210a	59	1	59
30	725	12	60.4	211a	1328	19	69.9
30a	381	4	95.3	212	383	8	47.9
34a	NT	225	/	213	1319	15	87.9
34b	NT	1816	/	214	>10000	188	>53.1
144	2057	22	93.5	215	314	8	39.3
145	1075	24	44.8	216	1081	11	98.3
146	>10000	224	>44.6	217	546	41	13.3
147	4988	115	43.4	218	47	2	23.5
148	>10000	202	>49.5	219	257	3	85.7
149	7206	50	144.1	224	NT	323	/
154	406	22	18.5	225	>10000	499	20
156	1607	10	160.7	226	>10000	322	>31
158	NT	68	/	227	3445	12	283
163	330	6	55	228	5316	102	52.1
164	706	8	88.3	229	934	16	58.4
165	358	11	32.5	230	7572	108	70.1
167	2711	74	36.6	231	>10000	174	>57.5
168	7912	111	71.3	232	NT	2237	/
169	1877	35	53.6	233	564	17	33.2
179	3721	67	55.5	对比化合物 1	42.7	16.3	2.6
181a	5103	330	15.5	对比化合物 2	78.3	35.5	2.2
181b	NT	3126	/	对比化合物 3	96	6	16

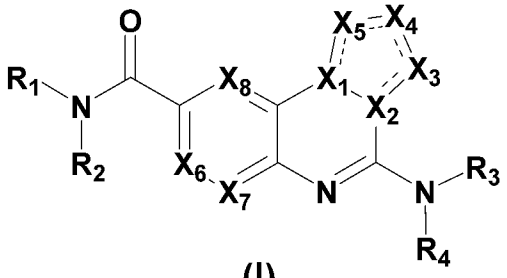
203	**NT**	**155**	/	对比化合物 4	**85**	**6**	**14.2**
204	**NT**	**238**	/				
备注	1、“NT”是“Not Tested”缩写，指暂未检测。 2、对比化合物结构如下（落入 WO2022115377A1 权利要求范围）：  对比化合物 1  对比化合物 2  对比化合物 3  对比化合物 4						

从具体实施例化合物生物活性数据来看，本发明系列化合物在细胞水平上对人结肠癌 HCT116 MTAP 敲除细胞增殖具有很强的抑制作用，并且对野生型细胞具有很高的选择性。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述公开内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权利要求书

1. 式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



(I)

；

其中，“---”为双键或单键；

X_1 为 C 或 N，X_2 为 C 或 N，**条件是，X_1，X_2 中至少一个为 N**；

X_3 为 CR_5 或 N，X_4 为 CR_6 或 N，X_5 为 CR_7 或 N，

X_6 为 CR_8 或 N，X_7 为 CR_9 或 N，X_8 为 CR_{10} 或 N；

R_1 为-$(CR_{11}R_{12})_m$-R，**或者，R_1** 和 **R_2** 与其直接相连的氮原子一起形成一个**环 B**，**所述环 B** 为 4-10 元含氮杂环基或 5-10 元含氮杂芳基，所述环 B 任选进一步被一个或多个选自 R、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 链炔基、=O、=S、-C_{0-8} 烷基-SF_5、-C_{0-8} 烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8} 烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8} 烷基-O-R_{14}、-C_{0-8} 烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8} 烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-C_{0-8} 烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

R 为-环 A-$(R_a)_n$，

环 A 选自 C_{3-12} 环烷基、4-10 元杂环基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-12} 环烷基或 4-10 元杂环基任选进一步稠合于 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基任选进一步稠合于 5-10 元杂芳基、C_{3-12} 环烷基或 4-10 元杂环基，

每个 R_a 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 链炔基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、-C_{0-8} 烷基-SF_5、-C_{0-8} 烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8} 烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8} 烷基-O-R_{14}、-C_{0-8} 烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8} 烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-C_{0-8} 烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，或者，当 n≥2 时，同一个碳上的两个 R_a 与其直接连接的碳原子一起形成 C(O)，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10} 烷基、卤取代 C_{1-10} 烷基、氘取代 C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 链炔基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、=O、=S、-C_{0-8} 烷基-SF_5、-C_{0-8} 烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8} 烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8} 烷基-O-R_{14}、-C_{0-8} 烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8} 烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8} 烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8} 烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8} 烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-C_{0-8} 烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

R_2 选自氢、氘、C_{1-10} 烷基、C_{2-10} 链烯基、C_{2-10} 链炔基、C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、

C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-S(O)_rR_{15}$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)R_{15}$和$-C(O)NR_{16}R_{17}$，所述C_{3-12}环烷基或3-12元杂环基任选进一步稠合于C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，所述C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基任选进一步稠合于C_{3-12}环烷基或4-10元杂环基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、卤取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、卤取代C_{3-6}环烷基、卤取代3-6元杂环基、卤取代C_{6-8}芳基、卤取代5-8元杂芳基、C_{1-4}烷基取代C_{3-6}环烷基、C_{1-4}烷基取代3-6元杂环基、C_{1-4}烷基取代C_{6-8}芳基、C_{1-4}烷基取代5-8元杂芳基、(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基、=O、=S、$-C_{0-8}$烷基$-SF_5$、$-C_{0-8}$烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-R_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)SR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-S-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-8}$烷基$-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-C_{0-8}$烷基$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R_3和R_4各自独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基和3-12元杂环基，或者，R_3和R_4与其直接相连的氮原子一起形成一个4-10元含氮杂环基或5-10元含氮杂芳基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、羟基、=O、=S、C_{1-10}烷基、卤取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}环烷基、C_{3-12}环烷氧基、3-12元杂环基、3-12元杂环氧基和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

R_5、R_6和R_7各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-C_{0-8}$烷基$-SF_5$、$-C_{0-8}$烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-R_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)SR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-S-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-8}$烷基$-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-C_{0-8}$烷基$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、卤取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、=O、=S、$-C_{0-8}$烷基$-SF_5$、$-C_{0-8}$烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-R_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)SR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-S-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-8}$烷基$-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-C_{0-8}$烷基$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R_8、R_9和R_{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、$-C_{0-8}$烷基$-SF_5$、$-C_{0-8}$烷基$-O-S(O)_2R_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-S(O)_rR_{13}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-R_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)OR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)SR_{14}$、$-C_{0-8}$烷基$-S-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-O-C(O)R_{15}$、$-C_{0-8}$烷基$-P(O)(R_{15})_2$、$-C_{0-8}$烷基$-NR_{16}R_{17}$、$-C_{0-8}$烷基$-C(O)NR_{16}R_{17}$和$-C_{0-8}$烷基$-N(R_{16})-C(O)R_{15}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、卤取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12

元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

每个**R_{11}**和**R_{12}**各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，或者，R_{11}和R_{12}与其直接相连的碳原子一起形成一个C_{3-12}环烷基、4-10元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、硝基、叠氮基、C_{1-10}烷基、卤取代C_{1-10}烷基、氘取代C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、=O、=S、-C_{0-8}烷基-SF_5、-C_{0-8}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-8}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-8}烷基-O-R_{14}、-C_{0-8}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-8}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-8}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-8}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-8}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-8}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

每个R_{13}独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基和-$NR_{16}R_{17}$，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}环烷基、C_{3-12}环烷氧基、3-12元杂环基、3-12元杂环氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每个R_{14}独立地选自氢、氘、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、氰基、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}环烷基、C_{3-12}环烷氧基、3-12元杂环基、3-12元杂环氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每个R_{15}独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、C_{3-12}环烷氧基、3-12元杂环基、3-12元杂环氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、氰基、C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}环烷基、C_{3-12}环烷氧基、3-12元杂环基、3-12元杂环氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每个R_{16}和R_{17}各自独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、C_{3-12}环烷基、3-12元杂环基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、亚磺酰基、磺酰基、甲磺酰基、异丙磺酰基、环丙基磺酰基、对甲苯磺酰基、氨基磺酰基、二甲氨基磺酰基和C_{1-10}烷酰

基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、卤取代 C_{1-10}烷基、氘取代 C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}环烷基、C_{3-12}环烷氧基、3-12 元杂环基、3-12 元杂环氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基、氨基、C_{1-10}烷基单取代氨基、C_{1-10}烷基双取代氨基和 C_{1-10}烷酰基的取代基所取代，或者，

R_{16}和 R_{17}与其直接相连的氮原子一起形成一个 4-10 元杂环基或 5-10 元杂芳基，所述 4-10 元杂环基或 5-10 元杂芳基任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、C_{1-10}烷基、C_{2-10}链烯基、C_{2-10}链炔基、卤取代 C_{1-10}烷基、氘取代 C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、C_{3-12}环烷基、C_{3-12}环烷氧基、3-12 元杂环基、3-12 元杂环氧基、C_{6-10}芳基、C_{6-10}芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳氧基、氨基、C_{1-10}烷基单取代氨基、C_{1-10}烷基双取代氨基和 C_{1-10}烷酰基的取代基所取代；

m 为 0、1 或 2；

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

每个 r 独立地为 0、1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，**R_3和 R_4**各自独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基和 3-6 元杂环基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、羟基、=O、=S、C_{1-4}烷基、卤取代 C_{1-4}烷基、氘取代 C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6 元杂环基、3-6 元杂环氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

其中，R_{16}和 R_{17}如权利要求 1 所述；

优选的，R_3和 R_4各自独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-4}烷基、卤取代 C_{1-4}烷基、氘取代 C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基和 3-6 元杂环基。

3. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，**R_5、R_6和 R_7**各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8 元杂芳基、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代 C_{1-4}烷基、氘取代 C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8 元杂芳基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷

基-N(R_{16})-C(O)R_{15}的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和 r 如权利要求 1 所述；

优选的，R_5、R_6和R_7各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8 元杂芳基、-SF_5、-O-S(O)$_2R_{13}$、-S(O)$_rR_{13}$、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)SR_{14}、-S-C(O)R_{15}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}、-P(O)(R_{15})$_2$、-N$R_{16}R_{17}$、-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-N(R_{16})-C(O)R_{15}，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代 C_{1-4}烷基、氘取代 C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8 元杂芳基、=O、=S、-SF_5、-O-S(O)$_2R_{13}$、-S(O)$_rR_{13}$、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)SR_{14}、-S-C(O)R_{15}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}、-P(O)(R_{15})$_2$、-N$R_{16}R_{17}$、-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-N(R_{16})-C(O)R_{15}的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和 r 如权利要求 1 所述。

4. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，**R_8、R_9和 R_{10}**各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8 元杂芳基、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-S(O)$_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-S(O)$_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-C(O)OR_{14}、-C_{0-4}烷基-C(O)SR_{14}、-C_{0-4}烷基-S-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-O-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-P(O)(R_{15})$_2$、-C_{0-4}烷基-N$R_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代 C_{1-4}烷基、氘取代 C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8 元杂芳基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-S(O)$_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-S(O)$_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-C(O)OR_{14}、-C_{0-4}烷基-C(O)SR_{14}、-C_{0-4}烷基-S-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-O-C(O)R_{15}、-C_{0-4}烷基-P(O)(R_{15})$_2$、-C_{0-4}烷基-N$R_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-N(R_{16})-C(O)R_{15}的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和 r 如权利要求 1 所述；

优选的，R_8、R_9和 R_{10}各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8 元杂芳基、-SF_5、-O-S(O)$_2R_{13}$、-S(O)$_rR_{13}$、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)SR_{14}、-S-C(O)R_{15}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}、-P(O)(R_{15})$_2$、-N$R_{16}R_{17}$、-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-N(R_{16})-C(O)R_{15}，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代 C_{1-4}烷基、氘取代 C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8 元杂芳基、=O、=S、-SF_5、-O-S(O)$_2R_{13}$、-S(O)$_rR_{13}$、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)SR_{14}、-S-C(O)R_{15}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}、-P(O)(R_{15})$_2$、-N$R_{16}R_{17}$、-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-N(R_{16})-C(O)R_{15}的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}和 r 如权利要求 1 所述。

5. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征

在于，**每个 R_{11} 和 R_{12}** 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、-C_{0-4} 烷基-SF_5、-C_{0-4} 烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4} 烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4} 烷基-O-R_{14}、-C_{0-4} 烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4} 烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4} 烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4} 烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4} 烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4} 烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4} 烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4} 烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-C_{0-4} 烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，或者，R_{11} 和 R_{12} 与其直接相连的碳原子一起形成一个 C_{3-6} 环烷基、4-8 元杂环基、C_{6-8} 芳基或 5-8 元杂芳基，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、=O、=S、-C_{0-4} 烷基-SF_5、-C_{0-4} 烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4} 烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4} 烷基-O-R_{14}、-C_{0-4} 烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4} 烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4} 烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4} 烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4} 烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4} 烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4} 烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4} 烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-C_{0-4} 烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17} 和 r 如权利要求 1 所述；

优选的，每个 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-S-$C(O)R_{15}$、-$C(O)R_{15}$、-O-$C(O)R_{15}$、-$P(O)(R_{15})_2$、-$NR_{16}R_{17}$、-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、=O、=S、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-S-$C(O)R_{15}$、-$C(O)R_{15}$、-O-$C(O)R_{15}$、-$P(O)(R_{15})_2$、-$NR_{16}R_{17}$、-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17} 和 r 如权利要求 1 所述。

6. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，**R_1 为**-$(CR_{11}R_{12})_m$-R，**或者，R_1 和 R_2** 与其直接相连的氮原子一起形成一个**环 B**，所述环 B 为 4-10 元含氮杂环基或 5-10 元含氮杂芳基，所述环 B 任选进一步被一个或多个选自 R、氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、=O、=S、-C_{0-4} 烷基-SF_5、-C_{0-4} 烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4} 烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4} 烷基-O-R_{14}、-C_{0-4} 烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4} 烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4} 烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4} 烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4} 烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4} 烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4} 烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4} 烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-C_{0-4} 烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

R 为-环 A-$(R_a)_n$，其中，环 A 选自 C_{3-6} 环烷基、4-8 元杂环基、C_{6-8} 芳基或 5-8 元杂芳基，所述 C_{3-6} 环烷基或 4-8 元杂环基任选进一步稠合于 C_{6-8} 芳基或 5-8 元杂芳基，所述 C_{6-8} 芳基或 5-8 元杂芳基任选稠合于 5-8 元杂芳基、C_{3-6} 环烷基或 4-8 元杂环基，

每个 R_a 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、-C_{0-4} 烷基-SF_5、-C_{0-4} 烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、

-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

R_2选自氢、氘、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基、-$S(O)_rR_{15}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)R_{15}$和-$C(O)NR_{16}R_{17}$，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基、卤取代C_{3-6}环烷基、卤取代3-6元杂环基、卤取代C_{6-8}芳基、卤取代5-8元杂芳基、C_{1-4}烷基取代C_{3-6}环烷基、C_{1-4}烷基取代3-6元杂环基、C_{1-4}烷基取代C_{6-8}芳基、C_{1-4}烷基取代5-8元杂芳基、(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基、=O、=S、-C_{0-4}烷基-SF_5、-C_{0-4}烷基-O-$S(O)_2R_{13}$、-C_{0-4}烷基-$S(O)_rR_{13}$、-C_{0-4}烷基-O-R_{14}、-C_{0-4}烷基-$C(O)OR_{14}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)SR_{14}$、-C_{0-4}烷基-S-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-O-$C(O)R_{15}$、-C_{0-4}烷基-$P(O)(R_{15})_2$、-C_{0-4}烷基-$NR_{16}R_{17}$、-C_{0-4}烷基-$C(O)NR_{16}R_{17}$和-C_{0-4}烷基-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$的取代基所取代；

其中，R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、m、n和r如权利要求1所述。

7. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，每个R_{13}独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基和-$NR_{16}R_{17}$，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每个R_{14}独立地选自氢、氘、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基和5-8元杂芳基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

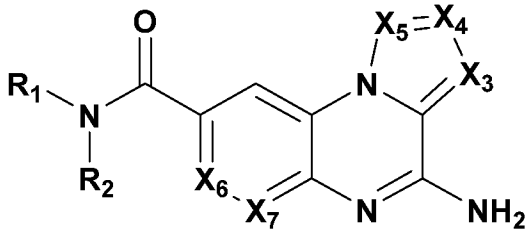
每个R_{15}独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、氰基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6

元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基和-$NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每个 R_{16} 和 R_{17} 各自独立地选自氢、氘、羟基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、亚磺酰基、磺酰基、甲磺酰基、异丙磺酰基、环丙基磺酰基、对甲苯磺酰基、氨基磺酰基、二甲氨基磺酰基和 C_{1-4} 烷酰基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 环烷氧基、3-6 元杂环基、3-6 元杂环氧基、C_{6-8} 芳基、C_{6-8} 芳氧基、5-8 元杂芳基、5-8 元杂芳氧基、氨基、C_{1-4} 烷基单取代氨基、C_{1-4} 烷基双取代氨基和 C_{1-4} 烷酰基的取代基所取代，或者，

R_{16} 和 R_{17} 与其直接相连的氮原子一起形成一个 4-8 元杂环基或 5-8 元杂芳基，所述 4-8 元杂环基或 5-8 元杂芳基任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、=O、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 环烷氧基、3-6 元杂环基、3-6 元杂环氧基、C_{6-8} 芳基、C_{6-8} 芳氧基、5-8 元杂芳基、5-8 元杂芳氧基、氨基、C_{1-4} 烷基单取代氨基、C_{1-4} 烷基双取代氨基和 C_{1-4} 烷酰基的取代基所取代。

8. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，式(I)化合物具有如下式(Ⅱ)化合物结构：



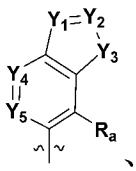
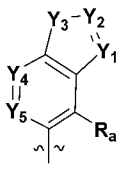
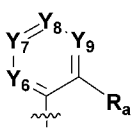
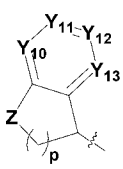
(II)

；

其中，X_3 为 CR_5 或 N，X_4 为 CR_6 或 N，X_5 为 CR_7 或 N，X_6 为 CR_8 或 N，X_7 为 CR_9 或 N；

R_1 为-$(CR_{11}R_{12})_m$-R，**或者，R_1** 和 **R_2** 与其直接相连的氮原子一起形成一个**环 B**，所述环 B 为 4-10 元含氮杂环基或 5-10 元含氮杂芳基，所述环 B 任选进一步被一个或多个选自 R、氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、=O、=S、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)SR_{14}、-S-C(O)R_{15}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}、-P(O)$(R_{15})_2$、-$NR_{16}R_{17}$、-C(O)$NR_{16}R_{17}$ 和-N(R_{16})-C(O)R_{15} 的取代基所取代；

R 为如下结构：


、

、

或

，

其中，Y_1、Y_2、Y_4、Y_5、Y_6、Y_7、Y_8、Y_9、Y_{10}、Y_{11}、Y_{12}、Y_{13} 各自独立地为 CR_a 或 N；Y_3 为-O-、-S-或-NR_{a3}-；Z 为-O-、-S-、-$CR_{a1}R_{a2}$-、-$CR_{a1}R_{a2}$-O-或-NR_{a3}-，**p** 为 0、1、2 或 3；

每个 R_a 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-S-$C(O)R_{15}$、-$C(O)R_{15}$、-O-$C(O)R_{15}$、-$P(O)(R_{15})_2$、-$NR_{16}R_{17}$、-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、=O、=S、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-S-$C(O)R_{15}$、-$C(O)R_{15}$、-O-$C(O)R_{15}$、-$P(O)(R_{15})_2$、-$NR_{16}R_{17}$、-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

每个 R_{a1} 和 R_{a2} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-S-$C(O)R_{15}$、-$C(O)R_{15}$、-O-$C(O)R_{15}$、-$P(O)(R_{15})_2$、-$NR_{16}R_{17}$、-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、=O、=S、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-S-$C(O)R_{15}$、-$C(O)R_{15}$、-O-$C(O)R_{15}$、-$P(O)(R_{15})_2$、-$NR_{16}R_{17}$、-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

每个 R_{a3} 各自独立地选自氢、氘、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、-SF_5、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-$C(O)R_{15}$ 和-$C(O)NR_{16}R_{17}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、=O、=S、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-S-$C(O)R_{15}$、-$C(O)R_{15}$、-O-$C(O)R_{15}$、-$P(O)(R_{15})_2$、-$NR_{16}R_{17}$、-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

每个 R_2 各自独立地选自氢、氘、C_{1-4} 烷基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基和 5-8 元杂芳基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、卤取代 C_{3-6} 环烷基、卤取代 3-6 元杂环基、卤取代 C_{6-8} 芳基、卤取代 5-8 元杂芳基、C_{1-4} 烷基取代 C_{3-6} 环烷基、C_{1-4} 烷基取代 3-6 元杂环基、C_{1-4} 烷基取代 C_{6-8} 芳基、C_{1-4} 烷基取代 5-8 元杂芳基、(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基、=O、=S、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-S-$C(O)R_{15}$、-$C(O)R_{15}$、-O-$C(O)R_{15}$、-$P(O)(R_{15})_2$、-$NR_{16}R_{17}$、-$C(O)NR_{16}R_{17}$ 和-$N(R_{16})$-$C(O)R_{15}$ 的取代基所取代；

R_5、R_6 和 R_7 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、C_{6-8} 芳基、5-8 元杂芳基、-SF_5、-O-$S(O)_2R_{13}$、-$S(O)_rR_{13}$、-O-R_{14}、-$C(O)OR_{14}$、-$C(O)SR_{14}$、-S-$C(O)R_{15}$、-$C(O)R_{15}$、

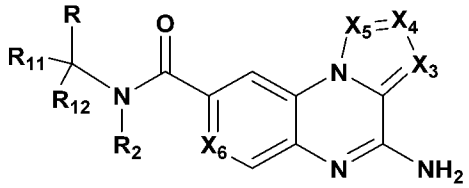
-O-C(O)R_{15}、-P(O)(R_{15})$_2$、-N$R_{16}R_{17}$、-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-N(R_{16})-C(O)R_{15}；

R_8和R_9各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基、-SF_5、-O-S(O)$_2R_{13}$、-S(O)$_rR_{13}$、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)SR_{14}、-S-C(O)R_{15}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}、-P(O)(R_{15})$_2$、-N$R_{16}R_{17}$、-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-N(R_{16})-C(O)R_{15}；

每个R_{11}和R_{12}各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基、-SF_5、-O-S(O)$_2R_{13}$、-S(O)$_rR_{13}$、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)SR_{14}、-S-C(O)R_{15}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}、-P(O)(R_{15})$_2$、-N$R_{16}R_{17}$、-C(O)N$R_{16}R_{17}$和-N(R_{16})-C(O)R_{15}；

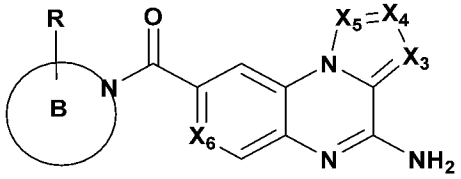
其中，R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、r和m如权利要求1所述。

9. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，式(I)化合物具有如下式(III_1)和式(III_2)化合物结构：



(III_1)

或



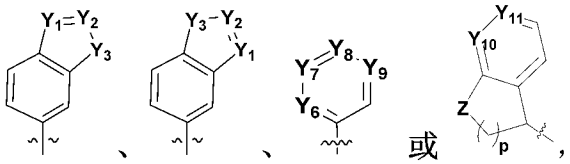
(III_2)

；

其中，每个X_3各自独立地为CR_5或N，每个X_4各自独立地为CR_6或N，每个X_5各自独立地为CR_7或N，每个X_6各自独立地为CR_8或N；

在式(III_2)化合物结构中，环B为4-10元含氮杂环基，所述4-8元含氮杂环基任选进一步被一个或多个选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、-SF_5和-N$R_{16}R_{17}$的取代基所取代；

每个R各自独立地为如下结构：



或

，

其中，Y_1、Y_2、Y_6、Y_7、Y_8、Y_9、Y_{10}和Y_{11}各自独立地为CR_a或N；Y_3为-O-或-S-；Z为-O-、-S-、-CH_2-或-CH_2-O-，p为0、1、2或3，

每个R_a各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基、-SF_5、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)SR_{14}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}和-N$R_{16}R_{17}$，上述基团独立地任选再进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基、=O、=S、-SF_5、-O-R_{14}、-C(O)OR_{14}、-C(O)R_{15}、-O-C(O)R_{15}和-N$R_{16}R_{17}$的取代基所取代；

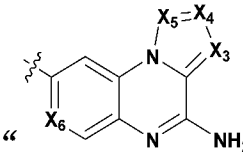
R_2选自氢、氘、C_{1-4}烷基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基和5-8元杂芳基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、卤素、氰基、C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、3-6元杂环基、C_{6-8}芳基、5-8元杂芳基、卤取代C_{3-6}环烷基、卤取代3-6元杂环基、卤取代C_{6-8}芳基、卤取代5-8元杂芳基、C_{1-4}烷基取代C_{3-6}环烷基、C_{1-4}烷基取代3-6元杂环基、C_{1-4}烷基取代C_{6-8}芳基、C_{1-4}烷基取代5-8元杂芳基、(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基、=O、=S、$-SF_5$、$-O-R_{14}$、$-C(O)OR_{14}$、$-C(O)R_{15}$、$-O-C(O)R_{15}$和$-NR_{16}R_{17}$的取代基所取代；

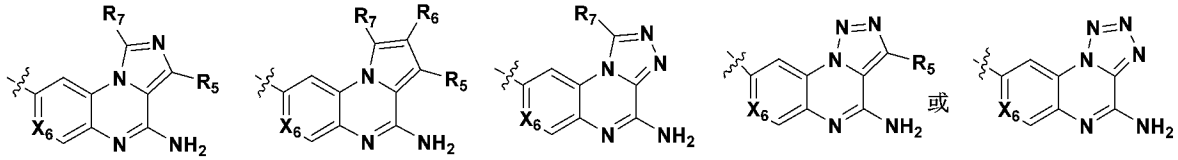
每个R_5、R_6和R_7各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、卤取代C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基、$-SF_5$和$-NR_{16}R_{17}$；

每个R_8各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、卤取代C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基、$-SF_5$和$-NR_{16}R_{17}$；

每个R_{11}和R_{12}各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、卤取代C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基、$-SF_5$和$-NR_{16}R_{17}$；

其中，R_{14}、R_{15}、R_{16}和R_{17}如权利要求1所述。

10. 根据权利要求9所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，结构中包含的“  ”选自如下结构：



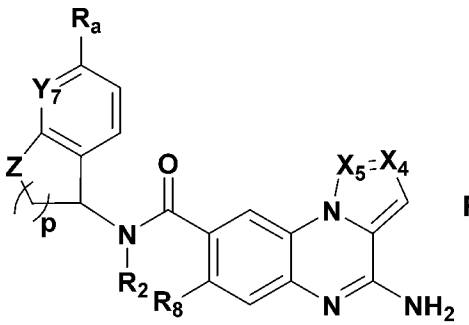
每个X_6各自独立地为CR_8或N；

每个R_5、R_6和R_7各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、卤取代C_{1-4}烷基、卤取代C_{1-4}烷氧基、氘取代C_{1-4}烷基、氘取代C_{1-4}烷氧基、C_{2-4}链烯基、C_{2-4}链炔基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}环烷氧基、3-6元杂环基、3-6元杂环氧基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}芳氧基、5-8元杂芳基、5-8元杂芳氧基、$-SF_5$、氨基、单C_{1-4}烷基取代氨基和双C_{1-4}烷基取代氨基；

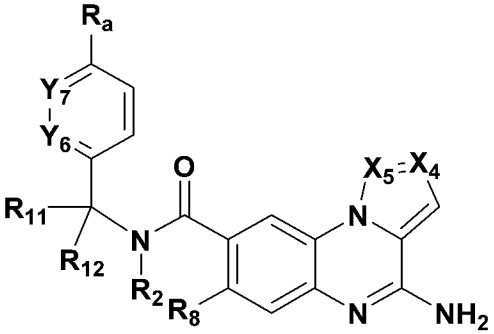
每个R_8各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、羧基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、

卤取代 C_{1-4} 烷基、卤取代 C_{1-4} 烷氧基、氘取代 C_{1-4} 烷基、氘取代 C_{1-4} 烷氧基、C_{2-4} 链烯基、C_{2-4} 链炔基、C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 环烷氧基、3-6 元杂环基、3-6 元杂环氧基、C_{6-8} 芳基、C_{6-8} 芳氧基、5-8 元杂芳基、5-8 元杂芳氧基、$-SF_5$、氨基、单 C_{1-4} 烷基取代氨基和双 C_{1-4} 烷基取代氨基。

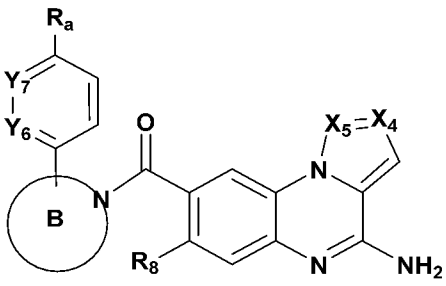
11. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，式(I)化合物具有如下式($Ⅳ_{1-1}$)、($Ⅳ_{1-2}$)、($Ⅳ_{2-1}$)或($Ⅳ_{2-2}$)化合物结构：



($Ⅳ_{1-1}$)

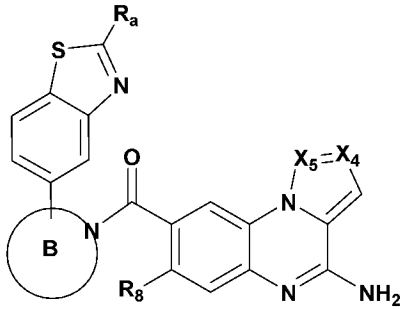


($Ⅳ_{1-2}$)



($Ⅳ_{2-1}$)

或

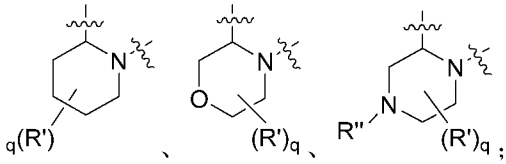


($Ⅳ_{2-2}$)；

其中，每个 X_4 各自独立地为 CR_6 或 N；每个 X_5 各自独立地为 CR_7 或 N；

Y_6、Y_7 各自独立地为 CH 或 N；Z 为 O 或 CH_2；p 为 1 或 2；

式($Ⅳ_{2-1}$)或($Ⅳ_{2-2}$)化合物结构中环 B 与其上取代基一起选自如下结构：



、

、

；q 选自 0、1 或 2；

每个 R'各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、三氘甲基、甲氧基、乙氧基、环丙基和$-SF_5$；

每个 R"各自独立地选自氢、氘、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

每个 R_2 各自独立地选自氢、氘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、环丙基、环丁基、双环[1.1.1]戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、苯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和三嗪基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、正丙

基、异丙基、正丁基、异丁基、三氟甲基、二氟甲基、三氘甲基、二氘甲基、乙烯基、乙炔基、环丙基、环丁基、环戊基、双环[1.1.1]戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环戊基、四氢呋喃基、苯基、吡唑基、 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基、甲基取代的吡唑基、咪唑基、三氮唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、氟取代的吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、=O、=S、-SF_5、羟基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基、环丁氧基、氨基、甲基氨基和二甲氨基的取代基所取代；

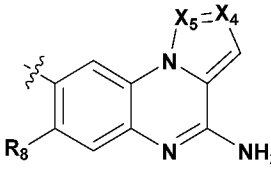
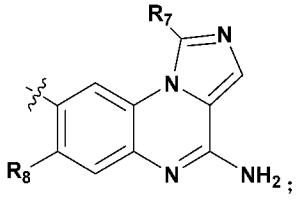
每个 R_a 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲基、三氘甲基、二氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、乙烯基、乙炔基、环丙基、环丁基、甲基取代的环丙基、甲基取代的环丁基、环丙氧基、环丁氧基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢吡咯基、哌啶基、甲基取代的哌啶基、苯基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、噁唑基、噻唑基、嘧啶基、甲基取代的吡唑基、-SF_5、羟基、氨基、甲基氨基、二甲氨基、二甲氨基甲基和二甲氨基乙基；

每个 R_6 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氘甲基、三氘甲氧基和环丙基；

每个 R_7 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氘甲基、三氘甲氧基和环丙基；

每个 R_8 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、羟基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氘甲基、三氘甲氧基和环丙基；

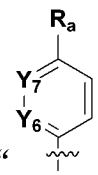
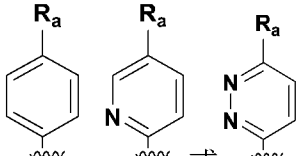
R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基。

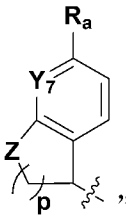
12.根据权利要求 11 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，结构中包含的  选自如下结构：  ；

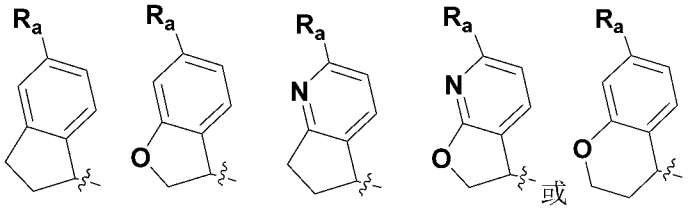
R_7选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

R_8选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基。

13. 根据权利要求 11 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

式($Ⅳ_{1-2}$)和($Ⅳ_{2-1}$)化合物结构中包含的“  ”选自如下结构：  ；

式 ($Ⅳ_{1-1}$)化合物结构中包含的“  ”选自如下结构：

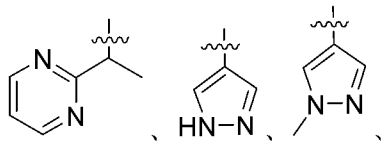


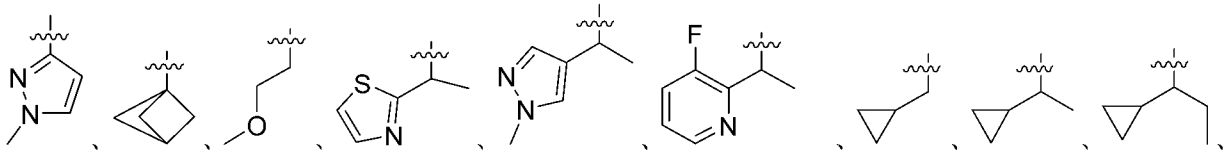
或；

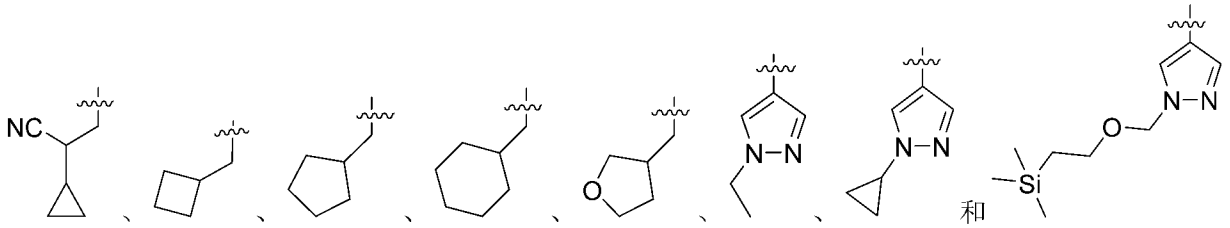
每个 R_a 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、异丙基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、环丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基和-SF_5。

14. 根据权利要求 11 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，每个 R_2 各自独立地选自氢、氘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、双环[1.1.1]戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基和嘧啶基，上述基团独立地任选进一步被一个或多个选自氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、三氘甲基、二氘甲基、环丙基、环丁基、环戊基、双环[1.1.1]戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡唑基、(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基取代的吡唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、氟取代的吡啶基、嘧啶基、甲氧基、乙氧基和环丙氧基的取代基所取代。

15. 根据权利要求 11 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，每个 R_2 各自独立地选自氢、氘、甲基、乙基、三氟甲基、三氟乙基、三氘甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基或以下取代基结构：



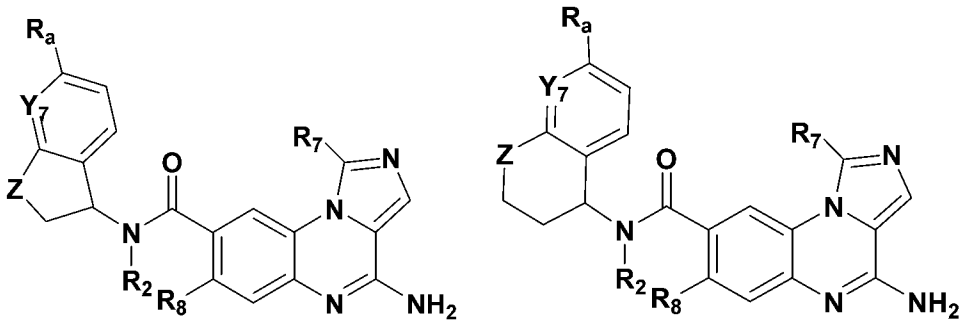




和 。

16. 根据权利要求 11 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征

在于，式(I)化合物具有如下式(V_{1-1-1})或式(V_{1-1-2})化合物结构：



(V_{1-1-1}) 或 (V_{1-1-2})；

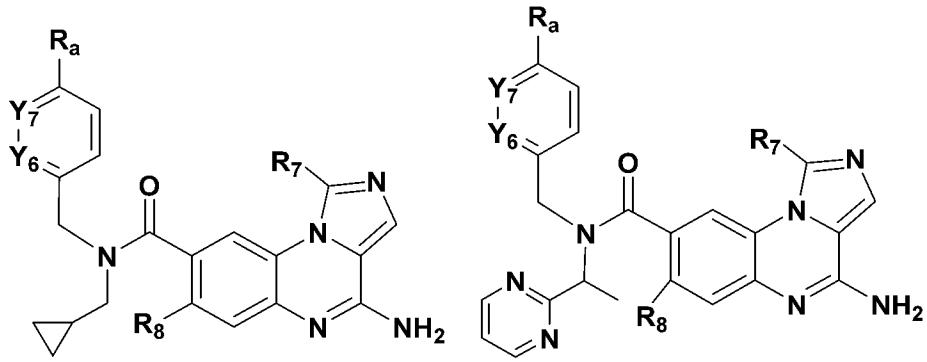
其中，每个 Y_7 各自独立地为 CH 或 N；每个 Z 各自独立地为 O 或 CH_2；每个 R_a 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、环丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基和-SF_5；

每个 R_7 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

每个 R_8 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

其中，R_2 如权利要求 11 所述。

17. 根据权利要求 11 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，式(I)化合物具有如下式(V_{1-2-1})或式(V_{1-2-2})化合物结构：



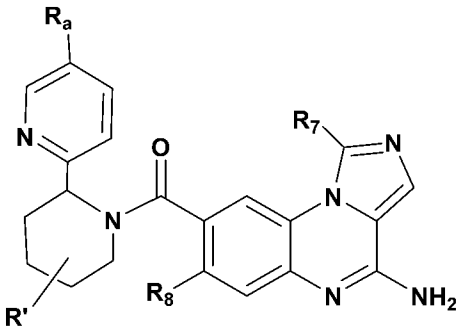
(V_{1-2-1}) 或 (V_{1-2-2})；

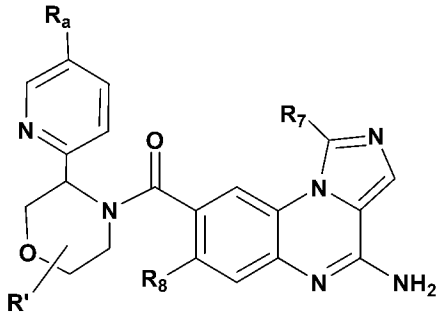
其中，Y_6、Y_7 各自独立地为 CH 或 N；R_a 选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、环丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基和-SF_5；

R_7 选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

R_8 选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基。

18. 根据权利要求 11 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，式(I)化合物具有如下式(V_{2-1-1})或式(V_{2-1-2})化合物结构：



(V_{2-1-1}) 或 

(V_{2-1-2})；

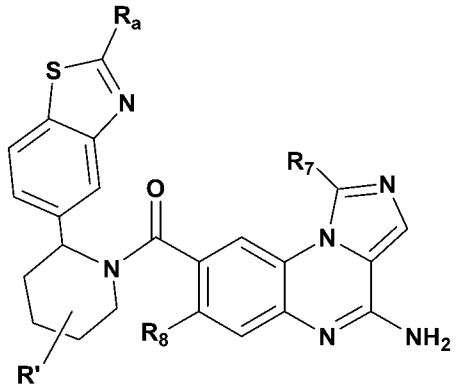
其中，每个 R_a 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、环丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基和-SF_5；

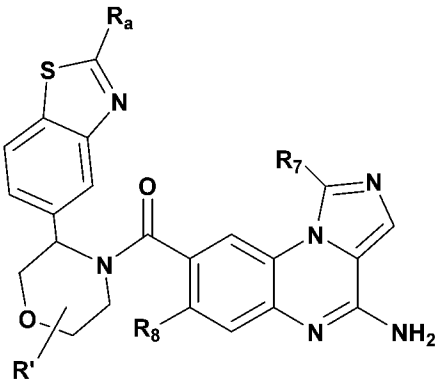
每个 R'各自独立地选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

每个 R_7 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

每个 R_8 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基。

19. 根据权利要求 11 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，式(I)化合物具有如下式(V_{2-2-1})或式(V_{2-2-2})化合物结构：



(V_{2-2-1}) 或 

(V_{2-2-2})；

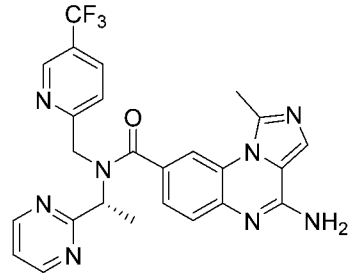
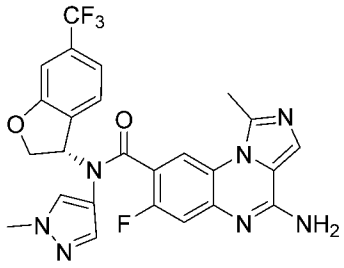
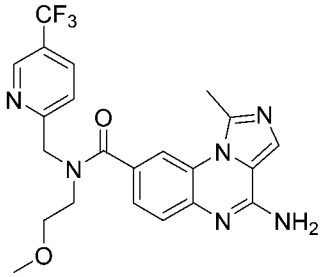
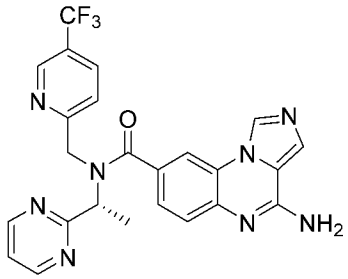
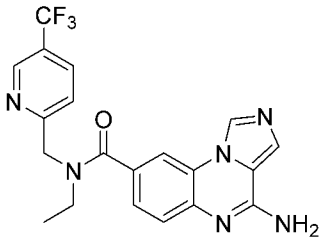
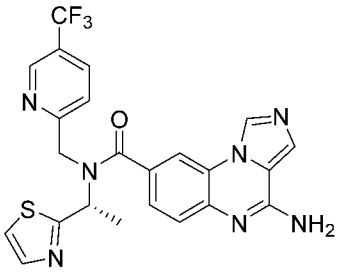
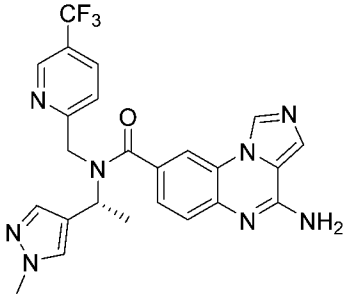
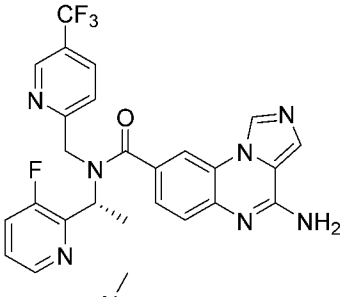
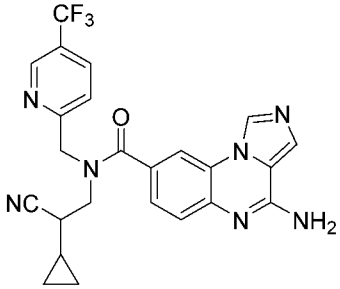
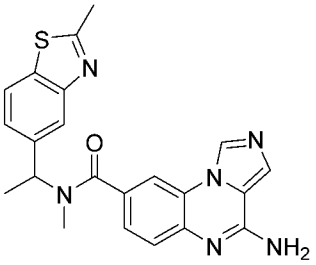
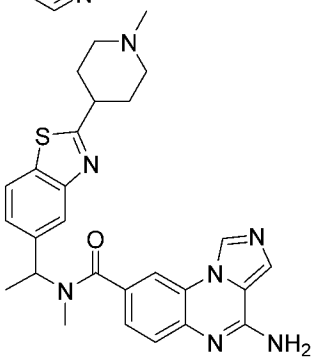
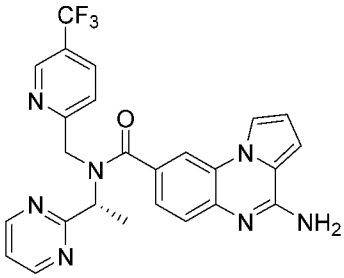
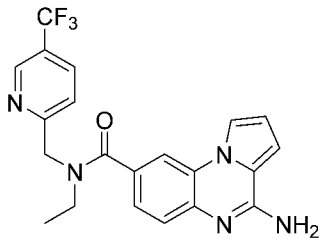
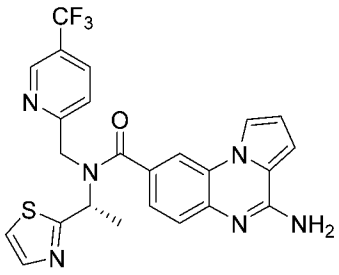
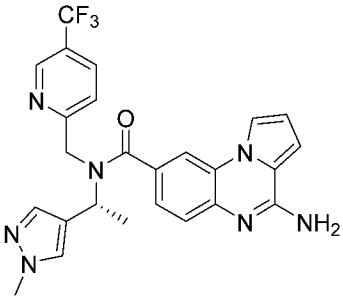
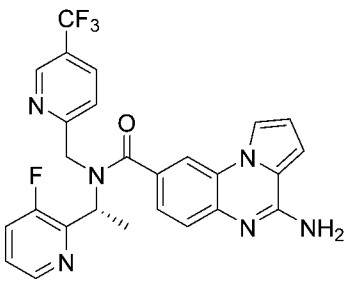
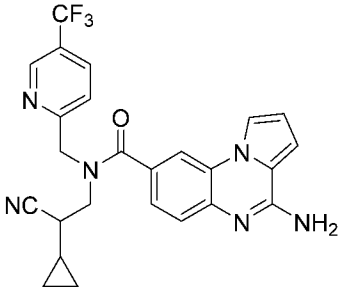
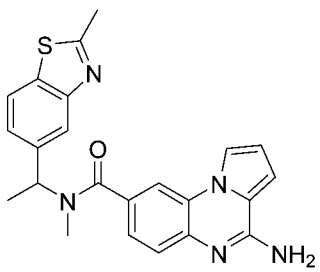
其中，每个 R_a 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氘甲基、三氟甲氧基、三氘甲氧基、环丙基、吡唑基、甲基取代的吡唑基、甲基取代的哌啶基、二甲氨基乙基和-SF_5；

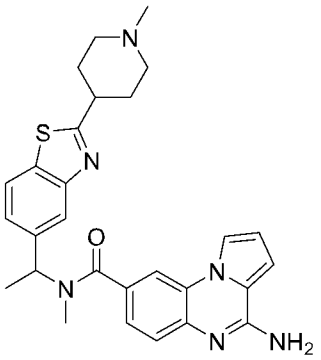
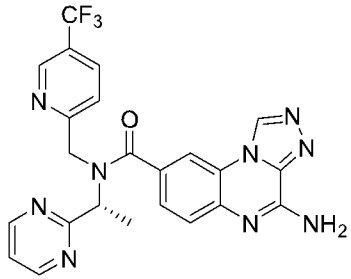
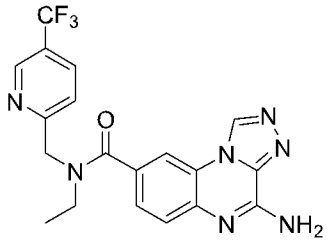
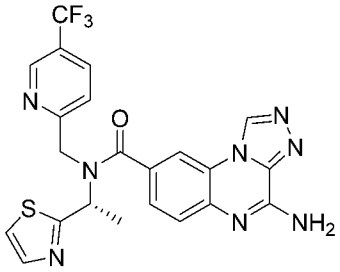
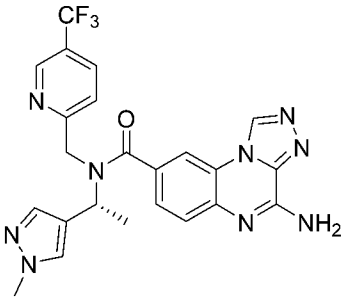
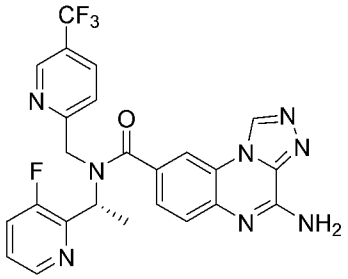
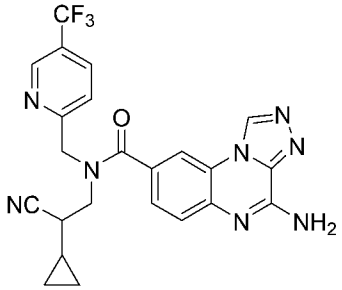
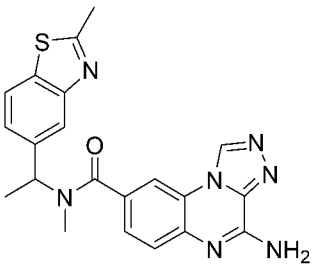
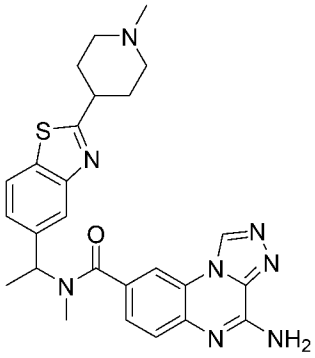
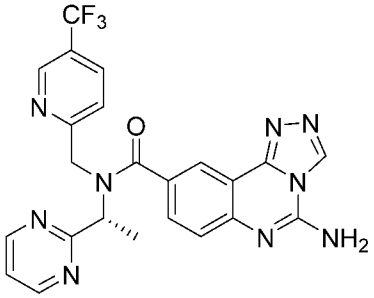
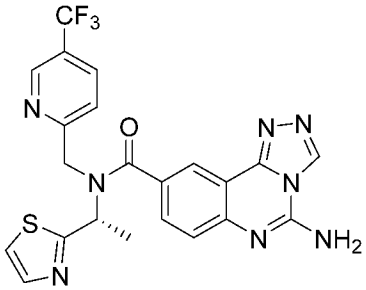
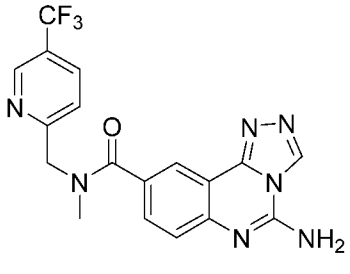
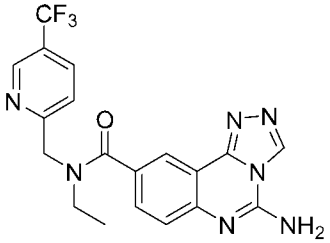
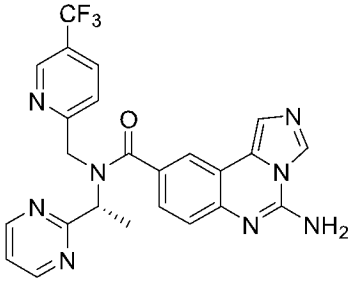
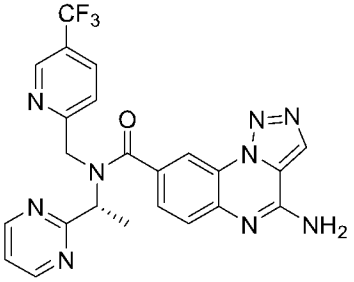
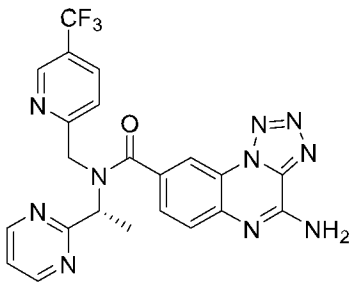
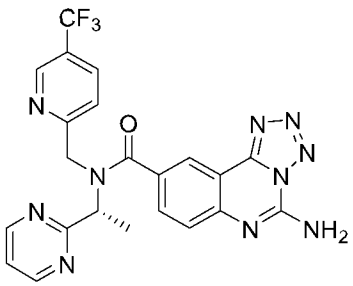
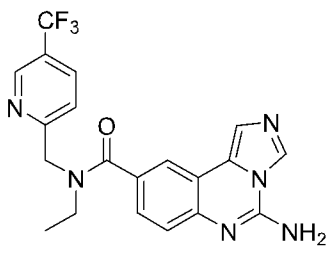
每个 R'各自独立地选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

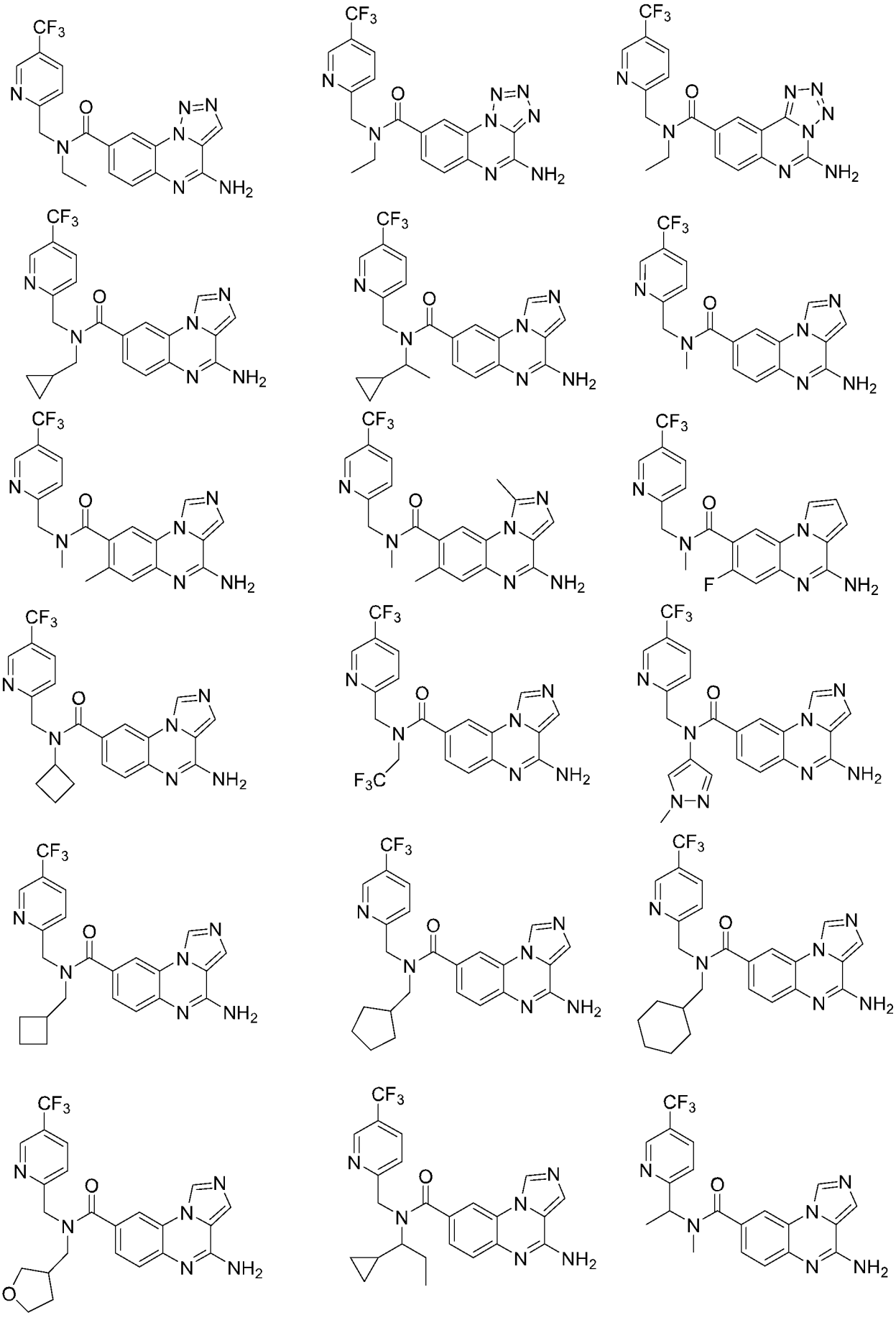
每个 R_7 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基；

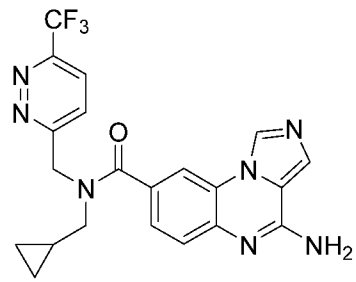
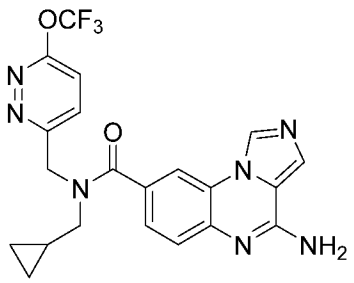
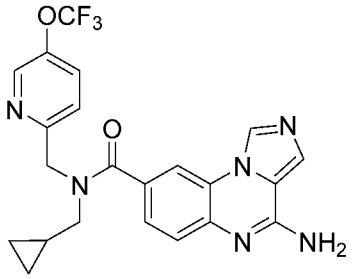
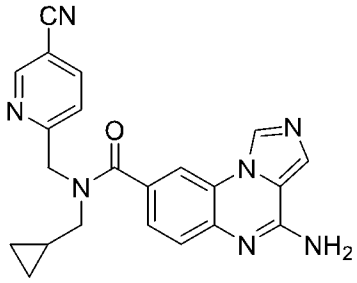
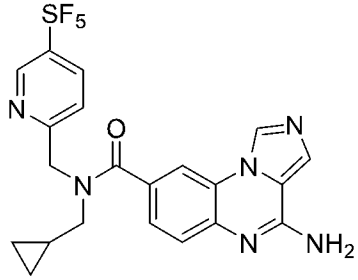
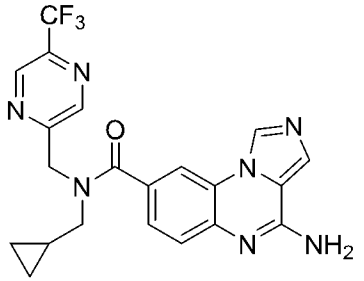
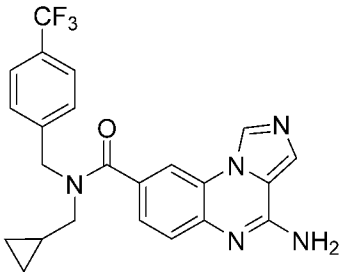
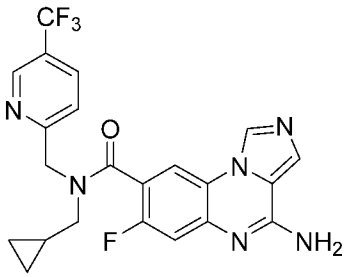
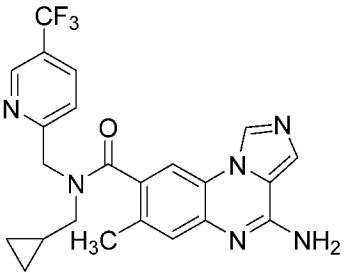
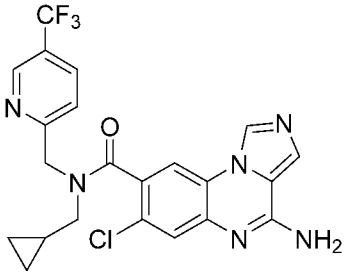
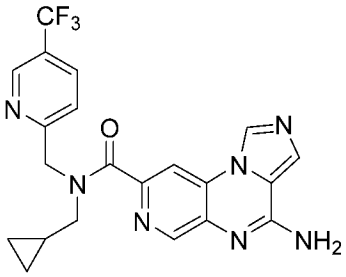
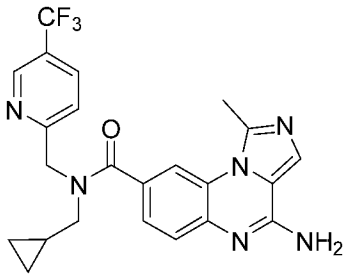
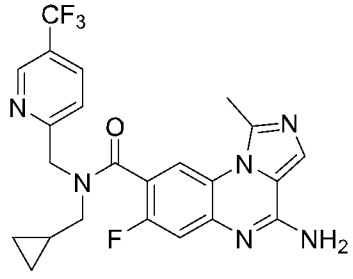
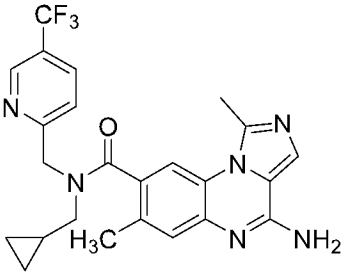
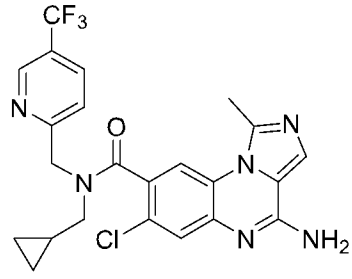
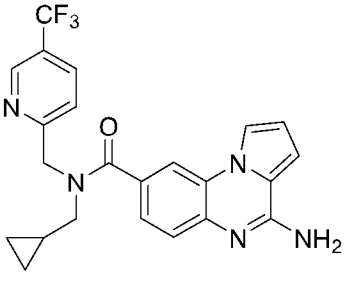
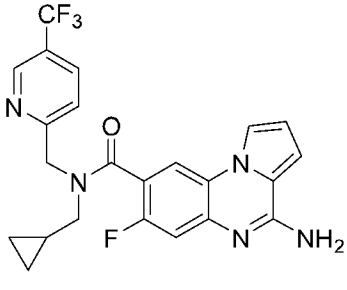
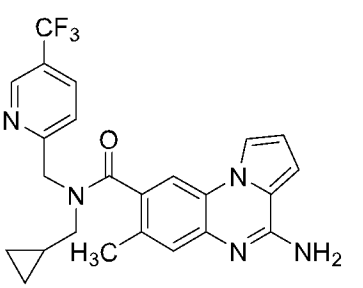
每个 R_8 各自独立地选自氢、氘、氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、三氘甲基和环丙基。

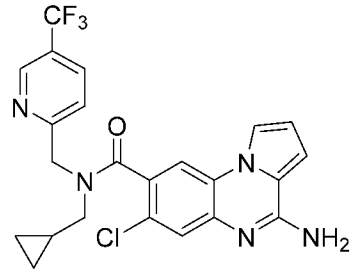
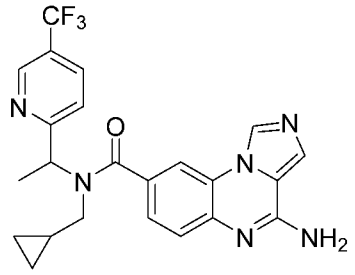
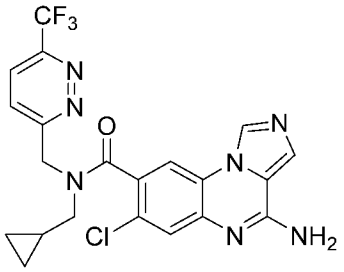
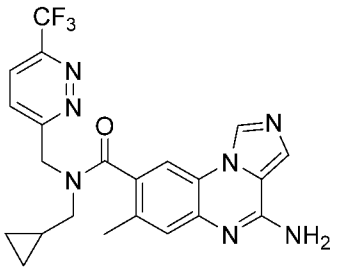
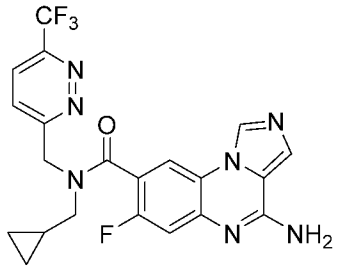
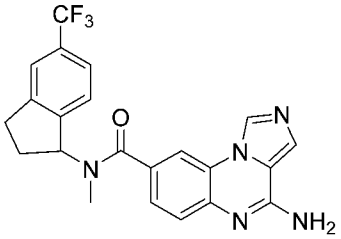
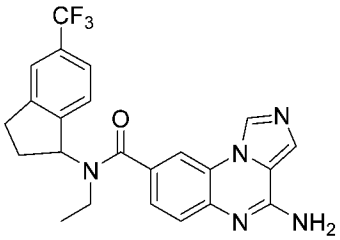
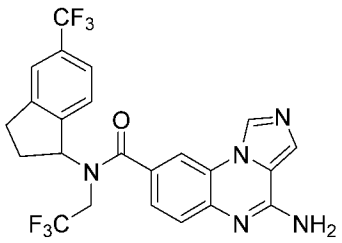
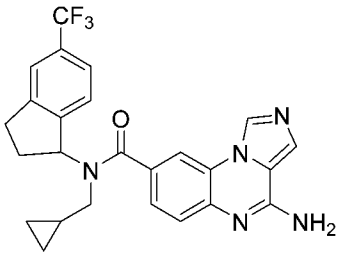
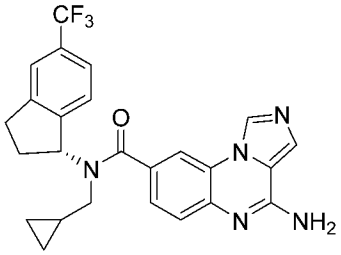
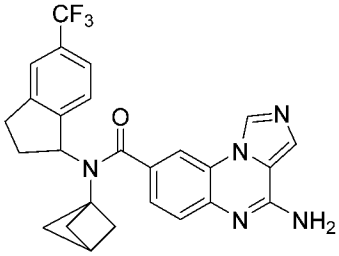
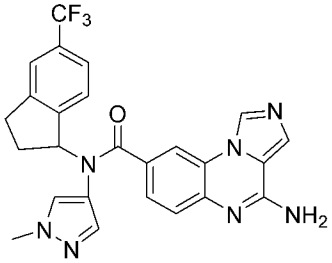
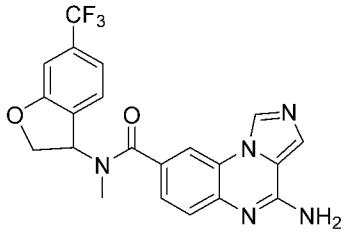
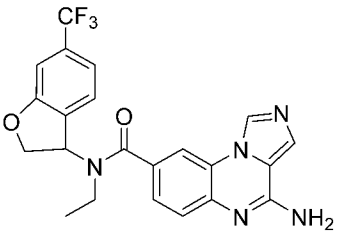
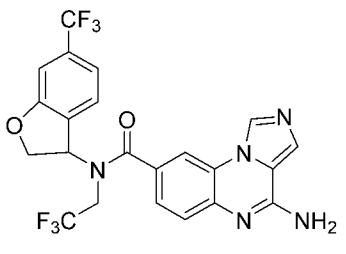
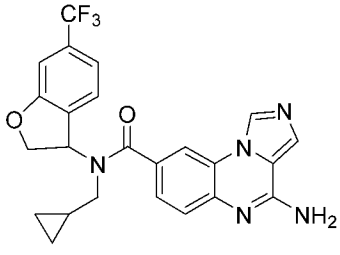
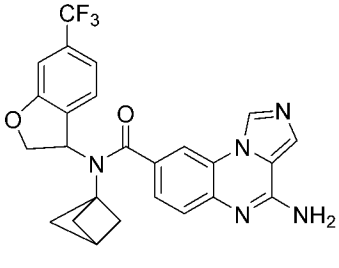
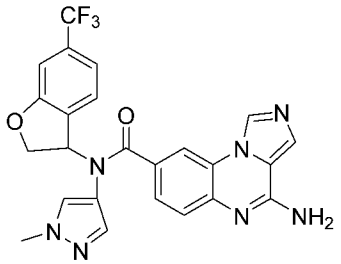
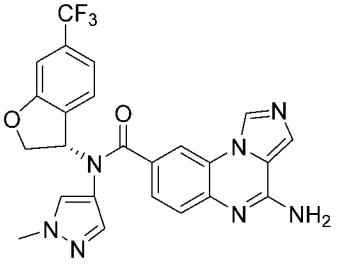
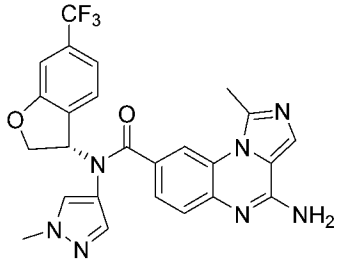
20. 根据权利要求 1-19 任一项所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，选自如下化合物：

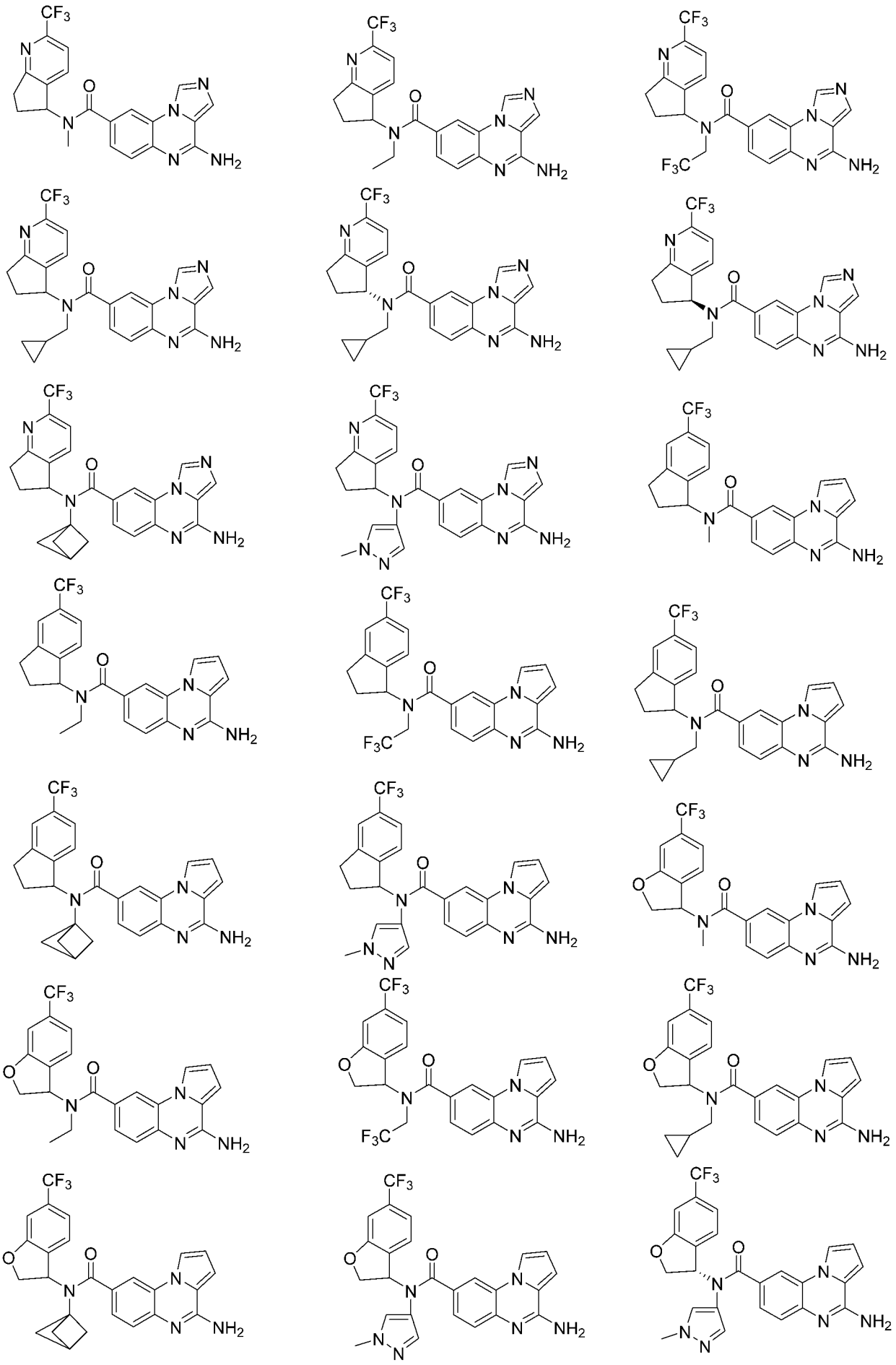



















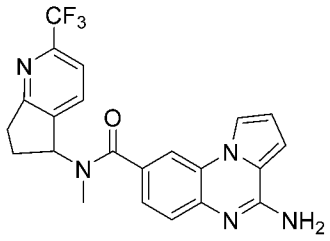
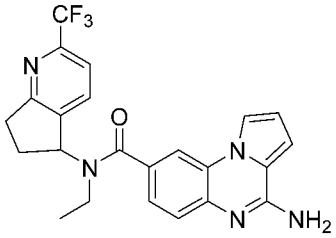
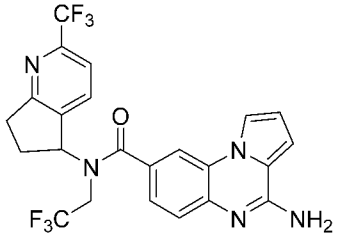
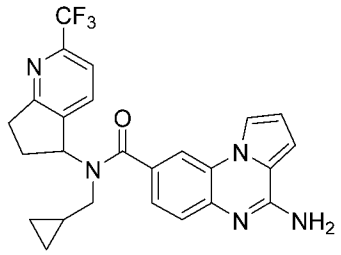
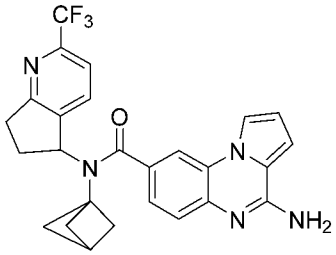
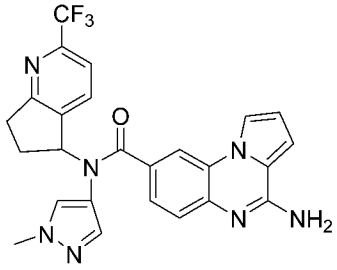
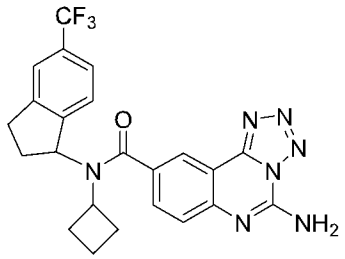
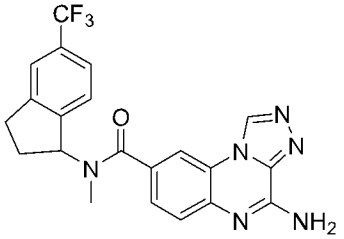
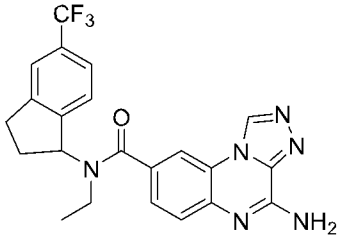
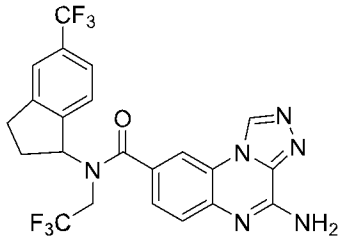
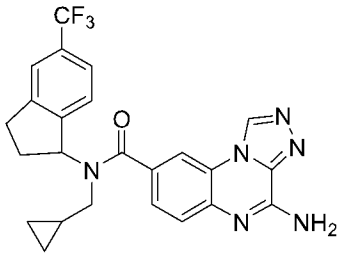
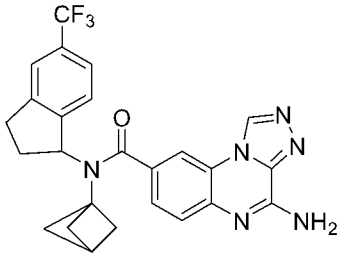
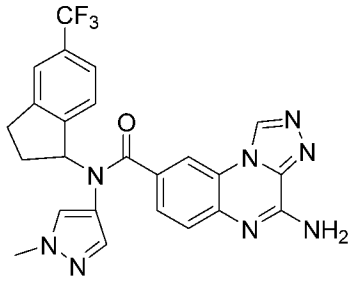
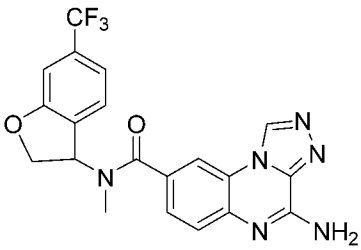
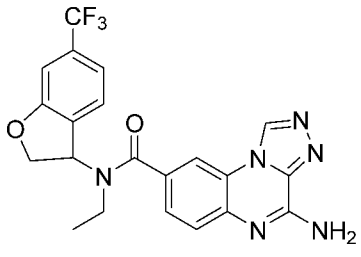
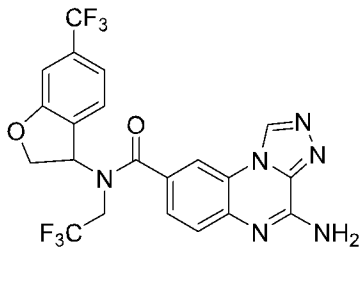
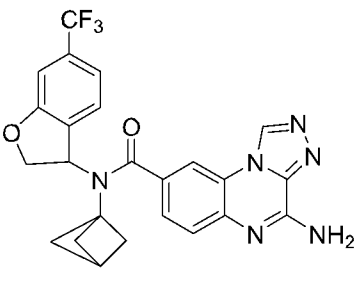



















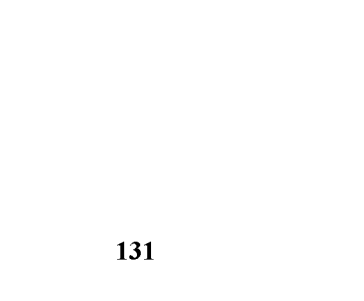


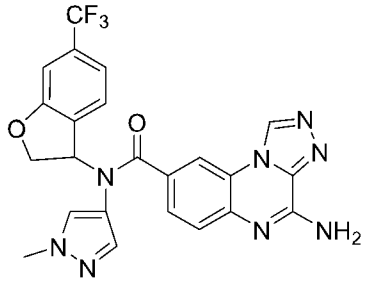
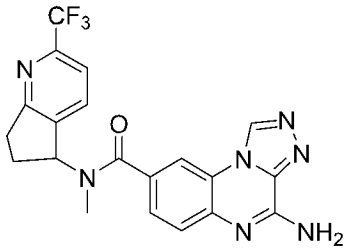
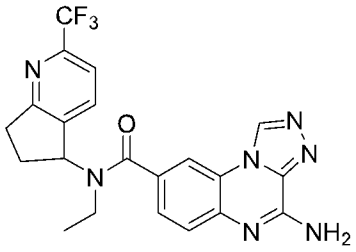
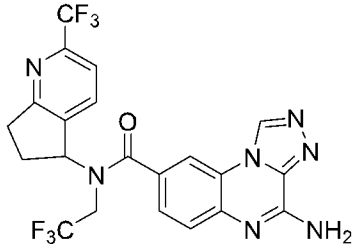
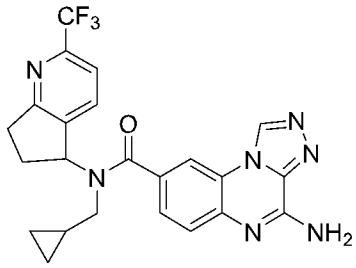
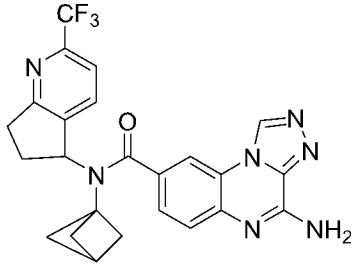
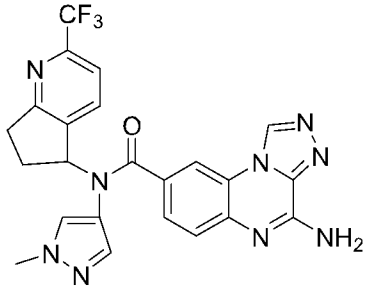
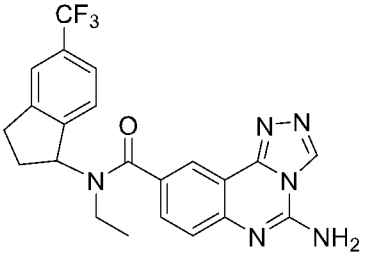
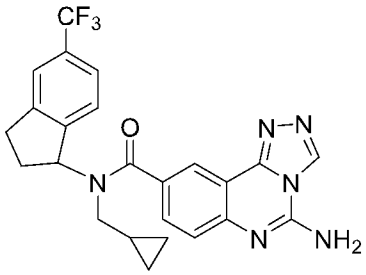
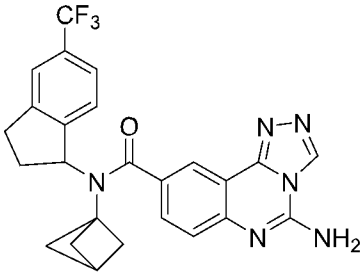
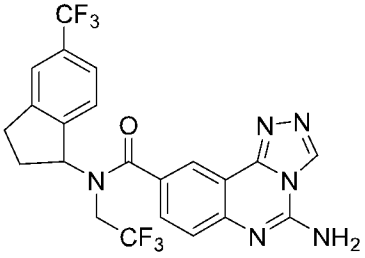
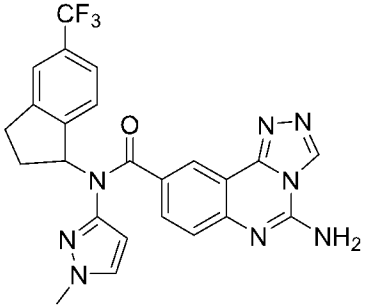
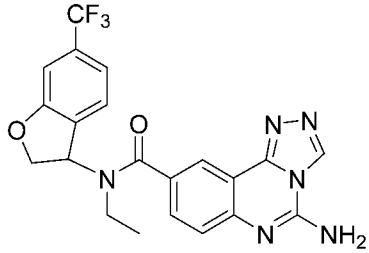
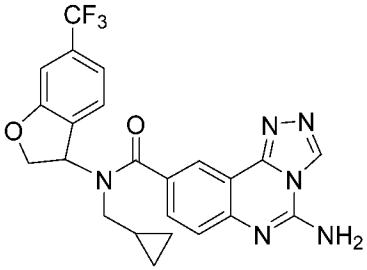
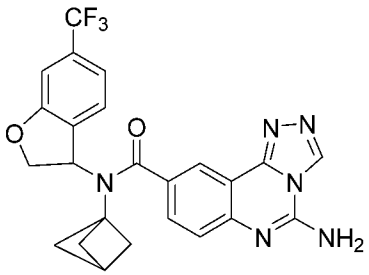
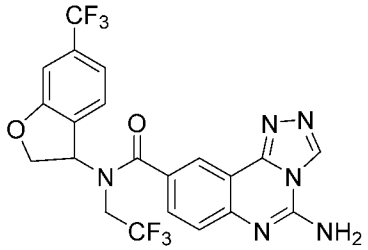
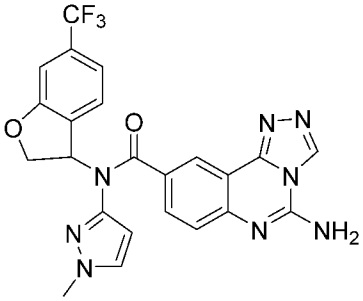



















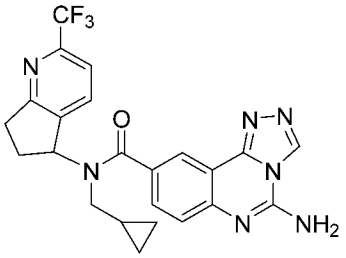
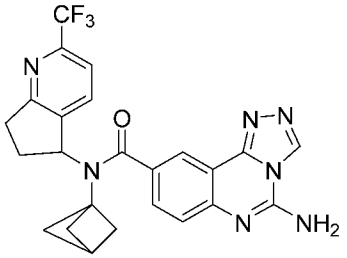
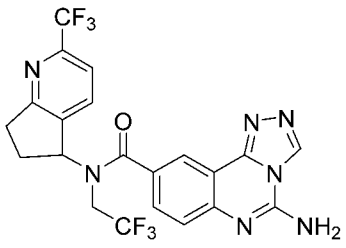
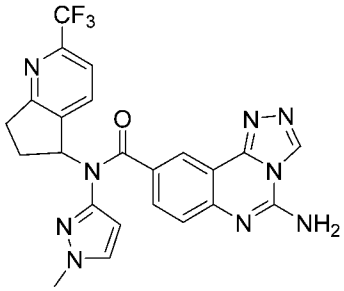
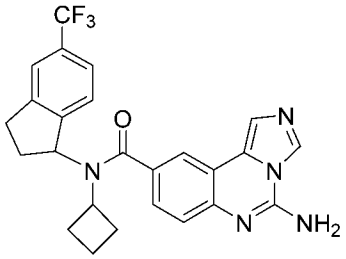
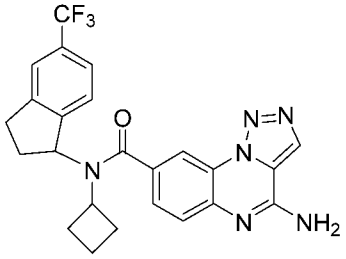
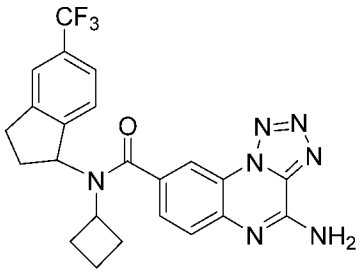
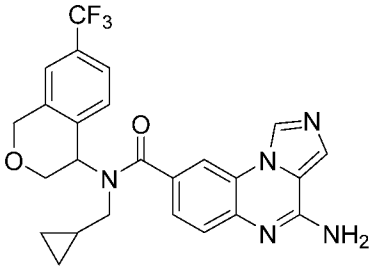
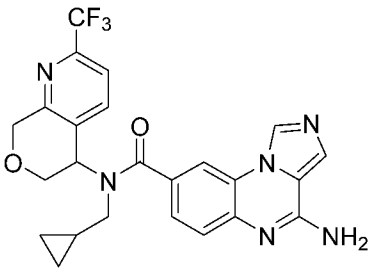
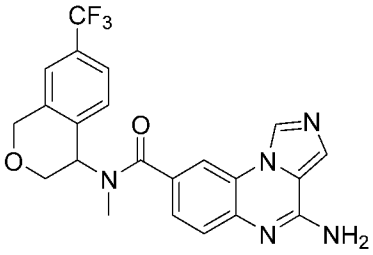
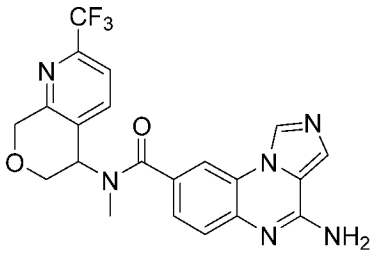
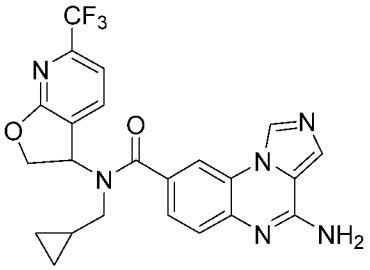
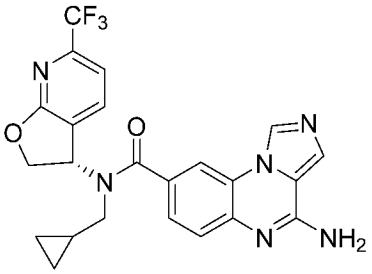
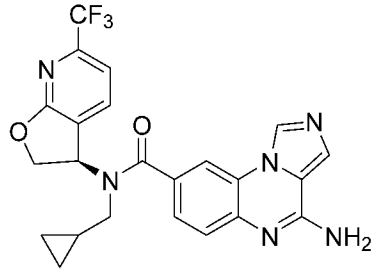
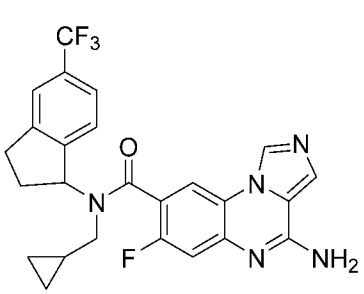





















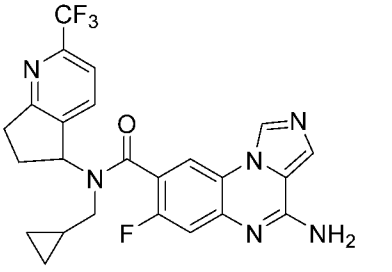
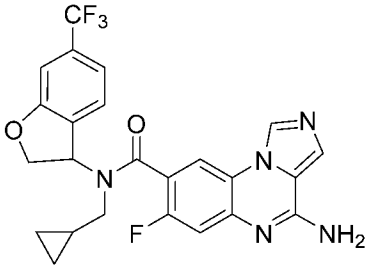


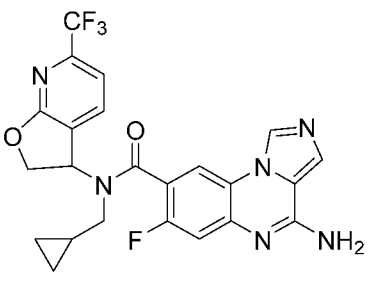


















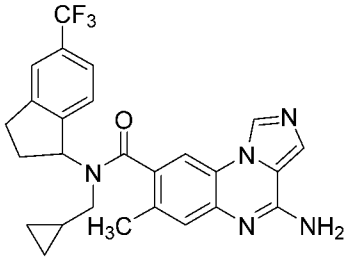
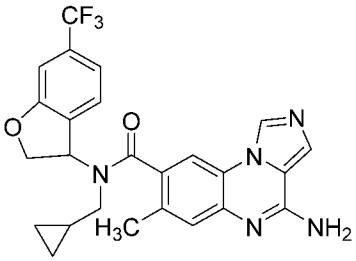
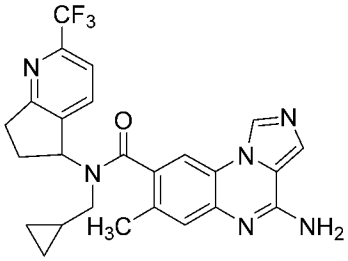
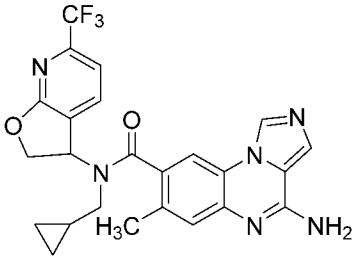
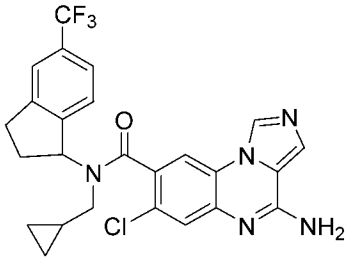
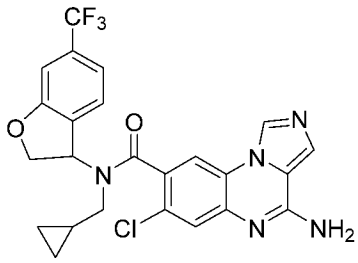
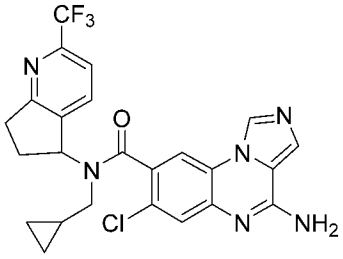
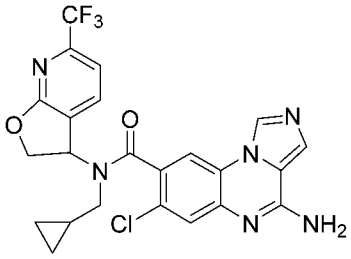
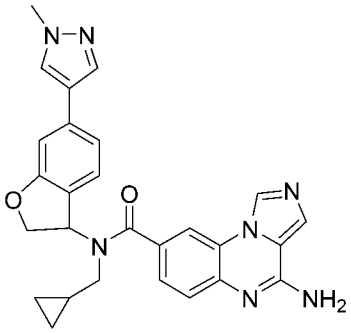
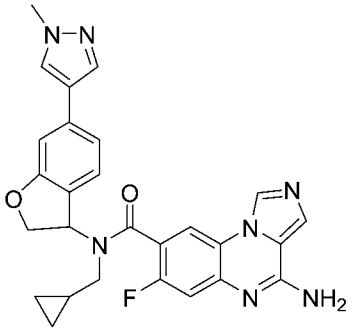
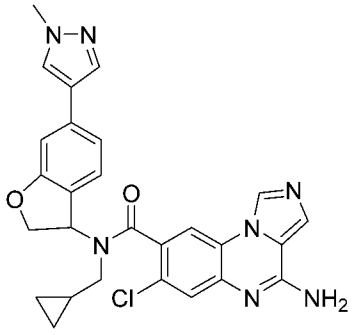
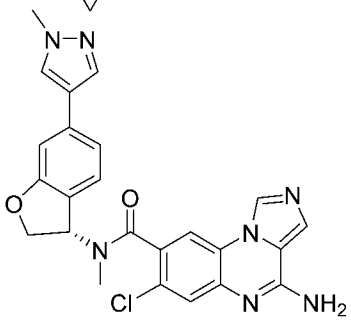
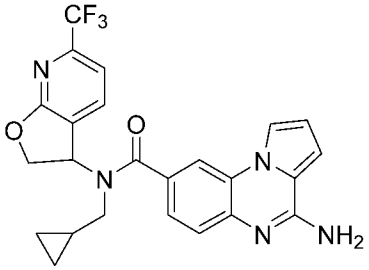
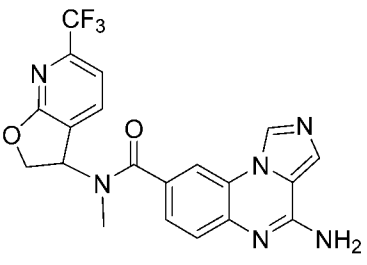
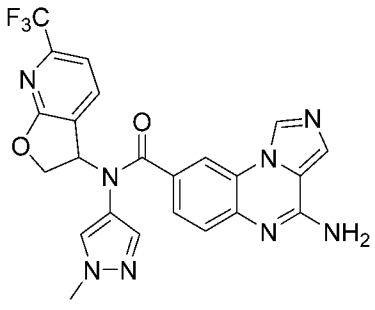
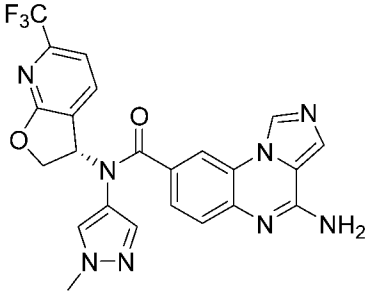
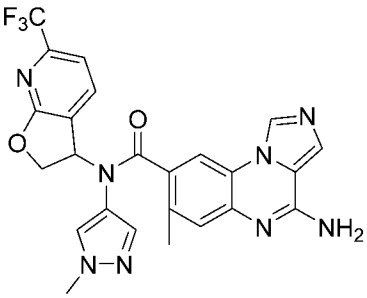
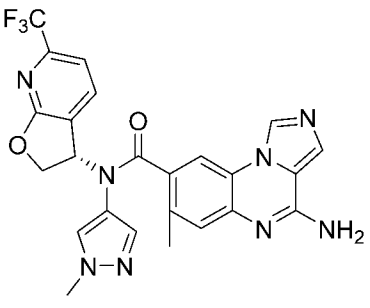


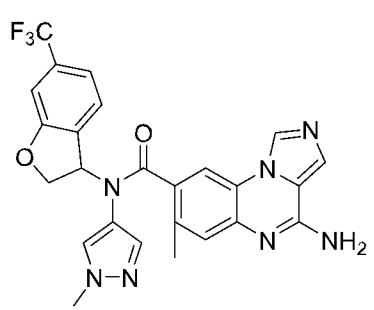
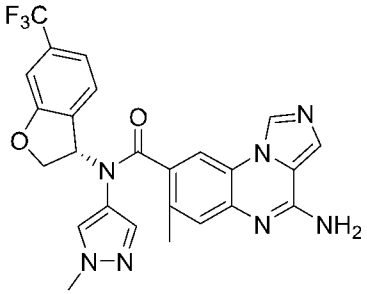
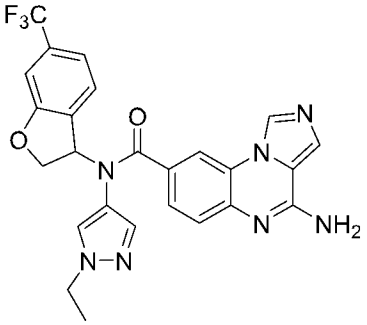
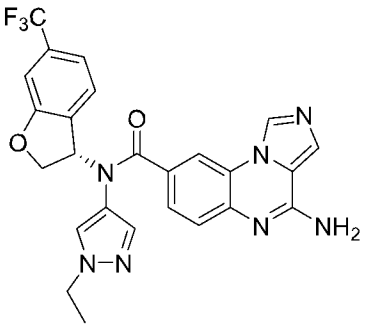
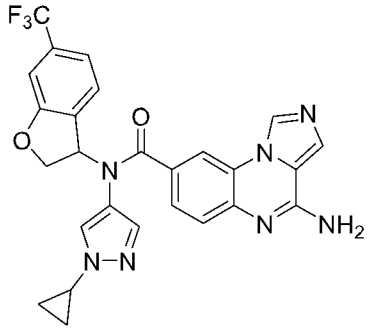
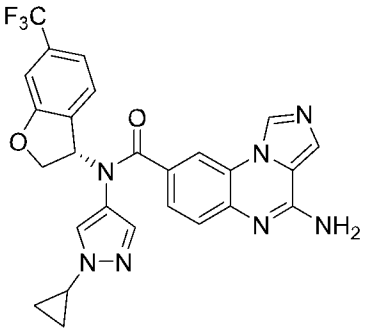
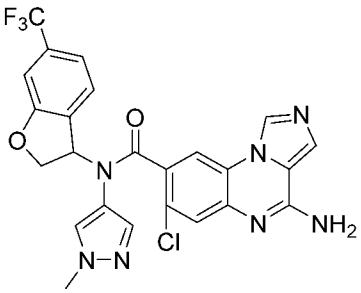
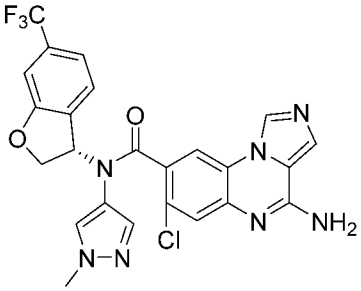
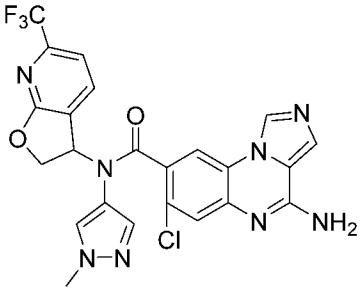
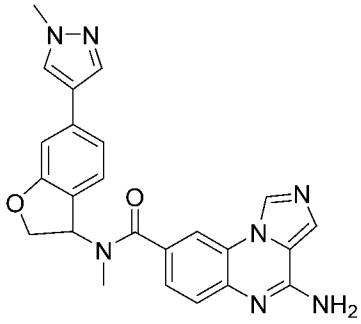
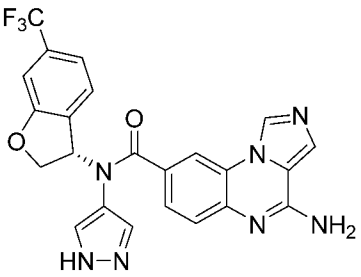
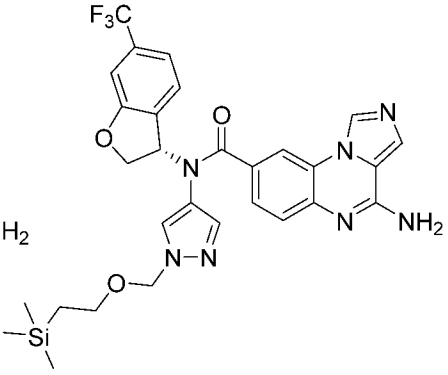
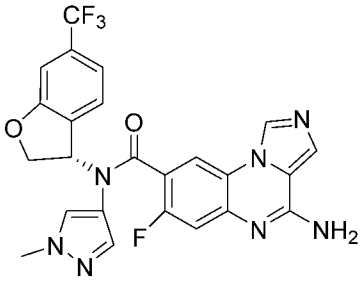
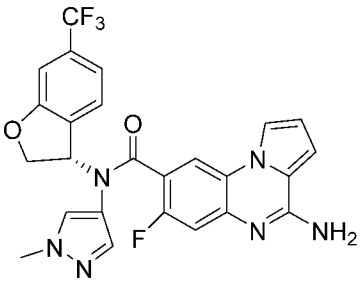
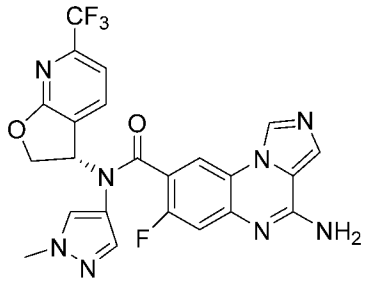


















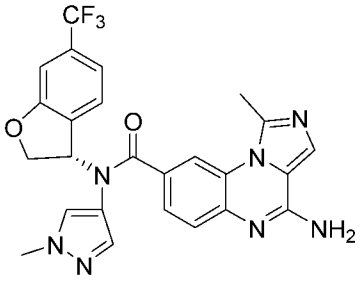
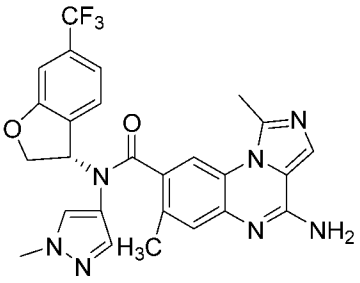
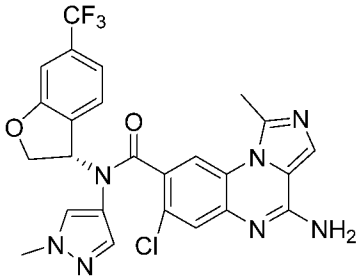
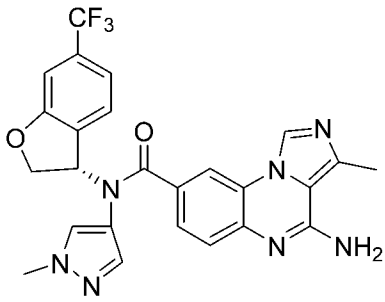
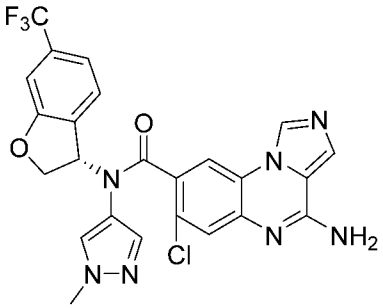
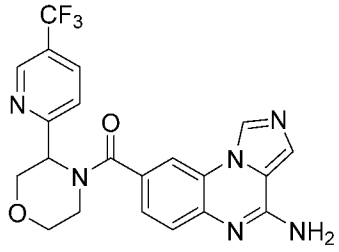
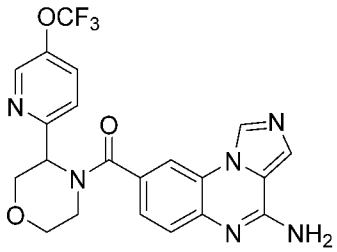
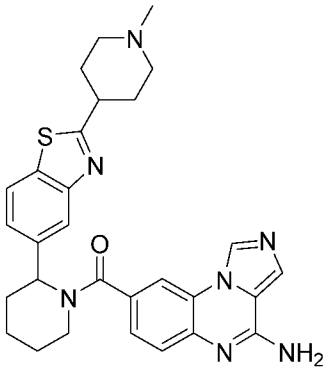
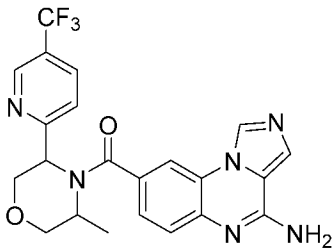
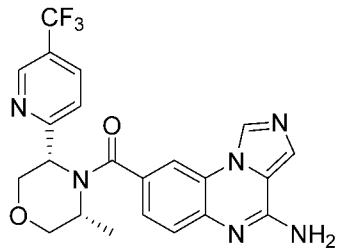
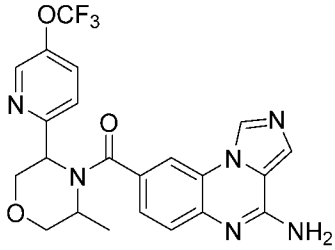
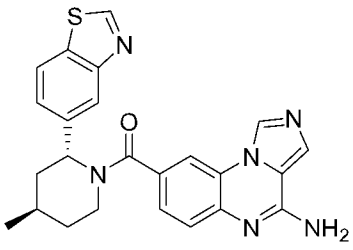
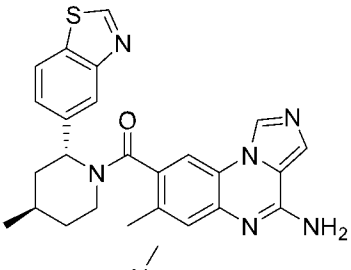
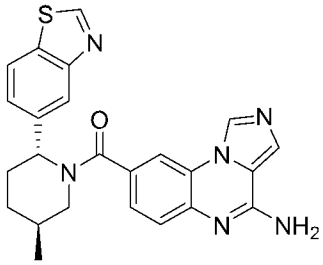
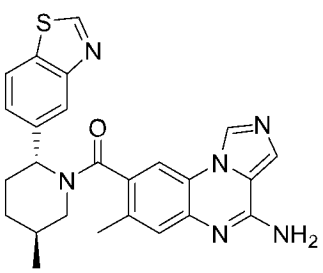
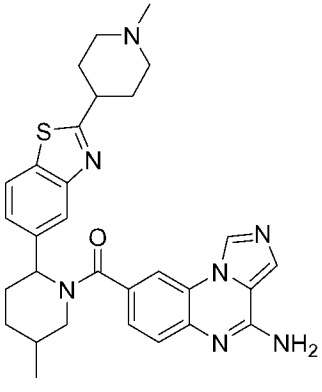
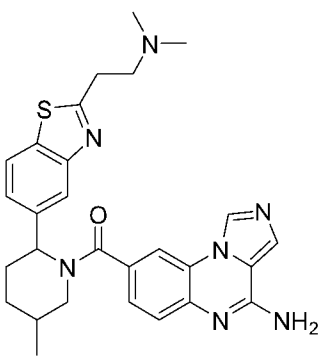
















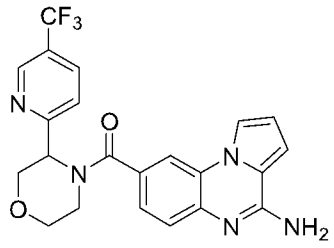
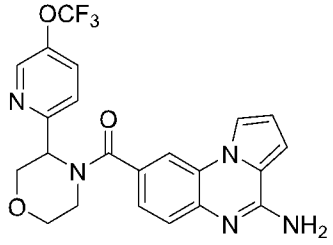
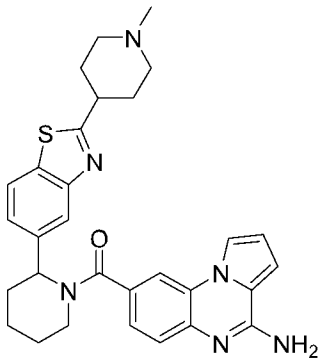
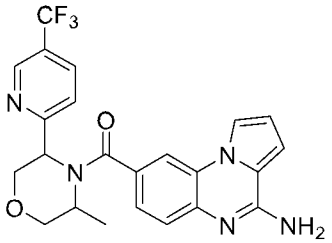
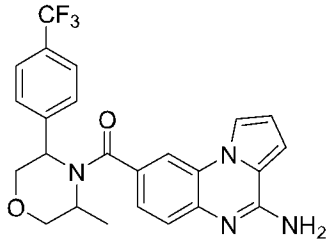
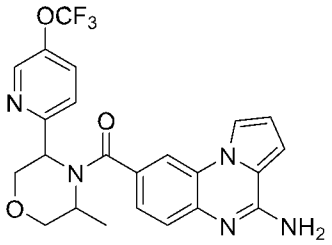
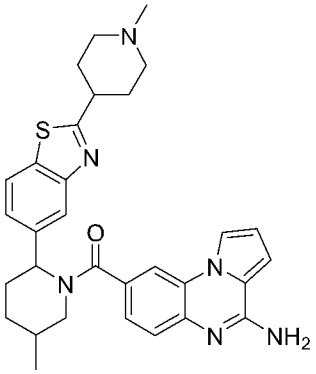
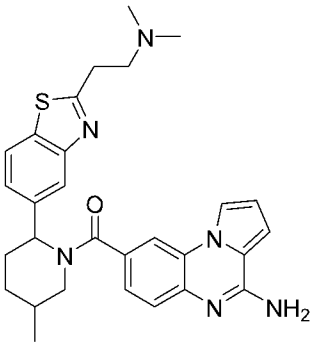
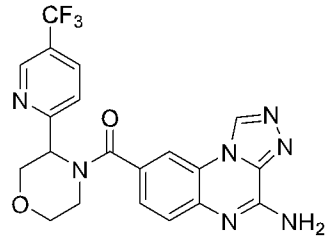
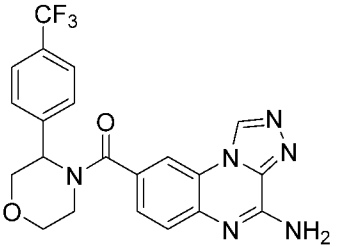
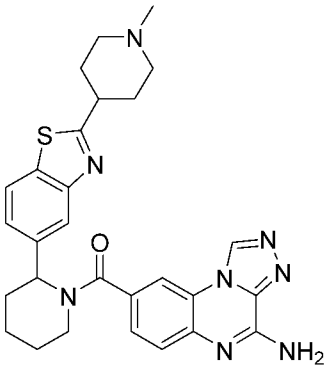
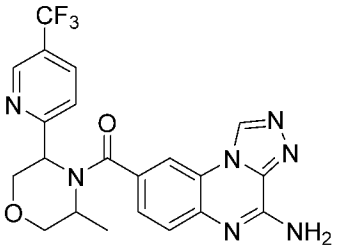
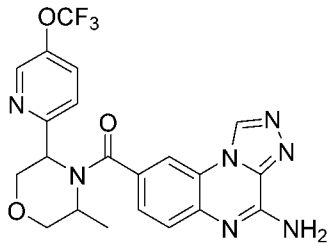
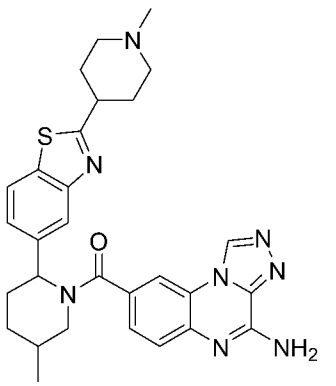
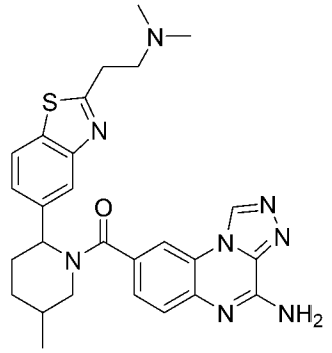



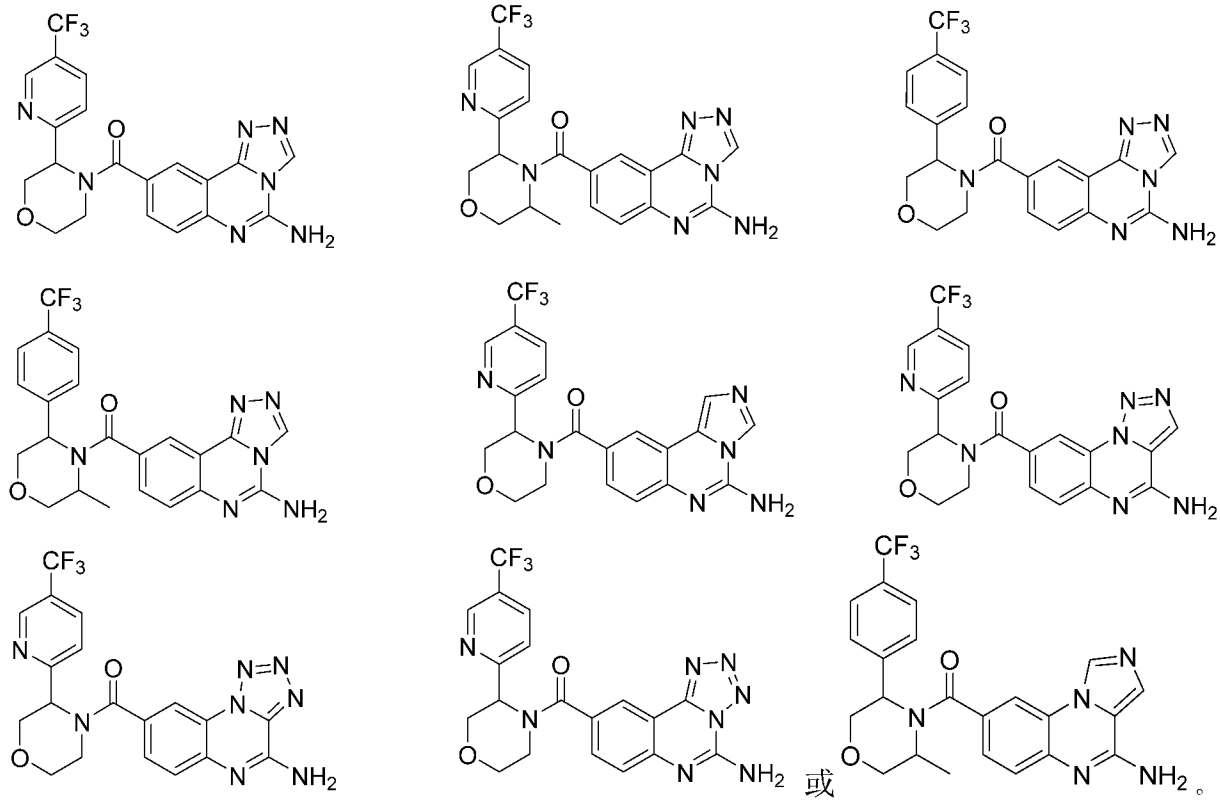




21. 一种药物组合物，其包括权利要求 1-20 任一项所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐及可药用的载体。

22. 权利要求 1-20 任一项所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐在制备治疗 MATP 相关肿瘤药物中的应用。

23. 根据权利要求 22 所述的应用，其特征在于，所述的肿瘤选自细胞瘤、淋巴瘤、白血病、骨瘤、恶性畸胎瘤、上皮内癌、腺瘤、纤维瘤、黑色素瘤、输卵管癌、膀胱癌、畸胎瘤、胚胎癌、绒毛膜癌、脂肪瘤、肝癌、胆管癌、肺癌、胃癌、血管瘤、胆囊癌、壶腹癌、恶性黑色素瘤、痣、发育不良痣、骨髓增生性疾病、霍奇金病、脊索瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、平滑肌瘤、错构瘤、间皮瘤、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、毒蛇瘤、肉芽肿、黄色瘤、变形性骨炎、室管膜瘤、神经鞘瘤、先天性肿瘤、脑膜瘤、胶质瘤、皮肤癌、头颈癌和肉瘤。

24. 根据权利要求 22 所述的应用，其特征在于，所述细胞瘤选自颗粒-卵泡膜细胞瘤、睾丸支持细胞瘤、生殖细胞瘤、肾母细胞瘤、精原细胞瘤、肝母细胞瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨母细胞瘤、巨细胞瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、多形胶质母细胞瘤、少突胶质细胞瘤、视网膜母细胞瘤、鳞状细胞癌、透明细胞癌、移行细胞癌、间质细胞癌和基底细胞癌；

所述淋巴瘤选自恶性淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤；

所述白血病选自急慢性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病和慢性淋巴细胞白血病；

所述骨瘤选自骨软骨瘤、良性软骨瘤、骨样骨瘤、软骨瘤样错构瘤、多发性骨髓瘤和颅骨瘤；

所述腺瘤选自纤维腺瘤、腺瘤样瘤、肝细胞腺瘤、支气管腺瘤、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、乳腺癌、胰腺癌、子宫内膜腺癌、前列腺癌、导管腺癌和大肠腺癌；

所述纤维瘤选自纤维瘤、软骨粘液纤维瘤、神经纤维瘤和脊髓神经纤维瘤；

所述骨髓增生性疾病选自多发性骨髓瘤和骨髓增生异常综合征；

所述肺癌选自支气管肺癌和肺泡癌；

所述肉瘤选自纤维肉瘤、葡萄状肉瘤、血管肉瘤、卡波西肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤和脑膜肉瘤。

25. 根据权利要求 1-20 任一项所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其用作 PRMT5 抑制剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/102507

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487/04(2006.01)i; A61K31/4353(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61K A61P

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

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

CNTXT; CNABS; DWPI; WPABS; USTXT; EPTXT; WOTXT; CNKI; ISI-WEB OF SCIENCE; STN: 和誉生物, 邓海兵, 刘昭敏, 杨飞, 喻红平, 陈椎, 徐耀昌, 三稠环, PRMT, 癌, 瘤, fuse?, tumor, tumour, cancer, 结构式(I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022132914 A1 (AMGEN INC.) 23 June 2022 (2022-06-23) description, paragraphs 63-82 and 184-187, and page 122	1-9, 21-25
X	US 2020039984 A1 (DONGWHA PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 06 February 2020 (2020-02-06) claims 1-11, and description, paragraphs 861-864	1-7, 21-25
X	US 2004192698 A1 (PFIZER INC.) 30 September 2004 (2004-09-30) claims 1-14, and description, paragraph 245	1-7, 21-25
X	LI, Bei et al. "Hit-to-Lead Optimization and Kinase Selectivity of Imidazo[1,2-α]quinoxalin-4-amine Derived JNK1 Inhibitors" *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* Vol. 23, No. 18, 08 July 2013 (2013-07-08), page 5219, tables 3 and 4, and page 5221, figure 3	1-7, 21, 25
X	SHYLAJA Ramanathan et al. "Atom Based 3D-QSAR, Molecular Docking and Density Functional Theory Approaches to Identify Novel JNK-1 Inhibitor" *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening,* Vol. 19, No. 9, 31 December 2016 (2016-12-31), page 777	1-7, 21, 25

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 August 2023	**30 September 2023**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE. "RN: 2636024-19-4" *REGISTRY*, 21 April 2021 (2021-04-21),	1-7, 25
X	CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE. "RN: 1350018-39-1" *REGISTRY*, 07 December 2011 (2011-12-07),	1-7, 25
X	US 6235740 B1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 22 May 2001 (2001-05-22) claims 1-41, and description, embodiment 457	1-25
X	CN 110621333 A (UNILEVER N.V.) 27 December 2019 (2019-12-27) description, figure 3	1-7, 21, 25
PX	CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE. "RN: 2870614-22-3" *REGISTRY*, 16 December 2022 (2022-12-16),	1-7, 25
A	WO 2022115377 A1 (AMGEN INC.) 02 June 2022 (2022-06-02) entire document	1-25
A	CN 102388044 A (KALYPSYS, INC. et al.) 21 March 2012 (2012-03-21) entire document	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/102507

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2022132914 A1	23 June 2022	AR 124369 A1	22 March 2023
		US 2022194955 A1	23 June 2022
		TW 202233183 A	01 September 2022
US 2020039984 A1	06 February 2020	KR 20180089298 A	08 August 2018
		KR 102070265 B1	28 January 2020
		WO 2018139876 A1	02 August 2018
		US 11028090 B2	08 June 2021
US 2004192698 A1	30 September 2004	JP 2006521343 A	21 September 2006
		EP 1613629 A1	11 January 2006
		WO 2004085439 A1	07 October 2004
		US 7202245 B2	10 April 2007
		BR PI0407926 A	21 February 2006
		MX PA05010293 A	17 November 2005
US 6235740 B1	22 May 2001	WO 9909845 A1	04 March 1999
		AU 8681798 A	16 March 1999
		ZA 9807649 A	26 April 2000
CN 110621333 A	27 December 2019	US 2020063139 A1	27 February 2020
		PH 12019502388 A1	13 July 2020
		ZA 201906964 B	27 January 2021
		EP 3621636 A1	18 March 2020
		EP 3621636 B1	13 October 2021
		WO 2018206409 A1	15 November 2018
		BR 112019022550 A2	19 May 2020
		MX 2019013257 A	13 January 2020
		VN 70498 A	25 June 2020
		IN 201927043747 A	02 October 2020
		MX 389585 B	25 January 2022
WO 2022115377 A1	02 June 2022	None	
CN 102388044 A	21 March 2012	CA 2735369 A1	18 March 2010
		WO 2010030785 A2	18 March 2010
		WO 2010030785 A3	01 July 2010
		US 2012065187 A1	15 March 2012
		RU 2011113419 A	20 October 2012
		JP 2012502067 A	26 January 2012
		TW 201024297 A	01 July 2010
		EP 2324029 A2	25 May 2011
		EP 2324029 A4	14 September 2011
		AU 2009291719 A1	18 March 2010
		KR 20110095857 A	25 August 2011
		MX 2011002264 A	23 May 2011
		US 2010120741 A1	13 May 2010
		US 2011257137 A1	20 October 2011
		IN 201102147 P1	31 August 2016

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/102507

A. 主题的分类

C07D487/04(2006.01)i; A61K31/4353(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNTXT;CNABS;DWPI;WPABS;USTXT;EPTXT;WOTXT;CNKI;ISI-WEB OF SCIENCE;STN: 和誉生物, 邓海兵, 刘昭敏, 杨飞, 喻红平, 陈椎, 徐耀昌, 三稠环, PRMT, 癌, 瘤, fuse?, tumor, tumour, cancer, 结构式(I)

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2022132914 A1 (AMGEN INC) 2022年6月23日 (2022-06-23) 说明书第63-82,184-187段,说明书第122页	1-9,21-25
X	US 2020039984 A1 (DONG WHA PHARM CO LTD 等) 2020年2月6日 (2020-02-06) 权利要求1-11,说明书第861-864段	1-7,21-25
X	US 2004192698 A1 (PFIZER INC) 2004年9月30日 (2004-09-30) 权利要求1-14,说明书第245段	1-7,21-25
X	LI Bei 等. "Hit-to-Lead Optimization and Kinase Selectivity of Imidazo[1,2-α]quinoxalin-4-amine Derived JNK1 Inhibitors" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第23卷, 第18期, 2013年7月8日 (2013-07-08), 第5219页Table 3,4,第5221页Figure 3	1-7,21,25
X	SHYLAJA Ramanathan 等. "Atom Based 3D-QSAR, Molecular Docking and Density Functional Theory Approaches to Identify Novel JNK-1 Inhibitor" Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 第19卷, 第9期, 2016年12月31日 (2016-12-31), 第777页	1-7,21,25

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"D" 申请人在国际申请中引证的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年8月25日	2023年9月30日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 杨莹 电话号码 (+86) 0512-88996934

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE. "RN: 2636024-19-4" REGISTRY, 2021年4月21日 (2021 - 04 - 21),	1-7,25
X	CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE. "RN: 1350018-39-1" REGISTRY, 2011年12月7日 (2011 - 12 - 07),	1-7,25
X	US 6235740 B1 (BRISTOL MYERS SQUIBB CO) 2001年5月22日 (2001 - 05 - 22) 权利要求1-41,说明书实施例457	1-25
X	CN 110621333 A (荷兰联合利华有限公司) 2019年12月27日 (2019 - 12 - 27) 说明书附图图3	1-7,21,25
PX	CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE. "RN: 2870614-22-3" REGISTRY, 2022年12月16日 (2022 - 12 - 16),	1-7,25
A	WO 2022115377 A1 (AMGEN INC) 2022年6月2日 (2022 - 06 - 02) 全文	1-25
A	CN 102388044 A (凯利普西斯公司 等) 2012年3月21日 (2012 - 03 - 21) 全文	1-25

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/102507

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2022132914	A1	2022年6月23日	AR	124369	A1	2023年3月22日
				US	2022194955	A1	2022年6月23日
				TW	202233183	A	2022年9月1日
US	2020039984	A1	2020年2月6日	KR	20180089298	A	2018年8月8日
				KR	102070265	B1	2020年1月28日
				WO	2018139876	A1	2018年8月2日
				US	11028090	B2	2021年6月8日
US	2004192698	A1	2004年9月30日	JP	2006521343	A	2006年9月21日
				EP	1613629	A1	2006年1月11日
				WO	2004085439	A1	2004年10月7日
				US	7202245	B2	2007年4月10日
				BR	PI0407926	A	2006年2月21日
				MX	PA05010293	A	2005年11月17日
US	6235740	B1	2001年5月22日	WO	9909845	A1	1999年3月4日
				AU	8681798	A	1999年3月16日
				ZA	9807649	A	2000年4月26日
CN	110621333	A	2019年12月27日	US	2020063139	A1	2020年2月27日
				PH	12019502388	A1	2020年7月13日
				ZA	201906964	B	2021年1月27日
				EP	3621636	A1	2020年3月18日
				EP	3621636	B1	2021年10月13日
				WO	2018206409	A1	2018年11月15日
				BR	112019022550	A2	2020年5月19日
				MX	2019013257	A	2020年1月13日
				VN	70498	A	2020年6月25日
				IN	201927043747	A	2020年10月2日
				MX	389585	B	2022年1月25日
WO	2022115377	A1	2022年6月2日		无		
CN	102388044	A	2012年3月21日	CA	2735369	A1	2010年3月18日
				WO	2010030785	A2	2010年3月18日
				WO	2010030785	A3	2010年7月1日
				US	2012065187	A1	2012年3月15日
				RU	2011113419	A	2012年10月20日
				JP	2012502067	A	2012年1月26日
				TW	201024297	A	2010年7月1日
				EP	2324029	A2	2011年5月25日
				EP	2324029	A4	2011年9月14日
				AU	2009291719	A1	2010年3月18日
				KR	20110095857	A	2011年8月25日
				MX	2011002264	A	2011年5月23日
				US	2010120741	A1	2010年5月13日
				US	2011257137	A1	2011年10月20日
				IN	201102147	P1	2016年8月31日